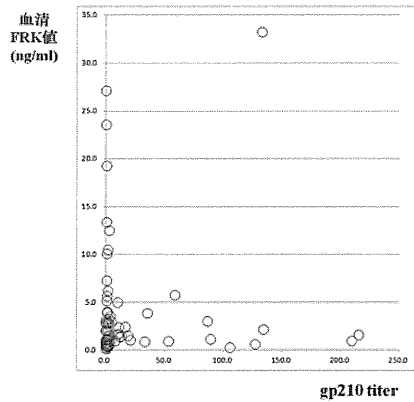
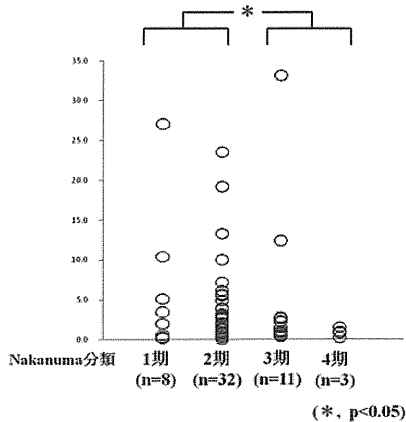


図2 PBC患者血清中FRK vs gp210抗体 (UDCA治療前)



PBCの組織学的活動度に関しては、慢性胆管炎(CA)、肝炎性変化(HA)ともに血清FRK値との明確な傾向は認めなかった。組織学的新病期分類の評価項目である線維化、胆管消失、オルセイン陽性顆粒のスコアとの関連性を検討した結果、線維化やオルセイン陽性顆粒の弱い症例(スコア0~1)は、程度の強い症例(スコア2~3)に比べFRK値が高い傾向にあり、また組織学的病期1~2期の病初期症例は3~4期の進行例に較べて高値の傾向が見られた(図3)。

図3 PBC患者血清中FRK vs 組織学的病期

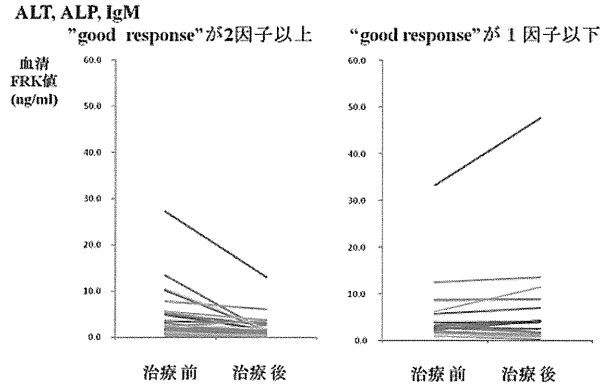


UDCA治療後1年目および2年目でのFRK値の推移を検討した結果、減少または充進する症例が見られた。本研究班PBC診療ガイドライン(2011年)のUDCA治療効果判定に準じて血清ALT, ALP, IgMの3因子値よりgood response, fair response, poor responseに分類して検討した結果、FRK値が高値でgood responseが2因子以上の症例ではFRK値も減少し、逆にgood responseが1因子以下の症例では逆にFRK値は高値で推移または充進していた(図4)。

#### D. 考察

FRKはFRK受容体(CX3CR1)発現細胞を誘導により、慢性炎症の発生に関与する。現在まで、関節リウマチ、粥状硬化、臓器移植片拒絶での慢性炎症に関

図4 PBC患者血清中FRK - UDCA治療効果との関係 -



与することが報告されており、また受容体の遺伝子多型が疾患感受性に関係していることも報告されている。また、関節リウマチや炎症性腸疾患に対する治療薬の分子標的としてFRKが注目され、特に抗CX3CR1抗体による抗炎症治療が関節リウマチ、心移植の動物モデルで開発されている。本年度のワーキンググループの研究テーマとしてFRKの動態からみたPBCの病態解析を行った。

PBC患者の血清FRKと臨床病理学的因子との関連を検討した結果、UDCA治療前のPBC患者血清中FRK値は平均3.2ng/mlであり、以前報告したPBCの異なる母集団の平均とほぼ一致した数値であった。また、FRK高値例はgp210抗体低値例が多く、またFRK高値例は病初期の例が多いことが明らかとなり、FRKは病期進展の危険因子であるgp210とは異なるマーカーで、病初期での慢性炎症に関与していると考えられた。また、UDCA治療の反応性とFRK値の相関がみられたことより、UDCAはFRK発現を制御して治療効果を示すと推測された。以上の結果より、FRKは、PBC慢性炎症を制御するケモカインであり、PBCの治療効果マーカーのみならず、新規治療ターゲットとして有望なケモカインと考えられ、ケモカイン作用阻害によるPBCに対する新規治療薬の開発を目的に来年度への研究に繋げていく。

#### E. 結論

FRKはPBCの慢性炎症を制御するケモカインであり、PBCの治療効果マーカーおよび治療分子標的の候補分子と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・原田憲一. 原発性胆汁性肝硬変の胆管障害機序. 病気の分子形態学(モノグラフ): 日本臨床分子形態学会編, 学際企画/東京, 2011;124-6
- ・原田憲一, 中沼安二. 特集: 自己免疫性胆管疾患

- ・のオーバーラップス：PBC/AIH,PSC/AIH と PSC/IgG4関連硬化性胆管炎を中心に。PBC の新しい病期・活動度分類と Validation 肝胆膵 2011;62 (4) : 685-92.
  - ・Harada K, Chiba M, Okamura A, Hsu M, Sato Y, Igarashi S, Ren XS, Ikeda H, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Nakanuma Y. Monocyte chemoattractant protein-1 derived from biliary innate immunity contributes to hepatic fibrogenesis. J Clin Pathol 2011 Aug;64 (8) :660-5.
  - ・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. 2011 Feb;31 (2) :245-53.
2. 学会発表
- ・K Harada, Y Nozaki, Y Nakanuma. PPAR  $\gamma$  ligand attenuates peribiliary inflammation in MRL-lpr mouse-new applicable strategy to restrain the cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. AASLD The Liver Meeting 2011 (San Francisco, USA, November 4-8, 2011)
  - ・原発性胆汁性肝硬変の新病期分類・活動度分類の有用性の検討。角田優子, 原田憲一, 岡藤啓史, 水腰英四郎, 金子周一, 中沼安二. 第39回日本肝臓学会西部会(岡山, 2011年12月9日・10日)
  - ・原田憲一. ランチョンセミナー：原発性胆汁性肝硬変の新病期分類と活動度分類. 第113回日本消化器病学会北陸支部例会(金沢, 2011年11月13日)
  - ・原田憲一, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変の新しい病期分類および活動度分類の肝生検への応用. 第47回日本肝臓学会総会(御台場, 東京, 2011年6月2日, 3日)
  - ・原田憲一, 中沼安二. ワークショップ：胆管系の病理：最近の展開. ヒト胆管細胞におけるエストロゲン関連分子の発現. 第100回日本病理学会総会 横浜パシフィコ 2011年4月28日～30日

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

原発性胆汁性肝硬変分科会  
分担研究報告書

治療 WG

- ① UDCA 効果が不十分な PBC への対策（特にベザトール使用について）
- ② PSC・硬化性胆管炎についての全国調査

研究協力者 滝川 一 帝京大学医学部内科 主任教授

研究要旨：本年度、治療ワーキンググループでは① UDCA 効果が不十分な PBC への対策（特にベザトール使用について）、および② PSC・硬化性胆管炎についての全国調査、という2つの臨床研究計画の立案を行った。現在、UDCA 効果が不十分な PBC に対しては UDCA の増量、ベザトール追加などの対策が取られていると思われるが、治療効果を判断する時期及びその基準、治療方針について何らかの recommendation を作成することを目的とする。また、PSC についても過去の全国調査では画像所見の似た IgG4 関連硬化性胆管炎が混入していた可能性が高く、現在では IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2011 が提唱されたこともあり、あらためて PSC と IgG4-SC との両者についての全国調査を行い、その実態を把握したいと考えている。研究計画はほぼ完成し、現在倫理審査を受けている段階であり、実際の臨床研究は来年度に行う予定である。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科

## ① UDCA 効果が不十分な PBC への対策（特にベザトール使用について）

### A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis; PBC）に対する第一選択薬はウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid）である。PBC に対する本邦での UDCA の治療成績を検討した臨床研究では、600mg と 900mg の投与量の間ではその効果に差がみられなかったことから、600mg/日 が標準投与量とされている。しかし、中には UDCA 600mg/日 投与では効果が不十分と判断される症例が存在し、そのような症例に対する治療方針はいまだ確定していない。

