厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

PBC-AIH overlap症候群の臨床病理学的特徴についての検討

研究分担者　太田　　肇　国立病院機構金沢医療センター　消化器科部長

研究要旨　原発性胆汁性肝硬変（PBC）-自己免疫性肝炎（AIH）overlap症候群（OLS）の疾患概念や診断基準はいまだ確定していない。今回、OLSの臨床病理学的特徴について検討した。肝生検にてPBCとAIHの病像を同時に認めた症例をOLSと定義した。同じく肝生検にて診断したPBCを比較対象として検討した。病理組織学的分類は新分類を用い、また両群の各種自己抗体の陽性率、合併症について検討した。OLS 7例は全例女性で診断時の平均年齢は69.4歳で、PBC 45例（男女比6：39）の58.3歳に比し有意に高齢であった。OLS 7例のうち5例はPBCと同時期発症、1例はAIH先行、1例はPBC先行で、ステロイド投与がなされていたAIH先行例を除く6例のIAIHG simplified criteriaはdifinite AIHであった。OLSは7例すべてが新分類stage2または3であったのに対し、PBCではstage 1：2以上＝11：34であった。病理スコアではHAおよびFにおいてOLSで有意に高値だったが、CA・BDL・OSは両群間で差を認めなかった。血清IgG値はOLSで2921mg/dlとPBCの1785mg/dlに比し有意に高値だった。自己抗体では抗平滑筋抗体の陽性率がOLSで有意に高値だったが、抗核抗体・抗ミトコンドリアM2抗体・抗gp210抗体・抗セントロメア抗体の陽性率に差は認めなかった。OLSの合併症数は平均3.1（2-7）でPBCの平均1.8（0-5）に比し有意に多かったが、癌の合併は両群で差を認めなかった。OLS 7例中4例がステロイド＋UDCA併用、2例がUDCA単独治療、1例がUDCA＋Beza併用療法を施行されていた。OLSはPBCに比し高齢で診断され、組織学的には肝炎性変化と線維化の高度例が多く、また他の膠原病などの合併症も多かった。

研究協力者
大和　雅敏　金沢医療センター　消化器科
羽柴　智美　金沢医療センター　消化器科
梶　喜一郎　金沢医療センター　消化器科
林　　智之　金沢医療センター　消化器科
矢野　正明　金沢医療センター　消化器科
丸川　洋平　金沢医療センター　消化器科

A．研究目的

原発性胆汁性肝硬変（PBC）-自己免疫性肝炎（AIH）overlap症候群（OLS）の疾患概念や診断基準はいまだ確定していない。今回、OLSの臨床病理学的特徴について明らかにするためにPBCとOLSを比較検討した。

B．研究方法

肝生検にてPBCとAIHの病像を同時に認めた症例をOLSと定義した。同じく肝生検にて診断したPBC 45例を比較対象として検討した。病理組織学的分類は新分類を用い、また両群の各種自己抗体の陽性率、合併症について検討した。

C．研究結果

OLS 7例は全例女性で診断時の平均年齢は69.4（57-78）歳で、PBC 45例（男女比6：39）の58.3（19-78）歳に比し有意（p＝0.03）に高齢であった（図1）。OLS 7例のうち5例はPBCと同時期発症、1例はAIH先行、1例はPBC先行で、ステロイド投与がなされていたAIH先行例を除く6例のIAIHG simplified criteriaはdifinite AIHであった。OLSは7例すべてが新分類stage2または3であったのに対し、PBCではstage 1：2以上＝11：34であった。病理スコアではHAおよびFにおいてOLSで有意に高値（p＜0.01）だったが、CA（p＝0.11）・BDL（p＝0.85）・OS（p＝0.29）は両群間で差を認めなかった（図2）。血清IgG 値 は OLS で 2921mg/dl と PBC の 1785mg/dlに比し有意（p＝0.03）に高値だった。自己抗体では抗平滑筋抗体の陽性率がOLSで有意（p＝0.03）に高値だったが、抗核抗体・抗ミトコンドリアM2抗体・抗gp210抗体・抗セントロメア抗体の陽性率に差は認めなかった。OLSの合併症数は平均3.1（2-7）でPBCの平均1.8（0-5）に比し有意（p＝0.03）に多かったが、癌の合併は両群で差を認めなかった（図3）。OLS7例中4例がステロイド＋UDCA併用、2例がUDCA単独治療、1例がUDCA＋Beza併用療法を施行されていた。

図1．OLSとPBCの比較①

	OLS(n=7)	PBC(n=45)	P値
性別(M:F)	0:7	6:39	0.4
年齢	69.4±6.8	58.3±12.6	*0.03*
重症度(a:s1)	6:1	36:9	0.59
Clinical stage 1:2-3	4:3:0 4:3	39:5:1 39:6	0.09
生存:死亡	7:0	32:8	0.24
観察期間(M)	17.9±11.6	116.4±86.7	*<0.01*

