

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
分科会総括研究報告書

原発性胆汁性胆管炎に関する研究

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎分科会では、既に原発性胆汁性胆管炎（PBC）の診療指針・重症度判定基準・診療ガイドラインの作成を行い、2017年にはガイドラインの改訂を行った。今年度はこれらの成果の下、最新のエビデンスの構築およびそれに基づくガイドラインの更なる改訂を目的として研究を行った。具体的な研究テーマは以下のとおりである。

- 1) PBC 全国調査第 40 報 肝発癌の背景因子に関する検討（廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一）
 - 2) 原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の発生リスク因子の検討（高村昌昭、薛徹、高綱将史、寺井崇二）
 - 3) 原発性胆汁性胆管炎における症候化予測因子の検討（吉治仁志、浪崎正、藤永幸久）
 - 4) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討：ゾレドロン酸との無作為化比較試験（DELTA Study）（荒瀬吉孝）
 - 5) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究（江川裕人、小木曾智美）
- また、以下の研究は本研究班の枠内で行われたものではないが、本研究班の目的である診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン作成にも関わる内容であり、合わせてここに記載する。
- 6) 政策研究班の中における PBC-GWAS 研究

の役割と進捗状況（中村稔）

B. 研究方法

以上の研究のうち、1～3はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究、4は介入を伴う前向き研究、5は介入を伴わない前向き研究である。いずれも帝京大学、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、多施設共同研究（1、2、5）においては各施設へ調査票を送付し回収解析したのち結果を解析した。また単施設の研究（3）では自施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。4は多施設共同前向き研究である。

（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) PBC 全国調査第 40 報 肝発癌の背景因子に関する検討（廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一）
- 本研究の目的は、原発性胆汁性胆管炎（PBC）全国調査の長期追跡症例の検討により、本邦における PBC の実態と予後の変遷を明らかにすることにある。第 16 回 PBC 全国調査までに集積された登録症例のうち経過中肝細胞癌発生の有無につき確認された 3965 例を対象として肝発癌の背景因子につき検討した。肝細胞癌発生の予後は不良であり発癌

に寄与する因子は男性・高齢・組織学的進展であった。累積発癌率は男性に高く、女性例では PBC 診断時の組織学的病期・臨床病期が発癌に寄与する因子と考えられたが、男性例では他の因子が発癌に寄与していることが示唆された。

2) 原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の発生リスク因子の検討(高村昌昭、薛徹、高綱将史、寺井崇二)

PBC では肝硬変に至る前から食道・胃静脈瘤 (EV/GV) が発生することはよく知られているが、発生リスク因子は未だ明らかにされていない。本研究では多施設共同研究により PBC における EV/GV の特徴を明らかにし、発生リスク因子を抽出することを目的とした。1985 年から 2018 年の間に新潟大学医学部附属病院および関連施設で診断した PBC390 例について、EV/GV の発生頻度、各種検査項目、肝組織所見、発生リスク因子を検討した。390 例中 59 例(15.1%)に EV/GV を認めた。初診時に EV/GV を認めたものが 27 例、経過中に確認されたものが 32 例であった。EV/GV 発生は、非 PBC 症例に比し、early stage (Scheuer 分類 I/II 期)で発症する割合が多かった。EV/GV 発生リスク因子として、搔痒・血清アルブミン低値、血小板低値が独立した発生リスク因子として抽出された。また EV/GV は、advanced stage (Scheuer 分類 III/IV 期)や Paris criteria を満たす症例で発生頻度が有意に高かった ($p < 0.001$)。以上より、PBC の EV/GV は、早期から定期的な上部消化管内視鏡検査を行うことに加え、搔痒、血清アルブミン低値、血小板低値、Paris criteria による UDCA 治療反応性等の多角的因子により発生の予測が可能となるものと考えられた。

3) 原発性胆汁性胆管炎における症候化予測因子の検討(吉治仁志、浪崎正、藤永幸久)

