

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

早期 PBC 症例に対する治療待機の妥当性

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、PBC 症例に対する治療開始時期について、胆道系酵素が正常値の 1.5 倍に上昇がみられた時、AST、ALT が異常値を呈する時、または肝組織像にて肝炎性の変化を確認した時点が推奨されている。しかしながら、PBC と診断後のウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与時期に関しては必ずしもコンセンサスは得られていない。PBC 診断後の治療待機症例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 症例中、PBC と診断後 1 年以上治療待機された 28 例について臨床背景と経過などを解析した。28 例中、13 例は平均 3.0 年間の無治療後に UDCA を開始されていたが、平均 8.9 年間の経過観察後の ALP 値は正常値に改善しており、治療待機による UDCA 治療反応性への影響は無いと考えられた。また、15 例は平均 5.7 年間、肝障害は軽度のまま無治療で経過観察されていた。以上より、胆道系酵素が低値であり、AST、ALT が異常値を呈していない PBC 症例では、無治療での経過観察も治療選択として妥当と考えられた。

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、PBC 症例に対する治療開始時期について、胆道系酵素 (ALP,  $\gamma$ -GTP) が正常値の 1.5 倍に上昇した時、AST、ALT が異常値を呈する時、または肝組織像にて肝炎性の変化が確認された場合が推奨されている。しかしながら、PBC と診断後のウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与時期に関しては必ずしもコンセンサスは得られていない。診断がいたら UDCA を直ぐに投与すべきとの考え方もあるが、ごく軽度の ALP 上昇の症例にも投与した方が良いか長期的なエビデンスはない。本研究では、PBC と診断後も直ぐに UDCA 投与がされず、無治療で経過観察されている症例の経過について解析し、早期または軽症の PBC 症例に対する治療待機の妥当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 395 症例のうち、PBC と確定診断後も 1 年以上 UDCA 投与が待機された 28 例を対象とし、臨床背景や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、平成 29 年 2 月 28 日一部改正) 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 28 例は男性 3 例、女性 25 例 (89.2%)、診断時平均年齢は 58.0 歳 (41-72 歳)、抗ミトコンドリア抗体 (AMA) または AMA-M2 抗体陽性例が 23 例 (82.1%) であり、AMA 陰性例を含む 8 例に肝生検が施行され 7 例が Scheuer I 期と診断され、1 例が詳細不明であった (表 1)。

平均観察期間は 7.1  $\pm$  4.5 年 (4.0-

表 1. UDCA 治療待機例の臨床背景と経過

Factors (Mean $\pm$ SD, range)	UDCA (-) for at least a year
n	28
Gender (Male / Female)	3 / 25 (89.2%)
Age at diagnosis (years)	58.0 $\pm$ 11.5 (41-72)
AMA / M2 (+ / -)	23 (82.1%) / 5
Liver biopsy (+ / -)	8 (28.5%) / 20
Scheuer (I / unknown)	7 / 1
BW (kg)	52.3 $\pm$ 9.0 (34.0-66.1)
Observation Periods (years)	7.1 $\pm$ 4.5 (4.0-16.0)
UDCA after a year (+ / -)	13 (46.4%) / 15
BW at initiation of UDCA (kg)	50.3 $\pm$ 9.5 (34.0-66.1)

16.0年)であり, 1年間以上の無治療での経過観察後に UDCA 投与を開始された症例が 13 例 (46.4%) であった。

診断時の ALP 平均値は 315.0 IU/l, 正常上限値との比 ( $\times$  upper limit of normal) は平均で  $0.95 \pm 0.26$  (0.47-1.38),  $\gamma$ -GTP 平均値は 125 IU/l, 正常上限値との比は平均  $3.26$  (0.50-14.50), ALT 平均値は 40.3 IU/l であり, ALP 値が正常上限値の 1.5 倍を超えた症例は含まれず, AST, ALT 値も正常例が多かった (表 2)。

表 2. UDCA 治療待機例の診断時臨床検査値

Parameters (Mean $\pm$ SD, range)	UDCA (-) for at least a year
TP (g/dl)	7.6 $\pm$ 0.5 (6.5-8.6)
Alb (g/dl)	4.3 $\pm$ 0.5 (2.7-5.1)
AST (IU/l)	37.3 $\pm$ 27.3 (13-136)
ALT (IU/l)	40.3 $\pm$ 43.5 (9-191)
LDH (IU/l)	246.8 $\pm$ 103.9 (151-496)
ALP (IU/l)	315.0 $\pm$ 86.6 (156-457)
ALP (x ULN)	0.95 $\pm$ 0.26 (0.47-1.38)
$\gamma$ -GTP (IU/l)	125.6 $\pm$ 167.4 (16-928)
$\gamma$ -GTP (x ULN)	3.26 $\pm$ 2.79 (0.50-14.50)
IgM (mg/dl)	199.2 $\pm$ 84.3 (79-377)
PLT ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	22.1 $\pm$ 6.3 (12.3-33.3)

ULN, upper limit of normal.

