

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

原発性胆汁性肝硬変分科会
分担研究報告書

診療ガイドラインの作成WG

研究分担者 石橋 大海 国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：3年計画の3年目であり、原発性胆汁性肝硬変（PBC）患者の診療のガイドラインの完成を目指して作業を進めた。我が国のPBC患者の70～80%は無症候性PBCであるため、主に無症候性PBCに重点をおいた、また、診断および患者の評価、予後予測に重きを置いたガイドライン策定とした。基本的な診療のガイドラインを最初に示し、推奨文についてはMindsに則ったエビデンスレベルと推奨度を示した。しかし、PBCは稀少疾患であるためと思われ、ウルソの効果に関する以外は、高いエビデンスレベルの文献は極めて少なかった。そのため、最近新たに公表された諸外国のガイドラインも参考にし、エビデンスレベルは高くはないが、よりエビデンスの高い論文を取り上げ、我が国の状況に合わせた指針作りを行った。研究班員からの発信である新しい組織学的病期分類や予後予測マーカーについても取り上げた。基本的な診療のガイドラインで記載が足りない内容に関しては、クリニカルクエスチョンを挙げ、回答を示す形式で補足した。診断・診療方針決定のためのフローシートとサマリーシートも作成した。重要な文献は最後にまとめて掲載した。班員全員のコンセンサスを得て完成した。

共同研究者

上野 義之 東北大学消化器内科学
江川 裕人 朝日大学村上記念病院
向坂彰太郎 福岡大学消化器内科学
下田 慎治 九州大学医学院病態修復内科学
銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学院
中村 稔 長崎大学大学院肝臓病学講座
前原 喜彦 九州大学大学院消化器・総合外科
中牟田 誠 九州医療センター肝臓病センター

研究協力者

小森 敦正 長崎医療センター臨床研究センター
小池 和彦 東京慈恵会医科大学大学院
調 憲 九州大学大学院消化器・総合外科
副島 雄二 九州大学大学院消化器・総合外科
竹山 康章 福岡大学消化器内科学
福嶋 伸良 九州医療センター肝臓病センター
原田 憲一 金沢大学大学院形態機能病理学
田中 篤 帝京大学内科

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（PBC）診療の指針となるガイドラインの作成を目的とする。世界の文献からエビデンスを検索するとともに、同分科会の「診断基準ワーキング」が作成した診断指針、「治療ワーキング」が作成した治療指針を含め、我が国の一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医がPBC患者の診療にあたって指針とすべき事項を「診療ガイドライン」としてまとめる。

B. 研究方法

1) 重症度分類、予後予測

抗pg210抗体の重症度評価因子、および予後予測因子としての有用性について、班員間で症例、検体を収集し、解析して検証した。2年目からはワーキング

グループとして独立させ、中村 稔が責任者となり研究を進めた。

2) 診療指針

エビデンスレベルの高い文献を世界の文献より検索した。文献の検索はPubMed-MEDLINEで行い、Clinical Trial, RCT, Meta-Analysis, 01/1998～12/2009, “Primary biliary cirrhosis”とPBCの治療、合併症の治療、経過観察、肝移植時期と移植医へのコンサルト時期等の項目名でEnglish文献の検索を行った。その結果、UDCAに関する臨床試験を除いて、エビデンスレベル1b以上のものはみられなかった。特に日本からの論文はみられなかった。治療薬のUDCAについては、1987年のPouponらのLancetの論文を嚆矢に、多くのランダム化比較試験、メタアナリシスが行われた。その結果、血液生化学値の改善のみでなく、死亡、肝移植までの期間をエンドポイントとした予後の改善ももたらすと結果が得られた。主要な論文は巻末に示した。実際に、UDCAのPBC治療への適応開始前と後では、PBC患者の予後も大きく変わった。2009年には、それを踏まえたPBC、あるいは慢性胆汁うっ滞性肝疾患の診療ガイドラインが、それぞれ米国肝臓学会AASLD、ヨーロッパ肝臓学会EASLより発表された。したがって、本診療ガイドでは、それらのガイドラインも参考にしながら、よりエビデンスレベルが高い、よりImpact Factorが高い文献を参考に、我が国の実情にあったガイドライン作りを行った。作成案は作業チーム間で頻りに意見を交換してコンセンサスを得たものとし、最終案は研究班員全員に送付して、コメントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。

以下の項目について記載し、推奨文については、Mindsの記載にしたがってエビデンスレベル、推奨グレードを記載した。

- I. 診断・病態把握
- II. 治療・患者管理
- 3) PBC 診断, 治療方針決定のための手順
- 4) PBC 診断, 診療方針決定のためのサマリーシート
- 5) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療のクリニカル
クエスチョン

- I. 基本的事項
- II. PBC の診断
- III. PBC の薬物治療
- 1. UDCA
- 2. Bezafibrate
- 3. 副腎皮質ステロイド, 他の薬物
- IV. 合併症の薬物治療
- 1. 皮膚掻痒症の治療
- 2. 骨粗鬆症の治療
- 3. 乾燥症候群の治療
- V. PBC 患者の経過観察
- 1. 経過観察項目
- 2. 専門医へのコンサルテーション時期
- VI. 肝移植適応基準
- 1. 肝移植の適応決定, 実施時期
- 2. 肝移植後患者の管理の仕方

C. 研究結果

- 1) 予後予測判定に関する抗 gp210抗体測定の有用性の検証

参加大学から提供された PBC 症例を対象として解析した結果, 抗 gp210抗体の重症度評価因子と予後予測因子としての有用性, および抗 centromere 抗体の肝不全に至らぬも静脈瘤を生じるリスクの予知因子としての有用性が確認された。

- 2) 治療指針
- I. 診断・病態把握
- 1. 診断
- 2. 鑑別・除外診断
- 3. 症候・合併症の把握
- 4. 病理診断
- 5. 病期診断
- 6. 重症度診断
- 7. 病型・予後診断
- II. 治療・患者管理
- 1. 基本方針
- 2. 患者指導
- 3. 薬物治療
- 4. 症候・合併症の対策
- 5. 肝移植
- 6. 経過観察
- 7. 専門医への紹介のタイミング
- 3) PBC 診断, 治療方針決定のための手順
- 4) PBC 診断, 診療方針決定のためのサマリーシート
- 5) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療のクリニカル
クエスチョン

- I. 基本的事項
- Q I-1 : 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) とはどんな疾患か?
- Q I-2 : 病因はどのように考えられているか?
- Q I-3 : 患者は日本に何人くらいいるか?
- Q I-4 : どのような人が罹りやすいのか?
- Q I-5 : 遺伝するか。
- Q I-6 : どのような症状が生じるか?
- Q I-7 : PBC の臨床検査データの特徴は?
- Q I-8 : どのような治療法があるか?
- Q I-9 : どのような経過をたどるか?
- II. PBC の診断
- Q II-1 : PBC の診断に肝生検は必要か?
- Q II-1 : PBC の診断に画像診断は必要か?
- III. PBC の薬物治療
- 1. UDCA
- Q III-1-1 : UDCA の効果は確認されているか?
- Q III-1-2 : UDCA 投与のリスクは?
- Q III-1-3 : UDCA はいつからどのような患者に投与したらよいか?
- Q III-1-4 : UDCA はどのような量でいつまで投与したらよいか?
- Q III-1-5 : UDCA の効果判定はどのようにしたらよいか?
- Q III-1-6 : UDCA で効果が得られない場合はどうしたらよいか?
- 2. Bezafibrate
- Q III-2-1 : Bezafibrate はいつから, どのような量で, どのような患者に投与したらよいか?
- Q III-2-2 : Bezafibrate 投与のリスクは?
- 3. 副腎皮質ステロイド, 他の薬物
- Q III-3-1 : 副腎皮質ステロイド投与はどのような患者が適応となるか?
- Q III-3-2 : 副腎皮質ステロイド投与のリスクは?
- Q III-3-3 : 他の薬物で効果が確認されているものはあるか?
- IV. 合併症の薬物治療
- 1. 皮膚掻痒症の治療
- Q IV-1-1 : Cholestyramine は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か?
- Q IV-1-2 : 抗ヒスタミン薬は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か?
- Q IV-1-3 : Rifampicin は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か?
- 2. 骨粗鬆症の治療
- Q IV-2-1 : 骨粗鬆症に対する治療の開始時期は?
- Q IV-2-2 : Bisphosphonate 製剤は PBC 患者の骨粗鬆症に有効か?
- Q IV-2-3 : 活性型 vitaminD3 製剤や vitaminK2 製剤は PBC 患者の骨粗鬆症に有効か?
- 3. 乾燥症候群の治療
- Q IV-3-1 : 塩酸 cevimeline と pilocarpine 塩酸塩は PBC 患者の口乾乾燥症に有効か?

