

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
分科会総括研究報告書

原発性胆汁性胆管炎に関する研究

研究分担者 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：研究要旨：原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、PBC 診療の質向上を目的として、全国レベルでの調査研究、および PBC の診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン・患者支援ツールの作成を行っている。今年度は、昨年までに実施した PBC 全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析を更新し、アルブミン-ビリルビン (ALBI) グレードによる PBC 予後予測法、副腎皮質ステロイド使用に関連した臨床背景とその短期効果、年齢と関連した PBC の自然経過、非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例の特徴、高齢、男性患者の特徴と年次推移を明らかにした。さらには PBC 診療ガイドライン/患者ガイドブックの改定作業を行い、同ガイドライン 2023、患者ガイドブック 2023 の発刊が完了した。

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、PBC 診療の質向上を目的として、全国レベルでの調査研究、および PBC の診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン・患者支援ツールの作成を行っている。

令和4年度も、PBC 全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析の更新、さらには診療ガイドライン/患者ガイドブックの改定を目的として活動を行った。具体的な研究テーマと活動内容は以下のとおりである。

- 1) PBC の予後評価に関する研究 (梅村武司、山下裕騎)
- 2) PBC 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研究 (釘山有希、小森敦正)
- 3) PBC の進展様式に関する実態調査 (小森敦正、釘山有希)
- 4) 高齢、及び男性における原発性胆汁性胆管炎の特徴に関する研究 (寺井崇二、薛徹)

5) PBC 診療ガイドライン 2023、同患者さん・ご家族のためのガイドブック 2023 の策定および発刊(診療ガイドラインの作成 WG 作業部会)

B. 研究方法

以上の研究はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究である。いずれも帝京大学/関西医科大学(疾患レジストリ)、長崎医療センター、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・承認を得たのちに、結果を解析した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査及び承認を得ている。

C. 研究結果

1) PBC の予後評価に関する研究 (梅村武司、山下裕騎)

1980 年から 2016 年の間に登録された、PBC レジストリ症例(n=8,768)を解析対象とした。年齢の中央値は 57 歳、女性は 86%で

あり、組織学的ステージ (Scheuer 分類) は 1 期 : 35%、2 期 : 23%、3 期 : 10%、4 期 : 3%であった。ALBI グレードはグレード 1/2/3 : 63%/33%/4%であった。観察期間中央値 5.3 年中、1,227 例 (肝関連死は 789 例) が死亡し、113 例が肝移植を受けた。

ALBI グレードは組織学的ステージと ($p < 0.0001$)、一方同グレード 2 または 3 であることは、全死亡または肝移植の予後と有意に関連していた (ハザード比 : 4.242, $p < 0.0001$)。診断から 5 年時の α) 無移植生存率、および β) 非肝関連生存率は、全 ALBI グレード間で有意差を認めた [α) グレード 1 : 97.2%, グレード 2 : 82.4%, グレード 3 : 38.8%, $p < 0.0001$, β) グレード 1 : 98.1%, グレード 2 : 86.0%, グレード 3 : 42.0%, $p < 0.0001$, 両者 log-rank test)。

2) PBC 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研究 (釘山有希、小森敦正)
第 13-16 回レジストリ (観察期間中央値 21.8 か月) を利用し、PSL 投与群 ($n=126$)、非投与群 ($n=2210$) を対象として解析を行った。PSL 投与群は、非投与群に比して、診断時年齢 (55.2 vs 59.3 歳, $p < 0.001$) は有意に低く、搔痒感 (33.3 vs 17.9%, $p < 0.001$)、顕性黄疸 (5.1 vs 2.6 %, $p < 0.001$)、食道静脈瘤 (13.5 vs 7.4%, $p=0.013$)、および肝性脳症 (2.4 vs 0%, $p=0.012$) を伴う症例が有意に多かった。多変量重回帰分析において、PSL 使用に寄与する因子として、若年 ($OR=0.97$, $p < 0.001$)、AST 高値 ($OR=1.00$, $p=0.003$)、搔痒感あり ($OR=1.85$, $p < 0.006$)、Alb 低値 ($OR=0.60$, $p=0.018$)、顕性黄疸あり ($OR=2.48$, $p=0.015$)、肝性脳症あり ($OR=5.10$, $p=0.045$)、ALT 高値 ($OR=0.99$, $p=0.036$) が抽出された。PSL 投与群におい

て、治療後 (短期治療効果) の AST (73.0 vs 34.0 IU/L, $p < 0.001$)、ALT (75.5 vs 22.5 IU/L, $p < 0.001$)、T-Bil (0.9 vs 0.8 mg/dl, $p=0.017$)、は有意に低下し、搔痒感 (33.3 vs 20.6%, $p=0.003$) 合併率は有意に減少していた。

3) PBC の進展様式に関する実態調査 (小森敦正、釘山有希)

第 14 回 ($n=644$)、15 回 ($n=1111$)、16 回 ($n=1247$) レジストリを利用して、診断時肝合併症の頻度を、高齢 (Older: 診断時 70 歳 \leq) と非高齢患者 (Non-older: 70 歳 $>$) 間で比較した。搔痒感 (P)、黄疸 (J) ではなく、食道胃静脈瘤 (V) および腹水 (A) の高齢患者における合併頻度が高値であった

(V: 第 14 回、9.4% vs 4.9%, $p=0.062$; 第 15 回、14.6% vs 6.2%, $p < 0.0009$; 第 16 回、9.8% vs 5.7%, $p=0.012$) (A: 第 14 回、5.0% vs 2.0%, $p=0.01$; 第 15 回、5.9% vs 2.3%, $p < 0.0009$; 第 16 回、9.3% vs 2.3%, $p < 0.0009$)。

第 16 回レジストリを利用し、P、J なしにもかかわらず、V ありとして初回登録された非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例を抽出し臨床像を解析した。診断登録時 J(-)/V(+) ($n=55$) に比べ J(+)/V(+) 症例 ($n=29$) で、P 合併率は高値であった (10.9 % vs 51.7 %, $p < 0.0004$)。P(-)/J(-)/V(+) 症例 (非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症, $n=49$) の ALP (JFCC) および血小板数の中央値 [25%-75% 範囲] は、591 U/L [303-880]、 $12.0 \times 10^4 / \mu L$ [7.9-15.4 $\times 10^4 / \mu L$] であった。Baveno VII (de Franchis R et al. J Hepatol 2022) で提唱された門脈圧亢進症診断基準の一つである血小板数 $< 15.0 \times 10^4 / \mu L$ を満たさない症例は 13 例 (26.5 %) であり、肝生検が施行された 16 例中 62.5 % は Scheuer I-II 期に留まっており、IV 期は 3 例のみであった。

4) 高齢、及び男性における PBC の特徴に関する研究(寺井崇二、薛徹)

PBC レジストリ(第 6 回～第 16 回)(n=8300, 予後解析は n=8251)によると、診断時点での男性の割合は、1970 年代には 10.1%であったものが徐々に上昇し、2010 年代では 17.2%にまで至っていた。診断時年齢は、1970 年代には平均 49.1 歳であったが経年的に上昇し、2010 年代には平均 60.1 歳となった。発症時平均年齢の男女別経時推移に関しては、1970 年代では男性で 54.6 歳、女性で 48.5 歳と男性の方が高齢であったが、徐々に男女の差は少なくなり、2010 年代では男性が 61.9 歳、女性が 59.7 歳となった。

発症年齢は、49～66 歳が 4 分位範囲であり、49～66 歳を好発年齢群、67 歳以上を高年齢発症群として高年齢発症群の特徴を検討した結果、高年齢発症群では、好発年齢群と比較して ALT が有意に低値であった (56.2 ± 73.2 U/L vs. 68.3 ± 101.1 U/L; $p < 0.0001$ Mann-U test)。

Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、男性は女性と比較して発癌リスクが高く、さらに高年齢発症群では発癌リスクだけでなく、肝関連死のリスクが高いことが明らかになった。

5) PBC 診療ガイドライン 2023、同患者さん・ご家族のためのガイドブック 2023 の策定および発刊(診療ガイドラインの作成 WG 作業部会)

今回の診療ガイドライン改訂は、2017 版のクリニカルクエスション(CQ)を、推奨を伴う CQ とバックグラウンドクエスション(BQ)に区別した上で、2017 年版発行後、エビデンス総体に大きな変化があり見直しが必要な CQ のみ計 2 個を選定し、2017 版を追補する形式で行った。具体的には UDCA 治療に効果が得られない場合の対応について、旧 CQ に

対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定した。また各 BQ/CQ の解説文に関しても、2011 年版発行後 PBC 診療体系の変化を鑑み、必要な更新を行った。

患者さん・ご家族のためのガイドブック改定は、PBC 診療ガイドライン 2017/2023 を基にして、初版より 10 年ぶりに行った(第 2 版)。

D. 考察

1) UDCA 治療不応 PBC 例が約 30%存在し、予後が不良であることから、診断時に ALBI グレード 2 以上の症例においては、治療開始時から UDCA に 2nd line 薬の併用を行う治療法も考慮/選択できる臨床的な可能性が示唆された。

2) PSL 投与は肝炎型 PBC に対して短期治療効果を有するが、肝炎型 PBC との鑑別が困難である若年発症進行 PBC 症例(顕性黄疸、食道静脈瘤、肝性脳症あり)にも PSL 投与が行われている可能性が示唆された。

3) 高齢 PBC 患者では、無症候期を含む罹病期間に依存した門脈圧亢進症の進行、および高齢に特異的な門脈圧亢進症の進展が生じる可能性が示唆された。PBC における非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例には、非硬変門脈圧亢進症、さらには近年提唱された疾患群である porto-sinusoidal vascular disorder が含まれる可能性が示唆された。

4) 年齢と性に関する PBC の臨床像に経年変化を認めることから、PBC 発症と生活因子との関連が推察された。男性症例の発癌、および高年齢発症例での肝関連死リスク評価の重要性が示唆された。

E. 結論

本邦 PBC 診療の質向上のためには、PBC 全国実態調査(2023.2-第 17 回 EDC レジストリが開始)および二次解析を継続しながら、同診療指針・重症度判定基準・診療ガ

イドライン・患者支援ツールの作成と更新
が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita Y, Umemura T, Kimura T,
Joshita S, Hirohara J, Nakano T, Komori
A, Tanaka A. Prognostic utility of
albumin-bilirubin grade in Japanese
patients with primary biliary
cholangitis. JHEP Reports 2023; 5:
100662. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100662

2. 学会発表

各分担研究の項を参照。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし