

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 総合研究報告書

### 自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 恩地 森一 愛媛大学大学院先端病態制御内科 教授

**研究要旨：**自己免疫性肝炎（AIH）の実態を明らかにすると共に、その病因、発症機序を解明し診断法の確立、治療指針の作成を行うことを目的として研究を行った。1）平成18-20年の新規 AIH 症例を対象に全国アンケート調査を行い、本邦の AIH の実態を明らかにした。2）診療・診断・治療のワーキンググループによる検討と個別研究では、主に診療上問題となりうる病態への対応について明らかにした。

#### 研究分担者

銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学院消化器内科 教授

広石 和正 昭和大学消化器内科 准教授

#### 研究協力者

青柳 豊 新潟大学大学院消化器内科 教授

大平 弘正 福島県立医科大学消化器 リウマチ膠原病内科 教授

鈴木 義之 虎の門病院分院臨床検査部 部長

日比 紀文 慶應義塾大学消化器内科 教授

松崎 靖史 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 教授

森實 敏夫 国際医療福祉大学塩谷病院内科 教授

山本 和秀 岡山大学大学院消化器 肝臓内科 教授

吉澤 要 信州大学消化器内科 特任教授

#### A. 研究目的

本研究班は、自己免疫性肝炎（AIH）の実態を明らかにすると共に、その病因、発症機序を解明し診断法の確立、治療指針の作成を行うことを目的としている。具体的には、各研究者による個別研究に加えて、3年間にわたり全体研究を全国調査と3つのワーキンググループに分けての作業を行った。

#### B. 研究方法

1) 全国調査は、日本肝臓学会の評議員と東西支部評議員が所属する施設（462施設）を対象にアンケート用紙を配布し、平成18年1月1日から平成20年12月31日に AIH と診断された症例数と実態について調査を行った。

2) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の班員の所属施設に調査用紙を送付し、診療上問題となりうる病態と治療法について解析した。

（倫理面への配慮）

1) 2) の調査は愛媛大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受けている。

#### C. 研究結果および D. 考察

##### 1) 全国調査

回答は全国153施設から得られ、回収率は33.1%であり、症例数の合計は1,056例であった。

今回の調査では、以前の調査と比較して以下の特徴

があった。①診断時年齢の高齢化（平均年齢59.9±14.7歳、中央値62歳）、②男性患者の比率が増加（1：6.0）、③非黄疸例が増加、④抗核抗体陰性例・低力価例の増加、④血清 IgG 低値例の増加、⑤組織学的に急性肝炎例の増加（10.9%）、⑥ UDCA 投与症例の増加。

##### 2) ワーキンググループ

###### ①診療ワーキンググループ

急性肝炎例では血清 IgG2g/dl 以下、抗核抗体陰性・低力価の占める割合が多かった。また、国際診断基準スコアリング、簡易型診断基準スコアリングのいずれを用いても診断困難例が多かった。AIH 診断時の血清 IgG 値についてウイルス性（HBV, HCV）慢性肝疾患との比較を行い、AIH 診断には IgG 2g/dl が妥当であった。ただし、IgG 値が低値であっても AIH は否定できないことを念頭におく必要がある。

また、予後の改善や患者年齢の高齢化に伴い、悪性腫瘍の合併例が増加している。特に、肝硬変症例では肝細胞癌の合併に注意が必要である。

###### ②診断ワーキンググループ

AIH における抗核抗体の測定方法について解析した。IF 法では ELISA 法より感度が高く、特にリコンビナント抗原のみを固相化した ELISA では偽陰性が多くなった。IF 法のみで陽性となる例は抗核抗体80倍以下の低力価例が多かった。

一方、Hep2細胞を用いた IF 法はラット肝組織切片を用いた IF 法の結果とほぼ同等であり、Hep2細胞を用いた IF 法が臨床的に有用性と考えられた。

###### ③治療ワーキンググループ

UDCA, アザチオプリンの適応と重症例への対策について解析した。UDCA 単独使用例は主にトランスアミナーゼが低値の軽症例であり、PSL との併用により PSL 維持量を少なくできる可能性が明らかになった。アザチオプリンは主に再燃例に用いられており、寛解維持率が高くなった。重症化・劇症化例では、診断時ビリルビン値とプロトロンビン活性が予後予測因子として重要であった。ステロイドパルス療法施行時には感染症、とくに真菌感染症の合併に十分な注意が必要である。

#### 4) 個別研究

①病態：B細胞活性化因子 (BAFF) や IL-12などのサイトカインやリンパ球の抑制マーカー発現と AIH の病態との関連について解析した。また、ヌクレオソームやエストロゲンレセプター、抗 HLA 抗体の病態への関与についても報告した。

マウスモデルでの解析では、NKT細胞や制御性 T細胞, Th17細胞, Tfh細胞やマクロファージの病態への役割について解析し、報告した。

②診断・治療：以前、本研究班で作成されたロジスティックモデル、国際診断基準を含めた種々の診断基準の有用性について報告した。また、血清 IgG4高値、肝内に IgG4陽性形質細胞の浸潤がみられる IgG4関連 AIH という概念が提唱された。

遺伝要因としては、治療反応性と HLA との関連、COX-2, osteopontin, Foxp3, IL-12p40遺伝子の SNP 等の宿主因子について解析した。

#### E. 結 論

本研究班の3年間の研究成果により、本邦の AIH の現状が明らかとなった。また、AIH の診断・治療上問題となりうる病態の現状と対応についても明らかにした。

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 総合研究報告書

### 原発性胆汁性肝硬変に関する研究

研究分担者 中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理 教授

**研究要旨：**原発性胆汁性肝硬変（PBC）の第14回全国調査（総登録数7376）が施行され、近年の予後に関する傾向が示された。PBCの組織学的活動度分類および新病期分類、硬化性胆管炎の診断基準案、PBC診療ガイドライン、自己免疫性肝炎とPBCのオーバーラップ症候群に対するステロイド投与のための診断指針案を作成した。抗gp210抗体と治療反応性、病理学的活動性、予後との関連性が示された。長期予後予測のためのバイオマーカーおよび疾患感受性遺伝子に関するいくつかの候補遺伝子が同定された。また、レトロウイルス感染の関与、胆管障害機序、高IgM血症の発生機序、胆汁うっ滞時に血清コレステロール値が上昇する機序、フィブレート系薬剤の作用機序、肝移植後の再発および再移植の原因についての研究が格段に発展した。

#### 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・センター長

滝川 一 帝京大学医学部内科・教授

國土 典弘 東京大学大学院臓器病態外科学・教授

上本 伸二 京都大学肝胆膵・移植外科・教授

#### 研究協力者

向坂彰太郎 福岡大学医学部消化器内科・教授

西原 利治 高知大学医学部消化器病態学・教授

廣原 淳子 関西医科大学内科学第三講座・准教授

松崎 靖司 東京医科大学茨城医療センター消化器内科・教授

上野 義之 東北大学病院消化器病態学・准教授

下田 慎治 九州大学病態修復内科学・助教

宮川 浩 帝京大学医学部溝口病院第四内科・非常勤講師

中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター・医長

中村 稔 長崎大学大学院肝臓病学・教授

前原 喜彦 九州大学消化器・総合外科学・教授

江川 裕人 朝日大学村上記念病院外科・教授

の精神を尊重する。

#### C. 研究結果および D. 考察

##### 1) PBC

**疫学調査：**廣原研究協力者は第14回PBC全国調査の集計結果（総登録症例は新規登録702例を含む7376例）をデータベース化し、①5年生存率は年代を経る毎に有意に改善していること、②無症候性、症候性ともに予後は改善していたが、診断時発黄例や組織学的進行例の症候性PBCでは予後の改善は認めないことを示した。

**診断と治療：**石橋分担研究者は1)重症度分類、予後予測、2)薬物投与・合併症対策等の指針、3)クリニカルクエストに依り文献検索の解析成果をもとに診療ガイドラインを策定し、さらに班員全員のコンセンサスを獲得し最終案が完成した。中沼分担研究者はPBCの組織学的新病期分類および活動度分類を提唱し、病理医のコンセンサスおよび妥当性を確認した。また、滝川研究協力者は、日本人PBC患者における疾患感受性遺伝子を検討した結果、イタリア人PBC患者を対象としたゲノムワイド解析にて明らかとなった候補遺伝子のうち、IKZF3とZBPB2が日本人PBCでも発症に関与していることを明らかにした。また、PBC患者は疲労症状を訴えている症例が少なからず存在するが、疲労症状はPBCに特異的な症状ではなく、心理的因子との関連が強いことを明らかにした。さらに、自己免疫性肝炎(AIH)とPBCのオーバーラップ症候群を収集し、その解析データをもとに、本症候群に対するステロイド投与のための診断指針案を作成した。

**予後予測：**中村稔研究協力者は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、③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を明らかにし、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を示した。また、石橋分担研究者は、抗gp210抗体、抗セントロメア抗体の測定に加えて免疫

#### A. 研究目的

難治性胆道系疾患である原発性胆汁性肝硬変(PBC)および原発性硬化性胆管炎(PSC)について、我が国の疫学調査による実態を把握し、時代にあった診断基準の策定、病因・病態の解明、新しい治療法の開発と肝移植に関する研究を通じて、患者の予後向上と医療経済への効率化への貢献を目的とする。

#### B. 研究方法

全国調査、臨床症例、疾患モデルを用いて、診断基準や治療方策、バイオマーカー、疾患感受性遺伝子、病態解析、治療の作用機序、肝移植についての解析を行った。

(倫理面への配慮)