V. PBC 患者の経過観察

1. 経過観察項目

- QV-1-1：患者の経過観察には何を指標としたらよいか？
- QV-1-2：疾患の進展を把握するには何を指標として観察したらよいか？
- QV-1-3：予想される合併症の把握のために注意すべきことは？
- QV-1-4：PBC では肝癌の発生はみられるか？
- QV-1-5：PBC 患者のフォローで特に気を付けることは？
- QV-1-6：妊娠を望む患者にはどのように対応したらよいか？
- QV-1-7：妊娠した患者の管理で注意すべきことは？

2. 専門医へのコンサルテーション時期

- QV-2-1：肝臓専門医へのコンサルト時期はいつがよいか？
- QV-2-2：肝臓移植医へのコンサルト時期はいつがよいか？

VI. 肝移植適応基準

1. 肝移植の適応決定, 実施時期

- QVI-1-1：肝移植時期は何を指標としたらよいか？
- QVI-1-2：脳死移植と生体肝移植で移植時期が異なるか？
- QVI-1-3：PBC に対する肝移植後の成績は他の疾患と比較して如何か？
- QVI-1-4：脳死肝移植と生体肝移植で術後の成績に差があるか？

2. 肝移植後患者の管理の仕方

- QVI-2-1：術後の再発はどのような実態か？
- QVI-2-2：術後の再発を防ぐ方法はあるか？
- QVI-2-3：PBC 患者への移植後に特に注意することは？
- QVI-2-4：PBC 患者の予後を改善するための方法は？

D. 考 察

PBC は稀少疾患であるためと思われ、ウルソの効果に関する以外は、高いエビデンスレベルの文献は極めて少なかった。そのため、最近、米国肝臓病学会 AASLD (2000,2009)、ヨーロッパ肝臓病学会 EASL (2009) が新たに公表した諸外国のガイドラインも参考にし、エビデンスレベルは高くはないが、よりエビデンスの高い論文、Impact Factor の高い Journal 掲載の論文を中心に取り上げ、我が国の実情に合わせた指針作りを進めた。

観察測定項目については非専門医も参考にできる項目設定が必要と考えられたが、症状、合併症に対する予防・治療に関しては、皮膚掻痒感の他、骨粗鬆症の予防とチェックのための測定項目、肝癌早期発見のための定期検査の項目と頻度等について、日本でのエビデンスは極めて少なかった。

海外のガイドライン (米国肝臓病学会 AASLD (2000, 2009)、ヨーロッパ肝臓病学会 EASL (2009))

と比較検討すると、AASLD2009年版では2000年版と比較して etiology と自然歴の項が新たに設けられているが、本ガイドラインでは診断および患者の評価に重きを置いた。

診断過程における肝生検の必要性に関しては、両ガイドラインでも重要性は強調されるも必須事項から外されている。非典型例、AMA 陰性例、活動性の評価等には重要な検査項目であり、本ガイドラインでも同様な考えで記載した。

治療に関して、UDCA が現在第一選択薬であることは多くの RCT でも確認されており、異論がないところである。実際、UDCA が使用され始められて PBC の自然歴が変わり、予後がかなりよくなったとの文献が多くみられた。しかし、UDCA が不応の症例に対しての記載は両ガイドラインとも貧弱であった。我が国においては、ベザフィブラートのエビデンスが集積しつつある。しかし、レベルの高いエビデンスは得られておらず、副作用出現の可能性もあるため、推奨度 A にはできない現状である。

UDCA の投与量については両ガイドラインとも 13~15mg/kg が推奨されている。しかし我が国では体重の軽重にかかわらず 600mg と一定であり、3分割投与であるため服薬コンプライアンスが低下している可能性が高い。以前我が国の研究班で 600mg と 900mg で比較され 600mg でよいとの成績が得られており、他の成績がないため、また保険診療でも規定されているため、現時点では 600mg を標準投与として記載した。

欧米では特徴的とされる症状である「倦怠感」は、我が国では研究も少なく、実際に取上げて取り上げるほどの訴えが少ないのかもしれない。いずれにしろ客観的な評価が困難な症状であり、取上げて取り上げなかった。

肝移植、移植医へのコンサルトのタイミングは非専門医にとって必要な事項である。しかし、時期を規定するレベルの高いエビデンスはない。非肝臓専門医は肝臓専門医、PBC に疎い肝臓専門医は PBC に詳しい専門医にタイミングを逸することなくコンサルトすることが望ましいと考えられた。九州大学や京都大学の経験を踏まえ、諸外国のガイドラインも参考にして作成した。

E. 結 論

PBC 診療ガイドラインを完成した。我が国の PBC 患者の 70~80% は無症候性 PBC であるため、主に無症候性 PBC に重点をおいたガイドラインを策定した。専門家のみならず、非専門家も利用できるガイドラインとした。

PBC 患者の診療のための指針の存在が望まれる項目に関しては、クリニカルクエスチョンを挙げ文献検索を行った。日本の PBC 診療の実情にあった診療ガイドラインを作成できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(H20年度～H22年度, 研究に関係したものののみ)

- 1) Shimoda S, Miyakawa H, Nakamura M, Ishibashi H, Kikuchi K, Kita H, Niuro H, Arinobu Y, Ono N, Mackay IR, Gershwin ME, Akashi K. CD4 T-cell autoreactivity to the mitochondrial autoantigen PDC-E2 in AMA-negative primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 31: 110-115, 2008.
- 2) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda, G. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatology* 2008;38(6):557-64
- 3) Ohishi Y, Nakamura M, Iio N, Higa S, Inayoshi M, Aiba Y, Komori A, Omagari K, Ishibashi H, Tsukamoto K. 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 Sep;48(3):853-62.
- 4) Ishibashi H, Nakamura M, Komori A, Migita K, Shimoda S. Liver architecture, cell function, and disease. *Semin Immunopathol*. 2009 Sep;31(3):399-409.
- 5) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Horie H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Ito M, Shimoda S, Ishibashi H; PBC Study Group in NHOSLJ*. 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. *Hepatology*. 2010 May;40(5):494-504.
- 6) Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Abiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsuhashi H, Shimoda S, Ishibashi H, Nakamura M. Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC. *Clin Immunol*. 2010 Feb;134(2):217-25.
- 7) Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Nakamura M, Ishibashi H, Ota M; Shinshu PBC Study Group. Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):537-41. Epub 2010 May 25. PMID: 20557968
- 8) Inamine T, Nakamura M, Kawauchi A, Shirakawa Y, Hashiguchi H, Aiba Y, Taketomi A, Shirabe K, Nakamura M, Hayashi S, Saoshiro T, Komori A, Yatsuhashi H, Kondo S, Omagari K, Maehara Y, Ishibashi H, Tsukamoto K; the PBC Study Group in NHOSLJ. A polymorphism in the integrin α V subunit gene affects the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2010 Dec 1. [Epub ahead of print]
- 9) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Ambrosini YM, Gershwin ME, Nakamura M. Risk Factors and Prediction of Long-term Outcome in Primary Biliary Cirrhosis. *Internal Medicine Intern Med*. 2011;50(1):1-10.
- 10) 本吉康英, 石橋大海: PART. 3 肝臓の病気を 知る16. 原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管 炎, からだの科学258号「肝臓病のすべて」(与芝 真彰/編), 2008. 6
- 11) 中村 稔, 下田慎治, 小森敦正, 石橋大海: < クリニカル・トピックス> 原発性胆汁性肝硬変に おける抗 gp210抗体の臨床的意義, *BIO Clinica* 23(12): 1136-1143, 2008
- 12) 石橋大海, 田中 篤, 高橋宏樹. PBC 特異的 尺度 (PBC-40). *肝胆膵* 57(6):1147-1154, 2008
- 13) 石橋大海, 中村 稔, 下田慎治: 4. 非ウイルス 性肝障害 3. 原発性胆汁性肝硬変の病因と予後, in *肝疾患 Review2008～2009: 日本メディカルセ ンター*, pp75-81, 2008. 6. 10
- 14) 石橋大海, 下田慎治, 中村 稔: 原発性胆汁性 肝硬変の病態と免疫機序. 第4回伊豆肝臓カン ファレンス記録, 市田隆文編, アークメディア, 東京, 2008. 6. 19, 55-62.
- 15) 石橋大海: II章 肝・胆・膵, 【1】肝臓, K. 自 己免疫性肝障害 専門医のための薬物療法 Q&A 消化器, 渡辺純夫, 三輪洋人編集, 富野康日己監 修, 中外医学社, 東京, 230-239, 2008. 9. 1
- 16) 中村 稔, 石橋大海: <特集> 自己免疫性肝胆 膵疾患-最新知見. 原発性胆汁性肝硬変の長期予 後診断と治療. *医学のあゆみ* 228(9):889-894, 2009. 2. 28
- 17) 本吉康英, 石橋大海, 下田慎治. 自己免疫性肝 疾患. 特集: 患者さんの背景・病態で考える 薬 の選び方・使い方のエッセンス, *治療* 91(4): 増 刊号: 972-976, 2009. 4
- 18) 右田清志, 小森敦正, 石橋大海: 治療抵抗性自 己免疫性肝炎. <特集> 自己免疫性肝炎2009. *肝胆膵* 59(1): 125-129, 2009. 7
- 19) 石橋大海: 原発性胆汁性肝硬変患者への対応. In *熟練医から“日常診療のさまざまなコツ”を 伝授*. 日本プライマリ・ケア学会編集, 南山堂, 東京, 2009. 3. 29, pp98-99, A6版, 261頁
- 20) 本吉康英, 右田清志, 石橋大海: PBCと自己 免疫性肝炎. In *Annual Review 消化器*. 林 紀 夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編, 中外医学 社, 東京, 2009. 1. 30 A4版, 313頁, p209-214
- 21) 石橋大海, 大平弘正: 自己免疫性肝胆膵疾患. *消化器と免疫* No.46, マイライフ社, 108-112, 2009. 3. 31

