

《症例報告》

2度目の肝生検で小葉中心帯壊死を認め、 薬剤起因性自己免疫性肝炎と診断した1例

岩村伸一, 小島康司, 大家力矢, 岩崎丈紘, 川田 愛, 中山 瑞, 内多訓久, 岡崎三千代,¹⁾
頼田顕辞, 黒田直人²⁾

要旨: 自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis, AIH) は中年以降の女性に好発する原因不明の疾患で、その発症には遺伝的素因や自己免疫機序が関与すると考えられている。一方、肝障害の発症前に薬物の内服歴がある場合、薬物性肝障害か AIH、特に薬物に誘発された AIH かの鑑別が必要となるが、急性肝炎様発症の場合にはしばしば診断が困難である。

今回我々は、発症時に薬物性肝障害と考えられたが経過中に肝障害が再燃し、2度目の肝生検では初回には見られなかった小葉中心帯壊死、interface hepatitis を認めたため薬剤起因性 AIH と診断した症例を経験したので報告する。

Key words: 薬物性肝障害, 自己免疫性肝炎, 薬剤起因性自己免疫性肝炎, 肝生検, 健康食品

症例

患者: 38歳, 女性

主訴: 倦怠感

既往歴: 薬疹 (後藤散®), 蕁麻疹 (原因不明), 卵巣嚢腫, 子宮筋腫

嗜好歴: 喫煙歴なし 飲酒歴は機会飲酒

生活歴: 海外渡航歴なし 生肉摂取歴なし

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 卵巣嚢腫で近医産婦人科に通院しており2013年11月の受診時には肝障害はなかった。2013年12月に全身に皮疹が出現し近医救急外来および皮膚科を受診しアレルギー性蕁麻疹の疑いで強力ネオミノファーゲンC® 静注とアレグラ® 処方でき軽減したがアレルギーは不明であった。2014年2月12日、倦怠感を主訴に近医内科を受診。血液検査で肝機能障害 (AST 422 IU/L, ALT 623 IU/L) を認めたため、2年前から内服していたルナベル配合錠® と2日前から飲み始めた健康食品 (ナットウキナーゼ®) 中止を指示された。2月21日再診時に肝障害の増悪を認めたため精査加療目的に当院へ紹介、入院となった。

入院時現症:

身長 150 cm, 体重 47 kg, BMI 20.89 kg/m², 体温 37.2°C, 血圧 136/86 mmHg, 脈拍 88 / 分

結膜に貧血, 黄疸なし。胸部に異常なし。腹部は平坦・軟で圧痛なし。肝脾は触知せず。腸音は正常。下腿浮腫なし。皮診なし。

入院時血液検査所見 (表1):

AST 624 IU/L, ALT 945 IU/L, ALP 178 IU/L, γ -GTP 75 IU/L, T-Bil 1.8 IU/L とトランスアミラーゼ優位の肝障害を認めた。プロトロンビン時間は正常であった。A型, B型, C型およびE型肝炎ウイルス, サイトメガロウイルスは陰性でEpstein-Barrウイルスは既感染であった。抗核抗体 (ANA), 抗平滑筋抗体 (ASMA) は陰性で, 血清IgGは1470 mg/dl と正常範囲内であった。薬物リンパ球刺激試験 (DLST) では, ナットウキナーゼが擬陽性 (S. I. 1.7), ルナベル配合錠は陰性であった。

腹部超音波 (図1)・腹部造影CT:

肝実質, 胆道系に明らかな器質的異常を認めず, 脾腫や腹水も見られなかった。

臨床経過 (図2):

初診時検査所見およびDLST擬陽性の結果から

¹⁾ 高知赤十字病院 内科

²⁾ 〃 病理診断科部

DR9/DR19であった。

経皮的肝生検（図3, 4, 5, 6, 7, 8, 9）：

病態把握のため、初回および3回目の入院中に肝生検を行った。1度目の生検で肝炎像は小葉の zone 2-3 が主体であり、zone 1 は比較的保たれていた。門脈域にはリンパ球を主体として軽い炎症細胞浸潤がみられたが、形質細胞浸潤は目立たず、interface hepatitis は認めなかった。急性肝炎型の組織像で薬剤性肝障害に矛盾しない所見であった。

2度目の生検で肝炎像は zone 1-3 で認められ、1度目に比べて門脈域の炎症が増強していた。リンパ球に加えて形質細胞を認め、一部に interface hepatitis を伴っていた。小葉中心部に带状壊死を呈しており、中心静脈周囲にも形質細胞浸潤を認めた。急性肝炎期 AIH として矛盾しない所見であった。

