

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進展様式に関する実態調査

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

PBCの進展様式を明らかにする目的で原発性胆汁性胆管炎(PBC)全国調査を利用し、関連症状と年齢との関連解析、ならびに掻痒症と黄疸を伴わない非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症として診断されたPBC患者像の実態を調査した。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のみならず、1)高齢に特異的な門脈圧亢進症の進展が生じ、さらには2)PBCにおける非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例には、非肝硬変性、ひいて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。

共同研究者

廣原 淳子 (関西医科大学)

田中 篤 (帝京大学)

釘山有希 (長崎医療センター)

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎(PBC)は、中年以降の女性に好発する掻痒症と黄疸を特徴とする胆汁うっ滞性肝疾患であるが、両症状を伴わずに食道胃静脈瘤、腹水など臨床的な門脈圧亢進症(clinically significant portal hypertension: CSPH)が先行する症例群が存在する。本研究はPBC全国調査を利用し、1)PBCの進展機序と関連症状が年齢に依存するとの仮説を検証し、さらに2)掻痒症と黄疸を伴わない非胆汁うっ滞型CSPHとして診断されたPBC患者像の実態を解析するものである。

B. 研究方法

介入を伴わない後ろ向き調査研究として、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、研究を行った。

1)厚生労働省難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班PBC全国調査第14回(診断日:2005年3月—2009年9月)(N=644)、15回(同:2008年3月—2012年9月)(N=1111)、16回(同:2011年9月—2016年3月)(N=1247)データベースを利用して、診断時掻痒感(Pruritus:P)、黄疸(T-Bil 2mg/dl<)(Jaundice:J)、食道胃静脈瘤(Varix:V)、腹水(Ascites:A)合併の頻度を、高齢患者(Older:診断時70歳≤)と非高齢患者(Non-older:70歳>)間で比較した(χ^2 検定)。

2)上記第16回全国調査データベースを利用し、P(-)、J(-)にもかかわらず、V(+)として初回登録された非胆汁うっ滞型CSPH症例を抽出し、その臨床像を解析した。

(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) 第14回、第15回、第16回調査における診断時P、J、V、Aの合併頻度は、それぞれP (19.9%、19.4%、14.9%)、J (4.4%、5.1%、6.3%)、V (5.8%、7.9%、6.7%)、A (2.1%、3.0%、4.0%)であった。PおよびJは年齢区分間 (Older vs Non-older) で合併頻度に概ね差を認めなかったが (P: 第14回、24.0% vs 18.9%、 $p=0.213$; 第15回、17.9% vs 19.8%、 $p=0.532$; 第16回、13.0% vs 15.6%、 $p=0.266$) (J: 第14回、2.5% vs 4.9%、 $p=0.246$; 第15回、2.3% vs 5.8%、 $p=0.031$; 第16回、7.0% vs 6.1%、 $p=0.189$)、VおよびAは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%、 $p<0.0009$)。

2) 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CSPH、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]、 $12.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ [7.9-15.4 $\times 10^4 / \mu\text{L}$]であった。Baveno VII (de Franchis R et al. J Hepatol 2022)で提唱されたCSPH診断基準の一つである血小板数 $<15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 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。

D. 考察

1) 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。

2) PBCにおける非胆汁うっ滞型CSPH症例には、non-cirrhotic PH、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。

E. 結論

高齢PBC患者における臨床的門脈圧亢進症の進展機序、および治療標的探索に関する取り組みが必要である。さらにはPBCの臨床においても、肝硬度および血小板数による非侵襲的PH診断能の評価と確立が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

小森敦正、釘山有希、廣原淳子 原発性胆汁性胆管炎全国調査における、非胆汁うっ滞門脈圧亢進症先行型進行症例の実態 第44回日本肝臓学会東部会 仙台国際センター 2022/11/25

小森敦正、釘山有希、廣原 淳子 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の症状は年齢と関連するか? PBC全国調査14-16回にみる高齢患者の特徴 第58回日本肝臓学会総会 パシフィコ横浜会議センター 2022/6/2

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