原発性胆汁性肝硬変の病理組織学的研究補遺(その1) 肉芽腫の臨床病理学的意義について

竹 澤 二 郎

群馬大学医学部第一内科学教室 (主任: 小林節雄教授)

(昭和63年12月8日受付, 平成元年1月26日採択)

はじめに

原発性胆汁性肝硬変(以下 PBC と略す)は Ahrens ら¹⁾によって臨床的立場から提唱された概念で, 成人女子に好発する原因不明の慢性肝内胆汁鬱滞症であり, 以前は末期に黄疸により発見され肝不全などにて死亡する予後不良の疾患とされていた。しかし, PBC の病態の解明, 血液生化学検査, 病理組織学的研究の進歩により無症状のPBC の診断が可能になってきている。

血液生化学検査では初期より alkaline phosphatase など胆道系酵素の上昇, 抗糸粒体抗体の陽性, 免疫グロブリンの IgM の高値などの特徴を有する疾患とされている。

一方, 病理組織学的には Baggenstoss ら²⁾や Williams³⁾は中等大小葉間胆管が segmental に破壊消失することを指摘し, また Rubin ら⁴⁾はそのような胆管病変を PBC の初期病変として慢性非化膿性破壊性胆管炎 chronic non-suppurative destructive cholangitis (以下 CNSDC と略す)と呼び, 詳細に検討し, pathognomonic な病変として提唱し注目された。さらにかかる胆管の近傍にはしばしば多数の類上皮細胞よりなる肉芽腫の形成を認めたと報告した。肉芽腫の存在については Baggenstoss ら²⁾, Williams³⁾もすでに指摘したところであるが, 近年, 肉芽腫の成因として免疫複合体の存在が注目されており⁵⁾, PBC における免疫複合体様物質の検出^{6,7)}により PBC を論ずる上で肉芽腫の存在が重要視されてきている⁸⁾。また, この肉芽腫の存在を PBC の予後の面から論じた報告^{9,10)}もみられるが, 現在なお他の肉芽腫性疾患と同様, PBC における肉芽腫の成因, 病理学的意義については不明の点が多い。そこで, 肉芽腫の存在意義を検討する目的で, PBC にみ

られる肉芽腫の特徴及び胆管病変との関連などにつき病理組織学的に検討したので報告する。

対象および方法

免疫学的および組織学的に PBC と診断したもののうち肉芽腫を認めた31例より得られた15外科的肝切除材料および17肝針生検材料を検索対象とした。対照として, 臨床的, 免疫学的, および組織学的特徴を有し, 肉芽腫を認めなかった PBC の典型例より得られた4外科的肝切除材料, 2剖検肝組織材料及び4肝針生検材料(10症例)を用いた。対象例は Table 1 に示すごとく男3例女28例で年齢は平均51歳(26~73歳)であった。生検時黄疸のあったものは5例, 皮膚掻痒感のあったもの5例, また食道静脈瘤破裂で発症したもの1例であった。無症状のものは23例であった。血清抗ミトコンドリア抗体は測定し得た30例中26例が陽性で4例が陰性であった。また, 血清 IgM は測定した30例中26例(87%)で高値を示した($591 \pm 361 \text{mg/dl}$)。対照例は全例女性で, 黄疸は4例に陽性, 皮膚掻痒感を5例に認めた。また1例は食道静脈瘤破裂で発症した。血清抗ミトコンドリア抗体は10例中9例に陽性だった。なお4例は無症状であった。血清 IgM は1例を除き全例高値であった($473 \pm 162 \text{mg/dl}$)。

上記41症例より得られた42肝組織片を型のごとくパラフィン包埋後, 4μ の厚さの標本を作成し, ヘマトキシリン・エオジン染色(H-E染色と略す), アザン・マロリー染色, 鍍銀染色, PAS 染色, ジアスターゼ消化後 PAS 染色(以下 D-PAS 染色と略す), オルセイン染色を施し, 光学顕微鏡下で観察した。

なお, PBC の形態学的分類は Scheuer の分類¹¹⁾, すなわち, 第I期 florid duct lesion, 第II期 ductular proliferation, 第III期 scarring, 第IV期

cirrhosis に従ったが、各病期が併存し優劣がつけがたい場合はⅠ～Ⅱ期というように記載した。また有意差検定は Student の t 検定によった。

結 果 (Table 2)

