

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分科会総括研究報告書

原発性胆汁性肝硬変に関する研究

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

A . 研究目的・方法

原発性胆汁性肝硬変(PBC)分科会では、平成23年度～25年度の難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班(坪内博仁班長、中沼安二PBC分科会長)において、診療ガイドラインを作成するとともに、疾患についての知識を広げる目的で患者向け疾患ガイドブックを作成した。これらの診療ガイドライン・疾患ガイドブックはいずれも各種ホームページや書籍に掲載され、広く利用されるに至っている。

平成26年度～28年度における本研究班においてのPBC分科会の目的は、まず、その後発表されたエビデンスに基づいて、平成25年度に作成した診療ガイドラインを改訂することである。続いて患者向けガイドラインの改訂を行う。

この目的のため、平成26年度には以下の活動を行った。

- 1 .PBC全国調査に基づく無症候性PBCから症候性PBCへの移行率に関する検討
- 2 .肝移植に至ったPBC症例の調査研究
- 3 大西班において登録されたベザフィブラート投与PBC症例の追跡調査
- 4 .PBC・NASH合併症例に関する臨床病理学的検討
- 5 .PBC全国調査に基づく血清ALP値低値のPBCに対する治療の検討

B . 研究結果・考察

1 .PBC全国調査に基づく無症候性PBCから症候性PBCへの移行率に関する検討(廣原研究協力者)

本邦におけるPBC全国調査は、当班に所属する関西医科大学の廣原研究協力者らにより、1980年から継続して15回実施されている。この全国調査によって本邦におけるPBC患者の病態および長期予後に関わる要因が明らかになり、予後改善に寄

与している。

近年、本邦において新たに診断されるPBCの大部分は無症候性でありその多くが無症状の状態経過することが知られている。症候性PBCへ移行するのは一部であるが、その進展形式には緩徐進行型、門脈圧亢進症先行型、肝不全型がある。今回の検討では、各進展形式別の病期進展移行率および予後解析を行い、加えて年代別累積生存率について検討した。2001年以降の診断時無症候性PBCの90%以上は症候性に進展せず無症状で推移しその予後は良好であった。無症候性PBCから症候性PBCへの累積移行率の年代別検討では、1990年以降に診断された症例群は以前に診断された群と比較して搔痒感・黄疸とも移行率が低下していた。1990年以降にPBCの標準的治療として認知された種々の治療が症候性への病期進展を抑制したものと推測された。一方、1990年代群と2000年代群間では差異は認められず、病期進展を抑制しうる新たな治療の開発が望まれる。

2 .肝移植に至ったPBC症例の調査研究(中村研究協力者、上本研究協力者)

ウルソデオキシコール酸治療によりPBCの予後は改善しつつあるが、未だ肝不全に進行し肝移植が必要となる症例が少なからず存在するため、これらの症例の重症化機構の解明と新しい治療法の開発は、PBC研究に残された重要な課題のひとつである。本目的のために、“肝移植に至ったPBC症例の調査研究”班を組織し、本邦で過去20年間に肝移植を施行されたPBC症例と今後6年間に肝移植を施行されるPBC症例の全国調査を行う。具体的には、本研究は、“日本人原発性胆汁性肝硬変の発症・進展に関わる遺伝因子の網羅的遺伝

子解析 (Genome-wide association study: GWAS) (長崎医療センター倫理委員会承認 2010.10.4) ”へ参加した全国 58 施設 (国立病院機構 32 施設、大学病院 26 施設) と日本肝移植研究会 (会長: 京都大学 上本伸二教授) に所属する全国の肝臓移植外科約 50 施設を対象として、過去 20 年間に肝移植を施行された PBC 症例と今後 6 年間に肝移植を施行される PBC 症例の実態調査を行う。本年度はこの調査を行うための基盤整備を行った。

3 .大西班において登録されたベザフィブラート投与 PBC 症例の追跡調査 (松崎研究協力者)

