

HLAの遺伝子多型との関連が認められたため、HLA-DRB1 alleleによりPBC患者の層別化を行い、抗gp210抗体と抗セントロメア抗体のPBC予後予測に関する有用性を検討した。表4のごとく、抗gp210抗体はHLA-DRB1の遺伝子多型にかかわらず強い黄疸型進行の危険因子であったのに対し、抗セントロメア抗体は、HLA-DRB1*0405 (OR:6.89, 95 % CI:2.18-26.56) と*0803 (OR:5.42, 95 % CI:1.47-24.62)においてのみ有意な危険因子であった。

以上より、HLA-DRB1遺伝子多型はPBC発症・進行、抗gp210抗体や抗セントロメア抗体の産生と関連があるだけでなく、これらの抗核抗体のPBCの進行に対する相対危険度を規定していること、すなわちこれら自己抗体を用いたPBCの予後予測には、HLAの遺伝子多型の影響を考慮する必要のあることが示された⁸⁾。

4 PBCの進行仮説とHLA

われわれはPBCの臨床病期を、臨床病期I (非進行期)、臨床病期II (非黄疸進行期) : 食道静脈瘤、腹水、肝性脳症、画像上高度の肝不整、繊維化など肝硬変の所見を認めるが黄疸は認めない、臨床病期III (黄疸進行期) : 肝硬変の所見に加えて持続する黄疸 (T.Bil>2.0 mg/dl)を認めるに分類し、以下のようなPBCの進行仮説を提唱している(図1)

1) ミトコンドリア抗原(PDC-E2)に対する自己免疫応答の出現は発症早期に生じ、門脈域の炎症細胞浸潤の持続に必要であるが、それだけでは肝硬変への進行には不十分である。

2) 肝硬変への進行にはgp210抗原やセントロメア抗原に対する自己免疫応答の出現が必要であり、特に黄疸、肝不全への進行にはgp210に対する自己免疫応答の出現が必須で

ある。

3) PDC-E2に対する免疫寛容の破綻からgp210に対する免疫寛容の破綻に至る過程 (intermolecular epitope spreading) で、分子擬態 (molecular mimicry) や小葉間胆管細胞におけるgp210抗原の発現の変化 (aberrant expression)、局所におけるタイプIインターフェロンシグナルの活性化などが重要な役割を果たしている^{20~22)}。

4) これらの免疫異常 (自己免疫現象) の出現や病態形成にHLA-DRB1やCTLA4, SLC4A2などの免疫関連分子の遺伝子多型が関与している^{8, 17, 23, 24)}。

5) 胆汁酸の合成や排泄に関するトランスポーターや核内受容体 (MDR3, SLC4A2, RXR, LXRなど)、さらには線維化に関係する分子 (ITGAV) の遺伝子多型もPBCの進行の個人差に関係している^{17~19, 24)}。

6) HLA-DRB1遺伝子多型はPBC発症や進行と関連があるだけでなく、抗gp210抗体や抗セントロメア抗体の産生、さらには、これらの抗核抗体のPBC進行に対する相対危険度を規定している。したがって、自己抗体 (抗セントロメア抗体) をPBC進行の血清マーカーとして用いる場合には、HLA-DRB1遺伝子多型の影響を考慮する必要がある⁸⁾。

5 おわりに

PBCの病態形成に人種差を超えて共通のHLA個体差が影響していることは、最近のGWASの結果からも疑いの余地のない事実であるが、その分子機構についてはいまだ明らかにされていない。今後は、HLA領域の網羅的遺伝子多型の解析により、その分子機構を明らかにする必要がある。

謝 辞

国立病院機構肝疾患共同研究班 (NHOSLJ) PBC 共同研究参加施設：北海道医療センター，旭川医療センター，仙台医療センター，東京病院，横浜医療センター，まつもと医療センター松本病院，金沢医療センター，大阪医療センター，呉医療センター，岡山医療センター，小倉医療センター，九州医療センター，大分医療センター，災害医療センター，西埼玉中央病院，相模原病院，名古屋医療センター，京都医療センター，嬉野医療センター，東京医療センター，米子医療センター，熊本医療センター，別府医療センター，東広島医療センター，南和歌山医療センター，国立国際医療研究センター戸山病院，長崎医療センター

文 献

- 1) 木村彰方，安波道郎：7.2.HLAと疾患. 猪子英俊，笹月健彦，十字猛夫（監修）大谷文雄，木村彰方，小林 賢，鈴木洋司，徳永勝士（編）「移植・輸血検査学」2004年，講談社サイエンスティフィク（東京）
- 2) Seki T, Kiyosawa K, Ota M et al : Association of primary biliary cirrhosis with human leukocyte antigen DPB1*0501 in Japanese patients. *Hepatology* 18 : 73-78, 1993
- 3) Onishi S, Sakamaki T, Maeda T et al : DNA typing of HLA class II genes; DRB1*0803 increases the susceptibility of Japanese to primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol* 21 : 1053-1060, 1994
- 4) Mukai T, Kimura A, Ishibashi H et al : Association of HLA-DRB1*0803 and *1602 with susceptibility to primary biliary cirrhosis. *Int Hepatol Comm* 3 : 207-212, 1995
- 5) Invernitz P, Selmi C, Poli F et al : Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls. *Hepatology* 48 : 1906-1912, 2008
- 6) Pares A, Dubreuil M, Ruiz-Gaspa S et al : Human leukocyte antigen class II associations and prognosis in Spanish patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 54 : S515-516, 2011
- 7) Hirschfield GM, Liu X, Xu C et al : Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 360 : 2544-2555, 2009
- 8) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H et al : Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC) : the HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. *Hepatology Res* 40 : 494-504, 2010
- 9) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al : AASLD Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 50 : 291-308, 2009
- 10) Poupon R : Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *J Hepatol* 52 : 745-758, 2010
- 11) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイド，厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編集，2010年，文光堂（東京）
- 12) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y et al : Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 42 : 386-392, 2005
- 13) Nakamura M, Kondo H, Mori T et al : Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 45 : 118-127, 2007
- 14) Nakamura M, Komori A, Ito M et al : Predictive role of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. *Hepatology Res* 37 : S412-419, 2007
- 15) Nakamura M, Ito M, Zeniya M et al : Positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis which induce jaundice-type progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Hepatol* 52 : S428-429, 2010
- 16) Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K et al : Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphism with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 54 : 537-541, 2010
- 17) Aiba Y, Nakamura M, Joshita S et al : Genetic polymorphisms in CTLA4 and SLC4A2 are differentially associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2011, in press
- 18) Ohishi Y, Nakamura M, Iio N et al : Single-nucleotide polymorphism analysis of the multidrug resistance protein 3 gene for the detection of clinical progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis.

- Hepatology 48 : 853–862, 2008
- 19) Inamine T, Nakamura M, Kawauchi A et al : A polymorphism in the integrin α V subunit gene affects the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. J Gastroenterol 2010 Dec 1, Epub ahead of print
 - 20) Takii Y, Nakamura M, Ito M et al : Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis Lab Invest 85 : 908–920, 2005
 - 21) Nakamura M, Takii Y, Ito M et al : Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. J.Autoimmunity 26 : 138–145, 2006
 - 22) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H et al : Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 124 : 1915–1925, 2003
 - 23) Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM et al : Interacting alleles of the coinhibitory-immunoreceptor genes cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and programmed cell-death 1 influence risk and features of primary biliary cirrhosis. Hepatology 47 : 563–570, 2008
 - 24) Poupon R, Ping C, Chretien Y et al : Genetic factor of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 49 : 1038–1045, 2008

* * *

今日、種々の疾患でガイドラインの作成が盛んである。原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドラインに関しては、海外において米国肝臓学会(AASLD)から「診断から合併症の管理に至るガイドライン」が2000年に発表され、2009年に改訂版が出された。改訂版では成因と自然歴の項が新たに設けられ、疾患の概略から症状、検査、治療法まで詳細に記載されている。ヨーロッパ肝臓病学会(EASL)からも同年、胆汁うっ滞性疾患の診療指針として発表された。

一方、わが国におけるPBCに関する指針としては、1992年に「難治性の肝炎」調査研究班によって「診断基準」が作成され、2005年に改訂されたものが今日使用されている。この改訂の骨子は「症候」の表現の変更であり、1992年版では「肝障害に基づく自覚症状」が「皮膚掻痒感、黄疸など」と記載されていたものが、2005年版では「皮膚掻痒感、黄疸、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症など」と表現が改められた。これにより、改訂前は食道静脈瘤、肝硬変がすでに存在するにもかかわらず皮膚掻痒感、黄疸がないため「無症候性PBC」と診断されていたものが、改訂後は、皮膚掻痒感、黄疸がなくても食道静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく症候があれば「症候性PBC」と診断されるようになった。

