

Re-analysis of Patients with PBC - AIH Overlap Syndrome using the Paris Criteria

Masaharu SAKAMOTO, Atsushi FUKUNAGA, Kaoru YOTSUMOTO,
Shizuka KUNO, Kunitoshi SAKURAI, Hideyuki IWASHITA,
Genryu HIRANO, Shuichi UEDA, Keiji YOKOYAMA,
Daisuke MORIHARA, Shinya NISHIZAWA, Akira ANAN,
Yasuaki TAKEYAMA, Makoto IRIE, Kaoru IWATA,
Satoshi SHAKADO, Tetsuro SOHDA and Shotaro SAKISAKA

Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract: The Paris diagnostic criteria can detect PBC - AIH overlap syndrome with high levels of sensitivity and specificity. In this study, we re-analyzed patients with PBC - AIH overlap syndrome using these criteria. Data from all patients diagnosed with PBC, AIH, PSC or overlap syndrome at our hospital from 2000 to 2009 was collected and analyzed. All patients with overlap syndrome were graded by the Paris criteria to assess the ability of the criteria to properly identify overlap syndrome. The total number of patients with autoimmune liver disease was 182. Overlap syndrome was diagnosed in 12 cases (6%). A definite diagnosis was not attainable in 6 of 12 cases of overlap syndrome due to low serum transaminase levels that fell outside the diagnostic criteria ($P < 0.01$). Moreover, primary biliary cirrhosis was most the frequent disorder and it diagnosed in 80 cases (44%), followed by autoimmune hepatitis in 74 cases (41%), and primary sclerosing cholangitis in 16 cases (9%). Therefore, we must pay close attention when applying the Paris criteria to the diagnosis.

Key words : Primary biliary cirrhosis, Autoimmune hepatitis, Primary sclerosing cholangitis, PBC - AIH overlap syndrome

Paris 基準を用いた PBC - AIH オーバーラップ症候群の再評価

坂本 雅晴, 福永 篤志, 四本かおる,
久能志津香, 櫻井 邦俊, 岩下 英之,
平野 玄竜, 上田 秀一, 横山 圭二,
森原 大輔, 西澤 新也, 阿南 章,
竹山 康章, 入江 真, 岩田 郁,
釈迦堂 敏, 早田 哲郎, 向坂彰太郎

福岡大学医学部消化器内科

要旨: PBC - AIH オーバーラップ症候群の診断において Paris 基準の感度, 特異度が高いとされている. 今回, PBC - AIH オーバーラップ症候群について Paris 基準を用いて再評価し, その有用性について検討した. 平成 12 年 (2000 年) から平成 21 年 (2009 年) までの 10 年間に当科にて自己免疫性肝疾患と診断された患者の内, PBC - AIH オーバーラップ症候群と診断した 12 症例を対象とした. 方法は, Paris 基準を用いて確診, 基準外に分類しスコアの比較を行った. 自己免疫性肝疾患と診断された全症例は, 182 例であり, 全自己免

疫性肝疾患の内訳は、原発性胆汁性肝硬変が 80 例（44%）と最も多く、自己免疫性肝炎 74 例（41%）、原発性硬化性胆管炎 16 例（9%）であった。その内 PBC - AIH オーバーラップ 症候群 12 例（6%）であった。Paris 基準において、基準外となった症例は 12 例中 6 例であったが、ALT 低値がその要因であった（ $P < 0.01$ ）。以上のことから、PBC - AIH オーバーラップ 症候群の診断において、Paris 基準を使用する際に、典型例以外は注意を払う必要があると考えられた。また、最終診断においては個々の臨床的特徴を踏まえて総合的に判断する必要がある。

キーワード：原発性胆汁性肝硬変，自己免疫性肝炎，原発性硬化性胆管炎，PBC - AIH オーバーラップ 症候群

はじめに

自己免疫性肝疾患は比較的まれな疾患であるが、的確な診断により最適な治療が選択される必要がある。自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）は、中年女性で肝障害をみた場合は必ず鑑別にあげるべき疾患であり、正確な診断は有効な治療につながる。特に、AIH の大部分が副腎皮質ステロイドホルモンによく反応

し、PBC ではウルソデオキシコール酸によく反応する症例が存在する。原発性硬化性胆管炎（PSC）は現在のところ有効な治療法はなく、対症療法が主体となる¹⁻³⁾。

PBC と AIH の両者の特徴を併せ持つオーバーラップ 症候群の症例がまれに認められるが、その病態については一定の見解が得られていない。また、その確定した診断基準はなく、臨床経過、血中肝胆道系酵素の変動、自己抗体、病理組織学的所見などから総合的に判断されている。一方、PBC - AIH オーバーラップ 症候群の診断基