現在、ランダム化二重盲検比較試験で PBC に対する長期予後の改善効果が証明されている薬剤は UDCA のみであるが、UDCA の単独投与で生化学的改善が得られない症例が 20%程度存在する。ベザフィブラート (BF) は高脂血症治療薬であるが、PBC 患者の胆汁うっ滞を改善させることが本邦より多数報告され、過去の当研究班 (大西班) で行われた多施設共同無作為化臨床試験にて、PBC 患者に対する短期的効果が確認された (Iwasaki et al. Hepatol Res 2008; 38: 557-564)。しかし、その長期予後改善効果はいまだ明らかにされておらず、上記の多施設共同無作為化臨床試験に参加した症例のその後の転帰も不明である。

本研究では、同臨床試験において UDCA と BF の比較投与試験が行われた症例の追跡調査を行い、症例回収率 92.5%、施設回収率 86.4%が得られた。10 年以上追跡できた 51 症例のうち、9 例で臨床病期の悪化を認め、うち PBC が原因と考えられる死亡例は 5 例であった。比較投与試験終了後には、多くの症例で UDCA と BF の併用が行われていることが明らかになり、今回の追跡調査のみで BF 長期投与の効果を判定するのは困難と推測されたが、個々の症例のデータ解析をさらに進め、UDCA 単独投与の限界と UDCA+BF 併用投与の意義について考察を進める予定である。

4 . PBC・NASH 合併症例に関する臨床病

理学的検討 (橋本研究協力者)

肥満や生活習慣病の急増に伴い非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が増加し、NASH による他肝疾患の病態修飾の実態が注目されている。今年度の本研究では、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) と NASH 合併例 (PBC・NASH) の病態を明らかにする事を目的とし、PBC + NASH 自験例を同期間に経験した PBC 単独例と臨床病理学的に比較検討した。

PBC + NASH は 32 例、全例 2001 年から 2014 年に PBC+NASH と診断されていた。同期間に経験した PBC 単独例 250 例と比較した。PBC + NASH は PBC 単独に比し、年齢に差は無く、男性が多く (19% / 9%)、合併率は、肥満 (BMI > 25) 60% / 7%、糖尿病 41% / 6%、脂質異常症 63% / 18%、高血圧 59% / 10% と肥満・生活習慣病合併を高頻度に認めた。PBC+NASH の 2 例では肝組織では PBC の特徴が明らかでなく腹腔鏡の肝表面観察で PBC の特徴的所見を認めた。PBC+NASH のうち、肝病態進行を認めたのは肥満を合併した 7 例中の 3 例のみであった。PBC+NASH と PBC 単独例の 10 年生存率はいずれも約 85% で有意差は無かった。PBC+NASH 例における性差では、男性例は女性例より若年で、女性例は全例 PBC 診断時に NASH を合併していたが、男性例は 50% (6 例中 3 例) が PBC と診断後 5-22 年の経過で体重増加した後 NASH 合併が診断され、病態に差異を認めた。

以上より、PBC + NASH は PBC 単独例に比し、肥満・生活習慣病が高頻度であり、治療として肥満例では減量の重要性が示唆された。

5 . PBC 全国調査に基づく血清 ALP 値低値の PBC に対する治療の検討 (田中研究協力者、小森研究協力者、廣原研究協力者)

廣原研究協力者らによって行われている PBC 全国調査のデータを基に、診断後 6 か月以内に UDCA 治療が開始されなかった、AMA 陽性・無症候性・ALP が基準値上限の 1.5 倍以内・Scheuer stage I-II という ”早期” PBC の経過および長期予後を検討した。全国調査で集積された 7,376 例のうち上記の条件を満たす症例は 86 例、平均

観察期間は 6.6 ± 5.7 年であった。86 例中 70 例 (81%) では全経過観察中治療が行われず、16 例では UDCA 治療が開始されていた。86 例の 5 年および 10 年移植なし生存率は 98%、88% で、これは診断後 6 か月以内に UDCA 治療が開始された症例と同等であった。5 年および 10 年肝関連症状出現率は 5%、8% で、UDCA 治療例と比較し有意に低率であった ($p < 0.001$)。以上より “早期” PBC では ALP が上昇するまで UDCA 治療を行わなくとも予後は良好であった。