無症候性原発性胆汁性肝硬変症の自然系とウルソデオキシコール酸療法に関する臨床病理学的検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7058

＜原　著＞

無症候性原発性胆汁性肝硬変症の自然経過とウルソデオキシコール酸療法に関する臨床病理学的検討

荻野　英朗　　鵜浦　雅志　　水野　恭嗣　　河合　博志
松下　栄紀　　卜部　　健　　金子　周一　　稲垣　　豊
小林　健一*　　中沼　安二**　　服部　　信***

要　旨：無症候性原発性胆汁性肝硬変(a-PBC)31例を対象として，その自然経過と ursodeoxycholic acid（UDCA）投与後の経過について，項目別にスコア化した組織変化を含め臨床病理学的に検討した．3～94カ月（平均32カ月）の自然経過では血液生化学的に有意な変動はみられず，症候性への移行を31例中4例（12.9%）に認め，うち1例では診断後94カ月後に肝不全にて死亡した．一方，UDCA（600mg/日）を投与した16例では，3カ月後より肝胆道系酵素，IgM 値の有意な減少が認められた．組織所見については，UDCA 非投与期では胆管炎のスコアのみが低下したが，UDCA 投与期では胆汁うっ滞，胆管炎，線維化，グ鞘炎の各スコアにいずれも有意の改善が認められた．以上より，一部の a-PBC は緩徐ながら進行性で，s-PBC への移行が認められた．一方，UDCA 療法は血液生化学的，組織学的に有意の改善をもたらしたことから，a-PBC に対する有効な治療法である可能性が示唆された．

索引用語：無症候性原発性胆汁性肝硬変　自然経過　ウルソデオキシコール酸　肝組織所見のスコア化

緒　言

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis，以下 PBC）は，原因不明の長期にわたる胆汁うっ滞により肝硬変にいたる疾患である．その経過と予後に関してこれまで数多くの報告[1,2]がなされており，最近では肝移植の適応とその時期の決定の観点から予後判定のモデル（Mayo model）も提唱されている[3]．しかし，その対象症例のほとんどは症候性原発性胆汁性肝硬変（symptomatic PBC，以下 s-PBC）であり，無症候性原発性胆汁性肝硬変（asymptomatic PBC，以下 a-PBC）の自然経過と長期予後については未だ不明な点も多い．一方，PBC の治療に関しては，現在までにさまざまな治療法が試みられたが，PBC の進展を防止する治療法は未だ確立されていない[4,5]．1987年，Poupon ら[6]は PBC に対するウルソデオキシコール酸（以下 UDCA）投与が肝機能検査成績の改善をもたらすことを報告したが，UDCA 投与による組織学的変化に関しては少数例の検討[7~10]が見られるのみで，自然経過との比較はなされていない．さらにこれまで UDCA が投与された症例の多くは s-PBC であり，a-PBC に対する UDCA 投与の意義は不明である．

今回著者らは，a-PBC の自然経過と UDCA 投与の意義を明らかにするため，UDCA 非投与例ならびに UDCA 投与例の投与前における血液生化学的ならびに組織学的変化，さらに UDCA 投与例では投与後の変化について臨床病理学的検討を行ったので報告する．

対象と方法

過去9年間（1981年～1989年）に金沢大学第1内科および関連病院に入院し，厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班による原発性胆汁性肝硬変診断基準に基いて診断された PBC 症例のうち，黄疸や皮膚掻痒感などの臨床症状を有しない a-PBC 患者31例（男性5例，女性26例，平均年齢57.6±12.1歳）を対象とした．組織学的には Scheuer 分類[11]で，Stage I：16例，Stage II：11例，Stage III：3例，Stage IV：0例，肝生検

* 金沢大学医学部第1内科
** 同　第2病理
*** 東京都立駒込病院

＜受付日1990年2月20日＞

Table 1 Scoring of histopathological findings of liver specimens[12].

