
 症 例 報 告

小児の PBC - AIH Overlap Syndrome の 1 例

丸山 馨*・庄司 圭介*・坂井 貴胤*・大久保総一郎*

平野 春伸*・今井 径卓**・西倉 健***

済生会新潟第二病院 小児科*・消化器内科**・病理科***

A Child Case of PBC - AIH Overlap Syndrome

Kaoru MARUYAMA*, Keisuke SYOJI*, Takatsugu SAKAI*, Soichiro OKUBO*,
Harunobu HIRANO*, Michitaka IMAI** and Ken NISHIKURA***

* Department of Pediatrics, ** Department of Gastroenterology, *** Department of Diagnostic Pathology
Saiseikai Niigata Daini Hospital

要 旨

症例は 7 歳男児である。感冒に罹患し近医を受診したところ肝逸脱酵素の上昇を指摘されたため精査加療目的に当科紹介受診した。全身状態良好であったためグリチルリチン酸内服にて外来で経過観察をおこなっていたが、肝逸脱酵素高値は遷延した。IgG・抗核抗体・抗平滑筋抗体 (ASMA) 高値を認め、肝生検では形質細胞および好酸球の浸潤や胆管障害や肉芽腫形成が確認された。Paris criteria によって PBC - AIH overlap syndrome (OLS) と診断した。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) の内服を開始し、肝逸脱酵素や γ -GTP が正常化した。

キーワード：自己免疫性肝炎，原発性胆汁性肝硬変，小児

緒 言

肝逸脱酵素持続高値は、肝炎ウイルスなどの感染が原因であることが多いが、自己免疫性肝炎 (AIH) や原発性胆汁性肝硬変 (PBC) のような肝臓を標的臓器とする自己免疫性疾患によることもある。この疾患の多くは、中年以降の女性に多く発症し、AIH では副腎皮質ステロイドホルモン

剤 (CS) が著効し、PBC では UDCA が著効する。まれに、AIH と PBC が併存する PBC - AIH overlap syndrome (OLS) と呼ばれる病態が発症し、UDCA と CS の併用が必要となる症例がある。AIH, PBC, OLS は慢性肝疾患の様相を呈するため、治療は長期間になることが多い。小児例の報告は少なく、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。

Reprint requests to: Kaoru MARUYAMA
Department of Pediatrics,
Saiseikai Niigata Daini Hospital,
280 - 7 Teraji, Nishi - ku,
Niigata 950 - 1104, Japan.

別刷請求先：〒950 - 1104 新潟市西区寺地 280 - 7
済生会新潟第二病院小児科

丸山 馨

症 例

症 例：7歳，男性.
主 訴：発熱.
既往歴：輸血歴なし，外傷歴なし，その他特記事項なし.
生活歴：特記事項なし.
家族歴：特記事項なし.
薬剤歴：特記事項なし.
現病歴：当科受診前日に発熱を認めた，当科受診当日に発熱を主訴に近医を受診した．同医で肝逸脱酵素上昇を認めたため，精査加療目的に当院を紹介受診した.
初診時現症：体重 20.6kg，体温 38.2℃，意識清明，咽頭発赤あり，皮膚や眼球結膜に黄疸は認めない，胸部所見に特記すべき事項なし，手掌紅斑やクモ状血管腫は認めない，腹部平坦・軟，肝臓

を触知しない.
臨床経過 1：肝逸脱酵素は上昇していたが（表 1），全身状態良好であったため何らかの感染に伴う急性肝障害と考え，グリチルリチン酸内服にて外来経過観察とした．その後，腹部エコーも施行したが特記すべき所見を認めなかった．肝逸脱酵素高値が遷延し，ウイルス性肝炎は否定的であったため自己免疫疾患も疑い，当科初診 2 週後，血液検査を追加した．IgG，抗核抗体，抗平滑筋抗体が陽性であったため（表 2），自己免疫性の機序による肝機能障害を疑い，当科初診 3 週後，肝生検など精査加療目的に当院消化器内科を受診した．その後も肝逸脱酵素高値が遷延するため当院初診 6 週後に腹部 CT と肝生検を行った.
腹部 CT：やや肝腫大を認めるが，表面陥凹等はない．肝内胆管の拡張も認めない．その他特記事項なし（図 1）.