臨床経過および肝生検結果から薬剤起因性 AIH

表2 3回目入院時検査成績

| <Peripheral blood> | | <Biochemistry> | |
|--------------------|------------------------------|----------------|------------|
| WBC | 5440 / μ l | AST | 248 IU/l |
| Neut | 71.0 % | ALT | 311 IU/l |
| Eos | 1.3 % | LDH | 230 IU/l |
| Lymp | 20.5 % | ALP | 243 IU/l |
| RBC | 405 $\times 10^4$ / μ l | γ -GTP | 60 IU/l |
| Hg | 12.7 g/dl | T-Bil | 2.5 mg/dl |
| HcT | 38.0 % | D-Bil | 1.7 mg/dl |
| PLT | 40.2 $\times 10^4$ / μ l | TP | 7.1 g/dl |
| | | ALB | 4.0 g/dl |
| | | BUN | 6.4 mg/dl |
| | | Cre | 0.49 mg/dl |
| | | CRP | 0.13 mg/dl |
| | | IgG | 1858 mg/dl |
| | | ANA | <40 |
| | | LKM-1 | (-) |
| | | HLA | DR9/DR19 |

| <Coagulation> | |
|---------------|--------|
| PT% | 80.2 % |
| INR | 1.1 |

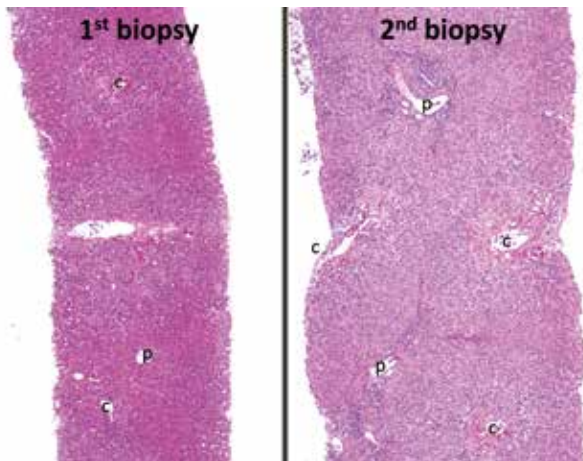


図3 肝生検 (HE 弱拡大, p: 門脈 c: 中心静脈)

