

- (4): 207-212, 1994.
- ²⁰Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S et al: Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 13: 490-495, 1998.
- ²¹Janowitz P, Kratzer W, Wechsler JG. Positive effect of ursodeoxycholic acid on liver enzymes in autoimmune hepatitis with little activity-a pilot study. *Leber Magen Darm* 26: 310-313, 1996.
- ²²Makino I, Tanaka H: From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament. *J Gastroenterol Hepatol* 13: 659-664, 1998.
- ²³Dumont M, Erlinger S, Uchman S: Hypercholerisis induced by ursodeoxycholic acid and 7-ketolithocholic acid in the rat: possible role of bicarbonate transport. *Gastroenterology* 1980 79: 82-89, 1980.
- ²⁴Heuman DM, Mills AS, McCall J et al: Conjugates of ursodeoxycholate protect against cholestasis and hepatocellular necrosis caused by more hydrophobic bile salts. In vivo studies in the rat. *Gastroenterology* 100: 203-211, 1991.
- ²⁵Calmus Y, Gane P, Rouger P et al: Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 11: 12-15, 1990.
- ²⁶Yoshikawa M, Tsujii T, Matsumura K et al: Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology* 16: 358-364, 1992.
- ²⁷Gianni L, Di Padova F, Zuin M et al: Bile acid-induced inhibition of the lymphoproliferative response to phytohemagglutinin and pokeweed mitogen: an in vitro study. *Gastroenterology* 78: 231-235, 1980.
- ²⁸Hattori Y, Murakami Y, Hattori S et al: Ursodeoxycholic acid inhibits the induction of nitric oxide synthase. *Eur J Pharmacol* 300: 147-150, 1996.
- ²⁹Rodrigues CM, Fan G, Ma X et al: A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J Clin Invest* 101: 2790-2799, 1998.
- ³⁰Rodrigues CM, Ma X, Linehan-Stieers C et al: Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome c release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation. *Cell Death Differ* 6: 842-854, 1999.
- ³¹Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 27: 95-131, 1984.

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

試験研究報告書

原発性胆汁性肝硬変に対するベザフィブラートの臨床試験

分担研究者 井上 恭一 関西医科大学 第三内科 教授

研究要旨：本研究の目的は、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; PBC) に対するベザフィブラート (Bezafibrate; BF) の有効性および安全性を評価することである。臨床研究 I として PBC における BF 単独療法とウルソデオキコール酸 (ursodeoxycholic acid; UDCA) 単独療法の比較検討を、臨床研究 II として UDCA 治療患者における BF 併用療法と BF 非併用療法の比較検討を計画した。いずれも本研究班に所属する 31 施設による多施設オープン試験 (中央登録方式による無作為化 2 群比較試験) である。

A. 研究目的

PBC の内科的治療法の中で、病初期からの長期投与における安全性と有用性が国内外における二重盲検試験によって立証されているのは UDCA だけであり、現在 PBC の第 1 選択剤として広く使用されている。しかし、その有用性には限界があり、より効果の高い治療薬の出現が望まれている。

BF は高脂血症治療薬であるが、正常人でも胆道系酵素を低下させることが fibrate 系薬剤共通の作用として以前より知られていた。近年、UDCA 一次・二次無効 PBC 例に対して BF が肝・胆道系酵素異常を改善するという報告が散見されるようになった。PBC に対する BF の有効性および安全性を評価するために、UDCA を対照薬とした無作為化 2 群比較試験を本研究班の共同研究として計画した。

B. 方法

1. 臨床研究 I：PBC における BF 単独療法と

UDCA 単独療法の比較検討 (無作為化 2 群比較試験)

対象は厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 (1992 年) の基準により診断され、血清 ALP 値が基準値上限の 1.5 倍以上を呈し、高脂血症を伴う、UDCA 未治療の PBC 症例 (肝硬変また進行例は除外) である。症例は中央登録センターにおいて無作為に BF 群 (BF400 mg/分 2/日) と UDCA 群 (UDCA600mg/分 3/日) の 2 群に割り付け、各々 24 週間投与を行う。投与開始前、投与 4、12、24 週後に肝・胆道系酵素、一般臨床検査、自他覚所見などの検査・観察を行い、可能な限り投与開始前、投与 24 週後に肝組織学的検査も実施する。目標症例数は 70 例 (各群 35 例)、研究実施期間は平成 12 年 12 月から平成 15 年 3 月 (登録期間は平成 14 年 3 月) の予定である。

2. 臨床研究 II：UDCA 治療患者における BF 併用療法と BF 非併用療法の比較検討 (無作為化 2 群比較試験)

対象は厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 (1992 年) の基準により診断され、UDCA600mg/日を登録前 26 週以上投与しているにもかかわらず、血清 ALP

値が基準値上限の 1.5 倍以上を呈し、高脂血症を伴う PBC 症例 (肝硬変また進行例は除外) である。症例は中央登録センターにおいて無作為に BF 併用群 (UDCA 600mg/分 3/日 + BF400mg/分 2/日) と BF 非併用群 (UDCA600mg/分 3/日) の 2 群に割り付け、各々 52 週間投与を行う。投与開始前、投与 4、12、24、36、52 週後に肝・胆道系酵素、一般臨床検査、自他覚所見などの検査・観察を行い、可能な限り投与開始前、投与 52 週後に肝組織学的検査も実施する。目標症例数は 40 例 (各群 20 例)、研究実施期間は平成 12 年 12 月から平成 15 年 3 月 (登録期間は平成 13 年 9 月) の予定である。

