

おわりに

自己免疫性膵炎を含めた IgG4 関連疾患の病態が注目されるに伴い、全身臓器における IgG4 関連疾患の症例の蓄積も進んできている。IgG4-SC は原発性硬化性胆管炎、胆管癌との臨床病理学的鑑別が重要であり、いずれも適切な診断・治療が要求される疾患である。現在、全身のおよび各臓器における診断基準の策定が進んでいるが、必ずしもそれらの鑑別は容易ではない。今後、IgG4-SC の病因のみならず病態の発生機序も解明され、さらに精度が高く、簡便な診断方法の進歩を期待したい。

参考文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* **344** : 732-738, 2001.
- 2) 能登原憲司 : 膵臓. IgG4 関連疾患アトラス. 梅原久範, 岡崎和一, 編. 前田書店, 114-121, 2012.
- 3) Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S, et al. : Conversion of biliary system to pancreatic tissue in Hes1-deficient mice. *Nat Genet* **36** : 83-87, 2004.
- 4) Terada T, Nakanuma Y, Kakita A : Pathologic observations of intrahepatic peribiliary glands in 1000 consecutive autopsy livers. Heterotopic pancreas in the liver. *Gastroenterology* **98** : 1333-1337, 1990.
- 5) Terada T, Kida T, Nakanuma Y : Extrahepatic peribiliary glands express alpha-amylase isozymes, trypsin and pancreatic lipase : an immunohistochemical analysis. *Hepatology* **18** : 803-808, 1993.
- 6) 中沼安二 : 胆道の病理—胆道と膵臓の潜在的可塑性から観察—. *胆道* **24** : 73-81, 2010.
- 7) Zen Y, Harada K, Sato Y, et al. : IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis : do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* **28** : 1193-1203, 2004.
- 8) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. : Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* **22** : 21-30, 2012.
- 9) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. : Diagnosis of autoimmune pancreatitis : the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4** : 1010-1016 ; quiz 934, 2006.
- 10) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. : Immunoglobulin G4-associated cholangitis : clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* **134** : 706-715, 2008.
- 11) 浜野英明 : IgG4 関連硬化性胆管炎. IgG4 関連疾患への誘い. 谷内江昭宏 編. 前田書店, 57-62, 2010.
- 12) Robinson DS, Larché M, Durham SR : Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* **114** : 1389-1397, 2004.
- 13) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. : Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* **45** : 1538-1546, 2007.
- 14) Harada K, Shimoda S, Kimura Y, et al. : Significance of IgG4-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma : Molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue. *Hepatology* 2012(in press).

* * *

原発性硬化性胆管炎とIgG4関連硬化性胆管炎 の病態と線維化の異同

原田 憲一* 中沼 安二*

索引用語：原発性硬化性胆管炎，IgG4関連硬化性胆管炎，線維化，IgG4，筋線維芽細胞

1 はじめに

硬化性胆管炎は胆管に硬化性変化を起こす疾患の総称で，元来原発性(原発性硬化性胆管炎，PSC)と続発性(2次性)に大別されていたが，近年IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)の疾患概念の確立および疾患の認識が進み，IgG4-SCはPSCと並ぶ独立した疾患として取り扱われるようになった。両疾患とも線維化による狭窄を伴う胆管炎で，胆管癌との鑑別を要する疾患であるが，治療方針のみならず，線維化を中心とした両者の相違がある。

本稿では，両疾患を概説した後，線維化に関する相違および機序について論述する。

2 PSC

1. 概念

PSCは肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の慢性炎症性疾患であり，潰瘍性大腸炎を代表とする慢性炎症性腸疾患を合併する

のが特徴であり，欧米ではPSCの62～100%に合併するとされているが，日本では37% (2004年)と低率である¹⁾。また，わが国のPSCは20歳台と60歳台にピークを示す二峰性分布を示し¹⁾，特に若年者では欧米のPSCに類似して抗核抗体陽性率および潰瘍性大腸炎の合併率が高い²⁾。PSCの基本的病態は，肝門部大型胆管～肝外胆管レベルの胆管炎と胆管周囲の線維化，それに引き続いて起こる胆管閉塞である。しかし，このような胆管の変化は，胆管系外科手術や胆道結石に起因する2次性硬化性胆管炎でもみられ，特に原因不明の症例や炎症性腸疾患に合併する症例をPSCと呼んでいる。近年，画像診断学および血清診断学の進歩に伴い，PSCの特徴を兼ね備えた典型例の診断は比較的容易となってきたが，同時にIgG4-SCをはじめ，周辺疾患あるいは類似疾患も多くなってきた。PSCの診断には依然として除外診断が重要であり，臨床情報，胆道造影，病理組織学的所見をあわ

Kenichi HARADA *et al* : Pathological features of fibrosis in primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis

*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]

