

医学部肝胆膵人工臓器移植外科、京都大学肝胆膵移植外科、九州大学消化器総合外科)では、現在、倫理審査委員会へ申請中である。

③ 当長崎医療センター所属の分担研究者(伊東正博、小森敦正)は、 -80°C と -30°C の冷凍庫を整備、生体試料の保存(連結可能匿名化)を開始し、患者情報のデータベース作成も開始している。

D. 考察

1)達成度について

未だ、倫理審査委員会からの承認が得られず、生体試料の難病資源バンクへの提供は開始していない。

2)研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我が国には、難病の生体試料バンクが未だ存在せず、本研究はきわめて重要な意味を持つ。

E. 結論

難治性肝臓疾患であるPBCの生体試料を収集し、難病資源バンクへ提供するための研究活動を開始した。透明性の高い組織バンク運用にSOPの明文化の準備に入った。しかし、事業計画の見直しで、この計画は、今後は厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(坪内班)“の中で活動を継続する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

外国語論文

1. Ito M, Review of Chernobyl Tissue Bank Project, p59-68, REA Symposium2008 : Twenty Years of Surveillance on Health Effects of Chernobyl Accident, Radiation Effects Association, Tokyo, 2008.3

2. Nakashima M, Suzuki K, Meirmanov S, Naruke Y, Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Saenko V, Kondo H, Hayashi T, Ito M, Yamashita S, Sekine I. Foci formation of P53-binding protein 1 in thyroid tumors: activation of genomic instability during thyroid carcinogenesis. Int J Cancer. 2008; 122(5):1082-8.

3. Nakamura M, Ito M, et al. Increased expression of Toll-like receptor 3 in intrahepatic biliary epithelial cells at sites of ductular reaction in diseased livers. Hepatol Int. 2(2):222-30, 2008

4. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, et al. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. Thyroid 2008; 18:847-852.

5. Miura S, Nakashima M, Ito M, et al. Significance of HER2 and C-MYC oncogene amplifications in breast cancer in atomic bomb survivors: associations with radiation exposure and histologic grade. Cancer.

6. Migita K, Ito M, et al. Macrophagic

myofascitis associated with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int.

日本語論文

1. 伊東正博. チェルノブイリ甲状腺組織バンクについて p59-68、「放影響シンポジウム 2008 : チェルノブイリ事故の健康影響調査 20 年」報告書、放射線影響協会、東京、2008.3
2. 伊東 正博、山下俊一、チェルノブイリ甲状腺組織バンクと小児甲状腺癌の病理像：「内分泌病理学 最近の進歩 2008」上條桂一（編）医学の世界社 ホルモンと臨床 秋季増刊号：68-72、東京、2009
3. 成毛有紀、伊東正博、山下俊一、ほか、甲状腺腫瘍での 53BP1 フォーカス形成の意義：甲状腺癌化過程と遺伝子安定性：「内分泌病理学 最近の進歩 2008」上條桂一（編）医学の世界社 ホルモンと臨床 秋季増刊号：88-91、東京、2009

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

長崎医療センターにおけるPBC-AIH overlap 症候群の特徴と予後に関する研究

分担研究者 小森 敦正
国立病院機構長崎医療センター 病態制御研究室長

研究要旨

Poupon 等による診断基準を用いると、長崎医療センターの PBC 患者 126 例中 13.5%が PBC-AIH overlap 症候群と診断された。PBC-AIH overlap 症候群は比較的若年者に多く進展が早い傾向にあった；複数回の急性増悪を呈し、臨床経過から明らかに PBC および AIH の併存状態であると示唆される集団が存在することより、PSL の適切な使用が必要であると考えられた。

A. 研究目的

当科における PBC-AIH overlap 症候群の臨床像を明らかにするため、その頻度および臨床経過の解析を行った。

B. 研究方法

1991 年 9 月から 2008 年 9 月まで当科に入院歴のある、PBC126 例、AIH144 例の臨床経過、臨床検査値、病理組織診断等の医療情報から診断を後ろ向きに再検討した。Overlap 症候群の診断は Poupon 等による診断基準(Hepatology, 2006)を用いた。抗 gp210 抗体価は、gp210 の C 末端ペプチドを用いた ELISA 法 (Nakamura et al, J Hepatol, 2005)により測定した。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