このたび、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服

研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(代表：坪内博仁教授)によって診療ガイドラインが作成された。このたびの診療ガイドラインの特徴は、診断基準だけではなく患者管理や治療も含めたものとなっていることであり、同班で新たに改訂された「診断基準」および新たに作成された「病理組織学的病期分類」、「PBC-AIHオーバーラップ症候群に対する副腎皮質ステロイドの投与基準」もあわせて掲載されている。

ガイドラインの作成にはエビデンスに基づいて作成することが推奨されている。しかし、PBCは稀少疾患のため高いエビデンスレベルの文献は極めて少ない。ウルソの効果に関して複数のRCTがみられるが、それ以外の薬物、PBCの症状、合併症に対する予防・治療法に関してはエビデンスレベルの高い文献はほとんどみられない。診療ガイドラインは世界各国で同一のものでいいというわけにはいかない。人種差やその国の医療事情も考慮して作られる必要がある。特にわが国において日本人PBC患者を対象とした研究に基づくエビデンスは極めて少ないのが現状であり、今回のガイドラインもエビデンスレベルが低いにもかかわらず採用された項目も多い。今後は提案されたガイドラインを検証し、より日本人のPBC患者に最適な診療ガイドラインに改正していかなければならない。

石橋 大海(国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター)

研究会予告

第20回西日本臨床胆汁酸研究会

2011年7月23日(土) リーガロイヤルホテル大阪

当番世話人：坪内博仁〔鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病分野〕



3

原発性胆汁性肝硬変 (3) 治療と予後

石橋 大海* 小森 敦正*
下田 慎治* 中村 稔*

Key words: 原発性胆汁性肝硬変, 治療, 予後, ウルソデオキシコール酸, ステロイド

要旨

現在, 原発性胆汁性肝硬変(PBC)に根治的な治療はなく, 病態の進展に応じた治療が求められる。①胆汁うっ滞, ②瘙癢感, 骨粗鬆症など胆汁うっ滞に基づく症候, ③進展した肝障害ないしは肝硬変に基づく症候(門脈圧亢進症, 腹水, 肝性脳症など), および④合併した自己免疫性疾患のコントロールが基本となる。進展した例では肝移植が適応となる。PBCの経過は各人によって異なり大きく3型に分類される。症例の多くは長い期間の無症候期を経て徐々に進行(緩徐進行型)するが, 黄疸を呈することなく食道静脈瘤が比較的早期に出現するタイプ(門脈圧亢進症先行型)と早期に黄疸を呈し肝不全に至るタイプ(黄疸肝不全型)がみられる。

I. 治療

この項のポイント

- 現在, UDCAが第一選択薬である。進行した症例では, 肝移植が唯一の救命手段となる。

1. 症候性PBC

原発性胆汁性肝硬変(PBC)に対するウルソデオキシコール酸(UDCA)の有効性は, 複数のランダム化対照試験(RCT)で確認されており, 現

在, 第一選択薬とされている。日本人PBC患者を対象にUDCA 600 mg/日を48~132週間投与した臨床試験では, 肝機能改善効果の「改善」以上の改善率は81.8%であった。このことから, 体重にかかわらず600 mgが標準的な投与量とされている。通常, 分3で投与するが, 分1, 分2でも効果は変わらないとされており, 1日量として600 mg投与することが重要である。UDCAは血液生化学データだけではなく, 肝組織像の改善をもたらし, 肝移植/死亡までの期間を延長するという成績も得られている。しかし, 病期が進み, 黄疸が高度になると効果はみられない。究極的には肝移植が必要となる¹⁾。

UDCA 600 mgで効果が得られない場合は, ①UDCAをまずは900 mgに増量する。②それでも効果が不十分な場合はベザフィブラートの併用を考慮する。③ALTが高値である場合は, PBC-AIHオーバーラップ症候群の可能性を考え, 厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による「PBC-AIHオーバーラップ症候群—ステロイド投与のための診断指針」²⁾で条件を満たす症例に対して副腎皮質ステロイドが用いられる(後述)。

*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
(〒856-8562 長崎県大村市久原2-1001-1)

脂質代謝異常改善薬であるベザフィブラートは UDCA とは作用機序が異なることから、作用は相加的となる。副作用として横紋筋融解症がみられる。1 日投与量は 400 mg(ベザトール SR[®], 1 回 200 mg, 1 日 2 回)が推奨される。ただし、ベザフィブラートは脂質異常症に対しては保険適応があるが PBC に対しては適応がない。ベザフィブラートの PBC に対する効果は日本からの発信であり、まだ海外のガイドラインには取り上げられていない。

2. 無症候性 PBC

PBC の診断が確定したごく軽度 ALP が上昇した患者に対して治療を開始すべきか否かについてエビデンスはなく、コンセンサスは得られていない。診断がついたら UDCA をすぐに投与すべきであるとする考え方もある一方、患者の負担と医療費および少ないながらも副作用のことを考えると、ある程度のレベルに達するまでは経過をみてよいのではないかとする考え方もある。ガイドラインでは、ALP が一定のレベル(正常上限の 1.5 倍)を超えている患者にはすぐに投与を開始し、それ以下の患者では 3~4 カ月に一度、肝機能を測定し胆道系酵素がそのレベルに達した時点で投与を開始することが推奨されている。また、AST, ALT が異常値を呈する症例は胆管障害に加え肝細胞障害も併存し

ている可能性が高いので、異常値がみられる時点で UDCA の投与を開始したほうがよいと思われる。

血液生化学の異常も現れていない早期 PBC と称される時期は治療は必要とせず、1~2 年に一度の経過観察を行う。PBC の病因が解明され、根本的な治療薬が開発されると、この時期で発症を予防することができるようになるかもしれない。

3. AMA 陰性 PBC, 自己免疫性胆管炎 (autoimmune cholangitis, autoimmune cholangiopathy ; AIC)

AMA(抗ミトコンドリア抗体)は陰性であっても、肝組織で PBC に典型的な像が認められ、病態が矛盾しなければ PBC の診断が得られ、PBC 典型例と同様に対処する。AMA 陰性で ANA(抗核抗体)が陽性の症例に対して自己免疫性胆管炎の名称が提唱されていたが、基本的には PBC であり、AMA 陰性 PBC と同じ考え方でよいとみなされている。

4. PBC-AIH オーバーラップ症候群

AIH の病態を併せもつ PBC は、PBC-AIH オーバーラップ症候群と診断される。厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による「PBC-AIH オーバーラップ症候群—ステロ

表 1 PBC-AIH オーバーラップ症候群—ステロイド投与のための診断指針

PBC-AIH オーバーラップ症候群と考えられる症例のうち、以下の 2 項目を同時に満たす症例に対しては、ウルソデオキシコール酸に加えて副腎皮質ステロイドの投与を推奨する。

- 1) 厚労省の診断基準(平成 22 年度版)により PBC と診断される症例。
- 2) IAIHG の simplified criteria (2008) (表 2) により probable/definite AIH と診断される症例。
ただし、病理(Liver histology)に関しては、中沼らによる PBC 病期分類(2009) (表 3) の肝炎スコア(HA)を用い、肝炎スコア 0-1 (HA 0-1) を 0 point, 肝炎スコア 2 (HA 2) を 1 point, 肝炎スコア 3 (HA 3) を 2 point として計算する。

[厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 編：原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2011 年), 2011²⁾より引用]

IAIHG : International Autoimmune Hepatitis Group

表2 AIH 国際診断基準(簡易版)(2008)

Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis

Variable	Cut-off	Points
ANA or SMA	$\geq 1 : 40$	1
ANA or SMA or LKM or SLA	$\geq 1 : 80$ $\geq 1 : 40$ positive	2
IgG	>Upper normal limit	1
	>1.1 times Upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
Total points	$\geq 6 :$	probable AIH
	$\geq 7 :$	definite AIH

[Hennes, E. M., et al. : Hepatology 48 ; 169-176, 2008⁴⁾より引用]

表3 肝炎の活動度(Hepatitis activities ; HA)(中沼らによるPBC病期分類)

Activity	組織所見	適応する ポイント
HA 0 (no activity)	インターフェイス肝炎がない。小葉炎はないか、軽微	0
HA 1 (mild activity)	インターフェイス肝炎が1/3以下の門脈域の周辺肝細胞(10個以下)にみられる。軽度~中等度の小葉炎をみる。	
HA 2 (moderate activity)	インターフェイス肝炎が2/3以上の門脈域の周辺肝細胞(10個前後)にみられる。軽度~中等度の小葉炎をみる	1
HA 3 (marked activity)	半数以上の門脈域の多くの周辺肝細胞にインターフェイス肝炎をみる。中等度~高度の小葉炎、あるいは架橋性、帯状の肝細胞壊死をみる	2

[Nakanuma, Y., et al. : Pathol. Int. 60 ; 167-174, 2010⁵⁾より引用]

