

## 原因不明の肝肉芽腫性疾患 — 原発性胆汁性肝硬変を中心に —

中沼安二, 大場一生, 原田憲一

### 【要旨】

PBC肝に高率にみられる類上皮肉芽腫の病理学的, 免疫病理学的意義を検討し, さらに菌体成分が肉芽腫形成のトリガーになっている可能性を検証した. PBC症例の40.8%に類上皮肉芽腫が見られ, 胆管炎, 門脈域の炎症が高度になるにつれ類上皮肉芽腫の出現頻度も増加した. また, 類上皮肉芽腫の周囲にオステオポンチン陽性の単核細胞や樹枝状細胞様の形態を示すS-100陽性細胞が散見され, 類上皮細胞にはHLA-DRおよびCD1dの発現を認め, 肉芽腫部で活発な抗原提示が行われていると考えられた. 類上皮肉芽腫部から選択的にDNAを抽出し, PCR法にて細菌16S rRNA遺伝子を増幅, 続いてサブクローニング施行後, 塩基配列から菌種の分子生物学的同定を行った. また, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) に特異的なプライマーを用いてPCRを行い, *P. acnes* 遺伝子を選択的に検出した. その結果, 類上皮肉芽腫内に種々の腸内細菌遺伝子, 特に*P. acnes*, *Bacillus*, *Pseudomonas*などの腸内細菌遺伝子が高率に検出された. 特に*P. acnes*は, PBCの類上皮肉芽腫から高頻度に検出された. *P. acnes* 遺伝子を選択的に検出したところ, PBCの肉芽腫からは全例に検出され, 対照群に比し有意に高率であった. 以上より, PBCの障害胆管周囲で高率に類上皮肉芽腫が形成され, 同部では活発な抗原提示が行われていると考えられた. また, PBCの肉芽腫部では*P. acnes*を代表とした腸内細菌由来の菌体成分が集積しており, 肉芽腫反応の原因(抗原)になっているものと考えられ, PBCの障害胆管での免疫応答に関与している可能性が示唆された.

[日サ会誌 2002;22:13-18]

**キーワード:** Primary biliary cirrhosis, *P. acnes*, 類上皮肉芽腫, 細菌遺伝子, 慢性非化膿性破壊性胆管炎

## Granulomatous Liver Diseases of Unknown Etiology with an Emphasis of Primary Biliary Cirrhosis

Yasuni Nakanuma, Kazuo Ohba, and Kenichi Harada

### 【ABSTRACT】

The pathogenesis and immunologic significance of epithelioid cell granuloma in primary biliary cirrhosis (PBC) were examined histologically, immunohistochemically and molecular biologically. Epithelioid granulomas were found in 40.8% of PBC livers. They were particularly frequent in the vicinity of damaged interlobular bile ducts, and their occurrence was closely related to the degree of cholangitis and portal inflammation. Granulomas were positive for HLA-DR and CD1d, and were surrounded by osteopontin-positive mononuclear cells and S-100-positive cells showing morphologically dendritic cells. We detected and identified bacterial gene by molecular biological methods such as PCR detection of bacterial 16S rRNA. Partial bacterial gene was amplified by PCR from the DNA samples, and the amplicons were cloned and sequenced for the identification of bacterial species. Next, a *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)-specific PCR was also performed. In granuloma, portal tracts, and periportal parenchyma, a number of bacterial gene were detected and the majority of them originated from enterobacterial species. Among them, *P. acnes* was detected in 20 of 50 sequenced clones from granuloma of PBC. By the *P. acnes*-specific PCR, distinct PCR products were identified in epithelioid granuloma in all PBC cases. The pathogenesis of granuloma in PBC suggested to be associated with a various immune response and several possible roles of enterobacteria in the etiopathogenesis were raised.

