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

高齢及び男性における原発性胆汁性胆管炎症例の特徴に関する検討の中間報告

研究協力者　　寺井　崇二　　新潟大学医歯学総合病院消化器内科　教授

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎症（PBC）例の高齢化が注目されている。また、従来非典型的とされてきた男性 PBC の割合が増えていることが報告されるようになった。本研究では、これらの症例の特徴に関して PBC 全国調査に基づいて検討した。経時的に男性 PBC 症例の比率が増加し、また診断時年齢が高齢化していることが明らかとなった。発癌率は女性と比較して有意に高いことも明らかとなった。今後もデータの検討を進め、各病態の特徴を明らかとしていく。

共同研究者
薛　徹　新潟大学医歯学総合病院消化器内科　助教
木村　成宏　新潟大学医学部消化器疾患診療ネットワーク講座　特任助教

A．研究目的

原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）は自己免疫学的機序による慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患で、従来 1:7 で女性に多く、好発年齢は 50-60 歳台であるとされてきた。血清免疫学的検査では、胆道系酵素の上昇と IgM の上昇、高ミトコンドリア抗体陽性を特徴とし、また一部の症例では肝逸脱酵素の上昇を伴う、いわゆる AIH とのオーバーラップ症候群と診断される。PBC は無症候性と症候性に大別されるが、診断時に多くの症例は無症候性に分類され、多くの症例はウルソデオキシコール酸による治療で安定した経過を辿る。一部の治療抵抗例でもベザフィブラートによる治療や、AIH とのオーバーラップ症候群でもステロイド治療に反応する場合がほとんどである。

一方で近年、男性症例の増加の報告が本邦でもなされている他（行間の間隔が違わない？）、発症年齢の高齢化や PBC 症例全体高齢化が報告されている。今回の研究では、これら男性症例・高齢症例の診断時の肝障害臨床像の特徴を明らかとし、実際に使用されている治療介入法と予後を検証する。これにより、従来の典型的 PBC との差異を明らかとし、実臨床での診断や治療選択へのフィードバックを行うことを目的とする。

B．研究方法

PBC 全国調査既登録例（第 6 回～第 16 回）（平成 16 年 9 月 27 日付け関西医科大学倫理審査承認｛関医倫第エ 0402-1｝）に関する情報を関西医科大学より、匿名化された状態で提供を受けた。

（倫理面への配慮）

新潟大学医学部のホームページ上でオプトアウトを実施した。（承認番号2021-0124）

C．研究結果

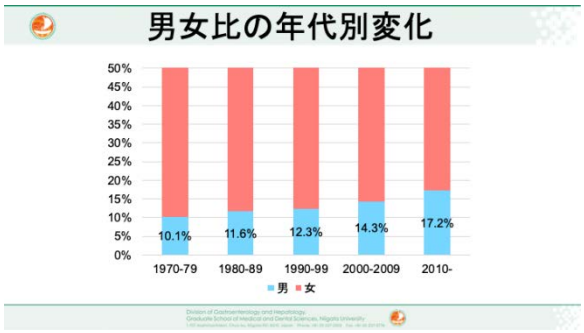
全国調査データベースに登録された 8300 例に関する診断時の臨床情報データを解析

した。さらにこのうち、8251 例に関する予後解析を実施した。

○男女比率・診断時年齢の経時的推移

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%に至った（図１）。また診断時の年齢は 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（図２）。これに関して、男女別に発症時平均年齢の経時的な推移を見ると、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（図３）。

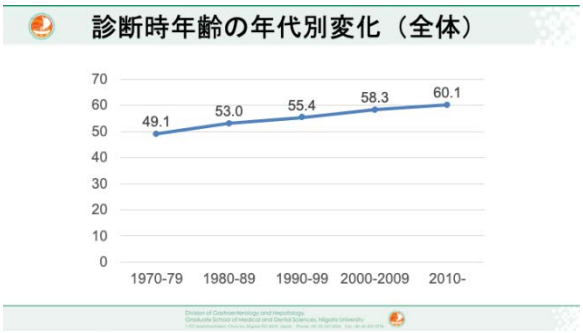
図１



○男性 PBC 症例の特徴

診断時の血清免疫学的特徴を男女別に比較すると、男性では女性と比較して抗ミトコンドリア抗体、抗ミトコンドリア M2 抗体の陽性率が高く（それぞれ 88.9% vs. 83.5%; p < 0.0001, 86.6% vs. 81.0%; p < 0.0001 Mann-U test）また抗核抗体の陽性率は低値であった（55.0% vs. 66.7%; p < 0.0001）。組織学的検索が実施されている症例での検討では、診断時病理病気には男女で差を認めなかった。

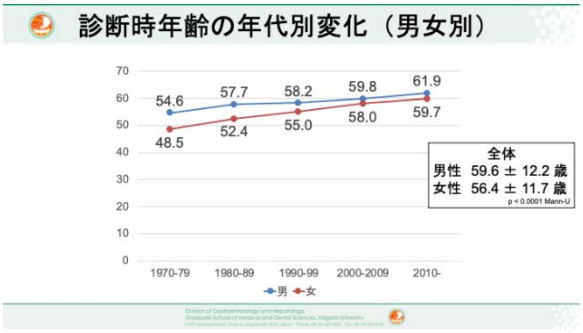
図２



○高齢 PBC 症例の特徴検討

今回検討した PBC 症例全体での発症年齢を見ると、49～66 歳が４分位範囲であった。このことから 49～66 歳を好発年齢群、67 歳以上を高齢発症群として高齢発症群の特徴を検討した。高齢発症群では、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）。血清免疫学的特徴としては年齢群別に特徴を認めなかった。

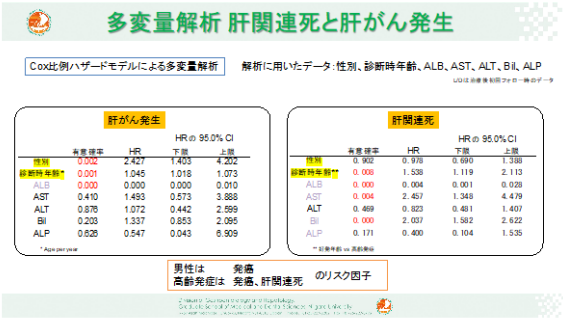
図３



○性別と年齢が予後に与える影響

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なっていた。また、高齢発症群では発癌リスクが高いだけでなく、肝関連しのリスクが高いことがわかった（図４）

図４



D．考察

経時的に男性 PBC 症例の比率が増加し、また診断時年齢が高齢化していることが明らかとなった。一方で、診断時点での男女間の年齢差は年次ごとに徐々に縮まっていることがわかった。生活環境の変化に伴い、PBC 発症像にも変化が及んでいることが推察される。男性では血清免疫学的な特徴では女性と比較して高ミトコンドリア抗体陽性で抗核抗体が陰性である「典型的な」PBC 症例が多いが、発癌率は女性と比較して有意に高く、フォローは慎重に実施する必要がある可能性が明らかになった。また、以前より若年発症の PBC では治療反応性が乏しいことが知られていたが、今回の検討では高齢発症であることも肝関連死のリスクが高い事がわかった。PBC 治療への反応性との関連も今後、検討を追加していく。

E．結論

PBC 症例の男女差、高齢 PBC の特徴を明らかとした。今後も検討を追加し、各病態の特徴を明らかとしていく。

F．研究発表

薛徹 木村成宏 寺井崇二 男性の原発性胆汁性胆管炎の検討 第 44 回日本肝臓学会東部会 肝臓 63 巻 Supp13 A705

G．知的財産権の出願・登録状況

なし