

るかは否かの判断は主治医が行うべきと考える。それは、核酸アナログ薬を継続した場合と中止した場合の長期の予後が必ずしも明らかになっていないことが大きな要因であり、患者の希望と主治医の判断が優先されると考えられる。

中止が成功しなかった場合、核酸アナログ薬を再投与することが選択肢の一つとなる。しかし、この場合、継続投与した場合と比較して耐性株出現率が高くなるか否かについては明らかになっておらず、この点は患者に同意を得ておく必要があると考えられる。

今後の検討課題としては、中止後の肝炎再燃の予測精度を向上させることが一つである。このためには新しい因子の検討が必要であり、候補としては、より高感度なHBV DNA量の測定、HBV RNA量の測定¹⁷⁾¹⁸⁾、HBV 遺伝子型、HBV 遺伝子変異の検出などが挙げられている。また、今回の指針は後ろ向き研究で作成された基準であり、今後、前向き検討でこれを検証する必要がある。さらに、インターフェロン併用によるシークエンシャル治療で核酸アナログ薬を積極的に中止しようとする方法も今後の重要な検討課題と考えられる。

おわりに

核酸アナログ薬が日本で使用可能になって12年目になるが、本格的な中止の指針作成は今回が最初である。難しい課題であるが、第一歩を踏み出さないことにはその次はない。すなわち、本指針はまだ十分とは言えないが、少なくとも、今後より良いものを作るための出発点になることが期待される。

謝辞：本指針の作成は、厚生労働科学研究費補助金、肝炎等克服緊急対策研究事業（平成21年度～23年度）の助成金により行った。

文 献

- 1) Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 132: 1574—1585
- 2) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521—1531
- 3) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepato Res* 2005; 32: 173—184
- 4) Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254—265
- 5) Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750—1758
- 6) Iloeje UH, Yang HL, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678—686
- 7) Chen CJ, Yang HL, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65—73
- 8) Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, et al. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut* 2002; 51: 597—599
- 9) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, et al. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepato Res* 2012; 42: 139—149
- 10) Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepato Res* 2007; 5: 1462—1468
- 11) Moucari R, Lada O, Marcellin P. Chronic hepatitis B: back to the future with HBsAg. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 633—636
- 12) Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, et al. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2009; 81: 27—33
- 13) Tanaka E, Matsumoto A, Yoshizawa K, et al. Hepatitis B core-related antigen assay is useful for monitoring the antiviral effects of nucleoside analogue therapy. *Intervirology* 2008; 51(suppl 1): 3—6
- 14) Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, et al. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol* 2007;

- 45: 3942—3947
- 15) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res* 2007; 37: 661—666
- 16) Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2006; 36: 272—276
- 17) Rokuhara A, Matsumoto A, Tanaka E, et al. Hepatitis B virus RNA is measurable in serum and can be a new marker for monitoring lamivudine therapy. *J Gastroenterol* 2006; 41: 785—790
- 18) Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, et al. Serum HBV RNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine. *Hepatology* 2007; 45: 1179—1186

Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B (2012)

Eiji Tanaka^{1)*}, Akihiro Matsumoto¹⁾, Yoshiyuki Suzuki²⁾, Mariko Kobayashi²⁾, Yasuhito Tanaka³⁾, Noboru Shinkai³⁾, Shuhei Hige⁴⁾, Hiroshi Yatsunami⁵⁾, Shinya Nagaoka⁶⁾, Kazuaki Chayama⁶⁾, Masataka Tsuge⁶⁾, Osamu Yokosuka⁷⁾, Fumio Imazeki⁷⁾, Shuhei Nishiguchi⁸⁾, Masaki Saito⁸⁾, Kei Fujiwara⁹⁾, Nobuyuki Torii¹⁰⁾, Naoki Hiramatsu¹¹⁾, Yoshiyasu Karino¹²⁾

Key words: nucleos(t)ide analogue discontinuation of treatment hepatitis B
hepatitis relapse HBV cccDNA

Kanzo 2012; 53: 237—242

-
- 1) Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine
 - 2) Department of Hepatology, Toranomon Hospital
 - 3) Department of Virology and Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 - 4) Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University
 - 5) The Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center
 - 6) Programs for Biomedical Research, Division of Frontier Medical Science, Department of Medicine and Molecular Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University
 - 7) Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University
 - 8) Division of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
 - 9) Gastroenterology Section, Nagoya Daini Red Cross Hospital
 - 10) Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University
 - 11) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine
 - 12) Department of Gastroenterology, Sapporo Kosei General Hospital

*Corresponding author: etanaka@shinshu-u.ac.jp

<短 報>

ミリプラチン動注化学療法を併用したラジオ波凝固療法

今井 則博*	池田 健次	瀬古 裕也	原 祐
大野 敦司	松本 直樹	川村 祐介	保坂 哲也
小林 正宏	斎藤 聡	瀬崎ひとみ	芥田 憲夫
鈴木 文孝	鈴木 義之	荒瀬 康司	熊田 博光

緒言：これまでに肝細胞癌に対するラジオ波凝固療法（以下 RFA）の壊死巣の拡大のため、肝動脈バルーン閉塞併用、肝動脈化学塞栓術併用での RFA が開発されている。腫瘍、非腫瘍部の動脈血流を遮断する事により、血流による冷却効果を減弱し、より大きな壊死巣が得られるとされている^{1)~3)}。

第三世代白金製剤であるミリプラチンは肝動注により、腫瘍へのリピオドールの滞留と共に抗腫瘍効果を示すため、RFA 前に併用する事により、局所において腫瘍の残存する可能性を減らし、局所再発率を減少できうと考えられる。またリピオドールの動注により、動脈血流が一時的に遮断される為、血流による冷却効果が減弱し、より大きな壊死巣が得られると考えられる。

今回我々は、肝細胞癌に対してミリプラチン肝動注を併用し RFA を施行した症例を対象として、院内研究審査委員会での承認を受け、Retrospective にその有効性を検討した。

対象と方法：2010年1月より2012年1月の間、当院にて肝細胞癌に対してミリプラチン肝動注を併用し RFA を施行した11例（男性6例、女性5例）を対象とした。年齢（中央値）は77歳（59-84歳）、Child-Pugh は5点：10例、6点：1例、Stage I：1例、Stage II：8例、Stage III：2例、腫瘍径（中央値）は24mm（14-43mm）、腫瘍数は単発8例、多発3例、55%（6例/11例）は再治療例であった。全症例において十分なインフォームドコンセント、書面での同意の元、ミリプラチン肝動注を併用し RFA を施行した。

治療方法として、血管造影にて標的病変の栄養血管を同定し、マイクロカテーテルを挿入。超音波ガイド下に RFA 電極を穿刺後、マイクロカテーテルよりミリプラチンを動注し、栄養血管での動脈血流の停滞が得られていることが確認出来る時点までミリプラチン動注を施行した。動注直後より RFA 凝固を施行した (Fig.)。

ミリプラチン投与量（中央値）は60mg（20-60mg）、リピオドール投与量（中央値）は3ml（1-3ml）であった。RFA 電極には展開針を用いた。Boston Scientific 社 LeVeen Super slim ニードル[®] 3.0cm 3例、Angio Dynamics 社 RITA Starburst[®] model 70（3cm）6例、model90（5cm）2例であり、凝固方法として LeVeen 針は4段階展開にて、RITA 針は model70 では2段階展開、model90 では4段階展開にて凝固を施行した。治療効果として治療1週間後のダイナミック CT において壊死巣を評価し、以後3-4カ月毎に局所再発、他部位再発の評価を行った。

結果：（1）全症例において一回の RFA にて標的病変に対しての十分な margin を伴う類円形の壊死巣が得られた (Table)。壊死巣の最大直径中央値は42mm（35-80mm）であり、最小直径中央値は34mm（32-60mm）であった。電極の最大展開直径と比較し最大直径で1.4倍（中央値）、最小直径で1.1倍（中央値）の壊死巣拡大が得られた。また腫瘍へのリピオドール沈着により margin の評価が容易であった。

（2）治療後の観察期間（中央値）は12カ月（3-25）であり、観察期間中に RFA 部位の局所再発を認めなかった。11例中3例に他部位での再発を認めたが、RFA 部位と同亜区域での再発は認められなかった。

（3）全症例において重篤な副作用を認めず、追加治療、入院期間の延長を要する腹水増加、肝不全を認めなかった。治療前、治療1月後の Child-Pugh スコアにも変化を認めなかった。また再治療のため血管造影を

虎の門病院肝臓センター

*Corresponding author: norihiro.imai@gmail.com

利益相反申告 熊田博光, 池田健次⇨大日本住友製薬(株)

<受付日2012年3月13日><採択日2012年4月5日>

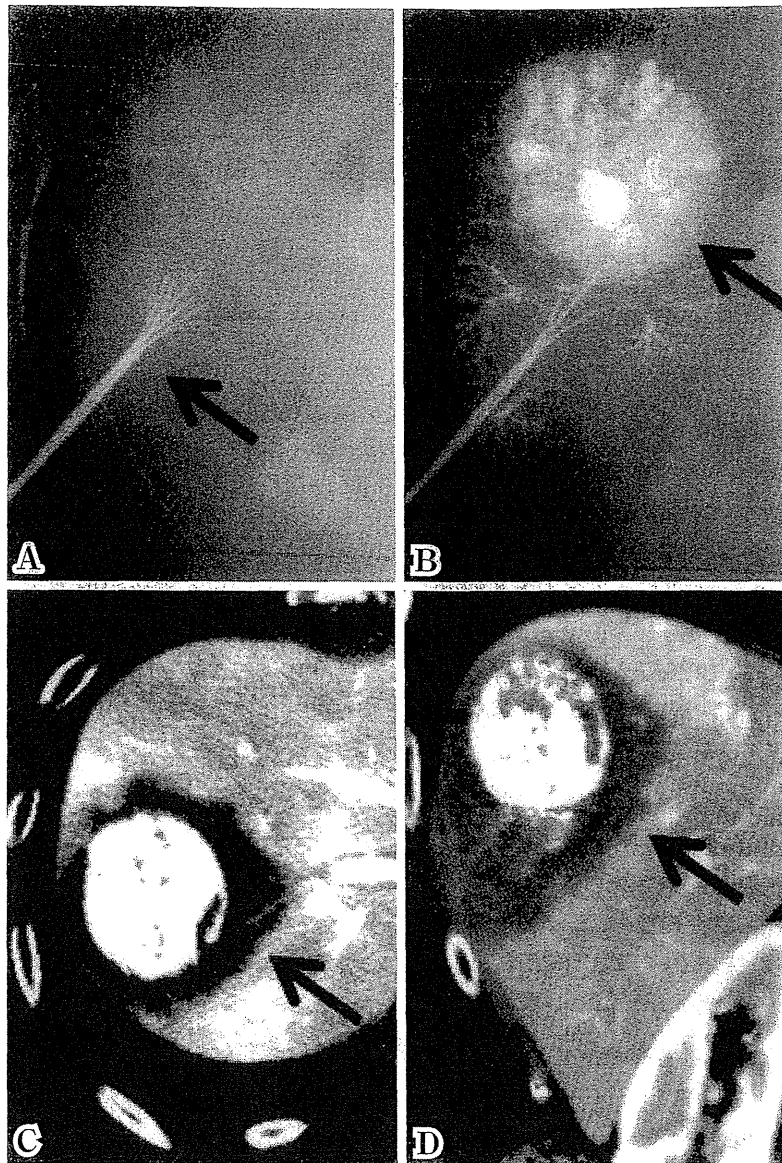


Fig. Patient No. 10

Immediately after transcatheter arterial chemotherapy using miriplatin 60 mg/lipiodol 3 ml from right hepatic artery, we performed radiofrequency ablation using RITA starburst model 90 (5 cm). (A, B) The greatest long-axis and short-axis dimensions of the area coagulated after the combination therapy were 80 mm and 60 mm, respectively. (C, D)

