<原 著>

日本人原発性胆汁性胆管炎患者の自覚症状および患者報告アウトカムの評価

田中 篤^{1)*} 三浦幸太郎¹⁾ 八木みなみ¹⁾ 菊池健太郎²⁾
上野 義之³⁾ 大平 弘正⁴⁾ 銭谷 幹男⁵⁾ 滝川 一¹⁾

要旨：原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis ; PBC) の自覚症状として皮膚掻痒、疲労、口腔・眼の乾燥が知られているが、日本人患者におけるその実態は明らかになっていない。我々は PBC 特異的 QOL 評価尺度“PBC-40”日本語版を作成し、外来通院中の日本人 PBC 患者 180 例を対象として、PBC-40、健康関連 QOL 評価尺度 SF-36、疲労症状評価尺度 FFSS、抑うつ・不安評価尺度 HADS、以上 4 種の客観的 QOL 評価尺度への記入を依頼し、日本語版 PBC-40 の妥当性を検証するとともに日本人 PBC 患者の自覚症状を解析した。その結果、疲労・皮膚掻痒・乾燥それぞれの症状について 26%、31%、54% の PBC 患者が中等度以上という評価をしており、すべての症状に対して「なし」、あるいは軽度という評価をしたのは全体の 32% であった。皮膚掻痒は肝硬変の有無と、乾燥は年齢との間に相関がみられた。SF-36 による全般的 QOL 評価では、「全体的健康感」「日常役割機能(身体)」「活力」「心の健康」の 4 ドメインにおいて健常人に比較して QOL が低下していた。

索引用語： 疲労症状 QOL patient-reported outcome 皮膚掻痒
乾燥症状

はじめに

原発性胆汁性胆管炎 (旧称：原発性胆汁性肝硬変, primary biliary cholangitis ; PBC) は慢性に経過する肝内胆汁うっ滞性疾患である。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による全国調査によれば、近年は「皮膚掻痒、黄疸、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を欠く」と定義される無症候性 PBC が PBC 全体のうちおよそ 70% 以上を占めている¹⁾。実際、本邦の日常臨床において、PBC は自覚症状に乏しく、ある程度進行して初めて皮膚掻痒や黄疸といった症状が出現する疾患と認識されることが多く、日本人 PBC 患者における皮膚掻痒や疲労、sicca syndrome (口腔・眼の乾燥症状) など自覚症状の頻度についてのまとまった報告はほとんどない。しか

し、欧米では皮膚掻痒、さらに疲労症状、sicca syndrome が PBC に初期から高頻度で出現する自覚症状としてしばしば言及され²⁾³⁾、診療ガイドラインにおいても大きく取り上げられている⁴⁾。2009 年に AASLD から発表された PBC 診療ガイドラインでは、「疲労は PBC において最も高頻度でみられる症状である」「皮膚掻痒は PBC に特異的であり 20—70% の PBC 患者に出現する」「sicca syndrome はありふれた症状である」と記載されている⁴⁾。事実、本邦においても、注意深く観察すると、皮膚掻痒や口腔・眼の乾燥症状を訴える PBC 患者は稀ではない。PBC は通常 10 年以上の長い経過を辿る慢性肝疾患であり、患者のマネジメントにおいて、生命予後のみならず、皮膚掻痒や疲労などの自覚症状を制御し、良好な「生活の質」(quality of life ; QOL)を保つことが、重要な患者報告アウトカム (patient-reported outcome ; PRO) として認識されるべきである。

その反面、PBC 患者の自覚症状を把握する上で最も大きな問題は、自覚症状をどのようにして客観的かつ再現性・普遍性を伴う形で評価するかという点にある。客観的健康関連 QOL 評価尺度としては SF-36 がよく知られており、再現性・信頼性ともに担保されている上、

1) 帝京大学医学部内科学講座

2) 帝京大学溝口病院第 4 内科

3) 山形大学医学部内科学第二 (消化器内科学) 講座

4) 福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科

5) 山王メディカルセンター院長

*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

<受付日2016年4月8日><採択日2016年7月16日>

健康な日本人における国民標準値も決定されてきている⁵⁾。しかし、SF-36 は包括的な健康関連 QOL 評価尺度であり、全般的な QOL の評価には妥当だが、皮膚掻痒や口腔・眼の乾燥感など PBC に特異的な自覚症状の評価はできない。皮膚掻痒や口腔乾燥感については痛みと同様、Visual analog scale (VAS) や Numeric rating scale (NRS) がしばしば用いられ、治療効果判定にも利用されているが、VAS・NRS ともに主観的な評価に頼っており、同一個体における経時的比較には適しているもののその客観性や再現性が十分に検証されているとは言えない。

一方、英語圏では既に Jacoby らによって PBC-40 という PBC 特異的 QOL 評価尺度が開発され、治療効果判定にも有用であることが示されている⁶⁾⁷⁾。PBC-40 は皮膚掻痒や疲労、口腔・眼の乾燥症状など PBC の QOL 評価に特化した 40 項目の質問項目から構成され、各項目に対して 0 点から 4 点までの 5 段階で回答する Likert scale による評価尺度であり、総得点は 0 点から 160 点まで分布する。40 項目の質問は symptoms (7 項目)、itch (3 項目)、fatigue (11 項目)、cognition (6 項目)、emotional (3 項目)、social (10 項目) という 6 下位尺度に細分類され、PBC-40 はこの 6 下位尺度 40 項目の質問によって PBC 患者の QOL が適切に評価できるというモデルに依拠して作成されている。本邦でも、PBC-40 を日本語へ翻訳し、日本人 PBC の QOL を評価する試みも行われている⁸⁾。しかし計量心理学では、外国語による既存の QOL 評価尺度の日本語版を作成する場合、その尺度が作成された文化圏と日本文化との違いが存在しうることが踏まえて、日本語版の妥当性・信頼性を改めて統計学的に評価する必要がある⁹⁾。すなわち、英語圏でその妥当性が確認されている PBC-40 の日本語訳を作成する場合にも、日本語版で改めて計量心理学的な妥当性・信頼性が検証されなければならない。

われわれは既に、疲労症状の客観的評価尺度である Fisk Fatigue Severity Score (FFSS)¹⁰⁾ 日本語版を作成し、日本人 PBC 患者におけるその妥当性について報告した¹¹⁾。本研究ではさらに、PBC-40、FFSS に加え、SF-36、および抑うつ・不安評価尺度である Hospital anxiety and depression scale (HADS)¹²⁾ の 4 種の自記式客観的 QOL 評価尺度への記入を PBC 患者に依頼し、日本語版 PBC-40 の妥当性を検証するとともに、日本人 PBC 患者の自覚症状を解析した。また健康人に FFSS、SF-36、HADS の記入を依頼し、PBC 患者と QOL の比較を行った。

方 法

本研究は多施設共同調査研究であり、研究開始当時の倫理指針であった「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、参加施設それぞれにおける倫理委員会の審査・承認を得た。PBC-40 日本語版の作成は通例のように back translation 法を用いた⁹⁾。すなわち、まず英語・日本語に堪能な 2 名の翻訳者によって英語原文から日本語訳を作成、それを別個の翻訳者 2 名によって英語に逆翻訳し、原文と照合した上で暫定日本語版を作成した。次いで、PBC 患者 5 名に対して暫定日本語版によるパイロットテストを行い、対象者の反応を聴取しながら答えにくい個所、わかりにくいところなどを修正し、最終的な日本語版を作成した。

PBC の診断は厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 (1992) による診断基準に準拠し、外来通院中の PBC 患者を対象とした。黄疸や腹水貯留、肝性脳症など非代償性肝硬変患者は調査対象から除外した。患者の外来受診時に主治医から本研究について口頭および文書により説明し、参加につき了解が得られた患者に対して PBC の QOL 調査用紙を配布した。調査用紙には PBC-40 日本語版に加え、FFSS 日本語版¹¹⁾、すでに抑うつ・不安症状の客観的評価尺度として日本語版が報告され妥当性の検証がなされている Hospital anxiety and depression scale (HADS)¹²⁾¹³⁾、および包括的健康評価尺度 SF-36v2^{TM 5)}、以上 4 種の評価尺度を載せ、当日ないし翌日にこれらすべての質問に対する回答を記入の上、返信用封筒によって速やかに返送するよう依頼した。PBC 以外の成因による慢性肝疾患患者、健康人に対しては PBC-40 以外の FFSS、SF-36、HADS の 3 種の評価尺度が載った調査用紙を配布し、同様に返信用封筒によって速やかな返送を依頼した。

日本語版の妥当性・信頼性を検証するための統計学的手法として、Cronbach の α 係数および検証的・探索的因子分析、さらに SF-36 との相関係数の算出を行った¹⁴⁾。すなわち、回収した調査結果から、まず Cronbach の α 係数を算出し、日本語版各下位尺度に含まれる質問それぞれが、physical、cognitive など同一の概念内容に対応した質問となっているか (内的整合性) を検討した。次いで、日本語版 PBC-40 の適合度指標を求め、PBC-40 が想定しているモデルが今回対象とした PBC 患者の QOL をどの程度適切に評価できているかを検証した (検証的因子分析)。また、PBC-40 と、今回同時に施行した SF-36 の結果を用いて、SF-36 各下位尺度と PBC-40 各下位尺度の相互の相関を求め、SF-36 を外的

Fig. 1 Distribution of age in patients with PBC

基準とした日本語版 PBC-40 の基準関連妥当性を検証した。

次いで、日本語版 PBC-40, および FFSS によって得られた PBC 患者の 3 種の自覚症状(疲労・皮膚掻痒・乾燥症状)と、年齢・性別・肝硬変の有無、および HADS によって得られた不安・抑うつ状態の程度を統計学的に比較した。肝硬変の診断は血液生化学検査、組織診断あるいは画像診断によって行った。最後に、PBC 患者および既往・現病歴において慢性疾患による通院のない健常者群の間で、健康関連 QOL および疲労症状について、SF-36 と FFSS の計測値を用いて比較した。