C. 研究結果

本研究班に所属する班員・研究協力者のうち、本研究参加に同意された施設は 31 施設で、既に施設内審査委員会で承認され、試験開始されている施設は 2 施設である (平成 13 年 1 月時点)。

D. 考察および結論

BF は multi-drug resistant gene-3 (MDR3) を介して、肝のトランスポーターである MDR3-P-glycoprotein 発現をもたらす、胆汁中へのリン脂質の分泌を亢進させ、疎水性胆汁酸をミセル化することで胆管上皮細胞障害を軽減すると推定されている。また、BF の薬理作用には peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) や superoxide dismutase (SOD) を介した抗炎症作用も考えられており、UDCA とは異なった作用機序の面からも新しい PBC の治療薬として期待されている。

これまでに先駆的に行われた投与経験の報告では、肝・胆道系酵素のみならず、IgM の低下、自覚症状の改善にも有効であったとされるが、control study ではないこと、症例数の少なさ、組織学的検討が系統的になされていない点などの問題点がある。Randomized prospective study である本研究の成果が、PBC の治療薬としての BF に客観的な評価を与えるものと考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表
無し
2. 学会発表
無し

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪例に対するラミブジンの有効性に関するprospective study

分担研究者 藤原 研司 埼玉医科大学 第三内科 主任教授

研究要旨：B型肝炎ウイルスによる肝炎劇症化を阻止するために適切なラミブジンの投与方法を明らかにするため、全国228施設を対象にprospective studyを開始した。無症候性キャリアないし慢性肝炎の急性増悪例（血清ALT濃度300 IU/L以上または血清ビリルビン濃度3.0mg/dL以上）が対象で、ラミブジン投与が肝炎の劇症化、重症化に及ぼす影響を検討（短期有用性）および本薬投与中のYMDD変異の出現とその肝機能に及ぼす影響、本薬投与を中断した後のウイルス再出現と肝炎再燃の有無（長期予後）を調査している。平成13年3月20日までに18例が集計されており、短期有用性に関しては2年以内に、長期予後は3ないし4年以内に結論を出す予定である。

研究協力者

持田 智 埼玉医科大学 第三内科 助教授

A. 背景と目的

我が国の劇症肝炎は、B型肝炎ウイルス（HBV）感染に起因するものが最も多く、約40%を占めている。これらは急性感染例とキャリア増悪例に分類され、その比率はほぼ1：1であるが、後者は亜急性型を呈する 경우가多く予後も不良であった。しかし、HBVに対するラミブジンの抗ウイルス効果が明らかになり³⁾、我が国でも平成12年11月17日に保険適応が認可された。劇症肝炎などの急性肝不全では、本薬は1998年より投与される症例が増加傾向にあったが、保険認可後は一般的な治療法になるものと推測される。

本研究班による「劇症肝炎およびLOHFの全国集計」では、1998年以降の発症例におけるラミブジン投与の現状とその有効性を調査してきたが、本薬により救命できたと推定される症例が存在する一方で、十分な抗ウイルス効果が得られず死亡した症例も認められた。そこで、肝炎劇症化を阻止するための適切なラミブジンの投与方法を明らかにするために、HBVの無症候性キャリアおよび慢性肝炎症例からの急性増悪例を対象に、ラミブジンの有用性に関するprospective studyを実施することが、本研究班において決定した。

B. 研究方法

本調査は埼玉医科大学・第三内科を事務局（持田智、松井 淳、Tel：0492-76-1198、Fax：0492-94-8404、E-mail：smochida@saitama-med.ac.jp）として実施する。日本消化器病学会ないし日本肝臓学会の評議員施設および日本急性肝不全研究会の世話人施設に協力を依頼し、現在まで228施設から参加の申し込みが得られた。

対象は平成12年11月17日以降に発症したHBVの無症候性キャリアまたは慢性肝炎の急性増悪例で、血清ALT値が300 IU/L以上または血清ビリルビン濃度が3.0mg/dL以上の何れかを満たす症例である。ラミブジン投与開始時のみでなく、治療前または治療経過中に上記条件を満たした症例は全例登録を依頼した。原則として血清HBV-DNAが陽性の症例を対象とした。検出感度以下でも、他の検査所見や経過からHBVキャリアと診断される症例も対象とした。また、ラミブジン非投与例も対照群として経過を観察するため、上記条件を満たす症例は登録を依頼した。

各施設で対象例が見られた場合は、登録用紙を記入の上、事務局までFaxにて連絡。事務局からは短期、6、12、24、36ヶ月時の5種類の調査用紙を郵送し、各施設で当該時期に用紙を記入後に返送いただくprospective studyの形式で調査を実施する。まず、治療開始後約1ヶ月の時点では、ラミブジン投与が肝炎の劇症化、重症化に及ぼす影響を検討する（短期有用性の検討）。この調査では、劇症化例と非劇症化例の比較から、本薬の適切な投与時期、有効な症例の背景を明らかにすることを目的とした。また、6ヶ月以降の調査では、ラミブジン投与継続中のYMDD変異の出現とその肝機能に及ぼす影響、更に本薬投与を中断した症例ではHBVの再出現及び肝炎再燃の有無を評価することとした（長期予後の検討）。

C. 研究結果

平成13年3月20日までに20症例が登録された。うち、対象の基準を満たす症例は18例（男：女=13：5、年齢：23～64歳）で、無症候性キャリアの急性増悪例が5例、慢性肝炎が13例である。現在まで、9例の短期調査用紙が回収された。また、調査開始後4ヶ月を経過したに過ぎず、成績の解析は行っていない。

