

齢まで生存する症例の増加が推測されており、PBCでも超高齢症例を認めるが、その実態は必ずしも明らかにされていない。今回、1. 自己免疫肝炎合併からみたPBCの予後・経過・肝不全進行例の実態と特徴
2. 高齢PBC症例の実態 を明らかにする目的で、臨床病理学的検討を行った。

B. 研究方法

当院で1982年～2015年に臨床病理学的に診断されたPBC 582例のうち、以下の検討を行った。

<肝移植施行・登録例>

生体部分肝移植施行した20例（移植時年齢中央値50歳、女性19例、肝移植後6～180ヶ月）と脳死肝移植登録した1例（56歳男性）に関する臨床病理学的検討

<PBCにおけるステロイド適応例>

当科でステロイド投与例を検討し経験則として抽出された以下の基準；UDCA投与開始後、1)ALTが基準の3倍以上で遷延、2)IgGが基準の1.1倍以上、3)抗核抗体か抗平滑筋抗体が陽性、4)肝組織で中等度以上の実質炎・interface hepatitisの全てを満たす症例をステロイド投与適応PBCとした臨床病理学的検討

<超高齢PBC>

経過中80歳以上となる時点で生存確認しえた超高齢群；61例、上記以外（非超高齢群）；521例の比較検討

（倫理面への配慮）

本研究は医療情報と病理組織標本を用いた後ろ向き研究である。研究内容は東京女子医科大学倫理委員会の承認を受け同大学ホームページに掲載されており、これをもって研究参加患者へのインフォームド Consentとした。本研究ではヒトゲノ

ム・遺伝子情報は取り扱わない。全データは症例番号のみで管理され個人を特定する情報は収集していない。解析用データファイルはアクセスにパスワードを設け、管理責任者（東京女子医科大学消化器内科 谷合麻紀子）を決め管理した。

C. 研究結果

<肝移植施行・登録例>

対象症例のプロファイルを表1に示す（移植施行・登録時が古い順に記載）。合併症として2007年までの症例で2型糖尿病が、2011年以降の症例で自己免疫性肝炎が特徴的であった。2011年以降に肝移植施行あるいは脳死肝移植登録された5例のプロファイルを表2に示す。4例ではAIH合併が確認され、他の1例もALT、IgG高値、抗核抗体（ANA）高力価陽性（染色パターン；speckled+homogenous type）であった。同時期に当科で新規診断されたPBCにおけるAIH合併率は約10%であり、AIH合併はPBCにおける予後不良の一因子といえるかもしれない。予後は脳死肝移植登録した1例は待機中に肝不全進行し死亡、術後早期に手術に関連する合併症を主因として2例が死亡、長期経過後1例が原因不明の肝不全進行により術後13年で死亡、17例が生存中である。10年以上経過観察しえた10例中、門脈圧亢進症状が出現・進行した1例とde novo AIHを発症した1例を除き、他8例では特記すべき臨床所見を認めなかった。組織学的には10例中5例でPBC再発が確認され4例でPBCに矛盾しない所見を認め、PBCの組織学的進行度は全例Ludwig分類のstage 1 or 2であった（図1）。肝病態の増悪を認めたのは、NASH合併した3例とde novo AIHを発症した1例であった。

<PBCにおけるステロイド適応例>

582例中後ろ向き検討では40例がステロイド投与適応と診断され、その発症様式は5割以上がPBCとAIHの同時診断であり、異時性発症例では約80%の症例でPBCが先行して発症した(図2)。

全身状態不良や他臓器末期癌合併などを理由に13例ではPSL投与されず、投与した27例のうち21例ではステロイドが著効した(図3)。27例のステロイド治療反応性別症例背景の比較を示す(表3)。両者で差を認めたのはALP値と抗平滑筋抗体(SMA)陽性率と抗gp-210抗体陽性率であった。組織学的には両者に有意な差は認めなかった(表4)。多変量解析では、ステロイド無効の特徴として、ALP高値、SMA抗体陰性、gp210陽性が抽出された(表5)。ステロイド著効例と無効例のCaplan-Meier法による肝移植無し生存率では統計学的有意差を認めた(図4)。

<超高齢PBC>

超高齢PBCと非超高齢群の臨床背景・検査値では、ANAの陽性例が超高齢群で高率である以外に、両群に差異と認めなかった(表6, 7)。死因に関しては、超高齢群で肝細胞癌(HCC)、心血管病変、他臓器悪性腫瘍、感染症が有意に高率であった(図5)。

D. 考察

当科におけるPBCの肝移植施行例・登録例の検討から、PBC+AIHオーバーラップ例には比較的若年で肝不全に進行する例があること、生体肝移植したPBCでは、PBC再発を認めるが組織学的進行はStage 2までに留まること、注意すべき病態は、脂肪肝、de Novo AIH、他臓器癌などの合併であることがあきらかになった。また、オ

ーバーラップ例でもステロイドは約80%著効し、著効例の予後は良好であった。超高齢PBC群の死因では肝細胞癌非合併肝不全が減少し、高齢者に伴いやすい疾患による死亡が増加した。

生体肝移植でPBC再発をきたしやすい理由として、血縁者間移植例が多いため、HLAの一致率が高く同じHLA上に自己抗原提示があり自己反応性T細胞が認識しやすい、自己免疫性肝疾患の発症・進展に影響する遺伝的素因も共有しうる、移植肝重量が小さく病変の影響が出やすい、などが推測される。(Tamura S, et.al. World J Gastroenterol 2008; 5105-5112)。

当科の経験例ではPBC再発は最長16年経過例においてもUDCA投与下で線維化stage2までの進行であり、通常はUDCAでコントロール可能と考えられる。PBC生体部分肝移植後は早期かつ高頻度に再発をきたすが、再発症例でもstage2に留まり予後は良好で、生体部分肝移植が末期PBCの有用な治療と考えられた。(Hashimoto E, et.al. Hepatol Res 2007; S455-462) 一方、予後に影響を与える肝病態として、NASH合併やde novo AIH発症があげられ、経過観察中 注意を要する。

PBCにおけるAIHオーバーラップに関しては、いまだ名称も一定でなく、コンセンサスの得られた診断もないのが現状である。しかし、速やかにステロイド投与を必要とする症例が存在するのは事実であり、著効例の予後は良好であることから、ステロイド投与必要例の的確な見極めと治療効果予測の確立が今後の課題といえる。今回の我々の検討で、ALP高値、SMA陰性、gp-210陽性がステロイド無効例の特徴として抽出されたことは、臨床的有用