	Score
1. lymphocytic piecemeal necrosis	0-5
2. cholestasis	0-10
3. disappearance of bile duct	0-5
4. bile duct inflammation	0-5
5. fibrosis	0-5
6. portal inflammation	0-5

未施行：1例であった．このうちUDCA 600mg/日を経口投与した16例をUDCA投与群，UDCAを投与しなかった15例をUDCA非投与群とし，UDCA非投与期（UDCA非投与群の全観察期間ならびに投与群では投与前期間）とUDCA投与期に分けて検討した．UDCA非投与期に他の治療を受けた症例は9例で，その内訳はD-penicillamine 5例，cholchicine 1例，prednisolone 3例であった．

UDCA非投与期において，診断後3ないし94カ月（平均32カ月）にわたり，またUDCA投与期において3ないし17カ月（平均8.8カ月）にわたって経過観察を行い，臨床症状，ALP，γ-GTP，GPT，IgM，AMA値の推移を検討した．

肝の病理組織学的検討は，UDCA非投与期においては6例で10ないし85カ月（平均39.8カ月）の間隔で肝生検を再度施行し，診断時の肝組織所見と比較検討した．また，この6例中2例と別の4例の計6例についてUDCA投与1ないし12カ月（平均6.7カ月）後の組織学的変化をUDCA投与前と比較検討した．組織学的評価はScheuerのstage分類を行うとともに，下記項目別にその重症度をスコア化して解析することで組織学的変化を半定量的に検討した．すなわち，1）肝炎像（ピースミール壊死），2）胆汁うっ滞像，3）胆管消失，4）胆管炎，5）線維化，6）グ鞘炎の6項目についてスコア化を行い，各項目について比較検討を行った（Table 1）[12]．統計学的数値はmean±SDで表し，有意差検定はpaired t testにより行った．

成　績

1）UDCA非投与期における臨床病理学的変化

31例中4例（12.9%）で診断後6ないし36カ月（平均19.5カ月）後より皮膚掻痒感が出現した．うち1例（診断時stage II）では診断後48カ月で総ビリルビン値が3.0mg/dlを越え，診断後94カ月で肝不全のため死亡した．

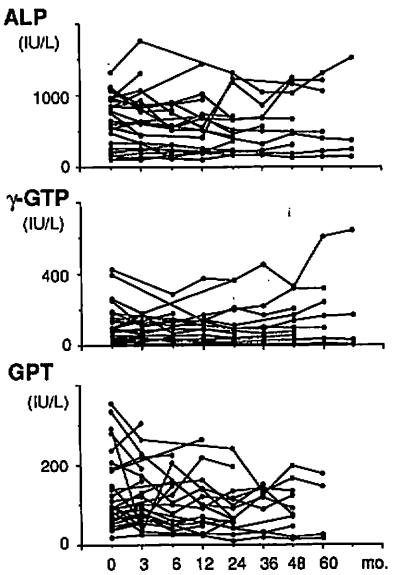

Fig. 1 Serial changes of serum ALP, γ-GTP and GPT levels during no treatment period.

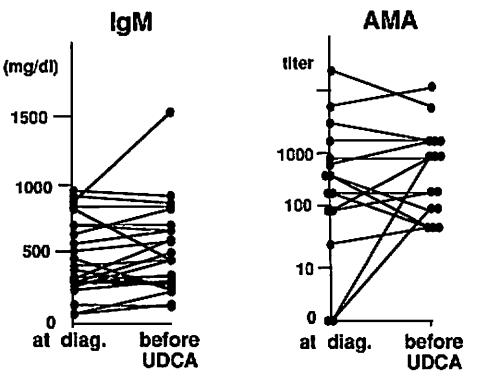

Fig. 2 Comparison of serum IgM levels and AMA titers at diagnosis and just before UDCA treatment.
In patients without UDCA treatment, the last IgM levels and AMA titers during follow-up periods were expressed as "before UDCA".
AMA: antimitochondrial antibody, UDCA: ursodeoxycholic acid

UDCA非投与群ならびにUDCA投与群における投与前のALP，γ-GTP，GPT値の変化をFig. 1に示す．いずれにも有意な変動はみられず，またIgM，AMA値にも有意な変動を認めなかった（Fig. 2）．UDCA以外の各種治療が試みられた9例においてもこれらの検査成績の変動に一定の傾向はみられなかった．組織学

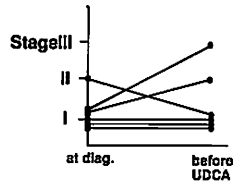

Fig. 3 Comparison of histopathological stages (Scheuer) at diagnosis and just before UDCA treatment.
In patients without UDCA treatment, stages in the second biopsy were expressed as "before UDCA".

