< 症例報告 >

肝被膜直下に類上皮細胞性肉芽腫をみた自己免疫性肝炎の 1 例

尾形靖一郎 小池 淳樹 中沢 裕貴 相田 芳夫
 前山 史朗 打越 敏之¹⁾ 飯山 和郎 宮崎 裕
 河野 誠²⁾

要 旨：症例は40歳，女性．転居を機会に近医を受診，肝機能障害の既往があるため精査を行った．血液生化学検査で，赤沈は軽度亢進，トランスアミナーゼの中等度の上昇と γ -GTP の軽度の上昇を認めた．また， γ -グロブリンは 2.16 g/dl と上昇し，抗核抗体は80倍であり，肝生検組織像では，著明な肝実質障害像がみられ，採取された生検肝組織の被膜下に類上皮細胞性肉芽腫を認め，国際 AIH スコアは17点を呈した．経過観察中にトランスアミナーゼは改善傾向にあったためコルチコステロイドの投与はせず，ウルソデオキシコール酸 300 mg/日を開始した．臨床的には AIH 様の所見を呈したが，組織学的には肝被膜直下に類上皮細胞性肉芽腫の出現を認め，実質炎の強いタイプの PBC に類似しており，診断に難渋した 1 例を経験したので報告する．

索引用語： 自己免疫性肝炎 類上皮細胞性肉芽腫

はじめに

自己免疫性肝疾患の代表的疾患として，自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : 以下 AIH)，原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis : 以下 PBC)，原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis) の 3 疾患があげられ，近年の診断能の進歩により，わが国でも多くの症例が集積されている．また，これら 3 疾患には，血清学的所見や臨床症状の重複する部分があり鑑別診断に苦慮する例も多い．さらに最近では，自己免疫性胆管炎 (autoimmune cholangopathy : 以下 AIC) とよばれている疾患概念が示され盛んに論議されており¹⁾，この概念も自己免疫性肝疾患の範疇に入るものであると思われる．今回，AIH と考えられるが，組織学的に類上皮細胞性肉芽腫をみた症例を経験したので報告する．

症 例

症例：40歳，女性．

主訴：肝機能異常．

既往歴：32歳時，甲状腺機能亢進症と診断され，同時期に肝機能障害を指摘されるも詳細は不明．以後，抗甲状腺薬 (methimazol) を内服していたが38歳時に投薬は中止されている (根拠は不明)．38歳時，子宮筋腫による鉄欠乏性貧血と診断された．妊娠は 2 回，正常分娩．輸血，針治療の既往なし．海外渡航歴なし．

飲酒歴：機会飲酒程度．

家族歴：特記すべき事項なし．

起始経過：32歳より肝機能障害を指摘されていたが，自覚症状はなく経過していたため，精査，治療をせず経過．40歳時，転居を機会に近医を受診，既往から血液生化学検査を施行した．この際，自覚症状はみられなかったが，肝機能障害を認めたため，精査目的に

A case of autoimmune hepatitis with a subcapsular epithelioid cell granuloma

Seiichirou OGATA, Junki KOIKE, Hirotaka NAKAZAWA, Yoshio AIDA, Shiro MAEYAMA, Toshiyuki UCHIKOSHI¹⁾, Kazuro IYAMA, Yutaka MIYAZAKI, Makoto KOUNO²⁾

¹⁾The Secound Department of Pathology, St.Marianna University, School of Medicine (Kawasaki)

²⁾Department of Gastroenterology, Sagamihara Kyoudo Hospital (Tokyo)

¹⁾聖マリアンナ医科大学第 2 病理学教室

²⁾相模原協同病院消化器内科

< 受付日 1999 年 3 月 8 日 >

入院した(1996年8月29日)。

入院時現症：皮膚，眼球の黄染はなく，腹部にも異常所見はみられなかった。関節の変形や皮膚の色に特記すべき所見はみられなかった。

入院時検査所見：尿検査，凝固能検査に異常を認めなかった。表1に示すように血液一般検査では，小球性低色素性貧血を示し，血小板数は正常下限を示した。赤沈は24 mm/hと軽度に亢進していた。血液生化学検査では，トランスアミナーゼの中等度の上昇と γ -GTPの軽度の上昇を認めた。また， γ -グロブリン値は2.16 g/dlと上昇していた。血清鉄は著明に低下し，鉄結合能は正常，直接クームス試験は陰性であった。内分泌機能検査にて，著明なTSHの低下を認めた。血清学的検査においてIgGが3164 mg/dl，IgMが640 mg/dlと高値を示した。サイロイドテスト，マイクロゾームテストがともに400倍を示し，抗核抗体(anti-nuclear

antibody：以下ANA)は80倍で陽性，homogeneous typeが40倍，speckled typeが40倍であった。抗ミトコンドリア抗体(antimitochondrial antibody：以下AMA)は陰性であったが，抗TSHレセプター抗体は陽性であった。