性が高いと考える。

超高齢 PBC では肝病態は非超高齢群と明らかな差異を認めなかったが、死因に差異を認めた。今後、社会の超高齢化を受け、さらなる増加が予想される超高齢 PBC 例の診療において、念頭に置くべき重要な事項である。

E. 結論

PBC の生体部分肝移植では、PBC 再発例の組織学的進行度は、stage2 までに留まり概ね予後良好であった。PBC+AIH オーバーラップ例には若年で肝不全に進行する例がある。ステロイド投与を要すると診断される PBC は全体の約 8%程度で、ステロイド投与例中約 75%を占める著効例の予後は良好であった。超高齢 PBC は現在全 PBC の約 11%程度を占め、その死因の特徴は HCC 非合併肝不全の減少、心血管病変や悪性腫瘍などの増加であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

経過中に自己免疫性肝炎の病像を合併した超高齢原発性胆汁性肝硬変の 2 例
五十嵐悠一, 谷合麻紀子, 橋本悦子, 児玉和久, 小木曾智美, 鳥居信之, 徳重克年
肝臓 57(2), 97-105, 2016

2. 学会発表

谷合麻紀子, 橋本悦子, 徳重克年
原発性胆汁性肝硬変の肝移植例に関する臨床病理学的検討 2015年 JDDW 神戸ポートピアホテル 2015年 10月 13日

谷合麻紀子, 橋本悦子, 徳重克年

原発性胆汁性肝硬変の肝移植後長期経過例の検討 日本消化器病学会総会パネルディスカッション7 仙台国際センター
2015年 4月 24日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 当科における肝移植施行例・脳死肝移植登録例

Case	sex	age	Complication	MELD	日本肝移植研究会 による6ヶ月生存率	Mayo model		Donor, age
						Original	Updated	
1 KK	F	51		23	2%	9.4	33%	血縁 25
2 KN	F	29		18	66%	7.5	83%	血縁 55
3 GK	F	50	糖尿病	35	12%	9.8	9%	血縁 26
4 NR	F	43		28	10%	9.4	27%	非血縁 43
5 SH	F	48		13	22%	8.7	53%	非血縁 45
6 KT	F	65		18	9%	9.9	3%	非血縁 65
7 IN	F	64	糖尿病	13	11%	8.6	47%	非血縁 65
8 SS	F	60	糖尿病	18	8%	8.8	45%	非血縁 64
9 ON	F	45		13	9%	9.7	77%	血縁 21
10 KY	F	38	糖尿病、Sjogren	13	8%	7.9	77%	血縁 35
11 KM	F	48		18	8%	8.9	45%	血縁 30
12 YT	F	58		18	5%	9.1	32%	血縁 24
13 NM	F	52		13	18%	7.6	88%	血縁 21
14 HS	F	65	自己免疫性肝炎	15	42%	7.3	89%	血縁 57
15 NS	F	55		21	6%	8.4	12%	血縁 31
16 ON	F	49		30	61%	8.8	62%	血縁 25
17 NR	F	44	自己免疫性肝炎	15	48%	7.6	72%	血縁 48
18 SR	F	64		18	12%	9.8	13%	血縁 25
19 TN	F	44	自己免疫性肝炎	15	22%	7.8	69%	非血縁 47
20 KN	M	49	自己免疫性肝炎	13	18%	7.9	65%	血縁 61
21 SY	M	56	自己免疫性肝炎	28	24%	8.2	45%	—

表2 2011年以降 当科で肝移植施行あるいは脳死肝移植登録例

case	PBC 診断時 年齢	ALP	ALT	IgM	IgG	M2	ANA	ap-210
17 NR	42	985	185	234	2350	105.6	X320 homo	—
18 SR	41	1102	223	345	3665	175.4	X1280 spe. homo	+
19 TN	43	1088	285	428	3543	134.1	X640 dis. homo	—
20 KN	40	1235	320	298	2983	180.2	X320 spe. homo	+
21 SY	43	2068	311	378	2741	214.7	X640 homo	+

