

このテーマ●自己免疫性肝疾患の診療の進歩

原発性胆汁性肝硬変 —原因究明の進歩—

石橋 大海¹⁾

要旨：原発性胆汁性肝硬変(PBC)は肝臓特異的な自己免疫疾患とされている。PBCにおける自己免疫反応の特徴は、全身にあまねく存在する細胞が有するミトコンドリアの成分に対する抗体が陽性化し、しかも本抗体はPBCに極めて特異性が高いことである。発症の機序として、感染した細菌によって活性化し、自己寛容の破綻が生じたT細胞が、胆管上皮上に発現した分子相同性を有する自己抗原と反応する結果生じる可能性が想定されている。環境因子である薬物や化学物質が肝臓で代謝された結果生じた代謝産物によって修飾を受けた自己抗原が免疫原性を増し、遺伝素因を有するヒトにPBCが発症することが想定される。

索引用語：原発性胆汁性肝硬変、遺伝因子、環境因子、分子相同性、抗ミトコンドリア抗体

はじめに

原発性胆汁性肝硬変(Primary biliary cirrhosis; PBC)は病因が未だ解明されていない慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。1851年に Addison & Gull¹⁾によって初めて記載され、1950年 Ahrens ら²⁾によって“Primary biliary cirrhosis”と命名された。病理組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎と肉芽腫の形成を特徴とし、胆管上皮細胞の変性・壊死によって小葉間胆管が破壊・消滅することにより慢性進行性に胆汁うっ滞を生じる。胆汁うっ滞にともない肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、究極的には肝硬変から肝不全に至る。

臨床的には胆汁うっ滞にともなう掻痒感と黄疸、早期から出現する門脈圧亢進症を特徴とし、男女比は1:7~9と中年以降の女性に多い。最近では臨床症状が全くみられない無症候性PBCが約7~8割を占め、このような症例は長年無症状で経過し予後もよい³⁾。血清学的には自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体(Anti-mitochondrial antibody: AMA)が陽性化がすることが特徴的で

ある。

I PBCの免疫病理学的特徴

本症はさまざまな免疫異常とともに自己抗体の一つであるAMAが特異的かつ高率に陽性化し、また、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群などの他の自己免疫疾患や膠原病を合併しやすいことから、発症および病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。組織学的にも、肝臓の門脈域、特に障害胆管周囲は免疫学的機序の関与を示唆するような高度の単核球の浸潤がみられ、胆管上皮細胞層にも単核球細胞浸潤がみられる。免疫組織学的に、浸潤細胞はT細胞優位であり、小葉間胆管上皮細胞表面にはHLAクラスII抗原の異所性発現がみられ、クラスI抗原の発現が増強している。また、接着因子の発現がみられるとともに、AMA(抗PDC-E2抗体)が認識する分子が小葉間胆管上皮細胞表面に存在するなどの所見が認められることより、胆管障害機序には免疫学的機序、とりわけT細胞(細胞傷害性T細胞)が重要な役割を担っていることが想定されている。しかし、

1) 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
Primary biliary cirrhosis—Progress of research on the pathogenesis
Hiromi ISHIBASHI¹⁾

1) National Hospital Organization Nagasaki Medical Center Clinical Research Center

Table 1. 現在提唱されているPBCの発症病理

●細胞傷害性CD8T細胞の活性増強
●CD4 T細胞の活性増強 (抗体産生の増強)
●胆管上皮細胞へのPDC-E2の異常発現
●MHCクラスII分子と抗原とのアフィニティの増強 (疾患感受性HLA: DR8)
●IgAと抗原結合物の細胞内運搬異常
●胆管上皮細胞へのアポトーシスの選択的誘導
●Xenobioticsへの暴露による抗原の変化
●外来抗原と自己抗原間での分子相同性

発症の契機となるものは何か、組織障害の機序は何であるのか、また、本症に特異的に陽性化するAMAは病因との関連はあるのか、AMAの産生機序とともに現在のところ明らかにされていない⁹⁾。現在想定されているPBCの発症病理をTable 1に示す。

II 抗ミトコンドリア抗体 (AMA) と対応抗原

AMAによって認識される対応抗原は、ミトコンドリア内膜に局在する分子である。Bergら⁹⁾は、PBCに特異的なミトコンドリア抗原は9つに分類したウシ心筋のミトコンドリア分画のM2分画に存在することを報告した。M2分画をWestern blot法で検討すると、74, 52, 50, 41, 36kDの5つのバンドに分かれるが、74kDのバンドが主要対応抗原である。1987年Gershwinら⁹⁾は、70(74)kDに反応する対応抗原のcDNAをクローニングすることでピルビン酸脱水素酵素のE2コンポーネント(PDC-E2)であることを同定した。その後、PDCのE3結合蛋白(E3BP)、PDC-E1 α 、および2-オキソグルタル酸脱水素酵素(OGDC-E2)、および分枝鎖2-オキソ酸脱水素酵素のE2コンポーネント(BCOADC-E2)など、2-オキソ酸脱水素酵素複合体(2-OADC)が対応抗原であることが明らかにされた⁷⁾ (Table 2, Figure 1)。

その後、1995年Shimodaら⁹⁾によってPDC-E2はT細胞の主要対応抗原でもあることが明らかにされた。同定されたエピトープ・ペプチドに対する自己反応性T細胞は健常人コントロールと比較しPBC患者で、しかも、PBC患者の肝臓、所属リンパ節および末梢血で有意に増加しているこ

Table 2. 抗ミトコンドリア抗体の対応抗原

2-oxo acid dehydrogenase complexes (OADC)
pyruvate dehydrogenase complex (PDC)
E2 component (PDC-E2)
E3-binding protein (E3BP)
E1 α
E2 component of
oxoglutarate dehydrogenase complex (OGDC-E2)
branched chain 2-oxo acid
dehydrogenase complex (BCOADC-E2)

とより⁹⁾、これらのT細胞は本疾患の成立・維持に重要な役割を担っていることを明らかにした。さらに2002年、Kitaら¹⁰⁾はCD8陽性T細胞がHLA A2拘束性にPDC-E2成分を認識し、活性化することを報告した。これらのT細胞はPBC患者で増加しており、胆管上皮障害に関与していると考えられる。興味あることに、B細胞、T細胞エピトープとも共通して、内側および外側リポ酸ドメインの、リポ酸を結合したリジン(内側173K、外側47K)を中心とした領域にマップされている。

III 遺伝要因

PBCの発症には、遺伝因子としての疾患感受性と環境因子両方の関与が想定されている。遺伝因子としての疾患感受性に関して、家族内集積のデータから、家族がPBCに罹患している場合にPBCに罹患する確率は一般人に比較し、100倍以上になることをTsujiら¹¹⁾は報告している。さらに最近、二卵性双生児が二人揃ってPBCであることはないにもかかわらず、一卵性双生児では63%の確率で二人ともPBCであったとする報告がなされた¹²⁾。しかし、一卵性双生児であっても100%一致してPBCになることはなく、二人揃ってPBCを発症しているにしても、経過や重症度が異なる。このことから、PBCの発症には、遺伝子のみではなく、後天的な要因や環境要因も関与していることが想定される。

PBC発症の感受性を規定する因子として、免疫遺伝学的役割を担っている主要組織適合抗原(Major histocompatibility complex: MHC)が候補として挙げられる。MHCは免疫反応において抗

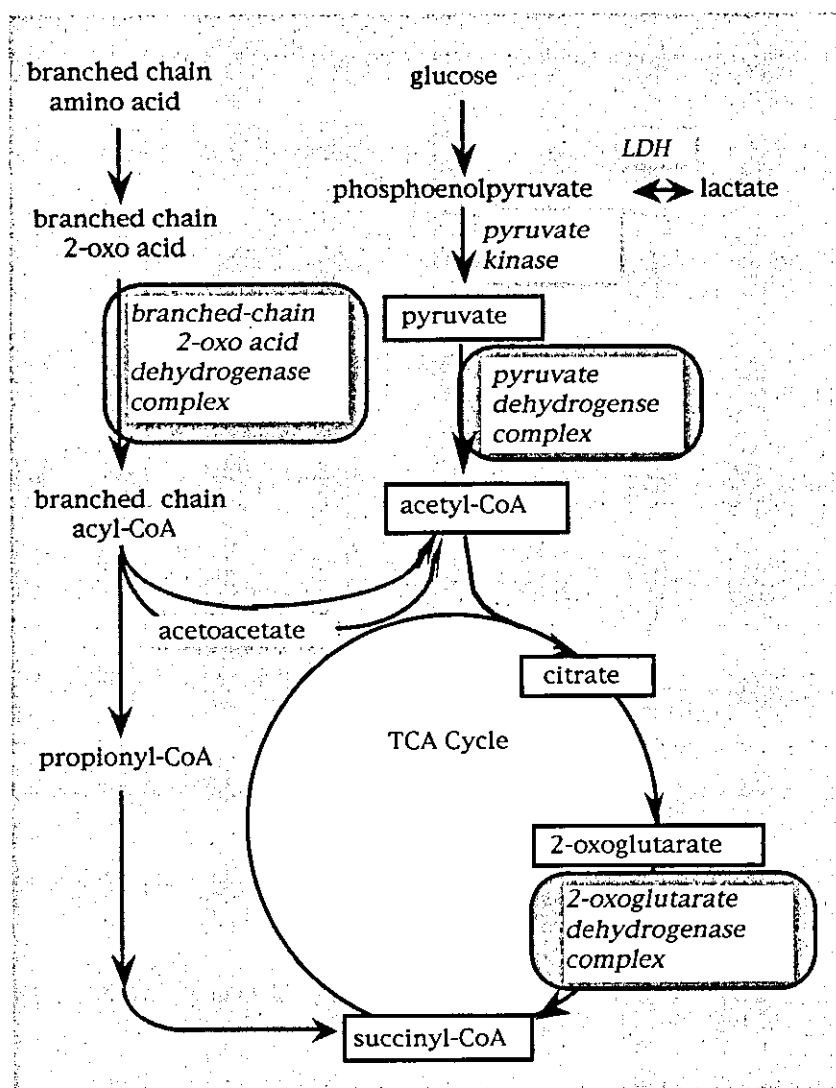


Figure 1. 代謝マップとミトコンドリア抗原であるビルビン酸脱水素酵素 (PDC), オキソグルタル酸脱水素酵素 (OGDC), 分枝鎖アミノ酸脱水素酵素 (BCOADC) の関係