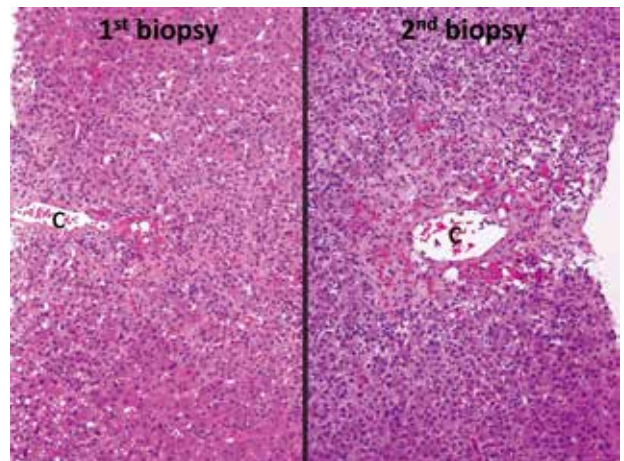


図4 肝生検 (HE 強拡大, c: 中心静脈) 中心静脈周囲の肝細胞壊死

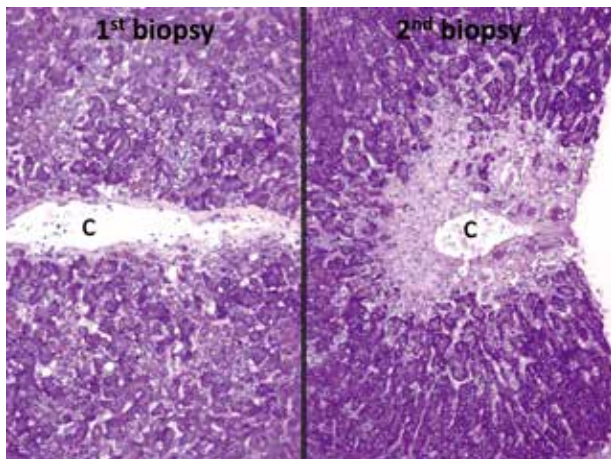


図5 肝生検 (PAS 強拡大, c: 中心静脈) 中心静脈周囲の肝細胞壊死

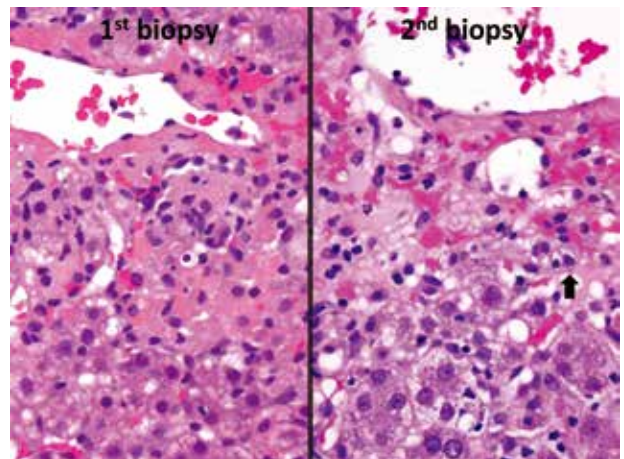


図6 肝生検 (HE) 矢印: 中心静脈周囲の形質細胞

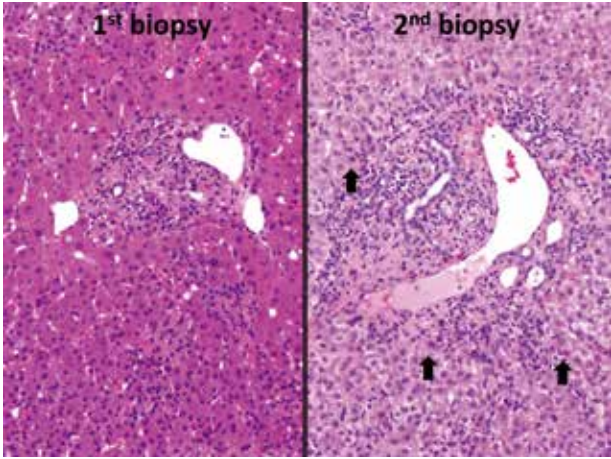


図7 肝生検 (HE) 矢印: interface hepatitis

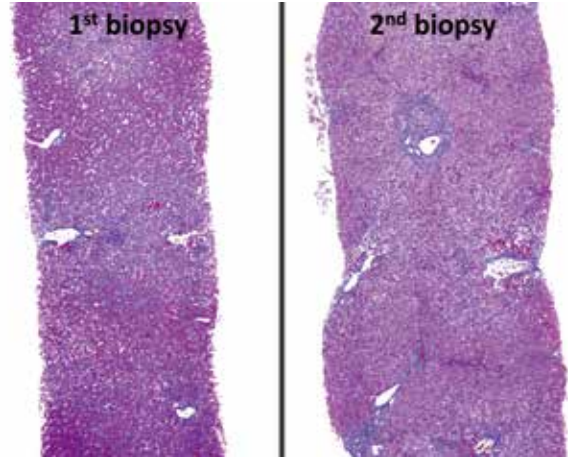


図8 肝生検 (Masson Trichrome) 2度目では門脈域の線維性拡大

| | 1回目 | 2回目 |
|---------------------|------|------|
| 肝障害の主座 | Z2-3 | Z1-3 |
| Zonal necrosis | (-?) | (+) |
| Spotty necrosis | (+) | (+) |
| Interface hepatitis | (-) | (+) |
| リンパ球・形質細胞浸潤(P領域) | (+) | (+) |
| 形質細胞浸潤(C領域) | (-) | (+) |
| | ↓ | ↓ |
| 急性肝障害パターン | (+) | (+) |
| 慢性肝障害パターン | (-) | (+) |