治療待機 1 年間以後に UDCA を開始された 13 例は, 平均 3.0 年間の無治療での経過観察後に UDCA を開始され, 平均 8.9 年間まで経過観察されていたが, 最終観察時点での ALP 平均値は  $299.2 \pm 81.8$  IU/l に低下していた (図 1)。

一方, 15 例は平均 5.7 年間の無知治療での経過観察後も最終観察時点での ALP 平均値は  $256.1 \pm 45.0$  IU/l と低値であり, UDCA は開始されていなかった (図 1)。

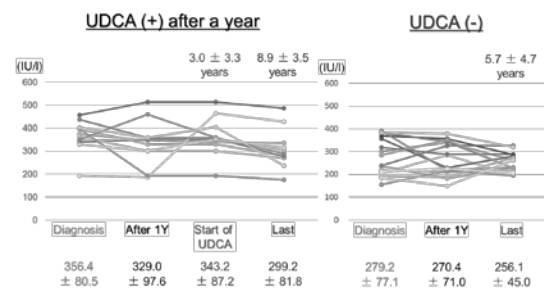


図 1. 1 年間以上の治療待機後の UDCA 投与症例と非投与症例の ALP 値の推移

#### D. 考察

PBC と診断後の UDCA 開始時期に関しては必ずしもコンセンサスは得られておらず, 診

断がいついたら UDCA を直ぐに投与すべきとの考え方もある一方で, 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, 肝障害がある程度のレベルに達するまでは経過をみても良いのではないかとする考え方もある。

本研究が対象とした PBC コホートにおいては, ALP 値が正常上限の 1.5 倍を超えず, AST, ALT 値が低値の症例に対し 1 年間以上無治療で経過観察された 28 例中, 13 例で経過途中で UDCA が開始されていたが, 治療開始後の治療反応性は良好と考えられ, 治療待機による治療反応性への影響は無いと考えられた。また, 肝生検施行例が少なかったものの, PBC と臨床的に診断後も長期間に渡り肝障害が軽度で無治療での経過観察が可能な症例も存在することから, 今後, 多数例における長期予後の検討が必要であるが, 早期または軽症の PBC 症例に対する治療待機は治療選択として妥当であると考えられた。

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開始時期や投与量, 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

胆道系酵素が低値であり, AST, ALT が異常値を呈していない PBC 症例では, 無治療での経過観察も治療選択として妥当と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, et al. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* 26(3): 650-9, 2017

2) 山際 訓, 堀米亮子, 菅野智之, 寺井崇二. 【肝胆膵疾患とオートファジー】

7. 自己免疫性肝炎とオートファジー. *肝胆膵.* 73(2): 215-20, 2016

3) 山際 訓, 寺井崇二. 【自己免疫性肝炎 up to date】自己免疫性肝炎と自己抗体. *Modern*

*Physician.* 37(3): 231-4, 2017

2. 学会発表

- 1) Yamagiwa S, Kimura N, Horigome R, Sugano T, Tsuchiya A, Kamimura K, Takamura M, Kawai H, Terai S. Frequency of CCR7<sup>PD-1</sup><sup>+</sup> follicular helper T cell subset as a possible diagnostic marker of autoimmune hepatitis. The 67th Annual Meeting of AASLD. Boston 2016年11月12日
- 2) 山際 訓, 杉谷想一, 寺井崇二. 原発性胆汁性肝硬変に対する UDCA 至適投与量の再検討. 第 20 回日本肝臓学会大会 神戸市 2016年11月3日
- 3) 山際 訓, 松田康伸, 寺井崇二. ベザフィブラート投与原発性胆汁性胆管炎症例における UDCA 投与量の検討. 第 41 回日本肝臓学会東部会 東京都 2016年12月3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