自覚症状とカテゴリカルデータとの関連は Mann-Whitney 検定を用い、連続データとの関連の検討には Spearmann の順位相関係数を求めた。以上の統計学的解析は SPSS 22.0 Statistics (IBM Inc.) を用いて行った。

結 果

1. 対象症例

調査用紙を配布した PBC 患者は総数 183 例であった。183 例中 180 例から回答が得られ、回収率は 98% であった。対象となった PBC 患者 180 例の状況は、男女比は男性/女性：23/157、平均年齢は 61.0 ± 10.2 歳、診断時からの平均経過年数は 10.9 ± 7.8 年であった。Fig. 1 に PBC 患者の年齢分布を示す。自己免疫性肝炎、SLE の合併例がそれぞれ 1 例存在した。血液検査及び画像診断によって臨床的に肝硬変と診断されている症例は 17 例、調査時点での治療内容はウルソデオキシコール酸単独が 101 例、ウルソデオキシコール酸＋ベザフィブラート併用が 49 例、自己免疫性肝炎あるいは SLE 合併のためウルソデオキシコール酸に加えてプレドニ

Table 1 Internal consistency of the Japanese version of PBC-40 (Cronbach's α coefficient)

	PBC-40
Symptoms	.724
Dryness	N/A
Itch	.860
Fatigue	.952
Cognition	.924
Emotional	.803
Social	.885

N/A, not applicable. Because there are only two items in the Dryness domain, Cronbach's α coefficient could not be calculated.

Table 2 Various goodness of fit indices for the Japanese version of PBC-40 (Exploratory Factor Analysis)

	PBC-40
Goodness of Fit Index (GFI)	.71
Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI)	.67
Comparative Fit Index (CFI)	.96
Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)	.048

ゾロンが併用されている症例が 2 例、ベザフィブラート単独が 1 例、無治療が 8 例、不明が 19 例であった。

2. 日本語版 PBC-40 の妥当性の検証

日本語版 PBC-40 の内的整合性を Table 1 に示す。各下位尺度における Cronbach の α 係数はいずれも 0.70 を超えており、日本語版の各質問項目は各下位尺度によって想定された内容を適切に反映しているものと考えられた。次に検証の因子分析により、PBC-40 によって想定された 6 下位尺度/40 質問項目というモデルが今回対象とした PBC 患者の QOL に適合しているかについて、各種適合度指標によって検討した (Table 2)。適合度指標には Goodness of Fit Index (GFI)、Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI)、Comparative Fit Index (CFI)、Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) などが知られており、GFI、AGFI、CFI は 0.90 超、RMSEA は 0.05 未満という基準を 2 項目以上満たしていれば適合度は適切であると考えられる。その結果、PBC-40 では GFI 0.71、AGFI 0.67 となった。

Table 3 Association of PBC-40 with SF-36

PBC-40	SF-36	Correlation coefficient* ¹
Fatigue	Energy/vitality	-.695**
Social	Social Functioning	-.524**
Cognitive	Mental Component Summary	-.592**
Emotional	Mental health	-.579**
Emotional	Role emotional	-.469**
Symptoms	Physical Functioning	-.318**
Symptoms	Physical Pain	-.592**
Itch	Physical Functioning	-.230**
Dryness	Physical Functioning	-.163*
Dryness	Physical Role	-.414**

*¹When the QOL is not impaired, PBC-40 scores are low and SF-36 scores are high and therefore correlation coefficients are negative value.

**p<0.01, *p<0.05.

が, CFI 0.96, RMSEA 0.048 となり, 適合度は満足すべきレベルに達していると判断された。

さらに, 客観的健康関連 QOL 評価尺度としてすでに妥当性が確認されている SF-36 と PBC-40 との相関を検討した。その結果, PBC-40 の fatigue ドメインと SF-36 の energy/vitality ドメインの間, cognitive ドメインと mental component ドメインの間, symptoms ドメインと physical pain ドメインの間に, それぞれ -0.695, -0.592, -0.592 と高い相関がみられたほか, これ以外にも関連するドメイン間で中等度から高度の相関がみられた (Table 3)。以上より, 日本語版 PBC-40 は日本人 PBC 患者の QOL を適切に評価しており, 妥当であると判断された。

3. 疲労・皮膚掻痒・乾燥症状の解析

日本語版 PBC-40, および以前われわれが作成し妥当性を検証した疲労症状の評価尺度である日本語版 FFSS¹¹⁾により, 今回の対象患者について PBC の自覚症状である疲労・皮膚掻痒・乾燥症状についての評価及び解析を行った。