欧米の文献では 13-15mg/kg の投与量で使用すべきであると記載されており、本邦の症例でも中には 900mg/日の投与量が適切と考えられる症例が存在する可能性もあることから、UDCA の投与量を 900mg/日へ増量する選択肢が考えられる。実際、先に述べた本邦の臨床研究では体重による検討はなされておらず、比較的小柄で軽量の症例が中心であったため 600mg と 900mg との差が生じなかったという可能性は否定できない。

一方、本邦では UDCA 効果が不十分な症例に対してベザフィブラートが頻繁に使用される。事実、ベザフィブラートには生化学的改善効果があることが報告され、本研究班でもベザフィブラートの短期的生化学的改善効果が前向き調査により実証されている。しかし、ベザフィブラートの長期予後改善効果はいまだ実証されていない。

このような現状を踏まえ、本研究では以下の臨床上の疑問に何らかの回答を得て、UDCA 効果不十分例に対する治療方針について何らかの recommendation

を作成することを目的とする。

- ① PBC をすべて治療すべきか？あるいは ALP の値によって治療の必要性を判断すべきか？
- ② UDCA の効果判定はいつ、どのように行うべきか？
- ③ UDCA の効果が不十分な場合、UDCA を増量すべきか？それともベザトールを追加すべきか？
- ④ ベザトールの長期予後改善効果は？

### B. 研究方法

以下の3つの方法による。

- ① UDCA 効果不十分例に対する治療方針について、本研究班班員を対象としたアンケート調査を行い、現状を把握する
- ② 本研究班によって隔年で実施されている PBC 全国調査によって蓄積されたデータから、UDCA 投与例の予後を検討するとともに、ベザフィブラート使用症例を抽出し予後を解析する
- ③ 本研究班によって多施設前向き調査を行った症例を追跡調査し、長期予後を検討する

### C. 研究結果・考察・結論

本研究は現在計画中であり、研究結果は次年度となる。

### D. 健康危険情報

なし

### E. 研究発表

なし

### F. 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

## ② PSC・硬化性胆管炎についての全国調査

### A. 研究目的

われわれは、本邦において原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; PSC) の全国調査を過去に2回行い、多くの知見が集積されてきた。しかし、直近の2003年における全国調査においても、PSCと画像上きわめて似た所見を呈するIgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC) という疾患概念は広く行き渡っておらず、PSCとして集積された症例中にIgG4-SC症例が多数混入していると思われる。

また、IgG4-SCについては本邦からの症例報告が先行しているにもかかわらず、世界的に見てもまとまった報告がきわめて少ないのが現状である。現在、IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2011が提唱されており、これに基づいてPSCとIgG4-SCとを鑑別・集積し、それぞれの臨床像を把握することが可能になってきている。

今回、PSCとIgG4-SCの両者について、IgG4-SC臨床診断基準2011に準拠してあらためて全国調査を行い、多数例を集積しその現状を把握したい。

### B. 研究方法

2005年1月1日以降、PSC、あるいはAIPを合併していないIgG4関連硬化性胆管炎と診断された症例を対象としたアンケート方式による。ただし、比較的PSCとの鑑別が容易である自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) 合併IgG4関連硬化性胆管炎例は除外する。

アンケートは、日本胆道学会評議員 (116名)、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 (坪内班) 班員 (49名)、「IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」班 (岡崎班) 班員 (26名) の所属する施設に依頼する。

なお、本研究は「人体資料以外の既存資料 (データ等) のみを用いる疫学研究」に該当し、現在帝京大学医学部倫理委員会において研究計画案を審査中である。

### C. 研究結果・考察・結論

本研究は現在計画中であり、研究結果は次年度となる。

### D. 健康危険情報

なし

### E. 研究発表

なし

### F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

4. 特許取得 なし

5. 実用新案登録 なし

6. 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

PBC 診療ガイドライン 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：**平成23年3月に完成した「原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン2011」を難病情報センターホームページ上に公開しコメントを求めたが、マイナーなコメントがあり修正を行った。本年度はガイドラインの中でも未だ概念および基準が確立、普及しておらず、当PBC分科会よりの情報発信が要請されている「PBC-AIH overlap 症候群（Overlap 症候群）」および「PBC 治療薬の効果判定」に関し文献を検索し、また、長崎医療センターのPBC症例を用いた予備調査ならびに判定案の提唱を行って、分科会内で議論した。

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

## A. 研究目的

厚生労働省科学研究助成金難治性疾患克服事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」原発性胆汁性肝硬変（PBC）分科会は、1.疫学、2.病因病態、3.治療、4.抗gp210抗体の有用性の検証および5.当診療ガイドラインワーキンググループ（WG）で全体研究を行っている。当WGは内外の文献、1～4のWGの研究成果、およびエキスパートオピニオンを統合し、我が国の一般内科医、消化器、肝臓専門医がPBC診療に当たって参考にすべき指針をまとめることを目的とし、平成23年3月には難病情報センターホームページ上にPBCの診療ガイドラインを発行した。本年度はPBCガイドラインの中でも未だ概念および基準が確立し普及しておらず、当PBC分科会よりの情報発信が要請されている、a. PBC-AIH overlap 症候群（Overlap 症候群）およびb. PBC 治療薬の効果判定に関し、長崎医療センターのPBC症例を用いた予備調査ならびに判定案の提唱を行った。

## B. 研究方法

a. 本研究班の治療WGで策定された「Overlap 症候群に対するステロイド（PSL）投与のための診断指針（2011）」を、長崎医療センターで組織診断された（Overlap 症候群 Paris 基準）非該当未治療PBC症例に適用し、非正診率および治療効果を後ろ向きに検討した。

b. PBC 治療薬の効果判定基準に関し、内外の文献を参照し、当分科会で今後検討可能な判定案を作成した。

## C. 研究結果

a. 2003年より長崎医療センターにおいて診断を受け、中沼らのPBC病期分類で肝炎スコア（HA）の評価が可能であった未治療PBC症例50例のうち、15例（30%）がAIH 疑診以上合併とされた。確診とされた6例のうち1年以上経過観察がなされた5例において全例にPSLの使用はなく、4例ではParis II 基

準（J. Hepatol, 2012）による治療反応が得られた。

b. 組織学的進展症例ならびに若年急速胆管消失症例の存在を考慮し、UDCA 導入1年後の治療反応を、Paris II（ALP, ALT 正常上限の1.5倍未満, T-Bil 正常）/I基準、ないし中村基準（平成22年度当班報告書;ALP, ALT, IgM 正常上限の1.5倍未満）で評価するという試案を作成した。

## D. 考 察

a. 肝炎 flare が明らかな異時合併症例、ならびに急速な肝予備能低下を認める症例を除いては、Overlap 症候群に対してUDCAによる初期治療反応性を評価した上で、PSL併用の是非を判断しても良いと考えられた。

b. 治療WGではUDCA増量およびfibrate製剤併用の現状についてアンケート調査が進行中である。本邦では世界に先駆けてPBCの治療薬としてfibrate製剤を導入している。今後は疫学WGの協力もおおぎながら、PBC症例の長期予後と、UDCAならびにfibrate製剤の治療効果に関する解析が必要であると考えられた。

## E. 結 論

薬物治療の効果判定を軸にした、PBCに対する治療ガイドラインの作成が望ましい。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, Komori A, Yokokawa J, Yoshizawa K, Abe M, Miyake Y, Kikuchi K, Ohira H, Zeniya M, Yamamoto K, Ishibashi H, Onji M, Nakanuma Y, Tsubouchi H, Takikawa H. Primary biliary cirrhosis - Autoimmune hepatitis overlap syndrome: A rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan. Hepatol Res 41 (9) 877-886, 2011 Sep