図1 当科における PBC 肝移植後 10 年以上生存例の肝生検所見

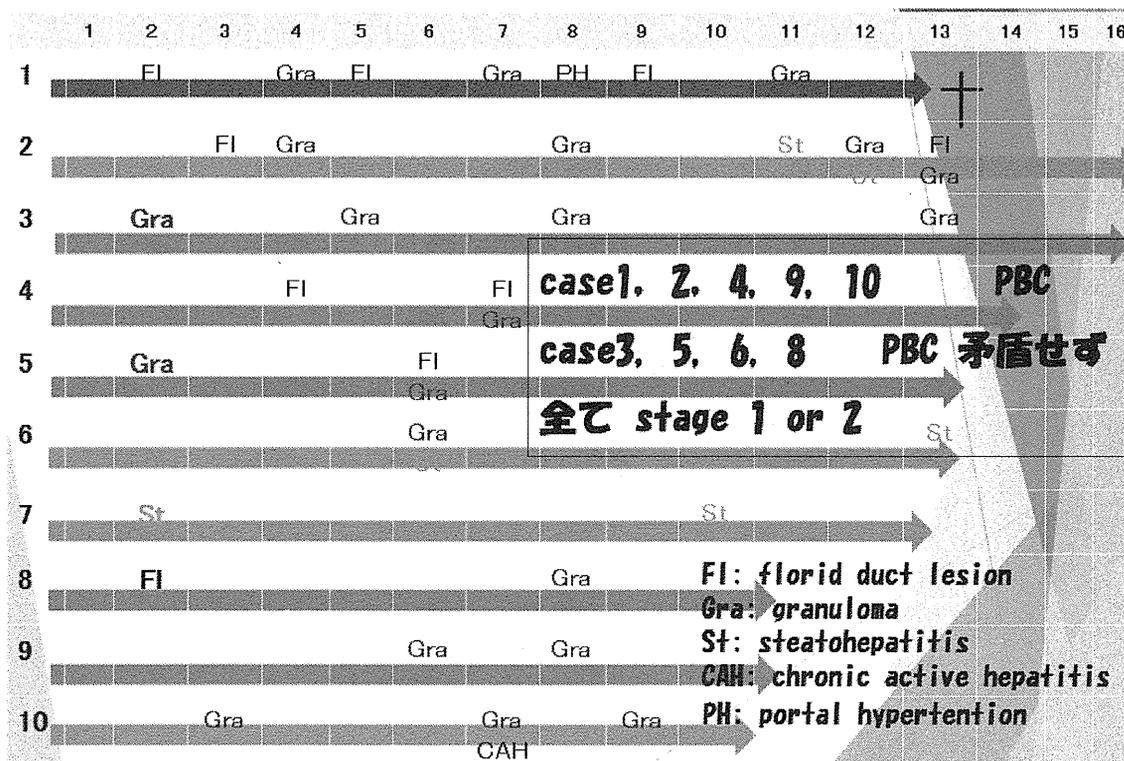


図2 全PBC582例中ステロイド投与適応と診断例と発症様式

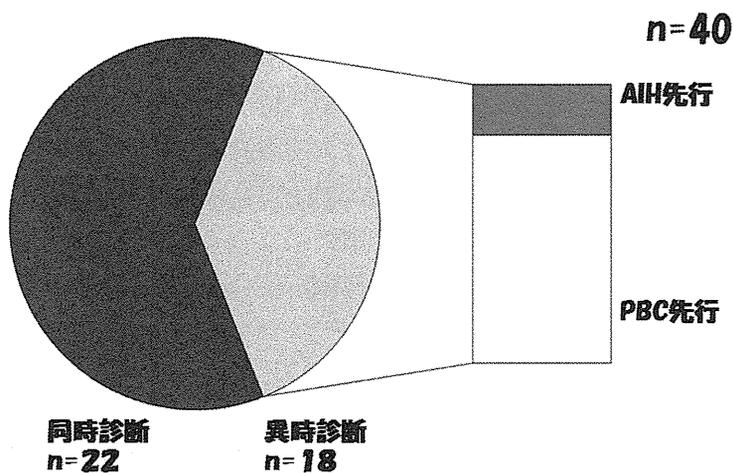


図3 ステロイド投与例の治療効果

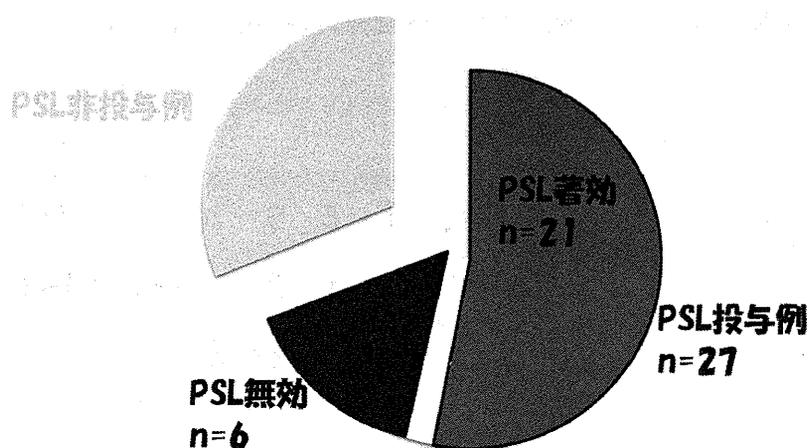


表3 ステロイド投与例の治療効果別比較

	ステロイド著効例 (n=21)	ステロイド無効例 (n=6)	P値
女性の比率(%)	86%	80%	ns
年齢中央値 (歳)	55 (36-85)	44 (35-86)	ns
ALT (IU/L)	195 (99-1872)	215 (110-588)	ns
ALP (IU/L)	766 (398-2825)	1680 (993-3792)	0.02
γ -GTP (IU/L)	244 (58-1265)	288 (101-1859)	ns
IgG (mg/dl)	2921 (2057-5080)	2708 (2100-3585)	ns
IgM (mg/dl)	533 (104-1704)	417 (143-957)	ns
AMA陽性率 (%)	93	80	ns
ANA陽性率 (%)	93	100	ns
SMA陽性率 (%)	67	0	0.001
gp210陽性率 (%)	0	50	0.001

例数、比率以外は中央値(range)で記載

表4 ステロイド投与例の治療効果別特賞的組織の出現頻度

	ステロイド		p値
	著効例 n=21	無効例 n=6	
PBC stage3-4	54	66	ns
肉芽腫性胆管炎	55	50	ns
胆管消失(1/3以上の門脈域)	38	33	ns
高度実質炎	92	100	ns
中~高度 Interface hepatitis	85	83	ns

(%)

表5 ステロイド投与例したPBCにおけるステロイド無効例の特徴

— 多変量ロジスティック回帰 —

	p value	オッズ比	95%信頼区間
SMA陰性	0.005	6.357	1.02-20.24
gp210陽性	0.042	2.454	1.09-6.11
ALP高値	0.044	1.133	1.101-1.987

図4 ステロイド投与例の治療効果別予後 (Kaplan-Meier 法)

