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 診療に関するエビデンスの構築につながる臨床研究を実施しながら、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出口目標とした活動を行っている。今年度は、a.第 17 回 PBC 全国実態調査(疾患レジストリ)の実施、b. PBC-AIH overlap 診療ステートメントの作成(AIH 分科会との共同事業)、c.本邦における抗ミトコンドリア抗体(AMA)陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設共同研究の開始を行い、さらに単～多施設臨床研究による最新のエビデンス構築を目的とした個別臨床研究を行った。

共同研究者
荒瀬　吉孝（東海大学）
上田　佳秀（神戸大学）
梅村　武司（信州大学）
川田　一仁（浜松医科大学）
菊池　健太郎（帝京大学）
釘山　有希（長崎医療センター）
小木曽　智美（東京女子医科大学）
下田　慎治（関西医科大学）
横山　圭二（福岡大学）
谷合　麻紀子（東京女子医科大学）
寺井　崇二（新潟大学）
中村　稔（長崎医療センター）
仲野　俊明（関西医科大学）
古川　祥子（東京肝臓友の会）
本多　顕（東京医科大学）
廣原　淳子（関西医科大学）
安田　論（大垣市民病院）
吉治　仁志（奈良県立医科大学）
田中　篤（帝京大学；研究班長）

A．研究目的

原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、PBC 診療に関するエビデンスの構築につながる臨床研究を実施しながら、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出口目標とした、活動を行っている。PBC 診療の質向上へつながる、a. PBC 全国実態調査、b. PBC-AIH overlap 診療指針の作成、c.単～多施設臨床研究による最新のエビデンス構築を目的として、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) 第 17 回 PBC 全国実態調査(JPBCSG)（仲野俊成、廣原淳子、小森敦正）
2) PBC-AIH overlap 診療指針の作成（釘山有希、小森敦正）
3) AMA 陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設横断的観察研究（小森敦正、梅村武司、川田一仁、吉治仁志、田中篤）
4) 肝硬度を用いた PBC 予後予測能の検証（梅村武司、山下裕騎）

5) PBC 合併症に対する、UDCA 治療反応と組織学的進展度の関連（吉治仁志、浪崎正）
6) 全国調査における PBC の臨床背景とステロイド治療の現状(釘山有希)
7) 機械学習による原発性胆汁性胆管炎患の予後および予後規定因子予測モデルの作成(寺井崇二、木村成宏)
8) 市民公開講座の開催と web 配信
(小森敦正)

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。
9) 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横断、観察研究である。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、研究を開始した。

（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) 第 17 回 PBC 全国実態調査(JPBCSG)
(仲野俊成、廣原淳子、小森敦正)

2023.2 に電子的検査情報収集(EDC)入力サイトが開設された今回の JPBCSG への研究者登録施設は 69 施設であった。同 4 月より本格的に入力始動となり、同 12 月時点での登録状況は、新規 1,213 例、既登録 1,925 例であった。今回から導入された内科治療情報登録フォーム(GLOBE score による治療反応)への登録は 1,053 例となった。

新規登録症例の性別は男性 237 例、女性 976 例で、男女比 1:4.1、年齢は 21 歳から 94 歳に分布しており平均 61.6 歳であった。診断時 213 例に症状がみられ、皮膚掻痒感 134 例、黄疸 53 例、腹水 39 例、浮腫 32 例、肝性脳症 6 例、消化管出血 18 例、食道静脈瘤 60 例、肝細胞癌 13 例であった。病理診断は 614 例(50.6 %)に実施され、Scheuer 分類Ⅰ 298 例/Ⅱ 185 例/Ⅲ 108 例/Ⅳ 23 例であった。脂肪沈着は 98 例(16.0 %)、インターフェイス肝炎は 305 例(49.7 %)にみられた。自己抗体の陽性率は、抗ミトコンドリア M2 抗体 89.4% (960/1074)、抗核抗体 67.0% (744/1110)であった。診断時合併症は、シェーグレン症候群が 88 例と最も多く、慢性関節リウマチ 32 例、慢性甲状腺炎 74 例、レイノー現象 57 例、強皮症 56 例、潰瘍性大腸炎 2 例、悪性腫瘍 62 例であった。

