

表 8 乳頭部炎の病理組織学的分類

<ul style="list-style-type: none"> ・ Acosta et al. (慢性乳頭炎の分類) 1) chronic ulcerous papillitis 2) chronic granulomatous papillitis 3) chronic adenomatous papillitis 4) chronic sclerosing papillitis 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 田辺 (乳頭部病変の分類) I 型 炎症型 II 型 線維・腺増生型 III 型 腺症型 (腺筋症型)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 梅園ら (乳頭部炎の分類) I 型 正常型 II 型 水腫型 III 型 急性炎型 IV 型 腺増生型 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 福田 (慢性乳頭炎の分類) 1) 過形成性乳頭炎 2) 腺嚢胞性乳頭炎 腺管増生型 嚢胞形成型 3) 線維性乳頭炎 I 度, II 度, III 度

(須田耕一：胆道 18：584-589, 2005)

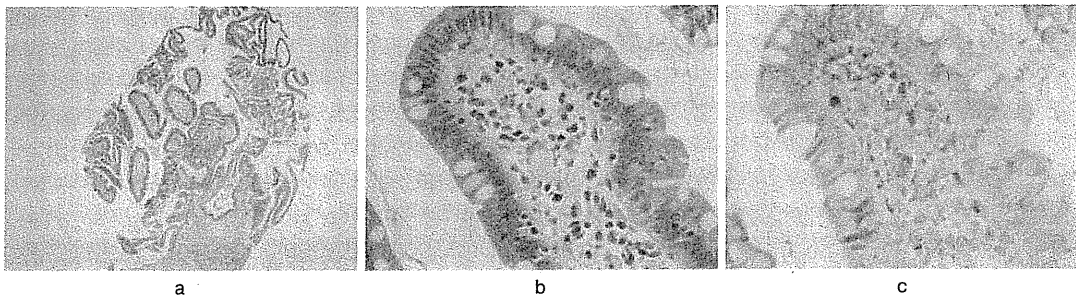


図 31 IgG4 関連胆管炎+自己免疫性膵炎症例の乳頭部生検
a：生検材料の全体像，b：炎症は軽度であるが，形質細胞浸潤が散見される，c：IgG4 陽性の細胞を散見する。IgG4 の免疫染色。

炎)であり，加齢による広義の乳頭部炎も含まれる。

・乳頭部炎の病理学的分類として，現在まで表 8 のような数編の報告がある。これらの分類をもとに須田は，乳頭部炎は乳頭部の構成成分である，①乳頭/共通管の粘膜上皮，②腺管および線維・平滑筋を含む間質の変化，③炎症性細胞浸潤の程度の 3 つの要素に集約できると報告している。

【診断のポイントと具体的な病理診断】

・診断の最も重要なことは，腫瘍性病変の否定であり，ほかの消化管と同様に腺腫，腺癌の鑑別を行う。しかし鑑別困難な症例も多い。

・IgG4 関連疾患が疑われている場合は，IgG4 の免疫染色を行い判断する (図 31～34)。

・IgG4 関連の胆管炎，膵炎 (自己免疫性膵炎) 以外の膵胆管系疾患 (膵癌，胆管癌を含む) に随伴する乳頭部炎は，特徴的な所見に乏しく，多くは非特異的な乳頭部炎と診断される。

62 非腫瘍性胆管・胆嚢疾患

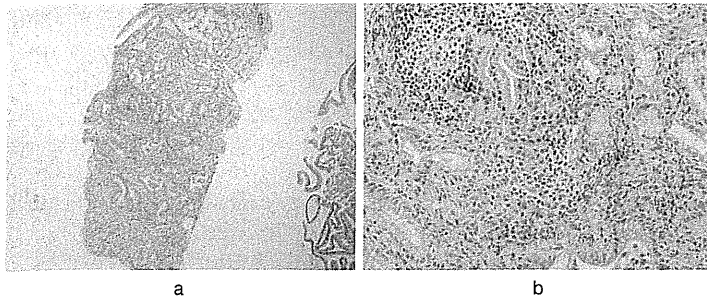


図32 IgG4関連胆管炎+自己免疫性膵炎症例の乳頭部生検
a: 生検材料の全体像, b: aの強拡大. 粘膜固有層内にリンパ球形質細胞浸潤が目立つ.

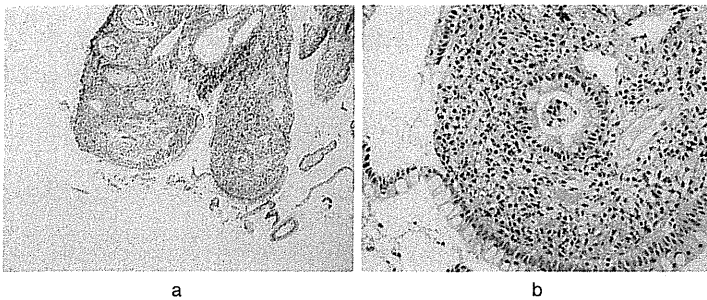


図33 IgG4関連胆管炎+自己免疫性膵炎症例の乳頭部生検
a: 生検材料の全体像, b: aの強拡大. リンパ球形質細胞浸潤に加え, 好酸球も散見される.

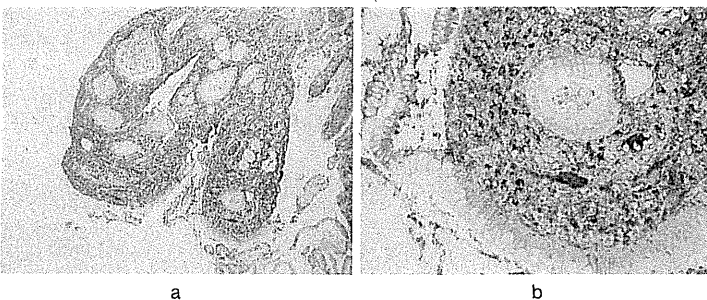


図34 IgG4関連胆管炎+自己免疫性膵炎症例の乳頭部生検
a: 血清IgG4高値を反映してIgG4陽性形質細胞に加えて, 血清成分もIgG4の染色性を認める, b: aの強拡大.

・具体的な病理診断を以下に示す.

- ① papillitis, non-specific
- ② papillitis with severe IgG4-positive plasma cell, suspect IgG4-related pancreatico-biliary diseases
- ③ papillitis without IgG4-positive cells, no evidence of IgG4-related disease

【鑑別診断】

・乳頭部の腫大, びらん, また上皮の反応性過形成を伴うために乳頭部の腺癌や粘膜下腫瘍, 膵癌や胆管癌の乳頭部浸潤, また, まれな良性病変であるが乳頭部の腺筋腫様過形成 (adenomyomatous hyperplasia) が鑑別疾患として挙げられる.

・IgG4関連疾患の診断は, 病理所見だけでなく, 臨床病理学的に診断することが重要である.

【参考文献】

- ・ Aoki T, et al : Follicular cholangitis : another cause of benign biliary stricture. *Hepatology* 50 : 639-642, 2003
- ・ Fujita T, et al : Clinical and histopathological study of "follicular cholangitis" : Sclerosing cholangitis with prominent lymphocytic infiltration masquerading as hilar cholangiocarcinoma. *Hepatology Res* 40 : 1239-1247, 2010
- ・ Harada K, et al : Epithelial-mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia. *J Pathol* 217 : 654-664, 2009
- ・ 寺田忠史, 他 : 肝内胆管付属腺とその病理. *病理と臨床* 9 : 1422-1432, 1991
- ・ Zen Y, et al : Intraductal tubulopapillary neoplasm of the bile duct : potential origin from peribiliary cysts. *Hum Pathol* 43 : 440-445, 2012
- ・ 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
- ・ 一瀬久美子, 他 : I : 構造と機能. *肝臓病学*, 井廻道夫, 他編, 朝倉書店, 東京, 2007, 1-20
- ・ Jeannin P, et al : IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 160 : 3555-3561, 1998
- ・ Nouri-Aria KT, et al : Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 172 : 3252-3259, 2004
- ・ Zen Y, et al : Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 45 : 1538-1546, 2007
- ・ 滝川 一 : PSC の全国調査 (診断基準も含めて). *肝胆膵* 49 : 193-198, 2004
- ・ Nakazawa T, et al : Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 60 : 937-944, 2004
- ・ 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
- ・ Todani T, et al : Congenital bile duct cysts : Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 134 : 263-269, 1977
- ・ Matsumoto Y, et al : Recent advances in pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9 : 45-54, 2002
- ・ Kawakami H, et al : IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis : histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct. *J Gastroenterol Hepatol* 25 : 1648-1655, 2010
- ・ 須田耕一 : 十二指腸乳頭部の病理. *胆道* 18 : 584-589, 2005

7 原発性硬化性胆管炎

■ 概念 原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)は、慢性に経過する、原因不明の胆汁うっ滞性疾患であり、肝内外の胆管に多発性あるいはびまん性に非特異的な炎症と線維化が生じ、その結果として胆管の閉塞・狭窄、拡張などが出現し、最終的に高度の胆汁性肝線維化や胆汁性肝硬変が出現する。これらの変化は進行性で、ステロイド不応性であり、免疫抑制薬は奏効しない^{1)~3)}。

■ 成因 PSCの病因は不明であるが、抗核抗体(ANA)や抗平滑筋抗体(ASMA)、核周型抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体(p-ANCA)などの自己抗体が検出され、病変胆管に少数のリンパ球などの浸潤をみることがあり、また障害胆管に細胞間接着分子1(ICAM1)の発現や熱ショック蛋白(HSP)の発現があり、胆管病変の発生に自己免疫機序の関与が指摘されている³⁾。潰瘍性大腸炎の合併率が高いことから、潰瘍性大腸炎と類似の病的機序の関与や潰瘍性大腸炎部のリンパ球が胆管にホーミングし、このリンパ球が胆管障害の発生に関係するとの仮説も提唱されている。また、遺伝的素因も発症にかかわっていると考えられており、HLA-B8、HLA-DR3、HLA-DRW3などとの関連が報告されている³⁾。

