< 症例報告 >

7 年間経過観察中の抗ミトコンドリア抗体陰性
無症候性原発性胆汁性肝硬変の 1 例

橋本 善弘 竹内 靖雄 定本 貴明 杉本 元信

要 旨：62歳の男性，胆道系酵素上昇の原因精査目的にて入院。薬物，アルコール，肝炎ウイルス，肝外病変の関与はすべて否定された。IgM 上昇，抗ミトコンドリア抗体(AMA)陰性，抗平滑筋抗体(ASMA)陽性，肝生検にて軽度ながら慢性非化膿性破壊性胆管炎を示唆する所見を認め，無症候性原発性胆汁性肝硬変と診断された。ウルソデオキシコール酸(UDCA)内服継続にて検査所見は正常化し，ASMA は陰性化し，AMA は終始陰性のままだった。しかし，5 年後の肝生検で炎症像および線維化の軽減を認めるものの，胆管病変の持続を認めた。しかも，その後 2 年間に UDCA の減量，中止により検査所見が動揺，再開により改善を認めた。本例の 7 年余りの経過が興味深く，本症類縁疾患との異同を論じる上に示唆に富む症例と思われた。

索引用語： 原発性胆汁性肝硬変 抗ミトコンドリア抗体 抗平滑筋抗体 ウルソデオキシコール酸

はじめに

原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis, PBC)は中年以降の女性に好発し，慢性進行性に経過する原因不明の疾患で，抗ミトコンドリア抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)陽性，慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis, CNSDC)などの組織像が診断の助けとなる¹⁻³⁾。今回われわれは，高齢男性で AMA 陰性，抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)陰性，抗平滑筋抗体(anti-smooth muscle antibody, ASMA)陽性ながら組織像より PBC と診断，ウルソデオキシコール酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)による治療開始後，興味ある経過を示した無症候性 PBC の 1 例について報告する。

症 例

患者：62歳，男性。

主訴：特になし。

既往歴：1985年胃潰瘍，以後近医にてシメチジン処

方され内服を続けていた。輸血歴なし。

家族歴：特になし。

生活歴：飲酒歴は1989年頃まで日本酒換算 1 日 2～3 合/日，以後約 1 合/日。

現病歴：1991年 5 月近医にて胆道系酵素の上昇を指摘され紹介受診。腹痛や搔痒感などの自覚症状なく，腹部の診察および超音波検査にて異常所見を認めなかった。肝炎ウイルスマーカー陰性で，禁酒および内服薬(シメチジン)中止にもかかわらず ALP が 369 IU/l から 487 IU/l と上昇， γ -GTP は 184 IU/l，187 IU/l と不変だったため，8 月上旬精査を目的に第 1 回目入院となった。

第 1 回目入院時身体所見：身長 162 cm，体重 54 kg，体格中等度。栄養状態良好。体温 36.0°C，血圧 118—80 mmHg，脈拍 72/分・整。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。手掌紅斑・クモ状血管腫・黄色腫なし。心音純，呼吸音清。腹部平坦かつ軟，圧痛なし。肝脾触知せず，腹壁静脈怒張なし。下肢浮腫なし，神経学的

A case of anti-mitochondrial antibody negative asymptomatic primary biliary cirrhosis followed up for seven years

Yoshihiro HASHIMOTO, Yasuo TAKEUCHI, Takaharu SADAMOTO, Motonobu SUGIMOTO

Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

東邦大学医学部第 2 内科

< 受付日 1999 年 1 月 29 日 >

異常所見なし。

第1回目入院時検査所見：末梢血，凝固系には異常がみられず，生化学検査にてTTT，ZTTの高値，AST，ALTの軽度上昇，ALP， γ -GTP，LAPの中等度上昇を認め，免疫学検査ではIgG，IgMの上昇を認めたが，AMA，抗M2抗体およびANAは陰性で，唯一ASMAが陽性(160倍)だった(表1)。腹部超音波検査だけでなくエックス線CT検査でも肝および肝外に異常所見はみられず，内視鏡的逆行性胆膵管造影でも胆管，膵管に異常はみられなかった。そこで，確定診断を得るために腹腔鏡下肝生検を行った。

