

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性肝炎の長期予後

研究協力者 清澤 研道 信州大学医学部内科 教授

研究要旨：AIH 長期観察症例の遺伝的背景、組織所見、治療薬とその副作用、合併症（肝細胞癌合併を含む）から臨床経過、予後を検討した。症例 126 例（初回肝組織診断にて、すでに肝硬変あるいは馬鈴薯肝であった症例は 30 例）で、このうち治療により AST が正常化した症例の累積生存率は 10 年で 98%、20 年で 78% であり、合併症も軽微であった。初回入院時に死亡したのは 6 例で、全例、前医での診断の遅れやステロイド非投与による肝不全であった。また、肝細胞癌の発生は 5 例に認められたが、全例アザチオプリンを併用していた。また、全例、背景は硬変肝であり、4 例では Hbc 抗体陽性であった。以上より、AIH は早期に診断し、ステロイド治療を開始し、肝癌や合併症に注意しながら、少量継続投与することが良いと考えられる。

共同研究者

吉澤 要 信州大学医学部消化器内科 講師
一條哲也 信州大学医学部消化器内科 助手

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)は放置すると急速に進行し、肝硬変、肝不全をきたすことがあるが、ステロイド治療により多くの場合肝炎は沈静化し、予後は比較的良好であるとされている。しかし、ステロイド中止による再燃は半数にのぼるとされ、その中止時期は明確にはされていない。また、長期予後やステロイドによる副作用に関し、十分な検証はされていない。このため、長期観察例における肝炎の進行と治療による修飾を検討し、より適正な治療法につき考察する。

B. 研究方法

1969 年から 2004 年に、信州大学および関連施設において、肝組織検索がなされ、国際診断基準疑診以上で AIH と診断された症例 126 例につき、遺伝的背景、組織所見、治療薬とその副作用、合併症、臨床経過、予後、肝細胞癌合併の有無を検討した。

C. 研究結果

遺伝的背景としては HLA-DR4 陽性者 (86%) と陰性者で、予後・治療による差はみられなかった。初回肝組織診断にて、すでに肝硬変あるいは馬鈴薯肝であった症例は 30 例であった。経過観察例においては、最近の 4 例を除き、全例ステロイド投与を行っている。そのほとんどの例で ALT は正常あるいは軽度の上昇のみで推移していた（平均観察期間は 10.8 年、最長 27 年、10 年以上の長期観察 40 例）。治療により AST が正常化した症例の累積生存率は 10 年で 98%、20 年で 78% であった。診断時すでに肝硬変であった症例においても肝予備能の著しい悪化は見られていない。初回入院時（診断早期）に死

亡したのは 6 例で、全例、前医での診断の遅れやステロイド非投与による肝不全であった。経過観察中に死亡した症例のうち 2 例は、ステロイドの副作用に強い不安を持ち、自己判断で中止したため、激しい再燃を起こして肝不全となったものであった。また、事故による死亡はあったが、ステロイド継続投与中に肝不全死したものはなかった。肝細胞癌の発生は 5 例に認められたが、全例アザチオプリンを併用していた。また、全例、背景は硬変肝であり、4 例では Hbc 抗体陽性であった。ステロイド投与と関連し、治療を要する副作用としては糖尿病、骨粗鬆症、白内障などがあったが、重篤なものは脳梗塞の 1 例のみ（75 歳で AIH 発症し 13 年後）であった。診断時より UDCA のみ投与している症例は 4 例であり、ALT 低下あるいは正常化しているが投与期間が短く長期観察結果が待たれる。合併症としては、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群の頻度が高かったがいずれも経過は良好であった。

D. 考察

当科では原則的にステロイドは生涯中止せず、2.5-10mg/日の少量持続投与を行っている。初回入院時（診断早期）に死亡したのは 6 例で、全例診断の遅れやステロイド非投与による肝不全であった。また、長期経過観察中に死亡した症例のうち 2 例は、ステロイドを自己判断で中止し激しい再燃を起こして肝不全となったものであった。治療により AST が正常化した症例の累積生存率は 10 年で 98%、20 年で 78% と非常に良好であった。このことから、早期に診断し、ステロイド治療を開始することが重要である。ステロイドによる副作用は長期投与によっても軽微であった。肝細胞癌の発生は 5 例に認められたが、全例アザチオプリンを併用しており、アザチオプリン投与と発癌の関連が示唆された。しかし、これらの症例はステロイドのみではコントロール不良なものも含まれ、また、肝癌発症時には全例肝硬

変であったため長期の炎症も関与している可能性がある。さらに4例ではHBVの関与も示唆された。

E. 結論

AIHは早期に診断し、ステロイド治療を開始し、少量継続投与することにより予後は良好であった。また、ステロイドの副作用も比較的軽微であることが多く長期投与可能であった。肝癌の発症をみることもあり画像検査を含め定期的な観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, Ichijo T₁, Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K. Genetic Analysis of the HLA Region of Japanese Patients with Type 1 Autoimmune Hepatitis. J Hepatology 2005 in press.

2. 学会発表

- 1) DDW2005 パネルディスカッション 自己免疫性肝炎の長期予後
第40回日本肝臓学会総会 ワークショップ
自己免疫性肝炎の疾患感受性と遺伝子多型—
HLA class III領域のマイクロサテライト多型・
SNP解析を用いた解析

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

組織学的変化から見た自己免疫性肝炎の長期予後

研究協力者 熊田 博光 虎の門病院内科 消化器科部長

研究要旨：自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis: AIH)の長期予後については、診断基準の策定が比較的新しくまた肝細胞障害についても諸説紛々としており、未だ一定の見解が得られていない。この要因としては、本疾患の確定診断が難しく、本邦においては稀な疾患であり対象症例が少ないことがあげられる。また、近年では非定型例の存在や、AIHの発症の際にその特徴である高 γ -glob.血症や抗核抗体の出現を伴わない急性発症例も報告されている。そこで、我々は昨年度も報告してきたように、1999年に新しく提唱された scoring system¹⁾により definite AIHと診断された症例を対象とし、積極的に肝生検を再検しその変化につき検討した。また、これらのうち急性発症した症例と慢性経過した症例の治療反応性を比較検討し、予後の相違についても検討を加え、本年度は、AIHにおける組織と予後につき報告する。

A. 研究目的

昨年度、我々は自己免疫性肝炎 (AIH) の急性発症例における肝細胞障害につき検討を加えた。その結果、急性期には確定診断がつかず、その後の経過観察中に初めて自己免疫性肝炎と確定診断される症例が少なからずあることを報告した。このような問題の一番の原因は特異的な自己抗体の無いこと、現行の診断指針では診断が付きにくいことが挙げられる。そこで、本年度は、この症例の3年間の治療反応性につき検討するとともに、これまで経過観察中であった自己免疫性肝炎症例の組織を再度採取し、組織学的変化につき検討を行った。

B. 対象と方法

対象は、2004年3月現在当院外来通院中で経過観察を継続していることを確認しえた AIH 症例 60 例で、いずれも組織学的検索を施行している症例を対象とした。このうち、42例につき複数回の肝生検を行いその組織学的変化を検討した。さらに、HLA typing を行い予後との関連につき検討した。(検討1) さらに昨年度報告した急性発症群と慢性経過群の治療反応性についても検討した。(検討2)

また、抗核抗体は間接蛍光抗体法 (Hep-2細胞)、抗平滑筋抗体は間接蛍光抗体法、抗LKM1抗体は蛍光抗体法、HBs抗原はRIA法、HCV抗体はEIA (第3世代)、HCV-RNAはRT-PCR法、HLA typingは血清学的方法 (判定困難な場合PCR-MPH法) を用いて測定した。今回の検討では、DR2、3、5、6については、DR11-18に分離して解析を行った。統計学的解析はカイ二乗検討を用いた。

C. 研究結果

検討1:42例の組織学的変化は、改善28例(66.7%)、不変10例 (23.8%)、悪化4例(9.5%)であり、免疫抑制療法が奏功している症例では、組織学的に改善が認

められた。HLAを検索し得た症例において、治療反応性と組織学的変化の関連をみると、DR8をもっている症例の治療反応性が最も悪く、DR14を有している症例は治療反応性、組織学的改善度とも良好であった。