■ 疫学 比較的まれな疾患であるが、健診の普及や画像機器の進歩に伴い、肝内外の胆管における硬化性変化が検出される機会が増加し、早期、軽症のPSC症例が増加している⁴⁾。2007年に行われた全国調査では、90施設から253例のPSC症例の回答があり⁵⁾、現在日本での患者総数は約1,200人と推定されている。PSCはあらゆる年齢層にみられるが、男性にやや多い(男性152例、女性101例)。欧米からの報告では、30~40歳の男性に多く発見されるが、日本の全国調査ではPSCは若年者(20歳代)と中高年者(60歳代)の二峰性に発症のピークがあり、平均年齢は44.8歳で

あった。

■ 病態生理 初期病変は、肝内外胆管の非特異的慢性炎症と線維化および門脈域の炎症性変化が特徴であり、続いて慢性胆汁うっ滞が発生し、持続すると、胆汁うっ滞に関連した肝細胞障害や線維化が進展し、胆汁性肝線維症、また胆汁性肝硬変へと進展する(図1A)。最終的には肝不全へと移行する。さらに、末期にはしばしば門脈血栓症を併発する(図1B)^{1),4)}。

血液生化学検査ではアルカリホスファターゼ(ALP)の上昇などの胆汁うっ滞所見が主であり、軽度~中等度のトランスアミナーゼの上昇がある。初診時では、多くの症例でビリルビン値は正常であるが、疾患の進展とともに、変動しながらも上昇する。さらに好酸球増加が39%で認められ、ANAやASMAが約1/3の症例に検出され、またp-ANCAが26~94%の頻度で検出される。これら自己抗体の出現は、特に小児例で頻度が高い^{1),3)}。

PSCでは、炎症性腸疾患(IBD)、特に潰瘍性大腸炎が高率に合併するとされ、欧米での報告では合併率が70~80%であり、Crohn(クローン)病やunclassified colitisの合併もある⁶⁾。日本では、40%前後の合併率が報告されており、2007年の全国調査では37%の症例で潰瘍性大腸炎の合併が認められている。IBD合併PSCでは、非合併PSCに比べ若年で発症しているが、肝組織像や画像所見、予後では有意の差はないとされている⁶⁾。その他の自己免疫性疾患の合併も報告されている。

PSCの胆管病変の進行に関連して、胆道感染(細菌性胆管炎)の合併が出現し、発熱、右上腹部痛などを認める。末期には、総胆管結石や肝内結石症を合併する。また、PSCの合併症として胆道癌の合併はよく知られており、欧米からの報告では5~36%であり、頻度に差がある。日本の胆道癌の合併頻度は、2003年の全国調査では3.6%、2007年では4%であり、欧米に比べ高くない^{4),5)}。

■ 病理 肝内胆管の小型~大型胆管、それに肝門部胆

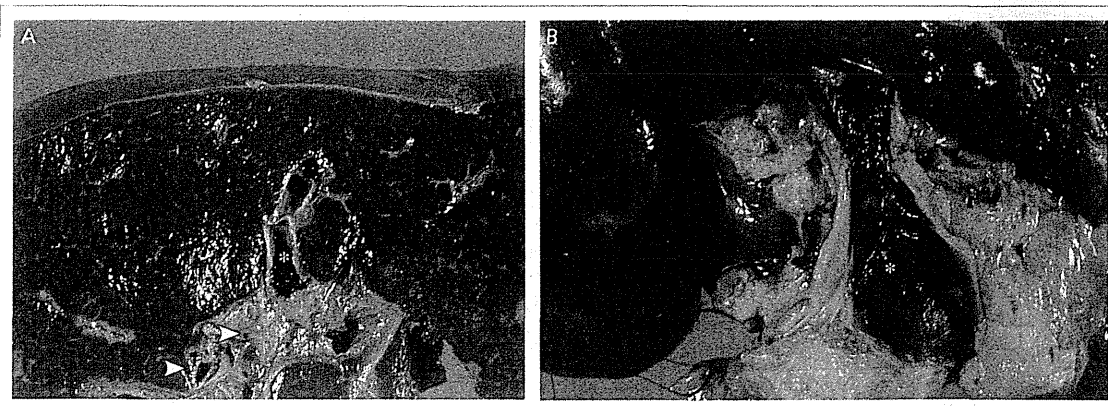


図1 原発性硬化性胆管炎(PSC)の剖検肝

A: 肝門部で胆管の拡張(内部に肝内結石を入れる)(*), 硬化(△)をみる。高度の胆汁うっ滞を伴う
B: 肝門部門脈に閉塞性血栓症(*)をみる

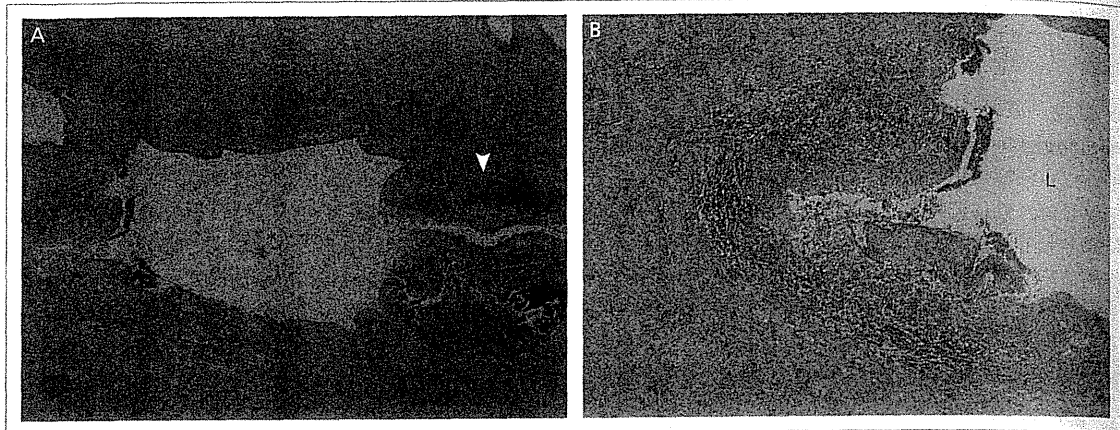


図2 肝内大型胆管の病理組織像

A: 胆管腔の拡張(*)と狭窄(▷)をみる。胆管壁は線維性に肥厚し、炎症性細胞の浸潤をみる。一部で胆管のびらんの多発をみる。原発性硬化性胆管炎(HE染色)
B: 胆管内面でびらんがあり、胆汁色素の沈着をみる。胆管壁に炎症性細胞の浸潤と線維化をみる。L: 胆管腔。原発性硬化性胆管炎(HE染色)

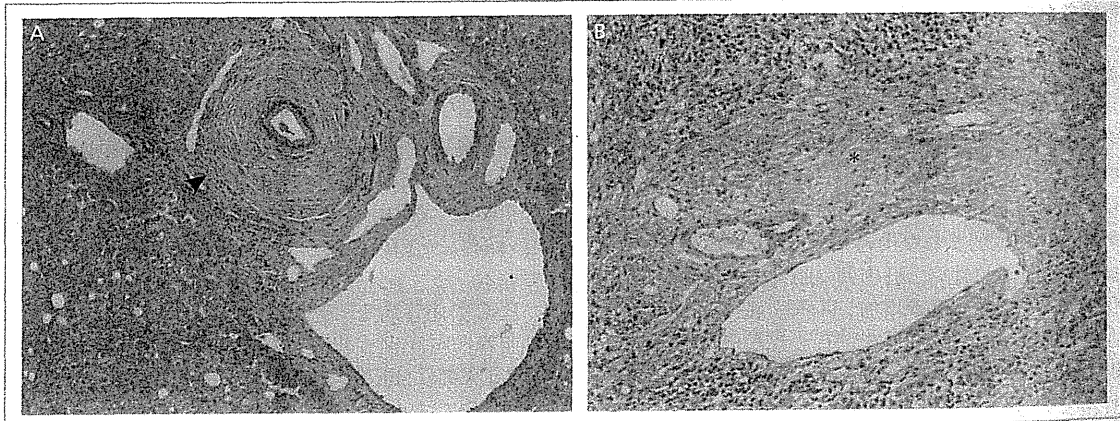


図3 肝内小型胆管の病理組織像

A: 隔壁胆管にたまねぎ状の線維化がみられる(onion-skin lesion)(▷)。原発性硬化性胆管炎(HE染色)
B: 肝動脈枝、門脈枝をみるが、小型胆管(小葉間胆管)が消失している(*)。原発性硬化性胆管炎(HE染色)

管、肝外胆管での非特異的な慢性炎症と線維化、胆管壁の肥厚が特徴であり、胆管内腔の狭窄・閉塞、拡張がみられ、これらの病変は多発性、びまん性に出現する(図1A)。炎症と線維化は胆管壁全体にみられるが、胆管内腔面で強く出現する傾向があり(図2A)、胆管被覆上皮の傷害、潰瘍やびらんがみられる。肝内外の胆管系には、胆管壁の線維化、リンパ球、形質細胞浸潤を伴う慢性炎症性細胞の浸潤がみられる(図2B)。胆管病変は進行性であり、胆管壁の線維性肥厚、胆管内腔の狭小化、拡張がみられ、胆管の消失も出現する(図3A, B)。肝内胆管の広汎な消失も生ずる。また、肝内小型胆管ではいわゆる onion-skin appearance(たまねぎ様線維化)と呼ばれる、層状の胆管周囲線維化が特徴的である。炎症が消退あるいは軽減し、線維化が目立つ硬化性胆管病変もみられる。これらの胆管病変は、総称的に線維性閉塞性胆管炎(fibrous obliterative cholangitis)と呼ばれることがある⁷⁾。

PSCでは胆管病変に関連して、あるいは続発して、慢性胆汁うっ滞性の変化が進行性に出現する(図4A, B)。すなわち、細胆管増生が出現し、肝細胞は腫大し(cholate stasis)、胆汁栓が形成され、肝細胞には銅顆粒の沈着、さらには Mallory(マロリー)体が出現する。これら胆汁うっ滞性変化に関連して、門脈域の線維化、肝実質内へと進展する隔壁形成、最終的に胆汁性肝線維症～肝硬変に至る。緻密でこん棒状の線維化、あるいははめ絵状の再生結節の形成を特徴とする(図4C, D)^{2),3)}。同時に軽度ではあるが肝炎性の変化(インターフェイス肝炎や小肝実質内での巣状壊死や Kupffer(クッパー)細胞の腫大、リンパ球の類洞への浸潤などの小葉炎など)がしばしばみられ、少数例では、自己免疫性肝炎(AIH)に類似する高度の慢性活動性肝炎類似の像がみられる(図4E)。欧米からの報告では、33%のPSCでAIH様の肝炎性の変化(いわゆるPSC-AIHオーバーラップ症候群)が認められたと報

