

Okamoto H	Efficient cell culture systems for hepatitis E virus strains in feces and circulating blood	Rev Med Virol	21 (1)	18-31	2011
Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y	Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective	J Gastroenterol Hepatol	25	858-63	2010
Tajima F, Tsuchiya H, Nishikawa K, Kataoka M, Hisatome I, Shiota G.	Hepatocyte growth factor mobilizes and recruits hematopoietic progenitor cells into liver through a stem cell factor-mediated mechanism	Hepatol Res	40	711-719	2010
Inoue K, Watanabe T, Hirasawa H, Yoshida M.	Liver support systems as perioperative care in liver transplantation - historical perspective and recent progress in Japan.	Minerva Gastroenterol Dietol	56	345-353	2010
Inoue K, Watanabe T.	Japanese style intensive medical care solves the shortage of organ donor and improves perioperative care of liver transplantation	Transplant Proc	42	4109-4112	2010
Yoshizawa K, Umemura T, Ota M	Genetic background of autoimmune hepatitis in Japan	J Gastroenterol	46	42-7	2011
Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E.	Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis	J Gastroenterol	46	48-55	2011
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	53	537-41	2010
Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Ota M; Shinshu PBC Study Group.	A2B1 as a novel susceptible gene for primary biliary cirrhosis in Japanese patients	Human Immunol	71	520-524	2010
尾城啓輔, 海老沼浩利, 若林寛二, 中本伸宏, 碓井真吾, 梅田瑠美子, 楮柏松, 山岸由幸, 金井隆典, 齋藤英胤, 日比紀文	マウス自己免疫性肝炎モデルにおける TLR シグナルを介した Kupffer 細胞の初期関与の可能性	消化器と免疫2010	46	197-199	2010
Ojio K, Ebinuma H, Nakamoto N, Wakabayashi K, Mikami Y, Ono Y, P-S Chu, Usui S, Umeda R, Takaishi H, Yamagishi Y, Saito S, Kanai T, Hibi T	MyD88-dependent pathway accelerates the liver damage of Concanavalin A-induced hepatitis	Biochem Biophys Res Commun	399 (4)	744-749	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
Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka T, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, Aoyagi Y	Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment	Dig Dis Sci	55 (7)	2095-101	2010
Tamura Y, Igarashi M, Kawai H, Suda T, Satomura S, Aoyagi Y	Clinical advantage of highly sensitive on-chip immunoassay for fucosylated fraction of alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma	Dig. Dis. Sci	55 (12)	3576-83	2010
Takamura M, Yamagiwa S, Wakai T, Tamura Y, Kamimura H, Kato T, Tsuchiya A, Matsuda Y, Shirai Y, Ichida T, Ajioka Y, Aoyagi Y	Loss of liver-intestine cadherin in human intrahepatic cholangiocarcinoma promotes angiogenesis by up-regulating metal-responsive transcription factor-1 and placental growth factor	Int. J. Oncol	36 (1)	245-54	2010
Korita P, Wakai T, Shirai Y, Matsuda Y, Sakata J, Takamura M, Yano M, Sanpei A, Aoyagi Y, Hatakeyama K, Ajioka Y	Multidrug resistance-associated protein 2 determines the efficacy of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma	Oncol. Rep	23 (4)	965-72	2010
Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, Takaoka M, Hirohara J, Nishio A, Uemura Y, Uemoto S, Okazaki K.	Analysis of regulatory T cell and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases	J Gastroenterol	45	732-741	2010
三浦 亮, 田中 篤, 深水雅子, 高森頼雪, 宮川 浩, 廣原淳子, 仲野俊成, 中沼安三, 坪内博仁, 滝川 一	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	51	531-533	2010

中沼安二, 原田憲一, 中田聡子, 全陽	原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の新しい組織学的病期分類および活動度分類 - 肝針生検への応用 -	肝胆膵	57	1261-1270	2008
Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y, Aishima S, Kitagawa S, Nakanuma Y.	Proposal of anew staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis	Histopathology	49 (5)	466-78	2006
Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, Sano K, Kondo F, Fukusato T, Tsuneyama K, Ito M, Wakasa K, Nomoto M, Minato H, Haga H, Kage M, Yano H, Haratake J, Aishima S, Masuda T, Aoyama H, Miyakawa-Hayashino A, Matsumoto T, Sanefuji H, Ojima H, Chen TC, Yu E, Kim JH, Park YN, Tsui W.	Application of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens - Interobserver agreement -	Pathol Int	60 (3)	167-74	2010
Shimoda S, Miyakawa H, Nakamura M, Ishibashi H, Kikuchi K, Kita H, Niino 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
Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda, G; Study Group of Intractable Liver Diseases for Research on a Specific Disease, Health Science Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study	Hepatol Res	38 (6)	557-64	2008
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	48 (3)	853-62	2008
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	Hepatol Res	40 (5)	494-504	2010
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	134 (2)	217-25	2010
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	53 (3)	537-41	2010
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 $\alpha$ V subunit gene affects the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients	J Gastroenterol.	(in press)		2010
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	50 (1)	1-10	2011
Sasaki M, Ikeda H, Yamaguchi J, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y.	Bile ductular cells undergoing cellular senescence increase in chronic liver diseases along with fibrous progression	Am J Clin Pathol	133	212-23	2010
Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y.	Autophagy mediates the process of cellular senescence characterizing bile duct damages in primary biliary cirrhosis	Lab Invest	90	835-43	2010

Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y.	Modulation of the microenvironment by senescent biliary epithelial cells may be involved in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis	J Hepatol	53	318-25	2010
Sasaki M, Nakanuma Y	Biliary epithelial apoptosis, autophagy, and senescence in primary biliary cirrhosis	Hepat Res Treat	(in press)		2010
Harada K, Shimoda S, Ikeda H, Chiba M, Hsu M, Sato Y, Kobayashi M, Ren XS, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Nakanuma Y.	Significance of periductal Langerhans cells and biliary epithelial cell-derived macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis	Liver Int	31 (2)	245-53	2011
Harada K, Nakanuma Y	Biliary innate immunity function and modulation	Mediators Inflamm	(in press)		2010
Harada K, Nakanuma Y	Biliary innate immunity in the pathogenesis of biliary diseases	Inflamm Allergy Drug Targets	9 (2)	83-90	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
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 sign post for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis	Hepatology	51 (2)	567-75	2010
Lleo A, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME.	Primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: apotopes and epitopes	J Gastroenterol	46	29-38	2011
竹山康章, 向坂彰太郎	胆汁うっ滞におけるコレステロールの動態	薬理と治療	38	137-138	2010
Takeyama Y, Kanegae K, Inomata S, Takata K, Tanaka T, Ueda S, Yokoyama K, Morihara D, Nishizawa S, Anan A, Irie M, Iwata K, Shakado S, Sohda T, Sakisaka S.	Sustained upregulation of sodium taurocholate cotransporting polypeptide and bile salt export pump and downregulation of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase in the liver of patients with end-stage primary biliary cirrhosis	Medical Molecular Morphology	43	134-138	2010
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 PPAR $\alpha$ -MDR3 pathway	Int J Clin Pharmacol Ther	48 (1)	22-8	2010
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
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD)	A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroenterol	46	257-268	2011
Toda K, Hayashi Y, Saibara T	Deletion of tumor necrosis factor- $\alpha$ receptor type 1 exacerbates insulin resistance and hepatic steatosis in aromatase knockout mice	Biochim Biophys Acta	1801	655-664	2010
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
Hayashi Y, Toda K, Saibara T, Okamoto S, Osanai M, Enzan H, Lee GH	Expression of fascin-1, an actin-bundling protein, in migrating hepatoblasts during rat liver development	Cell Tissue Res	334	219-226	2008
Toda K, Okada T, Hayashi Y, Saibara T	Preserved tissue structure of efferent ductules in aromatase-deficient mice	J Endocrinol	199	137-146	2008
Ueno Y, Ambrosini YM, Moritoki Y, Ridgway WM, Gershwin ME	Murine models of autoimmune cholangitis	Curr Opin Gastroenterol	26	274-9	2010