腹腔鏡所見：肝表面は平滑，辺縁の鈍化を認めるのみで，いわゆる赤色パッチ，淡い輪郭の白色紋理，なだらかな起伏などPBCに特徴的とされる所見⁴⁾はみられず，また溝状陥凹，赤色紋理など自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)に特徴的な所見⁵⁾もみられなかった。

肝組織所見(1)：一部の門脈域は著明に拡大し，リンパ濾胞を含み，胆管細胞の多層化がみられた(図1a)。また，線維化の著明な部ではP-P結合がみられ，その部では小葉間胆管の変性がみられた(図1b)。高倍率では，門脈域にリンパ球を主体とした軽度ないし中等度の細胞浸潤がみられ，小胆管の狭窄もみられた(図1c)。肝小葉内の炎症性変化はごく軽度だった。

臨床経過(1)：本例は無症状で，肝胆道系酵素およびIgG，IgMの上昇を認め，自己抗体はASMAのみ陽性だった。臨床像および肝表面像からPBC，AIHともに考え難かったが，肝組織像からはPBCが強く疑われた。

図1 第1回目肝生検組織像(1991年8月)

a : HE, $\times 30$ b : HE, $\times 75$ c : HE, $\times 150$

表1 第1回目入院時検査所見(1991年8月)

<Hematology>		<Biochemistry>		<Protein fraction>	
RBC	$446 \times 10^4 / \text{mm}^3$	TTT	16.6 SH-U	T-P	8.5 g/dl
Hb	13.9 g/dl	ZTT	23.0 K-U	Alb	45.9 %
Hct	40.9 %	T-Bil	0.8 mg/dl	γ -G1	32.9 %
WBC	$8300 / \text{mm}^3$	D-Bil	0.2 mg/dl	<ICG-R ₁₅ >	8 %
Plt	$26 \times 10^4 / \text{mm}^3$	AST	52 IU/l	<Immunology>	
<Coagulation>		ALT	47 IU/l	IgG	2803 mg/dl
PT	89 %	LDH	394 IU/l	IgA	221 mg/dl
HPT	100 %	ALP	453 IU/l	IgM	412 mg/dl
<Urine>		γ -GTP	152 IU/l	HBsAg	(-)
Sugar	(-)	LAP	139 IU/l	anti-HCV	(-)
Protein	(-)	ChE	303 IU/l	AMA	(-)
Urobilinogen	($\pm$)	TBA	6.5 μ M	anti-M2	(-)
Occult blood	(-)	TC	204 mg/dl	ANA	(-)
Sediment	n.p.	TG	268 mg/dl	ASMA	$\times 160$

このため8月下旬退院時UDCA600 mg/日内服を開始した。その後外来経過観察にて肝胆道系酵素の急速な低下、やや遅れてIgG, IgMの低下を認めた。ASMAも1年後の1992年9月には弱陽性となり、2年後の1994年9月には陰性化した。その後肝胆道系酵素およびIgG, IgMは正常範囲、ASMAは陰性を維持した。AMAは一貫して陰性だった。UDCA開始から約5年後、治癒も考えられたため、1996年6月上旬肝組織像評価を目的に第2回目入院となった(図2)。

第2回目入院時身体所見：第1回目とほぼ同様で、目立った異常はなかった。

第2回目入院時検査所見：末梢血、凝固系は第1回目と同様に異常がみられなかった。生化学検査では第1回目と比較してTTT, ZTT, AST, ALT, ALP, γ -GTP, LAPいずれも正常値まで改善を認めた。免疫学検査ではIgG, IgMが正常化しており、自己抗体は検索したAMA, 抗M2抗体, ANA, ASMA, 抗セントロメア抗体, 抗核膜抗体(anti-nuclear envelope antibody, anti-NE), 抗肝腎ミクロゾーム1抗体(anti-liver kidney 1 antibody, anti-LKM1)すべて陰性だった(表2)。第2回目の肝生検は超音波ガイド下に行った。

肝組織所見(2)：門脈域の拡大、線維化、細胞浸潤は第1回目と比べ軽減していた。しかし、門脈域に細胆

管ないし小葉間胆管の増生(図3a), 小胆管の欠落(図3b)がみられ、マクロファージの反応もみられた。

抗M2抗体(Western blot法)：第2回目入院時の患者血清について抗M2抗体をWestern blot法によって検索したところ、IgG, IgA, IgMの3クラスすべてにおいて、74kD, 52kD, 50kD, 48kDの4種の蛋白のいずれのバンドも検出されなかった。

臨床経過(2)：第2回目の肝生検にて肝組織像の改善は認められたものの、なお胆管病変の持続が認められ、無症候性PBCは確実と考えられた。ただし、生化学検査のみでなく免疫学的にも検査成績が正常化しているため、本人の了承を得て同年10月よりUDCAを600 mg/日から300 mg/日に減量した。減量2カ月後よりASTがやや上昇したが、その後自然に低下、胆道系酵素は減量後むしろ低下した。このため1997年6月よりさらにUDCAを150 mg/日に減量した。3カ月後の検査では肝胆道系酵素およびIgG, IgMは正常範囲、抗平滑筋抗体は陰性のままだった。ここで本人の希望があり、同年10月よりUDCAを休薬した。しかし、UDCA内服中に比べ休薬5カ月後1998年3月の検査で、ASTが18 IU/lから30 IU/lに、ALPが94 IU/lから158 IU/lに、 γ -GTPが24 IU/lから84 IU/lに、IgGが1482 mg/dlから1908 mg/dlに、IgMが74 mg/dlから198 mg/dl

図2 臨床経過

表2 第1回目および第2回目入院時の主要検査所見の比較

	1st admission (Aug 91)	2nd admission (Jun 96)
IgG (mg/dl)	2803	1701
IgA (mg/dl)	221	249
IgM (mg/dl)	412	74
HBsAg	(-)	(-)
anti-HCV	(-)	(-)
AMA	(-)	(-)
anti-M2	(-)	(-)
ANA	(-)	(-)
ASMA	×160	(-)
anti-centromere	n.e.	(-)
anti-NE	n.e.	(-)
anti-LKM1	n.e.	(-)

n.e. : not examined

図3 第2回目肝生検組織像(1996年6月)

a : HE, ×150 b : HE, ×120

に、いずれも上昇を認めた。同年4月より UDCA 300 mg/日を再開したところ、検査成績はすべて改善傾向を示した(図2)。目下 UDCA 300 mg/日を維持量として継続中である。

考 察

本例は、1992年厚生省「難治性の肝炎」調査研究班

のPBC診断基準⁶⁾により、AMAおよび抗pyruvate dehydrogenase(PDH)抗体が陰性であるものの、組織学的に軽度ながらCNSDCを示唆する所見を認め、検査所見がPBCに矛盾しないため、無症候性PBCと診断できる。しかし、男性、高齢者、自己抗体はASMAのみ陽性と、種々の点で非定型な症例である。

当初から薬物、飲酒、肝炎ウイルス、肝外病変の関与はいずれも否定的で、実際は診断に苦慮し、1991年8月第1回目の肝生検にてPBC疑診のもとにUDCAによる治療を開始した。検査所見が正常化し、無症状のまま長期間経過したため、臨床的に治癒も考えられた。しかし、1996年6月第2回目の肝生検にてなお胆管病変の持続を認めた。本例ではこの組織像を重視し、PBCと確定診断した経緯がある。また、その後UDCAの減量、休薬により検査成績の動揺を認めた。PBCだからこそ検査所見が正常化しても病態は治癒せず、再燃しやすいことが肯ける。

PBC患者の性差は約8:1と圧倒的に女性優位で、また発症年齢は40歳代に多く、60歳以上の高齢者無症候性PBCは0.5%と極めて少ないとされる⁷⁾。本例は男性で、62歳時に顕れた生化学検査の異常が診断の契機となった。その意味でもまれな症例である。

PBCでは通常の間接蛍光抗体法によりAMAを測定すると、陰性例が10%近く存在することが知られてきた。しかし、近年AMAの対応抗原が明らかにされ、その精製抗原を用いて高感度のEIAやimmuno-blotを行うと、多くの例が陽性を示すことが分かってきた⁸⁾。AMA陽性PBC例とAMA陰性PBC例の比較では、

