

対する治療反応性がPBCの長期予後を規定していることが最近報告されているが^{6,7)}, 抗gp210抗体陽性症例は陰性症例に比べて, UDCAに対する治療反応性が悪いこともわれわれのコホート研究から示され, 抗gp210抗体, 病理学的活動性, 治療反応性はお互いに密接に関連してPBCの予後を規定していると考えられる²²⁾.

6 PBCの病型分類と進行仮説

われわれは, PBCを①比較的急速に進行し肝不全, 肝移植に至る抗gp210抗体陽性群(肝不全型or黄疸型進行群), ②比較的緩徐に進行し門脈圧亢進症に至る抗セントロメア抗体陽性群(門脈圧亢進症型or非黄疸型進行群), ③長期経過観察でもほとんど進行しない非進行群の3群に分類し, 以下のようなPBCの進行仮説を提唱している(図4)^{4, 5, 12~15, 17~20, 22~24)}.

1) ミトコンドリア抗原(PDC-E2)に対する自己免疫応答の出現は発症早期に生じ, 門脈域の炎症細胞浸潤の持続に必須であるが, それだけでは肝硬変への進行には不十分である. 2) 肝硬変への進行にはgp210抗原やセントロメア抗原に対する自己免疫応答の出現が必要であり, 特に黄疸, 肝不全への進行にはgp210に対する自己免疫応答の出現が必要である. 3) PDC-E2に対する免疫寛容の破綻からgp210に対する免疫寛容の破綻に至る過程(intermolecular epitope spreading)で, 分子擬態(molecular mimicry)や小葉間胆管細胞におけるgp210抗原の発現の変化(aberrant expression), 局所におけるタイプIインターフェロンシグナルの活性化などが重要な役割を果たしている可能性がある^{17, 23, 24)}. 4) これらの免疫異常(自己免疫現象)の出現や病態形成にHLA-DRB1やCTLA4などの免疫関連分

子の遺伝子多型も関与している. 5)胆汁酸の合成や排泄に関するトランスポーターや核内受容体(MDR3, SLC4A2, RXR, LXRなど), さらに線維化に関係する分子(ITGAV)の遺伝子多型がPBCの進行の個人差に関係している.

7 おわりに

自己抗体の測定に加えて新たにUDCAに対する治療反応性, 病理学的活動性, 遺伝子多型を予後予測因子に加えることにより, より正確な長期予後診断が可能になるものと思われる. PBCの病型の違いにより異なる自己抗体がPBC進行の危険因子となる現象や, HLAやCTLA4などの免疫関連分子の遺伝子多型に加えて, 胆汁酸代謝に関連したトランスポーターや線維化に関連する分子の中に, PBCの進行に影響する遺伝子多型がみつかったことは, PBCの病態形成を考える上で極めて興味深い. 今後は, われわれの提唱している自己抗体を基盤としたPBCの病型分類に基づき, ①網羅的遺伝子解析(Genome-wide association study: GWAS)による未知の遺伝子多型の探索, ②各病型に特徴的なPBCの進展機序の解析などをすすめる必要がある.

文 献

- 1) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al : AASLD Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 50 : 291-308, 2009
- 2) Poupon R : Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *J Hepatol* 2010; 52 : 745-758, 2010
- 3) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイド. 厚生労働省“難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究”班編集 2010年, 文光堂 (東京)
- 4) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y et al : Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 42 : 386-392, 2005

- 5) Nakamura M, Kondo H, Mori T et al : Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 45 : 118–127, 2007
- 6) Parés A, Caballería L, Rodés J : Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 130 : 715–720, 2006
- 7) Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N et al : Biochemical Response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 48 : 871–877, 2008
- 8) Degott C, Zafrani ES, Callard P et al : Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology* 29 : 1007–1012, 1999
- 9) Kumagi T, Guindi M, Fisher SE et al : Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 105 : 2186–2194, 2010
- 10) Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM et al : Interacting alleles of the coinhibitory immunoreceptor genes cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and programmed cell-death 1 influence risk and features of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 47 : 563–570, 2008
- 11) Poupon R, Ping C, Chretien Y et al : Genetic factor of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J.Hepatol* 49 : 1038–1045, 2008
- 12) Ohishi Y, Nakamura M, Iio N et al : Single-nucleotide polymorphism analysis of the multidrug resistance protein 3 gene for the detection of clinical progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 48 : 853–862, 2008
- 13) Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K et al : Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphism with primary biliary cirrhosis. *J.Hepatol* 54 : 537–541, 2010
- 14) Inamine T, Nakamura M, Kawachi A et al : A polymorphism in the integrin α V subunit gene affects the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2010 Dec 1, Epub ahead of print.
- 15) Nakamura M, Komori A, Ito M et al : Predictive role of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. *Hepatology Research* 37 : S412–419, 2007
- 16) Itoh S, Ichida T, Yoshida T et al : Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis. *J GastroenterolHepatol* 13 : 257–265, 1998
- 17) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H et al : Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 124 : 1915–1925, 2003
- 18) Nakamura M, Ito M, Zeniya M et al : Positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis which induce jaundice-type progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Hepatol* 52 : S428–429, 2010
- 19) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H et al : Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC) : the HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. *Hepatology Research* 40 : 494–504, 2010
- 20) Aiba Y, Joshita S, Inamine T et al : Genetic polymorphisms in CTLA4 and SLC4A2 are differentially associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients (submitted) .
- 21) Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y et al : Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. *Histopathology* 49 : 466–478, 2006
- 22) Nakamura M, Ito M, Yamamoto K et al : Positive anti-gp210 antibodies is a risk factor for poor biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (submitted) .
- 23) Takii Y, Nakamura M, Ito M et al : Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis *Lab Invest* 85 : 908–920, 2005
- 24) Nakamura M, Takii Y, Ito M et al : Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *J.Autoimmunity* 26 : 138–145, 2006

* * *

PBCの病態の多様性と治療ガイドライン

石橋大海* 下田慎治**
小森敦正* 中村稔***

索引用語：原発性胆汁性肝硬変，PBC-AIHオーバーラップ症候群，
ウルソデオキシコール酸（UDCA），副腎皮質ステロイド

1 はじめに

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。血清学的に抗ミトコンドリア抗体（AMA）が陽性でIgM値が高値をとり肝病理像で慢性非化膿性破壊性胆管炎（CNSDC）の像を呈することが特徴である。典型例では，血清学的変化，病理学的変化はあるもののほとんど自覚症状を呈しない無症候期を経て，掻痒感を生じるようになり，徐々にビリルビン値が上昇して黄疸を生じる。黄疸は徐々に進行して肝硬変に進展し，究極的には肝不全を呈する。しかし，個々の患者によって病期の進展や病態は必ずしも均一ではない。非定型例や自己免疫性肝炎（AIH）と病態が重なりあったものや境界領域のものがあるなど，診断が困難な例も少なくない¹⁻³⁾。

臨床あるいは病理学的病期によって，また病型によって病態は大きく異なる。さらにPBCは種々の自己免疫性疾患を合併することが多いが，合併する疾患によって病態は異なってくる。したがって，治療も，病態によって異なった対応を要する。