D. 考察と結語

B型慢性肝疾患の急性増悪例は、劇症肝炎ないし急性肝炎重症型の範疇には加えられないが、無症候性キャリアからの症例では対象数が限られるため、肝予備能が良好な慢性肝炎から症例にも範囲を広げて調査を開始した。4ヵ月で18例の登録が得られており、2年後まで二はラミブジン投与が肝炎の劇症化、重症化に及ぼす影響（短期有用性の検討）を明らかにできるものと推測される。ラミブジン投与中のYMDD変異の出現とその肝機能に及ぼす影響、本薬投与を中断した症例におけるHBVの再出現及び肝炎再燃の有無（長期予後の検討）に関しては、3ないし4年後を目処に解明を目指している。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻・頁数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Internal Medicine;39(12):999-1000, Revised criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis.	2000		<u>Toda G.</u>
Gastroenterology and Hepatology (in press): Millennium 2000. Tokyo: Springer-Verlag Tokyo, Antitumor activity against gastrointestinal and hepatocellular carcinoma by immunazation with fusions of dendritic and carcinoma cells in mice. In: Asakura H, editors	2000		Homma S, Inuma T, <u>Toda G</u> , Ohno T, Kufe D
International Immunology 12(8): 1145-1155, Naturally anergic and suppressive CD25+CD4+ T cells as a functionally and phenotypically disitinct immunoregulatory T cell subpopulation.	2000		Kuniyasu Y, Takahashi T, Itoh M, Shimizu J, <u>Toda G</u> and Sakaguchi S
診断と治療 39(4):346-7, 自己免疫性肝疾患	2000		銭谷幹男、戸田剛太郎
Int Mrd 39:346-347, autoimmune liver disease: current therapy.	2000		Zeniya M, <u>Toda G</u>
内科85 : 1164-1170, 自己免疫性肝炎の診断基準・病型分類・新国際基準	2000		銭谷幹男、戸田剛太郎
In Progress in Hepatology 5, Yamanaka M et al eds., Amsterdam, p 79-86, Autoimmune hepatitis in Japan: epidemiology and clinical features.	2000	Elsevier	<u>G.toda</u> , F.Watanabe, M.Zeniya
In Progress in Hepatology 5, Yamanaka M et al eds. Amsterdam, p 95-104, Immunological mechanism of autoimmune hepatitis: a review on the molecular analysis of T cell receptors.	2000	Elsevier	M. Zeniya, A. Kuramoto, H. Takahashi, Y. Aizawa, and <u>G. Toda</u>
In Autoimmune liver disease-its recent advances. Nishioka M et al eds. Amsterdam, p63-72, NKT cells and autoimmune liver diseases.	2000	Elsevier	H. Takahashi, Y. Aizawa, M. Zeniya and <u>G. Toda</u>
J Gastroenterol Hepatol (Australia), 15 Suppl pE117-22, Case selection for interferon treatment of hepatitis C.	2000		Zeniya M, <u>Toda G</u>
自己免疫性肝疾患—その治療の実際, 辻, 大西編, p118-123, 自己免疫性肝炎.	1999	日本医学館	銭谷幹男, 戸田剛太郎
日本臨床 領域別症候群シリーズ No.31 : 222-225, 自己免疫性胆管炎	2000		銭谷幹男, 戸田剛太郎
肝胆膵フロンティア10-自己免疫性肝疾患, 39-46, 2000. 自己免疫性肝炎の治療と予後	2000		渡辺文時, 戸田剛太郎
日本臨床213~217, 2000. 免疫症候群-自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; AIH)	2000		渡辺文時, 戸田剛太郎
認定医・専門医のための内科学レビュー-2001. 99~104. 自己免疫性肝疾患, 薬物性, 代謝性肝疾患	2001		渡辺文時, 戸田剛太郎