[JJSOG 2002;22:13-18]

**keywords:** Primary biliary cirrhosis, *P. acnes*, Epithelioid granuloma, Bacterial gene, Chronic nonsuppurative destructive cholangitis

金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学 (旧第二病理)

著者連絡先: 中沼安二

〒920-8640 金沢市宝町13-1

金沢大学医学部第二病理

TEL: 076-265-2195

FAX: 076-234-4229

Kanazawa University Graduate School of Medicine, Department of Human Pathology

## はじめに

肝に類上皮肉芽腫を形成する疾患として、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC), 薬剤性肝障害, 結核症, サルコイドーシス, サイトメガロウイルスやEBウイルス感染症が代表的であり, 稀な疾患として肝静脈系を主に障害する肉芽腫性肝静脈炎 (granulomatous phlebitis) がある。稀ではあるが, C型慢性肝炎やアルコール性肝疾患でも肝に肉芽腫形成を示す例がある。

さて, PBCは中高年の女性に好発する代表的な自己免疫性肝疾患で, PBCの標的臓器は肝であり, 肝内小葉間胆管が選択的に障害される。疾患特異的な自己抗体である抗ミトコンドリア抗体 (antimitochondrial antibody, AMA) や抗セントロメア抗体等の自己抗体が血中に高率に出現し, IgMが高値を示す。肝には高率に類上皮肉芽腫が形成され, 日常的に, PBCは肝肉芽腫性疾患として稀ならず経験する疾患である。しかし, その病因や類上皮肉芽腫の形成機序は依然として不明である。障害胆管では, 胆管上皮の変性, 壊死に加え, 胆管周囲には免疫担当細胞であるリンパ球, 形質細胞, さらに組織球の浸潤をみる<sup>1-5)</sup>。類上皮細胞もしばしば障害胆管周囲にみられ, 集簇し類上皮肉芽腫を形成する。これらの胆管病変は総称的に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis, CNSDC) と呼ばれ, PBCを特徴付ける診断価値の高い病変である<sup>2, 3, 5)</sup>。最終的に肝内小型胆管は進行性に破壊され, 肝内から消失し, 慢性胆汁うっ滞の発生により胆汁性肝硬変へと進展する致死的な疾患である<sup>2, 3, 5)</sup>。

現在, 肉芽腫性病変の発生に炎症刺激因子の特殊性と宿主の免疫反応の両者が重要な役割を果たすとされている。肉芽腫は単球-マクロファージ系由来の類上皮細胞とリンパ球 (特にCD4<sup>+</sup> T細胞) からなり, 細菌感染症やある種の真菌症, 異物の侵入などに際して好発し, IV型アレルギー (遅延型過敏症) を特徴付ける病変とされている。しかし, PBCの類上皮肉芽腫の形成機序に関して, 詳細で十分な検討は未だなされていない。

本稿では, PBCに出現する類上皮肉芽腫の病理学的, 免疫病理学的意義を述べ, さらに菌体成分が肉芽腫形成のトリガーとなっている可能性を, 私どもの成績を中心に解説する。

## 1. PBC肝での肉芽腫の分布と出現頻度

PBC肝に出現する類上皮肉芽腫はPBCの病理組織学的診断に重要な所見であるが, その意義と形成機序に関して不明な点が多く残されている。当教室で経験したPBC肝355例の生検肝を中心に, PBC肝での類上皮肉芽腫と他の組織像との関連性を検討した成績を述べる。類上皮細胞が4~5個

以上集簇しているものを類上皮肉芽腫とすると, PBC症例355例中145例 (40.8%) に類上皮肉芽腫が見られた。類上皮肉芽腫はいずれも非乾酪壊死型で, 門脈域に多く見られた (126例 (35.5%) に認められた)。類上皮細胞が密在しサルコイド型肉芽腫に似るもの (Figure 1), それに疎に障害胆管周囲に分布するものがあつたが, 後者が多くみられた。癒合型の肉芽腫はみられなかった。肝実質にもみられたが, その頻度は39例 (10.9%) であり, 門脈域に比べ低率であった。肝実質に出現する類上皮肉芽腫は, 小型であり, 巣状壊死に類似するものも見られた (granulomatous necrosis)。なお, 20例 (5.7%) では, 門脈域と肝実質の両方にみられた。

