

病理像による原発性硬化性胆管炎の鑑別診断

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中沼, 安二, 原田, 憲一, 宮川, 文, 羽賀, 博典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/39992

原発性硬化性胆管炎の最近の話題

病理像による原発性硬化性胆管炎の鑑別診断*

中沼 安二¹⁾・原田 憲一¹⁾・宮川 文²⁾・羽賀 博典²⁾

要約：原発性硬化性胆管炎（PSC）は硬化性胆管炎の原型である。硬化性胆管炎の病態を示す患者では、常にPSCとその類縁疾患と鑑別診断が必要である。PSCと鑑別を要する話題の疾患としてIgG4関連硬化性胆管炎がある。本疾患は、高率に自己免疫性膵炎に合併し、病変部にIgG4陽性の形質細胞の浸潤と閉塞性静脈炎を認める。またPSCでは、臨床的、血清学的に自己免疫現象が出現し、インターフェイス肝炎や小葉炎を認めることがあり（自己免疫性肝炎（AIH）-PSCオーバーラップ症候群）、類縁疾患との鑑別診断が必要である。特に、小児PSCではAIH様の病態がしばしばみられ、AIHとPSCの鑑別が問題となる。近年、肝移植後のPSC再発が注目され、予後不良の症例が多い。これらの症例、特に若年例ではPSCの再発に加え、AIH類似の肝炎性の変化の合併が注目されている。PSCの病理学的な鑑別診断に関する最近の話題を中心に解説した。

Key words：原発性硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、IgG4関連硬化性胆管炎、肝移植

はじめに

原発性硬化性胆管炎（Primary Sclerosing Cholangitis：PSC）は、稀な慢性胆汁うっ滞性疾患であり、胆汁性肝硬変へと進展する^{1,2)}。稀な疾患であり、あらゆる年齢層にみられるが男性にやや多い。病理学的には、胆道系での非特異的な炎症と線維化が特徴であり、これらの病変は進行性であり、肝内胆管の小型～大型胆管、それに肝外胆管に連続性、非連続性に出現する。胆管病変の病因は不明であるが、自己免疫機序の関与が従来より指摘されている。

PSCの鑑別診断での最近の病理学的話題として、PSCに類似する硬化性胆管炎、特に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PSCとの鑑別がある。さらに自己免疫性肝炎autoimmune hepatitis（AIH）の病像を伴うPSC-AIHオーバーラップ症

候群とPSCあるいはAIHとの鑑別があり、小児期、若年者で鑑別が重要である^{3,4)}。さらに最近、PSCの生体肝移植では、PSCの再発率の高いことが報告されており、特に若年者例ではPSCの像に加え肝炎像の目立つ例が注目されている⁵⁾。

本稿では、PSCの病理学的な鑑別診断に関して、これら最近の話題を中心に解説する。まず、胆道系の解剖およびPSCの肉眼、組織病理所見を簡単に述べる。

I. 胆道系の解剖

胆道系は、肝外胆管と肝内胆管に大きく二分される⁶⁾。胆囊は胆囊管を介して肝外胆管に開口する。肝内胆管は、肝細胞の毛細胆管ネットワークからの胆汁が流れ込む細胆管から始まり、肝内小型胆管（小葉間胆管と隔壁胆管からなる）、肝内大型胆管（区域胆管、領域胆管、およびその2-3次分枝）を経て、左右肝管へと至る。肝外胆管は、左右肝管、その合流から始まり、総肝管、総胆管（上部胆管、中部胆管、下部胆管）、それに乳頭部を経て、十二指腸に至る。胆管系は一層の胆管（胆道）上皮で覆われており、隔壁胆管、肝内大型胆管、さらに肝外胆管には、固有の緻密な線維性の胆管壁がみられる。しかし、小葉間胆管や細胆

* Topics of Primary Sclerosing Cholangitis : Differential Diagnosis with Respect to Pathologic Features

1) 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
(〒920-1192 金沢市宝町13-1)