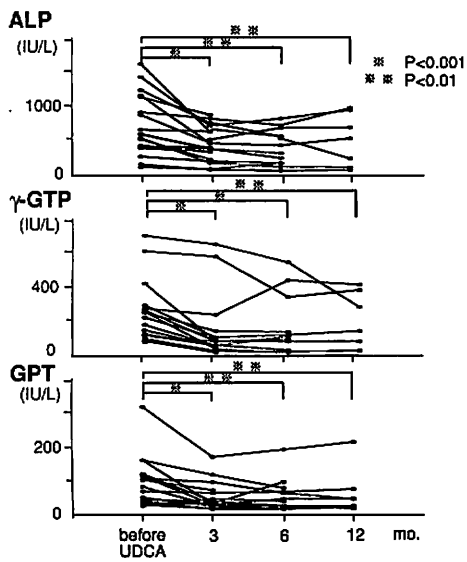

Fig. 4 Serial changes of serum ALP, γ-GTP and GPT levels after UDCA treatment.

的には，6例中1例ではStage IIからStage Iへ改善していたが，別の1例ではStage IからStage IIへ，更に別の1例でStage IからStage IIIへの進行を認め，他の3例のstageは不変であった（Fig. 3）.

2）UDCA投与期の臨床病理学的変化

UDCA投与を行ったa-PBC 16例では，投与中に皮膚掻痒感や黄疸の出現は認めなかった.

肝機能検査値の推移についてはFig. 4の如く，ALP値はUDCA投与直前では719.1±453.9IU/*l*であったが3カ月後450.2±246.9IU/*l*に低下しその差は有意であった($p<0.001$)．また6カ月後，1年後はそれぞれ453.2±263.0IU/*l*，582.8±372.3IU/*l*と前値に比べ有意な低下を持続した($p<0.01$)．γ-GTP値についてもUDCA投与直前265.4±187.8IU/*l*，3カ月後147.5±178.9IU/*l*，6カ月後166.2±169.8IU/*l*，1年後201.4±156.9IU/*l*，またGPT値についてもUDCA投与直前81.6±72.6IU/*l*，3カ月後44.9±39.8IU/*l*，6カ月後48.5±47.0IU/*l*，1年後54.4±30.5IU/*l*と，いずれもUDCA投与3カ月後より有意に低下し，その後も低値を持続した（$p<0.01$）．また，IgM値もUDCA投与直前523.7±305.0mg/d*l*に対して投与後は315.7±378.4mg/d*l*と低下しその差は有意であった($p<0.05$)．AMA値の変動には一定の傾向はみられなかった(Fig. 5)．組織学的には，UDCA投与後に再度肝生検を施行し得た6例中3例でStage IIIからStage IIへ，1例でStage IIからStage Iへの改善がみられ，他の2例は不変であった(Fig. 6)．診断時，UDCA投与前，投与後の3回にわたって肝生検を施行し得た2例におけるstageの変化は，I→III→II，およびI→II→Iであり，いずれも非投与期ではstageの進展を，投与期ではstageの改善を認めた.

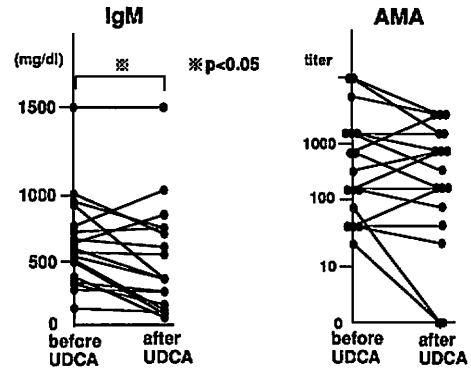

Fig. 5 Comparison of serum IgM levels and AMA titers before and after UDCA treatment.

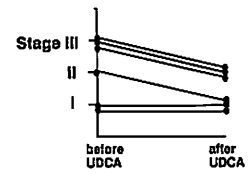

Fig. 6 Comparison of histopathological stages (Scheuer) before and after UDCA treatment.

3）肝組織所見のスコア化による検討

UDCA非投与期においては，胆管炎のスコアのみに有意な改善を認めたが，他の5項目については有意な変動はみられなかった．一方，UDCA投与後には胆管炎に加えて胆汁うっ滞像，線維化，グ鞘炎の各スコアはいずれも改善し，その差は有意であった($p<0.01$).