行った3例では動脈狭窄、動脈閉塞、動脈門脈シャント形成、肝葉萎縮などの血管障害を認めなかった。

考察：RFAは、経皮的・局所麻酔下の非侵襲治療であり、治療においては標的病変の全周囲に5mm以上の安全域を確保する事が望ましいとされている。実臨床においては1回のRFAでは十分な壊死巣が得られず、追加治療が必要になる症例が少なくない。その原因と

して壊死範囲の予測が難しく、不整形で小さな壊死範囲となってしまうことが考えられている。一度のRFAで、丸く大きな壊死巣が得られると、在院日数・経済的負担の軽減につながり、身体的侵襲の増加にともなう個人の苦痛が減少すると考えられる。

ミリプラチンは脂溶性白金製剤として白金成分の徐放性と共に、全身循環への移行が微量である事が示されており、血管障害の副作用を認めず、投与による重

Table Profiles of patients treated with transcatheter arterial infusion chemotherapy using Miriplatin and radiofrequency ablation

Patient No.	Gender	Age (years)	Site	Size (mm)	RFA Device	Miriplatin dosage (mg/ml)	Injection artery	Child-Pugh score (before/after)	Diameter of necrotic area (mm)	Local recurrence (month)	Same subsegment recurrence (month)	Other recurrence (month)
1	Male	59	S3	21	Super slim 30	40/2	PHA	5/5	35*32	-	-	-
2	Male	60	S8	14	Super slim 30	60/3	RHA	5/5	39*33	-	-	-
3	Female	74	S4	22	Super slim 30	60/3	RHA	5/5	36*30	-	-	+
4	Male	81	S8	28	RITA Model 70	60/3	RHA	5/5	44*38	-	-	-
5	Female	84	S8	25	RITA Model 70	40/2	RHA	5/5	42*38	-	-	+
6	Male	65	S6	20	RITA Model 70	60/3	RHA	5/5	38*34	-	-	-
7	Female	77	S8	24	RITA Model 70	20/1	RHA	5/5	42*32	-	-	-
8	Female	75	S8	25	RITA Model 70	60/3	RHA	5/5	45*44	-	-	-
9	Male	78	S6	22	RITA Model 70	24/1.2	RHA	5/5	50*34	-	-	-
10	Female	80	S8	43	RITA Model 90	60/3	RHA	5/5	80*60	-	-	+
11	Male	82	S7	35	RITA Model 90	60/3	RHA	6/6	58*48	-	-	-

Super slim 30; Boston Scientific LeVeen Super slim needle[®] 3.0 cm

RITA Model 70, Model 90; Angio Dynamics RITA Starburst needle[®] model 70 (3.0 cm), model 90 (5 cm)

Child-Pugh score were measured before and 1 month after combination therapy.

篤な副作用は少ないとされているが⁴⁾⁵⁾、局所治療との併用効果についての報告はない。今回の検討において、凝固域は類円形に最大直径で約 1.4 倍、最小直径で約 1.1 倍の凝固域拡大が得られており、ミリプラチン動注による動脈血流の遮断効果と考えられた。治療効果の評価においては、腫瘍へのリピオドール貯留により、壊死範囲と腫瘍の境界が明瞭となり、術後の安全域の評価が容易となると考えられる。また観察期間中に同亜区域内の再発を認めず、ミリプラチン動注により微小な娘結節への抗腫瘍効果が得られる可能性が示唆された。

RFA にミリプラチン肝動注を併用する事により、一回の治療で良好な壊死範囲が得られ、局所治療効果を高め再発を減らす事ができると考えられる。

索引用語：ミリプラチン，肝細胞癌，ラジオ波凝固療法

文献：1) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, et al. *Cancer* 2002; 95: 2353—2360 2) De Baere T, Bessoud B, Dromain C, et al. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 53—59 3) Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. *Liver Int* 2007; 27 (3): 353—359 4) Okusaka T, Okada S, Nakanishi T, et al. *New Drugs* 2004; 22: 169—176 5) Imai N, Ikeda K, Seko Y, et al. *Oncology* 2011; 80: 188—194

英文要旨

Combination therapy with transcatheter arterial
infusion chemotherapy using miriplatin and
percutaneous radiofrequency ablation for
hepatocellular carcinoma

Norihiro Imai*, Kenji Ikeda, Yuya Seko, Tasuku Hara,
Atsushi Ohno, Naoki Matsumoto, Yusuke Kawamura,
Tetsuya Hosaka, Masahiro Kobayashi, Satoshi Saitoh,
Hitomi Sezaki, Norio Akuta, Fumitaka Suzuki,
Yoshiyuki Suzuki, Yasuji Arase,
Hiromitsu Kumada

Miriplatin is a platinum complex developed to treat hepatocellular carcinoma (HCC) via administration into the hepatic artery as a sustained-release suspension in iodized oil. We retrospectively evaluated the efficacy of combination therapy with transcatheter arterial infusion chemotherapy using miriplatin and percutaneous radiofrequency ablation for HCC in 11 patients. Immediately after transcatheter arterial infusion chemotherapy using miriplatin, we performed radiofrequency ablation. The greatest long-axis and short-axis dimensions of the area coagulated after combination therapy were 42 mm (35-80 mm) and 34 mm (32-60 mm), respectively. During follow-up (median 12 months), there was no recurrence from the same subsegment. No serious adverse events were observed. These results suggested that using the combination therapy, it is possible to finish one treatment session for patient with HCC.

Key words: miriplatin, hepatocellular carcinoma,
radiofrequency ablation

_____ *Kanzo* 2012; 53: 351—354

Department of Hepatology, Toranomon Hospital

*Corresponding author: norihiro.imai@gmail.com

<短 報>

高齢者 C 型慢性肝炎に対するテラプレビル 1500 mg 減量投与のパイロット・スタディ

原 祐^{1)*} 芥田 憲夫¹⁾ 福島 泰斗¹⁾ 瀬古 裕也¹⁾ 川村 祐介¹⁾
 瀬崎ひとみ¹⁾ 保坂 哲也¹⁾ 小林 正宏¹⁾ 斎藤 聡¹⁾ 鈴木 義之¹⁾
 鈴木 文孝¹⁾ 荒瀬 康司¹⁾ 池田 健次¹⁾ 小林万利子²⁾ 熊田 博光¹⁾

はじめに：Telaprevir (TVR)/Peginterferon (PEG)/Ribavirin (RBV) の三剤併用療法は治療期間も短く、高い治癒率が期待される反面、貧血、皮膚障害といった問題点を伴っている^{1)~4)}。我が国の高齢化社会に伴い、C 型肝炎患者も高齢化してきており、高齢者における三剤併用療法より安全かつ効果的な投与方法が検討されるべきである。

対象と方法：当院において三剤併用療法 (TVR12 週/PEG+RBV24 週) を導入した genotype1b・高ウイルス量 (≥ 5.0 LogIU/ml) の 66 歳以上の慢性肝炎症例で、治療開始後 12 週間以上経過した 21 例についての経時的なウイルス陰性化率、ヘモグロビン値 (Hb) の推移について検討した。なおウイルス陰性は、COBAS-TaqManPCR[®]法にて検出せずと定義した。

結果：患者背景は年齢中央値 68 歳 (66-73 歳)、男性/女性 = 12/9 例、初回/再治療 = 4/17 例、Core aa70/91 置換 double wild/non-double wild = 7/14 例、IL28B

rs8099917 TT/non-TT = 13/8 例、HCV-RNA 中央値 6.5 LogIU/mL (5.1-7.3 LogIU/mL)、WBC 中央値 4000 /mm³ (2900-7300 /mm³)、Hb 中央値 13.9 g/dl (12.5-16.1 g/dl)、血小板中央値 15.2×10^4 /mm³ ($10.2-21.4 \times 10^4$ /mm³) であった。治療は TVR2250/1500 mg = 4/17 例で開始し、TVR1500 mg 群の中で RBV のみ開始時から減量した症例が 8 例、PEG と RBV 両剤を開始時から減量した症例が 5 例存在した。薬物投与量は主治医の判断で決定し、TVR 2250 mg は 1 日 3 回投与 (1 回 750 mg)、TVR 1500 mg は 1 日 2 回投与 (1 回 750 mg) とした。なお PEG と RBV は体重あたりの投与量を通常量とした。TVR 治療継続例における HCV RNA 陰性化率は 1 週/2 週/4 週/8 週/12 週 = 14% (3/21 例) /33% (7/21 例) /85% (17/20 例) /100% (19/19 例) /100% (16/16 例) であり、TVR 投与量別では 2250 mg/1500 mg = 1 週 : 0 (0/4 例) /18% (3/17 例)、2 週 : 25% (1/4 例) /35% (6/17 例)、4 週 : 75% (3/4 例) /88% (14/16 例)、8 週 : 100% (4/4 例) /100% (15/15 例)、12 週 : 100% (2/2 例) /100% (14/14 例) であった。TVR1500 mg 群も 8 週以降で HCV RNA 陰性化率 100% を達成した。TVR 中止に至った副作用の内訳は皮膚症状/貧血/食欲不振 = 2/2/1 例の計 5 例で、TVR2250 mg 群の 50% (2/4 例) に対して、1500 mg 群では 18% (3/17 例) であった。なお TVR のみ中止した 2 例は、RBV 併用療法は継続しており 12 週の時点で HCV RNA 陰性化を維持出来ていた (Table)。治療継続例における経過中の Hb 減少量中央値は、1 週/2 週/4 週/8 週/12 週 = 0.2/1.6/2.7/3.3/3.3 g/dl であった。TVR 投与量別に見た Hb 減少量中央値は 2250 mg/1500 mg = 1 週 (0.6/0.2 g/dl)、2 週 (3.4/1.5 g/dl)、4 週 (4.2/2.5 g/dl)、8 週 (4.6/3.2 g/dl)、12 週 (6.4/3.1 g/dl) であり、2 週以降は 2250 mg 群は 1500 mg 群と比較して有意に減少していた (Mann-Whitney U-test) (Fig.)。

1) 虎の門病院肝臓センター

2) 虎の門病院肝臓研究室

*Corresponding author: nottask_tasuku@yahoo.co.jp

\$ 利益相反申告：芥田 憲夫[△] (株) エスアールエル
熊田 博光[△] (株) エスアールエル

MSD (株)、 Bristol-Myers (株)、田辺三菱製薬 (株)、(株) ファーマインターナショナル、大日本住友製薬 (株)、電通サンドラー・アンド・ヘネシー (株)

<受付日 2012 年 7 月 5 日> <採択日 2012 年 8 月 16 日>

Table Profile at the start of triple therapy of telaprevir with peginterferon and ribavirin, and treatment response.

