

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当院で経過観察中の原発性胆汁性肝硬変症例についての検討
～抗ミトコンドリア抗体陰性化例および陰性例に関して～

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 当院で経過観察してきた原発性胆汁性肝硬変症例のうち、抗ミトコンドリア抗体陰性化例7例（A-1群）および陰性例5例（A-2群）を対象として、自己抗体（抗gp210抗体・抗セントロメア抗体・抗核抗体）との関係および治療反応性を主たる調査項目としてその臨床的特徴について検討を行った。抗ミトコンドリア抗体陰性化例および陰性例以外の30例（B群）と比較対照した。今回の検討結果から、A-1群は、経過や予後が比較的良好な群であるという可能性が示唆された。

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）の検出には、間接蛍光抗体法による測定法（抗ミトコンドリア抗体）とELISA法による測定法（抗ミトコンドリアM2抗体）が臨床的に用いられてきた。ELISA法は感度・特異度ともに間接抗体法を上回る¹⁾ため、『原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイド』では、まずELISA法でAMAを測定すべきであるとしている²⁾（SRL株式会社では、平成24年12月から、抗ミトコンドリアM2抗体の測定は、より疾患特異性の高い

CLEIA法に変更している）。

AMAはPBC症例の90%以上で検出されるが、AMA陰性のPBCも存在し、PBCの診断がなされた症例のうち約10%はAMA陰性である³⁾。AMA陰性PBCの臨床経過や予後はPBC典型例と同等であるとされている²⁾。

一方、診断時にAMA陽性でも、治療経過中に陰性化する症例を経験することがある。この場合、AMA陰性化の臨床的意義は明確でない。

AMA陰性例、AMA陰性化例いずれに関しても、最近の、まとまった症例数をもとにした報告は多くない。今回の研究は、当院にて経過観察を行ってきたPBC症例中、AMA陰性例および陰性化例を抽出し、その臨床的特徴についてあらためて検討することを目的とした。なお、抗gp210抗体・抗セントロメア抗体・抗核抗体（antinuclear antibody：ANA）との関係を検討項目に含めているが、抗gp210抗体と抗セントロメア抗体は臨床経過の予測因子として^{4,7)}、ANAはとくにAMA陰性例においてPBC-AIHオーバーラップ症候群の可能性を考えるうえで重要と判断したためである。

B . 研究方法

当院で1990年8月から2014年12月までの期間に経過観察を行ってきたPBC症例を、AMA陽性から陰性化した例（陰性化例）とAMA陰性例、それ以外の症例に分類した。データが不十分な症例、プレドニゾロン（PSL）が先行投与されている症例、肝炎ウイルスに感染している症例、服薬コンプライアンス不良の症例は除外した。AMA陰性化例をA-1群、AMA陰性例をA-2群、それ以外の症例をB群とした。計42症例のデータをもとに検討を行った。なお当研究においてAMAという表記は、間接蛍光抗体法によるAMAとELISA法あるいはCLEIA法による抗ミトコンドリアM2抗体（以下M2）を示すものとした。

AMA（間接蛍光抗体法）は20倍以上を陽性、M2（ELISA法あるいはCLEIA法）は7 unit以上を陽性とした。ANAは40倍以上を陽性、抗gp210抗体価は 5 unitを陽性、抗セントロメア抗体価は 40 unitを陽性とした。

治療反応性に関しては、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で推奨される定義⁸⁾に基づき、血清ALT, ALP, IgM値が、治療開始後2年以内に正常化した場合に good（good response）治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以下をfair（fair response）治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以上をpoor（poor response）とした。

抗gp210抗体価とANAについては、治療前（もしくは開始時）から治療開始後最終観察時までの推移を調査した。

A-1群、A-2群、B群に関して、以下の検討を行った。

{ 検討 1-a } 治療後の抗gp210抗体価との関係

{ 検討 1-b } 抗セントロメア抗体価との関係

{ 検討 1-c } 治療後のANAとの関係

{ 検討 2 } ウルソデオキシコール酸（Urso deoxycholic Acid : UDCA）投与開始2年後の

治療反応

統計学的解析には、2検定、Fisherの直接検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C . 研究結果

{ 患者背景 (Table 1) }

対象症例は計42例。A-1群、A-2群、B群の順で各項目のデータを以下に記載した。症例数は7例、5例、30例。性別（女性/男性）は、（7/0）例、（4/1）例、（27/3）例。治療開始時平均年齢（range）は、64（53～76）歳、62.6（49～74）歳、57.8（39～75）歳。観察期間中央値（range）は、5（2～19.5）年、10（3～22）年、8（2～18）年。肝生検施行有は、7例中1例、5例中5例、30例中25例。Scheuer's stage（I/II/III）は、（1/0/0）例、（2/3/0）例、（12/12/1）例。静脈瘤有は、7例中1例、5例中0例、30例中2例。Bezafibrate併用は、7例中1例、5例中2例、30例中7例。PSL併用は、7例中1例、5例中1例、30例中2例であった。