原ペプチドを T 細胞レセプター (T cell receptor: TCR) に提示するという重要な役割を担っている。抗原提示細胞によって提示された抗原ペプチド/MHC 複合体を TCR にて認識した T 細胞は活性化し、免疫反応が始まる。MHC はヒトにおいてはヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) に相当し、極めて高度の遺伝的多型性を示すことが特徴である。

MHC クラス I 抗原と PBC との相関は否定的である。クラス II 抗原については DR8 との相関が複数の人種について高く、特に Caucasian におい

ては PBC のリスク・ファクターであるとする報告が多い^{13)~15)}。DNA タイピングでみると、Caucasian では一般集団においては DR8 の subtype は B1*0801 が多く、PBC と相関する対立遺伝子も B1*0801 である。日本人においては Maeda ら¹⁶⁾、Onishi ら¹⁷⁾が高知県の PBC 患者を対象に検討し、DR8 あるいは DRB1*0803 の有意な増加を確認したが、北陸¹⁸⁾、福岡¹⁹⁾でも同様の報告がなされている。

欧米において HLA DR8, DRB1*0801 との相関が報告され、わが国でも B1*0803 との相関が

みられると報告されていることから、HLA DR8 (DRB1*08) が人種を越えてPBCの疾患感受性遺伝子として働いている可能性が想定される。しかし、DR8とPBCの相関は弱いとする報告が多く、また相関を否定する報告²⁰⁾もみられ、必ずしも一定していない。これらのことから、PBCはHLA class II遺伝子のみで疾患感受性が規定されている可能性は低く、DR8は一つの因子であって、PBCは基本的には多因子疾患であることが示唆される。

HLA DR以外の座位では、DPB1*0301との強い相関がみられたとの報告がなされている²¹⁾。クラスIII抗原に存在する補体成分C4A*Q0 (null) 遺伝子との強い相関 (72%, $p=0.0056$) がMannsら¹³⁾によって示された。PBCは多因子性の疾患であると考えられ、遺伝子の多型にいくつかの付加的な因子が加わってこの多因子性疾患の素因が形成されているものと考えられる²²⁾。

IV 環境要因

多くの疾患では、遺伝学的要因を基盤に微生物の感染のほか物理化学的因子などの環境要因が作用することによって病態が形成されることが推定されている。本症においても発症機序として、細菌あるいはウイルスなどの微生物の感染が引きがねとなって免疫が賦活される⁹⁾、環境因子である化学物質あるいは薬物の代謝産物が蛋白に結合することによって自己蛋白が免疫原性を獲得し免疫が賦活される²³⁾などの機序が推定されている。

1. 感染微生物

1) 大腸菌ほか腸内細菌

PBC患者では反復性の尿路感染が他の疾患よりも多いとの報告がみられ、また、PBC患者の血清はヒトおよび大腸菌由来のいずれのPDC-E2に対しても反応する²⁴⁾。さらに、肝臓組織中の肉芽腫に細菌由来の核酸分子が存在することも観察されていることから²⁵⁾、大腸菌など細菌感染により分子相同性を示す自己抗原を認識するT細胞にトレランスの破綻が生じ、自己免疫反応が活性化してPBCが発症し、AMAの産生や組織障害を来す機序が想定される。

Shimodaら⁹⁾が樹立したPBC患者末梢血由来

PDC-E2特異的CD4陽性T細胞クローンはHLA DR53 (DRA1*0101/DRB4*0101) 拘束性にPDC-E2 163-176 (GDLLAEIETDKATI) と反応し、また同エピトープはBリンパ球エピトープとオーバーラップしてPDC-E2内側リボ酸結合ドメインに存在する。このCD4陽性T細胞エピトープと分子相同性を有するペプチドの検索から、彼らはPDC-E2 163-176反応性Tリンパ球を活性化し得る大腸菌など微生物由来のペプチドを多数同定し²⁶⁾、細菌感染症にともなう外来菌体成分に対するCD4陽性T細胞のプライミングがPBC発症の初期要因である可能性を推察している。

逆に、大腸菌ミトコンドリア抗原に特異的なT細胞クローンはヒトのミトコンドリア抗原と交差反応することが観察された²⁷⁾。大腸菌感染によって活性化し、自己寛容の破綻が生じたT細胞が、胆管上皮上に発現した分子相同性を有する自己抗原と反応する結果生じる可能性が想定される。実際に、大腸菌OGDC-E2抗原に反応性を有する肝臓由来のT細胞の頻度は健常コントロールよりもPBC患者で有意に増加している²⁷⁾。

2) クラミジア

PBC患者にはクラミジア (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*) に対する抗体が高率に陽性であることからクラミジア感染がPBC発症の要因である可能性が想定された。AMA陽性のPBCでは91.2%であるのに対し、AMA陰性のPBCでは21%、PSCでは4%、Sjögren症候群、SLE、健常人ではいずれも0%であった。しかし、クラミジア特異的16S rRNA geneに対するPCRの結果はPBC 25例全例で陰性あるのに対し、対照群ではむしろ陽性であったことより、クラミジアはPBCには関与していないと結論づけられた²⁸⁾。

3) ウイルス

PBCの患者の胆管上皮細胞cDNAライブラリーからベータレトロウイルスがクローン化された。そのウイルス蛋白は肝組織ではなく、所属リンパ節で検出されたことより、所属リンパ節のウイルスを防御する役割が推察される²⁹⁾。ウイルスのアミノ酸配列はMMTVとヒト乳癌由来レトロウイルス配列と高いホモロジーを有しており、

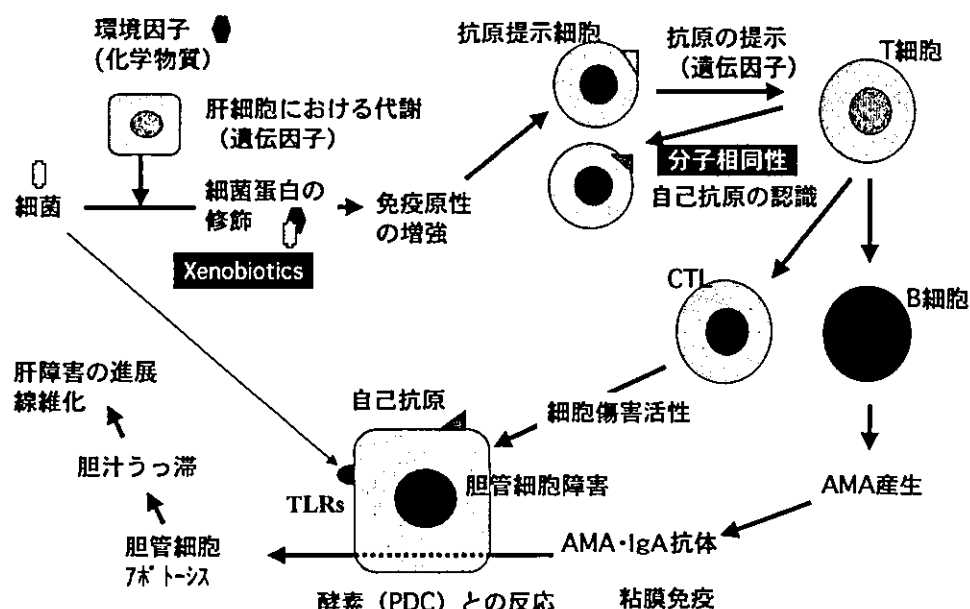


Figure 2. PBCにおける細胞障害機序 (仮説)

PBCの原因ウイルスの可能性として提唱されているが、それを証明する報告はまだみられない。

2. 環境因子としての化学物質や薬物

Longら³⁰⁾は、薬物や環境因子としての化学物質を重要視し、自己抗原が外来性化学物質により修飾を受けることにより免疫原性を獲得し、自己寛容の破綻に繋がる免疫反応増強の原因となるという xenobiotics 説を提唱している³²⁾。彼らは雌ウサギに PDC-E2 リポ酸残基類似のリポ酸ミメトープ結合 BSA を免疫すると、抗リポ酸結合 PDC-E2 ペプチド抗体の誘導を経て、リコンビナント PDC-E2, OGDC-E2,あるいは BCOAD-E2 と反応可能な AMA が誘導されることを報告した²⁹⁾。肝臓は薬物代謝の主臓器であるため、肝臓で代謝された中間産物によってペプチドが化学修飾を受け、修飾を受けたペプチドが免疫原性を増すことは想定されることである。

