

た、本症の発症には環境因子の関与も示唆され、薬物やウイルス感染に続発することもある。

疫学

わが国の患者数は約1万人、罹患頻度は慢性肝炎患者総数の1.8%を占めると推定されている。男女比は1:6と女性に多い。わが国のAIH患者の発症年齢は15~90歳に及ぶが、男女ともに50~60歳代をピークとした一峰性の分布を示す。一方、欧米では思春期と更年期に多い二峰性分布を示す。

病理

肝炎の活動性の高い慢性肝炎や肝硬変として診断される。広範な肝細胞脱落が特徴である。腹腔鏡による肝表面像では、赤色紋理と溝状陥凹、広範な陥凹、粗大起伏が特徴である。

病理組織学的には、多小葉にわたる肝細胞脱落、架橋状壊死(bridging necrosis)、小葉の変形と改築、ロゼット形成がみられる。巣状壊死やinterface hepatitisの所見も高頻度にみられる。形質細胞浸潤が多いことも特徴である。増悪と寛解を繰り返して、数年の経過で進行した肝硬変に進展する。肝硬変は、大きな再生結節と幅広い間質が特徴である。

非定型例として、急性肝炎の組織像を示す症例や軽い慢性肝炎にとどまる例がある。小児例では、急性発症し、広範な肝細胞壊死脱落を伴い、急速に肝硬変に移行する。

臨床症状

初発症状としては倦怠感、食欲不振、発熱、関節痛、発疹などがある。反復して持続する黄疸が出現する。しかし、潜行性に発症、進行していることも多く、自覚症状に乏しく偶然の機会に発見されることもある。急性肝炎として発症する症例や、急性肝炎重症型や、急性肝不全(劇症肝炎、遅発性肝不全)の経過をとる症例もある。特に中年以降の女性の急性肝炎ではAIHを疑う必要がある。

検査

AST、ALTが高度に上昇する。総ビリルビン、γグロブリン(2.0 g/dL以上)、IgG(2,000 mg/dL以上)が高値となる。抗核抗体、抗平滑筋抗体、LKM-1抗体、SLAに対する抗体などの自己抗体が陽性となる。わが国のAIHはI型がほとんどであり、抗核抗体は本症で高頻度(約90%)に検出される。抗平滑筋抗体も約40%が陽性である。II型はLKM-1抗体陽性であり、思春期に好発する。

わが国では、HLA-DR4陽性例が多い。HLA-DR4陽性例は、軽症例が多く、コルチコステロイド(副腎皮質ホルモン)の反応性も良好である。欧米では、HLA-DR3陽性例もあり、思春期発症例が多く、コルチコステロイドへの治療抵抗性があり、肝硬変への進

展も速い。

診断

まず、肝炎ウイルス(A, B, C, D, E)、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎、薬物性肝障害、ヘモクロマトーシスやWilson病を除外診断する。同時に抗核抗体、抗平滑筋抗体、LKM抗体、γグロブリン、IgG、HLA-DRの測定を行う。さらに腹腔鏡検査と肝生検検査で診断を確かなものにする。厚生省

表 28 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針

診断指針	
概念	中年以降の女性に発症し、慢性に経過する肝炎であり、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される*。診断にあたっては肝炎ウイルス**、アルコール、薬物による肝障害および他の自己免疫疾患に基づく肝障害を除外する。免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏する***
主要所見	①血中自己抗体(特に抗核抗体、抗平滑筋抗体など)が陽性 ②血清γグロブリン値またはIgG値の上昇(2 g/dL以上) ③持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常 ④肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性** ⑤組織学的には肝細胞壊死所見およびpiecemeal necrosisを伴う慢性肝炎あるいは肝硬変であり、しばしば著明な形質細胞浸潤を認める。時に急性肝炎像を呈する *わが国ではHLA-DR4陽性例が多い **わが国ではC型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎がある ***HCV感染が明らかな症例では、IFN治療が奏効する例もある
診断	上記の主要所見①から④より、自己免疫性肝炎が疑われた場合、組織学的検索を行い、自己免疫性肝炎の国際診断基準を参考に診断する
治療指針	①診断が確定した例では原則として免疫抑制療法(プレドニゾンなど)を行う ②プレドニゾンの初期投与量は十分量(30 mg/日以上)とし、血清トランスアミナーゼ値の改善を効果の指標に減量する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する ③C型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎の治療にあたっては、 a. 国際基準でのスコアが高い症例ではステロイド治療が望ましい b. 国際基準でのスコアが低い症例ではIFN治療も考慮される。しかし、その実施にあたっては血中ウイルス量、肝機能を測定し、明らかな改善がみられない場合には、速やかに投与を中止し免疫抑制剤の使用を考慮する

(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班, 1996.)

(当時)「難治性の肝炎」調査研究班のAIH診断指針(表28)を用いる。1999年に改訂された国際診断基準(表29)および2008年に提唱された簡易版国際診断基準も参考になる。

自己免疫性肝炎の診断のためのフローチャートを図43に示す。

合併症

わが国のAIHでは、その約25%に肝外の自己免疫疾患を合併している。頻度の高いものとして、Sjögren症候群、甲状腺機能低下症、関節リウマチ、などがある。AIHに原発性胆汁性肝硬変(PBC)を合併することがあり、AIHとPBCのオーバーラップ

症候群と呼ばれている。臨床像はAIHが前面に出ることが多い。まれではあるが、AIHと原発性硬化性胆管炎(PSC)が合併することもある。線維化進展例では肝細胞癌の合併にも注意が必要である。

治療

厚生省「難治性の肝炎」調査研究班の治療指針(表28)に基づいて行うとよい。典型例では、プレドニゾロン(PSL)を初期投与量として30~40mg/日で開始する。維持量は5~15mg/日とする。臨床所見は改善しても原疾患は治癒しておらず、組織学的な改善にも2~3年を要するので、維持療法は長期間継続する。PSL抵抗性の症例には免疫抑制薬を併用する。

表29 自己免疫性肝炎の国際診断基準(1999)

検査項目	点数	注釈
女性	+2	
ALP/ASTまたはALP比	<1.5 +2 注1 1.5~3.0 0 >3.0 -2	1. ALP:AST = (ALP/ALP 正常上限) / (ASTまたはALT/ASTまたはALT 正常上限)
血清γグロブリンまたはIgG値の正常上限値との比	>2.0 +3 1.5~2.0 +2 1.0~1.5 +1 <1.0 0	2. マウスの組織やHep-2細胞を基質に用いた間接蛍光抗体法による力価。小児における自己抗体の力価は低い
ANA, SMAまたはLKM-1抗体の力価	>1:80 +3 注2 1:80 +2 1:40 +1 <1:40 0	3. A型, B型, C型肝炎ウイルス関連マーカーを測定し、いずれも陰性でありながらウイルス血症が疑われたら、EBV, CMVが関与している可能性がある
抗ミトコンドリア抗体	陽性 -4	4. 肝毒性がある、またはそれが疑われている薬剤を最近服用したか現在服用している
肝炎ウイルスマーカー	陽性 -3 注3 陰性 +3	5. 胆管病変とは、PBCまたはPSCにみられる胆管病変、すなわち肉芽腫性胆管炎または胆管周囲に高度の線維化があり、胆管は減少している、または銅/銅関連蛋白の沈着を伴って門脈域に胆管が増殖している
薬剤服用歴	あり -4 注4 なし +1	6. 別の要因を疑う組織学的特徴があるか、合併している
平均アルコール摂取量	<25g/日 +2 >60g/日 -2	7. 患者本人か一親等の者が他の自己免疫疾患を合併している
肝組織		8. 付加的項目はANA, SMA, LKM-1が陰性の者に適応する
interface hepatitis	+3	9. 他の自己抗体とはp-ANCA, anti-LCI, anti-SLA, anti-ASGPR, anti-LP, およびanti-sulfatideである
著しい形質細胞浸潤	+1	10. HLA-DR3とDR4は、主に北ヨーロッパのコートカソイドや日本人のAIHに多い
肝細胞のロゼット様配列	+1	11. 完全寛解と再燃の定義については、原著論文の表7に従う
上記所見なし	-5	12. 治療の効果判定は原著論文の表7に従う。点数は治療前のそれに加算する
胆管病変	-3 注5	
その他の所見	-3 注6	
他の自己免疫疾患の合併	+2 注7	
付加的検査項目	注8	
他の自己抗体陽性	+2 注9	
HLA-DR3またはHLA-DR4	+1 注10	
治療に対する反応性		
完全寛解	+2 注11	
再燃	+3	
総合点による評価		
治療前: 確診例	>15点	
疑診例	10~15点	
治療後: 確診例	>17点	注12
疑診例	12~17点	

ALP: アルカリホスファターゼ, ANA: 抗核抗体, SMA: 抗平滑筋抗体, LKM-1: 肝腎ミクロソーム1抗体, EBV: EBウイルス, CMV: サイトメガロウイルス, PBC: 原発性胆汁性肝硬変, PSC: 原発性硬化性胆管炎。

(Alvarez F, et al: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929.)

