

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
～ことに皮膚搔痒感について～

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：原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis; PBC) 患者の自覚症状の有無は重症度分類にも使用されており、その実態を明らかにすることは重要である。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、外来通院中の日本人 PBC 患者 496 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・皮膚搔痒・乾燥それぞれの症状について 15%、29%、50% 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 30%のみであった。皮膚搔痒感は進行例・非進行例のそれぞれ 47%、28%で自覚されており、診断後経過年数、ALP、アルブミン、PT-INR と有意に相関していた。

共同研究者

八木みなみ 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。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自記式調査票である PBC-40 を用いて PBC 患者の皮膚搔痒など自覚症状や生活の質 (QOL) についての検討を重ねてきた。今回われわれはこの PBC-40 日本語版を使用し、PBC 多数例を対象として、日本人 PBC 患者の生活の質 (QOL)、ことに皮膚搔痒感についての

検討を行った。

B. 研究方法

本研究は多施設共同観察研究であり、参加施設・団体は以下の通りである (五十音順)。

- ◆ 愛媛大学医学部消化器・内分泌・代謝内科
- ◆ 岡山大学消化器内科
- ◆ 帝京大学医学部第 4 内科
- ◆ 帝京大学医学部内科
- ◆ 東京医科大学茨城医療センター消化器内科
- ◆ 東京肝臓友の会
- ◆ 長崎医療センター
- ◆ 奈良県立医科大学第 3 内科
- ◆ 新潟大学消化器内科
- ◆ 福島県立医科大学附属病院消化器内科
- ◆ 山形大学内科学第二 (消化器内科)

対象は外来通院中のPBC患者とし、入院中の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。あわせて、調査票を記入した参加者について、第16回PBC全国調査の調査票の送付を依頼した。日本語版PBC-40によって得られたPBC患者のQOLないし各症状の中で、今回はことに皮膚搔痒感に注目し、皮膚搔痒感と、第16回PBC全国調査時に主治医によって記載された年齢・性別、血液検査結果、黄疸や浮腫、腹水など肝関連症状の有無などを統計学的に比較した。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496全例から回答が得られた。対象となったPBC患者496例の状況は、男女比は男性/女性：52/441、平均年齢は66.1±9.9歳、診断時からの経過年数中央値は2.7年[0.1-44.6]であった。調査票記入時点で黄疸、腹水、浮腫、肝性脳症、消化管出

血、静脈瘤、肝細胞癌のうちいずれか1つ以上の肝関連症状を有する症例は35例(記載のあった368例中9.5%)であった。

PBC-40には皮膚搔痒感(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、皮膚搔痒感関連3項目の総得点は0~12点に分布する。対象とした496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199例(40%)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117例(24%)・24例(5%)であり、全体の29%の症例が中等度以上の皮膚搔痒感を自覚していた(図1)。皮膚搔痒感は年齢・性別、診断時病理との関連はないものの、診断後経過年数とは有意な相関があり($P<0.001$, $R=0.244$)、血液検査値の中でALP、アルブミン、PT-INRとも相関がみられた(それぞれ $P<0.001$, $R=0.205$; $P=0.016$, $R=-.120$; $P=0.004$, $R=.184$)。

肝関連症状1つ以上、あるいはアルブミン低下(3.5g/dl以下)、ビリルビン上昇(2.0mg/dl以上)、PT延長(INR 1.5以上あるいは70%以下)のうちいずれかを満たす症例をPBC進行例、いずれをも満たさない症例を非進行例と定義した場合、進行例・非進行例はそれぞれ49例(11.7%)、369例(88.3%)であった。進行例と非進行例における皮膚搔痒感点数の比較を図2に、またそれぞれにおける皮膚搔痒感の分布を図3に示す。進行

例・非進行例それぞれにおける皮膚搔痒感の点数は 3.2 ± 3.1 点、 2.6 ± 3.0 点であり、進行例では非進行例に比べ有意に高く、PBC の病態進行に伴い皮膚搔痒感が増加していく傾向が認められた。実際、進行例では全体の約半数、47% の症例が中等度以上の皮膚搔痒感を自覚していた。しかしその一方で、非進行例でも 28% の症例が皮膚搔痒感を自覚しており、皮膚搔痒感は必ずしも進行例のみに認められる徴候ではないことが明らかになった。