病期分類：対象とした肉芽腫を認めた PBC31症例の病理形態像を Scheuer 分類に従って分類すると第Ⅰ期12例、第Ⅰ～Ⅱ期4例、第Ⅱ期1例、第Ⅰ～Ⅲ期8例、第Ⅱ～Ⅲ期4例、第Ⅲ期2例で、第Ⅳ期は認められなかった。一方、肉芽腫を認めなかつ

た PBC 症例では第Ⅰ～Ⅱ期1例、第Ⅱ期1例、第Ⅰ～Ⅲ期1例、第Ⅱ～Ⅲ期2例、第Ⅲ期5例であった。また無症状の PBC 27例の病期は第Ⅰ期10例、第Ⅰ～Ⅱ期3例、第Ⅱ期1例、第Ⅰ～Ⅲ期6例、第Ⅱ～Ⅲ期6例、第Ⅲ期1例であり、その内23例(85%)に肉芽腫が認められた。なお、CNSDC の所見は、肉芽腫を認めた例では22例23標本(72%)に観察されたのにたいし、対照例では1例(10%)に認めたのみであった。

肉芽腫の形態像：PBC31例に認めた肉芽腫は総

Table 1. Clinical features of PBC patients with or without granulomas.
GRANULOMA (+)

	case	age	sex	stage	jaund.	prur.	AMA	IgM (mg/dl)	spe.
1	C. M	33	F	I	—	—	160×	458	N
2	E. M	37	F	I	—	—	320×	181	W
3	S. S	38	F	I	—	—	160×	697	N
4	T. N	44	F	I	—	—	160×	544	N
5	H. E	47	F	I	—	—	20×	143	W
6	E. K	47	F	I	+	—	80×	1338	N
7	T. S	49	F	I	—	—	20×	384	N
8	Y. N	53	F	I	+	+	320×	400	W
9	Y. T	62	F	I	—	—	40×	970	N
10	M. K	63	F	I	—	—	160×	/	N
11	Y. G	67	F	I	—	—	/	590	W
12	F. M	69	F	I	—	—	320×	866	N
13	H. M	30	F	I～II	—	+	2560×	770	W
14	T. K	47	F	I～II	—	—	20×	218	W
15	S. Y	60	F	I～II	—	—	320×	485	W
16	K. T	66	M	I～II	—	—	160×	295	N
17	R. Y	59	F	II	—	—	(—)	346	N
18	S. I	34	F	I～III	—	—	320×	640	W
19	M. I	44	F	I～III	+	+	320×	540	W
20	K. I	47	M	I～III	—	—	(+)	244	N
21	K. O	48	F	I～III	—	—	(+)	476	N+W
22	T. N	49	F	I～III	—	+	(—)	472	W
23	N. S	57	F	I～III	+	—	320×	1600	W
24	H. K	63	F	I～III	—	—	20×	594	W
25	M. N	65	F	I～III	—	—	(+)	540	W
26	M. Y	26	F	II～III	—	—	160×	650	N
27	M. I	54	M	II～III	—	—	20×	1539	N
28	A. O	58	F	II～III	—	—	160×	580	N
29	A. I	73	F	II～III	—	—	(—)	418	N
30	K. O	35	F	III	+	+	(—)	410	W
31	H. I	64	F	III	—	—	320×	344	N

GRANULOMA (－)

1	T. T	69	F	I～II	－	－	320×	215	N
2	M. I	60	F	II	+	－	(－)	466	W
3	F. K	47	F	I～III	+	+	160×	376	W
4	A. K	28	F	II～III	－	－	80×	610	N
5	A. T	32	F	II～III	－	－	320×	613	N
6	N. S	39	F	III	+	+	40×	528	W aut.
7	Y. K	42	F	III	+	+	(+)	252	W aut.
8	T. I	52	F	III	－	+	(+)	730	W
9	K. Y	63	F	III	－	－	1280×	504	N
10	K. K	76	F	III	－	+	10240×	433	W

jaund.; jaundice, prur.; pruritus, AMA; serum antimitochondrial antibody, spe.; specimen, N; needle biopsy, W; surgical wedge biopsy, W aut.; autopsy.

Table. 2. Histological features of granulomas and ratio of disappearance of interlobular bile ducts.