2) 京都大学病院病理部

管には、固有の線維性の胆管壁はない。なお、肝内大型胆管や胆囊管、肝外胆管には付属腺が分布しており、固有の導管を介して胆管腔に連続している。

II. 原発性硬化性胆管炎(PSC)の病理学的特徴

PSC の肝内外胆管系での胆管病変とこれに付随する肝病変に分けて記載する^{1,2)}。

1. 硬化性胆管炎

PSC は硬化性胆管炎の原型である。病理学的には、肝内および肝外胆管系に非特異的な慢性炎症と線維化がみられる。炎症は、胆管全体にみられるが、胆管内腔面で強く出現する傾向があり、胆管被覆上皮の傷害もみられ、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 1a)。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 1b)。胆管造影ではいわゆる念珠様の像を呈する。肝内胆管の広汎な消失も生ずる。また、いわゆる onion skin appearance(玉葱様線維化)と呼ばれる、層状の胆管周囲線維化が特徴的である(図 1c)。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。自己免疫機序の関与が考えられているが、ステロイド治療に反応しない。

2. その他の胆管病変

①黄色肉芽腫性胆管炎(xanthogranulomatous cholangitis)

頻度は低いが、胆囊に高度の黄色肉芽腫性炎を示す例があり、黄色肉芽腫性胆囊炎と呼ばれている。この病変は良性ではあるが浸潤性の傾向があり、周囲の総胆管へ浸潤し、黄色肉芽腫性胆管炎を呈する例が報告されており、まれに肝外胆管、また肝内大型胆管に発生し、胆道狭窄を呈する例がある。最近、PSC でも硬化性胆管炎に加え、黄色肉芽腫性胆管炎の発生が注目されている⁷⁾。肝移植時、黄色肉芽腫性胆管炎を認めた症例では、移植後の予後が不良との報告があり、またわれわれの最近の経験として、生体肝移植後に再発した PSC で、予後不良で再移植となった症例で、黄色肉芽腫性胆管炎が高率に認められた⁷⁾。移植手術時の複数の病的因子が黄色肉芽腫性胆管炎の発生に関係していると思われるが、今後の詳細な観察が必要と思われる。

②限局性胆管狭窄

従来より、肝外胆管あるいは肝門部胆管に、限局性的胆管狭窄病変の存在が知られている。組織学的に

は、限局性の陳旧化した胆管硬化であり、その原因は個々の症例で異なる可能性がある。活動性の炎症が消退した限局性の PSC の可能性もある。

③顕微鏡型 PSC

胆管造影では著変をみないが、病理組織で PSC に一致する例であり、経過観察とともに古典的な PSC へと進展する例が知られている。PSC の 5% が、顕微鏡型 PSC とされている。

④胆管癌の合併

PSC では、約 4~10% の頻度で、胆管癌を合併する²⁾。胆管炎に関連した慢性の胆管上皮傷害などが発癌に関連すると考えられている。早期癌病変の診断は、画像のみでは容易ではなく、病理診断を含めたその他の補助診断が必要と思われる。

⑤肝実質病変

PSC では胆管病変に続発して、慢性胆汁うっ滞性の変化が進行性に出現し、最終的に胆汁性肝線維症～肝硬変に至り、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^{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葉炎)がしばしばみられ、少数例では高度の慢性活動性肝炎類似の像がみられる。最終的には、肝不全に至り、肝移植が現在、唯一の治療法である。

III. 類縁疾患との鑑別

PSC と鑑別を要する代表的な疾患の病理像を述べる。特に、鑑別に役立つ所見を胆管病変と肝実質病変の観点から述べる。

1. 胆管病変が類似する PSC 類縁疾患

① 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る。中高年者に好発し、男性に多い。主に肝外胆管(肝内胆管)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^{8~12)}。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。いわゆる炎症性偽腫瘍に類似する。しばしば肝外胆管、肝内胆管が傷害され、肝門部胆管にも発生する。

