

# 急性肝不全を来した AIH-PBC オーバーラップ症候群の一例

消化器内科 中辻 正人, 田中 淳也, 杉本 英光  
鍋島 紀滋  
内科 守上 佳樹, 水野 雅博  
京都大学医学部附属病院研修医 勝山 祐輔

自己免疫性肝炎 (AIH) と原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の両方を併存した AIH-PBC オーバーラップ症候群により, 急性肝不全を来した症例を経験した. 症例は49歳女性. 微熱, 倦怠感, 掻痒感, 尿色変化を自覚し, 近医を受診. 採血にて黄疸, 肝胆道系逸脱酵素の著明な上昇を認め, 当院入院. 採血上, 急性肝不全の病態であった. AIH-PBC オーバーラップ症候群が疑われ, ステロイド, ウルソデオキシコール酸を投与したところ, 肝不全は劇的に改善した.

keywords: 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, 急性肝不全

## 1. 緒言

自己免疫性肝炎 (AIH) と原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の両方を併存した病態を, AIH-PBC オーバーラップ症候群と言う. 通常, この病態は急性肝不全を来すことは少ない. 当症例では, PBC をベースとして, AIH を合併することにより急性増悪し, 肝移植を考慮に入れるほどの急性肝不全を来したが, ステロイド, ウルソデオキシコール酸投与により肝不全は劇的に改善した. 重症化を来した AIH-PBC オーバーラップ症候群であり, 貴重な症例と考えられたため, 若干の文献的考察を加え報告する.

## 2. 症例

患者: 49歳, 女性.

主訴: 発熱, 倦怠感, 掻痒感, 尿色変化.

既往歴: 特記事項なし.

嗜好歴: 飲酒歴は機会飲酒, 喫煙歴なし.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 微熱, 倦怠感, 掻痒感, 尿色変化を自覚し, 2013年8月に近医を受診したところ, 採血にて黄疸, 肝胆道系逸脱酵素の著明な上昇を認め, 8月17日当院紹介受診となった.

入院時現症: 身長158cm, 体重51kg, 血圧106/52mmHg, 体温37.0°C, 脈拍72回/分, 意識清明, 皮膚, 眼球結膜高度黄染あり. 手掌紅斑, クモ状血管腫認めず. 腹部は平坦, 軟, 肝を正中線上で3横指触知した. 羽ばたき振戦なし. 臨床検査成績 (表1, 2): AST, ALT, ALP,

表1. 入院時臨床検査成績

TP	7.5	g/dL
アルブミン	3.0	g/dL
LDH	372	IU/L
AST(GOT)	1,233	IU/L
ALT(GPT)	1,224	IU/L
ALP	539	IU/L
γ-GTP	138	IU/L
T-BIL	10.3	mg/dL
D-BIL	7.6	mg/dL
アミラーゼ	83	IU/L
BUN	4.2	mg/dL
クレアチニン	0.43	mg/dL
総コレステロール	111	mg/dL
CRP (定量)	0.20	mg/dL
血糖	145	mg/dL
アンモニア	82	μg/dL
白血球数	62.7×10 <sup>2</sup>	/μL
血色素量	12.1	g/dL
ヘマトクリット	34.1	%
血小板数	13.4×10 <sup>4</sup>	/μL
好中球	59.4	%
好塩基球	0.5	%
好酸球	0.5	%
単球	12.8	%
PT 活性値	29.2	%
INR	1.62	

表 2. 血清検査, ウィルスマーカー

IgG	2,534	mg/dL
IgA	363	mg/dL
IgM	393	mg/dL
抗核抗体 (ANA)	160	倍
抗ミトコンドリア M2抗体	183	倍
TTT	11.4	Mc.U
ZTT	27.8	Kn.U
IgM-HA 抗体	(-)	
HBs 抗原	(-)	
IgM-HBc 抗体	(-)	
HCV 抗体	(-)	
HCV-RNA	(-)	
EBV-EBNA	判定不可	
EB-EA-DR-IgA	(-)	
EB-EA-DR-IgG	判定不可	
CMV IgG 抗体	(+)	
CMV IgM 抗体	(-)	

