

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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の原発性胆汁性胆管炎症例に関する検討

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** 国立病院機構肝ネットワーク共同研究参加施設から登録された原発性胆汁性胆管炎症例のデータを調査し、抗ミトコンドリア抗体（AMA）陰性群27例・陽性群120例について、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ALT, ALP, IgM値で評価した治療反応性は、AMA陰性群が陽性群より良い傾向にあったが、有意差は認められなかった。治療開始時血清IgM値はAMA陰性群が有意に低値（ $P=0.001$ ）、抗gp210抗体価もAMA陰性群が有意に低値（ $P=0.029$ ）となった。

#### A．研究目的

原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis：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<sup>1)</sup>。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<sup>2-4)</sup>、差があるとするもの<sup>5-7)</sup>が存在する。一方、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<sup>8)</sup>。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。平成26年度<sup>9)</sup>につづいて27年度、当院におけるAMA陰性化・AMA陰性PBC症例の臨床的特徴について検討を行い、血清IgM中央値がAMA陽性PBCに比べて有意に低値であるとの報告を行った<sup>10)</sup>。

本年度は、国立病院機構肝ネットワーク共同研究に参加している多施設のデータを用いて、AMA陰性PBC症例の臨床的特徴に関する検討を行うこととした。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おり<sup>11-14)</sup>、AMA陰性と陽性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

国立病院機構肝ネットワーク共同研究参加32施設から2015年12月までに登録されたPBC症例のデータを調査した。データ不十分な症例・観察期間6ヶ月未満・PBCではないことが判明した症例・自己免疫性肝炎overlap例・肝炎ウイルス感染例・肝細胞癌合併例・他臓器癌合併死亡例・プレドニゾン（PSL）併用例・免疫抑制剤併用例・ウルソデオキシコール酸（Ursodeoxycholic acid:UDCA）投与量600mg/日未満例・無治療経過観察例・服薬コンプライアンス不良例は除外した。適格症例を、AMA陰性(非AMA

持続陽性)群とAMA持続陽性群に分類した(以下AMA陰性群・AMA陽性群と記載)。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抗体(以下M2)を示すものとした。AMA(間接蛍光抗体法)は20倍が陽性、M2(EIA法)は>20U/mlが陽性、M2(ELISA法/CLEIA法)は7unitが陽性である。抗核抗体(antinuclear antibody: ANA)は40倍が陽性、抗gp210抗体価は5unitが陽性、抗セントロメア抗体価は40unitが陽性である。

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<sup>1)</sup>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。なお、治療開始から最終観察時まで2年未満の症例にも、数値に応じてgood/fair/poorの評価を行った。

<主要評価項目>治療反応性(治療開始後2年経過時と治療開始後最終観察時)について、AMA陰性群とAMA陽性群で比較し評価すること。

<副次的評価項目>患者背景、症候、治療開始時laboratory data、自己抗体、自己免疫性疾患合併について、AMA陰性群とAMA陽性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

{ Characteristics (Table 1)}

症例数は、AMA陰性群27例、AMA陽性群120例。女性は、AMA陰性群25/27例(92.6%)、AMA陽性群106/120例(88.3%)。治療開始時年齢中央値(range)は、AMA陰性群59(35-78)歳、AMA陽性群58(33-87)歳。観察期間中央値(range)は、AMA陰性群63(6-276)ヶ月、AMA陽性群72.5(6-262)ヶ月。肝生検実施例数は、AMA陰性群24例、AMA陽性群87例。Scheuer's stage(I/II)は、AMA陰性群available data 22例中22例(100%)、AMA陽性群available data 86例中75例(87.2%)と前者が高率(有意差なし)。自己免疫性疾患合併は、AMA陰性群10例(37.0%)、AMA陽性群26例(21.7%)と前者が高率(有意差なし)。経過中ANA陽性は、AMA陰性群24例(88.9%)、AMA陽性群available data 118例中91例(77.1%)。Bezafibrate併用例は、AMA陰性群7例(25.9%)、AMA陽性群37例(30.8%)。症候に関しては、AMA陰性群available data vs AMA陽性群available dataの形式で以下に記載。静脈瘤1/23例(4.3%) vs 12/93例(12.9%)、搔痒感7/24(29.2%)例 vs 27/100例(27.0%)、黄疸0/24例(0.0%) vs 4/100例(4.0%)、腹水0/24例(0.0%) vs 4/100例(4.0%)、腹水0/24例(0.0%) vs 2/100例(2.0%)、脳症0/24例(0.0%) vs 4/98例(4.1%)。

