

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

APRI および FIB-4 による原発性硬化性胆管炎患者の予後予測

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）患者の自然経過は多様であり、診断時に予後を予測することは重要である。われわれは日本の PSC レジストリデータから 336 例を抽出し、ベースラインの APRI・FIB-4 と予後との関連を検討した。ベースラインの APRI <1.0 (n=207)、1~2 (n=72)、>2 (n=57) それぞれの 5 年肝移植なし生存率は 84.1%、73.6%、63.8% (p<0.001) であった。同様にベースラインの FIB-4 <1.0 (n=145)、1~2 (n=85)、>2 (n=106) における 5 年肝移植なし生存率は 90.8%、78.5%、61.9% (p<0.001) であった。肝移植なし生存をエンドポイントとした C 統計量を各パラメータについて算出すると、APRI 0.645、FIB-4 0.699、診断時ビリルビン 0.719、年齢 0.631、アルブミン 0.260 となった。診断時 APRI、FIB-4 によって予後の層別化はある程度可能であり、FIB-4 がより有用と考えられる。

共同研究者

有住俊彦 帝京大学医学部内科学講座

A．研究目的

原発性硬化性胆管炎（PSC）の自然経過は多様であり、診断時に予後を予測することは重要である。われわれは過去の全国調査によって集積されたレジストリデータから、年齢、アルブミン値、ビリルビン値が独立した予後予測因子であることを報告したが、線維化マーカーについては今まで検討してこなかった。海外では肝線維化ステージ、また血清学的指標である ELF テスト、肝硬度が予後予測因子となることが報告されている。今回われわれは、過去のレジストリデータを用い、診断時の APRI および FIB-4 による予後予測が可能かどうかについて検討した。

B．研究方法

2012 年、および 2015 年に行った 2 回の全国調査によってレジストリに登録された PSC 症例 435 例のうち、診断時 APRI および FIB-4 が算出可能であった 336 例を対象とした。各症例について APRI と FIB-4 を算出し、診断時肝生検が行われている症例については肝線維化ステージ（Ludwig 分類）と比較した。また、各症例の肝移植なし生存と APRI および FIB-4 との関連を統計学的に解析した。さらに、経過中 2 回血液検査結果が得られている症例については APRI および FIB-4 の経年変化を算出し、この変化と肝移植なし生存との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、帝京大学倫理委員会の審査・承認を得ている。

C . 研究結果

診断時肝生検が行われていた症例は 336 例中 71 例であり、Ludwig 分類と APRI、FIB-4 との有意な関連は認められなかった。一方ベースラインの APRI と肝移植なし生存との関連をみると、APRI <1.0 (n=207) 1~2 (n=72) >2 (n=57) それぞれの 5 年肝移植なし生存率は 84.1%、73.6%、63.8% (p<0.001) であり、APRI によって予後は有意に異なっていた (図 1)。同様にベースラインの FIB-4 <1.0 (n=145) 1~2 (n=85) >2 (n=106) における 5 年肝移植なし生存率は 90.8%、78.5%、61.9% (p<0.001) であった (図 2)。経過中 1 年以上離れた 2 点において APRI および FIB-4 が算出可能であった症例は 286 例であったが、この 2 点で APRI、FIB-4 が増加した症例は全体のそれぞれ 29%、38% であり (図 3) 最終予後が死亡ないし肝移植となった症例では肝移植なし生存症例に比べ APRI、FIB-4 の変化量が有意に大きかった (APRI; 0.12 vs -0.02, p=0.007, FIB-4; 0.19 vs. 0.02, p=0.001)。最後に肝移植なし生存をエンドポイントとした C 統計量を各パラメータについて算出すると、APRI 0.645、FIB-4 0.699、診断時ビリルビン 0.719、年齢 0.631、アルブミン 0.260 となった。

D . 考察

一般に慢性肝疾患では肝線維化の程度が予後予測因子になることが知られている。しかし PSC では診断上肝生検が必須ではなく、むしろ合併症を惹起するおそれがあることから肝組織検査による肝線維化の評価は容易ではなく、非侵襲的肝線維化の評価が予後予測上重要である可能性がある。ノ

ルウェーからの報告では、血清学的非侵襲的肝線維化マーカーである ELF テストが有用であると報告されている。ここでは APRI は有意ではなかったと記されている一方、FIB-4 については検討されていない。

今回われわれは日本のレジストリデータを用いて APRI・FIB-4 の有用性について検討したところ、長期予後はベースラインの APRI・FIB-4 によって有意に層別化されることが明らかとなった。C 統計量はさほど高くはないことからこれら単独での予後予測は困難であるものの、今後多変量解析を行ってこれらの有用性を検討していきたい。

E . 結論

診断時 APRI、FIB-4 によって予後の層別化はある程度可能であり、FIB-4 がより有用と考えられるが、単独で予後予測を行うにはやや不十分である。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

図1 診断時 APRI による予後

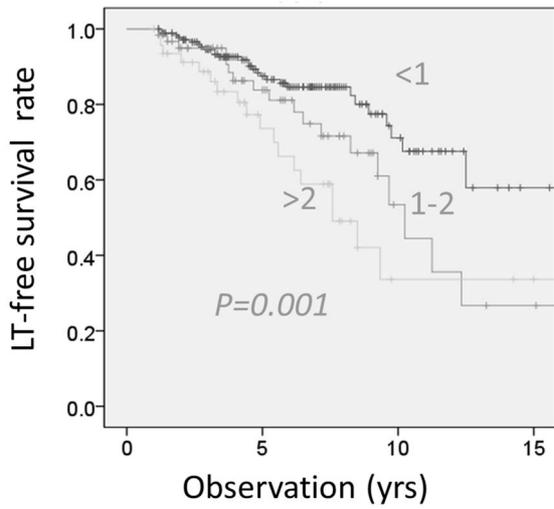


図2 診断時 FIB-4 による予後

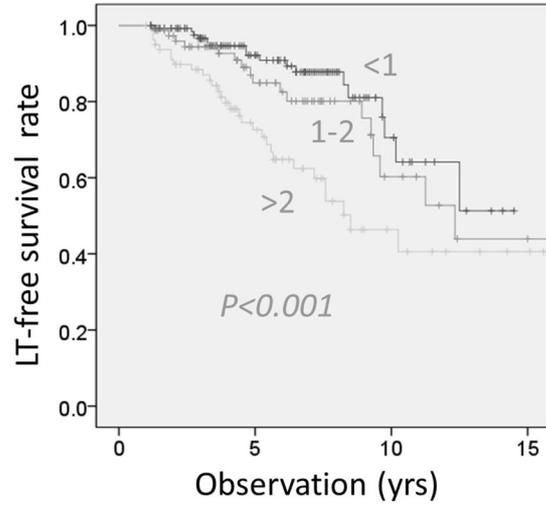


図3 APRI/FIB-3 の年次変化量

