

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

研究協力者 釘山有希 長崎医療センター肝臓内科 医師

原発性胆汁性胆管炎 (Primary Biliary Cholangitis : 以下 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候群/肝炎型 PBC が存在する。肝炎型 PBC は、PBC 単独よりも肝硬変、肝不全への急激な進行が報告されている一方で、UDCA に加え PSL や免疫抑制剤の投与により病態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。明確に分類するのは難しいことが多く、PBC と診断された患者において、肝逸脱酵素 (AST、ALT) 高値が目立つ症例では、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が、投与のタイミングは様々であり、長期的な効果・予後については不明確である。副作用の問題もあり、ステロイド適応症例については検討課題である。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で PBC の全国調査をもとに、診断時および最終観察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使用にかかわる因子の検討を行い、実臨床における「肝炎型 PBC」の臨床像、ステロイドの治療効果を明らかにする。

共同研究者

小森 敦正 (長崎医療センター)

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。

B. 研究方法

研究デザイン：後向き観察研究(生体試料を用いない探索的研究)

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。

調査項目：

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%, TP, Alb, AST, ALT, ALP, T-Bil, T-Chol, γ 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)

⑤転帰 (最終転帰、転帰日)

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
(検討①)

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 (検討①)

PSL 投与群の診断時および最終観察時に
おける患者背景の解析 (検討②)

(倫理面への配慮)

本研究は、新たに試料・情報を取得する
ことはなく、既存情報のみを用いて実施す
る研究であるため、研究対象者から文書ま
たは口頭による同意は得ない。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) する。

C. 研究結果

検討①

第 16 回新規登録症例 (2004-2015 年に診
断された新規登録症例： 1416 例のうち、
血液検査データ、その他調査項目に欠損の
ない 914 症例) において、PSL 使用例は 67
例 (7.3%) であった。また、AIH の合併、他
の自己免疫性疾患の合併はそれぞれ、
1.5%、4.6% であった。ALT >2 ×ULN 154 例
(16.8%)、>5×ULN 29 例 (3.2%) であった。

多変量解析において、PSL 使用に寄与す
る因子として、若年 (P<0.001)、黄疸あり
(P=0.045)、ALT 高値 (P=0.039)、Alb 低値
(P=0.027)、AIH あり (P<0.001)、他の自己
免疫性疾患あり (P<0.001) が抽出された。

検討②

第 16 回全国調査新規登録症例 PSL 投与群
(n=67) において、最終診断時には診断時に
比して、有意に AST (<0.0001)、
ALT (<0.0001)、T-Bil (0.0011)、

ALP (<0.0001) 低下を認めた。また、有意に
黄疸 (<0.0001)、浮腫 (0.0416)、静脈瘤
(0.0416) の改善を認めた。

D. 考察

今回は新規登録例で検討を行ったため、
PSL 使用・非使用例での累積生存率や、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

PBC の全国調査に登録された多数例にお
いて、PSL 使用の頻度は低いものの、ALT 高
値、若年、黄疸あり、Alb 低値の症例で PSL
を使用している傾向にあった。また、PSL
投与後は AST、ALT、T-Bil、ALP 低下、黄
疸、浮腫、静脈瘤の改善を認めた。

「肝炎型 PBC」に対する、実臨床における
PSL 使用状況を過去の PBC 全国調査結果を
用いて解析することは、臨床指針策定に有
用である。

長期観察例における治療効果や予後につ
いて、さらなる検討が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

第 44 回日本肝臓学会西部会

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特になし