- ・ 当院におけるOverlap 症候群の頻度は PBC 126例中17例=13.5% であった。
- ・ 当院におけるOverlap 症候群の平均年齢は49.5歳と、Pure PBC群 (60.1歳)より約10歳若年であった($p=0.001$)。
- ・ 当院におけるOverlap 症候群とPure PBC群の間でgp210抗体陽性率に差を認めなかった。
- ・ 当院におけるOverlap 症候群の13/17=76.5%は、急性増悪～急性発症という臨床像を呈していた。
- ・ 診断後の急性増悪率は同時診断群に比べ異時診断群で高かった (8.3 v.s.80%, $p=0.003$)。
- ・ 同時診断群の半数はUDCA単独投与であり、AIHの自然軽快や急性増悪率の低さによるものと考えられた。

D. 考察

UDCA 単独でコントロールが可能な一群が存在することなどから、PBC-AIH overlap 症候群は未だ単一の疾患病態として診断、抽出されていない可能性が示唆された。

E. 結論

PBC-AIH overlap 症候群は比較的若年者に多く進展が早い傾向にある；複数回の急性増悪を呈し、臨床経過から明らかに PBC および AIH の併存状態であると示唆される集団が存在することより、PSL の適切な使用が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

小森敦正、中村稔、本吉康英、橋本悟、はい成寛、立山雅邦、長岡進矢、柳謙二、田浦直太、阿比留正剛、矢野公士、右田清志、八橋弘、石橋大海. 当科における PBC-AIH Overlap 症候群の特徴と予後
第 4 5 回日本肝臓学会総会ポスター発表
(平成 2 1 年 6 月 5 日, 神戸)

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

IV. 研究計画書

遺伝子解析研究・研究実施計画書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業
横断的基盤分野 生体試料などの収集に関する研究

“難治性肝臓疾患（原発性胆汁性肝硬変）の生体試料などの
収集に関する研究” 班（中村班）

原発性胆汁性肝硬変の病型分類と
予後予測のための基盤整備

研究代表者 中村 稔

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・新興感染症
病態制御学系専攻・肝臓病学講座教授

目次

- 1 背景
- 2 目的
- 3 対象症例と選択基準
- 4 解析項目および解析方法
- 5 検体および患者情報の取り扱い方法
- 6 研究実施方法
- 7 検討項目
- 8 予定症例数
- 9 症例登録期間および観察期間
- 10 倫理的事項
- 11 遺伝子解析終了後の試料などの取り扱い
- 12 研究結果の発表など
- 13 研究組織
- 14 参考文献

1 背景

原発性胆汁性肝硬変(PBC)とは、肝内小葉間胆管の破壊と門脈域の慢性炎症(慢性非化膿性破壊性胆管炎)を病理学的特徴とする慢性進行性の肝疾患であり、胆管上皮細胞を主な標的とした臓器特異的自己免疫疾患と考えられている¹⁾⁻²⁾。進行すると、胆管の破壊・消失による胆汁うっ滞により黄疸が出現し、最終的には肝不全に至り肝移植以外に救命方法がない。そのため、PBCの発症早期に肝不全に進行する予後不良群を同定し適切な治療を行うことは、患者診療上のきわめて重要な課題と考えられる。

PBCでは、抗ミトコンドリア抗体(anti-mitochondrial antibody、AMA)の他に抗 gp210 抗体、抗セントロメア抗体、抗 sp100 抗体などの抗核抗体が出現する³⁾。本研究班の主任研究者の中村らは、国立病院機構肝疾患共同研究班(NHOSLJ)のPBC共同研究から、①抗 gp210 抗体価はPBCの活動性を反映し、その持続陽性患者は肝硬変、肝不全に進行する予後不良群であること、②抗 gp210 抗体陽性、抗セントロメア抗体陽性は、順に肝不全型(黄疸型)進行、門脈圧亢進症型(非黄疸型)進行の危険因子であることを見出し、自己抗体によるPBCの新しい病型分類(gp210型進行、セントロメア型進行)を提唱した⁴⁾⁻⁶⁾。一方、研究協力者の相島らは、肝移植に至ったPBC摘出肝の詳細な病理学的解析から、PBCにはmicronodular cirrhosisに進展する群とmacronodular cirrhosisに進展する群があり、それぞれ異なったPBCの進展機構が関与していることを報告している⁷⁾。また最近、PBCの病型により治療薬に対する反応性が異なることや、病型により異なった危険因子(multidrug resistance protein 3(MDR3), retinoid X receptor beta(RXRβ), HLA-DRB1, CTLA4などの遺伝子多型)がPBCの進行に関与することも明らかとなりつつある⁸⁾⁻¹²⁾。

