

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

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

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：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 を用い、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、昨年度報告した。今年度は軽症例と重症例とに分けて、皮膚掻痒と各種臨床情報や血液生化学検査値との関連について検討した。PBC-40 の各領域で cognitive を除く領域全てで重症例の方が有意に得点の上昇が見られたが、軽症例でも 20%以上の患者に中等度以上の自覚症状を認めている事が分かった。軽症 PBC では診断後経過年数（長期）、血清 ALP 値（高値）が強い皮膚掻痒と関連していることが判明したが、重症例では関連がある因子は認めなかった。

共同研究者

八木みなみ 帝京大学医学部内科学講座

A．研究目的

以前より本研究班で行われている原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）全国調査によれば、本邦の PBC 患者の 70%は無症候性であるとされている。しかしこれは医師の記載に基づくものであり、患者の自覚症状を正確に捉えているかどうかは不明である。また、現在の指定難病制度では、重症度分類基準により重症と判定された場合を除き原則として医療費助成を受給できない。しかし、軽症例でも様々な自覚症状を訴え、健康関連 QOL が低下している可能性がある。われわれはイギリスで開発された PBC に特化した客観的 QOL 評価基準であり、以前われわれが日本語版を作成した自記式調査票である

PBC-40 を用いて PBC 患者の皮膚掻痒など自覚症状や生活の質（QOL）についての検討を重ねてきた。今回われわれはこの PBC-40 日本語版を使用し、PBC 多数例を対象として、日本人 PBC 患者の生活の質（QOL）、ことに疲労・皮膚掻痒感についての検討を行い昨年の本研究班報告書で報告を行ったが、今回はさらに軽症例と重症例とに分け、皮膚掻痒感と各種臨床情報や血液生化学検査値との関連を検討した。

B．研究方法

本研究は多施設共同観察研究であり、参加施設・団体は以下の通りである（五十音順）。

- ◆ 愛媛大学医学部消化器・内分泌・代謝内科
- ◆ 岡山大学消化器内科
- ◆ 帝京大学医学部第 4 内科

- ◆ 帝京大学医学部内科
- ◆ 東京医科大学茨城医療センター消化器内科
- ◆ 東京肝臓友の会
- ◆ 長崎医療センター
- ◆ 奈良県立医科大学第3内科
- ◆ 新潟大学消化器内科
- ◆ 福島県立医科大学付属病院消化器内科
- ◆ 山形大学内科学第二（消化器内科）

対象は外来通院中のPBC患者とし、入院中の患者は調査対象から除外した。患者の外来受診時に主治医から本研究について口頭および文書により説明し、参加につき了解が得られた患者に対してPBC-40調査用紙を配布した。当日ないし翌日にこれらの質問に対する回答を記入の上、返信用封筒によって速やかに返送するよう依頼した。あわせて、調査票を記入した参加者について、第16回PBC全国調査の調査票の送付を依頼した。また、今回は重症例・軽症例に分けて皮膚掻痒感と、第16回PBC全国調査時に主治医によって記載された年齢・性別、血液検査結果、黄疸や浮腫、腹水など肝関連症状の有無などを統計学的に比較した。

肝関連症状(黄疸、腹水、消化管出血、胃食道静脈瘤、肝性脳症)の内1つ以上の症状、アルブミン低下(3.5 g/dl以下)、ビリルビン上昇(3.0 mg/dl以上)PT延長(INR 1.5以上あるいは70%以下)、以上のうち1項目以上満たす症例をPBC重症例、いずれも満たさない症例を軽症例と定義した。重症例(49例/9.9%)、軽症例(447例/90.1%)に分けてPBC-40スコアを検討した。

自覚症状とカテゴリカルデータとの関連はMann-Whitney検定を用い、連続データとの関連の検討にはSpearmanの順位相関係数を求めた。以上の統計学的解析はSPSS 22.0 Statistics (IBM Inc.)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、帝京大学倫理委員会の審査・承認を得ている。

### C. 研究結果

合計496例の患者が登録された。男性は10.7%、平均年齢は66.0歳であった。診断後の平均経過年数は6.2年であった。これらの患者は外来通院中であったが、1つ以上の臨床症状(黄疸、腹水、浮腫、肝性脳症、食道または胃静脈瘤、肝細胞癌)を持つ患者が49人(11.8%)であった。UDCA及びベザフィブラートによる治療を受けている患者はそれぞれ384人(88.3%)及び100人(23.0%)であった。

重症例・軽症例に分けた分析では、中等症以上の症状(各ドメインにおいて全得点の50%以上と定義)を認めたものが、symptoms全体で28%、軽症例で28%、重症例で31%、itch全体で29%、軽症例で27%、重症例で41%、fatigue全体で42%、軽症例で40%、重症例で61%、cognitive全体で24%、軽症例で24%、重症例で31%、social全体で24%、軽症例で21%、重症例で49%、emotional全体で55%、軽症例で52%、重症例で78%だった。

また、PBC-40スコア平均値はsymptoms軽症例13.65、重症例15.02( $p=0.031$ )、itch軽症例5.6、重症例6.71( $p=0.015$ )、fatigue軽症例23.33、重症例28.49( $p<0.001$ )、cognitive軽症例11.77、重症例12.84( $p=0.133$ )、social軽症例18.14、重症例23.9( $p<0.001$ )、emotional軽症例7.45、重症例9.31( $p<0.001$ )と、cognitive以外の領域全てで重症例が軽症例より有意に得点が高かった。(図1)

次に、PBC患者のHRQOLを著しく損なう皮膚掻痒に焦点を当て、症状の強度に関連す

る各種臨床情報や血液生化学検査値についての検討をおこなった。解析した変数は診断時年齢、診断後年数、AST、ALT、ALP、ビリルビン、アルブミンである。軽症例は診断後経過年数、血清 ALP (×ULN) が皮膚掻痒感と有意な関連のある因子として同定されたが、重症例では有意な関連がある因子は認めなかった。(表 1)

#### D . 考察

現在の指定難病制度では、重症度分類基準により重症と判定された場合を除き原則として医療費助成を受給できない。しかし、軽症例でも様々な自覚症状を訴え、健康関連 QOL が低下している可能性がある。このような観点から、われわれは 496 例の日本人 PBC 症例を対象とした検討を重症例と軽症例とに分けて行い、自覚症状に関連する臨床的パラメータを探索した。その結果、日本人 PBC 患者全体ではおよそ 20 から 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た。前述の通り現在の指定難病制度では重症でなければ医療費助成を受けられず、同様に健康関連 QOL が低下している軽症例においても何らかの支援が必要となる可能性が示唆される。

#### E . 結論

昨年の検討においてわれわれは PBC 患者の自覚症状について報告したが、今回この中で重症例と軽症例に分けて分析を行なった。日本人 PBC 患者ではおよそ 20-50% が中

等度以上の疲労、掻痒感、認知機能低下などの症状を自覚していた。また皮膚掻痒感と各種臨床情報や血液生化学検査値との関連についてさらに検討したところ、軽症例で診断後経過年数、血清 ALP 値 (高値) が強い皮膚掻痒感と関連していることが判明したが重症例では関連がある因子を認めなかった。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori K, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki Y, Takikawa H; Tokyo Hepatitis Association and Japan PBC Study Group (JPBCSG). Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *Sci Rep*, 2018 Aug 22;8(1):12542. doi: 10.1038/s41598-018-31063-8.

##### 2. 学会発表

Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki Y, Takikawa H. Pruritus, dryness, fatigue and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. AASLD (2017.10.20, Washington DC).

八木 みなみ、田中 篤、滝川 一 「原発性胆汁性胆管炎患者の自覚症状および皮膚掻痒感の検討」 第 52 回日本成人病 (生活習慣病) 学会 (2018.1.14、東京)

八木みなみ、田中 篤、滝川 一

原発性胆汁性胆管炎患者の自覚症状と生活の質の解析、第 104 回 日本消化器病学会総会 (2018.4.20 大阪)

八木みなみ、田中 篤、滝川 一  
軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚搔痒感と健康関連 QOL、第 42 回 日本肝臓学会東部会(2018.12.7 東京)

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

図1 PBC-40 スコア平均値

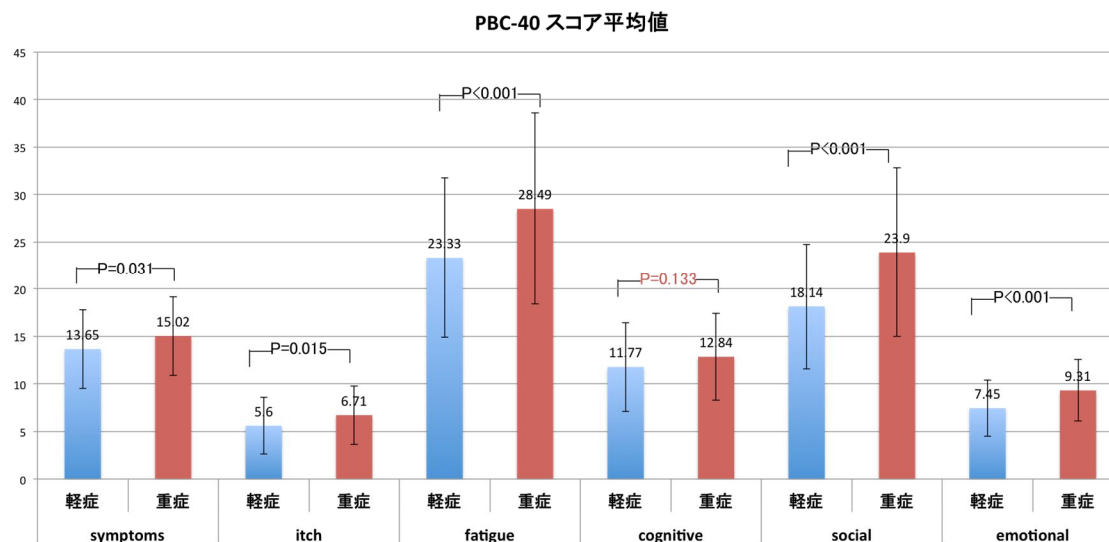


表1 PBC-40 軽症・重症例別の連続変数解析

	軽症PBC itch		重症PBC itch	
	R	P	R	P
診断時年齢(歳)	-0.105	0.062	-0.124	0.406
診断後経過年数(年)	0.164	<b>0.005</b>	0.255	0.083
AST(U/L)	-0.018	0.748	0.641	0.073
ALT(U/L)	-0.038	0.488	-0.042	0.786
ALP(xULN)	0.162	<b>0.003</b>	0.158	0.295
ビリルビン値(mg/dL)	-0.088	0.118	0.119	0.424
アルブミン値(g/dL)	-0.032	0.579	-0.153	0.311