検討2:まず、AIHのうち急性発症型とされたものは11例 (21.2%) 存在し、初診時および初回肝生検時にAIHと診断された症例はわずか4例にすぎなかった。初診時のALT値IgG値の比較では、AIH急性発症群ALT値387IU/l (256-2640)、IgG値2220mg/dl (1858-2940)、AIH慢性経過群92IU/l (22-234)、2658mg/dl (2310-4632)、非ウイルス性急性肝障害群186IU/l(88-452)、1274 mg/dl(870-2520) であり、AIH急性発症群ではIgG値が慢性経過群に比して低い傾向が認められた。組織学的検索では、初回肝生検時に慢性経過群41例中38例に確定診断がえられ、急性発症型でも11例中8例はAIHと診断しうる結果であった。AIH急性発症型において、当初AIHと確定診断しえなかった理由は、組織学的にAIHと診断されても初期の段階ではIgGが低かったりANAが低値であったりして診断基準を満たさなかった事が一番の要因であった。急性発症例の免疫抑制剤に対する反応は11例中10例 (90.9%)が著効となった。これは慢性経過群の41例中28例(68.3%) に比べ有意に高かったが、まだ短期間の経過であり今後充分に検討する必要があると思われる。

D. 考察

AIHの長期にわたる組織学的変化を検討したが、免疫抑制療法を充分に行っている症例においては、組織学的改善が認められその予後は他の慢性肝疾患に比べ良好であると思われる。HLAの違いにより今後は免疫抑制療法の漸減法や治療開始のタイミング等が今後検討されるべきと考える。AIHの肝細胞障害については、Antibody-dependent cell cytotoxicity

(ADCC) がその主たる要因であるとする報告をはじめとして諸説あるが、未だその結論はでていない。昨年の我々の検討では、AIHも急性期においてはCTLを介した肝細胞障害が主体であり、障害が進むにつれADCCに主体が移っていく可能性が示されたといえる。このことは、急性発症例においては発症期に高 γ -glob.血症や抗核抗体などの免疫応答がまだ揃わないという結果の裏付けにもなると考えられる。肝細胞障害発症の当初はCTL-MHC class1を介した系がまず働き急激な障害が進み、この後、helper T cell-MHC class2を介した系により自己免疫性肝炎としての様相を整えていき、その後の病態形成には、regulatory T cellやTh1/Th2のバランスが大きく関わってくるのではないかと推察される。これは、本疾患がHLAのDR抗原に深く関わっていることも支持する結果であり、興味のもたれる点である。当院でも自己免疫性肝炎36例中DR4またはDR15陽性者は33例(91.7%)と高率で、他報告例との差を認めないが²³⁾、治療反応性の良好な症例では、DR14陽性例が多い傾向がみられ、組織学的にも改善している例が多かった。HLA-DR抗原が自己免疫性肝炎の病態に影響を与えている可能性については、HCV陽性例、又、他の自己免疫性肝炎におけるDR抗原の特徴的なパターンの検索において一定の傾向が認められることより、明らかである⁴⁾⁵⁾⁶⁾。本邦のAIH症例では、DR4が高頻度に陽性であり、欧米では、DR3が高頻度である。さらに欧米ではDR3陰性者ではDR4が高頻度である事より、お互いに独立した疾患感受性遺伝子であると考えられている。この事はPBMC及び肝内浸潤リンパ球を用いた報告でも検討されている。肝内浸潤リンパ球が肝細胞あるいは肝細胞由来の自己抗原に感作されていること、門脈域浸潤リンパ球においても、AIHではnon-AIHに比べてCD4陽性細胞優位であるとの報告があり、病態にclass IIが関与している事を示唆しており、DR 4、DR 15が重要な因子であると考えられる⁷⁾。又さらにLKM-1抗体陽性のAIHにおいて、LKM-1特異的T細胞のcell lineを用いたcytokine産生能の検討からTh1細胞優位であるとの報告もあり、AIHの病態におけるclass IIを介したCD4細胞が重要な役割を担っていると考えられる⁸⁾。今回の我々の検討では、免疫抑制療法の奏功している症例では組織学的変化も良好であり、発症形式により治療反応性の違いが明らかとなったが、今後はさらに症例数を増やすこと、組織学的変化、治療の反応性とMHC-class2抗原がどのように関わっているかについて検討を行い病態形成におけるDR抗原の役割について研究を続けていきたいと考えている。

E. 結論

今回の我々の検討では、免疫抑制療法の奏功している症例では組織学的変化も良好であり、発症形式により治療反応性の違いが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木義之・池田健次・斎藤聡・他. 自己免疫性肝炎(AIH)の病態とHLA-DR抗原についての解析. 消化器と免疫 No35:188-190,1998.
- 2) 鈴木義之・熊田博光 自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis:AIH)の長期予後 ミレニアム消化器2000 200-203,2001.
- 3) 鈴木義之 自己免疫性肝疾患 year note 2003 183-194,2003
- 4) Suzuki Y. et al: Clinical and pathological characteristics of the overlap syndrome on autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in Japan. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2004; 19; 699-706
- 5) Suzuki Y. et al: The implication of peripheral CD8+/CD25+lymphocytes in hepatocellular injuries in patients with acute-onset autoimmune hepatitis. Journal of Gastroenterology 2004; 39; 649-653

2. 学会発表

- 1) 鈴木義之・熊田博光. 第5回日本消化器免疫学会総会 1998. 自己免疫性肝炎(AIH)の病態とHLA-DR抗原についての解析.
- 2) 鈴木義之・熊田博光. 第2回日本肝臓学会大会 1998. わが国における自己免疫性肝炎の予後。一長期観察例における自己免疫性肝炎の病態と予後.
- 3) 鈴木義之・熊田博光. 第86回日本消化器病学会総会 2000. 自己免疫性肝炎の今後の展開—自己免疫性肝炎の長期予後
- 4) 鈴木義之・熊田博光. 第88回日本消化器病学会総会 2002. 本邦における難治性肝疾患の実態と変遷—自己免疫性肝炎の変遷と最近の動向

H. 知的所有権の取得状況

なし

文献

1. International Autoimmune Hepatitis Group: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 1999; 31:929-938
2. Seki T, et al: Association of autoimmune hepatitis with HLA-Bw54 and DR4 in Japanese patients. Hepatology 1990 Dec; 12(6): 1300-1304
3. Zeniya M, et al: Immunogenetic background of hepatitis B virus infection and autoimmune hepatitis in Japan. Gastroenterol Jpn 1993 Mar;

4. Zeniya M, et al: HCV-marker-positive autoimmune-type chronic active hepatitis: a possible relation between HCV infection and liver autoreaction. *Liver* 1994 Aug; 14(4): 206-212
5. Parveen S, et al: Antibodies to Ro/La, Ccp-B, and snRNPs antigens in autoimmune hepatitis of North America versus Asia: patterns of immunofluorescence, ELISA reactivities, and HLA association. *Dig Dis Sci* 1998 Jun; 43(6): 1322-1331
6. Donaldson PT, et al: Immunogenetics in liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996 Sep; 10(3): 533-549
7. Schlaak JF, et al: Analysis of the in vitro cytokine production by liver-infiltrating T cells of patients with autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1993 Oct; 94(1): 168-173
8. Lohr HF, et al: Autoreactive CD4+ LKM-specific and anticonotypic T-cell responses in LKM-1. *Hepatology* 1996 Dec; 24(6): 1416-14

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性肝炎におけるステロイド中断後の予後に及ぼす因子の解析

研究協力者 森實 敏夫 神奈川歯科大学付属病院内科 教授

研究要旨：ステロイド治療が奏効し、プレドニゾン 2.5～5mg/日まで減量し、6ヶ月以上 ALT 正常が持続した AIH31 例（男性 3 例、女性 28 例）を対象にステロイドの中断（2.5mg/日の症例）あるいは減量（5mg/日の症例で 2.5mg/日に減量）を試みるケースシリーズ研究を行った。ステロイド中断例 16 例中 10 例（62.5%）で再燃がなく、ステロイド減量例 15 例中 6 例（40%）で再燃がなかった。全体として、31 例中 16 例（52%、95%信頼区間 34～69%）で再燃がなかった。再燃例と非再燃例の診断時検査成績を比較すると、非再燃例はステロイド投与期間（病惱期間）が短く（ $P=0.1845$ ）、ALT（ $P=0.128$ ）値が高く、IgG 値が低く（ $P=0.0255$ ）、AIH スコアが低かった（ $P=0.0083$ ）。したがって、非再燃例は、ステロイド治療後短期間で少量のプレドニゾンで肝機能正常が維持できるようになった AIH スコア低値の例が多かった。多変量解析の結果、AIH スコアと病惱期間によって感度 71%、特異度 71%、正診率 71%で再燃を予知することが可能であった。

