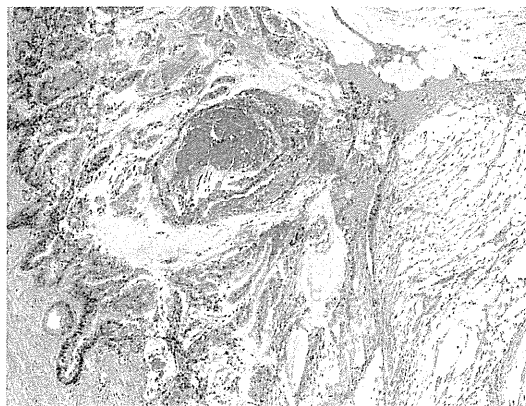
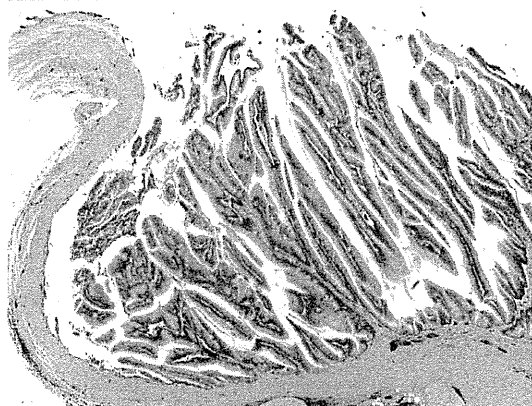


5a
5b|5c

図5 IPNB

- a : 肝内大型胆管の拡張と乳頭状増殖，粘液の過剰産生を伴う。
- b : 拡張した胆管内に腫瘍性胆管上皮の乳頭状増殖をみる。HE染色。
- c : 大量の粘液分泌がみられる。HE染色。



胞性拡張(単胞性，多胞性)を伴う。嚢胞状に拡張した胆管壁には卵巣様間質はみられない。

粘液産生性胆管腫瘍：大量の粘液産生を伴い，粘液の充満に伴う胆管の拡張，さらに大量の粘液産生を示す胆管腫瘍である。胆管壁には胆管上皮の乳頭状の腺癌や腺腫，境界病変がみられることが多い。

当初，肝内結石症に合併する IPNB 例を中心とした発表が多くみられたが¹⁰⁾，その後，カリフォルニア病，PSC(primary sclerotic cholangitis)に合併する症例も報告されている。最近，胆道の寄生虫感染に発生する胆道系腫瘍も IPNB の形態を示すことが明らかになりつつある¹²⁾。

2. 肝胆道 MCN

膵臓では，MCN(腺腫/腺癌)の概念が最近，確立されつつある。つまり，嚢胞性，粘液産生性の腫瘍で，腫瘍の壁に卵巣様の間質細胞がみ

られ，エストロゲンおよびプロゲステロン受容体の発現が特徴的にみられる。通常は，膵管内腔との交通がない。

今回の 2010 年 WHO 改訂では，膵臓で提唱されている MCN(腺腫/腺癌)の疾患概念が，胆道系にも導入された¹⁾。つまり，肝胆道の MCN は嚢胞性，粘液産生性の腫瘍で，腫瘍の壁に卵巣様の間質細胞がみられ，これらの細胞はエストロゲンおよびプロゲステロン受容体の発現が特徴的にみられる(図 6)。通常は，嚢胞と胆管内腔との交通がない。そして，用いられてきた肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌は今回の 2010 年 WHO 改訂では使用されないことになった¹⁾。つまり，肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌として分類されてきた病変の一部は，上述した MCN であり，さらに嚢胞性拡張を示す IPNB や高度の粘液産生を示す IPNB が含まれていたと考えられる。とくに，男性，あるいは嚢胞壁に卵巣様間

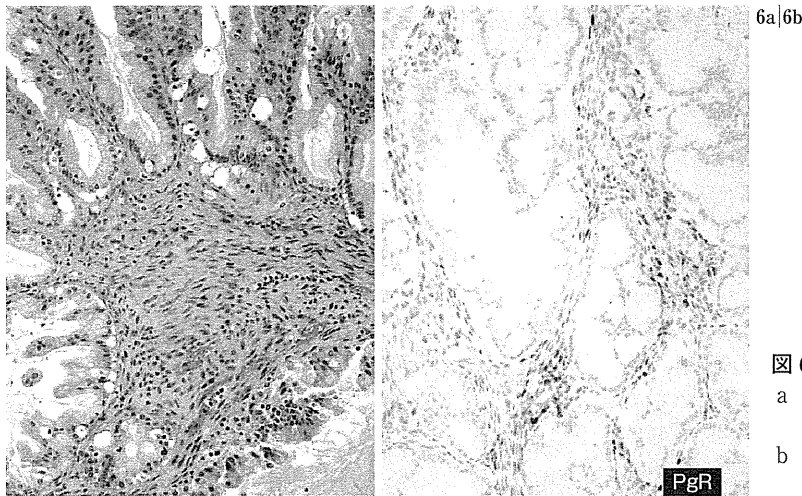


図 6 MCN

a : HE 染色であり，間質に卵巣様間質をみる。
b : プロゲステロン受容体の免疫染色。

質を伴わない症例，さらに胆管と交通を示す症例の多くは，嚢胞性拡張を示す IPNB，および高度の粘液産生を示す IPNB が肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌と診断されていたと思われる¹³⁾。膵臓で IPMN と MCN が別の腫瘍として分類・整理されてきたのと同じように，今後は，肝胆道 MCN とその他の嚢胞性腫瘍あるいは，嚢胞とは区別して扱うことが推奨される。

なお，肝胆道 MCN および嚢胞性拡張を示す IPNB，および高度の粘液産生を示す IPNB を除いた後に残る肝胆道系の嚢胞性腫瘍の解析は今後の検討課題である。肝嚢胞から発生する胆管癌も存在する。今後の研究が必要である。

おわりに

胆道癌に分類される肝門部胆管癌と肝内胆管癌に分類される傍肝門型の肝内胆管癌は肉眼像，組織像が類似しており，鑑別が困難な症例がみられる。これらの腫瘍は，傍肝門型胆管癌に含めて分類するのも一つの選択肢と考えられる。また，肝外胆管と肝内大型胆管の内腔に乳頭状に発育する腫瘍は IPNB と呼称され，前癌病変，境界病変あるいは高分化型の腺癌の形態

を示し，胆管内腔の拡張を伴い，肝胆の MCN との鑑別が必要である。これら胆管癌あるいは胆管腫瘍の病理・病態の理解と分類が，現在重要な臨床課題となりつつある。

文 献

- 1) Nakanuma, Y., Curabo, M. P., Franceschi, S., et al. : Intrahepatic cholangiocarcinoma. Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., et al. : WHO Classification of Tumours of the Digestive System ; World Health Organization of Tumours (4th ed.). 217-224, IARC, Lyon, 2010
- 2) 日本胆道外科研究会 編：外科・病理 胆道癌取扱い規約(第 5 版)。金原出版，東京，2003
- 3) 日本肝癌研究会 編：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約(第 5 版)。金原出版，東京，2008
- 4) DeOliveira, M. L., Schulick, R. D., Nimura, Y., et al. : New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 53 ; 1363-1371, 2011
- 5) Chen, T. C., Nakanuma, Y., Zen, Y., et al. : Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* 34 ; 651-658, 2001
- 6) Zen, Y., Fujii, T., Itatsu, K., et al. : Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 44 ; 1333-1343, 2006
- 7) Nakanuma, Y., Zen, Y. and Portman, B. C. : Dis-

eases of bile ducts. MacSween, R. N. M., Burt, A. D., Portman, B. C., et al. (eds.) : Pathology of the Liver (5th ed). Churchill Livingstone, London, 2011 (in press)

- 8) Nakanuma, Y., Hosoi, M., Sanzen, T., et al. : Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc. Res. Tech.* 38 ; 552-570, 1997
- 9) 柳野正人, 神谷順一, 上坂克彦, 他 : 胆管癌の取扱い規約における肝門部, 上部胆管癌の論点. *肝胆膵* 41 ; 551-556, 2000
- 10) Nakanuma, Y., Sato, Y., Harada, K., et al. : Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J. Hepatol.* 27 ; 419-427, 2010
- 11) Nakanuma, Y. : A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts : is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol. Int.* 60 ; 419-429, 2010
- 12) Nakanuma, Y., Xu, J., Harada, K., et al. : Pathological spectrum of intrahepatic cholangiocarcinoma arising in non-biliary chronic advanced liver diseases. *Pathol. Int.* 61 ; 298-305, 2011
- 13) Zen, Y., Pedica, F., Patcha, V. R., et al. : Mucinous cystic neoplasms of the liver : a clinicopathological study and comparison with intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Mod. Pathol.* 24 ; 1079-1089, 2011

Summary

Pathology of Hilar and Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Yasuni Nakanuma*, Motoko Sasaki*,
Yasunori Sato*, Kenichi Harada*
and Hiroko Ikeda**

Hilar cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma are reviewed in respect to anatomical location. Hilar cholangiocarcinoma is related to biliary tract carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma of the perihilar area. They resemble each other grossly and histologically. They may be included in a unified concept of perihilar cholangiocarcinoma. Intraductal growing type biliary neoplasms, which occur in the intrahepatic and extrahepatic bile ducts, exhibit luminal dilatation and not infrequently mucin secretion. This type of neoplasm resembles mucinous cystic neoplasms of the hepatobiliary system. However, in the latter, ovarian-like stroma expressing progesterone and estrogen receptors are present. Intrahepatic cholangiocarcinoma, of the peripheral type, exhibit a mass-forming pattern, which is grossly different from perihilar intrahepatic cholangiocarcinoma.