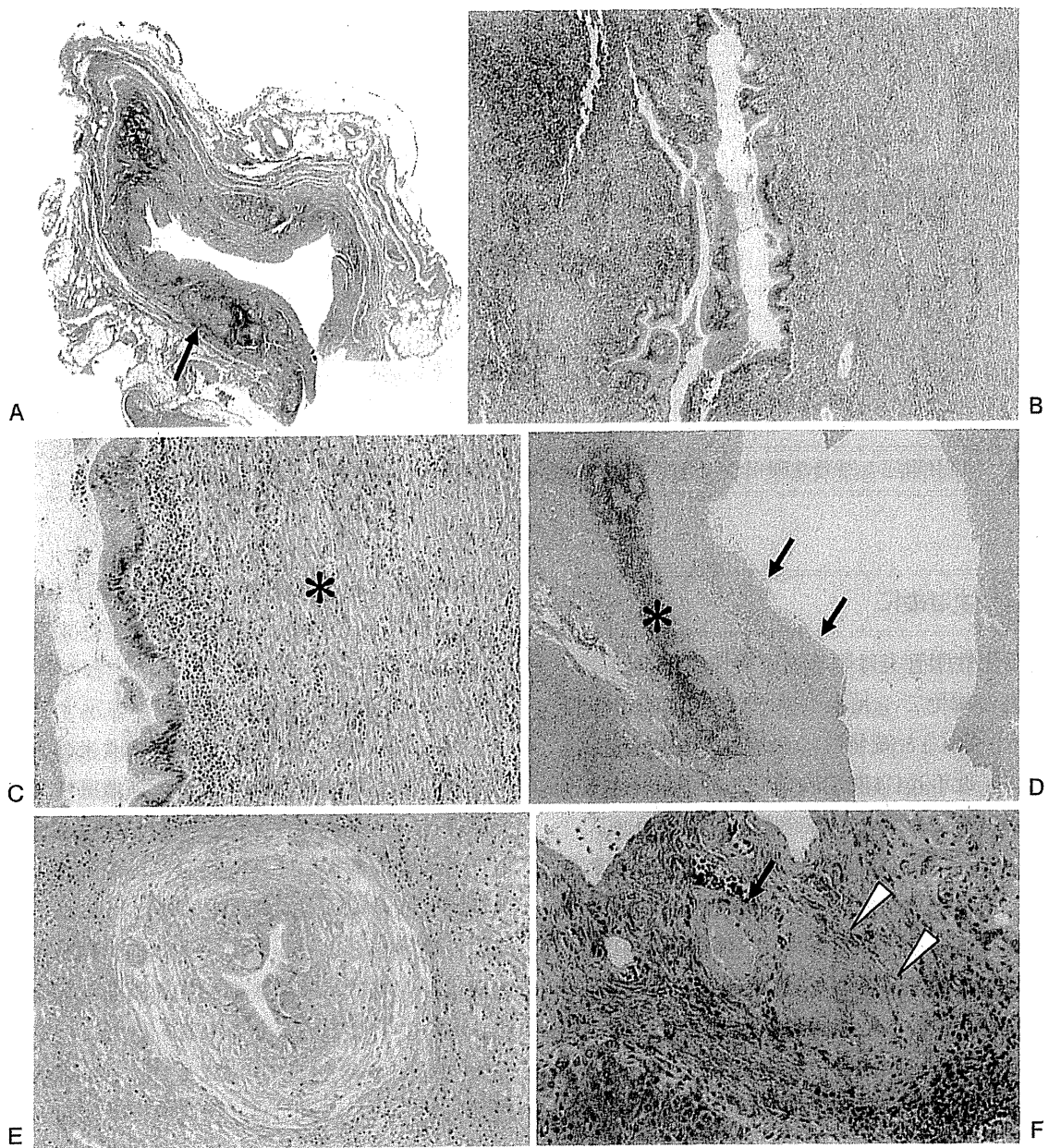


図1 原発性硬化性胆管炎

- A：肝外胆管のセミマクロ写真。胆管壁の線維化と肥厚および付属腺周囲(矢印)に炎症像を認める。
 B：胆管上皮が保たれた領域の胆管粘膜で、上皮直下に炎症、その外に線維の層を認める。
 C：Bの強拡大。線維化は一定の方向性(図では上下、*)を示す。
 D：粘膜はびらんとなり、一部に肉芽組織の付着を認め(矢印)、その外周にリンパ球浸潤、リンパ濾胞形成を伴う線維の層を認める(*)。
 E：隔壁胆管レベルの浮腫状かつ同心円状線維化(タマネギ状線維化)。
 F：動脈(矢印)に伴走する胆管が線維性芯と呼ばれる瘢痕様線維化巣に置き換わっている(矢頭)。

せた総合的な診断が要求される。

2. 病理所見

肝内の隔壁胆管～肝門部大型胆管および肝外胆道系には固有の胆管壁を有し、さらに肝門部大型胆管～肝外胆管には胆管周囲付属腺も分布し、種々の疾患において胆管周囲付属腺の多彩な所見を呈する。PSCの肝内大型胆管～肝外胆管では、胆管壁内の上皮直下の結合織に線維増生と浮腫状変化を伴いつつ慢性非特異的炎症細胞浸潤がみられ、このため胆管壁が硬化する(図1A～C)。後述するIgG4-SCにみられるような花むしろ状線維化とは異なり、PSCの胆管硬化は一定の方向性を示す膠原線維の増生からなり、隔壁胆管レベルの胆管壁では同心円状のタマネギ状線維化としてみられる(図1E)。さらに胆管の線維化が進行すると胆管内腔の狭小化、閉塞をきたしfibrous-obliterative cholangitisとも呼ばれる³⁾。浸潤する炎症細胞はリンパ球が主体であるが、種々の程度に形質細胞、好中球、肥満細胞もみられ、さらに好酸球浸潤が目立つ症例もある。また、炎症細胞の分布は胆管内腔側で強く、胆管上皮は種々の程度に萎縮およびびらんにより上皮は剥離する(図1D)。胆管の潰瘍形成部では、周囲に胆汁の漏れ、膿瘍形成、さらには胆汁色素を貪食した多数の泡沫細胞の浸潤を伴う黄色肉芽腫性炎症を伴うこともある。胆管壁には線維化がみられるが、病期進行例では、胆管拡張部にしばしば胆泥や二次的な結石形成(ピリルビンカルシウム石)がみられる。このような大型胆管レベル病変の分布は不連続に起こり、胆道造影の特徴的所見である念珠状パターン(beaded appearance)に反映される。また、胆管付属腺にも増殖性変化、リンパ球や形質細胞の浸潤、線維化と破壊像を認めることから、胆管付属腺もPSCの標的器官であると考え

られている。

胆管周囲の同心円状のタマネギ状線維化は壁構造を有する隔壁胆管レベルに加えて、壁構造を欠く小葉間胆管レベルにもみられるが、IgG4-SCを含めた大型胆管～肝外胆管の障害や病変に随伴して2次的に出現する所見でもあり、肝針生検でみられるような末梢小型胆管に出現するタマネギ状線維化はPSCとIgG4-SCの両者を鑑別する特徴的な所見ではない⁴⁾。また胆管周囲線維化の進展により胆管閉塞および胆管消失をきたし、線維性芯と呼ばれる癭痕様線維化巣となる(図1F)。線維性芯に類似した胆管消失像は、胆道閉鎖症の肝外胆管の閉塞部(線維性索状物)でみられるが⁵⁾、原発性胆汁性肝硬変などのその他の胆道系疾患では稀であり、PSCの組織学的診断価値の高い所見である。なお、IgG4-SCでは胆管周囲の線維化を認めるが、線維性芯を残しつつ胆管消失をきたす症例は経験しておらず、文献的にも報告はない。

3 IgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

1. 概念

2001年、信州大学の浜野先生らによる報告⁶⁾を機に、自己免疫性膵炎を含めたIgG4関連疾患の病態が注目され、現在まで全身臓器におけるIgG4陽性細胞浸潤を伴う病態が報告されている。IgG4関連疾患の発生する臓器として、下垂体、甲状腺、涙腺、唾液腺、肺、乳腺、胃、肝、胆道、膵、腎、前立腺、精囊腺、後腹膜、大動脈、リンパ節が報告されており、いずれの臓器に発生したIgG4関連疾患でも、血中IgG4値の高値(通常135 mg/dl以上)、障害臓器での高度のIgG4陽性形質細胞浸潤、ステロイド治療が著効といった共通の特徴を示し、それに加えて臓器特異的な組