$\gamma$ -GTP など肝胆道系酵素の著明な上昇に加え、直接型優位の黄疸, PT 活性の高度低下を認めた。A 型肝炎, B 型肝炎, C 型肝炎マーカーはいずれも陰性。サイトメガロウィルスは既感染パターン。EB ウィルスについても原因とは考えられなかった。IgG, IgM の上昇に加え、抗核抗体, 抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性であった。

腹部造影 CT 検査 (図 1): 脾腫あり。総胆管, 肝内胆管の拡張は認めず。

臨床経過 (図 2): 臨床検査所見より、ウィルス性肝炎は否定的であり、IgG, IgM, 抗核抗体, 抗ミトコンドリア M2 抗体が高値であったため、自己免疫性の機序による肝障害が疑わ

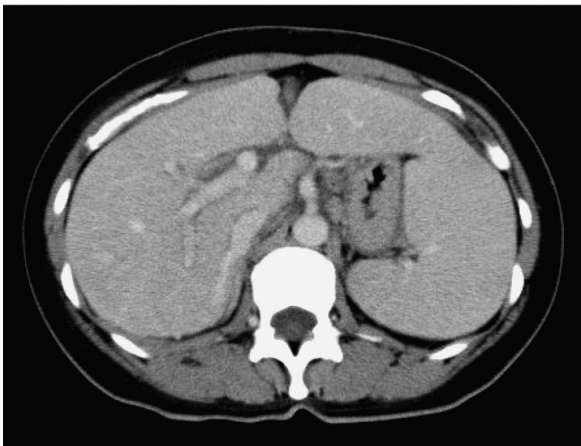


図 1. 腹部造影 CT

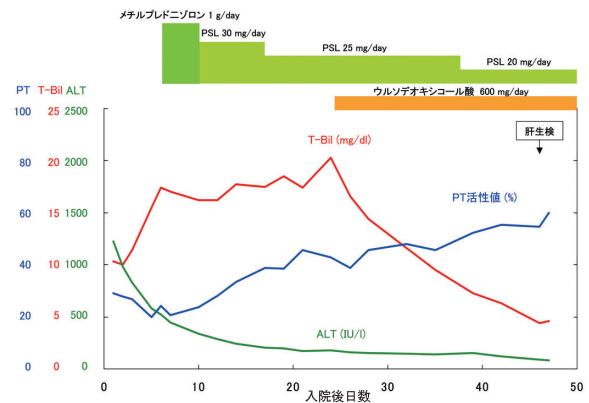


図 2. 入院後経過

れた。意識障害や羽ばたき振戦を認めなかったが、PT 活性高度低下を認め、急性肝不全非昏睡型の状態であった。入院後、入院 5 日目 PT 活性値 19.9% とさらに低下。黄疸の増悪を認めたため、劇症肝炎 (急性肝不全昏睡型) への移行が危惧され、入院 7 日目よりステロイドパルス (コハク酸メチルプレドニゾロン 1,000mg/day  $\times$  3) を行った。肝胆逸脱酵素はやや低下したものの、PT 活性値, 黄疸に大きな変化はなく、入院 10 日目よりプレドニゾロン 30mg/day の内服を開始。その後、PT 活性値, 肝逸脱酵素などが改善傾向となったため、入院 24 日目よりプレドニゾロンを 25mg/day に減量した。しかし、黄疸が遷延したため、入院 25 日目よりウルソデオキシコール酸内服を開始したところ、黄疸も改善傾向に転じた。状態改善に伴い、入院 38 日目よりプレドニゾロンを 20mg/day に減量したが、身体所見, 肝機能の増悪を認めず、入院 46 日目に肝生検施行の後、入院 47 日目退院となった。退院後、外来にてプレドニゾロンを漸減しているが、症状, 採血結果とも増悪は認めていない。