治療開始時ALT中央値（interquartile range ; IQR）は、42（16）IU/L、77（43）IU/L、65.5（85）IU/L、治療開始時ALP中央値（IQR）は、396（126.5）IU/L、792（295）IU/L、657（536.5）IU/L、治療開始時IgM中央値（IQR）は、170（74）mg/dl、149（262）mg/dl、423（380）mg/dlとなった。治療開始時ALT値とALP値は、A-1群が、A-2群とB群に比べて低値の傾向にあった。治療開始時IgM値は、B群が、A群に比べて高値であった。

Table 1. 患者背景

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性>	B群
症例数	7	5	30
Female/Male	(7/0)	(4/1)	(27/3)
治療開始時 年齢 (歳) average (range)	64(53-76)	62.6(49-74)	57.8(39-75)
観察期間 (年) median (range)	5(2-19.5)	10(3-22)	8(2-18)
肝生検 (有/無)	(1/6)	(5/0)	(25/5)
Scheuer's stage (/ /)	(1/0/0)	(2/3/0)	(12/12/1)
静脈瘤 (有/無)	(1/6)	(0/5)	(2/28)
治療開始時 ALT (IU/L) median (IQR)	42 (16)	77 (43)	65.5 (85)
治療開始時 ALP (IU/L) median (IQR)	396 (126.5)	792 (295)	657 (536.5)
治療開始時 IgM (mg/dl) median (IQR)	170 (74)	149 (262)	423 (380)
Bezafibrate併用 (有/無)	(1/6)	(2/3)	(7/23)
PSL併用 (有/無)	(1/6)	(1/4)	(2/28)

IQR : interquartile range

{ A群各症例の自己抗体価（抗gp210抗体・抗セントロメア抗体・ANA）と治療反応性 }

A-1群を（Table 2） A-2群を（Table 3）に示した。なお、B群については紙面の都合上各症例のデータ呈示を割愛した。

{ 検討 1-a } 治療後の抗gp210抗体価との関係（Table 4）

治療後の抗gp210抗体価陽性例は、A-1群で0/7例、A-2群で0/5例、B群で11/30例であった。A群は治療後の抗gp210抗体価がすべて陰性であり、B群に比べて有意に低率であった（ $P=0.015$ ）。

{ 検討 1-b } 抗セントロメア抗体との関係（Table 5）

抗セントロメア抗体価陽性例は、A-1群で0/7例、A-2群で1/5例、B群で8/30例であった。A群のうち抗セントロメア抗体価陽性は1例のみであった。ただしB群との有意差はみられなかった。

{ 検討 1-c } 治療後の抗核抗体（ANA）価との関係（Table 6）

治療後のANA陽性例は、A-1群で7/7例、A-2群で5/5例、B群で28/30例であった。治療後のANAは全例で陽性だったが、B群においてもほとんどが陽性であった。

Table 2. A-1群(AMA陰性化例)各症例における自己抗体価と治療反応性

A-1群	年齢(治療開始)	性	罹病期間(年)	UDCA(mg)	併用薬	経過中gp210	セントロメア	経過中ANA	ALT res	ALP res	IgM res
	55	F	10	600	PSL (RAE)	+	-	+	good	fair	good
	70	F	5	600 900	-	-	-	+	good	good	good
	76	F	5	600 900	-	-	-	+	good	poor	good
	53	F	5	600 900	-	-	-	+	poor	fair	good
	61	F	2.5	600	Beza	-	-	+	good	good	good
	64	F	2	600	-	-	-	+	good	good	good
	70	F	19.5	600	-	-	-	+	good	good	good

res: response

Table 3. A-2群(AMA陰性例)各症例における自己抗体価と治療反応性

A-2群	年齢(治療開始)	性	罹病期間(年)	UDCA(mg)	併用薬	経過中gp210	セントロメア	経過中ANA	ALT res	ALP res	IgM res
	55	F	22	600 900	-	-	+	+	good	fair	poor
	49	F	16	900 600 900	Beza	-	-	+	poor	poor	fair
	74	F	10	600	PSL	-	-	+	good	good	good
	69	M	3	900	Beza	-	-	+	poor	poor	good
	66	F	6	600	-	-	-	+	good	good	good

res: response

Table 4. 治療後の抗gp210抗体価との関係

*治療後の抗gp210抗体価陽性をgp210+、陰性をgp210-とした。

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性>	B群
gp210 +	0	0	11
gp210 -	7	5	19

$P = 0.015$ * test

Table 5. セントロメア抗体価との関係

*抗セントロメア抗体価陽性をセントロメア+、陰性をセントロメア-とした。

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性>	B群
セントロメア +	0	1	8
セントロメア -	7	4	22

$P = 0.191$ * test

Table 6. 治療後の抗核抗体(ANA)価との関係

*治療後のANA陽性をANA+、陰性をANA-とした。

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性>	B群
ANA +	7	5	28
ANA -	0	0	2