イド投与のための診断指針」(表1)²⁾で条件を満たす症例に対しては、UDCAに加えて副腎皮質ステロイドの投与が推奨される³⁾。AIH 国際診断基準の簡易版(2008)⁴⁾(表2)で probable/definite AIH と診断される症例が適応となる。ただし、肝組織所見に関しては、中沼らによるPBC病期分類(2010)⁵⁾(表3)の肝炎スコア(HA)が用いられる。副腎皮質ステロイドの投与が推奨される肝炎症状が安定化したら、UDCA 単独に切り替えることが望まれる。

II. 症候・合併症の対策

この項のポイント

- 胆汁うっ滞、合併する自己免疫性疾患、肝障害・肝硬変に伴う症候に対しては、これらの症候・合併症の予防、対処が必要となる。

1. 皮膚掻痒症

本症にもっとも特徴的な症候であり、黄疸が出現する以前の時期にも出現する。血清胆汁酸や内因性オピオイドの増加が原因として推測されている。明らかな機序は未だ不明であるが

lysophosphatidic acid および autotaxin が PBC を含めた胆汁うっ滞性癢痒の mediator である可能性が示唆されている⁶⁾。癢痒の軽減にはコレステラミン(コレスチミド®)、抗ヒスタミン薬が用いられる。コレステラミン投与の際は、UDCA(ウルソ®)投与の前後に 2~4 時間空けることが望ましい。

2. 骨粗鬆症

胆汁酸の分泌低下による脂溶性ビタミンの吸収障害に加え、とくに本症が中年以降の閉経後の女性に多いことから骨粗鬆症の合併率が高いため、対応が必要とされる。十分量のカルシウム(1,000~1,200 mg/日)およびビタミン D(魚やキノコ類に豊富)の摂取と体重負荷運動が推奨され、そのうえで薬物治療が開始される。薬剤としては、ビスホスホネート製剤、活性型ビタミン D₃製剤やビタミン K₂製剤が用いられる。

3. 脂質異常症

胆汁うっ滞のため高コレステロール血症を呈しやすいが、高 HDL 血症を伴うことが多く、血管病変のリスクとしての意義は少ないと考えられている⁷⁾。身体所見として、眼瞼周囲に眼瞼黄色腫がみられる。PBC に伴う脂質異常症に特異な治療法はないが、ベザフィブラートは PBC に対する効果も同時に期待できる。

4. 乾燥症候群

シェーグレン症候群の合併が多いことから、SS-A 抗体、SS-B 抗体の測定や、角膜びらんの有無のチェック、口唇生検なども必要に応じて実施し診断する。眼症状に対しては人工涙液をまず用い、効果がみられない場合はピロカルピン塩酸塩、塩酸セベメリンを眼科医の指導のもとで用いる。口腔症状に対してはまず人工唾液を試みて、効果がなければピロカルピン塩酸塩、

塩酸セベメリンを用いる。

III. 肝移植

この項のポイント

- 血清総ビリルビン値が 5~6 mg/dl 以上の黄疸を呈した症例は肝移植を考慮し、肝移植専門医へのコンサルトを考慮する。

総ビリルビン値の持続的上昇がみられる症例、肝硬変が完成し難治性胸腹水や肝性脳症などがみられる症候性 PBC、食道胃静脈瘤破裂を繰り返す症例、皮膚癢痒が強く著しい QOL の低下を認める症例には移植が考慮される。血清総ビリルビン値が 5~6 mg/dl 以上の黄疸を呈した症例は肝移植を考慮し、肝移植専門医へのコンサルトを考慮する。ただし、脳死移植が少ない現在、生体肝移植で行われることが多く、誰でも本治療を受けられるとはかぎらない。

肝移植適応時期の決定は、Mayo(updated)モデル^{8),9)}や日本肝移植適応研究会のモデル¹⁰⁾が用いられている。予後予測式にて予後不良と判定される症例は肝移植の適応である。移植後、組織学的には 10 年間で 30%程度 PBC の再発が生じると報告されているが、再移植が必要になる例は少ない。肝移植後の 5 年生存率は約 80%と良好である。移植後は免疫抑制薬を投与し、術後合併症、拒絶反応、再発、感染に留意し経過を追う。

IV. 患者指導・経過観察

この項のポイント

- 患者の病気に対する不安を和らげる。
- 多くの患者は肝硬変には至っていない。
- UDCA には PBC の進展抑制効果があり、PBC 患者の生命予後が延長している。

1. 患者指導

病名は「肝硬変」となっているが、早期に診断することができるようになり、また UDCA が進展を遅らせる効果もあることから、現在診

断されている多く(70~80%)の患者は肝硬変には至っていない。無症候性PBCの患者は、無症候性にとどまるかぎり予後は一般集団と変わらない。無症候性PBCでは日常生活に特別の制限はない。症候性PBCでは、生じている症候、今後起こりうる合併症、肝予備能に応じた生活指導、食事指導が必要となる。

2. 経過観察

観察項目を定期的に測定し、併発する病態の把握、合併症の予防、門脈圧亢進症や肝癌などの合併症の早期の検出を心がける。活動性、進行性の評価には胆道系酵素(ALP, γ -GTP)とともに、血清総ビリルビン値が重要である。

症候性PBCでは、胆汁うっ滞に伴う皮膚掻痒感、骨粗鬆症などの合併症対策が重要になる。シェーグレン症候群、慢性甲状腺や関節リウマチ、その他の自己免疫性疾患を合併しやすいので、肝機能検査(3~6カ月ごと)とともに、甲状腺ホルモン(年1回)、骨密度測定(2~4年ごと)を行う。また、黄疸が出現しなくても食道・胃静脈瘤が出現している可能性があるため、病期に応じて定期的(年に1~2回)の上部内視鏡検査が必要である。進行した症例では、肝癌の発生を念頭におき、腫瘍マーカーの測定と画像検査(エコー、CT)が必要である。肝癌発生の高リスクは、肝硬変、高年齢、男性患者とされている。合併した他の自己免疫性疾患への対策もそれぞれの疾患に応じて行う。

3. 専門医への紹介

診断の確定、治療方針の決定、肝移植の適応など、専門的な判断や治療が必要な場合には肝臓専門医に相談することが望ましい。

V. 予 後

この項のポイント

- PBCの進展は大きく緩徐進行型、門脈圧亢進症先行型、黄疸肝不全型に分類される。

1. 自然経過と進展形式

PBCは中高年女性に皮膚掻痒感を初発症状として発症することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、究極的には肝硬変から肝不全に至る。門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。临床上、皮膚掻痒感、黄疸、食道・胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は症候性(symptomatic PBC; sPBC)と呼び、それらの症状を欠くものを無症候性(asymptomatic PBC; aPBC)に分類する。

現在診断されるPBC症例の70~80%はaPBCである。aPBCは必ずしもsPBCに移行するとはかぎらず、aPBCのまま数年以上経過する。移行率は10年で10~40%とされている。しかし、PBCの進展は各人によって異なり、大きく分けて3型に分類される(表4, 図)。症例の多くは長い期間の無症候期を経て徐々に進行(緩徐進行型)するが、黄疸を呈することなく食道静脈瘤が比較的早期に出現する症例(門脈圧亢進症先行型)と早期に黄疸を呈し肝不全に至る症例(黄疸肝不全型)がみられる。黄疸肝不全型は比較的若年の症例にみられる傾向がある。

2. 予後予測

1) 血清総ビリルビン

予後予測因子としてもっとも重要な因子である。Mayo(Updated版)^{8),9)}の予後予測式(表5)では、年齢、血清ビリルビン、アルブミン値、プロトロンビン時間、浮腫の有無、利尿薬の有無が、日本肝移植適応研究会で作成されたLogisticモデル¹⁰⁾では血清総ビリルビン値(T. Bil), GOT/GPT比が、また、MELD Scoreでは血清クレアチニン値、総ビリルビン値、プロト

表4 PBCの経過からみた病型

- 1) 緩徐進行型
- 2) 門脈圧亢進症先行型
- 3) 黄疸肝不全型

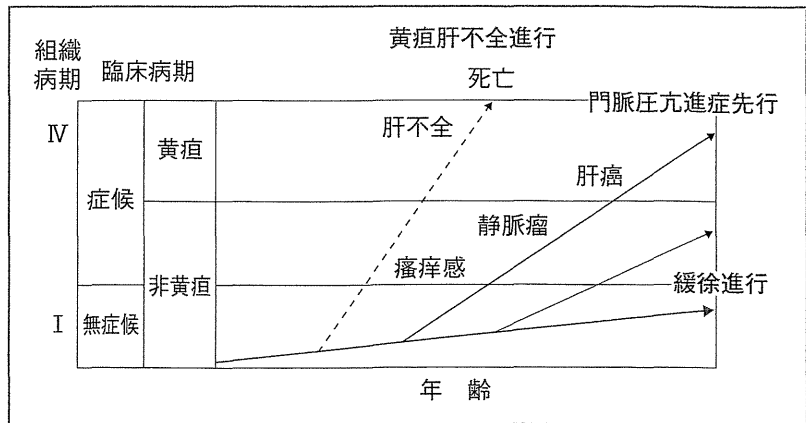


図 PBCの自然経過

ロンビン時間が重要な因子として計算式に取り入れられている。共通して採用されている因子は血清総ビリルビン値である。血清総ビリルビン値が2.0 mg/dlになると約10年、3.0 mg/dlになると約5年、6.0 mg/dl以上になると約2年以下の余命であるとされる。血清総ビリルビンが5.0~6.0 mg/dl以上になると肝移植が考慮される。