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻・頁数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
最新肝臓病学203-209. わが国における自己免疫性肝炎(AIH)の地域偏在性－厚生省全国調査による実態解析の試み－	2000		渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎
J Clin Invest (in press)., The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance.	2001		Ono S, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, Carrilho FJ, <u>Omata M</u>
肝胆膵 41 (1): 125-129, Lamivudine耐性対策	2000		Suzane Kioko Ono-Nita, 加藤直也, 白鳥康史, 小俣政男
肝胆膵 41: 883-889, 肝移植における合併ウイルス感染対策－HBV－	2000		吉田英雄, 加藤直也, Ono-Nita SK, 白鳥康史, 小俣政男
第21回犬山シンポジウム, 166-169, B型肝炎ウイルスに対する新たな抗ウイルス剤の簡便スクリーニング法	2000	中外医学社	Suzane Kioko Ono-Nita, 加藤直也, 小俣政男
Transplantation (in press), Long-term results of living-related donor liver graft transplantation: a single-center analysis of 110 transplants.	2001		Hashikura Y, <u>Kawasaki S</u> , Terada M, et al.
アルコールと医学生物学 19: 37-41, 腸管虚血再灌流惹起性肝障害における高用量エタノールの影響	1999	東洋書店	山岸 由幸, 堀江 義則, 梶原 幹生, 玉井 博修, 横山 裕一, 加藤 眞三, 石井 裕正
アルコールと医学生物学 19: 23-29, エタノールによる肝類洞内の酸化ストレスの増加に対する調節因子としての一酸化窒素の役割	1999	東洋書店	福田 正彦, 横山 裕一, 岡村 幸重, 水上 健, 大庫 秀樹, 堀江 義則, 加藤 眞三, 石井 裕正
アルコールと医学生物学20: 20-28, アルコール関連障害のリスク因子に関する最近のトピックス－肝微小循環障害からの検討	2000	東洋書店	堀江 義則, 山岸 由幸, 加藤 眞三, 石井 裕正
Alcohol Clin Exp Res 24: 390-394, Effect of acute ethanol administration on the intestinal absorption of endotoxin in rats.	2000		Tamai H, Kato S, Horie Y, Ohki E, Yokoyama H, <u>Ishii H</u>
Alcohol Clin Exp Res 24: 691-698, Hepatic microvascular dysfunction in endotoxemic rats after acute ethanol administration.	2000		Horie Y, Kato S, Ohki E, Tamai H, Yamagishi Y, <u>Ishii H</u>
Alcohol Clin Exp Res 24: 845-851, Role of nitric oxide in endotoxin-induced hepatic microvascular dysfunction in rats chronically fed ethanol.	2000		Horie Y, Kimura H, Kato S, Ohki E, Tamai H, Yamagishi Y, Ishii H.
J Autoimmunity 14(3): 247-257, Nucleotide variations amongst VH genes of AMA-producing B cell clones in primary biliary cirrhosis.	2000		Fukushima, N., Ikematsu, H., Nakamura, M., Matsui, M., Shimoda, S., Hayashida, K., Niho, Y., Koike, K., Gershwin, M.E., <u>Ishibashi, H.</u>
Hepatology 31(6): 1212-1216, Mimicry peptides of human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant T-cell epitope of primary biliary cirrhosis.	2000		Shimoda, S., Nakamura, M., Shigematsu, H., Tanimoto, H., Gushima, T., Gershwin, M.E., <u>Ishibashi, H.</u>

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻・頁数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Hepatology 32(5): 901-909, Fine specificity of T cells reactive to human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant autoantigen in primary biliary cirrhosis: Implications for molecular mimicry and cross-recognition among mitochondrial autoantigens.	2000		Shigematsu, H., Shimoda, S., Nakamura, M., Matsushita, S., Nishimura, Y., Sakamoto, N., Ichiki, Y., Niho, Y., Gershwin, M.E., <u>Ishibashi, H.</u>
Liver Disease - Its Recent Advances, Nishioka, M., Watanabe, S., Arima, K., ed., p111-122, Identification of antigen that triggers the induction of autoimmune response in primary biliary cirrhosis. Autoimmune	2000	Elsevier	<u>Ishibashi, H.</u> , Shimoda, S., Shigematsu, H., Ichiki, Y., Hayashida, K., Nakamura, M.
Med Sci Monit, 6(1): 181-193, Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis.	2000		Nishio, A., Keeffe, E.B., <u>Ishibashi, H.</u> , Gershwin, M.E.
Bailliere's Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology 14(4):535-547, The pyruvate dehydrogenase complex as a target autoantigen in primary biliary cirrhosis. in Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis.	2000		Nishio, A., Coppel, R., <u>Ishibashi, H.</u> , Gershwin, M.E.
日本臨床免疫学会会誌 23(6): 221-226, 原発性胆汁性肝硬変（PBC）における T細胞認識抗原の多様性と交差認識.	2000		中村 稔, 下田慎治, 石橋大海
Hepatology Research 16:12-18. Bezafibrate may have a beneficial effect in pre-cirrhotic primary biliary cirrhosis.	1999		Iwasaki S, Tsuda K, Ono M, et al
原発性胆汁性肝硬変の病態と治療 Bezafibrateによる治療. 肝胆膵 39(1) : 103-110.	1999		岩崎信二、前田 隆、太西三朗
Human Immunology 61, 675-683. T Cell Repertoire in the Liver of Patients with Primary Biliary Cirrhosis.	2000		Inada H, Yoshizawa K, Ota M, Katueyama Y, Ichijo T, Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K.
診療と新薬37 (6) : 762-764 原発性胆汁性肝硬変（PBC）の病態	2000		向坂彰太郎
胆と膵21 : 647-650, 原発性胆汁性肝硬変	2000		向坂彰太郎
岩手医誌 51:615-620. 急性肝不全の臨床.	2000		鈴木一幸
Hepato Res 17:19-30. Serum levels of soluble Fas ligand in patients with acute and fulminant hepatitis: relationship with soluble Fas, tumor necrosis factor α and TNF receptor-1.	2000		<u>Suzuki K</u> , Endo R, Nakamura N, et al
Hepato Res 18:284-297. Beneficial effect of Cyclosporin A on acute hepatic injury induced by galactosamine and lipopolysaccharide in rats.	2000		Kawakami T, Sato S and <u>Suzuki K</u>
Molecular Medicine 37:1386-1391. 劇症肝炎の薬物療法.	2000		鈴木一幸、佐藤彰宏、佐藤慎一郎
肝臓 41: 207. 本邦における劇症肝炎の実態.	2000		鈴木一幸

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名，巻・頁数，論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
劇症肝炎－診断と治療－肝・胆・膵フロンティア9急性肝不全，東京，p15-22.	2000	診断と治療社	岩井正勝，鈴木一幸，遠藤龍人，滝川康裕
最新肝臓病学，東京，p194-197. 劇症肝炎の地域偏在性について.	2000	新興医学社	岩井正勝，鈴木一幸，佐藤慎一郎，遠藤龍人，滝川康裕，佐藤俊一，小俣政男
J Gastroenterol Hepatol 15(2):69-75, Increase in CD95 (Fas/APO-1)-positive CD4+ and CD8+ T cells in peripheral blood derived from patients with autoimmune hepatitis or chronic hepatitis C with autoimmune phenomena.	2000		Ogawa S, Sakaguchi K, Takaki A, Shiraga K, Sawayama T, Mouri H, Miyashita M, Koide N, <u>Tsuji T</u>
Journal of Medical Virology 62:392-398, TT virus infection in patients with chronic liver disease of unknown etiology.	2000		<u>Nishiguchi S.</u> , Enomoto M, S. Shiomi, et al.
Journal of Medical Virology (in press), GB virus C/hepatitis G virus and TT virus infections in Japanese patients with autoimmune hepatitis.	2001		<u>Nishiguchi S</u> , Enomoto M, S. Shiomi et al.
臨床外科55: 61-63, 成人間生体部分肝移植	2000		菅原寧彦，幕内雅敏
外科治療 82: 136-138, 生体部分肝移植とインフォームドコンセント	2000		菅原寧彦，幕内雅敏
手術 54: 1179-82, 成人に対する生体部分肝移植（左葉＋尾状葉グラフトを中心に）	2000		菅原寧彦，高山忠利，幕内雅敏
臨床肝臓病 改訂第3版，20 生体肝移植Ⅷ B型肝硬変	2000		堂脇昌一，菅原寧彦，幕内雅敏
消化器外科（印刷中），肝移植外科におけるウイルス感染症とその対策	2001		菅原寧彦，水田耕一，幕内雅敏
GIリサーチ（印刷中），生体肝移植のトピックス	2001		菅原寧彦，佐野圭二，幕内雅敏
Pharma Medica 19（印刷中），移植医療21世紀に期待される医学と医療Ⅱ－治療	2001		幕内雅敏，菅原寧彦
肝胆膵 41, 肝移植の現況と展望. I V 新しい展開，I 新しい検査，術式，対策など	2000		菅原寧彦，高山忠利，幕内雅敏
Transplantation 69: 2124-7, Peri-operative blood lactate levels in recipients of living-related liver transplantation.	2000		Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, Yamada Y, Kubota K, Takayama T, Harihara Y, <u>Makuuchi M</u> , Hanaoka K.
J Hepatobiliary Pancreat Surg 7: 380-384, Anatomical keys and pitfalls in living donor liver transplantation.	2000		Imamura H, <u>Makuuchi M</u> , Sakamoto Y, Sugawara Y, Sano K, Nakayama A, Kawasaki S, Takayama T.
J Hepatol 33: 407-14, Induction of type 1 plasminogen activator inhibitor in human liver ischemia and reperfusion.	2000		Inoue K, Sugawara Y, Kubota K, Takayama T, <u>Makuuchi M</u>
Hepatogastroenterology 47: 1208-9, Technical dilemma in living donor or split-liver transplant.	2000		Sano K, <u>Makuuchi M</u> , Takayama T, Sugawara Y, Imamura H, Kawarasaki H
Transplantation 69: 1499-501, Left hemihepatectomy in living donors with a thick middle hepatic vein draining the caudal half of the right liver.	2000		Hui AM, Makuuchi M, Takayama T, Sano K, Kubota K, Harihara Y, Matsunami H.
J Am Coll Surg 190: 635-8, Living-related transplantation of left liver plus caudate lobe.	2000		Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Sano K, Harihara Y, Kawarasaki H

