

## Ⅲ-2. 原発性胆汁性肝硬変分科会

### 【ワーキンググループ研究報告】

#### 1. 疫学ワーキング

関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子

#### 2. 病因・病態ワーキング

金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二

#### 3. 治療ワーキング ① PBC の薬物治療についてのアンケート結果

② PBC に対するベゼフィブラート投与症例の長期予後（全国調査の結果から）

帝京大学医学部 内科 滝川 一

#### 4. PBC 診療ガイドラインワーキング

患者さん・ご家族のための原発性胆汁性肝硬変（PBC）ガイドブック

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 石橋 大海

#### 5. 抗 gp210抗体の有用性の検証ワーキング

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～

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 中村 稔

### 【分担研究報告】

#### 1. 原発性胆汁性肝硬変全国調査第33報 - 第15回原発性胆汁性肝硬変全国調査結果 -

関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子

#### 2. 北海道における原発性胆汁性肝硬変の空間疫学的検討（続報）

札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 森 満

#### 3. 原発性単純性肝硬変に対する肝移植症例における予後因子の調査研究：全国集計

東京女子医科大学 消化器外科 江川 裕人

#### 4. 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

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 石橋 大海

#### 5. 硬化性胆管炎の全国調査結果

帝京大学医学部 内科 滝川 一

#### 6. 肝炎性変化の目立つ PBC と AIH の比較

金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二

#### 7. PBC モデルマウスにおける NK/NKT 細胞関与

九州大学大学院医学系研究院 病態修復内科学 下田 慎治

8. PBC 患者肝におけるトランスポーターの変化

福岡大学医学部 消化器内科 向坂彰太郎

9. PBC 病態形成におけるコリントランスポーター OCT1 の関与

国立病院機構九州医療センター 消化器内科 中牟田 誠

10. PBC における脂質代謝の検討(6): ベゼフィブラートの胆汁うっ滞改善機序

東京医科大学茨城医療センター 松崎 靖司

11. 当科における原発性胆汁性肝硬変 (PSC) に対する肝移植の現状

東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 國土 典宏

12. 肝移植後原発性肝硬変再発の再発機序解明

九州大学大学院 消化器・総合外科学 前原 喜彦

13. PBC における miRNA 発現の網羅的検討のための基礎検討

山形大学内科学第二講座 上野 義之

14. PDC-E2 アミノ酸置換 peptide に対する AMA 反応性

帝京大学溝口病院第四内科 宮川 浩

15. 原発性胆汁性肝硬変患者に対する肝移植後再発についての臨床解析

京都大学肝胆膵・移植外科 上本 伸二

16. 胆管上皮に発現する水移送チャンネル aquaporin の発現に関する研究

高知大学医学部 消化器内科学 西原 利治

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (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

疫学ワーキング

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）全国調査のデータベース（DB）を班に所属する研究機関内で共同利用し、効率的な活用を図ることで、本邦におけるPBCの病因・病態の解明および診断および治療指針の策定などの本研究班の課題達成に寄与することである。2012年8月に第15回PBC全国調査を実施集計しDB化した。DBの総登録例数は8509例である。

## 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

## 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年より継続的に実施されてきたが、集積データは全てデータベース（DB）化し保存されている。本研究の目的は、この長期間に亘るPBC全国調査のDBを共同利用し、効率的な活用を図ることで、本邦におけるPBCの病因・病態の解明および診断および治療指針の策定などの本研究班の課題達成に積極的に寄与することにある。

## B. 方法

### 1. 研究方法

PBCの全国調査は1980年より2-3年毎に実施されてきたが、調査実施機関の移行に伴い第1回から第5回までの調査で得られた集積情報を1991年にDBに移行した。第6回目調査以降は全国調査実施機関で継続して一元管理されている。第15回PBC全国調査は、2012年8月に実施したが、全国520の既登録施設に対して2011年12月末までの既登録症例の予後調査と2009年1月から2011年12月末までの3年間に新たに診断された新規症例についてアンケート調査により報告を求めたものである。1980年に実施された第1回全国調査から第15回調査までの登録症例は8509例におよびこれら全登録症例の集積データをDB化した。

### 2. 個人情報の管理

「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示第2号，平成14年6月17日付）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）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ている。

### 3. DBの共同利用指針

同班平成21年度第1回総会において研究班内のDB利用についての申し合わせ事項が確認された。なお、提供するDBは既存資料から抽出された診療情報を収集・集計したものであるが資料は匿名化されており、その運用は「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20年12月1日一部改正）の規定に則ったものである。

今年度は指針に基づき本研究班PBC分科会ワーキンググループ（WG）に所属する、治療WG（代表：帝京大学医学部内科 滝川一）にDBを提供した。

2012年に発表された当班編集の「原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン2012年」に疫学資料を提供した。

## C. 研究結果

結果は難病情報センターホームページおよび既刊物「原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン（2012年）」として公開されている。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 廣原淳子，仲野俊成，關壽人，岡崎和一，中沼安二，坪内博仁：原発性胆汁性肝硬変（PBC）全国調査にみる本邦PBCの病態と予後の変遷，日本消化器病学会雑誌，2013；110：8-15

### 2. 学会発表

- 1) 廣原淳子，仲野俊成，關壽人，岡崎和一，江川裕人，中沼安二，坪内博仁：本邦における原発性胆汁性肝硬変の予後予測式に基づく移植時期の評価－全国調査肝移植例における検討から－シンポジウム4 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の現況，第30回日本肝移植研究会，福岡，2012
- 2) 廣原淳子，仲野俊成，關壽人，岡崎和一，中沼安二，坪内博仁：性差による原発性胆汁性肝硬変の病態と予後の相違－全国調査における検討から－，第54回日本消化器病学会大会，神戸，2012

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 難治性疾患等克服研究事業 (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