Glaser S, Wang M, Ueno Y, Venter J, Wang K, Chen H, Alpini G, Holterman A	Differential transcriptional characteristics of small and large biliary epithelial cells derived from small and large bile ducts	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	299	769-77	2010
Glaser S, Lam IP, Franchitto A, Gaudio E, Onori P, Chow BK, Wise C, Kopriva S, Venter J, White M, Ueno Y, Dostal D, Carpino G, Mancinelli R, Butler W, Chiasson V, DeMorrow S, Francis H, Alpini G	Knockout of secretin receptor reduces large cholangiocyte hyperplasia in mice with extrahepatic cholestasis induced by bile duct ligation	Hepatology	52	204-14	2010
Woo K, Sathe M, Kresge C, Esser V, Ueno Y, Venter J, Glaser SS, Alpini G, Feranchak AP	Adenosine triphosphate release and purinergic (P2) receptor-mediated secretion in small and large mouse cholangiocytes	Hepatology	52	1819-28	2010
Fukushima K, Ueno Y and Shimosegawa T	Treatment of Primary Biliary Cirrhosis: A new challenge?	Hepatol Res	40	61-68	2010
中沼安二, 原田憲一, 木村 康, 佐藤保則, 佐々木素子	肝内結石症と肝内胆管癌 - 実態と発癌の病理学的検討 -	胆と膵	31	185-92	2010
中沼安二	胆道の病理 - 胆道と膵臓の潜在的可塑性から観察 -	胆道	24	73-81	2010
中沼安二, 原田憲一, 佐々木素子, 佐藤保則, 池田博子	胆道癌の分子生物学的特性	胆と膵	31	379-86	2010
中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則, 池田博子, 原田憲一	肝内胆管癌 (胆管細胞癌)	肝胆膵画像	12	514-21	2010
Yamaguchi J, Sasaki M, Sato Y, Itatsu K, Harada K, Zen Y, Ikeda H, Nimura Y, Nagino M, Nakanuma Y.	Histone deacetylase inhibitor (SAHA) and repression of EZH2 synergistically inhibit proliferation of gallbladder carcinoma	Cancer Sci	101	355-62	2010
Nakanishi Y, Kondo S, Zen Y, Yonemori A, Kubota K, Kawakami H, Tanaka E, Hirano S, Itoh T, Nakanuma Y.	Impact of residual in situ carcinoma on postoperative survival in 125 patients with extrahepatic bile duct carcinoma	J Hepatobiliary Pancreat Sci	17	166-73	2010
Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Ikeda H, Sato Y, Uehara T, Sasaki M.	Tumorigenesis and phenotypic characteristics of mucin-producing bile duct tumors: an immunohistochemical approach	J Hepatobiliary Pancreat Sci	17	211-22	2010
Nakanuma Y	A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: Is the biliary tract an incomplete pancreas?	Pathol Int	60	419-29	2010
Sato Y, Harada K, Itatsu K, Ikeda H, Kakuda Y, Shimomura S, Shan Ren X, Yoneda N, Sasaki M, Nakanuma Y.	Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor-beta1/Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma	Am J Pathol	177	141-52	2010
Sato Y, Osaka H, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y.	Intraductal tubular neoplasm of the common bile duct	Pathol Int	60	516-9	2010
Matsuda A, Kuno A, Kawamoto T, Matsuzaki H, Irimura T, Ikehara Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H.	Wisteria floribunda agglutinin-positive mucin 1 is a sensitive biliary marker for human cholangiocarcinoma	Hepatology	52	174-82	2010
Nakanuma Y	Intraductal papillary neoplasm of bile duct and its progression	The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract	15	337-8	2010
Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H.	Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept	World J Hepatol	2	419-27	2010

## IV. 資 料

## 全国疫学調査による難治性の肝疾患の日本の患者数推定

大浦 麻絵\*

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班, 特定疾患の疫学に関する研究班

### 1 はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; PBC), 自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; AIH), 劇症肝炎 (fulminant hepatitis; FH) など

索引用語 ■ 疫学, 原発性胆汁性肝硬変, 自己免疫性肝炎, 劇症肝炎

の難治性の肝疾患について取り巻く環境は近年変化が見られ, B型肝炎ウイルス (HBV) の母子感

表1 難治性の肝疾患の全国疫学調査の実施状況

層	病院の区分	対象機関数	抽出機関数	抽出率 (%)	回収機関数	回収率 (%)
1	特別階層病院#)	14	14	100.0	12	85.7
	その他の大学付属病院	76	76	100.0	42	55.3
2	特別階層病院#)	4	4	100.0	4	100.0
	その他の大学付属病院	89	89	100.0	51	57.3
3	100床未満の病院	3,207	160	5.0	78	48.8
	100～199床の病院	1,327	137	10.3	60	43.8
	200～299床の病院	515	111	21.6	50	45.0
	300～399床の病院	382	160	41.9	62	38.8
	400～499床の病院	210	169	80.5	47	27.8
	500床以上の病院	233	233	100.0	73	31.3
4	大学付属病院	126	126	100.0	108	85.7
	100床未満の病院	1,111	59	5.3	33	55.9
	100～199床の病院	690	72	10.4	46	63.9
	200～299床の病院	395	81	20.5	63	77.8
	300～399床の病院	341	138	40.5	105	76.1
	400～499床の病院	195	157	80.5	123	78.3
	500床以上の病院	220	220	100.0	164	74.5
合計		9,135	2,006	22.0	1,121	55.9

# : 難治性の肝・胆道疾患に関する研究班が指定した大学付属病院, または, その他の病院; 層1: 消化器専門内科で消化器疾患を診療する特別階層病院, その他の大学付属病院; 層2: 一般内科の中で消化器疾患を診療する特別階層病院, その他の大学付属病院; 層3: 特別階層病院, その他の大学付属病院を除いた病院の内科; 層4: 小児科

Asae OURA et al : An estimate of a number of Japanese patients on primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, and fulminant hepatitis by nationwide epidemiological survey

\*札幌医科大学医学部公衆衛生学 [〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目]

表2 PBCの全国疫学調査による患者数の推計

層	病院の区分	全体		男性		女性	
		実数	全国推計患者数 (標準偏差)	実数	全国推計患者数 (標準偏差)	実数	全国推計患者数 (標準偏差)
1	特別階層病院 <sup>#</sup>	350	408.3 (35.1)	27	31.5 (2.2)	323	376.8 (33.9)
	その他の大学付属病院	824	1,491.0 (219.6)	98	177.3 (33.2)	712	1,288.4 (190.4)
2	特別階層病院 <sup>#</sup>	137	137 (0)	11	11 (0)	102	102 (0)
	その他の大学付属病院	366	638.7 (98.5)	50	87.3 (16.1)	316	551.5 (85.5)
3	100床未満の病院	38	1,562.4 (941.7)	5	205.6 (132.7)	33	1,356.8 (819.5)
	100～199床の病院	37	818.3 (181.1)	6	132.7 (58.8)	31	685.6 (171.6)
	200～299床の病院	101	1,040.3 (219.3)	12	123.6 (40.5)	86	885.8 (198.4)
	300～399床の病院	276	1,700.5 (272.4)	30	184.8 (42.8)	246	1,515.7 (239.7)
	400～499床の病院	398	1,778.3 (330.5)	48	214.5 (52.8)	350	1,563.8 (293.2)
	500床以上の病院	980	3,127.9 (559.5)	140	446.8 (93.9)	840	2,681.1 (471.0)
4	大学付属病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	100床未満の病院	1	33.7 (32.7)	0	0 (0)	1	33.7 (32.7)
	100～199床の病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	200～299床の病院	2	12.5 (8.0)	1	6.3 (5.7)	1	6.3 (5.7)
	300～399床の病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	400～499床の病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	500床以上の病院	4	5.4 (1.6)	3	4.0 (1.2)	1	1.3 (0.7)
合計	3,514	12,754.4	431	1,625.4	3,042	11,048.8	
(95%信頼区間)		(10334.4, 15174.4)		(1245.5, 2005.3)		(8945.6, 13151.9)	

#：難治性の肝・胆道疾患に関する研究班が指定した大学付属病院，または，その他の病院  
 層1：消化器専門内科で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学付属病院の消化器専門内科  
 層2：一般内科の中で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学付属病院の一般内科  
 層3：特別階層病院やその他の大学付属病院を除いた病院の内科，  
 層4：小児科

染予防対策の確立<sup>1)</sup>や、C型肝炎ウイルスの抗体検査を含めた輸血後肝炎感染防止対策の充実<sup>2,3)</sup>などが与える影響は少なくない。厚生労働省特定疾患の全国疫学調査は、20年以上にわたり行われてきた。難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班（大西三朗・主任研究者）と特定疾患の疫学に関する研究班（永井正規・主任研究者）とが共同でPBC、AIH、および、FHに関する全国疫学調査を2005年に行った。今回は一次調査からPBC、AIH、FHの全国患者数の推計を行ったので、報告をする。

## 2 対象と方法

層化無作為抽出法によって、2005年1月から9

月までの間に、一次調査と二次調査からなる難治性の肝疾患（PBC、AIH、FH）の全国疫学調査を行った。層化無作為抽出法では、消化器専門内科で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学付属病院、一般内科の中で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学付属病院、その他の病院の内科、小児科の4層に分けて、さらに病床数区分で細分化して、あらかじめ定めた抽出率で無作為抽出をした。特別階層病院とは、難治性の肝疾患に関する調査研究班（平成11年度～16年度、戸田剛太郎・主任研究者）が、分担研究者の所属する病院を中心に選定した病院（18施設）である。特別階層病院と大学付属病院の抽出率は100%であった。

一次調査では、郵送法によって2004年1月1

表3 AHIの全国疫学調査における患者数の推計

層	病院の区分	全体		男性		女性	
		実数	全国推計患者数 (標準偏差)	実数	全国推計患者数 (標準偏差)	実数	全国推計患者数 (標準偏差)
1	特別階層病院 <sup>#)</sup>	242	282.3 (25.6)	30	35.0 (3.4)	212	247.3 (23.3)
	その他の大学付属病院	450	814.3 (109.9)	43	77.8 (13.3)	396	716.6 (97.8)
2	特別階層病院 <sup>#)</sup>	84	84 (0)	14	14 (0)	62	62 (0)
	その他の大学付属病院	266	464.2 (62.8)	26	45.4 (8.2)	240	418.8 (57.1)
3	100床未満の病院	30	1,233.5 (605.8)	6	246.7 (170.1)	24	986.8 (449.8)
	100～199床の病院	28	619.3 (138.3)	5	110.6 (55.5)	23	508.7 (122.6)
	200～299床の病院	79	813.7 (176.4)	8	82.4 (34.9)	69	710.7 (151.7)
	300～399床の病院	268	1,651.2 (241.8)	31	191.0 (38.1)	237	1,460.2 (224.4)
	400～499床の病院	237	1,058.9 (206.0)	20	89.4 (19.9)	217	969.6 (197.7)
	500床以上の病院	770	2,457.7 (444.2)	114	363.9 (88.1)	656	2,093.8 (361.0)
4	大学付属病院	17	19.8 (2.4)	7	8.2 (1.3)	10	19.8 (1.8)
	100床未満の病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	100～199床の病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	200～299床の病院	1	6.3 (5.7)	0	0 (0)	1	6.3 (5.7)
	300～399床の病院	1	3.2 (2.7)	0	0 (0)	1	3.2 (2.7)
	400～499床の病院	3	4.8 (1.7)	1	1.6 (1.0)	2	4.8 (1.4)
	500床以上の病院	15	20.1 (6.4)	6	8.0 (2.5)	9	20.1 (4.2)
合計 (95%信頼区間)	2,491	9,533.3 (7856.0,11210.6)	311	1,273.9 (867.0,1680.8)	2,159	8,228.7 (6880.0,9577.5)	

#：難治性の肝・胆道疾患に関する研究班が指定した大学付属病院，または，その他の病院

層1：消化器専門内科で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学付属病院の消化器専門内科

層2：一般内科の中で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学付属病院の一般内科

層3：特別階層病院やその他の大学付属病院を除いた病院の内科

層4：小児科

日から12月31日までの間に受診した患者数を調査した。全国患者数の推計は、橋本らの報告<sup>4)</sup>に基づく超幾何分布を仮定する計算式で行った。本調査研究は札幌医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

### 3 結果

表1に、難治性の肝疾患の全国疫学調査の実施状況を示した。抽出機関2006機関中1,121機関(55.9%)より回答を得た。表2にPBC、表3にAIH、表4にFHの全国疫学調査による患者数の推計結果を示した。難治性肝疾患の全国疫学調査による2004年1年間の推計患者数は、PBCが12,754人(95%信頼区間=(10334.4,15174.4))、

AIHは9,533人(7856.0,11210.6)、FHは429人(326.8,531.3)と推定された。表5に、過去2回実施された1989年<sup>5)</sup>と1996年<sup>6)</sup>の全国患者数の推計値を参照して、難治性の肝疾患(PBC、AIH、FH)の全国疫学調査による患者数推計値の経年的変化を示した。図1に、PBCとFHの特定疾患医療受給者証交付件数の年次推移を示した(難病情報センター：[http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\\_kouhu1.htm](http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1.htm))。表6には、全国疫学調査による難治性の肝疾患(PBC、AIH、FH)の男女比を示した。

### 4 考察

PBCに関しては、無症候性PBCを中心にその

表4 FHの全国疫学調査における患者数の推計

層	病院の区分	全体		男性		女性	
		実数	全国推計患者数 (標準偏差)	実数	全国推計患者数 (標準偏差)	実数	全国推計患者数 (標準偏差)
1	特別階層病院 <sup>#)</sup>	13	15.2 (2.3)	7	8.2 (1.5)	6	7.0 (1.0)
	その他の大学付属病院	39	70.6 (11.6)	22	39.8 (6.9)	17	30.8 (6.0)
2	特別階層病院 <sup>#)</sup>	2	2 (0)	1	1 (0)	1	1 (0)
	その他の大学付属病院	30	52.4 (10.4)	13	22.7 (5.6)	17	29.7 (6.4)
3	100床未満の病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	100～199床の病院	2	44.2 (30.1)	1	22.1 (21.4)	1	22.1 (21.4)
	200～299床の病院	4	41.2 (23.3)	2	20.6 (13.6)	2	20.6 (13.6)
	300～399床の病院	11	67.8 (18.8)	4	24.6 (10.9)	7	43.1 (14.1)
	400～499床の病院	7	31.3 (9.6)	4	17.9 (7.5)	3	13.4 (6.6)
	500床以上の病院	22	70.2 (19.0)	12	38.3 (12.4)	10	31.9 (9.4)
4	大学付属病院	11	12.8 (1.5)	5	5.8 (1.0)	6	7.0 (1.0)
	100床未満の病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	100～199床の病院	1	15.0 (14.3)	0	0 (0)	1	15.0 (14.3)
	200～299床の病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	300～399床の病院	1	3.2 (2.7)	1	3.2 (2.7)	0	0 (0)
	400～499床の病院	2	3.2 (1.4)	1	1.6 (1.0)	1	1.6 (1.0)
	500床以上の病院	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
合計	145	429.0	73	205.9	72	223.2	
(95%信頼区間)		(326.8,531.3)		(141.9,269.8)		(153.6,292.8)	

# : 難治性の肝・胆道疾患に関する研究班が指定した大学付属病院, または, その他の病院  
 層1 : 消化器専門内科で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学附属病院の消化器専門内科  
 層2 : 一般内科の中で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学附属病院の一般内科  
 層3 : 特別階層病院やその他の大学附属病院を除いた病院の内科,  
 層4 : 小児科

表5 難治性の肝疾患 (PBC, AIH, FH) の全国疫学調査による患者数推計値の経年的変化

調査対象年	1989年	1996年	2004年
PBC	2,500	12,000	12,754
AIH	1,400	6,800	9,533
FH	750	1,050	429

(注1) 1989年, 1996年は過去2回, 実施された全国疫学調査の推計値である.

(注2) 1989年における調査は, 1996年や2004年と調査方法が異なる.

患者数が増加している<sup>7)</sup>. 1990年, 1996年の全国疫学調査<sup>8)</sup>や, 奥秋ら<sup>9)</sup>の報告では, 無症候性PBCの増加やそれに伴うPBCの死亡率の低下が示唆されている. 特定疾患治療研究による医療

受給者の調査の1992年の報告<sup>10)</sup>では診療所での患者数は151人と全体の6.1%を占め, 1997年の報告<sup>11)</sup>では患者数625人と全体の8.9%を占めていた. 今回の調査では, 診療所やクリニックなどは調査対象機関に含まれていないため, 診療所の推計患者数を推計値に加えて考える必要がある. 特定疾患医療受給者証交付件数も年々増加しており, 本結果と一致した. PBCの患者数の増加と関連する要因としては, 診断技術の向上と普及, 治療方法の向上による死亡率の低下などが考えられるが, 何らかの環境要因が関与しているかどうかについては現在のところ不明である.

FHに関しては, 調査方法がほぼ同じである1996年と2004年の患者数推計値の比較から, FH患者数が減少した, という印象を受ける. 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班(前; 厚

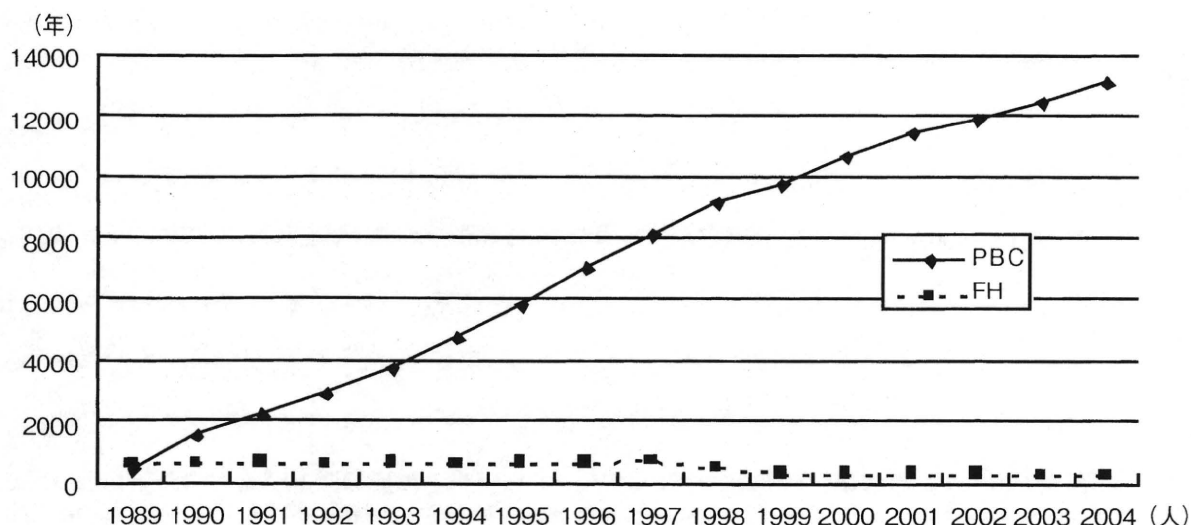


図1 PBCとFHの特定疾患医療受給者証交付件数の年次推移

表6 全国疫学調査による難治性の肝疾患 (PBC, AIH, FH) の男女比

	実数				全国推計数			
	全体	男	女	男:女	全体	男	女	男:女
PBC	3,514	431	3,042	1:7.1	12,754	1,625	11,049	1:6.8
AIH	2,491	311	2,159	1:6.9	9,533	1,274	8,229	1:6.5
FH	145	73	72	1:1.0	429	206	223	1:1.1

生省特定疾患難治性の肝炎肝内胆汁うっ滞調査研究班)の報告では、FHの年間推定発症数は1972年では約3,700例であったが<sup>12)</sup>、1989年には約750例<sup>13)</sup>に減少した。特定疾患医療受給者証交付件数は1989年の644件に対し、2004年は277件と減少している。また、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の全国調査でも各年のFH新規発症者数は2002年117例<sup>14)</sup>、2003年82例<sup>15)</sup>、2004年68例<sup>16)</sup>と減少しており、本調査結果と同様の傾向を示していた。FHの患者数の減少と関連する要因としては、ウイルス性肝炎の患者数の減少<sup>17)</sup>、肝疾患に対する治療技術の向上などが考えられる。

3回の全国疫学調査の比較から、AIHの患者数は増加する傾向がみられた。AIHの患者数の増加と関連する要因としては、PBCと同様に診断技術の向上と普及や治療方法の向上による死亡率の低下などが考えられる。また、環境要因の関与に

ついては現在のところ不明である。AIHは特定疾患治療研究の対象疾患ではないので、医療受診者証の交付件数から患者数の推移を把握することはできない。したがって今後も同様の全国疫学調査を行って患者数の推移を観察することが望まれる。なお、2004年に小児のAIHの全国調査が行われ<sup>18)</sup>、2001年から2003年までに57例が報告されている(回答率:60~70%)。

1996年調査<sup>6)</sup>における2次調査完了患者数はPBCの男女比が1:7.8、AIHでは1:8.0、FHでは1:1.0であった。今回の実数比では、PBCは1:7.1、AIHは1:6.9、FHは1:1.0であった。PBC、AIHの男女比は前回の1996年調査と比べて比が小さくなった印象を受けるが、FHには大きな変化は見られなかった。しかし、診断基準の変化や医療制度の変遷などが影響している可能性があるため、それらとの関連性を今後、検討する必要があると考えられた。

## 5 まとめ

難治性肝疾患の全国疫学調査による2004年1年間の患者数は、PBCが12,800人程度、AIHは9,500人程度、FHは430人程度と推定された。

### 謝 辞

調査に関するご指導を賜りました1998年～2004年までの難治性の肝疾患に関する調査研究班・主任研究者の戸田剛太郎先生、同事務局長の銭谷幹男先生に深く感謝致します。調査にご協力下さいました多くの先生に深謝致します。資料の取りまとめをご担当下さいました名古屋大学大学院医学研究科健康社会医学専攻社会生命科学大講座予防医学・医学推計・判断学事務の服部秀美様に感謝致します。本研究は、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）からの補助を受けて、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班と特定疾患の疫学に関する研究班との共同で行われた。

### 文 献

- 1) Shiraki K: Vertical transmission of hepatitis B virus and its prevention in Japan. *Viral Hepatitis Liver Dis* 530-532, 1994
- 2) 輸血後感染の防止に関する特定研究班：研究報告書1993～1995, 日本赤十字社, 1996
- 3) 田中純子, 他：HCVキャリアー献血者, 健常者集団内に潜在するHCVキャリア, キャリア数の推計とその病態一. *消火器病セミナー* 64:41-51, 1996
- 4) 橋本修二：全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編, 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル, 厚生省特定疾患難病の疫学研究班, 名古屋, 1994, p12-19
- 5) 佐々木隆一郎, 他：難病の全国疫学調査による患者数の推計. 難病の疫学研究班平成2年度研究業績集, 1991, p27-29
- 6) 森 満, 他：難治性肝疾患の全国疫学調査成績.

特定疾患に関する疫学研究班平成8年度研究業績集, 1997, p23-27

- 7) 廣原淳子, 仲野俊成, 井上恭一：原発性胆汁性肝硬変の予後と肝移植の適応. *臨床消火器内科* 12:1589-1597, 1997
- 8) 森 満, 他：原発性胆汁性肝硬変, 自己免疫性肝硬変, および劇症肝炎に関する2回の全国疫学調査の比較研究. *肝胆膵* 38:735-739, 1999
- 9) 奥秋 靖, 戸田剛太郎：原発性胆汁性肝硬変（症候性, 無症候性）. *日本臨床* 53（別冊 肝・胆道系症候群 肝臓編上巻）560-564, 1995
- 10) 永井正規, 他編：表2-3-31 医療機関の規模別受給者数, 性・年齢別, 原発性胆汁性肝硬変, 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書, 1992, p130
- 11) 永井正規, 他編：31 原発性胆汁性肝硬変, 表2-31-3 医療機関の規模別受給者数, 性・年齢別, 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書（1997年度分）その2 受療動向に関する集計, 1997, p200
- 12) 松下 寛：昭和47年度劇症肝炎全国疫学調査成績補遺. 厚生省特定疾患「難治性の肝炎, 胆汁うっ滞」調査研究班昭和50年調査研究報告書, 1976, p23-28
- 13) 武藤泰敏：劇症肝炎全国集計：平成元年度, 厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班平成2年度報告書, 1992, p85-91
- 14) 藤原研司：劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF: late onset hepatic failure）の全国集計（2002年）. 厚生労働特定疾患「難治性の肝疾患」調査研究班平成15年度報告書, 2004, p85-106
- 15) 藤原研司：劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF: late onset hepatic failure）の全国集計（2003年）. 厚生労働特定疾患「難治性の肝疾患」調査研究班平成16年度報告書, 2005, p93-107
- 16) 坪内博仁：劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF: late onset hepatic failure）の全国集計（2004年）. 厚生労働特定疾患「難治性の肝・胆道疾患」調査研究班平成17年度報告書, 2006, p61-69
- 17) 長谷川慧重, 他, 編：統計表, 国民衛生の動向2005年, 厚生統計協会, 東京, 2005, p353-454
- 18) 松井 陽：小児自己免疫性肝炎の全国調査. 厚生労働特定疾患「難治性の肝疾患」調査研究班平成16年度報告書, 2005, p22-26

\* \* \*

## 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2011年)

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」班

利益相反：作業に関わった者は、本診療ガイドラインに関わる開示すべきCOIは有しない。

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」班  
(班長：坪内博仁)

原発性胆汁性肝硬変分科会 (分科会長：中沼安二)

石橋大海, 上野義之, 上本伸二, 江川裕人, 向坂彰太郎, 国土典宏, 下田慎治, 滝川 一,  
中牟田誠, 西原利治, 廣原淳子, 前原喜彦, 松崎靖司, 宮川 浩

診断基準ワーキンググループ (グループ長：中沼安二)

西原利治, 滝川 一, 向坂彰太郎, 廣原淳子, 宮川 浩, 恩地森一

治療ワーキンググループ (グループ長：滝川 一)

上野義之, 宮川 浩, 西原利治, 松崎靖司

PBC 調査研究班分科会『診療ガイドラインの作成 WG』

(グループ長：石橋大海)

下田慎治, 上野義之, 向坂彰太郎, 銭谷幹男, 中牟田誠, 江川裕人, 前原喜彦

『診療ガイドラインの作成 WG』作業部会

石橋大海, 小森敦正, 下田慎治, 中村 稔, 上野義之, 向坂彰太郎, 竹山康章, 銭谷幹男, 小池和彦,  
中牟田誠, 福嶋伸良, 江川裕人, 調 憲, 副島雄二, 原田憲一, 田中 篤, 森實敏夫

## I. 診断・病態把握

### 1. 診断

#### 原発性胆汁性肝硬変の診断基準（平成22年度）

「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分科会

##### 概 念

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis, 以下 PBC）は、病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。中高年女性に好発し、皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。临床上、症候性（symptomatic）PBC（sPBC）と無症候性（asymptomatic）PBC（aPBC）に分類され、皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自他覚症状を有する場合は、sPBC と呼ぶ。これらの症状を欠く場合は aPBC と呼び、無症候のまま数年以上経過する場合がある。sPBC のうち 2 mg/dl 以上の高ビリルビン血症を呈するものを s2PBC と呼び、それ未満を s1PBC と呼ぶ。