2) Mayo Clinicの予後予測式(表5)^{8),9)}

PBCの予後予測として世界的に使用されている。Updated版が初版のものよりも短期予後を予測するには優れている。年齢、血清ビリルビン、アルブミン値、プロトロンビン時間、浮腫の有無、利尿薬の有無の各項目を予後予測式に挿入し計算する。Web上に計算式が掲示されており、24カ月後までの生存率が瞬時に計算可能である。

3) 日本肝移植適応研究会で作成された回帰式(表6)¹⁰⁾

日本におけるPBCの肝移植適応指針では、日本肝移植適応研究会で作成されたLogisticモデルによって算出された「6カ月後の死亡確率」が50%以上になったときが肝移植の適応時期とされている。

4) MELD (Model for End-stage Liver Disease)スコア(表7)¹¹⁾

末期肝不全の重症度の評価にはMELDスコア

表5 MayoのPBC自然歴(改訂版)

The Updated Natural History Model for PBC

年齢、血清ビリルビン、アルブミン値、プロトロンビン時間、浮腫の有無、利尿薬の有無からなる予後予測式である。

$$R = 0.051(\text{age}) + 1.209 \log_e(\text{bilirubin}) - 3.304 \log_e(\text{albumin}) + 2.754 \log_e(\text{prothrombin time 秒}) + 0.675 \log_e(\text{edema})$$

edema : 0=no edema without diuretics, 0.5=edema without diuretics therapy or edema resolved with diuretic therapy, 1=edema despite diuretic therapy

ホームページ上で24カ月後までの生存率が瞬時に計算可能である。

(<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel2.html>)

[Grambsch, P. M., et al. : Mayo Clin. Proc. 64 ; 699-704, 1989⁸⁾, Murtaugh, P. A., et al. : Hepatology 20(1 Pt 1) ; 126-134, 1994⁹⁾より引用]

アが用いられる。MELDスコアは肝腎症候群があれば高値となり、肝移植術後の合併症にも関連するとされる。肝腎症候群の発生前に移植適応を決定することが望ましい。

5) 抗セントロメア抗体、抗gp210抗体と

PBC患者の生命予後

PBCではAMAのほか、抗セントロメア抗体、抗核膜抗体(抗gp210抗体)、抗multiple

表6 日本肝移植適応研究会によるPBCの予後予測式

Logistic 回帰により得られた回帰式より6カ月後の死亡確率を計算して、その値が50%以上の症例を移植適応とする。6カ月後の死亡確率の求め方はまずλ値を求める。

$$\lambda = -4.333 + 1.2739 \times \log_e(\text{T. Bil 値}) + 4.4880 \times \log_e(\text{GOT/GPT})$$

このλ値をLogistic回帰式に代入する。

$$6 \text{ カ月後の死亡確率}(\%) = 1 / (1 + e^{-\lambda}) \times 100$$

なお、難治性食道・胃静脈瘤、高度の掻痒感など、著しく日常生活が阻害されている症例はその適応を急ぐ。

[木幡 裕, 他: 肝移植適応基準, 13-25, 国際医書出版, 東京, 1991¹⁰⁾より引用]

nuclear dot 抗体(抗sp100抗体)など数種のANAが陽性化する。これらの抗体のうち、抗gp210抗体と抗セントロメア抗体が予後と関連することが認められている^{12),13)}。

a. 抗セントロメア抗体

約20~30%のPBC症例に陽性となる。陽性例はむしろ生命予後はよいとされるが、黄疸出現以前に門脈圧亢進症を呈する症例に高率に陽性化することが示されている¹³⁾。

b. 抗gp210抗体

核膜孔の構成成分の一つであるgp210蛋白に対する自己抗体である。PBCの約20~30%

表7 MELDスコア

MELD (Model for End-stage Liver Disease) スコア
血清クレアチニン値, 総ビリルビン値, プロトロンビン時間のINR値によって計算される。

$$\text{MELD Score} = (0.957 \times \ln(\text{Serum Cr}) + 0.378 \times \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643) \times 10$$

透析有の場合は、クレアチニンが自動的に4.0mg/dlと入力される。

上記score値が25以上の場合、緊急肝移植の適応とする報告がある。

Mayo Clinicのホームページにて計算可能である
(<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>)

[Kamath, P.S., et al.: Hepatology 33; 464-470, 2001¹¹⁾より引用]

の症例で陽性化し、特異度はほぼ100%と疾患特異性が高い。抗gp210抗体は、PBCの臨床経過の予測因子として有用であることが複数の報告で示されている。抗gp210抗体陽性症例は、肝組織にて陰性症例と比べてinterface hepatitisの程度が強く、経過中あるいはUDCAによる治療後も抗gp210抗体価が持続高値の症例は予後が不良であることが示された^{12),13)}。しかし、まだ実用化はされておらず、限られた研究機関でのみ測定可能である。

文献紹介

◆抗gp210抗体のPBCの予後予測マーカーとしての有用性

12) Nakamura, M., et al.: Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. J. Hepatol. 42; 386-392, 2005

13) Nakamura, M., et al.: Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. Hepatology 45; 118-127, 2007

PBC計154症例の解析¹²⁾から、①抗gp210抗体はPBCにきわめて特異的な自己抗体であ

り、②本抗体陽性例は、陰性例に比べて肝組織で肝炎所見が強く、③UDCA投与により抗体価が低下した例は経過がよかったのに対し、抗体価が持続高値例は肝移植や肝不全死に至ったことが示された。

次に行った276症例のPBC血清を用いた研究¹³⁾で、抗体陽性群は陰性群に比べて有意に肝不全死、肝移植に至った症例が多いことが確認された。

以上より、抗gp210抗体は、PBC患者の臨床経過(長期予後)を予測するための有用な血清マーカーであることが示された。

文 献

- 1) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 編：原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイド. 2010, 文光堂, 東京
- 2) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 編：原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2011年)難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究—平成20年度～22年度総合研究報告書—厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 47-95, 2011
- 3) Tanaka, A., Harada, K., Ebinuma, H., et al. : Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome : a rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan. *Hepatol. Res.* 2011(in press)
- 4) Hennes, E. M., Zeniya, M., Czaja, A. J., et al. : International Autoimmune Hepatitis Group : Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48 ; 169-176, 2008
- 5) Nakanuma, Y., Zen, Y., Harada, K., et al. : Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens : Interobserver agreement. *Pathol. Int.* 60 ; 167-174, 2010
- 6) Kremer, A. E., Martens, J. J., Kulik, W., et al. : Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 139 ; 1008-1018, 2010
- 7) Longo, M., Crosignani, A., Battezzati, P. M., et al. : Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 51 ; 265-269, 2002
- 8) Grambsch, P. M., Dickson, E. R., Wiesner, R. H., et al. : Application of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model to Mayo liver transplant patients. *Mayo Clin. Proc.* 64 ; 699-704, 1989
- 9) Murtaugh, P. A., Dickson, E. R., Van Dam, G. M., et al. : Primary biliary cirrhosis : prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 20(1 Pt 1) ; 126-134, 1994
- 10) 木幡 裕, 橋本悦子 : 原発性胆汁性肝硬変における肝移植の適応. 市田文弘 編 : 肝移植適応基準. 13-25, 国際医書出版, 東京, 1991
- 11) Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., et al. : A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33 ; 464-470, 2001
- 12) Nakamura, M., Shimizu-Yoshida, Y., Takii, Y., et al. : Antibody titer to gp 210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* 42 ; 386-392, 2005
- 13) Nakamura, M., Kondo, H., Mori, T., et al. : Anti-gp 210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 45 ; 118-127, 2007

Summary

Treatment and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis

Hiromi Ishibashi*, Atsumasa Komori*,
Shinji Shimoda* and Minoru Nakamura*

Currently, we have no curative therapy for primary biliary cirrhosis (PBC). However, treatments for conditions which develop due to progression of the disease are required. Cholestasis, cholestasis related symptoms such as itching or osteoporosis, symptoms derived from cirrhosis (portal hypertension, ascites, or hepatic encephalopathy), and PBC-associated autoimmune disease(s) such as Hashimoto's disease and Sjögren's disease should be considered when developing treatment. An advanced stage of PBC is an indication for liver transplantation. Clinical courses of PBC vary from patient to patient and are divided into three types. The majority of cases progress subtly without presenting any symptoms for long periods (slow-progressive type). However, some patients have esophageal varices in the early stages without exhibiting jaundice (portal hypertension type). The remainder will progress rapidly, exhibiting jaundice and will develop liver failure (jaundice/hepatic failure type).