PBC における症候化(合併症発症)の予測因

子について検討した。1991 年 1 月から 2017 年 12 月に奈良医大消化器・代謝内科を受診した PBC 患者 307 例のうち、組織学的評価および各種肝線維化マーカー: Pro-C3、TIMP1、P-III-P、ヒアルロン酸(HA)、M2BPGi、4 型コラーゲン 7S(4C7S)、ELF スコア、Fib4 index、APRI および血小板(Plt)の測定が可能であった 102 例を対象とし、線維化マーカーや Nara 基準を指標とした UDCA 反応性と搔痒感、食道静脈瘤、黄疸などの合併症発症との関係について検討を行った。PBC 患者 102 例の診断時の平均年齢は 61.0 ± 10.8 歳、男性 13 例、女性 89 例。組織学的病期は、SC(stage 1/2/3/4:33/51/17/1 例)、NC(stage 1/2/3/4:6/38/53/5 例)、F スコア(score 0/1/2/3:19/60/22/1 例)、B スコア(score 0/1/2/3:9/36/39/18 例)であった。我々がこれまでに PBC の予後因子と報告している SC stage 3 および F score 2 以上を診断する各種線維化マーカーについての ROC 解析では、ELF スコアの AUROC が各々 0.81(Cut off 値 10.1 以上、感度 92.9%、特異度 66.7%)および 0.84(Cut off 値 10.0 以上、感度 90.0%、特異度 69.7%)で最も高かった。ELF スコア高値群(10.0 以上)は低値群(10.0 未満)に比べ、また UDCA 反応不良群は反応良好群に比べ、合併症発症率は有意に高かった。以上より、ELF スコアや Nara 基準を指標とした UDCA 反応性は症候性 PBC 発症の予測因子となる可能性がある。

4) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討:ゾレドロン酸との無作為化比較試験 (DELTA Study)(荒瀬吉孝)

PBC には高率に骨粗鬆症を合併するが、その治療手段は一定せず、十分なエビデンスが得られていない。本研究では原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有

効性と安全性を、ゾレドロン酸との無作為化比較試験によって検証することを目的とする。2018年4月から2019年1月までに19例が登録された。薬剤内訳はデノスマブ9例、ゾレドロン酸10例である。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

5) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究(江川裕人、小木曾智美)

PBCに対する生体肝移植において、DSA制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在25症例が登録された。自施設の3例で術前抗体強陽性であったが、リツキサン脱感作で抗体関連拒絶を回避しえた。これらの症例で抗ドナー抗体は消失した。そのうちの一例において、IgGのサブクラスを追跡したところ、クラスIは変化がなかったがクラスIIはIgG1優勢からIgG2優勢に変化していた。

この脱感作・肝移植後のサブクラススイッチは脱感作の機序の一つとして興味深い知見であり、今後も前向き症例登録・経過観察を継続する。

6) 政策研究班の中におけるPBC-GWAS研究の役割と進捗状況(中村稔)

PBCの病態解明、新しい病型分類・治療標的の同定を目指して日本人PBCの長期観察研究を行っている。今年度は、日本人PBC-GWAS(PBC 1920症例、コントロール 1770例)データと肝生検組織のトランスクリプトーム(PBC 36症例、正常肝5例)データを統合して、PBC肝病変部で実際に働いているPBC疾患発症経路の解析を行った。IPA解析ソフトにより推測された疾患発症経路は、いずれのデータセットにおいても自然免疫、獲得免疫に関わるものであったが、それらに共通した最も有意な上流因子はIFNGとCD40Lであ

った。また、トランスクリプトームのHierarchical clusteringにより、PBCは疾患活動性の高い群と低い群に分類され、疾患活動性の高い群の上流解析で最も有意な因子はIFNGとCD40Lであった。以上から、IFNGとCD40LはPBCの発症と活動性に関わる鍵分子であることが示唆され、その下流解析から、B細胞に発現しているTNFRSF13Cが治療標的候補として同定された。

このように本研究班とは独立したPBC-GWAS研究によって大きな成果が得られており、これらPBC-GWAS研究の結果を本研究班の成果と統合することによって、PBCの難病指定基準の改訂、医療費の節減、国民健康の増進が可能となることが期待される。

D. 考察と結論

以上の結果を今後PBC診療ガイドライン改訂に反映させる予定である。

E. 研究発表

各分担研究の項を参照。

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