病因・病態ワーキング

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) 患者血清中のフラクタルカイン (FRK) 値が, UDCA 治療反応性と相関する機序について検討した。培養ヒト胆管細胞, ヒト血管内皮細胞ともに TNF  $\alpha$ , poly (I:C) の刺激にて FRK 産生を認め, 血管内皮細胞からの poly (I:C) 誘導性 FRK 産生のみ CDCA に比べて UDCA 存在下で約半分に抑制された。UDCA は血管内皮細胞に作用し, 自然免疫応答性 FRK 産生を抑制的に制御し, 血清中 FRK 値低下に関与している事が示唆された。

## 共同研究者

中村 稔 国立病院機構長崎医療センター  
臨床研究センター

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

## A. 研究目的

本ワーキンググループでは, 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の病態制御因子および治療の新規標的分子としてフラクタルカイン (FRK) の有用性を検証することを主眼として立ち上げたワーキンググループであり, 下記の如く年度毎に目標を掲げ, 本年度 (2 年目) の目標を完結した。

1 年目: FRK の動態からみた PBC の病態解析

2 年目: PBC 治療の分子標的として FRK の検証

3 年目: 臨床応用に向けての基礎的検討

FRK は細胞接着分子と細胞遊走因子の 2 つの活性を併せもつ細胞膜結合型ケモカインであり, ADAM10, ADAM17 によるシェディングにより膜結合型から分泌型となり, FRK 受容体 (CX3CR1) を発現する細胞 (CD16+NK 細胞, CD8+ 細胞障害性 T 細胞, CD4+T cells,  $\gamma$   $\delta$  T 細胞, 単球, 成熟マクロファージ, 粘膜樹状細胞) を誘導する。我々は PBC 患者血清中で FRK 値が高値であること, また PBC の障害胆管に FRK 発現が見られることを報告しており (Isse et al., *Hepatology*, 2005), PBC の慢性胆管炎の発生に FRK が関与していると推測している。また, 胆管における FRK 発現には門脈域内の血管内皮, 浸潤単核球, 胆管細胞での TLR3, TLR4 を介した自然免疫応答が関与していることも報告されている (Shimoda et al., *Hepatology*, 2010)。本ワーキンググループの昨年度の計画として, FRK の動態からみた PBC の病態を解析し, ① PBC 患者の約 20% に血清中 FRK 値の高い症例があること, ② 血清 FRK 高値例は病初期の症例に多く, gp210 陰性例が多いこと, ③ 血清 FRK 高値例では UDCA 治療効果と血清 FRK の動態とが良く相関する事を明らかにした。本年度は, PBC 治療の分子標的としての FRK の妥当性を検討す

る一端として, 肝内 FRK 産生に対する UDCA の制御機構について, 培養細胞を用いた検討を行った。

## B. 研究方法

ヒト肝組織より分離したヒト胆管細胞 2 株およびヒューマンサイエンス研究資源バンクより入手したヒト血管内皮細胞株 (HUV-EC-C) 株を用いて, Toll 様受容体 3 (TLR3) のリガンドである poly (I:C) (100  $\mu$ g/ml) または炎症性サイトカイン (TNF  $\alpha$ , IL6, IFN  $\gamma$ , IL1  $\beta$ , 各 1,000 U/m) で刺激し, FRK 産生を誘導した。この系に, 胆汁酸 CA, CDCA, UDCA (Calbiochem, 200  $\mu$ M) を添加し, FRK 産生の動態を検討した。FRK 産生は, 培養上清中の FRK (分泌型) を ELISA 法 (R&D) および FRK mRNA をリアルタイム PCR 法にて解析した。

## C. 研究結果

胆管細胞は polyI:C 刺激にて FRK 産生が誘導されたが, TNF  $\alpha$  刺激では産生は軽度であった (図 1)。一方, 血管内皮細胞は polyI:C, TNF  $\alpha$  ともに FRK 産生が誘導され, 胆管細胞に比べて約 2 倍の産生量であった (図 1)。次に, CA, CDCA, UDCA (200  $\mu$ M) 存在下で, poly (I:C) 刺激にて FRK 産生を誘導した結果, 胆管細胞では胆汁酸添加による明らかな培養上清中 FRK の増減は認めず (図 2), また mRNA レベルでの変化も認めなかった。一方, 血管内皮細胞からの poly (I:C) 誘導性 FRK 産生は CA, CDCA に比べて, UDCA 存在下で約半分に抑制された (図 2, 3)。しかし, TNF  $\alpha$  刺激による FRK 産生は胆汁酸による影響を受けなかった (図 3)。また, 血管内皮細胞は IL1  $\beta$  刺激でも若干の FRK 産生が誘導されたが, 胆汁酸による明らかな影響は受けなかった (図 3)。

## D. 考察

FRK は FRK 受容体 (CX3CR1) 発現細胞を誘導, 定着し, 標的部位での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

