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

原発性胆汁性胆管炎全国調査（第 37 報）
－第 16 回原発性胆汁性胆管炎全国調査結果－

研究協力者　廣原　淳子　関西医科大学内科学第三講座　准教授

研究要旨
本研究の目的は、原発性胆汁性胆管炎（PBC）全国調査の長期追跡症例の検討により、本邦における PBC の実態と予後の変遷を明らかにすることにある。2015 年 12 月に実施した第 16 回 PBC 全国調査で、既登録症例 2762 例と新規登録 1415 例の報告が得られ、総登録症例は 9919 例となった。5 年生存率は無症候性-PBC98.1％、症候性-PBC82.2％、10 年生存率は各々94.6％、69.8％、20 年生存率は各々85.7％、57.1％と前回調査時に比較して各病期で予後は改善している。経過中肝移植が施行された症例は 159 例あり、移植後生存率は 5 年生存率 86.4%、10 年生存率 83.9％、15 年生存率 78.9%であった。

共同研究者
仲野　俊成
関西医科大学
大学情報センター医療情報部
關　壽人、岡崎和一
関西医科大学　内科学第三講座

A. 研究目的

本邦における原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis, PBC）の全国調査は当班により 1980 年から継続して実施され、その集計・解析を行なってきた。本症の病態および長期予後に関わる要因分析により本邦における PBC 患者の予後改善に寄与することが本研究の目的である。今回は、2015 年 12 月に実施した第16回PBC全国調査の集計結果について報告し前回報告と比較検討した。

B. 方法

1.研究方法

第 16 回 PBC 全国調査は、全国 469 の登録施設に対し､2014 年 12 月末までの既登録症例の予後調査と 2012 年 1 月から 2014 年 12 月末までの 3 年間に新たに診断された新規症例についてアンケート調査により報告を求め、これら臨床像と予後について解析した。なお、本調査はこれまで 2-3 年毎に実施してきたが、既登録症例の中には長期消息不明例が蓄積しているため今回は2005年以降に生存情報の確認された既登録4029例を予後追跡調査の対象とした。予後解析の検討では、全登録症例 9919 例のうち解析可能であった8242例を対象とし生存率はKaplan-Meier法により解析し、統計学的解析には SAS　JMP　Ver.10 を用い、$p<0.05$ を有意とした。

2. 個人情報の管理

第 13 回～第 15 回調査では「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示第 2 号、平成 14 年 6 月 17 日付）および「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（厚生労働省、平成 16 年 12 月 24 日付）に則り、研究グループ外に個人情報管理者を設置した個人情報管理シス

テムを構築し個人情報漏洩等について十分な配慮を行っていたが、第16回調査では平成27年4月1日施行「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守するため、個人情報は匿名化し既存情報の提供を依頼する方法に変更した。各登録施設の協力により同指針を遵守しかつ円滑に調査は実施された。

C. 研究結果

1. 第16回PBC全国調査の最終集計結果を以下に示す。

1) 各調査回の新規登録例数および総調査例数（表1）：既登録症例2762例(回収率68.5%)と新規登録1415例の報告が得られ、登録症例総数は9919 例となった。平均観察期間は88.2ヶ月（1-520ヶ月）である。

2) 診断年次別発生数（図1）と診断時臨床病期、無症候性 asymptomatic PBC:aPBC)、症候性PBC(symptomatic PBC：sPBC）の割合および有病者数（図2)：2000年以降年間発生数は300~400例前後でほぼ横ばいであるが、有病者数は漸増している。改訂された診断基準(肝臓46:232-233、2005)に基づく診断時臨床病期aPBCの占める割合は、2000 年以降の新規症例では約 74%程度となっている。

3) 年齢構成および性別（図 3)：男女比1297：8391（1:6.2）で、診断時平均年齢男性59.6歳、女性56.3歳で好発年齢層が 50-60 歳代中心であることには変わりないが、男性例は女性例に比較して診断時年齢がやや高齢の傾向にある。