図9 肝生検所見のまとめ 2度目ではAIHの所見付加

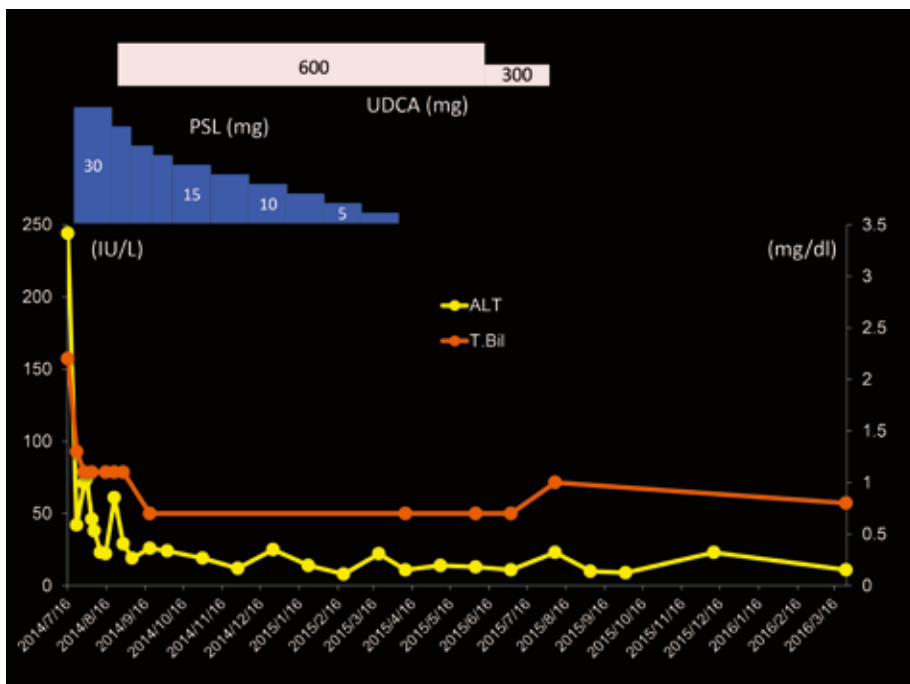


図10 ステロイド開始後の臨床経過

(DIAIH)と診断し、プレドニゾロン(PSL) 30mg/日を開始した(図10)。ALTは速やかに低下傾向となったが正常化せず、UDCA併用にて正常化した。PSLを漸減終了後にUDCAも中止したが、18ヶ月後まで再燃なく経過している。

考察

AIHは中年以降の女性に好発する慢性肝障害であり、血清学的には肝炎ウイルス陰性、自己抗体の出現と高IgG血症で特徴づけられる³⁾。組織学的には門脈域の線維性拡大や単核球、特に形質細胞の浸潤が多く、小葉内肝細胞壊死に加えてロゼット形成が見られることがあり、肝硬変に進展しうる病態である。ANAやASMAが出現する1型と抗LKM-1抗体が出現する2型に分類され、本邦ではほとんどが1型であり、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤が奏功する³⁾⁴⁾が、治療中止により高率に再燃する。成因は自己免疫機序が想定されているが、HLA DR4などの遺伝的素因を背景に薬物暴露やウイルス感染などの環境因子も誘因となることが知られている⁴⁾。

一方、急性肝炎様に発症するAIHも近年多数報告されるようになり、このような症例では古典的AIHと比べて自己抗体陰性、IgG値正常の割合が高く、早期の診断は容易ではない⁴⁾⁵⁾。急激に進展し、肝不全へと進行する場合があります。治療介入に注意を要する。急性肝炎期AIHの肝組織所見では中心静脈周囲の肝細胞壊死が高頻度に見られ、診断の補助になりうる⁵⁾。

本症例の発症時、DDW-J 2004 scoreは6点(≥5点)で、健康食品であるナットウキナーゼがDLSTで擬陽性を示していたことから原因薬物として最も疑われた。血清IgGは正常範囲、自己抗体は陰性でAIH scoreは6点と低く、組織学的にもAIHを積極的に示唆する所見を認めず、薬物中止とUDCAで治療を開始した。2002年から2006年の薬物性肝障害の調査で起因薬として頻度が高いのは抗菌剤(19%)解熱・鎮痛剤(18%)に次いで健康食品(14%)であり、漢方薬は6%である⁶⁾。また健康食品の中ではウコン、アガリクスの頻度が高く、にんにく卵黄^{®7)}などでも報告があるが、本症例で誘因として疑われたナットウキナーゼ[®]によるものは医学中央雑誌で検索したところ報告はなかった。

民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査において、治療は起因薬の中止のみが62.9%と最多であり、次いで強力ネオミノファーゲンC、UDCA、ステロイドなどの投与が行われていた⁸⁾。肝機能は73.0%で正常化し、一般的に予後は良好と考えられているがまれに劇症化することもある。

本症例の肝障害は遷延、再燃し発症5か月後に3回目の入院を要した。自己抗体は陰性であったが血清IgGは増加し、AIH scoreは15点に上昇していた。2度目の肝生検で肝細胞壊死はzone 1-3へと広がっており、一部にinterface hepatitisを伴っていた。門脈域にリンパ球および形質細胞浸潤が目立ち、初回には見られなかった中心静脈周囲に形質細胞浸潤、帯状壊死を認めた。臨床経過および組織学的所見はDIAIHの発症過程をとらえたものと考えられるが、当初から薬剤とは無関係の“超急性期”AIHの発症をみていた可能性も完全に否定はできない。

