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全国調査（第 39 報）
－診断年代別にみた性差－

研究協力者　廣原　淳子　関西医科大学内科学第三講座　准教授

研究要旨
本研究の目的は、原発性胆汁性胆管炎（PBC）全国調査の長期追跡症例の検討により、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にある。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、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る。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る。

共同研究者
仲野　俊成
関西医科大学
大学情報センター　医療情報部
關　壽人、岡崎和一
関西医科大学　内科学第三講座

A．研究目的

本邦における原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis, PBC）の全国調査は当班により 1980 年から継続して実施され、その集計・解析を行なってきた。本症の病態および長期予後に関わる要因分析により本邦における PBC 患者の予後改善に寄与することが本研究の目的である。今回は、2015 年 12 月に実施した第 16 回 PBC 全国調査をもとに性差について診断年代別に解析した。

A．方法

1.研究方法

第 16 回 PBC 全国調査までに登録された 9919 例のうち、患者情報、診断時病期、最終病期、予後が明らかで観察期間 1 か月以上の 8242 例（平均観察期間：88.2 ヶ月）を診断日をもとに、1989 年までに診断された群(P-1)、1990 年～1999 年に診断された群(P-2)、2000 年以降に診断された群(P-3)の 3 群に分けて診断時年代群別に検討した。予後解析の検討では、生存率は Kaplan-Meier 法により解析し、統計学的解析には SAS　JMP Ver.12.20 を用い、$p<0.05$ を有意とした。

2．個人情報の管理

第 13 回～第 15 回調査では「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示第 2 号、平成 14 年 6 月 17 日付）および「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（厚生労働省、平成 16 年 12 月 24 日付）に則り、研究グループ外に個人情報管理者を設置した個人情報管理システムを構築し個人情報漏洩等について十分な配慮を行っていたが、第 16 回調査では平成 27 年 4 月 1 日施行「人を対象とす

る医学系研究に関する倫理指針」を遵守するため、個人情報は匿名化し既存情報の提供を依頼する方法に変更している。各登録施設の協力により同指針を遵守しかつ円滑に調査は実施されている。

C．研究結果

1．病態における性差

１）診断年次別性別比率：8242 例のうち男性 1135 例女性 7107 例で、総数における男女比は 1:6.2 である。診断年次別の推移（図 1）をみると調査開始当初 1980 年次では 1:7.9 であったが、次第に男性の症例が漸増しており 2014 年次では 1:4.1 となっている。

２）診断時臨床病期と年齢：改訂された診断基準（肝臓 46：232-233、2005）に基づく診断時臨床病期別でみると無症候性 PBC（asymptomatic PBC：aPBC）は 7005 例（男性 994 例、女性 6011 例）、症候性 PBC（symptomatic PBC：sPBC）は 2733 例（男性 353 例、女性 2380 例）であった。診断時平均年齢は男性 59.6 歳、女性 56.3 歳であり、臨床病期別にみると aPBC では男性 59.1 歳、女性 56.6 歳、sPBC では男性 59.5 歳、女性 55.8 歳であった。

３）年代群別検討：診断時平均年齢の年代別検討（図２）では P-1 群の男性 57.6 歳女性 51.7 歳、P-2 群の男性 58.4 歳女性 54.8 歳、P-3 群の男性 60.6 歳女性 58.6 歳と、男女とも診断時年齢は高齢化しているが、いずれの年代においても男性が女性に比べ高齢であった。

診断時臨床病期の性差は男性は aPBC の割合が 73.8%、女性 71.6%であり、年代群別にみるとは P-1 群では男性が女性に比較して aPBC の占める割合が多く、P-2 群および P-3 群では男女とも aPBC の占める割合は同程度に増加していた（図３）。

４）臨床病期の推移（図４）：男性では診断時無症候性 PBC は 74%であったが最終観察時は 77%、女性では診断時 71%であったが、最終観察時 79%であり病期の推移に明らかな性差は認められなかった。

2．予後における性差

１）男女別生存率（図５）：10 年生存率は男性 86%女性 88%、20 年生存率は各々 68%79%と男性の生存率は女性に比較して有意に低い。

２）診断年代群別生存率を比較すると P-1、P-2 群では有意に男性の生存率は女性に比較して低いが、P-3 群では有意差は認められなかった（図６）。

D．考察

PBC 全国調査では年々男性比率が漸増していることから性差に注目して、病態と長期予後について年代群別に解析を行った。

男性の予後は女性に比較して明らかに不良であった。また 1990 年以前では男性は無症候性で診断される割合が女性に比較して多かったが、1990 年以降に診断される症例の約 74%は無症候性であり最近までその割合と男女差に変化はなく、また病期の推移にも性差はなかった。一般的には PBC は中年女性に好発する疾患であるとの認識から男性例については病期が進んだ段階で診断されることから治療反応性も良好でないことが男性 PBC 例における予後不良の一因と推測する報告もみられるが、今回の検討では必ずしも相当しないことが明らかとなった。

診断時年齢は男女とも年代を経るごとに高齢化しているが、各臨床病期、各年代にわたり男性は女性に比較して高齢で診断されていた。高齢で診断されることが男性例の予後に関連する因子と考えられるが、性差に寄

与する要因についてさらに検討をすすめることが必要である。

E．結論

第16回PBC全国調査までに集積された登録症例のうち8242例を解析し、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る。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る。

F．健康危険情報

無し

G．研究発表

1.論文発表

無し

2.学会発表

1）廣原淳子、仲野俊成、田中篤：ワークショップ８　長期予後をめざす自己免疫性肝疾患の基礎と臨床：性差による PBC の病態の相違と予後の変遷－全国調査における検討から－、第60回日本消化器病学会大会、神戸、2018

H.知的所有権の取得状況

1.特許取得：無し

2.実用新案登録：無し

3.その他：無し

図1　診断年次別性別比率の推移
（女性/男性）

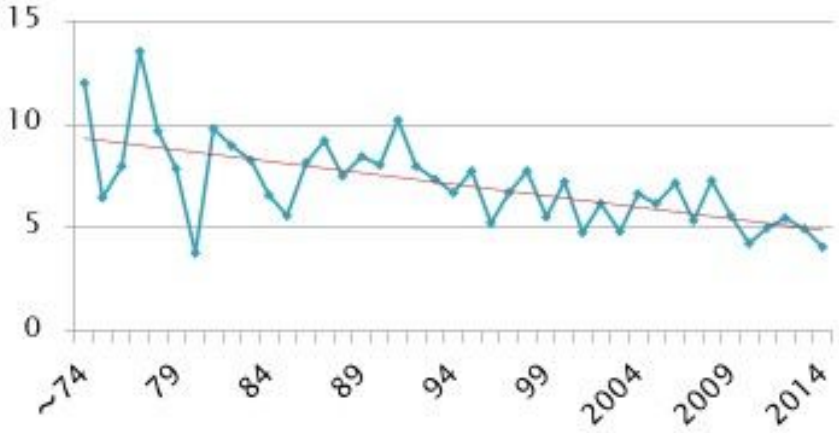

図2　年代群別診断時平均年齢における性差