2) PBC-AIH overlap 診療指針の作成（釘山有希、小森敦正）

PBC-AIH オーバーラップは、自己免疫性肝疾患の中でもその実態が不明で、かつ治療方針が十分に定まっていない疾患病態である。世界的に見ても、診断と治療に定義と基準、指針がないのが現状であり、日本の臨床現場でも、診療に不確実な状況が続いていることも予想された。このため PBC-AIH オーバーラップの概念、診断と治療について難治班としての立場を表明し、日本の臨床現場での指針とすべく、PBC および AIH 分科会のメンバーから構成される PBC-AIH overlap 診療ステートメント作成委員会を立ち上げ、PBC-AIH overlap 診療ステートメント 2024 を作成した。先に診断された端緒となる疾患に加えて、他方の overlap を疑う検査所見により最終診断、治療を行うことを、基本的な指針としてい

る。現在日本肝臓学会ホームページにおいて、パブリックコメントを募集中である。

3) AMA 陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設横断的観察研究（小森敦正、梅村武司、川田一仁、吉治仁志、田中篤）

AMA は、PBC 患者の約 90%が陽性となる疾患特異的な自己抗体である。これに対し、抗核抗体の subclass である抗 gp210 抗体と抗 sp100 抗体は、AMA に比して PBC での感度は低いものの、特異度は 100%に近いため、PBC の 10～%を占める AMA 陰性 PBC の診断検査として、アメリカ肝臓学会(AASLD)およびヨーロッパ肝臓学会(EASL)の診療ガイドラインで利用が推奨されている。一方国内では、同抗体を承認・保険収載された体外診断用医薬品により測定することができず、本調査研究班による PBC の診療ガイドライン(2023) でも、同抗体陽性所見は PBC の診断基準に取り入れられていない。

上記 PBC 診療ガイドラインによると、PBC 疑い例の診断に際して、AMA 陰性の場合には画像検査で胆道閉塞を除外した上で、肝生検で確定診断がなされる。AASLD および EASL ガイドラインと同じく、AMA 陰性時に抗 gp210/抗 sp100 を測定し、陽性をもって PBC と診断することができれば、侵襲的な肝生検実施数を減少させる一方で、診断困難例の診断が可能となり、患者(高齢、および併存疾患を有するもの等)並びに医療経済上の負担軽減にも繋がることが想定される。

PBC および AIH 分科会のメンバーを共同研究機関として、AMA 陰性 PBC に対する抗 gp210/sp100 抗体の診断能を主要評価項目とする多施設横断観察研究を、2023 年 7 月より開始した。抗 gp210/sp100 抗体値の測定は QUANTA Lite gp210 ELISA および QUANTA Lite sp100 ELISA を用い、測定委託施設はアイ・エル・ジャパン（株）並びに INOVA Diagnostics inc (USA)である。

4) 肝硬度を用いた PBC 予後予測能の検証（梅村武司、山下裕騎）

Fibroscan®により測定される肝硬度は、肝線維化測定として保険適用されており、非侵襲的に肝線維化を予測することが可能である。今回 Fibroscan®による肝硬度測定により、PBC の予後予測が可能であるか多施設共同後向き観察研究を行った。

PBC および AIH 分科会の中で肝硬度測定を行っている 9 施設から 416 例が登録された。年齢の中央値は 64 歳、女性は 84%であり、観察期間中央値は 1,440 日で、12 例（2.9%）が死亡、肝関連死は 4 例(1.0%)、肝移植例は 2 例であった。肝硬度の中央値は 5.8 kPa であり、高齢、肝硬度高値、肝機能検査値が死亡率と優位に関連していた。多変量解析では、高齢（ハザード比：7.87, p=0.011)、肝硬度高値（ハザード比：4.87, p=0.041）が有意に死亡と関連していた。

5) PBC 合併症に対する、UDCA 治療反応と組織学的進展度の関連（吉治仁志、浪崎正）

PBC における掻痒症、静脈瘤、黄疸、腹水などの累積合併症発症率(CD)と、組織学的病期(HS)および UDCA 治療効果の関係について比較検討した。2010 年 1 月から 2017 年 12 月にかけて奈良県立医科大学消化器内科を受診した無症候性 PBC 患者 325 例中、肝生検後 UDCA を 1 年以上投与した 226 例を対象とした。HS は Scheuer 分類(SS)と中沼分類(NS)を用い、後者では肝線維化(F)および胆管消失(B)の 2 項目の合計で評価した。UDCA 治療効果判定には奈良基準、Paris II criteria、Barcelona criteria を使用した。診断時の HS は SS(stage1/2/3/4:70/102/51/3)、NS(stage1/2/3/4:20/89/107/10)であり、SS、NS、F、B の進行期群では早期群に比べ