まず, FFSS を用いて評価した疲労症状について検討した。FFSS は疲労に関連した 40 項目の Likert scale による質問から構成され, 得点は 0~160 点に分布し, 疲労症状が強い場合高得点となる¹¹⁾。PBC 患者全体における FFSS の得点分布を Fig. 2 に示す。全体の中央値は 32 [四分位範囲, 15.5-63.5] 点であった。FFSS では疲労症状の有無を判定するしきい値は設定されてい

Fig. 2 Distribution of FFSS scores in patients with PBC

いが, 100 点を超える症例が 12 例存在した。従来の報告では, PBC 患者の疲労症状は年齢・性別や進行度とは無関係であるとするものが多いが^{10)15)~17)}, 今回のわれわれの検討でも, FFSS の得点と年齢・性別, 肝硬変の有無との有意な相関はなかった (Table 4)。一方, 今回同時に調査を行った抑うつ・不安症状の客観的評価尺度である HADS の得点との相関を Fig. 3 に示す。HADS は抑うつ・不安に関連した 7 項目ずつの質問, 計 14 項目の質問項目から構成され, 得点は 0~42 点に分布し, 点数が高いほうが抑うつ・不安症状が強いと判定される¹³⁾が, HADS と FFSS との間には強い相関が存在した ($r_s=0.692$, $p<0.001$) (Fig. 3)。

次に PBC-40 を用いて皮膚掻痒について検討した。PBC-40 には皮膚掻痒 (itch) に関連した質問が 3 項目存在する (「皮膚がかゆくて眠れなかった」, 「かゆくて皮膚をかき壊した」, 「皮膚のかゆみに悩まされた」)。この 3 項目のそれぞれに対し 0~4 点で回答するため, 皮膚掻痒関連 3 項目の総得点は 0~12 点に分布する。対象とした 180 例中, この 3 項目すべてに 0 点と回答し, 「全くかゆみなし」と判定されたのは 62 例 (34%) であったが, その一方で, 中等度 (5~8 点) ないし重度 (9~12 点) と判定された症例はそれぞれ 44 例 (24%)・13 例 (7%) であり, 全体の 31% の症例が中等度以上の皮膚掻痒を自覚していた (Fig. 4)。皮膚掻痒は年齢・性別との関連はないものの, 肝硬変と診断されている症例では有意に強く ($p=0.004$, Table 4), また HADS との間には中等度の相関が存在した ($r_s=0.414$, $p<0.001$; Fig. 5)。

さらに, 口腔・眼の乾燥症状 (sicca) についても検討した。PBC-40 において乾燥症状に関連した質問項目

Table 4 Association with each symptom in PBC with age, sex or presence of cirrhosis.

	fatigue (FFSS scores)	pruritus (PBC-40: pruritus- related scores)	dryness (PBC-40: dryness- related scores)
sex* ¹	0.352	0.495	0.873
age* ²	0.117	0.875	0.007
presence of cirrhosis* ¹	0.226	0.004	0.317

*¹association of symptoms with sex or presence of cirrhosis: Mann-Whitney's U test.*²association of symptoms with age: Spearman's correlation coefficient. **Fig. 3** Association of fatigue (FFSS scores) with anxiety/depression (HADS score)

は2項目存在し(「眼が乾燥した」, 「口の中がとても乾燥した」), 得点は0~8点に分布する。検討対象とした180例のPBC症例中, この2項目いずれに対しても0点と回答し, 全く乾燥症状がないと判定された症例は33例(18%)であった。一方, 中等度(3~4点), 重度(5点以上)の症例はそれぞれ56例(31%), 44例(24%)であり, 半数以上の症例が中等度以上の乾燥症状を自覚していることが明らかとなった(Fig. 6)。乾燥症状は皮膚掻痒とは異なり, 年齢との相関がみられ, 高齢になるほど乾燥症状が強かったが($p=0.007$, Table 4), 性別・肝硬変の有無との関連はなかった。また, 乾燥症状とHADSとの間にも強い相関が存在した($r_s=0.634$, $p<0.001$; Fig. 7)。

最後に, これら疲労・皮膚掻痒・乾燥症状が個々の患者においてどのように自覚されているのかにつき検討した。疲労症状はFFSS総得点が第3四分位である63.5点以上, 皮膚掻痒・乾燥症状は中等度以上であった場合, それぞれの症状を有すると判定した。その結果,

Fig. 4 Distribution of total scores in pruritus-related three items in PBC-40.