腹部超音波検査では肝，胆嚢，総胆管に特記すべき所見を認めず，脾臓も長径が10.3 cmで正常範囲上限の大きさであった。

頸部超音波検査では，甲状腺は右側が52.5 mm×13.9 mmで，左側は48.3 mm×11.6 mmとびまん性に腫大していたが，腫瘍性病変は認めなかった。

肝生検組織像(1997年3月19日)では，一部に門脈域相互の架橋壊死と帯状壊死を認めるが(図1, 2)，小葉構造は保たれていた。一部の門脈域は中等度の線維性拡大を認め(図3)，形質細胞の浸潤を中等度に含む単核球主体の炎症性細胞浸潤を認めた。一部の門脈域の小葉

表1 入院時検査所見

Hematology		Thyroid function	
WBC	4500 /mm ³	TSH	0.05 U/ml
RBC	333×10 ⁴ /mm ³	FT ₃	1.3 ng/ml
Hb	7.3 g/dl	FT ₄	1.79 ng/dl
Ht	24.2 %		
MVC	72.7 μ ³	Immunological test	
MCH	21.9 pg	HB _s Ag	(-)
MCHC	30.2 %	HB _s Ab	(-)
PLT	15.7×10 ⁴ /mm ³	HCV Ab	(-)
Ret	170 /00	RA	(-)
ESR	24 mm/h	ANA	80 ×
Blood chemistry		Homogeneous type	40 ×
T.P	8.2 g/dl	Speckled type	40 ×
Alb	4.62 g/dl	AMA	(-)
r-gl	2.16 g/dl	Anti-DNA Ab	40 ×
T.Bil	0.7 mg/dl	ASMA	(-)
D.Bil	0.1 mg/dl	PA IgG	(-)
GOT	215 IU	TSH reseptor Ab	(+)
GPT	162 IU	Thyroid test	400 ×
LDH	417 IU	Microsome test	400 ×
ALP	215 IU	IgG	3164 mg/dl
r-GTP	63 mU/ml	IgA	150 mg/dl
ChE	6.1 IU/dl	IgM	640 mg/dl
Cr	0.5 mg/dl	CH50	38.8 U/ml
BUN	9.6 mg/dl		
T.Chol	120 mg/dl	Coomb's test	
T.G	100 mg/dl	Direct	(-)
FBS	93 mg/dl		
Fe	10 r/dl		
TIBC	424 r/dl

図1 肝生検組織像：帯状壊死と門脈域相互の架橋壊死を認める。(鍍銀染色, ×40)

図2 肝生検組織像：巣状壊死，帯状壊死，架橋壊死による激しい肝実質の脱落をみる。(H-E染色, ×100)

図3 肝生検組織像：一部では門脈域の線維性拡大が中等度で，巣状壊死，帯状壊死，架橋壊死を認めない。(鍍銀染色, ×40)

図4 肝生検組織像：単核球主体の炎症性細胞浸潤を認め piecemeal necrosis により，限界板の破壊がみられる。(H-E染色, ×400)

間胆管に障害像を認め，細胆管の増生も軽度に認めた。肝実質では，肝細胞の中等度の膨化を認め，好酸体，巣状壊死，帯状壊死，架橋壊死など大小様々の肝実質の脱落(図2)と単核球主体の炎症性細胞浸潤による限界板の破壊像(図4)を認めた。以上から，慢性活動性肝炎と診断した。また，採取された生検肝組織の被膜下に結節状の非化膿性類上皮細胞性肉芽腫を認めた(図5)。連続切片において慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis：以下 CNSDC)は確認されず，肝細胞内の銅顆粒の沈着も認めなかった。

臨床経過(図6)：臨床像，入院時検査所見から international autoimmune hepatitis group (以下 IAIHG)²⁾による診断基準で score は17点であり，AIH

図5 肝生検組織像：肝被膜直下に類上皮細胞性肉芽腫を認める。(H-E染色, ×150)

図6 臨床経過

として definite case であると考えられた。本例は、これに橋本病を合併した例と診断されたが、肝組織には類上皮細胞性肉芽腫をみることで、病理学的には AMA 陰性の PBC も疑われた。

