

# 三嶋 志穂 論文内容の要旨

主 論 文

Clinical implications of antimitochondrial antibodies

in type 1 autoimmune hepatitis: a longitudinal study.

(自己免疫性肝炎経過中における抗ミトコンドリア抗体出現の意義)

三嶋 志穂、大曲 勝久、大場 一生、角川 淑子、増田 淳一、三嶋 亮介、  
木下 秀樹、林田 研司、磯本 一、宿輪 三郎、水田 陽平、河野 茂

Hepatogastroenterology 55 巻 81 号 221-227 ページ 2008 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
(主任指導教員：河野 茂 教授)

## 緒言

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis :AIH) は抗核抗体 (antinuclear antibodies :ANA) 陽性を特徴とする慢性肝疾患である。一方、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis :PBC) 患者血清に特徴的にみられる抗ミトコンドリア抗体 (antimitochondrial antibodies :AMA) や、PBC の組織学的特徴である慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis :CNSDC) や胆管消失がときに認められることが報告されている。しかしながら、これらの臨床的意義は明らかではない。

そこで我々は、AIH 患者における AMA や胆管病変の有無、またそれらの違いが AIH の経過にどのような影響を与えているのかを中心に検討し、AIH 患者における AMA 出現の意義について考察した。

## 対象と方法

1999 年 5 月～2004 年 8 月に長崎自己免疫性肝疾患研究会に登録された AIH 患者 40 例と PBC 患者 52 例のうち、20 ヶ月以上 (20～68 ヶ月、中央値 43 ヶ月) 経過観察され、かつ 2 回以上血清保存されている AIH 患者 20 例 (全例女性、登録時年齢 31～76 歳、中央値 55.5 歳) を対象とした。全例、治療前に肝生検が施行されており、AIH

の診断は International Autoimmune Hepatitis Group による診断基準で definite AIH であった。血清総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP に加え、免疫蛍光抗体間接 (IF) 法、MESACUP-2 テストミトコンドリア M2 (MBL 社) キットによる ELISA 法、ウシ心筋ミトコンドリアを抗原に用いたイムノブロット (IB) 法による AMA および IF 法による ANA を登録時およびその後の経時的変化について検討した。

## 結果

- (1) AIH 患者 20 例のうち登録時に IF 法、ELISA 法、IB 法いずれかにおいて AMA を認めた AIH 患者は 4 例であった。登録時の AMA 陽性群 (4 例) と AMA 陰性群 (16 例) 間では登録時の総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$  GTP や胆管病変の有無に有意差は認めなかった。組織学的検討では、7 例 (35%) に胆管病変を認め、そのうち 2 例に CNSDC および胆管消失を認めた。
- (2) 経過中、1 例 (5%)、5 例 (25%)、7 例 (35%) に少なくとも 1 回以上 AMA (IF 法、M2-ELISA 法、IB 法) が出現した。経過観察中に少なくとも 1 回以上いずれかの方法で AMA を認めた群を AMA 陽性 AIH 患者群 (7 例)、全く AMA を検出しなかった群を AMA 陰性 AIH 患者群 (13 例) とすると、両群間に登録時年齢、治療前の AIH score、治療反応性、胆管病変の有無、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$  GTP に有意差は認められなかった。
- (3) 胆管病変を有する AIH 患者 (7 例) と有さない AIH 患者 (13 例) を比較すると、登録時年齢、登録時総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$  GTP、治療反応性、経過中の AMA 陽性率に有意差を認めなかった。

## 考察

今回の我々の検討では、definite AIH 患者 20 例のうち、7 例 (35%) に組織学的に胆管病変が認められ、そのうち 2 例は PBC と区別がつかない CNSDC や小葉間胆管の消失が認められた。血清学的には、組織学的に胆管病変が認められた 7 例中 2 例と、他の 5 例、合計 7 例 (35%) が経過中少なくとも 1 回は AMA 陽性であった。

IB 法で AMA 陽性となった 7 名のうち 5 名は ELISA 法でも陽性で、少なくともこの 5 名における AMA の出現は真の反応である。Nezu ら (J Gastroenterol Hepatol 2006) は AIH 患者の 34% に AMA を認めたと報告し、Farias ら (J Gastroenterol Hepatol 2006) も AMA 陽性 AIH 患者に PBC でみられる特徴的な肝組織所見は認めず、その後 PBC を発症することもなかったと報告した。以前の我々の検討でも、PBC を除く肝疾患患者 59 名中 AMA (IB) 陽性であった 4 名 (7%) は 2~5 年の経過観察中に PBC を発症することはなかった。今回の検討でも、AMA 陽性群と陰性群の臨床所見や臨床経過に有意差は認めず、AIH における AMA 出現は非特異的であるものと推測される。

AIH の国際診断基準において、胆管病変の有無は重要な要素の 1 つとなっている。しかし、Nezu ら (J Gastroenterol Hepatol 2006) の報告でも AMA (IB) 陽性 AIH 患者の 14/14 (100%)、AMA (IB) 陰性患者の 23/27 (85%) に何らかの胆管障害を認めたとし、今回の検討でも 35% に胆管病変を認めた。AIH において胆管病変は認めうる所見ではあるが、今回の検討では両群間に臨床的特徴や血清学的特徴に有意差は認めず、胆管病変も AIH の経過には影響を及ぼしていないことが示唆された。

しかしながら、AIH における AMA や胆管病変の臨床的意義を完全に解明するには、さらに長い期間経過観察することが必要であると考えられる。