図2．OLSとPBCの比較②

	OLS(n=7)	PBC(n=45)	P値
Scheuer分類(1:2:3:4) 1:2-4	3:2:0:2 3:4	33:8:4:0 33:12	0.12
新分類(1:2:3:4) 1:2-4	0:6:1:0 0:7	11:30:2:2 11:34	0.17
CA (胆管炎)	2.14±1.2	1.24±1.3	0.11
HA (肝炎)	2.57±0.5	0.8±0.7	*<0.01*
BDL (胆管消失)	0.43±0.5	0.56±0.8	0.85
OS (オルセイン陽性顆粒)	0.33±0.5	0.36±0.8	0.29
F (肝線維化)	2.14±0.9	0.82±0.7	*<0.01*

図3．OLSとPBCの比較③

	OLS(n=7)	PBC(n=45)	P値
Gp210抗体　陽性:陰性	1:5	9:36	0.67
AMA(M2)　陽性:陰性	5:2	36:9	0.46
ACA　陽性:陰性	1:5	18:25	0.24
ANA　陽性:陰性	7:0	32:13	0.11
ASMA　陽性:陰性	3:4	3:37	*0.03*
IgG(mg/ml)	2292±1036	1785±465	*0.03*
合併症数	3.14±1.8 (2-7)	1.78±1.8 (0-5)	*0.04*
癌の合併 (有;無)	3:4	6:39	0.99

D．考察

PBCとAIHは自己免疫機序が深く関与する代表的な自己免疫性肝疾患である。PBCとAIHの病像が同時に、あるいは異時性に共存するOLSの病態については一定の見解が得られていない。またOLSの確定した診断基準もなく、臨床経過や自己抗体、病理組織学的所見などから総合的に判断されることが多い。病理組織学的検討が診断に最も寄与するといわれており、今回は肝生検にてPBC、AIHの病像を同時に認めた症例をOLSと定義した。OLS 7例は全例女性で診断時の平均年齢は69.4歳で、PBC 45例58.3歳に比し有意に高齢であった（図1）。IAIHGのAIH国際診断基準ではAMAと胆管病変が加味されるためAIHと診断されない可能性がある。このためIAIHG simplified criteriaを用いたところ、ステロイド投与がなされていたAIH先行例を除く6例のsimplified criteriaはdifinite AIHと診断された。新分類による病理学的検討では、OLSは7例すべてが新分類stage2または3で、stage1は1例もなかったのに対し、PBCではstage 1：2以上＝11：34

とstage1の軽症が約1/4を占めた。過去のOLSについての検討では、interface hepatitisの頻度が比較的高いと報告されているが、新分類においての検討でもHAスコアがOLSで有意に高値だった。さらにFスコアにおいてもOLSで有意に高値だったが、CAスコア・BDLスコア・OSスコアは両群間で差を認めなかった（図2）。以上よりOLSは組織学的にAIH的要素が強く、診断時線維化が比較的進んでいることが判明した。血清学的検討からは、IgG値はOLSで2921mg/dlとPBCの1785mg/dlに比し有意に高値で、抗平滑筋抗体の陽性率もOLSで有意に高値だった。一方で抗核抗体・抗ミトコンドリアM2抗体・抗gp210抗体・抗セントロメア抗体の陽性率に差は認めなかった。OLSの合併症数は平均3.1でPBCの平均1.8に比し有意に多かったが、癌の合併は両群で差を認めなかった（図3）。以上よりOLSは血清学的にもAIH的要素が強いことが判明した。OLSの治療では診断時からのステロイド＋UDCA併用療法が推奨されているが、今回の7例のうち4例で上記治療がなされていた。また2例がUDCA単独治療であったが、うち1例は効果不十分でステロイド併用が予定さていた。UDCA単独治療では経過中に肝機能の増悪を認める症例もあり、慎重な経過観察が必要と思われた。

E．結論

OLS はPBCに比し高齢で診断され、組織学的には肝炎性変化と線維化の高度例が多く、また血清学的にはAIH的要素が強く、また他の膠原病などの合併症も多かった。今後、症例をさらに集積し、HLA検索なども追加して検討したいと考えている。

F．研究発表

1．論文発表

なし。

2．学会発表

1) 吉田真理子，太田肇，羽柴智美，矢野正明，丹尾幸樹，丸川洋平．各種自己抗体および新病期分類から見た原発性胆汁性肝硬変の治療反応性．第49回日本肝臓学会総会，東京，2013.6

2) 太田肇，吉田真理子，羽柴智美，矢野正明，丹尾幸樹，丸川洋平，笠島里美，川島篤弘，原田憲一，中沼安二．PBC-AIH overlap症候群の臨床病理学的特徴．JDDW2013，東京，2013.10

3) 吉田真理子，太田肇，羽柴智美，矢野正明，丹尾幸樹，丸川洋平．B型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療例のHBs抗原，HBcr抗原からみた治療予後予測の検討．JDDW2013，東京，2013.10

G．知的財産権の出願・登録状況

なし。