表 1 初診時検査結果

WBC	13600	/μl	TP	8.4	g/dl	HA	IgM	(-)
Neu	70.1	%	Alb	3.7	g/dl	HBs	Ag	(-)
Mon	6.2	%	T-Bil	0.54	mg/dl	HBc	Ag	(-)
Eo	6.2	%	D-Bil	0.25	mg/dl	HCV	Ab	(-)
Bas	0.4	%	AST	218	IU/l	CMV	IgG	(-)
Lym	17.1	%	ALT	221	IU/l	CMV	IgM	(-)
RBC	415×10 ⁴	/μl	LDH	348	IU/l	EBV	EBNA	<10
Hb	10.4	g/dl	ALP	2174	IU/l	EBV	VCA-IgG	<10
Ht	32.7	%	γ-GTP	400	IU/l	EBV	VCA-IgM	<10
Plt	66.8×10 ⁴	/μl	ChE	364	IU/l			
			BUN	4.8	mg/dl			
			Cre	0.3	mg/dl			
			Na	135	mEq/l			
			K	3.88	mEq/l			
			Cl	100	mEq/l			
			CRP	3.28	mg/dl			

肝生検：門脈領域に中等度のリンパ球および形質細胞浸潤（Interface hepatitis）を認め一部は肉芽腫様を呈した（図 2a）。また胆管破壊像や反応性の小胆管増生が認められ、ごく少数好中球は認められるものの慢性非化膿性破壊性胆管炎を強く疑う所見である（図 2b）。PBC の鑑別としては原発性硬化性胆管炎（PSC）が挙げられるが、PSC の病理所見で特徴的な onion - skin lesion は認め

られない。一連の変化によって門脈周囲領域は拡大し軽度の線維化を認めるが、架橋性変化を認めない（図 2c）。一方でほとんど炎症性変化を欠く門脈周囲領域が介在し、通常のウイルス性肝炎像とは異なる（図 2d）。

臨床経過 2：肝生検所見と Paris Criteria（表 3）から PBC - AIH overlap syndrome が最も疑われた。しかし病理所見や臨床像、抗ミトコンドリア

表 2 追加検査結果

IgG	2357	mg/dl
IgA	99	mg/dl
IgM	123	mg/dl
AFP	1.2	ng/ml
FT4	1.2	ng/dl
FT3	2.45	pg/ml
TSH	1.939	μ U/ml
抗核抗体	160	倍
抗平滑筋抗体	80	倍
抗ミトコンドリア抗体	<20	倍

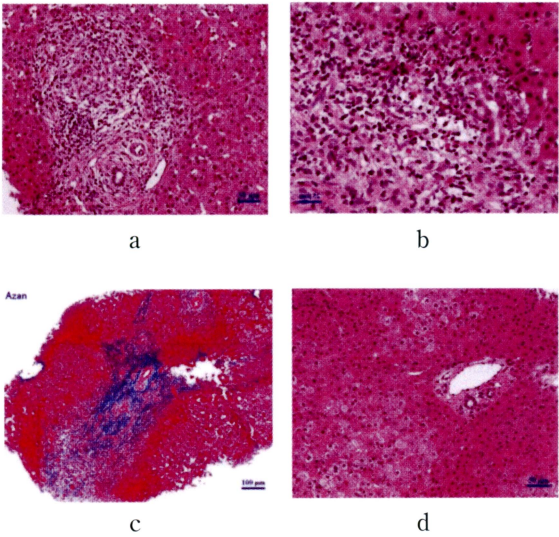


図 2 肝生検

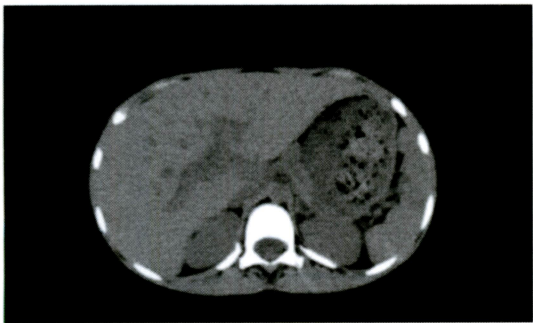


図 1 腹部 CT



図 3 MRCP

抗体が陰性であることからPBCではなくPSCの初期である可能性も否定はできなかった。PSCを否定するためにMRCP(Magnetic Resonance cholangiopancreatography)もおこなったが、胆管の障害は認められず、やはり本症例はPBC-AIH overlap syndromeと考えられた(図3)。臨床治療経過としては、当科受診11週後からUDCA内服を開始し、 γ -GTPが正常化し、以降再燃を認めない(図4)。

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OLSと診断する。	
PBC criteria	
1.	正常上限よりALP値が2倍以上あるいは γ -GTP値が5倍以上
2.	抗ミトコンドリア抗体(AMA)陽性
3.	肝生検で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。

考 察

AIHは中年以降の女性に好発する疾患であり、自己免疫機序により肝細胞が破壊される慢性肝疾患である。AIHは抗核抗体や抗平滑筋抗体が陽性の1型と抗肝腎ミクロソーム(LKM)-1抗体陽性の2型に分類されるが、本邦では1型がほとんどであり、2型は極めて稀である¹⁾。病理所見は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²⁾。臨床経過としては慢性肝障害の経過をたどることも多く、治療はCSを使用するが³⁾⁻⁵⁾、CSの副作用を回避するために免疫抑制薬を併用することもある⁶⁾。また、軽症例や高齢例ではUDCA内服単独でALTの正常化が得られることがある⁷⁾。

一方、PBCも中年以上の女性に好発する疾患であるが自己免疫機序により胆管上皮細胞が破壊される。病理所見は慢性非化膿性破壊性胆管炎が特徴的である⁸⁾。治療は胆汁うっ滞改善を目的としたUDCA内服を行う⁹⁾。

OLS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り、診断基準としては1998年にChazouillesらがParis criteriaを提唱し、現在一般的に用いられている¹⁰⁾⁻¹⁵⁾。小児においてOLSは成人と比較すると多いとされている

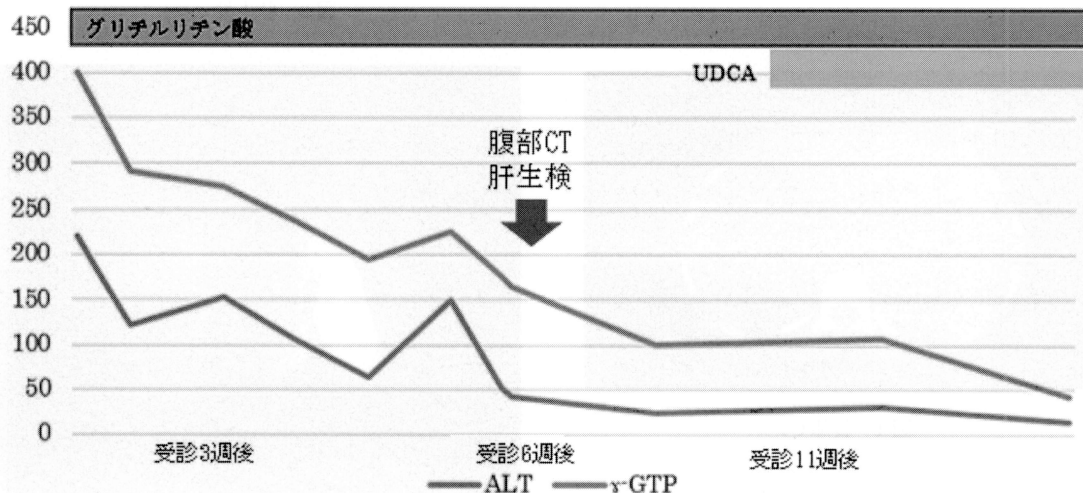


図4 服薬状況と経過

が、報告例は少ない。本症例を Paris criteria に当てはめると PBC criteria の 1, 3 と AIH criteria のすべてに該当し OLS と診断できる。また治療は IAIHG の簡易型国際診断基準（2008 年）では probable AIH と診断できるため、CS と UDCA の併用療法が推奨されている（表 4）。しかし、本症例は 7 歳であり長期使用による CS の副作用が懸念され、また無症状でもあったため、UDCA のみを開始した。成人では診断基準の際に ALP を使用するが、小児は成長期であるため ALP は骨由来であることが多く判断が難しく病勢に対しても γ -GTP を代用することがある^{16) - 18)}。本症例で