最後に、皮膚搔痒感に加え疲労・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。疲労症状については今回あわせて記入を依頼した FFSS によって評価し、総得点が第 3 四分位である 63.5 点以上の場合に疲労症状ありと判定し、乾燥症状は PBC-40dryness ドメイン総得点 8 点のうち 4 点以上の場合「あり」と判定した。その結果、疲労、乾燥症状を有する症例は各 73 例 (14.7%)、249 例 (50.2%) となり、3 症状すべてを有する症例は 80 例 (16.1%)、2 症状が 147 例 (29.6%)、1 症状が 122 例 (25.0%) となり、症状の全くない症例は 147 例 (29.6%) のみであった (図 4)。

D. 考察

われわれは 2008 年、本邦の PBC 患者を対象として PBC-40 を用いた QOL 調査を行った (肝臓 57:9:457-467, 2016)。ここでは外来通院中の PBC 患者 180 例を対象として検討を行い、疲労・皮膚搔痒感・乾燥それぞれの症状の出現頻度が 26%、31%、54% であり、すべての症状が「な

し」あるいは「軽度」と評価した症例が全体の 32% であったことを報告した。

今回は前回調査から 7 年経過したより多数例における検討であり、しかも前回調査と重複した症例は 53 例のみであったが、各症状の頻度についてはほぼ同じ数字が再現された。このことは前回・今回の調査結果の信頼性を裏付けるものであり、医師が記載する調査票の集計による自覚症状の頻度はあまり信頼できない可能性を強く示唆する。

もちろん皮膚搔痒感是非特異的な症状であり、PBC 以外の疾患でもしばしば出現する。ことに調査対象となっている症例の平均年齢は 66 歳であり、高齢者でしばしばみられる皮膚乾燥による搔痒感を拾い上げている可能性ももちろん否定できない。しかし、今回皮膚搔痒感の程度と PBC に関連するさまざまなパラメータ、ことに年齢ではなく診断からの経過年数、血清 ALP 値、進行度と関連があったことは、PBC それ自体、ことに PBC の進行とともに皮膚搔痒感が増大していくことを示唆しており、やはり皮膚搔痒感が PBC において重要な自覚症状であることをうかがわせる。

現在皮膚搔痒感を含む症状の有無は PBC の重症度分類に用いられており、黄疸や腹水など非代償性肝硬変症状および皮膚搔痒感の存在は「症候性」とされ、重症と分類される。上記のように皮膚搔痒感が進行度とともに増大することから、この分類には一定の妥当性が認められるが、しかしその一方で非進行例でもおよそ 28% の症例が皮膚搔痒感を自覚していることは重要である。すなわち、皮膚搔痒感を自覚しているからといって進

行例であるとするのは誤りであり、患者に誤ったメッセージを与えかねないことには注意が必要である。

E. 結論

PBC-40 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。ことに皮膚搔痒感は進行例の 47%、非進行例の 28% で自覚されていた。現在皮膚搔痒感に対しては治療介入が可能となっており、今後は積極的に患者の皮膚搔痒感を拾い上げ治療介入し、患者の QOL を向上させることが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

田中 篤、三浦幸太郎、八木みなみ、菊池健太郎、上野義之、大平弘正、銭谷幹男、滝川 一 「日本人原発性胆汁性胆管炎患者の自覚症状および患者報告アウトカムの評価」 肝臓、57:9, 457-467, 2016

2. 学会発表

Tanaka A, Hirohara, J, Takikawa H and Japan-PBC consortium. Incidence and predictive factors of decompensating events in primary biliary cholangitis -experiences of 3194 cases in Japan-. The International Liver Congress, the annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (2016. 4. 15, Barcelona).

三浦幸太郎、田中 篤、滝川 一 「日本

人 PBC 患者における生活の質の検討」 第 52 回日本肝臓学会総会 (2016. 5. 19、千葉)

Yagi M, Tanaka A, Miura K, Takikawa H. Patient-reported outcomes in Japanese patients with primary biliary cholangitis. 48th APACPH Conference (2016. 9. 17, Tokyo).