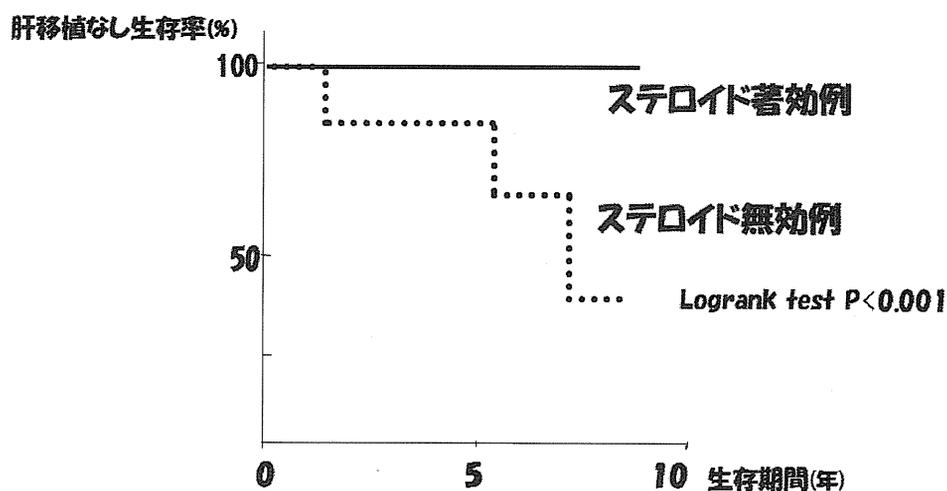


表6 PBC 超高齢群と非超高齢群の比較

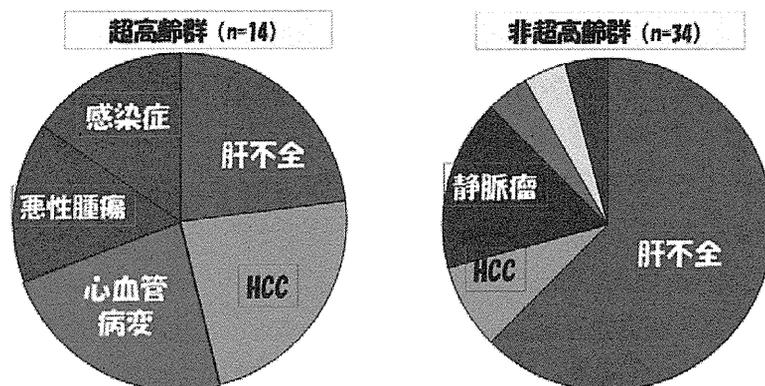
	超高齢群 n=61	非超高齢群 n=521	p value
男性	19.0%	13.0%	NS
症候性PBC	15.9%	17.4%	NS
糖尿病	7.2%	15.9%	NS
高血圧症	21.7%	14.3%	NS
高脂血症	21.7%	25.4%	NS
関節リウマチ	13.0%	4.8%	NS
甲状腺疾患	17.4%	15.9%	NS
シェーグレン症候群	14.5%	19.0%	NS
その他自己免疫疾患	13.0%	9.5%	NS

表7 PBC 超高齢群と非超高齢群 検査値の比較

	超高齢群 n=61	非超高齢群 n=521	p value
Alb (g/dL) *	4.0 (2.4-4.7)	3.9 (2.1-4.5)	NS
Tbil (mg/dL) *	0.5 (0.2-1.1)	0.5 (0.3-5.1)	NS
AST (IU/L) *	38 (14-167)	38 (18-565)	NS
ALT (IU/L) *	31 (12-177)	30 (11-259)	NS
ALP (IU/L) *	450 (166-2597)	431 (111-3702)	NS
γGTP (IU/L) *	112 (22-917)	154 (14-799)	NS
Plat (×10 ⁴ /mL) *	19 (4-33)	18 (8-33)	NS
IgG *	1685 (794-3618)	1554 (1085-4250)	NS
IgM *	333 (60-1380)	324 (65-1620)	NS
AMA (%)	85.5 %	88.9 %	NS
ANA (%)	62.4 %	31.7 %	p=0.023

* 中央値 (range)

図5 PBC 超高齢群と非超高齢群 死因の比較



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
分担研究報告書

PBCにおける胆管細胞破壊に関与する細胞集団の階層性研究

研究協力者 下田 慎治 九州大学大学院病態修復内科学 講師

研究要旨: 生体肝移植時の摘出肝由来の胆管細胞は疎水性胆汁酸刺激によってケモカインの産生を亢進させた。ケモカインによって誘導するNK細胞は、自己胆管細胞と接触した場合に、NK細胞/胆管細胞の比率が高い場合には胆管細胞を破壊した。破壊された胆管細胞からは抗ミトコンドリア抗体の対応自己抗原であるピルビン酸脱水素酵素 E2 コンポーネント (PDC-E2) を含むマイクロ粒子が放出され、このマイクロ粒子を貪食した抗原提示細胞は PDC-E2 反応性自己 T 細胞を活性化し T 細胞からの IFN- γ 産生を促した。一方 NK 細胞/胆管細胞の比率が低い場合には、NK 細胞は胆管細胞を破壊しないが、IFN- γ を産生した。産生された IFN- γ は胆管細胞での HLA class I 発現を亢進させ、以後の NK 細胞による胆管細胞傷害は回避された。今回の我々の検討から胆管細胞を介した NK 細胞と自己反応性 T 細胞の反応は IFN- γ によって制御されている事が明らかになった。

A. 研究目的

臓器特異的自己免疫疾患である PBC は、疾患特異的に抗ミトコンドリア抗体の出現を認める事から、1990 年代になってからミトコンドリア抗原を認識する B 細胞・T 細胞の研究をはじめとする獲得免疫の異常を中心にした研究が進められてきた。その一方で、PBC では塩素イオンを細胞内に取り込み重炭酸イオンを細胞外に放出する陰イオン交換輸送体 (anion exchanger 2; AE2) の機能が低下しているために、細胞傷害活性の強い胆汁に曝露される胆管管腔側において重炭酸による細胞底護が充分ではないことが 2000 年代に入って示された。また、AE2 KO マウスでは胆道系酵素の上昇に加え抗ミトコンドリア抗体が出現し、週齢を重ねると全例ではないにせよ、障害胆管周囲への CD8 陽性 T 細胞を中心として CD4 陽性 T 細胞、B 細

胞浸潤を特徴とする門脈域の炎症が出現することが 2008 年に報告された。

すなわち、PBC では細胞傷害活性が強い胆汁曝露を受けやすい条件で主に自然免疫の異常により惹起される胆管炎と、獲得免疫異常による胆管破壊といった異なる病態が混在して、その両者を素因や環境因子が規定しながら、病理学的特徴である慢性非化膿性破壊性胆管炎が形成されるものと考えられる。

これまでに PBC をはじめとする臓器特異的自己免疫疾患において、自然免疫の異常と獲得免疫の異常の両者の関係について明らかにした研究に乏しく、両者を結びつける鍵が今後の治療標的になる可能性が高いと考えられる。そこで今回我々は、胆管細胞での AE2 発現低下が胆管細胞に及ぼす影響、NK 細胞による胆管破壊が自然免疫ならびに獲得免疫に与える影響につ

いて明らかにする。

B. 研究方法

生体肝移植時の摘出肝を無菌的にホモジェネートして、培養ディッシュ付着細胞と非付着細胞に分離した。イムノビーズを用いて付着細胞から胆管細胞を選択し、非付着細胞からNK細胞を選択し、自己の系でNK細胞と胆管細胞の傷害活性を51Cr release assayで検討した。胆管細胞から放出されたマイクロ粒子は超遠心で回収して、自己反応性T細胞への刺激実験に供した。T細胞の反応性は3H-TdRによる細胞増殖能、あるいはIFN- γ 産生能で評価した。

また、胆管細胞を疎水性胆汁酸で曝露させ、胆管細胞から産生される各種ケモカインをELISAにて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学病院における臨床研究の倫理審査にて認められた研究である。