肝生検 (図 3): 門脈域周囲限界板部に強いリンパ球浸潤 (Interface hepatitis) を認めた (図 3 a)。Glison 鞘周囲の炎症性破壊は強い一方、小葉中心部の炎症性破壊は軽度。正常胆管は消失し、微小な再生胆管を多く認めた (図 3 b)。胆汁栓を認める胆管も観察された (図 3 c)。

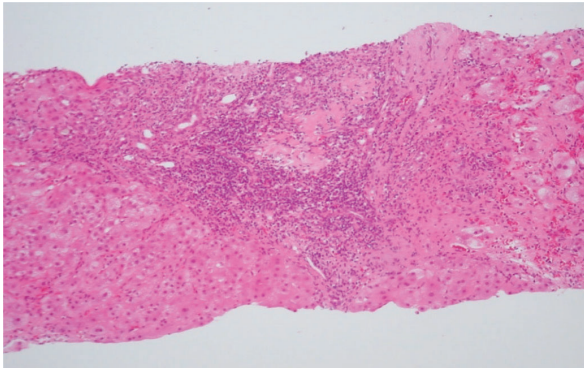


図 3 a. 肝生検組織弱拡大像(×100倍)

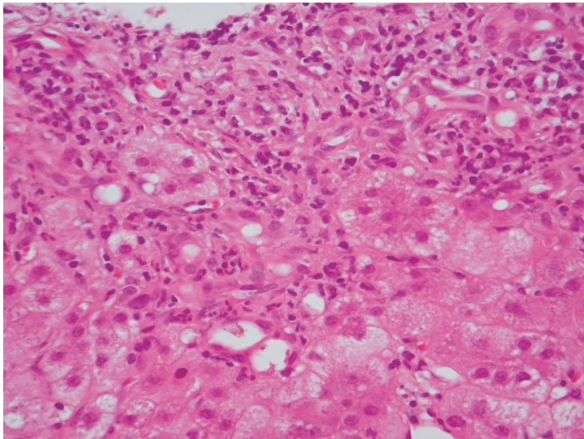


図 3 b. 肝生検組織強拡大像(×400倍)

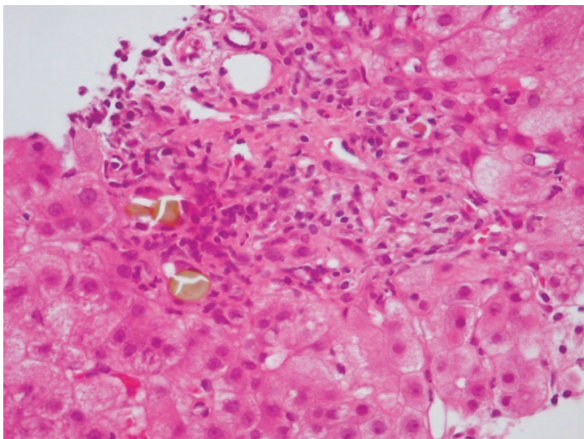


図 3 c. 肝生検組織強拡大像(×400倍)

### 3. 考 察

AIHは、中年以降の女性に好発する疾患であり、自己免疫機序(自己抗体の出現)により肝細胞が破壊される肝障害である。病理学的には、肝実質内への炎症細胞浸潤(Interface