Case	Age (yr)	Sex	TVR dose (mg)	*Reduction of RBV (mg)	*Reduction of PEG-IFN (μg)	IL28B rs8099917	Core aa70	Previous response	HCV RNA (LogIU/ml)	1W	2W	4W	8W	12W	side effect
1	69	M	1500	-400	-20	TT	Wild	non response	6.3	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
2	69	M	1500	-400	-20	TT	Wild	non response	7.3	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	
3	73	M	1500	-400	-20	TT	Wild	relapse	7.0	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	
4	68	F	1500	-200	-20	TG	Mut	non response	7.0	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
5	68	M	1500	-200	-20	TT	Wild	relapse	6.6	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
6	70	M	1500	-400	0	TT	Wild	relapse	6.0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
7	69	F	1500	-200	0	TG	Mut	relapse	6.7	(+)	(+)	(-)			Skin rash
8	67	F	1500	-200	0	TT	Mut	naïve	6.3	(+)	(-)	(-)	(-)		Anemia
9	67	F	1500	-200	0	TG	Wild	relapse	5.6	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
10	69	F	1500	-200	0	TT	Wild	relapse	6.9	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
11	66	M	1500	-200	0	TG	Mut	naïve	5.8	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	
12	07	F	1500	200	0	TT	Wild	relapse	6.9	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
13	69	F	1500	-200	0	TT	Wild	non response	7.3	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
14	68	M	1500	0	0	TT	Wild	relapse	7.0	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	
15	68	M	1500	0	0	TT	Wild	non response	5.9	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
16	69	F	1500	0	0	TG	Mut	relapse	5.1	(-)	(-)				Anemia
17	69	F	1500	0	0	TG	Mut	non response	6.8	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
18	66	M	2250	0	-20	TT	Mut	relapse	7.0	(+)	(+)	(+)	(-)		Asitia
19	68	M	2250	0	0	TT	Wild	naïve	6.6	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
20	66	M	2250	0	0	TG	Mut	relapse	6.4	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	
21	68	M	2250	0	0	GG	Mut	naïve	5.3	(+)	(-)	(-)	(-)		Skin rash

Case 8, 18: TVR was discontinued due to side effect, but RBV combination therapy was continued.

Case 7, 16, 21: Triple therapy was discontinued due to side effect.

*The reduction dose at the start of treatment was indicated, in comparison to the standard dose of PEG-IFN and RBV adjusted according to body weight.

TVR = telaprevir PEG-IFN = peginterferon RBV = ribavirin Mut = mutant

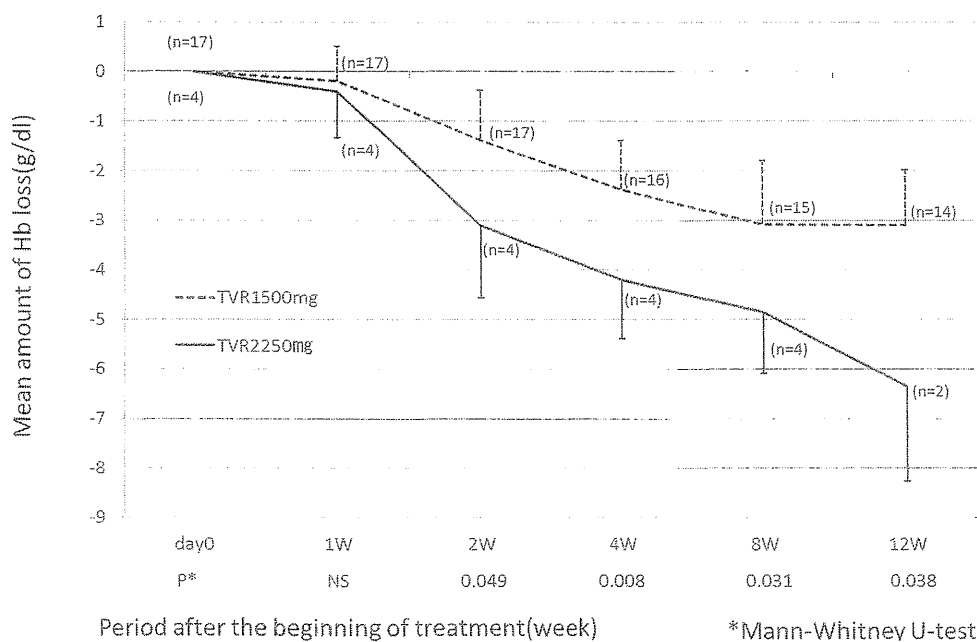


Fig. Loss of hemoglobin in the patients who received telaprevir, peginterferon and ribavirin triple treatment during 12 weeks.

英文要旨

A pilot study of triple therapy with telaprevir
1500 mg, peginterferon and ribavirin
for elderly HCV patients

Tasuku Hara^{1)*}, Norio Akuta¹⁾, Taito Fukushima¹⁾,
Yuya Seko¹⁾, Yusuke Kawamura¹⁾, Hitomi Sezaki¹⁾,
Tetsuya Hosaka¹⁾, Masahiro Kobayashi¹⁾, Satoshi Saito¹⁾,
Yoshiyuki Suzuki¹⁾, Fumitaka Suzuki¹⁾, Yasuji Arase¹⁾,
Kenji Ikeda¹⁾, Mariko Kobayashi²⁾, Hiromitsu Kumada¹⁾

We evaluated the triple therapy with telaprevir (TVR) 1500 mg, peginterferon and ribavirin treatment during 12 weeks on-treatment for elderly patients with chronic hepatitis infected HCV genotype 1b. 17 patients received triple therapy with TVR 1500 mg, and the other 4 patients received TVR 2250 mg. HCV-RNA negative rates in TVR 1500 mg could be achieved 100% after 8 weeks. Furthermore, decreases of hemoglobin levels in TVR 1500 mg were significantly milder than those in TVR 2250 mg. These results suggest that triple therapy with TVR 1500 mg might be one of safety and useful treatment regimens for elderly HCV patients.

Key words: telaprevir, HCV, elderly patients

Kanzo 2012; 53: 624—626

1) Department of Hepatology, Toranomon Hospital,
Tokyo, JAPAN

2) Liver Research Laboratory, Toranomon Hospital,
Tokyo, JAPAN

*Corresponding author: nottask_tasuku@yahoo.co.jp

考察：66歳以上の高齢者において、TVR 1500 mg 減量投与は2250 mgと比較して貧血の副作用を軽減することが出来た。今回の結果から、TVR 1500 mg 減量投与は高齢化社会における安全かつ効果的な抗ウイルス療法の一選択肢になり得ることが示唆された。今回の成績は、あくまで少数例による治療開始後12週間までの成績であるため、より多数例での最終的なSVR率も含めた検討が今後必要である。

索引用語：テラプレビル、高齢者、HCV

文献：1) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. *J Hepatol* 2012; 56: 78—84 2) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al. *J Viral Hepat* 2012; 19: 134—142 3) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. *Hepatology* 2010; 52: 421—429 4) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. *Hepatology* 2011; 53: 415—421

Innate Immunity in the Pathogenesis of Cholangiopathy: A Recent Update

Kenichi Harada* and Yasuni Nakanuma

Department of Human Pathology, Kanazawa University, Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan

Abstract: Biliary innate immunity is involved in the pathogenesis of cholangiopathies in patients with various biliary diseases. Biliary epithelial cells possess an innate immune system consisting of the Toll-like receptor (TLR) family and recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Recently, regulatory mechanisms by intracellular negative regulators including peroxisome proliferator-activated receptor- γ and micro-RNA have been clarified. In primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis, dysregulated biliary innate immunity, namely hyper-responsiveness to PAMPs, is associated with the histopathogenesis of cholangiopathy. Moreover, biliary epithelial cells produce monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) as a result of the innate immune response and bile ductules play a role in hepatic fibrosis caused by hepatic stellate cells (HSCs). Also, biliary innate immune responses induce the production of two chemokines, fractalkine and macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α), causing the migration of inflammatory cells and a population of antigen-presenting cell found in epithelium, Langerhans cell, and involve chronic cholangitis associated with biliary epithelium-specific innate and acquired immunity in PBC.

Keywords: Biliary epithelial cell, chemokine, cholangiopathy, innate immunity, primary biliary cirrhosis, Toll-like receptor.

INTRODUCTION

Infectious agents are involved in various cholangiopathies including cholangitis, bile duct loss, and lithiasis as either etiopathological or aggravating factors. Several enterobacteria and viruses are speculated to be primary or secondary factors for primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), biliary atresia, and biliary lithiasis. Such cholangiopathy is closely associated with biliary innate immunity and the periductal cytokine network [1-7]. Epithelial cells as well as immunocompetent cells such as dendritic cells (DCs) possess pathogen-recognition receptors such as Toll-like receptors (TLRs) reflecting the proper micro-environment and function of each epithelial cell type. Biliary epithelial cells (BECs, cholangiocytes) also possess TLR-related innate immune systems [6, 8-10]. Because no microorganisms showing BEC-specific tropism have been identified, an innate immune response specific to BEC rather than pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) is important in the pathogenesis of cholangiopathy. We have previously reviewed the basic molecular mechanism of biliary innate immunity in this journal [11]. In this review, we attempted to summarize recent progress in the study of the pathophysiological role of biliary innate immunity in the mechanisms of cholangiopathy, mainly based on our own data (Table 1).

REGULATORY SYSTEM OF BILIARY INNATE IMMUNITY: UPDATE

BECs possess functional PAMP-recognizing receptors including at least TLR1-5 in human (Table 1). These TLRs are distributed throughout the intrahepatic biliary tree in normal and diseased human livers, irrespective of anatomical

level, implying that BECs participate directly in innate immunity and show a prompt response to pathogens without any help from immunocompetent cells [6, 9, 10, 13, 18, 28, 29].

Table 1. Summary of Biliary Innate Immunity

Receptors Recognizing PAMPs	
TLRs	
TLR1	[12, 13]
TLR2	[9, 12, 13]
TLR3	[9, 12-14]
TLR4	[6, 9, 12, 13]
TLR5	[9, 12, 13]
TLR6	[9, 12, 13]
TLR7	[12]
TLR8	[12]
TLR9	[12, 13]
RIG-I	[10]
MDA-5	[10]
Negative Regulators of TLR Signalings	
IRAK-M	[8]
PPAR- γ	[15]
micro-RNA	[16, 17]
Antibiotics, Cytokine, and Chemokines Produced <i>via</i> Biliary Innate Immunity	
defensin	[18]
IFN- β 1	[10]
TNF- α	[19, 20]
IL-6	[13, 20, 21]
IL-1 β	[21]
IL-23 p19	[21]
MCP-1	[13, 22]
MIP-3 α	[23]
Fractalkine (CX3CL1)	[24, 25]
IL-8	[13, 26]
CXCL16	[27]

Square brackets denote reference numbers.

*Address correspondence to this author at the Department of Human Pathology, Kanazawa University, Graduate School of Medicine, Kanazawa 920-8640, Japan; Tel: (0)76-265-2199; Fax: (0)76-234-4229; E-mail: kenichih@med.kanazawa-u.ac.jp

Although the luminal surface of the bile duct is continually exposed to PAMPs in bile, mainly originating from the intestines, BECs physiologically do not elicit an inflammatory response. Tight control of TLR signaling provides tolerance to physiological amounts of intestinal endotoxin in bile to avoid constant innate immune activation in BECs. This failure to respond to PAMPs, especially LPS, could be due to "endotoxin tolerance". In human BECs, IRAK-M and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) are closely associated with the maintenance of biliary homeostasis as a regulator of tolerance by attenuating inflammatory signals to commensal PAMPs in bile, as summarized in our previous review of this journal [11].