- 2) 小森敦正, 中村 稔, 石橋大海. 自己免疫性胆管疾患の病態形成への自然免疫の関与. 肝胆膵 Vol.62, No4:639-643, 2011.
  - 3) 中村 稔, 相葉佳洋, 小森敦正, 下田慎治, 石橋大海. PBC の予後予測: 自己抗体を基盤に. 肝胆膵 Vol.62, No4:707-714, 2011.
  - 4) 石橋大海, 下田慎治, 小森敦正, 中村 稔. PBC の病態の多様性と治療ガイドライン. 肝胆膵 Vol.62, No4:715-722, 2011.
  - 5) 中村 稔, 石橋大海, 安波道郎. PBC に関する HLA 個体差. 肝胆膵 Vol.62, No5:945-952, 2011.
  - 6) 中村 稔, 相葉佳洋. 核膜孔複合体タンパク質 Gp210. 生体の科学 62 (5): 386-387, 2011.
  - 7) 中村 稔, 石橋大海. 遺伝子多型は自己免疫性肝胆道疾患の病態にせまれるか. 分子消化器病 (先端医学社) Vol.8, No3, p205-211, 2011.
  - 8) 石橋大海, 小森敦正, 下田慎治, 中村 稔. 原発性胆汁性肝硬変 治療と予後. 臨床消化器内科 Vol.26, No11, p1517-1524, 2011.
2. 学会発表
- 1) 小森敦正他. 国立病院機構肝疾患共同研究グループにおける原発性胆汁性肝硬変合併肝細胞癌. 第47回日本肝癌研究会 (ワークショップ). 2011.07.28-29, 静岡

#### 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

原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子による病態の解明

～日本人 PBC-GWAS 共同研究～

研究分担者 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）の抗 p210抗体測定の意義を検証する目的で“抗 gp210抗体検証ワーキンググループ”が組織され、平成19年度から参加16施設による多施設共同研究を開始した。昨年度までに、①抗 gp210抗体は黄疸・肝不全進行の強い危険因子である、②抗セントロメア抗体は門脈圧亢進症進行の有意な危険因子である、③抗 gp210抗体陽性症例の病理学的特徴は胆管消失や肝炎の所見が高度である、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が示された。今年度は、本ワーキング（27施設）および国立病院機構肝ネット共同研究（31施設）による“日本人 PBC-GWAS 共同研究”を開始し、① PBC の発症・病態形成に関連する遺伝的素因の同定、②肝移植に至った症例の病型分類や重症化機構の解明、③抗 gp210抗体産生の遺伝的素因の同定、④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などを開始した。

## 共同研究者

上野 義之 山形大学医学部消化器内科学  
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  
田中 篤 帝京大学内科  
菊池健太郎 帝京大学医学部附属溝口病院  
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  
市田 隆文 順天堂大学静岡病院消化器内科  
山際 訓 新潟大学大学院消化器内科  
梅村 武司 信州大学消化器内科  
海老沼浩利 慶應義塾大学医学部消化器内科  
中尾 一彦 長崎大学大学院消化器病態制御学  
清家 正隆 大分大学医学部総合内科第一  
下田 慎治 九州大学病態修復内科学  
原田 憲一 金沢大学形態機能病理学  
小森 敦正 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  
安波 道郎 長崎大学熱帯医学研究所  
國土 典宏 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科  
上本 伸二 京都大学肝胆膵・移植外科  
前原 喜彦 九州大学大学院消化器・総合外科  
徳永 勝士 東京大学大学院人類遺伝学分野  
溝上 雅史 国立国際医療研究センター肝炎免疫セ  
ンター  
中沼 安二 金沢大学形態機能病理学

坪内 博仁 鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学  
石橋 大海 長崎医療センター臨床研究センター

## A. 研究目的

平成19年度から“抗 gp210抗体検証ワーキンググループ”（参加16施設）による多施設共同研究を開始し、昨年度までに、①抗 gp210抗体は黄疸・肝不全進行の強い危険因子である、②抗セントロメア抗体は門脈圧亢進症進行の有意な危険因子である、③抗 gp210抗体陽性症例の病理学的特徴は胆管消失や肝炎の所見が高度である、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が示された。

これらのデータに基づき、本ワーキンググループ（27施設）と国立病院機構肝ネット共同研究グループ（31施設）により“日本人 PBC-GWAS”共同研究グループを組織し、PBC の発症・病態形成に関連する遺伝的素因の解析のための多施設共同研究を開始した。

## B. 研究方法

平成22年10月から各施設の倫理委員会の承認を経て、“日本 PBC-GWAS”共同研究の患者登録、DNA 検体の収集、血清の収集（抗 gp210抗体および抗 centromere 抗体の経時的測定）を開始し、平成24年2月1日現在、PBC 1500症例の DNA 検体が収集された。初回の GWAS は、国立病院機構肝ネット共同研究に登録された PBC 512症例（臨床病期 I：343, II：114, III：55, AMA 陽性88.6%, gp210抗体陽性34.5%, centromere 抗体陽性26.7%, AIH 合併5.1%, 他の自己免疫性疾患合併24.2%）と健常人コントロール500例を対象として、AXIOME（Affymetrix）で施行した。Replication study は、本ワーキングに登録され

たPBC 815症例, 健常人コントロール 620例を加えて計PBC 1327症例と健常人1120例を用いてDigTag2法で行った。

### C. 研究結果

- 1) AXIOME解析を施行した検体のQC call rate<95%を除去した後, SNP call rate >95%, HWE >0.001, MAF>0.05でSNP filtering, 目視によるscatter plotの確認作業を行い,  $P<10^{-4}$ のSNP markerが33ヶ所同定された。
- 2) これらの33候補遺伝子領域のfine mappingおよびreplication studyを全症例を用いてDigTag2法にて行い, 日本人PBCの疾患感受性遺伝子座が4ヶ所同定された。
- 3) これらの内, 2遺伝子座は今までの欧米のGWASでは報告されていない領域であり, 現在そのfine mapping, 機能解析を行っている。

### D. 考察

今後は, さらに500-1000 PBC症例のGWASを施行し, 臨床病期, 治療反応性, 自己抗体産生などを指標とした層別化解析により, PBCの重症化機構の解明, 肝移植に至った症例の病型分類の確立などを行う必要がある。

### E. 結論

GWASにより, PBCの発症や病態形成に関与するgenetic architectureが今後明らかとなり, 新たな分子標的治療法の開発につながる可能性がある。

### 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, Yatsushashi 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) 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) 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, Yatsushashi 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. J Hepatol 2011;54,Suppl No.1: S514-515.

- 4) Nakamura M, Ito M, Kondo H, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Tanaka A, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Komori A, Harada K, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Onishi S, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Positive anti-gp210 antibodies is a significant risk factor for bile duct loss, hepatitis and poor biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment that lead to more severe progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 2011; 54, Supple 1208A-1209A.
- 5) 中村 稔, 石橋大海. 遺伝子多型は自己免疫性肝胆道疾患の病態にせまれるか. 分子消化器病(先端医学社) Vol.8, No3, p205-211, 2011.

#### 2. 学会発表

- 1) 中村 稔, 伊東正博, 山本和秀, 大平弘正, 銭谷幹男, 田中 篤, 橋本悦子, 本多政夫, 金子周一, 上野義之, 菊池健太郎, 下田慎治, 小森敦正, 原田憲一, 向坂彰太郎, 滝川 一, 恩地森一, 西原利治, 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の自己抗体, 病理学的スコア, 治療反応性と予後の相関解析. 第47回日本肝臓学会総会. 東京, 2011.6.2-3. 肝臓52巻 2011, suppl.(1),WS11-12.
- 2) 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, Yatsushashi 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. EASL The International Liver Congress 2011, April 2, Berlin, Germany. Abstract #1307.
- 3) Nakamura M, Ito M, Kondo H, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Tanaka A, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Komori A, Harada K, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Onishi S, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Positive anti-gp210 antibodies is a significant risk factor for bile duct loss, hepatitis and poor biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment that lead to more severe progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. AASLD 2011 November 8, San Francisco, USA. Abstract #1798.



