

## —症例報告—

## メチルプレドニゾロンパルス療法が奏功した小児自己免疫性肝炎の1例

楊井 瑛美<sup>1</sup> 藤田 敦士<sup>2</sup> 鈴木たまほ<sup>1</sup>  
柳原 剛<sup>1</sup> 川上 康彦<sup>1</sup> 勝部 康弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学武蔵小杉病院小児科

<sup>2</sup>日本医科大学千葉北総病院小児科

## A Case of AIH Treated with Methylprednisolone Pulse Therapy

Emi Yanai<sup>1</sup>, Atsushi Fujita<sup>2</sup>, Tamaho Suzuki<sup>1</sup>,  
Takeshi Yanagihara<sup>1</sup>, Yasuhiko Kawakami<sup>1</sup> and Yasuhiro Katsube<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

**Abstract**

Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive inflammatory liver disorder characterized by serologically elevated transaminase levels, increased levels of immunoglobulin G (IgG), and the presence of autoantibodies. AIH in childhood often presents acutely, and the incidence of cirrhosis at the time of diagnosis is higher in children than in adults. We report a case of AIH treated with methylprednisolone (mPSL) pulse therapy in a 15-year-old boy. The patient was referred to our hospital due to transaminitis without subjective symptoms. He did not have a family history of hepatitis or autoimmune disease, and was generally in good condition. Laboratory examinations revealed transaminitis and hyperphosphatasemia, and elevated levels of serum IgG. Tests for serum anti-nuclear antibody (ANA) and anti-smooth muscle antibody were both positive. Screens for viral hepatitis, drug-induced liver injury, and metabolic diseases such as Wilson disease were negative. Liver biopsy showed portal and periportal lymphocyte and interface hepatitis. There were no bile duct changes. Conventional treatment of AIH in childhood consists of prednisolone (1-2 mg/kg/day), and the remission rate is high. However, relapse during treatment is common. In response to relapse, the dosage is increased and the treatment period is extended, which can lead to the characteristic side effects of corticosteroids. Compared to conventional treatment of pediatric AIH, mPSL pulse therapy is reported not only to normalize aminotransferase in a shorter time span, but also to reduce the side effects of corticosteroids. In our patient, one course of mPSL pulse therapy was selected, because the patient and his family hoped for a shorter period of hospitalization. The patient was hospitalized for only 8 days, and his levels of serum aminotransferase, IgG, and ANA quickly improved. Apart from the already high rates of cirrhosis at diagnosis and relapse during treatment, AIH in childhood also often presents with complications of overlap syndrome, which can lead to a worse prognosis. It is important that both pediatricians and physicians cooperate during transitions of care.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 121-124)

**Key words:** autoimmune hepatitis, children, methylprednisolone pulse therapy, primary sclerosing cholangitis, cirrhosis

## 緒言

自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis: AIH) は肝逸脱酵素, 抗核抗体 (ANA) などの自己抗体, 免疫グロブリンの上昇を認める炎症性疾患である。小児 AIH はまれな疾患であり診断時に肝硬変に至っている割合が成人に比べて高いため注意が必要である。今回我々は, 無症状の肝機能異常を契機に AIH の診断に至り, メチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法が著効し短期入院ですみ, 受験勉強への影響を最小限にとどめることができた 15 歳男子の 1 例を経験したので報告する。

## 症例

15 歳男子。

主訴: 肝機能異常。

家族歴: 自己免疫性疾患や肝疾患なし。既往歴: 輸血歴なし。

生活歴: 市販プロテイン製剤の使用歴あり。

現病歴: 当科入院 9 カ月前にマイコプラズマ肺炎に罹患時 (ミノサイクリン塩酸塩内服歴無し), 肝機能異常を認めたため当院紹介受診し, 検査を勧められたが受けなかった。それから 9 カ月後に近医受診時に肝機能異常を再度指摘されたため, 当科へ再度紹介受診し精査・肝生検目的で入院となった。

現症: 身長 160 cm, 体重 50 kg。意識清明で, 腹部は平坦軟であった。その他に特記すべき所見は眼球結膜黄染・肝脾腫・下腿浮腫を含めて認めなかった。検

査所見 (Table 1): 血清トランスアミナーゼのほか, ALP,  $\gamma$ GTP, T-Bil の上昇を認めた。凝固能の低下は認めず, 血小板低下や貧血も認めなかった。IgG 2,389 mg/dL, ANA 320 倍, 抗平滑筋抗体 (SMA) 40 倍であった。ウイルス性肝炎, 代謝異常症などは否定的であった。以前使用していたプロテイン製剤は 9 カ月前から中止しており, 薬剤性肝障害は否定的であった。腹部超音波検査で, 肝実質は粗造で門脈壁の輝度上昇がみられ, 肝辺縁は dull であった。肝左葉の腫大, 脾腫大と少量の腹水を認めた。Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) で, 胆管壁の明らかな不整, 狭窄は認めなかった。肝生検組織像で門脈域は線維性の拡大がみられ, リンパ球主体の軽度~中等度の慢性炎症細胞浸潤を伴う interface hepatitis 像を認めた。ロゼット形成や胆管炎の所見は認めなかった。

厚生労働省による自己免疫性肝炎の診断指針 (2016) の診断基準 (Table 2) を満たし, ANA と SMA 陽性の 1 型 AIH と診断した<sup>1)</sup>。

治療経過: 家族の希望もあり肝生検後に退院し, 外来治療でウルソデオキシコール酸を開始し, ALP,  $\gamma$ GTP は改善したが, IgG, トランスアミナーゼは高値のままであった。そのため, 加療目的で 4 カ月後の 12 月に再入院し mPSL パルス療法 (20 mg/kg/day, 3 日間) を 1 クール施行したところ, 肝機能異常・高 IgG 血症ともに速やかに改善がみられ, 入院後 8 日目に退院となった。外来では, 順調に漸減し現在 PSL 維持量 (5 mg/day) で再燃なく経過している (Fig.1)。

Table 1 Blood examination

WBC	6,180 / $\mu$ L	AST	330 IU/L	CMV IgM	(-)	ANA	1:320
Neu	60.5 %	ALT	456 IU/L	CMV IgG	(-)	SS-A/Ro	(-)
Lympho	28.5 %	ALP	1,764 IU/L	EBV VCA IgM	(-)	SS-B/La	(-)
Eosino	3.5 %	$\gamma$ GTP	379 IU/L	HBs Ag	(-)	SMA	1:40
Hb	15.3 g/dL	ChE	300 IU/L	HBs Ab	(-)	AMA	(-)
Plt	$29.1 \times 10^4$ / $\mu$ L	T-Bil	0.85 mg/dL	HCV Ab	(-)	LKM-1	(-)
		D-Bil	0.47 mg/dL	HAV IgM	(-)	PR3-ANCA	(-)
PT (%)	>150 %	TP	9.1 g/dL	HAV IgM Ab	(-)		
APTT	31.8 sec	Alb	4.1 g/dL			Cu	177 mg/dL
		BUN	9.2 mg/dL			ceruloplasmin	45 mg/dL
		Cre	0.52 mg/dL			IgG	2,389 mg/dL
		CRP	<0.1 mg/dL			IgG4	102 mg/dL

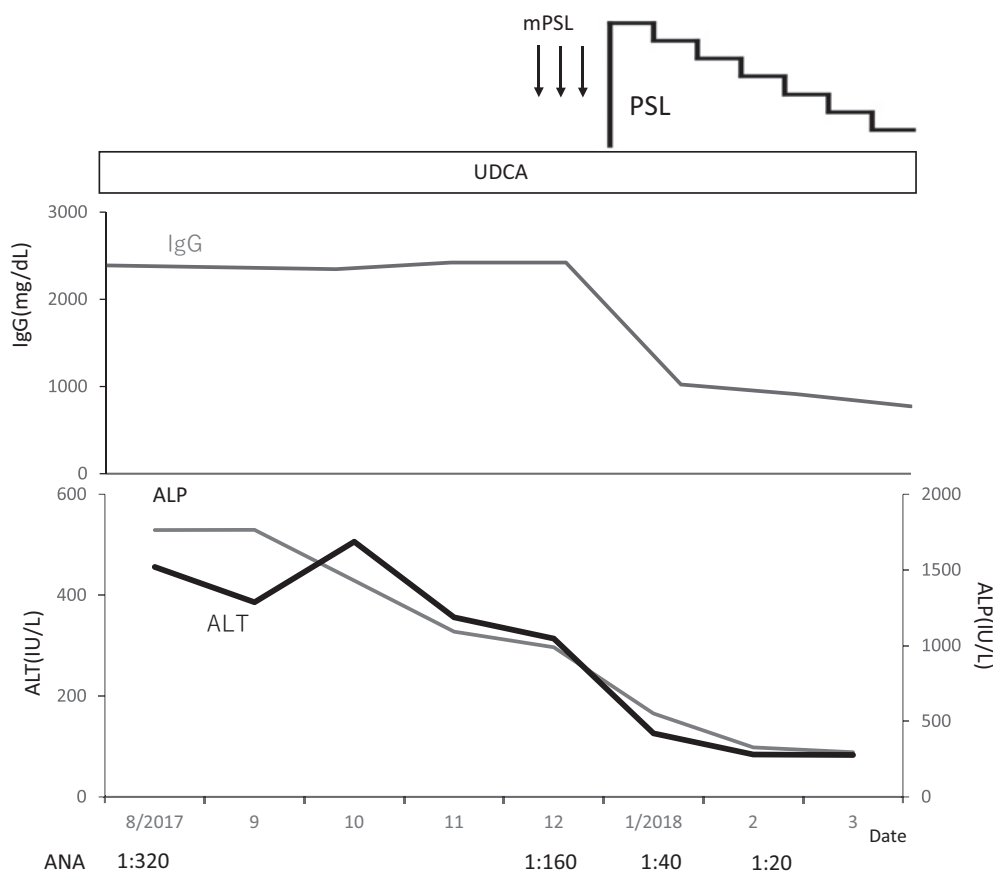
CMV, Cytomegalovirus; EBV VCA, Epstein-Barr virus-viral capsid antigen antibody; ANA, Anti nuclear antibody; SS-A/Ro, Anti-SSA/Ro antibody; SS-B/La, Anti-SS-B/La antibody; SMA, Anti-smooth muscle antibody; AMA, Anti-mitochondrial antibody; LKM-1, Anti-liver-kidney microsome 1 antibody; PR3-ANCA, proteinase3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody

Table 2 Diagnostic criteria of Autoimmune hepatitis

1. Absence of other causes for hepatitis
2. Positive results for anti-nuclear antibody and/ or anti-smooth muscle antibody
3. Elevated serum Immunoglobulin G (more than 1.10 times the upper normal limit)
4. Presence of interface hepatitis and/ or lymphoplasmacytic infiltration histologically
5. Good response to corticosteroid treatment

Typical for AIH: positive for 1. plus positive for more than three among 2. ~ 5.

Atypical for AIH: positive for 1. plus positive for one or two among 2. ~ 5.



mPSL, Methyl prednisolone : UDCA, Urso- deoxycholic acid: IgG, Immunoglobulin G: ANA, Anti-nuclear antibody

Fig. 1 Treatment and clinical course

### 考 察

小児 AIH はまれな疾患であり、発症率は 10 歳代で 0.6%、10 歳未満で 0.1% 未満とされ、本邦での年間新規発症件数は約 10 例と推察されている<sup>23</sup>。小児 AIH では診断時にすでに肝硬変を認める割合が高く、11% と報告されている<sup>45</sup>。ステロイド治療による反応は良好で 80% は寛解にいたり、一般的には予後良好な疾患であるが、再燃の割合が 40%<sup>6</sup>、治療法の違いにかかわらず 85% が最終的にアザチオプリンなどの免疫

