

# Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis with interface hepatitis compared to autoimmune hepatitis

著者	小林 水緒
著者別表示	Kobayashi Mio
journal or publication title	博士論文要旨Abstractおよび要約Outline
学位授与番号	13301甲第3980号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2013-12-31
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/40433">http://hdl.handle.net/2297/40433</a>

doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i13.3597>



## 論文の内容要旨

### 主論文題名

Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis with interface hepatitis compared to autoimmune hepatitis

World Journal of Gastroenterology 掲載予定

専攻部門 がん医科学専攻形態機能病理学

氏名 小林 水緒

(主任教員 中沼 安二教授)

【目的】PBC と AIH は代表的な自己免疫性肝疾患で、PBC では肝内小型胆管の慢性非化膿性破壊性障害が、AIH では肝限界板でのインターフェイス肝炎 (IFH) が特徴である。しかし、PBC でも種々の IFH を伴うことがある。今回、AIH と PBC の IFH での組織学的、免疫組織学的相違を検討した。【方法】門脈域/門脈域周囲の炎症および肝実質炎 (LH) の程度を各々 0-4 の 5 段階に分類し、門脈域/門脈域周囲の炎症スコア 2 以上 (軽度以上の IFH を伴う症例) の PBC 41 例と AIH 43 例の肝針生検を対象とした (1993 年～2012 年に当院、関連病院で経験)。HE 標本にて組織学的にロゼット、エンペリポレーシスの程度を半定量的 (0-3) に評価した。また免疫染色 (CD3, CD4, CD8, CD38, CD20, IgG, IgM, IgA) を行い、2 か所の門脈域での陽性細胞の程度を半定量的 (0-3) に評価した。これらのスコアと血液検査値 (AMA, ANA, AST, ALT, ALP, IgG, IgM, IgA) との関連性も検討した。【成績】1) 組織学的検討：今回の検討では IFH を有する症例のみを対象としており、IFH の程度は両群で差はなかった。これに対し、LH の程度は PBC で  $2.2 \pm 0.6$ 、AIH で  $2.6 \pm 0.7$  ( $P = 0.0003$ )、ロゼットは PBC で  $0.2 \pm 0.4$ 、AIH で  $0.5 \pm 0.8$  ( $P = 0.01$ )、エンペリポレーシスは PBC で  $0.3 \pm 0.5$ 、AIH で  $1.0 \pm 1.0$  ( $P = 0.0003$ ) で、いずれも AIH で有意に高値であった。2) 浸潤炎症細胞の免疫組織学的表現型の検討：CD3 陽性細胞は両群で門脈域内、門脈域周囲および肝実質に多数分布し、門脈域周囲および肝実質への浸潤程度はいずれも AIH で有意に高値であった (門脈域周囲：PBC  $2.8 \pm 1.2$ 、AIH  $4.1 \pm 1.1$  ( $P = 0.0002$ )、肝実質：PBC  $2.2 \pm 1.9$ 、AIH  $3.3 \pm 1.3$  ( $P = 0.0016$ ))。CD4, CD8 陽性細胞はいずれも CD3 陽性細胞と同様の分布を示し、いずれも AIH で有意に高値であった。CD38 陽性細胞は両群で門脈域周囲に優位に分布し、門脈域周囲および肝実質への浸潤程度はいずれも AIH で有意に高値であった (門脈域周囲：PBC  $2.7 \pm 1.5$ 、AIH  $3.7 \pm 1.3$  ( $P = 0.0046$ )、肝実質：PBC  $1.1 \pm 1.0$ 、AIH  $2.0 \pm 1.2$  ( $P = 0.0025$ ))。CD20 陽性細胞は主に門脈域内に分布し、門脈域周囲への浸潤は PBC で  $0.7 \pm 0.6$ 、AIH で  $1.0 \pm 1.0$  ( $P = 0.004$ ) と両群で軽度であったが、AIH で有意に高値であった。PBC において、CD3, CD38 陽性細胞の門脈域周囲および肝実質への浸潤程度はそれぞれ IFH, LH の程度と正の相関が見られた。AIH では CD3, CD38 陽性細胞の門脈域周囲への浸潤程度と IFH の程度に正の相関が見られたが、肝実質への浸潤程度と LH の程度には相関は見られなかった。3) 浸潤形質細胞の免疫グロブリンサブクラスの検討：IgG, IgM 陽性形質細胞はいずれも両群の門脈域周囲に優位に分布して見られたが、IgG 陽性細胞の浸潤程度は PBC で  $1.3 \pm 1.0$ 、AIH で  $1.8 \pm 1.3$  ( $P = 0.03$ ) で、AIH で有意に高値であったのに対し、IgM 陽性形質細胞は PBC で  $1.0 \pm 0.8$ 、AIH で  $0.6 \pm 0.8$  ( $P = 0.02$ ) で、PBC で有意に高値であった。IgA 陽性形質細胞は両群で差はなかった。また AIH では IgG 陽性細胞優位の症例が全体の 66.7% であり、IgM 陽性細胞優位の症例は見られなかったのに対し、PBC では IgM 陽性細胞優位、IgM, IgG 陽性細胞が同程度、IgG 陽性細胞優位の症例が各々 12.5%, 57.5%, 30.0% であった。そこで PBC を IgM $\geq$ IgG 群 (group A) と IgM<IgG 群 (group B) に分けて臨床病理学的所見を比較したところ、IFH の程度は group A  $2.4 \pm 0.6$ 、group B  $2.8 \pm 0.6$  ( $P = 0.0688$ ) と group B でやや高値であり、門脈域周囲への CD38 陽性細胞の浸潤程度は group A  $2.4 \pm 1.5$ 、group B  $3.3 \pm 1.3$  ( $P = 0.0205$ ) と group B で有意に高値であった。4) 検査成績との比較：PBC で CD3, CD4, CD8, CD38 陽性細胞、IgG, IgM 陽性形質細胞の浸潤程度と AST 値との間に正の相関がみられたのに対し、AIH では肝実質における CD3, CD8 陽性細胞の浸潤程度と AST 値との間にのみ正の相関が見られた。自己抗体と炎症細胞浸潤の程度は両群でいずれも関連が見られなかった。【考案】AIH では PBC と比較してロゼット、エンペリポレーシスが多くみられ、AIH に特徴的な所見と考えられた。AIH では CD38, CD3 陽性細胞の門脈域周囲および肝実質における浸潤程度が PBC と比較して高く、また門脈域周囲の形質細胞は IgG 優位であるのに対し、PBC では IgM 陽性形質細胞が多くみられ、両疾患における免疫環境の違いを反映すると考えられた。PBC では CD38, CD3 陽性細胞、IgM 陽性形質細胞の浸潤程度と AST の値に正の相関があり、これらの免疫細胞が肝細胞傷害の発生に関与することが示唆された。【結語】PBC と AIH では肝細胞傷害メカニズムに相違があると考えられた。