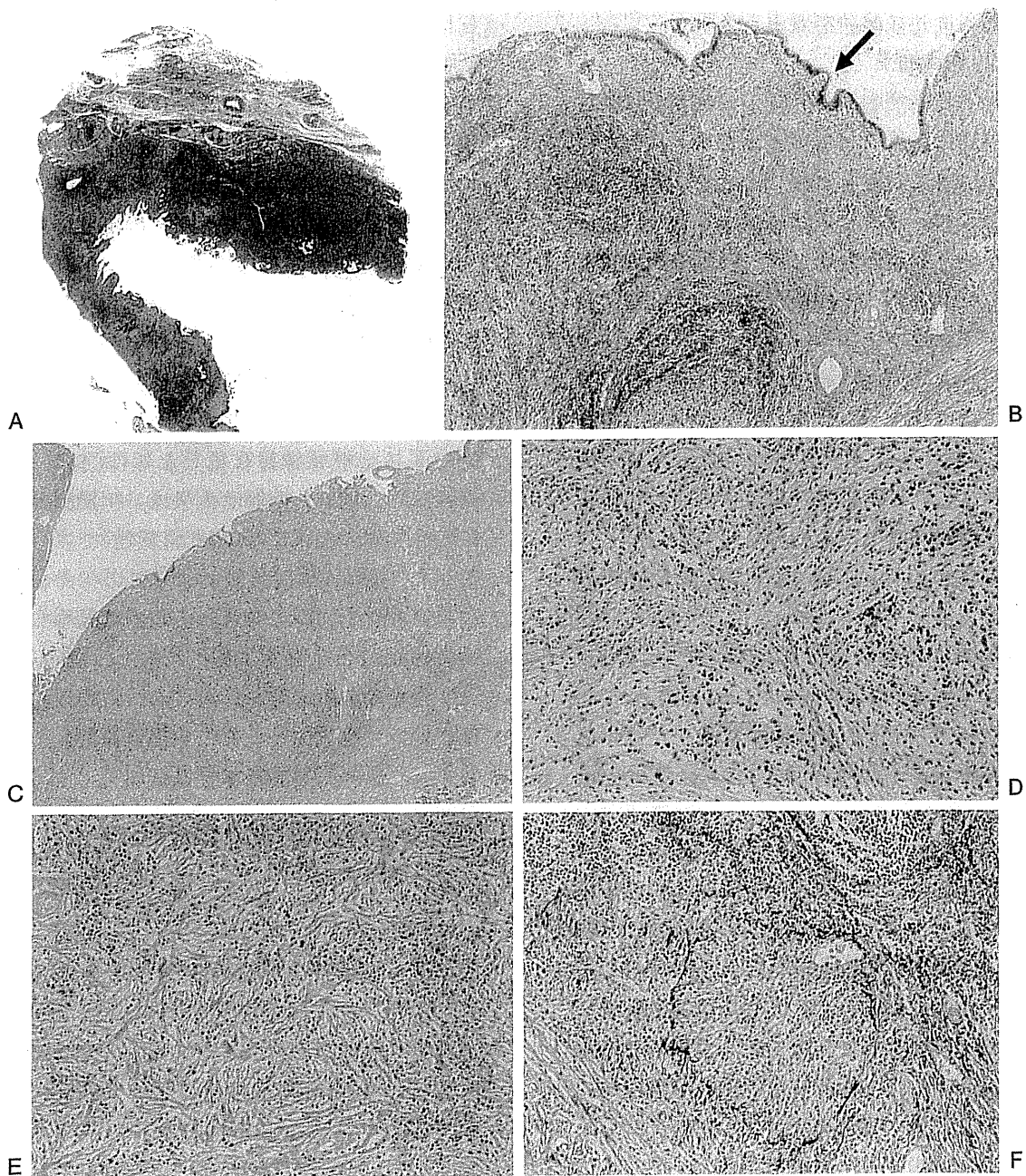


図2 IgG4関連硬化性胆管炎

- A: セミマクロ写真. 胆管壁の肥厚を認める.
 B: 胆管被覆上皮(矢印)は良く保たれており, 胆管壁中層から深層に炎症細胞浸潤が目立つ, 一部リンパ濾胞形成も認める.
 C: 胆管壁全層性の炎症細胞と線維化を認め, 壁肥厚を認める.
 D: 花むしろ状線維化. 炎症細胞浸潤が目立ち, 線維化は軽度であるが, 線維の走行に一定の方向性はない.
 E: Dに比べ炎症は軽減し, 花むしろ状線維化がより明瞭になっている.
 F: 閉塞性静脈炎. 弾性線維染色で, 線維性に閉塞した静脈を確認できる.

織所見もみられる。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、肝内・肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の硬化と狭窄を認める。しかし、単独で発症する症例は稀で、多くはIgG4関連の1型自己免疫性膵炎を合併し、特に膵内胆管に病変を認める症例が多く、高齢男性に好発する。

2. 病理所見

IgG4-SCでは胆管壁全層性のびまん性炎症と胆管壁の全周性肥厚(図2A～C)を特徴とし、肝外胆管の胆管周囲結合組織および肝門部間質にも同様な炎症性硬化性病変が出現する。また、病期が進展すると肉眼的にも確認できるほどの胆管の高度狭窄をきたし、臨床的に黄疸などの症状を呈するようになる。また、肝門部における胆管を中心とした炎症が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。1型自己免疫性膵炎に特徴的な渦巻様線維化(*swirling fibrosis*)や花むしろ様線維化(*storiform fibrosis*)が、線維化が高度なIgG4-SCでも認めるようになる(図2D, E)。花むしろ状線維化は、線維の走行がさまざまな方向に向かい、時には渦巻き状を呈する特徴的な像であり、通常の慢性炎症に起因する線維化巣とは異なり、炎症細胞浸潤が豊富にみられる。花むしろ状線維化には細胞成分の豊富な病変から膠原線維が主体の病変まで一連の変化があり、1つの症例の中にもこれらのいろいろな時期の病変が混在して認められる(図2D, E)。1型自己免疫性膵炎では、線維化のパターンを富細胞型、移行型、線維型と時間の経過とともに分類し、診断的意義の高いのは富細胞型や移行型であるが、富細胞性は線維化として認識できない病変もあり、逆に膠原線維が主体となった線維型は花むしろ状線維化と認識しにくい⁷⁾。

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、またリンパ濾胞形成やしばしば好酸球浸潤が目立つ症例もあるが、PSCとは異なり好中球は認めない点がIgG4-SCの大きな特徴である。また、炎症の主座は粘膜面よりは胆管壁結合組織にあり、胆管上皮にはびらん性変化や、上皮の退行性変化、再生像はみられず、胆管被覆上皮は剥離せずに比較的保たれていることが多く、PSCと大きく異なる点である(図2B)。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炎症性障害が目立つが、このような所見はPSCでも出現する。閉塞性静脈炎(*obliterative phlebitis*)と呼ばれる炎症細胞浸潤と線維化により静脈が閉塞する像も特徴である(図2F)。また胆管周囲結合組織内の神経束に沿った炎症細胞浸潤もみられ、IgG4陽性形質細胞は粘膜のみならず、線維化領域や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。このような所見は、臨床的に指摘される狭窄部位だけでなく、胆嚢を含めた他の胆管部にも同様な炎症がみられることがある。

IgG4関連疾患の包括的な診断基準および臓器毎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⁾。これに加え、現在、IgG4-SCの診断基準が策定されており、胆管組織標本(病理項目)では、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。

4 胆道系疾患における線維化の機序

ウイルス性慢性肝炎や脂肪性肝炎などの肝炎性疾患にみられる線維化は、門脈域周囲または中心静脈周囲から発生する線維化が主体であり、Disse腔に局在する肝星細胞 (hepatic stellate cell, 伊東細胞, fat-storing cell)が肝障害時における膠原線維産生細胞として肝線維化の中心的な役割を担う。活性化した肝星細胞は、 α -SMAやデスミンの表現型を発現させ、細胞外基質産生の筋線維芽細胞(myofibroblast)へと形質転換し、傷害肝細胞に対する癒着化治癒過程の重要な役割を果たす^{9~11)}。このように肝星細胞に関連した肝線維化機序はよく知られており、PSCやIgG4-SCの胆道系疾患でも肝末梢の門脈域における線維化には、肝星細胞由来筋線維芽細胞の関与が想定される。しかし、胆道系疾患での線維化は肝星細胞とは異なった起源由来の筋線維芽細胞、すなわち胆管周囲の線維芽細胞(portal fibroblast, periductal portal mesenchyma cells)由来の筋線維芽細胞の存在が想定され^{9, 12~15)}、PSCやIgG4-SCのような肝門部胆管~肝外胆管レベルの胆管周囲線維化には胆管周囲に存在する筋線維芽細胞の関与が重要と推測される。肝実質とは隔離された肝門部大型胆管や肝外胆管では肝星細胞の直接的関与は物理的に乏しいと推測されるが、PSCやIgG4-SCにみられる特徴的な線維化のパターンを筋線維芽細胞による線維化機序の相違にて説明しうる説はいまだ報告されていない。

IgG4-SCにおけるIgG4陽性形質細胞の分化誘導に、IL-4, IL-10が含まれるTh2型サイトカイン環境およびIL-10, TGF- β 産生

制御性T細胞(Treg細胞)がPSCや原発性胆汁性肝硬変に較べて亢進/増加しており、なんからの原因によるサイトカイン環境の偏位およびTreg細胞の動員がIgG4-SCにおけるIgG4反応の誘導に関与している¹⁶⁾。また、Treg細胞からのTGF- β はfibrogenic cytokineの代表であり、TGF- β による線維化促進がIgG4-SCの線維化に関与しているとも推測される。さらに胆管細胞もTGF- β 1を産生し、さらにはconnective tissue growth factor (CTGF), platelet-derived growth factor (PDGF)などのその他のfibrogenic cytokineも産生し、胆管細胞自身が胆管周囲の線維化に直接関与する可能性もある¹⁷⁾。特にPSCでは門脈菌血症、胆道感染等が指摘されており、病的な腸管粘膜から菌体成分(細菌毒素を含む)が異常に吸収され、経門脈的に肝に流入すると考えられる。胆管は細胞膜結合型受容体であるToll様受容体(TLR)を有しており^{18, 19)}、菌体成分に対する自然免疫応答によりfibrogenic cytokine産生の原因になっている可能性もあり、今後、明らかにすべき課題と思われる。その他、胆管細胞のEpithelial-Mesenchymal Transition (EMT)現象も胆管周囲線維化の重要な機序のひとつであり、特に胆道閉鎖症では胆管細胞のEMTが硬化性病変および胆管閉塞の機序として想定されているが¹⁷⁾、PSCやIgG4-SCでの検討はなされていない。