表 1 自己免疫性肝炎診断指針 厚生省「難治性の肝疾患」調査研究班 自己免疫性肝炎分科会（1996）

<p>概念 中年以降の女性に好発し、慢性に経過する肝炎であり、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される^{*1}。診断にあたっては肝炎ウイルス^{*2}、アルコール、薬物による肝障害、および他の自己免疫疾患に基づく肝障害を除外する。免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏する^{*3}。</p> <p>主要所見</p> <ol style="list-style-type: none">1. 血中自己抗体（特に抗核抗体、抗平滑筋抗体など）が陽性2. 血清 γ-グロブリン値または IgG 値の上昇（2g/dl 以上）3. 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常4. 肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性^{*2}5. 組織学的には肝細胞壊死所見 および piecemeal necrosis を伴う慢性肝炎あるいは肝硬変であり、しばしば著明な形質細胞浸潤を認める。時に急性肝炎像を呈する。 <p>註 *1: 本邦では HLA-DR4 陽性症例が多い。 *2: 本邦では C 型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎がある。 *3: C 型肝炎ウイルス感染が明らかな症例では、インターフェロン治療が奏功する例もある。</p> <p>診断 上記の主要所見 1 から 4 より、自己免疫性肝炎が疑われた場合、組織学的検査を行い、自己免疫性肝炎の国際診断基準を参考に診断する。</p> <p>治療指針</p> <ol style="list-style-type: none">1. 診断が確定した例では原則として免疫抑制療法（プレドニゾンなど）を行う。2. プレドニゾン初期投与量は充分量（30mg/日以上）とし、血清トランスアミナーゼ値の改善を効果の指標に漸減する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する。3. C 型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎の治療にあたっては<ol style="list-style-type: none">a. 国際診断基準（Scoring system）でのスコアが高い症例ではステロイド治療が望ましい。b. 国際診断基準でのスコアが低い症例ではインターフェロンも考慮される。しかし、その実施にあたっては投与前のウイルス学的検索を参考に適応を決定する。投与開始後血中ウイルス量、肝機能を評価し、明らかな改善がみられない場合には、速やかに投与を中止し免疫抑制剤の使用を考慮する。

表 2 原発性胆汁性肝硬変 診断基準 厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 (1992)

<p>概念</p> <p>中年以後の女性に好発し、皮膚癌痒感で初発することが多い。黄疸は出現後消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。なお、皮膚搔痒感、黄疸など肝障害に基づく自覚症状を欠く場合があり、無症候性 (asymptomatic) PBC と呼び、無症候性のまま数年以上経過する場合がある。</p> <p>1. 検査所見</p> <p>黄疸の有無にかかわらず、赤沈の促進、血清中の胆道系酵素 (ALP など)、総コレステロール、IgM の上昇を認める。抗糸粒体抗体 (AMA) または抗 pyruvate dehydrogenase (PDH) 抗体が高頻度に陽性で、高力価を示す。</p> <p>2. 組織学的所見</p> <p>肝組織では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis : CNSDC) あるいは胆管消失を認める。連続切片による検索で診断率は向上する。</p> <p>3. 合併症</p> <p>高脂血症が持続する場合に皮膚費色腫を伴う。シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。</p> <p>4. 鑑別</p> <p>慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞、肝内型原発性硬化性胆管炎、成人性肝内胆管減少症など。</p> <p>診断</p> <p>次のいずれか 1 つに該当するものを PBC と診断する。</p> <p>1. 組織学的に CNSDC を認め、検査所見が PBC として矛盾しないもの。AMA または抗 PDH 抗体が陰性例も稀に存在する。</p> <p>2. AMA または抗 PDH 抗体が陽性で、組織学的には CNSDC の所見を認めないが、PBC に矛盾しない (compatible) 組織像を示すもの。</p> <p>3. 組織学的検索の機会はないが、AMA または抗 PDH 抗体が陽性で、しかも臨床像および経過から PBC と考えられるもの。</p>
--

表 3 原発性硬化性胆管炎 診断基準 Lazaridis ; Mayo clinic (1999)

<p>1. 胆管造影による典型的な胆管枝の異常所見</p> <p>2. 臨床所見 (炎症性腸疾患の存在、胆汁うっ滞の症状)、血液生化学的所見 (ALP 値が 6 カ月以上にわたって 3 倍以上に増加) が矛盾しない</p> <p>3. 以下の原因による二次性硬化性胆管炎を除外する AIDS に伴う胆道硬化、胆道腫瘍 (PSC 診断後出現を除く)、胆道系の手術・外傷、胆道結石、先天的胆道系異常、腐蝕性硬化性胆管炎、虚血性胆道硬化、5-FU 等の動脈内投与による胆管狭窄</p>

準として Paris 基準が有用との報告もある⁴⁾。

そこで、今回、当科における 10 年間の自己免疫性肝疾患と診断された症例をまとめ、そのうち PBC - AIH オーバーラップ症候群について Paris 基準を用いて再評価した。

対象と方法

平成 12 年 (2000 年) から平成 21 年 (2009 年) までの 10 年間に当科にて自己免疫性肝疾患と診断された患者を対象とした。方法は、自己免疫性肝疾患の原因別に症例をまとめた。次に、AIH は診断指針ならびに

国際診断基準 (現基準) を参考に診断した (表 1)¹⁾。PBC、PSC は、それぞれの診断基準を用いて診断した (表 2, 3)^{2,3)}。PBC - AIH オーバーラップ症候群は、上記の AIH や PBC の診断指針、診断基準に基づき診断した。これらの症例に対し Paris 基準を用いてスコアの検討を行った。PBC - AIH オーバーラップ症候群の Paris 基準は、PBC と AIH の診断に必要な 3 つの基準のうち少なくとも 2 つ満たすものを本症候群とした。すなわち、PBC の診断基準は (1) 血清アルカリホスファターゼ (ALP) は正常の 2 倍以上 または γ GTP が 5 倍以上である (2) 抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性 (3) 肝生検で胆管破壊病変があることである。AIH の診断基準は (1) 血

清 ALT は、正常の 5 倍以上である (2) 血清 IgG 濃度は正常の 2 倍以上、または抗平滑筋抗体 (SMA) が陽性である (3) 肝生検において中程度または高度門脈周囲あるいは線維性隔壁周囲にリンパ球浸潤を認めることとした。統計学的解析は、AMA や SMA を χ^2 乗検定で行い、その他は Mann-Whitney の U 検定にて 2 群の比較を行った。

結 果

10 年間の症例数は 182 例であった。その詳細についてみると、PBC が 80 例 (44%) と最も多く、AIH が 74 例 (41%)、PSC が 16 例 (9%)、PBC - AIH オーバーラップ症候群 12 例 (6%) であった。PSC 症例の中に PBC あるいは AIH を合併する症例は見られなかった。また、PSC の患者 1 例が生体肝移植を受けた。

次に、男女別比率と平均年齢についてみると、PBC では男女比 1 : 4 であり平均年齢は 56.4 歳であった。AIH は、男女比 3 : 7 であり平均年齢は 64.0 歳であった。また、PSC は男女比が 1 : 1、平均年齢は 35.2 歳であった。PBC、AIH は中年以降の女性に多く見られる傾向にあったが、PSC での男女比は同率であり、若年者に多く見られた (表 4)。

表 4 疾患別男女比および平均年齢

	男女比	平均年齢
自己免疫性肝炎	3 : 7	64.0 歳
原発性胆汁性肝硬変	1 : 4	56.4 歳
原発性硬化性肝硬変	1 : 1	35.2 歳

表 5 PBC-AIH overlap 症候群の患者背景

年齢 (歳)	57.6
性別 (男 / 女)	0 / 12
ALT (IU/l)	198 ± 196
ALP (IU/l)	560 ± 331
γ - GTP (IU/l)	143 ± 123
IgG (mg/dl)	2153 ± 778
ANA % (positive rate)	100
AMA % (positive rate)	92

一方、PBC - AIH オーバーラップ症候群の 12 例について検討すると、全例女性であり、平均年齢は、57.6 歳であった。血清生化学検査は、ALT 198 ± 196 (IU/l)、

ALP 560 ± 331 (IU/l)、 γ - GTP 143 ± 123 (IU/l)、IgG 2153 ± 778 (mg/dl)、抗核抗体 (ANA) 100 % 陽性、AMA 92 % 陽性であった (表 5)。Paris 基準とのスコアを比較すると、PBC に関して 12 例中 11 例は診断基準を満たしていたが、AIH については 12 例中 6 例で診断基準を満たしていた (表 6)。最終的には Paris 基準は 12 例中 6 例で診断基準を満たしていた。また、Paris 基準における AIH の診断基準において、ALT (IU/l) は確診例で 359 ± 172、基準外で 37.1 ± 22.7 であり有意差を認めた ($P < 0.01$) (表 7)。

考 察

AIH は、自己抗体の出現や高 γ グロブリン血症をきたし、自己免疫が関与する機序により持続的に肝細胞が破壊されていく慢性的な肝障害である。1965 年に Mackay が初めて AIH の疾患概念を提唱して以来、その疾患については確立されてきた⁵⁾。しかし、AIH の発生機序については盛んに研究されているものの、詳細についてはいまだ明らかではない。日本では慢性肝疾患の原因としてはウイルス性肝炎が最も多く、AIH の頻度は慢性肝疾患の約 1.8% と決して高くないが、欧米では AIH は慢性肝疾患の重要な原因の一つとなっている⁶⁾。日本における全国疫学調査からは、本邦における自己免疫性肝炎の患者は 1998 年では 6,800 人、2004 年では 9,533 人と推定されている^{7,8)}。男女比は 1 対 6 ~ 7 で女性に多く、40 ~ 50 代で発症することが多いとされているが、近年発症時や診断時の年齢が徐々に高くなる傾向にある⁹⁾。日本の国内で地域差はない。当科入院となった AIH 患者の男女別比率と平均年齢はそれぞれ 3 : 7、64.0 歳であり、男女の比率では全国調査に比べやや男性が多く、診断時の平均年齢は高かった。

一方、PBC は、AMA や ANA などの自己抗体が高率に観察され、病理学的に肝内小葉間胆管の障害・破壊を呈する慢性非化膿性破壊性胆管炎を特徴とする慢性の肝疾患である。診断基準にもあるように、好発年齢 50 歳代前半であり、中年以降の女性に多い疾患とされている²⁾。当初男女比は 1 : 8 くらいであるとされていたが、近年の集計において約 1 : 6 と AIH 同様男性例の増加が顕著である。日本における PBC の推定年間診断例が約 500 人で、2006 年度の難病の申請患者数は、約 14,000 人であり、これに基づいて無症候性の PBC を含めた患者の総数は約 50,000 ~ 70,000 人と推計される¹⁰⁾。当科入院となった PBC 患者の男女別比率は、1 : 4 であり、平均年齢は 56.4 歳であった。男女の比率では全国調査に比べやや男性が多い傾向にあり、診断時の平均年齢もやや高かった。

PSC は、肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性

表6 肝組織で PBC-AIH overlap 症候群と診断された症例の検査値
— Paris 基準における確診例と基準外の比較 —

	No	ALT	IgG	SMA	ALP	γ GTP	AMA
確診例	1	306	1680	-	390	111	+
	2	661	1830	+	292	33	+
	3	435	2000	-	481	279	+
	4	318	1390	+	749	214	+
	5	281	2800	-	336	105	+
	6	157	4090	-	823	100	+
基準外	1	56	1990	-	1371	478	+
	2	36	1510	-	206	130	+
	3	70	2000	-	936	279	+
	4	7	1510	-	386	21	+
	5	23	2350	+	249	29	-
	6	31	1620	-	512	125	+

表7 Paris 基準における確診例と基準外の検討

	確診	基準外	P value
1) PBC			
ALP (IU/l)	511 ± 222	610 ± 455	0.33
γ -GTP (IU/l)	140 ± 89.3	177 ± 174	0.32
AMA % (positive)	100	83.3	0.30
2) AIH			
ALT (IU/l)	359 ± 172	37.1 ± 22.7	<0.01
IgG (mg/dl)	2288 ± 998	1830 ± 339	0.15
SMA % (positive)	33	17	0.51

の慢性炎症疾患である。様々な要因による2次性の硬化性胆管炎は除外される。また、自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎も除外される。2003年の全国アンケート調査では、1975～2003年の約30年間で388例のPSCが集計されている¹¹⁾。わが国のPSCの年齢分布は20歳代と60歳代に2つのピークがみられ、肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、若年者に潰瘍性大腸炎の合併していることが多い¹¹⁾。PSCは、一般的には予後不良とされており、これまで種々の予後予測モデルが提唱されている。肝不全に至った例では肝移植が唯一の治療法である。わが国の全国調査では391例のうち肝移植なしの5年生存率は75%であった¹²⁾。当科においても末期のPSC患者1例が肝移植を受けている。また、当科におけるPSCは男女比が1:1、平均年齢は35.2歳であり、全国調査と比較すると若年者に症例が多かった。

オーバーラップ症候群に関して、PopperらはPBCとAIHの所見を併せ持つ症例を報告している¹³⁾。その後、CzajaらはPBC-AIHオーバーラップ症候群をPBC症例の19%、AIH症例の5%に認め、ChazouilleresらはPBC症例の9.2%に認めると報告している^{14,15)}。今回、我々の検討で、本症候群と診断された患者はPBC92例

