

内容要旨目次

主論文

Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis

(肝硬変に至らない原発性胆汁性胆管炎が続発性骨粗鬆症の成因となりうるか?)

關 杏奈、池田房雄、宮武宏和、高口浩一、林 正作、大澤俊哉、藤岡真一、田中良治、安東正晴、關 博之、岩崎良章、山本和秀、岡田裕之

Journal of Gastroenterology and Hepatology (掲載予定)

平成 28 年 11 月 第 58 回 日本消化器病学会大会に発表

主 論 文

Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis

(肝硬変に至らない原発性胆汁性胆管炎が続発性骨粗鬆症の成因となりうるか?)

【緒言】

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は中年以降の女性に好発する慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患で、その罹患率は 100 万人あたり 0.7-49 人である。病理組織学的には慢性非化膿性破壊性胆管炎を特徴とし、肝硬変から肝不全へ至る。骨量低下、骨粗鬆症、骨折は肝硬変の主な合併症で、肝予備能低下による活性型ビタミン D の代謝異常とインスリン様成長因子の産生低下と関係している。また、肝硬変では胆汁うっ滞により腸管への胆汁分泌が低下し、カルシウムやビタミン D の吸収障害を来す。PBC 患者の閉経後女性は健常女性と比べて骨粗鬆症になりやすいとの報告があり、肝不全症状や肝機能低下のない PBC にも骨粗鬆症は見られている。しかし、肝硬変に至らない PBC が骨粗鬆症の危険因子か不明である。そこで、非肝硬変 PBC 患者の骨密度を測定し、骨粗鬆症の危険因子か健常対照群と比較した。

【方法】

患者

2002～2012 年に岡山大学病院及び関連病院で PBC と診断した 50 代 60 代女性を対象とした。HBs 抗原と HCV 抗体の陽性例や腹部エコーや CT 上で結石や腫瘍による胆管閉塞を来していた例は除外した。同時期に人間ドッグで骨密度検査を受けた同年代の閉経後女性 50 人を健常対照群として比較した。

骨密度測定

骨密度低下は骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインにそって診断した。腰椎 L2-L4 の骨密度を若年者骨密度 (YAM) と比較し、骨量低下は YAM80%以下、骨粗鬆症は YAM70%以下と定義した。

組織学的評価

全例 PBC 診断時に肝生検を施行し、中沼らによる病理分類により線維化、胆管消失、オルセイン陽性顆粒沈着の程度を評価した。

肝ケラチン (CK) 7 の免疫染色

PBC 診断時肝生検組織で免疫組織染色を行った。CK7 発現は 4 段階に分類し、細胆管増生のみが grade1、細胆管増生および門脈周囲肝細胞の発現が grade2、肝小葉内の一部に発現が grade3、肝小葉のびまん性発現が grade4 とした。

統計解析

定量データは平均±標準偏差で示した。患者と対照群の比較は Mann-Whitney U test を用いた。骨粗鬆症の有病率は PBC 患者と健常対照群を Kruskal-Wallis test または Fisher exact probability test で比較した。骨密度低下と臨床的または組織学的特徴の相関はロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析で骨粗鬆症と関連の強い年齢と BMI を因子として propensity score を算出し、健常対照群と条件合致する PBC 症例を抽出した。PBC の組織学的特徴と骨代謝との関連は Spearman の順位相関分析を行った。解析は JMP 統計解析ソフトウェア (version12.0, SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行い、有意確率は $p < 0.05$ とした。

【結果】

患者背景

50-60 代で肝関連症状や骨折既往のない PBC 女性患者 137 例のうち、肝硬変 5 例と閉経前 3 例、透析患者 1 例を除外し、128 例を対象とした。患者の平均年齢は 61 歳で、抗ミトコンドリア抗体陽性は 70%だった。γ-GTP は全患者で高値だったが、総ビリルビン値、アルブミン値、血小板数はいずれも正常で、肝機能低下は認めなかった。

PBC 患者における骨粗鬆症の臨床的および組織学的危険因子

ロジスティック解析によると、診断時の年齢と BMI 値は骨量低下と有意な相関を認めた ($p=0.020, 0.015$)。一方、ALT や ALP、 γ GTP と関連は見られなかった。総ビリルビン、アルブミン、血小板数といった肝予備能検査も骨量低下と関連を認めなかった。また、骨量低下と PBC の組織学的所見の間にも有意な関連は認めなかった。

健常者と propensity score でマッチした PBC 患者の骨密度の比較

年齢と BMI を因子とした propensity score で条件合致した PBC 症例 100 例と健常対照群 50 例を比較すると、骨量低下および骨粗鬆症は明らかに PBC 症例で多かった ($p=0.015$)。

PBC 症例における骨代謝マーカー

PBC 症例での骨量低下の機序を血液検査および尿検査で評価したところ、血中ビタミン D 濃度低下はなく肝機能は保たれていた。数例では intact PTH 値およびビタミン D 濃度が上昇していたが、血中カルシウム濃度は全例、正常範囲だった。骨形成マーカーの BAP 低下例は認めず、多くの症例で正常値より高値であった (95%)。骨吸収マーカーである尿中 NTx は PBC 症例で様々な値を示していた。