C. 研究結果

胆管細胞を疎水性胆汁酸で曝露させた場合、NK細胞誘導に関連した様々なケモカインが産生された。NK細胞は、自己胆管細胞と接触した場合に、NK細胞/胆管細胞の比率が高い場合、胆管細胞を破壊した。破壊された胆管細胞からは抗ミトコンドリア抗体の対応自己抗原であるピルビン酸脱水素酵素E2コンポーネント(PDC-E2)を含むマイクロ粒子が放出され、このマイクロ粒子を貪食した抗原提示細胞はPDC-E2反応性自己T細胞を活性化しT細胞からのIFN- γ 産生を促した。一方NK細胞/胆管細胞の比率が低い場合、NK細胞は胆管細胞を破壊しないが、IFN- γ を産生した。産生

されたIFN-gは胆管細胞でのHLA class I発現を亢進させ、以後のNK細胞による胆管細胞傷害は回避された。

D. 考察

NK細胞やT細胞が産生するIFN- γ が自然免疫と獲得免疫の異常の架け橋となる事から、IFN- γ の制御が新たな臓器特異的自己免疫疾患の治療標的になると考えられた。

E. 結論

胆管細胞を介したNK細胞と自己反応性T細胞の反応は、IFN- γ によって制御される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 62(6) 1817-27 2015

2. 学会発表

Shinji Shimoda, Minoru Nakamura, ME Gershwin. Natural killer cells regulate T cell immunity in primary biliary cirrhosis. AASLD サンフランシスコ 2015/11/14

下田慎治、久本仁美 原発性胆汁性肝硬変における胆管細胞でのAE2の役割 第51回日本肝臓学会 熊本 2015/5/22

下田慎治、久本仁美、道免和文 原発性

胆汁性肝硬変をモデルとした臓器特異的
自己免疫疾患における自然免疫異常から
獲得免疫異常へ移行するメカニズムの解
析 第 51 回日本肝臓学会 熊本
2015/5/21

下田慎治、久本仁美、原田憲一 実験病
理的に明らかにする PBC の病態と免疫
学的因子 第 52 回日本消化器免疫学会総
会 東京 2015/7/30

下田慎治、山下信行、道免和文 胆管細
胞から明らかにする PBC の病態 第 57 回
日本消化器病学会大会 東京
2015/10/10

下田慎治、岩坂翔、小野原伸也 原発性
胆汁性肝硬変における NK 細胞による胆管
細胞傷害機序の解析 第 41 回日本肝臓学
会西部会 名古屋 2015/12/3

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

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
 分担研究報告書

ベザフィブラート投与 PBC 症例における UDCA 投与量の検討

研究協力者 山際 訓 新潟大学大学院消化器内科学分野 准教授

研究要旨：本研究班より発行された PBC 診療ガイドラインでは、治療の第一選択として体重に関わらずウルソデオキシコール酸 (UDCA) 600mg/day 投与が推奨され、効果不十分の場合にはベザフィブラート (BF) 追加投与前に 900mg/day への増量が推奨されている。BF 投与 PBC 症例における UDCA 投与の現状について解析し、BF 追加前の UDCA 増量の必要性や、BF 追加後の UDCA 減量の可能性について検討することを目的とし、新潟県内の多施設共同研究に登録された PBC 359 例を対象として BF に併用されている UDCA 投与量別に臨床背景などを解析した。BF 併用により UDCA 投与量に関わらず ALP 値と γ -GTP 値の有意な低下が認められたが、UDCA 600mg/day では体重 1kg 当りの投与量が欧米のガイドラインで推奨されている下限値の 13mg/kg BW/day 未満となる症例が多く、効果不十分な場合には 900mg/day への増量を考慮した上で BF 投与の必要性について十分に検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

本研究班より 2011 年 3 月に発行された PBC 診療ガイドラインでは、治療の第一選択として体重に関わらずウルソデオキシコール酸 (UDCA) 600mg/day 投与が推奨され、効果不十分の場合にはベザフィブラート (BF) 追加投与前に 900mg/day への増量が推奨されている。しかしながら、以前の検討にて新潟県内の多施設での PBC コホートでは、UDCA と BF 併用例において UDCA 900mg/day 投与症例は少数であった。そこで、BF 投与 PBC 症例における UDCA 投与の現状について解析し、BF 追加前の UDCA 増量の必要性や、BF 追加後の UDCA 減量の可能性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

新潟県内の多施設共同研究にて追跡中の PBC 症例のうち、2014 年度のデータ解析が可能であった 359 例を対象とした。特に BF 投与症例において、併用されている UDCA 投与量別に臨床背景や治療経過などを解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日) 及びヘルシンキ宣言 (2013 年改訂) を遵守して実施した。患者情報は連結可能匿名

化し、新潟大学消化器内科学分野内に個人情報管理者をおき、患者情報の取り扱い、保護・保管には細心の注意を払った。

C. 研究結果

対象とした 359 例は男性 46 例、女性 313 例 (87.2%)、年齢の中央値は 67 歳 (34-92 歳)、診断時年齢の中央値は 56 歳 (28-92 歳) であった。359 例のうち無治療での経過観察が 21 例 (5.8%)、UDCA 単独投与が 251 例 (69.9%)、BF 投与症例が 87 例 (31.2%) であった。

BF と UDCA との併用例において、UDCA 投与量は 900mg/day が 10 例 (11.5%)、600mg/day が 61 例 (70.1%)、その他が

表 1. BF と UDCA 併用例における UDCA 投与量別比較

	UDCA <600mg/d	UDCA 600mg/d	UDCA 900mg/d
n	13 (14.9%)	61 (70.1%)	10 (11.5%)
性別 (F:M)	13:0	47:14 (23.0%)	9:1 (10.0%)
年齢 (y)	69 (57-90)	64 (44-87)	60 (50-84)
初診時年齢 (y)	58 (46-71)	50 (35-80)	56 (39-71)
BW (kg)	47.5 (39.3-74.0)	54.6 (38.1-83.0)	53.4 (37.9-71.7)
UDCA / BW (mg/kg/d)	7.1 (4.1-10.5)	11.1 (7.2-15.7)	16.9 (12.6-23.7)
13 mg/kg/d ≤	0	11 (20.0%)	9 (90.0%)
Alb.	4.4 (3.6-4.6)	4.4 (2.6-4.9)	4.0 (3.1-4.5)
ALP	186 (79-405)	277 (102-1162)	310 (200-1143)
γ -GTP	28 (16-124)	54 (12-1071)	62 (21-695)