中12例(13%)であった。しかし、現基準やPBCの診断指針により診断されたPBC-AIHオーバーラップ症候群に対し、Paris基準を使用すると12例中6例の半数で診断基準を満たさなかった。これは、Paris基準において、AIHにおけるALTの低値例がオーバーラップ症候群の基準外となっており、当科のオーバーラップ症候群から除外された症例はALTの低値がその要因となった。欧米のAIH症例の多くがHLA-DR3陽性で、若年に多く、疾患活動性が強くステロイド治療を行わないと急速に進行する典型的な症例が多い。それに対し日本ではHLA-DR4陽性例が多く、中年以降の発症がほとんどで、疾患活動性が比較的軽微で、ステロイドを使用しなくてもウルソデオキシコール酸のみでも改善する非典型的な症例も数多くある¹⁾。また、IgGが低値やANA、SMA陰性の症例、組織学的にAIH所見を欠く場合はAIHの診断が困難との報告もある¹⁶⁾。従って、欧米と比べALTやIgGの低い症例も多い本邦でのParis基準によるAIHの拾い上げは決して有用とはいえない面がある。一方、今回の検討で、当科におけるPBCはほとんどの症例でParis基準を満たすと考えられた。最近発表されたEASLの肝胆道疾患のガイドラインにおいてはParis基準をPBC-AIHオーバーラップ症候群の診断基準とすることを推奨している¹⁷⁾。しかし、本邦においては今後多くの施設で症例数を増やし、PBC-AIHオーバーラップ症候群の診断基準についてParis基準の妥当性の検討や、さらなる国際標準化が必要と考えられた。

今回の検討から、自己免疫性肝疾患は比較的可能な疾患ではあるが、正確に診断されていない可能性があり、今後も注意を要する疾患群である。また、PBC-AIHオーバーラップ症候群の診断基準については様々な意見もあり、さらなる検討が必要と考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたりまして、日頃より当科に患者さんを紹介しご協力をいただいている同門、ならびに紹介の先生方、また当科の石橋淳子さんに心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 高橋宏樹, 銭屋幹男: 自己免疫性肝炎の診断と治療. 医学のあゆみ 228:879-883, 2009.
- 2) 中村 稔, 石橋大海: 原発性胆汁性肝硬変の長期予後診断と治療. 医学のあゆみ 228:889-894, 2009.
- 3) 滝川 一: 原発性硬化性胆管炎の診断・治療. 医学のあゆみ 228:895-899, 2009.
- 4) Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR: Paris Criteria Are Effective in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. Clin Gastroenterol H 8: 530-534, 2010.
- 5) Mackay IR, Weiden S, Hasker J: Autoimmune hepatitis. Ann N Y Acad Sci 124: 767-780, 1965.
- 6) 広石和正, 井廻道夫: 自己免疫性肝炎の地理疫学: 地域や人種による観点から. 肝胆膵 59: 13-17, 2009.
- 7) 森 満, 小俣政男, 白鳥康史, 他: 原発性胆汁性肝硬変, 自己免疫性肝炎, および, 劇症肝炎に関する2回の全国疫学調査の比較研究. 特定疾患に関する疫学研究班, 平成9年度研究業績集 94-98, 1998.
- 8) 大浦麻絵: 全国疫学調査による難治性肝疾患の日本の患者数推定. 肝胆膵 54: 425-430, 2007
- 9) 森 満: 難治性の肝疾患に関する3回の全国疫学調査における二次調査の比較. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究, 平成18年度報告書 129-132, 2007.
- 10) 鈴木義之: 性差からみた自己免疫性肝疾患. 肝胆膵 60: 775-781, 2010.
- 11) Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, et al: Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. Hepatol Res 29: 153-159, 2004.
- 12) Tanaka A, Takamori Y, Toda G, et al: Outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. Liver Int 28: 983-989, 2008.
- 13) Popper H, Schaffner F. Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. Prog Liver Dis 3: 336-354, 1970.
- 14) Czaja AJ: Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. Hepatology 28: 360-365, 1998.
- 15) Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. Hepatology 28: 296-301, 1998.
- 16) 勝嶋史子, 阿部和道, 横川順子, 他. 新しい国際基準を用いた自己免疫性肝炎の再評価に関する検討. 肝臓 2009; 50: 618-624
- 17) EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 51:237-267, 2009. (平成 23. 10. 11 受付, 平成 23. 11. 30 受理)