Selmiら³¹⁾は最近、PDC-E2の内側リポ酸ドメインと高い相同性を有するアミノ酸配列をグラム陰性好気性菌 *Novosphingobium aromaticivorans* の 2-OADC 蛋白内に見出した。同バクテリアは土壌や水源における常在菌であるが、有機物と estrogen を代謝する特徴を有する。興味深いことに、

AMA 陰性 PBC では 12% (2/17)，正常対照血清では 195 例全例陰性であったのに対し、AMA 陽性 PBC 患者では 77 例全例の血清が同蛋白と特異的に反応し、その力価も大腸菌由来 PDC-E2 に対するものより 100～1000 倍高い結果であった。しかも同菌由来 16S ribosomal RNA が PBC 患者の約 25% の糞便中に PCR 法で検出されていることから、*N. aromaticivorans* は PBC を惹起する候補細菌であると推察している。

V 自己寛容破綻機構

自己免疫性疾患の成立には自己寛容の破綻が重要であるが、その機構としては molecular mimicry (分子相同説) および xenobiotics 説が提唱されている。

自己免疫疾患の発症機序として、自己への寛容の破綻が生じ、自己反応性 T 細胞が活性化することが考えられるが、この自己反応性 T 細胞活性化の機序の一つが、分子相同性 molecular mimicry の概念である³²⁾。この概念は、リウマチ熱や感染性腸炎後の反応性関節炎やライター病、重症筋無力症などについて、疾患の発症に細菌・ウイルス感染の関与が想定されているもので、感染病原体によって活性化された T リンパ球が感染病原体

と相同性のエピトープを有する自己抗原を交差認識することにより自己免疫を誘導するとの理論に基づいている。

PBC に関しては最初 Burroughs ら³³⁾によって提唱されたが、理論上のものであって、実際の観察結果に基づくものではなかった。Shimoda ら⁸⁾は、ヒト PDC-E2 に特異的 T 細胞クローンのいくつかは分子相同性を有する大腸菌 PDC-E2 由来のペプチドとも反応すること、すなわち、分子相同性を示す自己抗原と細菌由来分子との間に T 細胞レベルで交差反応がみられることを実際に観察し、理論上のものではないことを証明した。

VI 免疫病態の維持

最近、PBC における自己反応性 T 細胞が末梢の免疫寛容状態を回避し自己免疫反応を維持する機構が Kamihira ら³⁴⁾によって提唱された。肺管上皮細胞自らがエフェクター細胞として振る舞う末梢での免疫寛容誘導機構からの逸脱も、自己抗原反応性リンパ球の維持に重要であると考えられる。

VII 獲得免疫の誘導および維持における自然免疫の関与

小葉間胆管上皮に発現した PDC-E2 由来ないしは未知の自己抗原ペプチド/MHC 複合体を認識して、ヘルパー T 細胞および CTL による細胞傷害カスケードが始動する (Figure 2)。この反応の前後では、自然免疫系の Toll like receptors (TLRs) による抗原提示細胞の活性化を経た自己寛容の破綻や Th1 優位の炎症環境の誘導が必要と思われる。胆管上皮細胞には TLRs が発現していることが最近明らかにされている³⁵⁾。

おわりに

PBC 発症機序の近年の進歩を概説した。発症機序を解明することはすなわち病因特異的な治療法の開発に発展することが期待できる。画期的な治療法の開発のためにも発症機序がさらに解明されることが期待される。

文 献

- 1) Addison T, Gull W : On a certain affection of the skin-vitiligoidea- α plana, β tuberosa. *Guy's Hosp Rep* 1851 ; 7 : 265
- 2) Ahrens EH Jr, Payne MA, Kunkel HG, et al : Primary biliary cirrhosis. 1950. *Medicine (Baltimore)* 1994 ; 73 : 264-278
- 3) Kaplan, MM : Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1570-1580
- 4) Ishibashi H, Shimoda S, Shigematsu H, et al : Immune pathophysiology of primary biliary cirrhosis. In : *Progress in Hepatology Vol. 5 Liver and Immunology*, Yamanaka M, Toda G, Tanaka T, eds, Elsevier Science BV, Tokyo, 1999 ; 105-115
- 5) Berg PA, Klein R, Lindenborn-Fotinos J : Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1986 ; 2 : 123-131
- 6) Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, et al : Identification and specificity of a cDNA encoding the 70kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1987 ; 138 : 3525-3531
- 7) Leung PS, Coppel RL, Ansari A, et al : Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997 ; 17 : 61-69
- 8) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al : HLA DRB4 0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis : Evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* 1995 ; 181 : 1835-1845
- 9) Shimoda S, Van de Water J, Ansari A, et al : Identification and precursor frequency analysis of a common T cell epitope motif in mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 1831-1840
- 10) Kita H, Lian ZX, Van de Water J, et al : Identification of HLA-A2-restricted CD8 (+) cytotoxic T cell responses in primary biliary cirrhosis : T cell activation is augmented by immune complexes cross-presented by dendritic cells. *J Exp Med* 2002 ; 195 : 113-123
- 11) Tsuji K, Watanabe Y, Van De Water J, et al : Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima. *J Autoimmun* 1999 ; 13 : 171-178
- 12) Selmi C, Mayo MJ, Bach N, et al : Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins : genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 485-492
- 13) Manns MP, Bremm A, Schneider PM, et al : HLA DRw8 and complement C4 deficiency as risk factors in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1991 ; 101 : 1367-1373
- 14) Underhill J, Donaldson P, Bray G, et al : Susceptibility to primary biliary cirrhosis is associated with the HLA-DR8-DQB1 *0402 haplotype. *Hepa-*

- tology 1992; 16: 1404-1408
- 15) Gregory WL, Mehal W, Dunn AN, et al: Primary biliary cirrhosis: contribution of HLA class II allele DR8. *Q J Med* 1993; 86: 393-399
 - 16) Maeda T, Onishi S, Saibara T, et al: HLA DRw8 and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1118-1119
 - 17) Onishi S, Sakamaki T, Maeda T, et al: DNA typing of HLA class II genes; DRB1 *0803 increases the susceptibility of Japanese to primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 1053-1060
 - 18) Oguri H, Oba S, Ogino H, et al: Susceptibility to primary biliary cirrhosis is associated with human leukocyte antigen DRB1 *0803 in Japanese patients. *Int Hepatol Commun* 1994; 2: 263-270
 - 19) Mukai T, Kimura A, Ishibashi H, et al: Association of HLA-DRB1 *0803 and *1602 with the susceptibility to primary biliary cirrhosis. *Int Hepatol Commun* 1995; 3: 207-212
 - 20) Bassendine MF, Dewar PJ, James OF: HLA-DR antigens in primary biliary cirrhosis: lack of association. *Gut* 1985; 26: 625-628
 - 21) Mella JG, Roschmann E, Maier KP, et al: Association of primary biliary cirrhosis with the allele HLA-DPB1 *0301 in a German population. *Hepatology* 1995; 21: 398-402
 - 22) Tanaka A, Borchers AT, Ishibashi H, et al: Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 8-15
 - 23) Amano K, Leung PS, Xu Q, et al: Xenobiotic-induced loss of tolerance in rabbits to the mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis is reversible. *J Immunol* 2004; 172: 6444-6452
 - 24) Fussey SPM, Ali ST, Guest JR, et al: Reactivity of primary biliary cirrhosis sera with *Escherichia coli* dihydrolipoamide acetyltransferase (E2p): Characterization of the main immunogenic region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3987-3991
 - 25) Tsuneyama K, Harada K, Kono N, et al: Scavenger cells with gram-positive bacterial lipoteichoic acid infiltrate around the damaged interlobular bile ducts of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35: 156-163
 - 26) Shigematsu H, Shimoda S, Nakamura M, et al: Fine specificity of T cells reactive to human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant autoantigen in primary biliary cirrhosis: implications for molecular mimicry and cross-recognition among mitochondrial autoantigens. *Hepatology* 2000; 32: 901-909
 - 27) Tanimoto H, Shimoda S, Nakamura M, et al: Promiscuous T cells selected by *Escherichia coli*: OGDC-E2 in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2003; 20: 255-263
 - 28) Leung PS, Park O, Matsumura S, et al: Is there a relation between *Chlamydia* infection and primary biliary cirrhosis?. *Clin Dev Immunol* 2003; 10: 227-233
 - 29) Xu L, Sakalian M, Shen Z, et al: Cloning the human betaretrovirus proviral genome from patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 151-156
 - 30) Long SA, Quan C, Van de Water J, et al: Immunoreactivity of organic mimeotopes of the E2 component of pyruvate dehydrogenase: connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 2001; 167: 2956-2963
 - 31) Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, et al: Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003; 38: 1250-1257
 - 32) Van de Water J, Ishibashi H, Coppel RL, et al: Molecular mimicry and primary biliary cirrhosis: Premises not promises. *Hepatology* 2001; 33: 771-775
 - 33) Burroughs AK, Butler P, Sternberg MJ, et al: Molecular mimicry in liver disease. *Nature* 1992; 358: 377-378
 - 34) Kamiyama T, Shimoda S, Harada K, et al: Distinct costimulation dependent and independent autoreactive T-cell clones in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1379-1387
 - 35) Harada K, Ohira S, Isse K, et al: Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells. *Lab Invest* 2003; 83: 1657-1667