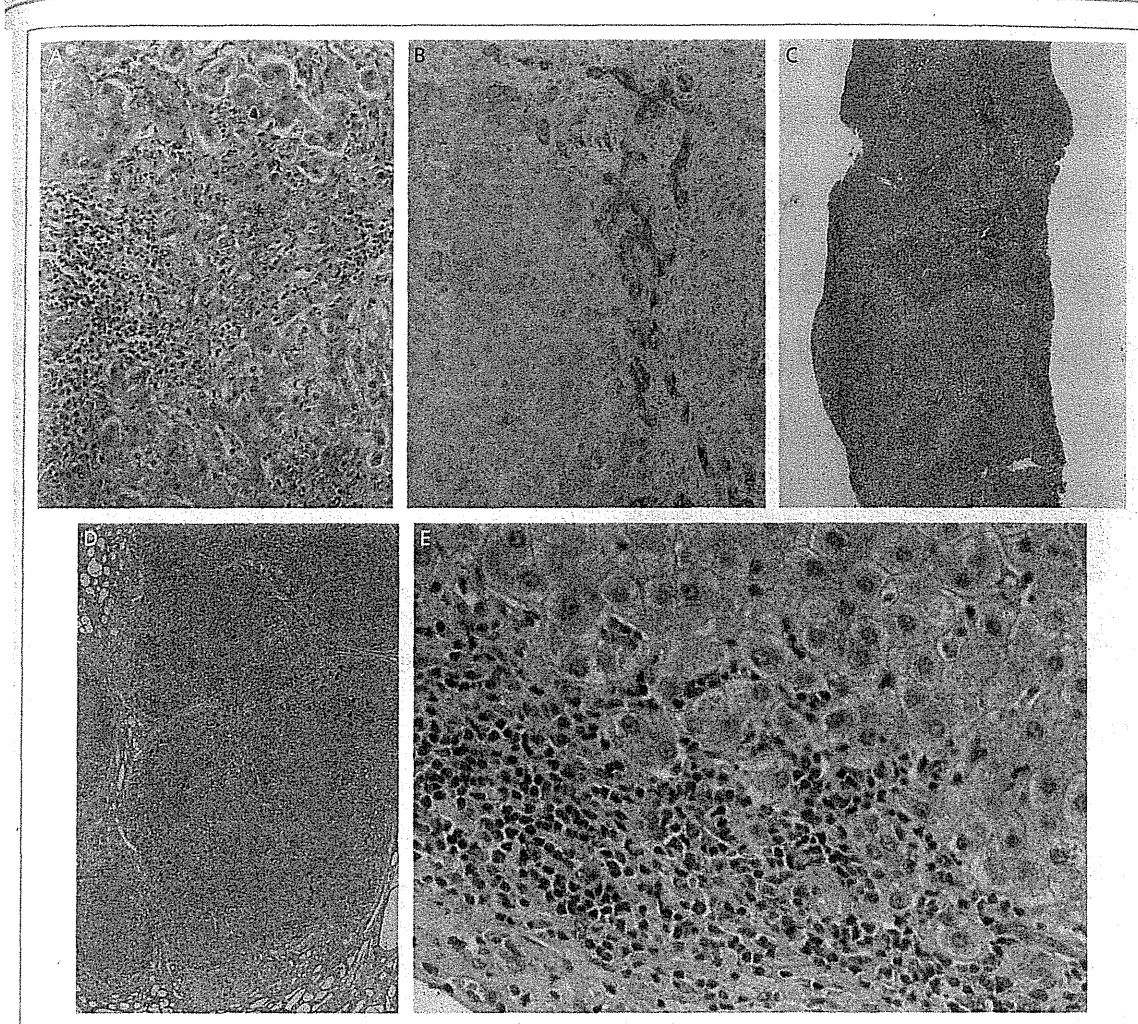


図4 原発性硬化性胆管炎(PSC)の病理組織像

- A: 慢性胆汁うっ滞を示唆する所見として、非定型的細胆管増生(*), 肝細胞の腫大, 胆汁栓をみる(HE染色)
 B: 非定型的細胆管増生。増生細胆管はCK7陽性(CK7免疫染色)
 C: 高度の胆汁性肝線維症で、線維化部がこん棒状にみえる。肝細胞の再生像に乏しく、不整地図様にみえる(アザンマロリ染色)
 D: 高度の胆汁うっ滞を伴う肝硬変(HE染色)
 E: 限界板部にリンパ球の浸潤があり、インターフェイス肝炎をみる(HE染色)

告されている⁸⁾。経過とともに胆汁うっ滞症状が進行し、肝不全に至るため、現在、肝移植が唯一の治療法である。

PSCでは、胆管炎が持続し、胆管被覆上皮の破壊と再生、さらには過形成変化が繰り返し出現する。そのため、いわゆる慢性炎症を基盤とした胆道癌の合併がある³⁾。病理形態学的には、いわゆる正常の胆管に発生する胆道癌との間に大きな違いはない。前癌あるいは早期癌病変として、胆管上皮層内異型病変(biliary intraepithelial neoplasm: BilIN)や胆管内腔乳頭状病変(intraductal papillary neoplasm of the bile duct: IPNB)も知られている⁹⁾。

特殊なPSC

その病態が典型的なPSC(古典的PSC)とは異なるPSCとして、以下の小型胆管PSC、それに肝炎性の変

化が目立つPSC(いわゆるPSC-AIHオーバーラップ症候群)がある⁸⁾。

●小型胆管PSC(small duct PSC) 古典的なPSCでは、肝内外の大型胆管を含む胆道系にみられる硬化性疾患(大型胆管PSC)であり、胆管造影で病変が検出される。しかし、胆管造影で検出されない程度の小型の胆管に病変が強くみられる場合、このような病変は小型胆管PSCと呼ぶことが提唱されている。PSCの5%が小型胆管PSCとされている。小型胆管PSCが単独で見られる例もある¹⁰⁾。これら単独の小型胆管PSCでは、画像ではPSCの像はなく胆汁うっ滞の生化学所見があり、顕微鏡的には小型胆管にPSCの像をみる。最近の報告では、古典的なPSCへの移行はまれで、胆道癌の合併率は低いとされている¹⁰⁾。

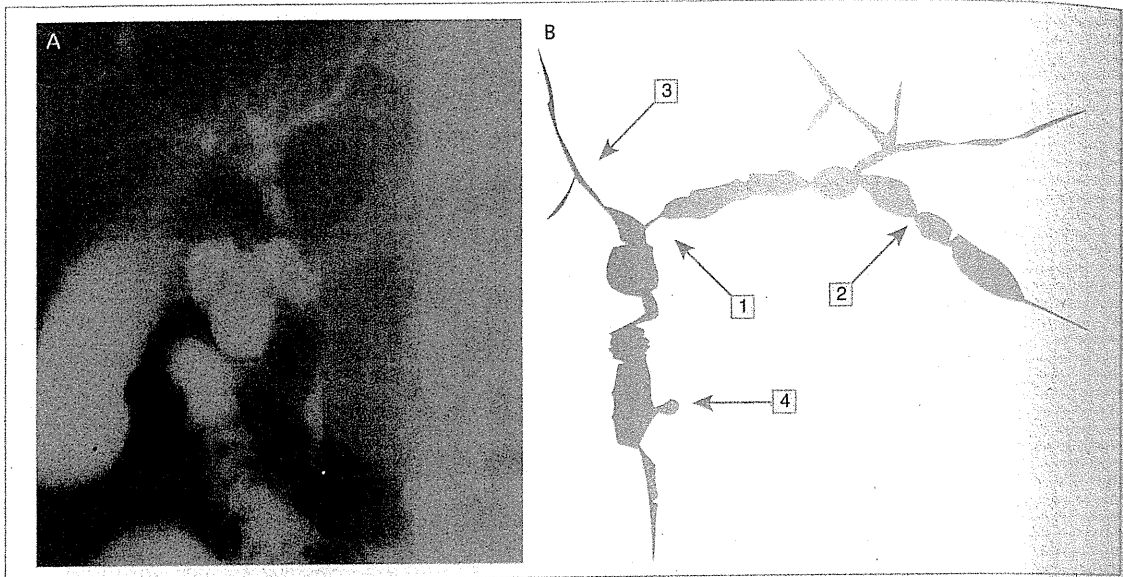


図5 原発性硬化性胆管炎(PSC)の胆管像

A: ERCP像。胆管の多発性の狭窄, 拡張をみる

B: シュエマ。[1]: 短い帯状狭窄, [2]: 数珠状変化, [3]: 剪定様所見, [4]: 憩室様の内腔突出(中沢貴宏ほか<名古屋市立大学>提供)

● 肝炎性の変化の目立つPSC(いわゆるPSC-AIHオーバーラップ症候群) PSCでは, AIH様の病変のみみられることが知られている。さらに, 高 γ グロブリン血症や臓器非特異的な自己抗体であるANAやASMA, p-ANCAなどが出現する。成人, 小児のいずれでもみられるが, 特に小児例ではAIHの病態の合併が注目されている。これらの症例は, 従来, PSC-AIHオーバーラップ症候群と呼ばれてきた⁸⁾。しかし, 最近の欧米でのコンセンサスではPSC-AIHオーバーラップ症候群, PBC(原発性胆汁性肝硬変)-AIHオーバーラップ症候群は独立した疾患としては存在せず, これらは肝炎性の強いPBC, あるいはPSCと理解されている⁸⁾。これらのAIHの像を伴うPSCの特徴として, 胆管病変そのものは古典的なPSCの胆管病変と区別できず, またほぼ全例で肝内胆管が傷害される特徴を示した。また, 高率に潰瘍性大腸炎を合併するとされている。

なお, 主にヨーロッパから報告されている自己免疫性硬化性胆管炎(autoimmune sclerosing cholangitis: ASC)は, 血清学的にAIHに特徴的な免疫現象を伴う硬化性胆管炎であり, 小児に多くみられる¹¹⁾。小児期PSCの特徴として自己免疫現象が高度であり, また女児に多く, ステロイド治療に反応し, さらに古典的なPSCに比べ予後がよいとされている¹²⁾。なお, 日本では小児AIHもPSCも少なく, ASCの実態は不明である。

■ 症状 近年, 無症候性のPSCが増加しており, 健診や他の疾患の精査中に肝機能異常で発見される例もある。欧米でもPSCの約半数は無症候性と報告されている⁸⁾。PSCは慢性進行性疾患であり, 初発症状としては全身倦怠感や掻痒感, 黄疸などの胆汁うっ滞症

状, 右上腹部痛などが主なものである。症状の出現とともに, 徐々に進行し, 肝硬変へ移行すると, 肝不全や門脈圧亢進症などの臨床所見が出現する。

■ 診断 臨床的には, IBDの病歴, 胆汁うっ滞に関連した症状, それに血液生化学データにおいてALPの2~3倍以上の上昇が半年以上持続した例でPSCが強く疑われ, 肝内外の胆管に生じた典型的な胆道造影の異常所見がみられ, さらに二次性硬化性胆管炎を除外することがPSCの診断基準としてMayo Clinicから提案されている¹⁾。

画像検査: 確定診断には, 胆道造影による特徴的な胆管像が診断に重要である。現在, 磁気共鳴胆道腔管造影(MRCP)や直接的胆管造影(内視鏡的逆行性胆道腔管造影(ERCP)など), 腹部超音波検査, 腹部CT, 腹部MRI, 超音波内視鏡(EUS), 管腔内超音波(IDUS)などの画像モダリティがPSCの診断に用いられている。特に, 高精度のMRCPは胆道の画像診断によく用いられる。なお, 画像で検出される胆管病変は肝内大型胆管, 肝門部胆管, 肝外胆管であり, これらの大型胆管を障害するPSC(古典的PSCあるいは大型胆管PSC)診断に重要である。PSCの特徴的胆管像として, 胆管狭窄, 特に帯状狭窄, 単純拡張, 数珠状所見, 剪定状所見, 憩室様突出などが知られており(図5A, B), 胆管壁の肥厚も観察されることが多い。

従来より, 肝外胆管あるいは肝門部胆管に, 限局性の胆管狭窄病変の存在が知られているが, その原因は個々の症例で異なる可能性がある。限局性に胆管狭窄などの病変で見つかるPSCでは, 経過観察より病変が進行性であることを確認する必要がある。また小型胆管PSCは, 画像では特徴的な病変を検出できず, その診断には肝生検が重要である。

表1 原発性硬化性肝硬変(PSC)の病期

I期	炎症性変化が門脈域にとどまる病期
II期	門脈域辺縁限界板の破壊性変化を伴う病期であり、慢性胆汁うっ滞所見を伴う。不完全な隔壁形成もみられる
III期	門脈域と門脈域あるいは中心静脈を結ぶ隔壁形成がある
IV期	肝全体が再生結節で置換された肝硬変期

(Ludwigらによる)

肝生検：画像所見に加え、肝生検も鑑別診断に有用であり、さらにPSCの病期を含む病態把握に用いられている(表1)。小型胆管PSCの診断は肝生検でなされる。

胆道癌合併の診断：PSCでは胆道癌を二次的に合併することが知られている。その診断には病理診断を含めたその他の補助診断が必要と思われる。

■鑑別 PSCは硬化性胆管炎あるいは硬化性胆管病変の原型であるが、特異的な診断マーカーがなく、他の類縁疾患を鑑別、除外することにより診断がなされる。鑑別すべき疾患を表2に示す。特に、胆道癌との鑑別、また最近注目されている自己免疫性膵炎に高率に合併するIgG4関連硬化性胆管炎との鑑別が重要であり、画像や血清生化学所見、生検などで鑑別される。

硬化性変化には主に炎症性変化と腫瘍性変化があり、両者の病因・病態が異なり、各々適切に診断されねばならない。PSCと鑑別を要する代表的な疾患の病理像を述べる。

IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4 related sclerosing cholangitis)：最近、注目されている病態であり、中高年者に好発し、男性に多い。主に肝外胆管(膵内胆管)が障害され、肝門部胆管や肝内大型胆管にも病変の波及をみる症例がある¹³⁾。胆管の狭窄と拡張を示し、PSCの胆管像に類似する。肉眼的には、胆管壁は肉様に灰白色～白色調に肥厚し、境界はやや不鮮明で、胆管内腔の狭小化を伴う。現在、PSCとIgG4関連硬化性胆管炎の鑑別は、画像所見に加え、病理学的に高度のIgG4陽性形質細胞の浸潤があり、また閉塞性静脈炎を認めるなどの点で鑑別される。

二次性硬化性胆管炎：表1に示した種々の二次性の硬化性胆管炎が知られており、PSCとの鑑別が問題となる。胆道結石、感染性硬化性胆管炎(細菌、原虫、寄生虫感染に伴う硬化性胆管炎)がある³⁾。また、臨床的に胆道癌と誤診されるPSC症例が時々経験される。特に、狭窄部位が1カ所あるいは少ない場合、胆管癌を慎重に鑑別する必要がある。鑑別診断上、生検による診断が質的にはベストと思われる。しかし、全例で適用できるわけではない。また胆管癌では、しばしば胆管癌の胆管内腔面での進展や前癌病変あるいは早期癌病変であるBillinがみられる⁹⁾。

原発性胆汁性肝硬変(PBC)：PSCと同じく、自己免疫機序が考えられる慢性胆汁うっ滞性疾患である。しか

表2 原発性硬化性胆管炎(PSC)と鑑別を要する疾患

- 1) IgG4関連硬化性胆管炎
- 2) 二次性硬化性胆管炎(以下の原因による)
 - 感染症(真菌や原虫感染、AIDSによる胆管病変)
 - 胆管の悪性腫瘍(PSC診断後および早期胆管癌は除外)
 - 胆道の手術、外傷
 - 総胆管結石ならびにその再発・併発慢性炎症
 - 胆道の先天性異常
 - 腐食性硬化性胆管炎
 - 胆管の虚血性狭窄(TAEによる胆管障害を含む)
 - 抗がん薬の動注化学療法による胆管狭窄

AIDS：後天性免疫不全症候群、TAE：経カテーテル肝動脈塞栓療法

しPBCでは、肝内小型胆管が選択的に障害され、大型胆管には病変がみられない。また、PBCは中高年女性に好発し、血清学的に抗ミトコンドリア抗体が高率に検出される。PSCとPBCはまったく異なる疾患である。

■治療 PSCは難治性疾患であり、病態に応じた対症的な治療法が中心であり、進行症例に対しては肝移植が唯一の治療法である。進行すると肝移植しか救命法がなく、日本では生体部分肝移植が行われている。

薬物療法、内視鏡的治療：

● **薬物療法** ウルソデオキシコール酸(UDCA)やベザフィブレートが用いられており、ALPやγ-GTP(γ-グルタミルトランスペプチダーゼ)値を低下させることが報告されている。しかし、予後を改善するかどうかは不明である¹⁴⁾。また、AIH像を示すPSC(いわゆるPSC-AIHオーバーラップ症候群)では、ステロイド治療が有効とされている。

● **内視鏡的治療** 胆管狭窄に対するバルーン拡張、ステント留置や一次的なドレナージなどの治療が有用な例がある。主に肝外胆管の限局性の高度狭窄例が対象であり、PSCの15～20%の症例にみられるとされている。この内視鏡的治療により、5年生存率が有意に改善されたとの報告があり、肝移植に至るまでの時間が延長される可能性がある^{15),16)}。また胆管癌を合併し、進行して手術による切除が不可能な例には、胆管内チューブ(ステント)挿入も行われる。胆管の感染症(細菌性胆管炎)には抗菌薬による治療が必要である。

肝移植と再発：進行例では、肝移植が唯一の救命法である。欧米での脳死肝移植(ほとんどが脳死肝移植)での成績は良好であるが、日本で主に行われている生体肝移植では、PSCの再発率が高く、しばしばgraft lossに至り、再移植が必要となる例が多い^{5),17),18)}。PSCの再発は生体肝移植の予後に関連する重要な因子である。最近、Egawaらは、全国29施設のPSCの生体肝移植114症例を解析した結果、移植後8～79カ月の間に26例(27%)に再発がみられたとしている¹⁶⁾。そして、多因子解析を行った結果、MELDスコア高値、近

親族間での移植(遺伝的素因やヒト白血球抗原(HLA)などが関連?), 術後のCMV(サイトメガロウイルス)感染, 早期の胆道吻合合併症, が再発に有意に関連する危険因子であったと述べている。PSC再発例の病理学的検討では, 再発PSCでは進行が早く, 特に若年者例ではPSCの像に加えAIH様の肝炎像が目立ち, 黄色肉芽腫性胆管炎の出現が注目されている¹⁸⁾。

■経過/予後 発症すると予後は不良であり, 胆汁性肝硬変へと進展し, 肝不全へと至るため, 現在, 肝移植が唯一の治療法とされている^{1)~3)}。診断後5~17年での死亡例あるいは肝移植例が多いとされる。全国調査の結果からは, 死亡あるいは肝移植をエンドポイントとした場合の5年生存率は75%とされている。死亡例の約半数は, 肝不全で死亡しており, さらに胆道癌, 結腸癌(潰瘍性大腸炎に関連した例も含む), 肝膿瘍などが死因となっている。しかし, 無症状のまま十数年経過する症例も知られている。予後不良例の特徴として, ①診断時の年齢が高い, ②ビリルビンが高値, また有意差はないが, ③IBDの合併, が全国調査から指摘されている。

【中沼 安二・原田 憲一・池田 博子】

参考文献

- 1) Lindor KD, LaRusso NF: Primary sclerosing cholangitis. Schiff's disease of the liver, 9th edition, edited by Schiff L, Schiff ER, p673-684, Lippincott Company, 2002
- 2) Nakanuma Y, Harada K et al: Definition and pathology of primary sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6:333-342, 1999
- 3) Nakanuma Y, Zen Y et al: Diseases of bile ducts. MacSween's Pathology of the Liver, 6th edition, edited by Burt AD, Portman BC et al, Churchill Livingstone, 2012
- 4) Takikawa H, Takamori Y et al: Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan: Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. Hepatol Res 29:153-159, 2004
- 5) Tanaka A, Takamori Y et al: Outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. Liver Int 28:983-989, 2008
- 6) Sano H, Nakazawa T et al: Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 18:154-161, 2011
- 7) Ludwig J, Czaja AJ et al: Manifestations of nonsuppurative cholangitis in chronic hepatobiliary diseases: morphologic spectrum, clinical correlations and terminology. Liver 4:105-116, 1984
- 8) Boberg KM, Chapman RW et al: Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 54:374-385, 2011
- 9) Zen Y, Sasaki M et al: Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct—an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. J Hepatol 44:350-358, 2006
- 10) Nikolaidis NL, Giouleme OI et al: Small-duct primary sclerosing cholangitis. A single-center seven-year experience. Dig Dis Sci 50:324-326, 2005
- 11) Gregorio GV, Portmann B et al: Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. Hepatology 33:543-544, 2001
- 12) Mieli-Vergani G, Vergani D: Unique features of primary sclerosing cholangitis in children. Curr Opin Gastroenterol 26:265-268, 2010
- 13) Zen Y, Fujii T et al: Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology 45:1538-1546, 2007
- 14) 水野卓, 平野賢二ほか: 原発性硬化性胆管炎に対する薬物治療—ベザフィブラートの有効性を中心に—. 胆と膵31:767-770, 2010
- 15) 鎌田英紀, 内田尚仁ほか: 原発性硬化性胆管炎に対する内視鏡的治療と長期予後. 胆と膵31:761-765, 2010
- 16) Gotthardt DN, Rudolph G et al: Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. Gastrointest Endosc 71:527-534, 2010
- 17) Egawa H, Ueda Y et al: Risk Factors for Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis after Living Donor Liver Transplantation in Japanese Registry. Am J Transplant 11:518-527, 2011
- 18) Miyagawa-Hayashino A, Egawa H 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 42:1329-1336, 2011

部からの分枝の派生 (side branch arising from narrowed portion of the main pancreatic duct) や非連続性の複数の主膵管狭細像 (skip lesions) は、膵がんととの鑑別に有用である。

3 診断と治療戦略

ステロイドが有効であるが、治療法は確立されていない。現状では、AIPのガイドライン¹⁰⁾に準じてプレドニゾロン0.5~0.6 mg/kg/日の初期使用量が推奨される。初回治療でのステロイド無効例は診断を見直すべきである。閉塞性黄疸や糖尿病の合併する場合には、胆道ドレナージによる減黄や血糖コントロールを行った後にステロイド治療をすることが推奨される。なかには自然寛解例やステロイド離脱できる症例もあるが、中止後再燃する症例では5~10 mg/日を維持量とすることが多い。ステロイドの投与期間に関するコンセンサスはないが、3年間の継続が1つの目安と考えられている。ステロイド治療により糖尿病の改善する例も多いが、悪化する例もあるため、十分なインフォームドコンセントのもとに治療をする必要がある。

膵がんや胆管がんなどの腫瘍性病変との鑑別がきわめて重要であり、ステロイド投与による安易な治療的鑑別診断は続けるべきでない。悪性腫瘍を否定できないときは躊躇なく外科的切除を考慮すべきである。

(岡崎和一, 内田一茂)

■ 文献 ■

- 1) Okazaki, K. et al. : Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology*, 118 : 573-581, 2000
- 2) Asada, M. et al. : Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in

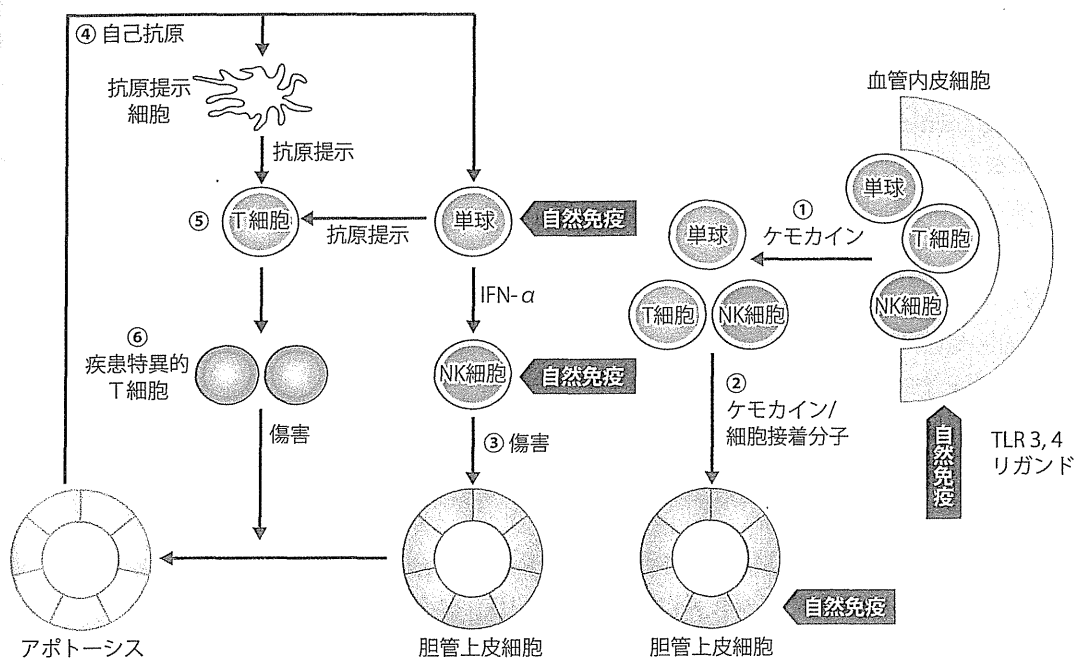
patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*, 33 : 20-26, 2006

- 3) Miyoshi, H. et al. : Circulating naive and CD4+ CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*, 36 : 133-140, 2008
- 4) Zen, Y. et al. : Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*, 45 : 1538-1546, 2007
- 5) Kusuda, T. et al. : Involvement of inducible costimulator- and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Pancreas*, 40 : 1120-1130, 2011
- 6) Watanabe, T. et al. : Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis. *Arthritis Rheum.*, 64 : 914-924, 2012
- 7) Shimosegawa, T. et al. : International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*, 40 : 352-358, 2011
- 8) Umehara, H. et al. : A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod. Rheumatol.*, 22 : 1-14, 2012
- 9) Okazaki, K. et al. : Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J. Gastroenterol.*, 46 : 277-288, 2011
- 10) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009。膵臓，24：S1-S54，2009
- 11) 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班：自己免疫性膵炎臨床診断基準2011。膵臓，27：17-25，2012
- 12) Okazaki, K. et al. : How to diagnose autoimmune pancreatitis by the revised Japanese clinical criteria. *J. Gastroenterol.*, 42 : 32-38, 2007

8 原発性胆汁性肝硬変, 原発性硬化性胆管炎

慢性胆汁うっ滞の代表的な疾患である原発性胆汁性肝硬変 (PBC), 原発性硬化性胆管炎 (PSC) の機序に関しては、いまだ解明されていない。しかしながら、PBCは甲状腺疾患, リウマチ, シェーグレン症候群, PSCは潰瘍性大腸炎などの合併が認められ、自己免疫の機序が推測されている。両疾患ともに胆管破壊が主病変であるが、比較的大きな胆管が破壊されるPSCと小型胆管が破壊されるPBCとでは病態が異なり、それぞれ異なった免疫反応が推測されている。本稿ではPBC, PSCについて診断, 治療を含め病態について記述する。

概念図



● 原発性胆汁性肝硬変における慢性非化膿性破壊性胆管炎の機序

(九州大学医学部第一内科感染症分野肝臓グループ 下田慎治先生のホームページより改変して転載)

- ①リンパ球が、自然免疫の刺激を受けて、血管から遊走してくる
- ②自然免疫の刺激を受けた胆管上皮細胞が、ケモカインや細胞接着分子を発現し、①で遊走してきたリンパ球をとらえる
- ③自然免疫の刺激を受けた単球が産生するIFN- α と、自然免疫からの直接刺激の両者によってNK (ナチュラルキラー) 細胞は活性化され、胆管上皮細胞を傷害する
- ④傷害された胆管上皮細胞はアポトーシスに陥って、自己抗原 (ミトコンドリア抗原) を放出する
- ⑤抗原提示細胞が提示する自己抗原に反応して、抗原反応性B細胞が活性化され抗ミトコンドリア抗体が出現する。またT細胞が活性化され、自己抗原反応性T細胞が出現する
- ⑥自己抗原反応性T細胞が、疾患特異的T細胞へと誘導され、慢性非化膿性破壊性胆管炎となる

原発性胆汁性肝硬変とは¹⁾

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, 以下PBC) は、病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。中高年女性に好発し、皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。

临床上、症候性 (symptomatic) PBC (sPBC) と無症候性 (asymptomatic) PBC (aPBC) に分類される。皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は、sPBCとよぶ。これらの症状を欠く場合はaPBCとよび、無症候のまま数～十数年以上経過する場合がある。sPBCのうち2 mg/dL以上の高ビリルビン血症を呈するものをs2PBCとよび、それ未満をs1PBCとよぶ。

1 病態

1) 病態

本疾患発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の1つである抗ミトコンドリア抗体 (AMA) が特異的かつ高率に陽性化し、また、シェーグレン (Sjögren) 症候群、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。組織学的にも、肝臓の門脈域、特に障害胆管周囲には免疫学的機序の関与を示唆するような高度の形質細胞やリンパ球の浸潤がみられ、胆管上皮細胞層にも単核球細胞浸潤がみられる。

MEMO

抗ミトコンドリア抗体 (AMA)

抗ミトコンドリア抗体 (AMA : antimitochondrial antibodies) はミトコンドリア内膜に局在する成分で、M1～M9の9分画のうち、M2分画に特異的に反応する、すなわちM2分画が対応抗原とされる。M2分画の主な成

分は、ピルビン酸脱水素酵素 (pyruvate dehydrogenase complex : PDC)-E2コンポーネント (PDC-E2) であり、さらにオキソグルタル酸脱水素酵素 (OGDC-E2)、分子鎖アミノ酸脱水素酵素E2コンポーネント (BCOADC-E2) などもM2抗体の対応抗原である。ミトコンドリア抗体はPBC患者において高率に陽性となるが、病因との関連や産生機序など不明な点が多い。

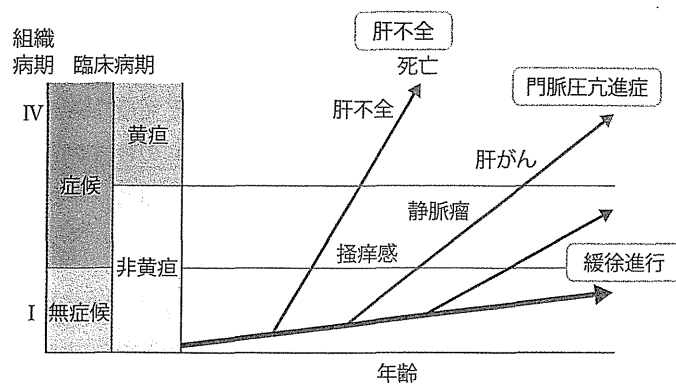
2) 発症機序 (仮説)

免疫組織学的に、浸潤細胞はT細胞優位であり、小葉間胆管上皮細胞表面にはHLAクラスI抗原の発現が増強し、さらにHLAクラスII抗原の異所性発現がみられる。さらに、細胞接着因子の発現がみられるとともに、AMAの抗PDC-E2抗体が認識する分子が小葉間胆管上皮細胞表面に存在する。以上のような自己免疫反応を特徴づける所見が認められることより、胆管障害機序には免疫学的機序が重要な役割を担っていると想定されている (概念図に仮説を示す)²⁾。

また、遺伝的背景をベースに環境因子の関与が病気の発症に関与するという研究もある。すなわち、PBC患者の子どもがPBCになることはまれではあるが、同一親族内 (姉妹、親娘) での発症が認められることより、遺伝的因子の関与が考えられる。一方、環境因子として、細菌、ウイルス感染、トキシシン、マイコプラズマの関与が想定され、また女性に多いため化粧品などに含まれる化学薬品などの関与も想定されているが、明確な病因は現在のところ不明である。

2 臨床症状

患者は、近年、無症候性PBCの時点で診断されることが多く、自覚症状を欠くことも多い。最も多く認められる症状として皮膚掻痒感がある。掻痒感は黄疸出現前の時期にも認められることがある。痒みの原因として、血清胆汁酸や内因性オピオイドの増加が推測されているが、明らかな機序はいまだ不明である。その他、高脂血症により眼瞼周囲に黄色腫がみられる。また、脂溶性ビタミンの吸収障害に加え、特に本症が中



●図1 PBCの病型

年以降の閉経後の女性に多いため、骨粗鬆症の合併率が高い。進行例では肝不全・肝硬変症の随伴症状として、黄疸、食道静脈瘤、脾機能亢進症状、浮腫・腹水、肝性脳症がみられる。

3 血液・生化学検査所見

症候性、無症候性を問わず、血清胆道系酵素（ALP、 γ -GTP）の上昇を認め、AMAが約90%の症例で陽性である。また、IgMの上昇を認めることが多い。

4 組織学的所見

肝組織では、肝内小型胆管（小葉間胆管ないし隔壁胆管）に慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis, 以下CNSDC）を認める。病期の進行に伴い胆管消失、線維化を生じ、胆汁性肝硬変へと進展し、まれに肝細胞がんを伴うこともある。

5 病型、経過（図1）

PBCは下記の3つの病型に分類することができる。

- ①緩徐進行型：多くは長い期間無症候性PBCにとどまる。
- ②門脈圧亢進症型：黄疸、肝不全の出現を伴わず、食

道静脈瘤の発生など門脈圧亢進症状が進行する。

- ③肝不全型：黄疸が出現し、肝不全へと至る。無症候性から症候性への進行例は、年に10%程度みられる。

また、抗核抗体のタイプで、抗セントロメア抗体陽性症例では生命予後はよいが、門脈圧亢進症進行の危険因子（門脈圧亢進症型）であること、また、抗核抗体（抗gp210抗体）陽性症例では予後不良で、黄疸進行の危険因子（肝不全型）であることがわかっている。

6 合併症

シェーグレン症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

7 診断

次のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する。

- ①組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの
- ②AMAが陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない（compatible）組織像を示すもの
- ③組織学的検索の機会はないが、AMAが陽性で、しかも臨床像および経過からPBCと考えられるもの

8 治療

治療としてはUDCA（ウルソデオキシコール酸）が第一選択薬として使用される。UDCAは親水性胆汁酸であり、細胞障害を引き起こす疎水胆汁酸と置き換わることにより細胞毒性を軽減させ、さらに、肝細胞の膜安定化、抗アポトーシス作用などにより効果があると考えられている。

UDCA投与で効果不十分な症例、特に血清胆道系酵素の改善効果が不十分な症例では、ベザフィブレートが併用される。機序は不明であるが、肝細胞の毛細胆管側トランスポーターMDR3（multidrug resistance 3）を活性化させ、リン脂質を胆管へと多く排泄させることで、毒性の強い胆汁酸とミセルを形成して毒性を弱め、ひいては脂質障害を改善する可能性がある。

自己免疫性肝炎とのオーバーラップの場合は副腎皮質ステロイド薬が併用される。進行して肝不全に至った症例では、肝移植が唯一の治療となる。

9 予後

病名に肝硬変という病名が用いられているため、誤解を招くことが多いが、無症候性PBCであれば肝硬変症などの進行した肝病変は認めず、予後もよい。

原発性硬化性胆管炎とは

原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis, 以下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る。胆管炎、AIDSの胆管障害、胆管悪性腫瘍（PSC診断後および早期がんは例外）、胆道の手術や外傷、総胆管結石、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、floxuridine動注による胆管障害や狭窄に伴うものは二次性硬化性胆管炎として除外される。また、自己免疫性膵炎に伴うものを含めて、IgG4関連硬化性胆管炎も除外される。

わが国の年齢分布は20歳代と50～60歳代に2

つのピークがみられ、若年者に炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）の合併が多く、高齢者には自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis：AIP）の合併が多い。また、肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、潰瘍性大腸炎の合併を37%に認める。

1 病態

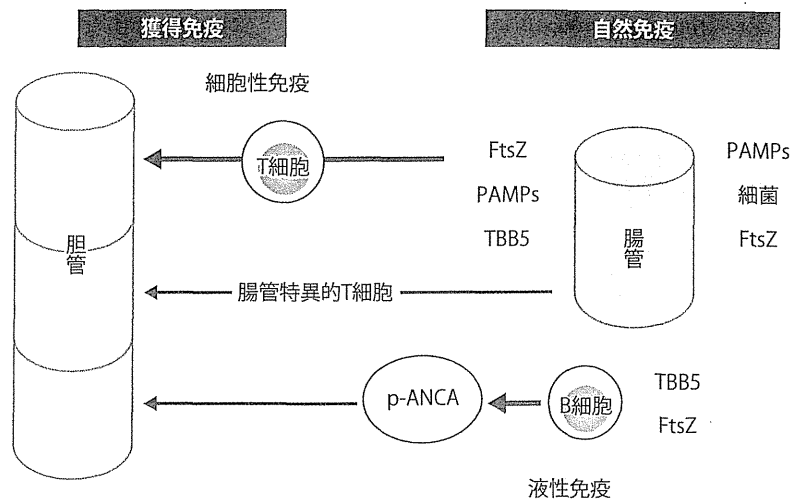
自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変（PBC）と同様に自己免疫機序によると考えられているが、詳細は不明である。IBDの合併が多く、病因との関連が示唆されている。

炎症性細胞浸潤は門脈域ではCD4陽性T細胞が多く、小葉内ではCD8陽性T細胞の浸潤がみられ、T細胞受容体解析では、 $\gamma\delta$ 型のT細胞がほかの疾患に比べ多いとされている。浸潤T細胞はIL-2受容体、CD45ROを発現する。PSCの障害胆管上皮にはHLAクラスI、HLAクラスII、ICAM-1（intercellular adhesion molecule 1）などの免疫関連分子の発現をみることから、細胞性および液性免疫を介した自己免疫疾患であると考えられている。

1) 感染性因子の関与

PSCの成因として、感染性因子の関与、特に門脈菌血症、胆道感染などが以前より指摘されている（図2）。門脈菌血症に関しては、PSCが高率に潰瘍性大腸炎を合併しており、腸炎に伴う門脈への持続的な細菌の流入により門脈菌血症が発生しやすい状態にあり、これが慢性の胆道感染や門脈域の線維化、さらにはPSCの発生に関連するとの考えである^{3) 4)}。

IBDとPSCでは、大腸と胆管で生じている免疫応答に類似性があると考えられており、大腸で活性化した腸管特異的T細胞が門脈を介して肝内に流入するとの考えもある。LPS（リポポリサッカライド）などの病原体関連分子パターン（pathogen-associated molecular pattern：PAMPs）によるToll様受容体自然免疫を介した機序の関与も考えられる。しかし、IBDを合



●図2 PSC病態

PSCの成因として感染性因子の関与が指摘されており、特に門脈菌血症に関しては、PSCが高率に潰瘍性大腸炎を合併しており、腸炎に伴う門脈への持続的な細菌の流入により門脈菌血症が発生しやすい状態にあり、これが慢性的胆道感染や門脈域の線維化、さらにはPSCの発生に関連するとの考えである。IBDとPSCでは、大腸と胆管で生じている免疫応答に類似性があると考えられており、大腸で活性化した腸管特異的T細胞が門脈を介して肝内に流入するとの考えもある。LPS (lipopolysaccharide：リポポリサッカライド)などの病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular pattern：PAMPs) によるToll様受容体自然免疫を介した機序、TBB5 (β -tubulin isotype 5)、FtsZ (filamenting temperature-sensitive mutant Z、前駆体タンパク質)によりB細胞が産生するp-ANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies)を介した液性免疫の関与も考えられる。

併しない症例や、大腸切除後にPSCを発症する症例もあり、否定的な意見もある。

2) 免疫応答異常

PSCの胆管周囲に浸潤する制御性T細胞数はほかのコントロール疾患に比して減少しており、胆管周囲の制御性T細胞の減少がPSCの発症や進展に関与している可能性がある。同様の現象はIBDでも報告されており、共通の免疫応答異常が存在している可能性がある。また、PSCの胆管上皮にはSCF (stem cell factor)の異常な発現があり、胆管周囲の単球にもSCFの発現をみる。また、SCFのリガンドであるc-kit陽性マスト(肥満)細胞の集簇と活性化をきたし、胆管線維増生に関連するものと推測されている。

PSCの動物モデルとして、TNFの過剰産生を伴う動物モデルや肝細胞の毛細胆管側トランスポーターMdr2

(multidrug resistance 2、ヒトではMDR3)ノックアウトマウスなどが知られている。PSCは複数の家族に発現する傾向があり、自己免疫疾患としばしば関連が指摘されるHLA-B8およびHLA-DR3を有する者で発生率がより高いことから、遺伝的素因も示唆されている。

2 臨床症状、生化学、組織所見

病気が進行すると搔痒感、黄疸が認められる。生化学所見では、胆道系酵素ALPや γ -GTPの上昇を特徴とし、AST、ALTの異常、そして血清ビリルビンの上昇が認められる。p-ANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies：抗好中球細胞質抗体)、ANA (anti-nuclear antibody：抗核抗体)、ASMA (anti-smooth muscle antibody：抗平滑筋抗体)、抗

●表1 PSCの診断基準 (Mayo Clinic, 2003)

- ①あらゆる部位の胆管に生じた典型的な胆管造影の異常所見
- ②臨床像 (IBDの病歴, 胆汁うっ滞の症状) および血液化学データ (6カ月以上にわたりALPが2~3倍に上昇) が合致
- ③二次性硬化性胆管炎の明らかな原因の除外
 - a. 胆管炎
 - b. AIDSの胆管障害
 - c. 胆管悪性腫瘍 (PSC診断後および早期がんは例外)
 - d. 胆道の手術, 外傷
 - e. 総胆管結石
 - f. 先天性胆道異常
 - g. 腐食性硬化性胆管炎
 - h. 胆管の虚血性狭窄
 - i. fioxuridine動注による胆管障害や狭窄
 - j. AIPに伴うもの, IgG4関連硬化性胆管炎

●表2 PBCとPSCの比較

	PBC	PSC
頻度	中高年の女性	20歳代と50~60歳代の男性
病態	小葉間胆管の破壊性胆管炎 肝外胆管系の閉塞を伴わない	肝内外の比較的大型の胆管 慢性炎症性変化と線維化 内腔の狭小化と閉塞
破壊胆管の特徴	小葉間胆管より末梢 粘液産生なし 壁構造なし	隔壁胆管より大きい 粘液産生あり 壁構造あり
自己抗体	AMA	p-ANCA 抗カルジオリピン抗体

カルジオリピン抗体などの自己抗体が陽性となることがある。組織像は胆管の破壊ではなく、胆管周囲炎で胆管周囲に同心円状（層状）の線維増生がみられ（onion skin lesionとよばれる）、線維増生によって胆管が閉塞する像もみられることがある。

される。ERCP（内視鏡的逆行性胆道膵管造影）やMRCP（磁気共鳴胆道膵管造影）などの画像検査で、胆管の数珠状変化とよばれる狭窄と拡張が共存する特徴的な胆管像が認められる。肝組織生検の診断では、サンプルエラーが起こる可能性がある。

3 診断

診断としてMayo Clinicの基準（表1）を示すが、二次性の胆管炎を否定しえた、慢性的な胆管障害が特徴であり、PBCで破壊される胆管（小葉間胆管）より大きな胆管（隔壁胆管以上）が障害される。PSCは、肝臓の内外の胆管に対して免疫応答が起き、障害される胆管の部位によりlarge duct PSCとsmall duct PSCに分けられ、small duct PSCでは肝内小胆管のみが障害

4 治療

UDCA（ウルソデオキシコール酸）やベザフィブラートが治療に用いられ、ALPやγ-GTP値を低下させる。しかし、予後を改善するかについては不明である。局所的狭窄に対するバルーン拡張や一時的なドレナージなどの内視鏡的治療が有用なこともある。進行例では、PBCと同様に肝移植が唯一の救命法であり、肝移植が行われる。

5 病態の整理 (表2)

PBCとPSCについてのまとめを記す。両疾患とも胆管が障害の主たる病変であるが、PBCは小葉間胆管より末梢が破壊され、PSCではPBCより大きな胆管(隔壁胆管)が障害される。隔壁胆管より大きな胆管は粘液産生上皮から構成されて、胆管固有の壁構造を有している。一方、PBCで破壊される小葉間胆管から末梢は粘液産生がなく、壁構造もみられないという違いがある。

謝辞

- ・厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(班長:坪内博仁)
- ・PBC調査研究班
上記班長ならびに班員先生のご協力により執筆させていただきました。

(竹山康章, 向坂彰太郎)

文献

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班:原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン. 肝臓, 53:633-686, 2012
- 2) Shimoda, S. et al.: Interaction between Toll-like receptors and natural killer cells in the destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. Hepatology, 53:1270-1281, 2011
- 3) Sasatomi, K. et al.: Abnormal accumulation of endotoxin in biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. J. Hepatol., 29:409-416, 1998
- 4) Koga, H. et al.: Abnormal accumulation in lipopolysaccharide in biliary epithelial cells of rats with self-filling blind loop. Int. J. Mol. Med., 9:621-626, 2002

参考文献

- ・竹山康章, 向坂彰太郎:原発性胆汁性肝硬変.『カラー版消化器病学—基礎と臨床』,西村書店,2013(発行予定)
- ・下田慎治:原発性胆汁性肝硬変の発症機序.医学のあゆみ,228:885-888,2009
- ・滝川 一:原発性硬化性胆管炎の診断・治療.医学のあゆみ,228:895-899,2009

6 原発性胆汁性肝硬変

はじめに

慢性胆汁うっ滞性疾患のなかで、最も頻度の高い疾患として原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)である。従来、本疾患はかゆみなどの症状を契機に診断されることが多かったが、最近健康診断、病気の検査時採血などでの検査値異常で、早期に診断されるケースが多くなっている。肝硬変という名称があるが、ほとんどの患者は肝硬変まで進行していないが、無症候性PBC患者で、経過も良好である。ただし、胆管や食道静脈瘤破裂などを契機にPBCと診断される症例もあり、これらの症候性PBC患者は、病状が進行し末期肝硬変状態となることがある。ここでは、多彩な病態を呈するPBCの概念、成因、診断、病理、治療について述べる。

概念 原発性胆汁性肝硬変(PBC)は、病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である(表1)。中高年の女性に好発し、皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。临床上、症候性(symptomatic PBC: sPBC)と無症候性(asymptomatic PBC: aPBC)に分類され、皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は、sPBCと呼ぶ。これらの症状を欠く場

合はaPBCと呼び、無症候のまま数年以上経過する場合がある。sPBCのうち2 mg/dL以上の高ビリルビン血症を呈するものをs2PBCと呼び、2 mg/dL未満をs1PBCと呼ぶ。

■ 成因 本疾患発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体(AMA)が特異的かつ高率に陽性化し、また、Sjögren(シェーグレン)症候群、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。組織学的にも、肝臓の門脈域、特に障害胆管周囲は免疫学的機序の関与を示唆するような高度の形質細胞やリンパ球の浸潤がみられ、胆管上皮細胞層にも単核球細胞浸潤がみられる。免疫組織学的に、浸潤細胞はT細胞優位であり、小葉間胆管上皮細胞表面にはHLA class I抗原の発現が増強し、さらにHLA class II抗原の異所性発現がみられる。さらに細胞接着因子の発現がみられるとともに、AMAの抗PDC(ピルビン酸脱水素酵素(pyruvate dehydrogenase complex))-E2抗体が認識する分子が小葉間胆管上皮細胞表面に存在する、以上のような自己免疫反応を特徴づける所見が認められることにより、胆管障害機序には免疫学的機序が重要な役割を担っていることが想定されている。また、遺伝的背景をベースに環境因子の関与が病気の発症に関与するという研究もある。すなわち、PBC患者の子どもがPBCになることはまれであるが、同一親族内(姉妹、親娘)での発症が認められることより、遺伝的因子の関与が

表1 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診断基準(2010年度)

概念

原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)は、病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。中高年女性に好発し、皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。临床上、症候性(symptomatic PBC: sPBC)と無症候性(asymptomatic PBC: aPBC)に分類され、皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は、sPBCと呼ぶ。これらの症状を欠く場合はaPBCと呼び、無症候のまま数年以上経過する場合がある。sPBCのうち2 mg/dL以上の高ビリルビン血症を呈するものをs2PBCと呼び、それ未満をs1PBCと呼ぶ

1. 血液・生化学検査所見

症候性、無症候性を問わず、血清胆道系酵素(ALP、 γ -GTP)の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体(antimitochondrial antibodies: AMA)が約90%の症例で陽性である。また、IgMの上昇を認めることが多い

2. 組織学的所見

肝組織では、肝内小型胆管(小葉間胆管ないし隔壁胆管)に慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC)を認める。病期の進行に伴い胆管消失、線維化を生じ、胆汁性肝硬変へと進展し、肝細胞癌を伴うこともある

3. 合併症

慢性胆汁うっ滞に伴い、骨粗鬆症、脂質異常症が高率に出現し、脂質異常症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴うことがある。Sjögren症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある

4. 鑑別診断

自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、慢性薬物性肝内胆汁うっ滞、成人肝内胆管減少症など

診断

次のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する

- 1) 組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの
- 2) AMAが陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない(compatible)組織像を示すもの
- 3) 組織学的検索の機会はないが、AMAが陽性で、しかも臨床像および経過からPBCと考えられるもの

ALP: アルカリホスファターゼ、 γ -GTP: γ -グルタミルトランスアミナーゼ、IgM: 免疫グロブリンM
(「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班原発性胆汁性肝硬変分科会)

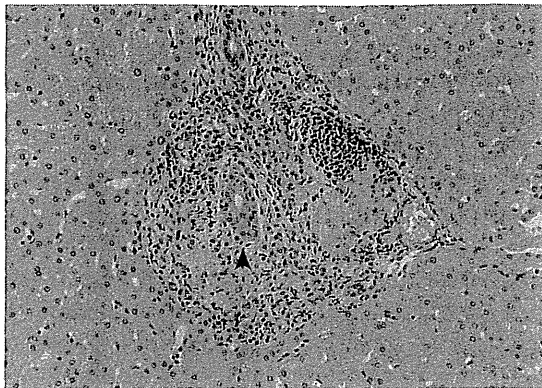


図1 慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)の病理組織像
▶: 肝組織(HE染色)

表2 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の組織学的病期分類—Scheuer分類

I期 (florid bile duct lesion)	胆管上皮は腫大し、不整形となり、好酸性を増す。胆管腔も不整となり、基底膜の断列像、胆管の破壊像がみられる。胆管周囲にはリンパ球、形質細胞、好酸球の浸潤がみられる。肉芽腫を認めることもある
II期 (ductular proliferation)	胆管は消失、胆管上皮の増生を認める
III期 (scarring, septal fibrosis and bridging)	門脈域からの線維の進展、piecemeal necrosisも認められるようになる
IV期 (cirrhosis)	肝硬変期

考えられる。一方、環境因子として、細菌、ウイルス感染、トキシン、マイコバクテリウムの関与が想定され、また女性に多いため化粧品などに含まれる化学薬品などの関与も想定されているが、明確な病因は現在のところ不明である。

抗ミトコンドリア抗体(AMA)：ミトコンドリア内膜に局在する成分でM1からM9の9分画のうち、M2分画に特異的に反応する、すなわちM2分画が対応抗原とされる。M2分画の主な成分は、PDC-E2コンポーネント(PDC-E2)であり、さらにオキソグルタル酸脱水素酵素-E2コンポーネント(OGDC-E2)、分岐鎖アミノ酸脱水素酵素-E2コンポーネント(BCOADC-E2)なども抗ミトコンドリアM2抗体の対応抗原である。AMAはPBC患者において高率に陽性となるが、病因との関連や産生機序など不明な点が多い。

■疫学 2009年実施の全国調査によると、男女比は1:7で女性に多く、診断時の平均年齢は56歳であった。すなわち50~60歳代の中年女性に好発する疾患といえる。医療費助成を受けているsPBC患者数は約1万6,000人で、新規登録者数は年間250~300人である。一方のaPBC患者は、医療費助成の対象ではなく申請されていないため、実数の把握ができていない。

表3 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の壊死炎症反応の活動度

胆管炎の活動度(cholangitis activities : CA)	
CA0(no activity)	胆管炎がない、あるいは軽度の胆管上皮障害をみる
CA1(mild activity)	軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を1カ所にみる
CA2(moderate activity)	軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を2カ所以上にみる
CA3(marked activity)	CNSDCを少なくとも1カ所にみる
肝炎の活動度(hepatitis activities : HA)	
HA0(no activity)	インターフェイス肝炎がない。小葉炎はないが、軽微
HA1(mild activity)	インターフェイス肝炎が1/3以下の門脈域の周辺肝細胞(10個以下)にみられる。軽度~中等度の小葉炎をみる
HA2(moderate activity)	インターフェイス肝炎が2/3以上の門脈域の周辺肝細胞(10個前後)にみられる。軽度~中等度の小葉炎をみる
HA3(marked activity)	半数以上の門脈域の多くの周辺肝細胞にインターフェイス肝炎をみる。中等度~高度の小葉炎、あるいは架橋性、帯状の肝細胞壊死をみる

推定では、sPBCとaPBCをあわせた日本の総患者数は5万~6万人と考えられる。諸外国の患者数については罹患率に地域性がみられ、英国では100万人あたり200~251人、カナダ、オーストラリアでは100万人あたり25人、アフリカやインドでは、ほとんど報告がないなどと、地域による偏りがある。

■病理 患者肝における病理像としては、門脈域の中等大の胆管(小葉間胆管~隔壁胆管)における慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis : CNSDC)(図1)という特徴的な胆管病変が認められる、すなわち長期にわたり(慢性的)、細菌などが原因の炎症でない(非化膿性)、胆管細胞の変性、壊死による胆管の破壊像を呈する(破壊性胆管炎)。また観察される胆管数の減少や胆管消失、細胆管の増生像、サルコイドーシス類似の類上皮肉芽腫を認める。胆管周囲にあるいは胆管上皮内に浸潤する炎症細胞としてはリンパ球が主体で、形質細胞、好酸球、好中球浸潤などもみられる。胆汁うっ滞のため、門脈域周囲の肝細胞内に銅の沈着がみられ、銅染色(オルセイン染色)にて陽性となる。

病理組織分類：組織学的病期分類として、従来よりScheuer分類(1期：CNSDC、2期：非定型的細胆管増生、3期：線維化、癒痕、4期：肝硬変期)(表2)に準じて分類していたが、サンプリングエラーの問題がつきまとうため、金沢大学の中沼らは病理学的活動期と病期の両方を取り入れた分類(表3、表4)を提唱している。この分類では、胆管の炎症の程度(慢性胆管炎

表4 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の組織学的病期分類

PBC 組織病期評価のための組織病変とスコア			
線維化	スコア	B. 胆管消失	スコア
門脈域での線維化がないか、あるいは線維化が門脈域に限局	0	胆管消失がない	0
門脈域周囲の線維化、あるいは不完全な線維性隔壁を伴う門脈域線維化	1	1/3 以下の門脈域で胆管消失をみる	1
葉々の小葉構造の乱れを伴う架橋性線維化	2	1/3~2/3 の門脈域で胆管消失をみる	2
結核節と高度の線維化を伴う肝硬変	3	2/3 以上の門脈域で胆管消失をみる	3
線維化(A)と胆管消失(B)スコアの合計による病期診断(staging)			
Stage	A. 線維化, B. 胆管消失 各スコアの合計		
Stage 1 (no progression)	0		
Stage 2 (mild progression)	1~2		
Stage 3 (moderate progression)	3~4		
Stage 4 (advanced progression)	5~6		
オルセイン染色がある場合は C. オルセイン陽性顆粒沈着の程度を評価に加える			
オルセイン染色の評価を加えた病期診断(Staging)			
C. オルセイン陽性顆粒沈着	スコア		
陽性顆粒の沈着なし	0		
1/3 以下の門脈域の周辺肝細胞(少数)に陽性顆粒の沈着をみる	1		
1/3~2/3 の門脈域の周辺細胞(種々の程度)に陽性顆粒の沈着をみる	2		
2/3 以上の門脈域の周辺細胞(多数)に陽性細胞の沈着をみる	3		
Stage	A. 線維化, B. 胆管消失, C. オルセイン陽性顆粒沈着 各スコアの合計		
Stage 1 (no progression)	0		
Stage 2 (mild progression)	1~3		
Stage 3 (moderate progression)	4~6		
Stage 4 (advanced progression)	7~9		

(中沼安二ら, 2006)(厚生労働省科学研究費補助金班会議, 2010)

表5 原発性胆汁性肝硬変(PBC)に伴う症状

1 胆汁うっ滞に基づく症候	黄疸, 皮膚掻痒症, 高脂血症(皮膚黄色腫) 骨粗鬆症
2 肝障害・肝硬変およびそれらに伴う病態に基づく症候	食道静脈瘤, 脾機能亢進症状, 浮腫・腹水, 肝細胞癌, 脳症
3 免疫異常および合併した他の自己免疫疾患に基づく症候	Sjögren 症候群, 慢性甲状腺炎, 関節リウマチ

(CA) と肝臓の炎症の程度(肝炎(HA))により活動度をあらわし、肝線維化、胆管消失の程度、銅顆粒沈着程度により病期を Stage 1(非進行期)、Stage 2(軽度進行期)、Stage 3(中等度進行期)、Stage 4(肝硬変(高度進行期))とに分けている。

■症状(表5) 患者はaPBCの時点で診断されることが多く、自覚症状を欠くことも多い。最も多く認められる症状として皮膚掻痒感がある、掻痒感は黄疸出現前の時期にも出現する。かゆみの原因として血清胆汁酸や肉因性オピオイドの増加が推測されているが、明らかな機序はいまだ不明である。日中より夜間に増悪することが多く、肝障害が進行するに従って軽減する例もある。その他、脂質異常症により眼瞼周囲に黄色斑がみられる。また、脂溶性ビタミンの吸収障害に加

え、特に本症が中年以降の閉経後の女性に多いため、骨粗鬆症の合併率が高い。進行例では肝不全・肝硬変症の随伴症状として黄疸、食道静脈瘤、脾機能亢進症状、浮腫・腹水、肝性脳症がみられる。

■診断(表1, 表6)
検査所見(表6)

診断には、血清中の肝酵素(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-GTP))、免疫グロブリン M(IgM)、AMA あるいは抗ミトコンドリア M2 抗体を検査する、病状や合併症の検索のため、抗核抗体(ANA)、抗セントロメア抗体の検査を行う。抗セントロメア抗体は、ANA の分類型である。胆汁うっ滞のため、血清銅値、胆汁酸値は高くなる。C 型肝炎ウイルス(HCV)、B 型肝炎ウイルス(HBV)などのウイルスマーカーは原則陰性である。合併症の検査として、関節リウマチに関しては、リウマチ因子(RF)、抗 CCP(環状シトルリン化ペプチド)抗体、マトリックスメタロプロテアーゼ 3(MMP-3)、ガラクトース検査を行う。Sjögren 症候群に関しては、抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A、抗 SS-B 抗体を、甲状腺疾患では、遊離トリヨードサイロニン(FT₃)、遊離サイロキシニン(FT₄)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、抗 TPO(甲状腺

8