##### 1. 血液・生化学検査所見

症候性、無症候性を問わず、血清胆道系酵素（ALP,  $\gamma$ GTP）の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体（antimitochondrial antibodies, 以下 AMA）が約90%の症例で陽性である。また、IgM の上昇を認めることが多い。

##### 2. 組織学的所見

肝組織では、肝内小型胆管（小葉間胆管ないし隔壁胆管）に慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis, 以下 CNSDC）を認める。病期の進行に伴い胆管消失、線維化を生じ、胆汁性肝硬変へと進展し、肝細胞癌を伴うこともある。

##### 3. 合併症

慢性胆汁うっ滞に伴い、骨粗鬆症、高脂血症が高率に出現し、高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴うことがある。シェーグレン症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

##### 4. 鑑別診断

自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、慢性薬物性肝内胆汁うっ滞、成人肝内胆管減少症など

##### 診 断

次のいずれか1つに該当するものを PBC と診断する。

- 1) 組織学的に CNSDC を認め、検査所見が PBC として矛盾しないもの。
- 2) AMA が陽性で、組織学的には CNSDC の所見を認めないが、PBC に矛盾しない（compatible）組織像を示すもの。
- 3) 組織学的検索の機会はないが、AMA が陽性で、しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの。

● PBC の診断には表 1 に示す 3 項目が鍵となる (エビデンスレベル 1).

表 1. PBC 診断の鍵となる 3 項目

- ①血液所見で慢性の胆汁うっ滞所見 (ALP,  $\gamma$ -GTP の上昇)
- ②抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性所見 (間接蛍光抗体法または ELISA 法による)
- ③肝組織学像で特徴的所見 (慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC), 肉芽腫, 胆管消失)

●診断は「原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成22年度)」にある「診断」に則って行う (エビデンスレベル 1, 推奨度 A).

1. 肝組織像が得られる場合 :
  - 1) 組織学的に CNSDC を認め, 検査所見が PBC として矛盾しないもの.
  - 2) AMA が陽性で, 組織学的には CNSDC の所見を認めないが, PBC に矛盾しない (compatible) 組織像を示すもの.
2. 肝組織像が得られない場合 :
  - 3) AMA が陽性で, しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの  
すなわち, 表 1 に示される 3 項目のうち①②の 2 項目が揃う場合.

**MEMO : 抗ミトコンドリア抗体 (間接蛍光抗体法, ELISA 法)**

抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 間接蛍光抗体法 : PBC 症例の 90% 以上に検出され, 診断的意義が高い. 検出は一般にはラットの胃壁・腎細胞の凍結切片を抗原とした間接蛍光抗体法が用いられる.

ELISA 法 : AMA の対応抗原は局在や化学的性質などから, M 1 から M 9 の 9 つの亜分画に分類され, このうち M 2 抗原が PBC に特異性が高い. M 2 抗原はミトコンドリア内膜に存在し, イムノブロット法にて 70kDa, 50kDa, 47kDa, 40kDa の 4 つの蛋白が証明されている. この中で 70kDa の蛋白は M 2 分画の大部分を占め, その本態はピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC:pyruvate dehydrogenase complex) の E2 component (PDC-E2) であることが明らかにされている. さらに, 2-acid dehydrogenase complex に属する分岐鎖アミノ酸脱水素酵素 (BCOADC-E2), オキシグルタル酸脱水素酵素 (OGDCE) も PBC に特異的な M 2 抗体の対応抗原であり, 我が国では, 従来, ウシ心筋ミトコンドリア分画を抗原とした ELISA 法が用いられていた抗ミトコンドリア M 2 抗体として測定されていたが, 現在は, 上記 3 つの主要対応抗原を含有した組み換え蛋白を抗原とした ELISA 法による測定が用いられている.

(Gershwin ME, et al. Molecular biology of the 2-oxo-acid dehydrogenase complexes and anti-mitochondrial antibodies. Prog Liver Dis. 10:47-61, 1992.)

2. 鑑別・除外診断

- 慢性の胆汁うっ滞性肝疾患および自己抗体を含む免疫異常を伴った疾患という観点から鑑別診断が挙げられる (表 2) (エビデンスレベル 1).
- 画像診断 (超音波, CT) で閉塞性黄疸を完全に否定しておくことが重要である (エビデンスレベル 1, 推奨度 グレード A).

表 2. PBC の鑑別診断

1) 胆汁うっ滞性肝疾患	肝内胆汁うっ滞 : 慢性薬物性肝内胆汁うっ滞, 原発性硬化性胆管炎, IgG4関連硬化性胆管炎, 成人肝内胆管減少症, 閉塞性黄疸
2) 免疫異常を伴う疾患	自己免疫性肝炎, 薬物性肝炎
3) 高 ALP, $\gamma$ -GTP 血症	肝腫瘍性病変, 骨病変, 甲状腺機能亢進症, 脂肪性肝障害

## □特殊な病態

●診断基準に示されるような典型的な所見は呈していないが、PBCの亜型と考えられる病態が存在する。典型例とは治療方針は異なる病態もあるので、認識して正しく診断する必要がある。

### 1) 早期 PBC (early PBC)

症状や血液生化学の異常が出現する以前から AMA は陽性を呈し、肝組織の病理学的変化も始まっていることが観察されており、早期 PBC と称されている。治療は必要とせず、経過観察を行う。

### 2) 自己免疫性胆管炎 (Autoimmune cholangitis, Autoimmune cholangiopathy: AIC)

臨床的には PBC の像を呈しながら AMA は陰性、抗核抗体 (ANA) が高力価を呈する病態に対し、1987年に Brunner & Klinge によって最初に Immunocholangitis という名称で提唱された。その後同様の病態に対し、autoimmune cholangiopathy, primary autoimmune cholangitis, autoimmune cholangitis 等の名称で提唱されたが、現在では PBC の亜型とする考え方が一般的である。UDCA の効果がみられない場合は、副腎皮質ステロイドの投与が奏効する

### 3) AMA 陰性 PBC

AMA は陰性であるが、血液所見で慢性の胆汁うっ滞像がみられ、肝組織像で PBC に典型的な像が得られる場合は PBC と診断される。PBC の診断がなされた症例のうち約 10% は AMA 陰性である。

AMA は陰性であるが、自己反応性 T 細胞はミトコンドリア抗原に反応しているとされる。PBC 典型例と同様に対処する。

### 4) PBC-AIH オーバーラップ症候群

PBC の特殊な病態として、肝炎の病態を併せ持ち ALT が高値を呈する本病態がある。副腎皮質ステロイドの投与により ALT の改善が期待できるため、PBC の亜型ではあるが、PBC の典型例とは区別して診断する必要がある。

## 3. 症候・合併症の把握

多く (7~8割) の症例は病初期の無症候の時期に診断され、無症候のまま長い期間経過する。症候性 PBC と呼ばれる病期に進展すると、種々の症候が生じる。PBC の症候は、1) 胆汁うっ滞に基づく症候、2) 肝障害・肝硬変およびそれらに随伴する病態、および 3) 免疫異常あるいは合併した他の自己免疫疾患に基づく症候に分けて考えられる (表 3)。