13例(14.9%)であり、ガイドラインに準拠したBF投与症例はごく少数であった(表1)。

BFとUDCA併用例における体重1kg当りのUDCA投与量(UDCA/BW)は、13mg/kg BW/day未満の症例が87.7%(61/81例)であったが、BF併用によりALPと γ -GTPの有意な低下が得られていた(表1)。

BFとUDCA併用例におけるUDCA 600mg/dayから600mg/day未満への減量例では、少数例の検討でもあり有意差は認めなかったが、ALPと γ -GTP値は上昇傾向となる症例が多かった(図1)。

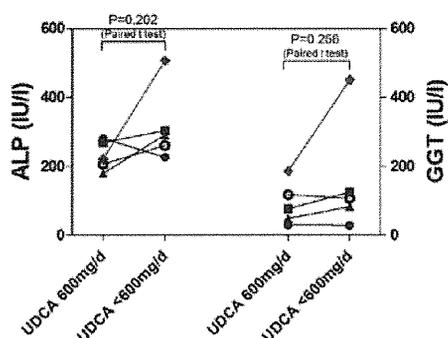


図1. BFとUDCA併用例におけるUDCA減量後のALP値・GGT値

D. 考察

BF併用によりUDCA投与量に関わらずALP値と γ -GTP値の有意な低下が認められたが、UDCA 600mg/dayではUDCA/BWが13mg/kg BW/day未満となる症例が多く、効果不十分な場合には900mg/dayへの増量を考慮した上でBF投与の必要性について検討する必要があると考えられた。

BF併用後のUDCA減量については、900mg/dayから600mg/dayへの減量後の経過が観察出来た症例は無かったものの、600mg/dayからの減量例の中にはALPや γ -GTP値には変化を認めない症例もあり、UDCA減量の可能性も示唆されたが、減量後に上昇傾向にある症例が多く注意が必要と考えられた。また、UDCA減量については、検査値の変化のみではなく、長期の予後の解析が減量の適否の判断には重要であり今後の検討が必要である。

UDCAは安価な薬剤ではあるが、生涯にわたり服用が必要なため、軽度の肝障害例

に対する投与量や肝機能改善後の減量の可能性を含め、最少で十分な投与量の設定は、患者のコンプライアンス向上やQOL改善に向けて再検討すべき課題であると考えられた。

E. 結論

UDCA 600mg/dayでは、UDCA/BWが欧米のガイドラインで推奨されている下限値の13mg/kg BW/day未満となる症例が多く、効果不十分な場合には体重を勘案して900mg/dayへの増量を考慮することが適切と考えられた。BF併用後のUDCA減量については更に検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 山際 訓, 木村成宏, 本田博樹, 上村博輝, 高村昌昭, 寺井崇二. 【コランギオパチー】免疫介在性コランギオパチー原発性硬化性胆管炎. *肝胆膵*. 71(5): 839-844, 2015

2) 恩地森一, 銭谷幹男, 山本和秀, 大平弘正, 青柳 豊, 海老沼浩利, 鈴木義之, 中本安成, 森實敏夫, 吉澤 要, 渡部則彦, 阿部雅則, 玄田拓哉, 十河 剛, 高橋敦史, 高橋宏樹, 根本朋幸, 藤澤知雄, 三宅康広, 山際 訓, 坪内博仁, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究」班. 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2013年). *肝臓*. 56(5): 217-266, 2015

3) 山際 訓, 清水幸裕, 塚田知香, 市田隆文, 寺井崇二. 【肝胆膵領域におけるApheresisのインパクト】臨床(肝臓)自己免疫性肝疾患に対するリンパ球除去療法. *肝胆膵*. 70(5): 717-723, 2015

2. 学会発表

1) Kimura N, Yamagiwa S, Honda H, Setsu T, Tominaga K, Kamimura H, Takamura M, Terai S. Possible involvement of activating follicular helper T cells in autoimmune hepatitis. 66th AASLD Boston 2015. 11. 14

2) 薛 徹, 山際 訓, 寺井崇二. 原発性胆汁性肝硬変におけるMucosal

associated invariant T cells の検討.
第 51 回日本肝臓学会総会 熊本 2015 年
5 月 22 日

3) 木村成宏, 山際 訓, 本田博樹, 薛 徹
, 富永頭太郎, 上村博輝, 高村昌昭, 寺井
崇二. 自己免疫性肝炎における肝内および
末梢血中濾胞性ヘルパーT 細胞の検討. 第
51 回日本肝臓学会総会 熊本 2015 年 5
月 21 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
分担研究報告書

日本人 PBC 患者における生活の質の検討

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：日本人原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis; PBC) の自覚症状の実態は明らかになっていない。われわれは PBC 特異的 QOL 評価尺度である PBC-40、および疲労度評価尺度 FFSS を用いて、外来通院中の日本人 PBC 患者 180 例を対象として日本人 PBC 患者の自覚症状を解析した。その結果、疲労・皮膚掻痒・乾燥それぞれの症状について 26%、31%、54%の PBC 患者が中等度以上という評価をしており、すべての症状に対して「なし」、あるいは軽度という評価をしたのは全体の 32%であった。皮膚掻痒は肝硬変の有無と、乾燥は年齢との間に相関がみられた。

共同研究者
三浦 幸太郎 帝京大学医学部内科学講座

A. 研究目的

以前より本研究班で行われている原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis; PBC) 全国調査によれば、本邦の PBC 患者の 70%は無症候性であるとされている。しかしこれは医師の記載に基づくものであり、患者の自覚症状を正確に捉えている保証はない。PBC 患者の自記式調査による、皮膚掻痒など自覚症状や生活の質 (QOL) についての詳細な調査は未だ行われていない。そこで今回われわれは、イギリスで開発された PBC に特化した客観的 QOL 評価基準であり、以前われわれが日本語版を作成した PBC-40 を使用し、日本人 PBC 患者の生活の質 (QOL) を調査した。

B. 研究方法

本調査の対象は外来通院中の PBC 患者を対象とし、黄疸や腹水貯留、肝性脳症

など非代償性肝硬変患者は調査対象から除外した。患者の外来受診時に主治医から本研究について口頭および文書により説明し、参加につき了解が得られた患者に対して PBC-40 と FFSS との調査用紙を配布した。当日ないし翌日にこれらの質問に対する回答を記入の上、返信用封筒によって速やかに返送するよう依頼した。

日本語版 PBC-40 および FFSS によって得られた PBC 患者の 3 種の自覚症状 (疲労・皮膚掻痒・乾燥症状) と、年齢・性別・肝硬変の有無を統計学的に比較した。肝硬変の診断は血液生化学検査、組織診断あるいは画像診断によって行った。