図1 胆管細胞,血管内皮細胞のFRK産生

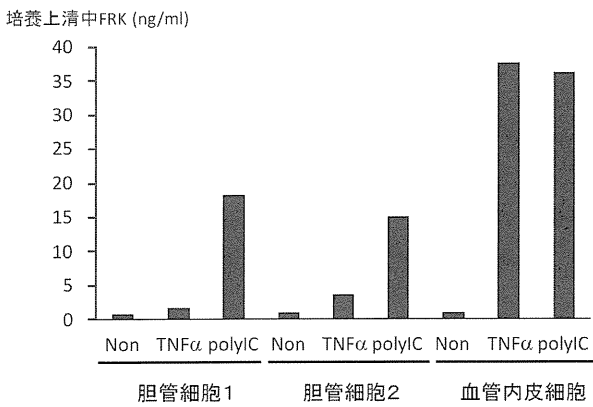


図2 胆管細胞,血管内皮細胞のFRK産生における胆汁酸の関与

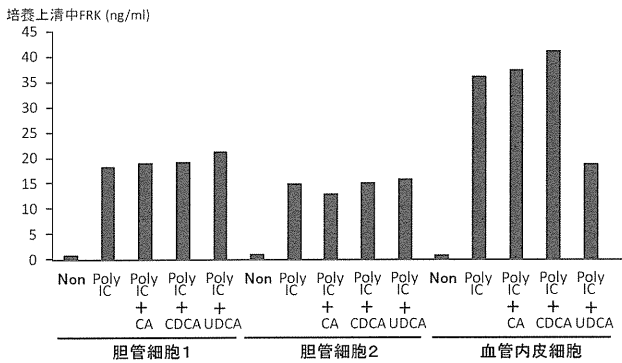
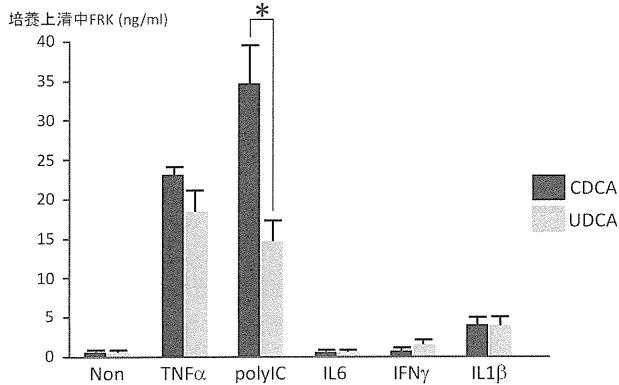


図3 血管内皮細胞のFRK産生における胆汁酸の関与



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。本ワーキンググループでは、PBCの分子標的治療としてFRKに注目した。昨年度、本ワーキンググループの研究結果として、PBC患者の約20%に血清FRK高値の症例があり、これらの症例のFRK値はUDCA治療効果と良く相関しており、FRK産生におけるUDCAの作用機序の存在が示唆された。本年度の本WGでは、肝内の主たるFRK産生細胞は、胆管細胞と血管内皮であることから、これらの培養細胞を用い

て検討した。その結果、両細胞共にpoly (I:C) のTLR3を介した自然免疫応答にてFRKが産生され、血管内皮ではTNF $\alpha$ でも産生が誘導された。これらのFRK産生系のうち、CDCA、CAに比しUDCAにてFRK産生が抑制されたのは血管内皮細胞からのpoly (I:C) 誘導性FRK産生のみであり、その他の産生系は明らかな胆汁酸の影響を受けなかった。血清FRK高値のPBC患者でUDCA有効例では血清FRK値も低下するが、その機序として血管内皮からの自然免疫応答性FRK産生にUDCAが抑制的に作用していることが示唆された。しかし、血清中と胆汁中の胆汁酸濃度には相違があるため、生体内での濃度に準じた検討の追加が必要である。いずれにせよUDCA治療による血清中FRK低下はPBCの病態を改善することが示唆され、さらには直接的な抗FRK作用によるPBC治療の妥当性も示唆するものと考えられた。

## E. 結論

FRKはPBCの慢性炎症を制御するケモカインであり、血管内皮からのFRK産生はUDCAによる抑制効果を受けることが明らかとなった。FRKはPBCの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、FRK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。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Harada K, Nakanuma Y. Cholangiopathy with respect to biliary innate immunity International Journal of Hepatology, Vol. 2012 (2012).
- Harada K, Nakanuma Y. Innate immunity in the pathogenesis of cholangiopathy, A recent update. Inflamm Allergy Drug Targets. 2012 Aug 23.
- Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, Nakanuma Y. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2013; 47(2): 174-81.
- Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, Nakanuma Y. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: National data from Japan. Hepatology. 2012 Nov 29.
- 原田憲一, 中沼安二. 病理像から見たIgG4硬化性胆管炎. 胆と膵 2012; 33(6): 485-90
- 原田憲一, 中沼安二. 原発性硬化性胆管炎とIgG4関連硬化性胆管炎の病態と線維化の異同. 肝胆膵 2012; 65(2): 343-9
- 中沼安二, 原田憲一. 自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変・硬化性胆管炎 (IgG4関連硬化性胆管炎を含む) の病理診断における最新の知見. 最

新医学 2012; 8(67): 19-26(1803-10)

## 2. 学会発表

- ・原田憲一, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の障害胆管におけるエストロゲン関連受容体  $\alpha$  と活性化補助因子の発現. 第101回日本病理学会総会 (2012年4月26日~28日, 東京)
- ・原田憲一, 角田優子, 中村稔, 下田慎治, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変の患者血清中 Fractalkine 値と臨床病理学的因子との関連性. 第48回日本肝臓学会総会 (2012年6月7日~8日, 金沢)
- ・原田憲一, 下田慎治, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の障害胆管におけるエストロゲン関連受容体  $\alpha$  と活性化補助因子の発現. 第48回日本肝臓学会総会 (2012年6月7日~8日, 金沢)
- ・角田優子, 岡藤啓史, 原田憲一, 水腰英四郎, 金子周一, 中沼安二. オルセイン染色を含めた原発性胆汁性肝硬変の新病期・活動度分類の有用性の検討. 第48回日本肝臓学会総会 (2012年6月7日~8日, 金沢)
- ・原田憲一, 中村稔, 下田慎治, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変における血清中 Fractalkine の意義. 第49回日本消化器免疫学会総会 (2012年7月5日~6日, 鹿児島)
- ・Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, Nakanuma Y. Validation of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. AASLD The Liver Meeting 2012 (2012. Nov. 9-13, Boston, USA)

## 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 難治性疾患等克服研究事業 (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

治療ワーキング

① PBC の薬物治療についてのアンケート結果

② PBC に対するベザフィブラート投与症例の長期予後 (全国調査の結果から)