### A. 類上皮肉芽腫と胆管病変

類上皮細胞は, 障害胆管周囲に疎に集簇し, あるいは密に分布し類上皮肉芽腫形成を示すことが多く, 肉芽腫性胆管炎 (granulomatous cholangitis) (Figure 1) と呼ばれ, PBCに特徴的で診断的価値が高い病変とされている<sup>2, 4)</sup>。半定量的な検討結果から, 胆管炎や門脈域の炎症 (炎症性細胞浸潤, リンパ球形成, 好酸球浸潤) が高度になるにつれ, 類上皮肉芽腫の出現頻度も増加した。類上皮肉芽腫は胆管炎や門脈域炎に関連して出現し, PBCの胆管病変の一部を構成しているものと考えられた。なお, 類上皮肉芽腫と胆管消失の程度との間に有意な相関は見られなかったが, 胆管消失が高度な症例では類上皮肉芽腫の出現が低率であり, 類上皮肉芽腫は胆管消失後に減少することが示唆された。

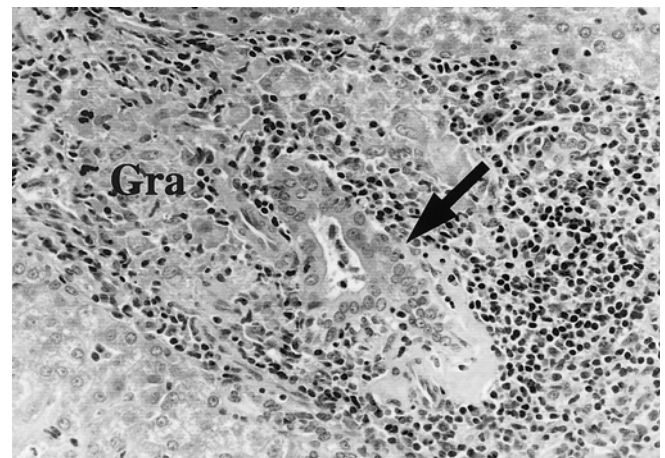


Figure 1. A fully developed granuloma (Gra) consisting with epithelioid cells is found in PBC. Moreover, damaged bile duct (arrow) is embedded within granuloma (Granulomatous cholangitis).

## B. PBC病期と類上皮肉芽腫

Scheuerの組織学的病期分類<sup>5,6)</sup>に従い、PBC肝を1期(胆管炎および門脈域炎をみるが肝限界板が保たれている)、2期(interface hepatitisあるいは非定型的細胆管増生のため、肝限界板が破壊されている)、3期(線維性隔壁あるいは橋形成性壊死を示す)、4期(再生結節を認める肝硬変期)に分類し検討したところ、類上皮肉芽腫の形成と組織学的病期分類との間には有意な相関性は得られなかったが、4期で出現率が低率であった。なお、1+2期と3+4期の2群間で比較すると、3+4期で肉芽腫が減少する傾向があった。

## C. その他の肝組織所見と類上皮肉芽腫

類上皮肉芽腫は、肝限界板での壊死炎症反応インターフェイス肝炎(以前は、ピースミール壊死と呼ばれていた)と正の相関を示した。逆に、肝実質での胆汁栓やマロリ体(いずれも胆汁うっ滞性の病変が進行した症例に出現)とは、負の相関を示した。類上皮肉芽腫は、肝限界板や門脈での炎症反応とは正の相関を示すが、胆汁うっ滞性変化の進行と伴に出現が減少することが示唆された。

## D. PBC患者の予後と肝内の類上皮肉芽腫

Epsteinら<sup>7)</sup>は、肝内の類上皮肉芽腫がPBC患者の予後と関連し、類上皮肉芽腫陽性例の予後は陰性例に較べ良好であったと報告している。今回の成績でも類上皮肉芽腫の出現は非硬変期に較べ肝硬変期で減少する傾向があり、また肉芽腫陰性例は胆管消失の高度例や胆汁うっ滞の進行した症例が多かった。このことが、肉芽腫陰性が患者の予後不良因子と判断される病理学的根拠の1つと思われる。しかし、Epsteinらの報告と一致しない報告もあり、類上皮肉芽腫の予後因子としての意義に関しては、今後プロスペクティブな研究が必要と思われる。