5 おわりに

本稿では、硬化性胆管炎の双壁であるPSCとIgG4-SCの病態について概説し、さらに線維化についての異同および想定される線維化発生機序について述べた。IgG4-SCの線維化は特徴的であり、現在提唱されているIgG-SCの診断基準にも病理学的な重要項目とし

てあげられている。しかし、この線維化のパターンは自己免疫性膵炎ではほぼ全症例にみられるが、IgG4-SCでは明瞭な同線維化は線維化が高度な例や偽腫瘍を形成する例に限られている。また、このような線維化のパターンはIgG4-SCとPSCとの異同を特徴付ける所見ではあるが、胆道生検で採取される胆管粘膜表層の検体にはまず確認できない病変であり、現在のところ胆道生検による鑑別に有用な所見とは考えにくい。IgG4-SCとPSCの線維化機序についてはいまだ不明であるが、両疾患での組織学的相違は明らかであり、線維化機構の解明さらには治療への応用に向けてのさらなる研究の必要性があるものと思われる。

文 献

- 1) 滝川 一：PSCの全国調査（診断基準を含めて）。肝胆膵 49：193-198, 2004
- 2) Takikawa H：Recent status of primary sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6：352-355, 1999
- 3) Nakanuma Y, Harada K, Katayanagi K et al：Definition and pathology of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6：333-342, 1999
- 4) Deshpande V, Sainani NI, Chung RT et al：IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol* 22：1287-1295, 2009
- 5) Harada K, Sato Y, Itatsu K et al：Innate immune response to double-stranded RNA in biliary epithelial cells is associated with the pathogenesis of biliary atresia. *Hepatology* 46：1146-1154, 2007
- 6) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al：High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344：732-738, 2001
- 7) 能登原憲司：IgG4関連疾患の病理診断—1型自己免疫性膵炎における線維化病変の特徴—。最新医学 67：85-90, 2012
- 8) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al：Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 22：21-30, 2012
- 9) Beaussier M, Wendum D, Schiffer E et al：Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries. *Lab Invest* 87：292-303, 2007
- 10) Gressner AM：Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis. *Kidney Int Suppl* 54：S39-45, 1996
- 11) 円山英昭, 林 芳弘, 金 玉蘭, 他：肝線維化における筋線維芽細胞：その由来と機能。病理と臨床 21：356-365, 2003
- 12) Ikegami T, Zhang Y, Matsuzaki Y：Liver fibrosis: possible involvement of EMT. *Cells Tissues Organs* 185：213-221, 2007
- 13) Knittel T, Kobold D, Saile B et al：Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenic potential. *Gastroenterology* 117：1205-1221, 1999
- 14) Knittel T, Kobold D, Piscaglia F et al：Localization of liver myofibroblasts and hepatic stellate cells in normal and diseased rat livers: distinct roles of (myo-) fibroblast subpopulations in hepatic tissue repair. *Histochem Cell Biol* 112：387-401, 1999
- 15) Kinnman N, Housset C：Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis. *Front Biosci* 7：d496-503, 2002
- 16) Zen Y, Fujii T, Harada K et al：Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 45：1538-1546, 2007
- 17) Harada K, Sato Y, Ikeda H et al：Epithelial-mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia. *J Pathol* 217：654-664, 2009
- 18) Harada K, Ohira S, Isse K et al：Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells. *Lab Invest* 83：1657-1667, 2003
- 19) 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* 59:184-90, 2006

● 自己免疫性肝胆道疾患における最近の知見

自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変・ 硬化性胆管炎 (IgG4 関連硬化性胆管炎を含む) の 病理診断における最新の知見

中 沼 安 二** 原 田 憲 一*

要 旨

代表的な自己免疫性肝胆道疾患として、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) あるいは IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) がある。AIH では、国際診断基準での病理所見、急性肝炎様発症の病理所見が注目されている。PBC では新しい病期・活動度分類が普及しつつある。IgG4-SC と PSC との鑑別が重要である。PBC と AIH、PSC と AIH のオーバーラップでの診断に、病理所見が重要である。

はじめに

最近、IgG4 関連疾患の登場に伴い、自己免疫性肝胆道疾患の理解・把握に進展があり、さらに IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) などの新しい概念が提唱されつつある。本稿では、肝胆道系の IgG4 関連疾患を含めた自己免疫性肝胆道疾患の病理診断に関する最近の知見を紹介する。

自己免疫性肝炎

(autoimmune hepatitis : AIH)

AIH は、肝細胞を標的とする臓器特異的な自己免疫疾患である。

1. AIH の病理所見と国際診断基準での病理所見

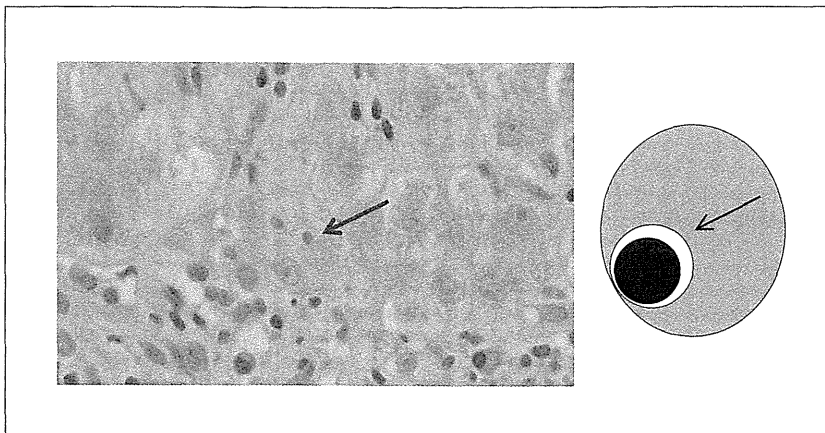
AIH 肝では持続的な壊死炎症反応が見られ、門脈域と肝実質の境界部である限界板での肝細胞の持続的な破壊と、リンパ球、形質細胞の浸潤を特徴とするインターフェイス肝炎、肝細胞の壊死・脱落が目立つ。拡大した門脈域にはリンパ球、形質細胞浸潤が見られ、線維性隔壁が形成され、さらに肝小葉内での多発性の巣状壊死や類洞内リンパ球浸潤などの壊死炎症性変化を認める。

* 金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学
准教授

** 同 教授

キーワード：原発性硬化性胆管炎，
原発性胆汁性肝硬変，自己免疫性肝炎，
IgG4 関連硬化性胆管炎，
IgG4 関連疾患

図1 リンパ球と標的細胞との免疫学的な結合様式



左は自己免疫性肝炎の組織で、矢印は emperipolesis. 右は模式図で、矢印は肝細胞内に入り込んだリンパ球を示す。

AIH の病理診断の基本は除外診断であり、特に肝炎ウイルス、薬物などによる肝障害を除外することが必要であるが、組織学的相違は相対的と考えられている。現在、国際的な診断基準として国際 AIH グループからの 1999 年改訂版と 2008 年の簡易版¹⁾²⁾ が汎用されている。簡易版は、典型例の迅速な診断と治療介入を目的に作成された基準である。簡易型 AIH 診断基準の病理項目として、emperipolesis が挙げられている (図 1)。emperipolesis は免疫担当細胞 (リンパ球) と標的細胞 (肝細胞) との免疫学的な接触形式で、肝細胞ロゼットとともに肝炎性変化の強い AIH で観察される²⁾。しかし、活動性の高い他の病因の慢性肝炎でも出現する。HE 染色では細胞内外の区別、アポトーシス細胞との区別が困難な場合が多く、emperipolesis の有無で簡易型診断基準スコアに大きく影響するため、病理医にとっては荷の重い所見である。