骨代謝マーカーと PBC 組織所見の関連

非肝硬変 PBC 症例において骨量低下を来す機序を明らかにするため、PBC 組織所見と骨代謝マーカーの関連を調べた。線維化進行例では血中 BAP 値、オステオカルシン値、尿中 NTx 値が低値であり ($p=0.040, 0.0018, 0.025$)、線維化進行で骨形成および骨吸収両方が低下していた。胆管炎および肝炎は骨形成低下と関連していたが、骨吸収と関連を認めなかった。オルセイン染色陽性の胆汁うっ滞は骨代謝マーカーと関連を認めなかったが、胆管消失例で血中オステオカルシン値と尿中 NTx 値に弱い相関を認めており ($p=0.01, 0.056$)、骨代謝の低下を認めた。

骨代謝マーカーと CK7 の関連

肝細胞内 CK7 発現で定義される胆汁うっ滞例では骨形成および骨吸収マーカーともに逆相関を認めた。また、CK7 発現は血中 γ GTP 値と強い相関を認めたが、ALP 値との相関は認めなかった。骨粗鬆症は CK7 発現が grade1 または 2 の症例より grade3 または 4 の症例において多く見られたが、統計的に有意ではなかった ($p=0.22$)。

【考察】

今回の研究では、非肝硬変 PBC 症例の骨密度を測定し、骨粗鬆症の危険因子かどうか検討した。条件合致した健常対照群との比較で、肝硬変に至らずとも PBC 症例においては骨粗鬆症の危険因子となることが分かった。組織学的検討では非肝硬変 PBC 症例では胆汁うっ滞が骨代謝低下の誘引となることが示唆された。高齢、女性、活動性低下が骨粗鬆症の危険因子であると知られているが、骨折歴やステロイド治療歴、喫煙、飲酒、糖尿病なども続発性骨粗鬆症を引き起こす危険因子である。骨代謝異常は肝硬変の合併症の一つであることが知られているが、非肝硬変 PBC 症例においても骨代謝異常は認められている。今回の研究は PBC そのものが肝硬変を伴わなくても骨粗鬆症の危険性を増大させるかどうか初めての症例対照研究であり、健常者との比較において PBC は非肝硬変例であっても骨粗鬆症の危険性を増大させることが示された。今回の結果では、骨形成が促進しているにも関わらず、骨吸収を伴わないことが骨量低下の原因と考えられた。閉経後女性ではエストロゲンが低下し骨吸収が骨形成を上回ることによって骨代謝が亢進する (高回転型骨粗鬆症)。一方、肝硬変患者においては骨形成および骨吸収の低下により骨代謝が低下する (低回転型骨粗鬆症)。今回の検討では 50-60 歳代の閉経度女性で、腸管への胆汁流出障害および肝機能低下のない非肝硬変患者を対象とした。エストロゲンの低下により高回転型骨粗鬆症となる症例もあるかもしれないが、胆汁うっ滞により低回転型骨粗鬆症となる症例もいることから、PBC 症例では非肝硬変症例において胆管消失を伴うような胆汁うっ滞例が見られ、PBC のこの特徴が続発性骨粗鬆症の原因となることを示唆している。胆汁うっ滞を伴う肝障害では血清 ALP 値と γ GTP 値が上昇しているが、最近の研究では、高 γ GTP 血症が破骨細胞の形成を促進し骨吸収を促す因子との報告もある。胆汁うっ滞のモデルマウスで高 γ GTP 血症が骨芽細胞中の NF- κ B リガンドのレセプター活性の発現を刺激する。一方、PBC 症例における高 ALP 血症は胆汁うっ滞の程度ではなく、胆管炎の程度を表している。今回の研究では ALP 値に相関は見られなかったが γ GTP 値は胆汁うっ滞と相関しており、PBC 症例の胆汁うっ滞が高 γ GTP 血症による骨吸収の誘引となることが示唆された。肝内 CK7 発現は肝組織内の胆管消失やオルセイン染色陽性細胞の

存在よりも胆汁うっ滞を鋭敏に反映していると以前の研究で報告した。胆汁うっ滞患者において、肝 CK7 発現が骨代謝に強く関連しており、骨形成と骨吸収の割合に反映していることが示された。それ故、肝 CK7 発現している胆汁うっ滞症例は将来的に骨粗鬆症や骨折の危険性を減らすため、予防に務めるべきである。今回の結果から、PBC の骨粗鬆症治療には骨代謝を促進する薬物治療、すなわちビタミン K2 製剤や骨芽細胞合成促進、破骨細胞活性低下につながる NF- κ B リガンド活性レセプター発現を低下する治療が有効と考えられた。

【結論】

PBC が非肝硬変でも骨粗鬆症の危険性が健常人と比較して高いことが示された。さらに、胆汁うっ滞は低回転型骨粗鬆症と関連しており、低回転型骨粗鬆症が PBC の続発性骨粗鬆症の原因と示唆された。