上記研究の遂行においては、インフォームドコンセントに基づき、患者の人権擁護を尊重し、個人情報の秘匿については定められた倫理指針、倫理規定を遵守する。疾患モデル動物の使用にあたっては、動物愛護

関連分子や胆汁酸代謝・線維化に関連した遺伝子多型が予後予測や病型分類に有用であることを明らかにした。西原分担研究者は、自己血中エストロゲン代謝に関与する機能性遺伝子変異とPBCとの関連について臨床例を用いて検討し、性ホルモンの代謝と関連する機能性遺伝子多型とPBC疾患感受性との関連を見いだした。

**病因, 病態:** 1) 病態発生: 宮川研究協力者は、PBCの高IgM血症に単球由来のB cell activating factor (BAFF) および脾臓のリンパ濾胞由来の単球の役割を明らかにした。向坂研究協力者は、治療前のPBC患者ではFXR依存性にOSTa/bの発現が早期より代償的に増強していることを明らかにし、また胆汁うっ滞時に血清コレステロール値上昇にABCA1トランスポーターおよびその調節遺伝子として核内ホルモンレセプターLXR $\beta$ が関わっている事を示した。上野研究協力者は、PBC動物モデル(NODC3C4マウス)では肝臓特異的にMMTVの転写活性化が認められ、NODC3C4での転写活性化は性差が関与している可能性を示唆した。2) 胆管障害機序: 下田研究協力者は、胆管障害機序として自然免疫応答に起因する単球由来のCX3CL1産生および活性化NK細胞が胆管上皮細胞の傷害に関与することを明らかにした。中沼分担研究者は、PBCにおける胆管障害発生におけるエストロゲン関連分子の関与およびオートファジー異常に起因する細胞老化の関与を明らかにした。

**薬物作用機序:** 中牟田研究協力者は、PBC肝におけるコリン代謝を検討し、PBC肝ではコリンが不足していることを明らかにし、フィブレート系薬剤の作用機序としてOCT1発現増強による細胞内コリンの供給が胆管障害を軽減している可能性を示唆した。松崎研究協力者は、ベザフィブレートがFXR非依存性のメカニズムによって胆汁酸合成を抑制することを明らかにし、UDCA治療効果を高める可能性、さらにCYP3A4の発現を促すことによって二次胆汁酸などの細胞傷害物質の解毒を促進する可能性を示唆した。西原研究協力者は、細胞免疫応答による胆管障害のモデルとして慢性GVHDを対象とし、UDCAおよびベザフィブレートの効果について検討した。

**肝移植:** 前原研究協力者は、PBC再移植の原因として肝うっ血を主体とした過小グラフト症候群, veno-occlusive disease, 慢性拒絶, 原因不明の胆汁うっ滞であり、PBC再発を原因とするグラフト・ロスはないとした。江川研究協力者は、PBC術後再移植症例9例中PBCの再発は3例のみであり、PBCの再発は再移植の主たる要因ではないことを明らかにした。上本分担研究者は、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、さらに遺伝子バイオマーカー同定のために、PBCの進行に関与する遺伝子の解析(SNPs解析)を現在検討中である。

## 2) PSC

**疫学調査:** 滝川分担研究者は、本邦PSCの疫学調

査より253例を解析し、①20歳台と60歳台との2つのピークがあること、②ALPが正常である症例が44例も存在したこと、③IBD・膵炎合併例は各々102例、15例、④抗核抗体、p-ANCAの陽性率は各々37.3%、2.4%であることを指摘した。また高齢者のPSC症例の中にステロイドが著効し、肝機能が改善する症例が存在することを再確認した。

**診断:** 中沼分担研究者は、PSC、IgG4関連硬化性胆管炎を含めた硬化性胆管炎の診断基準に関する草案を作成した。

**肝移植:** 国土分担研究者は、成人生体肝移植例を検討し、血縁ドナー由来の肝移植では再発する可能性が高いが、5年生存率は90%、グラフト生着率は81%であり、非PSC症例の生存率と差を認めなかった。さらに、移植適応とならなかった症例は移植例に較べて明らかに予後が悪く、重篤な胆道感染症および末期肝不全例では再発のリスクを考慮しても肝移植が妥当な治療であると結論付けた。江川研究協力者は、PSCの肝移植後予後全国多施設共同調査により、初回生体肝移植114例における10年生存率57%、10年生着率34%。類似胆管病変をきたす12例を除く96例中PSC10年再発率は52%。また再発危険因子はMELDscore24以上、一親等ドナー、サイトメガロ感染、術後1年以内胆管合併症であり、再発は移植肝機能不全の有意な危険因子であることを示唆した。

## E. 結 論

PBC, PSCに関する全国調査による実態の把握および研究成果により、ガイドライン、診断基準、病期活動度分類の作成に加え、治療に関する重要な知見を得ることができ、今後PBC, PSC患者の予後向上に大きく寄与すると期待された。

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 総合研究報告書

### 劇症肝炎に関する研究

研究代表者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻 人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学 教授

**研究要旨：**劇症肝炎の全国調査により2004～2009年の劇症肝炎の動向が明らかになった。成因はウイルス性45%（A型3%、B型40%、その他3%）、成因不明29%、薬物性15%、自己免疫性10%であった。肝移植非実施症例における救命率は急性型49%、亜急性型24%、LOHF13%であった。WG Iでは劇症肝炎の診断基準であるPT40%に相当するINR値を決定した。劇症肝炎の成因以外の急性肝不全の実態を明らかにし、本邦における急性肝不全の診断基準を作成した。WG IIでは「HBVキャリア発症重症肝炎の劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性評価試験」の進捗状況が報告された。急性肝炎劇症化予知式に基づいた搬送基準および特殊治療開始基準、新肝移植適応ガイドライン、データマイニングを用いた予後予測法の有用性が報告された。肝移植の最新の治療成績と臓器移植法改正後の状況が報告された。小児および成人における人工肝補助療法の有用性が報告された。小児の急性肝不全、自己免疫性急性肝不全、de novo B型肝炎の病態が明らかになった。E型肝炎の劇症化に関するHEV遺伝子変異が報告された。サイトカイン、TLR、ADMTS13活性が劇症化の病態に関与することが明らかになった。肝再生とクッパー細胞、HNF4、Gab1との関連が明らかになった。bEGFによる間葉系幹細胞の肝細胞への分化やHGFによる造血幹細胞の末梢血への動員作用などが報告された。肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の現況および組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験結果が報告された。

#### 研究分担者

持田 智 埼玉医科大学消化器・肝臓内科・教授

国土 典宏 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学・教授

上本 伸二 京都大学大学院医学研究科外科学・教授

#### 研究協力者

藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院こどもセンター・肝臓消化器部門長

鈴木 一幸 岩手医科大学消化器・肝臓内科・教授

市田 隆文 順天堂大学医学部附属病院静岡病院・消化器内科・教授

横須賀 収 千葉大学大学院腫瘍内科学・教授

福井 博 奈良県立医科大学第3内科・教授

竹原 徹郎 大阪大学大学院消化器内科学・准教授

岡本 宏明 自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学部門・教授

森脇 久隆 岐阜大学大学院消化器病態学・教授

汐田 剛史 鳥取大学大学院遺伝子医療学部門・教授

坂井田 功 山口大学大学院消化器病態内科学・教授

井上 和明 昭和大学藤が丘病院消化器内科・准教授

前原 喜彦 九州大学消化器・総合外科学・教授

#### A. 研究目的

難治性の肝・胆道疾患である劇症肝炎（FH）について、わが国における最新の实態調査にもとづき、適正な診断基準、肝移植適応基準および治療法の標準化を目指す。国民の健康福祉の向上と医療経済の効率化への貢献を目的とする。

#### B. 研究方法

①対象疾患について、全国調査結果に基づき従来の診断基準をより適正に改訂する。②対象疾患につい

て、急性型、重症例、治療抵抗例、小児例に対する診断基準および治療指針を作成する。③劇症肝炎に対する新肝移植適応ガイドラインなど既に作成したガイドラインの検証を実施する。④対象疾患の臨床検体、疾患モデルなどを用いて病態を解析し、新規診断法および治療法の開発を行う。

（倫理面への配慮）

上記研究の遂行においては、インフォームドコンセントに基づき、患者の人権擁護を尊重し、個人情報の秘匿については、定められた倫理指針、倫理規定を遵守する。動物愛護の精神を尊重する。

#### C. 研究結果および D. 考察

**全国調査**（坪内研究代表者）：2007～2009年は劇症肝炎239例（急性型111例、亜急性型128例）、LOHF14例が登録された。2004～2006年の症例を加え2004～2009年の劇症肝炎460例（急性型227例、亜急性型233例）、LOHF28例を解析した。成因はウイルス性45%（A型3%、B型40%、その他3%）、自己免疫性10%、薬物性15%、成因不明29%であった。急性型はウイルス性（63%）、亜急性型は成因不明（40%）、LOHFはウイルス性（32%）と自己免疫性（32%）が最多であった。免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎は、de novo B型17例を含めてB型全体の18%（37/194）にみられた。肝移植非実施症例における救命率は急性型49%、亜急性型24%、LOHF13%であり、亜急性型とLOHFの予後が不良であった。成因ではB型キャリア例の予後が不良で、特に免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎の救命例は稀であった。肝移植は急性型36例（16%）、亜急性型72例（31%）、LOHF5例（18%）に行われ、肝移植を合わせた全体の救命率は急性型54%、亜急性型41%、LOHF29%であった。

WG I (代表: 持田研究分担者):