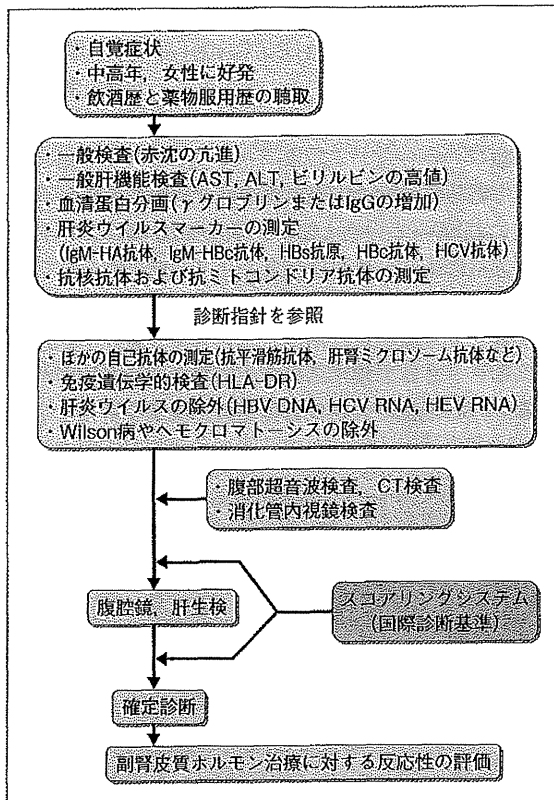


図 43 自己免疫性肝炎診断のためのアプローチ

急性発症し重症化する症例があり、劇症肝炎の経過をとることもある。黄疸著明例あるいはプロトロンビン時間の延長した症例では、PSLは初期投与量として60 mg/日以上を使用する。必要に応じてメチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法を行う。急性肝不全例には肝移植の適応を十分に検討し、脳死肝移植への登録や生体肝移植への対応を行う。

副腎皮質ホルモンの長期投与に際しては、副作用、特に糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、易感染性などに注意する。

予後

死因は主に肝不全である。肝硬変へ進展した症例は予後不良であり、慢性肝炎の時期からの治療が重要である。慢性肝炎では、副腎皮質ホルモン治療を厳重に行えば経過は良好で予後もよい。急性肝不全の経過をとると予後不良のことが多い。

[阿部雅則，恩地森一]

文献

- 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(編):自己免疫性肝炎(AIH)の診療ガイド. 東京: 文光堂; 2011.
- Abe M, et al: Present status of autoimmune hepatitis

in Japan: A nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136.

肝硬変, 肝線維症

1 肝硬変 liver cirrhosis

概念

- 肝硬変とは、慢性ウイルス性肝炎を主とする慢性肝障害の終末像であり、壊死後の線維化と再生結節を特徴とする。
- ウイルス、アルコール、代謝異常、胆汁うっ滞など原因のいかんにかかわらず同様な病態を示す。
- 病理学的な概念であり、硬い変形した肝は肉眼的な結節で占められ、組織学的には偽小葉の形成が必須所見となっている。
- 臨床的には門脈圧亢進による諸症状および肝機能低下による症状を特徴とするが、慢性肝炎から肝硬変への移行期には無症状の時期が長い。
- 肝硬変の病理学的な概念は、①肉眼的結節の形成、②線維隔壁の形成(portal vein-central vein結合(P-C結合)), ③肝小葉構造の改築、④びまん性の病変、のようにまとめられる。
- 結節の大きさは原因によってもさまざまであるが肝全体を占める。
- 線維隔壁もウイルス性では厚く、代謝性では薄い。門脈と中心静脈を結ぶ閉ざされた空間を形成し、偽小葉と呼ばれる。

分類

a 形態学的分類

ウイルスが見出される以前には形態による分類が主流を占め、わが国では長与、三宅の甲乙分類が用いられていた。現在では、ウイルス性、アルコール性あるいは胆汁うっ滞性などで形態的な特徴はあるが、経過によって変化することもあり、結節の大きさ、線維隔壁の幅によって分類されるようになっている。

国際肝臓学会(International Association for the Study of the Liver: IASL)によって提案された形態学分類では、大結節性、小結節性、混合性としている。

b 病因による分類

IASLの分類を修正し表30に示す。

ウイルス性はB型およびC型、まれにD型がB型に合併するが、A、E型は肝硬変にならない。ウイルス不明のものを非B非Cとしている。肝硬変の約80%はウイルス性である。

アルコール性肝硬変は、アルコール単独によるものはわが国で10~15%程度である。

自己免疫性肝硬変は自己免疫性肝炎(autoimmune

[引用文献]

- 1) Takikawa, H., et al. (2004) Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan ; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients., *Hepato Res*, 29, pp.153-159.
- 2) 日本消化器病学会監修, 滝川一 (2004) 原発性硬化性胆管炎, *消化器病診療*, pp.236-238, 医学書院.
- 3) 東克謙ほか (1996) 原発性硬化性胆管炎の胆道造影所見, *肝胆脾*, 32, pp.39-48.

6 自己免疫性肝炎

(1) 概要

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH) とは, 肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される慢性に経過する肝炎である. 免疫抑制剤, 特にコルチコステロイドが著効する (表 6-23) ¹⁾.

(2) 分類

自己抗体の種類により 2 種類に分類される (表 6-24). わが国では抗核抗体陽性の 1 型がほとんどをしめる.

(3) 頻度

中年以降の女性に多く, 60 歳前後に一峰性のピークがある. 欧米では若年 (10~20 歳代) にもピークがある. 男女比は 1 : 6 である. わが国での患者数は約 1 万人と推定され, 慢性肝炎, 肝硬変の約 2% をしめる ^{1) ~3)}.

表 6-23 自己免疫性肝炎診断指針, 治療指針

診断指針
<p>[概念] 中年以降の女性に好発し, 慢性に経過する肝炎であり, 肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される*¹⁾. 診断にあたっては肝炎ウイルス*²⁾, アルコール, 薬物による肝障害および他の自己免疫疾患に基づく肝障害を除外する. 免疫抑制剤, 特にコルチコステロイドが著効を奏する*³⁾.</p> <p>[主要所見]</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 血中自己抗体 (特に抗核抗体, 抗平滑筋抗体など) が陽性. ② 血清 γ-グロブリン値または IgG 値の上昇 (2 g/dL 以上). ③ 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常. ④ 肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性*²⁾. ⑤ 組織学的には肝細胞壊死所見および piecemeal necrosis をともなう慢性肝炎あるいは肝硬変であり, しばしば著明な形質細胞浸潤を認める. ときに急性肝炎像を呈する. <p>[診断] 上記の主要所見 1 から 4 より自己免疫性肝炎が疑われた場合, 組織学的検査を行い, 自己免疫性肝炎の国際診断基準を参考に診断する.</p>
治療指針
<ol style="list-style-type: none"> ① 診断が確定した例では原則として免疫抑制療法 (プレドニゾン) を行う. ② プレドニゾンの初期投与量は十分量 (30 mg/日以上) とし, 血清トランスアミナーゼ値の改善を効果の指標に漸減する. 維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する. ③ C 型肝炎ウイルス血症をともなう自己免疫性肝炎の治療にあたっては, <ol style="list-style-type: none"> a. 国際診断基準 (scoring system) でのスコアが高い症例ではステロイド治療がのぞましい. b. 国際診断基準でのスコアが低い症例ではインターフェロン治療も考慮される. しかし, その実施にあたっては投与前のウイルス学的検索を参考に適応を決定する. 投与開始後は血中ウイルス量, 肝機能を測定し, 明らかな改善がみられない場合には, すみやかに投与を中止し免疫抑制剤の使用を考慮する.

* 1 わが国では HLA-DR 4 陽性症例が多い.

* 2 わが国では C 型肝炎ウイルス血症をともなう自己免疫性肝炎がある.

* 3 C 型肝炎ウイルス感染が明らかな症例では, インターフェロン治療が奏効する例もある.

(戸田剛太郎 (1996) 自己免疫性肝炎診断指針, 自己免疫性肝炎治療指針, *肝臓*, 37, p.298 より転載)

表 6-24 自己免疫性肝炎の分類

分類	自己抗体	臨床像
1	抗核抗体 (ANA) 抗平滑筋抗体 (ASMA)	わが国の自己免疫性肝炎の大部分を占める 50~60 歳代にピーク 穏やかな進行, ステロイドが奏効
2	抗肝腎ミクロソーム 1 型 (LKM-1) 抗体	わが国ではさわめてまれ 10 歳代にピーク 速い進行, 治療抵抗性

(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編 (2011) 自己免疫性肝炎 (AIH) の診療ガイド, p.5, 文光堂より転載, 一部改変)

(4) 病態, 発症機序

自己免疫機序による肝障害と考えられ, 活性化された免疫細胞が自己の肝細胞を障害する。血中に高率に自己抗体が検出される。遺伝的要因として, 日本では HLA-DR4 陽性例が多い²⁾。

(5) 臨床症状

自覚症状として, 全身倦怠感, 食欲不振, 黄疸, 発熱, 関節痛などがあるが, 無症状のことも多い。慢性甲状腺炎, シェーグレン症候群, 関節リウマチなどの他の自己免疫疾患をしばしば合併する。基本的には慢性肝炎, 肝硬変の病像をとるが, 急性肝炎や急性肝不全 (劇症肝炎・遅発性肝不全) の病像をとる症例もある^{2) 3)}。

(6) 診断

- ①肝機能検査: 肝逸脱酵素 (AST, ALT) の上昇が持続性または反復性にみられる。ビリルビンの上昇をとともなうこともある。
- ②自己抗体: 抗核抗体, 抗平滑筋抗体などが陽性となる。
- ③ γ -グロブリンまたは IgG の上昇, 血沈の亢進がみられる。
- ④腹腔鏡検査: 肝臓表面に赤色紋理や陥凹がみられる。進行すると肝硬変像を呈する。
- ⑤肝組織: 肝炎の活動性が高いインターフェイス肝炎 (interface hepatitis) (以前は piecemeal necrosis とよばれた) をともなった慢性肝炎像で, 肝実質の壊死, 炎症像が著明である。門脈域には形質細胞浸潤がしばしばみられる。ときに急性肝炎像を呈する。

(7) 除外診断

ウイルス肝炎 (A 型~E 型), アルコール性肝障害, 非アルコール性脂肪性肝疾患, 薬物性肝障害などを除外する。

(8) 治療

コルチコステロイドが第一選択である。十分量 (30~40 mg/日) より開始し, 漸減して維持療法を行う。高度の黄疸, 肝逸脱酵素値の著明な上昇, 肝萎縮の画像所見, 凝固機能の低下がみられるような重症例にはステロイドパルス療法が行われる。ステロイドの効果が不十分の症例や再燃する症例ではアザチオプリンなどの免疫抑制剤が併用されることもある。軽症例やコルチコステロイドが合併症などにより使用困難な症例では, ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid; UDCA) が用いられることがある。肝不全症例では肝移植も考慮される。

(9) 予後

コルチコステロイドが奏効する慢性肝炎例は予後がよい。適切な治療が行われない例では, 肝機能異常が持続または急性増悪をくり返し, 高率に肝硬変に移行する。急性肝不全, 特に劇症肝炎, 遅発性肝不全の経過をとる症例は予後不良である。肝細胞がんの合併もまれにみられる。

(10) 患者指導

コルチコステロイドを長期にわたって投与すると耐糖能異常や骨粗鬆症をきたしやすくなるので、その予防になる生活習慣の指導や内服治療が行われる。

(11) ケアのポイント

コルチコステロイド療法が長期になることが多く、服用状態にも気を配ることが重要である。特に、コルチコステロイドを自己判断で中断しないよう指導する。

[引用文献]

- 1) 戸田剛太郎 (1996) 自己免疫性肝炎診断指針, 自己免疫性肝炎治療指針, 肝臓, 37, pp.298-300.
- 2) Abe, M., et al. (2011) Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey, J Gastroenterol, 46, pp.1136-1141.
- 3) 恩地森一ほか (2011) 自己免疫性肝炎診療・研究の現状と今後, 日本消化器病学会雑誌, 108, pp.7-20.

7 アルコール性肝障害

(1) 概要, 病因・病態生理・発生機序

アルコール性肝障害は、脂肪肝から肝炎、肝線維症、肝硬変へ進展し、まれには肝がんの発症もみられる。エタノールとして、75g (日本酒換算で3合) /日以上を5年間以上飲む常習飲酒者に、アルコール性肝障害は発症するが、女性は男性の約2/3の飲酒量で、短期間(約10年)でも肝硬変へと進展する。発生機序には、エタノールの代謝にともなう酸化ストレス、肝微小循環障害、エンドトキシンや種々のサイトカイン、接着因子などが関与する。

常習飲酒家の90%以上は脂肪肝になるが、肝炎や肝線維症、さらに肝硬変への進展には個人差が大きい(図6-39)。アルコールは、わが国の肝硬変の原因の約10~15%を占め、C型慢性肝炎も、飲酒により進行しやすくなる。

(2) 症状, 診断

a 症状

脂肪肝の多くは無症状である。アルコール性肝炎は、飲酒量の急激な増加を契機に発症し、発熱、

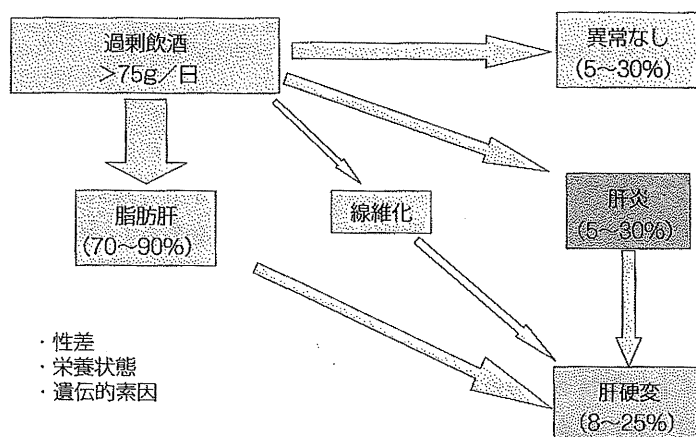


図 6-39 アルコール性肝障害の進展

B

自己免疫性肝炎

I. 疾患の概要

● A 概念

自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis: AIH)は、自己免疫機序を介した肝細胞傷害の発症と持続による慢性活動性肝炎であり、中年以降の女性に好発する。また、慢性活動性肝炎から肝硬変へと進展が早く、急性肝不全を呈したり、肝細胞癌を合併する症例もある。原則として、既知の肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、および他の自己免疫疾患に基づく肝障害は除外される。また、免疫抑制薬、特にコルチコステロイドによる治療が著効を奏す。

● B 疫学

わが国の全国集計では推定患者数は1,400症例で、近年増加傾向にある。診断時年齢は60歳代に一峰性のピークがあり、男女比は1:6。発症形態としては、慢性肝炎からが約80%、肝硬変が約6%、急性肝炎が約11%であり、近年急性肝炎の症例が増加している¹⁾。自己免疫性疾患の合併は約1/3の症例でみられ、慢性甲状腺炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群などが多い。

● C 分類

AIHは自己抗体の出現パターンにより1型と2型に分類され、1型は抗核抗体や抗平滑筋抗体が陽性の中高年に好発し、2型は抗肝腎マイクロゾーム1(LKM-1)抗体や抗肝サイトゾール1抗体が陽性で若年に好発する。現在、わが国の患者数は1万人程度とされており、ほとんどが1型である^{1,2)}。

● D 病因

依然病因は不明であるが、遺伝的背景や免疫異常に関する知見が報告されている。遺伝的背景として、日本人ではHLA-DR4、HLA-DR抗原β鎖

の遺伝子多型DRB1*0405が報告されている。また、自己抗体の出現や高γグロブリン血症などの自己免疫疾患の特徴を兼ね備えており、自己免疫寛容の破綻の機序として肝細胞の自己抗原に対する分子相同性(molecular mimicry)が想定されている。すなわち、薬物性肝障害やウイルス性感染の罹患後にAIHを発症する症例があることから、これらの先行病変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が、AIHに特異的な抗原や自己抗体ははまだ同定されていない。

● E 病態

病態については種々の研究成果が報告されている。肝組織内にCD4陽性T細胞を主体とするリンパ球浸潤がみられ、Th2に比べTh1優位のサイトカイン環境や第3の病原性ヘルパーT細胞であるTh17細胞の存在が報告されており、これらの病原性ヘルパーT細胞がAIHの病態形成に関与していると考えられている。一方、制御性T細胞であるTreg細胞が、AIH患者の末血中で減少し、増殖能も低いことから、制御性機構の異常・減弱が肝細胞に対する免疫寛容の破綻に関与していると推測されている。

● F 病理

● 1. 慢性活動性肝炎

AIHの基本像は、インターフェイス肝炎(以前は「ピースミール壊死」と呼称)を伴う慢性活動性肝炎であり、リンパ球・形質細胞浸潤および線維化を伴いつつ拡大した門脈域および線維性隔壁の形成、肝限界板領域での肝細胞の傷害壊死像、実質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(図1)。このような慢性活動性肝炎は、ウイルス性慢性肝炎と同様の基本像であり、疾患特異的な変化ではない。しかし、AIHではウイルス性慢性活動性肝炎に比べて、形質細胞浸潤や肝細胞の壊死・脱落が目立ち、門脈域内での集簇性または著明な形質

