

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・患者支援ツールの作成を行っている。ガイドライン改定および患者支援へとつながる、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、a1. 汎肝疾患予後評価法(ALBI)のPBCに対する有用性、a2 副腎皮質ステロイド使用に関連した臨床背景とその短期効果、a3 高齢、男性患者の特徴、さらにはb. 非侵襲的線維化マーカーであるELFスコアの合併症発症予測能が明らかになった。

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・患者支援ツールの作成を行っている。PBC診療の質向上へつながる、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) 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)
- 2) 原発性胆汁性胆管炎におけるFibroscanの予後予測能の検証：多施設コホート研究(梅村武司、山下裕騎)
- 3) 原発性胆汁性胆管炎における肝胆道系酵素異常のパターンと副腎皮質ステロイド使用状況に関する検討(小森敦正、釘山有希)
- 4) 高齢、及び男性における原発性胆汁性胆管炎の特徴に関する研究(寺井崇二、薛徹)

5) 原発性胆汁性胆管炎の合併症発症における線維化マーカーの有用性(吉治仁志、浪崎正)

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

以上の研究はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究である。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, 3, 4)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(5)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。(2)は多

施設共同後ろ向き観察研究である。

(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) 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 ALBI score/grade を用いて初診時 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観察研究を行った。ALBI score/grade を計算し、病理学的病期 (Scheuer stage)、全死亡、肝関連死亡との関連性について検討したところ、ALBI score は Scheuer stage と有意な相関を示し (各 Stage 間 $P < 0.001$)、多変量解析では全死亡、肝関連死亡いずれに対しても独立した危険因子であった。

2) 原発性胆汁性胆管炎における Fibroscan の予後予測能の検証: 多施設コホート研究 (梅村武司、山下裕騎)

PBC の肝予後予測因子、さらには治療の代替エンドポイントとしての肝硬度の (FibroScan) 有用性を検証する目的で、多施設共同後ろ向き観察研究を開始した。

3) 原発性胆汁性胆管炎における肝胆道系酵素異常のパターンと副腎皮質ステロイド使用状況に関する検討 (小森敦正、釘山有希)

第 16 回全国調査新規登録症例 (2004-2015 年に診断された新規登録 PBC 症例 1416 例のうち、血液検査データ、その他調査項目に欠損のない 914 症例) において、PSL 使用例は 67 例 (7.3%) であった。また、AIH の合併、他の自己免疫性疾患の合併はそれぞれ、1.5%、4.6% であった。

多変量重回帰分析において、PSL 使用に寄

与する因子として、若年 ($P < 0.001$)、黄疸あり ($P = 0.045$)、ALT 高値 ($P = 0.039$)、Alb 低値 ($P = 0.027$)、AIH あり ($P < 0.001$)、他の自己免疫性疾患あり ($P < 0.001$) が抽出された。PSL 投与群 ($n = 67$) においては、最終診断時には診断時に比して、有意に AST ($P < 0.0001$)、ALT ($P < 0.0001$)、T-Bil ($P = 0.0011$)、ALP ($P < 0.0001$) の低下を認めた。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。

4) 高齢及び男性における原発性胆汁性胆管炎の特徴に関する研究 (寺井崇二、薛徹)

近年 PBC 例の高齢化が注目され、さらには従来非典型的とされてきた男性 PBC の増加が報告されている。本研究では、全国調査に登録された PBC 8300 例の診断時臨床情報、さらには 8251 例の予後情報を用いて、これらの特徴に関して検討した。

PBC 診断時年齢は 1970 年代には平均 49.1 歳であったが、経年的に上昇し 2010 年代には平均 60.1 歳となった。この中で男性 PBC 患者の割合は、1970 年代には 10.1% であったものが徐々に上昇し、2010 年代では 17.2% に至った。男女別診断時平均年齢に関しては、1970 年代には男性 54.6 歳、女性 48.5 歳であったが、経年的に男女差が少なくなり、2010 年代には男性が 61.9 歳、女性が 59.7 歳となった。予後調査の結果、累積発癌率が男性で高いことが明らかになった (HR 3.83, Log-Rank test)。生活環境の変化に伴い、本邦 PBC の臨床像にも変化が及んでいることが推察された。

5) 原発性胆汁性胆管炎の合併症発症における線維化マーカーの有用性 (吉治仁志、浪崎正)

早期診断および早期治療介入により PBC 患者予後の改善を認めるが、黄疸肝不全型など

症候性 PBC の予後は未だ不良である。本研究では、肝線維化マーカーが、合併症の発症予測因子となるか検討した。2010 年 1 月から 2017 年 12 月に奈良県立医科大学消化器・代謝内科を受診した PBC 患者 138 例のうち、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与前に各種肝線維化マーカー: ヒアルロン酸、P-III-P、TIMP1、ELF スコア、4 型コラーゲン 7S、Pro-C3、M2BPGi、Fib4 index、APRI を測定した 86 例を対象とした。86 例の組織学的病期は、中沼分類 (stage 1/2/3/4: 6/33/42/5 例)、線維化 (Fibrosis: F) スコア (score 0/1/2/3: 18/48/19/1 例)、胆管消失 (Bile duct loss: B) スコア (score 0/1/2/3: 9/31/30/16 例) であった。経過中に 22 例が合併症を発症したが、ELF スコアの発症予測能 (ROC 曲線: AUC) が 0.78 (Cut off: 10.55, 感度 68.2%, 特異度 82.8%) と最も高く、多変量解析では ELF スコアのみが有意な因子として抽出された [HR(95%CI) 3.97(1.050 - 15.0)、p=0.0421]。肝線維化マーカーの適切な使用により、PBC 合併症の発症予測が可能となることが示唆された。

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 (約 3,000 症例)、欧米人 (約 8,000 症例)、中国人 (約 1,200 症例) の 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。

イ. 国際メタ解析により同定された疾患感受性遺伝子領域 (60ヶ所) のほとんどは免疫関連分子 (サイトカイン、サイトカイン受容体、細胞内シグナル伝達分子、転写因子など) であり、同遺伝子群を用いた *in silico* drug efficiency screening により、

ベザフィブラートを含む複数の既存の治療薬が候補薬剤として選択されたが、PBC に最も有効とされている UDCA は候補薬剤としては選択されず、UDCA は疾患発症に関わるシグナル経路上に治療標的が存在しないことが示唆された。

ロ. eQTL 解析や *in vitro* ゲノム編集を用いた解析により、chr. 6q27 領域の疾患感受性遺伝子 rs9459874 と rs1012656 が順に CCR6、FGFR10P の causal variant 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 PBC 診療ガイドライン改訂および患者支援ツール作成に反映させる予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Gerussi A, Verda D, Bernasconi DP, et al. Machine learning in primary biliary cholangitis: A novel approach for risk stratification. *Liver Int* 2022 Mar;42(3):615-627.

2. Matsumoto K, Ohfuji S, Abe M, et al. Environmental factors, medical and family history, and comorbidities associated with primary biliary cholangitis in Japan: A multicenter case-control study. *J Gastroenterol*. 2022 Jan;57(1):19-29.

3. Fujinaga Y, Namisaki T, Takaya H, et al. Enhanced liver fibrosis score as a

surrogate of liver-related complications and mortality in primary biliary cholangitis. *Medicine* (Baltimore). 2021 Oct 1;100(39):e27403.

4. Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):572-581.

5. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*, 2021 Sep;75(3):565-571.

6. Asselta R, Paraboschi EM, Gerrusi A, et al. X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):2483-2495.

7. Arase Y, Matsumoto K, Anzai K, et al. Clinicopathological features of autoimmune hepatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *Dig Dis*. 2021;39(3):225-233.

8. Kimura NN, Takamura M, Takeda N, et al. Paris II and Rotterdam criteria are the best predictors of outcomes in patients with primary biliary cholangitis in Japan. *Hepatol Int*. 2021 Apr;15(2):437-443.

2. 学会発表

各分担研究の項を参照。

F. 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