

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

肝炎型原発性胆汁性胆管炎（オーバーラップ）の特徴とステロイド治療の現状
-原発性胆汁性胆管炎全国調査より-

研究協力者 有永 照子 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 准教授

研究要旨：【目的・方法】厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」PBC分科会の第16回PBC全国調査データ（1,415例）を用い肝炎型原発性胆汁性胆管炎（PBC）（オーバーラップ；OS）の特徴とステロイド治療の現状を調査した。自己免疫性肝炎の特徴を併せ持つものをOSとして抽出し、OS 218例、PBC 383例を対象とした。(1)疫学、臨床データ、治療内容をOSとPBCで比較した。(2)OSのプレドニゾロン(PSL)治療例の特徴と効果を見るために、PSL治療の有無で診断時と最終時を比較した。【結果】(1)OSはPBCに比べ、ALT値と γ gl値以外の診断時データでは、TB値、ALP値、PT-INR、IgM値が有意に高く、血小板数は少なかった。有症候が有意に多く、中でも黄疸、食道静脈瘤が多かった。両群ともウルソデオキシコール酸の治療率は91%で差はなかったが、PSL治療率はOSで有意に高かった(12.4% vs 5.7%, $p=0.0042$)。最終時はTB、AST、症状は同様に改善したが、Alb、PT-INR、血小板数はOSの改善が乏しかった。生存率をKaplan-Meyer曲線で比較するとOSが有意に悪かった。(2)OSのPSL治療例は診断時にTB値、AST値、ALT値が高く、黄疸、腹水例が多かったが、最終時にはいずれも改善していた。【結語】肝炎型PBC(OS)は診断時データも悪く有症候が多いが、PSLを含めた治療によりPBCと同様に改善していた。しかしOSの予後はPBCと比較し悪かった。

共同研究者

大平 弘正（福島県立医科大学）

小森 敦正（長崎医療センター）

廣原 淳子（関西医科大学）

高橋 敦史（福島県立医科大学）

高木 章乃夫（岡山大学）

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性胆管炎(PBC)の特徴をもつ肝炎型PBC（オーバーラップ：OS）は非定型例であり、これら非定型例を改善する研究は必要である。今回OSの特徴とステロイド治療の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」PBC分科会の第16回PBC全国調査データ（2011年9月から2016年3月に新規登録された1,415例）を用いた。Paris criteriaに基づいてAIHの特徴である①ALT \geq 正常上限の5倍 ② γ グロブリン \geq 正常上限の1.1倍 あるいは 抗平滑筋抗体陽性 いずれかを満たすものをOSとして抽出した。検討項目として(1)OSとその他のPBCの診断時データ、症状、治療内容、予後を比較した。(2)OSのうちプレドニゾロン(PSL)治療の有無で診断時と最終時

を比較した。なお、HBs 抗原陽性例、HCV RNA 陽性例と①②項目の測定がないものは除外し、OS 218 例、PBC 383 例を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究の解析に用いた患者情報や検査結果は研究目的ではなく診療目的で得られたものであるが、調査個人票記入の際に各施設で患者を符号化し特定できない状態で統計処理をおこなった。

C. 研究結果

OS と PBC の診断時データ・症状を比較すると(表 1、2), ALT 値と γ gl 値以外では, OS は TB 値, ALP 値, PT-INR, IgM 値が有意に高く, 血小板数は低かった。有症候が有意に多く (27.5% vs 17.7%, $p=0.0052$), 中でも黄疸 (12.6% vs 2.4%, $p<0.0001$), 食道静脈瘤 (9.5% vs 3.5%, $p=0.0025$) が多かった。治療内容を比較すると(表 3), 両群ともウルソデオキシコール酸の治療率は 91%であったが, PSL 治療率は OS で有意に高かった (12.4% vs 5.7%, $p=0.0042$)。最終時は TB, AST, 症状は有意差なく改善したが, Alb(g/dL) (3.9 vs 4.1, $p<0.0001$), PT-INR (1.1 vs 1.0, $p=0.0121$), 血小板数($\times 10^4$ /mL) (20.2 vs 21.7, $p=0.0279$) は OS の改善が乏しかった。生存率を Kaplan-Meier 曲線で比較すると OS が有意に悪かった (ログランク $p=0.0191$, Wilcoxon $p=0.0094$)。 (2) OS の PSL 治療の有無による診断時の比較(表 3) では, PSL 治療例は診断時に TB(g/dL) (2.5 vs 1.2, $p<0.0001$), AST(IU) (207.9 vs 87.7, $p=0.0025$), ALT(IU) (220.6 vs 104.6, $p=0.0037$) が高く, Alb(g/dL) (3.6 vs 3.9, $p=0.0006$) は低く, 症候性(%) (48.2 vs 24.5, $p=0.01$), 特に黄疸(%) (40.7 vs 8.5, $p<0.0001$),