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（31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，信州上田医療センター，高崎総合医療センター，西群馬病院，金沢医療センター，名古屋医療センター，東名古屋病院，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

# 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

## IgG4関連硬化性胆管炎・診断基準 WG

研究協力者 田妻 進 広島大学病院 総合内科・総合診療科 教授

**研究要旨：**画像診断の進歩に伴い、肝内・肝外胆管の硬化性変化に遭遇する機会が増えている。硬化性胆管病変には炎症性変化と腫瘍性変化があり、両者の病因・病態を踏まえて適切に診療されなければならない。IgG4関連疾患の報告に伴い、随伴する硬化性胆管病変と従来の原発性硬化性胆管炎ならびに二次性硬化性胆管炎の異同を考慮する鑑別診断が必要となりつつあり、岡崎班および日本胆道学会と連携して硬化性胆管炎の診断基準の策定した。

### 担当

田妻 進 広島大学  
中沼 安二 金沢大学  
滝川 一 帝京大学  
坪内 博仁 鹿児島大学

### 岡崎班

大原 弘隆 名古屋市立大学  
岡崎 和一 関西医科大学

### 日本胆道学会

乾 和郎 藤田保健衛生大学

能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科  
長谷部 修 長野市民病院  
浜野 英明 信州大学  
平野 賢二 東京大学  
水野 伸匡 愛知県がんセンター  
吉田 仁 昭和大学

委員長：大原弘隆 名古屋市立大学

### 2. 検討会

- ①第1回（2010年8月18日、日本消化器病学会・事務局）
- ②第2回（2010年10月15日、パシフィコ横浜）
- ③第3回（2011年8月2日、メルパルク京都）
- ④IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準（案）公聴会（2011年9月17日、宮崎ワールドコンベンションセンター（第43回日本胆道学会学術集会会場））

### C. 研究結果

IgG4関連硬化性胆管炎の診断基準を策定して、上記④においてコンセンサスを得た内容を以下に示す。

#### ■疾患概念

IgG4関連硬化性胆管炎とは、血中IgG4値の上昇、病変局所の線維化とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い。自己免疫性膵炎を高率に合併し、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併する症例もあるが、単独で発症する場合もある。

臨床的特徴としては高齢の男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。ステロイド治療に良好に反応して臨床徴候、画像所見などの改善を認めるが、長期予後は不明である。

本症の診断においては胆管癌や膵癌などの腫瘍性病変、および原発性硬化性胆管炎との鑑別が極めて重要である。また、原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある。

#### ■臨床診断基準

##### A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性的特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う

### A. 研究目的

健診の普及や画像診断の進歩に伴い、肝内・肝外の胆管における硬化性変化に遭遇する機会が増加している。硬化性胆管病変には主に炎症性変化と腫瘍性変化があり、両者の病因・病態が異なり、各々に適切に診療されなければならない。しかし、それらの鑑別は容易ではなく、それゆえ予後も良好とはいえないのが現状である。そこで、硬化性胆管病変に対する迅速かつ適切な診療を遂行することを目的として、硬化性胆管炎の分類とその病因・病態・臨床像について、腫瘍性病変との鑑別を含めた診断基準を示してその診療指針として提案した。

### B. 研究方法

中沼安二分科会長・坪内博仁班長、「IgG4関連疾患調査班（岡崎班）」岡崎和一班長、大原弘隆班員、日本胆道学会乾和郎理事長とともにIgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準WG委員会にて作業を行った。

#### 1. WGメンバー

岡崎 和一 関西医科大学  
川 茂幸 信州大学  
乾 和郎 藤田保健衛生大学  
神澤 輝実 東京都立駒込病院  
田妻 進 広島大学総合内科・総合診療科  
内田 一茂 関西医科大学  
菅野 敦 東北大学  
洪 繁 名古屋大学  
中沢 貴宏 名古屋市立大学  
西野 隆義 東京女子医科大学

硬化性病変を認める。

2. 血液学的に高 IgG4血症 (135mg/dl 以上) を認める。
3. 自己免疫性膵炎, IgG4関連涙腺・唾液腺炎, IgG4関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
  - ①高度なリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化
  - ②強拡 1 視野あたり 10 個を超える IgG4陽性形質細胞浸潤
  - ③花筵状線維化 (storiform fibrosis)
  - ④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

オプション: ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA) を含む精密検査のできる専門施設においては, 胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

## B. 診断

確診: 1 + 3, 1 + 2 + 4①②, 4①②③, 4①②④

準確診: 1 + 2 + オプション

疑診: 1 + 2

ただし, 胆管癌や膵癌などの悪性疾患, 原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが, 臨床的に IgG4関連硬化性胆管炎が否定できない場合, 安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

## ■解説

### 1) 画像診断

#### (1) 胆管狭窄像

a. MRCP にて狭窄の存在診断はある程度可能であるが, 基本的には ERCP や経皮経肝胆管造影などによる直接胆管造影が必要である。

b. 自己免疫性膵炎を合併する症例の多くは下部胆管の狭窄 (stricture of lower common bile duct) を伴うが, 胆管壁の肥厚と, 膵の炎症と浮腫による影響の両方を加味して評価する必要がある。本症では, 比較的長い狭窄とその上流の単純拡張 (dilation after confluent stricture) が特徴的であり, 原発性硬化性胆管炎に特徴的な長さ 1-2mm の短い帯状狭窄 (band-like stricture), 狭窄と拡張を交互に繰り返す数珠状所見 (beaded appearance), 剪定したように肝内胆管分枝が減少している剪定状所見 (pruned-tree appearance), 憩室様突出 (diverticulum-like outpouching) を認めることは少ない。

c. 鑑別すべき疾患を念頭におき胆管像は 4 型に分類される。

Type 1: 下部胆管のみに狭窄をきたし, 膵癌や慢性膵炎による締め付けまたは下部胆管癌との鑑別を要する。管腔内超音波検査 (Intraductal ultrasonography, IDUS), EUS-FNA, 細胞診, 胆管生検などにより鑑別診断を行う必要がある。

Type 2: 下部胆管のみならず, 肝内胆管に狭窄が多

発し, 原発性硬化性胆管炎との鑑別を要する。Type 2 はさらに上流胆管の単純拡張を伴う a と, 肝内末梢胆管への強い炎症細胞浸潤により拡張を伴わない b に分類される。

Type 3: 下部胆管と肝門部胆管に狭窄をきたす。

Type 4: 肝門部胆管のみに狭窄が認められ, いずれも胆管癌との鑑別を要する。超音波内視鏡検査 (Endoscopic ultrasonography, EUS), IDUS, 細胞診, 胆管生検などにより鑑別を行う。

なお, 少数ながら上記 4 つの型に分類されない胆管像を呈する症例も存在し, 今後検討していく必要がある。

#### (2) 胆管壁肥厚像

腹部超音波検査 (US), 腹部 CT 検査, 腹部 MRI 検査, EUS, IDUS にて胆管狭窄部に全周性の壁肥厚所見を認め, 内膜面, 外膜面は平滑で内部は均一である。また, 明らかな狭窄部以外の胆管壁, 時には胆嚢壁にも広範に同様の肥厚所見を認めるのが特徴的である。

#### 2) 血液検査

高 IgG4血症とは 135mg/dl 以上が一つの基準である (測定方法: ネフェロメトリー法)。IgG4 高値は, アトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 喘息など他疾患にも認められるため, 本疾患に必ずしも特異的ではない。特に胆管癌, 膵癌などの他の膵胆道の悪性疾患でも高値を呈する可能性があるため注意を要する。

#### 3) 胆管外病変

本症は自己免疫性膵炎を高率に合併するが, 単独で発症する症例の診断は難しい。時に, 左右対称性の硬化性涙腺・唾液腺炎, 後腹膜線維症など全身に IgG4 関連疾患を合併することがあり, 診断の参考となる。硬化性涙腺・唾液腺炎は原則的には左右対称性とするが, 病理組織学的に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎と診断されている場合は, 片側性のものも含む。原発性硬化性胆管炎のように炎症性腸疾患を合併することはまれである。

#### 4) 胆管の病理組織学的所見

胆管壁結合織に炎症の主座があり, 上皮は正常であることが多い。しかし, 本症に二次的な炎症を合併して, 軽度の上皮障害や上皮を中心とする軽度の好中球浸潤を伴うこともある。炎症が上皮を主体とするものである場合には, 原発性硬化性胆管炎との慎重な鑑別を要する。

一般的に, 細胞診は胆管癌との鑑別に用いられる。経乳頭的胆管生検も胆管癌を除外するために施行されるが, 通常 IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な花筵状線維化や閉塞性静脈炎などの病理像を得ることは難しい。また, 肝内の胆管に狭窄を認める症例では肝生検が診断に有効なことがある。