Key words : PBC, treatment, prognosis, UDCA, corticosteroid

*Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, 2-1001-1 Kubara, Omura-shi, Nagasaki 856-8562, Japan

<原 著>

原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸長期使用と臨床経過 —ウルソ-PBC 特別調査研究会—

戸田剛太郎^{1)*} 石橋 大海²⁾ 大西 三朗³⁾ 岡上 武⁴⁾ 恩地 森一⁵⁾
 賀古 眞⁶⁾ 金子 周一⁷⁾ 上村 朝輝⁸⁾ 川崎 寛中⁹⁾ 佐田 通夫¹⁰⁾
 鈴木 一幸¹¹⁾ 田中 直見¹²⁾ 林 直諒¹³⁾ 牧野 勲¹⁴⁾ 渡辺 純夫¹⁵⁾

要旨：原発性胆汁性肝硬変患者に対するウルソデオキシコール酸 (UDCA) 製剤長期使用の安全性 (1462 例), 有効性 (1327 例) を 3~5 年の使用例を中心に調査を実施した。5 年間の観察期間で UDCA 製剤の関連が推定された有害事象発現率は 3.4% であり, 重篤なものはなく, 血清肝胆道系酵素活性, 総ビリルビンの低下は投与期間中持続し, UDCA 長期投与の安全性, 肝機能検査改善における有効性が示された。しかし, 最終評価時点において ALP, γ -GTP, AST, ALT, 総ビリルビンそれぞれに不変/悪化例を含む低下率 30% 未満症例が存在した。その比率は UDCA 用量増加とともに減少し, UDCA 投与効果が不十分な症例に対しては用量増加を考慮する必要があると考えられた。肝関連死/肝移植例は 23 例みられ, Cox 回帰分析では, 投与前総ビリルビン >1.2 mg/dl, 組織学的進展度とともに, 投与開始後 6 カ月の時点での総ビリルビン, AST の低下率 30% 未満が肝関連死/肝移植の有意な関連因子であり, 総ビリルビン, AST の更なる低下を目指した対応が必要と考えられた。

索引用語： 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) ウルソデオキシコール酸 (UDCA)
 予後予測因子 慢性肝内胆汁うっ滞 薬物効果

はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC) は, 中年以降の女性に好発し, 慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis, CNSDC) による肝内小胆管 (小葉間胆管, 隔壁胆管) の破壊, 消失により慢性胆汁うっ滞症を来す自己免疫性肝疾患である¹⁾。黄疸, 皮膚そう痒感が特徴的な症状とされるが, 自他覚所見を欠く無症候性 PBC も存在する。厚生労働省特定疾患難治性の肝炎調査研究班の原発性胆汁性肝硬変分科会による全国調査によれば, PBC において無症候性 PBC の占める割合は約 70% である²⁾。一方, 慢性肝内胆汁うっ滞性肝障害に伴う症状, 症候を伴う症例は症候性 PBC と呼ばれ³⁾, 1990 年に厚生省 (現厚生労働省) の特定疾患に指定されている。

PBC は進行性とされ, Scheuer は病理学的には 4 期に分けている⁴⁾。PBC は CNSDC による小葉間胆管あるいは隔壁胆管の上皮細胞の破壊に始まり (I 期), 徐々

- 1) 船員保険会せんぼ東京高輪病院
- 2) 長崎医療センター臨床研究センター
- 3) くほかわ病院
- 4) 大阪府済生会吹田病院消化器内科
- 5) 愛媛大学大学院先端病態制御内科学
- 6) 湘南鎌倉総合病院肝胆膵疾患治療センター
- 7) 金沢大学附属病院消化器内科
- 8) 済生会新潟第二病院消化器内科
- 9) 山陰労災病院
- 10) 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門
- 11) 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓内科学分野
- 12) 小山記念病院消化器内科
- 13) 牧野ケアセンター
- 14) 恵み野病院
- 15) 順天堂大学消化器内科

*Corresponding author: gtda@tb3.so-net.ne.jp

\$利益相反申告：恩地 森一, 金子 周一, 渡辺 純夫

〒田辺三菱製薬株式会社

<受付日2011年4月19日><採択日2011年7月15日>

に小葉間胆管あるいは隔壁胆管が消失して、胆汁うっ滞が進行する。つづいて胆汁うっ滞による肝細胞障害、肝組織の破壊とともに線維化が徐々に進み (II~III 期)、最終的には肝硬変へと進行する (IV 期)。診断は臨床検査所見、肝組織所見に基づいて行われ、我が国では厚生労働省特定疾患難治性の肝炎調査研究班による診断基準がある³⁾。

PBC 治療の目標は症状の改善、病態の改善、病態進展の阻止であり、様々な治療が試みられてきた。しかし、近年では病初期に診断されることが多く、その治療においては長期連用においても有効かつ安全に使用できる薬剤が望まれる。PBC は自己免疫性疾患と考えられることから、さまざまな免疫抑制薬が試みられ、有効性を示唆する報告もあるが^{5)~8)}、いずれも副作用のため長期の使用は困難であった。また、D-ペニシラミン⁹⁾¹⁰⁾、コルヒチン¹¹⁾¹²⁾も試みられた。1987 年、Poupon らによりウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) が PBC における肝機能検査所見の改善に有効であることが報告され¹³⁾、その後、フランス、カナダから double-blind randomized controlled trial によって UDCA の肝機能検査所見の改善における有効性が報告され¹⁴⁾¹⁵⁾、また、我が国でも厚生労働省特定疾患難治性の肝炎調査研究班による double-blind randomized controlled study により肝機能検査所見の改善に有効であることが示された¹⁶⁾。その結果、副作用も少ないこともあって、現在では UDCA 投与は PBC の標準的な治療法となっている。UDCA は肝機能検査所見の改善のみならず、病理組織学的進展、線維化を遅らせることも報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。予後を改善するかどうかについては、改善がみられるとする報告がある一方¹⁹⁾²⁰⁾、否定的な報告もみられる^{21)~23)}。

UDCA 製剤 (ウルソ[®]錠) は我が国で開発され、1957 年に世界で初めて医薬品として製造承認され、その有効成分である UDCA は利胆作用²⁴⁾、肝機能改善作用²⁵⁾、胆石溶解作用²⁶⁾等を有することが知られている。本邦における、UDCA 製剤による PBC における肝機能の改善は 1999 年 6 月に承認され、同時に希少疾病用医薬品として再審査期間 (10 年) が指定された。UDCA 製剤の開発段階の臨床試験では 48 週以上の投与における有効性および安全性が検討され有用性が示された²⁷⁾。しかし、本邦での日常診療における使用実態下で多数例を対象に長期投与時の安全性および有効性に関する報告はない。この再審査期間において、UDCA 製剤が投与された 1500 例超の PBC 患者を対象とし、最長 5 年にわた

り有害事象発現状況、肝機能検査値の推移、皮膚そう痒感および全身倦怠感の推移、並びに生存状況等について調査したので報告する。

対象と方法

1. 調査対象

PBC の診断は厚生労働省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班の診断基準に拠った³⁾。調査実施施設の選択は本調査の研究会の世話人に依頼した。その結果、調査実施施設は全国に偏りなく分布し、計 322 施設となった。調査実施施設を受診した PBC 患者のうち、長期投与が必要かつ長期観察が可能で、UDCA 製剤投与開始前 8 週間以内の検査で主要肝機能検査 [Alkaline phosphatase (Al-P), γ -GTP, AST, ALT, Total bilirubin (T-Bil)] のうち少なくとも 1 項目が異常値を示す患者で、本調査開始前 8 週間以内に UDCA 製剤を服用していない患者全例を調査対象とした。ただし、完全胆道閉塞のある患者、劇症肝炎の患者、その他、担当医師が不適当と判断した患者は調査対象外とした。

2. 調査方法

日常診療の使用実態下において、中央登録方式を用いて登録した患者について、観察期間を UDCA 製剤投与開始から最長で 5 年間とし、1 年毎に調査票を記載した。

3. 調査期間

調査実施期間は 8 年間 (2000 年 7 月 1 日から 2008 年 6 月 30 日)、登録期間は 5 年間 (2000 年 7 月 1 日から 2005 年 6 月 30 日) とした。

