

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

原発性胆汁性胆管炎全国調査（第 40 報）
- 肝発癌の背景因子に関する検討 -

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。第 16 回 PBC 全国調査までに集積された登録症例のうち経過中肝細胞癌発生の有無につき確認された 3965 例を対象として肝発癌の背景因子につき検討した。肝細胞癌発生例の予後は不良であり発癌に寄与する因子は男性・高齢・組織学的進展であった。累積発癌率は男性に高く、女性例では PBC 診断時の組織学的病期・臨床病期が発癌に寄与する因子と考えられたが、男性例では他の因子が発癌に寄与していることが示唆された。

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

月以上、経過中に肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma : HCC) 発生の有無につき確認された 3965 例（平均観察期間：78 ヶ月）を対象として検討した。なお B 型肝炎、C 型肝炎感染例は対象から除外した。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 Logistic 多変量解析を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

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 全国調査をもとに肝発癌の背景因子に関する検討を行った。

B. 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

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. 経過中 HCC 発生群に関する検討

1) HCC の発生数と累積発癌率：3965 例（男性 577 例、女性 3388 例）のうち経過中 97 例（男性 28 例、女性 69 例）に肝細胞癌の発生を確認した。PBC 診断時平均年齢は 61.9 ± 12.1 歳、HCC 診断時平均年齢は 72.2 ± 9.9 歳で、PBC 診断時から HCC 診断までの期間は平均 9.9 ± 6.6 年であり、累積発癌率（図 1）は PBC 診断後 20 年で約 8%であった。

2) HCC 発生群における臨床所見（表 1）：臨床所見につき PBC 診断時と HCC 診断時を比較した。HCC 診断時の総ビリルビン（T-Bil）値は有意に上昇し、アルブミン（Alb）値、総コレステロール値（T-Cho）値は有意に低下していた。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をみると PBC 診断時は無症候性 PBC（asymptomatic PBC：aPBC）の占める割合は 54%、症候性 PBC（symptomatic PBC：sPBC）は 46%、であったが、HCC 診断時には aPBC 19%、sPBC は 81%であった。

3) 肝細胞癌発生群における予後（図 2）；経過中 HCC 発生した群では発生しなかった群と比較して 5 年生存率、10 年生存率とも有意に低下していた。

4) 肝細胞癌発生群における発癌に寄与する PBC 診断時因子につき多変量解析の結果、性別・年齢・組織学的病期が有意因子として選択された（表 2）。

2. HCC 発生における性差

1) 男女別 HCC 累積発癌率（図 3）：20 年発癌率は男性約 20%女性約 7%と男性の発癌率は女性に比較して有意に高い。

2) 男女別の肝細胞癌発癌に寄与する PBC 診断時因子（表 3）：多変量解析の結果、女性では組織学的病期・臨床病期が有意因子として選択されたが、男性では選択される有意因子はなかった。

3) PBC 診断時組織学的病期（Scheuer 分類 ~ 期）を HCC 発生群と非発生群について男女別に比較検討した結果を図 4 に示す。HCC 非発生群では + 期の占める割合が男性 14%、女性 14%と性差は認められなかった。一方 HCC 発生群では + 期の占める割合が男性 19%、女性 50%と明らかな有意差（ $p < 0.05$ ）が認められ、女性の発癌例は男性に比較して有意に診断時組織学的進行例の占める割合が多かった。

D. 考察

PBC では HCC の発生は稀とされてきたが、全国調査における登録例においても予後の改善により長期生存例が増加しており、HCC 発生例の報告が集積されるようになった。今回性差に着眼した検討では累積発癌率は男性に高率であることまた、女性例に関しては組織学的病期長期の進展とともに発癌の危険性が高まるが、男性は必ずしも相当しないことが示された。この性差については性ホルモンや他要因が想定されているが不明の点が多く今後の課題である。明らかとなった。

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経過中に HCC 発生の有無につき確認された 3965 例を対象として検討した。HCC 発生例の予後は不良であり発癌に寄与する因子は男性・高齢・組織学的進展度であった。性別の検討では累積発癌率は男性に高く、女性例では PBC 診断時の組織学的病期・臨床病期が発癌に寄与する因子と考えられたが、男