Recently, novel regulatory mechanisms of biliary innate immunity associated with the TLR system have been clarified. Micro-RNAs play important roles in a wide range of biological events through post-transcriptional suppression of target mRNAs. Recent studies indicate Micro-RNA-mediated post-transcriptional pathways to be critical to host-cell regulatory responses to microbial infections. Cultured human BECs express let-7 family members which post-transcriptionally down-regulate TLR4 expression and infections of *C. parvum* decrease the expression of let-7 resulting in the up-regulation of TLR4 [16]. Moreover, microRNA-98 and let-7, suppressing cytokine-inducible Src homolog 2-containing protein (CIS, a suppressor of cytokine signaling family) at the translational level, are expressed in BECs, and LPS and *C. parvum* infections downregulate these micro-RNAs, suggesting the regulation of the TLR-mediated biliary innate immune response [17].

In PBC, compared with Th2, a Th1-dominant cytokine milieu is associated with the pathogenesis including bile duct injury [30]. BECs possess the receptor for IFN- γ (Th1 cytokine) and IFN- γ up-regulates the expression of TLRs and susceptibility to PAMPs in BECs, impairing the regulation of biliary innate immunity. The upregulation of TLR4 and TLR9 in BECs and of TLR3 and type I IFN signaling pathways in portal tracts and parenchyma are found in PBC [28, 29, 31]. Moreover, IL-4 (Th2 cytokine) and IFN- γ up- and down-regulate the expression of PPAR γ in cultured human BECs [15, 32]. In PBC liver, PPAR γ expression is significantly down-regulated in the affected bile ducts as a Th1-dominant periductal cytokine milieu [15]. These findings indicate an increased susceptibility to PAMPs, suggesting an association with the pathogenesis of cholangiopathy in PBC.

Moreover, in PSC, inappropriate biliary innate immune responses to intestinal endotoxin and subsequent endotoxin intolerance have been reported to contribute to the development and perpetuation of chronic cholangitis [33]. BECs from PSC livers show reversibly increased TLR expression and activation of TLR-related intracellular signaling. Consecutively, PSC BECs exhibit inappropriate innate immune responses to endotoxin and do not develop tolerance after repeated exposure to endotoxin. This hyper-responsiveness is probably because of the stimulatory effect of abundantly expressed IFN- γ and TNF- α in PSC livers, which stimulate TLR4-mediated endotoxin signaling in BECs, leading to increased TLR4-mediated endotoxin incorporation and impaired inactivation of the TLR4 signaling cascade.

HEPATIC FIBROSIS AND BILIARY INNATE IMMUNITY

A major feature of chronic liver diseases, hepatic fibrosis, spreads within portal tracts and also periportal areas in patients with hepatic and cholestatic liver diseases, irrespective of etiology. In particular, a fibrogenic cytokine-rich environment caused by inflammation and infection is closely associated with hepatic fibrosis.

Periportal fibrosis is thought to be associated with the accumulation and activation of hepatic stellate cells (HSCs). In damaged liver, HSCs are activated, proliferate, and migrate into the injured area in response to the chemo-attractive effects of chemokines and are considered the most important effector cells associated with fibrogenesis in hepatic parenchyma including the interface between portal tracts and periportal hepatocytes, and the fibrous enlargement of portal tracts and fibrous extension from portal areas are closely associated with activated HSCs and their transformed version, myofibroblasts. Then, HSCs, particularly activated HSCs, migrate into damaged areas in response to a chemokine, secreting monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) which attracts monocyte/macrophages [34].

BECs directly promote fibrogenesis by a number of mechanisms including the synthesis of matrix constituents and the release of fibrogenic cytokines such as MCP-1, platelet-derived growth factor, TGF- β , connective tissue growth factor (CTGF), and endothelin-1 [35]. Moreover, only the expression of MCP-1 positively regulated by TLR ligands (PAMPs) occurs in an NF- κ B-dependent manner, suggesting that the biliary innate immune response is a critical trigger of MCP-1 production.

Proliferating bile ductules are thought to be part of a non-specific reaction in various hepatobiliary diseases, and bile ductules located between interlobular bile ducts in portal tracts and bile canaliculi in hepatocytes are frequently increased in number under a variety of pathologic conditions of the liver and take part in hepatic fibrosis and the progression of hepatobiliary diseases [26, 36, 37]. MCP-1 is expressed in bile ductules in areas of interface hepatitis (Fig. 1), whereas normal livers lacked these findings. Moreover, α -smooth muscle actin (α -SMA)-positive activated HSCs (myofibroblasts) are accumulated around MCP-1-expressing bile ductules (Fig. 1), suggesting that MCP-1 derived from BECs consisting of bile ductules plays a role in the chemoattraction of HSCs. Because the interface areas are rich in several cytokines caused by immune-mediated (necro)inflammatory reactions against virus-infected hepatocytes and bile-derived PAMPs, BECs in bile ductules could produce MCP-1, particularly, *via* biliary innate immunity, suggesting that biliary innate immunity directly plays an important role in the recruitment of HSCs to interface areas and the activation of HSCs resulting in the progression of periportal fibrosis.

FRACTALKINE AND INNATE IMMUNITY IN PBC

PBC mainly affects middle-aged females, and histologically, the interlobular bile ducts are primarily damaged and show characteristic findings such as chronic

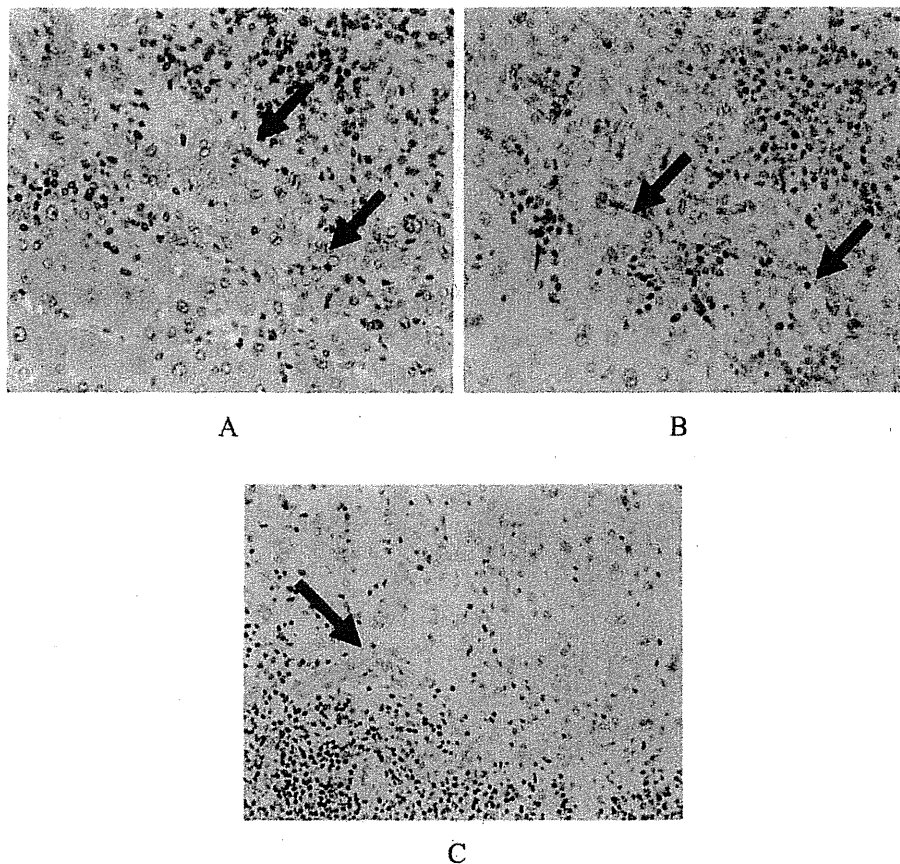


Fig. (1). Immunohistochemistry for MCP-1 and α SMA. A and B; HCV-related chronic viral hepatitis. Ductular reaction (proliferating bile ductules) at the interface of periportal areas express MCP-1 (A, arrows) and α SMA-positive cells showing hepatic stellate cell (HSC) morphology are found in the same area (B, arrows). C; primary biliary cirrhosis. MCP-1-positive ductular reaction are found (arrow).

nonsuppurative destructive cholangitis (CNSDC) followed by progressive bile duct loss [38]. There is considerable evidence that the damage of bile ducts is mediated by autoreactive or cytotoxic T cells [39], and molecular mechanisms of the migration of pathogenic T cells around or within bile ducts have gradually been clarified.

There have been several reports that bacterial components such as lipopolysaccharide (LPS) and DNA fragments are detectable in pathologic bile of patients with PBC [5, 6], and also endotoxin and lipoteichoic acids abnormally accumulate in or around the intrahepatic bile ducts of PBC [5-7, 40, 41]. Unusual immune responses to these infectious agents or their components are now suspected to underlie the etiopathogenesis of PBC [42-45].

The chemokine-adhesion molecule, fractalkine (CX3CL1), plays an important role in the migration of leukocytes to target sites under physiological as well as pathological conditions. Unlike other chemokines, fractalkine is expressed as a membrane-bound form on cells and also can be shed by ADAM10 or ADAM17 as a soluble chemotactic form. Vascular endothelial cells express fractalkine and its soluble form is a potent chemoattractant

for CD16+NK cells, CD8+ cytotoxic T cells, CD4+T cells, $\gamma\delta$ T cells, monocytes, mature macrophages, and mucosal DC cells, expressing its receptor (CX3CR1). The level of soluble fractalkine is significantly elevated in the sera of PBC patients and also *in situ* expression of fractalkine in small bile ducts, particularly damaged bile ducts, is upregulated in PBC [24] (Fig. 2), suggesting that fractalkine is an important mediator associated with the continuous portal, particularly periductal, inflammation of PBC.

Upregulation of fractalkine expression in BECs is induced by PAMPs including LPS, suggesting that the dysregulated biliary innate immunity against commensal or pathological PAMPs is closely associated with the production of fractalkine in BECs and that secreted soluble fractalkine may be involved in the chemoattraction of infiltrating cells expressing CX3CR1 around these pathological bile ducts and in the recruitment of biliary intraepithelial leukocytes. Moreover, the up-regulation of fractalkine expression in BECs is promoted by TLR3 ligand (poly(I:C)), *via* activated monocytes through direct contact and the secretion of TNF- α by monocytes [25]. Intraepithelial lymphocytes in damaged bile ducts of PBC patients contain a significantly higher percentage of CD8+ T cells and show strongly

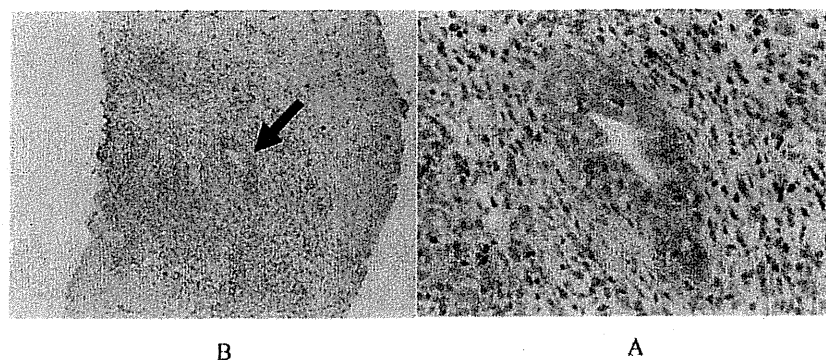


Fig. (2). Immunohistochemistry for fractalkine. Primary biliary cirrhosis. Fractalkine is expressed in damaged bile duct (arrow in A) and periductal inflammatory cells in portal tracts and intrasinusoidal cells, probably Kupffer cells, in parenchyma. B is a higher magnification of A.

increased cytolytic activity against epithelial-derived target cells [46]. Then, CX3CR1-positive leukocytes invade into bile ducts by engaging fractalkine, thereby causing cholangitis including CNSDC [25].