腹水例(%) (18.5 vs 3.2, $p=0.0007$) が多かったが, 最終時には両群に有意差なく改善していた(図 1)。

D. 考察

PBC の全国調査のデータを用いて肝炎型 PBC(OS) の特徴を明らかにした。OS は診断時データも悪く有症候が多かった。そのため PSL や免疫抑制剤による治療率が高くなっているが, PT-INR や Alb 値, 血小板数の改善は悪く, このことが PBC に比べ予後不良である要因だと考える。OS の中でもより肝機能が悪い症例や有症候例に PSL 治療が行われているが, PBC と比べ OS は生存率が有意に低い。PSL 未治療群の中に PSL 治療を考慮すべき症例が含まれているのではないかと考える。今回の研究対象には病理組織データがなく, 組織学的な検討ができなかったことは残念である。今後は予後の改善のために, PSL や免疫調整剤の具体的な治療指針を明らかにできればと思う。

E. 結論

肝炎型 PBC(OS) は診断時データも悪く有症候が多いが, PSL 治療により PBC と同様に改善していた。しかし OS の予後は PBC に比べ悪く, PSL や免疫調整剤の治療指針が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sano T, Amano K, Ide T, Yokoyama K, Noguchi K, Nakamura H, Isoda H, Ohno M, Shirachi M, Morita Y, Yano Y, Sumie S, Kawaguchi T, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, et al. A combination of hepatic encephalopathy and body mass index was associated with the point of no return for improving liver functional reserve

after sofosbuvir/velpatasvir treatment in patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatol Res.* 53:26-34, 2023

Suzuki H, Sano T, Shimasaki Y, Yamaguchi M, Ide T, Arinaga-Hino T, et al. TAFRO Syndrome That Responded to Prednisolone-only Treatment: Evaluating Changes in IL-6. *Intern Med*, 61:2967-2972, 2022

Arinaga-Hino T, Ide T, Akiba J, Suzuki H, et al. Growth differentiation factor 15 as a novel diagnostic and therapeutic marker for autoimmune hepatitis. *Sci Rep.* 12:8759, 2022

Kuromatsu R, Ide T, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Nakano M, Shirono T, Shimose S, Iwamoto H, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, et al. Hepatitis C Virus Elimination Using Direct Acting Antivirals after the Radical Cure of Hepatocellular Carcinoma Suppresses the Recurrence of the Cancer. *Cancers (Basel)*. 14:2295, 2022

Suzuki H, Arinaga-Hino T, Sano T, Mihara Y, et al. Case Report: A Rare Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis-Type 1 With a Novel Heterozygous Pathogenic Variant of *ATP8B1*. *Front Med (Lausanne)*. 9:891659, 2022

2. 学会発表

Teruko Arinaga-Hino, Hiromasa Ohira, Atsushi Takahashi, Akinobu Takaki,

Tsuyoshi Sogo, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Masanori Abe, Jong-Hon Kang, Kazuhiko Koike, Yasuteru Kondo, Nobuhiro Nakamoto, Yasunari Nakamoto, Satoru Joshita, Mikio Zeniya, Takumi Kawaguchi, Atsushi Tanaka, Japan AIH Study Group. Characteristics of overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Japan: A nationwide survey. *AASLD*, Washington DC, 7/Nov/2022.

佐野有哉、井出達也、天野恵介、有永照子、磯田広史、本間雄一、高橋宏和、原田大、川口巧. 慢性肝疾患の変遷と現状〜ウイルスから代謝性疾患へ〜 HCV 排除後の肝発がんへの脂肪肝のインパクト〈多施設共同研究〉. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会. 熊本市, 2022/12/2.

片渕るみ、天野恵介、井出達也、中原真由美、中野暖、佐野有哉、堤翼、有永照子、川口巧. 当院における肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業への取り組み. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会. 熊本市, 2022/12/3.

有永照子、小森敦正、大平弘正. 自己免疫性肝疾患の新規エビデンス 肝炎型原発性胆汁性胆管炎 (オーバーラップ) の特徴とステロイド治療の現状 原発性胆汁性胆管炎全国調査より. 肝臓学会東部会. 仙台市, 2022/11/25.

佐野有哉、天野恵介、井出達也、横山圭二、磯田広史、有永照子、桑原礼一郎、釈迦堂敏、平井郁仁、高橋宏和、鳥村拓司. 慢性肝疾患診療における現状と課題 C型肥大症性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパ

タスビル治療後の肝予備能改善に関する検討 多施設共同研究. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会. 佐賀市, 2022/6/22.

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

表1 診断時データの比較

	OS	PBC	p
人数 (%)	218 (36.3)	383 (63.7)	
性 (F%) (F/M)	85.3 (186/32)	84.3 (319/62)	
年齢	59.6±13.1	60.0±12.1	
TB (g/dL)	1.4±2.1	0.8±0.7	0.0001
AST (IU)	102.6±123.0	46.4±24.4	<0.0001
ALT (IU)	119.0±190.9	47.5±28.2	<0.0001
ALP (U/L)	752.8±709.6	593.1±459.3	0.0003
Tcho (mg/dL)	213.9±95.1	209.6±48.3	
Alb (g/dL)	3.9±0.6	4.1±0.5	<0.0001
γ gl (g/dL)	2.7±0.9	1.5±0.3	<0.0001
IgM (mg/dl)	428.1±366.4	314.9±215.0	0.0001
PT-INR	1.03±0.12	1.00±0.13	0.0004
PLT (x10 ⁴ /mL)	20.7±7.9	22.3±7.0	0.0064
AMA-M2 (%) (有/無)	76.5 (143/44)	77.3 (256/75)	
ANA (%) (有/無)	71.1 (143/58)	68.2 (251/117)	

OS: オーバラップ, PBC: 原発性胆汁性胆管炎, AMA: 抗ミトコンドリア抗体

表2 診断時症状の比較

	OS	PBC	p
人数	218	383	
病期 (%) (症候/無症候)	27.5 (58/153)	17.7 (66/308)	0.0052
掻痒 (%) (有/無)	11.6 (25/191)	11.9 (45/333)	
黄疸 (%) (有/無)	12.6 (27/188)	2.4 (9/369)	<0.0001
腹水 (%) (有/無)	5.1 (11/204)	2.4 (9/368)	
浮腫 (%) (有/無)	3.4 (7/201)	2.7 (10/366)	
肝性脳症 (%) (有/無)	0.9 (2/213)	0.0 (0/378)	
消化管出血 (%) (有/無)	0.5 (1/214)	0.5 (2/376)	
食道静脈瘤 (%) (有/無)	9.5 (20/191)	3.5 (13/361)	0.0025
HCC (%) (有/無)	0.9 (2/213)	1.3 (5/371)	

OS: オーバラップ, PBC: 原発性胆汁性胆管炎, HCC: 肝細胞癌

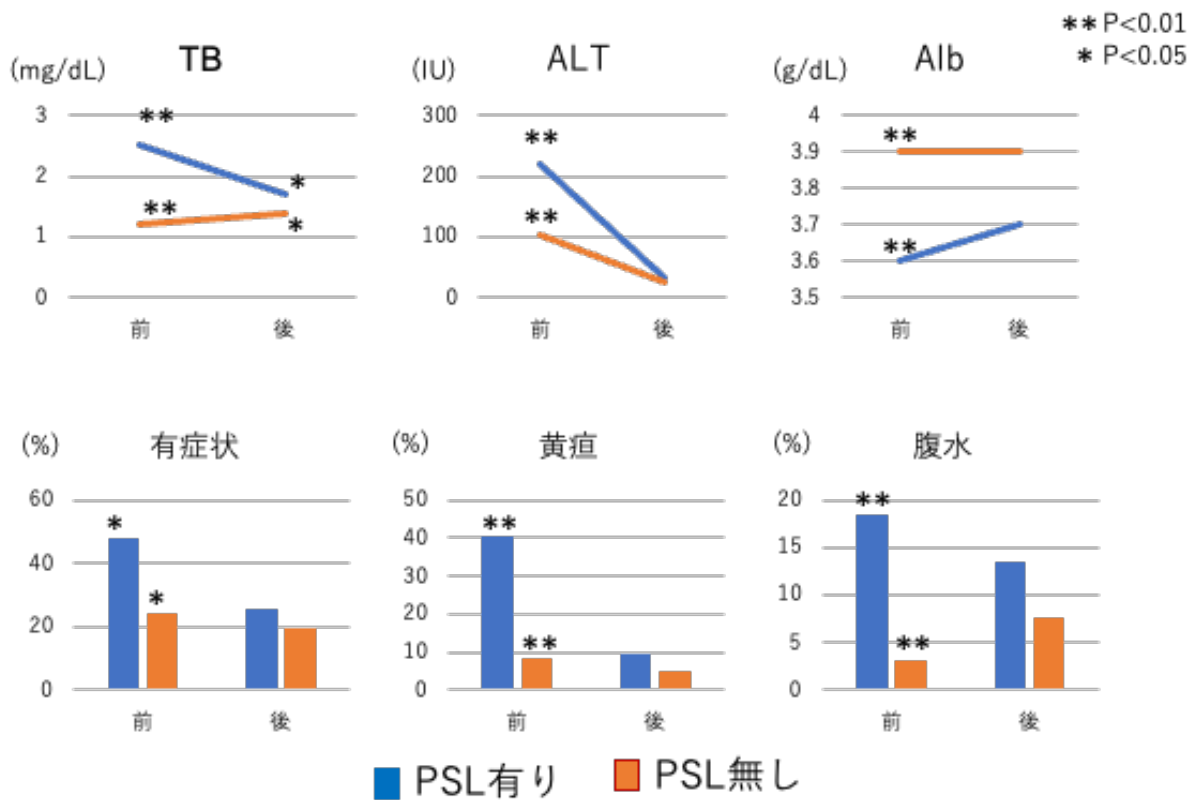
表3 治療の比較

	OS	PBC	p
人数	218	383	
ウルソデオキシコール酸 (%) (n)	91.3 (199)	91.1 (349)	
コルヒチン(n)	0	3	
ベザフィブレート (%) (n)	19.2 (42)	20.4 (78)	
プレドニゾロン (%) (n)	12.4 (27)	5.7 (22)	0.0042
免疫抑制剤 (%) (n)	0.03 (7)	0.003 (1)	0.0028
アザチオプリン	5	1	
シクロスポリン	1	0	
メトトレキサート	1	0	

表4 PSL 治療の有無での比較 (診断時)

	PSL 有り	PSL 無し	p
人数 (%)	27 (12.4)	191 (87.6)	
性 (F%) (F/M)	92.6 (25/2)	84.3 (161/30)	
年齢	55.7±16.2	60.2±12.5	
TB (g/dL)	2.5±2.5	1.2±2.0	<0.0001
AST (IU)	207.9±213.6	87.7±96.2	0.0025
ALT (IU)	220.6±261.8	104.6±174.9	0.0037
ALP (U/L)	930.9±1351.4	727.3±563.1	
Alb (g/dL)	3.6±0.6	3.9±0.6	0.0006
γgl (g/dL)	2.7±0.8	2.7±0.9	
PT-INR	1.08±0.14	1.02±0.11	0.0635
PLT (x10 ⁴ /mL)	22.1±10.3	20.5±7.5	
AMA-M2 (%) (有/無)	60.0 (15/10)	79.0 (128/34)	0.037
病期 (%) (症候/無症候)	48.2 (13/14)	24.5 (45/139)	0.01
搔痒 (%) (有/無)	22.2 (6/21)	10.1 (19/170)	0.0645
黄疸 (%) (有/無)	40.7 (11/16)	8.5 (16/172)	<0.0001
腹水 (%) (有/無)	18.5 (5/22)	3.2 (6/182)	0.0007
食道静脈瘤 (%) (有/無)	7.4 (2/25)	9.8 (18/166)	

図1 OSにおけるPSL治療の有無での治療前後



PSL 治療によりデータ、症状とも改善した。OS:オーバーラップ、PSL:プレドニゾロン