hepatitis), リンパ球, 形質細胞優位な浸潤, 肝細胞のロゼット形成を特徴とする。1965年にMackayがAIHを初めて提唱した<sup>1)</sup>。慢性肝障害の経過をたどることが多いが, 急性発症も少なからず見られる。治療はプレドニゾロン40~60mg/day, 重篤な症例ではステロイドパルス療法である<sup>2)</sup>。また, ステロイドによる副作用を回避するために, アザチオプリンなど免疫抑制剤の併用も行われている<sup>3)</sup>。一方, PBCは, 中年以上の女性に好発する疾患であるという点では同じであるが, 自己免疫機序が関与して胆管上皮細胞が破壊される肝障害である。胆管上皮細胞が破壊された結果, 慢性的に肝内胆汁鬱滞を来し, 最終的に肝硬変に至る。病理学的には, 肝内小葉間胆管の障害・破壊を呈する慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)を特徴とする慢性肝疾患である。治療は胆汁鬱滞改善を目的としたウルソデオキシコール酸(UDCA)内服である。AIH-PBC オーバーラップ症候群は, AIH, PBCの病像を同時性, あるいは異時性に併せ持つ疾患である。AIH-PBC オーバーラップ症候群の診断基準として, 1998年にChazouilleresらがParis criteria(表3)<sup>4)</sup>を提唱し, 現在一般的に用いられている。当症例をParis criteriaに当てはめると, PBC criteriaの2, 3., AIH criteriaの1, 3.を満たしており, AIH-PBC オーバーラップ症候群と診断

表 3. Paris criteria

PBC criteria と AIH criteria の少なくとも2つ以上を満たすものをPBC-AIH オーバーラップ症候群と診断。

#### PBC criteria

1. 正常上限よりALP値が2倍以上あるいは $\gamma$ -GTP値が5倍以上
2. 抗ミトコンドリア抗体陽性
3. 肝生検組織でflorid bile duct lesion(胆管破壊病変)を認める

#### AIH criteria

1. ALT値が正常上限の5倍以上
2. IgGが正常上限の2倍以上あるいは抗平滑筋抗体陽性
3. 肝生検組織で中等度から高度のInterface hepatitisを認める



される。当症例の肝生検病理所見において、グリソン鞘において正常胆管は消失し、微小な再生胆管が多数認められた。この所見は、PBCにより、肝内小葉間胆管の障害・破壊が進行し尽くした段階と考えられた。また、門脈域周囲限界板部に強い Interface hepatitis が認められた。この所見は、AIH が活動期である所見と考えられた。併せて考えると、慢性的にPBCが進行していたところに急性AIHを合併した病態と考えられた。プレドニゾロン投与にてAIHの病態(肝障害)は改善したが、PBCによる胆管破壊、胆汁栓のために肝内胆汁鬱滞が遷延した結果、黄疸が遷延。ウルソデオキシコール酸内服にて胆汁鬱滞が改善し、黄疸も改善したと考えられる。以上のごとく、臨床経過に関しても、当症例はAIHとPBCを併せ持った病態であると考えられた。PBCの経過中にAIHを合併した報告13例を阿部らがまとめているが<sup>5)</sup>、いずれの症例も軽症であり、急性肝不全には至っていない。これらの症例では、PBCの診断が付いていたために、AIH発症前よりウルソデオキシコール酸がほぼ全例投与されていた。当症例では、PBCによると思われる胆管破壊、胆汁栓が極めて高度であり、AIH発症時において高度の胆汁鬱滞を合併していたことが、急性肝不全にまで至った一つの要因ではないかと考えられた。

#### 4. 結 語

急性肝不全を来したAIH-PBCオーバーラップ症候群の一例を経験した。AIH-PBCオーバーラップの病態を考える上でも興味深い症例と考えられた。

#### 文 献

- 1) Mackay IR, Weiden S, Hasker J: Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* **124** (2): 767-780, 1965.
- 2) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. 矢崎義雄 他編. 内科学. 10版. 東京: 朝倉書店: 2013. p.1131-1133.
- 3) 田中篤: 自己免疫性肝炎の治療指針 エビデンスの構築へ向けて. *肝臓* **47**(5): 233-239, 2006.
- 4) Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L et al.: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* **28**(2): 296-301, 1998.
- 5) 阿部雅則, 多田藤政, 恩地森一: PBCとその類縁疾患、オーバーラップス 疫学・臨床・病理 異時性PBC/AIHオーバーラップ. *肝・胆・膵* **62**(4): 693-698, 2011.