顕微鏡的には、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤を伴う慢性胆管炎で、同時に高度の線維化がみられ、胆管壁が広汎に肥厚し、内腔が狭小化する(図 2a)。胆管系での病変の分布は、原則、非連続性で腫瘍性病変で、炎症性偽腫瘍に類似する部位もみられる(図 2b)。

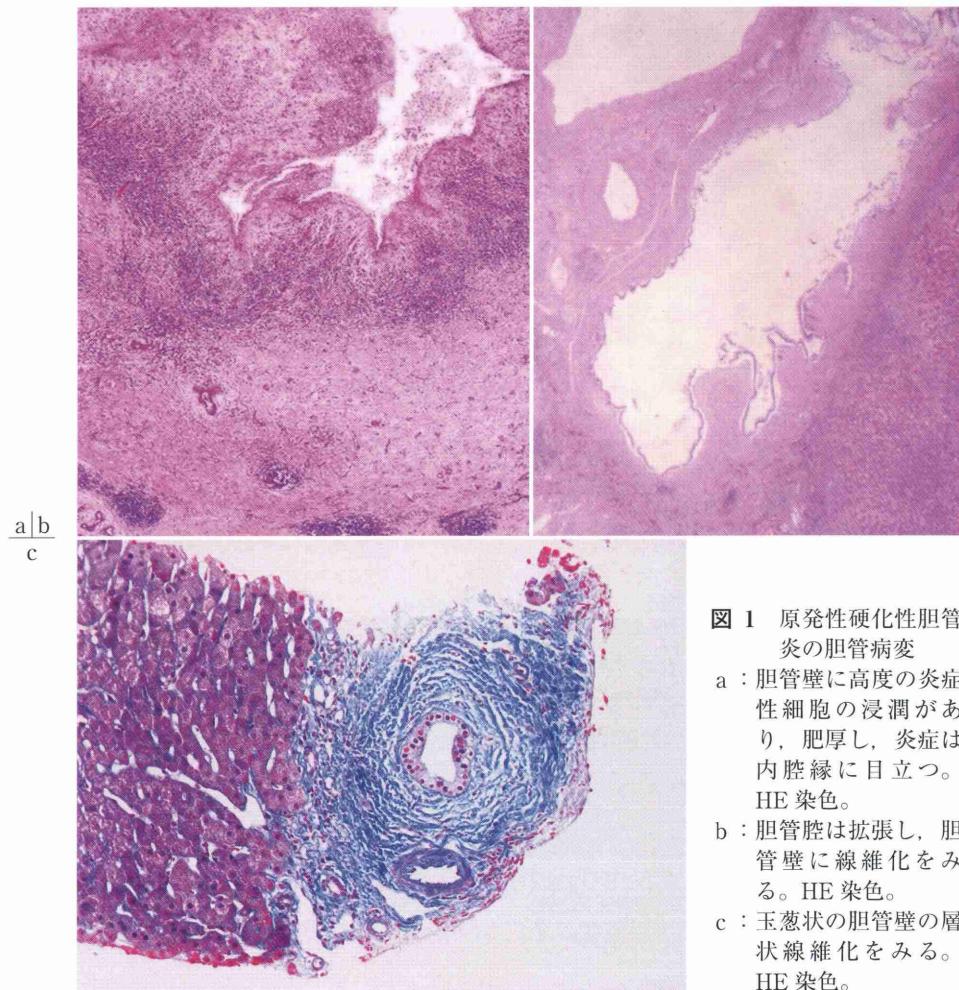


図 1 原発性硬化性胆管炎の胆管病変

a : 胆管壁に高度の炎症性細胞の浸潤があり、肥厚し、炎症は内腔縁に目立つ。
HE 染色。

b : 胆管腔は拡張し、胆管壁に線維化を見る。HE 染色。

c : 玉葱状の胆管壁の層状線維化を見る。
HE 染色。

好酸球の浸潤も少なからずみられる。多くの症例では、病巣中に多数の IgG4 陽性の形質細胞の浸潤があり、閉塞性静脈炎がみられる(図 3a, 3b)。しばしば自己免疫性膵炎やその他の IgG4 陽性関連硬化性疾患に合併する。また、胆管壁内の付属腺が高度に障害される像が特徴とされている。

肝内胆管を中心とする炎症が誇張されると腫瘍状となり、いわゆる肝の炎症性偽腫瘍と診断される例が多い。従来、肝胆管にみられる炎症性偽腫瘍、特にリンパ球形質細胞型の多くには、IgG4 陽性の多数の形質細胞浸潤があり、IgG4 陽性関連硬化性胆管炎に関連すると考えられている¹⁰⁾。

なお、最近、米国の Mayo Clinic からの報告で、PSC の胆道の画像所見を呈し、しばしば潰瘍性大腸炎を伴い、血中の IgG4 値が上昇する PSC 症例が報告されている。急速に進行する例あるいは肝硬変への進展例があり、予後不良であるが、ステロイド治療に反応するとされている¹³⁾。この血中 IgG4 高値を示す PSC と IgG4 陽性関連硬化性胆管炎の異動が、今後の一つの検討課題と思われる。さらに、いわゆる硬化性胆管炎あるいは

は慢性胆管炎の中で、IgG4 陽性の形質細胞の浸潤が少數ではあるがみられることがあり、さらに IgG4 陽性関連硬化性胆管炎例でも部位により IgG4 陽性の形質細胞の密度の違いが指摘されている。さらに、IgG4 陽性形質細胞浸潤の目立つ胆管癌あるいは前癌病変も胆道系で注目されている。従来、IgG4 に目を奪われすぎた傾向があるが、今後、IgG4 陽性関連硬化性胆管炎の本質的な研究が必要であろう。

IgG4 陽性関連硬化性胆管炎での肝実質病変には、種々の病変が知られている。胆汁うっ滯性変化、門脈域での線維化などがある⁸⁾。肝生検で、高度の IgG4 陽性細胞の浸潤がみられた場合、IgG4 陽性関連硬化性胆管炎が強く疑われるが、陰性例でも IgG4 陽性関連硬化性胆管炎を除外出来ない。また、IgG4 陽性形質細胞の浸潤が目立つ AIH も報告されており¹⁴⁾、肝生検のみで IgG4 陽性関連硬化性胆管炎の診断は慎重に行う必要がある。

② 二次性硬化性胆管炎

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。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)やクリプト

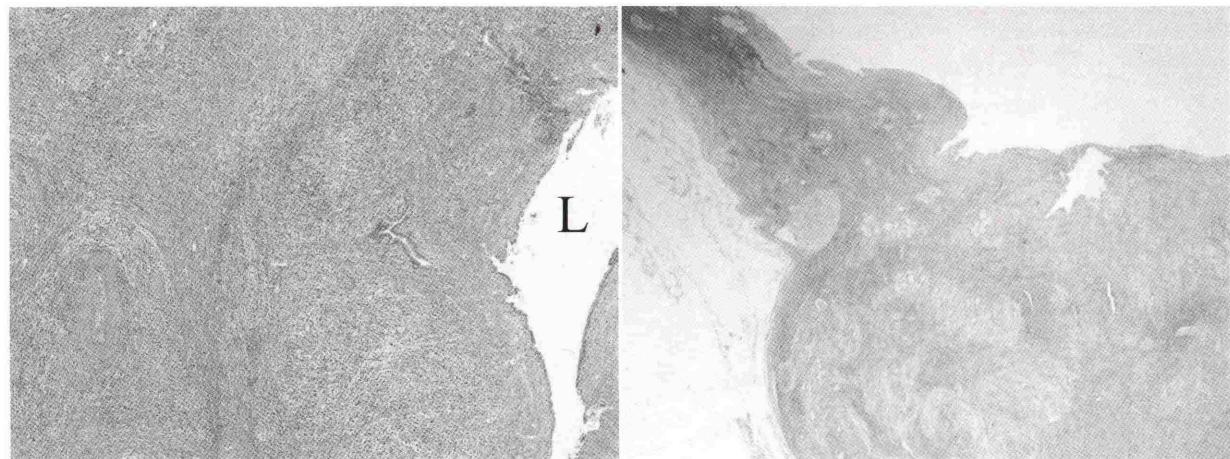


図 2 IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管病変

a : 胆管壁は全層性に肥厚し、線維化とリンパ球、形質細胞の高度の浸潤をみる。L : 胆管腔。HE 染色。
 b : 胆管壁の一部に高度の炎症性病変がみられる。いわゆる炎症性偽腫瘍に酷似。HE 染色。