共同研究者

柴田 実 NTT 東日本関東病院消化器内科

A. 研究目的

自己免疫性肝炎 autoimmune hepatitis（以下 AIH）は慢性の疾患であるが、ステロイドが奏効し、ステロイド減量後少量を投与続けることで正常の肝機能を維持できる症例が多い。ステロイドの長期投与による骨粗鬆症、糖尿病、などの副作用の出現を考えると、中断が可能な例では、中断すべきである。しかし、中断後の再燃は避ける必要がある。欧米の報告では、治療を中断すると半年以内に 50%で、3 年以内に 70～86%で再燃が認められる^{1,2,3}。平成 15 年度の報告で、わが国の AIH 症例でステロイド減量・中断後再燃を起こさない症例の特徴について述べ、多変量解析により病惱期間と AIH スコアから再燃の予測が可能であることを報告した。

本研究では、さらに症例数を増やし、ステロイド減量・中断後の再燃の予測の可能性について報告する。

B. 研究方法

1. 対象および研究デザイン

対象はステロイド治療が奏効し、プレドニゾン（PSL）2.5～5mg/日まで減量し、6ヶ月以上 ALT 正常が持続した AIH31 例（男性 3 例、女性 28 例）である。年齢は平均 55.3±14.0 歳（22～76 歳）。

研究デザインはケース・シリーズ研究である。

2. 方法

PSL 2.5mg/日の 16 例では PSL 中断;PSL 5mg/日の 15 例では PSL 2.5mg/日に減量し、2 週毎に T-Bil, AST, ALT を測定した。

アミノトランスフェラーゼが正常値上限の 2 倍

以上の上昇を再燃と定義した。

再燃例は PSL 5mg/日に増量し、ALT 正常化すれば PSL 5mg/日で維持した。ALT の改善がなければ、2 週毎 PSL を 5mg ずつ増量し、正常化するまで増量した。

ステロイド中断・減量後の経過観察期間は現時点で全例 1 年以上である。

名義変数の比較は χ^2 乗検定、連続変数の比較は Wilcoxon rank-sum test で行った。多変量解析は多重ロジスティック回帰分析を用い、P 値が 0.2 以下の説明変数を採用して、モデルを作成した。

C. 結果

ステロイド中断例 16 例中 10 例（62.5%、95%信頼区間 38.8～86.2%）で再燃がなかった。ステロイド減量例 15 例中 6 例（40%、95%信頼区間 15.2～64.8%）で再燃がなかった。全体として、31 例中 16 例（52%、95%信頼区間 34～69.2%）で再燃がなかった（表 1）。

再燃例と非再燃例の診断時検査成績を比較すると、非再燃例はステロイド投与期間（病惱期間）が短く（ $P=0.1845$ ）、ALT（ $P=0.128$ ）値が高く、IgG 値が低く（ $P=0.0255$ ）、AIH スコアが低かった（ $P=0.0083$ ）（表 2）。したがって、再燃例は慢性肝炎型発症、非再燃例は急性肝炎型発症例が多く、したがって、非再燃例は、ステロイド治療後短期間で少量のプレドニゾンで肝機能正常が維持できるようになった AIH スコア低値の例が多かった。

多変量解析の結果、病惱期間と診断時 AIH スコアにより、多変量モデルを作成することが可能であった（決定係数=0.2017）（図 1）。このモデルを、解析対象症例に適用すると、感度 71%、特異度 71%、正診率 71%で再燃の予測が可能であった。

この多変量モデルで、AIH スコアが 18 の場合、あるいは、病惱期間が 1 年の場合の、再燃の確率を図 2 に示す。

表 1. ステロイド中断・減量例と再燃の有無

	再燃あり	再燃なし	合計
全体	15 例 (48%)	16 例 (52%)	31 例
PSL 中断群	6 例 (37.5%)	10 例 (62.5%)	16 例
PSL 減量群	9 例 (60%)	6 例 (40%)	15 例

表 2. 再燃例と非再燃例の比較

	再燃あり	再燃なし	P
年齢 (歳)	59±10	52±16	0.2767
性 男性:女性	1:14	2:14	0.5792
病惱期間 (年)	5.3±5.1	2.7±2.2	0.1845
診断時成績			
T-Bil (mg/dL)	3.4±4.0	5.0±6.1	0.3321
AST (IU/L)	550±495	643±439	0.4065
ALT (IU/L)	598±602	870±489	0.1280
IgG (mg/dL)	2,916±1,143	2,087±843	0.0255
ANA +ve	14/15 (93%)	14/16 (88%)	0.5830
AIH スコア	19.2±2.5	16.1±1.7	0.0083

図 1 多変量モデルによるステロイド中断・減量後の再発の予測

AIH score	0.3285	P=0.0513
病惱期間 (年)	0.2139	P=0.1549
切片	-6.6345	P=0.0312
決定係数	0.2017	

1

再燃の起きない確率= $1 + \text{Exp} [-6.635 + 0.329 \cdot \text{AIH score} + 0.214 \cdot \text{病惱期間}]$

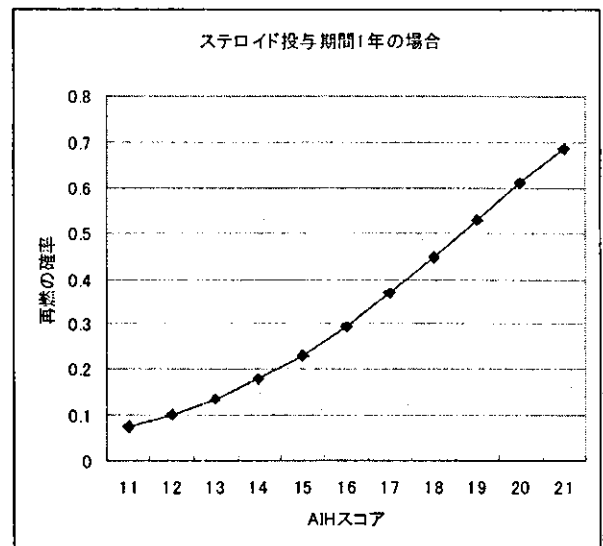
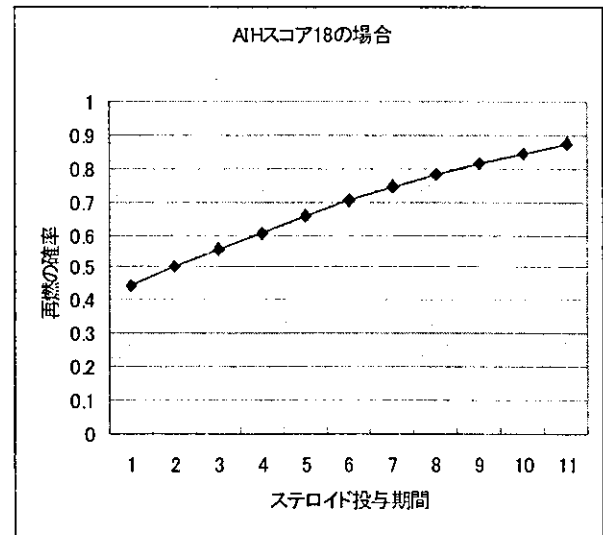


図 2. 多変量モデル。診断時 AIH スコアが 18 の場合、ステロイド投与期間すなわち病惱期間が 2 年遺憾であれば、ステロイド減量・中断後再燃する確率は 0.5 未満である(A)。ステロイド投与期間すなわち病惱期間が 1 年の場合、AIH スコアが 18 以下であれば、ステロイド減量・中断後再燃する確率は 0.5 未満である(B)。

