

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  
総合研究報告書

原発性胆汁性胆管炎に関する研究

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：平成 26 年度～28 年度における原発性胆汁性胆管炎（PBC）分科会の研究目的は、まず、本分科会における研究成果、および最近発表された国内外のエビデンスに基づいて、平成 25 年度に作成した診療ガイドラインを改訂すること、および、2015 年に欧米で PBC の病名が変更されたのを受け、本邦でも実態にそぐわないとの批判があった原発性胆汁性「肝硬変」という病名を変更・周知することであった。診療ガイドラインの改訂については、2015 年に第 16 回 PBC 全国調査を施行して実態を把握し、あわせてベザフィブラート投与例、肝不全・肝移植例などの重症例、QOL 調査などを通してエビデンスを蓄積し、2016 年に診療ガイドライン追補版 2017 を作成した。また病名変更については、日本語での新たな病名として原発性胆汁性胆管炎を確定し、日本肝臓学会・日本消化器病学会へ病名変更を要望し、両学会および日本医学会で決議・承認された。

A. 研究目的・方法

平成 26 年度～28 年度における本研究班においての原発性胆汁性胆管炎（旧称：原発性胆汁性肝硬変）（PBC）分科会の目的は、本分科会における研究成果、および最近発表された国内外のエビデンスに基づいて、平成 25 年度に作成した診療ガイドラインを改訂することである。また、2015 年に欧米で PBC の病名が変更されたのを受け、本邦でも実態にそぐわないとの批判があった原発性胆汁性「肝硬変」という病名を変更することも重要な課題となった。

これらの目的を達成するため、この 3 年間には主として以下の活動を行った。

1. 第 16 回 PBC 全国調査の施行・解析
2. 原発性胆汁性肝硬変から原発性胆汁性胆管炎への病名変更の周知
3. PBC 診療ガイドライン（2012 年作成）の改訂
4. 早期 PBC 症例に対する治療待機の妥当

性

5. 大西班において登録されたベザフィブラート投与 PBC 症例の追跡調査
6. 肝不全に至った PBC 症例の調査研究
7. 日本人 PBC 患者における生活の質の検討
8. 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植の前向き長期予後

B. 研究結果・考察

1. 第 16 回原発性胆汁性胆管炎全国調査（廣原研究協力者）

本邦における PBC 全国調査は、当班に所属する関西医科大学の廣原研究協力者らにより、1980 年から継続して 15 回実施されている。この全国調査によって本邦における PBC 患者多数例の実態および経過が明らかになり、指定難病である PBC に対する政策立案に大きく貢献している。2015 年に第 16 回 PBC 全国調査を行い、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。

## 2. 原発性胆汁性肝硬変から原発性胆汁性胆管炎への病名変更の周知

本疾患の旧称である「原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis)」という病名は、この疾患が発見された当時はそのほとんどの症例が肝硬変まで至った状態で発見されていたため、妥当な病名であったと考えられる。しかし、その後抗ミトコンドリア抗体など診断技術の進歩、ウルソデオキシコール酸の導入により、現在はいっと手前、無症候性の段階で診断がつき、進行も阻止できるため、実際には肝硬変まで進展していない症例がほとんどである。すなわち、原発性胆汁性「肝硬変」という病名は、多くの患者の病状とは乖離しているのが実情であった。このため、2015年欧米では本症の病名がPrimary Biliary Cholangitisに変更されたが、本研究班PBC分科会およびAIH分科会でも2014年に班員に対しアンケート調査を行い、原発性胆汁性肝硬変という病名変更についての意識調査を行った。その結果、病名変更には100%の同意が得られた。これを受け、2015年12月に日本消化器病学会・日本肝臓学会に対し、研究班としてPBCの病名変更（原発性胆汁性「肝硬変」から原発性胆

汁性「胆管炎」）についての提言を行い、両学会、および日本医学会で2016年に病名変更が了承された。

## 3. PBC診療ガイドライン（2012年作成）の改訂（小森研究協力者）

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。

## 4. 早期PBC症例に対する治療待機の妥当性

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。

#### 5. 大西班において登録されたベザフィブラート投与PBC症例の追跡調査(松崎研究協力者)

2001-2004年に大西班で行われたUDCAとBFの比較投与試験症例の追跡調査を行った。大西班登録症例における治療開始1年間の効果を, 近年海外で報告されたGLOBE ScoreとUK-PBC Risk Scoreを用いて再評価すると, いずれのスコアでもUDCA単独投与に比べてUDCA+BFで有意に死亡リスクが低いとの結果が得られた。UDCA投与群の約半数は, 研究期間終了後にBFが併用されていたが, それらは必ずしもリスクの高い症例ではなく, 主治医の考え方の影響が大きいと考えられた。

#### 6. 肝不全に至ったPBC症例の調査研究(中村研究協力者)

UDCA治療によりPBCの予後は改善しつつあるが, 未だ肝不全に進行し肝移植が必要となる症例が少なからず存在するため, これらの症例の重症化機構の解明は, PBC研究に残された重要な課題のひとつである。国内PBC症例のコホート研究から, ①黄疸・肝不全に至ったPBC症例の約70%は治療開始時に既に総ビリルビンが

1.5mg/dl以上の進行症例であること, ②黄疸・肝不全に至ったPBC症例の約80%はgp210抗体陽性であること, ③gp210抗体陽性症例でも, 発症早期から治療が開始されて服薬コンプライアンスの良好な症例の予後は良好であることが示された。また, 肝移植時の摘出肝には腫大肝と委縮肝があり, 残存胆管の程度もまちまちであり, 黄疸・肝不全に至る過程には, 胆管と肝細胞障害に関連した様々な因子がheterogeneousに関与していることが示唆された。

#### 7. 日本人PBC患者における生活の質の検討(田中研究分担者)

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を用いて, 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・皮膚掻痒・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。皮膚掻痒感は進行例・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と有意に関連していた。

#### 8. 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植の前向き長期予後(江川研究協力者)

本邦の原発性胆汁性胆管炎(PBC)の生体肝移植後長期予後に関する後ろ向き他

施設研究で生命予後と再発の危険因子を明らかにしたが、症例蓄積期間が15年と長く術式や周術期管理の多様性が大きいこと、病理学的検証と抗ドナー抗体検査の画一性が担保されていないことが問題点となった。それらの問題点を修正し多施設前向き研究でその妥当性を検証し、成績向上を目指す。

#### D. 結論

以上、本研究班が目的としていた診療ガイドラインの改訂(診療ガイドライン追補版2017の作成)、および病名の変更・周知をこの3年間で達成することができた。