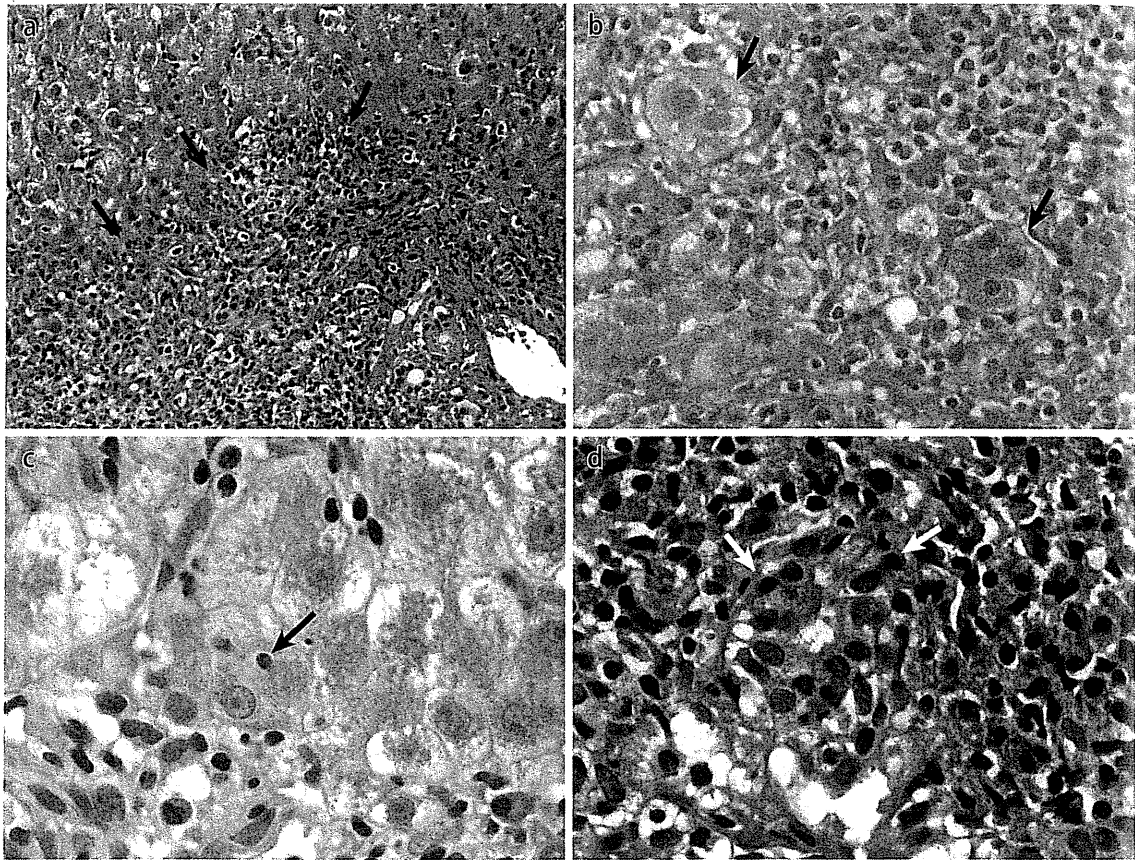


図1 自己免疫性肝炎

- a : 拡大した門脈域にリンパ濾胞形成を伴う慢性炎症細胞浸潤と高度のインターフェイス肝炎(矢印)を認める。
- b : インターフェイス肝炎部にみられた肝細胞ロゼット(矢印)。
- c : emperipolesis. 肝細胞内にリンパ球の侵入を認める(矢印)。
- d : 肝炎性胆管障害. 胆管構造の乱れを伴いつつ, 胆管上皮層内にリンパ球浸潤を認める(矢印)。

細胞浸潤, 肝細胞の腫大や好酸性変性, アポトーシス, 色素貪食細胞が高率に出現するようになり, さらに肝細胞の多核, 巨細胞化を認める症例もある。特に, 急性増悪(シュープ)時には, 肝実質の虚脱を伴いつつ帯状壊死や架橋形成性壊死などの癒合性肝壊死, さらに広汎性~広汎性の肝壊死を呈する。また, 肝細胞の傷害に加えて再生像もみられ, 拡大した門脈域内や線維性隔壁内に取り残された肝細胞巢のロゼット形成がみられる(図1)。肝針生検検体でこれらの像をすべて確認できる症例はまれであるが, 活動性の高い肝炎はAIHの病理学的診断の必須所見であり, 慢性

肝炎で広汎な肝細胞壊死を認めた場合, AIHの可能性を疑うべきである。胆管障害は原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis ; PBC)や原発性硬化性胆管炎の特徴と考えられているが, AIHやC型慢性肝炎症例で, 肝炎性胆管障害(図1)とよばれる胆管像がしばしば認められる。しかし, 胆管病変のみの観察では, PBCの慢性胆管炎とAIHの肝炎性胆管障害像との鑑別が難しい症例が多い。

後述の診断基準に記すように, 簡易型国際AIHグループ診断基準の病理項目として, emperipolesisがあげられている(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、最も密着度が高く、免疫学的にも高度な結合形式である。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、インターフェイス肝炎の近傍の肝細胞に出現する³⁾。現在、AIHの診断基準の病理所見のひとつとして注目されているが、当初はB型慢性肝炎にみられる所見として報告されており、AIHのみならず慢性活動性肝炎を示す他の病態でも出現する。なお、通常の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. 組織学的病期分類

ウイルス性肝炎で用いられている慢性肝炎の組織学的病期および活動度分類(国際肝臓学会、新犬山分類)が用いられる。すなわち、壊死炎症の程度(活動度: Grading, Activity)をA0(minimal, 壊死・炎症所見なし), A1(mild, 軽度の壊死・炎症所見), A2(moderate, 中等度の壊死・炎症所見), A3(severe, 高度の壊死・炎症所見), また線維化の程度(病期: Staging, Fibrosis)をF0(no, 線維化なし), F1(mild, 門脈域の線維性拡大), F2(moderate, 架橋性線維化), F3(severe, 小葉のひずみを伴う架橋性線維化), F4(cirrhosis, 肝硬変)に分類する(詳細は、「Ⅲ-A. ウイルス性肝炎」の項を参照)。

II. 肝硬変

肝硬変はAIHの終末像であるが、AIHの初診時より肝硬変を呈する症例もある(わが国では6.4%¹⁾)。ウイルス性肝硬変と比較すると頻度は低いが、肝細胞癌発症の危険因子でもある。一般的に肝硬変は不可逆的な終末像と考えられているが、ステロイド治療が著効して持続的な肝細胞傷害がなくなった場合、線維の改善あるいは狭い線維性隔壁に加えて肝細胞再生が生じることにより肝硬変の形態が変貌する症例もある。なお、原因不明の肝硬変(cryptogenic cirrhosis)の先行

病変として、AIHや非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)が多く含まれていると考えられている。

III. 診断

AIH診断の基本は除外診断であり、特に肝炎ウイルス、アルコール、薬物、代謝性[非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD), NASH], その他の自己免疫性疾患に基づく肝障害を除外する必要がある。個々の患者の診断には臨床情報を含めた総合的な診断が必要である。特に、ウイルス性慢性肝炎との鑑別は困難な場合が多く、組織学的相違は相対的な要素が強いため、わが国のAIH診断基準⁴⁾に加えて、国際診断基準によるスコアリングシステムが参考になる。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⁵⁾(表1)および2008年の簡易版⁶⁾(表2)が汎用されている。改訂版はやや煩雑ではあるが、疾患群の正確な囲い込み、あるいは比較のための厳密な標準化を定めた基準である。一方、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。しかし、簡易版は、急性肝炎および急性肝不全例や血清IgG低値などの非定型的AIHは除外される傾向にあるため、簡易版でAIHと診断されなかった症例では改訂版での検討も併用すべきである。また、臨床的にAIHの診断時に鑑別困難な疾患として脂肪性肝疾患があり、NASHやNAFLDの約1/3でANAが検出される。病理学的にAIHとの鑑別は比較的容易ではあるが、国際診断基準ではほとんどが疑診以上に診断されるので注意が必要である。

IV. AIH亜型

⦿ A 急性AIH

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。多くは慢性活動性肝炎から急性増悪をきたした症例であるが、明らかな慢性像を伴わずに急性かつ高度の肝細胞傷害がみられる

B. 自己免疫性肝炎

表1 改訂版 国際自己免疫性肝炎診断基準(1999年)

項目/特徴	点数	項目/特徴	点数
性：女性	+2	服薬歴	
ALP：AST(あるいはALT)比		陽性	-4
<1.5	+2	陰性	+1
1.5~3.0	0	平均飲酒量	
<3.0	-2	<25g/日	+2
血清グロブリンまたはIgG(正常上限値との比)		>60g/日	-2
>2.0	+3	肝組織所見	
1.5~2.0	+2	インターフェイス肝炎	+3
1.0~1.5	+1	リンパ球形質細胞優位な浸潤	+1
<1.0	0	肝細胞ロゼット形成	+1
ANA, SMAあるいはLKM-1		上記をすべて欠く	-5
>1:80	+3	胆管病変 ^{注)}	-3
1:80	+2	他の病変	-3
1:40	+1	他の自己免疫疾患	+2
<1:40	0	付加的項目	
AMA陽性	-4	他の限定された自己抗体陽性	+2
肝炎ウイルスマーカー		HLA DR3あるいはDR4	+1
陽性	-3	治療に対する反応 著効	+2
陰性	+3	再燃	+3

総合点数の評価

治療前 AIH 確診 16以上 AIH 疑診 10~15
 治療後 AIH 確診 18以上 AIH 疑診 12~17

注) PBCやPSCにみられる典型的な胆管病変

- 肉芽腫性胆管炎
- 胆管周囲性輪状線維化
- 胆管消失

銅の沈着を伴った高度の細胆管反応

[Alvarez F et al: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31: 929-938, 1999より改変]

急性発症型や劇症発症型 AIH がある⁷⁾。急性 AIH では通常型の慢性 AIH に比べ血清ビリルビン高値、トランスアミナーゼ、γ-GTP が特に高値であり、逆に血清 IgG や γ グロブリンが低値な症例が多く、自己抗体が陰性または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多い。診断には肝生検による病理検索が有用であり、薬物性肝障害と類似した壊死パターンである中心静脈周囲性の zonal necrosis (zone 3 necrosis, centrozonal necrosis) が特徴である^{8,9)}(図2)。また、慢性 AIH の特徴である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で

