

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

著者	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
雑誌名	肝臓 = ACTA HEPATOLOGICA JAPONICA
巻	31
号	9
ページ	1708-1083
発行年	1990-01-01
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 鷓浦 雅志 水野 恭嗣 河合 博志
 松下 栄紀 ト部 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、グ翰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づいて診断された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 specimens¹²⁾.

	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) グラネラ炎の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 \pm 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。

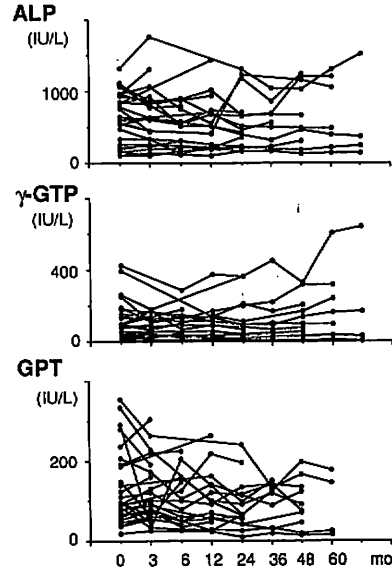


Fig. 1 Serial changes of serum ALP, γ -GTP and GPT levels during no treatment period.

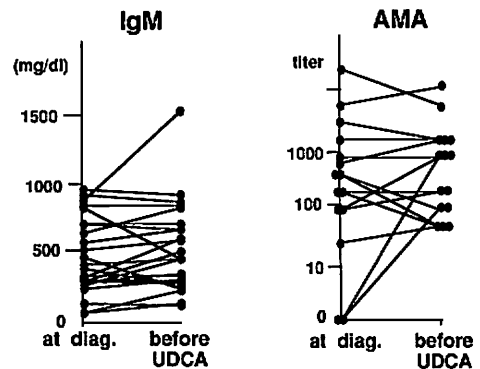


Fig. 2 Comparison of serum IgM levels and AMA titers at diagnosis and just before UDCA treatment.

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

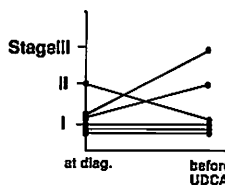


Fig. 3 Comparison of histopathological stages (Scheuer) at diagnosis and just before UDCA treatment.

In patients without UDCA treatment, stages in the second biopsy were expressed as "before UDCA".

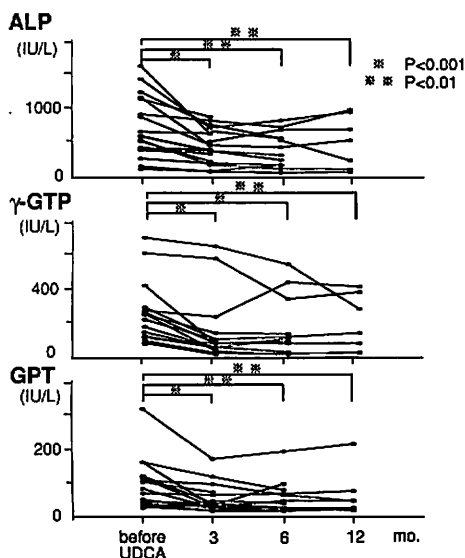


Fig. 4 Serial changes of serum ALP, γ -GTP and GPT levels after UDCA treatment.

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 ± 453.9 IU/l であったが3ヵ月後 450.2 ± 246.9 IU/l に低下しその差は有意であった ($p < 0.001$)。また6ヵ月後、1年後はそれぞれ 453.2 ± 263.0 IU/l、 582.8 ± 372.3 IU/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 ± 187.8 IU/l、3ヵ月後

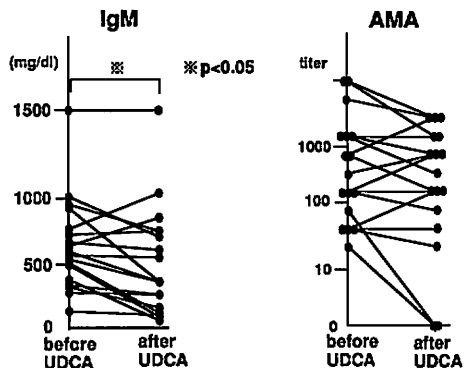


Fig. 5 Comparison of serum IgM levels and AMA titers before and after UDCA treatment.

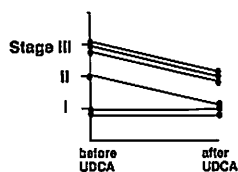


Fig. 6 Comparison of histopathological stages (Scheuer) before and after UDCA treatment.

147.5 ± 178.9 IU/l、6ヵ月後 166.2 ± 169.8 IU/l、1年後 201.4 ± 156.9 IU/l、また GPT 値についても UDCA 投与直前 81.6 ± 72.6 IU/l、3ヵ月後 44.9 ± 39.8 IU/l、6ヵ月後 48.5 ± 47.0 IU/l、1年後 54.4 ± 30.5 IU/l と、いずれも UDCA 投与3ヵ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 ± 305.0 mg/dl に対して投与後は 315.7 ± 378.4 mg/dl 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 \rightarrow III \rightarrow II、および I \rightarrow II \rightarrow 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。

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は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、グ翰炎の各スコアはいずれも改善し、その差は有意であった ($p < 0.01$)。

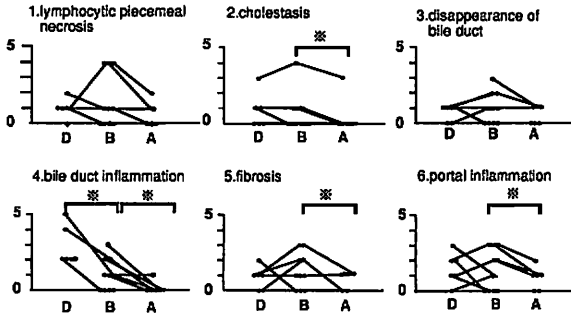


Fig. 7 Serial changes of histopathological scores of liver specimens during no treatment period and after UDCA treatment.

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⁹⁾。

一方、近年 PBC に対する知識の普及と AMA 測定一般化により、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康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, prednisolone⁴⁾、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、グ鞠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鞠炎、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る。

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, 鶴浦雅志, 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, 鶴浦雅志, 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: Semi-quantitative assessment of cholestasis and lymphocytic piecemeal necrosis in primary biliary cirrhosis: a histologic and immunohistochemical 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 factor 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)