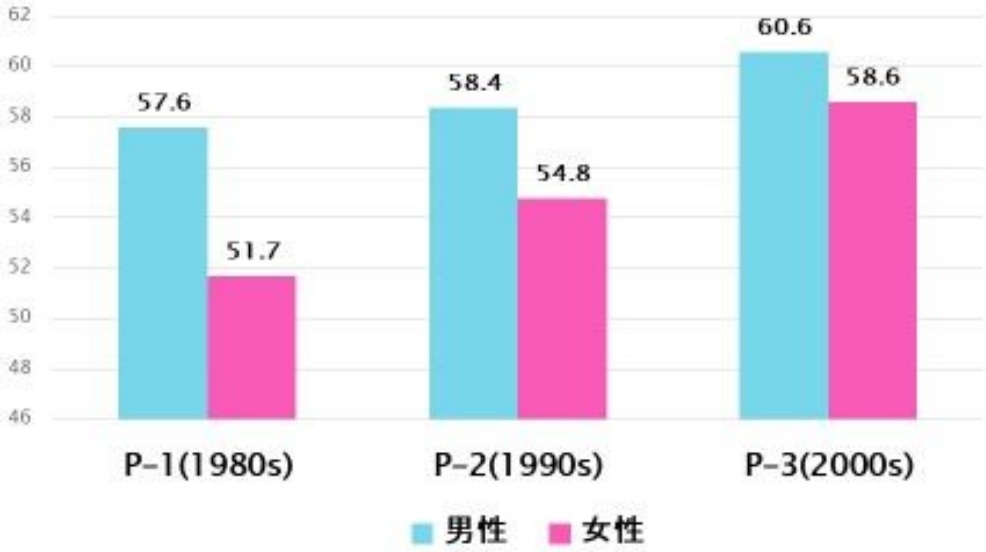

図3　年代群別診断時臨床病期の性差

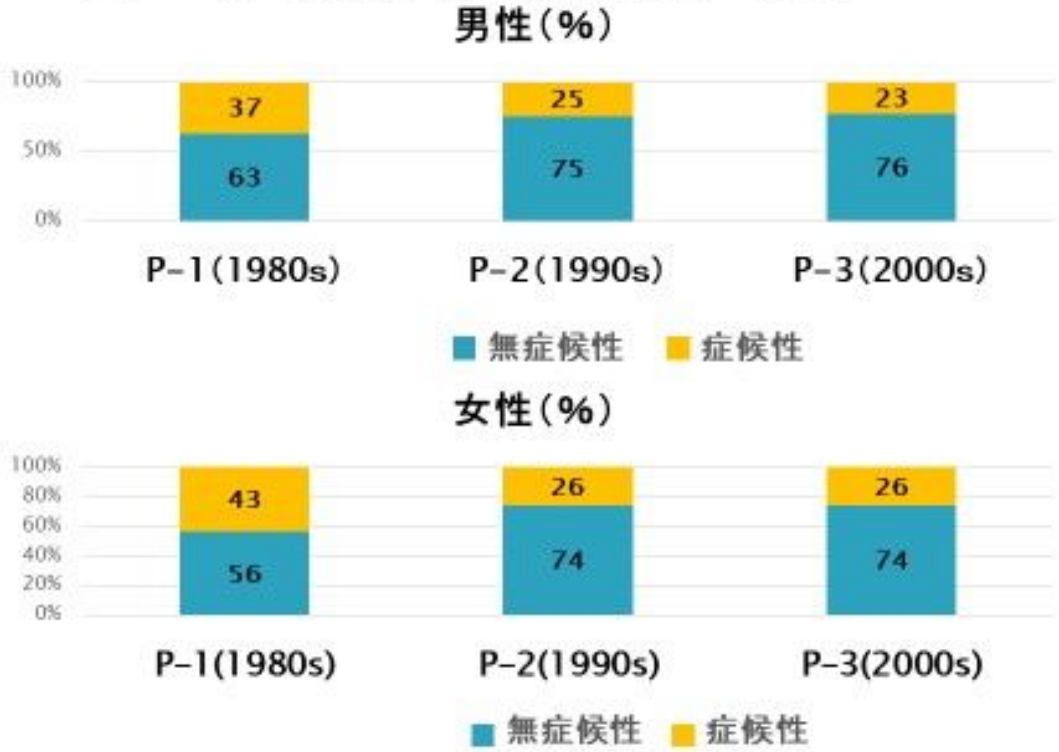

図4　無症候性PBC臨床病期推移の性差

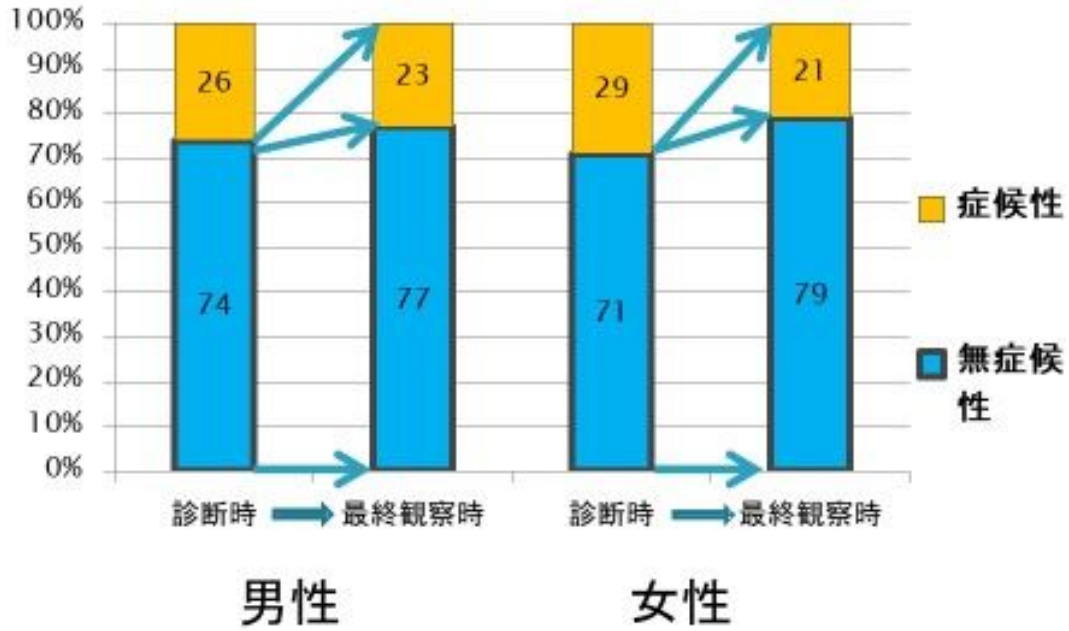

図5 男女別生存率

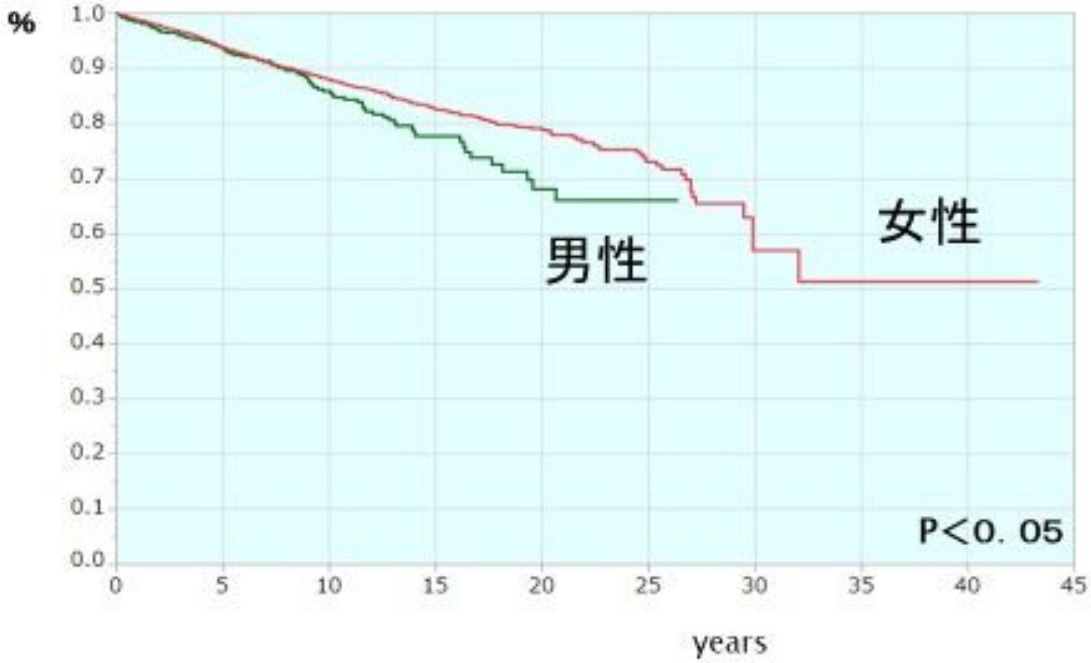
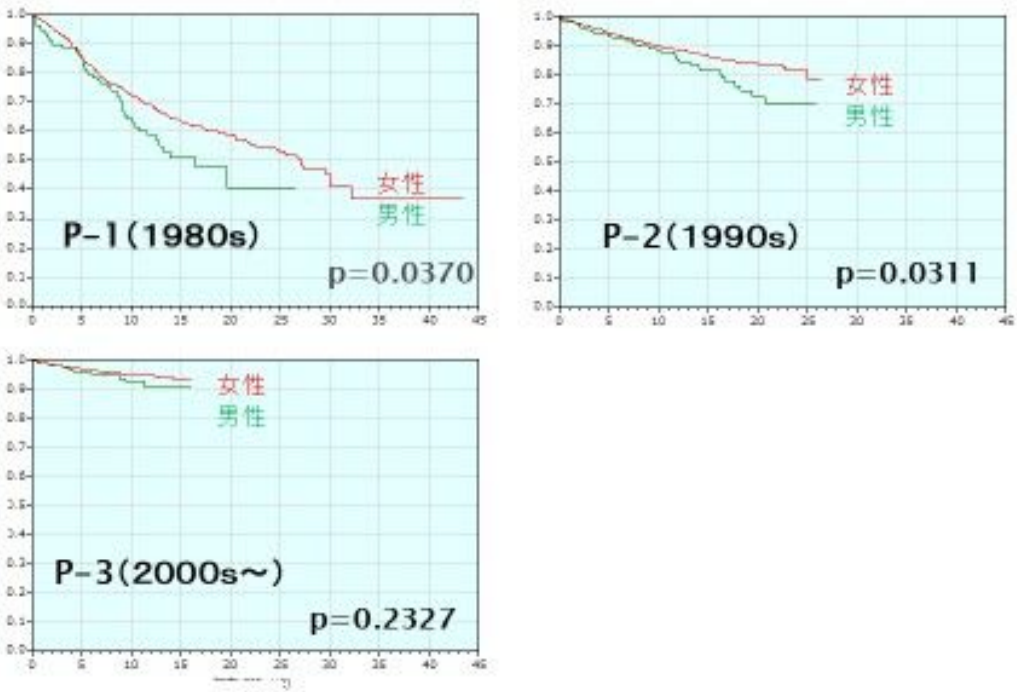
図6 年代群別生存率の性差