わが国では、難病の申請をして医療費の公費負担を受けている症候性PBC症例数は、現在、約14,000人であるが、その中の約10%の症例が発症後数年から数十年の経過を経て肝不全へ進行し肝移植が必要になると推定されている。NHOSLJのcohort studyでも、PBC334症例中、観察期間中に黄疸型進行を呈した症例は18例(5.3%)、肝移植が施行された症例は9例であった¹¹⁾。従って、PBCをその進展機構により病型分類し、適切な治療や正確な予後予測・再発診断を行うためには、肝臓移植外科を含めた全国規模の多施設共同研究により、過去に肝移植に至った症例や近い将来に肝移植が必要となるPBC症例(以下、PBC進行症例)の生体試料(血清およびDNA)・病理標本を総合的に解析することが不可欠と考えられる。

2 目的

本研究では、①PBCの進展様式に基づく新たな病型分類の確立、②PBC進行の血清および遺伝子バイオマーカーの同定、③バイオマーカー(自己抗体や遺伝

子多型) を用いた PBC の予後予測式の作成、④肝移植後の PBC 再発マーカーの同定、を目的として、PBC 進行症例の患者情報、生体試料(血清および DNA) を収集・解析するための研究班を組織し、多施設共同研究を行う。

また、本研究で収集・保存した PBC 進行症例の生体試料(血清、DNA) を、将来、公的バンクへ提供することを可能とするために、PBC 生体試料バンク(仮称)の倫理的基盤整備、患者情報と研究成果のデータベースの構築、検体の至適保存法の確立などにも平行して取り組む。

3 対象症例と選択基準

1) 対象症例

診断時に肝生検が施行されており、1980 年以降に確定診断された PBC 症例で、既に肝不全のために肝移植を施行された PBC 症例と近い将来に黄疸・肝不全のために肝臓移植が必要となる可能性の高い PBC 進行症例。PBC の診断は厚生労働省特定疾患認定基準に従う。

2) 選択基準

本研究実施に先立って書面による説明同意が取得されている症例、あるいは、同意書は得られていないが研究の実施および検体の使用に関して当該施設での倫理委員会 and/or 施設長の承認が得られている症例

3) 除外対象

下記の項目に該当する症例は本臨床研究の対象としない。

- (1) 上記対象症例の選択基準に該当しない症例
- (2) PBC と診断されているが、肝炎ウイルスに感染している症例
- (3) その他、担当医が不相当と判断した症例

4 解析項目および解析方法

1) 解析項目

- ①病歴、年齢、性別など
- ②自己抗体：抗 gp210 抗体 (ELISA 法)、抗ミトコンドリア抗体 (ELISA 法)、抗セントロメア抗体価 (ELISA 法)
- ③ 一塩基多型 (SNPs)：MDR3, CTLA4, RXR β , HNF4 etc genome-wide association study
- ④ 肝生検組織および摘出肝組織の病理学的評価
- ⑤ 血液生化学データ：Albumin, T. Bil., D. Bil., AST, ALT, ALP, γ -GTP, T. Chol., IgG, IgM, IgA, platelet, PT etc
- ⑥ 腹部 CT 検査による画像診断と、上部消化管内視鏡検査による食道胃静脈瘤の評価