2. 急性発症 AIH の病理

我が国では、急性発症を示し、AIH と診断される症例が AIH 全体の 70% とされている。これら症例の多くは、先行する慢性肝

炎の急性増悪である³⁾。しかし、病理学的に積極的に慢性肝障害の先行を示唆する病変のない、急性肝炎様の病理像や高度の肝細胞壊死を呈する例も存在し、これらの急性肝炎様 AIH では血清ビリルビン高値、トランスアミナーゼが特に高値で、逆に血清 IgG や γ グロブリンが低値な症例が多く、自己抗体が陰性、低力価の症例もあり、上述の国際診断基準では診断できない症例が含まれる。

急性肝炎様 AIH の病理像には、以下の 2 種類がある。

1) 小葉中心性带状壊死

急性で高度の肝細胞壊死、特に小葉中心性の带状壊死 (zone 3 necrosis, centrozonal necrosis : CZN) が特徴である。門脈域には線維化や線維性隔壁形成などの慢性肝炎像が見られない。また、肝小葉内での形質細胞浸潤および門脈域炎も、他の成因の急性肝炎に比べて高度とする報告がある³⁾が、門脈域の変化の乏しい症例もある⁴⁾。経過観察により慢性肝炎に進展することによって AIH と診断されるが、1 回のシューブのみの症例や、治療により再発のない症例では診断に苦慮する。

2) 癒合性, 亜広汎性, 広汎性肝壊死

先行する慢性肝疾患の存在を否定することが必要であり, また肝壊死の原因が不明の症例である⁵⁾. 上述の CZN 例の壊死が高度化した可能性が高い.

3. 病理診断におけるその他の所見

1) オーバーラップ症候群

PBC と PSC の少数例では, AIH 様の臨床像, 病理像を同時に呈することが知られており, AIH-PBC, AIH-PSC オーバーラップ症候群と呼称されている. 国際 AIH グループからの発表では, これらのオーバーラップ症候群は, PBC あるいは PSC で AIH 様変化 (肝炎性変化) が目立つ症例と考えるほうが妥当との見解が示されている⁶⁾. これらのオーバーラップ症候群は, ステロイド治療, 免疫抑制薬に良好な反応を示すことが知られており, 治療医学上, これら症例を一般的な PBC あるいは PSC から抽出するクライテリアが重要である⁶⁾.

2) IgG4 関連 AIH (IgG4-related or associated AIH)

梅村らは, I 型の AIH の中で血清 IgG4 値 (135mg/dl 以上) が高値であり, 高度のインターフェイス肝炎, 肝細胞の壊死が高度であり, 高度の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う例が約 3% 存在したと報告している⁷⁾. 診断時に画像で胆道や脾に病変がなく, いわゆる IgG4-SC や自己免疫性膵炎 (AIP) に伴う肝障害 (IgG4-related hepatopathy)⁸⁾とは異なる. これらの症例は, ステロイド治療が奏効を示し, IgG4 関連 AIH と呼ばれ, IgG4 関連疾患の 1 つではないかとしている. なお, 従来報告されていた 1 例では, 数年の経過観察で IgG4-SC の存在が明らかになっている. また, Chung らは 26 例の AIH の肝組織を免疫染色で検討し, 9 例で IgG4 陽性形質細胞の浸潤 (高倍率で 5 個以上) が

見られ, これらの症例は IgG4 形質細胞陰性例に比してステロイド治療著効例が多いとしている⁹⁾. 現在の診断基準では, これら IgG4 関連 AIH は古典的 AIH として診断される. これらの症例を AIH の新しい亜型とするか, 古典的 AIH に含めるか, 今後の検討が必要である.

3) 薬物性肝障害との鑑別

AIH と薬物性肝障害では病理所見が重複して見られることがあり, 鑑別に苦慮する. インターフェイス肝炎, 肝細胞巣状壊死, 門脈域の炎症は薬剤性より AIH で高度で, 特に門脈域や小葉内での形質細胞浸潤, 線維化, ロゼット形成, emperipolesis (図 1) は AIH を示唆する所見であり, 肝小葉内や門脈域での好中球や好酸球の存在, 肝細胞毛細胆管内の胆汁栓はむしろ薬剤性肝障害を示唆する. 臨床情報, 病理所見を総合し, 鑑別を進める必要がある¹⁰⁾.

原発性胆汁性肝硬変

(primary biliary cirrhosis : PBC)

PBC は, 肝内小型胆管 (特に小葉間胆管) を標的とする自己免疫性肝疾患であり, 胆管病変は慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) と呼ばれ, 高度のリンパ球, 形質細胞浸潤を伴い, 肉芽腫性病変も見られる¹¹⁾. 病初期では胆管・門脈域の病変が主であるが, 病期の進展とともに小葉間胆管のほとんどが破壊され, これに関連して慢性胆汁うっ滞が進行性に出現し, 肝実質の障害や脱落, 肝線維化が進行し, 肝硬変へ進展する. さらに, 肝実質や限界板領域で軽度肝炎性変化が見られ (一部の例では目立つ), 高度の場合は自己免疫性変化の 1 つと考えられている.

1. PBC の新しい病期・活動度分類

1) 病期分類 (staging)

PBC の病期分類である Scheuer 分類と

Ludwig 分類では、線維化、非定型的細胆管増生などの単一組織所見を分類の指標としており、サンプリングエラーが常に問題となってきた。この問題を回避するために、複数の組織所見を用いて PBC の病期を総合的に評価するのが新分類である¹¹⁾¹²⁾。PBC 肝で疾患の進行とともに増強する組織所見のうち、胆管消失、胆汁うっ滞と肝線維化の3因子を抽出し、これら3つの病変をスコア化し、合計点で PBC の進行度を評価する組織学的分類を提唱する。胆管消失と肝線維化の2因子による評価法も提案されている。その方法は、肝線維化、銅沈着と胆管消失の程度をおおのスコア0~3に評価し、3つの組織所見のスコアの合計点をもとにステージ1、ステージ2、ステージ3、ステージ4の病期に分類する¹²⁾。

2) 活動度分類 (grading)

慢性胆管炎 (CA) および肝炎 (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 の活動度分類とした。CA に関しては、明瞭な慢性胆管炎であるが CNSDC とまでは言えない胆管炎と PBC に特徴的な CNSDC の所見の有無と程度をもとに評価し、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。CA と HA の個々の活動度評価は、PBC の病態の把握、治療効果や予後予測に有用である¹²⁾。

AIH-PBC オーバーラップ症候群：PBC 症例の7~20%が同時性 PBC-AIH オーバーラップ症候群に相当するとされており、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。最近、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班より、「オーバーラップ症候群に対するス

テロイド投与のための診断指針」が提唱された¹³⁾。これは、PBC 側は厚生労働省の診断基準を満たすものとし、AIH 側は簡易版国際 AIH 診断基準を一部変更した内容となっている。すなわち、肝組織像の項目¹³⁾ に関しては現在提唱されている PBC 活動度分類の肝炎スコア HA を用いて、HA0~1 を0ポイント、HA2 を1ポイント、HA3 を2ポイントとして計算するものであり、簡易版国際 AIH 診断基準の原案に含まれている懸案事項の emperipolesis も検索する必要がない。

2. 病理診断におけるその他の新知見

PBC では、IgM 陽性の形質細胞が多く認められ、針生検での診断に役立つとされている¹⁴⁾¹⁵⁾。Moreira らは、IgG 陽性形質細胞浸潤は AIH や PSC、また慢性 C 型肝炎で高率であったが、PBC では有意な IgM 陽性形質細胞の浸潤が 93% の症例に認められ、PBC と AIH、PSC その他の疾患との鑑別が可能としている。また、抗原提示細胞である樹状細胞の意義と診断価値に関して、CD1a を用いた免疫染色でこれら細胞の局在と密度を検討した結果、PBC では他の疾患に比べてこれらの細胞が胆管上皮内や門脈域に高率に検出され、PBC の病態に関連しているのみならず、PBC の診断に役立ったとする報告がある¹⁶⁾。胆管上皮層内での CD1a 陽性細胞は PBC の 58% の症例に見られ、PBC の生検診断に有用であった。

硬化性胆管炎 (sclerosing cholangitis)

硬化性胆管炎は、肝内外胆管の胆管壁およびその周囲の高度の線維化と非特異的な慢性炎症を特徴とする病態である。硬化性胆管炎は多くの病因で発生することが知られており、この中で PSC と IgG4-SC での自己免疫の関与が指摘されている。

1. 原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC)

炎症性腸疾患を合併する例が少なくなく、若年から成人男性に好発する。我が国では高齢者にも発症のピークがある。胆管被覆上皮はしばしば障害像を示し、潰瘍形成も見られる。炎症性細胞浸潤（主にリンパ球）が見られ、潰瘍形成部では好中球浸潤や泡沫細胞の集簇をみる。肝内小型胆管では玉ねぎ状の胆管周囲線維化が見られ、さらに胆管の消失や消失後の線維性芯が特徴的である。胆汁うっ滞が進行し、胆汁性肝線維症、胆汁性肝硬変へと進展する¹⁰⁾。

PSC でも AIH 像の合併があり、AIH-PSC オーバーラップ症候群と呼ばれ、特に小児の PSC において肝炎像が目立つ。PSC の生体肝移植後に、しばしば PSC の再発することが我が国でも経験で明らかになっており、特に再発 PSC は急激な進行を来すことが報告されている。これらの症例では AIH 類似の像が目立ち、急速な進展に関連する¹⁷⁾。

2. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis : IgG4-SC)

AIP でしばしば胆管系に硬化性病変が見られ、70～80% 前後の症例で画像的に胆管壁の肥厚、胆管の狭窄、拡張などが見られる¹⁸⁾。肝外胆管（特に膵内胆管）に病変が見られる症例が多いが、肝門部胆管に認められる例もある¹⁹⁾。

肝外病変は胆管壁全層性に肥厚が見られ、組織学的には胆管壁全層性に高度で密なリンパ球、形質細胞浸潤を伴う。高度線維化を伴うが緻密ではない。これらの病変は周囲結合組織へ波及する。閉塞性静脈炎の像が多くの症例で見られる。なお、胆管被覆上皮そのものは比較的保たれている。胆管周囲付属腺にも高度の炎症性・硬化性変化が及んでいる。

免疫染色で、IgG4 陽性形質細胞が病変部

に高度浸潤している。高倍率 (HPF) で 10 個、40 個、あるいは 50 個以上あれば、本疾患が強く疑われる¹⁹⁾。他の免疫グロブリン陽性の形質細胞に比して、その比率が著しく上昇する。IgG4/IgG が 40% 以上あるいは 50% 以上が診断基準として用いられている。AIP と類似の像を呈し、同質の病態の関与が示唆される。

末梢の肝組織にも種々の病変が見られ、IgG4-related hepatopathy と呼ばれる。胆管炎の波及、胆管周囲の線維化、IgG4 陽性形質細胞の浸潤、小葉炎やインターフェイス肝炎も見られる⁸⁾。

1) IgG4-SC と炎症性偽腫瘍 (inflammatory pseudotumor)

IgG4-SC では、胆管炎に連続して炎症性偽腫瘍を認めることは少なくなく、肝外胆管にも炎症性偽腫瘍をみることがある。IgG4-SC では、炎症像が強く、膨張性で塊状となり、結果として腫瘤形成を呈する例がある²⁰⁾²¹⁾。組織像はリンパ球形質細胞型の炎症性偽腫瘍であり、線維組織球型などの他の型の炎症性偽腫瘍との鑑別が必要である。

2) IgG4-SC と PSC の鑑別

IgG4-SC と PSC の比較を表 1 に示す¹¹⁾。鑑別に有用である。その他、最近 Koyabu らは、肝と IgG4 陽性形質細胞に加え、制御性 T 細胞 (Treg) が IgG4-SC の肝組織に多く浸潤し、PSC との鑑別に有用であったと報告している²²⁾。

3) 胆管がん

AIP を合併した IgG4-SC は、AIP を基準とした鑑別法で対応できるが、膵病変を伴わない IgG4-SC は胆管がんとの鑑別が困難な場合が多い。IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う胆道がん症例があり、IgG4 関連疾患の目安である 10 個/HPF 以上の IgG4 陽性形質細胞浸潤は胆道がん症例の 37% に見られ、50 個/HPF 以上の高度な症例は 6% に出現する。

表1 原発性硬化性胆管炎とIgG4関連硬化性胆管炎の比較(文献¹³⁾より改変引用)

	原発性硬化性胆管炎	IgG4関連硬化性胆管炎
臨床		
年齢	小児, 成人	通常成人(80% > 50歳)
性	M/F 2/1	M/F 5/1
初発症状	皮膚掻痒感 無症状(血清学的肝機能異常)	閉塞性黄疸
合併疾患	炎症性腸疾患	自己免疫性膵炎 後腹膜線維症 慢性硬化性唾液腺炎
検査		
IgG4の上昇	9%(通常低力価)	>80%
抗核抗体(ANA)	10~30%	40%
抗好中球細胞質抗体(ANCA)	70~80%	まれ
HLA関連	B8; DR3, DR2, DRw52a	DR4, DQ4
組織		
門脈域(針生検)		
門脈域炎/インターフェイス肝炎	10~30%	30~50%
肝小葉炎	15%	50%
線維性閉塞性胆管炎	一般的	まれ
胆管周囲輪状線維化	一般的	まれ
胆管減少	一般的	まれ
毛細胆管性胆汁うっ滞	種々	50%
銅関連タンパク質沈着	>70%	25%
IgG4+形質細胞 (≥10個/HPF)	まれ	25%
大型胆管(摘出肝/外科材料)		
炎症の分布	管腔側	全壁性
胆管びらん	一般的	まれ
黄色肉芽腫性変化	一般的	まれ
炎症性偽腫瘍	まれ, 黄色肉芽腫性	一般的, リンパ形質細胞性
IgG4+形質細胞	少数; 部分的	多く, びまん性
好酸球	一般的	一般的
閉塞性静脈炎	ときどき, 部分的	一般的, 完全閉塞
ディスプラジア	ときどき	まれ

胆道がんに出現するIgG4陽性形質細胞は腫瘍部のみならず非腫瘍部にも見られ, 生検材料による診断には特に注意が必要である²³⁾.

おわりに

肝胆道の自己免疫疾患は, AIPなどの

IgG4関連疾患の出現と普及により, 新たな展開を見せている. しかし, IgG4関連疾患とは異なるAIH, PBC, またPSCが存在することが確認され, IgG4関連疾患との鑑別が注目され, 病理学的な鑑別が重要であることが明らかになりつつある.

文 献

- 1) Alvarez F, et al: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31 (5): 929-938, 1999.
- 2) Hennes EM, et al: International Autoimmune Hepatitis Group: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48 (1): 169-176, 2008.
- 3) Abe M, et al: Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5 (2): 255-258, 2007.
- 4) Zen Y, et al: Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? *Hum Pathol* 38 (11): 1669-1675, 2007.
- 5) Fujiwara K, et al: Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 43 (12): 951-958, 2008.
- 6) Boberg KM, et al: International Autoimmune Hepatitis Group: Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 54 (2): 374-385, 2011.
- 7) Umemura T, et al: Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 46 (Suppl 1): 48-55, 2011.
- 8) Umemura T, et al: Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 46 (2): 463-471, 2007.
- 9) Chung H, et al: Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 30 (2): 222-231, 2010.
- 10) Suzuki A, et al: The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 54 (3): 931-939, 2011.
- 11) Nakanuma Y, et al: Diseases of the bile ducts. *In: MacSween's Pathology of the Liver*, 6th ed (Burt A, et al, eds), p491-562. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2011.
- 12) Nakanuma Y, et al: Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 60 (3): 167-174, 2010.
- 13) Tanaka A, et al: Primary biliary cirrhosis-Autoimmune hepatitis overlap syndrome: A rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan. *Hepatol Res* 41 (9): 877-886, 2011.
- 14) Lee 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 (3): 430-437, 2010.
- 15) Moreira RK, et al: Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease. *World J Gastroenterol* 16 (4): 453-457, 2010.
- 16) Graham RP, et al: Evaluation of Langerhans cell infiltrate by CD1a immunostain in liver biopsy for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Am J Surg Pathol* 36 (5): 732-736, 2012.
- 17) Miyagawa-Hayashino A, et al: Frequent overlap of active hepatitis in recurrent primary sclerosing cholangitis after living-donor liver transplantation relates to its rapidly progressive course. *Hum Pathol* 42 (9): 1329-1336, 2011.
- 18) Ohara H, et al: Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*: 2012. [Epub ahead of print]
- 19) Stone JH, et al: IgG4-related disease. *N Engl J Med* 366 (6): 539-551, 2012.
- 20) Nakanuma Y, et al: Hepatic inflammatory pseudotumor associated with chronic cholangitis: report of three cases. *Hum Pathol* 25 (1): 86-91, 1994.
- 21) Zen Y, et al: Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to