経過中、自覚症状は認められず、肝予備能は保たれており、トランスアミナーゼは経過観察のみで改善傾向にあったためコルチコステロイドの投与は行われず、ウルソデオキシコール酸(以下 UDCA)を 300 mg/日の低量で開始した。トランスアミナーゼと γ -GTP は速やかに正常範囲内に改善したが、IgM は高値を持続していた。AMA は全経過を通して陰性であり、抗 M2 抗体も陰性であった。また、甲状腺機能亢進症に対しては加療されなかった。その後 2 年半にわたり経過を観察しているが血液生化学検査ではトランスアミナーゼや γ -GTP の変動はない。

考 察

本症例は臨床検査所見からは AIH と考えられたが、肝生検組織像で肝被膜直下に類上皮細胞性肉芽腫を認めたことから、臨床病理学的には以下の可能性が考えられた。(1)実質炎の強い PBC, (2)AIH と PBC の中間的な病態、いわゆる AIC, (3)AIH に他の肉芽腫性疾

患を合併した、(4)AIH で、その肝実質の変化として肉芽腫性炎を来した、の 4 つである。

まず、第 1 の可能性であるが、Nakanuma³⁾も述べているように、PBC 例における肝炎性変化は PBC 固有の変化としても存在することが知られている。しかし、その場合にも肝には小葉間胆管に CNSDC を伴うことが診断の根拠である。また、通常 PBC にみられる肉芽腫は門脈域にある。これらに対して、本例では肉芽腫が肝被膜直下にみられたことや、診断的な CNSDC を連続切片による観察においても確認できなかったことは、本例が PBC としては、一般的でないと思われた。さらに、血清学的に PBC における AMA の陽性率は高率で約 90% 以上に陽性であるとされ⁴⁾、抗 M2 抗体を含めると 100% に陽性を見とる報告⁵⁾もあるのに対し、自験例は AMA や IgG type 抗 M2 抗体が陰性であり、PBC である可能性は低いと考えられた。

次に AIC の可能性についてであるが、この AIC は、1983 年に Brunner と Klinge⁶⁾により 3 例の症例報告として初めて示された概念である。それによると、AMA 陰性、ANA 陽性、かつ抗平滑筋抗体(antismooth muscle antibody: 以下 ASMA)陽性で、免疫抑制剤の

投与により軽快し、他の血液生化学的検査でPBCに類似した症例で、彼らはこれをimmunocholangitisとよんだ。この3例中、PBCに特徴的な病理組織所見(肉芽腫や胆管破壊像)が、1例に認められたとしている。次いで1993年にBen-Ariら⁷⁾が4例を報告し、AMAおよび抗M2抗体が陰性で、ANAおよびASMA陽性、ステロイド治療に効果を示したとしている。この4例には、病理組織所見に肉芽腫や胆管破壊像は認められていない。さらに、1994年のTaylorら⁸⁾の報告では、胆道系酵素の上昇を認め、AMAおよび抗M2抗体が陰性で、ANAが高力価を示し、病理組織所見でPBCと診断した9例をprimary autoimmune cholangitisとされたが、これらは免疫抑制剤に効果を示さなかった。同年のMichelettiら⁹⁾の報告では、病理組織学的にPBCと診断された症例で、抗M2抗体が陰性、およびANAが陽性であった17例をAICとしている。自験例をこれらの報告と比較すると、ASMAが陰性であること、コルチコステロイドによる治療ではなく、低量のUDCAで肝障害が改善していることが、これまで報告されたAICとは異なり、本例は、現在考えられているAICの概念に合致させることはできないと思われた。

次に、AIHに他の肉芽腫性疾患をともなった可能性はどうか。肝組織中に類上皮細胞性肉芽腫が観察される疾患は、サルコイドーシス、薬剤性肝障害、結核、BCG接種後、クローン病、Q熱、猫ひっかき病、住血吸虫症、肝アメーバ症、AIDS、痛風、C型肝炎ウイルスによる肝疾患などがあげられる¹⁰⁻¹⁷⁾。しかし、自験例では、2年半の経過観察で、これまで報告された肉芽腫性疾患を示唆する症状や所見はみられず、肉芽腫性疾患が基礎疾患として存在する可能性は否定的であった。

最後に第4の可能性についてであるが、自験例は他の自己免疫性疾患として橋本病を合併していること、入院時検査所見からはANA陽性、 γ -グロブリン高値、IgG高値であること、そして肉芽腫以外の肝組織像で、帯状壊死と架橋壊死を伴う強い肝実質炎がみられたことから、これらを統括してIAIHGによる診断基準にあてはめると、総scoreは17点であり、definite AIHと診断することが可能であった。さらに戸田ら¹⁸⁾や田中ら¹⁹⁾はAIHに対するUDCAの治療効果について報告しており、自験例のUDCA投与によるトランスアミナーゼの正常化は、AIHとしても矛盾しない臨床経過であると考えられた。これまでにAIHの肝に類上皮細胞性肉芽腫がみられた報告はない。しかし、近年、複雑な自