$P = 0.359$ * test

{ 検討 2 } ウルソデオキシコール酸（Urso deoxycholic Acid : UDCA）投与開始2年後の治療反応（Table 7）

血清ALT, ALP, IgM値が、すべてgood, fairの場合をG/F、いずれかがpoorの場合をPと表した。A-1群ではG/F 5例・P 2例、A-2群ではG/F 2例・P 3例、B群ではG/F 13例・P 14例という結果であった。なおB群からは、IgM値responseのデータがない2例を検討から除いている。A-1群の治療反応は良い傾向であったが、他群との有意差は認められなかった。

Table 7. UDCA開始2年後の治療反応

*ALT, ALP, IgMのresponseが、すべて good/fair を G/F、いずれか poor を P と表した。

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性>	B群 * IgM res グラフのない2例を除く
G / F	5	2	13
P	2	3	14

two tailed $P = 0.621$
Fisher's exact test
 $P = 0.810$ * test
 $P = 0.5$ * test

D . 考察

『原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイド』では、間接蛍光抗体法あるいはELISA法により得られたAMAの力価やレベルは、臨床経過や予後とはまったく関連しない、と記載されている。また、AMA陰性PBCの臨床経過や予後はPBC典型例と同等である²⁾ともいわれている。これらの事実から当然類推されるのは、本研究における、AMA陰性化群(A-1群)・AMA陰性群(A-2群)・それ以外の群(B群)ともに、臨床経過にあまり差異はないであろうことである。以上をふまえて、今回の結果についての考察を述べていきたい。

なお、研究目的でも触れたが、抗gp210抗体・抗セントロメア抗体・ANAとの関係を検討項目に含めた意図は次の通りである。抗gp210抗体はPBCに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おり⁴⁻⁶⁾、急速に進行し肝不全、肝移植に至る黄疸肝不全型進行の強い危険因子であり経過中あるいは治療後も陽性の症例は予後不良とされる。抗セントロメア抗体は黄疸出現より前に門脈圧亢進症を呈する症例で門脈圧亢進症型進行の有意な危険因子であることが明らかにされている^{7,9)}。AMA陰性例および陰性化例の臨床経過を検討するうえでこれらの自己抗体は重要であると考えた。ANAについては、とくにAMA陰性例において、PBC-AIHオーバーラップ症候群の可能性を考えるうえで参考になると判断した。

それでは結果についての考察に移る。

A-1群は、治療開始時ALT値とALP値がA-2群とB群に比して低値の傾向にあり、IgM値もB群に比べれば低値であった。このことは、AMA陰性化例は、PBCの病勢が治療開始時点で比較的軽度な症例群である可能性を示唆しているのかもしれない。

A-1群、A-2群いずれも、治療後の抗gp210

抗体価がすべて陰性であり、B群に比べて有意に低率であったという結果は、AMA陰性化例・AMA陰性例の予後がそれ以外の症例に比し良好であるというひとつの可能性を考えさせるものである。ただし、昨年度のわれわれの報告でも述べたように、抗gp210抗体価の推移と治療経過には典型的でないものが存在することも事実であり¹⁰⁾、一概に予後良好と結論づけることには難がある。

抗セントロメア抗体陽性例についての検討では各群に有意差がなく、静脈瘤を有する症例もごく少数であり、特徴は見いだせなかった。

治療後のANAはA群の全例で陽性だったが、B群においてもほとんどが陽性であり、差異がみられなかった。なお、AMA陰性化例で唯一肝生検を行った症例(A-1群)は、PBC-AIHオーバーラップ症候群の可能性が指摘されており、これまでUDCA投与のみであるが治療反応性不良であり、今後PSL投与も検討していく必要がある。AMA陰性例でオーバーラップ症候群の可能性が指摘されていたのはA-2 と の2例であった。A-2 はPSL併用し治療反応は良好、A-2 はUDCA投与のみで予後良好であった。

UDCA投与開始2年後治療反応の検討結果から、AMA陰性化例の治療反応は、他との有意差は認めないものの良い傾向にあった。治療開始時のALT値、ALP値、IgM値、抗gp210抗体価に関する結果も総合すると、少なくともAMA陰性化例は、治療経過や予後が比較的良好な群である、という可能性を否定しきれないものと考ええる。

症例数が少ないこと、最終観察までの期間にばらつきがあることは本研究における問題点である。

E . 結論

当院で経過観察してきたPBC症例のうち、AMA陰性化例およびAMA陰性例に関して、

自己抗体との関係、治療反応性を主たる調査項目として臨床的特徴について検討を行った。AMA陰性化例は、経過や予後が比較的良好な群であるというひとつの可能性が示唆された。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) 大曲勝久、他：原発性胆汁性肝硬変の経過観察における「MESACUP-2テスト ミトコンドリアM2」測定 of 臨床的意義 蛍光抗体間接法との比較検討 . 医学と薬学 50 : 543-550, 2003.
- 2) 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：原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイド . 22-27, 2010 . 文光堂 , 東京 .
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 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) 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.
- 10) 二上 敏樹：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 . 平成25年度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）分担報告書 . 177-182 , 2014.

F . 研究発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。