4) 自己抗体陽性頻度:抗ミトコンドリア抗体（蛍光抗体法）antimitochondrial antibody: AMA) 陽性率は 82.4%、抗核抗体（antinuclear antibody: ANA）50.3%、抗平滑筋抗体（antismooth muscle antibody: ASMA）5.2%で、抗ミトコンドリア抗体（ELISA法）陽性率は、76.6%であった。また蛍光抗体法または ELISA 法いずれかの方法で抗ミトコンドリア抗体陽性であったのは87.8%であった。(表2、3)。

5) 自己免疫疾患の合併頻度（表4）に既報と差異はない。

6) 診断時に合併する悪性腫瘍は3.2%でありその内訳と頻度は図 4 に示すごとくで、肝細胞癌の合併は悪性腫瘍のうち24%を占める。

7) Scheuer分類による診断年次別の肝生検組織分類（図5）の割合ではⅠ～Ⅱ期で診断される症例数の割合が増加傾向にある。

8) 登録時におけるウルソデオキシコール酸の治療の有無を表 5 に、16回調査時点での新規および追跡症例の投与薬物を図6に示す。ウルソデオキシコール酸単独 60.1%、ベザフィブラートとの併用 19.6%、ステロイドとの併用は3.8%であった。

9) 予後（表6）と死亡年次別にみた死亡例数と死因（図7)：1395例の死亡例が報告され、肝不全と消化管出血が主たる死因であった。非肝疾患関連死亡数は近年増加傾向にある。

10) 臨床病期の推移別症例数とその転帰（表7）：診断時 aPBC のうち最終確認時まで無症候であったのは79.2%でありその99.2%は最終確認時まで生存していた。

11) 診断時臨床病期別生存率：診断時aPBC5916 例、sPBC2326 例について各々の5年生存率は98.1%、82.2%、10 年生存率は 94.6%、69.8%、20年生存率は85.7%、57.1%であり、

各群相互間に p＜0.0001 で有意差が認められた（図 8)。

２．肝移植症例の予後追跡調査

1)経過中に 159 例の肝移植の報告があった。男女比は 11:148（1:13.5)、移植時平均年齢は 51.6±8.8 歳であった。移植方法は脳死肝移植 10 例、生体肝移植 139 例、不明 10 例であった。生体肝移植のドナー続柄は記載のあった 126 例中、子供 71 例、兄弟姉妹 22 例、配偶者 27 例、両親 2 例、非血縁者 3 例、ドミノ 1 例で、診断から移植までの平均期間は63.8ヶ月であった。

2) 移植後予後（不明を除く 147 例、移植後観察期間 69.6ヶ月)は生存 106 名、死亡 41 例（死因：肝不全 15 例、感染症 5 例、拒絶反応 5 例、他病死 16 例）であった。移植数の年次推移を図 9 に示す。肝移植後生存率は、5 年生存率 86.4%、10 年生存率 83.9%、15 年生存率 78.9%（各々脳死肝移植 100%、100%、100%、生体肝移植 85.9%、83.2%、77.3%）であった（図 10,11)。

D. 考察

第 16 回 PBC 全国調査の実施により総登録症例 9919 例が得られた。今回調査では前回調査に比較して診断時年齢が高齢化している傾向にあるが、自己抗体陽性頻度、合併症などにはこれまでの報告と大きな差異は認められなかった。非肝疾患関連死亡数は増加傾向にあり肝細胞癌による癌死例の報告があることについてはかわりない。

第 14 回調査時の 5 年生存率は a-PBC97.7%、s-PBC 79.5%、10 年生存率は 93.3%、65.5%、20 年生存率は 82.1%、50.2%であった。

第 15 回調査では各々97.9%、80.3%、10 年生存率は 93.7%、66.7%、20 年生存率は 84.2%、52.1%であった。第 16 回調査結果と比較して、調査回ごとにわずかではあるが各病期において予後は改善している。