〔論文受領, 平成 16 年 10 月 26 日〕
 受理, 平成 16 年 10 月 29 日

特集

自己免疫性肝疾患

Autoimmune liver diseases

石橋 大海
ISHIBASHI Hiromi

肝臓の臨床最前線

Key words 自己免疫性肝炎 原発性胆汁性肝硬変 副腎皮質ステロイド薬 ウルソデオキシコール酸 フィブラート

I. 自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis: AIH)

1. 病 態

AIH は肝細胞をターゲットとした自己免疫反応による持続性の肝炎であり、病理組織学的には慢性活動性肝炎の像を呈する。通常は潜在的に発症し、症状を呈さないまま不顕性に進行するため、多くの症例で診断時はすでに慢性肝炎ないしは肝硬変を呈している。経過中に急性増悪を来した場

合は症状を呈し、医療機関を受診することになる。診断され適切に治療がなされると AIH は免疫抑制薬が奏功するため、多くの症例で以後の経過はよいが、一部にプレドニゾロンに抵抗を示す症例があり、肝機能は正常化しないまま推移する。両者に反応しない症例、あるいは治療薬を早期に中断した症例や治療薬が投与されなかった症例では急性増悪を繰り返しながら徐々に進行し、肝硬変、肝不全に至る¹⁾(図1)。

30～50%の症例では急性肝炎様病態で発症する。一部には劇症肝炎様病態で発症する症例も存

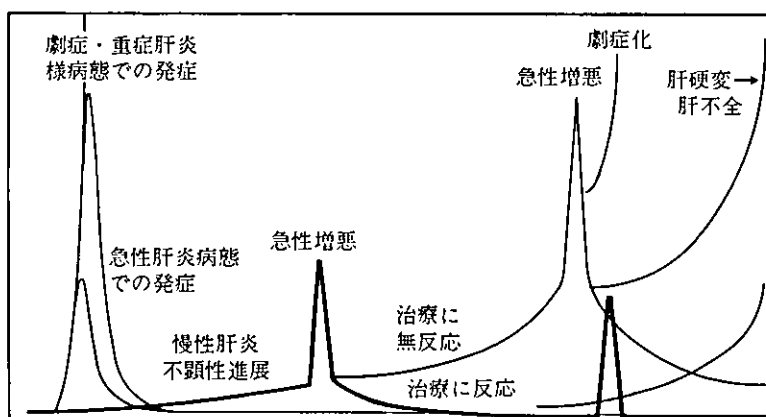


図1 AIHの経過と病態

AIH は症例によって種々の経過をとり得るが、太線で示した経過が一般的である。

在する。慢性肝炎、肝硬変進展例では、まれではあるが肝細胞癌を併発する。

1) 無症候性慢性肝炎

無症状のまま健診や他の疾患、特に合併した自己免疫性疾患で受診時に血液検査を行った際に肝機能異常を指摘され、肝炎ウイルスマーカーが陰性であることから診断につながる事が多い。

2) 急性肝炎様病態

全身倦怠感、食思不振、黄疸等の急性肝炎様病態で発症した症例である。しかし、肝組織像においても線維化がみられず(新犬山分類 F0)、真に急性肝炎の組織像を呈しているのは少数である。古典的な AIH 症例では、全身倦怠感、黄疸に加え、発熱、発疹、関節痛等の全身症状を呈し、血液検査でも赤沈の亢進、血清補体価の低値など、全身性エリテマトーデス(SLE)との鑑別が困難な病態を呈する。このような症例では、肝組織像は高度の炎症像(慢性活動性肝炎像)を呈しているが、SLE ではそのようなことはない。

3) 急性肝不全

まれではあるが、急性肝不全を呈する症例がみられる。この場合も多く例では肝組織像はすでに慢性肝炎ないしは肝硬変を呈しているこの方が多い。最近の急性肝不全の全国統計によると原因不明の劇症肝炎に少なからず AIH が含まれていることが示されている。すでに進行している症例は抗核抗体陽性で、 γ -グロブリンも高値を呈していることから診断は困難ではないが、早期に発症した症例ではこのような所見を呈していないため、診断が遅れて不幸な転帰をとることが多い。これらの症例の多くは免疫抑制剤が未使用のままであるか、診断が下されても十分量が投与されない、あるいは服薬の中断で増悪した症例である。

4) 肝硬変・肝不全

免疫抑制薬(副腎皮質ステロイド薬、アザチオプリン)に反応が悪い症例は徐々に進行し、肝硬変に進展する。ウイルス性肝硬変と同じように食道静脈瘤を併発し、肝不全に至る。B型肝炎、C型肝炎ウイルスマーカーが陰性の症例でも肝細胞

癌の併発がみられるので、特に肝硬変に至った症例では注意が必要である。

2. 合併症

AIH では高頻度に他の自己免疫疾患を合併する。慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群、関節リウマチが多い。

3. 予 後

大部分の症例では免疫抑制薬を適切に使用することによって予後は良好である。免疫抑制薬の早期減量ないしは早期離脱に伴い再燃し、肝不全を呈しての死亡が死因としては多い。少数例ではあるが肝細胞癌死もみられる。長期観察報告によると肝細胞癌の発生は1.2%と報告されている。そのほかプレドニゾロンの副作用によると思われる感染症死もある。

4. 診 断

厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班により「自己免疫性肝炎診断指針」が示されている。診断にあたっては、まず他の原因による肝障害を除外するが、HCV 陽性の AIH の存在もあり得る。血中自己抗体、特に抗核抗体(ANA)、抗平滑筋抗体(SMA)の陽性、および γ -グロブリン、IgG の高値が特徴的であり、診断上重要である。これら主要所見から AIH を疑い、組織学的検査を行い、国際診断基準の scoring system によるスコアを参考にして診断する。国際診断基準は1993年提唱され、1999年に改訂がなされた²⁾。

5. 治 療

AIH は通常、副腎皮質ステロイド薬(PSL)によく反応し、良好な経過をたどる³⁾。PSL 治療上重要なポイントは、①初期投与量は十分量(30mg/日以上)とすること、②減量は十分に時間をかけて行うこと、③維持療法を長期間続ける必要があること、④長期投与に伴う副作用対策、である。PSL 効果不十分例や無効例に対して、アザチオ

表1 自己免疫性肝肝炎(AIH)の病態と対策

病態	対策	処方例
急性肝炎様病態	免疫抑制薬十分量投与	プレドニゾン30~40mg/日以上
急性肝不全	ステロイド・パルス療法	メチル・プレドニゾン500~1,000mg/日 3日間
維持期	プレドニゾン維持量, UDCA への切り替え	プレドニゾン 5~10mg UDCA600mg
慢性肝炎活動性	アザチオプリン併用, ステロイド副作用対策	プレドニゾン10~20mg, アザチオプリン50~100mg Ca 製剤, 活性化 Vit.D 製剤, Vit.K2製剤
肝硬変・肝不全	肝硬変対策, 食道静脈瘤対策 肝移植	

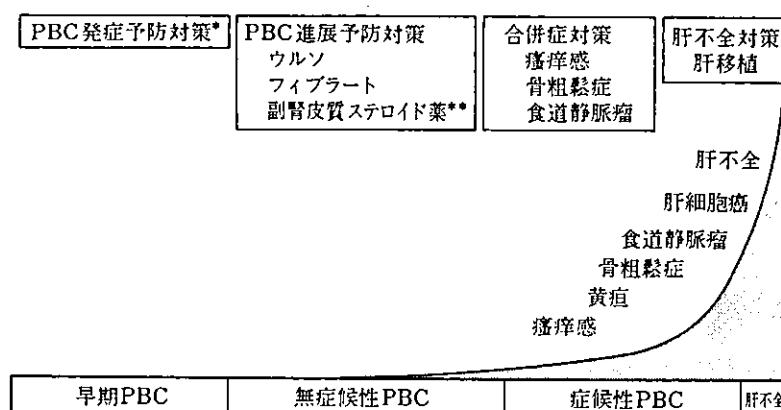


図2 PBCの自然経過と病態, 対策

*現在有効性が明らかな PBC 発症予防対策はない。

**副腎皮質ステロイド薬は肝炎の活動性が高い場合に一時的に使用される。

プリン(azathioprine)が通常使用されている(表1)。

最近では軽症例に対してウルソデオキシコール酸(UDCA)の使用も試みられている⁴⁾⁵⁾。軽症例に対する使用のほか、PSLの減量時、PSL治療からの移行時にはPSLの副作用の軽減対策につながるものと思われる。

劇症化、あるいは急性肝不全を呈する症例、あるいはPSL抵抗性で肝硬変に至った症例に対しては肝移植が行われる。

II. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)

1. 病 態

PBCは肝内胆管上皮細胞をターゲットとした自己免疫反応による持続性の胆管炎であり、慢性進行性の胆汁うっ滞を呈する。病理組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)と肉芽腫の形

成を特徴とし、胆管上皮細胞の変性・壊死によって小葉間胆管が破壊・消滅することにより慢性進行性に胆汁うっ滞を呈する。胆汁うっ滞に伴い細胞傷害性胆汁酸の影響も加わって肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、究極的には肝硬変から肝不全に至る(図2)。

症状は、①胆汁うっ滞に基づく症状、②肝障害・肝硬変に伴う症状、③合併した他の自己免疫性疾患に伴う症状、に分けて考えることができる。診断時は無症状である症例が多いが、初発症状として胆汁うっ滞に基づく皮膚掻痒感が特徴的である。

組織学的には、I期：多彩な胆管病変(florid bile duct lesions)、II期：細胆管増生(ductular proliferation)、III期：瘢痕(線維性隔壁と架橋形成)(scarring, septal fibrosis and bridging)、IV期：肝硬変(cirrhosis)と、4期に分けられている。

1) 無症候性 PBC (aPBC)

