

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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における食道・胃静脈瘤の発生リスク因子の検討

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：慢性肝疾患に対する非侵襲的な食道/胃静脈瘤 (EV/GV) 発生リスク因子の抽出が試みられているが，原発性胆汁性胆管炎 (PBC) における EV/GV 発生リスク因子に関しては不明な点も多い．本研究は，PBC における EV/GV の特徴を明らかにし，発生リスク因子を抽出することが目的である．

方法は，1985年から2018年の間に当院および関連施設で診断したPBC 390例について，EV/GVの発生頻度，各種検査項目，肝組織所見，発生リスク因子を検討した．

390例中59例(15.1%)にEV/GVを認めた．初診時にEV/GVを認めたものが27例，経過中に確認されたものが32例であった．EV/GV発生は，非PBC症例に比し，early stage (Scheuer分類I/II期)で発症する割合が多かった．EV/GV発生リスク因子として，搔痒・血清アルブミン低値，血小板低値が独立した発生リスク因子として抽出された．またEV/GVは，advanced stage (Scheuer分類III/IV期)やParis criteriaを満たす症例で発生頻度が有意に高かった ($p<0.001$)．

PBCのEV/GVは，早期から定期的な上部消化管内視鏡検査を行うことに加え，搔痒，血清アルブミン低値，血小板低値，Paris criteriaによるUDCA治療反応性等の多角的因子による発生予測の重要性が示唆された．

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

高綱将史 新潟大学医学部 消化器疾患診療ネットワーク講座 特任助教

薛徹 新潟大学医歯学総合病院 肝疾患相談センター 特任助教

(EGD)を定期的に行う必要がある．静脈瘤発生リスク因子として，男性，血清アルブミン低値，血小板数低値，ALP高値，ビリルビン高値，脾腫の出現が知られているが，未だ不明な点が多い．本研究の目的は，新潟PBC研究会のデータベースから，EV/GVの特徴を明らかにし，発生リスク因子を抽出することが目的である．

A．研究目的

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は，肝病変の進展に比して早期から食道/胃静脈瘤 (EV/GV) が発症する場合がある．EV/GV は，PBC 患者の生命予後に直接影響する合併症であることから，上部消化管内視鏡検査

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 (新潟PBC研究会) .1985年から2018年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 390例を対象とし，EV/GVの発生頻

度，各種検査項目，肝組織所見，発生リスク因子を検討した。

(倫理面への配慮)

本学倫理審査委員会承認済である。

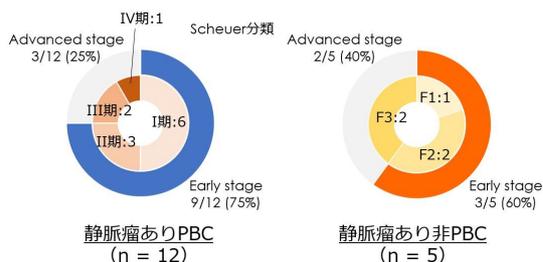
C. 研究結果

(1) EV/GV の合併頻度と初診時の組織学的評価 (非 PBC 症例との比較)

390 例中 59 例 (15.1%) に EV/GV を認めた。内訳は初診時に EV/GV を認めたものが 27 例，経過中に確認されたものが 32 例であった。当科の非 PBC 16 例 (HBV 2 例，HCV 12 例，HBV+HCV 1 例，NASH 1 例) では，EV/GV 合併例 5 例 (31.3%) で，全例初診時に認めたものであった。

初診時に組織学的評価をした症例は PBC 12 例，非 PBC 5 例であった。図 1 にその内訳を示した。

図 1. 初診時の組織学的評価



Early stage (Scheuer 分類 I/II 期，F 分類 F1/2) は，PBC 9 例 (75.0%)，非 PBC 3 例 (60.0%) と PBC 症例で組織学的に早期の段階より EV/GV が発生することが判明した。

(2) 追跡症例における EV/GV の発生頻度と各種検査項目との関連

初診時に EV/GV 非合併例で 2 年以上経過が追えた 319 例 (観察期間中央値 7 年) 中 32 例 (10.0%) に EV/GV が発生した。症例全体の内訳を表 1 に示した。

表 1. PBC 319 例の臨床背景

	静脈瘤なし (n = 287)	静脈瘤あり (n = 32)	p 値
年齢	58.6 ± 11.4	59.4 ± 12.9	0.7450
性別	49 : 238	6 : 26	0.8255
掻痒あり	40 (14.4%)	10 (33.3%)	0.0078
腹水あり	2 (0.7%)	1 (3.3%)	0.1661
浮腫あり	5 (1.8%)	2 (6.7%)	0.0892
ALT (U/L)	64.3 ± 103.0	70.0 ± 63.1	0.0061
ALP (U/L)	637.5 ± 547.9	749.5 ± 473.4	0.0351
GGT (U/L)	275.8 ± 315.0	341.5 ± 294.7	0.0227
Alb (g/dL)	4.27 ± 0.39	4.02 ± 0.53	0.0472
Total Bil. (mg/dL)	0.80 ± 0.83	0.95 ± 0.70	0.0366
Plt. count (10 ⁴ /μL)	24.1 ± 17.2	20.7 ± 6.4	0.0749
IgM (mg/dL)	381.2 ± 264.2	516.4 ± 331.6	0.0195
AMA 陽性 n (%)	183 (79.6%)	24 (96.0%)	0.0459

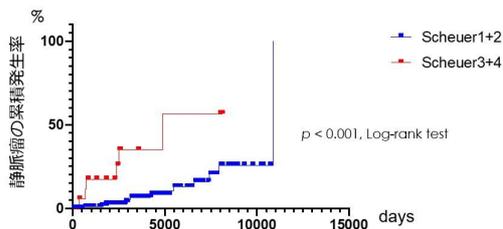
連続変数：Mann-Whitney U test
その他：Chi-square test

EV/GV あり症例では，なし症例に比し，掻痒あり (p=0.0078)，ALT・ALP・GGT・T-Bil・IgM が高値 (p<0.05)，血清アルブミンが低値 (p=0.0472)，AMA 陽性 (p=0.0459) の症例が有意に多かった。p<0.1 の因子を多変量解析に組み入れたところ，掻痒 (HR 3.745，95%CI 1.314-10.64，p=0.013)，血清アルブミン値 (HR 0.074，95%CI 0.020-0.280，p<0.001)，血小板数 (HR 0.860，95%CI 0.786-0.941，p=0.001) が独立した EV/GV 発生リスク因子として抽出された。

(3) EV/GV 発生と組織学的評価・UDCA 治療反応性との関係

2 年以上経過が追え，初診時に組織学的評価を行った 160 例における Scheuer 分類と EV/GV の発生について検討した。160 例の Scheuer 分類の内訳は (I 期 99 例/II 期 42 例/III 期 17 例/IV 期 2 例) であった。early stage (I/II 期) と advanced stage (III/IV 期) に分けると，advanced stage では EV/GV の発生リスクが高いことが判明した (log-rank test，p<0.001，図 2)。一方で，early stage でも長期観察により EV/GV を発生することが判明した。

図2 .Scheuer 分類からみた EV/GV 累積発生率



次に, Barcelona/Paris/Ehime criteria を用いて, UDCA 治療反応性と EV/GV 発生の関係を検討した. Paris criteria のみが, 基準を満たさない症例は満たす症例に比し有意に EV/GV 発生が多かった (log-rank test, $p=0.003$).

D. 考察

本研究では, 新潟 PBC 研究会 390 例のコホートによる EV/GV の検討を行った. 初診時に組織学的評価を行った症例の非 PBC 症例との比較では, 非 PBC 症例に比し, Scheuer 分類 I/II 期の early stage でも EV/GV が指摘される症例が多かった. これは早期の段階でも EGD を定期的に行う必要性を示唆するものである (Navasa M et al, J Hepatol 1987, 前田ら, 肝臓 1976).

経過中に新規発症した EV/GV 症例は 10.0%であり, これは既報と同様であった (高橋ら, 日門亢会誌 2011). EV/GV の発生リスク因子については, 掻痒・血清アルブミン低値・血小板低値が抽出された. 血液検査所見は既報と同様であったが (Ali AH et al, J Clin Gastroenterol 2011, Ikeda F et al, J Gastroenterol Hepatol 2012, Gao L et al. J Arch Med Sci 2017), 今回新たに抽出された掻痒については, 重要な自覚所見として認識する必要があると思われる.

EV/GV の累積発生率の検討では, 初診時

advanced stage (III/IV 期) の発生が有意に多いが, early stage (I/II 期) においても長期経過では発生しうることが判明した. 実際, 組織学的評価は初診時しか行っておらず, EV/GV 発生時における初診時からの組織学的進行の可能性も否定はできない. 本症は経過から見た病型として, 門脈圧亢進症先行型の存在も知られている. Early stage における長期経過での EV/GV 発生予測については, 今後の検討課題であると思われる.

各種 criteria における UDCA 治療反応性と EV/GV 発生の関係では, Paris criteria を満たさない症例の EV/GV 発生が有意に多かったことが判明した. EV/GV の発生予測に関しては, 従来の血液検査所見や掻痒のような自覚所見に加え, UDCA 治療反応性も加えた複数因子による評価をすることが重要であると思われる.

E. 結論

PBC の EV/GV 発生において, 早期の段階から定期的な EGD を施行することに加え, 今回見出した血液検査所見 (血清アルブミン値, 血小板数), 自覚所見 (掻痒), Paris criteria による UDCA 治療反応性等の多角的な発生予測が重要と考えられた.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) 上村博輝、高村昌昭、上村顕也、土屋淳紀、寺井崇二. Treatment choice and long-term prognosis for elderly PBC. The International Liver Congress 2019 Reed Messe Wien Congress & Exhibition Center 2019 年 4 月 11 日

2) 薛徹、横山純二、高綱将史、荒生祥尚

、上村博輝、坂牧僚、横尾健、上村顕也、土屋淳紀、高村昌昭、寺井崇二．原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の検討 第26回日本門脈圧亢進症学会総会 海峡メッセ 下関 2019年9月12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