性例では他の因子が発癌に寄与していることが示唆された。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

1. 学会発表

- 1) 廣原淳子、仲野俊成、田中篤：ワークショップ5 自己免疫性肝疾患診療の最前線：現状の課題と今後の展開：原発性胆汁性胆管炎からの発癌 全国調査の検討から -、第61回日本消化器病学会大会、神戸、2019

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

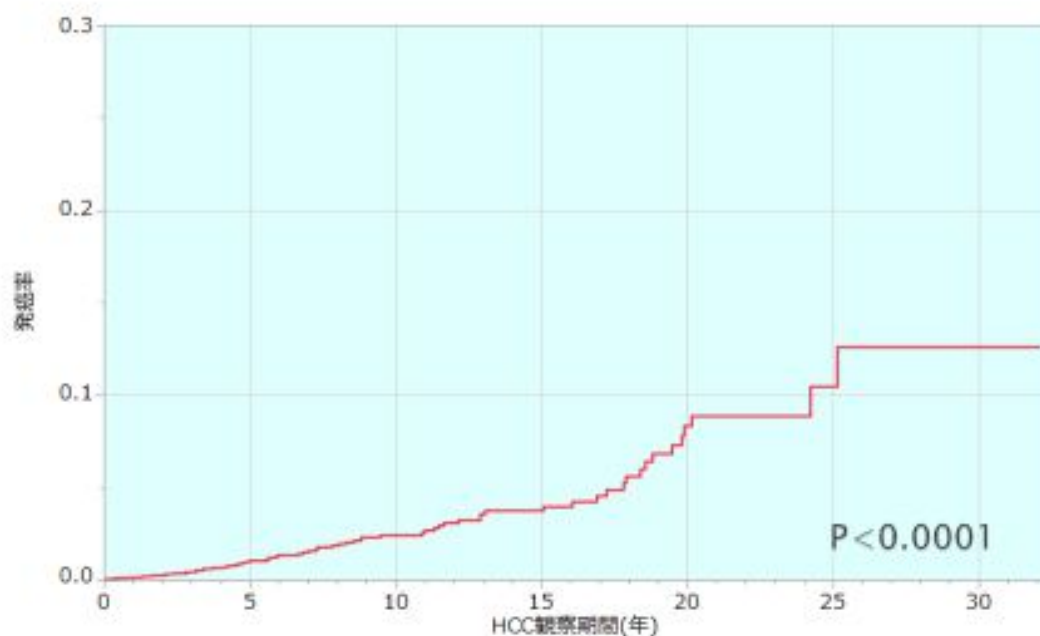


図1 肝細胞癌累積発癌率

	PBC 診断時	HCC 診断時
Age (y)	61.9±12.1	72.2±9.9
T-Bil (mg/dl)	1.06±0.57	4.25±7.17*
Alb (g/dl)	3.86±0.50	3.04±0.72**
T-Cho. (mg/dl)	217.1±67.4	139.30±56.3***
Clin. Stage (a:s)	46:39	16:68

