

角川淑子 論文内容の要旨

主 論 文

Does the diagnosis of primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis depend on the 'phase' of the disease?

Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K, Masuda J, Hazama H, Kinoshita H, Ohnita K, Mizuta Y, Tanioka H, Imanishi T, Kohno S

(原発性胆汁性肝硬変であるか自己免疫性胆管炎であるかの診断は疾患の時期による差であるのか?)

(共著者名 [大曲勝久 大場一生 増田淳一 玻座真博明 木下秀樹 大仁田賢 水田陽平 谷岡一 今西建夫 河野茂])

(Liver International・25 巻 2 号 317—324 ページ 2005 年) [8 ページ]

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

原発性胆汁性肝硬変(PBC)は中年女性に好発し、慢性進行性の胆管炎を生じる原因不明の疾患である。PBCは血清中の抗ミトコンドリア抗体(AMA)が高頻度(98%)で検出される。一方、自己免疫性胆管炎(AIC)は1987年に初めて報告された疾患であり、臨床的・組織学的にはPBCの像を呈しながら、AMA陰性、抗核抗体(ANA)陽性であるとされている。しかしながら、AICが独立した疾患なのか、単にAMA陰性のPBCなのか議論のあるところである。以前我々は組織学的にPBCの像でありながら、経過中にAMAとANAの力価が変動する一症例を報告し、PBCとAICは同一症例における時期の差による病態を反映しているのではないかと推測した。そこで、今回我々は多数例のAICとPBC患者を対象として、その経過中のAMAとANAの血清学的変化を検討した。

対象と方法

1999年から2004年まで当科及び関連施設にて20ヶ月以上(中央値48ヶ月)経過観察され、その間に2回以上保存血清が得られたPBCとAIC患者32例(PBC23例、AIC9例)を対象とした。PBCの診断はKaplanの診断基準を用いた。AICは生化学的には慢性の胆汁うっ滞のパターンを示し、組織学的にはPBCに矛盾しない胆管病変を有し、登録時に蛍光抗体法(IF)でのAMAが陰性、ANA陽性である症例とした。患者の性、登録時年齢、組織、治療歴、血清総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、に加えIF、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)、イムノブロット法(IB)によるAMAおよびANA(IF)の経時的変化を検討した。

結 果

今回用いた AIC の診断基準〔IF による AMA (AMA-IF)陰性、IF による ANA (ANA-IF)陽性〕を基にすると、入院時に PBC と診断された 23 例中 19 例 (83%) は経過中常に PBC の診断のままであり、その他の 4 例のうち 2 例は AIC と診断が変化し、残りの 2 例は PBC から AIC さらに PBC と診断が変化した。入院時に AIC と診断された 9 例中 6 例 (67%) は経過中 AIC の診断のままであった。他の 1 例は AIC から PBC に移行し、2 例は AIC から PBC さらに AIC と変化した。AMA の判定を AMA-IF に加えて ELISA を含めると、全症例 32 例中 29 例 (PBC 23 例、AIC 6 例) (91%) が経過中に診断が変わることがなく、残りの 3 例 (PBC 2 例、AIC 1 例) (9%) は診断が変化した。さらに AMA の判定を IB に基づいた場合は、全 32 例中 31 例 (PBC 28 例、AIC 3 例) (97%) が経過中に PBC や AIC の診断が変わることがなかったが、他の 1 例 (3%) はそれでも時期によって AIC から PBC さらに AIC へと変化した。また、3 例 (9%) においては経過中常に AIC のままであった。結局、今回検討した PBC と AIC の全症例において AMA の判定を IF によるもののみとした場合、7 例 (22%) が経過中に診断が変化したが、AMA の判定を IF および ELISA の結果とした場合は 3 例 (9%)、IB とした場合は 1 例 (3%) のみが経過中に診断が変化した。

考 察

PBC と AIC は異なる疾患なのか、あるいは AMA 陰性の PBC であるのか、AIH (自己免疫性肝炎) に胆管障害が生じた疾患なのか明らかにされていない。

AMA は現在 IF, ELISA, IB によって測定されている。その中でも IF と ELISA は簡便であるため、全ての施設において測定可能であるが、IB は、ほぼ 100%の感度と報告されているものの、特定の実験室でのみしか測定することができない。

今回の検討では、AMA を IF のみで診断すると経過中 22%の患者において診断に変化が見られたが、AMA の判定を IF および ELISA の結果とした場合は 91%、IB とした場合は 97%が診断に変化がなかった。しかし、AMA の判定を感度が高い IB で診断しても、なお 1 例は経過中 AIC から PBC さらに AIC へと診断が変化した。つまり、AIC における AMA 陰性の定義を AMA-IF 陰性とした場合には、22%が診断時期により PBC と診断されたり AIC と診断されたりすることになり、したがって、PBC と AIC は同一疾患の単に診断時期の差にすぎないことが示唆された。

このことから、AIC と診断する際には、AMA の測定を IB のような IF よりも感度と特異度が高い測定法を使用することが大切と考えられた。

注目すべきは、3 例 (9%) においては経過中常に AIC (AMA-IF, ELISA, IB が全て持続陰性) のままであり、これが真の AMA 陰性 PBC、または狭義の AIC と言えるものなのかもしれない、今後 AMA が変化するか否か経過観察が必要であると思われた。