## 2. PBCの類上皮肉芽腫の免疫病理学的特徴

現在まで、PBCの類上皮肉芽腫の発生機序や病因的意義、またその免疫病理学的意義に関しては不明な点が多い。類上皮肉芽腫は、通常、単球-マクロファージ系由来の類上皮細胞とリンパ球(特にCD4+T細胞)からなり、PBCの類上皮肉芽腫もこれらの細胞に由来していると思われる。なお、単球は抗原提示機能に分化した細胞群(HLA-DR、S-100陽性)と貪食機能に分化したマクロファージ系の細胞群(CD68陽性)に分けられる<sup>8)</sup>。

胃腸管などの粘膜下には、単球/マクロファージ系の細胞群が存在し、一時的な生体防御に関連することが知られており、この破綻や機能異常が種々の病態の発生に深く関連する。胆管系は十二指腸に連続しており、肝内外胆管系には生体防御機構や固有の免疫監視機構(粘膜免疫を含む)が存在していると思われ、胆管粘膜周囲に単球/マクロ

ファージ系の細胞群が存在すると考えられる。これらの細胞群が肝内胆管の生体防御のみならず、PBCの胆管病変あるいは肉芽腫形成に深く関係していると思われる。

### A. 貪食能、異物処理機能

類上皮肉芽腫は細菌感染症やある種の真菌症、異物の侵入などに際して好発するIV型アレルギー(遅延型過敏症)の代表的所見である。後述の如く、PBCの肉芽腫内には腸内細菌の菌体成分がしばしば検出され、胆管周囲の単球/マクロファージがこれらの成分を貪食し、消化処理している像をみている可能性がある。また、類上皮肉芽腫に混在して泡沫細胞がしばしばみられ、これらは胆汁中の脂質成分を貪食している像と考えられる。これらの所見から、胆管周囲の類上皮肉芽腫は、胆管周囲単核球あるいはマクロファージの貪食機能を反映しているものと思われる。

### B. 抗原提示機能

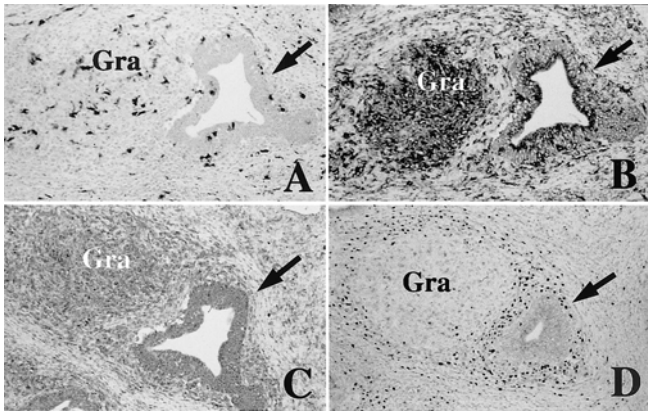
PBCの障害胆管周囲の単核球やマクロファージ、さらに類上皮肉芽腫やその周囲の単核球や樹枝状細胞にはS-100、HLA-DR、CD1dの発現があり、これらの分子はいずれも抗原提示細胞のマーカーとして知られている。すなわち、S-100は樹状細胞や上皮での発現が報告され、近年、S-100-AGEレセプター(receptor for advanced glycosylation end product)を介した炎症の調節に重要な役割を果たす分子と考えられている<sup>9)</sup>。S-100陽性の樹枝状細胞(抗原提示細胞)は、PBCの類上皮肉芽腫内や周囲および障害胆管周囲に多く見られた(Figure 2)。HLA-DRはMHC class II分子としてペプチド抗原を、CD1dはMHC class I-like分子として細菌由来の糖脂質抗原を、T細胞やNK/T細胞に抗原提示しうる分子である<sup>10,11)</sup>。PBCではHLA-DRおよびCD1d陽性の単核球が門脈域内に多数見られ、また、類上皮肉芽腫にもHLA-DR、CD1dの発現が認められた(Figure 2)。PBCの類上皮肉芽腫はMHC-class II/ペプチド複合体のみならずCD1d/糖脂質複合体をも表出し、何らかのペプチドや糖脂質を抗原として活発な抗原提示が行われていることが示唆された。また後述の細菌成分(グラム陰性菌の壁成分であるリポポリサッカライド(lipopolysaccharide, LPS)、グラム陽性菌の壁成分であるリポタイコ酸(lipoteichoic acid, LTA)などの脂質成分)が抗原として胆管周囲で提示されている可能性を支持する所見でもある。

また、PBCの障害胆管上皮に、HLA-DR、CD1d、B7-2の発現が認められた(Figure 2)。これらの障害胆管が、類上皮肉芽腫構成細胞と同様に、抗原提示を行っていると思われる。

### C. マクロファージのリクルート

PBCの門脈域内にはオステオポンチン陽性の単核細胞が種々の程度に浸潤していた(Figure 2)。オステオポンチン

はearly T lymphocyte activation protein (Eta-1) と呼ばれており、破骨細胞、活性化T細胞、ナチュラル・キラー (natural killer, NK) 細胞、マクロファージなどから産生され、組織球に対し遊走、細胞接着、貪食を誘導するサイトカインとして知られている<sup>12, 13</sup>。類上皮肉芽腫の構成細胞および類上皮肉芽腫周囲の浸潤単核細胞に、オステオポンチンの発現を認めた (Figure 2) ことより、組織球あるいは単球の新たなリクルート、組織球相互の接着や貪食機能の促進が持続的におこっていると推測され、類上皮肉芽腫の形成および維持に関与していることが示唆される。このようなオステオポンチンの発現パターンは、結核結節、珪肺結節などのその他の肉芽腫性病変でも報告<sup>14</sup>されており、一般的な類上皮肉芽腫形成に共通した機序の関与を反映していると考えられる。



**Figure 2.** Immunohistochemical staining for S-100 (A), HLA-DR (B), CD1d (C), and osteopontin (D). (A) S-100-positive cells showing dendritic cell-like morphology are scattered around granuloma and injured bile duct, and within biliary epithelium. (B) and (C) HLA-DR and CD1d are expressed in granuloma and bile duct. (D) Osteopontin-positive infiltrating cells are accumulated around granuloma and injured bile duct. 'Gra' and arrows denote granuloma and injured bile duct, respectively.

### 3. PBC類上皮肉芽腫からの細菌遺伝子の検出と病理学的意義

近年、全身性肉芽腫性病変であるサルコイドーシスの病因として、細菌感染症、特に肉芽腫部での *Propionibacterium* (*P. acnes*) の持続感染が注目されており、*P. acnes* の遺伝子がサルコイドーシスの肉芽腫内から検出されたとの報告もなされている<sup>15</sup>。この *P. acnes* 感染に対する宿主の異常な免疫応答が、サルコイドーシスの病態形成に深く関与している可能性がある。

PBCも原因不明の肉芽腫形成性病変であり、肝内の類上皮肉芽腫形成に細菌感染あるいは菌体成分が関与している可能性がある。特に、肝内外胆管系は胆汁の導管であり、

十二指腸を介して外界と連続している。さらに、胆汁中には肝実質から多くの内因性、外因性の異物が排泄されており、胆管系あるいは胆管上皮は外界からの微生物や胆汁中に排泄された異物に常に曝されていると言える。従って、肝内外胆管系には、これらに対応した生体防御機構や固有の免疫監視機構 (粘膜免疫を含む) が存在していると思われる。PBCではその破綻があり、これが病態形成に関係していると思われる。さて現在まで、細菌感染症とPBCとの関連性を検討したいくつかの報告があり、具体的に *Mycobacterium*<sup>16, 17</sup>、*Escherichia coli* (*E. coli*)<sup>18</sup>、*Helicobacter pylori* 菌<sup>19</sup>などがPBCの原因菌として挙げられている。しかし、このような菌種が直接PBCの発症や胆管病変の発生に関与しているのかどうかに関して、不明な点が多い。最近、Hiramatsuら<sup>20</sup>はPBCの胆嚢胆汁中に多くの腸内細菌遺伝子が同定され、特にグラム陽性球菌由来の遺伝子が主体であったと報告している。そして、グラム陽性腸内細菌がPBCの胆管病変および肉芽腫の発生に関与する可能性を述べている。