は UDCA 開始後に肝逸脱酵素の改善を認め、現時点では血液検査にて悪化を認めていない。

結 語

UDCA 内服のみで血液検査値の改善を認めた小児 OLS の 1 例を経験した。肝機能異常が遷延する症例に関しては、小児であっても自己免疫性肝疾患を考慮する必要があると考えられた。また小児 OLS では UDCA と CS 併用療法を推奨される症例であっても、CS の副作用が懸念される場合は全身状態が比較的安定していれば UDCA 単

表 4 PBC - AIH overlap syndrome でのステロイド投与のための診断指針

OLS と考えられる症例のうち、以下の 2 項目を同時に満たす症例に対しては、UDCS に加えて CS の投与を推奨する。		
1. 厚生省の診断基準（2010 年）により PBC と診断される症例。次のいずれか 1 つに該当するものを PBC と診断する。		
1) 組織学的に CNSDC を認め、検査所見が PBC として矛盾しないもの。		
2) AMA が陽性で、組織学的には CNSDC の所見を認めないが、PBC に矛盾しない組織像をしめすもの。		
3) 組織学的検索の機会はないが、AMA が陽性で、しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの。		
2. IAIHG の簡易型国際診断基準（2008 年）により probable または definite AIH と診断される症例		
Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis		
Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	$\geq 1:40$	1
ANA or SMA or LKM or SLA	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ positive	2
IgG	> Upper normal limit	1
	> 1.1 times Upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
Total points	≥ 6 :	probable AIH
	≥ 7 :	definite AIH
(Hennes EM, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology. 2008 Jul;48(1):169-76.)		

独の加療も検討する必要があると考えた。

文 献

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班：自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2013年）p.14.
- 2) Guidi M: Histology of autoimmune hepatitis and its variants. Clin Liver Dis 14: 577 - 590, 2010.
- 3) Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M and Drenth JP: Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. J Hepatol 53: 191 - 198, 2010.
- 4) Selvarajah V, Montano - Loza AJ and Czaja AJ: Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. Aliment Pharmacol Ther 36: 691 - 707, 2012.
- 5) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M and Tsubouchi H: Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 46: 1136 - 1141, 2011.
- 6) 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: 233 - 239, 2006.
- 7) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班：自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2013年）p.20 - 22.
- 8) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班：原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン（2012年）p.10.
- 9) Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L and Xie WF: Long - term effects of mid - dose ursodeoxy - cholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta - analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol 101: 1529 - 1538, 2006.
- 10) Bonder A, Retana A, Winston DM, Leung J and Kaplan MM: Clin Gastroenterol Hepatol 9: 609 - 612, 2011.
- 11) Kuiper EM, Zondervan PE and van Buuren HR: Clin Gastroenterol Hepatol 8: 530 - 534, 2010.
- 12) Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, Menichella R, Ferri S, Cassani F, Bianchi FB, Lenzi M and Muratori L: Am J Gastroenterol 104: 1420 - 1425, 2009.
- 13) Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Miyakawa Y and Kumada H: J Gastroenterol Hepatol 19: 699 - 706, 2004.
- 14) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O and Poupon R: Hepatology 28: 296 - 301, 1998.
- 15) Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E; International Autoimmune Hepatitis Group: J Hepatol 54: 374 - 385, 2011.
- 16) Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, Inui A and Fujisawa T: J Pediatr Gastroenterol Nutr 52: 470 - 473, 2011.
- 17) Ebbeson RL and Schreiber RA: Clin Gastroenterol Hepatol 2: 935 - 940, 2004.
- 18) Mileti E, Rosenthal P and Peters MG: Clin Gastroenterol Hepatol 10: 417 - 421, 2012.

（平成29年1月26日受付）