自覚症状とカテゴリカルデータとの関連は Mann-Whitney 検定を用い、連続データとの関連の検討には Spearman の順位相関係数を求めた。以上の統計学的解析は SPSS 22.0 Statistics (IBM Inc.)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、帝京大学倫理委員会の審査・承認を得ている。

C. 研究結果

調査用紙を配布した PBC 患者は総数 183 例であった。183 例中 180 例から回答が得られ、回収率は 98% であった。対象となった PBC 患者 180 例の状況は、男女比は男性/女性：23/157、平均年齢は 61.0 ± 10.2 歳、診断時からの平均経過年数は 10.9 ± 7.8 年であった。自己免疫性肝炎の合併例が 1 例存在した。臨床的に肝硬変と診断されている症例は 17 例であった。

日本語版 PBC-40、および以前われわれが作成し妥当性を検証した疲労症状の評価尺度である日本語版 FFSS により、今回の対象患者について PBC の自覚症状である疲労・皮膚搔痒・乾燥症状についての評価及び解析を行った。

まず、FFSS を用いて評価した疲労症状について検討した。FFSS は疲労に関連した 40 項目の Likert scale による質問から構成され、得点は 0~160 点に分布し、疲労症状が強い場合高得点となる。PBC 患者全体における FFSS の得点分布を図 1 に示す。全体の中央値は 32 [四分位範囲、15.5 -63.5] 点であった。FFSS では疲労症状の有無を判定するしきい値は設定されていないが、100 点を超える症例が 12 例存在した。従来の報告では、PBC 患者の疲労症状は年齢・性別や進行度とは無関係であるとするものが多いが、今回のわれわれの検討でも、FFSS の得点と年齢・性別、肝硬変の有無との有意な相関はなかった (表 1)。

次に PBC-40 を用いて皮膚搔痒について検討した。PBC-40 には皮膚搔痒 (itch) に関連した質問が 3 項目存在する (「皮膚がかゆくて眠れなかった」、「かゆくて皮膚をかき壊した」、「皮膚のかゆみに悩まされた」)。この 3 項目のそれぞれに対し 0~4 点で回答するため、皮膚搔痒関連 3 項目の総得点は 0~12 点に分布する。対象とした 180 例中、この 3 項目すべてに 0 点と回答し、「全くかゆみなし」と判定されたのは 62 例 (34%) であったが、その一方で、中等度 (5~8 点) ないし重度 (9~12 点) と判定された症例はそれぞれ 44 例 (24%)・13 例 (7%) であり、全体の 31% の症例が中等度以上の皮膚搔痒を自覚していた (図 2)。皮膚搔痒は年齢・性別との関連はないものの、肝硬変と診断されている症例では有意に強かった ($p=0.004$ 、表 1)。

さらに、口腔・眼の乾燥症状 (sicca) についても検討した。PBC-40 において乾燥症状に関連した質問項目は 2 項目存在し (「眼が乾燥した」、「口の中がとても乾燥した」)、得点は 0~8 点に分布する。検討対象とした 180 例の PBC 症例中、この 2 項目いずれに対しても 0 点と回答し、全く乾燥症状がないと判定された症例は 33 例 (18%) であった。一方、中等度 (3~4 点)、重度 (5 点以上) の症例はそれぞれ 56 例 (31%)、44 例 (24%) であり、半数以上の症例が中等度以上の乾燥症状を自覚していることが明らかとなった (図 3)。乾燥症状は皮膚搔痒とは異なり、年齢との相関がみられ、高齢になるほど乾燥症状が強かったが ($p=0.007$ 、表 1)、性別・肝硬変の有無との関連はなかった。

最後に、これら疲労・皮膚掻痒・乾燥症状が個々の患者においてどのように自覚されているかにつき検討した。疲労症状はFFSS総得点が第3四分位である63.5点以上、皮膚掻痒・乾燥症状は中等度以上であった場合、それぞれの症状を有すると判定した。その結果、疲労、皮膚掻痒、乾燥症状を有する症例は各47例(26%)、57例(31%)、100例(54%)となり、3症状すべてを有する症例が13例(7%)、2症状が56例(31%)、1症状が53例(29%)となり、症状の全くない症例は58例(32%)であった(表2)。

D. 考察

本邦のPBC患者における皮膚掻痒・乾燥症状の出現頻度については過去まとまった研究がなく、本研究がはじめての報告である。皮膚掻痒・乾燥症状も疲労症状同様、症状の有無を明確に区切るしきい値を設定することはできないが、PBC-40の得点がそれぞれ12点中5点以上、8点中3点以上を症状が存在する判定基準とした場合、皮膚掻痒が全体の31%、乾燥が54%で自覚されているという結果となった。PBCにおいて皮膚掻痒が出現する機序については不明な点が多く、胆汁うっ滞がどのように関与するかについてもまだ確定していないが、今回の結果では皮膚掻痒が肝硬変の有無と、乾燥症状が年齢と有意な相関があったことから、肝予備能の低下による何らかの生理学的変化が皮膚掻痒の出現と、また加齢による唾液腺・涙腺の変化が乾燥症状と、それぞれ関連している可能性が推測される。ことに、皮膚掻痒の自覚は全体の31%にとどまっていた一方で、乾燥は

全体の半数以上に当たる54%に自覚されていた。このことは、PBC患者が最初に自覚する症状は皮膚掻痒ではなく、乾燥症状であるという可能性を示唆する。もちろんこれはPBCそれ自体の症状ではなく、合併したシェーグレン症候群に基づく症状であるとも考えられる。

今回の調査では、比較的軽度であり、ともすると無症候性PBCと判断されることの多い外来通院中のPBC症例を対象とし、非代償性肝硬変患者は除外したが、この中でも全体の68%が疲労症状・皮膚掻痒・乾燥のうち一つ以上の症状を自覚しており、症状のない、あるいは軽度の無症候性PBCと判断される症例が全体の32%にとどまったことは注目すべきである。従来、PBC患者の自覚症状は医師による評価・報告に基づいて評価され、症状のない無症候性PBCは全体の70~80%を占めると報告されてきたが、今回のように調査票を用いた患者の報告に基づく評価を行うと、症状の有無はこのように大きく変わる。医師と患者との間に自覚症状の評価において不一致がみられるという報告は、担癌患者の症状、抗癌剤の副作用、緩和ケア領域などでしばしば繰り返されているが、本研究もそれを裏付ける結果となった。近年、QOLが重要なアウトカムであるという概念をより明確にするため、QOLに代わって「患者報告アウトカム(patient-reported outcome; PRO)」という語句がしばしば用いられるが、PBCにおいても、医師によるのではなく、患者による自覚症状の評価(PRO)はさらに重視されるべきであると思われる。