D. 考察

本研究から、AIH でプロドニゾロン一日量 5mg または 2.5mg まで減量可能で、これらの用量で血清アミノトランスフェラーゼが正常値を維持できる症例では、ステロイド中断・減量後すくなくとも 1 年間は再燃のない症例が 52%あることが示された。さらに、非再燃例は、診断時の血清アミノトランスフェラーゼ値、血清 IgG 値が低く、ステロイド投与期間すなわち病惱期間が短く、AIH スコアが低かった。多重ロジスティック回帰分析による多変量解析の結果、AIH スコアと病惱期間が独立した予知因子として選択された。これら 2 つの因子で、多変量モデル

を解析対象症例にあてはめると、感度 71%、特異度 71%、正診率 71%で再燃の予測が可能であった。再燃例では、再燃後プレドニゾロンを一日治療 5mg あるいは 30mg まで増量することにより、すみやかに正常化が可能であった。

AIH 症例の大部分はコルチコステロイド、あるいはアザチオプリンに反応し、肝機能の大幅な改善が得られる^{4,5,6}。わが国の AIH 症例でもコルチコステロイドは 90%の症例で有効である⁷。肝硬変を伴う AIH の 10 年生存率は 89%、肝硬変を伴わない AIH のそれは 90%であることが報告されている⁸。また、中央値 62 歳の AIH 患者を対象とした研究では、5 年生存率が 64%と報告されている⁹。わが国でも、3 年生存率が 90%という報告がある¹⁰。

したがって、AIH の予後は良好といえるが、今後 QOL の改善、さらに副作用の低減のために、ステロイド中断後再燃を起こさない症例を選別することは重要である。ステロイド投与期間すなわち病期期間短く、AIH スコアが低値の症例は、再燃が低率であることが判明した。すなわち、ステロイド治療後短期間で少量のプレドニゾロンで肝機能正常が維持できるようになった AIH スコア低値の例はステロイドの中断を試みる価値がある。

E. 結論

1. PSL 中断/減量後に 52%は再燃しなかった。
 2. 非再燃例は、病期期間が短く、診断時 AIH スコアが低かった。
 3. 再燃は中断/減量から平均 3.2 ヶ月後に認められた。
- 2 週毎に採血し、ALT が正常上限の 2 倍以上に上昇したら直ちに再治療すると、PSL 5-30mg/日で治療が可能であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 2004 年 10 月 21 日 第 8 回日本肝臓学会大会
柴田 実、大谷友彦、比嘉晃二、近藤靖之、柳川達郎、佐藤真司、朝山雅子、伊東友宏、磯崎哲男、久富勘太郎、松橋信行、櫻井幸弘、森實敏夫：自己免疫性肝炎におけるステロイド中断後の経過と予後に及ぼす因子の解析。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

- 1) Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22:365-78.
- 2) Heneghan MA, McFarlane IG: Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2002;35:7-13.
- 3) Czaja AJ, Menon KV, and Carpenter HA: Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology.* 2002;35:890-7.
- 4) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005
- 5) Kaplan EL and Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
- 6) Krawitt EL: Autoimmune hepatitis [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 334:897-903.
- 7) Czaja AJ: Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999; 57:49-68.
- 8) Johnson PJ, McFarlane IG and Williams R: Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333:958-63.
- 9) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, Tsuji T and Omata M: Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. *Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. J Hepatol* 1997; 26:1207-12.
- 10) Roberts SK, Therneau TM and Czaja AJ: Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110:848-57.
- 11) Roberts SK, Therneau TM and Czaja AJ: Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110:848-57.
- 12) Parker DR and Kingham JG: Type I autoimmune hepatitis is primarily a disease of later life. *Qjm* 1997; 90:289-96.
- 13) Parker DR and Kingham JG: Type I autoimmune hepatitis is primarily a disease of later life. *Qjm* 1997; 90:289-96.
- 14) Omagari K, Kinoshita H, Kato Y, Nakata K, Kanematsu T, Kusumoto Y, Mori I, Furukawa R, Tanioka H, Tajima H, Koga M, Yano M and Kohno S: Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. *J Gastroenterol* 1999; 34:221-6.
- 15) Omagari K, Kinoshita H, Kato Y, Nakata K, Kanematsu T, Kusumoto Y, Mori I, Furukawa R, Tanioka H, Tajima H, Koga M, Yano M and Kohno

- S: Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. *J Gastroenterol* 1999; 34:221-6.
- 16) Nikias GA, Batts KP and Czaja AJ: The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. *J Hepatol* 1994; 21:866-71.
 - 17) Krawitt EL: Autoimmune hepatitis [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 334:897-903.
 - 18) Czaja AJ: Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999; 57:49-68.
 - 19) Johnson PJ, McFarlane IG and Williams R: Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333:958-63.
 - 20) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, Tsuji T and Omata M: Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26:1207-12.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

国立病院機構における自己免疫性肝炎治療と予後について

研究協力者 渡部 幸夫 国立相模原病院地域医療・研修 部長

研究要旨：

- 1) 国立病院機構肝臓ネットワーク参加施設で行なっている自己免疫性肝炎(AIH)の調査では合計391例が登録されている。国立病院機構の施設は、肝臓ネットワークを利用し多くの難治性の肝疾患を集計把握できる立場にあり、今後に向けてより適切な治療指標を提供するよう努力する必要がある。
- 2) 予後調査が可能であった265例では、初診時慢性肝炎225例のうちで調査施行時に肝硬変へ進展した例は12例(5.3%)あった。日本のAIHの予後は良いといわれているが、経過観察期間が長くなると肝硬変に進展する例も存在する。その要因を探究する目的で、複数回の肝生検が施行できた症例につき検討した。

共同研究者

中村陽子 国立相模原病院消化器科

A. 研究目的

典型的なAIHは診断も治療も比較的容易とされている。しかし、非典型例では診断における特異的マーカーもなく、診断すら容易でないこともある。劇症肝炎や重症肝炎を発症した場合、適切な治療が遅れて肝炎が進展した場合など、既に末期的な肝硬変の状態でも来院することも決して少なくない。通常のAIHの場合であっても、治療による十分な寛解導入が得られない例や、再燃を繰り返す例が明らかに存在する。これらAIH治療に関して、日本では十分なEBMがないのが現状である。

1施設では解析できるほどの多数の症例はなく、国立病院機構肝臓ネットワークを通して、今回は複数回肝生検例について、臨床病態とあわせて調査した。国際診断基準では肝機能検査からみた寛解、再燃が定義されているが、いずれにも入らない寛解状態後の正常の2倍以内の肝機能変動例が存在する。これらの症例の予後は正常範囲内に維持される寛解例と異なるのかどうか、再燃の程度と2回生検間の肝組織変化について検討した。また、肝線維化をきたす要因として、肝炎既往の有無について注目し、検討したので報告する。

B. 研究方法

複数回の肝生検調査症例は39例あり、4施設の肝生検標本および診療録を調査した(表1)。肝組織所見は長崎医療センターの分類に準じて線維化、グネ鞘炎、Interface hepatitis、小葉炎を各々軽度なものより0~4の間の5段階で評価し、病理医および肝臓専門医4~5名の総合評価とした(表2)。スコア化に基づいて2回の肝生検間の組織所見を比較した。

2回の肝生検間の肝機能検査の変動より、寛解(正

常)11例、寛解(2倍以内)6例、再燃(2倍以上)24例、の3群に分け、3群間における2回の肝生検間組織の変化を比較した。

寛解(正常)群をさらに肝炎の既往の有無で区別し、既往なし6例と、既往あり4例に分け、両者における2回の肝生検間組織の変化を比較した。

(倫理面での配慮)

AIH登録調査は、各施設において、書類上で本人同意を得ることとした。また、当院の倫理委員会の承認を得た。

表1. 複数回の肝生検調査症例

対象例数	39
肝生検検体数	89 (2.3 / 例) 剖検 2検体含
男女比	4:35
初診時年齢	54.0 ± 11.8
観察期間 (Y)	8.8 ± 5.8
医療機関	長崎医療センター 23例 相模原病院 11例 東京病院 4例 大阪医療センター 1例

表2. 肝組織所見の分類(長崎医療センターに準ずる)

線維化	グネ鞘炎	Interface hepatitis	小葉炎
0	0	0	0
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4

病理医および肝臓専門医4~5名の総合評価

C. 研究結果

1. 2回の肝生検間において寛解や再燃状態別に分けると、寛解(正常) 11例、寛解(2倍以内) 6例、再燃(2倍以上) 24例の3群に区別され、その背景を比較した(表3)。生検間期間はそれぞれ2.6年、4.6年、5.0年であり、有意差はなかった。初回肝生検時のAST/ALTは各々707/752、324/378、440/548 IU/L、T.Bilは各々3.7、5.6、7.0 mg/dlであり、IgGは2434、2779、2997 mg/dlであった。寛解(正常)状態が持続している群の初期の肝機能ではAST/ALTが高く、一方、2倍以上の再燃群の初期のIgGが高かったが、初回肝生検時の肝機能検査ではいずれも有意な差はなかった。肝生検間無治療例が再燃(2倍以上)群には6例と多かった。

3群間における2回の肝生検組織変化を比較した(図1)。線維化、グ鞘炎、Interface hepatitis、小葉炎の各々の初回生検所見では、3群間に有意差はなかった。寛解(正常)群のみで線維化、グ鞘炎、Interface hepatitis、小葉炎は2回の生検比較で有意に改善を示した。

2. 2回生検間組織が有意に改善した寛解(正常)群を対象を限定して、初回生検前に肝炎の既往が有るか無いかを以後の肝組織の改善に影響を及ぼすか否かを検討した。既往なし6例と、既往あり4例に分け、生検間期間、初回生検時の肝機能検査を比較したが、2群間で差はなかった(表4)。

表3. 生検間における寛解状態別と再燃例の背景 (初回生検時)

	寛解(正常)	寛解(2倍以内)	再燃(2倍以上)
症例数	11	6	24
生検間期間(Y)	2.6±1.8	4.6±4.2	5.0±4.7
AST / ALT	707 / 752	324 / 378	440 / 548
T.Bil	3.7	5.6	7.0
IgG	2434	2779	2997
生検時PSLあり	1	1	5
生検間PSLあり	11	5	18

表4. 寛解(正常)群における肝炎の既往の有無別背景

肝炎の既往	なし	あり
症例数	6	4
生検間期間(Y)	2.5±1.3	2.3±1.8
AST	957	567.3
ALT	1046	572.3
T.Bil	5.2	3.1
IgG	2073	2957

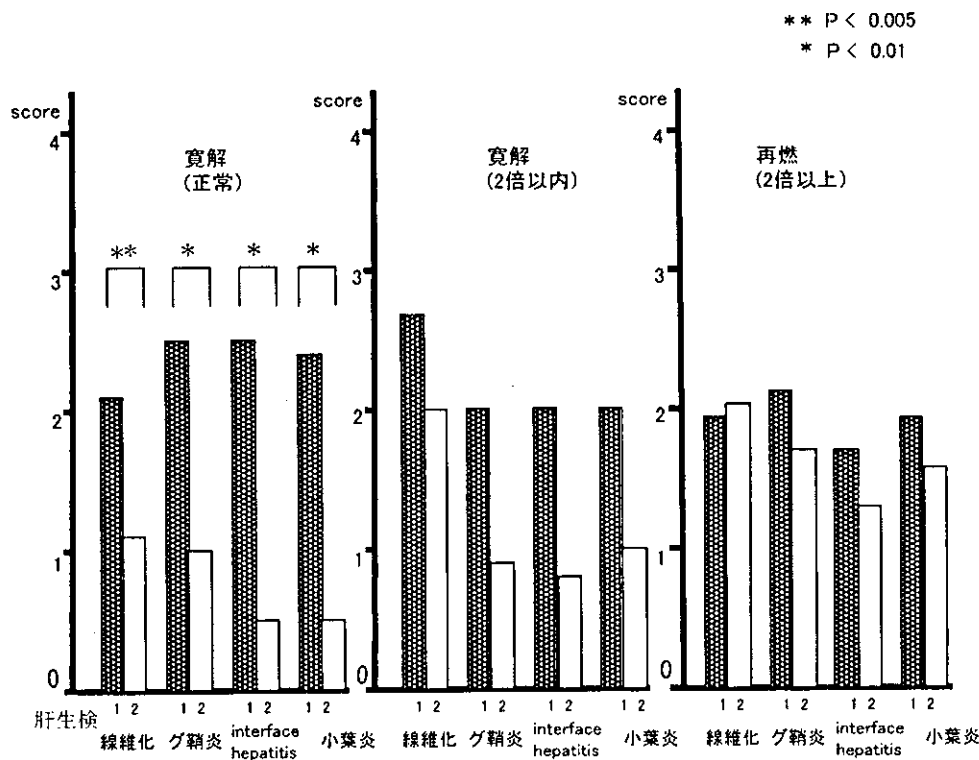


図1. 寛解別と再燃例の組織変化

2 群間における 2 回の肝生検間組織の変化を比較したところ(図 2)、既往なし群の小葉炎がやや高度であり、既往あり群の初回の肝線維化は既に進んでいる傾向がみられた。2 回肝生検間の改善度比較では、既往なし群でのみ、線維化、グ鞘炎、Interface hepatitis、小葉炎の各因子とも有意に改善した。

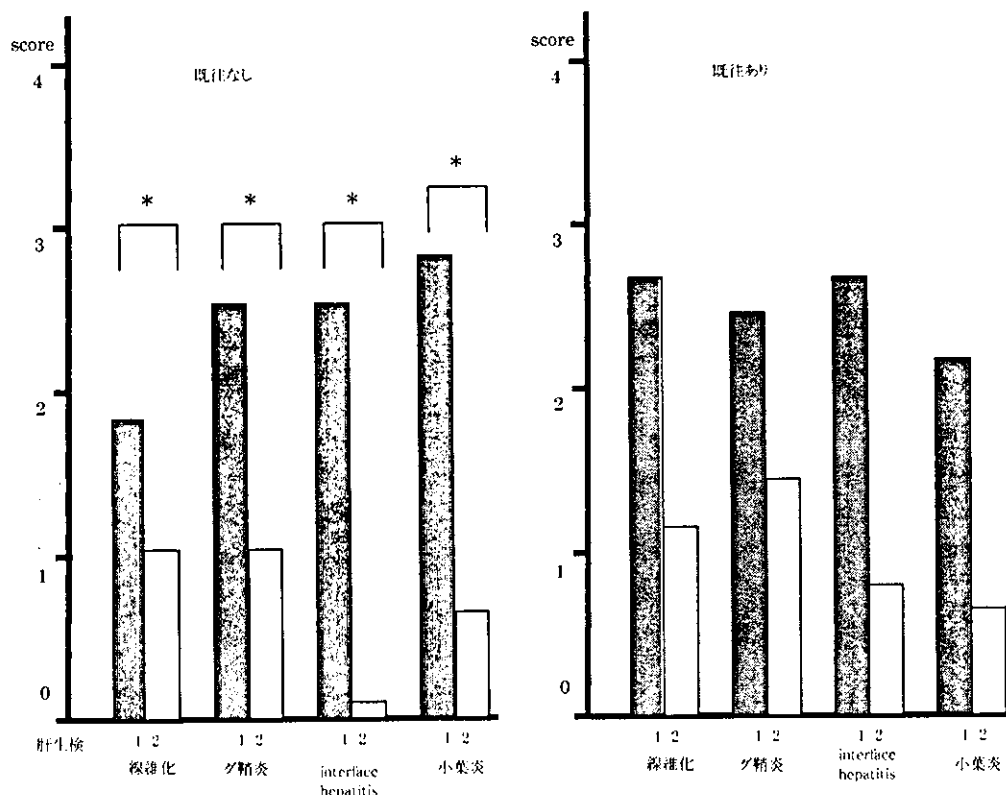


図 2. 寛解(正常)群における肝炎既往の有無と肝組織変化

D. 考案

私たちは、肝硬変へ進展させないことが AIH の治療として重要と考えており、複数回肝生検例での線維化の進展を中心に、どのような治療や経過が肝硬変への進展を阻止できるのかを検討している。

AIH の寛解や再燃については、寛解状態を長期に保つのが重要といわれてはいるが、肝機能検査値 2 倍以内の再燃をどのように扱うべきかは国際 AIH 診断基準では明らかにされていない。今回は、2 回の生検間が寛解 (正常)、寛解 (2 倍以内)、再燃 (2 倍以上) の治療経過別に分け、それらの組織の変化を検討した。寛解 (正常) 群は寛解 (2 倍以内) 群に比べ、組織の改善が明らかであった。すなわち、AIH の治療目標は、寛解後の再燃を 2 倍以内に抑えることでは不十分であり、正常範囲内を維持することが重要と考えられた。

さらに線維化の進展には、肝炎の既往の有無が影響していることが推察された。肝生検間期間が 2 年

前後で比較した組織では、線維化、グ鞘炎、Interface hepatitis、小葉炎のいずれも、既往あり群に比べて、既往なし群で著明に改善していた。既往のない群は急性発症もしくは急性増悪様であり、肝炎既往のある群に比べて、治療後の組織改善度が良好であることを意味している。

E. 結論

国立病院機構肝ネット参加施設において、AIH の全国調査を行なってきた。複数回肝生検調査例が 39 症例あり、しかも未治療期間例や短期間での再生検例など貴重な症例が数多く検討できることは AIH の病態と進展について、多くの示唆を与えてくれるものである。日本での AIH の診断・治療の問題点については、さらに個別調査を加えて数多く解析し、より適確な治療を行ない、QOL や予後をさらに改善したいものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渡部幸夫：国立病院肝臓病ネットワークにおける自己免疫性肝炎調査、厚生科学研究「難治性の肝疾患に関する研究」班、平成11年度研究報告書 P54, 2000
- 2) 渡部幸夫：自己免疫性肝炎の予後調査と複数回肝生検施行例の検討、厚生労働科学研究「難治性の肝疾患に関する研究」報告書、平成14年度研究報告書 P31-34,2003
- 3) 中村陽子:自己免疫性肝疾患を見逃さないために-合併する肝外自己免疫疾患の特徴-
Modern Physician 23(4), 485-492, 2003

2. 学会発表

- 1) 中村陽子、渡部幸夫、大黒学：肝組織変化からみた自己免疫性肝炎の長期経過と治療による修飾第8回日本肝臓学会大会パネルディスカッション3 2004.10.21 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ-3. 原发性胆汁性肝硬化

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

原発性胆汁性肝硬変全国調査（第25報）

分担研究者 大西 三朗 高知大学大学院医学系研究科消化器病態学 教授
オブザーバー 廣原 淳子 関西医科大学内科学第三講座 講師

研究要旨：本研究の目的は、原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis, PBC）全国調査における無症候性 PBC（asymptomatic-PBC、a-PBC）のうち早期に進展する予後不良群の予後について検討することにある。第1-11回 PBC 全国調査における診断時 a-PBC 3111 例のうち、皮膚掻痒感、黄疸が認められないにもかかわらず、腹水、浮腫、肝性脳症、静脈瘤破裂による消化管出血などの肝不全徴候を有する症例群は a-PBC 全体の3%程度であった。これらの群の5年生存率は89.0%、10年生存率は69.1%であり、a-PBC に比べ有意に予後不良であった。診断時および経過中にこれらの症状を呈する群は皮膚掻痒感を呈する群（s1-PBC）より予後不良であり、慎重な経過観察を要する。

共同研究者

仲野俊成

関西医科大学大学情報センター医療情報部

関 詩人、岡崎和一

関西医科大学内科学第三講座

A. 研究目的

本研究班によって1982年および1992年に原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis, PBC）の診断基準が示され、本邦における診断基準として広く用いられている。当班における臨床病期分類では、肝疾患に関連した自覚症状がみられないものを無症候性 PBC（asymptomatic-PBC、a-PBC）とし、症候性 PBC（symptomatic-PBC、s-PBC）を皮膚掻痒感のみの s1-PBC と皮膚掻痒感の有無にかかわらず総ビリルビン値が2.0mg/dl以上の黄疸を有する s2-PBC に分類している。ここでは、皮膚掻痒感、黄疸がないにもかかわらず、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症の症状を有する場合も a-PBC に分類されてきた。今年度より診断基準が一部改訂され、皮膚掻痒感、黄疸の有無にかかわらず食道静脈瘤、腹水、肝性脳症の症状を有する場合、症候性（symptomatic-PBC、s-PBC）として扱うことになった。本邦における PBC の全国調査は1980年より実施され、我々はその集計・解析を継続して行ってきたが、今回は改訂された診断基準における新病期分類に準じた分類による予後と従来の臨床病期分類による予後を比較し検討を行った。

B. 方法

1. 研究方法

対象は第1回-11回 PBC 全国調査（調査期間1980年1月-2001年12月末）における解析可能な登録症例4284例中、診断時 a-PBC であった3111例である。いずれも1992年厚生省「難治性の肝疾患」調査研究班により定められた PBC の診断基準を満たす

症例である。a-PBC を、診断時、肝疾患に関連した自覚症状がみられない症例；a-PBC I 群と、皮膚掻痒感、黄疸は認められないが、腹水、浮腫、肝性脳症、静脈瘤破裂による消化管出血などの肝不全徴候を有する症例；a-PBC II 群に分け、各群における予後について解析した。生存率は Kaplan-Meier 法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

2. 個人情報の管理

「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示第2号、平成14年6月17日付け）告示以降の本研究にあたっては同告示を遵守し、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（厚生労働省、平成16年12月24日付け）に則り、研究グループ外に個人情報管理者を設置することを含めた厳格な個人情報管理システムを構築し、研究対象とした登録症例の個人情報漏洩等について十分な配慮を行った。

C. 研究結果

1. a-PBC I 群と a-PBC II 群の予後

- 1) 症例数：診断時 a-PBC 3111 例のうち a-PBC I 群は3006例(96.6%)で a-PBC II 群は105例(3.4%)であった。
- 2) 転帰と死因（表1）：予後および死因不明を除く2675例について、a-PBC I 群は最終確認時において生存2329例(90.3%)、肝移植6例(0.2%)、死亡245例(9.5%)であり、a-PBC II 群は生存62例(65.2%)、肝移植2例(2.1%)、死亡31例(32.7%)であった。死因では各群とも肝不全および消化管出血が約60%を占めていた。
- 3) 群別生存率（図1）：a-PBC I 群、a-PBC II 群の5年生存率は各々97.2%、89.0%で、10年生存率は90.7%、69.1%であり、両群間に有意差を認めた ($p < 0.0001$)

表1. 診断時a-PBC I群、a-PBC II群の転帰と死因(不明を除く2675例)

診断時病期	生存	肝移植	死亡
a-PBC I (2580例)	2329	6	245
a-PBC II (95例)	62	2	31
計 (2675例)	2391	8	276

診断時病期	死 因			
	肝不全	消化管出血	肝不全+出血	その他
a-PBC I	117	27	2	99
a-PBC II	16	3	0	12
計	133	30	2	111

表2. 臨床病期推移別症例数と転帰

診断時病期	最終確認時病期 症例数(%)			
	a-PBC I	a-PBC II	s1-PBC	s2-PBC
a-PBC I n=3006 (96.6)	2424(80.6) 2000/0/62	43(1.4) 25/0/14	323(10.7) 265/1/22	216(7.2) 36/5/147
a-PBC II n=105 (3.4)	43(41.0) 33/1/4	14(13.3) 10/0/2	11(10.5) 9/0/2	37(35.2) 10/1/23

図1. a-PBCの群別生存率

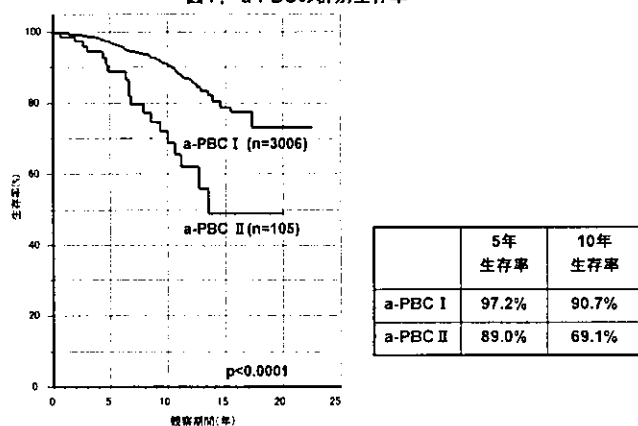
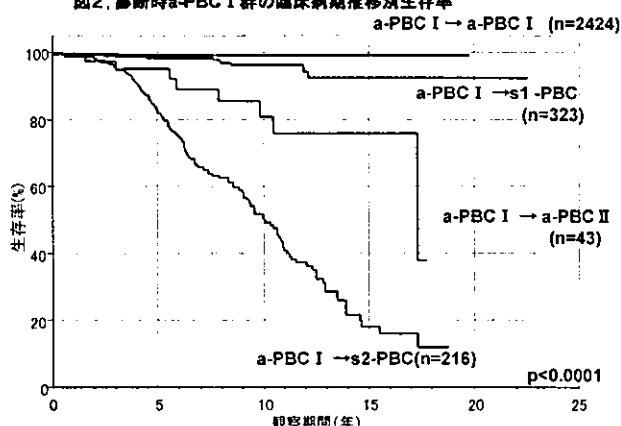


図2. 診断時a-PBC I群の臨床病期推移別生存率



2. 臨床病期の推移別症例数と転帰 (表2)

- 1) 診断時 a-PBC I 群の推移: 最終確認時にも a-PBC I であったのは 2424 例 (80.6%)、a-PBC II に進展したのは 43 例 (1.4%)、s1-PBC は 323 例 (10.7%) s2-PBC は 216 例 (7.2%) であった。
- 2) a-PBC II 群の推移: 最終確認時に a-PBC I であったのは 43 例 (41%)、a-PBC II は 14 例 (13.3%)、s1-PBC は 11 例 (10.5%) s2-PBC は 37 例 (35.2%) であった。

各々の転帰を表2に示す。

3. 診断時 a-PBC I 群の臨床病期推移別生存率 (図2)

各群間に $p < 0.0001$ 以下で有意差が認められた。

4. 肝細胞癌の合併

観察期間中、診断時 a-PBC I 群 9 例、a-PBC II 群 3 例、計 12 例 (0.4%) に肝細胞癌の合併があった。a-PBC I 群中 3 例に、a-PBC II 群中 2 例に HBV および HCV の感染が明らかであった。転帰は、a-PBC I 群で生存 5、死亡 3 (肝細胞癌死 0 例)、不明 1 例であり、a-PBC II 群で生存 0、死亡 3 (肝細胞癌死 1 例) 例であった。

D. 考察

PBC 全国調査第 23 報では、第 1-11 回調査症例における 5 年生存率は a-PBC 97%、s1-PBC 89%、s2-PBC 54%、10 年生存率各々 90%、72%、35% と報告されている。今回の a-PBC I 群と a-PBC II 群別生存率の検討結果と比較すると、a-PBC I 群は a-PBC 全体とほぼ同程度であり、a-PBC II 群における 10 年生存率は s1-PBC より若干低かった。また、臨床病期推移別生存率の検討でも、a-PBC I 群から a-PBC II 群に進展した群は s1-PBC に進展した群より有意に予後不良であった。診断時および経過中に、皮膚掻痒感および黄疸が認められないにもかかわらず、腹水、浮腫、肝性脳症、静脈瘤破裂による消化管出血などの徴候を認める症例は、皮膚掻痒感を有する症例より予後不良であり、より慎重な経過観察を要すると考えられる。

E. 結論

第 1 回-11 回 PBC 全国調査における診断時 a-PBC のうち、肝疾患に関連した自覚症状がみられない時期に診断された症例群 a-PBC I は a-PBC 全体の 97% を占め、皮膚掻痒感、黄疸は認められないが腹水、浮腫、肝性脳症、静脈瘤破裂による消化管出血などの肝不全徴候を有する症例群 a-PBC II は 3% 程度であった。診断時 a-PBC II 群は診断時 s1-PBC 群

より若干予後不良であり、経過中 a-PBC I から a-PBC II に進展した群は s1-PBC に進展した群より有意に予後不良であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 廣原淳子、大西三朗、戸田剛太郎：全国調査にみる症候性原発性胆汁性肝硬変 (s-PBC) の長期経過：DDW-Japan2004 第 8 回日本肝臓学会大会、パネルディスカッション 3: 自己免疫性肝疾患の長期経過と治療による修飾、2004.10.21

H. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 16 年度個別研究報告書

一般住民における抗ミトコンドリア抗体の疫学調査

研究協力者 井廻 道夫 昭和大学医学部第二内科 教授

研究要旨:我々は、平成 12 年度および平成 15 年度班会議で一般住民の抗ミトコンドリア抗体(AMA)陽性率を調査した。今回は間接蛍光抗体 (IF) 法と ELISA 法を用いて一般住民の AMA 陽性率を調査し、過去の報告と比較した。対象は香川県で実施された住民検診受診者 620 人（男性 260 人、女性 360 人、平均年 65.0 歳）である。IF 法による AMA (IF-AMA) は 3 例 (0.48%)、ELISA 法による AMA (M2) は 17 例 (2.74%) で検出された。IF-AMA 陽性 3 例の M2 値は全例 40 以上（平均 75）であり、IF-AMA 陰性、M2 陽性 14 例の M2 値（平均 17）より有意に高値であった(P<0.001)。IF-AMA を AMA 診断の Gold Standard とした際の M2 の診断能は、感度 100%、特異度 97.7%、陽性的中率 17.3%、陰性的中率 100%であった。M2 陽性例の 65%、IF-AMA 陽性例の 100%は免疫ブロット法で AMA 陽性であった。IF-AMA 陽性率は平成 12 年が 0.51% (11/2160)、平成 15 年が 0.54% (8/1467) であり、今回の成績と差を認めなかった。過去 3 回の成績を統合した AMA 陽性率は 0.52% (22/4247) であった。

共同研究者

柴田 実¹⁾、西岡幹夫²⁾、宮内嘉明²⁾、
宮川 浩³⁾、栗山茂樹⁴⁾、黒河内和貴⁴⁾、
正木 勉⁴⁾、木村泰彦⁴⁾、富田忠孝⁵⁾、
古田康夫⁵⁾、小林三善⁵⁾、新鞍 誠⁶⁾

1) NTT 東日本関東病院消化器内科、

2) 愛媛労災病院内科、

3) 帝京大学第四内科、

4) 香川大学医学部第 3 内科、

5) 内海病院内科、

6) 国保財田診療所

A. 研究目的

我々は、平成 12 年度と平成 15 年度の当班会議で、一般住民の抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性率を報告した。平成 12 年度は間接蛍光抗体(IF)法で AMA のスクリーニングを行った^{1,2)}。平成 15 年度は ELISA 法でスクリーニングを行い、M2 陽性例に対して IF 法と免疫ブロット(IB)法を行った。今回は IF 法と ELISA 法を用いて一般住民の AMA を調査し、過去の報告と比較した。

B. 研究方法

1. 対象

平成 16 年 8 月 16 日から 8 月 20 日に香川県 B 町で実施された住民検診受診者のうち、説明文書および口頭で疫学調査への協力を依頼し、文書による同意が得られた 620 人を対象とした。男性は 260 人、女性は 360 人、平均年齢は 65.0 ±13.7 歳（20～94 歳）であった。

2. 方法

620 例を対象に IF 法(IF-AMA)と ELISA 法 (M2) で AMA をスクリーニングした。IF-AMA は医学生物学研究所 (MBL) のフルオロ AID-1 テスト

と用い、IF 法で測定し 20 倍以上を陽性とした。M2 は MBL 社が改良型 MESACUP-2 テストミトコンドリア M2 キットで測定し、index 7 以上を陽性とした³⁾。M2 陽性例は AMA の対応抗原である 2 オキシ酸脱水酵素複合体 E2 (2- OADC-E2) に対する IgG、IgM クラス抗体 (抗 PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E2, Protein X) をウシ心筋粗抗原を用いた IB 法で測定した⁴⁾。これらの測定は全て MBL 伊那研究所学術部で実施された。

C. 研究結果

1. AMA 陽性率

IF-AMA は 3 例 (0.48%;95%信頼区間 0～1.03%)、M2 は 17 例 (2.74%;1.46～4.03%) で検出された (表 1)。

AMA と M2 の陽性率は男女間で差を認めなかった。

表 1 AMA 陽性率

	対象(例)	IF-AMA (%)	M2 (%)
男性	260	1 (0.38%)	7 (2.69%)
女性	360	2 (0.56%)	10 (2.78%)
全体	620	3 (0.48%)	17 (2.74%)

2. IF-AMA と M2 の関係

IF-AMA と M2 の関係を示す (図 1)。IF-AMA 陽性例は全例 M2 陽性であり、M2 陰性で IF-AMA 陽性例は認められなかった。

3. M2 値

IF-AMA 陽性 3 例の M2 値は平均 75.30 ± 34.49 (43~112)、IF-AMA 陰性かつ M2 陽性 14 例の M2 値は 17.15 ± 19.73 (7~84)、M2 陰性 603 例の M2 値は 1.25 ± 1.10 であった。IF-AMA 陽性例の M2 値は他の群と比べ有意に高値であった ($P < 0.001$)。

4. M2 の診断能

IF-AMA を AMA 診断の至適基準 (Gold Standard) とした際の M2 の AMA 診断能は、感度 100%、特異度 97.7%、偽陽性率 2.3%、陽性尤度比 44.1、正診度 97.7%、陽性的中率 17.3%、陰性的中率 100% であった。

5. 免疫プロット (IB) 法の成績

M2 陽性 17 例中 11 例 (64.7%) は免疫プロット法で AMA 陽性であった (表 2)。IF-AMA 陽性 3 例は全例 IB 法で AMA 陽性であった。

図 1 IF-AMA と M2 の関係

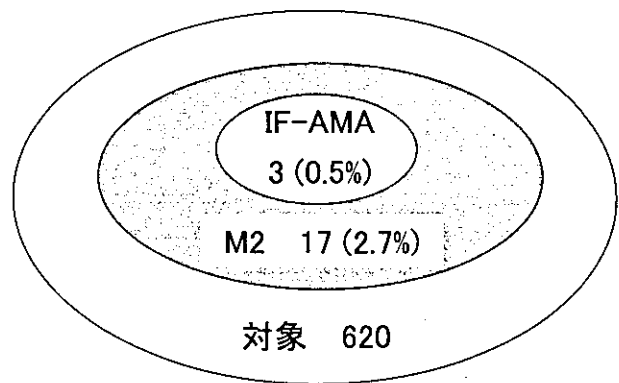


表 2. M2 陽性例の免疫プロット法の成績

ELISA	IF	IB							
		IgG				IgM			
MESACUP-2	AID-1	PDC-E2	BCOADC-E2	OGDC-E2	ProteinX	PDC-E2	BCOADC-E2	OGDC-E2	ProteinX
ミトコンドリア	AMA	74kD	50kD	48kD	52kD	74kD	50kD	48kD	52kD
M2	Index	+/-							
	111.5	+	+	+	-	+	+	-	保留
	83.6	-	+	+	-	+	±	-	-
	71.6	+	-	+	-	-	+	-	-
	42.8	+	-	+	-	-	-	-	-
	23.9	-	-	-	-	-	-	-	-
	20.4	-	-	+	-	-	±	-	+
	14.4	-	-	-	-	-	±	+	-
	12.9	±	+	-	-	-	+	+	-
	12.0	-	+	-	-	-	+	-	-
	11.6	-	-	-	-	-	+	-	-
	10.2	-	-	-	-	-	-	-	-
	10.0	-	-	-	-	-	+	±	-
	9.8	-	-	-	-	-	-	-	-
	9.4	-	±	-	-	-	-	-	-
	7.7	-	-	-	-	-	±	-	±
	7.1	-	-	-	-	-	±	-	-
	7.1	-	-	-	-	-	-	-	+

6. 先行研究との比較

IF-AMA 陽性率は平成 12 年度が 0.51% (11/2160)、平成 15 年度が 0.54% (8/1467)、今年度が 0.48% (3/620) であり、各群間に差を認めなかった (表 3)。3 回の成績を統合した AMA 陽性率は 0.52% (22/4247) であり、男性は 0.27% (5/1867)、女性は 0.71% (17/2380) であった。男女間の AMA 陽性率の χ^2 検定による P 値は、Pearson 両側検定で 0.044、尤度比で 0.037、Fisher 直接法両側検定で 0.052、片側検定で 0.033 であった。

表 3. 3 回の疫学研究のまとめ

	平成 12 年	平成 15 年	平成 16 年	合計
場所	神奈川県	香川県 A	香川県 B	
例数	2,160	1,467	620	4,247
男性	1121 (52%)	486 (33%)	260 (42%)	1867 (44%)
年齢(歳)	45.9±11.8	68.5±9.9	65.0±13.7	56.5±15.8
スクリーニング	IF	ELISA	IF+ELISA	
IF-AMA (全体)	11 (0.51%)	8 (0.54%)	3 (0.48%)	22 (0.52%)
95%信頼区間	0.21-0.81%	0.17-0.92%	0-1.03%	0.30-0.73%
IF-AMA (男性)	3 (0.27%)	1 (0.21%)	1 (0.38%)	5 (0.27%)*
IF-AMA (女性)	8 (0.77%)	7 (0.71%)	2 (0.56%)	17 (0.71%)*

D. 考察

MESACUP-2 テストミトコンドリア M2 は 2002 年 4 月に MBL 社が発売した ERISA 法による AMA 測定キットである。従来品が 1 種類のリコンビナント蛋白抗原 (PDC-E2) を用い、IgG クラス抗体のみを検出していたのに対して、3 種類のリコンビナント蛋白抗原 (PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E2) を用い、IgG, IgA, IgM クラスの抗体を捕らえることで診断能が向上した³⁾。

今回、IF 法と ELISA 法を用いて一般住民の AMA をスクリーニングしたところ、IF-AMA は 3 例 (0.48%)、M2 は 17 例 (2.74%) が陽性であった。以前の M2 測定キットは偽陰性例が散見され、IF 法より陽性率がやや低値であったが、改良型 M2 は陽性率が高くなり、偽陰性が 0% であった。IF-AMA を至適基準とした際の改良型 M2 には偽陽性があり、陽性的中率は 17.3% と低値であった。これは平成 15 年度報告で考察したように、一般住民という AMA の検査前確率がきわめて低値 (0.5%) な集団を対象としたためである。一方、臨床の場で原発性胆汁性肝硬変を疑って M2 を測定する例は AMA の検査前確率が当然高値と予測され、平成 15 年度報告の図 3 に示したごとく陽性的中率が 90% 以上となる。したがって日常診療においては M2 のカットオフ index 7 は妥当である。

M2 陽性者 17 例の IB 法で精査したところ、11 例 (65%) で抗 2-OADC-E2 抗体が陽性であった。平成 15 年度報告では、M2 陽性 58 例中 10 例 (17%) が IB 法陽性であった。この差は症例数が少なく、同一症例の比較でないこと、希釈倍数、抗原精製など施設の方法が異なるためと推定される。一般住民を対象とした場合は、M2 陽性例の 45~83% に IB 法 AMA 陰性例が存在すると考えられた。M2 陰性例に IB 法陽性例が存在するかは今回の研究では不明である。

平成 12 年、平成 15 年、16 年の 3 回にわたり、延べ 4247 人の一般住民で IF-AMA の疫学調査を行った。平成 12 年度は関東地区の比較的若い集団を対象とし、平成 15 年、16 年は関西地区の比較的高齢な集団を対象としたが、いずれも AMA 陽性率は 0.5% 前後であり、女性にやや高い傾向を認めた。以上より、わが国の一般住民の AMA 陽性率は、地域差、年齢差が比較的少なく、およそ 0.5% と推定された。

E. 結論

1. 一般住民の AMA 陽性率は、M2 は 2.7%、IF-AMA は 0.5% であった。
2. IF-AMA 陽性例は全例、M2 陽性例は 65% が免疫プロット法で AMA 陽性であった。
3. 過去の疫学調査と統合すると、わが国の一般住民の IF-AMA 陽性率は 0.5% 前後と推定された。