生体肝移植症例数は、2010 年 7 月の臓器移植法改正後の脳死肝移植症例数も顕著な増加傾向は認められない。また移植後予後についてみると、第 14 回調査 5 年生存率 86.2%%、10 年生存率 83.8%　第 15 回では 5 年生存率 85,5%、10 年生存率 81.1%と今回第 16 回調査と比較して大きな差異はない。一方日本肝移植研究会からの 2015 年末までの肝移植症例登録報告（移植 51：145-159、2016）によれば PBC の肝移植例数は 698 例（脳死 16 例、生体 682 例）で、生体肝移植例の 5 年生存率 78.4%、10 年生存率 72.6%、15 年生存率 66.5%と報告されており全国調査結果とはやや異なる。全国調査における生体肝移植例数の推移および予後について日本肝移植研究会登録例との差異を含めて、今後解析をさらに進める必要がある。

E. 結論

第 16 回 PBC 全国調査で、既登録例 2762 と新規登録 1415 例の報告が得られ、総登録症例は 9919 例となった。5 年生存率は a-PBC 98.1%、s-PBC82.2%、10 年生存率は各々94.6%、69.8%、20 年生存率は各々85.7%、57.1%で各病期において予後は改善していた。経過中肝移植が施行された症例は 159 例あり、移植後生存率は 5 年生存率 86.4%、10 年生存率 83.9%、15 年生存率 78.9%であった。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

１．論文発表

1) 廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和

一、田中篤、滝川一：肝胆膵の指定難病を整理する　原発性胆汁性肝硬変、肝胆膵、2016；72：593-602

2. 学会発表

1) 廣原淳子、仲野俊成、田中篤：本邦の症候性原発性胆汁性肝硬変における有病者数の変化―全国調査と地域別の検討から―、第 58 回日本消化器病大会、神戸、2016

H 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：無し
2. 実用新案登録：無し
3. その他：無し

表1　調査回別登録例数

	新規登録例数	総調査例数
第 1 回調査(1980)	166	166
第 2 回調査(1982)	95	126
第 3 回調査(1984)	165	238
第 4 回調査(1987)	420	572
第 5 回調査(1989)	569	693
第 6 回調査(1990)	295	987
第 7 回調査(1992)	487	1310
第 8 回調査(1994)	711	2060
第 9 回調査(1996)	765	2526
第10回調査(1998)	707	2666
第11回調査(2001)	769	2539
第12回調査(2003)	630	3127
第13回調査(2006)	954	3018
第14回調査(2009)	702	2831
第15回調査(2012)	1145	3625
第16回調査(2016)	1415	4117
		9919

図1　診断年次別発生数

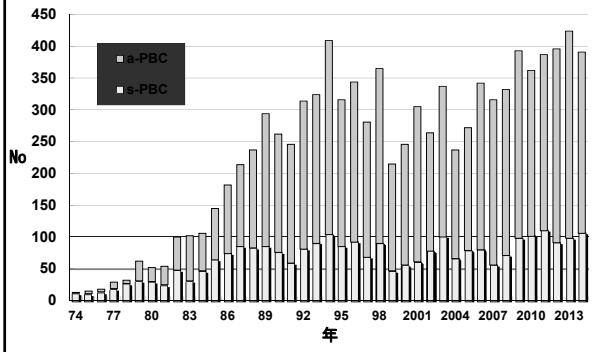

図2　年次別有病者数

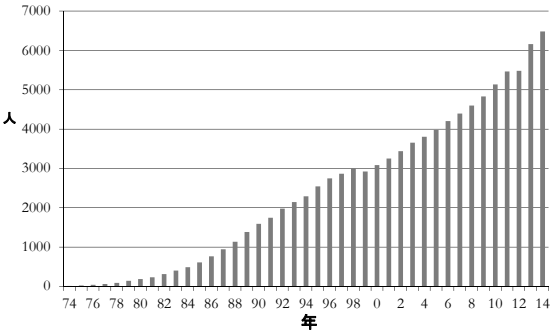

図3　年齢構成および性別

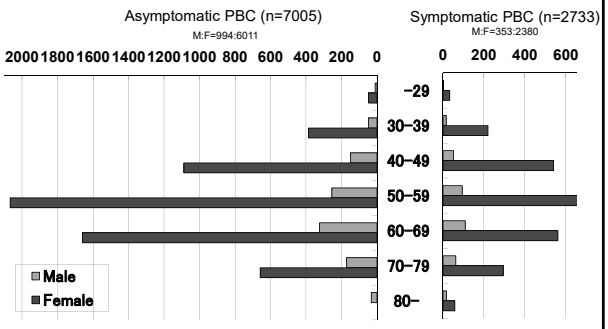

表2　自己抗体の陽性頻度

		抗ミトコンドリア抗体（蛍光抗体） (+)	(-)	Total
ANA	(+)	2902(39.1)	827(11.1)	3729(50.3)
	(-)	3212(43.3)	478(6.4)	3690(49.7)
ASMA	(+)	185(2.5)	201(2.7)	386(5.2)
	(-)	5929(79.9)	1104(14.9)	7033(94.8)
Total		6114(82.4)	1305(17.6)	7419(100)

