

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 小森 敦正 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター  
臨床研究センター/肝臓内科 難治性疾患研究部長

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、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っている。2017 追補版ガイドライン改定へとつながる、a. PBC全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析とb. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンスの構築を目的として今年度の研究および活動を行い、PBCの非侵襲的長期診断法(FibroScan, 血清 M2BPGi)、症候化予測因子(血清 sCD163)、副腎皮質ステロイド使用に関連した臨床背景が明らかになった。

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、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っている。2017 追補版ガイドライン改定へとつながる、a. PBC全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析とb. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンスの構築を目的として、今年度の研究および活動を行った。具体的な研究テーマと活動内容は以下のとおりである。

- 1) 自己免疫性肝炎(AIH)とのオーバーラップ、ならびに肝炎型PBCの臨床像に対する横断的調査研究(小森敦正、釘山有希)
- 2) 原発性胆汁性胆管炎の予後評価に関する研究(梅村武司、山下裕騎)
- 3) 原発性胆汁性胆管炎診療における非侵襲的肝線維化マーカーおよび肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究(梅村武司、城下智)
- 4) 原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの合併症予測能に関する研究(吉治仁志、浪崎正)
- 5) 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)

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、1～4はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究、5は介入を伴う前向き研究である。いずれも帝京大学/関西医科大学(疾患レジストリ)、長崎医療センター、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・承認を得たのちに(疾患レジストリを用いた研究(1,2)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。単施設の研究(3,4)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。5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(および活動報告)

1) 自己免疫性肝炎(AIH)とのオーバーラップ、ならびに肝炎型PBCの臨床像に対する横断的調査研究(小森敦正、釘山有希)

2015年に実施した第16回PBC全国調査(解析症例:血液検査に欠損値のない1281例)を対象として、診断時の肝胆道系酵素異常のパターン、および副腎皮質ステロイド(PSL)使用に関わる因子を明らかにすることを目的とした。診断時ALTが2x正常上限(ULN)<、ならびに5xULN<を呈した症例は、それぞれ全体の37.5%、10.1%であった。PSL使用例は88例(6.9%)であり、診断時のASTおよびALT値は非使用群に比べ有意に高値であった(AST:70.0 IU/L vs 43.0 IU/L, ALT:61.0 IU/L vs 43.0 IU/L, 共に  $p<0.001$ )。PSL使用に寄与する因子として(多変量重回帰分析)、年齢(51歳未満,  $p<0.001$ )、顕性黄疸( $p=0.008$ )、AST( $\geq 68$  IU/mL,  $p=0.002$ )、ALT高値( $\geq 112$  IU/mL,  $p=0.036$ )、Alb(3.97 g/dl 未満  $p=0.025$ )が抽出された。疾患レジストリを用いた、肝炎型PBCの頻度およびPSL使用に関する経時変遷の解析は、AIHとのオーバーラップ症例に対する臨床指針策定に有用であることが示唆された。

2) 原発性胆汁性胆管炎の予後評価に関する研究(梅村武司、山下裕騎)

汎用生化学検査(ALB, T-Bil)を用いた肝予備能評価法である初診時ALBI scoreを用いてPBCの肝予後予測が可能か、第16回PBC全国実態調査までに集積された登録症例の肝疾患予後をエンドポイントとした後ろ向き調査研究を開始した。

3) 原発性胆汁性胆管炎診療における非侵襲的肝線維化マーカーおよび肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究(梅村武司、城下

智)

肝硬度(FibroScan)と血清肝線維化マーカー(M2BPGi)が、PBCの病理病期診断(中沼分類)の代替検査として有用かを明らかにすることを目的とした。信州大学付属病院にて診断されたUDCA等の治療未介入なPBC患者74例(女性:84%、年齢中央値:64歳、組織学的診断例:69例、臨床的肝硬変進展例:5例)を対象とし、FibroScanによる肝硬度(LSM)および血清M2BPGiと病理病期診断(中沼stage)の相関を検討した。中沼stageとLSM間に( $r=0.501$ ,  $P<0.001$ )、さらにLSMとM2BPGi間に( $r=0.606$ ,  $P<0.001$ )相関を認めた。中沼stage $\geq 3$ の診断において、 $LSM\geq 7.0$  kPaかつ $M2BPGi\geq 1.00$  COIをcut-offとした場合、感度/特異度/正確度は、0.58/0.82/0.74であり、LSMとM2BPGiの組み合わせはPBC患者の非侵襲的病期診断法として有用であった。

4) 原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの合併症予測能に関する研究(吉治仁志、浪崎正)

PBCにおいて、病態と腸肝軸との関連が注目されている。今回、PBCにおいて腸管透過性マーカーである血清可溶性CD163(sCD163)が症候化予測因子になり得るかを検討した。1991年1月から2019年6月に奈良医大消化器・代謝内科を受診したPBC患者325例のうちウルソデオキシコール酸(UDCA)投与前に血清sCD163が測定可能であった77例を対象とし、搔痒感、食道静脈瘤、黄疸などの合併症発症と血清sCD163値を含めた臨床病理学的因子との関係について検討を行った。77例の診断時平均年齢は $63.5\pm 9.8$ 歳、男性11例、女性66例であり、組織学的病期は、中沼stageで1/2/3/4:6/28/40/3例と分布しており、16例で合併症が発症した。合併症発症群では非発症群に比べ、sCD163値( $31.4\pm 26.5$  ng/mL vs  $18.5\pm 13.5$  ng/mL)は

有意に高値であった。ROC 解析で合併症発症に対する sCD163 の Cut off 値は 30.9 ng/mL (AUROC 0.64、感度 43.8%、特異度 86.9%) であり、コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、血清 sCD163 値のみが合併症発症に関連する因子として抽出された [リスク比 3.60 (1.31 - 9.91)、 $P < 0.05$ ]。血清 sCD163 による治療前腸管透過性の評価は、PBC 合併症の発症予測に有用である可能性が示唆された。

5) 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: ゴレドロン酸との無作為化比較試験 (DELTA Study) (荒瀬吉孝)

PBC 合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目的として、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、ゴレドロン酸との無作為化比較試験によって 2018 年 4 月より検証中である。2021 年 3 月で登録を終了し (50 例)、12 ヶ月後の骨密度変化率 (腰椎 L1-L4 および大腿骨近位部) で、ゴレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証する。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

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)

日本人 PBC-GWAS (N=2,721)、欧米人 (N=7,706)、中国人 (N=1,118) PBC-GWAS を対象とし、種々の公開データベース (eQTL など) を用いることで、疾患感受性遺伝子領域の網羅的同定、causal variant と effector gene の同定、遺伝因子を介した疾患発症の分子機構の解析、疾患発症経路上の分子標的の同定などを試みた。a. 新たに 20 ヶ所の PBC 疾患感受性遺伝子領域を同定し、疾患感受性遺伝子領域は 60 ヶ所となった。そのほとんどは免疫関連分子であり、APC, TH1, TFH, TH17, B, TREG, 細胞内のシグナル伝達経路上に複数の分子標的候補が同定できた。b. 日本人

PBC 1953 症例と一般集団 3690 人のゲノムデータに対して、領域内遺伝率推定法によるゲノム解析を行い、日本人の新たな疾患感受性遺伝子 (STAT4, ULK4, KCNH5) を同定した。

c. X 染色体に新規疾患感受性遺伝子領域 (rs705904,  $P=9.93 \times 10^{-8}$  GRIPAP1, TIMM17B, PQP1, PIM2, SLC35A2, OTUD5 遺伝子座が存在) を同定した。この遺伝子領域には FOXP3 遺伝子発現を制御するスーパーエンハンサー (GH0XJ048933) も存在し、X 染色体を介する重要な免疫調整機構の存在を見出した。

d. eQTL 解析や *in vitro* ゲノム編集を用いた解析により、chr. 11q23.1 領域の疾患感受性遺伝子の causal variant と effector gene が COLCA1/COLCA2 であることが明らかとなった。

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. 考察および結論

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