このたび厚労省科学研究費「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班により「PBC診療のガイドライン」がまとめられた。このガイドラインに則り解説する。

2 PBCの病態の多様性

1. 臨床病期による病態の相違

1) 症候性PBC（sPBC）

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症状を有するものでsPBCと称される。sPBCはさらに2 mg/dl以上の高ビリルビン血症を呈するs2PBCとそれ未満をs1PBCに分類される¹⁾。

Hiromi ISHIBASHI et al : Diversity of clinical feature of PBC and the guideline of treatment

* 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター [〒 856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1]

** 九州大学大学院病態修復内科学，*** 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科肝臓病学講座

表1 PBCの経過からみた病型

- 1) 緩徐進行型
- 2) 門脈圧亢進症先行型
- 3) 黄疸肝不全型

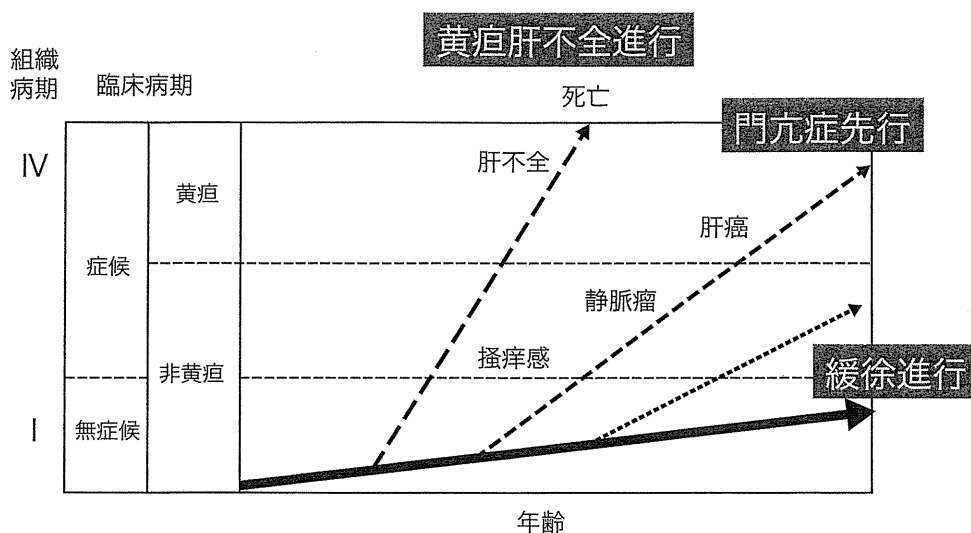


図1

2) 無症候性PBC (aPBC)

PBCに特徴的な胆道系酵素(ALP, γ -GTPの上昇)はみられるが上記の肝障害に基づく自覚症状を欠くもので、この点でsPBCとは病態が大いに異なる。aPBCと称され、aPBCの多くは無症候のまま数年以上経過し、一部はsPBCへ進展する。

3) 早期PBC (early PBC)

無症状で血液生化学の異常もみられないが抗ミトコンドリア抗体(AMA)は陽性を呈し、肝組織の病理学的変化も始まっている時期のものに対して称されている^{4,5)}。

2. 進展の違いによる病態の相違

PBCの進展は各人によって異なるが、大きく分けて3型に分類される(表1, 図1)。多くは長い期間の無症候期を経て徐々に進行するが(緩徐進行型)、黄疸を呈することなく食道静脈瘤が比較的早期に出現する症例(門脈

圧亢進症型)⁶⁾と早期に黄疸を呈し、肝不全に至る症例(黄疸肝不全型)がみられる。肝不全型は比較的若年の症例にみられる傾向がある。20~30%のPBC症例に抗セントロメア抗体が陽性となるが、黄疸出現以前に門脈圧亢進症を呈する門脈圧亢進症型に高率に陽性化することが示されている^{7,8)}。また、核膜孔の構成成分のひとつであるgp210蛋白に対する自己抗体である抗gp210抗体がPBCの20~30%の症例で陽性化するが、抗gp210抗体陽性症例は、肝組織にて陰性症例と比べてinterface hepatitisの程度が強く、経過中あるいはUDCAによる治療後も抗gp210抗体価が持続高値の症例は予後が不良であることが示されている^{7,8)}。

3. 特殊な病態

1) AMA陰性PBC

AMAが陰性であってもPBCに特徴的な血

液検査所見を呈し慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)などPBCと矛盾しない肝組織を呈するもので、PBCの約10%の症例に相当する。この場合、①精密検査でもAMAが陰性である場合と、②力価が低いために陰性と判定される場合がある。後者では経過中に陽性となることもあるので、AMA陰性である時は検査を繰り返すか、ウエスタン・ブロッティングやImmunoblot法などの精密検出法を行うことが必要である。また、抗セントロメア抗体(ACA)や抗gp210抗体など、他の抗体の有無をチェックする。AMAは陰性であるが、自己反応性T細胞はミトコンドリア抗原に反応しているとされる⁹⁾。

2) 自己免疫性胆管炎(Autoimmune cholangitis: AIC)

臨床的にPBCの像を呈しながらAMA陰性で抗核抗体(ANA)が高力価を呈する病態に対し自己免疫性胆管炎の名称が提唱された¹⁰⁾。その後その独立性に関し多くの議論がなされてきたが、現在ではPBCの亜型とみなされている。

3) PBC-AIHオーバーラップ症候群(PBC-AIH overlap syndrome)

AMA陽性で肝組織像もPBCに特徴的な像を呈しながら胆道系酵素やIgM値のみではなく、トランスアミナーゼやIgG値が高く、ANA陽性を呈する。さらにPBCに特徴的な肝組織所見に加え、活動性の肝炎の所見がみられる。PBCに自己免疫性肝炎を合併しているものと考えられている¹¹⁾。

3 各種病態に対する治療

PBCの患者に対する治療は、1) PBCそのものに対するものと同時に、2) PBCに伴う症状(搔痒感など)に対する治療、3) 肝障害に由来する症候に対する治療、4) 合併症に由来

する症候に対する治療というように分けて考えて対応する必要がある。これらの病態の相違によって治療法は異なってくるため、患者の病態を的確に把握することが大切である。

1. PBCに対する治療

1) 症候性PBC

ウルソデオキシコール酸(UDCA)の有効性は複数のランダム対照試験(RCT)で確認されており、第一選択薬とされている(エビデンスレベル1a, 推奨度A)^{12,13)}。欧米ではガイドラインでも体重kgあたり13~15mg/日の投与が推奨されているが、わが国では通常、成人1日600mgを3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の1日最大投与量は900mgとする。通常、分3で投与するが、分1, 分2でも効果は変わらないとされており、1日量として600mg以上投与されることが重要である。わが国で行われた臨床試験で、日本人PBC患者にUDCA600mg/日を48~132週間投与し肝機能改善効果の検討が行われた結果、「改善」以上の改善率は81.8%(27/33例)であったことから、体重にかかわらず、600mgが標準的な投与量とされている¹⁴⁾。(エビデンスレベル2a, 推奨度B)。UDCAは血液生化学データだけではなく、肝組織像の改善をもたらし、肝移植/死亡までの期間を延長するという成績も得られているが、病期が進み、黄疸が高度になると効果はみられないとされている。究極的には肝移植が必要となる(エビデンスレベル1, 推奨度B)。

