

**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**

抗ミトコンドリア抗体陰性原発性胆汁性肝硬変症例についての検討

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3例（A群）・陰性例5例（B群）・陽性例32例（C群）の計40例を対象に、治療開始時laboratory dataおよび治療反応性の群間比較を主要評価項目として、検討を行った。血清IgM中央値(interquartile range)は、A群170(47)mg/dl、B群143(35)mg/dl、C群427(387)mg/dlであり、A群B群ともに、C群に比べて有意に低値であった。

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)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¹⁾。AMA陰性PBCに関する報告には、AMA陽性PBCと臨床的に差異がないとするもの²⁻⁴⁾、差があるとするもの⁵⁻⁷⁾が存在する。厚生労働省研究班編集の「原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン」においては、AMA陰性PBCの臨床経過や予後はPBC典型例と同等であり、AMAの力価やレベルは臨床経過や予後とまったく関連しないと記載されている⁸⁾。このように、

AMA陰性PBCの臨床的特徴についての見解は、定まっていないところがあると考えられる。また、AMA陽性から陰性化したPBC症例についても、その臨床的意義は明らかではない。昨年度、AMA陰性化・AMA陰性PBCに関する報告を行った⁹⁾が、その後、新たにAMA陰性が判明した症例もあり、今回、改めて当院のAMA陰性例・陰性化例・陽性例を抽出し、検討項目と方法を昨年度とは一部変更したうえで、これらの臨床的特徴について検討することとした。なお、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重要であることが明らかにされている¹⁰⁻¹³⁾ため、AMA陰性と陽性のPBCで抗体価に差異があるかどうか調査する目的で検討項目に含めた。

B．研究方法

当院で1990年8月から2015年12月までの期間に経過観察を行ってきたPBC症例のうち、データ不十分な症例・プレドニゾロン(PSL)先行投与例・肝炎ウイルス感染例・服薬コンプライアンス不良例を除外したうえで、AMA陽性から陰性化した例をA群(Group A)、AMA陰性例をB群(Group B)、AMA陽性例をC群(Group C)として、計40

例を対象とした。

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EIA法/ELISA法/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倍を陽性、M2(EIA法)は>20 U/mlを陽性、M2(ELISA法/CLEIA法)は7 unitを陽性とした。抗核抗体(antinuclear antibody: ANA)は40倍を陽性、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。

治療反応性については今回、次のように定義した。ALT res2 (ratio)=血清ALT値(治療開始約2年後)÷血清ALT値(治療開始時)、ALPとIgMについても同様とした。

<主要評価項目>治療開始時laboratory dataおよび治療反応性について、A群 vs C群、B群 vs C群、A・B群 vs C群で比較し評価すること。

<副次的評価項目>患者背景、症候、治療内容、自己抗体(とくに抗gp210抗体価)、合併症について、A群 vs C群、B群 vs C群、A・B群 vs C群で比較し評価すること。

抗gp210抗体については、このマーカーが経過中あるいは治療後も持続高値の症例は予後不良である、ということをつまえ、最終経過観察時すなわち治療後の抗体価に着目し、群間で差異があるか否か検討する。

<統計学的解析>連続変数の比較にはMann-Whitney検定を、カテゴリカル変数の

比較には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 (表1)}

症例数は、A群3例、B群5例、C群32例。性(女性/男性)は、A群3例/0例、B群4例/1例、C群29例/3例。治療開始時年齢中央値(interquartile range; IQR)は、A群70(3)歳、B群66(14)歳、C群61.5(9.75)歳で、A群 vs C群で有意差が認められた(P=0.021)。観察期間中央値(IQR)は、A群72(84)ヶ月、B群81(63)ヶ月、C群91(94.25)ヶ月であった。肝生検実施例数は、A群0例/3例、B群5例/5例、C群23例/32例。Scheuer's stage (I/II/III/IV)は、B群で(4/1/0/0)例、C群で(12/10/1/0)例であった。

{治療開始時症候 (表2)}

静脈瘤・掻痒感・黄疸・腹水・肝性脳症に関して、群間で有意差はみられなかった。

{治療開始時laboratory data (表3)}

血清Alb, ALT, ALP, -GT, IgM値に関して中央値(IQR)を比較した。血清IgM中央値(IQR)は、A群170(47)mg/dl、B群143(35)mg/dl、C群427(387)mg/dlで、A群 vs C群(P=0.042)、B群 vs C群(P=0.023)、A・B群 vs C群(P=0.004)となり、A群B群ともにC群よりも有意に低値であった。その他のdataについては、群間で有意差が認められなかった。

表1 .