4. 観察項目

患者背景 (性別、年齢、組織学的病期、併存疾患等)、服薬状況、有害事象、肝機能検査値、皮膚そう痒感および全身倦怠感、肝移植、生存状況等を観察項目とした。

5. 臨床評価

1) 有害事象

UDCA 製剤投与中または投与後に発現したあらゆる医学的に好ましくないあるいは意図しない臨床検査異常、症候、症状を有害事象とした。そのうち、有害事象の UDCA 製剤との関連性について 1) 関連確実 (definite)、2) 関連の可能性大 (probable)、3) 関連の可能性小 (possible)、4) 関連の可能性不明 (unknown)、5) 関連は無 (not related) のいずれかで判定し、5) 以外の判定、すなわち「UDCA 製剤服用との関連性が否定されなかった有害事象」について集計した。関連性が否定されなかった有害事象のうち 1) または 2) と判定されたものが 1 件以上あった事象を「UDCA 製剤服

用との関連性が推定された有害事象」とした。

有害事象のうち、死亡、障害、死亡あるいは障害につながるおそれ、入院あるいは入院期間の延長を認めたもの、上記に準じて重篤なもの等を重篤な有害事象とした。

2) 肝機能検査値の推移および肝機能検査値項目別改善度

ALP, γ GTP, AST, ALT, T-Bil の UDCA 製剤投与後の推移は、各検査値の投与開始前値に対する変化率 (%) で評価した。また、変化率を下記のごとく 5 段階の改善度に分類し、調査期間の各評価時点において各改善度段階に属する症例数の比率の推移をみた。

著明改善 (markedly improved) : 50% 以上の低下

改善 (moderately improved) : 30% 以上~50% 未満の低下

軽度改善 (slightly improved) : 10% 以上~30% 未満の低下

不変 (unchanged) : 10% 未満の低下~10% 未満の上昇

悪化 (worsened) : 10% 以上の上昇

また、各評価時点で上記の改善度段階における著明改善、改善を示す患者が全調査対象患者において占める比率を改善率として、その推移を追跡した。

投与前の肝機能検査値異常症例の部分集団解析を行う場合には、基準値は、T-Bil 1.2 mg/dL 以下、ALP 106~345 IU/L, γ GTP については男性 9~40 IU/L, 女性 9~35 IU/L, AST 7~38 IU/L, ALT 4~44 IU/L とし²⁸⁾、検査値がこれらの基準値上限を超えた症例を異常症例として解析した。ALP については K-A 単位を採用している 4 例 (2 施設) および単位あるいは検査値を記載していない 9 例 (6 施設) のデータは ALP の改善度の解析から除外した。

3) 皮膚そう痒感および全身倦怠感の推移

皮膚そう痒感および全身倦怠感について、UDCA 製剤投与開始時と最終評価時点での症状の程度を「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の 4 段階で評価した。

4) 生存状況

観察期間中に死亡した症例については、本剤との関連性に係わらず有害事象発現例として取り扱った。このうち、「死因が肝関連死である症例または肝移植例」を PBC による死亡例と定義した上で生存率を算出し、生存率に影響を及ぼす要因解析を行った。また、UDCA 製剤投与開始後 6 カ月および 1 年時の肝機能検査値の変化率が著明改善または改善した症例とそれ以外の症例における「死因が肝関連死である症例または肝移植例」を PBC による死亡例と定義して死亡率を比較した。

さらに、予後の分析として投与開始後 3 年および 5 年時点の肝関連死、肝移植例および非肝関連死を含めた全死亡数を厚生労働省から公表されている人口動態調査 (2000 年~2008 年) の一般集団と比較した²⁹⁾。

6. 統計解析

肝機能検査値の推移には Wilcoxon 符号付順位和検定を、肝機能検査値項目別改善度のトレンドの検討には Cochran-Armitage 傾向性検定を用いた。生存率の算出には Kaplan-Meier 法を用い、肝関連死または肝移植までの日数をもとに計算した。中止・脱落例については中止・脱落とされた日、観察継続中の症例については最終観察日をそれぞれ打ち切り日とした。生存率の要因比較には Log-rank 検定、生存割合には χ^2 検定を適用した。さらに、Log-rank 検定で統計学的に有意となった要因について Cox 回帰による多変量解析を行った。全死亡数の一般集団との比較では、性と年齢による標準化を行い標準化死亡比 (Standard mortality ratio) と 95% 信頼区間 (以下 95% CI) を計算した。

全ての統計解析は SAS Version 9.1.3 (SAS institute, NC, Cary, US) を用い、統計的検定の有意水準 α は両側 5% とした。

結 果

1. 症例構成

322 施設から 1597 例が登録され、1537 例について調査票を収集した (Fig. 1)。調査票を収集した症例のうち、契約違反、有害事象発現の有無が不明等の 75 例を除外し、1462 例を安全性解析対象とした。安全性解析対象症例のうち、有効性評価に不適、有効性データなしの 135 例を除外し、1327 例を有効性解析対象とした。

2. 患者背景

安全性解析対象症例は女性が 84.5% を占め、年齢は 50 歳以上が 80.3% を占めた。臨床区分では無症候性が 73.9%、また病理組織学的検査において staging が Scheuer 分類で行われた症例でみると I 期および II 期が 83.1% を占めた (Table 1)。

併存疾患は 901 例 (61.6%) に認められ、そのうち最も頻度が高いのは脂質異常症 (247 例)、次いで高血圧症 (176 例)、甲状腺機能障害 (114 例) であった。合併する自己免疫疾患または膠原病はシェーグレン症候群 (110 例) が最も多く、つづいて、慢性甲状腺炎 (103 例)、慢性関節リウマチ (54 例)、強皮症 (45 例)、自己免疫性肝炎 (45 例) であった。その他、合併する自己免疫疾患、膠原病は全身性エリテマトーシス (5 例)、

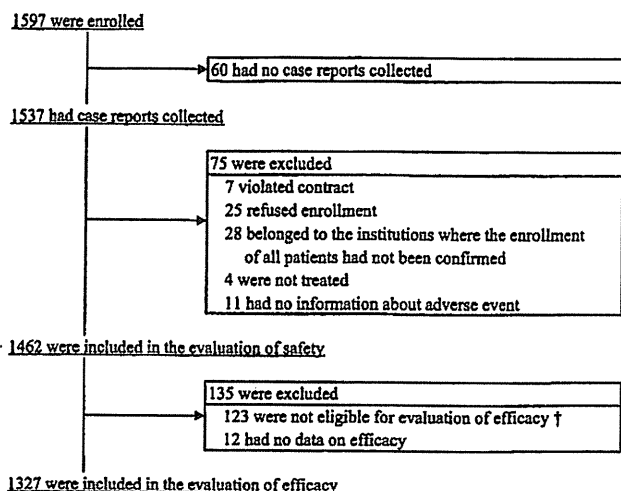


Fig. 1 Enrollment and outcome

† Breakdown of 123 patients; Dosing days were not clear in 11 patients. UDCA was taken within 8 weeks before the start of the survey in 68. It was not clear whether UDCA was taken within 8 weeks before the start of the survey in 18. All of alkaline phosphatase, γ GTP, AST, ALT and serum total bilirubin concentration were within the reference values at the start of survey in 26.

レイノー症候群またはレイノー病 (3例), 甲状腺機能亢進症 (3例), また混合性結合織病, 特発性血小板減少性紫斑病, 結節性多発動脈炎, 原発性硬化性胆管炎が各1例であった。

3. 有害事象発現状況

UDCA 製剤服用との関連性が否定されなかった有害事象の発現率は累計で 10.1% (148/1462 例) であった (Table 2)。また, UDCA 製剤服用との関連性が推定された有害事象は対象例の 3.4% (49/1462 例) にみられた。最も高頻度に認められたのは下痢 (0.8%), 次いでそう痒 (0.7%), 発疹 (0.4%) であった。UDCA 製剤服用との関連性が推定された有害事象の発現率の経年的な増加傾向は認められなかった。関連性が推定された有害事象の種類別でも, 経年的に増加傾向を示したものはなく, UDCA 製剤の長期使用により特異的に発現したものもなかった。

全調査期間を通じた UDCA 製剤服用との関連性が否定されなかった重篤な有害事象の発現率は累計で 1.2% (18/1462 例) であり (Table 3), これらの重篤な有害事象のうち UDCA 服用と関連が推定されたものはなかった。また, 重篤な有害事象発現率は経年的に増加する傾向は認められなかった。