- IgG4-related disease. *Mod Pathol* 20 (8): 884-894, 2007.
- 22) Koyabu M, et al: Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol* 45 (7): 732-741, 2010.
- 23) Harada K, et al: Significance of IgG4-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma: Molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue. *Hepatology*: 2012. [Epub ahead of print]
-

Recent Advances in Autoimmune Hepatobiliary Diseases: Recent Advances in Pathological Diagnosis of Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cirrhosis and Sclerosing Cholangitis Including IgG4-related Sclerosing Cholangitis

Yasuni Nakanuma, Kenichi Harada

Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine

今月のテーマ PBC 診療の最前線

UDCA 不応例の対策

田中 篤¹⁾

要旨: PBC に対する第 1 選択薬はウルソデオキシコール酸 (UDCA) であるが、常用量である 600 mg/日投与では効果不良と判断される症例が存在する。2012 年、筆者らが行ったアンケートによれば、本邦では治療開始後概ね 3~6 カ月で効果判定が行われ、UDCA の 900mg への増量、ないしベザフィブラート追加投与が選択されている。しかし UDCA の至適投与量は 13~15mg/kg であり、効果不良例では 900mg/日への増量を検討すべきである。ベザフィブラートの生化学的改善効果は高いが、今後 PBC に対する長期予後改善効果を検証する大規模臨床試験が必要である。

索引用語: ウルソデオキシコール酸, ベザフィブラート, 診療ガイドライン

はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; PBC) に対するウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid; UDCA) 投与によって、生化学的改善にとどまらず、組織学的改善、および生存期間の延長が得られることは、数々のハイレベルな臨床研究によって明らかにされており^{1)~3)}、アメリカおよびヨーロッパの PBC 診療ガイドライン (AASLD practice guidelines⁴⁾, EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases⁵⁾), および本邦から発表された PBC 診療ガイドライン (2012 年)⁶⁾ のいずれにおいても、PBC に対する第 1 選択薬として UDCA が推奨されている。

その一方で、PBC に対する薬物治療には、十分なエビデンスが得られていない“グレーゾーン”がいくつか存在する (Table 1)。実際のところ、UDCA のみでは十分な生化学的改善効果が得られない症例に遭遇することがまれならずあり、こ

うした症例において、UDCA の治療効果判定をいつどのようになすべきか、また効果不良と判定された場合次の治療をどうするか、という問題はまだ明確に解決されていない。

筆者らは 2012 年春、厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班・PBC 分科会の共同研究として、PBC に対する薬物治療の現状を把握するため、同研究班々員、および国立病院機構各施設の肝臓専門医 106 名を対象とし、Table 1 に記した問題点についてのアンケート調査を行った。本稿では、このような UDCA の治療効果が不十分な症例、UDCA 不応例をどのようにして定義し、どのような対策をとるべきかについ

Table 1. PBC の薬物治療における“グレーゾーン”

- ・どのような PBC 症例に対して UDCA 治療を開始するか
- ・UDCA の効果をいつ、どのような基準を用いて行うか
- ・UDCA の効果が不十分な場合、追加治療はどのように行うか

1) 帝京大学内科

Management of PBC cases failing to respond to UDCA
Atsushi TANAKA¹⁾

1) Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine
Corresponding author: 田中 篤 (a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp)

Table 2. PBCに対するUDCA治療の効果判定時期, およびその基準

	対象症例	治療開始後の判定時期	基準	エンドポイント
Barcelona criteria	全 PBC	1年後	ALP : 前値の 40% 以上 低下 or 正常化	死亡あるいは肝移植
Paris criteria	全 PBC	1年後	TB <1mg/dL, ALP ≤3 ULN, AST ≤2 ULN	死亡あるいは肝移植
Rotterdam criteria	進行 PBC*1	1年後	TB 正常化 and/or Alb 正常化	死亡あるいは肝移植
Ehime criteria	全 PBC	6カ月後	GGT 正常化 or 減少率 70% 以上	死亡あるいは肝移植
Paris II criteria	早期 PBC	1年後	TB ULN, ALP ≤1.5 ULN, AST ≤1.5 ULN	肝硬変への進展

*1 有意差がみられた対象群.

て, このアンケートの結果を基に本邦の現状を概観し, 合わせて文献的な考察をしながら筆者なりの提言を行いたい.

1 UDCA 不応例の定義～UDCA 治療効果をいつ, どのように判断するか?～

UDCA 不応例への対策を論ずる前に, まず「UDCA 不応」という事象の判断基準を明確に定義しておかなければならない.

UDCA 不応例とは, 「UDCA 投与が開始された PBC 症例において, そのままの治療では予後不良が予測され, 治療方針の変更が必要な症例」である, とひとまず定義できるだろう.

UDCA の初期投与量は欧米のガイドラインでは 13~15mg/kg/日とされている⁴⁾⁹⁾が, 本邦では PBC に対する UDCA の用量比較試験⁷⁾において, 600mg・900mg の効果が同等であったことから, 現在の標準投与量は 600mg/日となっている. 実はこの用量比較試験にはひとつ問題があり, これについては後述するが, ともあれ, われわれが行ったアンケートでも全体の 84% が投与開始量を 600mg/日としている. したがって, UDCA 不応例は, UDCA 600mg/日投与のままでは予後不良と予測される PBC 症例, とすることができる.

次の問題は, 予後不良という判断をいつ, どのように行うか, という点である. UDCA 治療の

効果判定時期, およびその基準については, 現在までヨーロッパから 4 報, 日本から 1 報の後ろ向き研究が発表されている. 以下, これらを詳しくみてみよう.

2009 年までに発表されたヨーロッパからの 3 報は, いずれもエンドポイントを「死亡あるいは肝移植」と設定し, UDCA の治療効果判定時期を治療開始後 1 年としている. この時点で生化学的パラメータにより UDCA 効果を判定するわけであるが, 判定に用いるパラメータとしては, ALP, AST, ビリルビン, アルブミンなどが用いられ, その用い方もさまざまである (Table 2). この 3 報のうち, スペイン・フランスからの報告は全 PBC 患者を対象とし, 治療開始 1 年の時点でそれぞれの基準を満たした症例は予後良好であったとしているが⁸⁾⁹⁾, オランダのグループからの報告は PBC 症例をその進行度によって 3 群に層別化し, アルブミンとビリルビンを用いる彼らの基準を用いた場合, 早期 PBC 例では予後良好・不良例を鑑別できなかったものの, 進行 PBC 例では予後判定が可能であったとしている¹⁰⁾. 一方, 本邦からは愛媛大学のグループが, やはりエンドポイントを「死亡あるいは肝移植」として UDCA 効果判定基準を提唱しており, ここでは GGT のみが用いられているが, 彼らの報告は治療開始後 6 カ月の時点で効果判定を行っている点