抑制剤の導入を必要とする<sup>7</sup>との報告もあり、小児の AIH ではステロイドの長期投与による副作用の管理が重要となる。

海外のガイドラインなどではプレドニゾロン 1~2 mg/kg/day で初期治療し、6~8 週間で維持量 (PSL 0.1~0.2 mg/kg/day) に減量することが推奨されているが、本邦の小児 AIH 例をこの方法で治療すると減量中に再燃が多数認められ、ステロイド総投与量が増加し成長障害が残ることも少なくないことが知られている<sup>12</sup>。本邦では mPSL パルス療法により、肝機能異常の改善までの期間の短縮、再燃の減少によるステロ

イド総投与量の減少が得られ副作用が減少すると報告されている<sup>18</sup>。本症例は受験生であり、入院期間の長期化は受験勉強に支障をきたすために避けたいとの患児・家族の希望もあり、1クルールのmPSLパルス療法を選択した。入院期間は8日間であった。

近年AIHと原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)とのoverlap症例のOverlap syndrome(OS)が報告されている<sup>1</sup>。さらにAIHと診断された8年後にPSCを合併しOSと診断された報告もあり、AIHとOSが同じ疾患の異なるバリエーションなのか、それとも異なる疾患なのかは明確にはされていない<sup>9-11</sup>。両者とも血清学的には高IgG血症、自己抗体陽性など類似した点が多く、鑑別には胆管造影検査(MRCPまたはERCP)が必須とされる。OSの場合ステロイドや免疫抑制薬のみの治療では胆管の障害は進行するため、肝移植を必要とする頻度はAIHよりも高く、AIHと診断された症例においてもERCP、MRCPを含めた慎重な経過観察が必要である。本症例ではMRCPと肝生検で肝内胆管の狭窄、胆管壁の不整、onion-skin fibrosisなどのPSCに特徴的な像が認められず、ウルソデオキシコール酸の投与のみでは炎症の改善が得られず、mPSLパルス療法により速やかに検査所見が改善したことより、AIHと診断した。

#### まとめ

無症状の肝機能異常を契機に自己免疫性肝炎の診断に至り、mPSLパルス療法が著効し速やかにPSL維持量まで減量に成功した症例を経験した。入院期間は8日間と受験勉強に支障をきたさず、再燃なく寛解を維持している。今後については、AIH再燃やOS発症の可能性を考慮するとAIHと診断された本症例に

おいても胆道系の評価を含めた長期フォローが必要になる。15歳という思春期に診断された本症例のようなケースでは、小児科医と内科医の医療連携が重要であると考えられる。

#### 文 献

1. 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編, 2016.
2. 高橋宏樹, 銭谷幹男: 小児の自己免疫性肝炎: 疫学, 診断, 治療. 肝臓 2008; 49: 179-182.
3. 原 紳也, 竹本康二, 川田潤一ほか: 自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎のoverlap症候群の1例. 小児科臨床 2003; 56: 1849-1854.
4. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al: Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. Hepatology 1997; 25: 541-547.
5. Sogo T, Takahashi A, Inui A, et al: Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide survey. Hepatol Res 2018; 48: 286-294.
6. Floreani A, Liberal R, Vergani D, et al: Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults. A comprehensive review. J Autoimmun 2013; 46: 7-16.
7. Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoimmune liver diseases in children. What is different from adulthood? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25: 783-795.
8. Sogo T, Fujisawa T, Inui A, et al: Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with autoimmune hepatitis. Hepatol Res 2006; 34: 187-192.
9. 乾あやの, 梅津守一郎, 十河 剛, 藤澤知雄: PSCを伴うAIH—小児例を中心に—. 肝胆膵 2017; 74: 977-981.
10. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al: Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. Hepatology 2001; 33: 544-553.
11. 大平弘正: 本邦における自己免疫性肝炎の現状と課題. 肝臓 2015; 56: 167-178.

(受付: 2018年4月23日)

(受理: 2018年5月24日)