#### 5) 除外すべき二次性硬化性胆管炎

以下の原因などによる二次性硬化性胆管炎を除外する。

・総胆管結石, ・胆管癌, ・外傷, ・胆道系手術, ・先天性胆道系異常, ・腐食性胆管炎, ・虚血性胆管狭窄, ・

AIDS 関連胆管炎, ・動注化学療法による胆管障害

#### 6) オプション：ステロイド治療の効果

画像で評価可能な病変が対象であり、臨床症状や血液検査は評価の対象としない。胆管病変を含め、膵、涙腺、唾液腺、後腹膜などの胆管外病変でも組織診が難しいことがあるが、できる限り病理組織を採取するよう努力し、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。ステロイド治療を行うときは、必ずその反応性を確認することが必要である。ステロイド治療の経過から腫瘍性病変が否定できない場合、膵胆道悪性腫瘍を念頭においた再評価を行う必要がある。また、一部の悪性腫瘍性病変でもステロイド投与により改善することがあるので注意を要する。

#### D. 考 察

硬化性胆管炎はその概念から原発性硬化性胆管炎, IgG4関連硬化性胆管炎, 二次性硬化性胆管炎に分類される。本WGではIgG4関連硬化性胆管炎の診断基準を策定した。PSCや胆管癌との鑑別, ステロイド反応性による診断オプションの是非, 診療施設の環境(診断機器の整備, 専門医の陣容など)に配慮した診療指針の策定が重要な課題として議論された。

#### E. 結 論

IgG4関連硬化性胆管炎の診断基準を策定した。硬化性胆管炎と胆管癌との鑑別を念頭において, 1) 効率的な画像診断, 2) 併存疾患の時系列を含めた詳細な臨床情報, 3) 二次性疾患の疫学情報の考察を踏まえた, さらなる検討の必要性が確認された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

神澤輝実, 露口利夫, 川崎誠治, 田妻進, 乾和朗:  
<総説>IgG4関連硬化性胆管炎. 胆道24 (5) 86-93.  
2011.

田妻進: 硬化性胆管炎診断基準作成の試み. 肝胆膵  
62 (4) 769-774. 2011.

##### 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全国調査（第32報）

#### －全国調査にみる肝移植症例の検討－

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。7376例の全PBC登録症例中、120例の症例に肝移植が施行されていた。肝移植群は予測死亡率約80%の段階で施術されており、移植時の余命は約2～3ヶ月であったと推定された。本邦におけるPBCの肝移植は適切な時期に実施されており、移植後5年生存率は86.7%、10年生存率は84.5%と良好な成績を納めていることが明らかとなった。本研究班による「PBCの診療ガイドライン（2011年）」における移植適応決定の推奨基準に相当する時期は実際の施術7～12ヶ月以上前であったが、移植医への紹介時期として妥当と考えられた。

#### 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  
江川 裕人 東京女子医科大学 消化器外科

肢でなかった年代における全国調査登録死亡症例群118例（1980年～1996年）を対照群とした。①②各々のモデル式による任意観察時から6ヶ月後の予測死亡率を算出し肝移植群と死亡例群から得られた指数を用い検討した。生存率はKaplan-Meier法により解析した。

#### 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肝移植例の実態について報告する。また2011年に本研究班により編纂された「原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン（2011年）」ではPBCにおける肝移植適応決定基準が示されているが、これらのうちスコア化された基準について検討を行なった。

#### B. 方 法

##### 1. 研究方法

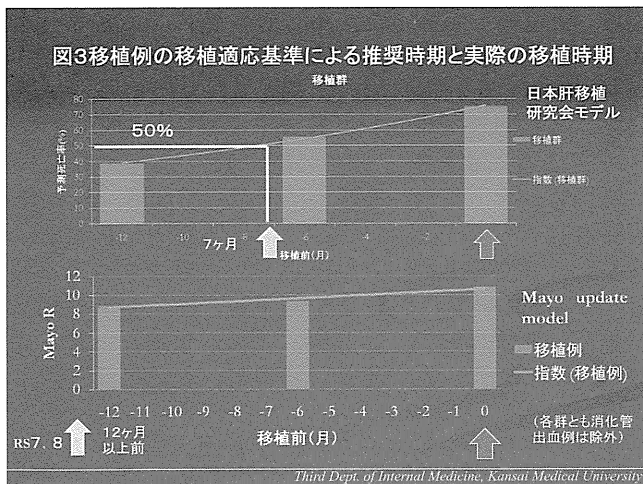
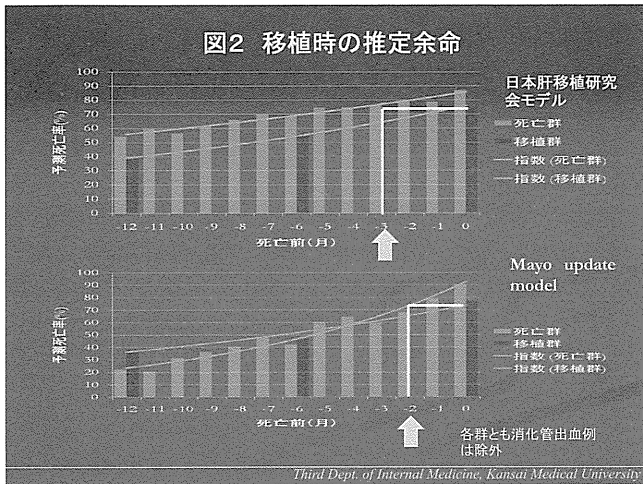
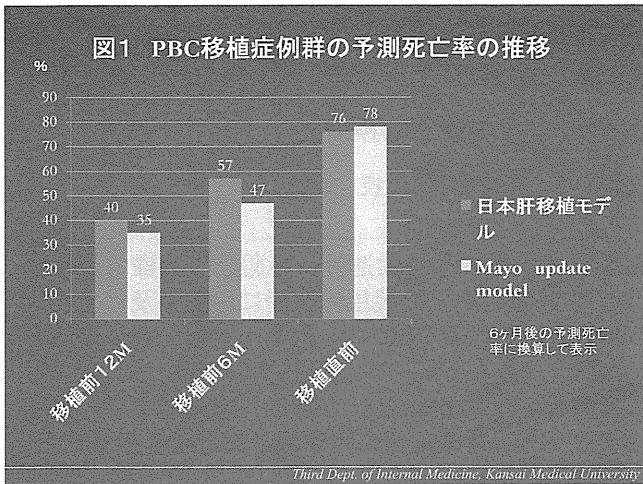
全国516の既登録施設に対し2009年に実施した第14回PBC全国調査までに登録された症例は、7376例（平均観察期間は80.3ヶ月、1～443ヶ月）におよぶ。これら登録症例中には120例（男性8例 女性112例、移植時平均年齢50.7歳、診断から移植までの平均期間73.2ヶ月、移植後観察期間51.4ヶ月）の肝移植例が報告されている。「PBCの診療ガイドライン（2011年）」で推奨されているスコア化された基準① Mayo リスクスコア（Mayo update model：Murtaugh PA, et al, Hepatology1994）②日本肝移植適応研究会モデル（日本肝移植研究会、移植、2009）を用いて、これら全国調査登録移植例における移植時の病態を検討し、現在推奨されている肝移植適応決定基準の妥当性につき検証した。なお消化管出血を契機として急速に病態が変動する場合モデル式による予後予測は有用性が低いため、今回の検討では経過中消化管出血例は除外した。余命推定の検討に際しては、まだ肝移植が治療の選択

##### 2. 個人情報管理

「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。

#### C. 研究結果

1. 移植症例群の予測死亡率の推移と移植後予後：Mayo リスクスコアによる予測死亡率は移植12ヶ月前35%、6ヶ月前47%、直前78%であり、日本肝移植適応研究会モデルによる予測死亡率は移植12ヶ月前40%、6ヶ月前57%、直前76%であった（図1）。これら移植症例の移植後5年生存率は86.7%、10年生存率は84.5%であった。
2. 肝移植実施時における余命予測（図2）：Mayo リスクスコアによる移植直前予測死亡率78%の時点は、死亡例群における死亡前約2ヶ月の時期に相当し、日本肝移植適応研究会モデルによる移植直前予測死亡率76%は死亡例群における死亡前約3ヶ月の時期に相当していた。
3. 肝移植適応基準による推奨時期と移植施行時期（図3）：「PBCの診療ガイドライン（2011年）」における移植推奨時期である Mayo リスクスコア7.8は実際の移植群の実施時から12ヶ月以上前に相当し、