In addition to PBC, fractalkine is associated with the chronic inflammation in other diseases including rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. Recently, an anti-fractalkine neutralizing monoclonal antibody has been reported to almost completely suppress the clinicopathological activities in inflammatory bowel disease models [47]. Therefore, fractalkine-CX3CR1 signaling might be a molecular target for the treatment of PBC.

ANTIGEN-PRESENTING CELLS AND BILIARY INNATE IMMUNITY IN PBC

The presence and response to mitochondrial autoantigen(s) of autoreactive T cells [39] are believed to require interaction with professional antigen-presenting cells (APCs) such as DCs. DCs are generally classified into myeloid DCs (mDCs) and plasmacytoid DCs (pDCs) and reside in tissues of most organs under normal conditions. In the periphery, immature DCs such as Langerhans cells (LCs, a population of DCs only found in epithelia) capture antigens and, under the influence of inflammatory stimuli, subsequently migrate. The presence of APCs in biliary trees is likely important to the bile duct-specific autoimmunity in PBC. In the inflamed bile ducts, several DCs including immature DCs [48], S-100⁺ DCs [49], and LCs [50, 51] are found, indicating a role in the initiation of inflammatory responses in cases of PBC. Moreover, periductal DCs are mostly mDCs and the major representative type of mDCs, Langerin⁺ LCs, are attached to or embedded in the damaged bile ducts of PBC patients (Fig. 3) [23], suggesting that LCs existing around and within bile ducts play an important role as APCs presenting bile duct-derived autoantigens.

Because LCs possess chemokine receptors (CCR4 and CCR6), ligands of these receptors including CCL17, CCL22, and MIP-3 α (CCL20) could cause LCs to migrate. Among them, MIP-3 α plays a central role in recruiting LC precursors into the epithelium during inflammation and also an important role in the pathogenesis of ulcerative colitis [52,

53]. In PBC, MIP-3 α -expressing BECs are frequently found in the damaged bile ducts accompanying Langerin⁺ LCs, suggesting that the BECs producing MIP-3 α directly play an important role in the migration of LCs in biliary layers. Moreover, the expression of MIP-3 α is selectively restricted at sites of inflammation including cholangitis in PBC (Fig. 3) and bile duct-related acquired immunity is speculated to be closely associated with the periductal cytokine milieu and biliary innate immunity [6, 9, 15, 24, 30]. Because human BECs possess receptors for some cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-4, IFN- γ , TNF- α , and IL-17) as well as TLRs [9, 21], they could show a response to these cytokines as well as PAMPs and induce various immunological reactions. IL-17 and two inflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) significantly upregulate the expression of MIP-3 α in human BECs. IL-17-positive cells (namely Th17 cells) are accumulated around the damaged bile ducts in PBC and the expression of IL-1 β and TNF- α was increased in damaged bile ducts including CNSDC of PBC patients [20, 21]. Therefore, the production of MIP-3 α in PBC is closely associated with periductal cytokines including IL-1 β , TNF- α , and IL-17. In addition to these cytokine milieu, the damaged bile ducts and/or portal tracts show an increased susceptibility to PAMPs and enhanced production and secretion of innate inflammatory mediators in PBC [15, 29]. PAMPs directly induce the production of MIP-3 α in human BECs [23]. Therefore, LCs existing around or within biliary epithelial layers are induced to migrate *via* BEC-derived MIP-3 α expression evoked *via* a PBC-specific periductal cytokine milieu and biliary innate immunity and are important as biliary epithelium-specific APCs in the development of acquired immunity and the aggravating and continuous cholangitis in PBC.

CONCLUSION AND PERSPECTIVES

Biliary innate immunity consisting of an bile duct-specific system is important for the mucosal immunity in intrahepatic and extrahepatic bile ducts and also associated with the pathogenesis of several cholangiopathies in biliary diseases as well as defense against microbial infections. We speculate that biliary innate immunity is solely associated with the etiology of biliary diseases as the initial event and that the presence of causative microorganisms is not

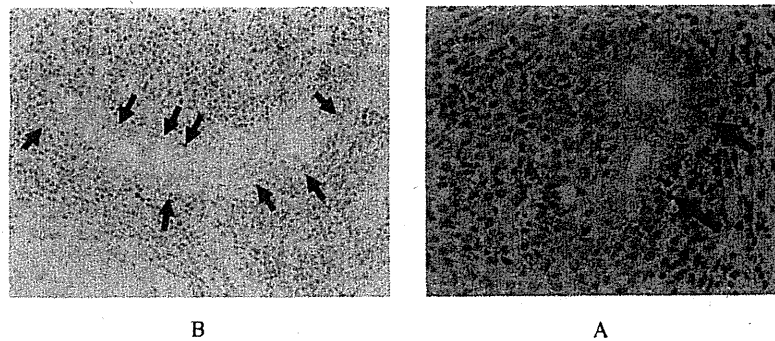


Fig. (3). Detection of Langerhans cells (LCs) and macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α) in liver sections. (A) Langerin⁺ LCs are found around and within bile ducts showing cholangitis in primary biliary cirrhosis (PBC). (B) MIP-3 α is expressed in infiltrating mononuclear cells and the damaged bile ducts (arrows) in PBC.

necessary in the pathogenesis of cholangiopathy caused by a subsequent acquired immunity. It is mandatory to understand the molecular basis underlying the immunophysiology and immunopathology of cholangiopathy in terms of innate as well as acquired immunity.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENT

Declared none.

DISCLOSURE

This review is an updated version of my previously published manuscript.

REFERENCES

- [1] Xu, L.; Shen, Z.; Guo, L.; Fodera, B.; Keogh, A.; Joplin, R.; O'Donnell, B.; Aitken, J.; Carman, W.; Neuberger, J.; Mason, A. Does a betaretrovirus infection trigger primary biliary cirrhosis? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*(14), 8454-8459.
- [2] Tyler, K.L.; Sokol, R.J.; Oberhaus, S.M.; Le, M.; Kasper, F.M.; Narkewicz, M.R.; Tyson, R.W.; Murphy, J.R.; Low, R.; Brown, W.R. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology*, **1998**, *27*(6), 1475-1482.
- [3] Nilsson, I.; Komilovska, I.; Lindgren, S.; Ljungh, A.; Wadstrom, T. Increased prevalence of seropositivity for non-gastric *Helicobacter* species in patients with autoimmune liver disease. *J. Med. Microbiol.*, **2003**, *52*(Pt 11), 949-953.
- [4] Fox, J.G.; Dewhirst, F.E.; Shen, Z.; Feng, Y.; Taylor, N.S.; Paster, B.J.; Ericson, R.L.; Lau, C.N.; Correa, P.; Araya, J.C.; Roa, I. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology*, **1998**, *114*(4), 755-763.
- [5] Hiramatsu, K.; Harada, K.; Tsuneyama, K.; Sasaki, M.; Fujita, S.; Hashimoto, T.; Kaneko, S.; Kobayashi, K.; Nakanuma, Y. Amplification and sequence analysis of partial bacterial 16S ribosomal RNA gene in gallbladder bile from patients with primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.*, **2000**, *33*(1), 9-18.
- [6] Harada, K.; Ohira, S.; Isse, K.; Ozaki, S.; Zen, Y.; Sato, Y.; Nakanuma, Y. Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells. *Lab. Invest.*, **2003**, *83*(11), 1657-1667.
- [7] Tsuneyama, K.; Harada, K.; Kono, N.; Hiramatsu, K.; Zen, Y.; Sudo, Y.; Gershwin, M.E.; Ikemoto, M.; Arai, H.; Nakanuma, Y. Scavenger cells with gram-positive bacterial lipoteichoic acid infiltrate around the damaged interlobular bile ducts of primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.*, **2001**, *35*(2), 156-163.
- [8] Harada K.; Isse K.; Sato Y.; Ozaki S.; Nakanuma Y. Endotoxin tolerance in human intrahepatic biliary epithelial cells is induced by upregulation of IRAK-M. *Liver Int.*, **2006**, *26*(8), 935-42.
- [9] Harada K.; Isse K.; Nakanuma Y. Interferon gamma accelerates NF-kappaB activation of biliary epithelial cells induced by Toll-like receptor and ligand interaction. *J. Clin. Pathol.*, **2006**, *59*(2), 184-90.
- [10] Harada K.; Sato Y.; Itatsu K.; Isse K.; Ikeda H.; Yasoshima M.; Zen Y.; Matsui A.; Nakanuma Y. Innate immune response to double-stranded RNA in biliary epithelial cells is associated with the pathogenesis of biliary atresia. *Hepatology*, **2007**, *46*(4), 1146-1154.
- [11] Harada K.; Nakanuma Y. Biliary innate immunity in the pathogenesis of biliary diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, **2010**, *9*(2), 83-90.
- [12] Chen, X.M.; O'Hara, S.P.; Nelson, J.B.; Splinter, P.L.; Small, A.J.; Tietz, P.S.; Limper, A.H.; LaRusso, N.F. Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense responses to *Cryptosporidium parvum* via activation of NF-kappaB. *J. Immunol.*, **2005**, *175*(11), 7447-7456.
- [13] Yokoyama, T.; Komori, A.; Nakamura, M.; Takii, Y.; Kamihira, T.; Shimoda, S.; Mori, T.; Fujiwara, S.; Koyabu, M.; Taniguchi, K.; Fujioka, H.; Migita, K.; Yatsushashi, H.; Ishibashi, H. Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF-kappaB and -MAPK signaling pathways. *Liver Int.*, **2006**, *26*(4), 467-476.
- [14] Harada, K.; Sato, Y.; Isse, K.; Ikeda, H.; Nakanuma, Y. Induction of innate immune response and absence of subsequent tolerance to dsRNA in biliary epithelial cells relate to the pathogenesis of biliary atresia. *Liver Int.*, **2008**, *28*(5), 614-621.
- [15] Harada, K.; Isse, K.; Kamihira, T.; Shimoda, S.; Nakanuma, Y. Th1 cytokine-induced downregulation of PPARgamma in human biliary cells relates to cholangitis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, **2005**, *41*(6), 1329-1338.
- [16] Chen, X.M.; Splinter, P.L.; O'Hara, S.P.; LaRusso, N.F. A cellular micro-RNA, let-7i, regulates Toll-like receptor 4 expression and contributes to cholangiocyte immune responses against *Cryptosporidium parvum* infection. *J. Biol. Chem.*, **2007**, *282*(39), 28929-28938.
- [17] Hu, G.; Zhou, R.; Liu, J.; Gong, A.Y.; Eischeid, A.N.; Dittman, J.W.; Chen, X.M. MicroRNA-98 and let-7 confer cholangiocyte expression of cytokine-inducible Src homology 2-containing protein in response to microbial challenge. *J. Immunol.*, **2009**, *183*(3), 1617-1624.
- [18] Harada K.; Ohba K.; Ozaki S.; Isse K.; Hirayama T.; Wada A.; Nakanuma Y. Peptide antibiotic human beta-defensin-1 and -2 contribute to antimicrobial defense of the intrahepatic biliary tree. *Hepatology*, **2004**, *40*(4), 925-932.
- [19] Zen, Y.; Harada, K.; Tsuneyama, K.; Katayanagi, K.; Yamamoto, Y.; Nakanuma, Y. Lipopolysaccharide induces overexpression of MUC2 and MUC5AC in cultured biliary epithelial cells, possible key phenomenon of hepatolithiasis. *Am. J. Pathol.*, **2002**, *161*(4), 1475-1484.