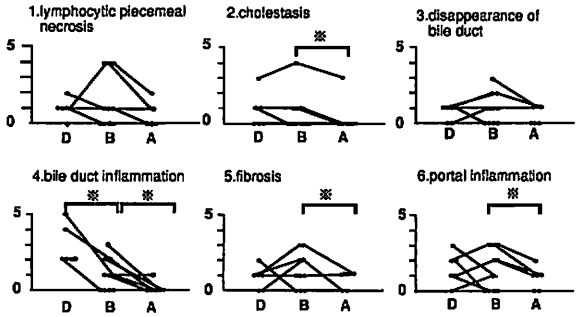

Fig. 7 Serial changes of histopathological scores of liver specimens during no treatment period and after UDCA treatment.
In patients without UDCA treatment, scores in the second biopsy were expressed as "B".
D: at diagnosis, B: just before UDCA treatment, A: after UDCA treatment

肝炎像と胆管消失については，UDCA 投与後に増悪をきたした症例はなく改善の傾向がみられた（Fig. 7）

考　察

PBC の生命予後に関しては，従来 PBC が比較的稀な疾患と考えられていた時代には黄疸が顕性化した後初めて PBC と診断されることが多く，診断後約5年の経過で死の転帰をたどると考えられていた[13]．実際，Shapiro ら[14]によれば，6カ月間継続して総ビリルビン値が2mg/dl 以上の場合には平均生存期間は4年1カ月とされ，井上ら[15]による全国集計でも発黄後の平均生存期間は約40カ月と報告されている．著者らの施設では，症候性 PBC 15例のうち死亡例11例の平均生存期間は診断後28±16カ月であった[5]．

一方，近年 PBC に対する知識の普及と AMA 測定の一般化により，無症候性の時期に PBC と診断される症例が増加し，診断から死亡までの全経過は延長されつつある．a-PBC の予後については，これまでに Roll ら[16]，Beswick ら[17]，あるいは Sasaki ら[18]の報告があり，生命予後は比較的良好で健常人とほぼ同様の生命予後を保つと考えられている．しかし，a-PBC 症例の中には症候性へ移行する症例が存在し，a-PBC がいかなる自然経過をたどるか，組織学的にいかなる変化を示すかなど未だに不明な点は多い．

今回の検討では，3ないし94カ月（平均32カ月）の経過観察中には血液生化学的に有意の変化は認めなかった．一方，この間31例中4例（12.9%）では6ないし36カ月後に皮膚掻痒感が出現し，うち1例では94カ月で肝不全のため死亡した．Beswick ら[17]は，11.4年間の経過観察で36症例中15例（41.6%）が症候性に移行し，うち6例（16.7%）が肝不全のため死亡したと報告している．著者らの症例についてもさらに長期にわたる経過観察が必要と考えられる．

また，今回 a-PBC 症例の肝組織学的変化についても検討を行った．平均39.8カ月の間隔で再度肝生検を施行した6例中2例では Scheuer 分類上 stage の進行をみたが，他の1例では改善を認めた．肝組織所見を項目別にスコア化して検討すると，胆管炎のスコアのみが有意な改善を示した．しかし，Scheuer 分類の stage が進むに従い慢性非化膿性破壊性胆管炎の所見が消失することが指摘されており[19]，胆管炎のスコアの改善は必ずしも病理組織学的 stage の改善を示すものではないと考えられる．

一方，PBC に対する治療としては，現在までに D-penicillamine, cholchicine, azathioprine, prednisolone[4]，血漿交換療法[5]，肝移植などが行われているが PBC の進展を防止する治療法は未だ確立されていない．1987年 Poupon ら[6]は PBC 症例15例に800ないし1200mg/日の UDCA を経口投与し2年間の経過観察を行い，総ビリルビン，ALP，γ-GTP，トランスアミナーゼ値の有意な低下と掻痒感を訴える症例の減少を報告した．本邦では，和田ら[7]が PBC 7例に UDCA 600mg/日を8週間投与し，自覚症状の改善を40%の症例で認め，ALP，γ-GTP，GPT 値の有意な改善がみられたと報告している．また，久邇ら[8]は，a-PBC 2例および s-PBC 3例に UDCA を600ないし1200mg/日投与し，end stage と思われる1例を除く全例で投与8週目より ALP，γ-GTP，GOT の改善を認め，この効果が1年以上持続しているとともに，IgM に関しては3例で改善を，AMA 値は1例でのみ改善傾向がみられたと報告している．

さらに，肝の組織学的変化については，和田ら[7]は，UDCA 投与後に肝生検を施行した5例の検討で stage の変化を認めた症例はないものの2例で胆管周囲の細胞浸潤の著明な改善がみられたと報告している．一方で，久邇ら[8]は UDCA 投与前と投与1年後の比較では4例中3例はほとんど変化なく，1例ではむしろ軽度の進行を認めたと報告している．Leuschner ら[10]は stage I ないしIIIの PBC 症例20例に対して二重盲検法による UDCA 投与を行い，対象群10例中4例に組織所見の増悪を，1例に改善を認めたのに比して，UDCA 投与群10例中6例で改善を，2例で増悪を認めたと報告している．以上のように，UDCA 投与による

肝の組織学的変化については未だ一定の見解がなく，しかも少数例についての解析のみで，自然経過との比較もなされていない．また，これまでの検討は多くはs-PBCを対象としており，a-PBC症例にUDCAを投与する意義についても不明であった．

今回の検討では，UDCA 600mg/日を平均6.7カ月投与した6例中3例でstage IIIからstage IIへ，1例でstage IIからstage Iへの改善がみられた．さらに，今回肝組織の変化を詳細に検討するため肝組織所見の項目別スコア化を試み，これにより組織所見を半定量的に分析することが可能であった．UDCA投与により胆汁うっ滞像，胆管炎，線維化，グ鞘炎の各スコアに有意な改善を認め，UDCAの作用機序としては胆汁うっ滞の改善からグ鞘炎，胆管炎の軽減ひいては線維化の改善にいたる過程が想定された．

しかしながら，PBCはsegmentalな組織病変であることから，肝生検上のsampling errorの可能性はPBCの組織病変を論ずる上で極めて大きな問題である[20]．この問題をできるだけ小さくするためには，今回行ったようなUDCA非投与期との比較や，非投与群を設定した盲検法をより多数例で行うことが重要と思われる．

今後さらに，a-PBC症例に対するUDCA投与がその長期予後にいかなる変化を与えるか，すなわちs-PBCへの移行や食道静脈瘤等の合併症出現の頻度やそれまでの期間に変化をもたらすかについて，長期にわたる経過観察が必要と思われる．

結　語

a-PBCの自然経過を明らかにするために3～94カ月（平均32カ月）にわたる血液生化学的，ならびに病理組織学的観察を行うとともに，これらの症例に対するUDCA投与が自然経過に比していかなる改善効果をもたらすか臨床病理学的検討を行った．一部のa-PBCは緩徐ながら進行性で，s-PBCへの移行が認められた．一方，UDCA療法は血液生化学的，組織学的に有意の改善をもたらし，a-PBCに対して有効な治療法である可能性が示唆された．

謝辞　本研究にご協力頂いた黒部市民病院牧野　博先生，森岡　健先生，富山労災病院野田八嗣先生，上市厚生病院池田　正先生，富山市民病院樋上義伸先生，厚生連高岡病院木谷　恒先生，砺波総合病院杉本立甫先生，金井正信先生，羽咋市民病院早川康浩先生，河北中央病院下田　敦先生，福井県済生会病院田中延善先生，福岡賢一先生，市立敦賀病院熊谷幹男先生，加登病院加登康洋先生に深謝いたします．また，本研究の一部は厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班の援助によった．