2) 解析方法

- ①⑤⑥は、分担・協力研究者から提供された情報を用いる。②③の抗体

測定、遺伝子多型解析は長崎医療センター臨床研究センターおよびその関連施設で行う。④は、肝臓病理専門医が担当する。

3) 統計解析

本研究の計画策定時より統計専門家が参加し、データの処理および解析は統計専門家が担当する。

5 検体および患者情報の取り扱い方法

1) 検体の匿名化

参加施設に既に保存されている検体あるいは今後保存される検体は、各施設で連結可能匿名化を行った後、長崎医療センター臨床研究センターに送付される。

2) 検体および患者情報の管理

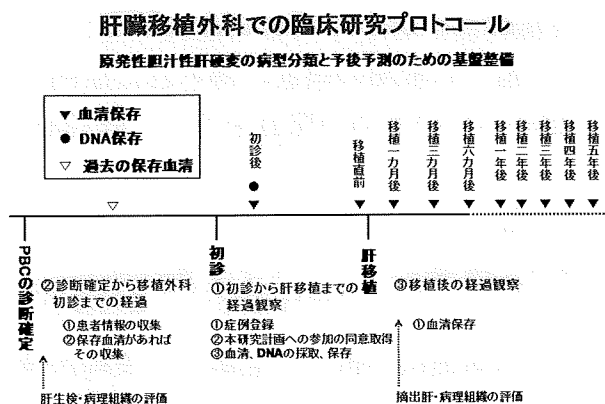
原則として検体および患者情報は当該施設で管理し、登録番号付与による匿名化をしていない検体および患者情報については当該施設以外には一切提供しないものとする。

長崎医療センター臨床研究センターに送付された検体は、PBC 生体試料バンク（仮称）で一括して保存・管理する。また、匿名化された患者個人情報も長崎医療センター臨床研究センターへ提供され、PBC 生体試料データベース（仮称）で一括して管理する。

6 研究実施方法

肝臓移植外科と肝臓専門内科は、各々、下記の異なる臨床研究プロトコールに基づき、検体の採取・保存、患者情報の収集を行う。血清検体用には一般生化学用採血管(SRLより提供)に10mlx1本、DNA検体用にはEDTA採血管(SRLより提供)に5mlx2本の患者末梢血を採血し、委託業者(SRL)へ提出する。委託業者で血清分離、DNA精製が行われた後、連結可能匿名化された検体(血清・DNA)が長崎医療センター臨床研究センターへ届けられる。

1) 肝臓移植外科での臨床研究プロトコール



①初診から肝移植までの経過観察

肝臓移植の適応についての相談のために受診した全ての PBC 症例を症例登録する。本研究計画への参加の同意の得られた症例より血清保存（移植前）、DNA 採取（移植前1回のみ）のための採血を行う。

②PBC の診断確定から移植外科初診までの経過

診断確定から移植外科初診までの患者情報の収集を行う。保存血清があればその収集も行う。

③肝移植後の経過観察

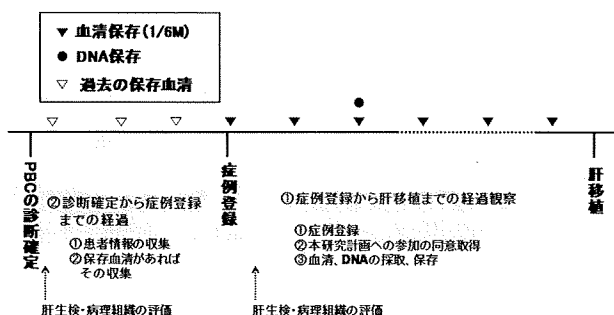
肝移植後も定期的に血清保存（移植1カ月後、3カ月後、6カ月後、1年後、2年後、3年後、4年後、5年後）のための採血を行う。採血は、移植後に経過観察が行われている関連施設において施行することも可能となるように採血体制を整備する。既に肝移植の施行されている症例は、DNA 採取（1回のみ）のための採血と、上記プロトコールに準じて定期的に血清保存を行う。

血清保存時の患者情報は、別紙（患者情報提供用紙）に記載して長崎医療センター臨床研究センターへ提供する。

2) 肝臓専門内科 (gp210 working group) での臨床研究プロトコール

肝臓専門内科 (gp210 working group) での臨床研究プロトコール

原発性胆汁性肝硬変の病型分類と予後予測のための基盤整備



①症例登録から肝移植までの経過観察

近い将来に黄疸・肝不全のために肝臓移植が必要となる可能性の高い全ての PBC 進行症例を症例登録する。本研究計画への参加の同意の得られた症例より血清保存（6 カ月毎）、DNA 採取（1回のみ）のための採血を行い、肝移植に至るまでの経過を観察する。

②PBC の診断確定から症例登録までの経過

診断確定から症例登録までの患者情報の収集を行う。保存血清があればその収集も行う。

血清保存時の患者情報は、別紙（患者情報提供用紙）に記載して長崎医療センター臨床研究センターへ提供する。

近い将来には黄疸・肝不全のために肝臓移植が必要となる可能性が低いと考えられる PBC 症例も、本研究計画への参加の同意の得られた症例より血清保存（6 カ月毎）、DNA 採取（1 回のみ）のための採血を行う。これらの PBC 症例の長期経過を観察し、PBC 進行症例の対照として解析する。

7 検討項目

- 1) 本研究の解析対象である PBC 進行症例に、主任研究者らが提唱している自己抗体による病型分類や、相島らが提唱している病理組織学的分類が適応できるか否かについて検討する。
- 2) PBC 進行症例において、今までに報告されている PBC の進行に関与する遺伝子多型が関与しているか否か、また遺伝子多型が病型分類や予後予測に有用か否かを検討する。
- 3) Genome-wide association study により、PBC の発症や進展に関与する新たな遺伝子多型を同定する。
- 4) 自己抗体、遺伝子多型、肝組織所見、治療薬に対する反応性、PBC 発症から肝不全に至るまでの経過などから、PBC の進展様式に基づく病型分類を確立する。
- 5) PBC 進行に関与する危険因子を同定し、PBC の短期予後予測式、中期予後予測式、長期予後予測式を作成する。
- 6) 抗 gp210 抗体が PBC 再発マーカーとして使用できるかどうかについて検討する。

8 予定症例数

PBC 進行症例 100 例

9 症例登録期間および観察期間

登録期間：2009. 10. 1～2012. 3. 31

観察期間：肝移植に至った症例は移植後 5 年間が経過するまで。

肝移植に至っていない症例は、本研究計画が終了するまで。

10 倫理的事項

1) 倫理委員会の承認

本研究への参加に際しては、本研究実施計画が参加各施設の倫理委員会で承認されなければならない。

2) 患者の保護

本研究に関係する全ての研究者は、厚生労働省“臨床研究に関する倫理指針”と“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”に従って本研究を実施する。

3) 検体の使用にあたってのインフォームド・コンセント

本研究の実施に先立ち、担当医は、検体および診療情報の研究への利用に

ついて患者より書面にて同意を得る。

4) プライバシーの保護と患者識別

登録患者のプライバシーについては十分に保護する。登録患者情報は連結可能匿名化した登録番号を用いてやりとりされ、患者名、カルテ番号などの直接患者を識別できる情報は当該施設外に漏洩することはない。解析されたデータが公になることはあるが、個人情報が開示されることはない。

5) プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、本研究実施計画書を遵守する。

11 解析終了後の試料などの取り扱い

- 1) 解析終了後も“試料を廃棄せずに保存すること”に同意の得られた試料は、匿名化された患者個人情報、臨床データと共に PBC 生体試料バンク（仮称）に保存する。
- 2) “公的バンクへの生体試料の提供”に同意が得られている試料は、PBC 生体試料データベース（仮称）の情報と共に、将来的に公的バンクに供与することが可能となるように、厚生労働省”難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究（研究代表者：坪内博仁）“班 “と” 公的バンク “と” 連携して、その基盤整備をすすめる。
- 3) 将来、保存検体を本研究以外の目的の研究に用いる場合は、改めてその研究について各施設の倫理委員会の承認を受けた上で使用する

12 研究結果の発表など

- 1) 本研究によって PBC の進行に基づく病型分類や短期・中期・長期的予後予測方法が確立した場合、厚生労働省”難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 “の PBC 診療ガイドラインの中に PBC の病型分類と予後予測に関する項目を加える。
- 2) 研究結果は全ての参加施設の了承のもと、共著として学会及び論文発表を行う。