- 22) 相葉佳洋, 小森敦正, 右田清志, 八橋 弘, 塚元和弘, 石橋大海, 中村 稔. 原発性胆汁性肝硬変患者 (PBC) の CTLA-4一塩基多型 (SNP) の解析. 消化器と免疫 No.46, マイライフ社, 105-107, 2009. 3. 31
- 23) 中村 稔, 安波道郎, 近藤久義, 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 八橋 弘, 右田清志, 石橋大海: HLA-DRB1遺伝子多型が降格抗体による原発性胆汁性肝硬変の予後予測に及ぼす影響の検討. 消化器と免疫 No.46, マイライフ社, 108-112, 2009. 3. 31
- 24) 石橋大海: 自己免疫性肝炎 (AIH), 原発性胆汁性肝硬変 (PBC), AIH の簡略化診断基準. In: 消化器 研修ノート, 永井良三総監修, 白鳥敬子, 菅野健太郎, 坪内博仁, 日比紀文編集, 初版, 診断と治療社, 東京, 2009. 12. 25, A6版, 656頁, P477-480, 481-483
- 25) 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変. In 今日の治療指針 2010, 医学書院, 2010, 447-448
- 26) 石橋大海, 上平幸史: 原発性胆汁性肝硬変. In 北村 聖創編集, 井廻道夫編集. 臨床病態学. ヌーヴェルひろかわ, 東京, 2010.2.1, 120-122頁
- 27) 石橋大海, 小森敦正, 中村 稔, 下田慎治: 原発性胆汁性肝硬変のガイドラインの作成. <特集> 肝疾患診療における彼我の違い: 黒船は来るのか? - Global standard vs. Japanese -. 肝胆膵 60(2):257-264, 2010. 2
- 28) 石橋大海: 原発性胆汁性肝硬変. 幕内雅敏, 菅野健太郎, 工藤正俊編集, 今日の消化器疾患治療指針, 第3版. 医学書院, 東京, pp614-617, 2010. 3. 15
- 29) 石橋大海, 柳 謙二: 肝疾患治療薬, 胆道疾患医療薬, 膵臓疾患治療薬. 『50音順・商品名で引く 治療薬事典』総合医学社, 東京, B6版, 1443頁, 2010. 6. 30
- 30) 厚生労働科学研究費補助金 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」班: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイド. 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編, 文光堂, 東京, 2010. 10. 10, B6版, 56頁
- 31) 石橋大海: 難病情報センターホームページ原稿。
 ◆原発性胆汁性肝硬変…一般利用者向け <http://test2.nanbyou.or.jp/sikkan/029.htm> ◆原発性胆汁性肝硬変…医療従事者向け http://test2.nanbyou.or.jp/sikkan/029_i.htm ◆原発性胆汁性肝硬変…FAQ http://test2.nanbyou.or.jp/sikkan/029_f.htm, 財団法人難病医学研究財団 難病情報センターホームページ, 2010. 3. 25

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

原発性胆汁性肝硬変分科会
分担研究報告書

抗 gp210抗体の有用性の検証WG

研究協力者 中村 稔 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科肝臓病学講座 教授

研究要旨：原発性胆汁性肝硬変（PBC）における血清抗 gp210抗体測定の意義を検証する目的で平成19年度から“抗 gp210抗体検証ワーキンググループ”を組織し、参加16施設による多施設共同研究を行った。昨年度までの解析で、①抗 gp210抗体が黄疸・肝不全進行の強い危険因子であること、②抗セントロメア抗体が門脈圧亢進症進行の有意な危険因子であることが検証され、③胆管消失や肝炎の所見が高度であることが抗 gp210抗体陽性症例の病理学的特徴であることが示された。今年度は、抗 gp210抗体と治療反応性、病理学的活動性、予後との関連について検討し、④抗 gp210抗体陽性症例は陰性症例に比べて UDCA に対する治療反応性が不良であること、⑤抗 gp210抗体、治療反応性、病理学的活動性はお互いに密接に関連して PBC の予後を規定していることが示された。今後は、① PBC の発症、自己抗体産生、治療反応性、病理学的活動性、予後などに関連した遺伝子多型の同定のための Genome-wide association study を行うとともに、②肝移植に至った症例の病型分類や重症化機構の解明、移植後再発の診断における抗 gp210抗体測定の有用性などの検討を全国規模で行う必要がある。

共同研究者

上野 義之 東北大学消化器病態学
大平 弘正 福島県立医科大学消化器
リウマチ・膠原病内科
橋本 悦子 東京女子医科大学消化器内科
銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学器官病態・治療学
滝川 一 帝京大学内科
宮川 浩 帝京大学医学部附属溝口病院
中沼 安二 金沢大学形態機能病理学
金子 周一 金沢大学恒常性制御学
本田 政夫 金沢大学先端医療技術学
山本 和秀 岡山大学消化器・肝臓・感染症内科学
恩地 森一 愛媛大学先端病態制御内科学
西原 利治 高知大学医学部消化器内科
向坂彰太郎 福岡大学医学部消化器内科
下田 慎治 九州大学病態修復内科学
坪内 博仁 鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学
近藤 久義 長崎大学原爆後障害研究所
石橋 大海 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 長崎医療センター臨床研究センター

A. 研究目的

血清抗 gp210抗体測定が PBC 患者の診断、活動性評価、予後予測、病型分類などに有用であるかどうかを検証するために“抗 gp210抗体検証ワーキンググループ”による多施設共同研究を行った。

昨年度までの解析で、①抗 gp210抗体が黄疸・肝不全進行の強い危険因子であること、②抗セントロメア抗体が門脈圧亢進症進行の有意な危険因子であることが検証され、③抗 gp210抗体陽性症例の病理学的特徴として胆管消失や肝炎の所見が発症早期より高度であることが示された。

今年度は、抗 gp210抗体の測定意義についてさらに

検討するために、抗 gp210抗体と治療反応性、病理学的活動性、予後との関連について解析した。

B. 研究方法

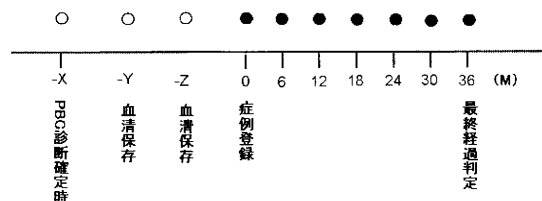
各施設の倫理委員会の承認を経て、平成20年3月から患者登録、血清抗 gp210抗体測定を開始し、参加16施設による多施設共同研究を下記のプロトコルで行った。

今回の解析には、平成22年11月までに gp210 working group と長崎医療センターに登録された PBC 症例の中で、診断時に肝生検と血清保存が施行されており、AIH 合併例と肝炎ウイルス陽性例は除外した AMA 陽性 PBC 症例、計164症例を用いた。

抗gp210抗体の測定により予後を予測できるか否かについての臨床研究プロトコル(retrospective/prospective cohort study)。

- : prospective study での血液検査 (1/6M)
- : retrospective study での血液検査 (保存血液があれば測定する)

今回は、経過観察期間(診断確定時あるいは登録時から最終経過判定時までの間)が36ヶ月以上の症例を解析対象とする。



PBC 症例の臨床病期は、提供された患者情報に基づき、下記のごとく3期に分類した。

- ・臨床病期 I (非進行期): 無症候期, すなわち黄疸, 食道・胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症, 画像上高度の肝不整・線維化など肝障害の症候を認めない。
- ・臨床病期 II (非黄疸進行期): 食道・胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症, 画像上高度の肝不整・線維化など肝障害

に基づく症候を認めるが黄疸は認めない。

- ・臨床病期 III (黄疸進行期): 持続・進行する黄疸 (T.Bil >2.0mg/dl) を認める。

肝生検組織の病理学的評価は、中沼安二教授らが提唱している病理スコア (Histopathology 2006;49:466-478) に基づき下記の如く判定した。

- ・胆管炎 スコア0, 1, 2, 3
- ・肝炎 スコア0, 1, 2, 3
- ・胆管消失 スコア0, 1, 2, 3
- ・線維化 スコア0, 1, 2, 3

UDCA に対する治療反応性は、治療開始2年後のALT, ALP, IgM の値を基に下記の基準で判定した。

- ・ Good response: 治療開始後2年以内に正常化
- ・ Fair response: 治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以下
- ・ Poor response: 治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以上

C. 研究結果

1) 解析対象の164症例 (診断時年齢32-78, 中央値55, 女性89.6%, 観察期間 1-294 M, 中央値49.5M, 抗 gp210抗体陽性率29.9%, 抗セントロメア抗体陽性率31.7%) の観察終了時の臨床病期 I, II, III の症例数は順に139,21,4症例であった。

2) 病期の進行に対する相対危険度 (logistic regression analysis) は下記の如く、抗 gp210抗体陽性は黄疸進行の強い危険因子であり、セントロメア抗体陽性は非黄疸進行 (門脈圧亢進症進行) の有意な危険因子であった。

	臨床病期II	臨床病期III
男性	-	-
年齢	1.06(1.01,1.11)	0.90(0.83,0.96)
gp210抗体陽性	4.63(1.84,12.52)	30.05(5.11,581.8)
cenp 抗体陽性	4.64(1.85,12.50)	-

3) 抗 gp210抗体陽性症例は、陰性症例に比べてALT 反応性, ALP 反応性が有意に不良であった。また、下記の如く病理学的活動性と各因子との間には有意な相関を認めた。

	中沼スコア			
	胆管炎	肝炎	胆管消失	線維化
年齢	*			
性別				
gp210抗体		**	**	*
cenp 抗体				
ALT 反応性		*	**	**
ALP 反応性			**	
IgM 反応性		*		

