

# 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

当院にて経過観察中の原発性胆汁性肝硬変症例に関する検討

研究分担者 二上 敏樹 国立病院機構西埼玉中央病院 臨床研究部長・消化器科医長

**研究要旨** 当院にて経過観察中のPBC症例のうち、UDCA増量投与（600mg/900mg）14例を対象として、増量時期とその判断基準、増量前後での血清ALP値と抗gp210抗体価の変化、を中心に調査検討を行った。UDCAの増量時期は中央値1.5年、ALP値反応がpoorおよびfair, and/or ALP値減少率が不変・悪化の状況、で増量が行われていた。約8割の症例において、増量時よりも最終観察時のALP値減少率が上昇していた。抗gp210抗体価の推移は様々であり、UDCA増量によって抗体価の低下が得られるかどうかの判断は難しかった。

## A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis：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。病理学的には肝内小型胆管にみられる慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis：CNSDC）と進行性の小葉間胆管の消失を特徴とする。中高年女性に好発し、長期経過観察でもほとんど進行しないものから、進行して肝移植が必要となるものまで、様々な重症度の症例が存在する。

PBCでは診断のマーカーとして使用される抗ミトコンドリア抗体（anti-mitochondrial antibody：AMA）をはじめとして、抗セントロメア抗体、抗gp210抗体、抗sp100抗体など、ミトコンドリアや核成分に対する自己抗体が出現する<sup>1)</sup>。抗gp210抗体は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り、PBCにおける陽性率は約20～30%と低いものの疾患特異性が極めて高く、臨床経過の予測因子として有用であると報告されている<sup>2)-4)</sup>。抗セントロメア抗体は約20～30%のPBC症例に陽性となり、黄

疸出現より前に門脈圧亢進症を呈する症例で高率に陽性化する<sup>5)</sup>。

長崎医療センターの中村らは、PBCは急速に進行し肝不全、肝移植に至る肝不全型（or 黄疸型）進行群、緩徐に進行し門脈圧亢進症に至る門脈圧亢進症型（or 非黄疸型）進行群、長期経過観察でもほとんど進行しない非進行群の3群に分類されることを報告した。そして抗gp210抗体陽性は肝不全型（or 黄疸型）進行の強い危険因子であり陽性症例は予後不良、抗セントロメア抗体陽性は門脈圧亢進症型（or 非黄疸型）進行の有意な危険因子であることを明らかにした<sup>5)6)</sup>。

PBCの治療においてはウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid：UDCA）が第一選択薬である。通常の投与量は600mg/日であるが、効果が悪い場合は900mg/日に増量できる。「PBCの診療ガイドライン（2012年）」では、UDCAの効果判定について、治療開始後2年時点での血清ALP、ALT、IgM値による判定が推奨されている<sup>7)</sup>。しかし、UDCA増量の判断基準について明確に定められてはいない。

われわれは今回、当院にて長期経過観察を

行ってきたPBC症例のうちUDCA増量投与例に関して、UDCAの増量時期とその判断基準、増量前後での血清ALP値と抗gp210抗体価の変化、を中心に調査検討を行った。

## B . 研究方法

当院で経過観察を行っているPBC症例のなかでUDCA増量投与(600mg/日 900mg/日)例を対象とした。そのうち副腎皮質ステロイド投与例とデータが著しく不十分な例は除外した。計14症例のデータをもとに検討を行った。抗gp210抗体価は 5 unitを高値、抗セントロメア抗体価は 40 unitを高値とした。血清ALP値の治療後responseは、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の定義により、ALP正常化をgood、正常上限の1.5倍以下をfair、正常上限の1.5倍以上をpoor、と判定した<sup>8)</sup>。血清ALP値の治療後減少率は、ウルソ-PBC特別調査研究会の基準により、50%以上の低下を著明な改善、30%以上50%未満の低下を改善、10%以上30%未満の低下を軽度改善、10%未満の低下10%未満の上昇を不変、10%以上の上昇を悪化、と判定した<sup>9)</sup>。抗gp210抗体価高値例

については、抗体価の推移を下降型・上昇型・変動型に分類し、分類が難しいものを、その他とした。

**{ 検討 1 }**UDCAの増量時期とその判断基準に関して、UDCA600mg/日から900mg/日へ増量するまでの期間、初診時からUDCA増量時までの血清ALP値減少率および増量時点でのALP値治療後反応を調査した。

**{ 検討 2 }**UDCA増量前後での血清ALP値および抗gp210抗体価の変化に関して、初診時から増量時・初診時から増量0.5年時・初診時から増量2年時・初診時から最終観察時までの血清ALP値減少率および各時点でのALP値治療後反応、また、抗gp210抗体価高値例における抗体価の推移と血清ALP値の変化および臨床経過との関係を調査した。