己免疫性肝疾患、すなわちPBCの経過中にAIHの診断基準を満たす病態に転化する症例^{20,21)}や、AICなどの境界病変、あるいは複数の自己免疫性疾患がoverlapする病態の報告がみられるようになった²²⁾。このような、自己免疫性肝疾患の概念の変化をふまえて、著者らは、自験例の類上皮細胞性肉芽腫の形成と肝実質病変は、そのすべてがAIHによって引き起こされたとして矛盾しないものと考え、本例を肝被膜直下に類上皮性肉芽腫をみた自己免疫性肝炎とした。

まとめ

肝被膜直下に類上皮性肉芽腫が存在したAIHと考えられる1症例を経験したので文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 原田憲一, 中沼安二: 自己免疫性肝疾患の病理。消化器内視鏡 10: 149-154, 1998
- 2) Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting report: International autoimmune hepatitis group. Hepatology 18: 998-1005, 1993
- 3) Nakanuma Y: Necroinflammatory changes in hepatic lobules in primary biliary cirrhosis with less well-defined cholestatic changes. Hum Pathol 24: 378-383, 1993
- 4) Mutimer DJ, Fussey SPM, Yeaman SJ, et al: Frequency of IgG and IgM autoantibodies to four specific M2 mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. Hepatology 10: 403-407, 1989
- 5) Kitami N, Komada T, Ishii H, et al: Immunological study of anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Internal Medicine 34: 496-501, 1995
- 6) Brunner G, Klinge O: Ein der chronisch-destruierenden nicht-eitrigen Cholangitis ähnliches Krankheitsbild mit antinukleären Antikörpern. (Immuncholangitis) Dtsch Med Wochenschr 112: 1454-458, 1987
- 7) Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S: Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology 18: 10-15, 1993
- 8) Taylor SL, Den PJ, Riely CA: Primary autoimmune cholangitis. an alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Am J Surg Pathol 18: 91-

- 99, 1994
- 9) Michieletti P, Wanless IR, Heathcote EJ, et al : Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis : a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 35 : 260—265, 1994
 - 10) McCluggage WG, Sloan JM : Hepatic granulomas in Northern Ireland : a thirteen year review. *Histopathology* 25 : 219—228, 1994
 - 11) Proctor DD, Chopra S, F.A.C.G, et al : Mycobacteremia and granulomatous hepatitis following initial intravesical bacillus calmette-guerin instillation for bladder carcinoma. *Am J Gastroenterol* 88 : 1112—1115, 1993
 - 12) Thung SN, Gerber MA, Lebovics E, et al : Granulomatous hepatitis in Q fever. *Mt Sinai J Med* 53 : 283—285, 1986
 - 13) Rice PS, Kudesia G, McKendrick MW, et al : *Coxiella burnetii* serology in granulomatous hepatitis. *J Infect* 27 : 63—66, 1993
 - 14) Malatack JJ, Jaffe R : Granulomatous hepatitis in three children due to cat-scratch disease without peripheral adenopathy. an unrecognized cause of fever of unknown origin. *AJDC* 147 : 949—953, 1993
 - 15) Poles MA, Lew EA, Dieterich DT : Diagnosis and treatment of hepatic disease in patient with HIV. *Gastroenterol Clin North Am* 26 : 291—321, 1997
 - 16) Veerabagu MP, Finkelstein SD, Rabinovitz M : Granulomatous hepatitis in a patient with chronic hepatitis C treated with interferon- α . *Dig Dis Sci* 42 : 1445—1448, 1997
 - 17) Emile JF, Sebagh M, Feray C, et al : The presence of epithelioid granulomas in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol* 24 : 1095—1097, 1993
 - 18) 戸田剛太郎, 銭谷幹男, 渡辺文時, 他 : 自己免疫性肝炎全国アンケート調査報告. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班 平成九年度 研究報告, 8—11
 - 19) 田中廣壽, 伊藤正春, 牧野 勲 : AIH に対する UDCA 療法. *medicina* 35 : 71—73, 1998
 - 20) Colombato LA, Frenando A, Cote J, et al : Autoimmune cholangiopathy : The result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? *Gastroenterol* 107 : 1839—1843, 1994
 - 21) 中野実紀子, 谷岡 一, 佐藤尚一, 他 : 自己免疫性肝炎を急性発症したと考えられる原発性胆汁性肝硬変の1例. *日消病会誌* 93 : 49—53, 1996
 - 22) 志賀淳治 : 自己免疫性肝炎. *病理と臨床* 16 : 1247—1251, 1998
-