Yagi M, Tanaka A, Miura K, Takikawa H. The assessment of subjective symptoms and patient-reported outcomes in patients with primary biliary cholangitis using PBC-40. APDW Kobe (2016. 11. 3, Kobe).

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患者における皮膚掻痒感の分布

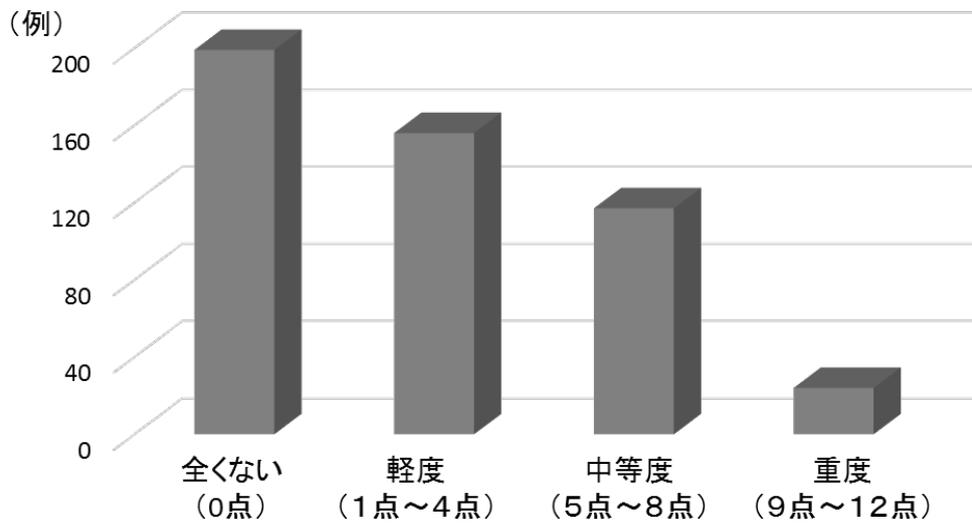


図2 PBC患者進行例・非進行例における皮膚掻痒感の比較

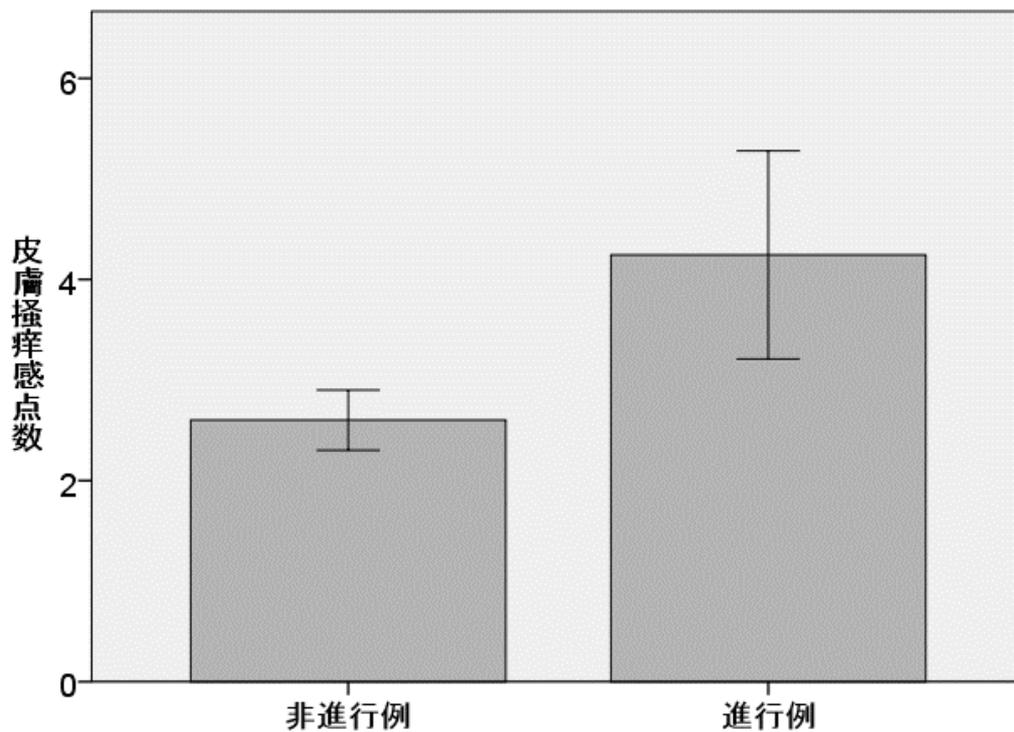


図3 PBC患者進行例・非進行例における皮膚搔痒感の分布

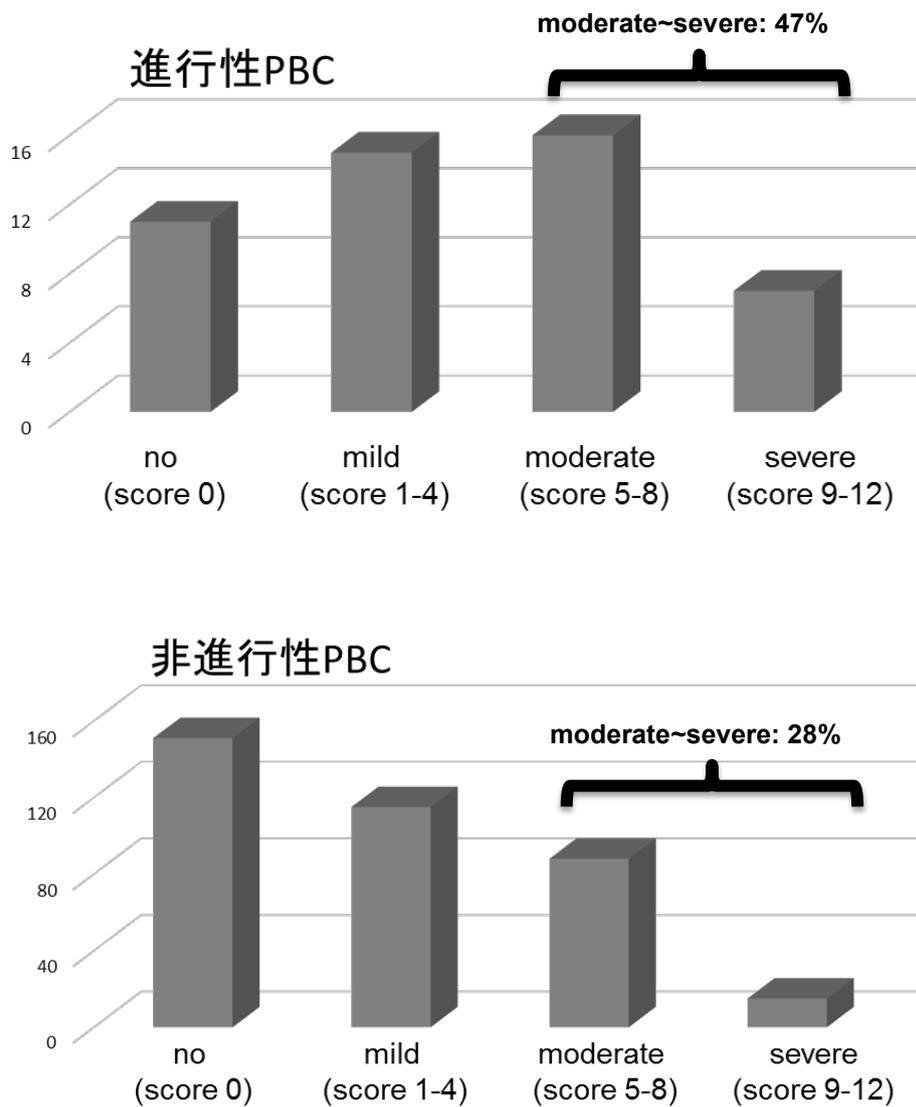


図4 疲労・皮膚搔痒感・乾燥症状の存在