4. 肝機能検査値の推移

UDCA 製剤投与開始後の Al-P, γ GTP, AST および

ALT の推移は投与前値からの変化率 (%) によって追跡した。Al-P, γ GTP, AST および ALT は, UDCA 製剤投与開始後 1 カ月で有意の低下を示し, 3 カ月から 1 年後に最大の変化率 (低下) に達した後, 5 年間の全調査期間にわたって, その変化率が維持された (Fig. 2)。対象症例のうち各検査項目において UDCA 製剤投与前の検査値が基準値上限超の症例 (異常値例) に限定して, Al-P, γ GTP, AST および ALT の変化率の推移をみると, 投与開始後 2 年の時点で変化率は最大 (低下) に達した後, その変化率は 5 年間の全調査期間にわたって維持された (Fig. 2)。T-Bil も UDCA 製剤投与開始後 1 カ月で有意の低下を示し, 3 ないし 6 カ月後に最低レベルに達した後, 5 年間そのレベルが維持された (Fig. 3)。また, UDCA 製剤投与前の T-Bil が基準値上限の 1.2 mg/dL を超えた症例について T-Bil の変化をみると投与開始から 1 カ月の時点で前値に比し有意の低下を示し, その後有意の低値で推移した (Fig. 3)。

UDCA 製剤投与前の Al-P, γ GTP, AST, ALT, T-Bil がそれぞれの基準値内の症例について, 投与後の変化率の推移を追跡した。AST, ALT は有意の低下をみたが, Al-P, γ GTP, T-Bil は有意の変動を示さなかった。

5. 改善度および改善率の推移

Fig. 4 は, 各評価時点において肝機能検査項目別に 5 段階に分類した改善度のそれぞれを示す症例の比率の推移である。各肝機能検査項目において改善率, すなわち 30% 以上の低下を示した症例の比率 (改善率) をみると, Al-P, γ GTP はそれぞれ服用開始 1 年後, 3 カ月後にピークに達した後, その後プラトーとなり 5 年間持続した。AST, ALT では服用開始 2 年後にかけて上昇し, その後は一定の改善率を維持した。最終評価時点での改善率では, γ GTP の改善率 (87.2%) が最も高かった (Table 4)。T-Bil の改善率は 1 カ月後に 17.1% を示し, その後は上昇傾向を示さず 19.0~23.5% の間で推移し, 漸増傾向はなかった (Fig. 4)。最終評価時点での改善率は 20.6% であった (Table 4)。一方, 不変あるいは悪化例もみられ, その比率は Al-P, γ GTP, AST, ALT, T-Bil について, それぞれ 26.0%, 8.2%, 21.6%, 15.8%, 57.5% であった。

投与前の肝機能検査値が基準値上限を超えた症例 (異常値例) に限って同じ検討を行った。Al-P, γ GTP, AST, ALT の改善率は投与期間とともに上昇し, 最終評価時点における Al-P, γ GTP, AST, ALT の改善率は, それぞれ 63.9%, 87.8%, 75.0%, 85.0% であった。T-Bil についても, 異常値例では改善率は漸増し, 最終評価

Table 1 Baseline characteristics of patients with PBC

Items		Number of patients (%)	
Patients included in evaluation of safety		1462	(100.0)
Gender	Male	227	(15.5)
	Female	1235	(84.5)
	Unknown or in blank	0	—
Age (years)	~ 19	0	—
	20 ~ 29	11	(0.8)
	30 ~ 39	65	(4.4)
	40 ~ 49	212	(14.5)
	50 ~ 59	504	(34.5)
	60 ~ 69	406	(27.8)
	70 ~ 79	225	(15.4)
	80 ~	39	(2.7)
	Unknown or in blank	0	—
Clinical classification	Symptomatic	374	(25.6)
	Asymptomatic	1081	(73.9)
	Unknown or in blank	7	(0.5)
Histological stages by Scheuer's classification *	Stage I	434	(45.9)
	Stage II	352	(37.2)
	Stage III	99	(10.5)
	Stage IV	28	(3.0)
	Unknown or in blank	33	(3.5)
Total bilirubin	< 5 mg/dL	1413	(96.6)
	≥ 5 mg/dL	17	(1.2)
	no mesurement	32	(2.2)
	≤ 1.2 mg/dL	1288	(88.1)
	> 1.2 mg/dL	142	(9.7)
Coexisting disease	no	544	(37.2)
	yes	901	(61.6)
	Unknown or in blank	17	(1.2)
Daily dosage (Max)	< 600 mg	90	(6.2)
	600 mg ≤ < 900 mg	1243	(85.0)
	900 mg ≤	128	(8.8)
	Unknown or in blank	1	(0.1)

時点での改善率は 50.4% であった。不変または悪化を示す症例の比率は ALP, γ GTP, AST, ALT, T-Bil において、それぞれ 15.9%, 7.5%, 11.8%, 7.2%, 34.9% であった。

6. UDCA 用量と改善度

本調査は日常診療における使用実態下での長期投与時の安全性および有効性を明らかにするために行われた。したがって、UDCA 用量については一定の基準を設けなかった。その結果、安全性解析対象 1462 例中 1371

例 (93.8%) では 600 mg/日以上の投与であったが、90 例 (6.2%) では 600 mg/日未満であり (Table 1), そのうち 84 名は 300 mg/日であった。また、900 mg/日以上の投与が 128 例 (8.8%) あり (Table 1), 内 2 例は 1200 mg/日の投与であった。

最終評価時点における ALP, γ GTP, AST, ALT, T-Bil の改善率は UDCA 用量の増加とともに上昇し、軽度改善、不変または悪化例 (低下率 30% 未満症例) の占める比率は低下した (Table 5)。

Table 2 Adverse event*

Interval after the start of treatment	≤ 1 year	1 year < ≤ 2 year	2 year < ≤ 3 year	3 year < ≤ 4 year	4 year <	Cumulative total
Investigation sites	247	236	228	218	190	247
Patients investigated	1461	1287	1171	998	789	1462
Patients with the adverse events (%)	84 (5.7)	42 (3.3)	21 (1.8)	18 (1.8)	18 (2.3)	148 (10.1)
Event name	Number of events (%)					
Cystitis	3 (0.2)					3 (0.2)
Anemia	4 (0.3)				1 (0.1)	5 (0.3)
Anorexia	2 (0.1)				1 (0.1)	3 (0.2)
Hypercholesterolemia	5 (0.3)		1 (0.1)		1 (0.1)	7 (0.5)
Hyperuricemia	1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)		3 (0.2)
Hyperlipidemia	2 (0.1)	1 (0.1)				3 (0.2)
Dizziness	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)		2 (0.3)	5 (0.3)
Dysgeusia**	3 (0.2)					3 (0.2)
Hypertension	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)			4 (0.3)
Abdominal discomfort**	3 (0.2)				1 (0.1)	4 (0.3)
Abdominal pain**	3 (0.2)					3 (0.2)
Upper abdominal pain	3 (0.2)					3 (0.2)
Constipation	2 (0.1)		2 (0.2)	2 (0.2)		6 (0.4)
Diarrhea**	9 (0.6)	1 (0.1)		1 (0.1)		11 (0.8)
Dyspepsia	4 (0.3)		1 (0.1)			5 (0.3)
Erosive gastritis	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)			5 (0.3)
Nausea**	2 (0.1)	1 (0.1)				3 (0.2)
Stomatitis**	2 (0.1)	1 (0.1)				3 (0.2)
Pruritus**	7 (0.5)	3 (0.2)				10 (0.7)
Rash**	5 (0.3)	1 (0.1)				6 (0.4)
Malaise**	3 (0.2)		2 (0.2)			5 (0.3)
Increase in ALT	4 (0.3)				1 (0.1)	5 (0.3)
Increase in AST	4 (0.3)				1 (0.1)	5 (0.3)
Increase in blood urea**	1 (0.1)	2 (0.2)				3 (0.2)
Increase in γ -GTP	1 (0.1)	3 (0.2)				4 (0.3)
Decrease in hematocrit	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.3)
Decrease in hemoglobin		1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
Decrease in platelet count	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)		3 (0.4)	8 (0.5)
Increase in ALP	2 (0.1)	3 (0.2)				5 (0.3)

*: Adverse events which occurred in 3 or more cases and were not denied to be caused by UDCA treatment by the physicians in charge are shown.

** : Adverse events diagnosed by the physicians in charge as being definitely or probably related to UDCA treatment are shown.