## C . 研究結果

対象症例は14例。性別は全て女性、平均年齢58.1(44-76)歳、観察期間中央値5.75(3.5-22.5)年、肝生検は10例に施行されScheuer's stageはI/II/IIIで6/3/1例、静脈瘤有は2例、抗gp210抗体価高値は8例、抗セントロメア抗体高値は5例であった(Table 1)。

Table 1. 患者背景(初診時)

症例数	14
Female/Male	14 / 0
年齢average(歳)	58.1(44-76)
観察期間median(年)	5.75 (3.5-22.5)
肝生検(有/無)	10 / 4
Scheuer's stage ( / / )	6 / 3 / 1
静脈瘤(有/無)	2 / 12
AST(IU/L)	80.7 ± 33.3
ALT(IU/L)	82.3 ± 50.2
ALP(IU/L)	1014.2 ± 725.3
Alb(g/dl)	4.3 ± 0.3
T-Bil(mg/dl)	1.0 ± 0.4
IgM(mg/dl)	574.6 ± 333.3
AMA(M2) (+ / -)	13 / 1
ANA (+ / -)	11 / 3
抗gp210抗体(unit) ( 5 / <5)	8 / 6
抗セントロメア抗体(unit) ( 40 / <40)	5 / 9
Bezafibrate併用(有/無)	4 / 10

### { 検討 1 }

UDCA の増量時期は中央値 1.5 (0.67-16.83) 年であった。なお静脈瘤有の 2 例は、いずれも抗セントロメア抗体価<40 unitと低値であった (Table 2)。初診時から UDCA 増量時までの血清 ALP 値減少率と ALP 値治療後反応を示す (Table 3)。症例 以外は、ALP 値反応が poor および fair、およ

び/もしくは ALP 値減少率が不変・悪化の 状況で増量が行われていた。

### { 検討 2 }

初診時 ~ UDCA 増量 ~ 最終観察時にかけての血清 ALP 値減少率と ALP 値治療後反応を示す (Figure 1)。UDCA 増量時データとの比較が可能なのは 11 症例であった。増量時よりも最終観察時の ALP 値減少率が上昇し

Table 2 . UDCA 増量時期

症例	年齢 (初診時)	性	UDCA 増量時期(Y)	Scheuer's stage	静脈瘤	抗gp210抗体 5	抗セントロメア抗体 40
	53	F	1.33	1		+	+
	55	F	14.5	1			+
	49	F	9	2			
	52	F	12.17	2	+	+	
	67	F	1.5	3			+
	67	F	0.75	1			
	56	F	1.5	1		+	+
	49	F	1.25	2		+	
	67	F	3	1		+	
	53	F	0.67	1			
	44	F	16.83			+	+
	53	F	3.83			+	
	72	F	1.25		+	+	
	76	F	1.5				

Median 1.5 (0.67 - 16.83) Y

Table 3 . 初診時から UDCA 増量時までの血清 ALP 値減少率と ALP 値治療後反応

症例	年齢 (初診時)	UDCA 増量時期(Y)	Scheuer's stage	静脈瘤	抗gp210 抗体 5	抗セントロメア 抗体 40	ALP 値 減少率(%)	ALP 値 反応
	53	1.33	1		+	+	N/A	N/A
	55	14.5	1			+	32.1	poor
	49	9	2				19.8	poor
	52	12.17	2	+	+		58.8	good
	67	1.5	3			+	10.7	poor
	67	0.75	1				N/A	N/A
	56	1.5	1		+	+	22	fair
	49	1.25	2		+		65.1	poor
	67	3	1		+		0	good
	53	0.67	1				-5.9	fair
	44	16.83			+	+	58.4	poor
	53	3.83			+		79.3	poor
	72	1.25		+	+		N/A	N/A
	76	1.5					-34.4	poor

たのは9/11例（81.8%）であった。増量0.5年時、増量2年時、最終観察時とおおむね経時的に減少率が上昇した。ALP値治療後反応がpoorからfair/good、もしくはfairからgoodへ改善したのは4/11例（36.4%）であった。症例 1, 2, 3の3例は、ALP値減少率が低下

し治療後反応もpoorであった。

抗gp210抗体価高値8例における抗体価の推移については、下降型2例（症例 1, 2）、上昇型0例、変動型4例（症例 3, 4, 5, 6）に分類され、2例（症例 7, 8）はその他とした。下降型はALP値減少率が上昇傾向で最終観

Figure 1. 初診時～UDCA増量～最終観察時の血清ALP値減少率とALP値治療後反応

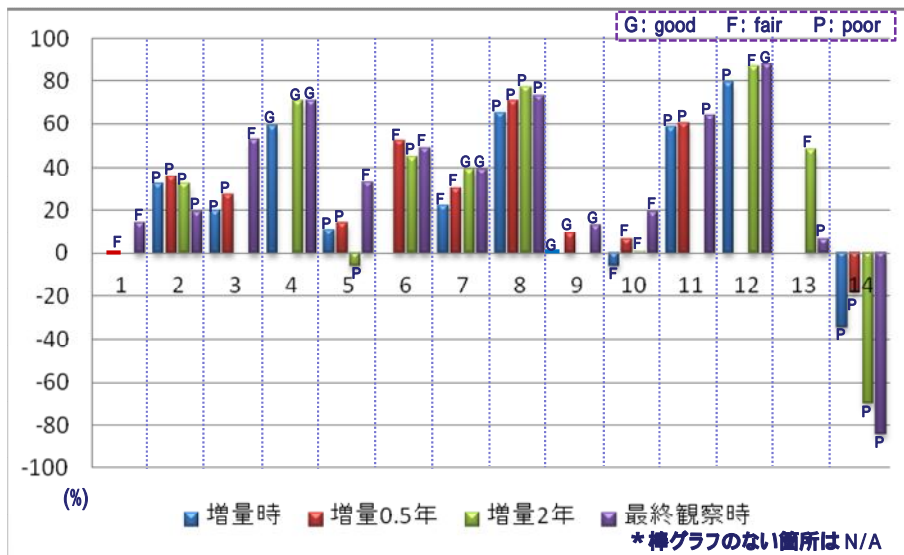


Figure 2. 症例 1 経過

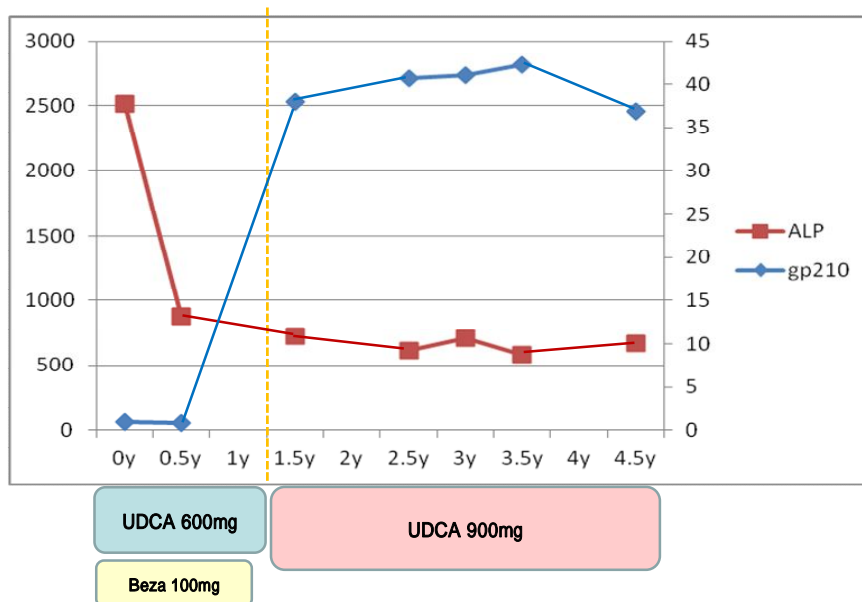
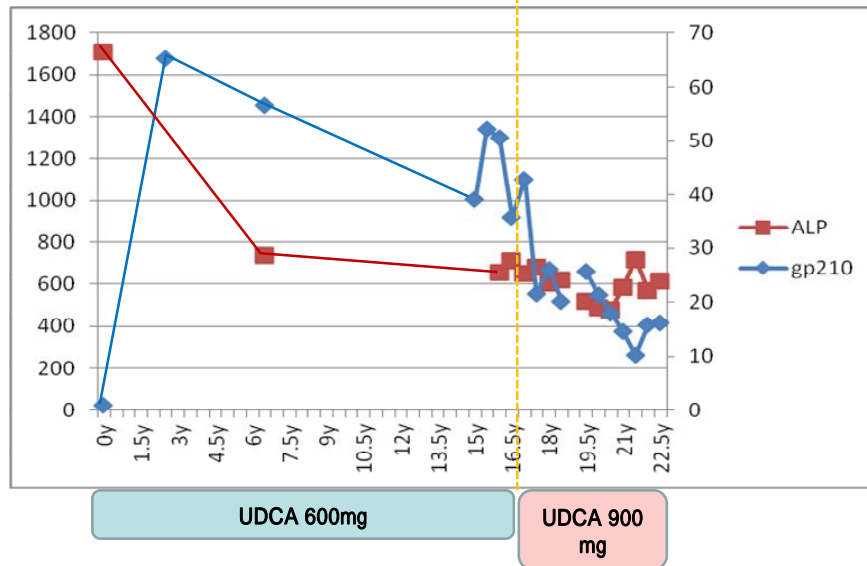