E. 結論

PBC-40 および FFSS という自記式の QOL 調査票を用いて PBC 患者の自覚症状を検討した結果、医師の判断に頼っていた従来の報告よりも高頻度に自覚症状が存在し、症状のない無症候性 PBC は全体のおよそ 3 分に 1 程度にとどまっていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし（現在投稿中）

2. 学会発表

Miura K, Tanaka A, Takikawa H, and Japan-PBC consortium. Assessment of Quality of Life of Japanese Patients with Primary Biliary Cirrhosis Using PBC-40. 25th APASL (2016. 2. 22, Tokyo).

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1 PBC患者における疲労症状の分布 (FFSS スコアによる)

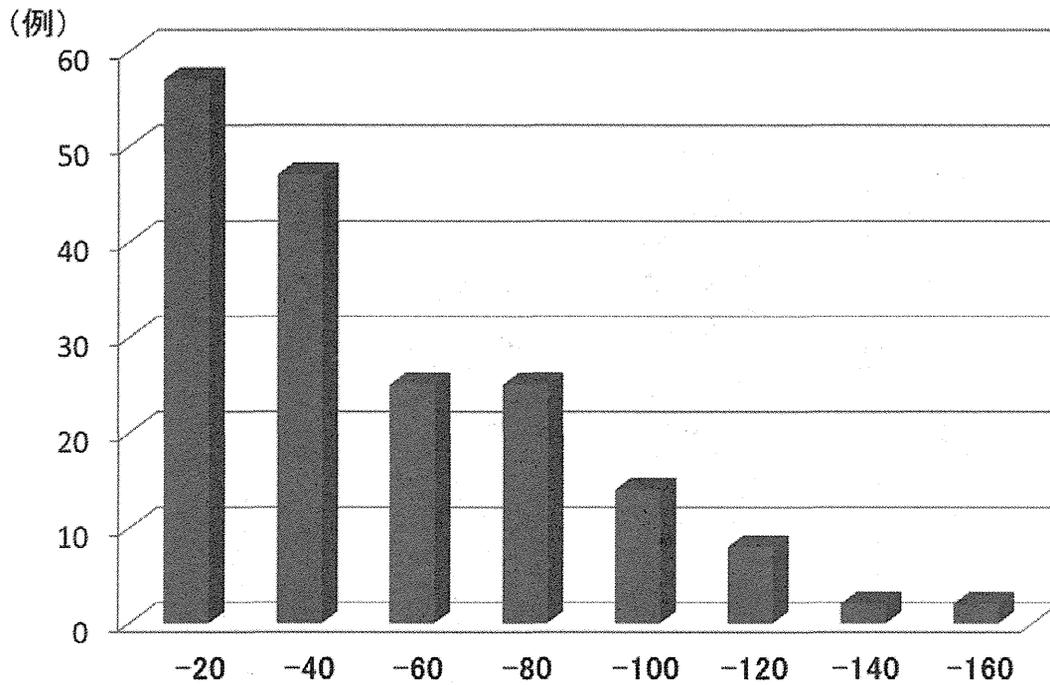


表1 自覚症状と年齢、性別、肝硬変の有無との関連

	疲労 (FFSS スコア)	皮膚搔痒 (PBC-40 : 皮膚搔痒関連スコア)	乾燥症状 (PBC-40 : 乾燥症状関連スコア)
性別 * ¹	0.352	0.495	0.873
年齢 * ²	0.117	0.875	0.007
肝硬変の有無 * ¹	0.226	0.004	0.317

*¹ Mann-Whitney' s U test

*² Spearman' s correlation coefficient

図2 PBC患者における皮膚搔痒の分布（PBC-40 皮膚搔痒関連スコアによる）

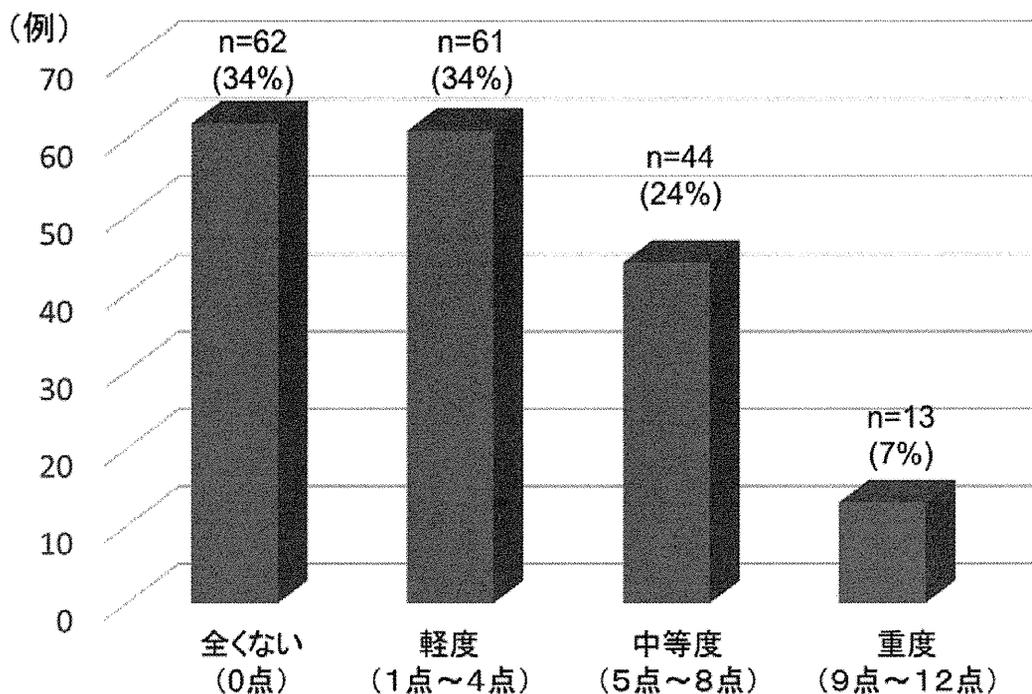


図3 PBC患者における乾燥症状の分布（PBC-40 乾燥症状関連スコアによる）