ここでは、PBCに出現する肉芽腫性病変の発生に、細菌菌体成分が関与している可能性について私どもの成績<sup>21</sup>を中心に考察する。

#### A. 類上皮肉芽腫内での病原菌の検出

類上皮肉芽腫を認めたPBC12例のホルマリン固定パラフィン包埋肝組織切片を対象に、細菌および真菌染色法であるグラム染色、グロコットのメテナミン銀染色、ジアスターゼ消化後PAS (消化PAS) 染色を行ったが、PBC肝の肉芽腫部に菌体成分の染色は認めなかった。PBCの類上皮肉芽腫内に電顕的に病原体成分を見出したとの報告はない。PBCの肝組織を用いた培養法でも、いずれも陰性の結果が報告されている。一般的に、肝膿瘍や胆道感染症など感染性肝疾患を形成していない限り、菌体が生菌の状態では肝内に流入しているとは考えにくい。これらの所見より、PBCの類上皮肉芽腫形成に持続性の細菌感染症は関与していないと考えられる。

#### B. 肉芽腫からの細菌 16S rRNA 遺伝子断片の増幅、塩基配列の解読、菌種の分子生物学的同定

次に、分子生物学的に細菌の遺伝子断片の検出を試みた。肝組織より類上皮肉芽腫、門脈域、肝実質をマイクロダイセクション法で切り出し、DNAを抽出後、PCRを用いた分子生物学的手法により細菌遺伝子の有無と菌種の特定を行った。その結果、多くの細菌遺伝子が検出され、主に *P. acnes*、*Bacillus*、*Pseudomonas* などの腸内常在細菌であった。特に *P. acnes* は、PBCの類上皮肉芽腫から50クローン中20クローン (40%) と最も高頻度に検出され、PBCの肝実質部 (50クローン中4クローン, 8%)、対照肝の門脈域 (60

クローン中7クローン, 12%), 肝実質部(60クローン中5クローン, 8%)に比べ, 高率であった。陽性対象として用いた肺結核症の肉芽腫からは, 10クローン中6クローン(60%)が, *Mycobacteria* 属菌であった。分子生物学的に同定されたこれら腸内細菌菌体成分の多くは, 腸管から胆汁や門脈血流を介して肝組織内に流入しているものと推測される。

C. *P. acnes* 特異的16S rRNA遺伝子の検出

次に*P. acnes*に特異的なプライマーを用いてPCRを行い, *P. acnes*遺伝子を選択的に検出した。PBCの肉芽腫からは9例全例で強いバンドが検出された (Figure 3)。対照群からも門脈域で13例中6例(47%), 肝実質で13例中4例(31%)に弱い染色バンドながら検出されたが, PBCの肉芽腫部での検出率に比べ低率であった ( $p<0.05$ ) (Figure 3)。なお, 肺結核(2例)の肉芽腫部から*P. acnes*は検出されなかったが, 肝サルコイドーシス(2例)の肉芽腫部からは2例共に検出された。このことより, *P. acnes* が肉芽腫形成および胆管障害に関連することが示唆された。

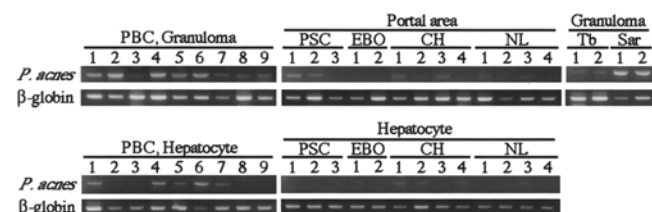


Figure 3. Electrophoresis of PCR amplification products of *P. acnes* 16S rRNA gene and of human  $\beta$ -globin (internal positive control for PCR). PCR products for *P. acnes* are of expected size (587 bp) in all granuloma samples (PBC1-9) and 5 hepatocyte samples (PBC1&4-7) of PBC, and in 6 portal tract samples (PSC1&2, CH1&3, and NL1&3) and 4 hepatocyte samples (CH1,2&4, and NL3) of controls. The  $\beta$ -globin gene are detected at the predicted size (205 bp) in all samples by nested PCR. PBC= primary biliary cirrhosis; PSC= primary sclerosing cholangitis; EBO= extrahepatic biliary obstruction; CH= chronic viral hepatitis; NL= normal liver; Tb= tuberculosis; Sar= sarcoidosis. (文献 21 より引用)