* : p<0.05

表1 肝細胞癌発生群における臨床所見

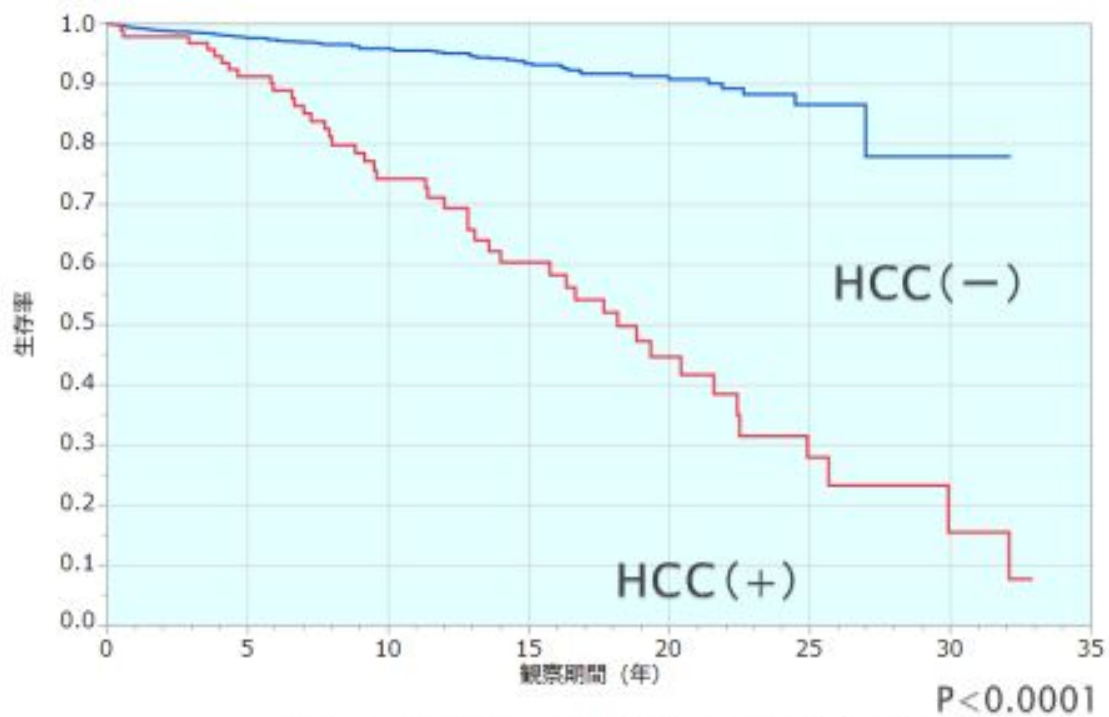


図2 肝細胞癌発生有無別生存率

	推定値	標準偏差	カイ2乗	オッズ比	P 値
Sex (M:F)	-0.4677	0.1659	7.94	2.5484	0.0048
Age	-0.0302	0.0139	4.68	0.9702	0.0306
T-Bil.	0.0005	0.0705	0.01	1.0052	0.9414
Alb	-0.4050	0.2420	2.80	0.6669	0.0942
T-cho	-0.0019	0.0018	1.22	0.9980	0.2702
Histology	-0.7704	0.1621	22.56	0.4628	<0.0001
UDCA	-0.3378	0.2706	1.56	1.9650	0.2120
Stage(a:s)	0.2773	0.1629	2.90	0.5742	0.0886

表2 肝細胞癌発生に寄与する
PBC診断時因子 (多変量解析)