なお本論文の要旨は，第31回日本消化器病学会大会（1989年10月，旭川）において発表した．

文　献

1) Christensen E, Crowe J, Doniach D, et al: Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. Gastroenterology 78: 236—246, 1980
2) 佐々木博，井上恭一，樋口清博，他：原発性胆汁性肝硬変の全国統計．肝胆膵　4：171—178，1982
3) Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al: Prognosis in primary biliary cirrhosis: Model for decision making. Hepatology 10: 1—7, 1989
4) Mitchinson HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, et al: A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss, Hepatology 10: 420—429, 1989
5) 水野恭嗣，鵜浦雅志，早川康浩，他：原発性胆汁性肝硬変における臨床病理学的予後決定因子および血漿交換療法の臨床的有用性に関する検討．肝臓　30：450—458，1989
6) Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, et al: Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis?. Lanset 1, 834—836 1987
7) 和田達郎，神代龍吉，谷川久一：原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸の長期投与による効果．TOKYO TANABE QUARTERLY．臨時増刊　39—46，1989
8) 久邇之房，白石龍二，多羅尾和郎，他：原発性胆汁性肝硬変症に対するウルソデオキシコール酸（UDCA）の1年間投与結果の検討：血液生化学所見を中心として．現代医療　21：2599—2810，1989
9) 水野恭嗣，鵜浦雅志，木谷　恒，他：ウルソデオキシコール酸が著効を示した無症候性原発性胆汁性肝硬変3例の臨床病理学的検討．肝臓　31：86—92，1990
10) Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, et al: Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial.

Gastroenterology 97：1268—1274, 1989
11) Scheuer PJ：Primary biliary cirrhosis. In：Liver biopsy interpretation, 4th ed. Bailliere-Tindall, London 1980, 53—65
12) Nakanuma Y, Saito K, Unoura M：Semiquantitative assessment of cholestasis and lymphocytic piecemeal necrosis in primary biliary cirrhosis：a histologic and immunochemical study. J. Clin. Gastroenterol, in press 1990
13) 井上恭一，佐々木博，康山俊学，他：原発性胆汁性肝硬変患者の予後と経過の予測—多変量解析による検討—．日消誌　86：889—896，1989
14) Shapiro JM, Smith H, Schaffner F：Serum bilirubin：a prognostic facter in primary biliary cirrhosis. Gut 20：137—140, 1979
15) 井上恭一：原発性胆汁性肝硬変（PBC）疫学病態．肝胆膵　17：627—632，1988
16) Roll J, Boyer JL, Barry D, et al：The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 308：1—7, 1983
17) Beswick DR, Klatskin G, Boyer JL：Asymptomatic primary biliary cirrhosis. A progress report on long term follow up and natural history. Gastroenterology 89：267—271, 1985
18) Sasaki H, Inoue K, Higuchi K, et al：Primary biliary cirrhosis in Japan：national subcommittee on autoimmune hepatitis. Gastroenterol Jpn 29：476—485, 1985
19) Dickson ER, Fleming CR, Ludwig J：Primary biliary cirrhosis. In：Progress in liver disease, Edited by H Popper, F Schaffner. vol. VI New York, Grune & Stratton, 1979, 487—502
20) 市田文弘，渡辺悟志：原発性胆汁性肝硬変（PBC）の疫学．肝胆膵　15：759—765，1987

Clinicopathological significance of ursodeoxycholic acid treatment for asymptomatic primary biliary cirrhosis: Comparison with its natural course

Hidero OGINO, Masashi UNOURA, Yasutsugu MIZUNO, Hiroshi KAWAI, Eiki MATSUSHITA, Takeshi URABE, Shuichi KANEKO, Yutaka INAGAKI, Ken-ichi KOBAYASHI*, Yasuni NAKANUMA** and Nobu HATTORI***

We studied the natural course of 31 patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis (a-PBC) and also evaluated clinicopathological effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment on 16 cases out of them. No significant change of serum ALP, γ-GTP, ALT or IgM level was observed in the period before UDCA treatment, and four cases became symptomatic after a mean period of 19.5 months. After 600 mg/day of UDCA administration, we found a significant decrease in serum ALP, γ-GTP, ALT and IgM levels. Histopathological findings of liver specimens in each patient were graded in 6 categories: lymphocytic piecemeal necrosis, cholestasis, disappearance of bile duct, bile duct inflammation, fibrosis and portal inflammation. Only the score of bile duct inflammation fell in the pretreatment period, while a significant improvement in scores of cholestasis, bile duct inflammation, fibrosis and portal inflammation was observed after UDCA treatment. These results strongly suggest that UDCA treatment for a-PBC is very effective in both clinical and pathological aspects.

* The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University (Kanazawa)
** The Second Department of Pathology, School of Medicine, Kanazawa University (Kanazawa)
*** Metropolitan Komagome Hospital (Tokyo)