### 1) 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎の診断基準項目であるプロトロンビン時間(PT)を%表記からINR表記に変更する目的で全国調査を行った。現在、16種類のキットが使用されており、PT40%に相当するINR値は1.6から2.12の間に分布していた。劇症肝炎以外の急性肝不全の実態調査結果をふまえて、本邦における「急性肝不全」の診断基準を作成した。

### 2) 急性肝不全の実態調査

劇症肝炎以外の急性肝不全の実態を明らかにするために、全国の救急救命センター及び救急科専門医指定施設を対象としてアンケート調査を実施した。劇症肝炎以外の成因では、アルコール性と循環障害が大半を占め、循環障害は昏睡発現率は低いものの、非肝不全死による死亡率が高かった。昏睡発現の有無で、急性肝不全の予後は大きく異なっていた。

### 3) 新肝移植適応ガイドラインの検証

平成19年度に発表した新しい肝移植適応ガイドラインを用い、2004~2007年の登録症例でその有用性について検証を行った。正診率74%、感度60%、特異度89%、陽性的中率85%、陰性的中率67%と良好な結果が得られ、従来のガイドラインに変わる予後予測法として有用であった。

WG II (代表: 坂井田研究協力者): 臨床試験「B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎の劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性評価」を、本研究班員が所属する内科系の全国29施設および関連施設において2009年より開始した。その後の登録症例が少なく対象施設や登録方法の見直しを検討中である。

劇症化の予知: 与芝研究協力者はPT60%以下となった重症肝炎例を対象に与芝らの劇症化予知式に基づく劇症化予知と阻止の有効性をプロスペクティブに検証した。予知式陽性例の生存率は88%、予知式陰性を含めた生存率は93%といずれも良好であり、予知式とそれに基づく阻止治療の有用性を報告した。

藤澤研究協力者は本研究班で作成した新肝移植適応ガイドラインを小児例で検証した。新肝移植適応ガイドラインのPPV(陽性的中率)は高く、NPV(陰性的中率)は低いこと、正診率は肝性脳症発現時で57.5%、5日後で71.4%と、5日後の方が高いことを報告した。

持田研究分担者はデータマイニングの手法を用いて、決定木法、radial basis function(RBF)法、back propagation(BP)法による予後予測法を確立した。これらを2004~2007年の症例で検証を行い、正診率、感度、特異度も高率で、多変量解析による従来法に比べ精度が高いことを示した。また、データマイニングの手法を用いて成因不明例の各クラスターを予測する試行モデルを決定木法によって作成し、その有用性を報告した。

鈴木研究協力者は、岩手医大を中心に近隣40施設と共同で急性肝障害患者の登録、搬送システムを構築

し、劇症化予知・予防に関するプロスペクティブスタディーを行った。急性肝炎劇症化予知式に基づいた搬送基準、特殊治療開始基準に基づき、劇症肝炎成因例では良好な予測効果が得られたが、その他の成因では過剰予測の傾向がみられた。また、予知式に加え、アジアロシンチグラフィールLHL15が劇症化予知に有用な客観的評価法であることを報告した。

治療:

### 1) 肝移植

国土分担研究者は劇症肝炎37例に対する生体部分肝移植の適応と成績について報告し、右葉グラフトの使用により劇症肝炎例に対する適応が拡大しており、その累積生存率は89%と移植成績も良好であることを報告した。また、劇症肝炎全国調査の肝移植実施症例226例について、肝移植研究会のデータベースに照合し、212例の移植術後の成績を調査した。肝移植後の1年・5年・10年生存率は80%、73%、72%と良好であった。劇症肝炎の病型、成因分類、患者年齢、ドナー年齢による生存率に有意差はみられなかった。

市田研究協力者は臓器移植法改正後の肝移植の実態を報告した。劇症肝炎をはじめとする医学的緊急度9点の帰結を検討すると、脳死肝移植は平均9.2日で受けることが出来ていた。現在法改正後平均5.6日に一例脳死ドナーの提供があり、平均6.2日で脳死肝移植が施行されていたことから、感染症やその他の合併症がない劇症肝炎患者は迅速に脳死肝移植に登録すると大半の患者は脳死肝移植を受けることが出来る状況にあった。

### 2) 肝補助療法

藤澤研究協力者は小児劇症肝不全の治療について検討し、小児においても成人と同様に血漿交換と高流量持続ろ過透析もしくは高容量血液ろ過透析を組み合わせた治療方法が効果的であることを報告した。

井上研究協力者は、大量の緩衝液で血液を洗浄する血液濾過透析(HDF)や高流量の持続血液濾過透析(CHDF)による人工肝補助療法により、致命的合併症である脳浮腫の頻度が5%以下に予防されること、グルタミン除去総量が人工肝補助の評価指標となり得る可能性を報告した。さらに、成因不明の劇症肝炎患者の血液濾過透析では大量のサイトカインが除去されること、サイトカインストームの改善にはさらに免疫抑制療法によるトリガーポイントの抑制が重要であることを報告した。

病態と新規治療: 藤澤研究協力者は小児の劇症肝不全の実態を調査し、その原因が多岐にわたり、ウイルス性肝炎が少なく、原因不明例が多いことを示した。

横須賀研究協力者は、自己免疫性急性肝不全例では他原因に比較して重症化・劇症化までの経過が長く、IgG正常例や自己抗体陰性例が多いことを明らかにした。組織学的なcentrizonal necrosis、CT上のheterogeneous hypoattenuationが急性発症型自己免疫性肝炎に特徴的であった。また、重症・劇症例ではprogenitor cellからhepatocyteへの分化の障害が認められた。発病早期の診断未確定例においてはSNMCの早期の

単独投与が ALT 低下に有用であった。

岡本研究協力者は、感染培養系を用いた系によって、劇症肝炎患者由来の 4 型 HEV 株においては C (3148C) や A (5970A), あるいは T (5907T) 変異がウイルス増殖能の亢進および肝炎の重症化に関与していることを報告した。

坪内研究代表者は、de novo B 型肝炎 3 例の HBV 全長シーケンスを解析し、全例にコアプロモーター変異、死亡例にはプレコア変異が認められたこと、また S 領域の欠損や変異のある症例がみられたことを報告した。さらに、de novo B 型劇症肝炎の病理組織では炎症細胞浸潤は軽度で肝細胞の変性、腫大、空胞化が主な所見であること、免疫組織所見では肝細胞内に HBV コア抗原の著明な蓄積がみられることを報告した。

鈴木研究協力者は、劇症肝炎血漿が正常血漿に比し、肝前駆細胞の増殖を有意に促進すること、増殖が JNK 活性化を介して促進されている可能性を報告した。

福井研究協力者は、ラット急性肝不全モデルにおいて肝 Toll-like receptor 4 (TLR4) の発現増強と TNF- $\alpha$  の増加、肝障害の進展が関連し、TLR4 阻害剤の投与により肝障害が改善することを報告した。さらに、合併症を伴う急性肝不全症例では血小板凝集を制御する ADAMTS13 活性の著減と VWF 抗原の著増がみられ、これらは血漿エンドトキシン (Et) 濃度と関連していた。急性肝不全モデルを用いて ADAMTS13 活性の低下と肝微小循環障害との関連性を報告した。

森脇研究協力者は、ラット 2-AAF 投与後部分肝切除モデルにおいて HNF-4 遺伝子導入による oval cell が肝細胞に分化誘導し肝再生不全を改善する可能性を報告した。さらに、胆管結紮によるマウス胆汁鬱滞肝障害モデルにおいて、クッパー細胞除去により、肝障害と肝細胞のアポトーシス感受性が増加し、肝再生ならびに肝線維化が抑制されることを明らかにした。また、TLR1/2, TLR3, TLR4, TLR9 が、TNF- $\alpha$  の増加を介して、肝炎の進展に重要であることを報告した。

林研究協力者は脂肪組織中に存在する間葉系幹細胞-ADSC が bFGF の存在下で肝細胞系細胞へと分化誘導可能であること、また四塩化炭素による肝障害モデルマウスにおいて bFGF で前処置した ADSC 移植により肝機能と肝線維化の改善を認めたことを報告した。また、肝再生過程で機能するアダプター蛋白である Gab ファミリー蛋白を解析し、肝特異的 Gab1 欠損マウスでは野生型マウスに比べ、部分肝切除後の肝再生障害がみられることを報告した。竹原研究協力者は、Gab1 がマウス肝幹/前駆細胞を介した肝再生を制御し、重篤な急性肝障害における肝再生の重要な分子である可能性を報告した。

汐田研究協力者は、HGF は用量依存性に、造血幹細胞である Lin- c-kit+Sca-1+CD34+ 細胞を骨髄より末梢血に動員することが明らかにした。

坂井田研究協力者は GFP/CCI4 モデルにおいて脾臓摘出により、肝臓への骨髄細胞の定着率が上昇し、肝機能や線維化が改善することを報告した。また、肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法 (ABMi 療法) において、局所麻酔下に採取した少量自己骨髄液から骨髄由来細胞を培養増殖させる技術を開発した。また、培養骨髄細胞を用いた新規の肝修復再生療法である骨髄由来肝臓修復 (LR) 細胞投与法の基礎研究について報告した。

坪内研究代表者は 2008 年 6 月に終了した医師主導治療による組換えヒト HGF の第 I / II 相臨床試験結果を報告した。尿中アルブミン、血圧低下などの有害事象はいずれも軽度でその安全性が報告された。有効性に関しては、被験者において生存期間が延長する傾向が認められたが、統計学的有意差はみられなかった。

## E. 結 論

全国調査により劇症肝炎の実態を明らかにした。WG 研究により、本邦における急性肝不全の診断基準を策定した。劇症化の予知と治療方法を検討した。劇症肝炎に対する肝移植の治療成績を報告した。個別研究により、劇症肝炎の病態解明と新規治療法の開発を進めた。