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻・頁数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Arch Surg 135: 596-9, Reconstruction of small and fragile bile ducts without mucosa-to-mucosa anastomosis.	2000		Hasegawa K, Makuuchi M, Kubota K, Takayama T, Watanabe M.
Surgery 128: 48-53, Successful hepatic vein reconstruction in 42 consecutive living related liver transplantations.	2000		Kubota K, <u>Makuuchi M</u> , Takayama T, Harihara Y, Watanabe M, Sano K, Hasegawa K, Kawarasaki H
Transplantation 70: 553-5, Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura after living-related liver transplantation.	2000		Kita Y, Harihara Y, Hirata M, Sano K, Kubota K, Takayama T, <u>Makuuchi M</u> , Chiba S, Suenaga M.
Transplantation 70: 696-7, Simple test on the back table for justifying single hepatic-arterial reconstruction in living related liver transplantation.	2000		Kubota K, <u>Makuuchi M</u> , Takayama T, Harihara Y, Hasegawa K, Aoki T, Asato H, Kawarasaki H.
Transplant Proc 32: 2266-2268, A case of esophageal variceal rupture following acute portal vein thrombosis three days after living-related liver transplantation.	2000		Hirata M, Harihara Y, Hisatomi S, Miura Y, Yoshino H, Mizuta K, Ito M, Sano K, Taniai N, Kusaka K, Kita Y, Kawarasaki H, Kubota K, Takayama T, <u>Makuuchi M</u>
Transplant Proc 32:2264-2265, Rupture of newly developed esophageal varices after adult-to-adult living-related liver transplantation.	2000		Taniai N, Harihara Y, Kita Y, Hirata M, Sano K, Kubota K, Takayama T, Kawarasaki H, <u>Makuuchi M</u> , Yoshida H, Akimaru K, Tajiri T, Onda M
Transplant Proc 32: 2213-2214, Persistent pleural and peritoneal fluid discharge after adult-to-adult living-related liver transplantation.	2000		Taniai N, Harihara Y, Kita Y, Hirata M, Sano K, Kusaka K, Kubota K, Takayama T, Kawarasaki H, Makuuchi M, Yoshida H, Akimaru K, Tajiri T, Onda M
Transplant Proc 32: 2208-2209, Living-related liver transplantation for patients with primary biliary cirrhosis.	2000		Hirata M, Harihara Y, Hisatomi S, Miura Y, Yoshino H, Mizuta K, Ito M, Sano K, Taniai N, Kusaka K, Kita Y, Kawarasaki H, Kubota K, Takayama T, Hashizume K, <u>Makuuchi M</u>
Transplant Proc 32: 2193-2194, Factors influencing persistent hyperbilirubinemia following adult-to-adult living-related liver transplantation.	2000		Kita Y, Harihara Y, Hirata M, Kusaka K, Sano K, Ito M, Yoshino H, Kubota K, Nakao A, Kawarasaki H, Takayama T, Maekawa K, <u>Makuuchi M</u>
Transplant Proc 32: 2189-2192, Adult-to-adult living-related liver transplantation for hepatitis B-related cirrhosis in Japan: two case reports.	2000		Kita Y, Harihara Y, Hirata M, Kusaka K, Sano K, Mori M, Ito M, Yoshino H, Nakao A, Takizawa H, Hirai H, Kubota K, Takayama T, Kawarasaki H, Maekawa K, <u>Makuuchi M</u>
Transplant Proc 32: 2187-2188, Pretransplant evaluation of bone mineral density in adult patients with end-stage cholestatic liver disease.	2000		Taniai N, Harihara Y, Kita Y, Akune T, Tanaka K, Hirata M, Sano K, Kusaka K, Kubota K, Takayama T, Kawarasaki H, Makuuchi M, Yoshida H, Akimaru K, Tajiri T, Onda M
Transplant Proc 32: 2166-2167, Correlation between graft size and necessary tacrolimus dose after living-related liver transplantation.	2000		Harihara Y, Sano K, Makuuchi M, Kawarasaki H, Takayama T, Kubota K, Ito M, Mizuta K, Yoshino H, Hirata M, Kita Y, Hisatomi S, Kusaka K, Miura Y, Hashizume K
Transplant Proc 32: 2164-2165, Influence of donor age on the graft function after living-related liver transplantation.	2000		Harihara Y, Sano K, Makuuchi M, Kawarasaki H, Takayama T, Kubota K, Ito M, Mizuta K, Yoshino H, Hirata M, Kita Y, Hisatomi S, Kusaka K, Miura Y, Hashizume K

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名，巻・頁数，論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Transplant Proc 32: 2160-2161, Living-related liver transplantation in adults compared with children.	2000		Harihara Y, Makuuchi M, Kawarasaki H, Takayama T, Kubota K, Ito M, Mizuta K, Yoshino H, Hirata M, Kita Y, Sano K, Hisatomi S, Kusaka K, Miura Y, Tani ai N, Asato H, Nakatsuka T, Hashizume K
Transplant Proc 32: 2149-2151, Health status survey of adult patients undergoing living-related liver transplantation.	2000		Fukunishi I, Kita Y, Wakabayashi T, Fukuhara S, Harihara Y, Takayama T, Kubota K, Kawarasaki H, Makuuchi M
Transplant Proc 32: 2108-2109, Impact of HLA matching in living-related liver transplantation.	2000		Hirata M, Harihara Y, Kita Y, Hisatomi S, Miura Y, Yoshino H, Mizuta K, Ito M, Sano K, Kusaka K, Kawarasaki H, Kubota K, Takayama T, Hashizume K, Makuuchi M
Transplant Proc 32: 2107, Influence of HLA compatibility on living-related liver transplantation.	2000		Harihara Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Hashikura Y, Kawarasaki H, Takayama T, Kubota K, Ito M, Mizuta K, Yoshino H, Hirata M, Kita Y, Sano K, Hisatomi S, Kusaka K, Hashizume K
Transplant Proc. 32: 2089-2090, Role of natural killer cells in allograft rejection.	2000		Guo L, Harihara Y, Hirata M, Kita Y, Sano K, Kusaka K, Hisatomi S, Miura Y, Makuuchi M
J Hepatol 32: 488-496, Control of cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27, and cell cycle progression in rat hepatocytes by extracellular matrix.	2000		Nagaki M, Sugiyama A, Naiki T, Ohsawa Y, Moriwaki H
Digest Dis Sci (in press), Development and characterization of a hybrid bioartificial liver using primary hepatocytes entrapped in a basement membrane matrix.	2000		Nagaki M, Miki Y, Kim Y-I, Ishiyama H, Hirahata I, Takahashi H, Sugiyama A, Muto Y, Moriwaki H
J Infect Dis 182: 1103-1108, High levels of serum interleukin-10 and tumor necrosis factor are associated with fatality in fulminant hepatitis.	2000		Nagaki M, Iwai T, Naiki T, Ohnishi H, Muto Y, Moriwaki H
Hepatology 32: 1272-1279, Tumor necrosis factor prevents tumor necrosis factor receptor-mediated mouse hepatocyte apoptosis but not Fas-mediated apoptosis: role of NF-kB.	2000		Nagaki M, Naiki T, Brenner DA, Osawa Y, Imose M, Hayashi H, Banno Y, Nakashima S, Moriwaki H
肝臓 41 232-234, 転写制御因子 hepatocyte nuclear factor 活性化を応用したバイオ人工肝の開発	2000		永木正仁, 内木隆文, 杉山昭彦, 大西弘生, 武藤泰敏, 森脇久隆, 金良一, 三木敬三郎, 石山春生, 平原一郎, 高橋啓明

