

## 論文の内容の要旨

論文題目 原発性硬化性胆管炎の臨床像と予後に関する検討

氏名 渡邊 健雄

原発性硬化性胆管炎（PSC, primary sclerosing cholangitis）は肝内外の胆管に炎症と線維性狭窄を生じる慢性胆汁うっ滞性疾患であり、最終的には肝硬変に至る難病である。内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査（ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography）や核磁気共鳴胆管膵管撮影法（MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography）などで、肝内外の胆管にびまん性・多発性の狭窄を認め、数珠状拡張や帯状狭窄、憩室様変化、枯れ枝状変化などの特徴的な胆管像を呈する。

掻痒感・黄疸が主症状であり、閉塞性黄疸や胆道感染症の合併により腹痛や発熱を伴うこともある。無症状で、健診や他の理由により医療機関受診した際に偶然診断されることも少なくない。本邦では 10 万人当たり 1 人程度と推定される稀な疾患であり、病因はいまだ不明であるものの、免疫学的異常の関与が示唆されている。しかしながら、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬は有効でないと報告されており、治療としては、肝胆道系酵素の改善を期待してウルソデオキシコール酸やベザフィブラートの投与が行われているが、予後の改善効果が示された薬物療法はなく、肝移植が唯一の根本治療である。PSC は進行性であり、胆汁うっ滞から肝硬変に進展し、静脈瘤の破裂や肝不全により死亡へ至る疾患である。また、胆道癌の高危険群としても知られており、7～20%程度に胆道癌を合併すると言われている。

発症年齢についてみると、欧米では 40 歳前後が好発年齢であるのに対し、本邦では 40 歳と 70 歳に 2 つのピークを持つ二峰性の分布を示すことが特徴である。欧米では、このような二峰性の分布を示さない。性別では男性が 55～71%と多く、炎症性腸疾患（IBD, inflammatory bowel disease）合併率は 47～76%と報告されている。若年発症群は IBD の合併が多く、欧米の PSC に近い病態を呈する。一方、中高年発症群は IBD の合併が少なく、本邦に特徴的な患者集団であると考えられている。若年発症群と中高年発症群とで性差や IBD 合併の有無などの臨床像に差異を認め、病態が異なっている可能性がある。当科では以前からこの 2 群の違いに着目し、中高年発症群で血清 IgE が高く、胆道癌合併が見られなかったことを報告している。

PSC は進行性の疾患であり、8～17 年の経過で胆汁うっ滞による肝硬変から肝不全に至る。根本的な治療は肝移植のみであり、移植の適切なタイミングを計るために予後予測することは重

要である。予後予測の方法として、MELD score・Mayo Risk score が用いられているが、短期的な予後予測には ALP 値が有用であることを自身で報告をしている。血液生化学検査項目を用いた予後の予測は既報でできてきているが、発症年齢による予後の違いについてはこれまで十分な知見がない。発症年齢によって予後が異なるのであれば、その違いについて知ることは極めて重要である。

本研究では、当院を 1986 年 3 月～2016 年 10 月に受診し診療を行った PSC136 症例について、発症年齢で若年発症群と中高年発症群とに分けて解析し、臨床像の相違、特に予後についての相違を検討した後ろ向き研究である。また PSC の病因には免疫異常の関与が推定されているが、血清免疫グロブリン値など免疫学的検査所見が PSC の予後に関連しているかどうかについても検討を行った。

全 136 例のうち、胆道癌合併は 10 例 (7.4%)、累積発癌率は 5 年 3%、10 年 8%、15 年 11% であり、非移植生存期間中央値は 11.8 年であった。

2012 年の全国調査によると本邦における PSC の発症年齢中央値は 48.1 歳であった。そこで、本研究では発症年齢が 50 歳未満の症例を「若年発症群」、50 歳以上の症例を「中高年発症群」と定義した。50 歳未満発症の若年発症群は 97 例 (71%)、50 歳以上発症の中高年発症群は 39 例 (29%) であった。患者背景、IBD 合併、血液生化学検査、免疫学的検査、肝生検病理像等について、若年発症群と中高年発症群とで比較した。

若年発症群では性差が男性 62%、IBD 合併が 47%と高率であったのに比べて、中高年発症群では男性 31%、IBD 合併が 13%と低く、臨床像が異なっていた。若年発症群の臨床像は欧米型 PSC によく似ていた。

若年発症群で、AST・ALT は中高年発症群よりも高値であり (AST 86 vs. 53,  $p = 0.003$ , ALT 111 vs. 61,  $p = 0.014$ )、ALP も若年群でより高い傾向 (3.13 vs. 2.52xULN(upper limit of normal),  $p = 0.112$ ) であった。肝生検では、Ludwig 分類で 1 期であった症例は、若年発症群のほうが有意に少なかった (33% vs. 65%,  $p = 0.042$ )。

若年発症群と中高年発症群の免疫学的検査所見の比較では、中高年発症群で IgE 高値を 52%に認め、31%に認めた若年発症群よりも有意に高率であった ( $p = 0.049$ )。若年発症群で IgA・IgM 高値例が多い傾向を認めた。IgG・IgG4 については有意差を認めなかった。上記のように臨床像の異なる若年発症群と中高年発症群の違いに注目して 2 群の比較をおこなった。

胆道癌の合併を 10 例に認めた。胆道癌累積発癌率のロギーランク検定では有意差とならなかったが ( $p = 0.103$ )、すべて若年発症群からの発癌であり、中高年発症群からの発癌は 1 例もなかった。

若年発症群と中高年発症群の非移植生存率 (transplantation-free survival) をカプラン・マイ

ヤ一法を用いて評価した。死亡または肝移植のいずれかのエンドポイントを迎えた症例は若年発症群に多かったが、観察期間を考慮に入れると、若年発症群と中高年発症群とで非移植生存率でみた予後に差は認めなかった（生存期間中央値 11.67 vs. 11.92 年,  $p = 0.853$ ）。

各種免疫学的検査における基準値以上の上昇が、非移植生存率に与える影響についても検討した。IgA 高値群および IgG4 高値群では、正常群と比較して非移植生存期間が有意に短かった（ $p = 0.006$ ,  $p = 0.023$ ）。IgG 高値群でも、非移植生存期間が短い傾向を認めた（ $p = 0.055$ ）。IgA および IgG・IgG4 高値が予後不良因子と考えられた。

性別や IBD 合併の有無、その他の免疫学的検査所見は、非移植生存期間に影響を与えなかった。

胆道癌発癌率に与える影響についても検討した。IBD 合併有群では有意に発癌率が高値であった（ $p = 0.037$ ）。IgE 高値群からの発癌は 1 例もなかったが、有意差には至らなかった（ $p = 0.127$ ）。また、IgA 高値群でも発癌率が高い傾向を認めた（ $p = 0.071$ ）。性別や、その他の免疫学的検査所見は、発癌率に影響を与えなかった。

予後不良因子として IgA 高値・IgG 高値・IgG4 高値、胆道癌危険因子として若年発症・IBD 合併・IgA 高値・IgE 正常があげられた。

PSC は単一の疾患ではなく、異なる疾患が混在した症候群である可能性があり、好発年齢の異なる疾患が混在している可能性が示唆された。

若年発症型は、男性に多く、IBD 合併が多く、胆道癌の合併が多い、欧米に似た臨床像をとる集団。そして、中高年発症型は、性差はなく、IBD 合併が少なく、胆道癌合併がなく、IgE が高値の集団で、これが本邦に特徴的な臨床像である可能性がある。

この臨床像の違いについてさらに検討を行うことが、いまだ解明されていない PSC の病態に迫る研究につながることを期待される。

また、前述のとおり予後不良因子が同定されたが、予後不良が予測される患者では早期に肝移植への準備を行うことや、胆道癌の高危険群と考えられる患者で早期発見のための画像検査を積極的に行うことなどに役立てられる可能性がある。

本研究は単施設による後ろ向きの検討ではあるが、136 例という症例数は全国調査の 197 例と比べても遜色ない規模である。また全国調査では検討していない項目も含めた検討を行うことができ、単施設であるがゆえに個々の症例の経過も詳細に把握できており、多数例の全国調査に劣らない検討となったと考えている。