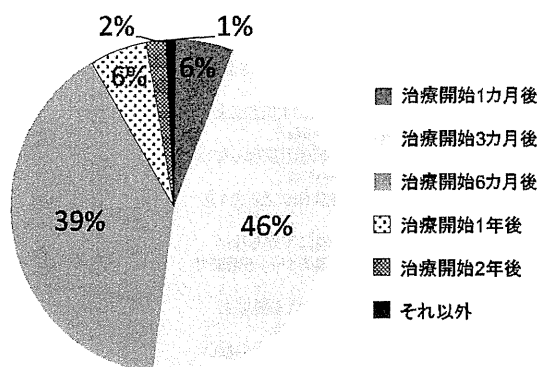


Figure 1. 肝臓専門医に対するアンケート「UDCAの効果判定するのはいつですか？ すなわち、UDCAの効果不十分な場合、いつ追加治療を考慮されますか？ 最も近い時期を選んでください。」に対する回答。

に特色がある¹¹⁾。さらに2011年には、2008年に全PBCを対象としてParis criteriaを発表したフランスのグループから、エンドポイントを「死亡あるいは肝移植」ではなく、「組織学的な肝硬変への進展あるいは肝硬変による合併症の出現」と設定し、それに基づいてUDCAの治療効果判定基準を決定するという、近年の無症候性PBC症例の増加を踏まえた報告が発表された¹²⁾。彼らによれば、LudwigステージI~IIのearly PBCに対してUDCA治療を行い、治療開始後1年後における「ALPかつASTの正常上限1.5倍以下」かつ「ビリルビン正常」という基準によって効果判定を行えば、予後良好・不良群がきれいに分かれることから、この基準がearly PBCにおけるUDCA治療の効果判定基準として有用であるという。

以上から、まずUDCA治療効果判定の時期としては、AASLDガイドライン⁴⁾でも“90% of the improvement usually occurs within 6-9 months.”と記載されているように、欧米では治療開始後1年後というのが一般的である。一方本邦の状況はというと、われわれが行ったアンケートでは、「治療開始3カ月後」、「同6カ月後」の回答がそれぞれ46%、39%であり(Figure 1)、欧米よりもかなり早い段階でUDCAの効果判定が行われている。愛媛大学からの報告もこのような本邦の状況

を意識して、ということでもあると思われる。これをどう考えるべきかについても後で論じたい。

また、治療効果判定の基準は、アルブミンとビリルビンのみを用いて進行したPBCを拾い上げようとしているRotterdam criteriaを除き、いずれもALPあるいはGGTを用い、さらにParis criteriaではASTを用いている。胆道系酵素であるALPないしGGTは必須、さらに肝逸脱酵素を加えるかどうかは対象群によって結果が異なる、というところが、欧米においても本邦においても大まかなコンセンサスであろう。われわれのアンケートではALP/GGT、AST/ALTをまとめ、基準をかなり細かく設定して選択肢を作成したが、最も多い回答は「正常上限値にかかわらず、ALP/GGTが治療前値と変わらない」(50名)であり、ALP/GGT、AST/ALTを基準としていたのはそれぞれ127名、70名であった(複数回答可としたため総数は106名を超えている)(Figure 2)。

II UDCA不応例への対策～UDCA増量か、ベザフィブラート追加か～

それでは、UDCA不応と判断した場合、治療方針はどのようにすべきか。考えられる対応は、UDCAを600mg/日から900mg/日へ増量するか、あるいはUDCAにベザフィブラート400mg/日を追加するか、のいずれかであろう。本邦の現状はというと、アンケートの結果をみる限り肝臓専門医の意見は大きく分かれている(Figure 3)。UDCA増量が57%、ベザフィブラート追加が41%である。

しかし、PBCに対するベザフィブラート治療について質の高いエビデンスは存在しない。2012年に発表されたコクランレビューでは、“This systematic review did not demonstrate any effect of bezafibrate versus no intervention on mortality, liver-related morbidity, adverse effects, and pruritus in patients with PBC.”と記載され¹³⁾、欧米のガイドラインでも、‘Fibrates are also being evaluated.’(AASLD)、‘bezafibrate improved some serum liver tests in limited groups of patients with an incomplete response to UDCA, and

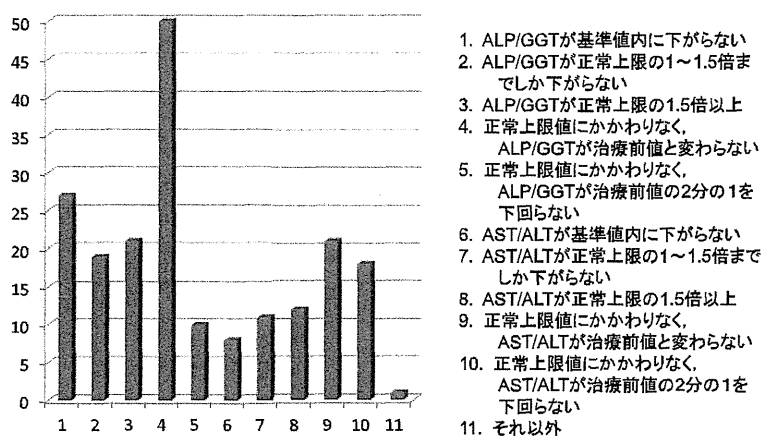


Figure 2. 同アンケート「どのような時に UDCA の効果が不十分と判断されますか? (複数回答可)」に対する回答.

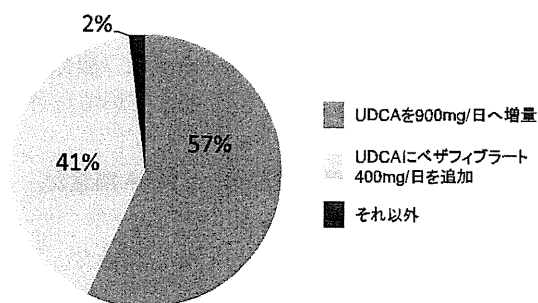


Figure 3. 同アンケート「UDCA の効果が不十分な場合、追加治療 (2nd line) としてどの治療を選択されますか?」に対する回答.

deserves further studies.’ (EASL) と書かれているのみである。ベザフィブラートの治療効果についての報告は本邦からしばしば発表されており、最近も 37 例の PBC 症例を対象とした前向き臨床研究が報告された¹⁴⁾が、これに対しても “No more pilots, a phase III trial of fibrates in PBC is long overdue!” (パイロットスタディはもう要らない、フィブラートの第 III 相試験は締め切りをはるかに過ぎていて!) と題された editorial が書かれている¹⁵⁾。ベザフィブラートの治療効果は UDCA に対して相加的であり、追加投与の意義があるとする論文が 2012 年本邦から発表されているが¹⁶⁾、UDCA 不応例に対するベザフィブ

ラート追加投与の有効性は、大規模な RCT によって確認されない限り、エビデンスレベルとしては低いままにとどまってしまうだろう。

UDCA 不応例への対策としてエビデンスがあるのは、おそらく UDCA の 600mg から 900mg への増量である。先に検討した治療効果判定の論文をはじめ、ガイドラインをみても、UDCA の投与量は概ね 13~15mg/kg である。先に述べたように、本邦での PBC に対する UDCA の用量比較試験では、600mg と 900mg の効果は同等であると結論されている。しかし、実はこの試験では症例の体重が検討されていない (少なくとも記載されていない)。仮に体重 65kg であれば UDCA の至適投与量は 845~975mg/日となり、理論的には 900mg の方が 600mg よりも治療効果は良好であるはずだが、体重が 45kg であれば 585~675mg となり、600mg 投与ですすでに至適投与量にほぼ達しているため、900mg 投与との間で治療効果に差がなくなっても不思議ではない。この試験の対象症例は全 79 例、うち女性が 69 例、50 歳以上が 54 例、症候性 PBC が 21 例である。厚生省「国民健康・栄養調査結果」によれば、試験当時 40~60 歳代女性肥満者が国民全体に占める割合はほぼ 25% であるが、慢性肝疾患を抱えた対象症例の中に肥満者がこれほど多かったとは考えられず、大半を占めたであろう体重 40~50kg の