CD は有意に高かった。HS の早期群および進行期群と UDCA 反応良好群および不良群を各々組み合わせた早期/良好(A 群)、早期/不良(B 群)、 進行期/良好(C 群)、 進行期/不良(D 群)の 4 群の CD を、両 HS 分類と 3 種類の判定基準を組み合わせた 12 群で検討した。HS と UDCA 治療効果の組み合わせによる検討で、CD は HS 進行期群では早期群に比べ高かったが、UDCA 治療効果による有意差は見られなかった。多変量解析では合併症発症のリスク因子として、NS 進行期のみが抽出された。

6) 全国調査における PBC の臨床背景とステロイド治療の現状(釘山有希)

PBC 患者に対する副腎皮質ステロイド剤(ステロイド)の使用は、PBC-AIH overlap の診断に関連すると考えられるため、同症例群の診断時臨床背景を解析することは重要である。対象は過去の PBC 全国実態調査(第 13、14、15、16 回)に登録された PBC 患者 (n=2335)、観察期間中央値は 21.8 月、年齢平均値 59.1 歳、女性が 83.8%であった。診断時 ALP と ALT に有意な相関を認めた(r=0.385, p＜0.05)。全症例を、A 群：ALT≧ULN×2 かつ ALP＜ULN×1(n=80)；ALT 優位型、B 群：ALT≧ULN×2 かつ ALP＞ULN×1(n=502)；混合障害型、C 群：ALT＜ULN×2 かつ ALP＜ULN×1(n=380)；軽症型、D 群：ALT＜ULN×2 かつ ALP＞ULN×1(n=1373)；ALP 優位型に分類し、臨床背景を比較解析した。年齢は、A 群、B 群で他群に比して優位に若年であった(p<0.05)。T-Bil は、B 群で他群に比して有意に高値であった(p<0.05)。一方 Alb は、B 群で他群に比して有意に低値であった(p<0.05)。掻痒症および黄疸の合併は、B 群で他群に比して有意に多かった(p<0.05)。各群のステロイド使用頻度は、A 群 13.8%、B 群 11.0%、C 群 5.3%、D 群 2.9%であり、A・B 群は他群に比して使用割合が高かった(p＜0.05)。A 群におけるステロイド投与に関連する因子の多変量解析による検討では、ALT 高値 (OR=1.023, p=0.009)、ALP 低値 (OR=0.981, p=0.014)が抽出された。B 群では、黄疸あり (OR=3.059, p=0.016)、AST 高値 (OR=1.003, p=0.027) が抽出された。

7) 機械学習による原発性胆汁性胆管炎患者の予後および予後規定因子予測モデルの作成(寺井崇二、木村成宏)

人工知能(AI)を発展させた機械学習(ML)を用いて、PBC 症例の生命予後を予測する ML モデルの開発に着手した。自然言語処理モデルであり、従来の ML モデルと比較して①事前学習済みであり、新規のデータに対してさらに多くのデータを必要としない、②汎用性が高く、さまざまなタスクに応用がきく、③精度が高い Transformers を用いて、予後付き PBC 全国実態調査のデータを解析中である。

8) 市民公開講座の開催と web 配信 (小森敦正)

市民公開講座 難治性疾患フォーラム「原発性胆汁性胆管炎(PBC)：治療が向かうところと新薬の未来は?」を収録し、2024.3 より長崎医療センターチャンネル、および You Tube にて配信している。PBC に対する新薬開発が国際的にも進んでいることから、患者が治験に参加する際の補足情報にもなるよう、テーマと内容を決定した。

9) 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)

「難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践」 (AMED 國土班)の研究分担者として、開発項目として「全ゲノムシークエンスによる PBC の難治症例、家族内集積症例の病態解明と治療標的の同定」を上げ、研究を開始した。

D．考察

1）新規登録症例の臨床背景には、過去の全国調査と大きな差異を認めなかった。一方今回新たに追加した病理診断項目である脂肪沈着は16%に、インターフェイス肝炎はほぼ半数で確認されており、今後の難治班内PBC-SLD(脂肪)overlap 、PBC-AIH overlapの実態調査につながることが期待される。