- [20] Yasoshima, M.; Kono, N.; Sugawara, H.; Katayanagi, K.; Harada, K.; Nakanuma, Y. Increased expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in pathologic biliary epithelial cells, in situ and culture study. *Lab. Invest.*, 1998, 78(1), 89-100.
- [21] Harada, K.; Shimoda, S.; Sato, Y.; Isse, K.; Ikeda, H.; Nakanuma, Y. Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, 157, 261-270.
- [22] Harada, K.; Chiba, M.; Okamura, A.; Hsu, M.; Sato, Y.; Igarashi, S.; Ren, X.S.; Ikeda, H.; Ohta, H.; Kasashima, S.; Kawashima, A.; Nakanuma, Y. Monocyte chemoattractant protein-1 derived from biliary innate immunity contributes to hepatic fibrogenesis. *J. Clin. Pathol.*, 2011, 64(8), 660-665.
- [23] Harada, K.; Shimoda, S.; Ikeda, H.; Chiba, M.; Hsu, M.; Sato, Y.; Kobayashi, M.; Ren, X.S.; Ohta, H.; Kasashima, S.; Kawashima, A.; Nakanuma, Y. Significance of periductal Langerhans cells and biliary epithelial cell-derived macrophage inflammatory protein-3 α in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Liver Int.*, 2011, 31(2), 245-253.
- [24] Isse, K.; Harada, K.; Zen, Y.; Kamihira, T.; Shimoda, S.; Harada, M.; Nakanuma, Y. Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts. *Hepatology*, 2005, 41(3), 506-516.
- [25] Shimoda, S.; Harada, K.; Niino, H.; Taketomi, A.; Machara, Y.; Tsuneyama, K.; Kikuchi, K.; Nakanuma, Y.; Mackay, I.R.; Gershwin, M.E.; Akashi, K. CX3CL1 (fractalkine), A signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2009, 51, 567-575.
- [26] Isse, K.; Harada, K.; Nakanuma, Y. IL-8 expression by biliary epithelial cells is associated with neutrophilic infiltration and reactive bile ductules. *Liver Int.*, 2007, 27(5), 672-680.
- [27] Sawada, S.; Harada, K.; Isse, K.; Sato, Y.; Sasaki, M.; Kaizaki, Y.; Nakanuma, Y. Involvement of *Escherichia coli* in pathogenesis of xanthogranulomatous cholecystitis with scavenger receptor class A and CXCL16-CXCR6 interaction. *Pathol Int.*, 2007, 57(10), 652-663.
- [28] Wang, A.P.; Migita, K.; Ito, M.; Takii, Y.; Daikoku, M.; Yokoyama, T.; Komori, A.; Nakamura, M.; Yatsuhashi, H.; Ishibashi, H. Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis. *J. Autoimmun.*, 2005, 25(1), 85-91.
- [29] Takii, Y.; Nakamura, M.; Ito, M.; Yokoyama, T.; Komori, A.; Shimizu-Yoshida, Y.; Nakao, R.; Kusumoto, K.; Nagaoka, S.; Yano, K.; Abiru, S.; Ueki, T.; Matsumoto, T.; Daikoku, M.; Taniguchi, K.; Fujioka, H.; Migita, K.; Yatsuhashi, H.; Nakashima, M.; Harada, M.; Ishibashi, H. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab. Invest.*, 2005, 85(7), 908-920.
- [30] Harada, K.; Van de Water, J.; Leung, P.S.; Coppel, R.L.; Ansari, A.; Nakanuma, Y.; Gershwin, M.E. In situ nucleic acid hybridization of cytokines in primary biliary cirrhosis, predominance of the Th1 subset. *Hepatology*, 1997, 25(4), 791-796.
- [31] Karrar, A.; Broome, U.; Sodergren, T.; Jaksch, M.; Bergquist, A.; Bjornstedt, M.; Sumitran-Holgersson, S. Biliary epithelial cell antibodies link adaptive and innate immune responses in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 2007, 132(4), 1504-1514.
- [32] Nakajima, T.; Kamijo, Y.; Tanaka, N.; Sugiyama, E.; Tanaka, E.; Kiyosawa, K.; Fukushima, Y.; Peters, J.M.; Gonzalez, F.J.; Aoyama, T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology*, 2004, 40(4), 972-980.
- [33] Mueller, T.; Beutler, C.; Pico, A.H.; Shibolet, O.; Pratt, D.S.; Pascher, A.; Neuhaus, P.; Wiedenmann, B.; Berg, T.; Podolsky, D.K. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int.*, 2011, 31(10), 1574-1588.
- [34] Marra, F.; Romanelli, R.G.; Giannini, C.; Failli, P.; Pastacaldi, S.; Arrighi, M.C.; Pinzani, M.; Laffi, G.; Montalto, P.; Gentilini, P. Monocyte chemoattractant protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells. *Hepatology*, 1999, 29(1), 140-148.
- [35] Kinnman, N.; Housset, C. Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis. *Front Biosci.*, 2002, 7, d496-503.
- [36] Nakanuma, Y.; Hosoi, M.; Sanzen, T.; Sasaki, M. Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc. Res. Tech.*, 1997, 38(6), 552-570.
- [37] Harada, K.; Kono, N.; Tsuneyama, K.; Nakanuma, Y. Cell-kinetic study of proliferating bile ductules in various hepatobiliary diseases. *Liver*, 1998, 18(4), 277-284.
- [38] Nakanuma, Y.; Ohta, G. Histometric and serial section observations of the intrahepatic bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1979, 76(6), 1326-1332.
- [39] Shimoda, S.; Nakamura, M.; Ishibashi, H.; Hayashida, K.; Niho, Y. 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(5), 1835-1845.
- [40] Sasatomi, K.; Noguchi, K.; Sakisaka, S.; Sata, M.; Tanikawa, K. Abnormal accumulation of endotoxin in biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.*, 1998, 29(3), 409-416.
- [41] Haruta, I.; Hashimoto, E.; Kato, Y.; Kikuchi, K.; Kato, H.; Yagi, J.; Uchiyama, T.; Kobayashi, M.; Shiratori, K. Lipoteichoic acid may affect the pathogenesis of bile duct damage in primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity*, 2006, 39(2), 129-135.
- [42] Schiffenbauer, J.; Soos, J.; Johnson, H. The possible role of bacterial superantigens in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Immunol. Today*, 1998, 19(3), 117-120.
- [43] Shimoda, S.; Nakamura, M.; Ishibashi, H.; Kawano, A.; Kamihira, T.; Sakamoto, N.; Matsushita, S.; Tanaka, A.; Worman, H.J.; Gershwin, M.E.; Harada, M. Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 2003, 124(7), 1915-1925.
- [44] Harada, K.; Tsuneyama, K.; Sudo, Y.; Masuda, S.; Nakanuma, Y. Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA gene in liver tissue of primary biliary cirrhosis, is *Propionibacterium* species involved in granuloma formation? *Hepatology*, 2001, 33(3), 530-536.
- [45] Selmi, C.; Balkwill, D.L.; Invernizzi, P.; Ansari, A.A.; Coppel, R.L.; Podda, M.; Leung, P.S.; Kenny, T.P.; Van De Water, J.; Nantz, M.H.; Kurth, M.J.; Gershwin, M.E. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology*, 2003, 38(5), 1250-1257.
- [46] Isse, K.; Harada, K.; Sato, Y.; Nakanuma, Y. Characterization of biliary intra-epithelial lymphocytes at different anatomical levels of intrahepatic bile ducts under normal and pathological conditions, numbers of CD4+CD28- intra-epithelial lymphocytes are increased in primary biliary cirrhosis. *Pathol Int.*, 2006, 56(1), 17-24.
- [47] Nishimura, M.; Kuboi, Y.; Muramoto, K.; Kawano, T.; Imai, T. Chemokines as novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2009, 1173, 350-356.
- [48] Tanimoto, K.; Akbar, S.M.; Michitaka, K.; Onji, M. Immunohistochemical localization of antigen presenting cells in liver from patients with primary biliary cirrhosis; highly restricted distribution of CD83-positive activated dendritic cells. *Pathol. Res. Pract.*, 1999, 195(3), 157-162.
- [49] Demetris, A.J.; Sever, C.; Kakizoe, S.; Oguma, S.; Starzl, T.E.; Jaffe, R. S100 protein positive dendritic cells in primary biliary cirrhosis and other chronic inflammatory liver diseases. Relevance to pathogenesis? *Am. J. Pathol.*, 1989, 134(4), 741-747.
- [50] Tobe, K.; Endo, H.; Nagashima, H.; Kobayashi, T. Langerhans cells among bile duct epithelial cells in chronic liver disease. *Acta Pathol. Jpn.*, 1982, 32(1), 93-99.
- [51] Ballardini, G.; Fallani, M.; Bianchi, F.B.; Pisi, E. Antigen presenting cells in liver biopsies from patients with primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity*, 1989, 3(2), 135-144.
- [52] Watanabe, S.; Yamakawa, M.; Hiroaki, T.; Kawata, S.; Kimura, O. Correlation of dendritic cell infiltration with active crypt inflammation in ulcerative colitis. *Clin. Immunol.*, 2007, 122(3), 288-297.
- [53] Dieu-Nosjean, M.C.; Massacrier, C.; Homey, B.; Vanbervliet, B.; Pin, J.J.; Vicari, A.; Lebecque, S.; Dezutter-Dambuyant, C.; Schmitt, D.; Zlotnik, A.; Caux, C. Macrophage inflammatory protein 3 α is expressed at inflamed epithelial surfaces and is the most potent chemokine known in attracting Langerhans cell precursors. *J. Exp. Med.*, 2000, 192(5), 705-718.

IgG4 関連硬化性胆管炎

病理像から見た IgG4 硬化性胆管炎

原田 憲一¹⁾・中沼 安二¹⁾

要約：IgG4 関連硬化性胆管炎は IgG4 関連疾患の胆管病変であるが、I 型自己免疫性膵炎に合併する症例が多く、胆管病変と膵管病変とは類似性がみられる。病理像は IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化が特徴であり、診断に際しては原発性硬化性胆管炎や腫瘍性病変との鑑別が重要である。また、IgG4 陽性細胞の浸潤は IgG4 関連疾患に特異的な所見ではなく胆管癌でもみられるため、とくに胆管生検材料による IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌との病理学的鑑別は注意を要する。現在、国内外で診断基準が提案または策定中であるが、診断基準に過度に固執することなく、個々の症例を臨床病理学的に診断することが重要である。

Key words：硬化性胆管炎, IgG4, 形質細胞, 閉塞性静脈炎

はじめに

線維化を伴う胆道系炎症性疾患は硬化性胆管炎として包括されており、硬化性胆管炎のプロトタイプとして原発性硬化性胆管炎に加えて、近年 IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) が新たに加わった。信州大学浜野ら¹⁾による IgG4 に関する報告から 10 年強が過ぎ、IgG4 関連疾患の認識が拡がるにつれ症例の蓄積も相まって、現在疾患概念の確立および診断基準の策定が進んでいる。IgG4-SC は全身性 IgG4 関連疾患の胆管病変として捉えることができ、多くは IgG4 関連の I 型自己免疫性膵炎に合併し、胆管病変単独で発症する症例はまれである。本稿では、IgG4-SC の病理像および診断時の問題点を中心に概説する。