PBC は自覚症状を認めない無症候性 PBC (asymptomatic PBC ; a-PBC) と、皮膚掻痒感あるいは黄疸を伴う症候性 PBC (symptomatic PBC ; s-PBC) に分類される。

2) 症候性 PBC (sPBC)

症候性 PBC はさらに皮膚掻痒感のみを伴い黄疸を認めない s₁-PBC と、血清総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以上の黄疸を認める s₂-PBC に細分される。

3) 早期 PBC (early PBC)

血清生化学値の異常が出現する以前から AMA は陽性を呈し、肝組織の病理学的変化も始まっていることが観察されており、そのような時期の PBC は早期 PBC と称されている⁶⁾。

4) 特殊な病態

(1) 自己免疫性胆管炎 (Autoimmune cholangitis : AIC)

臨床的には PBC の像を呈しながら AMA は陰性であり、ANA が高力価を呈する病態に対し自己免疫性胆管炎の名称が提唱された。AIH か PBC か、あるいは独立した疾患か議論が続いたが、基本的には PBC の亜型であると考えられている。

(2) AIH・PBC オーバーラップ症候群 (AIH・PBC overlap syndrome)

PBC と AIH の両方の病像と検査所見を呈する病態は AIH・PBC オーバーラップ症候群と称されている⁷⁾。病理学的には、PBC に特徴的な肝組織所見に加え、活動性の肝炎像がみられる。本病態が単に PBC の亜型であるのか、それぞれ独立した疾患である PBC と AIH が合併したものか、あるいは AIH、PBC から独立した疾患であるのか、結論は得られていないが現在では PBC の亜型として捉えられている。

2. 合併症

慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等、他の自己免疫性疾患・膠原病を合併しやすく、それらの疾

患を診療中に肝機能異常の存在からたまたま本疾患が診断されることも多い。そのため、合併した自己免疫疾患の病態・症状が表面に出ていることも多い。門脈圧亢進症としての食道静脈瘤破裂による突然の出血に留意する必要がある。肝細胞癌合併の頻度は必ずしも高くはないが、PBC に合併する悪性腫瘍の 4 分の 1 は肝細胞癌である。

3. 予後および経過

aPBC は aPBC にとどまる限り予後は大変よいが、約 10～40% (5 年間で約 25%) は sPBC へ移行する。黄疸期 (s₂-PBC) になると進行性で予後不良である。予後予測式は Mayo モデルや日本肝移植適応研究会のモデルが用いられている。生存予測に関する独立因子としては、Mayo モデルでは年齢、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、浮腫が、一方、日本肝移植適応研究会では、ビリルビンと GOT/GPT があげられているが、いずれにおいても最も重要な因子は血清総ビリルビンである。血清総ビリルビン値が 2.0mg/dl PBC を超えると 5 年生存率は 50% を切る。死因は肝不全と食道静脈瘤の破裂による消化管出血である。

4. 診断

PBC は以下の特徴を有しており、厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 (1992 年) による基準を参考に診断する。慢性胆汁うっ滞を呈する症例で、画像で閉塞性黄疸が除外され、AMA が陽性化であれば、PBC の可能性は高い。肝生検にて特徴的な病理学的所見が得られれば、診断確定できる。

1) 胆道系酵素 (ALP, γ -GTP) 優位の肝機能異常を呈する慢性の胆汁うっ滞性疾患である。

2) 原則として肝炎ウイルスマーカーが陰性で、かつ原因となるような薬剤の服用もない。

3) 画像等により閉塞性黄疸など他の疾患が除外されている。

4) 血清中に抗ミトコンドリア抗体 (Anti-mitochondrial antibody : AMA) あるいは抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性である。

表2 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の病期・病態と対策

病期・病態	対策	処方例
早期 PBC	経過観察	
無症候性 PBC (aPBC)	経過観察, UDCA	UDCA600mg
症候性 PBC (sPBC)	UDCA 合併症対策(掻痒感, 骨粗鬆症, 食道静脈瘤)	UDCA600mg 抗ヒスタミン薬, コレスチラミン(コレスチミド), Ca 製剤, 活性化 Vit.D 製剤, Vit.K2製剤
末期 PBC	肝移植	
自己免疫性胆管炎(AIC)	副腎皮質ステロイド薬有効	プレドニゾロン30mg→UDCA600mg
AIH・PBC オーバーラップ症候群	副腎皮質ステロイド薬有効	プレドニゾロン30mg→UDCA600mg

診断基準(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班(1992年)による基準)

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。AMAまたは抗PDH抗体(抗ミトコンドリアM2抗体)が陰性例もまれに存在する。

(2) AMAまたは抗PDH抗体(抗ミトコンドリアM2抗体)が陽性で、組織学的にはCNSDCを認めないか、PBCに矛盾しない(compatible)組織像を示すもの。

(3) 組織学的検索の機会はないが、AMAまたは抗PDH抗体(抗ミトコンドリアM2抗体)が陽性で、しかも臨床像および経過からPBCと考えられるもの。

5. 治療

根治的治療法はまだ確立していないため、病期・病態に応じた対症療法が基本となる。無症候性PBCに関しては、3～4ヵ月に1度肝機能を測定し胆道系酵素の上昇傾向がみられる症例に対してはUDCAの投与を行う。初期から中期では、ウルソデオキシコール酸(UDCA)600mgを経口的に投与する(表2)。UDCAは利胆作用のほか免疫抑制作用も認められており副作用も少なく現在では第一選択薬である⁸⁾。

症候期になると自覚症状(掻痒感)の改善、骨粗鬆症の予防のための治療が必要となる。また、門脈圧亢進を来しやすく突然食道静脈瘤の破裂を来

すことがあるので、肝硬変に至る前の時期であっても留意が必要である。肝細胞癌の合併はまれであるが、硬変期に至ると発生率が高まる。定期的な画像診断が必要である。黄疸期になると進行性で予後不良である。進行期になると内科的治療の限界となり肝移植のよい適応となる。血清総ビリルビン値が5.0～6.0mg/dl以上になると肝移植を考慮し、移植専門医へコンサルトを行う。

1) 特殊な病態に対する治療

トランスアミナーゼ、IgG値が高いAIH・PBCオーバーラップ症候群症例に対しては初期の炎症を抑えるためにPSL投与が有効である。AMA陰性でANA陽性の自己免疫性胆管炎(AIC)も初期は副腎皮質ホルモン薬が有効である。いずれの場合も漸減し、維持療法の段階ではUDCAに切り替える。

2) 合併症に対する治療

症例によっては皮膚掻痒感は頑固である。抗ヒスタミン剤あるいはコレスチラミン(コレスチミド)が有効であるが必ずしも全例に有効ではない。一部の症例にはリファンピシンも有効である。高脂血症に対しては、PBCへの治療効果もみられることから近年フィブレートが用いられている。胆汁うっ滞に伴うビタミンD欠乏による骨粗鬆症およびそれに伴う骨折は進行PBC例では深刻な問題である。予防として乳酸カルシウム、ビタミンK2製剤、合成ビタミンD3製剤の投与を行う。ビタミンK欠乏による出血傾向に対してはビタミンK2製剤投与を行う。食道静脈瘤、肝細胞癌、腹水、肝性脳症が生じたら、それぞれに対する治

療を行う。合併しやすい他の自己免疫疾患に対してもそれぞれの治療を行う。

3) 薬物療法

(1) ウルソデオキシコール酸 (Ursodeoxycholic acid : UDCA)

UDCA の治療効果が国内外において評価され、第一選択薬として広く使用されている。長期使用は肝移植までの期間を延長する。肝細胞保護作用、利胆作用のほか IL-1, IL-2 の産生抑制作用、免疫グロブリン産生抑制作用および MHC クラス I, クラス II の発現抑制作用などの免疫調節作用が認められているが、これら免疫抑制効果の発現機序として、グルココルチコイド非存在下であっても UDCA によりグルココルチコイド・レセプター (GR) が核内に移行して DNA に結合し、遺伝子転写機構を調節する機序が報告されている。

(2) 副腎皮質ステロイド薬

免疫抑制効果を期待して使用されたが、PBC 症例の多くは中年女性であり、さらに胆汁うっ滞による脂溶性ビタミンの吸収不良のために骨粗鬆症が出現しやすいこともあり、使用は一般的ではない。しかし、AIH・PBC オーバーラップ症候群に対しては効果的である。AIC も副腎皮質ステロイド薬が効果を示すことが多い。いずれの場合も漸減し、維持療法の段階では UDCA に切り替えることが推奨されている。

(3) フィブラート Fibrate

高脂血症薬であるフィブラート (ベザフィブラート, フェノフィブラート) が胆道系酵素の低下作用を有する新たな PBC 治療薬として注目さ

れている^{9)~11)}。フィブラートの PBC に対する作用機序として、免疫調節作用、抗炎症作用、胆管細胞保護作用が推定されている。免疫調節作用は PPAR α を介して NF- κ B の産生を抑制することによる。NF- κ B の抑制に伴い、interleukin (IL)-1, IL-6, cyclooxygenase (COX) 2, そして prostaglandin E2 等のサイトカインの誘導が抑制され、相対的に Th2 リンパ球が低下して抗体産生が低下する。抗炎症作用は、PPAR α の活性化による apoA II の増強と NF- κ B の低下が ICAM-1 や VCAM-1 の抑制に繋がり、その結果肝内へのリンパ球浸潤が減少することによる。また、胆管細胞保護作用は、肝細胞毛細胆管側に存在する MDR3-P 糖蛋白の発現の増加がもたらされることによりリン脂質の胆汁中への分泌が促進され、胆管に排泄されたリン脂質により疎水性胆汁酸のミセル化が促進し非活化することにより胆管上皮細胞障害が軽減する、とされている。

4) 肝移植

胆汁うっ滞性肝硬変へと進展した場合はもはや進展を抑えることができなくなり、肝移植が唯一の治療となる。脳死肝移植適応委員会の PBC の移植適応指針では、日本肝移植適応研究会モデルの 6 ヶ月後の死亡確率が 50% 以上で移植適応ありとされる。PBC に対する肝移植成績は、米国 UNOS の脳死肝移植の成績では 3 年生存率は 81%, 5 年で 79%, 7 年で 74% と、肝疾患の中では一番優れている。脳死移植が少ない本邦ではすでに生体部分肝移植が定着している。

文 献

- 1) McFarlane IG : Autoimmune hepatitis : diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. Clin Liver Dis 6(3) : 317-333, 2002.
- 2) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al : International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31 : 929-938, 1999.
- 3) Czaja AJ, Carpenter HA : Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. J Hepatol 40(4) : 646-652, 2004.
- 4) Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD : Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis : a randomized placebo-controlled treatment trial. Hepatology. Dec ; 30(6) : 1381-1386, 1999.
- 5) Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, et al : Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients

- with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 13 : 490-495, 1998.
- 6) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al : Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 348 : 1399-1402, 1996.
 - 7) Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, et al : Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis : evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 29 : 1078-1084, 1999.
 - 8) Poupon R, Poupon RE : Treatment of primary biliary cirrhosis. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 14 : 615-628, 2000.
 - 9) Iwasaki S, Tsuda K, Ueta H, et al : Bezafibrate may have a beneficial effect in precirrhotic primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 16 : 12-18, 1999.
 - 10) Dohmen K, Mizuta T, Nakamura M, et al : Fenofibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 10 : 894-898, 2004.
 - 11) 道免和文 : 肝疾患治療における高脂血症治療剤 : フェノフィブラート (リバンチル) の可能性. *Prog Med* 25 : 103-109, 2005.

内科医が肝生検診断に求めるもの

瀧井 康* 伊東正博*
石橋大海*

はじめに

組織生検は侵襲的手技であり、特に経皮的肝生検は圧迫止血が困難であり危険を伴う手技であるためルーチンに行われることはない。しかし、生検組織から得られる病理学的情報がその後の治療方針に深く関わってくることが期待できる場合は、内科医としては是非実施したいものである。

内科医が病理医に求めるもの—非腫瘍性肝疾患においては、肝(組織)障害の原因が推定できるか、障害は活動性・進行性のものであるかどうか、活動性の程度、線維化はどの程度であるか、既に肝硬変であるの

か、いまだ初期の病変であるのか、あるいは、急性病変であって慢性化の兆候はみられないのか、等々、いずれも治療方針に関わるものである。

昨年度に当科で行った肝生検は363検体であり、非腫瘍性病変に対する生検は275検体にのぼる。このうち慢性肝炎が72%(B型17%, C型55%)と大部分を占めるが、自己免疫性肝炎(AIH)や原発性胆汁性肝硬変(PBC)などの自己免疫性肝疾患が10%, 脂肪肝・非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が9%であった。これらのうち肝生検を行ったにもかかわらず原因の同定に至らなかった症例が13検体(5%)存在した(図1)。

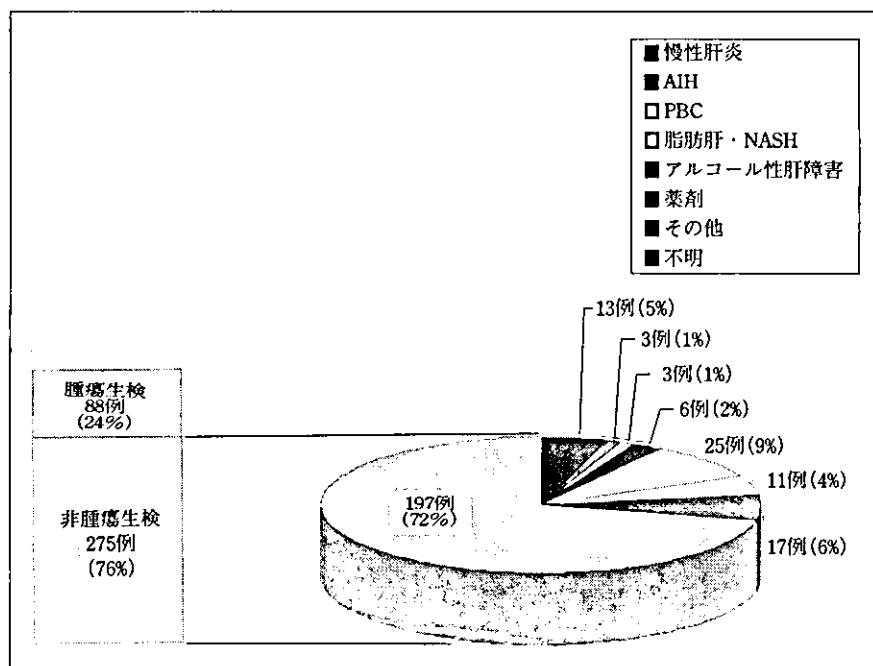


図1 国立病院機構長崎医療センターにおける肝生検の内訳(2003年度)

*独立行政法人 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター

I. ウイルス肝炎

肝炎ウイルスは、現在、A型、B型、C型、D型、E型に加えてG型とTTV(TT virus)とが明らかとなっているが、我が国に多いウイルス肝炎の原因ウイルスの血清診断による鑑別はほぼ100%可能であり、ウイルス肝炎の原因を肝生検像から推測することはなくなった。現在、ウイルス肝炎に対して行う肝生検の目的は、肝線維化の進行度や活動性についての情報を得ることである。

1. 急性病変か慢性病変かの判断

ウイルス肝炎が疑われながらもウイルスマーカーで診断できない場合、あるいは、B型肝炎においては、B型肝炎ウイルス無症候性キャリア状態からの急性発症か、新たな感染による急性肝炎であるのか、血清診断では困難な場合、肝生検を行い、診断を組織診断に委ねる。後者の場合、血清診断による両者の鑑別は通常はHBc IgM抗体とHBc IgG抗体で行い、血清HBc IgM抗体が高値を呈する症例は急性肝炎の診断が下されるが、HBc IgM抗体の測定だけで必ずしも容易に鑑別できないこともある。しかし、肝組織像の検索にても、線維化が明らかである場合は慢性肝炎の診断が容易であるが、非特異的炎症像しか呈さない場合は新たな感染による急性肝炎であるのか、キャリア状態からの急性発症であるかの判断が困難である。その後のウイルスマーカー経過を追跡することにより、あるいは発症前のウイルスマーカーを検索することにより判明することもある。

【症例1】 21歳の女性。AST 461 IU/L、ALT 623 IU/Lと急性肝障害を呈し入院した。HBe Ag(+), HBV-DNA>7.6 Logコピー/mLであり、HBc IgM抗体はC.I. 3.3と陽性であった。肝組織像(図2)では門脈域への炎症細胞浸潤とpiecemeal necrosisが高度であり、実質内にも巣状壊死が散在していた。炎症像に伴い柔らかい線維が増生しており、急性炎症による組織像が主体であると判断された。すなわち、病理像から、本症例が急性肝炎であるのか、慢性肝炎の急性増悪であるのかを鑑別することは困難であった。本症例は以前に検診でHBs抗原陽性を指摘されていたことが判明し、キャリア発症の症例であると診断された。

2. 肝発癌率の予測

C型肝炎においては、線維化stageの進展とともに肝細胞癌の発癌率が上昇することがエビデンスとして

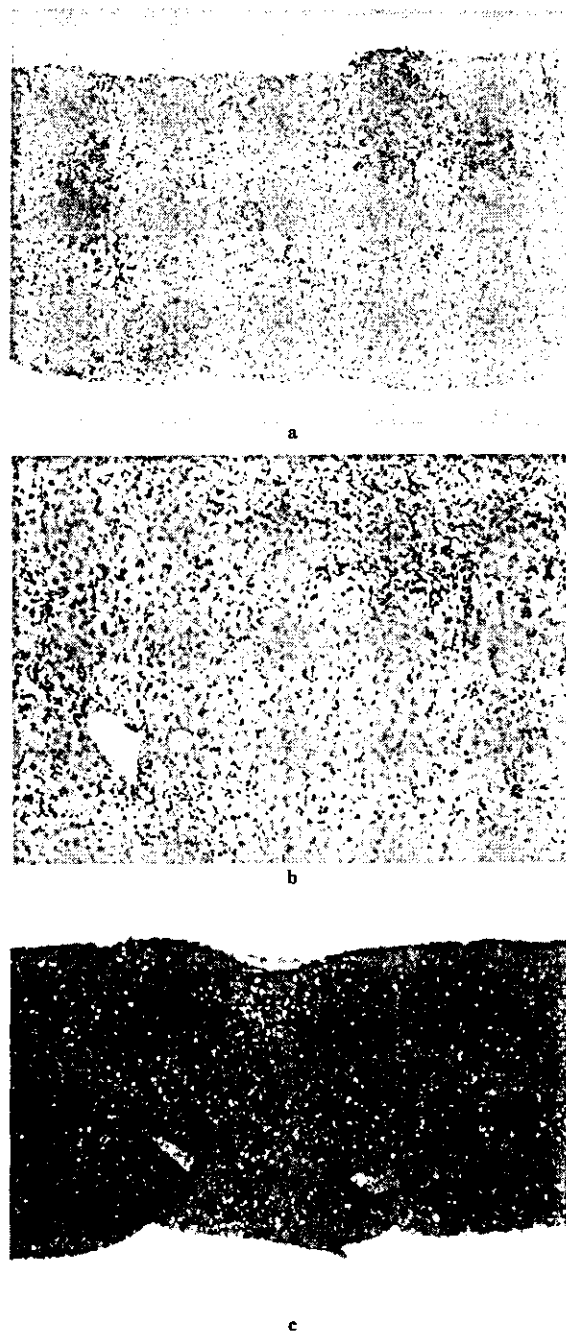


図2 B型肝炎ウイルスキャリアから急性発症したB型肝炎 a: 肝生検像弱拡大。b: 門脈域にはリンパ球浸潤が明瞭で、高度なinterface hepatitisを呈していた。類洞内への単核球浸潤やKupfer細胞が目立ち、中心静脈周囲の巣状壊死もみられ、急性炎症が主体と考えられる。c: 炎症を修復するように柔らかい線維の増生がみられる(Azan Mallory染色)。

出ており、患者の肝組織像によってどの程度の確率で発癌が予測されるか、推定可能である¹⁾。また、小型異型細胞の出現が肝細胞癌の危険因子の一つであることが報告されている²⁾。

3. インターフェロン治療効果予測

最近保険診療上、肝生検を施行せずともインターフェロン (IFN) が投与可能になったことから肝生検の施行が減少している傾向にあるが、慢性肝炎の線維化 stage と活動性 grade を正確に把握し、肝硬変への進展の可能性を予測することは、診療上、重要なことである。また、stage が進行した症例では IFN による著効率が低下するため、慢性ウイルス肝炎に対して抗ウイルス療法を行う際には stage を把握して適応を決める必要がある。肝生検にて F4 (肝硬変) の組織像が得られた場合は IFN の効果は期待しがたいが、最近はこのような症例に対してもウイルス駆除の目的ではなく、発癌抑制を目的として少量の IFN を長期に投与することも行われている。

4. 治療効果の判定

C 型肝炎においては、通常はウイルスマーカー、特に HCV-RNA の消失が重要なマーカーであるが、HCV-RNA の消失がもたらされなくても肝炎の鎮静化が得られることにより肝線維化の進展の抑制、ひいては肝発癌の抑制が期待できることより、臨床的にはトランスアミナーゼの改善をみることも重要である。トランスアミナーゼの改善がみられた場合、肝組織像で肝炎像の鎮静化、肝線維化の改善を確認することにより、IFN 治療効果の判定が確実なものとなる。

II. 非肝炎ウイルス疾患

肝機能異常の診断を下すには、まずはその原因を同定する必要がある。原因あるいは診断によって、治療方針がそれぞれにより違うからにほかならない。自己免疫性肝疾患、薬物性肝障害、アルコール性肝障害、最近では非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) など、客観的な確定診断マーカーがない疾患においては、肝生検は重要な情報を得る手段である。

1. 確定診断マーカーが存在しない肝疾患における推定診断、除外診断

(1) アルコール性肝障害

アルコール性肝障害は、患者が正直に飲酒歴を申告する限りにおいては問診情報より原因同定が可能である。しかし、飲酒を否認したり、薬物歴を明かさない患者も存在するため、臨床的に診断を下すことが困難

であることもしばしばである。組織学的には特徴的な像が得られれば診断は容易であると思われるが、飲酒が否認されている場合はアルコール性肝障害と NASH の鑑別は困難である。原因診断とともに、線維化や活動性の情報も患者指導のうえでは重要である。

(2) 脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎 non-alcoholic steatohepatitis (NASH)

脂肪肝と NASH の鑑別は臨床的にはかなり困難である。脂肪肝は、従来肝硬変へは進展しない“良性”の疾患と考えられてきた。しかし、NASH は肝硬変に進展し、しかも発癌することも判明したため、診断の重要性が注目されている。NASH では脂肪沈着とともに炎症反応と線維化の所見が明瞭であり、両者の鑑別には、現在のところ確実であるのは組織診断である。そのため、最近では脂肪肝と NASH の鑑別のための肝生検が増加している。

組織診断にてウイルス肝炎との鑑別は困難ではないが、線維化様式はウイルス肝炎と NASH とでは異なっており、現在当院では Brunt 分類³⁾に沿って stage 分類を付記している。しかし、いまだ NASH の定義が曖昧であり、炎症所見の乏しい NASH と脂肪肝との鑑別や、脂肪沈着が顕著な C 型慢性肝炎と C 型慢性肝炎・NASH の合併症例との鑑別など、問題症例が存在する。

(3) 薬物性肝障害

臨床の場で治療方針の決定にあたって最も苦慮するのは、健康食品なども含めて薬物性肝障害の診断である。服用開始間もない薬物が原因の場合は診断に窮することは少ないが、特に複数の薬剤を服用している場合や、服用期間がやや長期になっている場合には診断は容易ではない。このような場合、肝生検を行い、病理医に診断を委ねる。しかし、薬物性肝障害では種々の肝組織像を呈し、薬物性肝障害に特異的な肝組織像はない。病理医からは、原因は薬物性肝障害か AIH、あるいはウイルスの可能性も否定できないという、期待はずれなレポートが返ってくることが多々ある。最近、福里ら⁴⁾が薬物性肝障害の診断方法として ecalectin/galectin-9 や MRP2 による免疫染色を報告しているが、このような薬物性肝障害の特異的な診断マーカーが診療の現場で望まれるところである。

(4) 自己免疫性肝炎 autoimmune hepatitis (AIH)

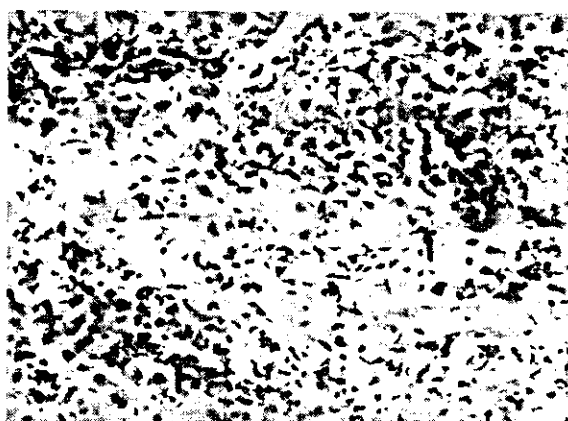
AIH は、臨床データおよび特徴的な自己抗体の存在より典型例では臨床診断が可能である。しかし、抗核抗体 (ANA) および抗平滑筋抗体 (ASMA) は高頻度



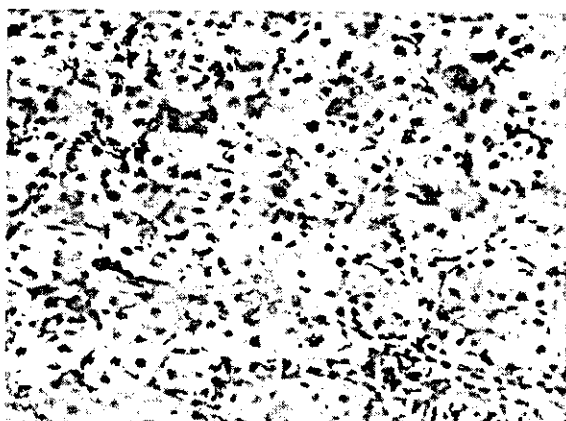
a



b



c



d

図3 急性発症の AIH 症例 a: 腹腔鏡像。肝全体が菲薄化しており部分的に陥凹した所見も認められる。b: 高度な interface hepatitis が認めるが、形質細胞の集簇像は認められない。c: 実質内の虚脱像。d: 類洞内にはリンパ球や Kupfer 細胞など多数の炎症細胞浸潤がみられ、肝細胞索の乱れが目立ち、ロゼット形成も認められる。実質内にも形質細胞はあまり認められない。典型的ではないが AIH として矛盾しない組織所見である。

に陽性化するものの必ずしも診断確定マーカーではない。しかも肝組織像でも特徴的な組織所見は存在するものの、確定診断に至ることができる組織所見がないのは、本疾患の診断の難しいところである。しかし、診断基準においては組織診断が大きな比重を占めており、診断情報の追加目的で肝生検が施行される。AIH は我が国の診断基準⁹⁾のもと国際診断基準 scoring system¹⁰⁾を参考に診断されるが、組織所見では interface hepatitis, 形質細胞浸潤, ロゼット形成の有無が重要所見とされている。

AIH は約 30% の症例では急性肝炎様病像で発症する。このような場合、初めての発症か、経過中での発症か、臨床的に判断することが困難なことも多いが、多くの症例では組織像は既に慢性肝炎や肝硬変像を呈

しており、臨床的にも AIH の診断は困難ではない。しかし、真に急性発症した初期の症例では ANA が陰性であることもあり、AIH の臨床診断に苦慮することも多い。このような場合、組織学的にも急性肝炎様所見を呈して AIH に特徴的な所見が揃っていないため、診断は容易でない。しかし、確定診断が得られないとしても除外診断、線維化の程度、活動性把握のために、肝組織所見は有用である。確定診断が得られない場合は、自己抗体の出現や組織像の変化などで臨床経過をみることにより診断可能となる。

【症例 2】 16 歳の男性。黄疸を伴う急性肝炎 (AST 707 IU/L, ALT 1,184 IU/L) にて前医へ入院した。各種検査によりウイルス肝炎 (A, B, C, EBV, CMV), 代謝性肝疾患は否定的であった。当院入院時、抗平滑