**: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$

D. 考 察

本年度の研究により、国立病院機構肝疾患ネットワーク研究で報告された抗 gp210抗体と抗セントロメア抗体の意義 (Hepatology 2007; 45:118-127) が、昨年と同様に再度確認された。また、新たに UDCA に対する治療反応性と病理学的活動性の評価を解析に加えることにより、抗 gp210抗体陽性症例は陰性症例に比べて UDCA に対する治療反応性が不良であることや、抗 gp210抗体、治療反応性、病理学的活動性はお互いに密接に関連して PBC の予後を規定していることが示された。

今後は、①PBCの発症、自己抗体産生、治療反応性、病理学的活動性、予後などに関連した遺伝子多型の同定のための Genome-wide association study (既に“日本人原発性胆汁性肝硬変の発症・進展に関わる遺伝因子の網羅的遺伝子解析 (genome-wide association study:GWAS)”を本ワーキングと国立病院機構との共同研究として平成22年10月から開始している)を行うとともに、②肝移植に至った症例の病型分類や重症化機構の解明、移植後再発の診断における抗 gp210抗体測定の有用性の検討 (既に“難治性肝臓疾患 (原発性胆汁性肝硬変) の生体試料等の収集に関する研究”として東京大学肝胆膵外科・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学との共同研究を平成22年度から開始している)を行う必要がある。

E. 結 論

抗 gp210抗体の測定は、PBC 患者の予後予測に有用であるだけでなく、PBC の治療反応性、病理学的活動性の評価にも有用であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura M, Ito M, Yamamoto K, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Onji M, Shimoda S, Takikawa H, Tanaka A, Komori A, Yatsuhashi H, Kondo H, Harada K, Onishi S, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Positive anti-gp210 antibodies is a risk factor for poor biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (submitted).
- 2) Nakamura M, Ito M, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Onji M, Shimoda S, Komori A, Takikawa H, Onishi S, Tsubouchi H, Ishibashi H, Nakanuma Y. Positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis which induce jaundice-type progression of primary biliary

cirrhosis in Japanese patients. J Hepatol 2010; 52, Suppl 1:S428-429.

2. 学会発表

- 1) 中村 稔, 伊東正博, 山本和秀, 錢谷幹男, 大平弘正, 橋本悦子, 金子周一, 上野義之, 菊池健太郎, 恩地森一, 下田慎治, 小森敦正, 滝川 一, 大西三朗, 坪内博仁, 中沼安二, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変における抗 gp210抗体測定の意義の検証. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 2010.5.27-28. 肝臓 51巻 2010, suppl.(1), A62.
- 2) Nakamura M, Ito M, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Onji M, Shimoda S, Komori A, Takikawa H, Onishi S, Tsubouchi H, Ishibashi H, Nakanuma Y. Positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis which induce jaundice-type progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. EASL The International Liver Congress 2010, April 14-18, 2010, Vienna. A1109.

H. 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

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

原発性胆汁性肝硬変全国調査（第31報）

－全国調査にみる30年間の予後の変遷－

研究協力者 廣原 淳子 関西医科大学内科学第三講座 准教授

研究要旨：本研究の目的は、原発性胆汁性肝硬変（PBC）全国調査の長期追跡症例の検討により、本邦におけるPBCの実態と予後の変遷を明らかにすることにある。30年間におよぶ継続調査によって得られた登録症例6161例の年代別解析の結果、5年生存率は1989年までに診断された群85.4%、1990年から1999年に診断された症例群94.2%、2000年以降に診断された群95.8%と年代を経る毎に本邦PBCの予後は有意に改善していた。また無症候性、症候性PBC各々でも年代別にみて有意に予後は改善していたが、診断時発黄例（総ビリルビン値5mg/dl以上）や組織学的進行例（Scheuer分類Ⅲ、Ⅳ期）の症候性PBCでは予後の改善は認められていない。

共同研究者

仲野 俊成 関西医科大学
大学情報センター医療情報部
關 壽人 関西医科大学 内科学第三講座
岡崎 和一 関西医科大学 内科学第三講座

外に個人情報管理者を設置することを含めた厳格な個人情報管理システムを構築し、研究対象とした登録症例の個人情報漏洩等について十分な配慮を行った。平成18年に実施した第13回調査以降はこの個人情報管理システム構築後に実施した調査である。

A. 研究目的

本邦における原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis,PBC）の全国調査は1980年より実施され、その集計・解析を継続して行なってきた。今回は、第1回調査から第14回全国調査まで30年間に及ぶ集積データをもとに病態および予後の変遷について検討した結果を報告する。

B. 方法

1. 研究方法

全国516の既登録施設に対し2009年8月に実施した第14回PBC全国調査までに登録された症例は、7376例（平均観察期間は80.3ヶ月、1-443ヶ月）におよぶ。これら登録症例の臨床像を診断年次別に解析した。予後解析の年代別検討では、登録症例の患者基本情報、診断時臨床病期、予後が明らかで、観察期間1カ月以上の6161例を対象とし、診断日をもとに1989年までに診断された群をP-1群（1228例、男性129例女性1099例、平均年齢52.5歳）1990年から1999年に診断された症例群をP-2群（2632例、男性324例女性2308例、平均年齢55.3歳）、2000年以降に診断された群をP-3群（2301例、男性306例女性1995例、平均年齢58.1歳）に分けて検討した。生存率はKaplan-Meier法により解析し、統計学的解析にはSAS JMP Ver.8.0を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

2. 個人情報の管理

「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示第2号、平成14年6月17日付、平成19年8月16日改正）告示以降の本研究にあたっては同告示を遵守し、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（厚生労働省、平成16年12月24日付け）に則り、研究グループ

C. 研究結果

1. 診断年次別にみたPBCの病態

- 1) 年次別発生数と診断時臨床病期、無症候性 asymptomatic PBC : a-PBC、症候性 PBC (symptomatic PBC : s-PBC) の割合 (図1) : 調査開始以来発生数は増加傾向にあったが、1990年以降年間発生数は250例前後ではほぼ横ばいである。改訂された診断基準（厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患調査研究」班、2010）に基づく診断時臨床病期 a-PBC の占める割合は増加し2007-2008年に診断された新規症例中では約80%程度を占める。また、年次毎に有病者数は漸増している (図1)。
- 2) 診断年次別性別比率と年齢分布比率 (図2) : 男女比は929 : 6353 (1 : 6.8) であり、診断時平均年齢 55.8 ± 11.4 歳 (男性 58.6 ± 11.9 歳、女性 55.4 ± 11.3 歳) であった。年次毎にみて男女比には大きな変化は認められないが診断時年齢層は年々高齢化している。
- 3) Scheuer 分類による診断年次別の肝生検組織学的病期 (図3) では調査開始当初病期Ⅲ～Ⅳ期の占める割合が30%以上であったが、1990年代以降は約20%程度であり以後大きな変動はない。
- 4) 登録時のウルソデオキシコール酸投与症例数および他代表的薬物の投与症例数の推移を図5に示す。ウルソデオキシコール酸投与症例数は1980年代後半から著増し現在は新規症例の約80%以上に投与されている。また1990年代末からはベザフィブラート投与症例が増加している。図5に食道胃静脈瘤の治療例数および肝移植症例数の推移を示す。
- 5) 死亡年次別にみた死亡例数と死因 (図6) : 1114例の死亡例が報告され、肝不全と消化管出血が原疾患関連の主たる死因であることに変わりな

い。1990年代以降は原疾患以外の死因による死亡数が増加している。2000年代になると肝不全、消化管出血による死亡数が減少傾向となり、肝細胞癌による癌死が死因となる症例が報告されるようになっていく。

2. 診断年代別予後

1) 診断時臨床所見の年代群間比較(表1): 診断時の年齢, 総ビリルビン値, 総コレステロール値, 組織学的病期, ウルソデオキシコール酸投与率は1989年までに診断されたP-1群, 1990年から1999年に診断された症例P-2群, 2000年以降に診断されたP-3群の年代群間相互に有意差が認められた。

2) 全解析対象例における年代群別生存率を図7に示す。5年生存率はP-1群85.4%, P-2群94.2%, P-3群95.8%であり各群間に有意差が認められた($p < 0.001$)。

3. 診断時 a-PBC の年代別予後

1) 診断時臨床所見年代群間比較(表2): 診断時の年齢, ウルソデオキシコール酸投与率は各年代群間で有意差が認められた。

2) 年代群別生存率を図8に示す。5年生存率はP-1群96.4%, P-2群98.0%, P-3群98.5%であり各群間に有意差が認められた($p < 0.001$)。

3) 診断時 a-PBC の病期推移別生存率と年代群別病期推移(図9): 診断時 a-PBC であり最終観察時にも a-PBC であった群の10年生存率は98.6%, 20年生存率95.9%であるのに対し, s-PBC に進行した群では各々81.6%, 58.8%であった。なお, 診断時 a-PBC のうち最終確認時 s-PBC に進行した症例はP-1群41.3%, P-2群21.7%, P-3群で9.2%であった。

4. 診断時 s-PBC の年代別予後

1) 診断時臨床所見年代群間比較(表3) 診断時の年齢, 総ビリルビン値, 総コレステロール値, ウルソデオキシコール酸投与率は年代群間で有意差が認められた。

2) 年代群別生存率を図10に示す。5年生存率はP-1群69.9%, P-2群83.3%, P-3群88.2%であり各群間に有意差が認められた($p < 0.001$)。診断時総ビリルビン値別に検討した結果, 総ビリルビン値5mg/dl未満の群は各群相互間に有意差($p < 0.001$)が認められたが, 5mg/dl以上の群では有意差は認められなかった。また診断時組織学的病期別にみた結果では, Scheuer分類病期IとIIの群では各群相互間に $p < 0.001$ で有意差が認められたのに対しIIIおよびIVの群では有意差は認められなかった。

D. 考 察

診断時年代別生存率の検討から本邦PBCの予後は改善していることは明らかである。

無症候性PBCでは病期が進行しない予後良好な経過をたどる群があり, これらの占める割合が無症候性PBCの大部分を占めるようになったこと, またウル

ソデオキシコール酸の治療効果も予後の改善に寄与しているものと示唆された。

症候性PBC全体でも予後は改善しているが, 診断時すでに発黄例(総ビリルビン値5mg/dl以上)または組織学的進行例(Scheuer分類III, IV期)の予後は年代別にみても有意な改善は認められておらずこれらの群では現行の内科的治療効果が乏しいことが推察される。

E. 結 論

30年におよぶPBC全国調査登録症例の予後を年代別に解析した。5年生存率は1989年までに診断された群85.4%, 1990年から1999年に診断された症例群94.2%, 2000年以降に診断された群95.8%と年代を経る毎に有意に改善している。

無症候性および症候性PBC各々の検討でも年代別にみても有意に予後は改善していたが, 診断時発黄例(総ビリルビン値5mg/dl以上), 組織学的進行例(Scheuer分類III, IV期)の症候性PBCの予後は有意な改善は認められていない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H et al. Analysis of regulatory T cell and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. J Gastroenterol.2010;45:732-741,
- 2) 廣原淳子: PBCの疫学. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイド, 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編, pp8-13, 文光堂, 2010
- 3) 三浦亮, 田中篤, 深水雅子他: 原発性胆汁性肝硬変が疑われる症例における抗ミトコンドリア抗体測定～IFとM2のどちらを用いるべきか～肝臓2010, 51, 531-533

2. 学会発表

- 1) 廣原淳子, 仲野俊成, 中沼安二: 本邦における原発性胆汁性肝硬変の疫学的動向-全国調査結果から-シンポジウム5自己免疫性肝胆道疾患最近のトピックス, 第52回日本消化器病学会大会横浜, 2010
- 2) 廣原淳子, 仲野俊成, 中沼安二: 本邦における原発性胆汁性肝硬変の発癌の背景因子-全国調査結果から-, ワークショップ4慢性肝疾患からの発癌: 背景肝疾患(病理・画像・遺伝子異常を含む)からみた検討, 第14回日本肝臓学会大会, 横浜, 2010

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

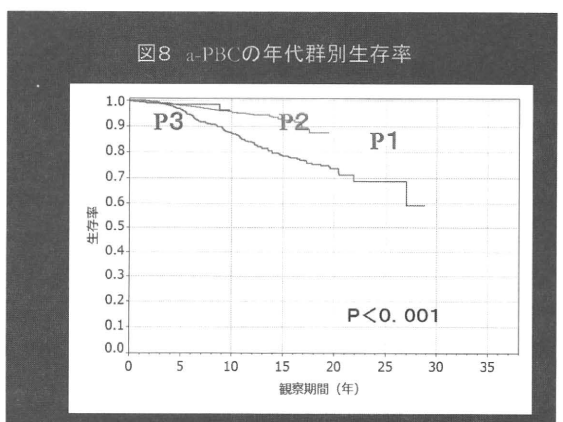
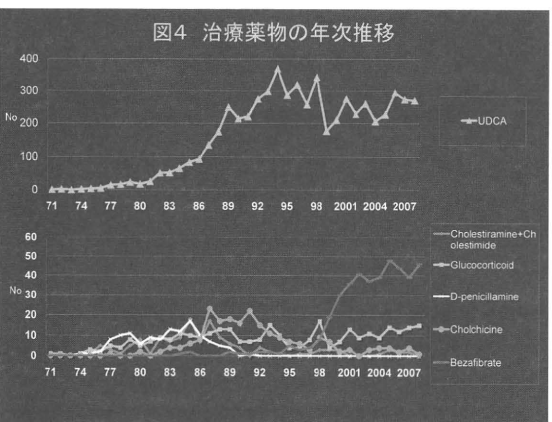
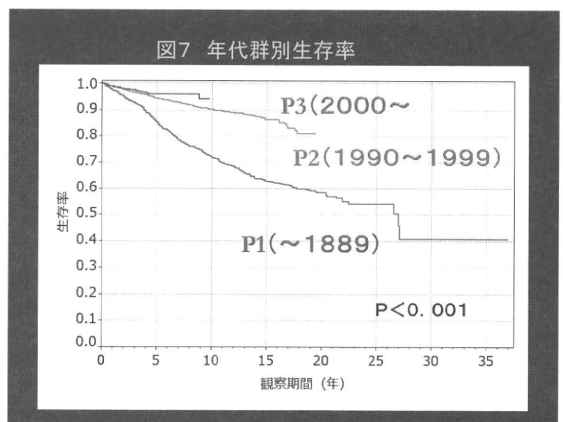
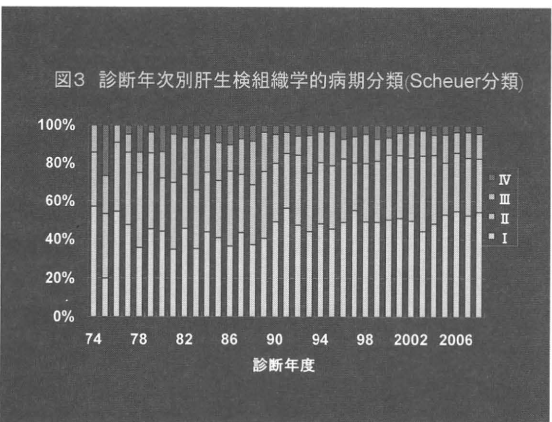
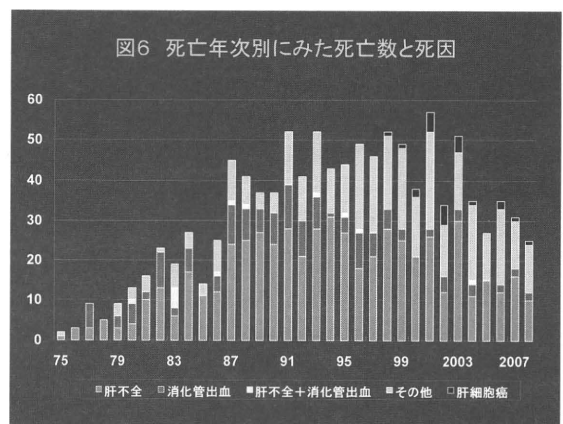
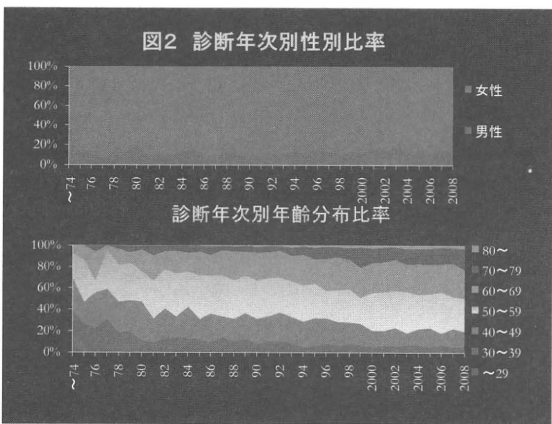
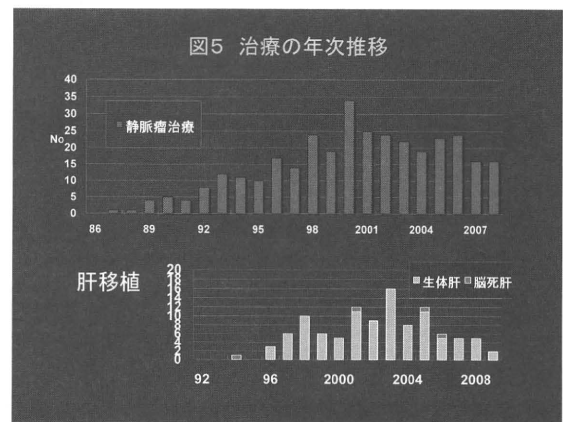
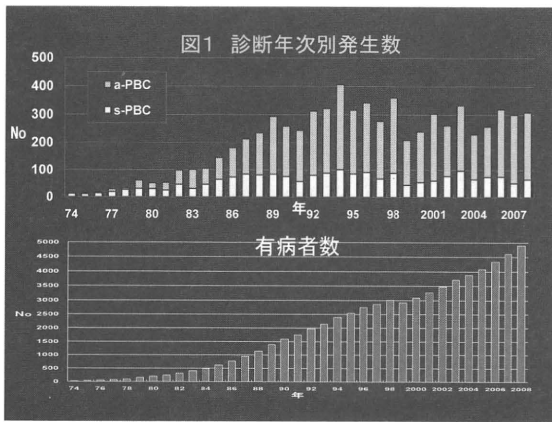