I. IgG4-SC の病理

胆道系は肝内胆管と肝外胆管に大別され、さらに肝外胆管は上部胆管、中部胆管、下部胆管 (膵内胆管) に便宜上区別されている。胆嚢を含めた肝外胆管の壁は粘膜、固有筋層、漿膜下層 (膵内胆管は除く) で構

成される。一方、膵管は疎な結合織内に位置しており明確な層構造は存在しないが、胆管、膵管はともに一層性の立方状~円柱状の固有上皮 (いわゆる simple epithelium) で被覆された連続した導管である。また、肝門部大型胆管および肝外胆管 (とくに膵内胆管) の周囲には胆管周囲付属腺が分布している。この付属腺は粘液腺と漿液腺で構成される小葉構造からなり、固有の導管を介して胆管腔と連続する。

IgG4-SC の病変は、肝門部大型胆管~肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の硬化および狭窄として出現し、とくに膵内胆管と肝門部胆管は IgG4-SC の病変の好発部位であり、胆管周囲付属腺の分布と類似している。通常、肝末梢の小型胆管には IgG4-SC 固有の特微的な病変は認めない。胆管の硬化は胆管周囲の線維化による病変で、肉眼的にも確認しうる所見である (図 1)。狭窄部位では全周性の壁肥厚と著明な炎症を認め、病態が進展すると胆管の高度狭窄により黄疸などの臨床症状を呈するようになる。なお、狭窄を認めない部位にも程度の軽い同様の変化がみられることが多い。

IgG4-SC の基本的な組織像は、炎症と線維化である。炎症の主座は粘膜面よりは胆管壁内にあり、原発性硬化性胆管炎とは異なり粘膜のびらんや再生/退行性変化は目立たず、胆管被覆上皮は比較的保たれていることが多い (図 2)。また、胆管付属腺に浮腫性の線維化や炎症細胞浸潤などの障害が目立つ傾向がある。

Pathology of IgG4-related Sclerosing Cholangitis

Kenichi Harada et al

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

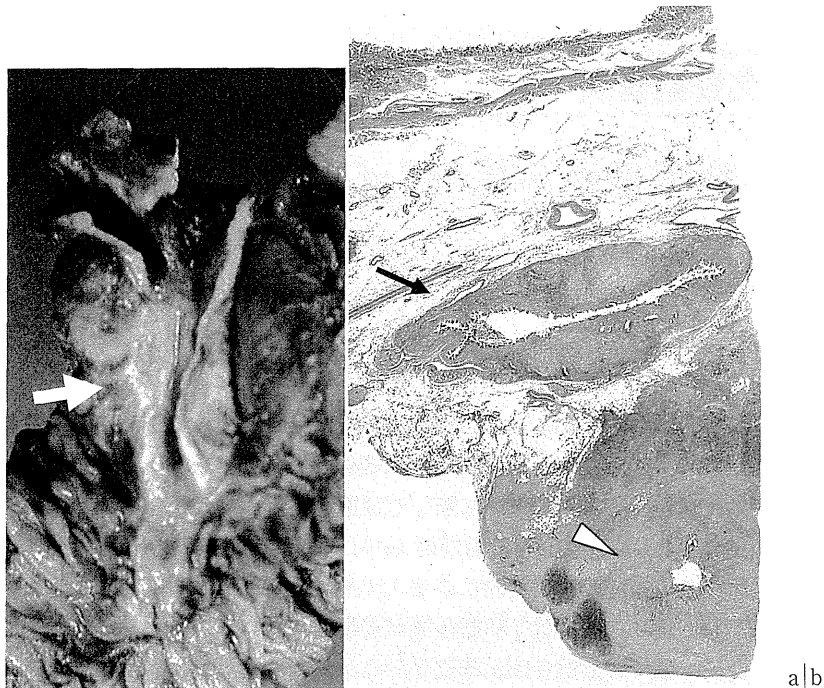


図1 1型自己免疫性膵炎 (IgG4 関連) を合併した IgG4 関連硬化性胆管炎の症例
 a : 膵内胆管に壁肥厚を認める (矢印)。
 b : 著明な壁肥厚を示す胆管 (矢印) と膵管 (矢頭)。

炎症はリンパ球形質細胞を主体とする慢性炎症細胞浸潤からなり、しばしば好酸球浸潤やリンパ濾胞の形成も散見される (図2)。一方、好中球の浸潤はほとんど認めない点がIgG4-SCの特徴であり、胆管生検や胆汁細胞診において原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別の一助となる場合がある。また、炎症細胞浸潤と線維化により静脈が閉塞する閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) の出現も IgG4-SC の特徴であるが、胆管癌でみられるような器質性血栓による静脈閉塞との鑑別を要する (図2)。線維化のパターンとして、1型自己免疫性膵炎では渦巻線維化 (swirling fibrosis) や花むしろ様線維化 (storiform fibrosis) が特徴であるが、IgG4-SC でも線維化が高度な症例では同様な線維化を認める。花むしろ様線維化は線維の走行がさまざまな方向に向かい、時には渦巻き状の呈する特徴的な線維化のパターンである (図2)。線維化病巣であるにもかかわらず、IgG4 関連疾患では豊富な炎症細胞浸潤を伴う点が特徴であるが、乏細胞性で膠原線維の増加した硬い線維化とは一連の変化であり、富細胞性の花むしろ様線維化は診断価値が高い²⁾。

免疫組織化学的染色にて、IgG4 陽性形質細胞を多数認め、閉塞性静脈炎や神経周囲にも IgG4 陽性細胞浸潤がみられる (図2)。このような IgG4 陽性形質細胞の浸潤は、臨床的に指摘される狭窄部位だけでなく、

非狭窄部の胆道粘膜および胆嚢にも同様の所見がみられる。

II. 1型自己免疫性膵炎との類似性

胆道と膵臓は解剖学的に隣接しており、発生学的にも同時期に前腸から発生する。胆管および膵臓への分化は Notch-Hes1 シグナリングにて制御を受けており、本質的に両器官は可塑性が高いと考えられている³⁾。また、剖検症例による検討で4.1%と低頻度ではあるが、胆管付属腺に膵外分泌腺が混在、または胆管付属腺が分布する位置に膵外分泌腺のみからなる腺房組織がみられ、膵アミラーゼなどの膵関連酵素の発現もみられる^{4,5)}。さらに正常解剖のみならず、胆道疾患と膵疾患についても類似性が指摘されている⁶⁾。IgG4-SC が単独で発症する症例はまれで、IgG4-SC の多くは IgG4 関連自己免疫性膵炎 (1型自己免疫性膵炎) を合併し、とくに膵内胆管に病変を認める症例が多い。IgG4-SC と1型自己免疫性膵炎の合併は、全身性 IgG4 関連疾患の胆管病変と膵病変が単に合併しやすいと解するのではなく、胆管と膵臓の病変はひとつのスペクトラムを形成していると考えた方が理解しやすい。事実、IgG4-SC と自己免疫性膵炎は IgG4 関連疾患の導管病変としての類似性が多い。すなわち、①

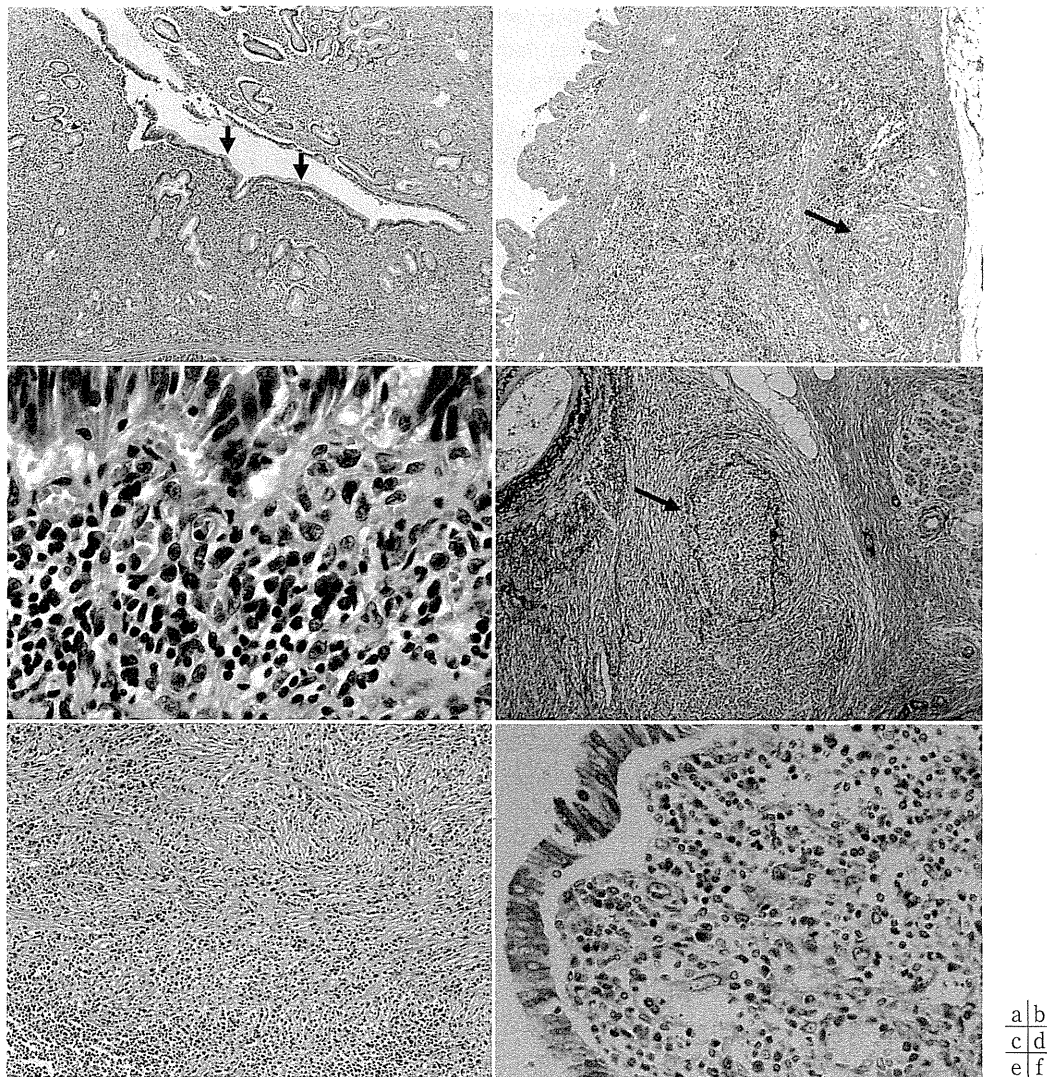


図2 IgG4 硬化性胆管炎の特徴的な組織像

- a : 胆管壁（膵内胆管）に著明な炎症細胞浸潤を認めるが、被覆胆管上皮はよく保たれている（矢印）。
- b : 胆管粘膜に炎症は乏しいが、胆管壁中層から付属腺（矢印）にかけて炎症と線維化を認める。
- c : 形質細胞が目立つ慢性炎症細胞浸潤で、好酸球も認める。
- d : 閉塞性静脈炎（矢印）。弾性線維染色。
- e : 豊富な炎症細胞を伴う花むしろ状線維化。
- f : 多数の IgG4 陽性形質細胞を認める。IgG4 免疫染色。

炎症の主座は胆管/膵管の粘膜面よりは胆管壁内/膵管周囲（小葉間）の結合織にあり、むしろ胆管付属腺や膵腺房がとくに強い障害を受け、胆管/膵管の被覆上皮は比較的保たれている、②リンパ球形質細胞からなる高度の慢性炎症細胞浸潤を認め、多数の IgG4 陽性形質細胞および線維化を伴いつつ胆管/膵管の内腔が狭小化する、③細胞成分の豊富な花むしろ状の線維化、④閉塞性静脈炎や神経周囲への IgG4 陽性細胞浸潤がみられる。