ALP: alkaline phosphatase

7. 皮膚そう痒感および全身倦怠感の推移

UDCA 製剤投与開始時の皮膚そう痒感、全身倦怠感は、「症状なし」から「高度」まで4段階に分類した (Table 6)。最終評価時点で1段階以上の改善が認められた割合は、皮膚そう痒感については「軽度から症状なし」が67.2%、「中等度から軽度または症状なし」が

92.0%、「高度から中等度以下」が92.9%、であり、全身倦怠感については「軽度から症状なし」が73.5%、「中等度から軽度または症状なし」が82.4%、「高度から中等度以下」が80.0%であり、いずれもUDCA製剤投与開始時の症状の程度によらず軽減する傾向が認められた (Table 6)。

Table 3 Serious adverse event*

Interval after the start of treatment	≤1 year	1 year < ≤ 2 year	2 year < ≤ 3 year	3 year < ≤ 4 year	4 year <	Cumulative total
Investigation sites	247	236	228	218	190	247
Patients investigated	1461	1287	1171	998	789	1462
Patients with the serious adverse events (%)	7 (0.5)	3 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.5)	18 (1.2)
Event name	Number of events (%)					
Gastric cancer			2 (0.2)			2 (0.1)
Malignant lung neoplasm					1 (0.1)	1 (0.1)
Iron deficiency anaemia				1 (0.1)		1 (0.1)
Anorexia	1 (0.1)					1 (0.1)
Schizophrenia	1 (0.1)					1 (0.1)
Cerebral infarction		1 (0.1)				1 (0.1)
Acute respiratory distress syndrome		1 (0.1)				1 (0.1)
Haemoptysis					1 (0.1)	1 (0.1)
Ascites	1 (0.1)					1 (0.1)
Diarrhea	1 (0.1)					1 (0.1)
Intestinal obstruction					1 (0.1)	1 (0.1)
Melena					1 (0.1)	1 (0.1)
Nausea	1 (0.1)					1 (0.1)
Bleeding from esophageal varices	1 (0.1)					1 (0.1)
Esophageal varices				1 (0.1)		1 (0.1)
Bile duct stone				1 (0.1)		1 (0.1)
Exfoliative dermatitis	1 (0.1)					1 (0.1)
Pruritus	1 (0.1)					1 (0.1)
Acquired hydrocele			1 (0.1)			1 (0.1)
Malaise	1 (0.1)					1 (0.1)
Sudden death		1 (0.1)				1 (0.1)
Increase in ALT	1 (0.1)					1 (0.1)
Increase in AST	1 (0.1)					1 (0.1)
Increase in T-Bil	1 (0.1)					1 (0.1)
Increase in serum lipids	1 (0.1)					1 (0.1)
Decrease in platelet count	1 (0.1)					1 (0.1)
Decrease in white blood cell count	1 (0.1)					1 (0.1)

*: Serious adverse events in which UDCA treatment was not denied as their causes by the physicians in charge are shown.

T-Bil: serum total bilirubin concentration

8. 生存状況

有効性解析対象とした 1327 例のうち、5 年間の調査期間中に死亡したのは 39 例で、このうち死因が肝関連であったのは、肝不全が 14 例、肝癌が 3 例、食道静脈瘤出血 1 例であった。死因不明とされた 1 例は UDCA 製剤投与開始時に肝硬変、高度の黄疸を認め、救命手段としては肝移植以外にはないと診断されたが、肝移植後に死亡に至っており、肝関連死とした。したがって肝関連死は 19 例となった (Table 7)。また、肝移植

を実施したのは 5 例であったが、うち 1 例は先に述べたように肝移植後に死亡し、肝関連死と分類していることから、肝関連死あるいは肝移植例は 23 例となった。肝関連死以外の死因では特定の死因に偏るものではなかった。死亡例を肝関連死あるいは肝移植例とした場合の 3 年および 5 年生存率の推定値 \pm SEM はそれぞれ $98.8 \pm 0.3\%$ および $97.7 \pm 0.5\%$ であった (Fig. 5)。

生存状況に影響を及ぼすと考えられる背景因子を把握するために、死亡例を肝関連死あるいは肝移植例と

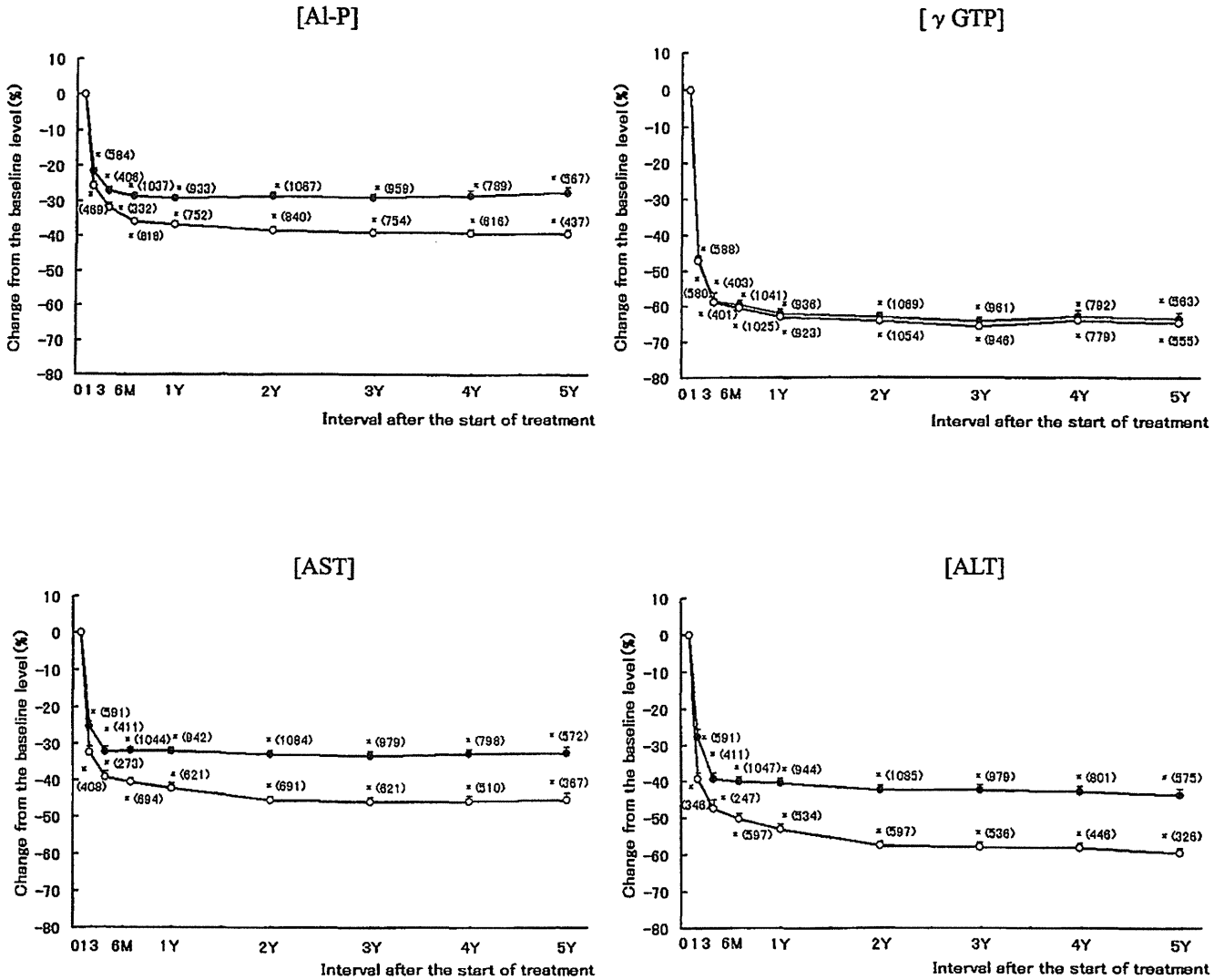


Fig. 2 Alteration of serum enzyme activities after the start of treatment with UDCA.

Alterations of the enzyme activities are expressed as % change from each of their baseline levels. Numbers in the parentheses indicate those of patients investigated. Data are shown as the means with SEM.

—●—: all patients

—○—: the patients whose baseline levels of the enzyme activities were higher than the upper limit of normal ranges (see the text)

M: month, Y: year, Al-P: alkaline phosphatase, *: P<0.05 by Wilcoxon signed rank test.

して、各背景因子別に生存率を Log-rank 検定により比較した。その結果、統計学的な有意差が認められた主な因子は、臨床区分(症候性、無症候性)、組織学的病期 (Scheuer 分類)、T-Bil 値であった (Fig. 6)。T-Bil については、投与前における 1.2mg/dL 超および 1.2mg/dL 以下の症例はそれぞれ 129 例および 1185 例であり、そのうちの肝関連死あるいは肝移植例はそれぞれ 16 例 (12.4%) および 7 例 (0.6%) で、その差は有意 (p<0.0001) であった。性別、年齢、1 日 UDCA 投与量、抗 M2 抗体 (陽性、陰性) 等に関しては、生存率に統計学的な有意差は認められなかった。

次に UDCA 製剤服用後の肝機能検査の改善が生命予後に及ぼす影響について検討した。UDCA 製剤投与開始後 6 カ月の時点において T-Bil, Al-P, γ-GTP, ALT, AST が投与前値に比較して 30% 以上の低下すなわち著明改善あるいは改善を示した症例 (改善例) とそれ以外の症例 (非改善例) の肝関連死あるいは肝移植までの期間を Log-rank 検定により比較した (Fig. 7)。UDCA 製剤投与開始後 6 カ月の時点の AST 改善例および T-Bil 改善例の生存率は、非改善例と比較して有意に高かった (それぞれ p=0.0081, p=0.0002)。投与開始後 1 年の時点で生存率を比較した場合でも、AST 改善例お