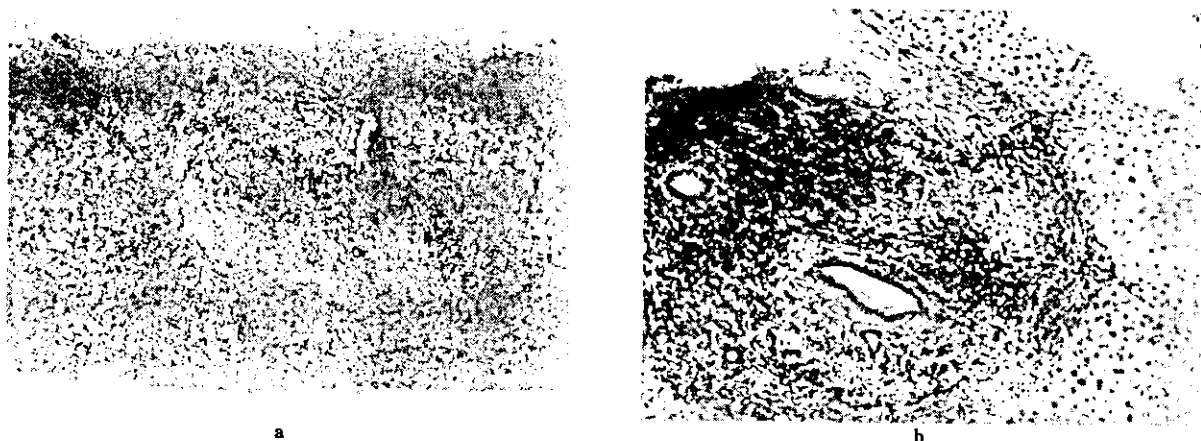


図4 肝生検により正確な病勢を把握できたPBC症例 a:発症時の肝生検像、炎症細胞浸潤を伴って著明に拡大した門脈域には慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)や肉芽腫性変化を認める。Scheuer I期の所見。b:UDCA内服にて肝胆道系酵素が正常化したのち10年後の肝生検像。Stageの進行は認められないが、門脈域にはCNSDCや肉芽腫が認められ、依然として炎症が持続している。

筋抗体が陽性でありAIHが疑われた。肝生検上はロゼット形成を伴った高度なinterface hepatitisと類洞内の単核細胞が目立ち広範な実質炎を認める急性肝炎像を呈していたが、好中球や好酸球も多数みられた。形質細胞の集簇像はなくAIHの典型像とはやや異なる所見であったが、腹腔鏡所見・肝生検結果(図3)を併せて急性発症したAIHと診断した。プレドニゾン投与に抵抗性を示したが、アザチオプリンを併用することにより肝機能はほぼ正常化した。本症例はHLA DR3陽性であり、中年以降の女性に多くステロイドが著効するとされる本邦におけるAIHの典型例ではなかった。

(5) 原発性胆汁性肝硬変 primary biliary cirrhosis (PBC)

PBCに高率かつ特徴的に陽性化する自己抗体である抗ミトコンドリア抗体(AMA)は必ずしも診断確定マーカーではないが、疾患特異性が高いため、臨床データと本抗体の存在で典型例では臨床的診断の困難性は感じない。しかしAMA陰性例やAMA陽性ではあるが典型的な胆汁うっ滞の病像を呈していない場合は、確定診断を得るためには組織所見を必要とする。慢性非化膿性破壊性胆管炎 chronic non-suppurative destructive cholangitis(CNSDC)や肉芽腫などがPBCとしての特徴的組織像とされている。

(6) 原発性硬化性胆管炎 primary sclerosing cholangitis(PSC)

PSCにも特異的診断マーカーが存在せず、PSCに特徴的所見とされてきたonion skin lesionも非特異的所見であることから、ERCPやMRCPで特異的な画像所見(胆管のびまん性狭窄や数珠状狭窄など)を得ることにより、確定診断がなされている。しかし、stage分類⁷⁾や他の肝疾患を除外する意味でも肝組織所見情報は必要である。

2. 病態あるいは活動性の診断

臨床的に2つの疾患の病態がオーバーラップしている場合や2つの疾患の境界領域の病態を呈している症例では、臨床診断が困難であり、肝生検を行うことも多い。例えば、PBCでは臨床的に胆汁うっ滞の像を呈しながらAMAが陰性でANAが陽性である症例や、AIHの臨床像を呈しながらAMAが陽性である症例、あるいは、両者の病像が重なってみられる症例が存在する。このようにオーバーラップや境界領域の疾患の診断には肝生検でそれぞれの疾患の特徴的組織像を得ることが重要である。また、PBCにおいては診断が得られたにしても、線維化、活動性については、臨床検査データから推測することは困難である。ALPの値が活動性を反映しているとは限らない。そのような情報を得るためには肝生検を必要とする。

【症例3】 52歳の女性。無症候性PBCでウルソデオキコール酸(UDCA)を内服し、10年経過した患者

に対して治療方針を再検討するため肝生検を施行した。肝胆道系酵素は完全に正常であったが、予想に反して肝臓病変の消失はなく、10年前と同様に CNSDC を伴った Scheuer I 期の組織像(図4)を呈していた。臨床データのみでは病態を把握することは困難であることを認識させられた症例であった。

Ⅲ. 肝生検の問題点—稀な疾患における肝生検

どうしても臨床的に確定診断が得られない場合、肝生検を行い、病理医に診断を委ねることも多い。しかし、臨床医は生検により全ての診断が可能であるとかく考えがちであるが、組織診断で全てがわかるものではないことを心得ておく必要がある。肝生検組織から得られる情報は、肝臓という大きな組織の約5万分の1とごく一部であり、しかも臨床経過のごく一時点の像である。また、観察者の経験や知識により、肝組織像の“読み”も一定ではない。正確な診断を導き出すためには、病理医が肝生検から読み取る情報に加えて、臨床経過やデータ、ならびに臨床医と病理医の情報交換が重要であることを心得ておく必要がある。臨床医の熱意と病理医との連携により確定診断に至った症例を示す。

【症例4】45歳の男性。原因不明の黄疸、肝機能障害および腹痛を主訴に入院した。入院時 T. Bil 11.9 mg/dL, AST 205 IU/L, ALT 168 IU/L, ALP 544 IU/L, γ -GTP 698 IU/L。各種肝炎ウイルスマーカー陰性であり、画像上は肝左葉萎縮、右葉の腫大、脾腫を認めた。腹腔鏡では肝左葉は瘢痕状に萎縮、右葉は高度に腫大し、胆汁うっ滞のため暗褐色で高度不整像を呈した。肝針生検によって得られた肝組織像は不規則な線維化を伴った高度な肝内胆汁うっ滞所見を呈し、赤褐色顆粒を含んだ肝細胞がびまん性に認められた。臨床的にも病理学的にも原因の同定には至らずに UDCA やビリルビン吸着療法、ステロイドパルス療法を施行したが症状の改善を認めなかった。ポルフィリン症を疑うことにより血清プロトポルフィリン体高値を証明でき、プロトポルフィリン症を臨床的に診断することができた。その結果、肝組織像を振り返ることで偏光顕微鏡下にて特徴的なマルタの十字架と、蛍光顕微鏡下にて自家蛍光を発するプロトポルフィリン体を証明することができ、プロトポルフィリン症の確定診断に至ることができた。その後 β カロチン投与を行うことにより、症状、検査データとも改善し、退院に至ることができた。

おわりに

肝生検は侵襲的手技であるため、外来では行うことができない。また、肝臓専門医でなければ施行することも困難である。肝機能検査や画像診断の進歩で、かなりのことが血液検査や画像診断で可能となった。しかし、なお、診断が確定できない症例は多く存在する。また、診断はできても、病態の把握や線維化、活動性の把握は不十分のままであることが多い。そのような場合、肝生検による肝組織像の観察は多大な情報を与えてくれる。しかし、肝組織診断も限界があることを臨床医は心得ておかねばならない。また、線維化 stage の評価ひとつをとってみても、診断に際して十分な長さの生検組織(2~2.5 cm 程度)が必要^{8,9)}であるとともに、病理医が正しい診断を行うためにも多くの臨床情報を与える必要があり、最終診断を得るために、お互いのディスカッションが必要である。現在当院の肝臓内科では、病理医とのカンファランスを毎週行っており、その週に診断された肝生検組織を臨床医と病理医の全員で見直す機会を設けている。そうすることにより、内科医も病理診断の過程や曖昧さを知り、病理依頼書に診断の助けになる臨床情報を記入することの重要性を学んでいる。臨床医が臨床診断技術を駆使して病態の把握を行い、生じた疑問点を解決するためにさらなる情報を病理医に委ねる。病理医は臨床医が患者の診療を行ううえで、どのような情報を必要としているか理解してそれに答える。これらがスムーズに行われることで臨床医と病理医が連携した質の高い診療を行えるものと考えている。

謝辞：症例2および4の診断に関しご助言をいただいた久留米大学医学部病理学講座 鹿毛政義教授に感謝します。

文 献

- 1) Yoshida, H., Shiratori, Y., Moriyama, M. et al.: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999, **131**: 174-181
- 2) Makino, Y., Shiraki, K., Sugimoto, K. et al.: Histological features of cirrhosis with hepatitis C virus for prediction of hepatocellular carcinoma development: a prospective study. *Anticancer Res* 2000, **20**: 3709-3715
- 3) Brunt, E. M., Janney, C. G., Di Bisceglie, A. M. et