図9 a-PBCの病期推移別生存率と年代群別病期推移

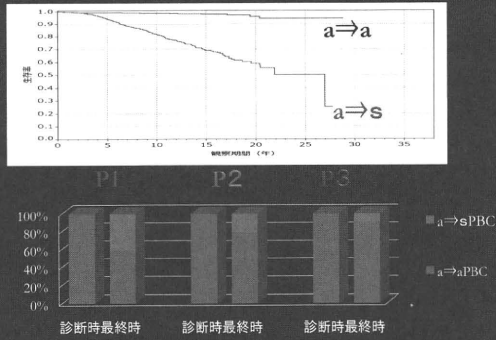


表3 s-PBCの診断時臨床所見年代群間比較

	P1	P2	P3	p
N	519	685	568	
Sex (M:F)	48:471	83:602	68:500	0.2348
Age (Mean±SD)	50.9±11.1	55.0±12.4	58.4±12.3	<0.0001
T-Bil. (Mean±SD)	3.48±5.32	2.35±3.44	1.75±2.63	<0.0001
Alb (Mean±SD)	3.80±0.63	3.74±0.62	3.76±0.66	0.3387
T-cho (Mean±SD)	275.5±151.6	240.2±111.2	216.2±94.1	<0.0001
Histology (I/II/III/IV)	103/138/99/54	160/174/118/65	132/118/77/42	0.1982
Use of UDCA (%)	45.3	92.8	98.4	<0.0001

図10 S-PBCの年代群別生存率

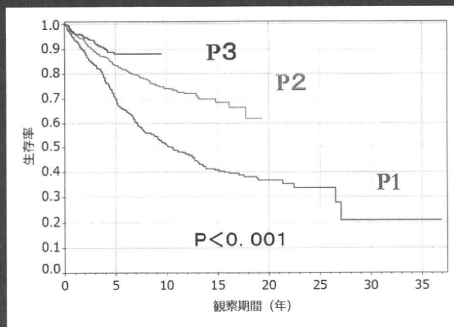


表1 診断時臨床所見年代群間比較

	P1	P2	P3	p
N	1228	2632	2301	
Sex (M:F)	129:1099	324:2308	306:2995	0.0554
Age (Mean±SD)	52.5±10.7	55.3±11.1	58.1±11.4	<0.0001
T-Bil. (Mean±SD)	1.89±3.71	1.15±1.92	1.02±1.16	<0.0001
Alb (Mean±SD)	4.01±0.59	4.00±0.53	4.03±0.52	0.0739
T-cho (Mean±SD)	243.5±111.7	217.67±71.08	215.2±98.3	<0.0001
Histology (I/II/III/IV)	384/316/171/69	986/640/284/101	786/513/196/62	<0.0001
Use of UDCA (%)	50.9	88.1	97.6	<0.0001

表2 aPBCの診断時臨床所見年代群間比較

	P1	P2	P3	p
N	709	1947	1733	
Sex (M:F)	81:628	241:1706	238:1495	0.2385
Age (Mean±SD)	53.6±10.4	55.5±10.6	58.0±11.1	<0.0001
T-Bil. (Mean±SD)	0.75±0.35	0.73±0.42	0.78±0.84	0.0575
Alb (Mean±SD)	4.16±0.51	4.09±0.47	4.12±0.44	0.7729
T-cho (Mean±SD)	220.4±60.2	209.9±47.9	214.9±99.7	0.6656
Histology (I/II/III/IV)	281/178/72/15	826/466/166/36	654/395/119/20	0.2418
Use of UDCA (%)	55.2	86.5	97.4	<0.0001

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

肝移植後原発性胆汁性肝硬変再発の機序解明

研究協力者 前原 喜彦 九州大学 消化器・総合外科 教授

研究要旨：PBCに対する肝移植症例でPBC再発が移植後の予後に与える影響を明らかにする目的で再移植に至った症例の検討を行った。PBCに対する生体肝移植43例の5年、10年生存率は83.4%、79.6%であった。このうち中再移植を行い、詳細な病理学的検索を行いえた4例を病理学的に検索したところ、肝うっ血を主体とした過小グラフト症候群1例、veno-occlusive disease 1例、慢性拒絶1例、原因不明の胆汁うっ滞1例であった。現時点でPBC再発を原因とするグラフト・ロスは認められなかった。

A. 研究目的

PBCに対する肝移植症例でPBC再発が移植後の予後に与える影響を明らかにする。

B. 研究方法

1996年—2010年の九州大学消化器・総合外科における肝移植377例中、PBCに対する43例を対象とした。このうち、再移植を必要とした4例の病理学的検索を行った。

C. 研究結果

PBCに対する生体肝移植43例の5年、10年生存率は83.4%、79.6%であった。グラフト生存率は5年、10年それぞれ、78.4%、54.3%であった（図1）。日本肝移植研究会に登録されたPBCの登録症例の生存率は5年76.2%、10年73.8%に比べても比較的良好であった。しかしながら、グラフト生存率は徐々に下がっており、再移植によって救命されている症例があることがわかる。グラフト・ロスは12例にみられ、1年以内は7例、1年以降は5例であった。1例以内の5例はすべて周術期合併症によるもので、1例が再移植に至った。1年以降の5例の内訳は1例が肺癌、1例は原因不明の腹腔内出血によるものであった。他の3例は臨床経過と肝生検の経時的検索から、慢性拒絶1例、PBC再発1例、二次性の胆汁うっ滞性の肝不全の診断であった。1年以内の1例が過小グラフト症候群の診断で、1年以降の3例は慢性拒絶1例、PBC再発1例、二次性の胆汁うっ滞性の肝不全の診断にて再移植に至った。

再移植に至った4例の病理学的検索を表1にまとめた。1例は術後早期から認められた過小グラフト症候群に対する再移植であり、病理学的には肝うっ血を主体とした症例であった。1例は術後1.5年の肝生検で胆管障害と胆管の消失を認め、術後8年目でも門脈域の炎症細胞浸潤は軽度であるが、胆管の消失が進行しており、慢性拒絶と診断された。その他の2例では経過中の肝生検で、小葉間胆管胆管炎（CNSDC, chronic non-suppurative destructive cholangitis）や epithelial cell granuloma 等、PBCの再発を強く疑わせる所見であったが、再移植時の摘出肝の所見ではPBCの再発は認められなかった。1例は高度の胆汁うっ滞は認められるものの、胆管の破壊像はなく、原因不明であった。1例は特徴的な門脈域周囲の小脈管の増生を認め、portal venopathy や veno-occlusive disease が最も疑われた（図2）。

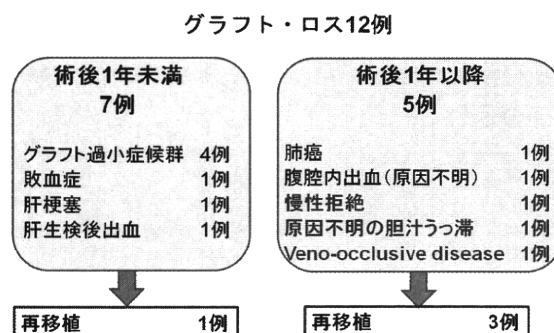


図2 グラフト・ロス12例の時期と原因

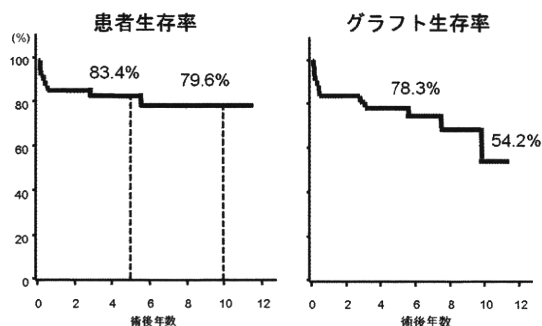


図1 九州大学における肝移植PBC43例の長期予後

D. 考察

今回のわれわれの成績は欧米よりのPBCの再発は肝移植後の成績に影響しないとする報告と同様であった。

4例の再移植症例の病理学的検索ではPBC再発の積極的関与は明らかではなく、現時点ではPBC再発による再移植症例はなかった。

4例中2例では経過中の肝生検でPBC再発を強く疑わせる小葉間胆管胆管炎（CNSDC, chronic non-suppurative destructive cholangitis）や epithelial cell granuloma 等の所見が出現していた。にもかかわらず

ず、再移植時の摘出肝ではそれらの所見は認められず、肝移植後のPBCの再発の診断の困難さが伺われた。

現時点では、PBCの移植後の再発の診断は肝生検しかない。再移植症例の肝生検所見は極めて多彩でしかも経時的に変化していることから、肝移植後のPBC再発の診断基準の確立が必要である。

また、再発所見が消失している原因として、1) 肝生検自体の限界、2) 免疫抑制剤、その他の薬剤等の臨床的介入の結果などが考えられるが、さらに詳細な検討が必要である。

今回のわれわれの成績は欧米よりのPBCの再発は肝移植後の成績に影響しないとする報告と同様であった。

E. 結 論

現時点ではPBCの再発が原因で再移植に至った症例はなく、PBC再発の臨床的意義は明らかではなかった。今回の検討で、PBC再発の診断自体の困難さが明らかになった。その診断基準の確立については今後の課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 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

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

原発性胆汁性肝硬変患者に対する 肝移植後の中長期成績の解析および生体試料の収集に関する研究

研究分担者 上本 伸二 京都大学肝胆膵・移植外科 教授

研究要旨：難病のひとつである原発性胆汁性肝硬変（PBC）患者の中で、黄疸・肝不全が進行し肝移植を受けるに至った患者を対象に、肝移植後のPBC再発や予後に関わる臨床データから中長期成績を解析した。さらに、遺伝子バイオマーカーを同定するために、生体試料（末梢血DNA）を採取し、PBCの進行に関与する遺伝子の解析（SNPs解析）を行う。同定された遺伝子バイオマーカーを臨床データと統合し、PBCの病型分類や予後予測式の作成、肝移植後のPBC再発や予後予測に使用する。また、採取した生体試料を将来、公的バンクに提供することを可能にするための基盤整備にも取り組む。

A. 研究目的

PBC患者の約10%は発症後数年から数十年の経過で肝不全に陥り肝移植が唯一の治療法となる。本研究では、肝移植を必要とするまで進展したPBC患者について、①移植後PBC再発や予後に関わる臨床データの解析、②PBCの進展様式に基づく新たな病型分類の確立、③PBC進行の血清および遺伝子バイオマーカーの同定、④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、⑤肝移植後のPBC再発や予後に関わる新規予測因子同定を目的として、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、“難病研究資源バンク（独立行政法人医薬基盤研究所 生物資源研究部）”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。

B. 研究方法

I) 臨床解析

1994年11月から2009年12月までに京都大学医学部附属病院において生体肝移植術を受けたPBC患者82例について臨床データを解析した。レシピエントの性別は、男性4例、女性78例、年齢は、 50.4 ± 8.4 歳、観察期間中央値は4.2年、ドナーの性別は、男性54例、女性27例、年齢は、 41.5 ± 12.3 歳であった。解析項目は、レシピエントの年齢、MELD（Model for End-stage Liver Disease）スコア、抗ミトコンドリア抗体価、血清IgM値、GRWR（Graft-Recipient body Weight Ratio）、ドナーの年齢、性別、血液型適合性、HLAミスマッチ数、血縁の有無、術後ACR（Acute Cellular Rejection）の有無である。

II) 生体試料の収集解析

「京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会」の承認を得たのち、患者登録、検体採取を開始する。症例は、肝生検で確定診断

がついたPBC進行患者で、当院で肝移植術を受ける症例を対象とし、患者の同意を得て、術前、術後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年、4年、5年後に採血を行い、血清分離及びDNA精製を行う。連結可能匿名化を行った後、患者情報とともに難病研究資源バンクに送付する。解析項目は、以下の通りである。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, RXRb, HNF4 など、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, g-GTP, T.Chol., IgG, IgM, IgA, platelet, PTなど。⑥肝移植後PBC再発予測因子、グラフト肝生着率に寄与する因子、免疫抑制剤の関与等について、過去の報告や当院での臨床データと比較検討する。（倫理面への配慮）

生体試料を取り扱うために、倫理規定には厳格に対処した。即ち、“臨床研究に関する倫理指針”（厚生労働省・平成20年7月改正）、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”（平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第一号）を遵守した。

C. 研究結果

I) 臨床解析

PBC患者に対する肝移植症例において、1年、3年、5年、10年再発率は、それぞれ3%、13%、31%、43%であり、肝移植後長期の再発が高率であった。特にレシピエントの年齢が50歳未満の場合に有意に早期再発が多く高率であった。PBC再発患者では、術前の抗ミトコンドリア抗体価とIgM値が有意に高値であった。肝移植後生存率は、ドナーが非血縁で男性、特に夫がドナーで妻がレシピエントの場合に有意に不良であった。しかしPBC再発の有無は、生存期間と関連しなかった。

II) 生体試料収集

1) 本研究は、ヒト遺伝子解析研究として「京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会」の承認を得た。（平成22年1月

13日 第 G335号)

- 2) 検体の採取, 精製, 輸送及び連結可能匿名化データ管理のシステムを構築した。
- 3) 倫理委員会承認後, 当院において肝移植対象となる PBC 患者は 2 例あり, 1 例は登録の後, 検体の採取を行い, 生体肝移植術を行った。1 例は, 登録の後, 生体肝移植術予定である。

D. 考 察

I) 臨床解析

- 1) ドナーが非血縁男性, すなわち夫の場合に生存率が低い。リンパ球クロスマッチやドナー特異的抗体等, 免疫学的解析が必要である。
- 2) PBC の肝移植後再発率は高いが, 進行は緩徐であり, 生命予後は比較的保たれる。術前抗ミトコンドリア抗体や血清 IgM が再発予測因子になり得るか検討を要する。
- 3) 若年で肝移植に至るまでに進行した PBC 症例は, 移植後早期再発が起りやすい。PBC の病型分類, 免疫抑制剤や長期予後の追跡検討が必要である。

II) 生体試料収集

- 1) 達成度について
倫理審査委員会承認後, 対象患者の生体試料の難病資源バンクへの提供を開始した。
- 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。

III) 今後の展望

当院では成人生体肝移植術を年間約60例行っており, そのうち PBC 症例は, 4-8 例である。これまで日本では肝移植症例の98%以上は生体ドナーで行われ, ドナー不足が最大の問題であったが, 平成22年の臓器移植法改正以降, 脳死ドナーが増加している。今後, 本研究に患者登録, 検体収集が進むものと期待され, 本邦における PBC の病態解析, 病型分類, 予後予測, 新たな治療法の開発, さらに, 肝移植後の再発や予後, 生体ドナーと脳死ドナーの相違が明らかになることが期待できる。

E. 結 論

難治性肝臓疾患である PBC について, 肝移植に至るまで進行した患者を対象に臨床データの解析を行うとともに, 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。倫理委員会の承認が得られたため, 今後, 難病資源バンクへ生体試料の提供が可能になった。本研究は, PBC の病型分類, 予後予測, 新しい治療法の開発につながる重要な研究と思われるので, 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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 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

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

PBC 生体肝移植後再移植症例における組織検討

研究協力者 江川 裕人 朝日大学村上記念病院 外科 教授

研究要旨：PBC 全国集計肝移植後再発が予後に与える影響を明らかにするため、PBC 術後再移植症例における臨床経過と肝生検・再移植時摘出の組織学的検討を行った。日本肝移植研究会のデータベースによると、2009年12月の時点で、PBC516名が初回生体肝移植をうけ、9名が再移植うけていた。再移植時摘出肝の移植に至った主な所見は、慢性拒絶3例、門脈血栓2例、Out flow block 1例、SFS 1例、拒絶2例、NASH 2例（重複あり）。PBCの再発は3例でみられたが、いずれも軽度、初期であり、現時点で、PBCの再発は再移植の要因とはなっていなかった。

A. 研究目的

PBC 全国集計肝移植後再発が予後に与える影響を明らかにする。

B. 研究方法

日本肝移植研究会のデータベースによると、2009年12月の時点で、PBC516名が初回生体肝移植をうけ、9名（九州大学4例、京都大学3例、新潟大学1例、長崎大学1例）が再移植うけていた。金澤大学中沼安二教授が各施設に赴き組織学的検討を行い、江川が各施設から提供された臨床情報を解析した。

C. 研究結果

初回移植時に摘出された自己肝において、PBC-Stageは4（8例）と2（1例）であった。肝炎活動度は1（6例）と0（3例）、胆管炎活動度は0（9例）。

再移植は初回移植後1ヶ月から120ヶ月（中央値24ヶ月）に行われた。再移植後6例が死亡した。

再移植時に摘出された移植肝を検討したところ、移植に至った主な所見として、慢性拒絶3例、門脈血栓2例、Out flow block 1例、SFS 1例、拒絶2例、NASH 2例（重複あり）であった。PBCの再発は3例でみられたが、いずれも軽度、初期であった。

D. 考察

現時点で、PBCの再発は再移植の要因とはなっていない。

E. 結論

PBCの再発は生着に重大な障害とはならない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

未

2. 学会発表

未

H. 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

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

原発性胆汁性肝硬変の長期予後予測のためのバイオマーカーの同定

研究分担者 石橋 大海 長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：国立病院機構肝疾患共同研究グループ（NHOSLJ）による多施設共同研究から、自己抗体（抗gp210抗体、抗セントロメア抗体）の測定やHLA-DRB1、MDR3などの遺伝子多型の解析が原発性胆汁性肝硬変（PBC）の予後予測や病型分類に有用であることを我々は報告してきた。今年度は、免疫関連分子（CTLA4、SLC4A2、IRF5 etc）や胆汁酸代謝・肝線維化に関連する分子（CYP7A1、FXR、FGF1、integrin α V β 6 etc）の遺伝子多型（SNPs）とPBCの発症・進展・自己抗体産生との関連について検討した。integrin α V β 6の構成成分であるintegrin α V（ITGAV）のSNPsとPBCの黄疸進行との関連や、CTLA4のSNPsとPBC発症との関連などが日本人で明らかとなった。

共同研究者

中村 稔 長崎大学大学院肝臓病学講座
小森 敦正 長崎医療センター臨床研究センター
右田 清志 長崎医療センター臨床研究センター
塚元 和弘 長崎大学大学院薬物治療学
下田 慎治 九州大学病態修復内科
前原 喜彦 九州大学大学院消化器総合外科

A. 研究目的

我々は、国立病院機構肝疾患共同研究グループ（NHOSLJ）による多施設共同研究から、自己抗体（抗gp210抗体、抗セントロメア抗体）の測定やHLA-DRB1、multidrug resistance protein 3（MDR3）などの遺伝子多型の解析が原発性胆汁性肝硬変（PBC）の予後予測や病型分類に有用であることを報告してきた。今年度は、免疫関連分子（CTLA4、SLC4A2、IRF5 etc）や胆汁酸代謝・肝線維化に関連する分子（CYP7A1、FXR、FGF1、integrin α V β 6 etc）の遺伝子多型（SNPs）とPBCの発症・進展・自己抗体産生との関連について検討した。