	Group A	Group B	Group C	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
症例数	3	5	32			
性 (F/M)	3/0	4/1	29/3	P=1	P=0.456	P=1
治療開始時年齢(year) Median (IQR)	70 (3)	66 (14)	61.5 (9.75)	P=0.021	P=0.463	P=0.060
観察期間(month) Median (IQR)	72 (84)	81 (63)	91 (94.25)			
肝生検(実施数/症例数) Scheuer分類(/ / /)	0/3	5/5 (4/1/0/0)	23/32 (12/10/1/0)			

IQR : Interquartile range

表2 .

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
静脈痛	1 / 2 (50%)	0 / 5 (0%)	4 / 32 (12.5%)	P=0.276	P=1	P=1
掻痒感	0 / 3 (0%)	1 / 5 (20%)	11 / 32 (34.4%)	P=0.536	P=1	P=0.396
黄疸	0 / 3 (0%)	0 / 5 (0%)	1 / 32 (3.1%)	P=1	P=1	P=1
腹水	0 / 3 (0%)	0 / 5 (0%)	0 / 32 (0%)			
肝性脳症	0 / 3 (0%)	0 / 5 (0%)	0 / 32 (0%)			

IQR : interquartile range

表3 .

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
Alb (g/dl) Median(IQR)	4.1 (0.2)	4.3 (0.2)	4.3 (0.33)	P=0.058	P=0.576	P=0.130
ALT (IU/l) Median(IQR)	38 (11)	91 (103)	63.5 (65.75)	P=0.099	P=0.351	P=0.813
ALP (IU/l) Median(IQR)	480 (176.5)	563 (302)	500.5 (548)	P=0.346	P=0.564	P=0.919
-GT (IU/l) Median(IQR)	232 (208)	260 (77)	322 (394)	P=0.448	P=0.837	P=0.781
IgM (mg/dl) Median(IQR)	170 (47)	143 (35)	427 (387)	<i>P=0.042</i>	<i>P=0.023</i>	<i>P=0.004</i>

IQR : interquartile range

{ 治療内容 (表4) }

ウルソデオキシコール酸 (Ursodeoxycholic acid:UDCA) を600mg/日から900mg/日に増量または初めから900mg/日の症例、すなわち900mg/日の高用量投与を要した症例の割合に関して、群間で有意差はみられなかった。ベザフィブラート併用、PSL併用例についても各群で有意差はなかった。

{ 治療反応 (表5) }

ALT res2 (ratio) \ ALP res2 (ratio) \ IgM res2 (ratio) それぞれの中央値 (IQR) を、

群間で比較した。数値が小さいほど治療反応性が良好であったことになる。いずれも有意差は認められなかった。

{ 自己抗体 (表6) }

最終観察時の抗gp210抗体価中央値 (IQR) は、A群0.1 (0.25) unit、B群0.1 (0.2) unit、C群0.7 (9.825) unitであり、A・B群 vs C群ではA・B群が有意に低値であった。抗セントロメア抗体価と経過中のANA (陽性/陰性) については有意差が認められなかった。

表4 .

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
UDCA (mg/day) 600 900	2 / 3 (67%)	3 / 5 (60%)	8 / 32 (25%)	P=0.227	P=0.304	P=0.102
Bezafibrate併用	0 / 3 (0%)	2 / 5 (40%)	8 / 32 (25%)	P=1	P=0.597	P=1
PSL併用	0 / 3 (0%)	1 / 5 (20%)	0 / 32 (0%)		P=0.135	P=0.2

表5 .

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
ALT res 2 (ratio) Median(IQR)	0.7 (0.065)	0.33 (0.27)	0.44 (0.31)	P=0.081	P=0.395	P=0.726
ALP res 2 (ratio) Median(IQR)	1.19 (0.35)	0.56 (0.38)	0.66 (0.39)	P=0.075	P=0.733	P=0.203
IgM res 2 (ratio) Median(IQR)	0.94 (0.15)	0.9 (0.25)	0.52 (0.51)	P=0.120	P=0.161	P=0.052

IQR : interquartile range

表6 .