表3　抗ミトコンドリア抗体の陽性頻度
（第7～16回調査例で両者が測定されている3272例）

		蛍光抗体法 (+)	(-)	Total
ELISA	(+)	2287(68.8)	259 (7.8)	2507 (76.6)
	(-)	372(11.2)	404 (12.2)	765 (23.4)
Total		2659(80.0)	663 (20.0)	3272 (100)

表4　自己免疫疾患の合併頻度
（記載のあった9233例中）

Sjögren症候群	1031 例 (11.2%)
橋本病	585 例 (6.3%)
リウマチ性関節炎	327 例 (3.6%)
Raynaud現象	285 例 (3.5%)
強皮症	272 例 (3.1%)
潰瘍性大腸炎	26 例 (0.3%)

図4　診断時合併する悪性腫瘍の内訳
（291/9176例,3.2%）

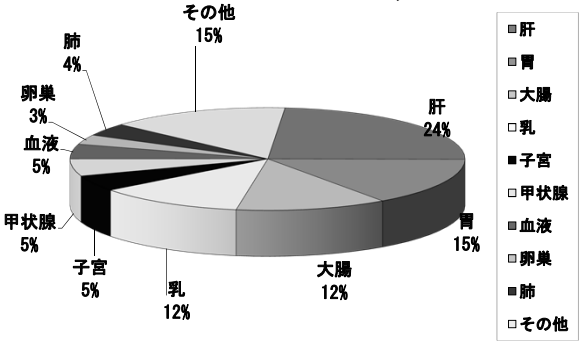

図5　診断時肝生検組織分類
(Scheuer分類)

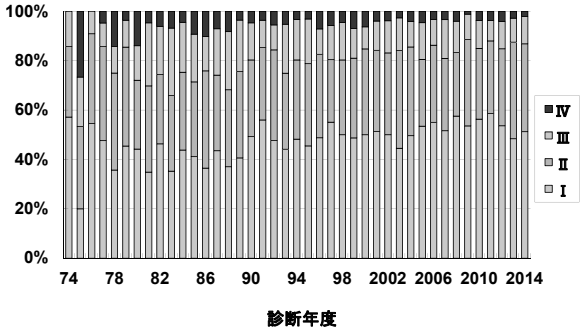

表5　ウルソデオキシコール酸(UDCA)による治療の有無

	aPBC	sPBC	Total
非使用	1240(12.6)	596(6.1)	1836(18.7)
使用	5830(59.4)	2154(21.9)	7984(81.3)
Total	7070(72.0)	2750(28.0)	9820(100)