[Table 1.] Characteristics

Variable	AMA(-) (n=27)		AMA(+) (n=120)		P Value
	Available Data	Results	Available Data	Results	
治療開始時年齢(year)	27	59 (35-78)	120	58 (33-87)	0.936
女性	27	25 (92.6)	120	106 (88.3)	0.737
観察期間 (month)	27	63 (6-276)	120	72.5 (6-262)	0.585
Scheuer分類 ( / )	22	22(100)	86	75 (87.2)	0.115
自己免疫性疾患合併	27	10 (37.0)	120	26 (21.7)	0.135
経過中ANA陽性	27	24 (88.9)	118	91 (77.1)	0.201
Bezafibrate併用	27	7 (25.9)	120	37 (30.8)	0.816
静脈瘤	23	1 (4.3)	93	12 (12.9)	0.460
振神薬	24	7 (29.2)	100	27 (27.0)	0.804
黄疸	24	0 (0.0)	100	4 (4.0)	1.000
腹水	24	0 (0.0)	100	2 (2.0)	1.000
腸症	24	0 (0.0)	98	4 (4.1)	0.584

Valuables are expressed as median (range) or number (% of available data)



Nishisaitama - chuo National Hospital

{ Characteristics ( Table 2 ) }

AMA陰性群 <available data> 中央値 ( range ) vs AMA陽性群<available data> 中央値 ( range ) の形式で以下に記載。T-Bil; <26例> 0.61 ( 0.1-1.24 ) mg/dl vs <111例> 0.7( 0.3-3.8 )mg/dl、Alb; <26例> 4.15( 3.6-5 ) g/dl vs <113例> 4.2( 2.4-5.1 )g/dl、ALT; <26例> 38( 9-151 )IU/l vs <117例> 47( 13-801 ) IU/l、ALP; <26例> 465 ( 196-1521 ) IU/l vs <116例> 483.5 ( 171-3128 ) IU/l、γ-GT; <22

例> 171.5 ( 13-1101 ) IU/l vs <101例> 233 ( 17-2030 )IU/l、IgM; <25例> 188( 43-889 ) mg/dl vs <108例> 328 ( 74-3289 ) mg/dl、抗gp210抗体<18例> 0.4 ( 0-4.1 ) unit vs <70例>1.45 ( 0-89.6 ) unit、抗セントロメア抗体; <27例> 11.2 ( 0.2-164.2 ) unit vs <118例> 9.65 ( 0-288.5 ) unit であった。IgMはAMA陰性群が有意に低値 ( P=0.001 )、抗gp210抗体もAMA陰性群が有意に低値 ( P=0.029 ) となった。

[Table 2.] Characteristics

Variable	AMA(-) (n=27)		AMA(+) (n=120)		P Value
	Available Data	Results	Available Data	Results	
T-Bil (mg/dl)	26	0.61 (0.2-1.24)	111	0.7 (0.3-3.8)	0.053
Alb (g/dl)	26	4.15 (3.6-5)	113	4.2 (2.4-5.1)	0.801
ALT (IU/l)	26	38 (9-151)	117	47 (13-801)	0.462
ALP (IU/l)	26	465 (196-1521)	116	483.5 (171-3128)	0.374
γ-GT (IU/l)	22	171.5 (13-1101)	101	233 (17-2030)	0.913
IgM (mg/dl)	25	188 (43-889)	108	328 (74-3289)	0.001
抗gp210抗体 (unit)	18	0.4 (0-4.1)	70	1.45 (0-89.6)	0.029
抗セントロメア抗体 (unit)	27	11.2 (0.2-164.2)	118	9.65 (0-288.5)	0.474

Valuables are expressed as median (range) or number (% of available data)



Nishisaitama - chuo National Hospital

{ Response to Treatment ( Table 3 ) }

Table 3には、治療開始後2年経過時反応性をresponse 2 years、治療開始後最終観察時反応性をresponse at lastと表記した。AMA陰性群 good例数/available data ( % ) vs AMA陽性群 good例数/available data ( % )

の形式で以下に記載。ALT response 2 years; 16/18例( 88.9% )vs 68/79例( 86.1% )、ALT response at last; 22/26例 ( 84.6% ) vs 102/116例( 87.9% )、ALP response 2 years; 13/18例( 72.2% )vs 50/79例( 63.3% )、ALP response at last; 22/26例( 84.6% )vs 83/116

例 ( 71.6% ) 〕 IgM response 2 years; 14/16 例 ( 87.5% ) vs 36/66例 ( 54.5% ) 〕 IgM response at last; 25/26例 ( 96.2% ) vs 65/94 例 ( 69.1% ) 〕 ALT・ALP・IgM response 2 years; 9/16例 ( 56.3% ) vs 27/66例 ( 40.9% ) 〕 ALT・ALP・IgM response at last; 18/26例 ( 69.2% ) vs 50/94例 ( 53.2% ) 〕 であつた。

IgM値については、response 2 yearsとat lastそれぞれP値0.021, 0.004となり、AMA陰性群のほうが有意に治療反応性良好とい

う結果であつた。治療反応性を血清ALT・ALP・IgM値で合わせて評価すると、AMA陰性群で反応性が良い傾向にあるものの、有意差はみられなかつた ( response 2 yearsと at lastそれぞれP値 0.400, 0.182 ) 〕

抗gp210抗体価 at last中央値( range )は、AMA陰性群 ( available data 23例 ) で0.3 ( 0-18 ) unit、AMA陽性群 ( available data 101例 ) では0.3 ( 0-124.2 ) unit、の結果であり両群に有意差はみられなかつた。

[Table 3.] Response to Treatment

Variable	AMA(-) (n=27)		AMA(+) (n=120)		P Value
	Available Data	Results	Available Data	Results	
ALT response 2 years: good	18	16 (88.9)	79	68 (86.1)	1.000
ALT response at last: good	26	22 (84.6)	116	102 (87.9)	0.744
ALP response 2 years: good	18	13 (72.2)	79	50 (63.3)	0.589
ALP response at last: good	26	22 (84.6)	116	83 (71.6)	0.220
IgM response 2 years: good	16	14 (87.5)	66	36 (54.5)	0.021
IgM response at last: good	26	25 (96.2)	94	65 (69.1)	0.004
ALT・ALP・IgM response 2 years: good	16	9 (56.3)	66	27 (40.9)	0.400
ALT・ALP・IgM response at last: good	26	18 (69.2)	94	50 (53.2)	0.182
抗gp210抗体 at last	23	0.3 (0-18)	101	0.3 (0-124.2)	0.292

Values are expressed as median (range) or number (% of available data)



## D . 考察

本研究においては、非AMA持続陽性例をAMA陰性群と定義し、AMA持続陽性例 ( AMA陽性群 ) と分けて検討した。非AMA持続陽性例には、AMA持続陰性例・AMA陽性→陰性化例・AMA陰性→陽性化例・AMA陽性→陰性→陽性化例が含まれている。このような症例のAMA titerは概して陽性時でもきわめて低値であることから、AMA陰性群として一括したうえで検討することが実際的であろうと判断した。

血清IgM低値は、平成27年度の当施設データによる報告内容<sup>10)</sup>に合致していた。AMA陰性群は、PBCにおける免疫反応がAMA陽性群に比べて弱いのであろうか。

昨年度の検討<sup>10)</sup>では、最終観察時の抗gp210抗体価は、AMA陰性化例/AMA陰性例がAMA陽性例に比較して有意に低値であつ

た。この結果から、AMA陰性群の治療経過や予後が良いのではないかとこの予測をもとに本年度の研究を行っている。

治療反応性を血清ALT・ALP・IgM値で合わせて評価すると、AMA陰性群でAMA陽性群より反応性が良い傾向にあるものの、有意差はみられなかつた。3項目それぞれの結果を見ると、IgM値はAMA陰性群のほうが有意に治療反応性良好、ALP値も有意差はないがAMA陰性群の治療反応が良い傾向である一方、ALTは両群でほぼ同等であつた。ALT値については脂肪肝などの要因に修飾されやすいのではないかと考えられ、このことが、3項目を合わせて治療反応性を評価した場合に有意差がみられなかつた一因かもしれない。

抗gp210抗体価に関して、今回は、最終観察時のみならず治療開始時についても検討

した。治療開始時の抗gp210抗体価は、AMA陰性群（中央値0.4 unit）が陽性群に比し有意に低値となった。最終観察時データは、昨年度と異なり有意差が認められなかったが、両群とも中央値は0.3 unitときわめて低値であった。AMA陰性群は低値のまま経過している可能性がある。AMA陰性群の治療経過が良好であると仮定すれば、開始時の抗gp210抗体価低値は治療経過の予測に有用かと思われる。

AMA陰性群27例のうちScheuer分類のavailable dataは22例であった。残り5例は、PBCの診断基準に当てはまらないかのようだが、そのうち3例が診断時AMA陽性例、2例が肝生検を施行しPBCと診断されるもScheuer分類不詳の症例であった。

## E . 結論

血清ALT, ALP, IgM値で評価した治療反応性は、AMA陰性群が陽性群より良い傾向にあったが、有意差は認められなかった。治療開始時血清IgM値はAMA陰性群が有意に低値、抗gp210抗体もAMA陰性群が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) 二上 敏樹：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 .平成27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 . 111-115, 2016.

11) 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

12) 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  
13) 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  
14) 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。