あるが、門脈域の変化の乏しい症例もある。

∴ B PBC-AIH オーバーラップ症候群

PBC と AIH の両方の病態が同時に、あるいは異時に存在する症例は、従来 PBC-AIH オーバーラップ症候群とよばれ、長年その病態について論じられてきた(図3)。しかし、最近の国際 AIH グループからの発表では、PBC-AIH オーバーラップ症候群の実態は AIH 様変化(肝炎性変化)が顕著化した PBC(PBC with feature of AIH) と結論づけ¹⁰⁾、従来の hepatic PBC、肝炎型 PBC ともよばれてきた疾患群に相当する。

オーバーラップ症候群の診断基準として、Chazouilleresら¹¹⁾の基準(Paris criteria)のほかに、AIH成分の診断に国際AIH診断基準が使用されてきている。オーバーラップ症候群にはウルソデオキシコール酸に加えてステロイド治療の併用が有効とされているが、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—ステロイド投与のための診断指針」が提唱されている(表3)。これはPBC側は厚労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^{12,13)}。すなわち、肝組織像の項目(表2)に関しては現在提唱されているPBC活動度分類の肝炎性スコア(hepatic activity; HA。詳細は「Ⅲ-F-1. 原発性胆汁性肝硬変」を参照)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く、病理学的評価は容易となっている。

● C IgG4関連自己免疫性肝炎

AIHと診断されてきた患者のなかに血清IgG4値高値の症例があり、IgG4関連自己免疫性肝炎(IgG4-related autoimmune hepatitis; IgG4関連AIH)とよばれている。わが国からの後ろ向き研究¹⁴⁾によると、1型AIHと診断された約3%の症例が血清IgG4高値(135mg/dL以上)、門脈域内IgG4陽性細胞10/HPF以上を示し、肝組織像は通常の慢性AIHに酷似する。これらの症例はステロイド反応性も良好で、臨床病理学的所見も改善したと報告されている。なお、現在のAIH診断基準では、IgG4関連AIHの多くは古典的AIHとして診断されてしまうと思われる。しかし、いずれの病態もステロイドによる免疫抑制が主たる治療であり、両者を分ける意義および重要性について今後検討すべき課題である。

表2 簡易版国際自己免疫性肝炎診断基準(2008年)

1)自己抗体	
抗核抗体あるいは抗平滑筋抗体が40倍以上	1点
抗核抗体あるいは抗平滑筋抗体が80倍以上	2点
あるいは LKM抗体が40倍以上	
あるいは SLA抗体が陽性	
2)IgG値	
正常上限を超える	1点
正常上限の1.1倍を超える	2点
3)肝組織像	
肝炎の所見に加えて、①インターフェイス肝炎、②肝細胞ロゼット、③emperipolesis	
Typical with AIH	2点
上記3つの所見(①~③)をすべて認める	
Compatible with AIH	1点
リンパ球浸潤を伴う慢性肝炎を認めるが、上記の特徴をすべては満たさない	
Atypical histology	0点
脂肪性肝炎のような他の疾患を示唆する所見を認める	
4)ウイルスマーカー陰性	2点
総合点数の評価	
6点	: AIH疑診
7点以上	: AIH確診

[Hennes EM et al: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48: 169-176, 2008より改変]

表3 PBC-AIHオーバーラップ症候群—ステロイド投与のための診断指針

PBC-AIHオーバーラップ症候群と考えられる症例のうち、以下の2項目を同時に満たす症例に対しては、ウルソデオキシコール酸に加えて副腎皮質ステロイドの投与を推奨する。
1) 厚労省の診断基準(平成22年度版)によりPBCと診断される症例。
2) 簡易版国際自己免疫性肝炎診断基準(2008)によりprobable/definite AIHと診断される症例。ただし、病理(Liver histology)に関しては、中沼らによるPBC病期分類(2009)の肝炎スコア(HA)を用い、肝炎スコア0-1(HA0-1)を0 point、肝炎スコア2(HA2)を1 point、肝炎スコア3(HA3)を2 pointとして計算する。

[厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(2011年)]

B. 自己免疫性肝炎

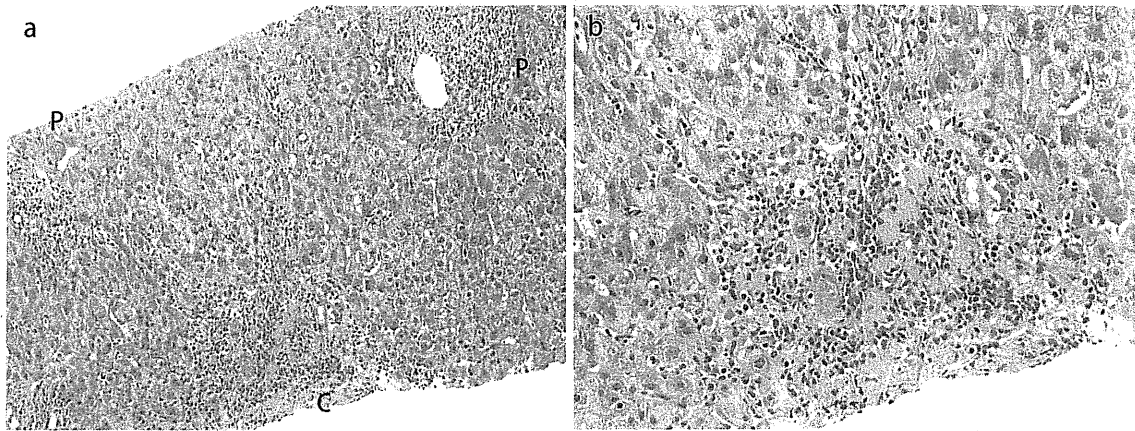


図2 急性発症の自己免疫性肝炎

- a : 小葉中心部(C)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(P)にも軽度の炎症細胞浸潤を認める。
 b : 小葉中心部の壊死部には、リンパ球浸潤と色素貪食細胞を多数認める。

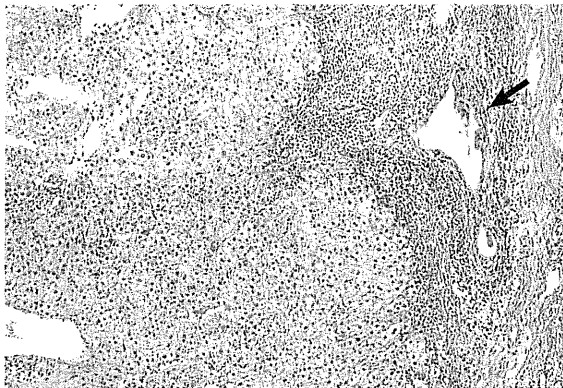


図3 いわゆるPBC-AIHオーバーラップ症候群の症例
 著明な炎症細胞細胞浸潤とインターフェイス肝炎を伴う
 拡大した門脈域内に障害胆管(CNSDC, 矢印)を認める。
 肝実質内にも巣状壊死が散見される。

文 献

- 1) Abe M et al : Present status of autoimmune hepatitis in Japan : a nationwide survey. *J Gastroenterol* 46 : 1136-1141, 2011
- 2) 恩地森一ほか : 自己免疫性肝炎診療・研究の現状と今後. *日消誌* 108 : 1823-1836, 2011
- 3) Dienes HP : Viral and autoimmune hepatitis. Morphologic and pathogenetic aspects of cell damage in hepatitis with potential chronicity. *Veroff Pathol* 132 : 1-107, 1989
- 4) 戸田剛太郎 : 自己免疫性肝炎診断指針. *肝臓* 37 : 298-

- 300, 1996
- 5) Alvarez F et al : International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31 : 929-938, 1999
- 6) Hennes EM et al : Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48 : 169-176, 2008
- 7) Onji M : Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. *Hepatology Res* 41 : 497, 2011
- 8) Misdraji J et al : Autoimmune hepatitis with centrilobular necrosis. *Am J Surg Pathol* 28 : 471-478, 2004
- 9) Zen Y 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
- 10) Boberg KM et al : Overlap syndromes : the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 54 : 374-385, 2011
- 11) Chazouilleres O et al : Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome : clinical features and response to therapy. *Hepatology* 28 : 296-301, 1998
- 12) 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. *Hepatology Res* 41 : 877-886, 2011
- 13) 田中 篤 : 原発性胆汁性肝硬変とのオーバーラップ. *日消誌* 108 : 1845-1851, 2011
- 14) Umemura T et al : IgG4 associated autoimmune hepatitis : a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 56 : 1471-1472, 2007

b. IgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4関連炎症性偽腫瘍も含む)

硬化性胆管炎は、元来、原発性[原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis ;PSC)]と続発性(二次性)に、大別されていた。しかし、近年IgG4関連硬化性胆管炎の疾患概念の確立および疾患の認識が進み、PSCと並ぶ硬化性胆管炎として取り扱われるようになった。

I. 疾患の概要

:: A 概念

IgG4関連硬化性胆管炎は、自己免疫性膵炎を代表とする全身性IgG4関連疾患の胆管病変としてとらえることができる。しかし、単独で発症する症例はまれで、多くはIgG4関連の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。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135mg/dL以上)、標的臓器での高度の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臨床病理学的所見もみられる。なお、免疫抑制薬奏効後の再発例も報告されている。