また、膵の腫瘤形成性膵炎と同様に、IgG4-SC も増悪すると腫瘤状となり、いわゆる炎症性偽腫瘍の病態

を示す。IgG4-SC に関連する炎症性偽腫瘍は主に肝門部に発生し、黄疸などの肝機能異常で発症することが多く、肝門部胆管癌との鑑別が問題となる。IgG4 関連の炎症性偽腫瘍は IgG4-SC の部分的な結節状の炎症所見と解され、IgG4-SC と同様、リンパ球形質細胞浸潤を伴う線維性病変（lymphoplasmacytic type の炎症性偽腫瘍）であり、IgG4 陽性形質細胞浸潤も多数認められ、ステロイド治療に著効する⁷⁾。膵管病変、膵内腫瘤性病変、胆管病変、肝内または肝門部胆管の腫瘤性病変の有無および組み合わせにより、図3のごとく病型分類が報告されている⁷⁾。

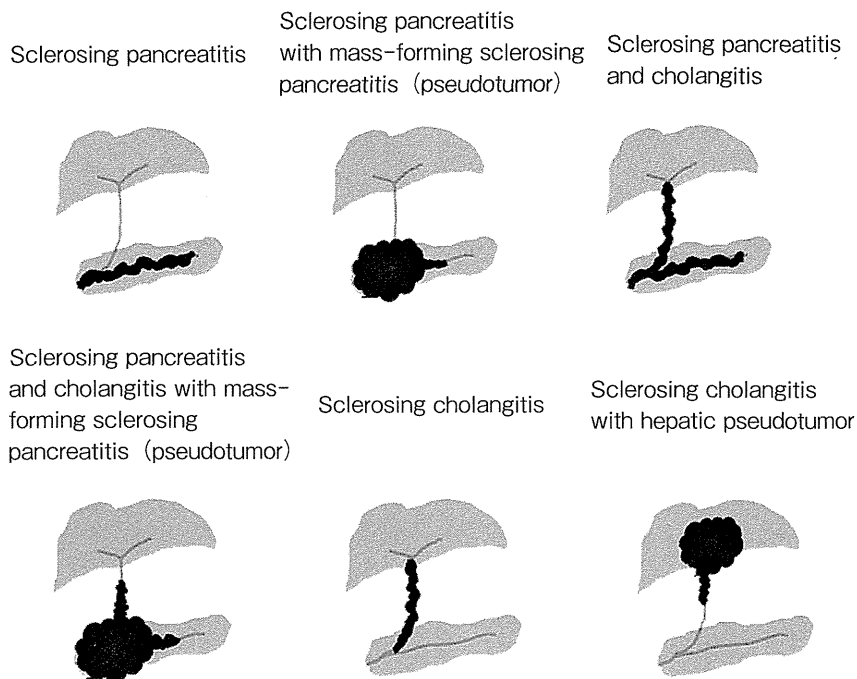


図3 IgG4 関連硬化性胆管炎, 炎症性偽腫瘍, 自己免疫性膵炎の病態のスペクトラム (文献7より引用)

III. 診断における生検の意義

膵病変を伴う IgG4-SC 症例では, 特徴的な臨床病理学的所見をもとに比較的容易に診断できる。しかし, 膵病変を欠く IgG4-SC 症例では, 原発性硬化性胆管炎や胆道癌との鑑別が重要となる。血清 IgG4 高値に加え, IgG4 陽性形質細胞浸潤などの病理所見が重要となるが, どの程度上昇または浸潤していると診断的に有意と考えるかはいまだ確立した基準はない。現在, IgG4 関連疾患の包括的な診断基準および臓器ごとの診断基準が策定されている。IgG4 関連疾患の包括的な診断基準としては, ①血清 IgG 値 135 mg/dl 以上, ② IgG4 陽性細胞が強拡大視野で 10 細胞以上で, IgG 陽性細胞の 40% 以上, があげられている⁸⁾。また, 厚生省「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班」(岡崎班) および「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」(坪内班) の研究グループにて IgG4-SC の診断基準が策定されている。胆管組織検体による病理学的所見として, ① IgG4 陽性形質細胞浸潤 (10/強拡大以上, かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上), ② 著明なリンパ球形質細胞の浸潤と線維化を認め, 好中球浸潤を欠く, ③ 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) あるいは渦巻様線維化 (swirling fibrosis), ④ 花むしろ様線維化 (storiform fibrosis) が特徴的な組織所見としてあげられている。これらの

所見はいずれも IgG4-SC の特徴的な病理所見であり, 病変部全体を観察できる外科的摘出検体ではほとんどすべての組織所見を確認できるが, 経乳頭的胆管生検で得られる胆管粘膜表層の微小な検体ではこのような特徴的病理所見を得ることは難しい。また, 原発性硬化性胆管炎や胆管癌でも血中 IgG4 高値例や IgG4 陽性細胞浸潤が目立つ症例があり, 注意を要する。また, 先行する IgG4-SC に胆管癌や前癌病変を伴う症例も報告されており, 臨床病理学的診断の限界がうかがわれる。さらに, 血中 IgG4 低値の IgG4 関連疾患の症例や標的臓器での IgG4 陽性細胞浸潤が乏しい IgG4 関連疾患の症例なども報告されており, このような症例の取り扱いについては今後の課題である。

なお, 米国 Mayo Clinic から提唱された自己免疫性膵炎の診断基準 Diagnostic Criteria for AIP (The HISORt Criteria)⁹⁾ ならびに IgG4-SC への適応¹⁰⁾ では, IgG4 陽性形質細胞浸潤が随分と重要視されている感がある。著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤は IgG4 関連疾患の診断に十分な病理所見ではない。逆に, 臨床像および病理形態像の酷似性から IgG4 関連疾患と考えられる症例の中に, 免疫組織化学的に IgG4 陽性細胞浸潤を確認できない症例も存在し, 障害臓器における IgG4 陽性細胞浸潤に重点を置き過ぎる診断基準には問題が残ると思われる。

胆管生検に代わる生検部位として十二指腸乳頭部の報告がある。乳頭部炎 (papillitis) は, 悪性腫瘍を含

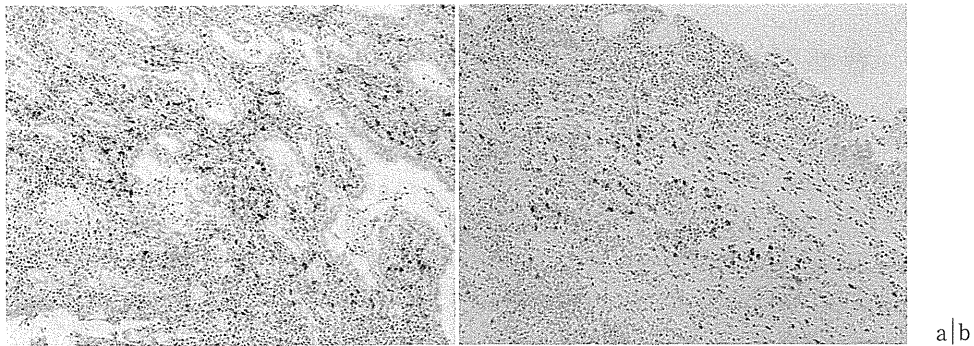


図4 胆管癌症例にみられるIgG4組織反応

- a : 腺癌組織内に多数のIgG4陽性細胞を散見する。
 b : 非癌部の胆管。粘膜はびらん(右上)を呈し、胆管壁内にはIgG4陽性細胞を伴う炎症像を認める。IgG4免疫染色。

めた膵胆道系疾患や加齢性変化(非特異的な広義の乳頭部炎)として認めるが、IgG4-SCおよび自己免疫性膵炎でIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う乳頭部炎を認め、IgG4関連疾患の診断の一助となる。また、肝針生検でもIgG4-SCに関連または随伴する肝所見がみられるが、詳細は本特集の次項を参照されたい。

IV. 胆管癌との鑑別疾患

自己免疫性膵炎を合併したIgG4-SCは、血清IgG4値や病変の分布などの自己免疫性膵炎を基準とした鑑別で対応できるが、膵病変を伴わないIgG4-SCは原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別が重要であり、とくに胆管生検および胆管擦過細胞診による悪性腫瘍の除外診断が極めて重要である。しかし、前述のごとくIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う胆道癌症例やIgG4-SCが胆道癌の先行病変となる症例もあり、完全に胆管癌の存在を否定することは事実上不可能とも思われる。胆管癌では癌の浸潤先端部でIgG4陽性細胞の浸潤が目立ち、またIgG4-SCと同様に神経周囲でのIgG4陽性細胞浸潤が目立つ傾向がある。IgG4関連疾患の診断基準の一つである10/hpf以上のIgG4陽性細胞の浸潤は胆道癌症例の37%にみられ、50/hpf以上の高度な症例は6%に出現する(図4)。また腫瘍部のみならず周囲の非腫瘍部胆管粘膜にもIgG4陽性細胞を認めるため(図4)、生検材料によるIgG4関連疾患の診断にはとくに注意が必要である。また、IgG4-SCでは、胆管癌の前癌病変であるBiliary intraepithelial neoplasia (BilIN)病変を認める症例、さらには胆管癌を合併した症例も報告されており、診断時にはこのような症例の可能性も考慮する必要がある。したがって、IgG4関連疾患の診断基準として血清IgG4値や障害臓器でのIgG4陽性細胞浸潤の程度を定めることは重要ではあ

るが、IgG4関連疾患を容易に診断または除外してしまう危険性ははらんでおり、これらの所見はあくまでも補助的な診断根拠として留めるべきである。したがって、胆管癌の可能性または合併を常に考慮し、正確な癌またはIgG4-SCの診断を行うためにも、数回にわたる生検施行や同一部位からの複数の検体採取が重要である¹¹⁾。

V. IgG4組織反応の病理学的解析

IgG4-SCや自己免疫性膵炎を含めたIgG4関連疾患では、好酸球増多や自己抗体の出現、免疫抑制剤の有効性より、病因としてなんらかの外來抗原または自己抗原に対するアレルギー反応や自己免疫機序が推定されている。しかし、胆道癌に加えてIgG4関連疾患とは異なる確立された疾患(原発性硬化性胆管炎、肝内結石症、サルコイドーシス、関節リウマチなど)でもIgG4組織反応を伴う症例もあり、IgG4陽性形質細胞の出現/増加はIgG4関連疾患に特異的な所見ではない。IgG4陽性形質細胞の分化誘導および線維化の亢進をきたす機序として、サイトカイン環境が重要である。IgG4産生の形質細胞の分化誘導および機能維持に抑制性サイトカインであるIL-10が関与する¹²⁾。IgG4関連疾患にみられるIgG4組織反応の機序についてはいまだ不明であるが、IgG4関連疾患ではIL-4、IL-10が含まれるTh2型サイトカイン環境およびIL-10産生制御性T細胞(Treg細胞)の重要性が報告されており、Treg細胞からのTGF- β が線維化に関与すると考えられている¹³⁾。一方、胆管癌にみられるIgG4組織反応もIL-10に関連した制御性環境に起因するが、胆管癌細胞自身が制御性環境の形成に直接関与する癌免疫応答の一つであり、IgG4関連疾患の発生機序とは異なると考えられている¹⁴⁾。