

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の病態における腎機能の影響

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：腎機能低下は、非代償性肝硬変における生命予後への影響など、慢性肝疾患患者に影響を及ぼすことが知られている。原発性胆汁性胆管炎（PBC）患者における腎機能の影響についてはあまり知られていないことから今回当院および 21 関連施設より集積された PBC 症例を用いて、腎機能の影響を解析した。

1982 年から 2013 年までに PBC と診断され、最低 5 年間（年 1 回）血清クレアチニン値の経過を追えた 272 例を対象とした。eGFR は日本人の概算式を用いて算出した。症例の内訳は男性 33 例、女性 239 例、年齢平均値は 58 歳、診断時 eGFR 平均値 79.9 mL/分/1.73m²であった。eGFR 60 mL/分/1.73m²未満が 2 年連続した症例を腎機能低下例とし、腎機能低下例の臨床情報を解析した。

診断時より 5 年間の観察期間で 66 例（24.3%）に腎機能低下がみられた。Scheuer stage 別（I, II vs III, IV）の 5 年後の eGFR 減少率（ Δ eGFR）の平均値は、I, II/III, IV それぞれ 8.9/11.0 mL/分/1.73m²で進行例で大きかった。治療法別の 5 年後の Δ eGFR 平均値は、無治療/ウルソデオキシコール酸（UDCA）/UDCA+ベザフィブレート併用それぞれ 5.7/8.1/12.1 mL/分/1.73m²で、UDCA+ベザフィブレート併用の腎機能に与える影響が大きいことを確認した。腎機能低下例に関与する有意な因子として、高齢（HR 1.063, p=0.003）、診断時 eGFR 低値（HR 1.103, p<0.001）が抽出された。年齢を高齢群（65 歳超）/非高齢群（65 歳以下）に分けて、Cox 比例ハザードモデルにより肝関連死および肝移植のリスクを検討したところ、高齢群については有意なリスク因子は抽出されなかったが、非高齢者群で腎機能低下（HR 15.783, p=0.009）、症状あり（HR 15.479, p=0.004）、男性（HR 17.360, p=0.028）が有意な因子として抽出された。

非高齢者 PBC においては、有症状例や男性だけでなく、腎機能低下が肝関連死および肝移植のリスクとなることから、腎機能保護を考慮した診療をする必要があることが示唆された。特に UDCA+ベザフィブレート併用治療は腎機能に与える影響が UDCA 治療に比し大きいことから、その使用においては腎機能も考慮し適応を決定する必要があると考えられた。

共同研究者

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

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

胆汁性胆管炎（PBC）患者における腎機能の影響についてはあまり知られていないことから、当院および関連施設で構成される新潟 PBC 研究会で集積された PBC 症例（Takamura M et al. Hepatol Res 2021）を用いて、腎機能の影響を解析することが目的である。

A. 研究目的

腎機能低下は、非代償性肝硬変における生命予後への影響など、慢性肝疾患患者に影響を及ぼすことが知られている（Planas R et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006）。原発性

B. 研究方法

1982 年から 2013 年までに PBC と診断され、最低 5 年間（年 1 回）血清クレアチニン値の経過を追えた 272 例を対象とした。eGFR

は日本人の概算式を用いて算出した。症例の内訳は男性 33 例，女性 239 例，年齢平均値は 58 歳，診断時 eGFR 平均値 79.9 mL/分/1.73m²であった。eGFR60 mL/分/1.73m²未満が 2 年連続した症例を腎機能低下例とし，腎機能低下例の臨床情報を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は後方視的研究で，研究対象者に対する倫理的配慮はオプトアウト方式とし，本学倫理委員会承認済みである。

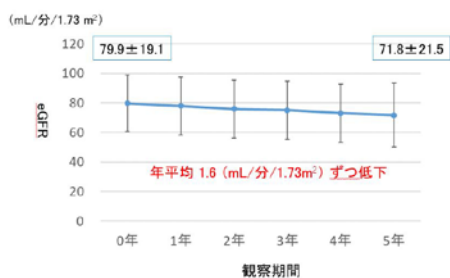
C. 研究結果

症例の内訳は，男性 33 例，女性 239 例，年齢平均値は 58 歳，Scheuer I/II/III/IV (n=103) 64/30/7/2，有症状 45 例 (16.5%)，診断時 eGFR 平均値 79.9 mL/分/1.73m²であった。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は 238 例 (87.5%)，ベザフィブラート (ベザ) 併用は 21 例 (8.8%) であった。

1) 5 年間の観察期間における eGFR 変化の検討

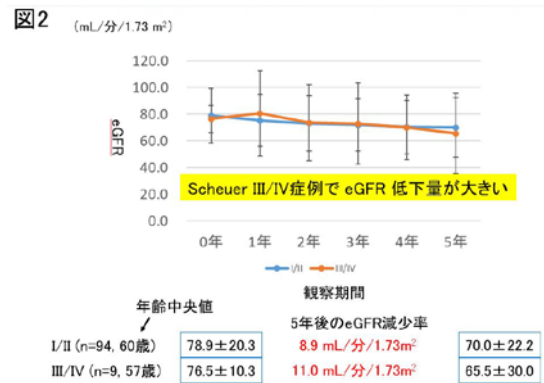
健常人における eGFR は，年平均 0.36 mL/分/1.73m²ずつ低下することが報告されている (Imai E et al. Hypertens Res 2008)。本コホートでは，5 年間の観察期間で 66 例 (24.3%) に腎機能低下がみられ，年平均 1.6 mL/分/1.73m²ずつ低下することが判明した (図 1)。

図 1 5年間の観察期間で、66例(24.3%)に腎機能低下がみられた

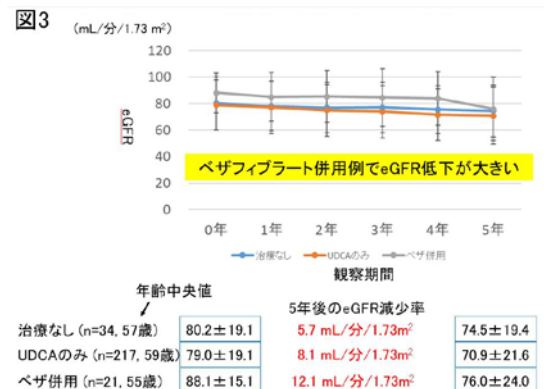


Scheuer 別の 5 年後の eGFR は，I, II 群 /III, IV 群それぞれ 8.9/11.0 mL/分/1.73m²減少し，有意差はみられなかつ

たものの，III, IV 群で eGFR 低下が大きいことが判明した (図 2)。



一方，治療法別の 5 年後の eGFR は，治療なし群/UDCA のみ群/ベザ併用群それぞれ 5.7/8.1/12.1 mL/分/1.73m²減少し，有意差はみられなかったものの，ベザ併用群で eGFR 低下が大きいことが判明した (図 3)。



2) 腎機能低下の有無による臨床データの比較

腎機能低下あり群では，なし群に比べ，高齢 (中央値 67 歳 vs 56 歳)，血小板低値 (中央値 20.1 vs 22.2 万/mL)，AST 高値 (中央値 43 vs 36 U/L)，BUN 高値 (中央値 16.2 vs 13.2mg/dL) であることが判明した。経過中腎機能低下に關与する独立した因子として，年齢 (Odds ratio[OR]: 1.063, 95% confidence interval[CI]: 1.021-1.107, P=0.003) と eGFR (OR: 1.103, 95% CI: 1.068-1.138, P<0.001)

が抽出された。

- 3) 年齢で分けた、肝関連死・肝移植のリスク因子の検討
高齢になると、慢性腎臓病（CKD）有病率が増加することが報告されている（Imai E et al. Clin Exp Nephrol 2009）。そこで65歳超と65歳以下に分けて肝関連死・肝移植のリスク因子の検討を行った。65歳超では、独立したリスク因子は抽出されなかったが、65歳以下では、男性（OR: 17.360, 95% CI: 1.351-223.1, P=0.028）、有症状（OR: 15.749, 95% CI: 2.406-103.1, P=0.004）、経過中腎機能低下（OR: 15.783, 95% CI: 2.005-124.2, P=0.009）が独立したリスク因子として抽出された。

D. 考察

本研究では、新潟PBC研究会272例のコホートによる臨床経過に与える腎機能の影響を検討した。5年間の経過でのeGFR低下は、組織学的進行例で大きく、治療薬投与、特にベザ併用群で大きかった。本研究では5年間と短期間での検討であるが、ベザ併用の長期間投与でクレアチニンが有意に上昇していることが報告されている（Hosonuma K et al. Am J Gastroenterol 2015）。本疾患におけるベザ併用は腎機能に与える影響を考慮しながらの使用が必要であると考えられた。

経過中の腎機能低下に関与する因子として年齢が独立因子として抽出されたのは、eGFR概算式の中に、年齢が含まれているからと考えられた。肝関連死・肝移植のリスク因子を65歳で分けて解析したところ、65歳以下で経過中の腎機能低下が独立したリスク因子の一つとして抽出された。非高齢PBCにおいては経過中の腎機能低下が臨床経過に影響を及ぼすことが判明し

た。

本研究にはいくつかのlimitationがある。本研究のコホートは、PBC進行例が少数と思われ、症例に偏りがある点、eGFRでの腎機能評価は、痩せた高齢者は過大評価となる点、CKDを基準として考える場合、尿蛋白の有無は調査項目にない点や、評価間隔が年次調査である点、抗セントロメア抗体がCKDの独立したリスク因子との報告（Mandai S et al. Clin Exp Nephrol 2013）があるが、欠損値が多く解析対象に組み入れできなかった点である。

E. 結論

非高齢PBCにおいては、有症状例や男性例だけでなく、腎機能低下例が肝関連死および肝移植のリスクとなることから、腎機能保護を考慮した診療をする必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Takamura M, Matsuda Y, Kimura N, Takatsuna M, Setsu T, Tsuchiya A, Osaki A, Waguri N, Yanagi M, Takahashi T, Sugitani S, Kobayashi Y, Yoshikawa A, Ishikawa T, Yoshida T, Watanabe T, Bannai H, Kubota T, Funakoshi K, Wakabayashi H, Kurita S, Ogata N, Watanabe M, Mita Y, Mori S, Miyajima T, Takahashi S, Sato S, Ishizuka K, Ohta H, Aoyagi Y, Terai S.

Changes in diseases characteristics of primary biliary cholangitis: an observational retrospective study from 1982 to 2016.

Hepatol Res, 51, 166-175, 2021.

2. 学会発表

1) 薛徹, 横山純二, 寺井崇二

原発性胆汁性胆管炎における食道静脈瘤発生の検討

第56回日本肝臓学会総会, 大阪国際会議場, 2020年8月28日

2) 高村昌昭, 高綱将史, 寺井崇二

ウルソデオキシコール酸効果不十分例からみた原発性胆汁性胆管炎の臨床像と肝関連イベントおよび予後予測因子の解析

第43回日本肝臓学会東部会, オンライン開催, 2020年12月3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