胆汁うっ滞に基づく皮膚掻痒は本症に特徴的である。胆汁うっ滞が持続すると、黄疸や、脂質異常症に伴う皮膚黄色腫、骨粗鬆症による骨病変や骨折が出現する。また、食道・胃静脈瘤等の肝硬変に伴う症候が出現する。PBC は他の原因による肝疾患と比較して、門脈圧亢進症状は肝硬変に至らずとも出現しやすい。他の自己免疫疾患の合併としては、シェーグレン症候群、慢性甲状腺炎、関節リウマチの合併が多い。合併した他の自己免疫疾患が表面に出て、PBC 自体は無症候で隠れて存在する症例も多い。予後は合併する疾患に左右される症例もあるため、合併症の把握は重要である。

表 3. PBC の症候, 合併症

<u>PBC の症候</u>	<u>合併症</u>
1) 無症状	1) 胆汁うっ滞に基づく合併症
2) 全身倦怠感	・骨粗鬆症
3) 胆汁うっ滞に基づく症状	・高脂血症
・皮膚掻痒 (皮膚引っ掻き傷)	2) 肝障害・肝硬変に基づく合併症
・黄疸	・門脈圧亢進症 (食道静脈瘤, 脾腫)
4) 肝障害・肝硬変に基づく症状	・肝細胞癌
・吐血・下血 (食道静脈瘤破裂)	・腹水
・腹部膨満	・肝性脳症
・意識障害	3) 免疫異常, 他の自己免疫疾患の合併
5) 免疫異常, 合併した他の自己免疫疾患に基づく症状	・シェーグレン症候群
・乾燥症候群, など	・関節リウマチ
	・慢性甲状腺炎 (橋本病), など

## 4. 病理診断

### 1) PBC の病理所見

◇自己免疫機序を反映する肝内胆管病変がPBCの基本的肝病理病変であり、肝内小型胆管が選択的に、進行性に破壊される。その結果、慢性に持続する肝内胆汁うっ滞性変化が出現し、肝細胞障害、線維化、線維性隔壁が2次的に形成される。

インターフェイス肝炎が種々の程度に多くの症例でみられ、PBCの壊死炎症反応を反映している。これに関連して肝細胞障害・壊死、肝線維化が加わる。そして、胆汁うっ滞性および肝炎性の肝細胞障害により、肝細胞壊死が進行し、進行性の門脈域や肝小葉内肝線維化、そして肝硬変へと進展すると考えられる。

①胆管病変：PBCの特徴的な胆管病変は、肝内小型胆管、特に小葉間胆管にみられる慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis; CNSDC）と進行性の胆管消失である。非乾酪化型の類上皮肉芽腫が門脈域内にしばしば見られる。肉芽腫を伴う胆管障害は肉芽腫性胆管炎と呼ばれ、PBCに診断価値が高い。

CNSDCでは、障害胆管周囲に高度のリンパ球、形質細胞浸潤がみられ、胆管上皮層内にリンパ球の侵入がみられる。CNSDCの障害胆管の上皮は好酸性に腫大し、いわゆる細胞老化の所見がみられる。また、CNSDCとまでは言えないが、明瞭で軽度の慢性胆管炎や炎症所見は乏しいが胆管上皮の種々の障害像もしばしばみられる。胆管消失は、門脈域内で胆管と伴走している肝動脈枝を基準に観察すると判定的に理解しやすい。病期の進行とともにほとんどの小葉間胆管は肝内から消失する。

②肝実質病変：PBCの初期では、肝実質に軽度の非特異的な肝炎性変化がみられる。次第にインターフェイス肝炎を伴う肝炎性の病変と慢性に経過する胆汁うっ滞性変化が出現する。

胆汁うっ滞性変化は不可逆性の胆管破壊・胆管消失が進行した結果として生じ、非定型的細胆管増生、銅顆粒やオルセイン陽性顆粒の沈着、胆汁栓、肝細胞の風船状の腫大（cholate stasis）、マロリー体、網状変性が発生し、胆汁性肝線維症および胆汁性肝硬変へと進展する。また、門脈域周辺部 zone 1の肝細胞の小型化（small cell dysplasia に類似）もしばしばみられ、PBCの診断に役立つ。これと同時に、PBCの多くの症例で、インターフェイス肝炎や肝小葉炎などの自己免疫性肝炎に類似する慢性活動性肝炎様の変化が出現し、進行性の肝線維化や肝硬変への進展に関連する。

### 2) 組織学的病期分類

◇PBCの組織学的病期分類にはNakanumaらの分類が推奨される。

PBCでは肝内の部位により病理組織像が異なることが知られている。そのため、肝針生検ではサンプリングエラーの問題が常につきまとい、従来使用されてきたScheuer分類、Ludwig分類による病期分類には限界がある。そのため、病変の不均一な分布によるサンプリングエラーを最小限にするように工夫された中沼らによる新しい分類（2009年）（表4, 5, 6）を使用することが望まれる。

表4. PBCの組織病期

- 1期：Stage 1 (S 1) (no progression)
- 2期：Stage 2 (S 2) (mild progression)
- 3期：Stage 3 (S 3) (moderate progression)
- 4期：Stage 4 (S 4) (advanced progression)

非進行期：炎症性病変が門脈域に限局、軽度、中等度；中間的な段階、高度進行期：肝硬変。

表5 PBCの組織学的病期分類（中沼安二ら，2006，厚労科研班会議，2010）

表5-1 PBC組織病期評価のための組織病変とスコア

A. 線維化	Score	B. 胆管消失	Score
門脈域での線維化がないか，あるいは線維化が門脈的に限局	0	胆管消失がない	0
門脈域周囲の線維化，あるいは不完全な線維性隔壁を伴う門脈域線維化	1	1/3以下の門脈域で胆管消失をみる	1
種々の小葉構造の乱れを伴う架橋性線維化	2	1/3 - 2/3の門脈域で胆管消失をみる	2
再生結節と高度の線維化を伴う肝硬変	3	2/3以上の門脈域で胆管消失をみる	3

表5-2 線維化(A)と胆管消失(B)スコアの合計による病期診断 (Staging)

Stage	A. 線維化, B. 胆管消失 各スコアの合計
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1 - 2
Stage 3 (moderate progression)	3 - 4
Stage 4 (advanced progression)	5 - 6

※オルセイン染色がある場合はC. オルセイン陽性顆粒沈着の程度を評価に加える.

表5-3 オルセイン染色の評価を加えた病期診断 (Staging)

C. オルセイン陽性顆粒沈着	Score
陽性顆粒の沈着なし	0
1/3以下の門脈域の周辺肝細胞（少数）に陽性顆粒の沈着をみる	1
1/3 - 2/3の門脈域の周辺肝細胞（種々の程度）に陽性顆粒の沈着をみる	2
2/3以上の門脈域の周辺肝細胞（多数）に陽性顆粒の沈着をみる	3

Stage	A. 線維化, B. 胆管消失, C. オルセイン陽性顆粒沈着 各スコアの合計
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1 - 3
Stage 3 (moderate progression)	4 - 6
Stage 4 (advanced progression)	7 - 9

表6. PBC の壊死炎症反応の活動度

表6-1 胆管炎の活動度 Cholangitis activities (CA)

胆管炎がない, あるいは軽度の胆管上皮障害をみる.	CA0 (no activity)
軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を1カ所にみる.	CA1 (mild activity)
軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を2カ所以上にみる.	CA2 (moderate activity)
CNSDC を少なくとも1カ所にみる.	CA3 (marked activity)

表6-2 肝炎の活動度 Hepatitis activities (HA)

インターフェイス肝炎がない. 小葉炎はないか, 軽微.	HA0 (no activity)
インターフェイス肝炎が1/3以下の門脈域の周辺肝細胞(10個以下)にみられる. 軽度~中等度の小葉炎をみる.	HA1 (mild activity)
インターフェイス肝炎が2/3以上の門脈域の周辺肝細胞(10個前後)にみられる. 軽度~中等度の小葉炎をみる.	HA2 (moderate activity)
半数以上の門脈域の多くの周辺肝細胞にインターフェイス肝炎をみる. 中等度~高度の小葉炎, あるいは架橋性, 帯状の肝細胞壊死をみる.	HA3 (marked activity)

(Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y, et al. Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. *Histopathology*. 2006;49:466-78.)

(Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 2010 Mar;60 (3) :167-74.)

## MEMO : PBC の病理所見と組織学的病期分類

### □ PBC の活動度・病期分類

- 1) Scheuer 分類：PBC に特徴的な肝・胆管病変を基に 1～4 期に分類されている。  
1 期；CNSDC, 2 期；非定型的細胆管増生, 3 期；線維化, 癍痕, 4 期；肝硬変期。
- 2) Ludwig 分類：慢性肝炎の概念が病期分類に取り入れられている。  
1 期；門脈域の炎症 (Portal hepatitis), 2 期；インターフェイス肝炎 (Periportal hepatitis), 3 期；線維性隔壁形成, 架橋性壊死 (Septal (Bridging) fibrosis), 4 期；肝硬変期 (Cirrhosis)。
- 3) Nakanuma らの分類：PBC では肝内の部位により病理組織像が異なることが知られている。そのため、肝針生検ではサンプリングエラーの問題が常につきまとうが、本分類は、活動度と病期の両方を取り入れた PBC の新しい病期・活動度分類である。

### Scheuer の組織学的病分類 (Scheuer PJ, 1967)

I 期	Florid bile duct lesion	胆管周囲にはリンパ球, 形質細胞, 好酸球の浸潤がみられ, 胆管上皮は腫大し, 不整形となり, 好酸性を増す。胆管腔も不整となり, 基底膜の断列像, 胆管の破壊像がみられる。また, 肉芽腫を認め, 特徴的な所見を呈する (florid bile duct lesion)。
II 期	Ductular proliferation	胆管は消失し, 小胆管の増生を認める。
III 期	Scarring, septal fibrosis and bridging	門脈域からの線維の進展が認められる。piecemeal necrosis も認められるようになる。
IV 期	Cirrhosis	肝硬変期

(Scheuer PJ: Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med, 1967; 60; 1257-1260. Scheuer PJ. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc. 1998;73:179-83.)

### Ludwig の組織学的病分類 (Ludwig et al, 1978)

I 期	Portal hepatitis	門脈域にはリンパ球の他, 好中球, 好酸球等の炎症細胞の浸潤がみられる。小葉間胆管上皮には, 胆管の変性・破壊像, また肉芽腫が認められ, florid duct lesion という特徴的な所見を呈する。肝実質の変化はないか, あっても軽微である。
II 期	Periportal hepatitis	炎症細胞浸潤はさらに増強し, 炎症所見は門脈周辺の肝実質まで及ぶ。胆管は消失, 胆管上皮の増生をみとめる。肉芽腫を伴った胆管炎所見はさらに高頻度に見られるようになる。
III 期	Septal (bridging) fibrosis	Stage 2の所見は存続するが, 門脈域からの線維の進展像が明瞭になる。肉芽腫を伴う胆管炎所見はむしろ減少するが, 胆管消失は増強する。
IV 期	Cirrhosis	胆汁性肝硬変の所見に特徴的な garland-shaped regenerative nodules と線維性隔壁がみられる。高度の ductopenia は顕著となる。肉芽腫を伴う胆管炎所見は軽減し, 門脈域は単に胆管消失の所見を呈するようになる。

(Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1978 22;379 (2) :103-12).

## 5. 病期診断

### 1) 臨床病期分類

◇PBCの臨床病期は肝障害に基づく自覚症状の有無によって無症候性PBC (aPBC) と症候性PBC (sPBC) に分けられ、sPBCはさらに、血清ビリルビン値が2.0mg/dl未満のs1PBCと2.0mg/dl以上の高ビリルビン血症を呈するs2PBCに分けられる(表7)。

表7. PBCの臨床病期

無症候性PBC (aPBC) : 肝障害に基づく自覚症状を欠く

症候性PBC (sPBC) : 肝障害に基づく自覚症状を有し、

s1PBC 総ビリルビン値2.0mg/dl未満のもの

s2PBC 総ビリルビン値2.0mg/dl以上のもの

\*肝障害に基づく自覚症状: 黄疸, 膚搔痒感, 食道胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症など

aPBCは非進行期(I期), sPBCは進行期(うちs1PBCは非黄疸進行期(II期), s2PBCは黄疸進行期(III期)とみなすことができる。

### 2) 組織学的病期分類

前項「PBCの組織診断」を参照。

## 6. 重症度診断

◇PBCは慢性に緩徐に経過し、急性障害は呈さないで長期に肝予備能が保たれる。そのため、重症度は症候性PBCに進展した場合に評価され、血清ビリルビン値(Bil)をPBC用に修正したChild-Pugh分類が用いられる(表8)。

表8. PBCの重症度分類

1) 無症候性PBC (aPBC)

2) 症候性PBC (sPBC) (PBC用Child-Pugh分類の適用)

PBC用Child-Pugh分類

Score	1	2	3
Bil (mg/dl)	1~4	4~10	>10
Alb (g/dl)	3.5<	2.8~3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40~70%	<40%
INR	<1.7	1.7~2.3	>2.3
腹水	なし	軽度	中等度
脳症	なし	Grade1~2	Grade 3~4

Grade A : 5~6点 Grade B : 7~9点 Grade C : 10~15点

## 7. 病型・予後診断

◇PBCの進展は大きく緩徐進行型、門脈圧亢進症先行型、黄疸肝不全型の3型に分類される。

表9. PBCの経過からみた病型

1) 緩徐進行型

2) 門脈圧亢進症先行型

3) 黄疸肝不全型

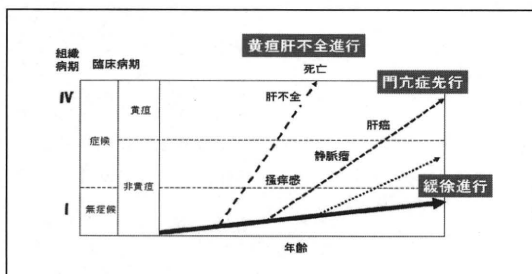


図1. PBCの自然経過