研究分担者 滝川 一 帝京大学医学部内科 主任教授

**研究要旨:** 本年度, PBC 治療ワーキンググループでは, UDCA 効果が不十分な PBC への対策を立案することを最終目的とし, ① PBC 治療の現状を知るための PBC 薬物治療についてのアンケート調査, および②全国調査の結果に基づき, PBC に対するベザフィブラート投与症例の長期予後の検討を行った。前者についてはアンケートの集計が終了し, PBC に対する UDCA の投与開始基準, 初期投与量については本邦の肝専門医の間ではほぼコンセンサスが得られているが, 投与効果判定の時期, および効果不十分と判断した際の治療方針については見解が分かれていることが判明した。後者については現在研究計画中であり, 来年度に最終報告を行う予定である。

## 共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科 教授

## ① PBC の薬物治療についてのアンケート結果

### A. 研究目的

2012年に原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療ガイドラインが発表され, PBC に対する第1選択薬はウルソデオキシコール酸 (UDCA) とされている。しかし UDCA の治療対象や初期投与量, その効果判定の時期・基準, 効果不良例に対する治療方針など, ガイドラインに記載はあるものの未だ十分なエビデンスがない領域が存在する。今回われわれは, 本邦の肝専門医を対象として, PBC に対する薬物治療の現状を把握するためアンケート調査を行った。

### B. 研究方法

本調査は厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班員, および国立病院機構の肝専門医に対するアンケート方式によって行った。「難治性肝・胆道疾患」班員に対しては調査票をメールで送付し, 回答を記入の上メールで返信していただいた。国立病院機構の肝専門医に対しては年次会議の席上調査票を配布, その場で記入していただき回収した。

### C. 研究結果・考察・結論

「難治性肝・胆道疾患」班員からは47名, 国立病院機構からは59名, 計106名の肝専門医から回答を得た。PBC と診断した後, UDCA 投与を開始する基準としては「ALP が正常上限1~1.5倍」という回答が62%と最も多く, 次いで「正常上限1.5~2倍」が20%であったが, 「基準値範囲内でも開始」との回答が16%存在した。UDCA 初期投与量は「600mg/日」との回答が全体の84%であった。UDCA の効果判定の時期は「投与開始後3か月」「同6か月」との回答がそれぞれ46%・39%であり, かなり早い時期に効果判定がなされている傾向がみられた (図1)。UDCA 効果不

十分とする基準は「正常上限値にかかわらず ALP/ GGT が治療前値と変わらない」が最も高頻度であった (図2)。UDCA 効果不十分の場合の第2選択は, 「UDCA を900mg/日へ増量」「ベザフィブラート400mg/日を追加」がそれぞれ57%, 41%であった (図3)。以上の回答傾向は「難治性肝・胆道疾患」班員・国立病院機構に共通しており, 両者の間に差はみられなかった。

以上より, PBC の薬物治療方針として, UDCA の投与開始基準, 初期投与量については本邦の肝専門医の間ではほぼコンセンサスが得られているが, 投与効果判定の時期, および効果不十分と判断した際の治療方針については見解が分かれていることが判明した。

### D. 健康危険情報

なし

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

田中篤. UDCA 不応例の対策. 日本消化器病学会雑誌, 2013; 110; 16-21.

#### 2. 学会発表

田中篤, 中村稔, 滝川一. PBC に対する薬物治療方針の現状~アンケート調査の結果から~ 第99回日本消化器病学会 パネルディスカッション8. 自己免疫性肝疾患の現状と問題点. 鹿児島, 2013. 3. 22.

### 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



図1 「UDCA の効果を判定するのはいつですか？すなわち、UDCA の効果が不十分な場合、いつ追加治療を考慮されますか？最も近い時期を選んでください。」に対する回答

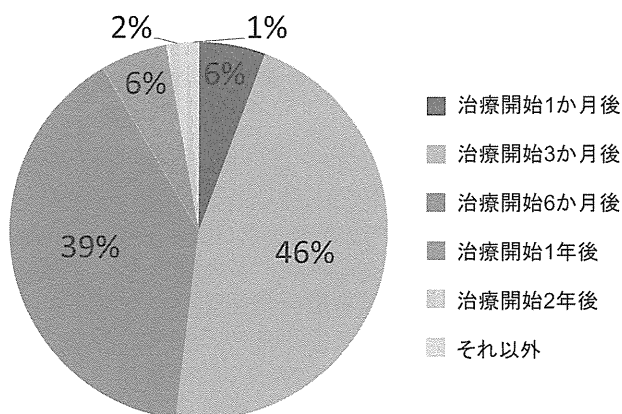


図2 「どのような時に UDCA の効果が不十分と判断されますか？（複数回答可）」に対する回答

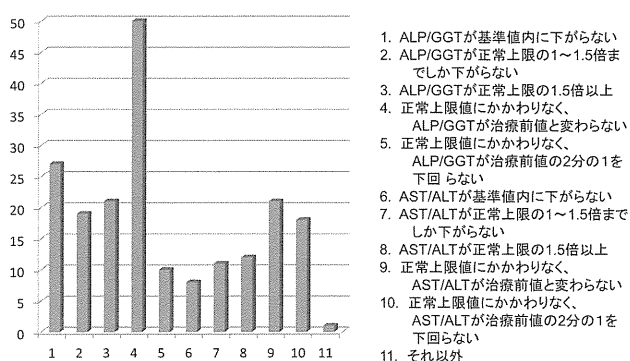
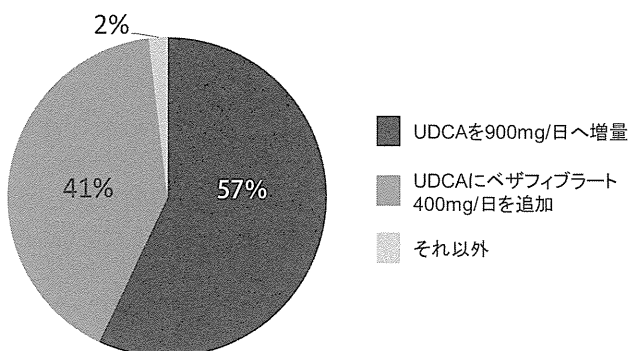


図3 「UDCA の効果が不十分な場合、追加治療（2nd line）としてどの治療を選択されますか？」に対する回答



② PBC に対するベザフィブラート投与症例の長期予後（全国調査の結果から）

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 UDCA600mg/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はまだ確定していない。

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はまだ実証されていない。

このような現状を踏まえ、本研究では本研究班によって行われている PBC 全国調査の結果を基に、PBC に対するベザフィブラート投与例の長期予後を検討することを目的とした。

B. 研究方法

PBC 全国調査で集積された症例のうち、以下の条件をすべて満たす症例を対象とした。

- 1) 本邦でベザフィブラート（BFR）が使用され始めた2000年以降に登録された。
- 2) UDCA が投与された。
- 3) 診断後2年以上経過観察されている。
- 4) 予後が判明している。

これらの症例を、ベザフィブラート投与例・非投与例にわけ、その長期予後を比較検討する。

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

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (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 診療ガイドラインワーキング

患者さん・ご家族のための原発性胆汁性肝硬変 (PBC) ガイドブック

研究分担者 石橋 大海 国際医療福祉大学 教授 / NHO 長崎医療センター臨床研究センター 客員研究員

**研究要旨:** 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 分科会, 診療ガイドラインワーキンググループ (WG) は, 我が国における PBC 診療の標準化を目指し, 1. 我が国の一般内科医, 消化器, 肝臓専門医向けの診療ガイドラインの作成, 2. その英語版の作成, 3. 患者さんの療養に役立つような患者向け診療ガイドブックの作成, 4. 外国の診療ガイドラインとの比較検討, を3年間の活動目標として活動を行っている。本年度当 WG の成果として, 1. 平成23年3月に発行した診療ガイドライン2011が, EBM 普及推進事業医療情報サービス Minds 選定委員会の評価選定のうえ, Minds ホームページに掲載された。また, 2. 患者さん・ご家族の療養のための PBC ガイドブックを作成した。この患者さん・ご家族向けガイドブックは, 治療法, 長期予後, 生活における留意事項などが詳細に記載されており, 患者さんのみならず, 医師の日常診療にも有用であると思われる。

## 共同研究者

小森 敦正 NHO 長崎医療センター  
下田 慎治 九州大学大学院病態修復内科  
中村 稔 長崎大学医歯薬学総合研究科  
上野 義之 山形大学消化器内科  
向坂彰太郎 福岡大学消化器内科  
竹山 康章 福岡大学消化器内科  
銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学消化器内科  
中牟田 誠 NHO 九州医療センター  
江川 裕人 東京女子医大移植外科  
調 憲 九州大学消化器・総合外科  
副島 雄二 九州大学消化器・総合外科  
原田 憲一 金沢大学病理学講座  
田中 篤 帝京大学内科  
森實 敏夫 公益財団法人日本医療機能評価機構

## A. 研究目的

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, 我が国における PBC 診療の標準化を目指し, 1. 我が国の一般内科医, 消化器, 肝臓専門医向けの診療ガイドラインの作成, 2. その英語版の作成, 3. 患者さんの療養に役立つような, 患者向け診療ガイドブックの作成, 4. 外国の診療ガイドラインとの比較検討, を3年間の活動目標として活動を行っている。初年度の本年度は, 前期平成23年度に作成した同ガイドライン2011の修正を行うと共に, ガイドラインのさらなる普及, ならびに患者さん・ご家族向け情報発信を目的に活動を行った。

## B. 研究方法

a. 前期平成23年度に作成し, 1年間難病情報センターのホームページに掲載した診療ガイドラインに

小修正を加えて2012年版とした。

b. 東京肝臓友の会・PBC/AIH 部会から提供いただいた質問票を元に, 小委員会を組織し, 分担して執筆後にコンセンサスを得る方法で, 「患者さん・ご家族のための PBC ガイドブック」を作成した。原稿は, 委員間のみならず, 東京肝臓友の会やその他の一般人にも読んでいただき, 一般人がよく理解できるものとした。

## C. 研究結果

a. 「PBC の診療ガイドライン2011」が, Minds 診療ガイドライン選定部会による, 検索→データクリーニング→1次スクリーニング→2次スクリーニング→AGREEII 評価を経て, Minds 医療情報サービスへの掲載選定を受け, Minds ホームページに掲載された。

b. 「患者さん・ご家族のための PBC ガイドブック」を作成し, 患者指導用に班員や肝臓専門とともに, 東京肝臓友の会に配布した。

## D. 考察

a. Minds において PBC 診療ガイドラインの評価に用いられた AGREEII は, 6つの観点 (対象と目的, 利害関係者の参加, 作成の厳密さ, 定時の明確さ, 適用可能性, 編集の独立性) と全体評価により, ガイドラインの作成方法に焦点を当てた評価を可能にする。当ガイドラインが Minds 選定を受けたことにより, EBM に準拠した本 PBC ガイドライン作成の過程/方法が評価されたと思われる。

b. 難治性疾患である PBC に関して, 患者さん・ご家族のためのガイドブックが初めて発行されることとなった。治療法, 長期予後, 生活における留意事項などが詳細に記載されており, 患者さんのみならず, 医師の日常診療にも有用であると思われる。