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 総合研究報告書

### 肝内結石症に関する研究

研究分担者 中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 教授

**研究要旨：**本研究班は肝内結石症の現状把握、診断と治療成績の向上とそのガイドライン作製、発癌機序の解明と癌の早期発見スクリーニング法の確立を主要な目的とした。目的を効率良く達成するため、(1)疫学予後、(2)診断治療、(3)画像、(4)発癌の4つのワーキンググループを組織した。(1)疫学予後WGでは、全国調査により本症の臨床病理像、診療についての現状を把握した。胆管癌の危険因子は胆道再建の既往例、肝萎縮例であった。発癌リスクを上げる因子として治療としての切石、発癌リスクを下げる因子としてUDCA内服が抽出された。肝内胆管癌の合併は重要な予後規定因子であり、黄疸も予後規定因子の一つとして抽出された。今後、診療指針の改訂のため、その妥当性をさらに検証する必要があると思われた。(2)診断治療WGは本症の診断と治療成績の向上を目的とし、1)わが国の肝内結石症診療の現状把握、2)その問題点の拾い上げと診療指針の立案、3)新規の診断モダリティと治療発掘・開発という3つの作業工程を立案し、その実践に向けた取り組みを推進した。特に、日本消化器病学会から胆石症診療ガイドラインが作成されたことを受けて、実態調査を中心に肝内結石症診療指針の策定に向けて作業を進めた。(3)画像WGは肝内結石症に合併する肝内胆管癌診断のためのフォローアップ基準、診断方法（アルゴリズム）について検討・考察し、診断基準作成を目指した。肝内胆管癌合併肝内結石症について文献検索による症例プロフィール抽出、ならびに多施設での症例調査を行った。詳細にプロフィールを検討した症例でFDG-PETもしくはDiffusion MRIが診断に有効と判断され、これらは胆管癌の早期診断に有望なモダリティと考えられた。(4)発癌WGでは新規胆管癌マーカーとしてWisteria floribunda agglutinin (WFA) -sialylated MUC1を同定した。また、胆汁中のheat shock proteinsが胆管癌症例で有意に高値であり、胆管癌マーカーとなりうる可能性を示した。本研究班から発信したBillIN分類ならびにIPNB分類は、WHO Classification of Tumors of the Digestive System（第5版、2010年）に正式採用された。

#### 研究分担者

中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学教授

#### 研究協力者

森 俊幸 杏林大学医学部消化器一般外科学教授  
椰野 正人 名古屋大学大学院腫瘍外科学教授  
佐田 尚宏 自治医科大学消化器一般外科教授  
田妻 進 広島大学病院総合診療科教授  
八坂 貴宏 長崎県上五島病院院長  
露口 利夫 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学講師  
正田 純一 筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学教授  
本多 政夫 金沢大学大学院先端医療技術学講座教授  
山上 裕機 和歌山県立医科大学第二外科教授  
海野 倫明 東北大学大学院医学系研究科肝胆膵外科教授

#### A. 研究目的

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（坪内博仁研究代表者）は、従来から調査研究を継続してきた自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、劇症肝炎（FH）に加えて、これまで「肝内結石症に関する調査研究」班（跡見裕主任研究者）で行っていた肝内結石症を対象疾患として新たに加え、組織を改変し再発足した。

肝内結石症は良性疾患であるが、治療後も少なから

ず再発する難治性疾患である。合併する胆管炎により患者の社会生活に支障をきたすことも多い。特に肝内胆管癌は最も重大な合併症であり、肝内結石症患者の生命予後規定因子となっている。従来からの厚生労働省の肝内結石症に関する研究班を中心とした研究の成果により、肝内結石症の診断や治療成績は向上しつつあるが、その成因や肝内胆管癌の発生要因については依然として不明な点が多い。

本研究班では4つのワーキンググループ（WG）、すなわち疫学予後WG、診断治療WG、画像WG、発癌WGを組織し、肝内結石症の現状把握、診断と治療成績の向上とそのガイドライン作成、発癌機序の解明と癌の早期発見スクリーニング法の確立を主な目的とし、平成20～22年度にわたる3年次計画で調査研究を遂行した。

#### B. 研究方法

##### 1. 疫学予後ワーキンググループ

（代表研究協力者、森俊幸、杏林大学医学部消化器一般外科学教授）

(1)肝内結石症の通院加療症例を対象とし、2006年度に第6期全国疫学調査を施行し、過去5回の疫学調査結果と比較検討を行った。2592施設に予備調査票を行い、この調査で集積した336例を登録、解析した。個人情報保護の観点から調査票は2重匿名化とした。

(2)2006年度の第6期全国調査334例を対象に胆管癌合併の危険因子を解析した（横断調査）。さらに1998



年度の第5期全国調査の登録症例（258例）に対しコホート調査を行い、胆管癌発生に影響を与える因子を抽出した。

(3) 肝内結石症の予後、肝内胆管癌合併、結石再発に影響を与える因子を抽出することを目的とし、第5期全国調査の登録症例のうち306例を対象として検討を行った。

## 2. 診断治療ワーキンググループ

(代表研究協力者、田妻進、広島大学病院総合診療科教授)

本症の診断と治療成績の向上を目的とし、以下の3つの作業工程を立案し、その実践に向けた取り組みを推進した。

(1) わが国の肝内結石症診療の現状把握

(2) その問題点の拾い上げと診療指針の立案（学会診療ガイドラインとのすり合わせ）

(3) 新規の診断 modality と治療発掘・開発（多施設研究によるエビデンス創り）

特に、2009年11月に日本消化器病学会から胆石症診療ガイドラインが作成されたことを受けて、実態調査を中心に肝内結石症診療指針の策定に向けて作業を進めた。

## 3. 画像ワーキンググループ

(代表研究協力者、佐田尚宏、自治医科大学消化器一般外科教授)

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の診断には、直接造影法における胆汁細胞診・胆管生検、MRI 検査の拡散強調画像、CT 検査の super delay phase、胆汁中 CEA 値、PET 検査などが有用であるとする報告もあるが、確立した画像診断法はない。画像 WG では肝内結石症に合併する肝内胆管癌診断のためのフォローアップ基準、診断方法（アルゴリズム）について検討・考察し、診断基準作成を目指した。具体的には以下の観点からの検討を行った。

(1) 各施設の肝内胆管癌合併肝内結石症の検討を行い、MEDLINE の網羅的症例検索により症例プロフィールを抽出

(2) 肝内胆管癌合併肝内結石症のプロファイルをより詳細に明らかにするために、本年度研究班参加施設を対象として、症例調査を実施

(3) 肝内胆管癌合併肝内結石症を対象とした FDG-PET および Diffusion MRI の診断能評価

## 4. 発癌ワーキンググループ

(代表研究分担者、中沼安二、金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学教授)

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌機序の解明ならびに癌の早期発見が可能なスクリーニング法の確立を目的として、多施設共同研究を行った。共同研究施設から肝内結石症症例の肝組織を収集し組織バンク (tissue bank) を構築した。さらに、肝内結石症と対照疾患（悪性腫瘍、炎症性胆道疾患）の胆汁サンプル

を収集し、これをモデル胆汁として研究協力者に配布可能とした。組織バンクとモデル胆汁を用い、前癌病変である胆管上皮層内腫瘍 (biliary intraepithelial neoplasia, BilIN) と胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of bile duct, IPNB) を含めて、癌関連分子の発現動態を明らかにし、肝内結石症からの発癌機序の解明ならびに癌の早期発見に有用なバイオマーカーの探索を行った。本研究計画は金沢大学医学倫理委員会の承認を得た（平成20年12月2日、受付番号656）。

## C. 研究結果および D. 考察

### 1. 疫学予後ワーキンググループ

(1) 肝内結石症の新規発生症例は年間120-30例程度と推計され、全胆石症に占める割合は0.6%と過去調査に比し減少していた。症例平均年齢は63歳、男女比は1:0.95であった。結石存在部位はI型が54.9%と優位であり過去の調査に比し増加していた。また左葉型が49.3%と優位であった。結石診断法では、MRI (MRCP) の利用が増加していた。合併疾患としては、生活習慣病に加え肝胆膵悪性腫瘍を38例 (12%)、消化器腫瘍を49例 (16%) で認めた。外科治療では肝切除術が103例と最も多かった。結石の遺残再発率は18.6%であり、過去の調査と比較して治療成績は向上していなかった。本研究によって肝内結石症の臨床病理像、診療についての現状を把握しえた。今後の診療指針の改訂のためには、診断、治療における妥当性をさらに検証する必要があると思われた。

(2) 横断調査では胆管癌の危険因子は胆道再建の既往例、肝萎縮例であった。また、コホート調査では発癌リスクを上げる因子として治療としての切石が抽出され、発癌リスクを下げる因子として UDCA 内服が抽出された。初発例を対象にすると左葉例は発癌リスクを上げ、肝切除術は有意に発癌のリスクを下げる因子であった。発癌からみた肝内結石症の取扱いとしては、肝切除は肝萎縮例には積極的にを行い、胆道再建は可能な限り避けるべきと考えられた。