UDCAで効果が得られない場合は、①UDCA600mgの投与であればまずは900mgに増量する。②それでも効果が不十分な場合は、Bezafibrateの併用を考慮する。ただし、Bezafibrateは高脂血症に対して保険適応があるが、PBCに対しての適応はない。③

表2 PBC-AIH オーバーラップ症候群—ステロイド投与のための診断指針
厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(2011年)

PBC-AIH オーバーラップ症候群と考えられる症例のうち、以下の2項目を同時に満たす症例に対しては、ウルソデオキシコール酸に加えて副腎皮質ステロイドステロイドの投与を推奨する。

- 1) 厚労省の診断基準(平成22年度版)(表3)によりPBCと診断される症例。
- 2) IAIHGのsimplified criteria(2008)(表4)によりprobable/definite AIHと診断される症例。ただし、病理(Liver histology)に関しては、中沼らによるPBC病期分類(2009)(表5)の肝炎スコア(HA)を用い、肝炎スコア0-1(HA 0-1)を0 point, 肝炎スコア2(HA2)を1 point, 肝炎スコア3(HA3)を2 pointとして計算する。

表3 原発性胆汁性肝硬変の診断基準(平成22年度)
「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

概 念

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。臨床上、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他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, 以下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, 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、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、高脂血症が高率に出現し、高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴うことがある。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。

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

表4 MEMO : AIH 国際診断基準(簡易版) (2008)
Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis

Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	$\geq 1 : 40$	1
ANA or SMA or LKM or SLA	$\geq 1 : 80$ $\geq 1 : 40$ positive	2
IgG	> Upper normal limit	1
	> 1.1 times Upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
Total points	$\geq 6 :$	probable AIH
	$\geq 7 :$	definite AIH

(Hennes EM, et al : Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 48 : 169-176, 2008)

表5 Nakanuma らの PBC 肝組織分類による肝炎の活動度

肝炎の活動度 Hepatitis activities (HA)	
インターフェイス肝炎がない。小葉炎はないか、軽微	HA0 (no 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	HA1 (mild 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	HA2 (moderate 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	HA3 (marked activity)

(Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y et al : Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. Histopathology 49 : 466-478, 2006.

Nakanuma Y, Zen Y, Harada K et al : Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. Pathol Int 60 : 167-174, 2010)

ALTが高値である場合は、PBC-AIH オーバーラップ症候群の診断が得られれば副腎皮質ステロイドを考慮する。脂質代謝異常改善薬である Bezafibrate の効果については日本からの発信であり、英文報告を含め、すでに複数の

報告がみられるが、まだ海外のガイドラインには取り上げられていない。UDCAとは作用機序が異なることから併用で作用は相加的となる。Fenofibrateについても効果ありとの報告がみられる。副作用として、Bezafibrate

も Fenofibrate も横紋筋融解症がみられ、特に Fenofibrate では肝障害の発現頻度が高いので、PBC 患者に投与する場合は、まずは UDCA を用い、治療効果が少ない場合に Bezafibrate を追加して用いるようにすることが望ましい。1 日投与量は 400 mg (ベザトール SR[®], 1 回 200 mg, 1 日 2 回) が推奨される。

2) 無症候性 PBC

PBC の診断が確定したごく軽度の ALP の上昇の患者に対して治療を開始すべきか否かについてはエビデンスはなく、コンセンサスは得られていない。診断がついたら UDCA をすぐに投与すべきであるとする考え方もある一方、患者の負担と医療費および少ないながらも副作用のことを考えるとある程度のレベルに達するまでは経過をみてよいのではないかとする考え方もある。ガイドラインでは、ALP が一定のレベル (正常上限の 1.5 倍) を超えている患者にはすぐに投与を開始し、それ以下の患者では 3~4 カ月に 1 度肝機能を測定し胆道系酵素がそのレベルに達した時点で投与行うことが推奨されている (エビデンスレベル 6, 推奨度 C1)。また、AST, ALT が異常値を呈する症例は肝炎性の変化の可能性があり進行性であることが推測されるので、異常値がみられる時点で UDCA の投与を開始したがよいと思われる。

3) 早期 PBC

血液生化学の異常も表れていない時期であり、治療は必要とせず、1~2 年に 1 度の経過観察を行う。PBC の病因が解明され、根本的な治療薬が開発されると、この時期で発症を予防することができるようになるかも知れない。

4) 自己免疫性胆管炎 (Autoimmune cholangitis, Autoimmune cholangiopathy: AIC)

UDCA の効果がみられない場合は、副腎皮

質ステロイドの投与が奏効する。プレドニゾロンは漸減し、維持療法の段階では UDCA に切り替えることが望ましい。

5) AMA 陰性 PBC

肝組織の病理診断で PBC の診断が確定したら PBC 典型例と同様に対処する。

6) PBC-AIH オーバーラップ症候群 (PBC-AIH overlap syndrome)

厚生省班会議の診療ガイドライン 2011 では、「PBC の診断が得られた症例で、AIH 国際診断基準 (簡易版)¹⁵⁾ で AIH の基準を満たす場合、ステロイド治療の適応と診断され、副腎皮質ステロイドの投与が推奨される (エビデンスレベル 2b, 推奨度 B)」 (表 2) とされている^{1,16)}。プレドニゾロンは漸減し、維持療法の段階では UDCA に切り替えることが望ましい (エビデンスレベル 3, 推奨度 C1)。

2. 症候・合併症に対する治療

PBC では胆汁うっ滞、合併する自己免疫性疾患、肝障害・肝硬変に伴う症候が生じ、これらの症候・合併症の予防、対処が必要となる (エビデンスレベル 1, 推奨度 A)。

「ガイドライン」に記されている対処法を記す。

1) 皮膚掻痒症

本症に最も特徴的な症候であり、黄疸が出現する以前の時期にも出現する。血清胆汁酸や内因性オピオイドの増加が原因として推測されているが、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したがって軽減する例が多い。

掻痒の軽減にはコレステラミン (コレステミド)、抗ヒスタミン薬が用いられる。コレステラミン (コレステミド) 投与の際は、ウルソ投与の前後に 2~4 時間空けることが望ま

しい。

2) 骨粗鬆症

胆汁酸の分泌低下による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く、対応が必要とされる。

十分量のカルシウム(1,000～1,200 mg/日)およびVitamin D (魚やキノコ類に豊富)の摂取と体重負荷運動が推奨され、その上で薬剤治療が開始される。薬剤としては、ビスフォスフォネート製剤、活性型vitaminD3製剤やvitaminK2製剤が用いられる。

3) 脂質異常症

胆汁うっ滞のため高コレステロール血症を呈しやすい。身体所見として、眼瞼周囲に眼瞼黄色腫がみられる。PBCに伴う脂質異常症に特異な治療法はないが、ベザフィブラートはPBCに対する効果も同時に期待できる。

4) 乾燥症候群

シェーグレン症候群の合併は多いことから、SS-A抗体、SS-B抗体の測定や、角膜びらんの有無のチェック、口唇生検なども必要に応じて実施し診断を得る。

眼症状に対しては人工涙液をまず用い、効果がみられない場合はピロカルピン塩酸塩、塩酸セベメリンが眼科医の指導のもとで用いられる。口腔症状に対してはまず人工唾液を試みて、効果がなければピロカルピン塩酸塩、塩酸セベメリンを用いる。

4 おわりに

PBCの経過は個々の症例で大きく異なり、病態も多様である。症例個々の病態を的確に把握して治療にあたる必要がある。

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(2011年), 2011年3月。

- 2) Czaja AJ : Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 21 : 293-299, 2005
- 3) Kaplan MM, Gershwin ME : Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 353 : 1261-1273, 2005
- 4) Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A et al : Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 6 : 1279-1284, 1986
- 5) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM et al : Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 348 : 1399-1402, 1996
- 6) Murata Y, Abe M, Furukawa S et al : Clinical features of symptomatic primary biliary cirrhosis initially complicated with esophageal varices. *J Gastroenterol* 41 : 1220-1226, 2006
- 7) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y et al : Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 42 : 386-392, 2005
- 8) Nakamura M, Kondo H, Mori T et al : Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 45 : 118-127, 2007
- 9) Shimoda S, Miyakawa H, Nakamura M et al : CD4 T-cell autoreactivity to the mitochondrial autoantigen PDC-E2 in AMA-negative primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 31 : 110-115, 2008
- 10) Brunner G, Klinge O : A chronic destructive non-suppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies (immunocholangitis). *Dtsch Med Wochenschr* 112 : 1454-1458, 1987
- 11) Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B et al : Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 29 : 1078-1084, 1999
- 12) Corpechot C, Carrat F, Bahr A et al : The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 128 : 297-303, 2005
- 13) Parés A, Caballería L, Rodés J : Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 130 : 715-720, 2006

- 14) 戸田剛太郎, 田中直見, 池田有成, 他: ウルソ
デオキシコール酸 (UR-PBC錠) の原発性胆汁
性肝硬変に対する臨床効評価-用量設定試験,
肝胆膵 37: 443-460, 1998
- 15) Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk
S et al : Autoimmune hepatitis-PBC overlap
syndrome: a simplified scoring system may assist
in the diagnosis. Am J Gastroenterol 105 : 345-
353, 2010
- 16) Tanaka A, Harada K, Ebinuma H et al : Primary
biliary cirrhosis - autoimmune hepatitis overlap
syndrome: a rationale for corticosteroids use
based on a nation-wide retrospective study in
Japan, submitted, 2011

*

*

*

自己免疫性胆管疾患の病態形成への自然免疫の関与

小森 敦正* 中村 稔* 石橋 大海*

索引用語：PBC, PSC, PRRs, PAMPs, TLRs

1 はじめに

自己抗原 pyruvate dehydrogenase complex E2 (PDC E2)と、これに反応する自己反応性T細胞およびB細胞エピトープが同定されているという点で、原発性胆汁性肝硬変(PBC)は自己免疫性胆管疾患であると広く認識されている。遍在性自己抗原であるPDC E2に対する自己寛容の破綻に始まり、自己反応性T/B細胞のクローナルな選択を経て、小葉間胆管細胞に特異的な細胞傷害が生じる獲得免疫(adaptive immunity)の形成と持続そのものが、PBCのcentral dogmaであるとしても、自己免疫性肝炎(AIH)と異なりcorticosteroidによる免疫抑制療法が奏効しない点も看過できないひとつの本質であろう。いい換えると、PBCにおいて、小葉間胆管細胞を傷害するeffector細胞を自己反応性T/B細胞のみに限定するのは困難であり、“自然免疫(innate immunity)担当細胞”である単球、マクロファージ、NK細胞、NKT細胞などの小葉間胆管細胞傷害に対する関与を、質・量的

に評価し、自然免疫と獲得免疫の分子/細胞レベルでの相互作用を詳細に解析することが、新たな治療法の開発に向けた病態の理解に重要であると思われる。

本稿では、PBCおよび原発性硬化性胆管炎(PSC)の病態形成における、自然免疫関連分子および担当細胞の関与について、近年の進歩を概説する。

2 自然免疫関連分子と自己免疫性胆管疾患

免疫担当細胞ならびに各種上皮細胞に発現するパターン認識レセプター(pattern recognition receptors, PRRs)は、病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)を細胞表面および細胞内で認識し、サイトカイン・ケモカインの分泌やco-stimulatory分子の発現をもたらすことで、獲得免疫の促進、炎症、組織修復に関与する(表1)¹⁾；Toll like receptors (TLRs) 1, 2, 4, 5, 6, およびC-type lectin receptors (CLRs)は細胞表面で、TLRs 3, 7, 9ならびにretinoic acid-inducible

Atsumasa KOMORI et al : Contribution of innate immunity on the pathogenesis of autoimmune cholangiopathy

*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター [〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1]

表1 自然免疫関連分子と受容体 (文献1, 2)

PRRs	局在	PAMPs	由来微生物	(内因性リガント)
TLR				
TLR1	細胞膜	Triacyl lipoprotein	細菌	
TLR2	細胞膜	Lipoprotein	細菌, ウィルス, 寄生虫	○
TLR3	Endolysosome	dsRNA	ウィルス	
TLR4	細胞膜	LPS	細菌, ウィルス	○
TLR5	細胞膜	Flagellin	細菌	
TLR6	細胞膜	Diacyl lipoprotein	細菌, ウィルス	
TLR8	Endolysosome	ssRNA	ウィルス, 細菌	○
TLR9	Endolysosome	CpG-DNA	ウィルス, 細菌, 原虫	○
TLR10	Endolysosome	不明	不明	
TLR11	細胞膜	Profilin-like 分子	原虫	
RLR				
RIG-I	細胞質	Short dsRNA, 5'-triphosphate-sRNA	RNA ウィルス, DNA ウィルス	
MDA5	細胞質	Long dsRNA	RNA ウィルス (ピコルナ属)	
LGP2	細胞質	不明	RNA ウィルス	
NLR				
NOD1	細胞質	iEDAP	細菌	
NOD2	細胞質	MDP	細菌	
CLR				
Dectin-1	細胞膜	β -glucan	真菌	
Dectin-2	細胞膜	β -glucan	真菌	
MINCLE	細胞膜	SAP130 (死細胞由来)	真菌, 細菌 (結核菌)	○

gene I-like receptors (RLRs), nucleotide-binding domain and leucine containing receptors (NLRs)は細胞内で, それぞれに特異的なPAMPsを認識する¹⁾. これに加え近年TLR 2, 4, 9は, 傷害細胞や組織に由来する自己核酸成分(TLR9), 低分子ヒアルロン酸, Biglycan, ヘパラン硫酸 fragment, 核内タンパク High-mobility group box 1 (HMBG1), Heat shock proteins (HSP22, 60, 70, gp96) (以上TLR2/4)などを, 内因性リガントと

して認識し, 炎症, 組織修復に関与する可能性が提唱されている²⁾. 肝障害の場でTLRsは肝内浸潤単核球 (Liver-infiltrating mononuclear cells, LMNCs)のみならず肝内胆管細胞(Biliary epithelial cells, BEC)にも発現しており, 実際に移植肝由来BECでは, *ex vivo*リガンド刺激によりケモカイン産生が亢進する³⁾. それではTLRsを介した細胞応答は, 疾患コントロールに比べ自己免疫性胆管疾患において, 質・量的な差異を呈するの

表2 PBCの発症と進展

Step 0: 遺伝的素因

Stage 1

Step 1: 常在菌・細菌感染, xenobiotics による mimicry peptide を介した
ミトコンドリア抗原反応性T/B細胞の priming

Step 2: ミトコンドリア抗原の提示を可能にする潜在性 (cryptic) 胆管上皮細胞障害

Step 3: ミトコンドリア抗原反応性T/B細胞の affinity maturation/ クローン性増殖

Step 4: ミトコンドリア抗原反応性T/B細胞の epitope spreading

Stage 2

Step 5: 胆管上皮細胞をターゲットとした獲得免疫反応による細胞傷害

Step 6: 胆管上皮細胞をターゲットとした自然免疫反応による細胞傷害

Step 7: 肝細胞障害, 線維化亢進, 胆汁うっ滞

Step 1以後のすべての段階で, 自然免疫分子と自然免疫担当細胞が関与する.

Stage 1, Stage 2は同時進行し, Stage 2はStep3-4を促進する.

であろうか. Shimoda, Gershwinらは近年, 移植肝より分離, 培養した BEC/血管内皮細胞/LMNCsを用いて *ex vivo* 刺激・共培養実験を展開している^{3~5)}. その結果, TLRs リガンド処理による BECの応答(ケモカインの遊離, CD40/HLADRの発現誘導)には, PBCと疾患コントロールの間に差を認めないにもかかわらず, TLRs リガンド処理による LMNCsの応答(TNF- α の産生など)は, 疾患コントロールに比べPBCにおいて亢進していることを明らかにした³⁾. さらに, BEC/血管内皮細胞と LMNCsの, ケモカイン fractalkine による細胞遊走と接着を介した, TLRs 依存性細胞相互作用が, PBCにおける胆管周囲炎症環境を形成するというモデルを提唱している⁴⁾. 自己免疫性胆管疾患組織中には, 微生物由来 PAMPs ならびに核酸が検出される. Sasatomiらは抗lipid A抗体を用いた免疫組織染色により, TLR4リガンドである LPSが, PBCおよびPSC胆管に蓄積することを明らかにした⁶⁾. NakanumaらはPBC類上皮肉芽腫内に *Propionibacterium*

*acnes*などの微生物由来DNAの増幅を⁷⁾, さらには障害胆管周囲にTLR2のリガンドであるリポタイコ酸陽性食食単球を⁸⁾, それぞれ検出している. われわれもPBC門脈域ではTLR3およびtype-I interferon mRNAが⁹⁾, 小葉間胆管—増生細胆管ではTLR-3蛋白質が発現亢進していることを見いだしており¹⁰⁾, PBCにおける胆管炎にTLRsシステムが関与することが示唆されていた. 病原微生物由来, もしくは内因性PAMPsによるTLRsの刺激は, PBCの病態形成に必要な条件であるのかヒトでの証明は難しいが, PBC肝内LMNCsは*ex vivo*でTLRsに対する反応性亢進-過剰応答を呈していることは確かなようであり, PBC肝内環境に起因する機能性TLRsの発現亢進, 細胞内抑制性シグナルの低下, TLRs トレランスの破綻などがその原因として推測される. Gershwinらは, 1) PBC患者末梢血由来単球は疾患コントロールに比べ, TLR 2, 3, 4, 5, 9のリガンド刺激により, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α などの炎症性サイトカインを高産生すること¹¹⁾, 2) PBC患者B細胞で

はTLR9の発現が亢進しており、CpG刺激によりIgMおよび抗ミトコンドリア抗体産生が増強することも報告しており¹²⁾、免疫担当細胞におけるTLRsシグナル伝達系の感受性亢進は、PBC発症の遺伝的背景に起因する可能性が推察される。PBC発症に関するGenome Wide Association Studyの今後の展開により正確な回答が得られると期待される。

TLRsを介した細胞応答に関して、PSCではBECそのものに注目した報告が見うけられる。PSCでは抗BEC抗体を高率に認めるが、KarrarらはヒトBECを抗BEC抗体で処理するとTLR4, 9の発現が亢進し、それぞれのリガンド刺激により炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-8, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, TGF- β)が産生増強することを明らかにした¹³⁾。さらに、抗BEC抗体陽性PSC患者胆管におけるTLR4, 9の陽性率は、抗体陰性群に比べ優位に高値であった。TLRsに対する反応性亢進-過剰応答は、自己免疫性胆管疾患における炎症環境の原因(genetic background)か、結果(epigeneticな変化を含め)か、それとも付帯徴候(epiphenomenon)なのか、いずれにせよDendritic Cellを介した獲得免疫の促進を含めて、自己免疫性炎症環境を修飾する因子となりうるということが予想されよう。

3

自然免疫担当細胞と自己免疫性胆管疾患

PBCにおいて胆管細胞傷害にたずさわる特異的エフェクター細胞として、Shimoda, Gershwinらにより、PDC-E2反応性CD4⁺およびCD8⁺陽性T細胞が同定され、前者は肝内浸潤単核球中にも高頻度で存在することが確認されている。ShimodaらはPBCにおける胆管細胞傷害環境を*ex vivo*で再現しようという試みの中から、IL-2依存性(T細胞)

とは異なり、TLRsに依存する胆管細胞傷害機構の解析を行い、これに関与する自然免疫担当細胞の同定を図った⁵⁾。まずLMNCsをTLR3+TLR4リガンドの組み合わせで刺激したときに、BECに対する最も強力な細胞傷害活性が誘導され、この活性は疾患コントロールに比べPBCで有意に高値であった。LMNCsを分画することで、NK細胞が細胞傷害に関与すること、さらにはTLR3リガンド刺激によって肝内単球から遊離したIFN- α が、TLR4リガンドLPSと共にNK細胞の活性化を誘導し、TRAILを介した細胞傷害を引き起こすことを明らかにしている。また実際にPBC門脈域では、疾患コントロールに比べNK細胞数が増加していることも確認している。自然免疫担当細胞としてのNK細胞は、DNA障害や細胞内微生物感染など、さまざまな細胞ストレスを受けた細胞を認識し、細胞死を誘導する¹⁴⁾。PBC肝内NK細胞による、*ex vivo*胆管細胞傷害活性とは何を意味するのであろうか。Shimodaらの実験系は、移植硬変肝より分離され、EGF/HGF/10% FBSの存在下単層培養にて細胞周期に導入された増殖BECを標的とする細胞傷害*in vitro* assayである。胆管疾患であるため、疾患コントロール(HBV, HCV, alcohol関連肝硬変)に比べてPBC BECの細胞ストレスが肝内炎症環境で亢進しており、この状態は*in vitro*細胞増殖を経ても変化しないという、BEC側の質的変化(炎症性DNA damage, etc)も否定はできないであろう。しかしながらPBC肝内単球では、TLR3リガンド刺激によるIFN- α 産生が疾患コントロールに比べ亢進しているという結果は、PBC患者末梢血由来単球がTLR3刺激に対して過剰応答するという前述の報告とも合致する。TLRs依存性NK細胞活性化という指標で、*ex vivo*に

て証明された肝炎症環境は、各種慢性肝疾患に比べると、PBC肝においてより病態の本質に関連するのか、今後の解析が期待される。NK細胞は抗ウイルス、抗腫瘍免疫監視に必須であると考えられている。NK細胞を標的とした自然免疫抑制療法が治療介入として可能か、発想の転換を経たチャレンジングな作業仮説も必要とされよう。

Haradaらは、疾患コントロールや正常肝に比べ、門脈域、ことにPBC障害胆管周囲にCD57+CD3+NKT細胞が増加していることも報告している¹⁵⁾。自己免疫性胆管疾患における自然免疫担当細胞の関与がここでも推察されている。

4 おわりに

自己免疫性胆管疾患の病態形成への自然免疫の関与について概説した。自己免疫性胆管疾患における自然免疫と獲得免疫の相互作用には、疾患特異性があるのか。免疫抑制剤ではなく、Ursodeoxycholic acidを一次治療薬とするPBC治療とその限界はそのことを強く示唆している。

文 献

- 1) Takeuchi O, Akira S : Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140 : 805-820, 2010
- 2) Iwasaki A, Medzhitov R : Regulation of Adaptive Immunity by the Innate Immune System. *Science* 327 : 291-295, 2010
- 3) Shimoda S, Harada K, Niuro H et al : Biliary epithelial cells and primary biliary cirrhosis: the role of liver-infiltrating mononuclear cells. *Hepatology* 47 : 958-965, 2008
- 4) Shimoda S, Harada K, Niuro H et al : CX3CL1 (fractalkine) : a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 51 : 567-575, 2010
- 5) Shimoda S, Harada K, Niuro H et al : The Interaction Between Toll Like Receptors and

Natural Killer Cells in the Destruction of Bile Ducts in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, in press

- 6) Sasatomi K, Noguchi K, Sakisaka S et al : Abnormal accumulation of endotoxin in biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatol* 29 : 409-416, 1998
- 7) 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* 33 : 530-536, 2001
- 8) Tsuneyama K, Harada K, Kono N et al : Scavenger cells with gram-positive bacterial lipoteichoic acid infiltrate around the damaged interlobular bile ducts of primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatol* 35 : 156-163, 2001
- 9) Takii Y, Nakamura M, Ito M et al : Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab invest* 85 : 908-920, 2005
- 10) Nakamura M, Funami K, Komori A et al : Increased expression of Toll-like receptor 3 in intrahepatic biliary epithelial cells at sites of ductular reaction in diseased livers. *Hepatology International* 2 : 222-230, 2008
- 11) Mao TK, Lian ZX, Selmi C et al : Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 42 : 802-808, 2005
- 12) Kikuchi K, Lian ZX, Yang GX et al : Bacterial CpG induces hyper-IgM production in CD27 (+) memory B cells in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 128 : 304-312, 2005
- 13) Karrar A, Broome U, Sodergren T et al : Biliary epithelial cell antibodies link adaptive and innate immune responses in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 132 : 1504-1514, 2007
- 14) Vivier E, Raulet DH, Moretta A et al : Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science* 331 : 44-49, 2011
- 15) Harada K, Isse K, Tsuneyama K et al : Accumulating CD57 + CD3 + natural killer T cells are related to intrahepatic bile duct lesions in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 23 : 94-100, 2003

PBCに関するHLA個性差

中村 稔^{*,**} 石橋 大海^{*,**} 安波 道郎^{***}

索引用語：HLA-DRB1, 原発性胆汁性肝硬変 (PBC), 自己抗体, 遺伝子多型, 予後

1 はじめに

ヒトの第6番染色体短腕(6p21.3)上の全長約4Mbに及ぶゲノム領域はHLA領域とよばれHLA遺伝子をはじめとして多くの免疫調節にかかわる群が存在している。さらに存在する遺伝子の分類にしたがって、テロメア側から順にクラスI遺伝子領域, クラスIII遺伝子領域, クラスII遺伝子領域と区分されている。その中でクラスII遺伝子領域に存在するHLA-DR遺伝子はクラスI遺伝子領域のHLA-A, HLA-B遺伝子と並んで特に多型に富み, 今までにさまざまな疾患発症との関連が報告されている(表1)¹⁾。

原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis, 以下PBCと略す)においても, HLA個性差がPBCの発症や病態形成に関与していることが報告されているが, 本総説では, PBCに関するHLAの遺伝子多型について今までの本邦および欧米の報告に加え

て, 国立病院機構肝疾患ネットワーク研究班(NHOSLJ)のコホート研究のデータを中心に紹介する^{2~8)}。

2 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) とは

PBCとは肝内小葉間胆管を標的とした慢性の肝疾患で, 慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSCD)を病理学的特徴とする。本邦における患者総数は50,000~60,000人と推定され, 中年女性に好発し, 初期には無症状のことが多いが, 進行すると全身の掻痒感, 食道静脈瘤, 腹水, 黄疸, 脳症が出現して肝不全に至り, 最終的には肝臓移植以外に救命方法がない難治性疾患である。ミトコンドリアや核成分に対するさまざまな自己抗体(抗ミトコンドリア抗体, 抗gp210抗体, 抗セントロメア抗体, 抗sp100抗体など)が出現することや, 門脈域に小葉間胆管を攻撃しているように見えるリンパ球の浸潤を認めることから小葉間胆管を標的とする自己免疫疾患

Minoru NAKAMURA et al: PBC and HLA

*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター [〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1]

**長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻肝臓病学講座

***長崎大学熱帯医学研究所

表1 日本人の種々の疾患発症とHLA-DRB1 遺伝子多型との関連

疾患	HLA-DRB1 アリル	オッズ比
ナルコレプシー	DRB1*1501	1372.7
関節リウマチ	DRB1*0405	4.4
1型糖尿病	DRB1*0405	4.0
	DRB1*0901	1.3
多発性硬化症	DRB1*1501	3.1
クローン病	DRB1*0405	2.0
潰瘍性大腸炎	DRB1*1502	4.5
SLE	DRB1*1501	3.0
MCTD	DRB1*0401	5.0
バージャー病	DRB1*1501	2.7
	DRB1*1602	10.7
PBC	DRB1*0803	2.2
	DRB1*1602	5.9

文献1より引用

と考えられている。一卵性双生児における concordance rate が60%以上と極めて高いことから、PBC発症には環境因子に加えて強い遺伝的素因が関係していることが示唆されている^{9~11)}。

最近、NHOSLJのコホート研究や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(抗gp210抗体検証ワーキンググループ)の多施設共同研究により、①抗gp210抗体が黄疸・肝不全進行の強い危険因子であること、②抗セントロメア抗体が門脈圧亢進症進行の有意な危険因子であること、③抗gp210抗体陽性症例の病理学的特徴として発症早期より胆管消失や肝炎の所見が高度であることが明らかとなった^{12~15)}。われわれはこれら研究成果を基に、PBCを、①比較的急速に進行して黄疸・肝不全に至る群(肝不全or黄疸進行群)、②比較的緩徐に進行して肝硬変・門脈

圧亢進症に至る群(門脈圧亢進症or非黄疸進行群)、③長期経過観察でもほとんど進行しない群(非進行群)に分類して、PBCの発症、進行、自己抗体産生に關与する遺伝的素因の解析を行ってきたが、今までに免疫応答(HLA-DRB1, CTLA-4, SLC4A2)や胆汁酸代謝(MDR3)、線維化(ITGAV)などに関連した一塩基多型(single nucleotide polymorphisms, 以下SNPsと略す)が日本人PBCの発症、進行、自己抗体産生に關与していることを報告してきた^{16~19)}。

3 HLA遺伝子多型とPBC

本邦ではHLA-DRB1*0803, -DRB1*1602, DPB1*0501とPBC発症との関連が^{2~4)}、欧米では、イタリアのグループからHLA-DRB1*08とPBC発症との関連が報告されていたが⁵⁾、最近、スペインのグループから、疾患感受性HLAとしてHLA-DRB1*08-DQB1*04

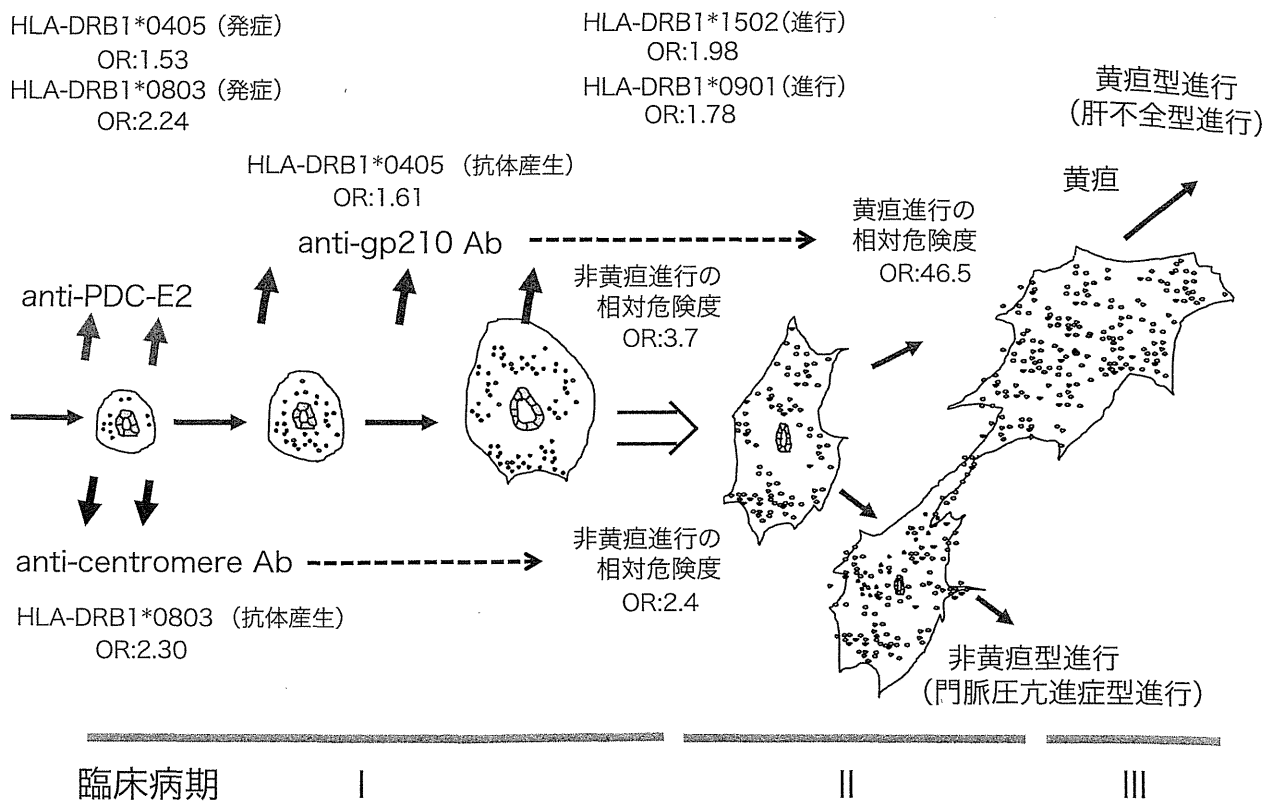


図1 原発性胆汁性肝硬変の発症・進行・自己抗体産生とHLA-DRB1遺伝子多型

PBCの臨床病期を、臨床病期I(非進行期):食道静脈瘤,腹水,肝性脳症,黄疸,画像上高度の肝不整,繊維化など肝硬変の所見を認めない,臨床病期II(非黄疸進行期):食道静脈瘤,腹水,肝性脳症,画像上高度の肝不整,繊維化など肝硬変の所見を認めるが黄疸は認めない,臨床病期III(黄疸進行期):肝硬変の所見に加えて持続する黄疸(T.Bil>2.0 mg/dl)を認める,に分類した進行仮説の中で,PBCの発症,進行,自己抗体産生に関するHLA-DRB1の遺伝子型とオッズ比を示す。

ハプロタイプ,疾患抵抗性HLAとしてHLA-DRB1*15-DQB1*06ハプロタイプ,また予後不良HLAとしてHLA-DRB1*03-DQB1*02ハプロタイプ,掻痒感や全身倦怠感と関連するHLAとしてHLA-DRB1*08-DQB1*04ハプロタイプが報告された⁶⁾。また,カナダからのgenome-wide-association study (GWAS)の報告でも,PBC発症とHLA-DQB1, C6orf10(クラスIII遺伝子領域),HLA-DPB1, BTNL2(クラスIII遺伝子領域)の遺伝子多型との関連が報告された⁷⁾。

われわれは国立病院機構肝疾患ネットワーク(NHOSLJ)PBC研究班に登録されているPBC症例の中で,2008年8月までに遺伝子解析の同意の得られた334症例(男45,女289,

年齢30~85,中央値58歳)を対象としてHLA-DRB1のgenotypingを行い,PBC発症,進行,自己抗体産生との関連について解析した⁸⁾。本解析でも抗gp210抗体陽性(OR:46.56,95%CI:9.20-850.1),抗セントロメア抗体陽性(OR:2.36,95%CI:1.28-4.35)が順に黄疸進行,非黄疸進行の危険因子であり(図1),今までのわれわれの報告と合致していた¹³⁾。

PBC患者のHLA-DRB1 alleleの頻度は,表2のごとく,HLA-DRB1*0405と*0803が日本人一般集団(コントロール)に比べて有意に増加していた。HLA-DRB1*1101,*1302,*1501の頻度はコントロールに比べて有意に減少していた。これらは,イタリアやスペインからの報告や,今までの本邦の報告とも合

表2 日本人PBC患者のHLA-DRB1アレルの頻度

allele	PBC (n=668)	control (n=516)	odds ratio (95% CI)	p-value
*0101	32 (4.8%)	20 (3.9%)	1.24 (0.70, 2.19)	
*0301	1 (0.1%)	0 (0%)	2.32 (0.09, 57.1)	
*0401	6 (0.9%)	7 (1.4%)	0.66 (0.22, 1.97)	
*0403	17 (2.5%)	20 (3.9%)	0.65 (0.33, 1.24)	
*0404/23	1 (0.1%)	0 (0%)	2.32 (0.09, 57.1)	
*0405	126 (18.9%)	68 (13.2%)	1.53 (1.11, 2.11)	0.005
*0406	11 (1.6%)	18 (3.5%)	0.46 (0.21, 0.99)	
*0407	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0.77 (0.11, 5.49)	
*0409	1 (0.1%)	0 (0%)	2.32 (0.09, 57.1)	
*0410	12 (1.8%)	11 (2.1%)	0.84 (0.36, 2.04)	
*0701	4 (0.6%)	4 (0.8%)	0.77 (0.19, 3.09)	
*0801	1 (0.1%)	0 (0%)	2.32 (0.09, 57.1)	
*0802	37 (5.5%)	18 (3.5%)	1.62 (0.91, 2.88)	
*0803	89 (13.3%)	33 (6.4%)	2.24 (1.48, 3.41)	0.0001
*0901	90 (13.3%)	71 (13.8%)	0.96 (0.69, 1.34)	
*1001	7 (1.0%)	3 (0.6%)	1.81 (0.46, 7.03)	
*1101	7 (1.0%)	19 (3.7%)	0.28 (0.11, 0.66)	0.002
*1201/06/10	14 (2.1%)	13 (2.5%)	0.83 (0.38, 1.77)	
*1202	6 (0.9%)	11 (2.1%)	0.41 (0.15, 1.13)	
*1301	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0.77 (0.10, 5.49)	
*1302	15 (2.2%)	29 (5.6%)	0.38 (0.20, 0.72)	0.003
*1401/54	23 (3.4%)	22 (4.3%)	0.80 (0.44, 1.45)	
*1405	24 (3.6%)	16 (3.1%)	1.16 (0.61, 2.21)	
*1406	5 (0.7%)	11 (2.1%)	0.34 (0.12, 1.00)	
*1501	46 (6.9%)	60 (11.6%)	0.56 (0.37, 0.84)	0.005
*1502	81 (12.1%)	46 (8.9%)	1.41 (0.96, 2.06)	
*1602	9 (1.3%)	4 (0.8%)	1.74 (0.53, 5.70)	

文献8より改変

表3 HLA-DRB1遺伝子多型が抗核抗体産生とPBC進行に及ぼす影響

Variables	Odds ratio (95% CI) for antibodies-positive to		Odds ratio (95% CI) for progression to	
	gp210	centromere	clinical stage II	clinical stage III
sex, male	-	-	-	-
age (one year-1)	-	1.05 (1.03, 1.07)	1.06 (1.04, 1.08)	0.95 (0.93, 0.98)
HLA-DRB1 *0405	1.61 (1.08, 2.39)	-	-	-
HLA-DRB1 *0803	-	2.30 (1.41, 3.73)	-	-
HLA-DRB1 *0901	-	-	1.78 (1.02, 3.03)	-
HLA-DRB1 *1502	-	-	1.98 (1.13, 3.40)	-
HLA-DRB1 *1501	-	-	-	-
HLA-DRB1 *0802	-	-	-	-

文献8より改変

表4 HLA-DRB1アレル別の抗核抗体による予後予測 (1)

HLA-DRB1 Allele	Variables	Odds ratio (95% CI) for progression to	
		Clinical stage II	Clinical stage III
*0405 n=126	sex, male	-	-
	age (one year ⁻¹)	-	0.86 (0.75, 0.95)
	Anti-gp210-positive	11.50 (3.81, 43.79)	6.03 × 10 ⁶ (8.85, ∞)
	Anti-centromere- positive	6.89 (2.18, 26.56)	-
*0803 n=89	sex, male	-	-
	age (one year ⁻¹)	1.06 (1.00, 1.15)	0.87 (0.74, 0.98)
	Anti-gp210-positive	-	1.56 × 10 ⁷ (11.24, ∞)
	Anti-centromere- positive	5.42 (1.47, 24.62)	-
*0901 n=89	sex, male	36.38 (5.91, 383.94)	-
	age (one year ⁻¹)	1.13 (1.06, 1.24)	-
	Anti-gp210-positive	7.27 (1.64, 40.34)	6.84 × 10 ⁶ (5.03, ∞)
	Anti-centromere- positive	-	-

表4 HLA-DRB1アレル別の抗核抗体による予後予測 (2)

HLA-DRB1 Allele	Variables	Odds ratio (95% CI) for progression to	
		Clinical stage II	Clinical stage III
*1502 n=81	sex, male	-	-
	age (one year ⁻¹)	1.05 (1.01, 1.11)	-
	Anti-gp210-positive	4.35 (1.22, 16.94)	14.38 (1.80, 303.94)
	Anti-centromere- positive	-	-
*1501 n=46	sex, male	-	-
	age (one year ⁻¹)	-	-
	Anti-gp210-positive	-	8.82 × 10 ¹² (20.03, ∞)
	Anti-centromere- positive	-	-
*0802 n=37	sex, male	-	-
	age (one year ⁻¹)	-	-
	Anti-gp210-positive	-	7.67 × 10 ⁶ (3.97, ∞)
	Anti-centromere- positive	-	-

文献8より改変

致し、人種差を超えてHLA-DRB1の遺伝子多型とPBC発症との間に関連のあることが確認された。

HLA-DRB1 遺伝子多型が抗核抗体産生に及ぼす影響は、表3のごとく、HLA-DRB1 *0405と*0803が順に抗gp210抗体産生 (OR:1.61,95% CI:1.08-2.39), 抗セントロメア

抗体産生 (OR:2.30,95% CI:1.41-3.73)の危険因子であった。HLA-DRB1 遺伝子多型がPBCの進行に及ぼす影響は、HLA-DRB1 *1502 (OR:1.98,95% CI:1.13-3.40)と*0901 (OR:1.78, 95% CI:1.02-3.03)が非黄疸型進行の危険因子であった。

次に、PBCの自己抗体産生や進行には