

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 (PBC) の診療ガイドライン追補版 2017 の作成

研究協力者 小森敦正 国立病院機構長崎医療センター 難治性疾患研究部部長

研究要旨: 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の診療ガイドライン改定として、同追補版 2017 の作成を行った。今回の改定は、1. 病名の変更とともに、2. 2011 年版発行後 A) エビデンス総体の変化があり見直しが必要なクリニカルクエスチョン (CQ)、B) 新たに追加が必要な CQ、計 5 個を選定し、2011 版を追補する形式で行われた。具体的には UDCA 治療の効果判定、ならびに効果が得られない場合の対応について、さらに病理診断について、旧 CQ に対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定している。また本邦で保険収載された新しい止痒剤についての CQ も追加した。

A. 研究目的

診療ガイドラインは、検査法、治療法の進歩と共に定期的に改定することが望ましい。難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 2011 PBC 診療ガイドラインにも、将来的な改定の必要性について記載されている。今回原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の診療ガイドライン改定目的で、同追補版 2017 の作成を行った。

B. 研究方法

追補 CQ のエビデンスとなる文献については、PBC 診療ガイドライン (2011 年) 発行後、2011. 4-2016. 4 の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索した。文献検索の結果は、キーワードによる検索を行った後、アブストラクトで一次スクリーニングを行った。その後内容を吟味して二次スクリーニングを行い、CQ に対する答え、推奨度、エビデンスの強さの根拠となった主な論文を選択した。

エビデンスの強さと推奨度の分類は GRADE システムに順じ、「Minds (<http://minds.jcqh.or.jp/>) 診療ガイドライン作成の手引き」(2014 年) に沿った形で記載した。

作成案は WG 作業部会で意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所

属する班員全員に送付してコメントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。

C. 研究結果

以下に PBC の診療ガイドライン追補版 2017 の CQ/Answer/推奨度/エビデンスの強さを列挙する。

QII-1: PBC の診断における肝生検の意義は? (追補 2017) A: 診断基準を考慮すると、AMA 陰性 PBC など非定型例の診断と鑑別に肝生検は必要である。また、本邦から提唱されている Nakanuma 分類を用いることで活動度および病期診断と予後の推定も可能である。推奨度: 2, エビデンスの強さ C

QIII-1-5: UDCA の効果判定はどのようにしたらよいか? (追補 2017) A: UDCA 投与 1 年(前)後の臨床検査値と臨床背景を用いて効果(生化学的治療反応)を評価し、臨床経過および予後を予測することが望ましい。推奨度: 1, エビデンスの強さ A

QIII-1-6: UDCA で効果が得られない場合はどうしたらよいか? (追補 2017) A1: UDCA600mg の投与であれば、900mg に増量してもよい。A2: UDCA を投与されるも十分な生化学的治療反応が得られず、効果判定 score により生命予後が良好でないと思われる症例に対して、Fibrate 製剤 (Bezafibrate, Fenofibrate) 併用を検討してもよい。推奨度: 2, エビデンスの強さ C

QIII-2-1: Bezafibrate はどのような患者にどのように投与したらよいか? (追補 2017) A: QIII-1-6 (追補 2017)に同じ
推奨度: 2, エビデンスの強さ C

QIV-1-4: Nalfurafine は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か? (追補 2017)

A: ナルフラフィン は、PBC を含む慢性肝疾患に伴う皮膚掻痒症に対して保険適応のある止痒剤である。ただし臨床治験における投与期間は 12 週であり、PBC 患者に対する長期効果は不明である。

推奨度: 2, エビデンスの強さ C

D. 考察

1. 治療効果、および治療法に関連する 4 つの追補 CQ に関しては、推奨作成に関わるエビデンス総体のほとんどが欧米の研究であった。このため解説では、当調査研究班および関連臨床研究により、本邦での実証試験が進行中であることを明記しており、将来的な推奨度の変更も必要と考えられた。

2. UDCA で効果が不十分な PBC に対して、昨年 FDA が obeticholic acid を認可したことから、PBC 診療も新時代に入ることが予想される。本邦における PBC 新規治療薬の開発も進行中であり、将来的には患者さんも含めた多様性を有する stakeholder の参加による、全改定が望ましいと考えられた。

E. 結論

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の診療ガイドライン追補版 2017 を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1). Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsushashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis

type 1. J Hum Genet 2016 Dec 15. doi: 10.1038/jhg.2016.155. [Epub ahead of print]

2). Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, Komori A, Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S. Association between Anti-Ganglionic nicotinic acetylcholine receptor (gAChR) antibodies and HLA-DRB1 alleles in the Japanese population. PLoS One 11(1)e0146048, 2016

3). Maeda Y, Nakane S, Higuchi O, Komori A, Migita K, Mukaino A, Umeda M, Ichinose K, Tamai M, Kawashiri SY, Sakai W, Yatsushashi H, Kawakami A, Matsuo H. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with autoimmune diseases including primary biliary cirrhosis. Mod Rheumatol 30: 1-5, 2016

4). 小森敦正. 自己免疫性肝炎に伴う肝硬変-特集:肝硬変を理解する-分子機構から実臨床に至るまで. 肝胆膵: :73(6)937-942, 2016

2. 学会発表
なし

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