(3) 肝内結石症の予後、肝内胆管癌合併、結石再発に影響を与える因子につき、Kaplan-Meier 法 (Log Rank test) で  $p < 0.2$  となった項目に対して Cox 回帰分析を行った結果、肝内胆管癌の合併は重要な予後規定因子であった。黄疸も予後規定因子の一つとして抽出されたが、その死因の多くは肝硬変や胆管炎・肝膿瘍であり、経過中の胆汁うっ滞の解消が重要であると思われた。発癌のリスクは高齢者と切石のみであった。切石のみは結石再発の危険因子でもあり、さらに詳細な検討を要すると思われた。UDCA は発癌のリスクを下げ、UDCA 内服による胆汁うっ滞の解消や肝細胞障害の抑制が発癌抑制に作用する可能性が示唆された。

### 2. 診断治療ワーキンググループ

跡見班の治療 WG として実施した全国18施設における調査（肝内結石症治療件数235例）の結果から、

本症の外科的治療の課題として、(1) 外科治療法の選択と適応、(2) 肝移植の位置づけ、(3) 胆管癌合併への対応(抑制と予防)が浮上した。また、内科治療の効果向上への問題点として、(1) 薬物治療メカニズムの解明、(2) 薬物治療の選択と適応、(3) 臨床エビデンスの検索、が挙げられた。

次いで、国内外(PubMed, 医学中央雑誌)の肝内結石症診断・治療に関する論文発表や学会発表を検索し、科学的なエビデンスの裏付けを検証した。1983年以降2007年までに抽出された文献は、(1) 肝内結石症診療に関するクリニカルレビュー8件(疫学病態2件、治療5件、予後・合併症1件)に対して各々7件、19件、20件の計46件、(2) 胆石症の診断に関するクリニカルレビュー10件に対して計89件の総計135件であった。これらをもとに現在、推奨文ならびに推奨診療が提案されつつある。

これらの成績に基づき、2007年に跡見班・画像診断WGで提案された診断モダリティならびに2009年に日本消化器病学会から提唱された胆石症診療ガイドラインの妥当性を検討した。国内の有数の施設を中心に肝内結石症診療の実態を、日本消化器病学会胆石症診療ガイドラインにおける診断フローと本学会議(跡見班)画像診断WGが提唱した画像診断フロー、日本消化器病学会胆石症診療ガイドラインにおける肝内結石症治療フローに照らして調査した。22施設から回答を得、158例が集計された。本調査結果から以下のように要点と問題点を整理した。

(1) 肝内結石治療症例は増加傾向にあった。

(2) 内視鏡治療の増加が主体であり、POSCによる治療例も増加していた。

(3) 外科的治療は肝切除が主体であった。

全国実態調査からは内視鏡治療を主体とした非手術的治療の選択が増加していることが判明したが、疫学調査に基づく肝内胆管癌リスクの検討から、UDCA治療と肝切除の優位性を考慮する改訂の必要性が浮上した。

### 3. 画像ワーキンググループ

(1) MEDLINEに報告されている肝内胆管癌合併肝内結石症について網羅的検討を行った結果から、診断のモダリティ、フォローアップ基準、ハイリスク群について以下のように考察した。

診断のモダリティ：超音波検査は肝内胆管癌診断に対して有用性が低い。FDG-PET, MRIに関しては現在集積されている知見が少なく評価出来ない。FDG-PETに関しては陽性で切除したが、overdiagnosisだった例がある。現状のモダリティでは術前診断が困難であるが、空間解像度の高いCT(MD-CT)が最も有用である。観血的な検査は癌が強く疑われる症例には適応があるが、その検査が早期診断につながり予後が改善するかどうかは不明。CA19-9は高値になるが、基準をどの程度に設定するかの定説はない。

フォローアップ基準：肝内結石症からの発癌は10-20年の経過が必要であり、現状は6-12ヶ月ごとの

腫瘍マーカー、超音波検査でフォローアップ。変化のある例に対して造影CT検査, MRIなどを行う。経過の長い症例に対して造影剤を使用する検査をルーチンに行うのは有用かどうかの評価が必要。FDG-PETに関しては資料が乏しい。

ハイリスク群：肝萎縮が最も重要。MD-CTなどでは肝萎縮を早期にとらえられる可能性がある一方、肝萎縮からの発癌の割合が不明である点が今後の課題としてあげられる。

(2) 1990-2009年本研究班参加施設を対象に、肝内結石症に合併する肝内胆管癌プロファイル調査を行った。全施設合計で肝内結石症症例は696例、そのうち肝内胆管癌合併症例は37例(5.3%)であった。肝内胆管癌合併症例の肝内結石症罹患期間は10年以上の症例が37%と最多であったが、肝内結石症とほぼ同時に発見された0-6か月の症例が36%とほぼ同数認められ、その頻度は2000年以降増加していた。肝内結石症に合併する肝内胆管癌の治療成績は不良でその切除率は低かった。診断法は従来の直接造影法もしくは胆管内内視鏡による細胞診と生検が主体で、新たな診断手段の評価は困難であった。今後さらに症例を集積しMD-CT, MRI, FDG-PETなどの新たなモダリティを含め肝内胆管癌早期発見のための診断方法についての検討が必要と考えられた。

(3) 本研究班参加施設では2001-2010年に28例の肝内胆管癌合併肝内結石症例が経験されていたが、FDG-PETおよびDiffusion MRI施行率は低く、FDG-PET施行5例、Diffusion MRI施行4例であった。対象症例数は限定されていたが、詳細にプロファイルを検討した6例中5例でFDG-PETもしくはDiffusion MRIが診断に有効と判断され、肝内結石症に合併した胆管癌の早期診断に有望なモダリティと考えられた。

### 4. 発癌ワーキンググループ

肝内結石症における発癌予測マーカーとして、heat shock protein (HSP) 27とHSP70に着目した検討を行った。免疫組織化学による検討で、正常肝の胆管上皮にHSP27, HSP70の発現はほとんどなく、肝内結石症ではBillinや浸潤癌でその発現増強を認めた。

肝内結石症の血清HSP27は健常人より有意に高値であったが、肝内結石症では非癌症例と癌合併例の2群間に統計学的有意差はなかった。血清HSP70は健常人は全例がEIA kitの検出感度以下であった。肝内結石症での血清HSP70は、非癌症例で48例中20例(42%)、胆管癌合併例で8例中7例(88%)が検出感度をこえる測定値を示したが、その測定値が胆管癌症例で高いという傾向は明らかでなかった。

胆石症と胆管癌(結石非合併例)で胆汁のHSP27とHSP70を測定した結果、HSP27とHSP70はいずれも胆管癌で有意に高値を示した。胆汁HSP27とHSP70を組み合わせることで、胆管癌マーカーとしての感度と特異性が上昇することが期待された。さらに、HSPとは別の新規胆管癌マーカーとして

Wisteria floribunda agglutinin (WFA) -sialylated MUC1を同定し、その成果を論文発表した (Hepatology 2010; 52: 174-182)。

次いで、胆汁中の microRNA を解析した結果、胆管癌で異常を示すいくつかの候補が同定された。これらのマーカーは肝内結石症からの発癌予測バイオマーカーとなる可能性を有し、レクチン糖鎖を含む複数のマーカーを組み合わせることで、肝内結石症からの発癌マーカーとしての精度が高まると考えられた。

なお、本研究班から発信した BiIN 分類ならびに IPNB 分類は、2010年11月に刊行された WHO Classification of Tumors of the Digestive System (第5版) に正式採用された。

### Ⅲ. 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（平成20年度）

### 書籍

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
市田隆文, 玄田拓哉, 成田諭隆	肝移植後の肝炎再発予防	小俣政男, 河田純男, 横須賀収, 工藤正俊, 榎本信幸	肝疾患 Review 2008-2009	日本メディカルセンター	東京	2008	149-155
市田隆文	劇症肝炎, 肝不全と治療	市田隆文	第三回伊豆肝臓カンファレンス記録	アークメディア	東京	2008	
青柳 豊, 西口修平, 道堯浩二郎, 徳本良雄, 恩地森一	本邦の肝硬変の成因と現状 第44回日本肝臓学会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ	恩地森一	肝硬変の成因別実態 2008	中外医学社	東京	2008	1-10
鈴木義之	自己免疫性肝疾患	岡庭 豊, 荒瀬康司, 三角和雄	year note 2009	メディックメディア	東京	2008	201-213
石橋大海, 中村 稔, 下田慎治	原発性胆汁性肝硬変の病因と予後, 第4章: 非ウイルス性肝障害	小俣政男, 河田純男, 横須賀収, 工藤正俊, 榎本信幸	肝疾患 Review 2008-2009	日本メディカルセンター	東京	2008	75-81
石橋大海, 下田慎治, 中村 稔	免疫学的機序 - 原発性胆汁性肝硬変の病態と免疫機序, PBC, PSC と肝移植	市田隆文	第4回伊豆肝臓カンファレンス記録	アークメディア	東京	2008	55-64
石橋大海	II章 肝・胆・膵, 【1】肝臓, K. 自己免疫性肝障害	富野康日己, 渡辺純夫, 三輪洋人	専門医のための薬物療法 Q&A, 消化器	中外医学社	東京	2008	230-239
田中 篤, 滝川 一	Primary biliary cirrhosis (PBC)	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器 2008	中外医学社	東京	2008	174-179
廣原淳子, 仲野俊成, 關 壽人, 岡崎和一	原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC)	井村裕夫他	わかりやすい内科学 (第3版)	文光堂	東京	2008	645-649
中沼安二, 全 陽, 板津慶太	胆管内乳頭状 (粘液産生性) 腫瘍: 疾患概念, 病理, 病態, 消化器	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器 (2008)	中外医学社	東京	2008	185-190
田妻 進	胆石症	高久史磨, 尾形悦郎, 黒川 清, 矢崎義雄	新臨床内科学 < 第9版 >	医学書院	東京	2009	616-620