AIHのうち約9%は薬剤がトリガーであるとの報告があり⁹⁾、minocycline¹⁰⁾、nitrofurantoinの他、dihydralazine、halothane、methyldopa、oxiphenisatin、tienilic acidなどが起因薬として認知されている¹¹⁾。その他HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン製剤)¹²⁾¹³⁾、isoniazidやinfiximabなどのTNF- α 阻害剤によるAIH発症も報告され¹⁴⁾¹⁵⁾、最近ではnivolumab、ipilimumabなどの免疫チェックポイント阻害剤においても自己免疫疾患が増悪する危険性について添付文書に記載されている。また漢方薬や健康食品の中にもAIHを誘発する成分が含まれている可能性が示唆されている¹⁶⁾¹⁷⁾。

DIAIHは古典的AIHと比べるとANAやASMAの出現率には有意差はないが、古典的AIHに比べて線維化が軽く、予後良好なことが多いとされている⁹⁾。約6割の症例でステロイドや免疫抑制剤を離脱でき中止後に再燃を認めなかったとの報告もある。DIAIHの治療アルゴリズムにおいて、無症状の軽症例では速やかに起因薬を中止して経過観察し、3ヶ月経っても肝機能の正常化が見られないものは正常化するまでステロイド投与を行う¹¹⁾。有症状や中等症以上の場合には起因薬の中止とともにステロイド投与を開始し、肝機能の正常化を認めれば中止する。いずれも治療中止後に再燃すれば古典的AIHとして治療を再開するとされている¹¹⁾。

本症例はステロイドおよびUDCAを1年かけて

漸減終了し、その後18ヶ月経過しているが再燃の徴候なく経過している点も DIAIH に矛盾しない。しかし今後も再燃の可能性を否定はできず、慎重に経過観察中である。

【結語】

発症時は健康食品を起因とした薬物性肝障害と考えられたが経過中に肝障害の再燃、IgG 増加や2度目の肝生検で小葉中心帯壊死など組織所見の変化を認め DIAIH と診断した。肝生検は非常に有用で、薬物性肝障害と診断後も AIH が発症する可能性を考慮して注意深い経過観察を行うとともに、DIAIH においてはステロイドを離脱できる可能性を念頭に治療を行う必要があると考えられた。

文献

- 1) 滝川一ほか：DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案。肝臓 46：85-90, 2005.
- 2) Alvarez F, et al.: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31:929-938, 1999.
- 3) 恩地森一ほか：自己免疫性肝炎の診断指針・治療方針（2013年）。肝臓 54：723-725, 2013.
- 4) 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 56：167-178, 2015.
- 5) Aizawa Y, et al.: Centrilobular zonal necrosis as a hallmark of a distinctive subtype of autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 28：391-397, 2016.
- 6) 滝川一ほか：薬物性肝障害の最近の動向 —2002～2006年の366例の検討— 肝臓 48：517-521, 2007.
- 7) 岡本欣也ほか：健康食品「にんにく卵黄」によると思われる薬物性肝障害の1例。肝臓 53：748-753, 2012.
- 8) 恩地森一ほか：民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査。肝臓 46：142-148, 2005.
- 9) Björnsson E, et al.: Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. Hepatology 51：2040-2048, 2010.
- 10) Abe M. et al.: Drug-induced hepatitis with autoimmune features during minocycline therapy. Intern Med 42：48-52, 2003.
- 11) Czaja AJ：Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Dig Dis Sci 56：958-976, 2011.
- 12) 田尻博敬ほか：Pravastatin による薬剤起因性自己免疫性肝炎が潜在性に進行し肝硬変に至ったと考えられる1例。肝臓 51：71-77, 2010.
- 13) 岡田誠ほか：Pravastatin 投与後に発症または顕在化した自己免疫性肝炎の2例。肝臓 46：133-141, 2005.
- 14) Efe C, et al.: Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor α agents. Hepatology 52：2246-2247, 2010.
- 15) 新井修ほか：インフリキシマブが原因と考えられた急性肝障害の1例。日消誌 110：104-111, 2013.
- 16) Oh HJ, et al.: Co-development of autoimmune hepatitis and Sjögren's syndrome triggered by the administration of herbal medicines. Clin Mol Hepatol 19：305-308, 2013.
- 17) Kaneko R, et al.: Two cases of food addictive-induced severe liver damage associated with positive results on lymphocyte stimulation test and for antinuclear antibodies. Clin J Gastroenterol 5：268-274, 2012.