13 研究組織

主任研究者

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

病態制御学系専攻肝臓病学講座

中村 稔

研究分担者

東京大学医学部肝胆膵外科人工臓器・移植外科

田村純人

京都大学医学部肝胆膵移植外科

森 章

九州大学大学院消化器総合外科

副島雄二

九州大学大学院病態修復内科学

下田慎治

長崎医療センター・臨床研究センター

伊東正博

長崎医療センター・臨床研究センター

小森敦正

研究協力施設（患者登録、検体採取・保存、病理診断）

東北大学消化器病態学

福島県立医科大学消化器・リウマチ・膠原病内科

東京慈恵会医科大学大学院医学研究科器官病態・治療学消化器内科

東京慈恵会医科大学外科学講座 消化器外科分野

朝日大学歯学部附属村上病院外科

帝京大学医学部内科

帝京大学医学部附属溝口病院

東京女子医科大学消化器内科

信州大学医学部消化器内科

金沢大学恒常性制御学

金沢大学医薬保健研究域医学系先端医療技術学講座

京都大学医学部臓器移植医療部

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器肝臓感染症内科

愛媛大学大学院先端病態制御内科学

高知大学医学部消化器内科

福岡大学医学部消化器肝臓病内科

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患生活習慣病学

金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

九州大学大学院形態機能病理学

国際福祉大学

関西医科大学内科学第三講座

長崎大学大学院原爆後障害研究所情報

医薬基盤研究所生物資源研究部遺伝子バンク

（順不同）

14 参考論文

- 1) Rubin E, Schaffner F, Popper, H. Primary Biliary Cirrhosis. Chronic Non-Suppurative Destructive Cholangitis. *Am J Pathol* 1965; 46:387-407
- 2) Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123:1044-1051
- 3) Leung PS, Coppel RL, Ansari A, Munoz S, Gershwin ME. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17:61-69
- 4) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring

- primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42: 386-392
- 5) Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45:118-127
 - 6) Nakamura M, Komori A, Ito M, et al. Predictive role of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. *Hepatology Research* 2007;37:S412-419
 - 7) Aishima S, Kuroda Y, Nishihara Y, Taguchi K, Yoshizumi T et al. Characteristic differences according to the cirrhotic pattern of advanced primary biliary cirrhosis: Macronodular cirrhosis indicates slow progression. *Hepatol Res* 2006; 36:188-194
 - 8) Ohishi Y, Nakamura M, Iio N, Higa S, Inayoshi M et al. Single-nucleotide polymorphism analysis of the multidrug resistance protein 3 gene for the detection of clinical progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48:853-62
 - 9) Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM, Fridley BL, Lazaridis KN. Primary biliary cirrhosis is associated with a genetic variant in the 3' flanking region of the CTLA4 gene. *Gastroenterology* 2008; 135:1200-1206
 - 10) Hirschfield GM, Liu X, Xu C, Lu Y et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009; 360:2544-55
 - 11) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Horie H, Aiba Y et al. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): the HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. *Hepatol Res* 2010 Mar 30 (Epub ahead of print)
 - 12) Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Nakamura M et al. Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Hepatol* in press

生体試料収集 PBC 共同研究(中村班)患者情報提供用紙 20090901 作成

血清保存時の患者情報 記載年月日: 200 年 月 日, 記載者名:
施設名 患者 ID 性別 男 女
生年月日 年 月 日、年齢(血清保存時) 歳、血清保存日 年 月 日、
血清 ID(記入不要)

血清保存時(or その前後 1 ヶ月以内で可)のデータ (年 月 日)
Alb. (g/dl), T.bil (mg/dl), D.bil (mg/dl), AST (IU/L), ALT (IU/L),
ALP (IU/L), γ -GTP (IU/L), T.Chol (mg/dl), IgG (mg/dl), IgM (mg/dl),
総胆汁酸 (μ mol/L), 血小板 (万/ μ l), PT (%) or (INR), ウイルスマーカー:
HBsAg 陽性 陰性、HCVAb 陽性 陰性、AMA 倍, M2 unit, ASMA 倍,
抗核抗体 倍(パターン)、その他の自己抗体:

掻痒感 有・無、 静脈瘤 有・無、 腹水 有・無、
黄疸(T.bil \geq 2mg/dl) 有・無、 肝性脳症 有・無、 肝癌の合併 有・無、
合併症 無・有 : シェーグレン、関節リウマチ、橋本病、レイノー現象、強皮症、CREST、
自己免疫性肝炎、潰瘍性大腸炎、悪性腫瘍(部位)、
その他:

肝生検施行年月とステージ ① 年 月 Scheuer 分類 期
② 年 月 Scheuer 分類 期

血清保存時の治療

ウルソ 無・有 (mg/日) (開始 年 月)、(mg/日) (開始 年 月)
ベザトール 無・有 (mg/日) (開始 年 月)、(mg/日) (開始 年 月)
プレドニン 無・有 (mg/日) (開始 年 月)、(mg/日) (開始 年 月)
ウルソ、ベザトール、プレドニンの増減、その他の治療があればその詳細について:

治療効果(血清保存時の印象) 治癒 著効 改善 不変 増悪
食道・胃内視鏡所見(検査日と所見を記載してください)

腹部 CT or エコー所見(検査日と所見を記載してください)

コメント(臨床経過、服薬状況などについて)

連絡先: 長崎医療センター・臨床研究センター 中村 稔
FAX : 0957-53-6675, e-mail: nakamuram@nmc.hosp.go.jp

V. 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レイアウト (雑誌)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村 稔 塚元和弘 安波道郎 近藤久義 中牟田 誠 et al.	Multidrug resistant protein 3(MDR3)遺伝子多型による原発性胆汁性肝硬変の予後 遺伝子診断、消化器疾患におけるエピゲノミクス	第 16 回浜名湖シンポジウム論文集		81-83	2009
中村 稔 石橋大海	原発性胆汁性肝硬変の長期予後診断と治療. 自己免疫性肝胆膵疾患—最新知見.	医学のあゆみ	Vol 228 (9)	889- 894	2009
中村 稔 相葉佳洋 小森敦正 石橋大海	肝疾患難病“原発性胆汁性肝硬変”の新規マーカーによる予後予測	医療	Vol.63 (6)	357- 362	2009
大石裕樹 中村 稔 塚元和弘	MDR3 遺伝子多型と PBC	肝胆膵	59	1207- 1216	2009
石橋大海 小森敦正 中村 稔 下田慎治	原発性胆汁性肝硬変ガイドラインの作成	肝胆膵	60	257- 264	2010
Ishibashi H, Nakamura M, Komori A, Migita K, Shimoda S.	Liver architecture, cell function, and disease.	Semin Immunopathol	48	741-7	2009
Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Nakamura M et al.	Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with primary biliary cirrhosis in Japanese patients.	J Hepatol	in press		2010

<p><u>Nakamura M</u>, Yasunami M, Kondo H, Horie H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Ito M, Shimoda S, Ishibashi H, and PBC Study Group in NHOSLJ</p>	<p>Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): the HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC.</p>	<p>Hepatology Research</p>	<p>Mar 30 Epub ahead of print</p>		<p>2010</p>
<p>Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Abiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsuhashi H, Shimoda S, Ishibashi H <u>Nakamura M.</u></p>	<p>Serum Baff and APRIL levels in patients with PBC.</p>	<p>Clin Immunol</p>	<p>134</p>	<p>217- 225</p>	<p>2010</p>
<p>Haruta I, Kikuchi K, Hashimoto E, <u>Nakamura M</u>, Miyakawa H et al.</p>	<p>Long-term bacterial exposure can trigger nonsuppurative destructive cholangitis associated with multifocal epithelial inflammation.</p>	<p>Laboratory Investigation</p>	<p>90</p>	<p>577-58 8</p>	<p>2010</p>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaneko J, Sugawara Y, <u>Tamura S</u> , Kokudo N, Makuuchi M.	Left liver with right paramedian sector--can it be an option in living donor liver transplantation?	Transplantation	88(7)	952	2009
Yamashiki N, Sugawara Y, <u>Tamura S</u> , Kaneko J, Matsui Y et al.	Noninvasive estimation of hepatic steatosis in living liver donors: usefulness of visceral fat area measurement.	Transplantation	88(4)	575-81	2009
Inoue Y, Sugawara Y, <u>Tamura S</u> , Ohtsu H, Taguri M et al.	Validity and feasibility of transient elastography for the transplanted liver in the peritransplantation period.	Transplantation	88(1)	103-9	2009
Masuzaki R, Yamashiki N, Sugawara Y, Yoshida H, Tateishi R, <u>Tamura S</u> et al.	Assessment of liver stiffness in patients after living donor liver transplantation by transient elastography.	Scand J Gastroenterol	44(9)	1115-20	2009
Hashimoto M, Sugawara Y, <u>Tamura S</u> , Kaneko J, Matsui Y et al.	Pseudomonas aeruginosa infection after living-donor liver transplantation in adults.	Transpl Infect Dis.	11(1)	11-9	2009