班 員 名 簿

平成12年度 厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業

「難治性の肝疾患に関する研究」班 班員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	戸田 剛太郎	東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器肝臓内科	教 授
分担研究者	井上 恭一	関西医科大学第三内科	教 授
	小俣 政男	東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学	教 授
	川崎 誠治	信州大学医学部第一外科	教 授
	田中 紘一	京都大学大学院医学研究科 移植免疫医学講座	教 授
	藤原 研司	埼玉医科大学第三内科	教 授
	矢野 右人	国立長崎中央病院	院 長
研究協力者	石井 裕正	慶應義塾大学医学部消化器内科	教 授
	石橋 大海	九州大学大学院医学研究院 臓器機能医学専攻内科学講座 病態修復内科学分野	助教授
	市田 隆文	新潟大学医学部第三内科	講 師
	大西 三朗	高知医科大学第一内科	教 授
	沖田 極	山口大学医学部第一内科	教 授
	恩地 森一	愛媛大学医学部内科学第三講座	教 授
	各務 伸一	愛知医科大学第一内科	教 授
	賀古 眞	社会保険都南総合病院	院 長
	清澤 研道	信州大学医学部第二内科	教 授
	熊田 博光	虎の門病院消化器科	部 長
	小林 健一	金沢大学医学部第一内科	教 授
	酒井 浩徳	国立病院九州医療センター 消化器科	医 長
	向坂 彰太郎	福岡大学第三内科	教 授
	鈴木 一幸	岩手医科大学第一内科	教 授
	田中 直見	筑波大学臨床医学系消化器内科	教 授
	辻 孝夫	岡山大学医学部内科学第一講座	教 授
	坪内 博仁	宮崎医科大学内科学第二講座	教 授
	中沼 安二	金沢大学医学部病理学第二	教 授
	西岡 幹夫	香川医科大学第三内科	教 授
	西口 修平	大阪市立大学医学部第三内科	講 師
	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研究科 分子制御治療学	教 授
	牧野 勲	旭川医科大学附属病院	院 長
	幕内 雅敏	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科・人工臓器移植外科	教 授
	三田村 圭二	昭和大学医学部第二内科	教 授
	森實 敏夫	神奈川歯科大学附属病院内科	教 授
	森脇 久隆	岐阜大学医学部第一内科	教 授
与芝 眞	昭和大学藤が丘病院消化器内科	教 授	
渡辺 明治	富山医科薬科大学第三内科	教 授	
渡部 幸夫	国立相模原病院内科	医 長	
(事務局) 経理事務連絡担 当責任者	銭谷 幹男	東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器肝臓内科 〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8 TEL: 03-3433-1111 内線3200 FAX: 03-3435-7065 e-mail: hankaigi@jikei.ac.jp	助教授

平成12年度班会議プログラム

厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業
「難治性の肝疾患に関する研究」平成12年度 第1回総会

主任研究者 戸田 剛太郎

日 時：平成12年9月2日（土）13：00～16：00
場 所：アルカディア市ヶ谷 5F穂高，東の間

主任研究員挨拶（13：00～13：10）

戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

厚生省疾病対策課長挨拶（13：10～13：20）

I. 本年度の研究計画概要説明（13：20～13：30）

主任研究員 戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

II. 臨床試験説明（13：30～15：30）

司会 戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

- i) 自己免疫性肝炎に対するUDCA治療の臨床試験 初期療法
柴田 実（昭和大学医学部第二内科）
- ii) 自己免疫性肝炎に対するUDCA治療の臨床試験 維持療法
森實 敏夫（神奈川歯科大学附属病院内科）
- iii) 原発性胆汁性肝硬変に対するベサフィブレードの臨床試験
廣原 淳子（関西医科大学第三内科）
- iv) B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪例に対するlamivudineの有効性に関する
prospective study 持田 智（埼玉医科大学第三内科）

III. 疫学調査（15：30～16：00）

司会 戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

- i) 非定型自己免疫性肝炎，原発性胆汁性肝硬変に関する調査
戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）
- ii) 継続調査：原発性胆汁性肝硬変
井上 恭一（関西医科大学第三内科）
- iii) 継続調査：劇症肝炎
藤原 研司（埼玉医科大学第三内科）
- iii) 国立病院ネットワーク
矢野 右人（国立長崎中央病院）
- iv) 医療給付症例の解析 疫学研究班
森 満（札幌医科大学公衆衛生学教室）

IV. 診断指針に関する検討（16：00～16：15）

- i) 非定型自己免疫性肝炎，原発性胆汁性肝硬変の診断
- ii) 劇症肝炎の診断指針 特に肝移植を踏まえて

評価委員講評（16：15～16：30）

厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業
「難治性の肝疾患に関する研究」班 平成12年度 第2回総会
主任研究者 戸田 剛太郎

日 時：平成13年1月25日（木）9：00～16：40
平成13年1月26日（金）9：30～16：00
場 所：笹川記念館 4階 第一・二会議室

【平成13年 1月25日（木）】

主任研究者挨拶（9：00～9：10）

戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

I. 自己免疫性肝炎（9：10～10：50）

司会 戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

1. 自己免疫性肝炎モデル作成の研究
戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）
2. マウスにおけるⅡ型自己免疫性肝炎モデル確立の試み
各務 伸一（愛知医科大学第一内科）
3. 自己免疫性肝炎における免疫遺伝学的背景の検討
辻 孝夫（岡山大学医学部内科第一）
4. 自己免疫性肝炎におけるHLA-DRB1の解析
熊田 博光（虎の門病院消化器内科）
5. LKM-1抗体の認識するエピトープの解析
西口 修平（大阪市立大学医学部第三内科）
6. 自己免疫性肝炎の病態生理-肝細胞におけるサイトケラチン19の異常発現
西岡 幹夫（香川医科大学第三内科）
7. 自己免疫性肝炎の肝組織所見の検討
三田村 圭二（昭和大学医学部第二内科）
8. 自己免疫性肝炎における末梢血Tリンパ球活性化マーカーCD69，CD25測定に
ついての解析
渡部 幸夫（国立相模原病院消化器科）
9. 自己免疫性肝炎の予後
森實 敏夫（神奈川歯科大学附属病院内科）

Ⅱ. 原発性胆汁性肝硬変 (1) (10:50~11:50)

司会 井上 恭一 (関西医科大学第三内科)

10. 原発性胆汁性肝硬変の病因解析

石橋 大海 (九州大学医学部第一内科)

11. (1) PBCスコアの作成と自己免疫性肝疾患診断における有用性の検討

(2) PBCの胆管特異的に発現する遺伝子の検索

辻 孝夫 (岡山大学医学部内科第一)

12. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の胆管病変の病態解明

向坂 彰太郎 (福岡大学医学部内科学第三)

13. (1) Latentあるいはearly PBC症例の検討

(2) PBCにおける樹状細胞機能異常

恩地 森一 (愛媛大学医学部内科第三)

14. PDC-E2発現とPBCに関する実験病理学的検討

小林 健一 (金沢大学医学部第一内科)

15. 原発性胆汁性肝硬変の肝内浸潤T細胞レパトアの解析

清澤 研道 (信州大学医学部第二内科)

16. わが国の一般集団における抗ミトコンドリア抗体の検討

賀古 眞 (社会保険都南総合病院)

事務連絡 (11:50)

昼食

Ⅱ. 原発性胆汁性肝硬変 (2) (13:00~14:00)

司会 井上 恭一 (関西医科大学第三内科)

17. UDCA13年投与例の, 5回の経時的病理組織像, 生化学検査変化の経過観察をし得た1症例-UDCAとベサフィブレードの効果について

田中 直見 (筑波大学臨床医学系消化器内科)

18. 原発性胆汁性肝硬変症におけるbezafibrate投与の有効性に関する検討

井上 恭一 (関西医科大学第三内科)

19. PBCのBezafibrateによる治療

大西 三朗 (高知医科大学第一内科)

20. PBCにみられる肉芽腫性病変 -P. acnesの肉芽腫形成への関与を中心に-
中沼 安二 (金沢大学医学部第二病理)
21. 自己免疫性肝炎類似GVHRモデルにおける自己抗体の出現に関する研究
田中 直見 (筑波大学臨床医学系消化器内科)
22. Con Aマウス肝炎モデルを用いた免疫学的免疫学的肝障害発症機序とその治療法
の研究
牧野 勲 (旭川医科大学附属病院)

Ⅲ. 劇症肝炎 (1) (14:00~15:00)

司会 藤原 研司 (埼玉医科大学第三内科)

23. 生存シグナル活性化による細胞障害抑制の検討
林 紀夫 (大阪大学医学部第一内科)
24. HGFのシグナル伝達 -サイクリンD1遺伝子転写調節機構の解明-
坪内 博仁 (宮崎医科大学第二内科)
25. 劇症肝炎に対する治療戦略におけるインターロイキン10の有効性に関する検討
沖田 極 (山口大学医学部第一内科)
26. 急性肝炎および劇症肝炎における血清IL-18濃度
鈴木 一幸 (岩手医科大学第一内科)
27. 劇症肝炎におけるTh1, TH2サイトカインの動態
辻 孝夫 (岡山大学医学部内科第一)
28. 肝再生におけるアンギオポイエチン, TIE受容体型の関与
藤原 研司 (埼玉医科大学第三内科)

休憩 (15:00~15:10)

Ⅲ. 劇症肝炎 (2) (15:10~16:40)

司会 藤原 研司 (埼玉医科大学第三内科)

29. 重症アルコール性肝炎における多臓器不全進展機序についての検討
石井 裕正 (慶應義塾大学医学部消化器内科)
30. 強心配糖体を用いた急性肝不全治療: Concanavalin (Con A)誘導肝障害における
Oleandrinによる治療効果の検討
渡辺 明治 (富山医科薬科大学第三内科)

31. 劇症化予知式の比較検討
与芝 真（昭和大学藤が丘病院消化器内科）
32. 劇症肝不全に対する成人生体肝移植に関する研究
市田 隆文（新潟大学医学部第三内科）
33. 劇症肝炎、ウィルス性肝硬変および肝細胞癌に対する肝移植に関する研究
川崎 誠治（信州大学医学部第一外科）
34. 原発性胆汁性肝硬変に対する生体部分肝移植の適応と成績
幕内 雅敏（東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学）
35. 肝移植に関する基礎的研究
田中 紘一（京都大学大学院医学研究科移植免疫学講座）
36. 劇症B型肝炎に対する新たな薬剤の開発
小俣 政男（東京大学大学院医学系研究消化器内科学）
37. バイオ人工肝の開発：HNF-4遺伝子導入を応用したスーパー肝細胞の確立
森脇 久隆（岐阜大学医学部第一内科）
38. ラジアルフロー型バイオリアクターを用いたバイオ人工肝の開発
戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

事務連絡（16：40）