GLANULOMA (+)

	case	PrXPt	PrXLo	WIXPt	WIXLo	CNSDC	IBD/Pt	%Pt	Stage
1	C. M	1	1	1	0	+	12/13(0.92)	31	I
2	E. M	2	0	0	0	+	83/70(1.18)	13	I
3	S. S	4	1	0	0	+	12/15(0.80)	27	I
4	T. N	2(1)	0	0	0	+	6/15(0.40)	67	I
5	H. E	6(2)	10	0	0	+	30/51(0.59)	43	I
6	E. K	1	0	0	0	+	6/9(0.67)	56	I
7	T. S	1	0	0	0	+	3/9(0.33)	67	I
8	Y. N	1	3(2)	0	0	+	18/23(0.78)	30	I
9	Y. T	0	0	2(1)	0	+	8/12(0.67)	50	I
10	M. K	1(1)	0	0	0	+	7/10(0.70)	40	I
11	Y. G	1	1	0	0	+	15/22(0.68)	45	I
12	F. M	1	0	0	0	—	3/11(0.27)	73	I
13	H. M	1	0	0	0	+	23/66(0.35)	68	I ~ II
14	T. K	2(1)	0	0	0	+	10/15(0.67)	40	I ~ II
15	S. Y	1	0	0	0	+	9/21(0.43)	71	I ~ II
16	K. T	0	1	0	0	—	6/26(0.23)	77	I ~ II
17	R. Y	2	2	0	0	—	2/7(0.28)	71	II
18	S. I	3	0	0	0	+	13/63(0.21)	83	I ~ III
19	M. I	4(1)	0	2(2)	0	+	13/38(0.34)	79	I ~ III
20	K. I	1	1	0	0	—	5/20(0.25)	75	I ~ III
21	K. O	(N) 1	0	0	0	+	6/16(0.38)	75	I ~ III
		(W) 1	0	0	0	+	16/113(0.14)	86	I ~ III
22	T. N	1	0	0	0	+	3/22(0.14)	86	I ~ III
23	N. S	7	0	0	0	+	14/40(0.35)	70	I ~ III
24	H. K	2	1	0	0	+	27/39(0.69)	54	I ~ III
25	M. N	2	0	0	0	+	23/37(0.61)	54	I ~ III

26	M. Y	0	0	1	0	—	3/8(0.38)	75	II～III
27	M. I	0	1	0	0	+	4/31(0.13)	87	II～III
28	A. O	0	1(1)	0	0	—	1/19(0.05)	95	II～III
29	A. I	1	0	0	0	—	4/7(0.57)	71	II～III
30	K. O	1	0	0	0	—	3/35(0.08)	94	III
31	H. I	2	0	0	0	—	8/12(0.67)	41	III
		53(6)	23(3)	6(3)	0	23	0.47±0.27*	62±21%**	

GRANULOMA(—)

	case	CNSDC	IBD/Pt	%Pt	Stage
1	T. T	—	7/18(0.39)	72	I～II
2	M. I	—	1/16(0.06)	94	II
3	F. K	+	1/9(0.11)	89	I～III
4	A. K	—	3/9(0.33)	67	II～III
5	A. T	—	1/11(0.09)	91	II～III
6	N. S	—	4/20(0.50)	85	III
7	Y. K	—	7/68(0.14)	90	III
8	T. I	—	4/50(0.08)	94	III
9	K. Y	—	5/10(0.50)	60	III
10	K. K	—	1/4(0.25)	75	III
			0.25±0.17*	82±12%**	

Pr×Pt; poorly-defined granuloma in portal tract

Pr×Lo; poorly-defined granuloma in lobule

Wl×Pt; well-organized granuloma in portal tract

Wl×Lo; well-organized granuloma in lobule

IBD/Pt; interlobular bile duct per portal tract

%Pt; % of portal tracts without interlobular bile ducts

(); number of granulomas with giant cells

* p < 0.02

** p < 0.01

数82個で59個(72%)が門脈域に認められ小葉内には23個(28%)であった。また比較的器質化の進んだ肉芽腫はわずか4例6個(7%)で、残りはいわゆる poorly-defined の肉芽腫で30例76個(93%)であった。肉芽腫内に巨細胞を認めたものは8症例12病変(15%)で、そのうち9病変が門脈域で3病変が中心静脈周囲であった。

比較的器質化の進んだ肉芽腫(Fig. 1, 2, 3)は直径300～650 μ mの大きさで、円形ないし卵円形の染色質に乏しい明るい1～2個の核を有する橢円形あるいは紡錘形の類上皮細胞の集合からなり、類上皮細胞はしばしば突起を出して互いに連なって観察

された。間質には少数の線維芽細胞と軽度の膠原線維の侵入がみられ、リンパ球や形質細胞の浸潤を伴っていた。肉芽腫周囲には膠原線維の増生や、リンパ球、形質細胞の浸潤が著明なことが多かった。肉芽腫の中心部ときに辺縁部に多核巨細胞を認めたが、核は円形あるいは卵円形で染色質に乏しく、細胞体の辺縁部に配列することが多かったが、散在性に観察されることもあった。細胞質内には時に非グリコーゲン性PAS陽性物質がみられ、泡沫状を呈する場合もあった。同時に一部の類上皮細胞の細胞質内にも非グリコーゲン性PAS陽性物質を認めた。一方、poorly-definedの肉芽腫(Fig. 4)は直

径 $200\mu\text{m}$ 以下のことが多く、類上皮細胞は疎に集合し、膠原線維の侵入はほとんどなく、嗜銀線維の侵入が軽度に見られるにすぎなかったが、リンパ球、形質細胞、時に好酸球の浸潤を伴っていた。また著明な CNSDC 像を呈し、胚中心を有するリンパ濾胞の見られる病変に付随して観察されることもあった (Fig. 5)。また小肉芽腫においても巨細胞がまれに認められることがあった。細胞質内に H-E 染色に不染性の封入体がしばしば観察された (Fig. 6, 7)。中心静脈周囲にも同様な肉芽腫が認められた

(Fig. 7)。

小葉間胆管との関連：門脈域に観察された肉芽腫は59個（72%）で、小葉間胆管が残存するところではしばしばそれに接して存在したり、取り囲むように存在していた (Fig. 3)。さらに、肉芽腫を認めた例と認めなかった例について小葉間胆管の消失の程度を比較するために、門脈域1個当たりの小葉間胆管の数と、小葉間胆管の観察されない門脈域の比率を検討した (Table 2)。門脈域1個当たりの小葉間胆管の数は肉芽腫を認めた例では 0.47 ± 0.27 、認め

Fig. 1. A well-organized granuloma is found in a portal tract. It consists of epithelioid cells, lymphocytes, plasma cells, fibroblasts and multinucleated giant cells (MGCs). (Case 19, H-E stain, $\times 170$)

Fig. 3. A damaged bile duct runs through a well-organized granuloma. A MGC containing PAS positive materials is found near the center of the granuloma. (Case 19, PAS stain, $\times 210$)

Fig. 2. A well-organized granuloma is found in a portal tract. Two multinucleated giant cells with foamy cytoplasm are noted in the center. (Case 19, Orsein stain, $\times 200$)

Fig. 4. A poorly-defined granuloma is found in a small portal tract. A damaged small bile duct is found beneath the granuloma. (Case 19, H-E stain, $\times 160$)

Fig. 5. A poorly-defined granuloma (arrow) is found in a large portal tract which is infiltrated by innumerable mononuclear inflammatory cells (CNSDC). Collagen fibers are scanty in the granuloma. (Case 22, Silver impregnation, $\times 80$)

Fig. 7. Several MGCs are seen in a small granuloma near a central vein. Two of them have inclusions (arrows) with negative H-E stain. (Case 28, H-E stain, $\times 160$)

Fig. 6. A marked MGC of the Langhans type has an inclusion like Schaumann body (arrow). Another MGC is also seen beside it. (Case 9, H-E stain, $\times 150$)

なかった例では 0.25 ± 0.17 であり、両者間に有意差を認めた($P < 0.02$)。また、小葉間胆管が観察されない門脈域の比率は肉芽腫を認めた例で $62 \pm 21\%$ 、認めなかった例では $81 \pm 12\%$ で、両者間に有意差を認めた($P < 0.01$)。以上より、肉芽腫を認めた例では認めなかった例に比し明らかに小葉間胆管の消失の程度は軽度だった。

考 案

PBC における胆管病変部の肉芽腫の存在は本病変の形態学的特徴を初めて記載した Baggenstoss ら²⁾、Williams³⁾、Rubin ら⁴⁾がすでに指摘するところであったが、PBC における肉芽腫の臨床病理学的意義について検討した報告は少ない。Baggenstoss ら²⁾は PBC 33 例中 12 例に巨細胞を伴う肉芽腫が、門脈域にときには肝実質内に認められたとし、肝硬変を伴わない例に肉芽腫が観察される頻度が高いことを報告した。また、Rubin ら⁴⁾は第 I 期に属する 19 標本中 6 標本 (31.6%) に胆管周囲性の肉芽腫を認めたと報告した。Scheuer ら¹¹⁾は PBC に認められる肉芽腫を定義して “poorly defined collections of histiocytes or well-formed sarcoid-like nodules” とした。Fox ら¹²⁾は PBC 69 例中 29 例に肉芽腫を認め、その存在部位は 27 例が門脈域に、1 例は門脈域と小葉中心部に、1 例では部位決定が不可能であったとのべている。

本邦においては市田ら¹³⁾は PBC 35 例中 12 例に肉芽腫を認め、well-organized のものは 1 例 poorly-defined のものは 11 例に観察され、巨細胞を有するものはなく、乾酪壊死もなかったと報告している。また、肉芽腫を認めた症例は第 I ~ II 期に属し、9 例に典型的な CNSDC が観察されたとのべている。さらに、最近 Lee ら⁹⁾は PBC 100 症例 295 標本を検査し、54 症例 (54%) に肉芽腫を認めたとし、病期の

進行とともに頻度が減少しているものの第IV期でも25%に認めたとし、予後の面で肉芽腫を認めた例では認めなかった例より死亡率が低かったと報告している。その後、Roll ら¹⁰⁾はPBC症例の生存率は初回の肝生検標本での肉芽腫の有無には関係しないとのべ、外科的楔状肝生検80例に関して平均余命は肉芽腫を認めた例は130カ月で、認めなかった例は73カ月であったが、統計学的には有意差を認めなかったと報告している。Nakanuma ら¹⁴⁾はPBC39症例の楔状肝生検標本中の肉芽腫を定量的に解析し、肉芽腫の密度が胆管病変の程度や胆管の動脈伴走率と正の相関を示し、肝の線維化や銅顆粒の沈着と負の相関を示すことを報告し、PBCにおいて胆管病変の進行とともに肉芽腫が消褪することを証明した。

今回の我々の成績では41例中31例（76%）と高率に肉芽腫を認め、82個の肉芽腫のうち比較的器質化の進んだ肉芽腫をみとめた例は4例6病変で、その他27例はいずれも *poorly-defined* の肉芽腫のみを認めた。病期との関連では第I期、第I～II期、第I～III期の症例に肉芽腫を認める例が多く、CNSDCを示す症例23例中22例（96%）に肉芽腫を認めた。一方第III期に進展していた症例では7例中2例（29%）に肉芽腫を認めたにすぎず、やはり病期の進行とともに肉芽腫の頻度が減少すると考えられた。また肉芽腫を認めた31例中23例が無症状のPBCであったことも興味あるところで、PBCの初期病変としてのCNSDCの重要な組織所見の一つである肉芽腫の存在が予後良好の徴候であるとのLee ら⁹⁾の報告もあり、これらはさらに検討する必要があると思われる。

PBCにおける肉芽腫の成因についてRubin ら⁴⁾は類上皮細胞が細胞外に見られる非グリコーゲン性PAS陽性物質（ムコ蛋白）を貪食していることを指摘し、この物質が壊死に陥った胆管上皮に由来するものと考え、その抗原性によって肉芽腫形成、リンパ球反応、細胆管増生を来すものと想定した。一方、Williams³⁾はサルコイドーシスに見られる肉芽腫との相違点として、PBCの肉芽腫では類上皮細胞に核濃縮はなく、肉芽腫内には形質細胞が混入している点を強調し、また同様な肉芽腫がPBC以外の肝硬変にも見られるとし、それらも病変のある胆管に接して存在したことから、漏出した胆汁に対する反応であり、病因に関するものではないとした。また最近、Thomasら⁸⁾は胆汁または胆管上皮由来の抗

原が胆管近傍で門脈循環からの抗体と抗原抗体反応をおこし、*large immune complex* を形成し、それにより肉芽腫が形成されるという仮説を発表した。これは、PBCにおいて肉芽腫の存在部位が門脈域に高頻度であり、また病初期の小葉間胆管の病変が高度の時期（第I期*florid duct lesion*）では肉芽腫がめだち、病期が進み小葉間胆管の消失が高度になると肉芽腫をみる頻度が減少するという今回の成績と矛盾しないと思われる。すなわち、抗原と考えられるのはおそらく小葉間胆管上皮に由来するもので、病期が進行し小葉間胆管が破壊消失すると、抗原となる成分が消失するため肉芽腫が消褪することになるとも考えられる。

一方、他の肉芽腫性疾患である結核、サルコイドーシス等とPBCにみられる肉芽腫とを形態学的に比較した湯之上ら¹⁵⁾の成績ではPBCの肉芽腫の特徴として胆管病変部に隣接して存在し、形質細胞の浸潤を伴い、*segmentation*を示さず、巨細胞が少なかったと述べ、サルコイドーシスや結核のそれと鑑別可能であったとしている。今回の我々の成績でも器質化の進んだ肉芽腫は少なく（7%）、また巨細胞も15%の肉芽腫に見られたに過ぎなかった。このようにPBCの肉芽腫がいわゆる *high turnover granuloma*¹⁶⁾の特徴を示す理由として起因物質の消失が速く、また大きさが小さいために癒痕化し、消失するものと考えられる。PBCの初期のCNSDC病変周囲に肉芽腫が目立つことより、胆管上皮由来の物質が考えられているが、中心静脈周囲や小葉内にも肉芽腫を認めたことから、起因物質の類洞内への拡散により、肉芽腫が形成されと考えられる。このようにPBCに見られる肉芽腫は結核やサルコイドーシス、異物肉芽腫などに比し、小型で、*poorly-defined*の初期像と思われる形態を示し、巨細胞を有するものや線維化の強い陳旧病巣と思われるものは少なく、解剖学的には門脈域、特に小葉間胆管周囲に形成され、また発生時期としてはPBC初期のCNSDC所見が明らかな時期に形成されることが多く、病期の進行とともに消失する、などの特徴を有している。これらの特徴からPBCの肉芽腫はむしろ過敏性肺臓炎やクローン病に見られる肉芽腫に類似していると思われる。過敏性肺臓炎における肉芽腫は、結核やサルコイドーシスのものに比し、小型で線維化が弱く、巨細胞の頻度が少なく、剖検時には肉芽腫は認められないと報告されてい

る¹⁷⁾。また、肉芽腫の発生部位はサルコイドーシスでは気管支周囲や血管構造内であるのに対し過敏性肺臓炎では肺泡隔壁や実質内とされている¹⁸⁾。一方クローン病においても肉芽腫は結核に比べ小型で、乾酪壊死や融合傾向はなく、境界が不鮮明であると報告されている¹⁹⁾。また、若年症例や罹病期間の短い症例に多く観察されるとされている²⁰⁾。クローン病は今だ原因不明であるが、過敏性肺臓炎は経気道的に感作された有機塵埃抗原の吸入により発症し、Ⅲ型およびⅣ型アレルギー反応が関与しているとされており²¹⁾、PBCにおける肉芽腫の起因物質の解明ばかりかPBCの原因そのものを追求する上に何らかの示唆を与えるものと思われる。いずれにしても、PBC発症のメカニズムや病変の進行などを検討する上で肉芽腫の存在は今後も重要な問題であろう。

さらに、PBCを含め肉芽腫性疾患といっても原因・病像は様々であるが、病理学的共通点は類上皮細胞結節の出現である²²⁾とされており、この類上皮細胞の構造と機能及びその発生を解明することが病理学的に重要な課題となっている。PBCにおける肉芽腫の類上皮細胞の形態像を詳しく論じた報告は少ないが、今回の成績ではPBCにおける類上皮細胞には細胞質内にD-PAS陽性物質を認めるものと認めないものの2種類があり、巨細胞にもD-PAS陽性物質を認めた。これらはRubinらが既に指摘し、D-PAS陽性物質については胆管上皮の壊死物質(ムコ蛋白)が貪食されたものを想定したが、現在サルコイドーシス等に認められる類上皮細胞には貪食能がなく、巨細胞はこの類上皮細胞の融合によって生ずるとされており、PBCにおいて類上皮細胞、巨細胞におけるD-PAS陽性物質の同定も今後の課題であろう。

超微形態学的にはWilliamsら²³⁾はBCGにより実験的肉芽腫を作成し、肉芽腫を形成する個々の細胞を分離同定した。macrophageの他に類上皮細胞をplasmacytoid, vesicular, その中間型のtransitional formに分類し、肉芽腫形成の時間的経過により、plasmacytoid typeが減少し、vesicular typeが増加することを報告した。PBCの肉芽腫を電顕的に検討した報告ではvesicular typeの類上皮細胞が目立ち^{24,25)}、lysosomal type²⁴⁾やplasmacytoid type²⁵⁾は稀であったとされている。電顕的には類上皮細胞の構成からはPBCの肉芽腫は結核腫よりもサルコ

イドーシスに近い形態を示す²⁶⁾と思われる。Tobe²⁷⁾は類上皮細胞に観察された膜性迷路(membranous labyrinths)がPBCの類上皮細胞に特徴的な構造だと指摘し、それを一種のphagosomeと想定した。

類上皮細胞の起源、分化については今だ十分には解明されてはおらず、plasmacytoid typeがいかなる蛋白を産生しているか、vesicular typeに見られる多数のvesicleの内容物質の同定も今後の問題であろう。

PBCは肝内に特異的な胆管病変と肉芽腫を形成する今なお原因不明の疾患であり、今後のPBCの病因解明には肉芽腫及び肉芽腫と胆管病変との関連について、さらに免疫電顕的手法を取り入れた詳細な病理組織学的な検討が必要であろう。

む す び

免疫学的、組織学的にPBCと診断した41例のうち、組織学的に肉芽腫を認めた31症例(15外科的肝切除材料および17肝針生検材料)について、肉芽腫を認めなかった10例(4外科的肝切除材料、2剖検肝材料、4肝針生検材料)を対照として肉芽腫の特徴及び肉芽腫と小葉間胆管との関連について検討し、つぎの結果を得た。

- 1) 肉芽腫を認めたPBC例は組織学的病期分類では早期のものが多く、無症状のPBCは31例中23例(74%)であった。対照群では10例中4例(40%)が無症状であった。
- 2) 観察された肉芽腫82個のうち、59個(72%)が門脈域に、23個(28%)は小葉内に認められ、周囲に線維化を伴った器質化の進んだ肉芽腫はわずか6個(7%)であり、肉芽腫内に巨細胞を認めたものは8症例12病変(15%)であった。
- 3) 肉芽腫を構成する細胞として、類上皮細胞、リンパ球、形質細胞が観察されたが、時に巨細胞、線維芽細胞、好酸球が認められた。
- 4) poorly-definedの肉芽腫は直径200 μ m以下のことが多く、類上皮細胞は疎に集合し、膠原線維の増生はなく、一方、器質化の進んだ肉芽腫は直径300~650 μ mで、類上皮細胞はやや密に集合し、肉芽腫内及び周囲に膠原線維の増生を認めた。
- 5) 器質化の進んだ肉芽腫では一部の類上皮細胞や巨細胞の細胞質内にD-PAS陽性物質を認めた。
- 6) 門脈域1個あたりの小葉間胆管の数は肉芽腫を認めた例では 0.47 ± 0.27 、認めなかった例では0.

25±0.17と前者において有意に多かった ($P < 0.02$).

- 7) 小葉間胆管が観察されない門脈域の比率は肉芽腫を認めた例では62±21%, 認めなかった例では81±12%と前者において有意に低率であった ($P < 0.01$).

以上の成績より, PBC にみられる肉芽腫は無症状の病初期に多く認められ, 小型で poorly-defined な形態を示し, サルコイドーシスや結核よりむしろ過敏性肺臓炎やクローン病に見る肉芽腫に類似していると考えられた. また肉芽腫を認める例では CNSDC を特徴とする胆管病変が目立ち, 認めない例では小葉間胆管の消失の程度が高度であることより, 肉芽腫の形成とこれらの胆管病変とは密接な関係があると考えられた.

稿を終えるにあたり, 御指導をいただいた山田昇司博士, また, 御指導ならびに御校閲を賜りました小林節雄教授に深謝致します.

文 献

- Ahrens, E. H. Jr., Payne, M.A., Kunkel, H.G., et al: Primary biliary cirrhosis. *Medicine*, (Baltimore) 29: 299-364, 1950.
- Baggenstoss, A.H., Foulk, W.T., Butt, H.R., et al: The pathology of primary biliary cirrhosis with emphasis on histogenesis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 42: 259-276, 1964.
- Williams, G.E.G.: Pericholangiolitic biliary cirrhosis. *J. Pathol. Bacteriol.*, 89: 23-34, 1965.
- Rubin, E., Schaffner, F., Popper, H.: Primary biliary cirrhosis. Chronic nonsuppurative destructive cholangitis. *Am. J. Pathol.*, 46: 387-407, 1965.
- Specter, W.G. and Heesom, N.: The production of granulomata by antigen-antibody complexes. *J. Pathol.*, 98: 31-39, 1969.
- Wands, J.R., Dienstag, J.R., Bahn, A.K., et al: Circulating immune complexes and complement activation in primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 298: 233-237, 1978.
- Gupta, R.C., Dickson, E.R., McDuffie, F.C., et al: Circulating IgG complexes in primary biliary cirrhosis. A serial study in forty patients followed for two years. *Clin. Exp. Immunol.*, 34: 19-27, 1978.
- Thomas, H.C., Potter, B.J., Sherlock, S.: Is primary biliary cirrhosis an immune complex disease? *Lancet*, 2: 1261-1263, 1977.
- Lee, R.G., Epstein, O., Jauregui, H., et al: Granulomas in primary biliary cirrhosis: A prognostic feature. *Gastroenterology*, 81: 983-986, 1981.
- Roll, J., Boyer, J.L., Barry, D., et al: The prognostic importance of clinical and histologic feature in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 308: 1-7, 1983.
- Scheuer, P.J.: Primary biliary cirrhosis. *Proc. R. Soc. Med.*, 60: 1257-1260, 1967.
- Fox, R.A., James, D.G., Scheuer, P.J., et al: Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 1: 959-962, 1969.
- 稲垣威彦, 市田文弘: 肉芽腫性疾患としての原発性胆汁性肝硬変. *最新医学*, 31: 1541-1546, 1976.
- Nakanuma, Y. and Ohta, G.: Quantitation of hepatic granulomas and epithelioid cells in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 3: 423-427, 1983.
- 湯之上健一, 野本 実, 市田文弘: 肝の肉芽腫に関する組織学的検討. *肝臓*, 25: 779-787, 1984.
- Specter, W.G., Mariano, M.: Macrophage behaviour in experimental granulomas. *Mononuclear Phagocytes in Immunity, Infection and Pathology* (Furth van R ed), p927-942, Black Scientific Publications, Oxford, 1975.
- 山中 晃, 鈴木栄一, 山本隆一: 過敏性肺臓炎. *病理と臨床*, 2: 1331-1342, 1984.
- Reyes, C.N., Wenzel, F.J. and Lawton, B.R.: The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest*, 81: 142-146, 1982.
- 渡辺英伸, 遠城寺宗知, 八尾恒良: 腸結核の病理. *胃と腸*, 12: 1481-1496, 1977.
- Schmitz-Moormann, P., Pittner, P.M., Mal-

- chow, H. and Brandes, J.W.: The granuloma in Crohn's disease. A bioptical study. *Path. Res. Pract.*, 178 : 467-476, 1984.
- 21) Costabel, U.: The alveolitis of hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.*, 1 : 5-9, 1988.
- 22) 布施裕輔: 肉芽腫性疾患—病理総論. 最新医学, 31 : 1462-1466, 1976.
- 23) Williams, G.T.: Isolated epithelioid cells from disaggregated BCG granulomas. —An ultrastructural study— *J. pathology*, 136 : 1-13, 1982.
- 24) Takezawa, J., Yamada, S., Kuwabara, H., et al: Ultrastructural study on epithelioid cell granulomas in primary biliary cirrhosis. *J. clin. Electron Microscopy*, 16 : 809-810, 1983.
- 25) Tobe, K., Takemoto, F., Kobayashi, T., et al: Electron microscopic studies of the liver in primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Electron Microscopy* 10 : 394-395, 1977.
- 26) Williams, W.J., Erasmus, D.A., James, E.M. V., et al: The fine structure of sarcoid and tuberculous granulomas. *Postgrad. Med. J.* 46 : 496-500, 1970.
- 27) Tobe, K., Itoshima, T., Tsuchiya, T., et al: Electron microscopy of granulomatous lesions of the liver in primary biliary cirrhosis. *Acta Pathol. Jpn.* 35 : 1309-1318, 1985.

**SOME ASPECTS OF HISTOPATHOLOGICAL STUDY
ON PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS
(I) Clinicopathological Significance of Granulomas**

JIRO TAKEZAWA

First Department of Internal Medicine, Gunma University
School of Medicine, Maebashi 371, Japan
(Director : Prof. Setsuo Kobayashi)

Primary biliary cirrhosis (PBC) is histologically characterized by chronic non-suppurative destructive cholangitis (CNSDC), and is also a granulomatous disease. The characteristics of granulomas and the correlation between granulomas and bile duct changes were morphologically investigated in 31 patients with granulomas, compared with in those without granulomas.

Results were as follows:

1) Most of the granulomas (93%) were poorly-defined, and well-organized granulomas with distinct fibrosis were rare (7%).

2) Granulomas with multinucleated giant cells (MGCs) were not always well-organized and were found both in portal area and near central veins. MGCs sometimes had inclusions with negative H-E stain.

3) Seventy-two per cent of granulomas were found in portal area, some of them were in contact with damaged bile ducts, others surrounded them.

4) The patients with granulomas were rather early in the histologic stages. Twenty-three of 31 patients with granulomas were asymptomatic.

5) Ratio of disappearance of interlobular bile ducts was significantly lower in PBC patients with granulomas than in those without granulomas.

From these results, it was suggested that granulomas in PBC were closely related to interlobular bile duct lesions and that something derived from interlobular bile ducts seemed to play an important role for granuloma formation.

Key words : Primary biliary cirrhosis (PBC), Granuloma, Chronic non-suppurative destructive cholangitis (CNSDC)