

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
分科会総括研究報告書

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

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎分科会では、既に原発性胆汁性胆管炎（PBC）の診療指針・重症度判定基準・診療ガイドラインの作成を行い、2017年にはガイドラインの改訂を行った。今年度はこれらの成果の下、最新のエビデンスの構築およびそれに基づくガイドラインの更なる改訂を目的として研究を行った。具体的な研究テーマは以下のとおりである。

- 1) PBC 全国調査（廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一）
- 2) 軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚掻痒感と健康関連 QOL（八木みなみ、田中篤）
- 3) 高齢診断 PBC 患者における予後規定因子の検討（高村昌昭、寺井崇二、木村成宏）
- 4) 傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いた PBC 患者へのベザフィブラート投与効果の解析（松崎靖司、本多彰）
- 5) 原発性胆汁性胆管炎（PBC）のウルソデオキシコール酸（UDCA）投与後における組織的進展因子の検討（吉治仁志、浪崎正、藤永幸久）
- 6) PBC の高コレステロール血症は治療すべきか？（向坂彰太郎、竹山康章）
- 7) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討：ゾレドロン酸との無作為化比較試験（DELTA Study）（荒瀬吉孝）
- 8) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究（江川裕人、小木曾智美）

また、以下の 2 研究は本研究班の枠内で行われたものではないが、本研究班の目的である診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン作成にも関わる内容であり、合わせてここに記載する。

- 9) 政策研究班の中における PBC-GWAS 研究の役割と進捗状況（中村稔）
- 10) 胆管細胞から明らかにする PBC バイオマーカーの探索（下田慎治）

B. 研究方法

以上の研究のうち、1～6 はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究、7 は介入を伴う前向き研究、8 は介入を伴わない前向き研究である。いずれも帝京大学、およびそれぞれの調査担当施設において倫理委員会へ申請、審査・承認を得たのち、多施設共同研究（1、2、4、6）においては各施設へ調査票を送付し回収解析したのち結果を解析した。また単施設の研究（3、5）では自施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。7、8 は多施設共同前向き研究である。（倫理面への配慮）
いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査及び承認を得ている。

C. 研究結果

- 1) PBC 全国調査（診断年代別にみた性差）
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を目的とし、2015 年 12 月に実施した第 16 回 PBC 全国調査の総登録症例

9919 例のうち 8242 例を対象として、性差について診断年代別に解析を行った。診断年次別の男女比は 1980 年次 1:7.9 であったが、2014 年次では 1:4.1 と男性症例が年々漸増する傾向にあった。診断時平均年齢は男性 59.6 歳、女性 56.3 歳で各臨床病期・各年代において男性が高齢であった。長期予後には明らかな性差があり男性の予後は不良であった。

2) 軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚掻痒感と健康関連 QOL (八木みなみ、田中篤) 肝予備能が保たれ肝硬変へ至っていない軽症の PBC 患者でも、さまざまな自覚症状が存在し QOL が低下している可能性が指摘されている。この研究では昨年度行った日本人 PBC 患者における QOL 調査のサブ解析として、軽症 PBC 患者における皮膚掻痒感・健康関連 QOL を検討した。日本人 PBC 患者ではおよそ 20~50% が中等度以上の疲労、皮膚掻痒感、認知機能低下などの症状を自覚していた。重症例、軽症例に分けた分析では重症例で有意に得点が上昇していたが、軽症例でもそれぞれの領域で 20% 以上の患者に中等度以上の自覚症状を認めていることがわかった。肝関連症状がなく、かつ肝予備能が保たれている軽症 PBC 患者においても健康関連 QOL は低下していると考えられる。

3) 高齢診断 PBC 患者における予後規定因子の検討

高齢で診断される PBC 患者が近年増加している。PBC 193 例(観察期間の中央値:3831 日)を対象とし、高齢診断群(83 例)と非高齢診断群(110 例)で予後を比較検討したところ、高齢診断群では肝機能障害が軽度で肝予備能が保たれていた。観察期間が延長したことで死亡例が増加し、全生存率は高齢診断群で不良であったが、半数以上が肝関連死以外の死亡であり、高齢診断が独立した予後規定因子とはならなかった。

4) 傾向スコア(プロペンシティブスコア)を

用いた PBC 患者へのベザフィブラート投与効果の解析

PBC 患者に対するベザフィブラート(BF)の長期予後改善効果を明らかにするために、UDCA 単独投与または UDCA+BF 併用投与が行われた 680 例を対象として、傾向スコア(プロペンシティブスコア)を用いた BF 投与によるハザード比の計算を行った。その結果、1 年間の UDCA 単独投与後の血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例において、BF 使用によるハザード比が 0.09 と有意な改善効果を認めた。重症化する以前の PBC であれば、BF の併用は有意に予後を改善する可能性が示唆された。

5) 原発性胆汁性胆管炎(PBC)のウルソデオキシコール酸(UDCA)投与後における組織的進展因子の検討

PBC 患者 302 例のうち sequential biopsy による組織学的検討が可能であった 35 例を対象とした検討により、Nara 基準を指標とした UDCA 反応性が組織学的進展と関連し、UDCA 投与 1 年後の GTP 値が組織学的進展の予測因子になり得ることを見出した。

6) PBC の高コレステロール血症は治療すべきか?(向坂彰太郎、竹山康章)

PBC 患者は、高コレステロール血症を合併しやすいが、死因としては、肝関連死が多く、高コレステロール血症自体は、死因へのリスク因子になり難い。心血管関連の危険因子が無ければ、高コレステロール血症の治療は不要である。

7) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討:ゾレドロン酸との無作為化比較試験(Delta Study)

PBC には高率に骨粗鬆症を合併するが、その治療手段は一定せず、十分なエビデンスが得られていない。本研究では原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性と安全性を、ゾレドロン酸との無作為化比較試験によって検証することを目的とする。2018 年 4

月から2019年1月までに19例が登録された。薬剤内訳はデノスマブ9例、ゾレドロン酸10例である。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

8) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究

PBCに対する生体肝移植において、DSA制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在23症例が登録された。再発・進行症例の予測し、抗体関連拒絶戦略を導入することで免疫抑制個別化を可能にして、PBC肝移植患者の長期予後改善を目指す。

9) 政策研究班の中におけるPBC-GWAS研究の役割と進捗状況(中村稔)

PBCの長期観察研究から、PBC治療薬(ウルソデオキシコール酸、ベザフィブレート)が奏功し、黄疸・肝不全に至るPBC症例が著減していることが明らかとなりつつある。本研究班とは独立したPBC-GWAS研究によって大きな成果が得られており、これらPBC-GWAS研究の結果を本研究班の成果と統合することによって、PBCの難病指定基準の改訂、医療費の節減、国民健康の増進が可能となることが期待される。

10) 胆管細胞から明らかにするPBCバイオマーカーの探索(下田慎治)

PBCでは環境因子としての自然免疫リガンド、あるいは免疫細胞から産生される2型IFNが病態形成に深く関与する。PBC胆管細胞が自然免疫リガンド、2型IFNで刺激を受けた場合の網羅的アレイ解析の結果と、疾患感受性の指標となるPBCゲノムワイド関連解析の結果を統合し、胆管細胞での疾患感受性バイオマーカーの絞り込みを行なった。

D. 考察と結論

以上の結果を今後PBC診療ガイドライン改訂

に反映させる予定である。なお、PBC診療ガイドライン改訂に向け、以下の個別研究を行った。原発性胆汁性胆管炎(PBC)の診療ガイドライン:改訂に向けた問題点と今後(小森敦正): 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の診療ガイドライン2017年版は、本年日本医療機能評価機構EBM普及推進事業(Minds)診療ガイドラインにて評価選定を受け、同ガイドラインライブラリーに収載されたが、その評価過程の結果が明らかになった。6領域にわたる評価標準化スコアは、対象と目的(46%)、利害関係者の参加(21%)、作成の厳密さ(33%)、提示の明確さ(64%)、適用可能性(38%)、編集の独立性(31%)であり、全体評価は38%であった。ガイドラインが適用となる集団(患者等)の参加、ガイドライン作成方法および過程のより詳細かつ明確な記載、追補推奨作成方法の統一、コストや患者QOLに対する記載などが総評にて提案された。次期改定に向けて、a)作成プロセスにさらなる独立性と明確性を付与することが可能となる、作成母体の再構築、b)患者の参加、c)重要臨床課題のみクリニカルクエスチョンとするガイドライン構成の簡素化などが必要である。

E. 研究発表

各分担研究の項を参照。

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