

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  
総合研究報告書

原発性胆汁性胆管炎に関する研究

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：本研究班原発性胆汁性胆管炎（PBC）分科会の目的はまず PBC の診療ガイドラインおよび重症度分類の作成・改訂であり、そのために必要なクリニカルエビデンスを蓄積することである。平成 29 年度～令和元年度においては、2015 年に施行した第 16 回 PBC 全国調査の結果の解析、QOL、高齢者の診療実態や予後規定因子、ベザフィブラート投与例の長期予後の検討、組織学的発展因子の検討、PBC にしばしば合併する高コレステロール血症や骨粗鬆症、移植例などの問題に取り組み、重要なクリニカルエビデンスを報告することができた。今後のガイドライン・重症度分類の改訂に生かしていきたいと考えている。

A．研究目的・方法

原発性胆汁性胆管炎分科会では、既に原発性胆汁性胆管炎（PBC）の診療指針・重症度判定基準・診療ガイドラインの作成を行い、2017 年にはガイドラインの改訂を行った。平成 29 年度～令和元年度にはこれらの成果の下、最新のエビデンスの構築およびそれに基づくガイドラインの更なる改訂を目的として研究を行った。具体的な研究テーマは以下のとおりである。

- 1) PBC 全国調査結果の解析（廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一）
- 2) 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（八木みなみ、田中篤）
- 3) 新潟県内の高齢発症 PBC に対する診療実態（山際訓、高村昌昭）
- 4) 高齢診断 PBC 患者における予後規定因子の検討（高村昌昭、寺井崇二、木村成宏）
- 5) 傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いた PBC 患者へのベザフィブラート投与効果の解析（松崎靖司、本多彰）

6) 原発性胆汁性胆管炎（PBC）のウルソデオキシコール酸（UDCA）投与後における組織的進展因子の検討（吉治仁志、浪崎正、藤永幸久）

7) PBC の高コレステロール血症は治療すべきか？（向坂彰太郎、竹山康章）

8) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討：ゾレドロン酸との無作為化比較試験（DELTA Study）（荒瀬吉孝）

9) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究（江川裕人、小木曾智美）  
（倫理面への配慮）

いずれも帝京大学、およびそれぞれの調査担当施設において倫理委員会へ申請、審査・承認を得たのち、多施設共同研究においては各施設へ調査票を送付し回収解析したのち結果を解析した。また単施設の研究では自施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。7、8 は多施設共同前向き研究である。

## B. 研究結果・考察

1) 第16回原発性胆汁性胆管炎全国調査(廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一)本邦におけるPBC全国調査は、当班に所属する関西医科大学の廣原研究協力者らにより、1980年から継続して15回実施されている。この全国調査によって本邦におけるPBC患者多数例の実態および経過が明らかになり、指定難病であるPBCに対する政策立案に大きく貢献している。2015年に第16回PBC全国調査を行い、既登録症例2762例と新規登録1415例の報告が得られ、総登録症例は9919例となった。

このうち8242例を対象として、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った。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った。

また、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。

2) 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(八木みなみ、田中篤)

肝予備能が保たれ肝硬変へ至っていない軽

症のPBC患者でも、さまざまな自覚症状が存在しQOLが低下している可能性が指摘されている。この研究では昨年度行った日本人PBC患者におけるQOL調査のサブ解析として、軽症PBC患者における皮膚掻痒感・健康関連QOLを検討した。日本人PBC患者ではおよそ20~50%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る。

3) 新潟県内の高齢発症PBCに対する診療実態(山際訓、高村昌昭)

診断時65歳以上の症例は99例(女性79例、年齢の中央値69(65-82)歳)、65歳未満の症例は260例(女性234例、52(28-64)歳)であり、症候性の比率、診断時ALP値と $\gamma$ -GT値などに有意差は認めなかったが、診断時Alb値と血小板値は65歳以上で有意に低下していた。治療選択では、UDCAとベザフィブラート(BF)併用例は11例(11.1%)vs. 71例(27.3%)と高齢者で有意に少なかった。治療反応性は、UDCA単独投与例、UDCA+BF併用例ともに良好であり、UK-PBC risk scoreにも有意差は認めなかった。PBC診断時65歳以上の症例では、BFを併用された症例が有意に少なかったが、診断時の検査所見や治療反応性、長期予後は65歳未満の症例と同等であった。

4) 高齢診断PBC患者における予後規定因子の検討(高村昌昭、寺井崇二、木村成宏) 高齢で診断されるPBC患者が近年増加し

ている。PBC 193 例(観察期間の中央値:3831 日)を対象とし、高齢診断群(83 例)と非高齢診断群(110 例)で予後を比較検討したところ、高齢診断群では肝機能障害が軽度で肝予備能が保たれていた。観察期間が延長したことで死亡例が増加し、全生存率は高齢診断群で不良であったが、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。

5) 傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いた PBC 患者へのベザフィブラート投与効果の解析(松崎靖司、本多彰)

PBC 患者に対するベザフィブラート(BF)の長期予後改善効果を明らかにするために、UDCA 単独投与または UDCA+BF 併用投与が行われた 680 例を対象として、傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いた BF 投与によるハザード比の計算を行った。その結果、1 年間の UDCA 単独投与後の血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例において、BF 使用によるハザード比が 0.09 と有意な改善効果を認めた。重症化する以前の PBC であれば、BF の併用は有意に予後を改善する可能性が示唆された。

6) 原発性胆汁性胆管炎(PBC)のウルソデオキシコール酸(UDCA)投与後における組織的進展因子の検討(吉治仁志、浪崎正、藤永幸久)

PBC 患者 302 例のうち sequential biopsy による組織学的検討が可能であった 35 例を対象とした検討により、Nara 基準を指標とした UDCA 反応性が組織学的進展と関連し、UDCA 投与 1 年後の GTP 値が組織学的進展の予測因子になり得ることを見出した。

7) PBC の高コレステロール血症は治療す

べきか?(向坂彰太郎、竹山康章)

PBC 患者は、高コレステロール血症を併しやすいが、死因としては、肝関連死が多く、高コレステロール血症自体は、死因へのリスク因子になり難い。心血管関連の危険因子が無ければ、高コレステロール血症の治療は不要である。

8) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討:ゾレドロン酸との無作為化比較試験(Delta Study)(荒瀬吉孝)

PBC には高率に骨粗鬆症を合併するが、その治療手段は一定せず、十分なエビデンスが得られていない。本研究では原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性と安全性を、ゾレドロン酸との無作為化比較試験によって検証することを目的とする。2020 年 5 月までに、計 33 例が無作為に割り付けられた(デノスマブ投与群 17 例、ビスホスホネート製剤 16 例)。試験期間は 2022 年 3 月 31 日まで(エントリー期間は 2021 年 3 月 31 日まで)であり、現在試験継続中である。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

9) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究(江川裕人、小木曾智美)

PBC に対する生体肝移植において、DSA 制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在 25 症例が登録された。自施設の 3 例で術前抗体強陽性であったが、リツキサン脱感作で抗体関連拒絶を回避しえた。これらの症例で抗ドナー抗体は消失した。そのうちの一例において、IgG のサブクラスを追跡したところ、クラス I は変化がなかつ

たがクラスIIはIgG 1 優勢からIgG 2 優勢に変化していた。

この脱感作・肝移植後のサブクラススイッチは脱感作の機序の一つとして興味深い知見であり、今後も前向き症例登録・経過観察を継続する。

#### D . 結論

以上、この3年間において、診療ガイドラインおよび重症度分類改訂に向けさまざまなクリニカルエビデンスを収集することができた。今後診療ガイドラインの改訂を目指したい。