Figure 3. 症例 経過



察時のALP値治療後反応はgoodであった。なおUDCA増量後のALP値と抗gp210抗体価の低下は緩徐であった。変動型には、抗gp210抗体価が低めで変動するタイプ（症例 ， ）と高値から変動しつつ下降するタイプ（症例 ， ）がみられた。前者のうち症例 は唯一の経過不良（肝細胞癌ruptureで死亡）症例だったが、他3例は経過良好であった。その他とした2例のうち、症例 は初診時抗gp210抗体価低値だがその後急上昇し以後はplateau、ALP値は著明高値から治療開始後急激に低下したものの以後高めでplateauとなった（Figure 2）。症例 は初診時抗gp210抗体価低値から急上昇しその後下降、ALP値は著明高値から治療開始後急激に低下したが以後高めで変動した（Figure 3）。2例とも全身状態良好にて経過観察中である。

上記症例の経過から、UDCA増量によって抗gp210抗体価の低下が得られるのか否かの判定をすることは困難であった。

#### D . 考察

当院症例に関する今回の調査結果では、UDCAの増量については各担当医の判断によるもので、とくに時期は約半年から約17年弱まで大きく幅のあることが判明した。増量はおおまかに血清ALT、ALPの値やその減少度合いによって考慮していると推察されるがやはり明確な基準はないようであった。今後はガイドラインで推奨される内容に沿ってUDCAの効果判定を行い、増量の根拠としていくことが望まれる。

抗gp210抗体価の推移を検討するなかで、初診時に血清ALP値が著明高値であるにも関わらず、抗gp210抗体価がきわめて低値を示す症例が認められた。抗体価はその後約1～2年で急上昇し高値となっていた。このことについての理由づけは難しいが、抗gp210抗体価の動きには病勢とtime lagがある、という可能性が考えられた。

抗gp210抗体価が高くても経過は良い例、逆に低めで推移するがきわめて経過の悪い例がみられた。さらなる症例の蓄積と経過観

察が必要と考える。

今回、UDCA増量前後での血清ALP値や抗gp210抗体価の変化を調査することを大きな目的のひとつとした。しかし、UDCAを900mgに増量することによってALP値や抗gp210抗体価の低下が得られるのか、あるいは600mgのままで同様の推移を示すのかどうかは、今回のような検討方法では判断することができなかった。600mg群と900mg群に分けて前向き研究を行うことによって、はじめに、判定を行うことができるのではないかと考えられる。

症例数が少ないこと、Bezafibrate併用例が入っていること、最終観察までの期間が一定でないことも本検討における問題点である。

## E . 結論

当院で長期経過観察を行ってきたPBC症例のうち、UDCA増量投与例に関する調査結果を報告した。900mg/日への増量によって多くの症例では血清ALP値の減少率が上昇したが、600mg/日で継続投与した場合とどれほど差がでるのかは、抗gp210抗体価の変化に関する評価も含めて今回の検討方法では明らかでなかった。抗gp210抗体価の推移と治療経過には典型的でないものも存在すると考えられ、今後さらなる症例の蓄積と経過観察が必要となる。

(文献)

- 1) 中村 稔：PBCの疾患感受性遺伝子による病態の解明．日本臨床免疫学会会誌 35;503-510,2012.
- 2) 中村 稔：原発性胆汁性肝硬変における抗核膜 ( gp210 ) 抗体の意義．日本臨床免疫学会会誌 28 : 117-122 , 2005 .
- 3) Nakamura M, et al : Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary

cirrhosis . J Hepatol 42 : 386-392 , 2005 .

- 4) Nakamura M, et al : Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis J Autoimmun 26:138-145 , 2006 .
- 5) Nakamura M 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) Nakamura M et al : Predictive role of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis . Hepatol Res 37 : S412-419 , 2007 .
- 7) 厚生労働省難治性疾患克服事業「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,2012.
- 8) 厚生労働省難治性疾患克服事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班平成22年度報告書,2011.
- 9) 戸田剛太郎,他：原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸長期使用と臨床経過 - ウルソ-PBC特別調査研究会 - .肝臓 52 : 584-601,2011.

## F . 研究発表

なし。

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。