( ) : %

図6　第16回調査における治療薬剤
（新規1415例、追跡2757例の計4172例）

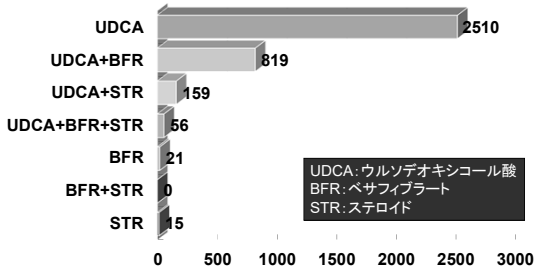

表6　予後
（不明を除く6868例）

生存中	5319例
死　亡	1395例
肝不全	683例
消化管出血	163例
肝不全＋消化管出血	13例
肝細胞癌	46例
その他	490例
肝移植	154例

図7　死亡年次別にみた死亡数と死因

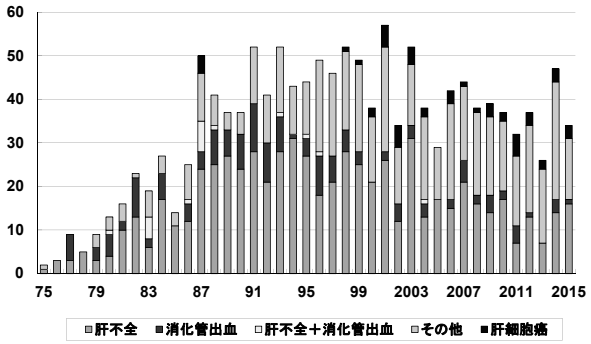

表7　臨床病期の推移別症例数とその転帰

		最終確認病期 a	症例数（%）生存／死亡 s
診断時病期	a (n=6199)	4912(79.2)	1287(20.8)
		4871/41	1042/245
	s (n=2401)	739(30.7)	1662(69.3)
		730/ 9	1156/506

図8　診断時臨床病期別生存率

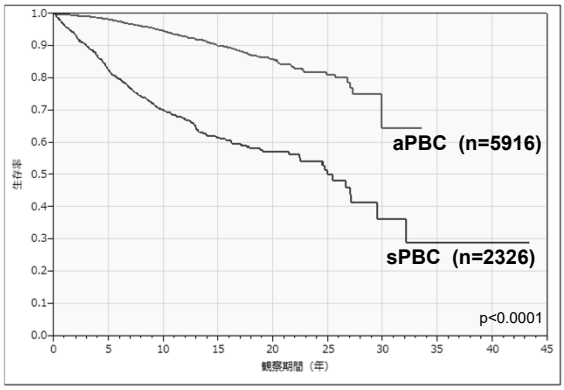

図9　肝移植数の年次推移

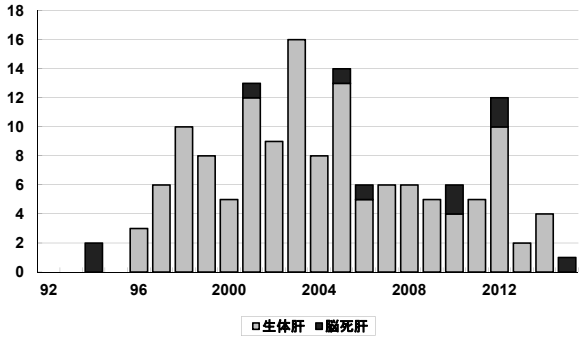

図10　肝移植症例の生存率　(n=145)

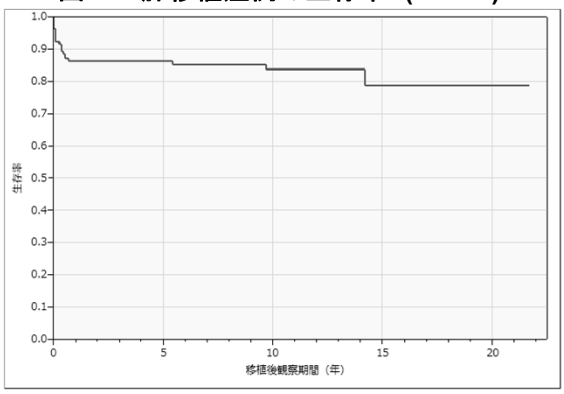
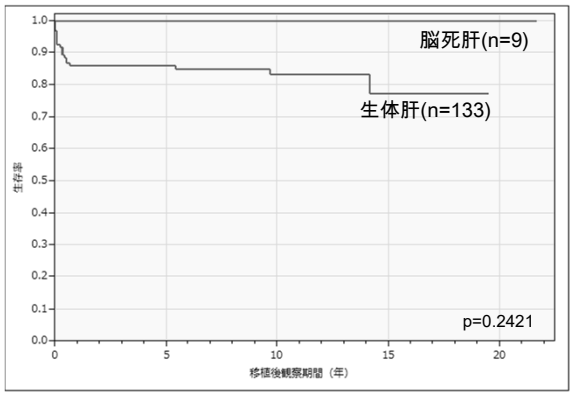
図11　移植方法別にみた生存率