Key words : cholangiocarcinoma, hilar cholangiocarcinoma, intraductal papillary neoplasm of bile duct, intrahepatic cholangiocarcinoma, hepatic mucinous cystic neoplasm

*Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, **Pathology Diagnosis Service Section, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8640, Japan

特別寄稿

PBCの新しい病期・活動度分類の提案

中 沼 安 二¹⁾ 石 橋 大 海²⁾ 滝 川 一³⁾
坪 内 博 仁⁴⁾

要旨：針肝生検に応用可能な原発性胆汁性肝硬変（PBC）の新しい病期分類，活動度分類を提唱した。病期分類は，サンプリングエラーを少なくするため，肝の線維化と胆管消失を中心に，病変をスコア化し，stage 1～4に分類した。活動度分類として，胆管炎 cholangitis（CA）の程度をCA0～3に，また肝炎 hepatitis（HA）の程度をHA0～3に分類した。今回の活動度分類・病期分類によりPBC患者の病態，病勢が半定量的に評価でき，オーバーラップ症例の診断や薬物治療の選択および効果判定にも有用と考えられる。今後，本活動度分類，病期分類を用いた評価が臨床，研究の分野で展開することを期待している。

索引用語：原発性胆汁性肝硬変，胆管炎，線維化，肝炎，オーバーラップ症候群

はじめに

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis；PBC）は胆汁うっ滞性肝疾患であり，病因として自己免疫機序の関与が考えられている。標的組織は，肝内小型胆管（小葉間胆管）であり，最終的に小葉間胆管のほとんどが肝内から消失する¹⁾。胆管病変に加え，胆汁うっ滞性変化，肝炎性変化も出現し，肝線維化が進展し，肝硬変へと進展する。現在，慢性肝疾患の病態把握や治療効果の判定に，それぞれの疾患の病態に特異的な病理所見を用いた病期分類，活動度分類が用いられている。

本稿では，厚生労働科学研究費補助金「難治性

の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で，新たに作成されたPBCの病期分類，活動度分類を報告する。なお，この新分類は針生検肝での応用を目的としている。

1 新病期分類と古典的病期分類との比較

PBCの組織学的病期分類として1967年に発表されたScheuer分類²⁾が代表的であり，Table 1に示す特徴的な肝・胆管病変をもとに1～4期に分類している。その後Ludwigらは1978年に慢性肝炎の概念をPBCの病期分類に取り入れた³⁾（Table 1）。しかし，いずれも単一の組織所見を用いた病期分類であり，PBCの病理像は肝内で不均等に分布するのが特徴であり，これらの古典

厚生労働科学研究費補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 1) 金沢大学医学系研究科形態機能病理学 2) 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 3) 帝京大学医学部内科学 4) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

Proposal of novel staging and grading system of primary biliary cirrhosis

Yasuni NAKANUMA¹⁾, Hiromi ISHIBASHI²⁾, Hajime TAKIKAWA³⁾ and Hirohito TSUBOUCHI⁴⁾

A Report by The Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan, 1) Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, 2) Clinical Research Center, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center, 3) Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, 4) Department of Digestive and Life-Style Related Disease, Health Research Course, Human and Environmental Sciences, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Corresponding author : 中沼 安二 (pbcpsc@kenroku.kanazawa-u.ac.jp)

Table 1. 原発性胆汁性肝硬変の病期分類 (古典的)

Scheuer 分類	
1 期	: 慢性非化膿性破壊性胆管炎 (florid duct lesion)
2 期	: 非定型的細胆管増生
3 期	: 線維化・癒痕
4 期	: 肝硬変
Ludwig 分類	
1 期	: portal hepatitis
2 期	: periportal hepatitis (ピースミール壊死, インターフェイス肝炎)
3 期	: 線維性隔壁形成, 架橋性壊死
4 期	: 肝硬変

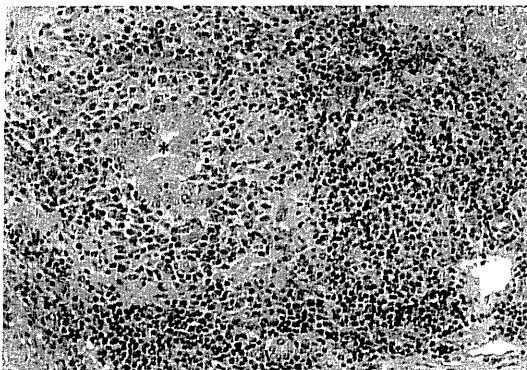


Figure 1. 慢性非化膿性破壊性胆管炎 (florid duct lesion) (*), cholangitis activity 3 (CA3). HE 染色 ×200 (文献5より).

病的分類では、病期分類に用いた組織所見の肝内でのサンプリングエラーが大きな問題となる。また、病期を特徴づける所見が重複してみられる例も具体的な病期分類の応用を困難にしている。たとえば、PBCと特徴づける慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis; CNSDC) は高度の炎症と胆管上皮の障害をともなう病変 (Figure 1) で、Scheuer 分類の1期である。しかし、この分類は肝内で散在性に分布するので、病初期のPBCでもCNSDCが標本上にみられない場合、1期と診断できない。また肝硬変に移行した症例でもCNSDCが肝生検で見出されると、1期なのか、4期なのか、病期分類ができない。また、Ludwigらの分類は慢性肝炎の分類の応用であり、PBCに特徴的な胆管

病変 (胆管炎や胆管消失など) 関連の所見が考慮されておらず、PBCの病期分類の設定自体に疑問が残る。

さらにPBCの病勢の指標となる壊死炎症の活動度の病態把握も必要とされるが、古典的な病期分類では評価されていない。つまり、慢性肝炎や非アルコール性脂肪性肝疾患の病態把握は、病期に加え、それぞれの疾患の病勢を反映する壊死炎症性変化を評価した活動度を、病理学的に半定量的に評価されているが、PBCの活動度に関する情報が古典的な病期分類では記載されない。さらに、これらの分類が提唱されて既に40年以上経過しており、PBCの治療法の開発と応用、PBC診断基準の改訂、PBC-自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; AIH) のオーバーラップ症候群の概念の展開など、時代のニーズにあったPBCの組織学的病期分類、活動度分類が必要とされている。

そこで、これらの問題点が本研究班PBC分科会で検討され、今回、PBCの新しい病理学的病期分類、活動度分類が提案された。

II PBCの新しい病期分類, 活動度分類

1. 病期分類 (staging): 肝線維化および胆管消失を中心に

PBCの病理組織所見は肝内で不均一に分布するとされている¹⁾。この不均一性より生じるサンプリングエラーの問題を回避するために、複数の組織所見を用い、PBCの病期を評価する新分類の作成を試みた^{1)4)~7)}。PBC肝で疾患の進行とと



Figure 2. 小葉間胆管の消失をみる。HE 染色×200 (文献5より)。

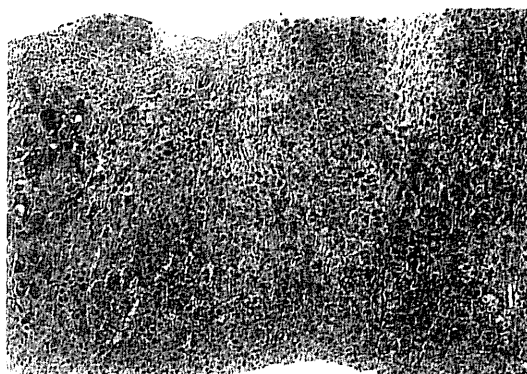


Figure 3. 肝線維化門脈域は線維性に拡大し、線維性隔壁形成をみる。肝線維化スコア2。アザンマロリ染色×80。

Table 2A. PBC の新組織学的病期分類 (staging) (線維化と胆管消失)

線維化のスコア	
Score 0	門脈域での線維化がないか、あるいは線維化が門脈域に限局
Score 1	門脈域周囲の線維化あるいは不完全な線維性隔壁をともなう門脈域線維化
Score 2	種々の小葉構造の乱れをともなう架橋性線維化
Score 3	再生結節と高度の線維化をともなう肝硬変
胆管消失のスコア	
Score 0	胆管消失がない
Score 1	1/3 以下の門脈域で胆管消失をみる
Score 2	1/3 ~ 2/3 の門脈域で胆管消失をみる
Score 3	2/3 以上の門脈域で胆管消失をみる
上記組織病変スコアの合計による病期診断	
Stage	2 因子スコアの合計 (線維化 + 胆管消失)
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1 ~ 2
Stage 3 (moderate progression)	3 ~ 4
Stage 4 (advanced progression)	5 ~ 6

もに増強する組織所見のうち、胆管消失 (Figure 2) と肝線維化 (Figure 3) の2因子を抽出し、これら2つの病変を組み合わせたPBC組織学的分類を提唱する。その方法はTable 2Aに示すごとく、肝線維化と胆管消失の程度をおのおのスコア0~3に評価し、2つの組織所見のスコアの合計点をもとにstage 1 (no progression), stage 2 (mild progression), stage 3 (moderate progression), stage 4 (advanced progression) の4段

階に病期分類する。これらの方法により、従来の病期分類の指標であった線維化、非定型的細胆管増生、架橋性壊死、ピースミール壊死などの単一の組織所見に基づくサンプリングエラーを回避することができ、より客観的にPBCの進行度の評価が可能になると考えられる。

新病期分類のもう1つの特徴は「no progression」として定義したstage 1の存在であり、PBC病態の極めて病初期の段階と解釈される症例の病

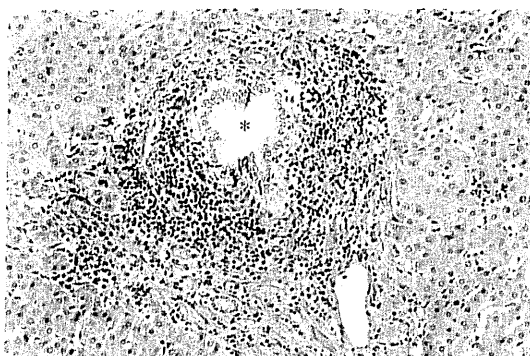


Figure 4. 明瞭な胆管炎(*)をみるが、慢性非化膿性破壊性胆管炎とはいえない。cholangitis activity 1 (CA1)。HE染色×200(文献5より)。

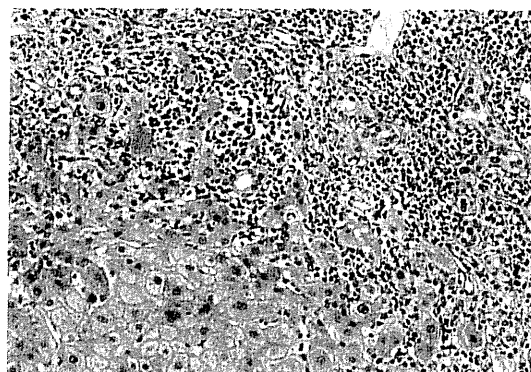


Figure 5. 高度のインターフェイス肝炎をみる。hepatitis activity 3 (HA3)。HE染色×100(文献5より)。

Table 2B. PBCの新組織学的病期分類(線維化と胆管消失とオルセイン陽性顆粒沈着)

線維化のスコア	
Score 0	門脈域での線維化がないか、あるいは線維化が門脈域に限局
Score 1	門脈域周囲の線維化あるいは不完全な線維性隔壁をともなう門脈域線維化
Score 2	種々の小葉構造の乱れをともなう架橋性線維化
Score 3	再生結節と高度の線維化をともなう肝硬変
胆管消失のスコア	
Score 0	胆管消失がない
Score 1	1/3以下の門脈域で胆管消失をみる
Score 2	1/3～2/3の門脈域で胆管消失をみる
Score 3	2/3以上の門脈域で胆管消失をみる
オルセイン陽性顆粒沈着のスコア	
Score 0	陽性顆粒の沈着なし
Score 1	1/3以下の門脈域周囲の肝細胞(少数)に陽性顆粒の沈着をみる
Score 2	1/3～2/3の門脈域周囲の肝細胞(種々の程度)に陽性顆粒の沈着をみる
Score 3	2/3以上の門脈域の周辺肝細胞(多数)に陽性顆粒の沈着をみる
上記組織病変スコアの合計による病期診断	
Stage	3因子スコアの合計 (線維化+胆管消失+オルセイン陽性顆粒沈着)
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1～3
Stage 3 (moderate progression)	4～6
Stage 4 (advanced progression)	7～9

期が設定できる。抗ミトコンドリア抗体(AMA)陽性など臨床的にPBCの所見が揃っているにもかかわらず、門脈域でごく軽度の炎症性細胞浸潤や非特異的な胆管障害像しかなく、Scheuerの

stage 1を特徴づけるCNSDCがみられず、肝生検では「nonspecific reactive change」としか診断できない症例を新分類ではstage 1 PBCとして取り扱うことができる。われわれの検討では

Table 3. PBCの活動度分類 (grading)

慢性胆管炎の活動度 (chronic cholangitis activity ; CA)	
CA0 (no activity)	胆管炎がない, あるいは軽度の胆管上皮障害をみる.
CA1 (mild activity)	明瞭な慢性胆管炎を1カ所にみる.
CA2 (moderate activity)	明瞭な慢性胆管炎を2カ所以上にみる.
CA3 (marked activity)	CNSDCを少なくとも1カ所にみる.
肝炎の活動度 (hepatitis activity ; HA)	
HA0 (no activity)	インターフェイス肝炎がない, 小葉炎はないか, 軽微.
HA1 (mild activity)	1カ所の門脈域または線維性隔壁周囲の肝細胞10個程度にインターフェイス肝炎をみる. 軽度~中等度の小葉炎をみる.
HA2 (moderate activity)	2カ所以上の門脈域または線維性隔壁周囲の肝細胞10個程度にインターフェイス肝炎をみる. 軽度~中等度の小葉炎をみる.
HA3 (marked activity)	半数以上の門脈域周囲の肝細胞20個程度にインターフェイス肝炎をみる. 中等度の小葉炎, あるいは架橋性や帯状壊死をみる.

CNSDC : chronic nonsuppurative destructive cholangitis.

stage 1 が PBC 全体の約 20% に存在する⁸⁾.

なお, PBC の疾患の進行とともに増強する組織所見として, 胆汁うっ滞も重要である. 特に, 銅顆粒の沈着が胆汁うっ滞の感受性の高いマーカーとされており¹⁾, オルセイン染色が簡便な銅染色の代用として用いられている. 上述した線維化と胆管消失に加え, オルセイン陽性顆粒沈着(銅沈着)の成績を加えた, 3つの因子による病期の評価も可能であり, それを Table 2B に示す. しかし, 銅検出を目的としたオルセイン染色は, 経験が必要であり, この3つの組織所見を用いた病期分類は専門機関での応用を勧める.

2. 活動度分類 (grading) : 胆管炎と肝炎性変化を中心に

PBC の病理所見の多因子解析から, PBC の活動性を反映する所見として CNSDC を含む胆管炎と肝炎性変化 (インターフェイス肝炎, 小葉炎など) が抽出された^{4)~8)}. そこで, これらの所見をもとに慢性胆管炎 (cholangitis activities ; CA) および肝炎 (hepatitis activities ; HA) の程度をそれぞれ, CA0 or HA0 (no activity), CA1 or HA1 (mild activity), CA2 or HA2 (moderate activity), CA3 or HA3 (marked activity) の4段階にスコア化し, PBC の活動度分類を作成した (Figure 1, 4, 5). その後, 肝針生検材料のデジタル画像を対象とした国内外の肝臓専門医および病理

医による interobserver agreement study の結果⁹⁾をもとに若干の改訂を行い, 肝針生検材料を用いた病理診断におけるより利便性の高い評価法を作成した⁶⁾⁸⁾. その具体的な判定とスコア化を Table 3 に示す. 慢性胆管炎の活動度 (CA) に関しては, 明瞭な慢性胆管炎であるが CNSDC とまではいえない胆管炎 (Figure 4) と, PBC に特徴的な CNSDC (Figure 1) の所見の有無と程度をもとに評価し, 肝炎の活動度 (HA) に関してはインターフェイス肝炎と小葉炎の有無と程度をもとに評価する.

なお, CA0 や CA1 には, 胆管炎が認められない, あるいは軽度の症例と, 胆管自体が広汎に消失し, 評価する胆管が存在しない症例も含まれている. これらの胆管消失高度例では, 評価する胆管が既に消失した後なので, PBC の胆管炎の活動度そのものが評価の対象外となる. 一方, われわれの予備的検討では, 肝炎の活動度 (HA) は HA0~HA1 が 84% を占め, 全体的にはスコアは低い傾向であった⁸⁾. 肝炎の活動度の評価項目に, 慢性活動性肝炎を特徴づけるインターフェイス肝炎や小葉炎が含まれており, AIH などの慢性活動性肝炎を示す症例と比較した場合, PBC では HA スコアが低い傾向にあることは当然の結果と思われる.

PBC と AIH の両方の病像を認める病態は, 従

来, PBC-AIH オーバーラップ症候群と呼ばれ, 治療を中心にその病態が論じられてきた⁹⁾⁻¹²⁾. その病態はいまだ不明であるが, 最近, 国際自己免疫性肝炎グループが, PBC-AIH オーバーラップ症候群は, その実態は AIH 変化 (肝炎性変化) の明瞭な PBC (PBC with features of AIH) であるとしている⁹⁾. 従来より, これらの病態は hepatitis PBC, 肝炎型 PBC とも呼ばれてきた⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾. 今回提唱した新分類で HA3 (marked activity) を示す PBC 症例は肝炎型 PBC の指標の 1 つになると思われる. 「CA」「HA」の個々の活動度評価は PBC の病態の把握, さらに治療効果や予後の判定に有用な指標であり, さらには肝炎型 PBC あるいはオーバーラップ症候群の解析や治療選択にも応用できると思われる.

おわりに

今回, 本研究班で提唱した PBC の活動度分類および病期分類により PBC 患者の病態, 病勢が半定量的に評価でき, さらにオーバーラップ症例の診断や薬物治療の選択および効果判定にも有用と考えられる. 今後, 本活動度分類, 病期分類を用いた評価が臨床および研究の分野で展開されることを期待している.

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

文 献

- 1) Nakanuma Y, Zen Y, Portman BP: Diseases of bile duct. Pathology of the liver 2011 (in press)
- 2) Scheuer P: Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med 60; 1257-1260: 1967
- 3) Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS: Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch A Pathol Anat Histol 379; 103-112: 1978
- 4) Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y, et al: Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. Histopathology 49; 466-478: 2006
- 5) Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al: Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. Pathol Int 60; 167-174: 2010
- 6) Nakanuma Y, Harada K: The role of the pathologist in diagnosing and grading biliary diseases. Clin Res Hepatol Gastroenterol 35; 347-352: 2011
- 7) Bioulac-Sage P: Primary biliary cirrhosis: a new histological staging and grading system proposed by Japanese authors. Clin Res Hepatol Gastroenterol 35; 333-335: 2011
- 8) 原田憲一, 中沼安二: PBC の新しい病期・活動度分類と validation. 肝・胆・膵 62; 685-692: 2011
- 9) Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al: Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 54; 374-385: 2011
- 10) Lohse AW, zum Büschenfelde KH, Franz B, et al: Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. Hepatology 29; 1078-1084: 1999
- 11) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology 28; 296-301: 1998
- 12) Zeniya M, Watanabe F, Morizane T, et al: Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. J Gastroenterol 40; 1148-1154: 2005

{ 論文受領, 平成 23 年 8 月 1 日 }
 受理, 平成 23 年 8 月 30 日 }

2

自己免疫性肝炎 (2) 成因(病理)

中沼 安二* 原田 憲一*
角田 優子* 池田 博子**

Key words: インターフェイス肝炎, 制御性 T 細胞, 自己反応性 T 細胞, CD4⁺ヘルパー T 細胞, 細胞障害性 T 細胞

要旨

自己免疫性肝炎は、肝細胞を標的とした臓器特異的自己免疫性疾患で、インターフェイス肝炎を特徴とする慢性肝炎であり、高度のリンパ球、形質細胞浸潤、肝線維化を伴う。成因的には、制御性 T 細胞の異常と免疫学的寛容の破綻により、自己反応性 CD4⁺ T 細胞が肝細胞自己抗原を認識し、活性化し、Th1 細胞への分化・増殖に伴い、IL-1 や TNF- α などサイトカイン分泌や細胞障害性 T 細胞による肝細胞の障害をきたし、また Th2 細胞へと分化・増殖により IL-4, IL-10 あるいは IL-13 を分泌し、B 細胞を刺激し、自己抗体産生による肝障害が肝内に発生すると考えられる。生体内では、非免疫系細胞も動員され、免疫病理像を形成する。

のトリガー(環境因子)が加わると発症するとされ、基本的な肝病理像は慢性活動性肝炎であり、高度のインターフェイス肝炎と小葉炎、さらにリンパ球、形質細胞の高度の浸潤が特徴である^{3)~5)}。臨床生化学的には、肝炎ウイルスマーカーが陰性であり、血清トランスアミラーゼの上昇に加え、 γ グロブリンの上昇、抗核抗体などの非特異的な自己抗体が高率に検出され、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制薬が有効である^{1),2)}。しかし、成因に関しては依然として不明である。

本稿では、まず、AIH の病理像を簡単に述べる。次いで、免疫病理学的所見を中心に現在明らかになっている AIH の成因を解説する。

はじめに

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis ; AIH) は、50 歳以降の女性に好発し、わが国では、高齢者での発生が増加している^{1),2)}。一方、欧米では AIH の年齢分布は若年者と閉経期以降での二峰性が指摘されている^{3),4)}。AIH は、特定の遺伝因子をもつ個体(遺伝要因)になんらか

I. AIH の病理像

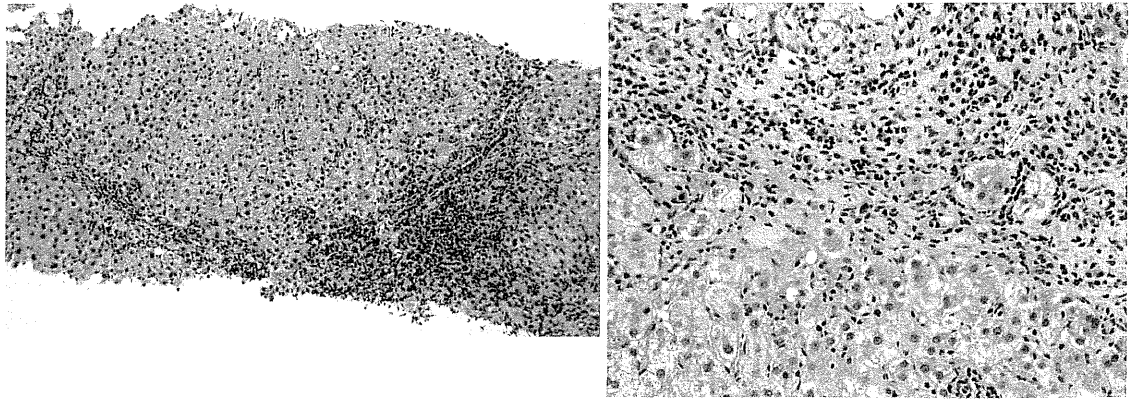
この項のポイント

- AIH の特徴は、自己免疫機序による肝限界板領域肝細胞の破壊像である。

AIH は、一般的にはインターフェイス肝炎を伴う慢性肝炎の状態で見られ、放置すると緩徐に、あるいは急速に進行し、肝硬変あるいは肝不全に進展する。

* 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
(〒 920-8640 石川県金沢市宝町 13-1)

** 金沢大学附属病院病理部



1a|1b

図1 高度の活動性肝炎を示す自己免疫性肝炎

- a : 拡大した門脈域および隔壁部に高度のリンパ球，形質細胞の浸潤があり，さらに高度のインターフェイス肝炎，肝小葉炎もみられる．肝小葉構造の乱れをみる．HE 染色．
 b : インターフェイス肝炎に加え，ロゼッタ形成をみる(→)．HE 染色．

1. 古典的な AIH

古典的な AIH は，慢性活動性肝炎で特徴づけられる．すなわち，リンパ球，形質細胞の高度な浸潤が拡大した門脈域や隔壁部にみられる．同時に，門脈域を中心とした種々の程度の線維化，線維性隔壁形成をみる．

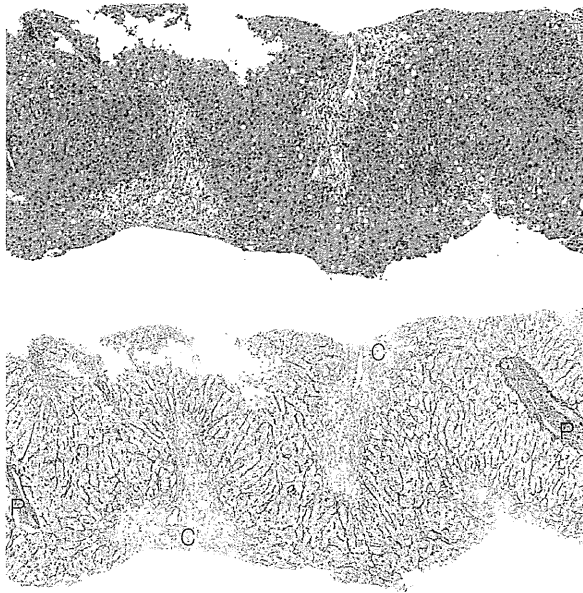
特徴的な所見として，肝限界板領域での肝細胞の壊死，障害像，高度のリンパ球浸潤を伴うインターフェイス肝炎が強く，さらに肝小葉，肝実質にも壊死炎症反応が目立ち，巣状壊死が多発し，類洞内へのリンパ球，形質細胞浸潤があり，さらに高度の肝小葉炎を呈する例が多く，帯状壊死や架橋形成性壊死もみられる(図 1a)⁵⁾．AIH では肝細胞が標的組織であり，肝細胞の障害像に加え，再生像があり，肝炎性ロゼッタ形成が少なからずみられる(図 1b)⁵⁾．

なお，これらの活動性の高い肝炎像は，AIH の診断に必須であるが，その他の慢性肝炎でも種々の程度にみられ，AIH に診断特異的な病変ではない．さらにシェーブ時には，肝実質の高度の壊死に伴う虚脱をみることがあり，垂広汎性肝壊死を呈する症例もあり，部位により広汎な肝実質の脱落をみる．

なお，初診時より，肝硬変像を呈する症例も少なくない⁵⁾．現在，いわゆる原因不明肝硬変(cryptogenic cirrhosis)の先行疾患の多くは，非アルコール性脂肪性肝疾患とされているが，AIH もその先行疾患として，常に鑑別する必要がある．これらの症例では，徐々に進行する慢性活動性肝炎があり，肝硬変に至り，診断されたと考えられる．

2. 急性肝炎様の発症を示す AIH

従来より，臨床的に急性肝炎様の病態で発症する AIH が知られている(図 2a, b)．多くは，急性増悪をきたした慢性活動性肝炎であるが，小葉中心性の帯状壊死(centrizonal necrosis ; CZN)を特徴とし，門脈域に変化の乏しい症例も知られている⁶⁾．これらの症例の一部は，経過観察により慢性活動性肝炎へと進展することが示されている．



2a
2b

図2 小葉中心性壊死を示す自己免疫性肝炎

- a : 小葉中心部に帯状の壊死があり，肝実質にも巣状壊死がみられる．門脈域の変化は軽度．HE染色．
 b : aと同じ部位で，肝小葉中心部の壊死が明瞭（C：中心静脈，P：門脈域，鍍銀染色）．

II. 免疫病理からみた AIH の成因

この項のポイント

- AIH は，自己肝細胞抗原に対する免疫寛容の破綻により発生する．

AIH の発症，進展および病態形成には，液性免疫，細胞性免疫，制御性 T 細胞 (Treg) を中心とした免疫制御機構，それに自然免疫などが，複雑にまた相互増幅的に関与していると考えられている^{3),4),7)}．

1. 液性免疫の異常と自己抗体

AIH にみられる液性免疫の異常として，血清 γ -グロブリン値の高値，各種の臓器特異的，非特異的な自己抗体の出現があり，AIH の診断に重要である．homogeneous 型，speckled 型の抗核抗体 (ANA)，抗平滑筋抗体 (SMA)，抗肝腎ミクロソーム抗体 I (LKM-1 抗体)，抗肝サ

イトゾル 1 抗原抗体，抗可溶性肝抗原抗体 (SLA 抗体)，抗肝細胞膜リポ蛋白特異抗原 (LSP)，抗アシアロ糖蛋白レセプター抗体 (ASGPR)，抗スルファチド抗体などがある^{1)~4)}．

これら自己抗体の出現パターンにより，AIH は，I 型 AIH (抗平滑筋抗体 and/or 抗核抗体が陽性) と II 型 AIH (LKM-1 抗体および抗肝サイトゾル 1 抗原抗体が陽性) に分類され，臨床病理的な違いや世界の地域による出現頻度の差異などが指摘されている．わが国では，ほとんどが I 型 AIH であり，II 型 AIH に比べ，高齢者に発生しやすく，また臨床的に比較的緩徐に進展し，副腎皮質ホルモンに対する反応が良好とされている．II 型 AIH はまれである．

2. 免疫制御と制御性 T 細胞 (Treg) の異常

Treg の異常が免疫機構の恒常性の異常をきたし，肝細胞の自己抗原に対する免疫寛容の破綻と自己抗原に反応する T リンパ球の活性化と増殖をきたし，AIH が発生，進展すると考えられる^{3),4),7)}．本来，自己反応性 T 細胞の多くは胸腺で除去されるが，健常人の末梢血中にはわずかながら自己反応性 T 細胞が存在し，これらの細胞は正常の状態では，Treg などの制御性細胞群により反応が抑制されている．

これらの制御機構がなんらかの機序で破綻すると，自己抗原が免疫機構により認識され，自己免疫機序による組織破壊が発生するとされており，事実，AIH，とくに小児 AIH の診断時あるいは再発時において，末梢血での $CD4^+$ $CD25^+$ の Treg 数が少ない，発症時には寛解期よりこれら Treg 数が少ない，機能異常がある，などの Treg の異常が報告されている^{3),4),8)}．Ferri らの成績⁷⁾では，成人例の AIH の末梢血では $CD4^+$ ， $CD25^{\text{high}}$ の Treg の減少があり，さらに肝組織中では $FOXP3^+$ の Treg がほとん

ど検出されなかったとし、AIHの免疫制御の異常を反映していると報告している。

また、Tregの一種であるCD3⁺CD56⁺のNKT細胞がAIHの活動期に数的、機能的異常を呈することが報告されており、免疫学的寛容の破綻に関連しているとされている⁶⁾。さらに、同じくTregの一種である $\gamma\delta$ T細胞の異常もAIHで報告されており⁷⁾、今後、Treg細胞群の変動や機能異常の解析が、AIHの病態解明に重要と思われる。

3. 標的抗原(自己抗原)と分子相同性

AIH発症に関連する肝細胞抗原(自己抗原)に関しても不明な点が多く残されている。II型のAIHでは、疾患特異的に出現する抗LKM-1抗体の解析により、標的抗原が肝のp450のチトクロームファミリーであるCYP2D6であることが明らかとなっており、この抗原を用いた病態解析が進んでいる^{3),4),9)}。一方、わが国のAIHのほとんどを占めるI型AIHでの疾患特異的な自己抗体の解析は十分には進んでいない。また、I型AIHでの標的抗原も不明であり、肝臓に多量に存在し、その他の臓器にはほとんど存在しない蛋白が、少なくとも病初期には標的抗原になっていると考えられるが、まだ同定されていない。

AIHで免疫寛容の破綻する機序は不明であるが、薬剤性肝障害やウイルス感染、その他の疾患に罹患後にAIHを発生する症例があるので、これらの先行疾患が、自己抗原に対する免疫寛容の破綻に関連している可能性がある。また、C型慢性肝炎やB型慢性肝炎とAIHとの類似性から、ウイルス肝炎がAIHの発症に関連する可能性も指摘されている。すなわち、これらの肝炎ではインターフェイシ肝炎がみられ、さらにANAやSMAなどの自己抗体がしばしば検出される。とくに、C型慢性肝炎では、

II型AIHにみられるLKM-1抗体が検出される症例があり、注目されている^{3),4)}。なんらかのウイルス感染により、外来分子が相同性を示す自己抗原の免疫寛容を破綻し、AIH発症に関連している可能性もある。また、地域により、AIH発症のトリガーや標的抗原が異なっている可能性もある。

4. 免疫反応の開始とエフェクター機序の増幅

AIHでは獲得免疫、自然免疫を巻き込む複雑な免疫病理機序による肝細胞・肝障害が発生、進展する。肝細胞のペプチド(自己抗原)が、抗原提示細胞(マクロファージ、樹状細胞、Bリンパ球など)により抗原特異的なCD4⁺ヘルパーTリンパ球(Th0)細胞に提示、認識され、これらの細胞が活性化され、多数の免疫担当細胞やその他の細胞をオーケストラ的に巻き込む免疫病理現象が誘導され、AIHが発生、進展する。このTh0は、肝局所での免疫環境により特異的な表現型、機能をもったTリンパ球に分化し、増殖し、免疫反応のカスケードを開始する。

1) Th1リンパ球の分化増殖と免疫病理

IL-12が優位の免疫微小環境では、Th0はTh1のリンパ球に分化誘導され、IL-2やIFN- γ をおもに分泌し、CD8⁺細胞障害性Tリンパ球(CTL)を活性化し、肝細胞障害を増幅させる。さらに、これらのサイトカインはマクロファージを活性化し、これが肝細胞でのHLA-class Iやclass II抗原の発現を増強させる。HLA-class Iを発現する肝細胞はCTLにより攻撃されやすくなると考えられ、肝細胞障害の発生と持続に関係し、さらに肝細胞におけるclass II抗原の発現は、肝特異抗原の発現や提示を増強する。また、活性化されたマクロファージからはIL-1やTNF α などのサイトカインが分泌され、組織障害を増強すると考えられる。

2) Th2 リンパ球の分化増殖と免疫病理

IL-4 が優位の免疫環境では、Th0 から Th2 細胞が誘導され、IL-4, IL-10 あるいは IL-13 を分泌し、B リンパ球を刺激し、自己抗体産生性の形質細胞へと分化誘導し、この形質細胞からの自己抗体の産生が、さらに肝での免疫病態を悪化させると考えられる。

3) その他の細胞群

近年、IL-17 を産生する CD4⁺ ヘルパー T リンパ球 (Th17 リンパ球) の存在が明らかとなり、種々の自己免疫性疾患や慢性炎症への関与が注目されている。Takahashi らは、AIH 症例の末梢血 CD4 細胞を IL-23 の存在下で刺激培養すると、健常人に較べ、IL-17 を有意に多く産生することを報告しており、Th17 が AIH での肝細胞障害や病態形成に関与する可能性がある¹⁰⁾。

また、AIH の肝組織には単球/マクロファージの浸潤が少なくなく、また末梢血での単球の活性化が報告されている。これらの細胞は TNF α などのサイトカインを分泌し、また自然免疫に関連する TLR4 を発現しており、AIH の進展に関係している可能性がある。ヒト AIH の発症早期における肝細胞障害への NKT 細胞のエフェクター細胞としての関与も注目されているが、今後の研究が必要と思われる。

5. 肝内での免疫病理の増幅

免疫制御、とくに Treg の機能低下や異常が持続すると、上述した Th1 および Th2 を介した肝細胞障害、組織障害が、さらに自己増幅的に進展し、これが AIH の進展に重要と考えられる。これらの反応の結果として、肝の炎症や免疫現象が増幅され、細胞障害性のサイトカインやケモカインを含む多数の分子が分泌され、肝での炎症が自己増幅的に進展し、エフェクター細胞による肝細胞破壊をはじめ、複数の病

的機序により肝障害あるいは肝細胞障害の破壊的機序が進展し、インターフェース肝炎や肝実質炎が出現し、肝細胞が破壊され、AIH の免疫病態が形成されると思われる。

さらに、*in vivo* では、複数の細胞や分子の複雑な相互作用による免疫病態が形成されており、肝内においても T 細胞、B 細胞、形質細胞などの免疫担当細胞だけではなく、肝細胞、胆管上皮、類洞内皮細胞などが種々の分子やケモカイン、サイトカインを産生、分泌し、エフェクター T 細胞や Treg を制御することが明らかにされている。これらの細胞の相互作用や関連分子の今後の総合的な解析が、AIH の免疫病態や成因の解明につながると期待される。

III. 肝の免疫病理

この項のポイント

- AIH の免疫異常は、Treg の異常と自己反応性 T 細胞の増殖が重要である。

従来の AIH の免疫学的、成因的研究は、末梢血のリンパ球や培養細胞、動物モデルを用いた研究が主であり、ヒト AIH 肝組織での詳細な免疫病理学的研究は多くない。実際の肝病変の進展には、種々の免疫学的機序が複雑に関与すると考えられており、以下に代表的な所見を記載する。

1. 浸潤する炎症性細胞と免疫病理

AIH は肝細胞が標的となった臓器特異的な自己免疫性疾患であり、限界板領域でのインターフェース肝炎がそのおもな病的プロセスと考えられ、また肝実質にも種々の壊死炎症反応がみられる。これらの部位での浸潤炎症性細胞として、 $\alpha\beta$ 型 T 細胞の浸潤が多く、その多くは CD4⁺ であり、CD8⁺ T リンパ球も少なからずみられ、さらに B リンパ球、形質細胞、マクロファージ/単球などの浸潤が知られている。

これらの病理像より、CD4⁺ Tリンパ球が、肝内での免疫反応の中心であり、また細胞障害性のCD8⁺の自己反応性CTLが、肝細胞の障害をきたしている可能性が高い。なお、少数ではあるが、CD16/CD56陽性のNK細胞の浸潤がある。また同部での制御性T細胞の浸潤に関して、FOXP3陽性のTregの浸潤はほとんど認められないとする報告があり、制御機能の低下が示唆される。*in vivo*で免疫病理反応の具体像が、今後の研究課題である。

2. Emperipolesis

リンパ球と標的細胞との免疫学的な結合様式の一つで、リンパ球がそのままの形で、他の細胞の胞体内に入り込む現象である。このemperipolesisは、細胞性免疫が関与した肝細胞障害の組織表現型として考えられており、インターフェイス肝炎近傍の肝細胞に出現する(図3)。最近、AIHの診断基準の一つとして、emperipolesisが診断に応用されている¹¹⁾。しかし、emperipolesisはAIHのみならずウイルス性慢性肝炎などの慢性活動性肝炎でもみられる所見であり、さらに、通常のHE標本では、細胞内外の区別、またアポトーシス細胞との鑑別が常に要求され、emperipolesisの評価は困難な場合が多い。一般病理医、あるいは臨床医にも容

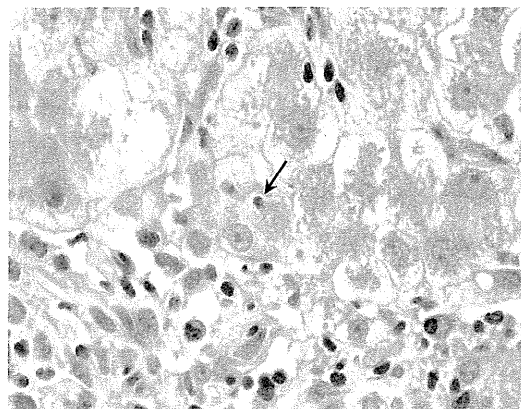


図3 Emperipolesis
自己免疫性肝炎例で、肝細胞内にリンパ球をみる(→)。

易に同定できる方法の開発が期待される。

3. 免疫グロブリン産生細胞の浸潤

AIHでは、IgGの高値や抗核抗体などの自己抗体の出現があり、またリンパ濾胞の形成も門脈域内に認められ、液性免疫の異常も病態形成に深く関係している。Leeらは最近、AIH、PBC、AIH-PBCの肝生検を用いて、IgGとIgMの免疫染色を行い、AIHの門脈域での形質細胞の免疫動態を検討している¹²⁾。彼らによるとIgG優位の形質細胞浸潤例、IgM優位の形質細胞浸潤例があり、AIHでは、全例IgG優位の形質細胞浸潤であったが、PBCやAIH-PBCオーバ

文献紹介

Boberg, K. M., Chapman, R. W., Hirschfield, G. M., et al. International Autoimmune Hepatitis Group : Overlap syndromes : the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* 54 : 374-385, 2011

オーバーラップ症候群

自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)は、代表的な自己免疫性肝疾患である。PBCやPSCと診断される例で、同時にAIHの臨床・血清学的所

見、病理所見を呈する例は、PBC-AIH、またPSC-AIHオーバーラップ症候群と呼ばれているが、確立された診断基準はない。最近、国際AIH研究グループは、これらオーバーラップ症候群の診断に、AIHの診断に使用されているスコアリングを用いないことを推奨している。そして、これらのオーバーラップ症候群は、独立した疾患単位ではなく、むしろ肝炎性の変化の目立つPBCあるいはPSCではないかと述べている。

ラップ症候群ではIgM 優位, またIgGが優位の両方の症例がみられた. いずれにしてもIgG優位の免疫動態は, AIHを特徴づけているが, 特異的な像ではないとしている¹²⁾.

おわりに

AIHの病理像を解説し, その成因を免疫病理所見を加え, 解説した. AIHの成因は不明であるが, 制御性T細胞の異常により, 自己反応性CD4⁺T細胞が肝細胞自己抗原を認識し, 活性化し, Th1細胞あるいはTh2細胞へと分化し, AIHの種々の免疫病理像, とくにインターフェイシス肝炎を中心とした肝病理像を形成すると考えられる. 近年, 基礎免疫学が著しく進歩しており, AIHを含めた自己免疫性肝疾患の免疫学的な解析への応用が期待される.

文 献

- 1) 田中 篤: 高齢者の自己免疫性肝炎. 肝胆膵 59; 59-65, 2009
- 2) 高橋宏樹: 自己免疫性肝炎の免疫病態. 制御性T細胞およびその他の免疫異常. 肝胆膵 59; 35-42, 2009
- 3) Vergani, D., Longhi, M. S., Bogdanos, D. P., et al.: Autoimmune hepatitis. Semin. Immunopathol. 31(3); 421-435, 2009
- 4) Longhi, M. S., Ma, Y., Mieli-Vergani, G., et al.: Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. J. Autoimmun 34; 7-14, 2010
- 5) Czaja, A. J. and Carpenter, H. A.: Autoimmune hepatitis. Burt, A. D., Portman, B. C., Ferrell, L. D.(eds.): MacSween's Pathology of the Liver, 5th ed. Churchill Livingstone, 493-515, 2006
- 6) Zen, Y., Notsumata, K., Tanaka, N., et al.: Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? Hum. Pathol. 38; 1669-1675, 2007
- 7) Ferri, S., Longhi, M. S., De Molo, C., et al.: A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type I autoimmune hepati-

tis. Hepatology 52; 999-1007, 2010

- 8) Longhi, M. S., Ma, Y., Bogdanos, D. P., et al.: Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. J. Hepatol. 41; 31-37, 2004
- 9) 宮川 浩, 菊池健太郎: 自己免疫性肝炎の標的抗原と自己抗体. 肝胆膵 59; 27-34, 2009
- 10) Takahashi, H., Nakano, M., Saeki, C., et al.: Reciprocal changes of Tr1 and Th17 are involved in the pathogenesis of autoimmune liver diseases. Hepatology 48; 1091 A: 2008
- 11) Hennes, E. M., Zeniya, M., Czaja, A. J., et al.: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 48; 169-176, 2008
- 12) Lee, H., Stapp, R. T., Ormsby, A. H., et al.: The usefulness of IgG and IgM immunostaining of periportal inflammatory cells (plasma cells and lymphocytes) for the distinction of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis and their staining pattern in autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. Am. J. Clin. Pathol. 133; 430-437, 2010

Summary

Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis with Reference to Pathological Aspects

Yasuni Nakanuma*, Kenichi Harada*,
Yuko Kakuda* and Hiroko Ikeda**

Autoimmune hepatitis is an organ-specific autoimmune disease targeting hepatocytes. Chronic hepatitis with marked lymphoplasmacytic infiltration at limiting plates (interface hepatitis) and progressive fibrosis is the pathologic prototype. The etiopathogenesis of this condition is linked to disturbance in regulatory T cells with a loss of immune-tolerance to autoantigens (hepatocyte peptide) eventually leading to activation of uncommitted, autoreactive CD4⁺T cells toward hepatocyte-antigens followed by their differentiation to Th1 and Th2 cells and their active proliferation. The former reaction is associated with the release of IL-1 and TNF- α and activation of cytotoxic T cells against hepatocytes and the resultant liver damage. The latter causes the release of IL-4, IL-10 and IL-13 followed by stimulation of B cells, secretion of autoantibodies and resultant liver damage. In the liver, activation of these

immunocystes with participation of non-immune cells may be responsible for the development of autoimmune hepatitis.

Key words : interface hepatitis, regulatory T cell, autoreactive T cell, CD4+ helper T cell, cytotoxic T cell

**Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, **Pathology Diagnosis Service Section, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8640, Japan*

ご 案 内

第 5 回 NOTES 研究会

会 期：2011 年 12 月 6 日

会 場：大阪国際会議場(大阪市北区中之島 5-3-51)

代表世話人：北野 正剛(大分大学 第一外科)

田尻 久雄(東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科)

当番世話人：峯 徹哉(東海大学医学部消化器内科)

事務局：東海大学医学部消化器内科 事務局長 五十嵐宗喜

〒 259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

TEL. 0463-93-1121 FAX. 0463-91-5621

参加費：2000 円

プログラム(案)

I. 平成 23 年度研究助成金受賞者表彰

II. 平成 22 年度研究助成課題報告

III. 日本における今後の NOTES の方向性(指定)

IV. NOTES の一般演題(公募)

V. SPS の一般演題(公募)

VI. 特別講演(予定)NOTES in Germany-current status and future perspectives

Dr. Dirk Wilhelm (Department of Surgery, Klinikum rechts de Isar Technische Universität München)

一般演題(公募；NOTES, SPS)：

締め切り：2011 年 10 月 15 日

応募要項：演題名, 演者名(ふりがなも), 共同演者名, 所属名, 抄録(800 字内)を word 形式で保存し, E-mail に添付し, 下記宛にお送り下さい。

演題送付先：notes2011@sunpla-mcv.com

4. 胆嚢発癌と病理(合流異常を含む)*

中沼安二 山口淳平 佐々木素子 佐藤保則**

〔要旨〕胆嚢癌の発癌に関連する病変として、胆石症では胆管癌の平坦型前癌病変である biliary intraepithelial neoplasia に相当する病変がみられ、ヒストン修飾蛋白 EZH2 の発現もあり、癌化関連病変と考えられた。膵管胆管合流異常症では、胆嚢粘膜の乳頭状過形成がびまん性にみられ、細胞老化マーカーである p16 や p21 の発現があり、細胞老化関連病変であり、癌化に直接関連する病変とは異なると考えられた。

はじめに

胆嚢癌は胆道癌に属す難治性の悪性腫瘍であり、予後不良である。胆嚢癌発生の高リスク疾患として、膵管胆管合流異常 (pancreaticobiliary maljunction: PBM) が知られており¹⁻³⁾、この PBM では胆嚢癌に先行して、乳頭状過形成 (papillary hyperplasia: PHP) がある^{4,5)}。PHP の病的意義は不明であるが、最近この病変に細胞老化マーカーがびまん性に発現することが注目されている³⁾。また、胆嚢癌では高率に胆石を認め、胆嚢癌発癌との関連性が注目され、胆石症では胆嚢癌発癌に関連して胆嚢粘膜に異型病変がみられる^{2,3)}。しかし、胆石症全体では胆嚢癌合併の頻度は 0.2% 以下で、その因果関係には依然として不明な点が多い。

2009～2010年に世界保健機関 (WHO) の消化

器癌組織分類が10年ぶりに改訂され (WHO 2010)^{2,6)}、胆道系に関してもいくつかの大きな改訂があった。代表的なものをあげると、肝内胆管癌の前癌病変・初期癌病変として2種類の上皮内異型病変、すなわち、平坦型の biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) と乳頭型の intraductal papillary neoplasm (IPN) が採用され、さらにこの分類を肝外胆管や胆嚢にも応用することが提案された^{2,6)}。

本稿では、WHO2010で提案された胆嚢癌の前癌病変・初期癌病変、それに PBM に合併する PHP および胆石症 + 胆嚢癌の非癌部粘膜にみられる異型病変に関して、最近の成績と知見を加え解説する。

I. 胆嚢癌と前癌病変

胆嚢癌のほとんどは腺癌であり、胆嚢内腔に面する部位では微小乳頭状腺癌であり、浸潤すると管状・微小乳頭状腺癌の形態を示し、また浸潤先端部では癌の分化度が低下することが知られている。また、Rokitansky-Aschoff 洞 (RA 洞) への上皮内進展も知られている⁷⁾。

1. 従来の前癌病変・初期癌病変

胆嚢での粘膜上皮内の腫瘍性病変は従来より

キーワード: 胆嚢癌, 膵管胆管合流異常, 乳頭状過形成, 胆管上皮層内異型病変

* Carcinogenesis of the gallbladder and pathology including pancreaticobiliary maljunction

** Y. Nakanuma (教授): 金沢大学形態機能病理学; J. Yamaguchi: Massachusetts 総合病院外科; M. Sasaki (准教授), Y. Sato (講師): 金沢大学形態機能病理学

種々の名称で報告されている^{2,7)}。胆嚢上皮デスプラジア、腺腫、異型上皮、上皮内腫瘍、早期胆嚢癌、乳頭腫、乳頭腫症、粘液産生胆道腫瘍などが代表的である。それぞれの病変のカバーする病変はお互いにオーバーラップあるいは近縁していると思われるが、現在までのところ、これら病変の異同や比較に関する検討はほとんどなされておらず、胆嚢癌を含めた胆道癌の前癌病変・初期癌病変、あるいは発癌研究および臨床応用の大きな障害になっていると思われる。

2. WHO2010が提唱した肝内胆管・肝外胆管での前癌病変・初期癌病変

従来、肝内胆管癌(主として肝門部を含む肝内大型胆管に発生する癌)では、その前癌病変・初期癌病変として、顕微鏡レベルで同定される BilINと肉眼レベルで同定される intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) の2種類が存在することが提唱され、研究されてきた⁸⁻¹²⁾。2010年のWHO消化器腫瘍分類の改訂では、肝内胆管癌の前癌病変・初期癌病変としてこれら2種類の病変を認めている⁴⁾。さらに、この2種類の上皮内病変を肝外胆管にも応用することを提案している。また、これまで多くの名称で定義・表現されていた上皮内腫瘍性病変をこれら2種類の病変名で統一することを提案している^{2,4)}。

a) 平坦型異型病変 (BilIN)

異型度により BilIN-1, BilIN-2, BilIN-3に分類される(図1)。異型度的には、BilIN-1は low grade, BilIN-2は intermediate grade, BilIN-3は high gradeの上皮内腫瘍である^{4, 9-12)}。BilIN-3は上皮内癌に相当し、通常型の胆道癌に進展すると考えられている¹²⁾。

b) 乳頭状異型病変 (IPN)

肉眼的に同定される乳頭状病変である。従来、乳頭腫あるいは乳頭腫症として知られていたもの、さらに非浸潤性の高分化型乳頭状腺腫も含まれる。そして、膵での IPMNと同じく、4つの形質が報告されている。BilINと同様に IPNも異型度により low grade, intermediate grade, high gradeに分類される。また、臨床病理学的には病変部胆管の拡張(一部の症例では高度の嚢状拡張を伴う)、乳頭状腫瘍(一部の症例で多発する)、それにかかなりの症例で粘液の過剰産生を伴う。なお、高度の粘液産生を伴う症例は従来、粘液産生

胆道系腫瘍と呼ばれている¹³⁾。IPNが浸潤した症例は IPN with invasive cholangiocarcinomaと呼ばれ、通常型の管状腺癌に加え、粘液癌あるいは粘液癌成分を伴う通常型の胆管癌に移行する症例がある¹⁴⁾。

3. WHO2010が提唱した胆嚢での前癌病変・初期癌病変

2010年のWHO消化器腫瘍組織分類改訂では、肝内胆管癌での BilINと IPNの概念を胆嚢にも適用することを提唱している。なお、胆嚢における乳頭状腫瘍は intracystic papillary neoplasm (IPN) と呼称される。従来の筆者らの研究上^{8,9)}、胆管での IPNに関しては IPNBと、胆嚢の IPNに関しては IPN of gallbladder (IPNG) と呼ばせていただく。そして、IPNBと IPNGの総称名として IPNと呼ぶ。現在までのところ、BilINおよび IPNの研究と臨床応用は肝内大型胆管を中心に肝外胆管でも行われてきた。今後、胆嚢でも、ほかの胆管系で用いられている BilINと IPNGの共通した名称を用いることにより研究の発展と臨床応用の実績が期待される。

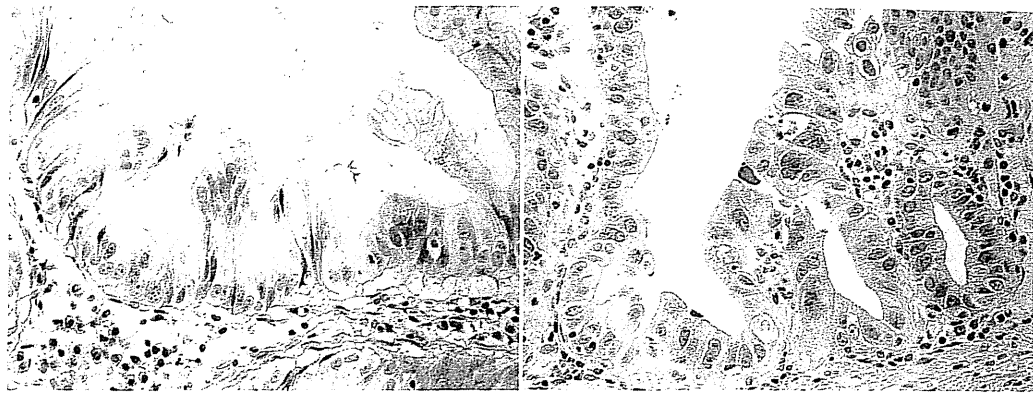
なお、胆嚢では IPNGに加えて良性腫瘍として腺腫があり、その形態より管状腺腫、管状乳頭状腺腫、乳頭状腺腫があり、悪性化する可能性もあるとされている。腺腫と IPNGとの鑑別、異同が今後の検討課題と思われる。

II. 胆嚢癌と胆石症、PBM

胆嚢癌のハイリスク疾患として、胆石症や PBMなどが知られている。胆石症と胆嚢癌はしばしば同一例にみられるが、発癌との直接的な関連性に関して不明な点が多い。しかし、胆石症あるいは胆石症+胆嚢癌の非癌部では、上述した BilIN病変がしばしば認められ、胆嚢癌の前癌、初期癌病変である可能性が高い^{3,7)}。

一方、PBMは「解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の奇形」と定義され、実際には共通管が成人で10 mm, 小児で4 mm以上を異常に長い共通管と規定することが多い¹⁾。

わが国を含め東洋人に多く、男女比は1:2.6~3と女性に多い。合流部に括約筋の作用が及ばないため膵液と胆汁が相互に逆流し、胆道ないし膵に胆管炎、胆石形成、閉塞性黄疸、急性膵炎、先天性胆管拡張症などのさまざまな病態を引き起こ



a. BilIN-2

b. BilIN-3

図1. 慢性胆嚢炎にみられた BilIN-2/3 (HE 染色, 150倍)

す。本症の重大な合併症として胆道癌の発生がある。一般の胆道癌より好発年齢が約10歳若く、20～30歳代から加齢とともに発癌のリスクが増大し、正常人より発生率は10～30倍高い。胆管拡張例、非拡張例の胆道癌の頻度は各々約10%、30%と報告されており、特に非拡張例では胆嚢癌の発生頻度が高い。PBMでは高率に胆道系腫瘍を合併することから、予防的に胆嚢の切除が行われている。

本項ではPBMに合併する胆嚢癌およびこれに関連する病変を胆石症に合併する胆嚢癌と比較し、発癌の観点から述べる。

1. 胆嚢癌と BilIN

87例の胆嚢結石例を収集し、検討を行った³⁾。これらのうち胆嚢癌合併例 (BilIN-3の上皮内癌を含む) は38例で、年齢は77.1 ± 8.3 (57～90) 歳であった。BilIN-1/2は39例に認められ (図1)、年齢は66.9 ± 18.0 (23～91) 歳であった (胆嚢癌合併を除く)。胆嚢癌も BilIN-1/2も伴わない症例が10例で、年齢は60.0 ± 15.9 (39～77) 歳であり、BilIN-1/2に比べ若年の傾向があった。胆嚢癌合併例でもっとも高齢であった。胆石症および胆嚢癌を合併した胆石症では、BilIN-3のみならず BilIN-1/2病変も認められ、多段階的な発癌が考えられた。われわれ¹⁵⁾は、肝内結石症に合併する肝内胆管癌やその先行病変である BilIN 病変で、癌化に関連するヒストン修飾蛋白であるポリコム群蛋白の EZH2 が高率に発現することを報告しているが、今回検討した胆嚢癌や胆石症およ

び胆石症+胆嚢癌での BilIN-1/2において、60%以上の頻度で発現がみられた (図2)³⁾。このことは、胆石症に関連する胆嚢癌では、その前癌病変として BilIN が発生し、肝内結石に合併して発生する肝内胆管癌と類似した多段階発癌機序の存在が示唆される。

一方、15例のPBM例を収集し検討した結果、4例に胆嚢癌の合併がみられた³⁾。癌合併例の年齢は60 ± 15.9 (39～77) 歳であり、癌を合併していないPMBでは41.5 ± 17.9 (18～77) 歳であった。しかし、PBM例では BilIN 病変、特に BilIN-1/2 病変は認められなかった。つまり、PBMに発生する胆嚢癌は BilIN-1/2 を経由しない、別の発癌経路を経由する可能性がある。

2. PHP

a) 定義と頻度

PHPは、胆嚢粘膜にみられる粘膜上皮のびまん性の乳頭状の過形成性の病変であり、これに関連して胆嚢壁の肥厚をみる (図3a)。乳頭状の上皮の胞体や核に異型はみられない。びまん性に認められるので腺腫や IPNG とは異なる³⁾。われわれの検討では、検索したPBM 15例中、癌を合併していない11例全例で PHP が認められ、癌合併例でも非癌部に PHP が認められた (図3b)。なお、胆石症や胆嚢癌を合併する胆石症では PHP は認められなかった³⁾。

b) 病理学的意義

PHPは従来、PBMに合併する胆嚢癌の前癌病変と考えられている^{4,5)}。しかし、このPHPは乳