2）PBC-AIH overlap 診療に関する、デルファイ法を用いた国際実態調査研究が進行中である。一方今回のステートメントは診療の標準化を目的とした、本邦における初めての治療指針となる。今後は一般診療における導入率、ステロイド併用の実際、予後など、難治班内外で前向き調査を行い、改善と改定につなげて行きたいと考える。

3）AMA陰性PBCに対する抗gp210/sp100抗体の診断能検証試験は、対外診断薬承認申請を出口目的としたものである。診断能が証明されれば、PBCの診断基準改定につながることが期待される。

4）Fibroscan®は非侵襲的に肝線維化を評価可能であるが、普及率が低いため結果的に登録症例数が少なく、かつ選択バイアスが生じ、さらに本邦での認可時期にも関連して経過観察期間が短いため、イベント発生数が少ないことが、研究のlimitationである。一方で本邦における多施設での検討は初めてであるため、他の説明因子も加えながら、臨床的意義を検討する必要がある。

5）PBCの合併症発症率は、UDCAの治療効果に関わらず、病期の進行に伴い高率になる可能性が示唆された。しかしながら、症例数、合併症の取り扱い（個別or 複合)、二次治療薬の有無ばかりでなく、UDCA治療効果判定基準が適切であるか(例ALP正常化)等、さらなる検討が必要である。

6）「ALT優位型PBC」の一部には、AIHの病態が優位なPBC-AIH overlapが含まれると推測された。実際にA群の中でも、よりトランスアミナーゼ高値の症例にPSLが投与されていた。

一方で「混合障害型PBC」は他群に比して、肝予備能低下や掻痒感を伴っていたことから、PBC-AIH overlapだけでなく、若年発症で疾患活動性が高く、病期が進行したPBCも含まれることが推測された。B群の中でも、顕性黄疸やよりトランスアミナーゼ高値の症例にPSLが投与されていたが、実際にPBC-AIH overlapの重症例であったかは今後の検討が必要である。第17回JPBCSGにおける新規登録例では、インターフェイス肝炎の有無、IgG値、さらにはGLOBE scoreによる治療反応も調査されていることから、新規ステートメントに準拠したPBC-AIH overlap の診断と、ステロイド使用の現況について、より正確な調査が可能になっている。

7）Transformersを用いたモデルは、少ないデータで高精度な予測を可能とするばかりか、同一データから生命予後、合併症を個別に予測することにもつながることから、テーラーメイド治療や不必要な検査の削減による医療費削減にも貢献できると期待される。PBC全国実態調査はおおよそ1万件の症例データを有しており、Transformer 解析に必要十分な、本研究の目的に合致したデータベースであると思われる。

8）電子患者支援ツールの整備と構築に平行して、繰り返し視聴可能な情報ソースとして、難治班主催/監修市民公開講座のwebアーカイブ化が必要であると思われた。

E．結論

本邦PBC診療の質向上のためには、PBC全国実態調査（および二次解析）を継続しながら、単～多施設臨床研究による最新のエビデンス構築を行い、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と更新を行って行くことが必要である。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, Joshita S, Hirohara J, Nakano T, Komori A, Tanaka A. Prognostic utility of albumin-bilirubin grade in Japanese patients with primary biliary cholangitis. JHEP Rep 5, 100662,2023.
2. Tanifuji A, Ohfuji S, Matsumoto K, Abe M, Komori A, Takahashi A, Kawata K, Sato K, Joshita S, Umemura T, Ueno M, Nakayama N, Kakisaka K, Arinaga-Hino T, Ito K, Kanai S, Miura R, Arizumi T, Asaoka Y, Ito T, Shimizu T, Yoshida H, Ohta M, Mizuno S, Isayama H, Morimoto Y, Mochida S, Ohira H, Tanaka A. Safety and effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines for patients with intractable hepatobiliary diseases: A multicenter, questionnaire-based, cross-sectional study. Hepatol Res 2024, in press
3. 小森敦正. 原発性胆汁性胆管炎:診療の進歩とアンメットニーズ. 肝臓 64, 466-475, 2023
4. 小森敦正. 原発性胆汁性胆管炎レジストリ. Precision Medicine 6, 34-37, 2023
5. 小森敦正. 原発性胆汁性胆管炎 up to date. 日本消化器病学会雑誌 121, 17-25, 2024

2. 学会発表

各分担研究の項を参照

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし