

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患者における肝胆道系酵素異常のパターンと  
副腎皮質ステロイド使用状況に関する検討

研究分担者 小森 敦正 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター  
臨床研究センター/肝臓内科 難治性疾患研究部長

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎（PBC）の特殊な病態として、自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis：AIH）の所見を併せ持つもの、いわゆるオーバーラップ症例（肝炎型 PBC）が存在する。肝炎型 PBC は、肝逸脱酵素（AST、ALT）が高値で、PSL の投与により肝逸脱酵素および予後の改善が期待できるため、PBC 典型例と区別して診断する必要がある。しかしながら種々の診療ガイドラインにおいて診断基準が統一されておらず、肝逸脱酵素高値が目立つ PBC 症例では、臨床的に AIH の合併を疑い PSL を併用するケースが散見される。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班第 16 回 PBC 全国調査では PSL 使用に寄与する因子として、AST ( $p=0.002$ )、ALT ( $p=0.036$ ) だけでなく、年齢( $p<0.001$ )、顕性黄疸( $p=0.008$ )、Alb ( $p=0.025$ ) が抽出された。

共同研究者

釘山 有希（長崎医療センター肝臓内科）

調査項目：

A. 研究目的

PBC 患者における診断時の肝胆道系酵素異常のパターンを評価するとともに、副腎皮質ステロイド（PSL）使用にかかわる因子の検討を行う。

①診断時の臨床所見（年齢、性別、合併症、臨床症状（掻痒、腹水、黄疸、肝性脳症、胃食道静脈瘤有無、消化管出血有無）、肝癌有無、肝硬変有無、家族歴）

②診断時の血液所見（血小板、PT%，血清総蛋白、Alb、AST、ALT、ALP、T-Bil、T-Chol、 $\gamma$ -glb、IgM、ANA、AMA、ASMA）

③治療開始時の病理学的所見

④治療薬剤（ステロイドホルモン剤、ウルソデオキシコール酸、ベザフィブラート他）

B. 研究方法

研究デザイン：後向き観察研究

対象：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 PBC 分科会では、1980 年から調査が開始され、以後登録症例の追跡予後調査を含めた全国的調査が継続的に行われてきた。2015 年に実施した第 16 回 PBC 全国調査（既登録症例数：9919 例）を対象として後方視的に解析を行う。

評価項目：

①主要評価項目：

PBC 患者における肝胆道系酵素異常の分布（第 16 回 新規登録症例）

②副次評価項目：

副腎皮質ステロイド使用に寄与する因子の検討(多変量重回帰分析)  
(第16回 新規登録症例)

(倫理面への配慮)

倫理委員会の審査及び承認を得たのち研究を開始した。匿名化情報を用いた研究であるため、研究についての情報を公開(病院内に掲示および病院ホームページへの掲載)した。

#### C. 研究結果

第16回新規登録症例(血液検査に欠損値のない1281例)において、診断時ALTが2x正常上限(ULN)<、ならびに5xULN<であった症例を、それぞれ全体の37.5%、10.1%に認めた。PSL使用例は88例(6.9%)であり、診断時のASTおよびALT値は非使用群に比べ有意に高値であった(AST:70.0 IU/L vs 43.0 IU/L, ALT:61.0 IU/L vs 43.0 IU/L, 共に  $p<0.001$ )。PSL使用に寄与する因子として(多変量重回帰分析)、年齢(51歳未満,  $p<0.001$ )、顕性黄疸 ( $p=0.008$ )、AST( $\geq 68$  IU/mL,  $p=0.002$ )、ALT ( $\geq 112$  IU/mL,  $p=0.036$ )、Alb (3.97 g/dl 未満,  $p=0.025$ )が抽出された。

#### D. 考察

今回第16回新規登録例のみで検討を行ったため、PSL使用と累積生存率の関連、年度別でのPSL導入例の推移等は検討できなかった。今後さらなる検討を行い、肝炎型PBCの特徴を明らかにしていく。

#### E. 結論

第16回PBC全国調査において、PSLの使用頻度は6.9%であり、AST、ALT高値ばかりでなく、若年、顕性黄疸、Alb低値という臨床背景とPSLの使用の間に関連を認め

た。肝炎型PBCの頻度およびPSL使用に関する経時的な変遷を、疾患レジストリを用いて解析することは、AIHとのオーバーラップ症例に対する臨床指針策定に有用であることが示唆された。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
未発表

2. 学会発表  
未発表

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
2. 実用新案登録  
3. その他