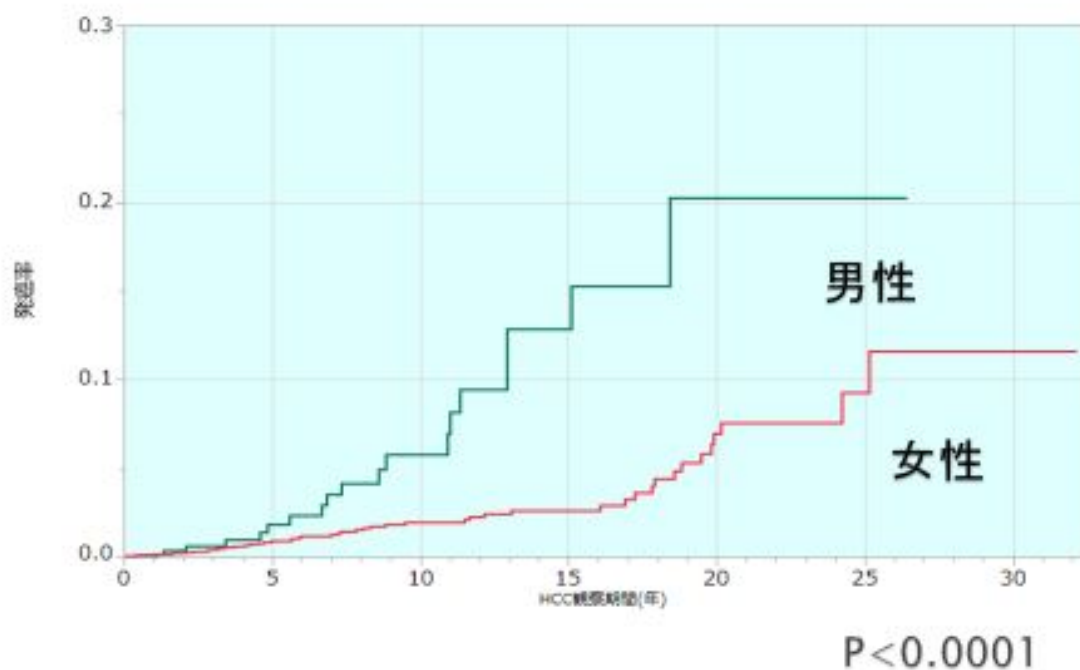


図3 男女別の肝細胞癌累積発癌率

男性

	Regression coefficient	Standard deviation	χ^2	Odds ratio	P value
Age	-0.0470	0.0262	3.21	0.9540	0.0731
T-Bil.	-0.0290	0.2369	0.02	0.9713	0.9023
Alb	-0.1866	0.5988	0.10	0.8297	0.7553
T-cho	-0.0055	0.0049	1.26	0.9945	0.2626
Histology	-0.1916	0.3774	0.26	0.8256	0.6116
UDCA	-0.4057	0.5478	0.55	2.2510	0.4589
Stage(a:s)	-0.2604	0.4289	0.37	1.6835	0.5438

女性

	Regression coefficient	Standard deviation	χ^2	Odds ratio	P value
Age	-0.0223	0.0160	1.93	0.9778	0.1644
T-Bil.	0.0221	0.0759	0.09	1.0224	0.7705
Alb	-0.4189	0.2607	2.58	0.6577	0.1080
T-cho	-0.0012	0.0020	0.35	0.9988	0.5521
Histology	-0.9394	0.1861	25.47	0.3909	<0.0001
UDCA	-0.3580	0.3127	1.31	2.0464	0.2523
Stage(a:s)	0.4155	0.1847	5.06	0.4335	0.0245

表3 男女別肝細胞癌発生に寄与する
PBC診断時因子 (多変量解析)

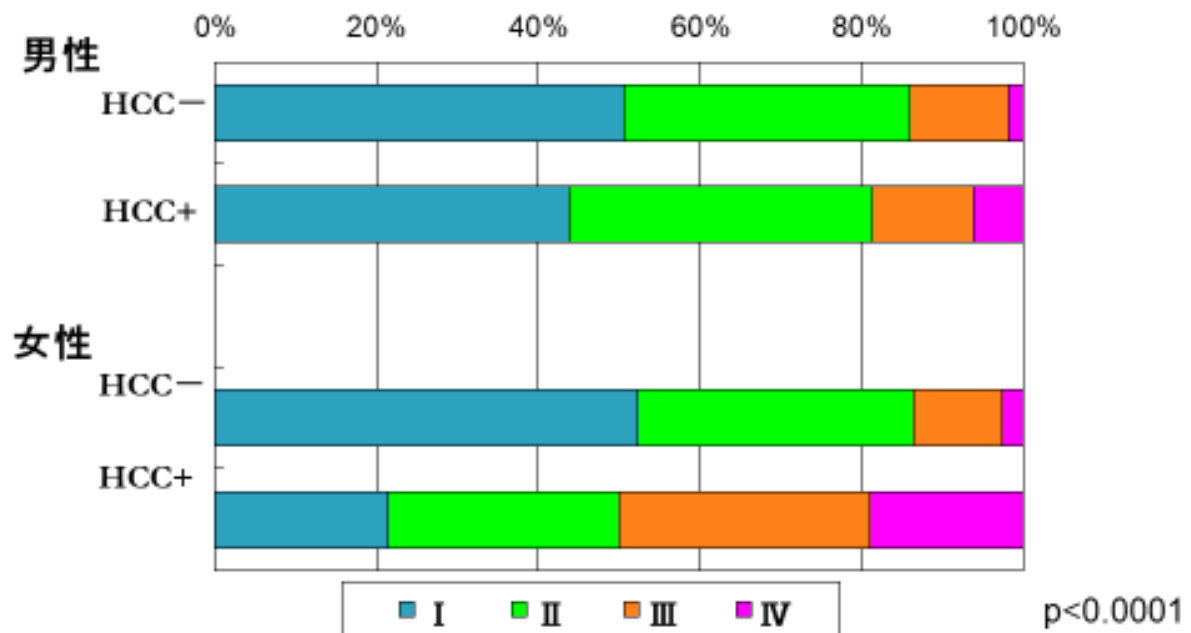


図4 男女別のHCC発生群・非発生群における診断時組織学的病期 (Scheuer 分類)