## E. 結 論

標準的な PBC 診療の普及ならびに、患者さんへの適切な情報供与により、PBC 患者さんの生活の質改善につながることを期待される。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 石橋大海, 小森敦正 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン Minds トピックス 2013 (online)
2. 石橋大海, 小森敦正. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療ガイドライン作成を通して. 日本消化器病学会雑誌 110:1-7, 2013
3. 石橋大海, 中沼安二, 上野義之, 江川裕人, 小池和彦, 小森敦正, 向坂彰太郎, 下田慎治, 調憲, 銭谷幹男, 副島雄二, 竹山康章, 田中 篤, 中牟田誠, 中村 稔, 原田憲一, 福嶋伸良, 前原喜彦, 森實敏夫, 坪内博仁: 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. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン (2012年). 肝臓 53:633-686, 2012
4. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet.* 91: 721-8, 2012
5. 石橋大海, 下田慎治. 原発性胆汁性肝硬変の不思議 - 胆管障害の機序は? 日本臨床免疫学会誌 35(6): 455-462
6. Shimoda S, Tsuneyama K, Kikuchi K, Harada K, Nakanuma Y, Nakamura M, Ishibashi H, Hisamoto S, Niuro H, Leung PS, Ansari AA,

Gershwin ME, Akashi K. The role of natural killer (NK) and NK T cells in the loss of tolerance in murine primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 168:279-84, 2012

7. 小森敦正, 中村 稔, 石橋大海. わが国における非 B 非 C 型肝臓の実態 - (5)PBC における肝臓発生. 特集 - 非 B 非 C 型肝臓 - 最新の知見. 臨床消化器内科 27:569-574, 2012.
  8. 石橋大海, 中村 稔, 小森敦正, 下田慎治. 肝臓領域の EBM. 原発性胆汁性肝硬変 (何か新しい考え方が存在するのか?). 肝胆膵 64:335-341, 2012
- ### 2. 学会発表
1. 小森敦正, 中村 稔, 伊東正博, 釘山有希, 戸次鎮宗, 福島真典, 橋元 悟, 大谷正史, 裴 成寛, 佐伯 哲, 長岡進矢, 阿比留正剛, 八橋 弘, 石橋大海. <ワークショップ> 原発性胆汁性肝硬変の治療におけるフィブレート製剤の効果と限界. 第48回日本肝臓学会総会 金沢 2012. 06. 07
  2. 中村 稔, 27人省略, 石橋大海. <ワークショップ> 日本人原発性胆汁性肝硬変のゲノムワイド関連解析, 我が国における自己免疫性肝疾患の現状と展開. 第48回日本肝臓学会総会 金沢 2012. 06. 07
  16. 相葉佳洋, 安波道郎, 小森敦正, 右田清志, 八橋 弘, 中牟田誠, 福嶋伸良, 太田 肇, 石田仁也, 平田啓一, 渡部幸夫, 小松達司, 矢倉道泰, 高野弘嗣, 室 豊吉, 島田昌明, 米田俊貴, 山下晴弘, 竹崎英一, 古賀満明, 小林正和, 杉 和洋, 正木尚彦, 古澤 要, 蒔田富士雄, 高木 均, 西村英夫, 石橋大海, 中村 稔. <オープンワークショップ> 日本人原発性胆汁性肝硬変の病態形成に関与する HLA-A, -B, -DP, -DR 遺伝子多型と CTLA-4, SLC4A2, IL12A, IRF5 遺伝子多型の検討. 第48回日本肝臓学会総会 金沢 2012. 06. 07

## 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 難治性疾患等克服研究事業 (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ワーキング 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:** 近年、欧米人を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、PBC 疾患感受性遺伝子として HLA 領域の遺伝子多型の他に、IL12/IL12R シグナル伝達、TLR/TNF  $\alpha$ -NF $\kappa$ B シグナル伝達、B 細胞の成熟・分化などに関連する計21の遺伝子多型が報告された。今回、国立病院機構肝ネットワーク研究班 (31施設)、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 (27施設)”に登録された PBC 1,327名と健常者1,120名の DNA 検体を用いて、欧米人以外では初めての GWAS を実施し、日本人 PBC 発症に関わる新規疾患感受性遺伝子を2個 (*TNFSF15*, *POU2AF1*) 同定した。この2つの遺伝子は欧米人で報告された PBC の疾患感受性遺伝子 (*IL12A/IL12RB2*, *SPIB*) とは異なるものの、欧米人の疾患感受性遺伝子と同一の disease-pathway (T リンパ球の Th1 への分化や B リンパ球の形質細胞への分化経路) に位置することが明らかとなり、PBC の疾患感受性遺伝子には集団差を認めても共通した disease-pathway が存在することが明らかとなった。

### 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  
本多 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  
横須賀 収 千葉大学大学院消化器・腎臓内科  
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

石橋 大海 国際医療福祉大学/長崎医療センター  
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

### A. 研究目的

2007年 (平成19年) に PBC の進行に関する新しい分類 (Hepatology 2007; 45: 118-127) を提唱したのを契機に、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、PBC の予後や病態形成に関連する諸因子 (抗 gp210抗体、抗セントロメア抗体、遺伝子多型、治療反応性) について解析を行ってきた。

今回、本ワーキンググループ (27施設) と国立病院機構肝ネットワーク共同研究グループ (31施設) を中心として全国規模の多施設共同研究“日本人原発性胆汁性肝硬変の発症・進展に関わる遺伝子の網羅的遺伝子解析 (GWAS)” を実施し、PBC の発症・病態形成に関連する遺伝的素因の同定を試みた。