B. 研究方法

昨年度と同様に国立病院機構肝疾患共同研究グループ（NHOSLJ）PBC研究班（29施設）において、PBCの患者登録、定期的血清保存、DNA採取を継続した。今回の解析対象は、研究班に登録されたPBC症例の中で、2008年8月までに遺伝子解析の同意の得られた309症例（男43、女266、年齢30-85、中央値58歳）（PBC cohort 1）。肝不全進行のために九州大学消化器・総合外科で生体肝移植を施行された35症例（男3、女32、年齢34-69、中央値50歳）（PBC cohort 2）。対照は、全国の国立病院機構の病院に勤務している健康な職員293名（男36、女257、年齢30-59、中央値41歳）。抗核抗体（抗gp210抗体、抗セントロメア抗体）はELISA法で測定した。各候補遺伝子の一塩基多型（SNPs）は、GenBankの遺伝子多型情報をHapMap Websiteより入手し、Haploview 4.1を用いてTag SNPsを2-8カ所選択した後、genotypeをPCR-RFLP法、PCR-HRM法、PCR-sequencing法で決定

した。PBCの臨床病期は以下の如く定義して解析した。

Clinical Stage I（非進行期）：無症候期、すなわち黄疸、食道・胃静脈瘤、腹水、肝性脳症、画像上高度の肝不整・線維化など肝障害の症候を認めない。

Clinical Stage II（非黄疸進行期）：食道静脈瘤、腹水、肝性脳症、画像上高度の肝不整・線維化など肝障害に基づく症候を認めるが黄疸は認めない。

Clinical Stage III（黄疸進行期）：持続・進行する黄疸（T.Bil >2.0mg/dl）を認める。

C. 研究結果

- ・Cohort 1の各臨床病期の症例数は、clinical Stage 1,2,3が順に224, 68, 17症例であった。Cohort 1, 2 何れにおいても、黄疸進行期の症例は門脈圧亢進症進行期の症例の年齢より有意に若く、黄疸・肝不全に進行する症例は、門脈圧亢進症進行期に留まるに症例とは年齢の点からも進行病態が異なることが示唆された。
- ・integrin α V β 6の構成成分であるintegrin α V（ITGAV）のSNPs rs3911238, rs10174908, rs1448427は黄疸進行と有意な関連を認めたが、その中でrs1448427はcohort 2において再現性が確認された（OR 2.1, p=0.033）。
- ・CTLA4 SNP rs231775は、PBCの発症と有意な関連を認め、信州大学グループの日本人PBCの解析結果の再現性がNHOSLJの症例で確認された。
- ・CTLA4, SLC4A2, IRF5のSNPsは、PBCの発症進行、自己抗体産生にそれぞれ有意に関連していることが示唆された。

D. 考察

免疫関連分子や胆汁酸代謝・線維化に関連した様々な遺伝子多型が、PBC発症や進行、自己抗体産生と関連があることが明らかとなった。抗gp210抗体と抗セントロメア抗体産生に関連するSNPsが異なることは、遺伝学的にもgp210 typeとセントロメア typeの病型の存在を示唆しているものと思われ興味深い。

E. 結 論

抗 gp210抗体, 抗セントロメア抗体の測定に加えて免疫関連分子や胆汁酸代謝・線維化に関連した遺伝子多型を調べることにより, より詳細にPBCの病型分類や予後予測が可能になるものと思われる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aiba Y, Joshita S, Inamime T, Komori A, Yoshizawa K, Umemura T, Migita K, Yatsuhashi H, Nakamura M, Fukushima N, Saito A, Kouno H, Ota H, Muro T, Hayashi S, Watanabe Y, Nakamura Y, Komeda T, Shimada M, Tsukamoto K, Tanaka E, Ishibashi H, Nakamura M and the PBC Study Group in NHOSLJ. The genetic polymorphisms of CTLA4 and SLC4A2 are differently associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. (submitted)
- 2) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Ambrosini YM, Gershwin ME, Nakamura M. Risk factors and prediction of long-term outcome in primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2011; 50:1-10.
- 3) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamura M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsuhashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Evaluation of risk factors for the development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study. *J Gastroenterol* 2011 Jan; 46 Suppl 1:56-62.
- 4) Inamine T, Nakamura M, Kawauchi A, Shirakawa Y, Hashiguchi H, Aiba Y, Taketomi A, Shirabe K, Nakamura M, Hayashi S, Saoshiro T, Komori A, Yatsuhashi H, Kondo S, Omagari K, Maehara Y, Ishibashi H, Tsukamoto K and the PBC Study Group in NHOSLJ. A polymorphism in the integrin αV subunit gene affects the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2010 Dec 1, Epub ahead of print.
- 5) Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Nakamura M, Ishibashi H, Ota M, and Shinshu PBC Study Group. Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphism with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 54:537-541.
- 6) Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Nakamura M. Serum Baff and

APRIL levels in patients with PBC. *Clin Immunol* 2010; 134:217-225.

- 7) Nakamura M, 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. 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. *Hepatology Research* 2010;40:494-504
 - 8) Nakamura M, Ito M, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Onji M, Shimoda S, Komori A, Takikawa H, Onishi S, Tsubouchi H, Ishibashi H, Nakanuma Y. Positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis which induce jaundice-type progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Hepatol* 2010; 52, Suppl 1:S428-429.
 - 9) Komori A, Aiba Y, Nakamura M, Fujiwara S, Migita K, Fujioka H, Yatsuhashi H, Ishibashi H. Signal Transducer and activator of transcription and 5: Distinct regulators in growth and differentiation of human cholangiocyte in vitro. *J Hepatol* 2010; 52, Suppl 1:S368.
 - 10) 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* Vol. 60, No9:257-264, 2010.
 - 11) 塚元和弘, 大曲勝久, 中村 稔. 胆汁酸の排泄に関与するABCトランスポーター多型と原発性胆汁性肝硬変の重症化との関連. *臨床薬理の進歩* 2010; 73-86.
 - 12) 中村 稔, 安波道郎, 近藤久義, 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 八橋 弘, 右田清志, 石橋大海. HLADRB1遺伝子多型が抗核抗体による原発性胆汁性肝硬変の予後予測に及ぼす影響の検討. *消化器と免疫* No46, 2009, p108-112, マイライフ社, 2010.3.31発行
 - 13) 相葉佳洋, 小森敦正, 右田清志, 八橋 弘, 塚元和弘, 石橋大海, 中村 稔. 日本人原発性胆汁性肝硬変患者(PBC)のCTLA4一塩基多型(SNP)の解析. *消化器と免疫* No46, 2009, p105-107, マイライフ社, 2010.3.31発行
- ### 2. 学会発表
- 1) 下田慎治, 中村 稔, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)における免疫異常の基礎とそれに基づく予後予測について. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜, 2010.10.13-14. *肝臓* 51巻 2010, suppl. (2), A435.
 - 2) 中村 稔, 伊東正博, 山本和秀, 銭谷幹男, 大平弘正, 橋本悦子, 金子周一, 上野義之, 菊池健太郎, 恩地森一, 下田慎治, 小森敦正, 滝川 一, 大西三朗, 坪内博仁, 中沼安二, 石橋大海. 原発

性胆汁性肝硬変における抗 gp210抗体測定の意義の検証. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 2010.5.27-28. 肝臓 51巻 2010, suppl. (1), A62.

- 3) 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海, 齋藤 晃, 中牟田誠, 矢倉道泰, 高野弘嗣, 林 茂樹, 小松達司, 渡部幸夫, 小林正和, 杉 和洋, 太田 肇, 島田昌明, 米田俊貴, 古賀満明, 山下晴弘, 竹崎英一, 佐藤丈顕, 高橋正彦, 酒井浩徳, 山本哲夫, 正木尚彦, 中村 稔. 原発性胆汁性肝硬変との関連が報告されている遺伝子多型の日本人での replication study. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 2010.5.27-28. 肝臓 51巻 2010, suppl. (1), A342
- 4) 小森敦正, 相葉佳洋, 中村 稔, 藤原紳祐, 藤岡ひかる, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海. ヒト肝内胆管細胞における Signal transducer and activator of transcription 3/5 の役割. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 2010.5.27-28. 肝臓 51巻 2010, suppl. (1), A264
- 5) Nakamura M, Ito M, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Onji M, Shimoda S, Komori A, Takikawa H, Onishi S, Tsubouchi H, Ishibashi H, Nakanuma Y. Positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis which induce jaundice-type progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. EASL The International Liver Congress 2010, April 14-18, 2010, Vienna. A1109.
- 6) Komori A, Aiba Y, Nakamura M, Fujiwara S, Migita K, Fujioka H, Yatsunami H, Ishibashi H. Signal Transducer and activator of transcription 3 and 5: Distinct regulators in growth and differentiation of human cholangiocyte in vitro. EASL The International Liver Congress 2010, April 14-18, 2010, Vienna. A952

ター, 嬉野医療センター, 熊本医療センター, 国立国際医療研究センター戸山病院, 長崎医療センター

H. 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

I. 国立病院機構肝疾患共同研究班 (NHOSLJ) PBC 共同研究参加施設 (27施設)

旭川医療センター, 北海道医療センター, 仙台医療センター, 東京病院, 東京医療センター, 災害医療センター, 西埼玉中央病院, 横浜医療センター, 相模原病院, まつもと医療センター松本病院, 金沢医療センター, 名古屋医療センター, 京都医療センター, 大阪医療センター, 南和歌山医療センター, 岡山医療センター, 米子医療センター, 呉医療センター, 東広島医療センター, 小倉医療センター, 九州医療センター, 大分医療センター, 別府医療セン