*P. acnes*はグラム陽性嫌気性菌で, リパーゼ産生によるニキビの病原菌として有名である<sup>15)</sup>。また *P. acnes* は, アジュバント活性を有し, 動物実験にて類上皮肉芽腫を形成することが知られている。PBCの肉芽腫から *P. acnes* が全例に検出されたことは, *P. acnes* に対する異常な免疫応答がPBCの肉芽腫形成, さらにはPBCの病態形成に拘わっていることが示唆された。なお, HE染色にて菌体を同定できない限り350塩基対以上の細菌遺伝子断片を検出することは不可能であったことから, 肝内に流入している菌体成分は高度に分断化した状態であると推測され, 特に肉芽腫内に存在する菌体成分は組織球による分解消化の影響も考えられ

る。従って, 菌体そのものが肝内や肉芽腫部に存在するのではなく, リポポリサッカライド (LPS) やリポタイコ酸 (LTA) などの抗原性の強い菌体脂質成分または菌種特異的な何らかの抗原物質の存在, 集簇が, 肉芽腫形成などの異常な免疫学的所見として現れているものと推測される。

今後, PBCの疾患特異性さらに胆管特異性を検討するため, 細菌成分に対する胆道系の自然免疫機構の解明や樹状細胞の機能障害<sup>22)</sup> などの宿主側免疫応答の検討も必要であり, 今後さらなる検討を要する。

4. PBCの細菌感染症とAMA

PBCの自己抗原としてAMAの対応抗原であるピルビン酸脱水素酵素のE2成分 (pyruvate dehydrogenase complex-E2, PDC-E2) が注目されている<sup>23)</sup>。さらに, PBCの標的組織である肝内小型胆管, 特に小葉間胆管の内腔縁にPDC-E2をはじめとする抗原性物質の異常な発現が注目されている<sup>24, 25)</sup>。しかし, この抗原が宿主の抗原認識機構にどの様に提示され, また結果として, どのような免疫応答が誘導されるかに関しては不明な点が多い。また, 類上皮肉芽腫と胆管上皮におけるPDC-E2の異常発現およびAMA出現との関連性も不明である。

現在までPBCの病態発生, 特にAMAの産生と細菌感染症との関連性は多数報告されている。PBC患者血清中に特異的に出現するAMAが大腸菌など細菌由来のミトコンドリアと交差反応を示す<sup>26, 27)</sup> ことやAMAの対応抗原であるPDC-E2は種を越えてよく保存されている<sup>26)</sup> ことから, PDC-E2と反応する自己反応性T細胞の活性化機序やAMAの出現に, 自己抗原と細菌成分との分子相同性の関与が想定されている。

結論

PBCでは障害胆管周囲に高率に非乾酪性類上皮肉芽腫が形成され, 同部で活発な抗原提示が行われていると考えられた。同肉芽腫部では *P. acnes* を代表とした腸内細菌由来の菌体成分が集積しており, 肉芽腫反応の原因 (抗原) になっているものと考えられ, PBCの障害胆管での免疫応答に関与している可能性が示唆された。

## 文献

- 1) Nakanuma Y, Tsuneyama K, Sasaki M, et al: Destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 549-570.
- 2) Nakanuma Y, Ohta G: Histometric and serial section observations of the intrahepatic bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 76: 1326-1332.
- 3) Rubin E, Schaffner F, Popper H: Primary biliary cirrhosis. *Am J Pathol* 1965; 46: 387-407.
- 4) Scheuer PJ: Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 179-183.
- 5) Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS: Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978; 379: 103-112.
- 6) Scheuer PJ. *Liver biopsy interpretation*. 3rd ed. London: Bailliere Tindall; 1980: 47-55.
- 7) Lee RG, Epstein O, Jauregui H, et al: Granulomas in primary biliary cirrhosis: a prognostic feature. *Gastroenterology* 1981; 81: 983-986.
- 8) Demetris AJ, Sever C, Kakizoe S, et al: S100 protein positive dendritic cells in primary biliary cirrhosis and other chronic inflammatory liver diseases. Relevance to pathogenesis? *Am J Pathol* 1989; 134: 741-747.
- 9) Hofmann MA, Drury S, Fu C, et al: RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999; 97: 889-901.
- 10) Nieda M, Nicol A, Koezuka Y, et al: Activation of human Valpha24NKT cells by alpha-glycosylceramide in a CD1d-restricted and Valpha24TCR-mediated manner. *Hum Immunol* 1999; 60: 10-19.
- 11) Jullien D, Stenger S, Ernst WA, et al: CD1 presentation of microbial nonpeptide antigens to T cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 2071-2074.
- 12) Carlson I, Tognazzi K, Manseau EJ, et al: Osteopontin is strongly expressed by histiocytes in granulomas of diverse etiology. *Lab Invest* 1997; 77: 103-108.
- 13) O'Regan AW, Chupp GL, Lowry JA, et al: Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine-like properties in vitro. *J Immunol* 1999; 162: 1024-1031.
- 14) Nau GJ, Guilfoile P, Chupp GL, et al: A chemoattractant cytokine associated with granulomas in tuberculosis and silicosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 6414-6419.
- 15) Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354: 120-123.
- 16) O'Donohue J, McFarlane B, Bomford A, et al: Antibodies to atypical mycobacteria in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 887-889.
- 17) Vilagut L, Vila J, Vinas O, et al: Cross-reactivity of anti-Mycobacterium gordonae antibodies with the major mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 673-677.
- 18) Butler P, Hamilton Miller JM, McIntyre N, et al: Natural history of bacteriuria in women with primary biliary cirrhosis and the effect of antimicrobial therapy in symptomatic and asymptomatic groups. *Gut* 1995; 36: 931-934.
- 19) Nilsson HO, Castedal M, Olsson R, et al: Detection of Helicobacter in the liver of patients with chronic cholestatic liver diseases. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 875-882.
- 20) Hiramatsu K, Harada K, Tsuneyama K, et al: Amplification and sequence analysis of partial bacterial 16S ribosomal RNA gene in gallbladder bile from patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 9-18.
- 21) Harada K, Tsuneyama K, Sudo Y, et al: Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA gene in liver tissue of primary biliary cirrhosis: is Propionibacterium acnes involved in granuloma formation? *Hepatology*. 2001;33:530-536.
- 22) Yamamoto K, Akbar SM, Masumoto T, et al: Increased nitric oxide (NO) production by antigen-presenting dendritic cells is responsible for low allogeneic mixed leucocyte reaction (MLR) in primary biliary cirrhosis (PBC). *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 94-101.
- 23) Gershwin ME, Mackay IR: Primary biliary cirrhosis: paradigm or paradox for autoimmunity. *Gastroenterology* 1991; 100: 822-833.
- 24) Tsuneyama K, Van de Water J, Leung PS, et al: Abnormal expression of the E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex on the luminal surface of biliary epithelium occurs before major histocompatibility complex class II and BB1/B7 expression. *Hepatology* 1995; 21: 1031-1037.
- 25) Van de Water J, Turchany J, Leung PS, et al: Molecular mimicry in primary biliary cirrhosis. Evidence for biliary epithelial expression of a molecule cross-reactive with pyruvate dehydrogenase complex-E2. *J Clin Invest* 1993; 91: 2653-2664.
- 26) Fussey SP, Ali ST, Guest JR, et al: Reactivity of primary biliary cirrhosis sera with Escherichia coli dihydroliipoamide acetyltransferase (E2p): characterization of the main immunogenic region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 3987-3991.
- 27) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al: HLA DRB4 0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* 1995; 181: 1835-1845.