### 雑誌

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田 智, 坂井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 奥芝真彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎	免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 - 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告 -	肝臓	50	38-42	2009
Ido A, Moriuchi A, Marusawa H, Ikeda K, Numata M, Yamaji N, Setoyama H, Ida H, Oketani M, Chiba T, Tsubouchi H.	Translational research on HGF: A phase I/II study of recombinant human HGF for the treatment of fulminant hepatic failure.	Hepatology Research	38	S88-S92	2008
Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K.	Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis.	Hepatology Research	38	970-979	2008
Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan.	Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan.	Hepatology Research	38	646-657	2008

Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N.	Donor evaluation and hepatectomy for living donor liver transplantation.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	15	79-91	2008
Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M.	Portal vein complications after adult-to-adult living donor liver transplantation.	Transpl Int.	21	1136-1144	2008
Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Togashi J, Matsui Y, Yamashiki N, Kokudo N, Makuuchi M.	Recurrence of cholestatic liver disease after living donor liver transplantation.	World J Gastroenterol.	14	5105-5109	2008
Matsui Y, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Tamura S, Togashi J, Makuuchi M, Kokudo N.	Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure.	Hepatology Research	38	987-996	2008
滝川康裕, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 宮本康弘, 稲葉宏次, 鈴木一幸	急性肝不全における DIC	日本止血血栓学会誌	19	226-234	2008
遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸	劇症肝炎の治療：(2) 劇症肝炎に対する血液浄化療法の有効性と今後の課題	臨床消化器内科	23	1781-1787	2008
滝川康裕, 遠藤龍人, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 佐藤彰宏, 鈴木一幸	急性肝障害における DIC 合併の診断と治療法の検討	東北止血血栓学会誌	22	20-24	2008
Takikawa Y, Suzuki K	Clinical epidemiology of fulminant hepatitis in Japan.	Hepatology Research	38	S14-S18	2008
Kato A, Watanabe Y, Sawara K, Suzuki K	Diagnosis of sub-clinical hepatic encephalopathy by neuropsychological tests (NP-tests).	Hepatology Research	38	S122-S127	2008
Watanabe Y, Kato A, Sawara K, Butterworth RF, Sasaki T, Terasaki K, Sera K, Suzuki K.	Selective alterations of brain dopamine D(2)receptor binding in cirrhotic patients: results of a(11)C-N-methylspiperone PET study.	Metab Brain Dis	23	265-74	2008
市田隆文, 上野義之, 池上俊彦, 橋本 俊	肝移植 Crossfire (座談会)	肝胆膵	56	467-487	2008
Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, Motohashi T, Kunisada T, Moriwaki H.	Differentiation of mouse hepatic progenitor cells induced by hepatocyte nuclear factor-4 and cell transplantation in mice with liver fibrosis.	Transplantation	86	1178-1186	2008
Kimura K, Nagaki M, Kakimi K, Saio M, Saeki T, Okuda Y, Kuwata K, Moriwaki H.	Critical role of CD44 in hepatotoxin-mediated liver injury.	J Hepatol	48	952-96	2008
Abe M, Onji M	Natural history of primary biliary cirrhosis.	Hepatology Research	38	639-645	2008
Murata Y, Abe M, Hiasa Y, Azemoto N, Kumagi T, Furukawa S, Matsuura B, Michitaka K, Horiike N, Onji M.	Liver/spleen volume ratio as a predictor of prognosis in primary biliary cirrhosis.	J Gastroenterol	43	632-636	2008
Sakaki M, Hiroishi K, Baba T, Ito T, Hirayama Y, Saito K, Tonoike T, Kushima M, Imawari M.	Intrahepatic status of regulatory T cells in autoimmune liver diseases and chronic viral hepatitis.	Hepatology Research	38	354-361	2008
Hiroishi K, Ito T, Imawari M.	Immune Responses in HCV Infection and Mechanisms of HCV Persistence.	J Gastroenterol Hepatol	23	1473-1482	2008
鈴木義之	自己免疫性肝炎の最近の話題	治療学	42	55-60	2008
Miyake Y, Yamamoto K	Current status of autoimmune hepatitis in Japan.	Acta Med Okayama	62	217-226	2008
Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Okamoto R, Takaguchi K, Ikeda H, Makino Y, Ando M, Sakaguchi K, Yamamoto K.	Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis.	Hepatology Research	39	241-246	2008
Yoshizawa K, Shirakawa H, Ichijo T, Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Imagawa E, Matsuda K, Hidaka E, Sano K, Nakazawa Y, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Ota M, Nakano M.	De novo autoimmune hepatitis following living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis.	Clin Transplant	22	385-390	2008
Umemura T, Ota M, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ichijo T, Tanaka E, Kiyosawa K.	Association of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with type 1 autoimmune hepatitis in Japanese.	Hepatology Research	38	689-695	2008
本古康英, 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「肝臓病のすべて」	258	84-87	2008
石橋大海, 田中 篤, 高橋宏樹	PBC 特異的尺度 (PBC-40), 特集：肝胆膵疾患と QOL	肝胆膵	57	1147-1154	2008
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	1136-1143	2008



Shimoda S, Harada K, Niuro H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Nakamura M, Komori A, Migita K, Nakanuma Y, Ishibashi H, Selmi C, Gershwin ME.	Biliary epithelial cells and primary biliary cirrhosis: the role of liver-infiltrating mononuclear cells.	Hepatology	47	958-65	2008
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
中沼安二, 佐々木素子, 全陽	粘液産生胆管腫瘍と粘液性嚢胞性胆管腫瘍 - 両者の鑑別と臍と比較しての問題点 -	胆と臍	29	479-85	2008
中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則, 全陽	慢性胆管上皮障害からみた肝内胆管癌のハイリスク因子 - 胆管癌2008 up-to-date	肝胆臍	57	27-33	2008
七島篤志, 角田順久, 木下直江, 澤井照光, 阿保貴章, 飛永修一, 林徳真, 吉永安武, 中沼安二	肝内胆管癌の切除成績と胆管内乳頭状腫瘍の臨床病理学的検討. 肝内胆管癌の病態特性からみた外科治療の適応と限界.	消化器科	47	303-311	2008
池田博子, 全陽, 中西喜嗣, 板津慶太, 中沼安二	胆嚢癌・胆管癌の早期診断のための工夫と実際 (病理診断を含む)	消化器の臨床	11	703-708	2008
Harada K, Nakanuma Y, et al.	Induction of innate immune response and absence of subsequent tolerance to dsRNA in biliary epithelial cells relate to the pathogenesis of biliary atresia.	Liver Int.	28	614-21	2008
Takeda K, Kojima Y, Ikejima K, Harada K, Yamashina S, Okumura K, Aoyama T, Frese S, Ikeda H, Haynes NM, Cretney E, Yagita H, Sueyoshi N, Sato N, Nakanuma Y, Smyth MJ, Okumura K.	Death receptor 5 mediated-apoptosis contributes to cholestatic liver disease.	Proc Natl Acad Sci U S A.	105	10893-10900	2008
Harada K, Sato Y, Ikeda H, Isse K, Ozaki S, Enomae M, Ohama K, Katayanagi K, Kurumaya H, Matsui A, Nakanuma Y.	Epithelial- mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia.	J Pathol	217	652-64	2009
Nakanuma Y, Sasaki M, Ikeda H, Sato Y, Zen Y, Kosaka K, Harada K.	Pathology of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to tumorigenesis.	Hepatology Research	38	325-34	2008
Itatsu K, Zen Y, Yamaguchi J, Ohira S, Ishikawa A, Ikeda H, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Sasaki M, Sakamoto H, Nagino M, Nimura Y, Ohta T, Nakanuma Y.	Expression of matrix metalloproteinase 7 is an unfavorable postoperative prognostic factor in cholangiocarcinoma of the perihilar, hilar, and extrahepatic bile ducts.	Hum Pathol	39	710-719	2008
Sasaki M, Yamaguchi J, Itatsu K, Ikeda H, Nakanuma Y.	Over-expression of polycomb group protein EZH2 relates to decreased expression of p16 (INK4a) in cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis.	J Pathol	215	175-183	2008
Nakanishi Y, Zen Y, Kawakami H, Kubota K, Itoh T, Hirano S, Tanaka E, Nakanuma Y, Kondo S.	Extrahepatic bile duct carcinoma with extensive intraepithelial spread: a clinicopathological study of 21 cases.	Mod Pathol	21	807-816	2008
Nishino R, Honda M, Yamashita T, Takatori H, Minato H, Zen Y, Sasaki M, Takamura H, Horimoto K, Ohta T, Nakanuma Y, Kaneko S.	Identification of novel candidate tumor marker genes for intrahepatic cholangiocarcinoma.	J Hepatol	49	207-216	2008
Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S, Itoh T, Itatsu K, Nakanuma Y.	Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm.	Hum Pathol	39	1153-61	2008
Momiyama M, Wakai K, Oda K, Kamiya J, Ohno Y, Hamaguchi M, Nakanuma Y, Hsieh LL, Yeh TS, Chen TC, Jan YY, Chen MF, Nimura Y.	Lifestyle risk factors for intrahepatic stone: Findings from a case-control study in an endemic area, Taiwan.	J Gastroenterol Hepatol	23	1075-81	2008

Nanashima A, Kinoshita N, Nakanuma Y, Zen Y, Sumida Y, Abo T, Hidaka S, Takeshita H, Yasutake T, Hayashi T, Nagayasu T.	Clinicopathological features of 'intraductal papillary neoplasm of the bile duct' and patient outcome after surgical resection.	Hepatogastroenterol	2	314-320	2008
Nakashima A, Sumida Y, Tomoshige K, Takeshita H, Shibata K, Sawai T, Yasutake T, Kinoshita N, Hayashi T, Nakanuma Y, Nagayasu T.	A case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct with stromal invasion.	Case Res Gastroenterol	2	314-20	2008
Honda A, Yamashita K, Miyazaki H, Shirai M, Ikegami T, Xu G, Numazawa M, Hara T, Matsuzaki Y.	Highly sensitive analysis of sterol profiles in human serum by LC-ESI-MS/MS.	J Lipid Res	49	2063-2073	2008
Honda A, Yamashita K, Hara T, Ikegami T, Miyazaki T, Shirai M, Xu G, Numazawa M, Matsuzaki Y.	Highly sensitive quantification of key regulatory oxysterols in biological samples by LC-ESI-MS/MS.	J Lipid Res	50	350-357	2009
西森 功, 西野隆義, 滝川 一, 全 陽, 正木康史, 佐伯敬子	自己免疫性膵炎の新展開	日本消化器病学会雑誌	105	511-528	2008
Tanaka A, Takamori Y, Toda G, Ohnishi S, Takikawa H.	Outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis.	Liver Int	28	983-989	2008
Takeyama Y, Uehara Y, Inomata S, Morihara D, Nishizawa S, Ueda S, Matsumoto T, Tanaka T, Anan A, Nishimura H, Irie M, Iwata K, Shakado S, Sohda T, Sakisaka S.	Alternative transporter pathways in patients with untreated early-stage and late-stage primary biliary cirrhosis.	Liver International	29	406-414	2009
竹山康章, 向坂彰太郎	PSC と PBC に再発が存在し, それ移植成績を左右するか	肝胆膵	56	585-590	2008
Francis H, Glaser S, Demorrow S, Gaudio E, Ueno Y, Venter J, Dostal D, Onori P, Franchitto A, Marzioni M, Vaculin S, Vaculin B, Katki K, Stutes M, Savage J, Alpini G.	Small mouse cholangiocytes proliferate in response to H1 histamine receptor stimulation by activation of the IP3/CaMK I/CREB pathway.	Am J Physiol Cell Physiol	295	G499-G513	2008
DeMorrow S, Francis H, Gaudio E, Ueno Y, Venter J, Onori P, Franchitto A, Vaculin B, Vaculin S, Alpini G.	Anandamide inhibits cholangiocyte hyperplastic proliferation via activation of thioredoxin 1/redox factor 1 and AP-1 activation.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	294	G506-G519	2008
Chuang YH, Ridgway WM, Ueno Y, Gershwin ME	Animal models of primary biliary cirrhosis.	Clin Liver Dis	12	333-347	2008
Glaser S, DeMorrow S, Francis H, Ueno Y, Gaudio E, Vaculin S, Venter J, Franchitto A, Onori P, Vaculin B, Marzioni M, Wise C, Pилanthanonnd M, Savage J, Pierce L, Mancinelli R, Alpini G.	Progesterone stimulates the proliferation of female and male cholangiocytes via autocrine/paracrine mechanisms.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	295	G124-G136	2008
Tazuma S	Recent understanding of cholesterol gallstone pathogenesis:implication to non-surgical therapeutic strategy.	Clin J Gastroenterol	1	87-92	2008
Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K.	Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia.	Metabolism	57	1711-1718	2008
Okada K, Yanagawa T, Warabi E, Yamastu K, Uwayama J, Takeda K, Utsunomiya H, Yoshida H, Shoda J, Ishii T.	The a-glucosidase inhibitor acarbose prevents obesity and hepatic steatosis in SQSTM1/A170/p62-deficient mice.	Hepatology Research	39	490-500	2009
Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Thono E, Tsuboi K, Tokuyue K.	A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	74	831-836	2009
Watanabe S, Yokoyama Y, Oda K, Kokuryo T, Shoda J, Okada K, Utsunomiya H, Nagino M.	Choleretic effect of Inchikoto on the cholestatic livers of patients with biliary obstruction due to biliary tract carcinoma: A randomized controlled study.	Hepatology Research	39	247-255	2009



# 研究成果の刊行に関する一覧表（平成21年度）

## 書籍

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁	劇症肝炎の現況	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	In Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2010	151-157
阿部雅則, 恩地森一	自己免疫性肝炎	小川 聡	内科学書改訂第7版	中山書店		2009	244-247
海老沼浩利, 齋藤英胤, 日比紀文	C型慢性肝炎患者における制御性T細胞・Th17細胞の動態とその意義. シンポジウム9「ウイルス肝炎・肝癌に対する生体防御」消化器病学の進歩－原点から未来への情報発信－	飯田三雄	第94回日本消化器病学会総会記念誌II. 肝胆膵領域	第94回日本消化器病学会総会会長 財団法人日本消化器病学会発行	東京	2009	67-71
鈴木義之	自己免疫性肝疾患 Selected Articles	岡庭 豊, 荒瀬康司, 三角和雄	Year note 2009-2010	メディックメディア	東京	2009	201-213
竹山康章, 向坂彰太郎	7. 体質性黄疸	永井良三	消化器研修ノート	診断と治療社	東京	2009	464-465
竹山康章, 向坂彰太郎	13. 肝内胆汁うっ滞	永井良三	消化器研修ノート	診断と治療社	東京	2009	484-485
向坂彰太郎, 竹山康章	肝移植が難治性原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管炎を救う：問題点とその解決	市田隆文	PBC, PSCと肝移植 第4回伊豆肝臓カンファレンス記録	アークメディア	東京	2009	118-121
向坂彰太郎	8. 肝・胆・膵疾患 薬物性肝障害 drug-induced liver injur	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2009	403-404
向坂彰太郎	原発性硬化性胆管炎	高久史磨, 尾形悦郎, 黒川 清, 矢崎義雄	新臨床内科学（第9版）	医学書院	東京	2009	628-630
石橋大海	原発性胆汁性肝硬変患者への対応	日本プライマリ・ケア学会	熟練医から“日常診療のさまざまなコツ”を伝授, 治療91(3)臨時増刊号	南山堂	東京	2009	98-99
本吉康英, 右田清志, 石橋大海	PBCと自己免疫性肝炎	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	In Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2009	209-214
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	永井良三総監修, 白鳥敬子, 菅野健太郎, 坪内博仁, 日比紀文	消化器 研修ノート, 初版	診断と治療社	東京	2009	481-483
石橋大海	原発性胆汁性肝硬変	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針2010	医学書院	東京	2010	447-448
石橋大海, 上平幸士	原発性胆汁性肝硬変	北村 聖, 井廻道夫	臨床病態学 総論	ヌーヴェルヒロカワ	東京	2010	120-122
石橋大海	原発性胆汁性肝硬変の診療ガイド	厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班	原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイド	文光堂	東京	2010 刊行予定	
廣原淳子, 仲野俊成, 關 壽人, 岡崎和一	合併する自己免疫疾患別にみた原発性胆汁性肝硬変(PBC)の病態の相違－PBC全国調査結果から－	飯田三雄	消化器病学の進歩－原点から未来への情報発信	日本消化器病学会	東京	2009	251-254
廣原淳子, 關 壽人, 岡崎和一	原発性胆汁性肝硬変	杉本恒明, 小俣政男	内科症例図説	朝倉書店	東京	2009	252-255
滝川 一	原発性硬化性胆管炎	永井良三	消化器研修ノート	診断と治療社	東京	2009	537-540
田中 篤, 滝川 一	原発性胆汁性肝硬変の薬物療法はUDCAだけでよいのか？	河田純男, 佐々木裕	肝臓病診療 Q&A	中外医学社	東京	2009	239-242

# 雑 誌

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
井上和明, 与芝真彰	治療の前提としての強力な人工肝補助療法	日本腹部救急医学会会誌	29	603-608	2009
井上和明, 与芝真彰	劇症肝炎に対する血液浄化療法 (HDF と PE) による救命 その歴史の変遷と治療上の意義	肝胆膵	59	421-434	2009
Inoue K, Kourin A, Watanabe T, Yamada M, Yoshiba M	Artificial Liver Support System Using Large Buffer Volumes Removes Significant Glutamine and Is an Ideal bridge to Liver Transplantation	Transplant Proc	41	259-261	2009
市田隆文, 玄田拓哉, 平野克治, 菊池 哲, 成田諭隆, 佐藤俊輔, 金光芳生	肝移植とウイルス肝炎	臨床とウイルス	37 (4)	355-359	2009
市田隆文, 井上和明, 坂井田功, 武富紹信	急性肝不全 / 劇症肝不全 (座談会)	肝胆膵	59 (3)	497-510	2009
玄田拓哉, 市田隆文	循環不全による急性肝障害の病態と病像	肝胆膵	59 (3)	407-412	2009
市田隆文	肝移植医療の最前線	日本内科学会雑誌	99 (1)	349-357	2010
Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K	Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan.	Transplantation	88	110-114	2009
藤原慶一, 横須賀收	A型肝炎の update	外科	71	343-347	2009
Fujiwara K, Kojima H, Yone-mistu Y, Yasui S, Imazeki F, Miki M, Suzuki K, Sakaida I, Okita K, Tanaka E, Omata M, Yokosuka O	Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in sera from patients with hepatitis A of various severities.	Liver International	29	838-845	2009
Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratan H, Fukui H	Therapeutic approach to regulate innate immune response by Toll-like receptor 4 antagonist E5564 in rats with D-galacto- samine- induced acute severe liver injury.	J Gastroenterol Hepatol	24	1089-1094	2009
Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratan H, Fujimoto M, Fukui H	Expression of Toll-like receptor 4 in various organs in rats with D-galactosamine-induced acute hepatic failure.	J Gastroenterol Hepatol	23	e494-e498	2008
Yamagishi Y, Saito H, Ebinuma H, Kikuchi M, Ojira K, Kanamori H, Tada S, Horie Y, Kato S, Hibi T	A new prognostic formula for adult acute liver failure using computer tomography-derived hepatic volumetric analysis.	J Gastroenterol	44	615-623	2009
阿部雅則, 恩地森一	自己免疫性肝炎2009 自己免疫性肝炎の診断	肝胆膵	59	7-12	2009
Azemoto N, Abe M, Murata Y, Hiasa Y, Hamada M, Matsuura B, Onji M.	Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis.	J Gastroenterol	44	630-63	2009
Yoshida O, Abe M, Furukawa S, Murata Y, Hamada M, Hiasa Y, Matsuura B, Akbar F, Michitaka K, Onji M.	A familial case of autoimmune hepatitis.	Intern Med	41	315-319	2009
Doi H, Hiroishi K, Shimazaki T, Eguchi J, Baba T, Ito T, Matsumura T, Nozawa H, Morikawa K, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Imawari M	Magnitude of CD8+ T-cell responses against hepatitis C virus and severity of hepatitis do not necessarily determine outcomes in acute hepatitis C virus infection.	Hepatol Res	39	256-265	2009
Inokuchi M, Ito T, Uchikoshi M, Shimozuma Y, Morikawa K, Nozawa H, Shimazaki T, Hiroishi K, Miyakawa Y, Imawari M	Infection of B cells with hepatitis C virus for the development of lymphoproliferative disorders in patients with chronic hepatitis C.	J Med Virol	81	619-627	2009
Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Shimazaki T, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Doi H, Uozumi S, Omori R, Matsumura T, Yanagawa T, Ito T, Imawari M	Strong CD8+ T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol	45	451-458	2010
Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H	Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis	Dig Dis Sci	55	2070-2076	2010
Watanabe T, Soga K, Hirono H, Hasegawa K, Shibasaki K, Kawai H, Aoyagi Y.	Features of hepatocellular carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis.	World J Gastroenterol	15	231-239	2009

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
石田清志, 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
石橋大海, 中村 稔, 小森敦正	肝疾患診療における彼我の違い: 黒船は来るのか? 「10. 原発性胆汁性肝硬変ガイドラインの作成」	肝胆膵	60 (2)	257-264	2010
滝川 一	原発性硬化性胆管炎の診断・治療	医学のあゆみ	228	895-899	2009
滝川 一	特集: 胆膵診療における薬物療法のすべて. 原発性硬化性胆管炎	胆と膵	30	649-651	2009
Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, Kikuchi K, Shibuya A, Miyakawa H, Takahashi S, Bianchi I, Zermiani P, Podda M, Ohira H, Invernizzi P, Takikawa H	Vitamin D receptor polymorphisms are associated with increased susceptibility to primary biliary cirrhosis in both Japanese and Italian populations.	J Hepatol	50	1202-1209	2009
田中 篤, 高橋宏樹, 根津佐江子, 上野義之, 菊池健太郎, 渋谷明隆, 大平弘正, 銭谷幹男, Lorenzo Montali, Pietro Invernizzi, 滝川一	日本人PBC患者における Fisk Fatigue Severity Score (FFSS) 日本語版の妥当性の検証	肝臓	50	51-59	2009
Harada N, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, Saibara T, Nishizaki T, Maehara Y	Recurrent familial hypobetalipoproteinemia-induced nonalcoholic fatty liver disease after living donor liver transplantation.	Liver Transpl	15	806-809	2009
Hidaka M, Iwasaki S, Matsui T, Kawakita T, Inoue Y, Sakai T, Harada N, Takemoto S, Nagakura S, Kiyokawa T, Takahashi M, Saibara T, Onishi S, Kawano F	Efficacy of bezafibrate for chronic GVHD of the liver after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplantation	45	912-918	2010
Onori P, DeMorrow S, Gaudio E, Franchitto A, Mancinelli R, Venter J, Kopriva S, Ueno Y, Alvaro D, Savage J, Alpini G, Francis H	Caffeic acid phenethyl ester decreases cholangiocarcinoma growth by inhibition of NF-kappaB and induction of apoptosis.	Int J Cancer	125	565-576	2009
Mancinelli R, Onori P, Gaudio E, Franchitto A, Carpino G, Ueno Y, Alvaro D, Annarale LP, Demorrow S, Francis H	Taurocholate feeding to bile duct ligated rats prevents caffeic Acid-induced bile duct damage by changes in cholangiocyte VEGF expression.	Exp Biol Med	234	462-474	2009
Kido O, Fukushima K, Ueno Y, Inoue J, Jefferson DM, Shimosegawa T	Compensatory role of inducible annexin A2 for impaired biliary epithelial anion-exchange activity of inflammatory cholangiopathy.	Lab Invest	89	1374-1386	2009
Fukushima K, Ueno Y and Shimosegawa T	Treatment of Primary Biliary Cirrhosis: A new challenge?	Hepatol Res	40	61-68	2010
Shimoda S, Harada K, Niuro H, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Kikuchi K, Nakanuma Y, Mackay IR, Gershwin ME, Akashi K	CX3CL1 (fractalkine): a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis.	Hepatology	51 (2)	567-75	2010
Harada K, Shimoda S, Sato Y, Isse K, Ikeda H, Nakanuma Y	Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis.	Clin Exp Immunol	157 (2)	261-70	2009
Enjoji M, Yada R, Fujino T, Yoshimoto T, Yada M, Harada N, Higuchi N, Kato M, Kohjima M, Taketomi A, Maehara Y, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M	The state of cholesterol metabolism in the liver of patients with primary biliary cirrhosis: the role of MDR3 expression.	Hepatol Int	3 (3)	490-496	2009
Nakamuta M, Fujino T, Yada R, Yasutake K, Yoshimoto T, Harada N, Yada M, Higuchi N, Kato M, Kohjima M, Taketomi A, Maehara Y, Nishinakagawa T, Machida K, Matsunaga K, Nakashima M, Kotoh K, Enjoji M	Therapeutic effect of bezafibrate against biliary damage: a study of phospholipid secretion via the PPARalpha-MDR3 pathway.	Int J Clin Pharmacol Ther.	48	22-28	2010
Egawa H, Taira K, Teramukai S, Haga H, Ueda Y, Yonezawa A, Masuda S, Tsuji H, Ashihara E, Takada Y, Uemoto S.	Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation: a single center experience.	Dig Dis Sci	51	1347-1354	2009

## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成22年度）

### 書籍

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁	劇症肝炎治療の現況	山口 徹, 小室一成, 佐地 勉, 高本眞一	Annual Review 消化器 2011	中外医学社	東京	2011	160-165
市田隆文, 玄田拓哉, 平野克治	肝移植医療 up date	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2011	213-222
Nakanuma Y, Curabo MP, Franceschi S et al.	Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System	Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND	World Health Organization of Tumours	IARC	Lyon	2010	217-224
Theise ND, Nakashima O, Park YN, Nakanuma Y	Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System	Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND	World Health Organization of Tumours	IARC	Lyon	2010	225-227
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	今日の消化器疾患治療指針, 第3版	医学書院	東京	2010	614-617
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	日本消化器免疫学会	消化器と免疫 No.46	マイライフ社	東京	2009	105-107
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	日本消化器免疫学会	消化器と免疫 No.46	マイライフ社	東京	2009	108-112
廣原淳子	PBCの疫学	厚生労働省「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	文光堂	東京	2010	8-13

### 雑誌

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁	劇症肝炎の現況	総合臨床	60	117-122	2011
桶谷 真, 坪内博仁	B型肝炎再活性化による劇症肝炎の現状と対策	日本消化器病学会雑誌	107	1426-1433	2010
桶谷 真, 坪内博仁	劇症肝炎	治療学	44	22-24	2010
Oketani M, Ido A, Tsubouchi H	Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan	J Gastroenterol Hepatol	26	65-71	2011
Onodera M, Takikawa Y, Kakisaka K, Wang T, Horiuchi S	Differential evaluation of hepatocyte apoptosis and necrosis in acute liver injury	Hepatol Res	40	605-612	2010
滝川康裕, 鈴木一幸	急性肝不全	内科	105	976-979	2010
滝川康裕, 鈴木一幸	急性肝障害	治療増刊号	92	920-924	2010
滝川康裕, 鈴木一幸, 持田 智	プロトロンビン時間による肝障害の評価	日本臨床検査自働化学会誌	35	192-196	2010
玄田拓哉, 市田隆文	わが国の肝移植のガイドラインを解釈する	肝胆膵	60 (2)	293-302	2010
Tanaka T, Takahashi M, Takahashi H, Ichiyama K, Hoshino Y, Nagashima S, Mizuo H, Okamoto H	Development and characterization of a genotype 4 hepatitis E virus cell culture system using a HE-JF5/15F strain recovered from a fulminant hepatitis patient	J Clin Microbiol	47	1906-1910	2009
Inoue J, Takahashi M, Mizuo H, Suzuki K, Aikawa T, Shimosegawa T, Okamoto H	Nucleotide substitutions of hepatitis E virus genomes associated with fulminant hepatitis and disease severity	Tohoku J Exp Med	218	279-284	2009
Takahashi M, Tanaka T, Takahashi H, Hoshino Y, Nagashima S, Jirintai, Mizuo H, Yazaki Y, Takagi T, Azuma M, Kusano E, Isoda N, Sugano K, Okamoto H.	Hepatitis E Virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation	J Clin Microbiol	48	1112-25	2010