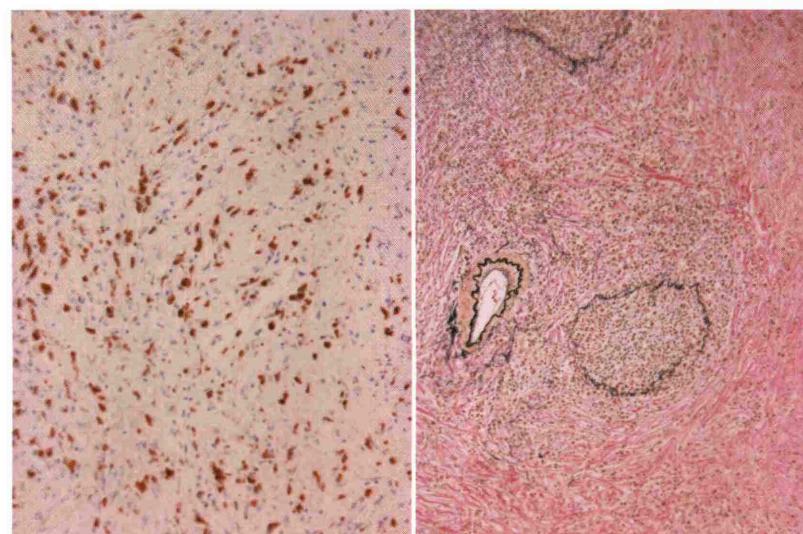


図 3 IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管病変

a : 高度で密な IgG4 陽性形質細胞の浸潤をみる。IgG4 の免疫染色。
 b : 閉塞性静脈炎をみる。EVG 染色。

コッカスやヒストプラズマ感染、肝吸虫に関連した硬化性胆管炎も知られている^{2,15)}。その他、虚血性胆管炎、肝内結石症、胆管結石症、肝門部側副血行路形成に伴う胆管狭窄 (Portal biliopathy) が PSC との鑑別に重要である。

なお、現在、肝内外胆管系に原因不明で非特異的な炎症性細胞の浸潤と線維化がみられた場合、PSC の可能性が高く、臨床所見を考慮し、PSC と診断されることが多い。しかし、肉芽腫形成があり、また好酸球浸潤が目立つ例もあり、これらの慢性胆管炎と PSC との異同が今後の問題となる。また、PSC が単一の疾患なのか、あるいはいくつかの疾患の集合名詞的存在なのかに關しても、今後の研究が必要である。

③胆管癌

臨床的に胆管癌と誤診される PSC 症例が時々、経験される。特に、狭窄部位が一箇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、全例で適用出来る訳ではない。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 BilIN がみられる¹⁵⁾。非癌部での胆管に、これらの異型上皮がみられた場合、胆管癌である可能性が高く、生検が鑑別診断に役立つ可能性がある。

2. 肝実質病変が類似する PSC 類縁疾患

PSC では、病理学的に自己免疫性肝炎でみられる肝炎性の病変 (インターフェイス肝炎や小葉炎) が種々

の程度にみられる。また、進行性の胆汁うっ滯性の変化の出現もPSCに特徴的であり、他の慢性胆汁うっ滯性疾患との鑑別が必要となる。臨床的、また血清学的に自己免疫現象が少なからず出現する。

①自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis)