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
抗gp210抗体 at last (unit) Median(IQR)	0.1 (0.25)	0.1 (0.2)	0.7 (9.825)	P=0.223	P=0.084	P=0.044
抗セントロメア 抗体 (unit) Median(IQR)	10.4 (7.9)	11.2 (2.3)	8.85 (22.25)	P=0.906	P=0.657	P=0.685
抗核抗体 (+) during observation	3 / 3 (100%)	4 / 5 (80%)	31 / 32 (96.9%)	P=1	P=0.255	P=0.364

IQR : interquartile range

表7 .

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
Overlap (AIH)	1 / 3 (33.3%)	0 / 5 (0%)	1 / 32 (3.1%)	P=0.166	P=1	P=0.364
Collagen disease and/or Hypothyroidism	0 / 3 (0%)	2 / 5 (40%)	7 / 32 (21.9%)	P=1	P=0.577	P=1
HCC	1 / 3 (33.3%)	0 / 5 (0%)	0 / 32 (0%)	P=0.086		P=0.2
Cancer in other organs	0 / 3 (0%)	0 / 5 (0%)	5 / 32 (15.6%)	P=1	P=1	P=0.563

{ 合併症 (表7) }

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis: AIH) とのoverlap、膠原病、甲状腺機能低下症、肝細胞癌、他臓器癌について調査したが、各群で有意差はみられなかった。

D . 考察

本検討において、AMA陰性化群と陰性群では、AMA陽性群に比べて血清IgMが有意に低値であった。AMA陰性例は陽性例と差異があるとする文献⁵⁻⁷⁾では共通して、IgM値が有意に低値と記載されており、既報に合致する結果となった。

「PBCの診療ガイドライン,2012」¹⁾で推奨される治療反応性の定義は、血清ALT, ALP, IgM値が、治療開始後2年以内に正常化をgood、治療開始後2年経過時点で正常上限の1.5倍以下をfair、治療開始後2年経過時点で1.5倍以上をpoorと分類するものである。今回、より定量的な判断が行いやすいものを、という意図から、治療反応性を比率で表してみた。その有用性は明らかでないが、今後検討していく余地はあるかもしれない。

上述の治療反応性に関する検討で、群間に

有意差は認められなかったが、最終観察時すなわち治療後の抗gp210抗体価は、AMA陰性化群とAMA陰性群をあわせると、AMA陽性群に比較して有意に低値であった。この結果は、AMA陰性化群とAMA陰性群の治療経過や予後が比較的良いことを示唆している可能性がある。

ANAは3群ともほとんどの例において陽性であった。このことを考えに入れると、AMA陰性化群・AMA陰性群は、AIHとのoverlapやPBC以外の自己免疫性疾患を有する率が高いのではないかと予測したが、今回の結果からそのような傾向は明らかでなかった。

症例数の少ないことは本研究の問題点であり、今後、さらなる症例の蓄積と検討の積み重ねが必要となる。

E . 結論

当院で経過観察してきたAMA陰性化・AMA陰性PBC症例の臨床的特徴について検討した。AMA陰性化・AMA陰性PBC症例では、血清IgM値が、AMA陽性PBC症例に比べて有意に低値であった。

(文献)

- 1) 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.
- 2) Inverzinni P, et al : Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 25: 1090-1095, 1997.
- 3) Liu B, et al: Antimitochondrial antibody -negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 28: 233-239, 2008.
- 4) Muratori P, et al: ' True ' antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? *Clin Exp Immunol* 135: 154-158, 2004.
- 5) Jin Q, et al: Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody-positive versus antimitochondrial autoantibody - negative primary biliary cirrhosis. *HEPATOLOGY* 55: 1495-1506, 2012.
- 6) Sakauchi F, et al: Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J Epidemiol* 16: 30-34, 2006.
- 7) Michieletti P, et al: Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 35:260-265, 1994.
- 8) 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 .
- 9) 二上敏樹：当院で経過観察中の原発性胆

- 汁性肝硬変症例に関する検討～抗ミトコンドリア抗体陰性化例および陰性例に関して～ .平成26年度厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服政策研究事業)分担報告書 . 57-61, 2015.
- 10) 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
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.

F . 研究発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。