

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  
分担研究報告書

肝硬度を用いた原発性胆汁性胆管炎の予後予測能の検証

研究分担者 梅村 武司 信州大学医学部内科学第二教室 教授

研究要旨：肝硬度は肝線維化を推測する方法として用いられている。本研究では PBC 患者に対して肝硬度を測定した本研究班の 8 施設から登録された 416 例について予後との関連性について検討を行った。多変量解析では肝硬度高値と高齢が死亡に関連する独立因子であり、肝硬度高値の場合にも有意に肝関連イベントが発生することを明らかにした。

共同研究者

山下 裕騎 (信州大学)

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は、病因、病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) が第一選択薬であり、約 70%の症例では UDCA 治療が奏功し、長期予後は良好である。従来は診断に肝生検が用いられ、その線維化の進行度により予後の予測がされていたが最近では、血清学的に診断され、侵襲のある肝生検の施行件数は減少している。最近では Fibroscan®により測定される肝硬度が肝線維化測定として保険適用となり、非侵襲的に肝の線維化を予測することが可能となった。よって、本研究では Fibroscan®による肝硬度測定値を用いて PBC の予後予測が可能であるか検討することを目的とする。

B. 研究方法

本研究班の中で肝硬度測定を行っている 9 施設から登録された 416 例を対象とした多施設共同後ろ向き検討である。肝硬度と患者背景、臨床検査について検討し、予後

や肝関連イベント (死亡、静脈瘤出血、腹水、脳症、肝細胞癌、肝移植) を予測し得るかどうか統計学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

信州大学医倫理委員会で承認済み (5313 番) であり、各施設で匿名化された資料であり、個人情報を含まないため研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、研究対象者に対する不利益、危険性の排除を行っている。

C. 研究結果

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%) 死亡、肝関連死は 4 例 (1.0%)、肝移植は 2 例が受けていた。肝硬度の中央値は 5.8kPa のコホートであった。死亡群と生存群の比較では高齢、肝硬度高値、肝機能検査値が悪い症例で死亡率が優位に関連していた。多変量解析の結果から高齢 (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する因子であることが判明した。Log-rank test でも肝硬度高値が有意に死亡、静脈瘤出血、腹水発生、肝性脳症発症、肝細胞癌発生が発生することが判明した。

#### D. 考察

肝硬度は非侵襲的に肝線維化を評価可能であるが、どの施設にも設置されているわけではないため、登録症例数が少なく、さらに、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 limitation である。一方で我が国における多施設での検討はないため他の因子も加えながら最終的な臨床的意義を検討する必要がある。

#### E. 結論

肝硬度は非侵襲的に肝線維化を評価する方法であり、PBC における予後予測に使用できる可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

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;

田中篤, 梅村武司, 川田一仁, 有希 釘,

小森敦正, 浪崎正, 古川祥子, 本田彰: 田中篤(編); 患者さん・ご家族のための原発性胆汁性胆管炎 (PBC) ガイドブック, 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」班, 東京; 1-61, 2023

山下裕騎, 梅村武司: 【自己免疫性肝疾患～病因, 診断, 治療～】自己免疫性肝疾患における非侵襲的肝線維化評価. *Precision Medicine* 6 (14) 1149-1151, 2024

##### 2. 学会発表

山下裕騎, 城下智, 岩垂隆諒, 奥村太規, 小林浩幸, 若林俊一, 杉浦亜弓, 木村岳史, 梅村武司 原発性原発性胆汁性胆管炎 (PBC) では治療介入後 ALP をより低値にすると予後改善に寄与する, 第 27 回 日本肝臓学会大会, 神戸コンベンションセンター, 2023

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他