疲労, 皮膚掻痒, 乾燥症状を有する症例は各47例(26%), 57例(31%), 100例(54%)となり, 3症状すべてを有する症例が13例(7%), 2症状が56例(31%), 1症状が53例(29%)となり, 症状の全くない症例は58例(32%)であった(Table 5)。

4. PBC患者と健常人とのQOL尺度および疲労症状の比較

最後に, 全般的な健康関連QOL評価尺度であるSF-36, および疲労症状の評価尺度であるFFSSを用いて, PBC患者と既往・現病歴において慢性疾患による通院のない健常人群(Healthy Controls; HC群, $n=126$, 男性/女性: 16/113, 平均年齢 52.3 ± 15.5 歳)の間で健康関連QOLと疲労症状を比較した。HC群の男女比はPBC群とほぼ同等であるが, PBC群全体に比べて有意に若年であった($p<0.001$)。

SF-36の各ドメインにおける国民標準値に基づいたスコアリング(NBS; Norm-based Scoring)の比較をFig. 8に示す。SF-36は, 健康関連QOLを身体機能, 日常役割機能(身体), 体の痛み, 全体的健康感, 活力, 社

Fig. 5 Association of total scores in pruritus-related three items in PBC-40 with anxiety/depression (HADS score)

Fig. 7 Association of total scores in dryness-related two items in PBC-40 with anxiety/depression (HADS score)

Fig. 6 Distribution of total scores in dryness-related two items in PBC-40

Table 5 Distribution of symptoms in patients with PBC

fatigue	pruritus	dryness	n (%)
+	+	+	13 (7%)
-	+	+	28 (16%)
+	+	-	5 (3%)
+	-	+	23 (13%)
-	+	-	11 (6%)
-	-	+	36 (20%)
+	-	-	6 (3%)
-	-	-	58 (32%)
47 (26%)	57 (31%)	100 (54%)	

+, presence of the symptom.

-, absence of the symptom.

会生活機能, 日常役割機能 (精神), 心の健康, 以上 8 ドメインに分けて評価を行う尺度であり, 国民標準値に基づいて平均値 50 点, 標準偏差 10 点となるような NBS 得点として産出される。この NBS を, HC 群と年齢・性別をマッチさせた 65 歳以下の PBC 群 (n=112, 男性/女性: 14/98, 平均年齢 54.8 ± 7.3 歳) との 2 群間, および性別をマッチさせた 65 歳以下の PBC 群と 65 歳超の PBC 群 (n=68, 男性/女性: 9/59, 平均年齢 71.3 ± 4.2 歳) との 2 群間でそれぞれ比較すると, 65 歳以下の PBC 群では「日常役割機能 (身体)」「全体的健康感」「活力」「心の健康」の 4 ドメインにおいて HC 群に比べ有意に低い得点となっていた (Fig. 8)。65 歳以下・超 PBC の 2 群間では, 「身体機能」「日常役割

機能 (身体)」「体の痛み」「日常役割機能 (精神)」の 4 ドメインにおいて 65 歳超 PBC 群で有意に点数が低かった (Fig. 8)。疲労症状についても同様に比較を行ったところ, 65 歳超 PBC 群は 65 歳以下 PBC 群と比較して FFSS 総得点が有意に高かったが, HC 群と 65 歳以下 PBC 群では有意差がなかった (Fig. 9)。

考 察

疲労症状は 1980 年にはじめて PBC における主要症状として報告されて以来¹⁸⁾, 欧米では PBC においてもっとも高頻度に出現し, 患者の QOL を大きく低下させ得る症状であると言及されている⁴⁾。イギリスのグループ

Fig. 8 Comparison of NBS score in each domain of SF-36 among healthy controls (HC) and PBC patients (less than or equal to 65 years old, and more)

Fig. 9 Comparison of FFSS scores among healthy controls (HC), PBC patients less than or equal to 65 years old, and PBC patients more than 65 years old

から、疲労は PBC の進行度とは無関係に予後を決定する因子であると報告されている¹⁹⁾。また、皮膚掻痒はしばしば PBC の初発症状となり、またシェーグレン症候群合併例も含め眼・口腔の乾燥症状は PBC 患者が訴えることの多い自覚症状である。しかし、これらの PBC 患者における自覚症状は客観的かつ再現性を担保した形で評価することが困難であり、本邦での実態は今まで十分明らかにされていなかった。

本研究では、欧米で PBC の自覚症状および QOL

を評価する際に使用される客観的 QOL 評価尺度である PBC-40 の日本語版を作成し、日本人 PBC 患者を対象として、まず日本語版の妥当性を検証した。その結果、計量心理学によって妥当性評価のために必要とされる項目、すなわち、Cronbach の α 係数によって代表される内的整合性、検証的因子分析による適合度解析、SF-36 との相関によって評価される基準関連妥当性などの項目を満たしており、我々が作成した日本語版 PBC-40 は適切に日本人 PBC 患者の QOL を評価できているものと考えられた。

PBC-40 によって評価された各自覚症状についてみると、まず疲労症状については、FSS 総得点の全体における分布の第 3 四分位である 63.5 点をしきい値とした場合、26% の PBC 患者が疲労を自覚しているという結果となった。しかし、年齢・性別を揃えた健常者群と比較した場合、FFSS 総得点はほぼ同等であったことから、少なくとも本調査の結果からは、疲労症状は PBC に特異的な症状とは言えないと考えられる。ヨーロッパにおいて行われた同種の調査結果との比較では、本研究における日本人 PBC 患者の FFSS 中央値は 32 であったが、イタリア人 PBC 患者 125 例を対象としてイタリア語版 FFSS を用いて行われた同様の調査では FFSS 総得点の中央値は 31.4 であり、日本とはほぼ同等であった²⁰⁾。一方、以前より疲労症状について精力的に報告を続けているイギリス・Jones らのグループによれば、イ

ギリス人 PBC 患者 116 例における検討では FFSS の中央値は 40.5 と報告されており、われわれの検討より高い¹⁹⁾。PBC 患者の背景には差がなく、この差異がどのような原因によるのかは不明であるが、疲労症状の自覚には疾患の特性や人種差だけではなく、各国における社会文化的背景が存在する可能性が考えられる。一方、本研究の結果から疲労症状は PBC の進行度とは関連がないこと、その反面抑うつ・不安症状と強い相関がみられることが明らかとなった。近年、イギリス・イタリアから、疲労症状の出現には合併症ないし抑うつの影響が大きいとする報告がなされており¹⁵⁾²¹⁾、われわれの結果もこれに一致する。

本邦の PBC 患者における皮膚掻痒・乾燥症状の出現頻度については過去まとまった研究がなく、本研究がはじめての報告である。皮膚掻痒・乾燥症状も疲労症状同様、症状の有無を明確に区切るしきい値を設定することはできないが、PBC-40 の得点がそれぞれ 12 点中 5 点以上、8 点中 3 点以上を症状が存在する判定基準とした場合、皮膚掻痒が全体の 31%、乾燥が 54% で自覚されているという結果となった。PBC において皮膚掻痒が出現する機序については不明な点が多く、胆汁うっ滞がどのように関与するかについてもいまだ確定していないが²²⁾²³⁾、今回の結果では皮膚掻痒が肝硬変の有無と、乾燥症状が年齢と有意な相関があったことから、肝予備能の低下による何らかの生理学的変化が皮膚掻痒の出現と、また加齢による唾液腺・涙腺の変化が乾燥症状と、それぞれ関連している可能性が推測される。ことに、皮膚掻痒の自覚は全体の 31% にとどまっていた一方で、乾燥は全体の半数以上に当たる 54% に自覚されていた。このことは、PBC 患者が最初に自覚する症状は皮膚掻痒ではなく、乾燥症状であるという可能性を示唆する。もちろんこれは PBC それ自体の症状ではなく、合併していた可能性のあるシェーグレン症候群に基づく症状であるとも考えられる。あるいは、乾燥症状が年齢と相関していたことから、高齢者においてしばしばみられる老人性皮膚掻痒症や老人性乾皮症が影響している可能性もある。今回はシェーグレン症候群その他の乾燥症状を来す疾患の合併の有無について十分な調査を行うことはできず、この点は今後の課題であるが、シェーグレン症候群などの合併の有無はともかくとして PBC 患者の半数以上が乾燥症状を訴えていることは重要であり、臨床現場においては何らかの対処が必要と思われる。

ただし、本研究の限界として、以下が挙げられる。

まず対象患者の中に自己免疫性肝炎と SLE の合併例が各 1 例含まれており、これら合併疾患によって PRO が影響されている可能性がある。しかし合併例は極めて少数であり、本研究の結果に大きく影響するとは考え難い。また、対象患者の PBC の血清 ALP など血液検査結果、腹水や黄疸など合併症の既往、内服薬の服薬状況などの情報は今回得られていない。これは今後さらに症例数を増やし、臨床情報を収集して詳細に検討する必要がある。さらに、皮膚掻痒や乾燥症状の程度は季節によって変動する可能性がある。今回の調査は一年間、季節を問わず行われたため、季節変動の影響を検討することもできなかった。これも今後の課題であると考えられる。

今回の調査では、比較的軽度であり、ともすると無症候性 PBC と判断されることの多い外来通院中の PBC 症例を対象とし、非代償性肝硬変患者は除外したが、この中でも全体の 68% が疲労症状・皮膚掻痒・乾燥のうち一つ以上の症状を自覚しており、症状のない、あるいは軽度の無症候性 PBC と判断される症例が全体の 32% にとどまったことは注目すべきである。従来、PBC 患者の自覚症状は医師による評価・報告に基づいて評価され、症状のない無症候性 PBC は全体の 70~80% を占めると報告されてきた²⁴⁾が、今回のように調査票を用いた患者の報告に基づく評価を行うと、症状の有無はこのように大きく変わる。医師と患者との間に自覚症状の評価において不一致がみられるという報告は、担癌患者の症状²⁵⁾、抗癌剤の副作用²⁶⁾²⁷⁾、緩和ケア領域²⁸⁾などでしばしば繰り返されているが、本研究もそれを裏付ける結果となった。近年、QOL が重要なアウトカムであるという概念をより明確にするため、QOL に代わって「患者報告アウトカム (patient-reported outcome ; PRO)」という語句がしばしば用いられるが、PBC においても、医師によるのではなく、患者による自覚症状の評価 (PRO) はさらに重視されるべきであると思われる。

謝辞：本研究を行うにあたり、特定非営利活動法人 東京肝臓友の会事務局長・米澤敦子様、PBC・AIH・PSC 部会・古川祥子様、東京肝臓友の会会員の方々、および以下の方々に多大なご協力をいただきました。この場をお借りして深謝申し上げます。

城戸治 (東北大学消化器内科)、物江恭子・高橋敦史・横川順子 (福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科)、根津佐江子・奥山秀平 (杏林大学第 3 内科)、宮川浩・速水

Appendix PBC-40 日本語版 (ver1.1)

以下の 40 項目の質問が自分にどの程度当てはまるかについて、5 段階で回答してください (回答の選択肢省略)。

過去 4 週間の間に、飲食に関して以下のような経験がどの程度ありましたか？

- 1 自分の好きなものが食べられた
- 2 おなかが張った感じがして、少ししか食べたり飲んだりできなかった
- 3 アルコールを飲んだ時に気分がすぐれなかった

過去 4 週間の間に、以下のような経験がどの程度ありましたか？

- 4 肝臓のあたりにいやな感じがあった
- 5 眼が乾燥した
- 6 口の中がとても乾燥した
- 7 腕や脚の骨が痛かった

過去 4 週間の間に、あなたは以下のような経験がどの程度ありましたか？なお、かゆみをまったく感じなかった場合には、すべての質問で「かゆみなし」を選んでください。

- 8 皮膚がかゆくて眠れなかった
- 9 かゆくて皮膚をかき壊した
- 10 皮膚のかゆみに悩まされた

過去 4 週間の間に、あなたは以下のような経験がどの程度ありましたか？

- 11 朝起きるのが大変だった
- 12 日中眠くて仕方がなかった
- 13 疲労のため日常生活に支障があった
- 14 疲れきったと感じた
- 15 とても疲れており、無理しないとやらなければならないことができなかった
- 16 とても疲れており、いつもより早く就寝した
- 17 突然疲労感に襲われた
- 18 PBC のために活力が失われると感じた

過去 4 週間の間に、以下のような経験がどの程度ありましたか？

- 19 何をするにも前より時間がかかる日があった
- 20 忙しい日の後元気を取り戻すのに一日以上かかった
- 21 いつも通り日々の生活を送るのに苦労した

過去 4 週間の間に、以下のような経験がどの程度ありましたか？

- 22 ものごとを思い出すのが大変だった
- 23 ものごとをちゃんと記憶しているのが難しかった
- 24 PBC のために集中力が長続きしなくなった
- 25 会話についていくのに苦労した
- 26 ものごとに集中できなかった
- 27 自分が何をしたいのか思い出せなかった

これからは、PBC という病気があなたの生活にどのような影響を及ぼしているかについて、過去 4 週間に限定せずおうかがいします。以下のことはあなたにどの程度当てはまりますか？

- 28 PBC のためにストレスを強く感じるようになった
- 29 PBC といわれてから性生活が変化した
- 30 PBC といわれてがっかりしている
- 31 PBC のために家族を大切にしなくなった
- 32 PBC のために前にはできなかったことができなくなり罪悪感を感じている
- 33 PBC のため将来が心配である

以下は PBC という病気があなたの社会生活にどの程度影響を及ぼしているかについてお伺いします。ご自分の実感では、以下のことはあなたにどの程度当てはまりますか？

- 34 外出ができず思うように楽しめないのが残念
- 35 PBC という病気にかかっていることを自覚するようにしている
- 36 PBC のため休みの日を楽しむことができない
- 37 PBC のため社会生活ができない

以下は PBC という病気があなたの人生に全体としてどの程度影響を及ぼしているかについてお伺いします。以下のことはあなたにどの程度当てはまりますか？

- 38 PBC にかかっているとと言われて私の人生のすべてが変わった
- 39 PBC という病気のために私の人生が台無しになっている
- 40 PBC という病気にかかってはいるが、私は普通に生活している

絵里子・細谷直美・高井敦子(帝京大学溝口病院第4内科), 昨野カヨノ・柿沼美穂・岩井香葉子(帝京大学医学部内科学講座)(以上順不同・敬称略).

また, 本研究の経費の一部は, 厚生労働省科学研究費補助金・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」の助成金による.

文 献

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012年). 肝臓 2012; 53: 633—686
- 2) Heathcote E. Primary biliary cirrhosis. In: Schiff's Diseases of the Liver, Edited by E Schiff, M Sorrell, W Maddrey, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, p673—684
- 3) Kaplan M, Gershwin M. Primary biliary cirrhosis. New Engl J Med 2005; 353: 1261—1273
- 4) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50: 291—308
- 5) 鈴嶋よしみ, 福原俊一. SF-36 (MOS Short Form 36-item Health Survey) 日本語版. 「新 QOL 調査書と評価の手引き」石原陽子編, 漆崎一朗監修. メディカルレビュー社, 東京, 2001, p24—32
- 6) Jacoby A, Rannard A, Buck D, et al. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. Gut 2005; 54: 1622—1629
- 7) Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 471—476
- 8) 柴慎太郎, 柿崎 暁, 佐藤 賢, 他. 原発性胆汁性肝硬変における Health related quality of life 日本語版 PBC-40 問診票を用いた検討. 肝臓 2007; 48: 256—263
- 9) 鈴嶋よしみ, 熊野宏昭. QOL 測定理論—計量心理学. 「臨床のための QOL 評価ハンドブック」池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 他編, 医学書院, 東京, 2001, p12—18
- 10) Prince MI, James OF, Holland NP, et al. Validation of a fatigue impact score in primary biliary cirrhosis: towards a standard for clinical and trial use. J Hepatol 2000; 32: 368—373
- 11) 田中 篤, 高橋宏樹, 根津佐江子, 他. 日本人 PBC 患者における Fisk Fatigue Severity Score (FFSS) 日本語版の妥当性の検証. 肝臓 2009; 50: 51—59
- 12) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67: 361—370
- 13) 東あかね, 八城博子, 清田啓介, 他. 消化器内科外来における hospital anxiety and depression scale (HAD 尺度) 日本語版の信頼性と妥当性の検討. 日本消化器病学会雑誌 1996; 93: 884—892
- 14) 大橋靖雄, 森田智視. QOL 測定理論—QOL の統計学的評価. 「臨床のための QOL 評価ハンドブック」池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 他編, 医学書院, 東京, 2001, p19—25
- 15) Bjornsson E, Simren M, Olsson R, et al. Fatigue is not a specific symptom in patients with primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 351—357
- 16) Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. Gastroenterology 2002; 122: 1235—1241
- 17) Huet PM, Deslauriers J, Tran A, et al. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2000; 95: 760—767
- 18) Christensen E, Crowe J, Doniach D, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. Gastroenterology 1980; 78: 236—246
- 19) Jones DE, Bhala N, Burt J, et al. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. Gut 2006; 55: 536—541
- 20) Montali L, Tanaka A, Riva P, et al. A short version of a HRQoL questionnaire for Italian and Japanese patients with Primary Biliary Cirrhosis. Dig Liver Dis 2010; 42: 718—723
- 21) Biagini MR, Tozzi A, Milani S, et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis: a possible role of comorbidities. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 122—126
- 22) Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Autaxin but not bile salts correalt with itch intensity in cholestasis. J Hepatol 2010; 52: S1
- 23) Ng VL, Ryckman FC, Porta G, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30:

- 152—156
- 24) 厚生労働省難治性疾患克服事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. 「原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン」2012
- 25) Sonn GA, Sadetsky N, Presti JC, et al. Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors. *J Urol* 2013; 189 (1 Suppl): S59—65
- 26) Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer* 2009; 17: 1483—1491
- 27) Petersen MA, Larsen H, Pedersen L, et al. Assessing health-related quality of life in palliative care: comparing patient and physician assessments. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1159—1166
- 28) Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med* 2010; 362: 865—869
- 本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

The assessment of subjective symptoms and patient-reported outcomes in patients with primary biliary cholangitis using PBC-40

Atsushi Tanaka^{1)*}, Kotaro Miura¹⁾, Minami Yagi¹⁾, Kentaro Kikuchi²⁾,
Yoshiyuki Ueno³⁾, Hiromasa Ohira⁴⁾, Mikio Zeniya⁵⁾, Hajime Takikawa¹⁾

Patients with primary biliary cholangitis (PBC) occasionally complain of subjective symptoms including pruritus, fatigue and sicca syndrome. The aims of the study employing 180 Japanese PBC patients were 1) to validate the Japanese versions of PBC-40, a disease-specific questionnaire for the quality of life, and 2) to assess subjective symptoms in Japanese patients with PBC. Statistical analyses confirmed validity of the Japanese version of PBC-40. Among all Japanese PBC patients, 26%, 31% and 54% reported fatigue, pruritus and sicca, respectively as more than “moderate” and 32% of patients assessed “absent” or “mild” in all three symptoms. The association was observed between pruritus and presence of cirrhosis, and between sicca and age. Regarding general health-related QOL assessment with SF-36, QOL was impaired in “general health perceptions”, “physical role functioning”, “vitality”, and “mental health”.

Key words: fatigue quality of life patient-reported outcome pruritus dryness

Kanzo 2016; 57: 457—467

-
- 1) Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan
 2) The Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University Mizonokuchi Hospital, Kanagawa, Japan
 3) Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yamagata University, Yamagata, Japan
 4) Department of Gastroenterology and Rheumatology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan
 5) Department of Internal Medicine, Sanno Hospital, Tokyo, Japan

*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp