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
分担研究告書

高齢診断原発性胆汁性胆管炎患者における予後規定因子の検討

研究協力者　高村　昌昭　新潟大学大学院消化器内科学分野　准教授

研究要旨：近年増加傾向にある高齢診断原発性胆汁性胆管炎（PBC）における予後規定因子は十分に検討されていない。本研究は、当院で2017年末までに診断された PBC 193例（観察期間の中央値:3831日）を対象とし、65歳以上の高齢診断PBCに対する血清生化学的マーカー等について 65 歳未満の非高齢診断 PBC との比較検討や高齢診断 PBC の予後規定因子を同定について再検討することを目的とした。高齢診断群は83例（男性13例、女性70例）、非高齢診断群は110例（男性16例、女性94例）であった。高齢診断群の死亡10例中5例が、非高齢診断群の死亡6例中1例が肝関連死であった。(1) 高齢診断群では、診断時Alb値、BUN値、IgA値、PT値が有意に高く、一方γ-GTP値、IgM値が有意に低下していた。(2) 全生存率、肝関連無病生存率ともに、高齢診断群で不良であったが、多変量解析で独立した予後規定因子として抽出されたのは、UK-PBC score のみであった。(3) 高齢診断群のみでの検討では、全生存率、肝関連無病生存率ともに独立した予後規定因子は抽出されなかった。結論として、高齢診断群では非高齢診断群に比し、肝機能障害が軽度で肝予備能が保たれた症例であった。観察期間が延長したことで死亡例が増加したが、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。今後、高齢診断を含めた PBC の予後を考える上で、肝関連以外の死亡もふまえた診療や新たな予後規定因子の検討が必要と考えられた。

研究協力者・共同研究者
　寺井崇二　新潟大学大学院医歯学総合研究科　消化器内科学分野　教授
　木村成宏　新潟大学大学院医歯学総合研究科　消化器内科学分野　医員

A．研究目的

本邦において、高齢診断（発症）原発性胆汁性胆管炎（PBC）は増加傾向にある。平成29年度の報告において、PBC 診断時65歳以上の高齢診断群では、診断時の検査所見や長期予後は65歳未満の非高齢診断群と同等とされたが、対象は2015年度までの経過観察症例であった。今回、当院で2017年末まで観察期間を延長した PBC 193例を対象とし、高齢診断 PBC と非高齢診断 PBC との比較検討や高齢診断群の予後規定因子の同定について再検討することを目的とした。

B．研究方法

当科では、以前より関連施設による治療介入を行わない観察研究を行っている。本研究はその観察研究の当科症例分である。2017年末までに本研究に登録され、継続的に経過観察が可能であった PBC 193例（観察期間中央値:3831日）を対象とし、高齢診断群と非高齢診断群の比較解析と高齢診断群の予

後規定因子の同定を中心に解析した。
（倫理面への配慮）
本学倫理審査委員会承認済である。

C．研究結果

（1） 高齢診断群は 83 例（男性 13 例、女性 70 例、平均年齢 67 歳）、非高齢診断群は 110 例（男性 16 例、女性 94 例、平均年齢 50 歳） であり、症候性の比率（22.9 % vs. 31.8 %）、ALP 値（498 ± 335 vs. 575 ± 410 U/L）に有意差は認めなかったが、PT 値（103.3 ± 15.0 vs. 89.4 ± 21.9 %）、Alb 値（4.3 ± 0.4 vs. 4.0 ± 0.6 g/dL）、BUN 値（15.1 ± 4.9 vs. 13.5 ± 4.5 mg/dL）、IgA 値（356 ± 177 vs. 293 ± 135 mg/dL）は高齢診断群で有意に高かった。一方、γ-GTP 値（176 ± 180 vs. 240 ± 255 U/L）、IgM 値（285 ± 216 vs. 425 ± 313 mg/dL）は高齢診断群で有意に低かった（表 1、2）。

表 1．診断時臨床背景

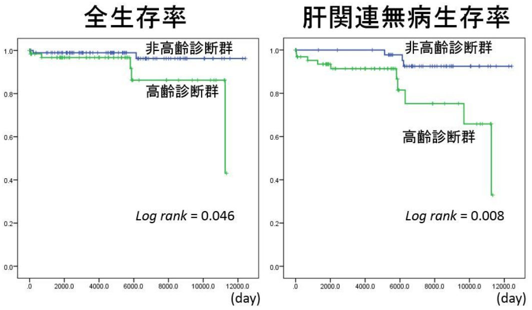
	非高齢診断群 N=110	高齢診断群 N=83	P value
Age	50.4±8.2	67.0±8.7	<0.01
Sex (M/F)	16/94	13/70	0.493
BMI (kg/m²)	21.6±2.8	22.1±3.0	0.413
Alcoholic intake n (%)	37 (33.6%)	21 (25.3%)	0.426
Liver Biopsy n (%)	74 (67.3%)	43 (51.8)	0.007
Scheuer (1/2/3/4)	37/22/2/4	21/11/3/3	0.695
Symptom n (%)	35 (31.8%)	19 (22.9%)	0.258
Other Autoimmune disease n (%)	56 (50.9%)	36 (43.4%)	0.469
HCC n (%)	1 (0.9%)	4 (4.8%)	0.165
Cancers (except for HCC) n (%)	9 (8.2%)	13 (15.7%)	0.110
Barcelona Criteria n (%)	74 (67.3%)	49 (59.0%)	0.373
Paris II Criteria n (%)	82 (74.5%)	58 (69.9%)	0.750

表 2．診断時血液検査所見

	非高齢診断群 N=110	高齢診断群 N=83	P value
Plt	22.4±7.8	20.7±9.8	0.191
PT %	89.4±21.9	103.3±15.0	0.002
Alb	4.0±0.6	4.3±0.4	0.001
T-Bil	1.1±2.0	1.0±1.9	0.770
AST	69.5±77.3	59.0±70.6	0.329
ALT	81.5±118.4	53.5±86.5	0.059
ALP	575±410	498±335	0.289
γ-GTP	240±255	176±180	0.026
BUN	13.5±4.5	15.1±4.9	0.035
Cre	0.6±0.2	0.7±0.2	0.166
IgG	1751±576	1744±670	0.695
IgA	293±135	356±177	0.011
IgM	425±313	285±216	<0.001
FIB4 index	2.5±4.1	3.1±2.9	0.191

（2） 全生存率、肝関連無病生存率ともに、高齢診断群で不良（Log rank test: p=0.046、p=0.008）（図 1）であったが、多変量解析で独立した予後規定因子として抽出されたのは、UK-PBC score のみ（Cox 比例ハザードモデル:HR 2.345, p=0.035、HR 1.278, p=0.028）であった。

図 1．Kaplan-Meier 生存曲線



(3) 高齢診断群のみでの検討では、全生存率、肝関連無病生存率ともに独立した予後規定因子は抽出されなかった。

D．考察

当院の高齢診断 PBC 症例では、非高齢診断 PBC 症例に比し、肝機能障害が軽度で肝予備能が保たれた症例であった。重症度に関しては、先行研究と矛盾しない結果であった。本コホートにおける全生存率、肝関連無病生存率に関しては、UK-PBC score の有用性が示唆された。先行研究では、日本人 PBC の予後予測には GLOBE score や UK-PBC score の有用性は欧米人ほど高くないため、日本人独自の予後予測式の必要性が示唆されており、今後関連施設のデータ追跡により多数例での検討が必要と考える。

一方、観察期間が延長したことで死亡例が増加したが、半数以上が肝関連死以外の死亡であった。背景には UDCA による本疾患の生命予後の延長があると考えるが、今後の PBC の診療において、肝関連疾患以外にも注意を払う必要があろう。

E．結論

今後、高齢診断を含めた PBC の予後を考える上で、肝関連以外の死亡もふまえた診療や新たな予後規定因子の検討が必要と考えられた。

F．研究発表

1．論文発表

1) Setsu T, Yamagiwa S, Tominaga K, Kimura N, Honda H, Kamimura H, Tsuchiya A, Takamura M, Terai S. Persistent reduction of mucosal-associated invariant T cell in primary biliary cholangitis. J Gastroenterol Hepatol. 33(6) 1286-1294, 2018.

2．学会発表

1) 上村博輝、寺井崇二. 高齢者原発性胆汁性胆管炎に対する治療選択と長期予後. 第 22 回日本肝臓学会大会　神戸ポートピアホテル　2018 年 11 月 1 日

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