AIHは、肝細胞を標的とした自己免疫機序の関与が示唆される慢性進行性の肝炎であり、無治療症例では肝硬変へと進展する。しかし、ステロイド治療に著効し、肝炎の活動度が減少あるいは消退する。病理学的には、慢性活動性肝炎の像を呈し、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤があり、インターフェイス肝炎や小葉炎がみられる。PSCとの鑑別は、胆管造影が中心となる。肝生検で、胆管病変、特にオニオン様の胆管周囲線維化や胆汁うっ滯像、また胆管消失が同時にみられた場合、肝炎性の変化の目立つPSCあるいはPSC-AIHオーバーラップ症候群を疑い、鑑別診断を行う必要がある。

②PSC-AIHオーバーラップ症候群

PSCでは頻度は低いがインターフェイス肝炎や肝実質内での巣状壊死やクッパー細胞の腫大、リンパ球の類洞への浸潤など、AIH様の病変が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抗核抗体や平滑筋抗体の出現がみられる。臨床的、血清学的、また病理学的に、PSCの所見とAIHの所見の両方を認める症例は、PSC-AIHオーバーラップ症候群と呼ばれている¹⁷⁾。成人、小児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。Bobergら¹⁸⁾は、International Autoimmune Hepatitis GroupのAIHスコアを114例のPSC症例で検討し、2例が16点以上でdefiniteのAIHと診断され、33%の症例は10点～15点でprobableのAIHと考えられたとしている。これらのAIHの診断を満足するPSCの特徴として、胆管病変そのものは古典的なPSCの胆管病変と区別出来ず、またほぼ全例で肝内胆管が傷害される特徴を示し、高率に潰瘍性大腸炎を合併していたと報告している。

③自己免疫性硬化性胆管炎 (autoimmune sclerosing cholangitis : ASC)

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³⁾。臨床的に、AIHとASCの鑑別は困難なことが多く、胆管造影が両者の鑑別に有用となる。なお、小児のPSCそのもので自己免疫現象がしばしばみられる。現在、ASCに関する報告は、主に欧州からの報告である。なお、わが国では小児AIHもPSCも少なく、ASCの実態は不明である。また、成人期PSCに主に用いられる

PSC-AIHオーバーラップ症候群とASCの異同に関して、十分な議論がなされていない。

最近、小児期PSCにみられる特徴的病態が注目されている⁴⁾。自己免疫現象が目立ち、また肝移植後の再発率が高いとされている⁴⁾。自己免疫現象が高度であり、また少女に多く、ステロイド治療に反応し、さらに古典的なPSCに比べ予後が良いとされている。今後、小児期PSCの特徴を明らかにする必要がある。

④慢性胆汁うっ滯 (chronic cholestasis)

PSCの特徴の一つは、慢性に持続する胆汁うっ滯であり、PSCが発生する小児期、成人期には多くの慢性胆汁うっ滯性疾患がみられる。以下に、胆管傷害と慢性胆汁うっ滯を来す1、2の疾患との鑑別を述べる。いずれにしても、1例1例の詳細な解析と臨床医との議論が鑑別診断に重要である。

a : 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

PBCでは、肝内小型胆管に病変が選択的にみられ、また非化膿性破壊性胆管炎がみられる。PSCでは、肝内外胆管に病変がみられ、胆管周囲線維化（玉葱様の線維化）が特徴的である（図1c）。胆管消失は、PSCでもPBCでもみられるが、PBCで広汎な胆管消失がみられる。

b : 薬剤性肝障害

薬剤性肝傷害では、胆汁うっ滯、胆管傷害、肝炎性変化を認める症例があり、PSCとの鑑別が、病理学的に問題となる症例を経験する。胆管造影所見や病歴を総合し、鑑別診断を進める。

IV. 肝移植後のPSCの再発：病理学的特徴と鑑別診断

最近、生体肝移植後のPSCの再発がわが国で注目されている。再発は高率であり、進行は早く、また再移植が必要となる例が多いことが報告されている。現在、高率に再発する背景因子や予後不良因子の解析が行われている¹⁹⁾。

1. 生体肝移植後の再発PSCの病理学的特徴

われわれは、生体肝移植後、PSCを再発し、再移植となった症例の摘出肝を病理学的に詳細に検討する機会を得た。その特徴を紹介する⁵⁾。

①急速な進行：PSCの生体肝移植例でPSCを再発し、再移植となった9症例を検討した。再発したPSCの経過は、初回のPSCより早く、進行性であり、病理学的にはPSCに特徴的な胆管病変が全例でみられ、臨床像や血清学的所見を考慮し、PSCの再発と診断されている。なお、少数例ではあるが、通常のPSCの大型

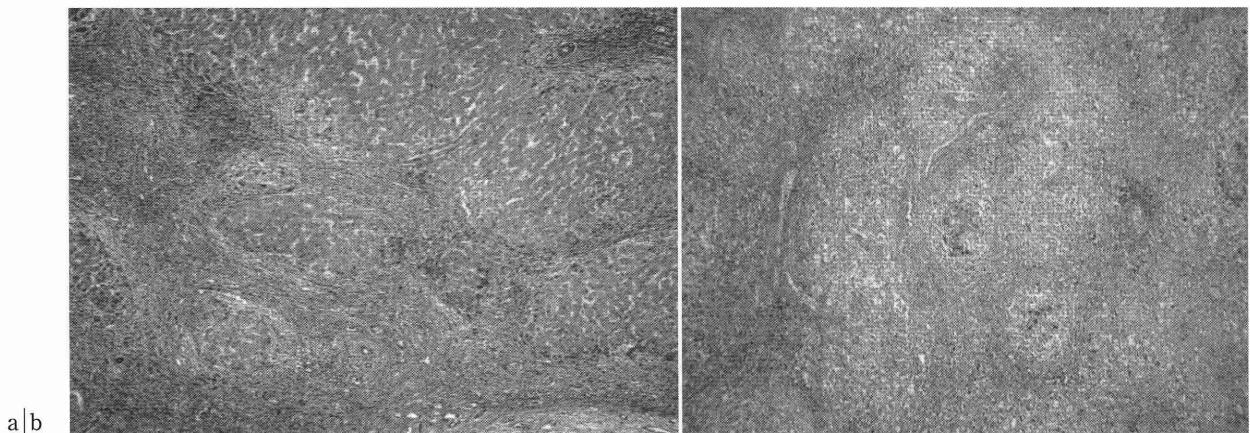


図 4 移植後再発の原発性硬化性胆管炎

a : 再移植時の摘出肝。高度の線維化に加え、緻密なリンパ球、形質細胞の浸潤をみる。HE 染色。
 b : 肝実質の広汎な脱落をみる。HE 染色。

胆管病変に比し、リンパ球、形質細胞の浸潤が高度であった。

②高度の肝炎像の出現：再発 PSC に特徴的な所見として、初回の PSC の肝組織に比べ、高率に中等度から高度の AIH 類似の肝炎（インターフェイス肝炎や肝実質炎）がみられた（図 4a）。いわゆる PSC-AIH オーバーラップ症候群に相当する症例が多くみられた。特に、1 例では広汎な肝実質の脱落がみられ、肝実質傷害に伴う肝不全で死亡した（図 4b）。これらの肝実質性の病変はいずれも年齢の若い症例で目立つ傾向があり、PSC でも若年者で肝炎性の変化が強く出現する傾向が指摘されており^{1,2)}、肝移植例でも類似の現象が発生していると思われる。また、初回の肝移植時に比べ、胆管消失はやや軽い傾向がみられた。

③黄色肉芽腫性胆管炎の出現：肝移植後の再発 PSC で、再移植となった症例では、PSC を特徴付ける硬化性胆管炎に加え、黄色肉芽腫性胆管炎が半数の症例にみられた。自然発生的な PSC に比べ、胆管の吻合や腹部の手術が行われており、黄色肉芽腫性胆管炎が発生しやすいのかも知れない。しかし、高率に再発かつ進行性の PSC にみられたので、これら症例の病態進行の解析に有用な情報かも知れない。今後の検討課題である。

2. PSC 患者の生体肝移植後の病態把握：生検を用いた鑑別診断

上述した経験より、生体肝移植を行った PSC 症例では、肝炎性の変化の発生に注意し、オーバーラップ症候群の発生を診断、予測、治療する必要がある。肝生検がこれら病態の診断、鑑別に有力なツールとなりうる。また、黄色肉芽腫性胆管炎の発生も、再発 PSC の急速に進行する病態を反映している可能性があり、病

理学的および画像での診断が必要である。

まとめ

PSC の最近の話題に関して、病理学的鑑別診断の観点から解説した。特に自己免疫性肝炎に高率に合併する IgG4 関連硬化性胆管炎と PSC との鑑別、さらに自己免疫性肝炎 AIH の病像を伴う PSC-AIH オーバーラップ症候群と PSC あるいは AIH との鑑別が最近の話題である。また、PSC の生体肝移植後にみられる肝胆管障害の診断や再発する PSC の病態把握に肝生検が有用である。いずれにしても、1 例 1 例の詳細な解析と臨床医との議論が PSC の鑑別診断に重要であることは言うまでもない。

参考文献

- 1) Nakanuma Y, Harada K, Katayanagi K, et al. : Definition and pathology of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **6** : 333-342, 1999.
- 2) Portman BC, Nakanuma Y : Diseases of bile ducts. In : MacSween's Pathology of the Liver (Burt AD, Portman BC, Ferrell LD), 5th ed., 517-581, Churchill Livingstone, 2006.
- 3) Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. : Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood : A 16-year prospective study. *Hepatology* **33** : 543-544, 2001.
- 4) Mieli-Vergani G, Vergani D : Unique features of primary sclerosing cholangitis in children. *Curr Opin Gastroenterol* **26** : 265-268, 2010.
- 5) Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yoshizawa A, et al. : Frequent overlap of active hepatitis in recurrent primary sclerosing cholangitis after living donor liver

- transplantation relates to its rapidly progressive course. *Human Pathol* 2010 (in press).
- 6) Nakanuma Y, Hoso M, Sanzen T, et al. : Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc Res Tech* **38** : 552-570, 1997.
 - 7) Keaveny AP, Gordon FD, Goldar-Najafi A, et al. : Native liver xanthogranulomatous cholangiopathy in primary sclerosing cholangitis : impact on posttransplant outcome. *Liver Transpl* **10** : 115-122, 2004.
 - 8) Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. : Immunoglobulin G4-hepatopathy : association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* **46** : 463-471, 2007.
 - 9) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. : Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* **45** : 1538-1546, 2007.
 - 10) Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. : Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* **20** : 884-894, 2007.
 - 11) Nakanuma Y, Zen Y : Pathology and immunopathology of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis : The latest addition to the sclerosing cholangitis family. *Hepatol Res* **37** : 478-486, 2007.
 - 12) Zen Y, Harada K, Sasaki M, 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.
 - 13) Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. : Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* **101** : 2070-2075, 2006.
 - 14) Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. : IgG4 associated autoimmune hepatitis : a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* **56** : 1471-1472, 2007.
 - 15) 中沼安二 : 肝臓. 外科病理学, 向井清, 真鍋俊明, 深山正久編, 第4版, 599-664, 文光堂, 2006.
 - 16) Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, et al. : Biliary intraepithelial neoplasia : an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* **20** : 701-709, 2007.
 - 17) Maggiore G, Riva S, Sciveres M : Autoimmune diseases of the liver and biliary tract and overlap syndromes in childhood. *Minerva Gastroenterol Dietol* **55** : 53-70, 2009.
 - 18) Boberg KM, Fausa O, Haaland T, et al. : Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis : an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnostic of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **23** : 1369-1376, 1996.
 - 19) Egawa H, Taira K, Teramukai S, et al. : Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation : a single center experience. *Dig Dis Sci* **54** : 1347-1354, 2009.

* * *