:: B 病因

IgG4関連硬化性胆管炎の多くは自己免疫性膵炎を合併し、病因についても同様または類似と推測されているが、いまだ詳細は不明である。好酸球増多や自己抗体の出現、免疫抑制薬の有効性より、病因としてなんらかの外来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。現在まで報告されている自己抗体(自己抗原)として、抗核抗体、リウマチ因子のほかに、*Helicobacter pylori*のplasminogen-binding protein (PBP)と交差反応を示す膵腺房細胞のubiquitin-protein ligase E3 component N-recogin 2 (UBR2)¹⁾、heat shock protein 10,

amylase alpha-2A, pancreatic secretory trypsin inhibitor, carbonic anhydrase IIが報告されている。

:: C 検査成績

IgG4関連硬化性胆管炎を含めIgG4関連疾患の、共通の血液検査データの特徴として、血中IgG4高値(135mg/dL以上)、好酸球増多、IgE、IgG高値、自己抗体陽性、補体低下がある。IgG4は成人の免疫グロブリンIgGの約4%と最も比率が低い分画で、IgG4関連疾患では高値を示すが、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、アトピー性皮膚炎、喘息、寄生虫感染でも増加し、IgG4関連疾患に特異的な所見ではない。また、血中IgG4値が低値のIgG4関連疾患の症例も報告されている。

:: D 病態

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、脾、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、障害部位におけるIgG4陽性形質細胞浸潤が共通の特徴であり、臓器によっては線維化による硬化性変化も目立つ。IgG4関連硬化性胆管炎は全身性IgG4関連疾患の特徴的な胆管病変で、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。狭窄部位では全周性の壁肥厚と著明な炎症を認め、病期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。また、胆管を中心とする炎症が増悪すると腫瘤状となり、いわゆる炎症性偽腫瘍と診断されてきた病態を示す。自己免疫性膵炎、腫瘤形成性膵炎の組み合わせにより、図1のような型が存在する²⁾。

IgG4陽性形質細胞の分化誘導と浸潤(IgG4組織反応)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と考えられている。すなわちTh2型T細胞が産生するIL-4はB細胞のク

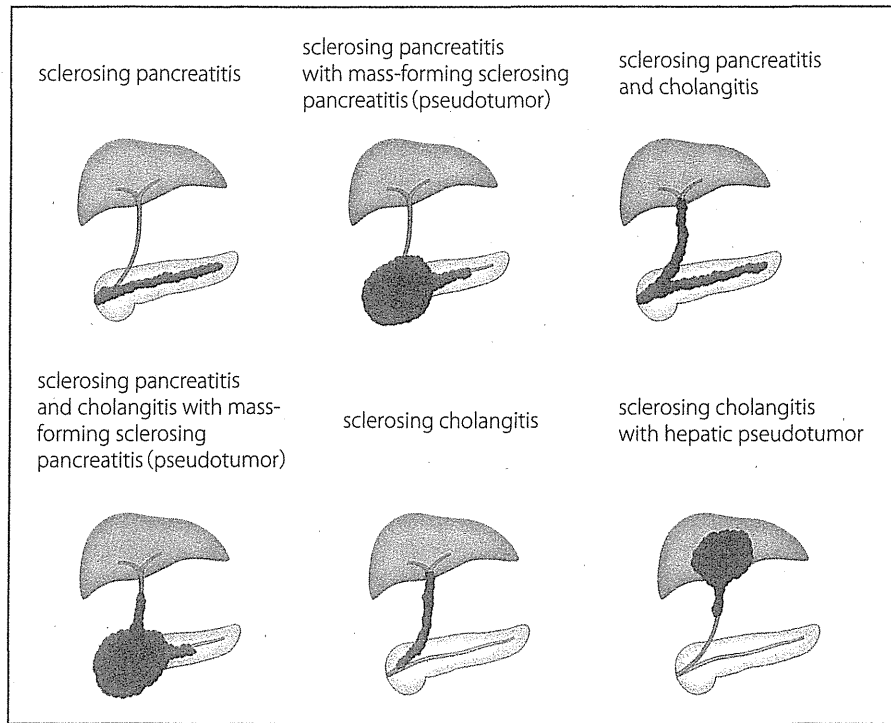


図1 IgG4関連硬化性胆管炎，炎症性偽腫瘍，自己免疫性膵炎の病態の組み合わせ

[Zen 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 より]

ラススイッチを誘導し，IgEあるいはIgG4抗体の産生を促す。また，抑制性サイトカインであるIL-10はIgG4産生の形質細胞の分化誘導および機能維持に重要である。IgG4関連硬化性胆管炎では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)がPSCや原発性胆汁性肝硬変に比べて亢進しており，なんらかの原因によるサイトカイン環境の偏位がIgG4関連硬化性胆管炎におけるIgG4反応の誘導に関与していると推測されている³⁾。

● E 病理

肝内の隔壁胆管～肝門部大型胆管および肝外胆道系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する。IgG4関連硬化性胆管炎では胆管壁全層性のびまん性炎症と胆管壁の肥厚を特徴とし，特に壁肥厚

は胆管周囲の線維化による病変で，内腔が狭小化し肉眼的にも確認し得る所見である(図2)。線維化のパターンとして，自己免疫性膵炎では渦巻様線維化(swirling fibrosis)や花むしろ様線維化(storiform fibrosis)が特徴であるが，IgG4関連硬化性胆管炎でも線維化が高度な症例では同様な線維化を認める。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，好中球浸潤を欠く。好酸球浸潤やリンパ濾胞の形成も散見される(図3)。また，炎症の主座は粘膜面よりは胆管壁結合織にあり，一般的に粘膜のびらん性変化は目立たず，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い。むしろ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。閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)とよ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3)。免疫組織化学的染色にて，IgG4

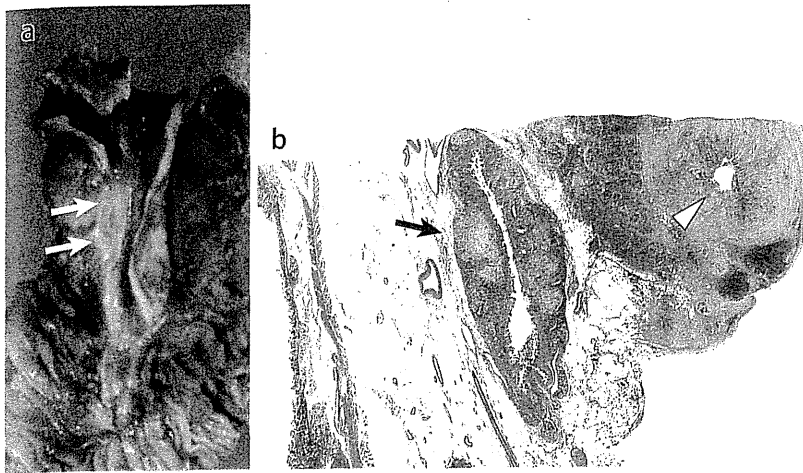


図2 自己免疫性膵炎を合併したIgG4関連硬化性胆管炎の肉眼像

- a: 膵内胆管の縦走断面で壁肥厚を認める(矢印).
 b: 肥厚した胆管(矢印)および膵管(矢頭)を示す.

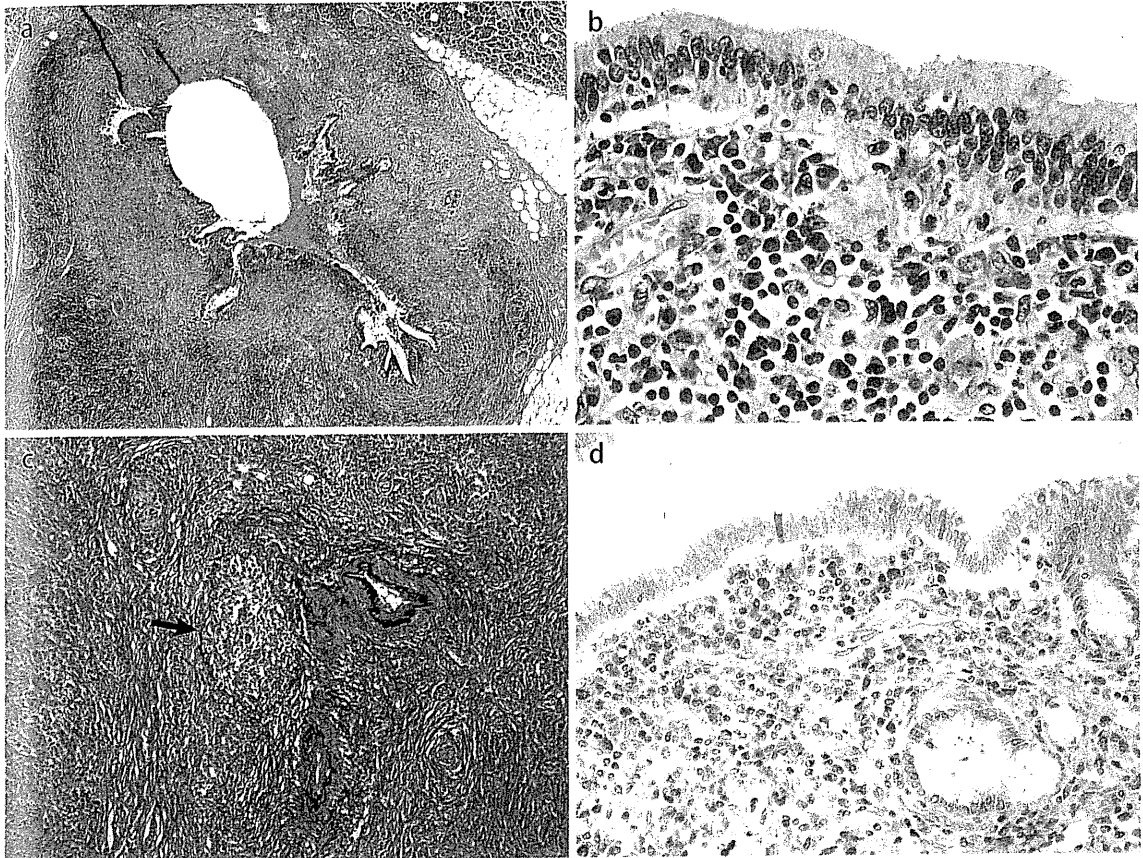


図3 IgG4硬化性胆管炎の特徴的な組織像

- a: 膵内胆管周囲の炎症と線維化.
 b: 形質細胞浸潤が目立つ慢性炎症で、好酸球も認める.
 c: 閉塞性静脈炎(矢印). 弾性線維染色.
 d: 多数のIgG4陽性形質細胞を認める. IgG4免疫染色.

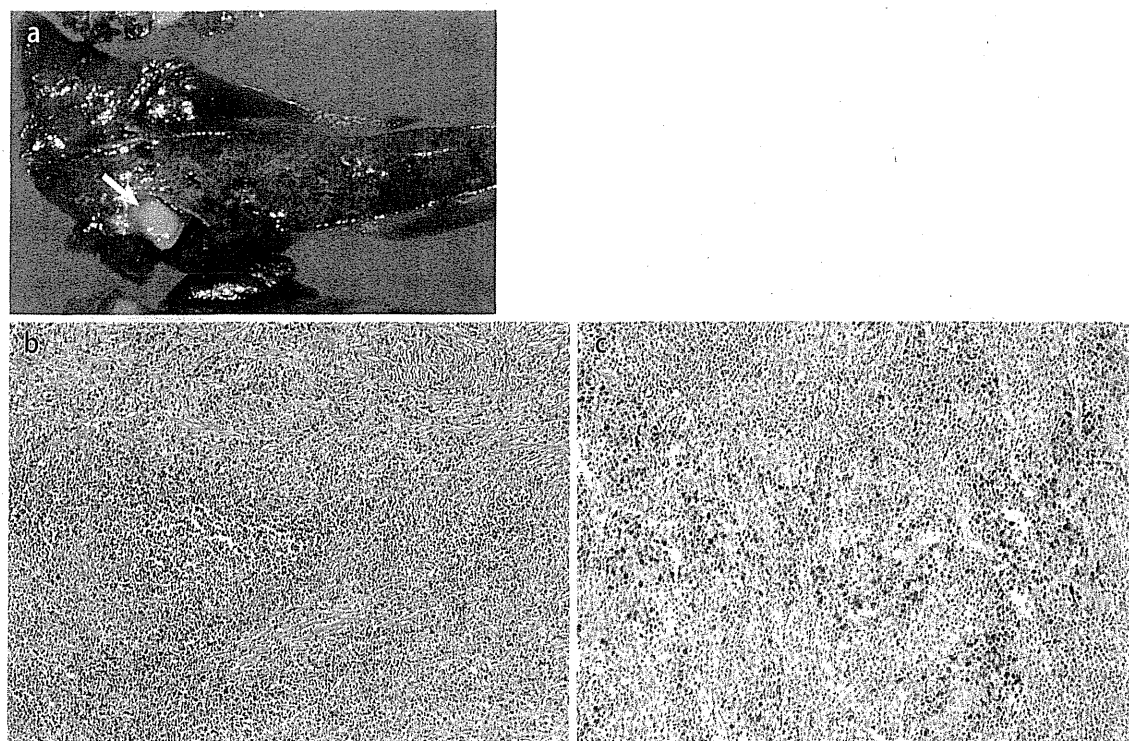


図4 IgG4関連の肝炎性偽腫瘍

- a: 肝門部に黄白色の結節を認める(矢印).
- b: 花むしろ様線維化(storiform fibrosis)と炎症細胞浸潤からなる結節.
- c: 多数のIgG4陽性形質細胞を認める. IgG4免疫染色.

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3)。このような所見は、臨床的に指摘される狭窄部位(肝外胆管や肝内大型胆管)だけでなく、胆嚢にも同様の炎症がみられることがある。

IgG4関連硬化性胆管炎に合併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硬化性胆管炎の部分的な結節状の炎症所見の増強と理解され、IgG4関連硬化性胆管炎と同様、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²⁾(図4)。

II. 診断

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135mg/dL以上、②IgG4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⁴⁾。これに加え、現在、IgG4関連硬化性胆管炎の診断基準が策定され⁵⁾、胆管組織標本(病理項目)では、①IgG4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

れる。

経乳頭の胆管生検は胆管癌を除外するために施行されるが、IgG4関連硬化性胆管炎に特徴的な病理像を得ることは一般的には難しい。また、PSC、胆管癌でも血中IgG4高値例や病変部でIgG4陽性細胞が目立つ症例があり⁶⁾、注意を要する。先行するIgG4関連疾患に胆管癌や前癌病変を伴う症例も報告されている。さらに、血中IgG4値が低値のIgG4関連疾患の症例⁷⁾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。

文献

- 1) Frulloni L et al : Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 361 : 2135-2142, 2009
- 2) Zen 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
- 3) Zen Y et al : Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 45 : 1538-1546, 2007
- 4) Umehara H et al : Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 22 : 21-30, 2012
- 5) Ohara H et al : Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19 : 536-542, 2012
- 6) Harada K et al : Significance of immunoglobulin G4 (IgG4)-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma : molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue. *Hepatology* 56 : 157-164, 2012
- 7) Mizutani S et al : A case of IgG4-related sclerosing cholangitis with a normal serum IgG4 level : report of a case. *J Nippon Med Sch* 79 : 367-372, 2012

③ その他の二次性硬化性胆管炎, 胆管系疾患

I. 疾患の概要

∴ A 概念

硬化性胆管炎は、原発性硬化性胆管炎, IgG4関連硬化性胆管の独立した疾患概念を有する疾患に加え、他疾患または病態に起因する二次性(続発性)硬化性胆管炎や原因不明の特殊な硬化性胆管炎がある(表1)¹⁻³⁾。これらの基本的な病態は、原発性硬化性胆管炎, IgG4関連硬化性胆管と同様に、炎症を伴いつつ胆管周囲の線維性硬化と胆管の狭窄、閉塞したものであり、病態によっては胆管の進行性破壊と消失もみられ、慢性胆汁うっ滞により最終的に胆汁性肝硬変をきたす。

∴ B 検査成績

ALPやγGTPなどの胆汁うっ滞に関する肝機能異常を示すが、他疾患に伴う二次的な胆管病変であるがゆえに、硬化性胆管炎早期の病期を反映する特異的なマーカーはない。したがって、しばしば進行するまで見逃される症例が多い。

∴ C 二次性硬化性胆管炎の病態および病理

二次性硬化性胆管炎の主たる障害部位は、胆管被覆上皮である。胆管上皮細胞から産生されるサイトカイン、ケモカインによる慢性炎症を基盤に、胆管細胞の死と再生、胆管周囲の血流循環の異常および線維化機転の誘導も加わり硬化性胆管炎を示すものと考えられるが、詳細な分子機序は原疾患によりさまざまである。

∴ 1. 閉塞機転による硬化性胆管炎

胆道結石、炎症性ポリープ、腫瘍、膵疾患、動脈瘤、移植や肝切除などの原因で胆管狭窄をきたし、胆道閉塞が長期化すると、胆汁うっ滞や胆管炎により硬化性胆管炎へ進展する。反復性

表1 二次性硬化性胆管炎および原因不明な硬化性胆管炎

分類, 原因		病態
二次性(続発性)		
閉塞	胆道結石 外傷 胆道系手術 胆管腫瘍*	化膿性胆管炎
感染	AIDS サイトメガロウイルス 寄生虫	胆管炎
毒物	腐食性胆管炎 動注化学療法による胆管障害	直接的胆管上皮傷害
虚血	肝動脈内塞栓術 肝移植後の肝動脈血栓 や拒絶 全身性血管炎 放射線障害	動脈血流障害 (肝動脈本幹 ～胆管周囲毛 細血管叢)
先天性	先天性胆道系異常(胆道閉鎖症など)	疾患により異なる
原因不明 (免疫機序?)	follicular cholangitis mast cell cholangiopathy eosinophilic cholangitis	胆管炎

*: 原発性硬化性胆管炎やIgG4関連硬化性胆管炎診断後および早期癌は除外

[Ruemmele P et al: Secondary sclerosing cholangitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6: 287-295, 2009より改変]

の細菌性胆管炎(上行性胆管炎)の合併は増悪因子となる。組織学的に、大型胆管では慢性および化膿性炎症を伴いつつ胆管粘膜はびらんを呈し、残存する胆管上皮には種々の程度の過形成やbiliary intraepithelial neoplasia (BillIN) 病変などを認める(図1a)。また、後述のfollicular cholangitisに類似した著明なリンパ濾胞形成を伴う症例もある(図1b)。閉塞が成立した直後では、肝末梢では、いわゆる肝外閉塞性黄疸の特徴を示す。すなわち、小葉中心性の胆汁うっ滞(拡張した毛細胆管に胆汁栓)、クッパー細胞による胆汁貪食がみられ、胆汁うっ滞の増悪により、門脈域周囲の

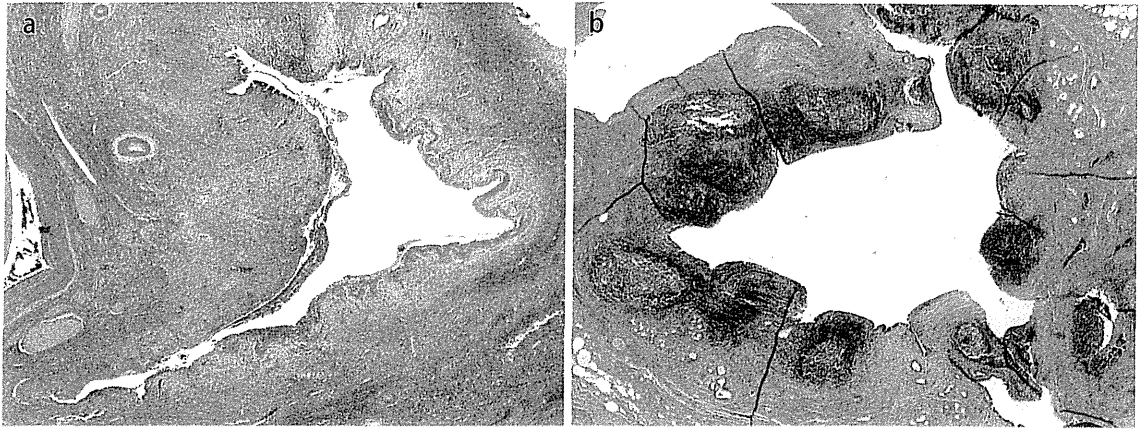


図1 二次性硬化性胆管炎(ともに胆嚢切除後に胆管狭窄をきたした症例)

- a: 肝内胆管(S6)に狭窄をきたし肝部分切除施行. 肝門部の大型胆管に, 胆管周囲の浮腫性炎症と線維化による硬化性胆管炎を認める. 胆管上皮は剝離し, びらんを呈する.
 b: 狭窄部総胆管切除施行. 胆管被覆上皮の直下に, 多数のリンパ濾胞を伴う硬化性胆管炎の像を示す.

肝細胞ロゼット(cholestatic rosettes: 拡張した毛細胆管周囲に肝細胞が腺管様に取り囲む像), biliary interface activity と称される cholate stasis (胆汁酸の異常な貯留による肝細胞傷害により肝細胞が風船状に膨化する像), 細胆管反応, 炎症細胞浸潤がみられ, 門脈域および胆管周囲の線維化をきたし, 二次性胆汁性肝硬変へと進展する.

2. 感染, 毒物が原因の硬化性胆管炎

AIDS 感染患者にみられる胆管病変(AIDS cholangiopathy)⁴⁾として, サイトメガロウイルスや寄生虫(クリプトスポリジウム, マイクロスポリジウム)の日見感染による二次性硬化性胆管炎が知られている. 胆管病変をきたす機序のひとつとして, *Cryptosporidium parvum* が直接胆管細胞に Fas/Fas ligand 系を介してアポトーシスを誘導する機序が報告されている⁵⁾. また, 肝嚢胞に対するエタノール硬化療法や肝細胞癌に対する動注化学療法の随伴作用として, 漏出した薬物が直接的に胆管上皮傷害および線維化をきたす症例があり, 腐食性胆管炎とよばれている.

3. 虚血が原因の硬化性胆管炎

肝細胞は動脈血と門脈血との二重支配を受けて

いるが, 肝内胆管は肝動脈からの胆管周囲毛細血管叢より, 総胆管は十二指腸後動脈の分枝である parabiliary arteries より栄養されている. 肝移植を含めた肝胆道手術や肝腫瘍に対する肝動脈塞栓術が原因で, これら栄養血管の障害により虚血性の胆管障害をきたす. 虚血性胆管炎では濃縮胆汁(胆泥)を容れた胆管壁全層性の壊死がみられ, 胆管周囲の肝実質には胆汁の漏出と壊死, 炎症を伴う.

II. 原因不明の特殊な硬化性胆管炎の病態および病理

病態発生になんらかの免疫学的機序が想定されている原因不明の硬化性胆管炎として, 原発性硬化性胆管炎, IgG4 関連硬化性胆管炎のほか, mast cell cholangiopathy, eosinophilic cholangitis, follicular cholangitis などと称される特徴的な組織像を呈する特殊な胆管炎が報告されている. mast cell cholangiopathy は, 著明な肥満細胞の浸潤が特徴で, 肥満細胞からの TGF- β , basic FGF, ヒスタミン, トリプターゼなどの線維化誘導因子の産生により, 線維芽細胞の増生や膠原線維の合成を促進し, 硬化性変化をきたす^{3, 6)}. eosinophilic cholangitis は胆嚢を含めた胆道系に

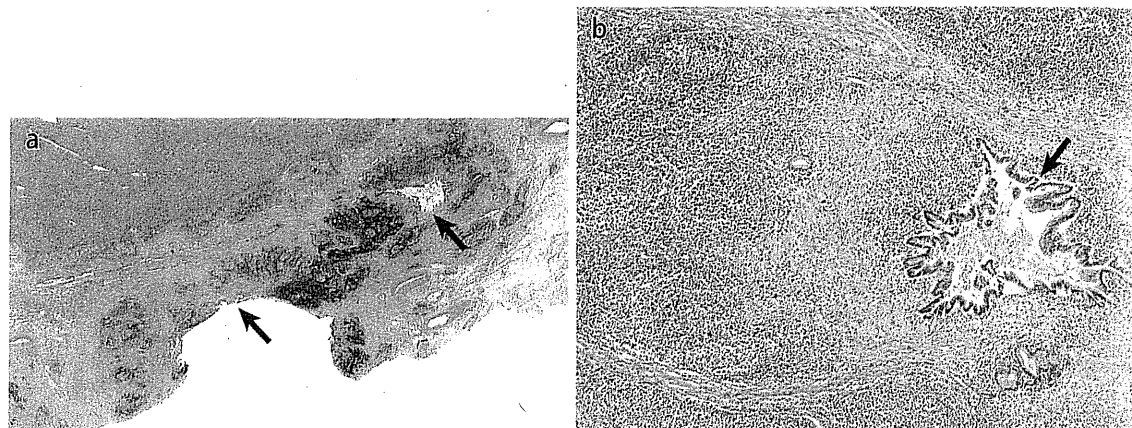


図2 follicular cholangitis症例

a : 胆管(矢印)周囲に多数のリンパ濾胞形成を認める。
b : 胆管上皮(矢印)は保たれており、軽い過形成を示す。

好酸球浸潤を示す症例であり、末梢血の好酸球増多を伴う症例もあり、免疫抑制薬によく反応する³⁾。胆管壁全層性に好酸球浸潤を認め、胆管壁の肥厚および狭窄をきたす。肥満細胞と同様、活性化した好酸球も TGF- β などの線維化誘導因子を産生し、硬化性病変の形成に関与すると考えられている。follicular cholangitisは、肝門部胆管を中心とする病変で、胆管の狭窄は限局性に生じ、胆管周囲における著明な芽中心を伴うリンパ濾胞形成と密な線維化が特徴である⁷⁾(図2)。免疫抑制薬が奏効する症例もある。IgG4関連硬化性胆管炎を含め、これらの硬化性胆管炎のいずれの疾患においても傷害を受けている胆管の被覆上皮は比較的保たれているのが特徴であり、原発性硬化性胆管とは大きく異なる点である。

文 献

- 1) 田妻 進. 硬化性胆管炎診断基準作成の試み. 肝胆膵 62 : 769-774, 2011
- 2) Ruemmele P et al : Secondary sclerosing cholangitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6 : 287-295, 2009
- 3) Abdalian R et al : Sclerosing cholangitis : a focus on secondary causes. Hepatology 44 : 1063-1074, 2006
- 4) Yusuf TE et al : AIDS Cholangiopathy. Curr Treat Options Gastroenterol 7 : 111-117, 2004
- 5) Chen XM et al : Cryptosporidium parvum invasion of biliary epithelia requires host cell tyrosine phosphorylation of cortactin via c-Src. Gastroenterology 125 : 216-228, 2003
- 6) Baron TH et al : Mast cell cholangiopathy : another cause of sclerosing cholangitis. Gastroenterology 109 : 1677-1681, 1995
- 7) Fujita T et al : Clinical and histopathological study of "follicular cholangitis" : sclerosing cholangitis with prominent lymphocytic infiltration masquerading as hilar cholangiocarcinoma. Hepatol Res 40 : 1239-1247, 2010