日本肝移植適応研究会モデル予測死亡率50%は、約7ヶ月前に相当した。

#### D. 考察

PBCの肝移植群は予測死亡率約80%の段階で施術されており、移植時の余命は約2～3ヶ月であったと推定された。またこれらの移植後成績は他肝疾患と比較しても良好であった。周術期リスクを考慮すれば移植時期は予測余命と移植後予後を十分に勘案すべきである。一方移植前の病態が重篤であるほど移植後成績

が低下し医療経費は増大する。これらの観点からも本邦におけるPBCの肝移植は適切な時期に実施され良好な成績を納めていることが明らかとなった。

「PBCの診療ガイドライン(2011年)」における移植適応決定の推奨基準に相当する時期と実際の施術とは7ヶ月から12ヶ月以上時相のずれがあった。2009年の臓器移植法改正後、社会的環境に変化が現れているとはいえ、生体肝移植が大半を占めている本邦の現状では、ドナー候補選定およびドナー準備また脳死肝移植の登録および待機期間など十分な時間的余裕をふまえる必要性があり、ガイドラインの推奨基準は移植医への紹介時期として比較的適切であると考えられた。

#### E. 結論

本邦PBCの肝移植群は予測死亡率約80%の段階で施術されており、移植時の余命は約2～3ヶ月と推定された。移植後5年生存率は86.7%、10年生存率は84.5%であった。本邦におけるPBCの肝移植は適切な時期に実施され良好な成績を納めていることが明らかとなった。

本研究班による「PBCの診療ガイドライン(2011年)」肝移植適応決定の推奨基準に相当する時期は実際の施術の7ヶ月から12ヶ月以上前に相当したが、移植医への紹介時期として妥当であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 廣原淳子, 仲野俊成, 關壽人他: 全国集計からみた原発性胆汁性肝硬変の疫学的動向. 自己免疫性胆管疾患のオーバーラップス. PBC/AIH, PSC/AIHとPSC/IgG4関連硬化性胆管炎を中心に. 肝胆膵2011, 62, 679-684

##### 2. 学会発表

1) 廣原淳子, 仲野俊成, 中沼安二他: 本邦における原発性胆汁性肝硬変発癌の背景因子-全国調査における検討から- ワークショップ1 原発性胆汁性肝硬変からの肝細胞癌, 第47回日本肝癌研究会, 静岡, 2011

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移植時期選択方法の評価-全国調査肝移植例における検討から-, ワークショップ3 自己免疫性肝障害・薬物性肝障害の up-to-date, 第53回日本消化器病学会大会, 福岡, 2011

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

# 厚生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

### 北海道における原発性胆汁性肝硬変の空間疫学的検討

研究協力者 森 満 札幌医科大学公衆衛生学 教授

**研究要旨：**原発性胆汁性肝硬変（PBC）は病因の未だ解明されていない、慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。本研究の目的は、北海道におけるPBCの空間疫学的検討を行い、同疾患の発症に影響を及ぼす要因を探索することである。これまでに得られた結果として、北海道におけるPBCの罹患率、有病割合は全国に比べやや高く、双方がともに高い（札幌市手稲区、南区、北見市、むかわ町、富良野二次医療圏）、あるいはともに低い地域（江別市、北広島市、函館市）が存在する点などが明らかとなっている。国際的なデータとの比較では、罹患率、有病割合ともに各国と同等の値が得られており、対象集団の同等性がある程度示された。今後、これらの結果の医学的要因、社会的要因の検討を進めていく。

#### 共同研究者

野島 正寛 札幌医科大学公衆衛生学・助教

#### （倫理面への配慮）

個人情報各症例の市区町村情報のみであり、個人の特定は不能となっている。

#### A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（Primary biliary cirrhosis: PBC）は病因が未だ解明されていない慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。

本研究では、札幌医科大学が位置する北海道においてPBCの空間疫学的検討を行うことで、その発症ならびに診療に影響を与える医学的、社会的要因を探索することを目的とした。北海道はノルウェー、フィンランド、デンマークなどといった北欧諸国と同等の人口550万人を擁し、地域完結型の生活圏が形成されており、転勤や進学以外での転居は比較的少ない。そのため、疫学研究には適した地域であると考えられる。こうしたことも研究対象とした一因である。

#### B. 研究方法

厚生労働省ならびに北海道に対し市区町村までの居住地情報を含んだ臨床調査個人票の電子化済みデータの打ち出しを依頼し（平成17-22年分）、各市町村の新規登録数、更新登録数を計算し、北海道全体の割合に対する各種指標の標準化比を算出した。新規登録数を便宜上罹患数、単年度の更新登録数を有病数とみなした。その上で、標準化罹患比、標準化有病比の経験ベイズ推定値を全市区町村、また二次医療圏に対し算出している。これらの検討項目は全て、国立保健医療科学院技術評価部作成によるDisease Mapping System (DMS)を用いて計算された。また、地域集積性の検定を同院作成のFleXScanにより行った。経験ベイズ推定値の算出においては、地域全体のデータを基にガンマ分布のパラメータとし事前分布を想定、その上で各地域のデータにより事後分布を求め推定値を算出している。

地図の塗り分け、カルトグラムの作成は地理情報の分野で汎用されている汎用フリーソフトであるQuantum GISを用いて行った。人口データは平成22年国勢調査による。

#### C. 研究結果

全国のPBC受給者数（症候性PBC）は平成18年度の報告では17,056人となっており、北海道は1302人であった。そのため、北海道における症候性PBCの標準化有病比（SPR: Standardized Prevalence Ratio）は177.5と、全国の中でも有病者数の多い地域であることが推察された。

以下、今回のデータから得られた結果について述べる。平成17年から平成22年まで6年間の新規登録症例数は777人で、人口10万人あたり年間の新規罹患数は2.35（罹患率）であった。市区町村別に見た標準化罹患比（SIR: Standardized Incidence Ratio）の経験ベイズSIR（Empirical Bayes SIR: EBSIR）の高い地域（120以上、以後同様）は、札幌市手稲区、南区、白石区、帯広市、北見市、むかわ町、低い地域（80以下、以後同様）としては、札幌市清田区、江別市、函館市、苫小牧市が挙げられた（図1）。人口集中地区において多い、少ないといった傾向は見いだせなかった（図2）。二次医療圏における検討では、SIRの高い地域は後志、北渡島檜山、富良野、宗谷、留萌、北網、釧路となっていた。低い地域は南渡島、中空知、南空知、根室となっていた。

平成22年度の新規症例ならびに新規症例1406人を有病者数とみなし、PBCの有病割合を推定したところ人口10万人あたり25.5となった。SPRの経験ベイズ推定値（EBSPR）の高い地域は札幌市手稲区、札幌市南区、室蘭市、北見市、安平町、むかわ町、幕別町、上富良野町、中富良野町であった（図3）。低い地域は札幌市中央区、清田区、江別市、恵庭市、千歳市、函館市、滝川市、網走市、美幌町、浦河町であった。二次医療圏における検討では、SPRの高い地域は上川北部、上川中部、富良野、低い地域は、中空知、日高、北渡島檜山、根室であった。

FleXScanによる連結を持った地域の集積性については（有病で検討）、小樽市から札幌市西部、南部に

つらなるクラスターが有意なクラスターとして見出された。しかし、相対リスクは1.3とあまり高くないため、人口の影響を受けたものと考えられる。その他、有意ではないものの集積する傾向にあると見られたクラスターは、上富良野町、中富良野町のクラスター、島牧村から真狩村にかけての後志西部のクラスター、安平町からむかわ町にかけてのクラスターがいずれも相対リスクが2を超えていた。

#### D. 考 察

対象集団の特性を考えた場合、今回は「症候性PBC」ということになるが、収集されたデータが本当にそれに合致するのかどうかを検討する必要がある。今回のデータでは「皮膚搔痒感」「黄疸」「胃・食道静脈瘤」「腹水」「肝性脳症」5つの臨床症状を「見られない」とした症例が20%前後存在した（新規・更新ともに）。症候性PBCであるためには、このいずれか一つが陽性でなくてはならない。しかし、これら「無症候性」と考えられる症例も臨床上問題となる肝機能障害を有し、要医療の状態と考えられ、ウルソの内服も行なっている場合がほとんどであった。逆に考えると、無症候性とはいえ要医療の状態にあるPBCで申請・認定がなされていない症例が存在するのか、といったことが疑問点として浮上する。

オランダのBoonstraらの系統的レビューによると、欧米諸国ではいずれも10万人あたり年間1-5人の罹患率、また20人前後の有病割合となっており、今回の検討とほぼ一致している（やや低いが）。このレビューによると、多くの報告では、抗ミトコンドリア抗体陽性に加え、胆道系酵素の上昇、肝生検における慢性非化膿性破壊性胆管炎の存在などを診断根拠としている。そのため、全PBCが対象となると思われるが、実際には何らかの臨床症状を呈した場合や、内服治療のため通院を続けている症例などでないと拾い上げの対象となっていない可能性が高いため、「症候性PBC」あるいは「臨床上問題となる肝機能障害」を有している症例というのが海外における対象集団となるのではないだろうか。こうした場合には、本邦の対象集団とほぼ一致すると考えられ、海外研究との比較可能性が高いと言えることになる。罹患率や有病割合が同程度であることもそれを支持するであろう。また、PBCの特性を考慮すると、医療へのアクセスや住民健診の受診率の違いなど、各国の医療のソフト面の差が罹患率、有病割合に影響を及ぼす可能性は高い。本邦ではおそらく発見率が高いと思われるため、この点も考慮する必要があるだろう。

北海道における空間疫学的検討については、新規罹患と有病の標準化比が一致して高い市区町村、二次医療圏が見られ、そのような地域では継続的に発症が見られていると考えられる。具体的には札幌市手稲区、南区、北見市、むかわ町、富良野二次医療圏である。逆に、一致して低い地域として、江別市、北広島市、函館市があった。こうした地域において、なぜ多い、あるいは少ないのかを医学的、社会的な側面、また診

断基準適用のバラつきなどといった部分からも検討していくことが今後の課題である。

研究の限界としては、経験ベイズ推定値による検討では、人口の影響による極端な変動は少なくなっているものの、逆に差を検出しにくい。そのため、検出力と地域性の両方を考慮する上で適切な人口規模に自治体を集約してから検討を行う必要もあると思われた。むかわ町、上富良野町、中富良野町における極めて局所的な集中や札幌市内でのバラつきを見ると、二次医療圏の検討では、範囲が広すぎるため集積地域の検討という点で限界があるようにも感じた。

発表に際し質問の挙がった内容として、「症候性」の定義に皮膚搔痒感を用いることの問題点、家族歴についての検討、専門医の存在などによる地域差の有無、既に明らかとなっている環境・社会的要因についての文献的調査及び検討などがあった。皮膚搔痒感については、唯一の主観的症狀であり認定基準としては曖昧さが残る要素といえ、「症候性PBC」としての根拠に安易に用いられやすい傾向にある可能性がある。こうした要因の存在は、対象集団の特定の上で重大な問題となるため、様々な仮定を行った上で、多めの見積り・少なめの見積り、といった推定を行う必要がある。この点を含め、意見をいただいた項目については今後の検討課題とする。

#### E. 結 論

北海道におけるPBCの有病割合は全国に比べやや高いが世界各国と比較した場合にはほぼ同等の結果であった。人口あたりの新規罹患率と有病割合がともに高い、あるいは低い地域が存在するため、今後その要因を検討する必要がある。その他、得られた結果の医学的要因、社会的要因の検討を進める。

#### 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

なし



図1 PBCのEBSIR(罹患)

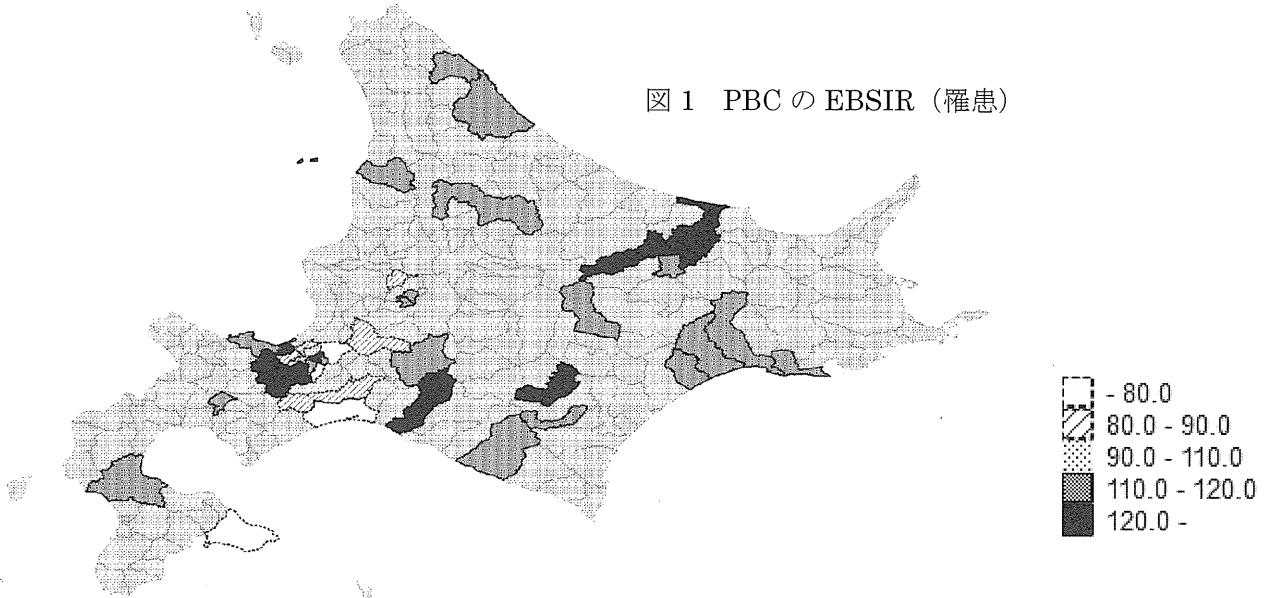


図2 PBCのEBSIR(罹患)人口に応じて自治体の面積を变形

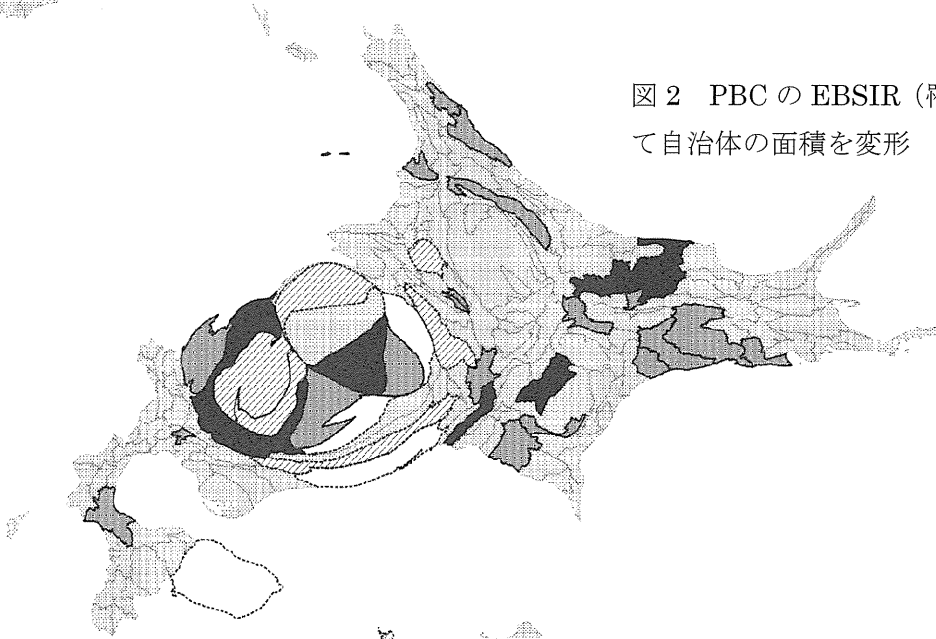
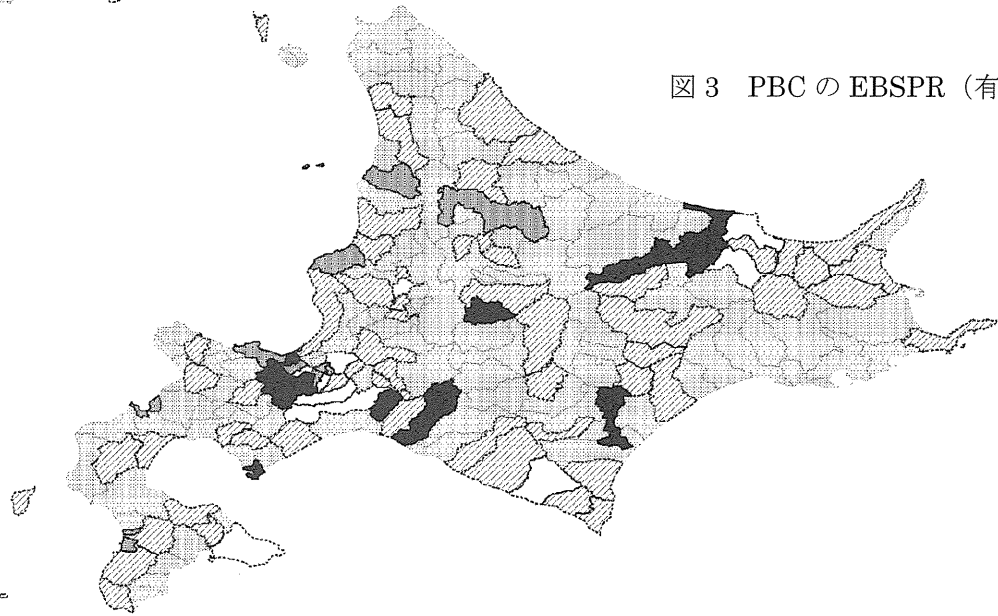


図3 PBCのEBSPR(有病)



# 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 生体肝移植後長期経過例における死因調査

研究協力者 江川 裕人 東京女子医科大学 消化器外科 教授

研究要旨：平成22年度本研究班個別研究「PBC 生体肝移植後再移植症例における組織検討」においてPBCの再発は再移植の要因ではないことを明らかにした。今期においては、PBC 肝移植後長期成績向上を目的として長期経過後死亡症例の死亡原因を明らかにする。

#### A. 研究目的

PBC 肝移植後長期成績向上

#### E. 健康危険情報

なし

#### B. 研究方法

肝移植研究会学術委員長に研究計画を申請し了解を得た。東京女子医科大学が多施設調査研究主管施設となる本研究について、東京女子医科大学倫理委員会において承認を得た。今後、肝移植研究会に登録された症例に関するアンケートを移植施設に送付し調査を行う。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
未発表
2. 学会発表  
未発表

#### C. 研究結果

2011年12月31日までに8件の脳死肝移植を含む566件のPBCに対する肝移植が行われた。死亡が140名で1年以内死亡103名、1年以降死亡が37名（14施設）であった。死亡時期は術後370日から6106日であった。（日本肝移植研究会より提供されたデータより作成した図参照）

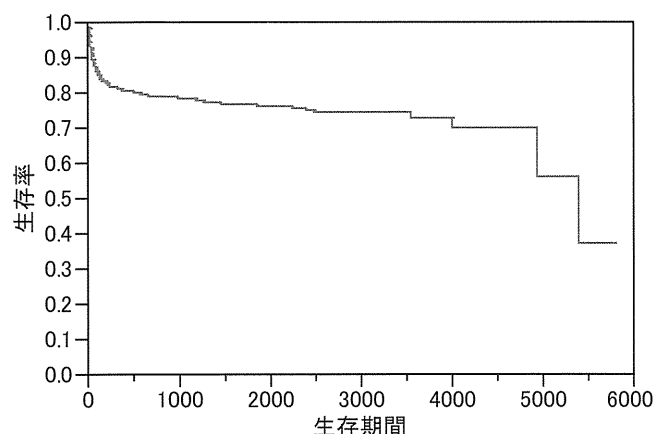
#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

現在アンケート発送準備中である。

#### D. 考察および結論

未



# 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に対する肝移植に関する臨床研究

研究分担者 上本 伸二 京都大学医学研究科外科学講座肝胆膵・移植外科学分野 教授

**研究要旨：**原発性胆汁性肝硬変（PBC）に対する肝移植の成績を京都大学と日本肝移植研究会登録症例の臨床データをレトロスペクティブに解析した。10年生存率は69%～73%で他疾患と差がなかった。肝移植後のPBCの再発（組織学的再発）は移植後10年で43%と高率であったが、大部分は病理学的 grade が2までにとどまっており、肝不全に陥ったのは1例のみであった。

50才未満のレシピエントであることが肝移植後 PBC 再発のリスクファクターであった。

#### A. 研究目的

肝不全に陥った原発性胆汁性肝硬変（PBC）患者に対する肝移植は救命のために有効な治療手段であるが、治療成績や移植後の原病の再発に関しては、まだ不明な点が多い。臨床データの解析から上記の不明な点の解明を行う。

#### B. 研究方法

1994年から2009年までの間の京都大学でのPBCに対する肝移植症例（82例）と1993年から2010年までの間の全国のPBCに対する日本肝移植研究会登録症例（454例）の臨床データをレトロスペクティブに解析した。

#### C. 研究結果

京都大学の症例の10年生存率は69%、全国の症例の10年生存率は73%であった。死亡に関係する因子を多変量解析した結果、京都大学症例ではグラフトサイズ、非血縁ドナーが、全国症例ではドナー年齢（50才以上）が死亡に関与する因子であった。さらに、非血縁ドナーと抗ドナー既存抗体との関係を解析したが、関連性は見られなかった。肝移植後のPBCの再発（組織学的再発）に関して京都大学の症例を解析すると、移植後10年での再発率は43%と高率であったが、大部分は病理学的 grade が2までにとどまっており、肝不全に陥ったのは1例のみであった。再発のリスク因子として50才未満の症例が挙げられた。

#### D. 考 察

PBC 症例の肝移植において移植後死亡のリスク因子として50才以上のドナー年齢が挙げられたが、このリスクは生体肝移植一般のリスク因子であることから、PBC に特別のリスク因子は存在しないと考えられた。一方、移植後のPBC再発に関しては、さらなる解析と長期フォローアップの必要がある。

#### E. 結 論

PBC の肝移植においては、移植後再発に対してさらなる検討が必要である。

#### 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

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 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：**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、原発性胆汁性肝硬変（PBC）の予後予測や病型分類に自己抗体（抗 gp210抗体、抗セントロメア抗体）の測定、免疫関連分子（HLA-DRB1, CTLA4 etc）や胆汁酸代謝・肝線維化関連分子（MDR3, integrin  $\alpha V \beta 6$  etc）の遺伝子多型（SNPs）の解析が有用であることを報告してきた。今年度は、欧米の genome-wide association study（GWAS）で PBC 疾患感受性遺伝子として報告された遺伝子多型（IL12A, IL12RB2, IRF5, 17q12-21 領域）や胆汁酸代謝関連分子（OCT1）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。日本人でも 17q12-21 領域（IKZF3-ZPBP2-GSDMB-ORMDL3）の遺伝子多型が PBC の発症と関連することが明らかとなるとともに、OCT1 の遺伝子多型が PBC の黄疸型進行と関連することが明らかとなった。

#### 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  
中牟田 誠 九州医療センター  
吉澤 要 信州上田医療センター  
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、欧米の genome-wide association study（GWAS）で PBC 疾患感受性遺伝子として報告された遺伝子多型（IL12A, IL12RB2, IRF5, 17q12-21 領域）や胆汁酸代謝関連分子（OCT1）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（31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、2010年8月までに遺伝子解析の同意の得られた327症例（男45, 女282, 年齢31-87, 中央値65歳）（PBC cohort 1）、信州大学消化器内科に登録された PBC150症例（男19, 女131, 年齢30-86, 中央値58歳）（PBC cohort 2）、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 3）。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392名（男51, 女341, 年齢25-84, 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  $\geq 2.0$ mg/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 221, 85, 21 症例、Cohort 2 では順に 118, 32, 0 症例であった。Cohort 1 において、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。
- ・ PBC cohort 1 および 2 において IL12A rs574808, rs6441286, IL12RB2 rs3790567, IRF5 rs10488630, rs7808907, rs13242262 は PBC の発症、進行、自己抗体産生のいずれとも有意な関連は認めなかったが、IKZF3 rs9303277 と GSDMB rs7216389 は PBC 発症と有意な関連を認めた。
- ・ OCT1 rs683369 は、PBC cohort 1 において PBC の黄疸進行と有意な関連を認め、肝移植症例（PBC cohort 3）においても肝不全進行と有意な関連を認めた。

#### D. 考察

欧米の GWAS で同定された PBC 疾患感受性遺伝子である IL12A, IL12RB, IRF5 などの免疫関連分子は、日本人では PBC 発症との関連を認めず、疾患感