検査成績、肝組織像、生命予後に差がないと報告されている^{8,9)}。

AMAの対応抗原にはM1からM9までのミトコンドリア蛋白が確認され、その中でM2が最もPBCに特異的とされている¹⁰⁻¹²⁾。M2は分子量74kDのpyruvate dehydrogenase complex (PDHC)-E2, 52kDのPDHC-E2 protein X, 50kDのbranched chain 2-oxo acid dehydrogenase complex (BCOADHC)-E2, 48kDのoxo-glutarate dehydrogenase complex (OGDHC)-E2という4種の蛋白からなるが、PDHC-E2抗体が最も高頻度に検出される。現在わが国で抗M2抗体としてEIAで測定されているのは、IgGクラスの抗PDH抗体である。しかし、immuno-blotでもまれにPDH-E2抗体が検出されない例がある。最近、Miyakawaら¹³⁾は21例のPBC患者血清を経時的にimmuno-blotで検討し、当初PDH-E2抗体は15例に、BCOADHC-E2抗体は19例に検出され、経過中前者は出沒したが、後者は持続陽性を示したと報告している。

本例では全経過を通じ、蛍光抗体法によるAMAだけでなく、抗M2抗体(EIAによるIgGクラス抗PDH抗体)も陰性だった。そこで、第2回目入院時の患者血清について抗M2抗体をWestern blot法によって検索したが、IgG, IgA, IgMの3クラスすべてにおいて、74kD, 52kD, 50kD, 48kDの4種の蛋白のいずれの抗体も検出されなかった。この時期には初診時陽性だったASMAが陰性化しているため、UDCA開始前の初診時血清についてimmuno-blotを行うべきだった。しかし、もはや保存血清がなく実施できないため、現在までAMA陰性と言わざるを得ない。今後病態の変化に応じて再検査するか、M2以外のM4あるいはM8などについて検索する必要がある。

本例で当初陽性だったASMAは比較的特異性の低い自己抗体である。AIHでASMAのみ陽性を示す一病型がIV型と分類されているが¹⁴⁾、本例ではAIHは否定的である。PBCでASMA陽性を示す例は、文献的にはAMA陽性PBCの9%、AMA陰性PBCの37%とされ、後者で有意に高率だった⁹⁾。本例のようにAMA陰性でもPBCを疑う例では、ASMAを検査することは重要である。なお、筆者らは50歳男性、immuno-blotでもAMA陰性のPBC例でanti-NEが検出された症例を報告し¹⁵⁾、本抗体の有用性を指摘した。その症例もASMA陽性だった。ただし、本例の第2回目入院時の検査でanti-NEは陰性だった。これら各種自己抗体の発現意義については、今後さらに検討されなければな

らない。

一方、PBCに類似した組織像を呈し、AMA陰性、ANA陽性で、副腎皮質ホルモンが有効となる病態がimmunocholangitis(1987年、Brunnerら)¹⁶⁾またはautoimmune cholangiopathy(1993年、Ben-Ariら)¹⁷⁾として提唱された。本例はAMAとANAがともに陰性で、副腎皮質ホルモンを使用するまでもなくUDCAで軽快したため、これらの可能性は否定的である。しかしその後、AMA陰性、ANAまたはASMA陽性で、必ずしも副腎皮質ホルモンが有効とは限らない病態をautoimmune cholangitis(1995年、Goodmanら)¹⁸⁾とする考えが現れ、混沌としてきた。本例はこれに該当すると思われるが、これは独立疾患であるよりもPBCの亜型、またはPBC初期像の可能性が高い。また、典型的PBCの経過中にAMAが消失、ANAが出現し、AIHに移行した症例も報告されている¹⁹⁾。したがって、これらは互いに移行し得る病態と考えることができる。その意味では、本例も今後の経過観察が重要である。

早期PBCの治療にはUDCAが有効で、検査所見を改善させるだけでなく、欧米では肝移植までの期間を延長させるとの成績が得られている^{20,21)}。本例はUDCA開始後速やかに検査所見の正常化を認め、5年後の肝生検にて組織学的にも若干の改善を認め、UDCAの有効性が確認された。しかし、前述のようにUDCAの減量、休薬により検査成績の悪化を認め、再開後に改善を認めた。本例のような初期PBCには、UDCAによる継続治療が必要と考えられるが、維持量は病期、個体差を考慮して至適用量を定めることが重要と思われる。

結 語

高齢男性で、AMA陰性、ASMA陽性の非定型的無症候性PBCの1例を経験した。UDCA開始後検査所見が正常化し、ASMAも陰性化したが、5年後肝生検で病変は持続しており、その後UDCAの減量、中止により検査所見の動揺を認め、示唆に富む症例と思われ報告した。

稿を終えるにあたり、本例の肝組織像について御教示頂きました食品農医薬品安全センター・榎本眞先生、金沢大学第2病理・中沼安二先生に深謝いたします。また、本例の抗M2抗体をWestern blot法にて測定して頂きました帝京大学第4内科・宮川浩先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Schaffner F: Primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol 4: 351-366, 1975

- 2) Kaplan MM : Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 316 : 521—528, 1987
 - 3) Gershwin ME, Mackay IR : Primary biliary cirrhosis : Paradigm or paradox for autoimmunity. *Gastroenterology* 100 : 822—833, 1991
 - 4) 南 雄三, 島田宜浩 : 原発性胆汁性肝硬変症の腹腔鏡所見—その診断と病期ならびに予後の判定における意義. *肝胆膵* 19 : 1091—1096, 1989
 - 5) 浮田 実, 伊藤俊雄, 山本和秀, 他 : 腹腔鏡的にみた自己免疫性肝炎から肝硬変への進展. *消化器内視鏡* 2 : 889—897, 1990
 - 6) 厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 : 原発性胆汁性肝硬変(PBC)診断基準. *肝臓* 33 : 657, 1992
 - 7) 城井 啓, 吉川正英, 木下國浩, 他 : 原発性胆汁性肝硬変の父子例. *肝臓* 39 : 335—339, 1998
 - 8) Kitami N, Komada T, Ishii H, et al : Immunological study of anti-M2 in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis. *Int Med* 34 : 496—501, 1995
 - 9) Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al : Comparison of clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 25 : 1090—1095, 1997
 - 10) Coppel RL, McNeilage LJ, Surh CD, et al : Primary structure of the human M2 mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis : Dihydrolipoamide acetyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 7317—7321, 1988
 - 11) Fussey SPM, Guest JR, James OFW, et al : Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 8654—8658, 1988
 - 12) Surh CD, Danner DJ, Ahmed A, et al : Reactivity of primary biliary cirrhosis sera with a human fetal liver cDNA line of branched chain alpha-keto acid dehydrogenase dihydrolipoamide acetyltransferase. *Hepatology* 9 : 63—68, 1989
 - 13) Miyakawa H, Kawaguchi N, Abe K, et al : Serial changes of serum anti-M2 proteins in patients with primary biliary cirrhosis : A follow-up study by immunoblotting. *Hepatology Res* 13 : 143—152, 1999
 - 14) Manns MP, Kruger M : Immunogenetics of chronic liver diseases. *Gastroenterology* 106 : 1676—1697, 1994
 - 15) 杉本元信, 吉田貞子, 高良哲朗, 他 : 抗核膜抗体陽性を示した原発性胆汁性肝硬変の1例. *肝臓* 35 : 822—827, 1994
 - 16) Blunner G, Klinge O : A cholangitis with antinuclear antibodies (immunocholangitis) resembling chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Dtsch Med Wochenschr* 112 : 1454—1458, 1987
 - 17) Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S : Autoimmune cholangiopathy : Part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 18 : 10—15, 1993
 - 18) Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, et al : Autoimmune cholangitis : A variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci* 40 : 1232—1242, 1995
 - 19) Colombato LA, Alvarez F, Côté J, et al : Autoimmune cholangiopathy : The result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? *Gastroenterology* 107 : 1839—1843, 1994
 - 20) Poupon RE, Poupon R, Balkau B : Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 330 : 1342—1347, 1994
 - 21) Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al : Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 106 : 1284—1290, 1994
-