### 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、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) を開始した。初回 GWAS は、国立病院機構肝ネットワーク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、Affymetrix Axiom Genome-wide ASI 1 Array を用いて行い、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例を加えて総計 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) 日本人のPBC発症に関わる新規疾患感受性遺伝子を2個 (*TNFSF15*, *POU2AF1*) 同定した。この2つの遺伝子は欧米人で報告されたPBCの疾患感受性遺伝子とは異なり、PBCの疾患感受性遺伝子には集団差があることが示された。
- 2) この2つの新規疾患感受性遺伝子 (*TNFSF15*, *POU2AF1*) は、欧米人で報告された免疫応答に関連する疾患感受性遺伝子と同一の疾患発症経路 (disease-pathway) に位置すること、即ち、Tリンパ球のTh1への分化 (*TNFSF15*, *IL12A* /*IL12RB2*, *STAT4*) やBリンパ球の形質細胞への分化 (*POU2AF1*, *IKZF3*, *SPIB*) に関与していることが明らかとなり、欧米人と日本人集団間で疾患感受性遺伝子が異なってもPBCの共通したdisease-pathwayが存在することが示唆された。
- 3) 欧米で同定された25個の疾患感受性遺伝子の内10遺伝子 (*CD80*, *IKZF3*, *IL7R*, *NFKB1*, *STAT4*, *TNFAIP2*, *CXCR5*, *MAP3K7IP1*, *rs6974491*, *DENND1B*) が日本人でもPBCに疾患感受性遺伝子であることが確認された。
- 4) 今回日本人で同定されたPBC疾患感受性遺伝子の多くが炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子と重複しており、PBCと炎症性腸疾患との間には共通のdisease-pathwayの存在が疑われた。

## D. 考察

複数の集団での疾患感受性遺伝子の比較検討は疾患発症機構の解明のための重要な手がかりとなることが示唆された。*TNFSF15*のリスクアレルは*TNFSF15*mRNA発現を増加させることから、今後は*TNFSF15*を標的としたPBC治療法の開発の可能性についても検討が必要と思われる。

今後は、本ワーキングに登録されたPBC 800全症例の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を行うことにより、PBCの重症化や自己抗体産生に関連した遺伝子の同定、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。

また、日本人PBCと炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子の網羅的な比較検討を行い、PBCや炎症性腸疾患発症に関連したgene-gene interaction, environment-gene interactionの解明を目指す必要がある。

## E. 結論

欧米人以外では初めてのGWASにより、PBCの発症や病態形成に関与するgenetic architectureの一端が明らかとなった。今後は、世界規模の共同研究によりPBCの病因・病態解明とともに新たな分子標的治療法の開発を目指す必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide association study identifies *TNFSF15* and *POU2AF1* as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet* 2012 Oct 5; 91(4): 721-8.
  2. 中村 稔. PBCの疾患感受性遺伝子による病態の解明. *Jpn. J. Clin. Immunol* (日本臨床免疫学会会誌) 35(6): 503-510, 2012.
  3. 中村 稔. PBCの疾患感受性遺伝子による病態の解明. 特集:ゲノムワイド関連解析からみえてきた消化器疾患. *G.I. Research* 20(3): 27-32, 2012.
  4. 大平弘正, 原田憲一, 下田慎治, 中村 稔. PBCの最近の話題 (座談会). *日本消化器病学会誌* 第110巻, 第1号 p29-43
- ### 2. 学会発表
1. 原田憲一, 角田優子, 中村 稔, 下田慎治, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変の患者血清中Fractalkine値と臨床病理学的因子との関連性. 第48回日本肝臓学会総会. 金沢, 2012. 06. 07. 肝臓 53 (suppl. 1): A290, 2012. 4.
  2. 中村 稔, 西田奈央, 川嶋実苗, 田中 篤, 中牟田誠, 太田 肇, 竿代丈夫, 高野弘嗣, 吉澤要, 小森敦正, 梅村武司, 銭谷幹男, 恩地森一, 橋本悦子, 大平弘正, 山本和秀, 金子周一, 山際訓, 中尾一彦, 市田隆文, 滝川 一, 前原喜彦, 上本伸一, 国土典宏, 坪内博仁, 溝上雅史, 徳永勝士, 中沼安二, 石橋大海. 日本人原発性胆汁性肝硬変のゲノムワイド関連解析. 「我が国における自己免疫性肝疾患の現状と展開」第48回日本肝臓学会総会. 金沢, 2012. 06. 07. 肝臓 53 (suppl. 1): A123, 2012. 4.
  3. 原田憲一, 中村 稔, 下田慎治, 中沼安二. 原

発性胆汁性肝硬変における血清中 Fractalkine の意義. 「自己免疫性肝胆膵疾患の病態解明の進歩」第49回日本消化器免疫学会総会. 鹿児島, 2012. 07. 05.

4. 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 右田清志, 伊東正博, 石橋大海, 八橋 弘, 中村稔. 原発性胆汁性肝硬変における TL1A と DcR3 の臨床学的意義. 「自己免疫性肝胆膵疾患の病態解明の進歩」第49回日本消化器免疫学会総会. 鹿児島, 2012. 07. 05.

5. 中村 稔, 西田奈央, 川嶋実苗, 相葉佳洋, 小森敦正, 八橋 弘, 徳永勝士, 国立病院機構肝ネットワーク PBC 研究班, 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. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の疾患感受性遺伝子による病態の解明. 「ゲノム情報の臨床応用」第20回浜名湖シンポジウム. 浜松, 2012. 12. 22.

#### 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 (32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, 国立国際医療センター国府台病院, 長崎医療センター

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (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33報) - 第15回原発性胆汁性肝硬変全国調査結果 -

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。2012年 8月に実施した第15回 PBC 全国調査で、既登録症例2480例と新規登録1145例の報告が得られ、総登録症例は8509例となった。5年生存率は無症候性-PBC 97.9%、症候性-PBC 80.3%、10年生存率は各々93.7%、66.7%、20年生存率は各々84.2%、52.1%で各病期で予後は改善している。経過中肝移植が施行された症例は141例あり、移植後生存率は5年生存率86.4%、10年生存率82.0%であった。

#### 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

#### A. 研究目的

本邦における原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC) の全国調査は当班により1980年から継続して実施され、その集計・解析を行なってきた。本症の病態および長期予後に関わる要因分析により本邦における PBC 患者の予後改善に寄与することが本研究の目的である。今回は、2012年 8月に実施した第15回全国調査の集計結果について報告する。

#### B. 方法

##### 1. 研究方法

第15回PBC全国調査は、全国520の登録施設に対し、2011年12月末までの既登録症例の予後調査と2009年1月から2011年12月末までの3年間に新たに診断された新規症例についてアンケート調査により報告を求め、これら臨床像と予後について解析した。なお、本調査はこれまで2-3年毎に実施してきたが、既登録症例の中には長期消息不明例が蓄積しているため今回は2000年以降の記録が確認されていない症例を除外した既登録3852例を予後追跡調査の対象とした。予後解析の検討では、全登録症例8509例のうち解析可能であった7054例を対象とし生存率はKaplan-Meier法により解析し、統計学的解析にはSAS JMP Ver.10を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

##### 2. 個人情報の管理

「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省告示第2号、平成14年6月17日付)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)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。第13回調査以降はこの個人情報管理システム構築後の調査であるが、各登録施設の協力により同指針を遵守しかつ円滑に実施されている。

#### C. 研究結果

##### 1. 第15回PBC全国調査の最終集計結果を以下に示す。

- 1) 各調査回の新規登録症例数および総症例数(表1): 既登録症例2480例(回収率64.4%)と新規登録1145例の報告が得られ、登録症例総数は8509例となった。平均観察期間は83.3ヶ月(1-480ヶ月)である。
- 2) 年次別発生数(図1)における診断時臨床病期、無症候性 asymptomatic PBC: a-PBC)、症候性 PBC (symptomatic PBC: s-PBC) の割合および有病者数(図2): 1990年以降年間発生数は300例前後でほぼ横ばいであるが、有病者数は漸増している。改訂された診断基準(肝臓46: 232-233, 2005)に基づく診断時臨床病期 a-PBC の占める割合は、今回の調査対象である2009-2011年の新規症例では約70%程度となっている。
- 3) 年齢構成および性別(図3): 男女比1111: 7271 (1: 6.5)、診断時平均年齢男性59.80歳、女性55.54歳であった。好発年齢層が50-60歳代中心であることには変わらないが、男性例は女性例に比較して診断時年齢がやや高齢の傾向にある。
- 4) 自己抗体陽性頻度: 抗ミトコンドリア抗体(蛍光抗体法) antimitochondrial antibody: AMA) 陽性率は83.5%、抗核抗体(antinuclear antibody: ANA) 47.7%、抗平滑筋抗体(antismooth muscle antibody: ASMA) 5.3%で、抗ミトコンドリア抗体(ELISA法)陽性率は、76.6%であった。また蛍光抗体法またはELISA法いずれかの方法で抗ミトコンドリア抗体陽性であったのは88.6%であった。(表2, 3)。
- 5) 自己免疫疾患の合併頻度(表4)に既報と差異はない。
- 6) 診断時に合併する悪性腫瘍は3.3%でありその内訳と頻度は図4に示すごとくで、肝細胞癌の合併は悪性腫瘍のうち24%を占める。

7) Scheuer 分類による診断年次別の肝生検組織学的病期 (図5) の割合では I ~ II 期で診断される症例数の割合が微増傾向にある。

8) 登録時におけるウルソデオキシコール酸の治療の有無を表5に、15回調査時点での新規および追跡症例の投与薬物を図6に示す。ウルソデオキシコール酸単独56.3%, ベザフィブラートとの併用17.8%, ステロイドとの併用は3.3%であった。

9) 予後 (表6) と死亡年次別にみた死亡例数と死因 (図7): 1235例の死亡例が報告され、肝不全と消化管出血が主たる死因であった。肝疾患関連死亡数は近年明らかに減少している。

10) 臨床病期別症例数とその転帰 (表7): 診断時 a-PBC のうち最終確認時まで無症候であったのは82.6%でありその98.7%は最終確認時まで生存していた。

11) 診断時臨床病期別生存率: 診断時 a-PBC5044例, s-PBC2010例について各々の5年生存率は97.9%, 80.3%, 10年生存率は93.7%, 66.7%, 20年生存率は84.2%, 52.1%であり、各群相互間に  $p < 0.0001$  で有意差が認められた (図8)。

## 2. 肝移植症例の予後追跡調査

1) 経過中に141例の肝移植の報告があった。男女比は10:131 (1:13), 移植時平均年齢は  $51.3 \pm 8.7$  歳であった。移植方法は脳死肝移植8例, 生体肝移植122例, 不明11例であった。生体肝移植のドナー続柄は記載のあった116例中、子供65例, 兄弟姉妹20例, 配偶者25例, 非血縁者3例, ドミノ1例, 両親2例であった。診断から移植までの平均期間は67.2ヶ月であった。

2) 移植後予後 (不明を除く129例, 移植後観察期間63.9ヶ月) は生存94名, 死亡35例 (死因: 肝不全12例, 感染症5例, 拒絶反応4例, 他病死14例) であった。移植数の年次推移を図9に示す。肝移植後生存率は、5年生存率86.4%, 10年生存率82.0%, 15年生存率82.0% (各々脳死肝移植100%, 100%, 100%, 生体肝移植85.5%, 81.1%, 81.1%) であった (図10, 11)。

## D. 考 察

第15回 PBC 全国調査の実施により総登録症例8509例が得られた。今回調査では前回調査に比較して男性例がやや多く、診断時年齢が高齢化している傾向にある。自己抗体陽性頻度、合併症などにはこれまでの報告と大きな差異は認められなかった。死亡例数の減少と相応して有病者数の増加が顕著であるという数年来の疫学的動向も同様である。死因では肝細胞癌による癌死例もみうけられることが最近の傾向である。

第14回調査時の5年生存率は a-PBC97.7%, s-PBC79.5%, 10年生存率は93.3%, 65.5%, 20年生存率は82.1%, 50.2%であった。今回調査では各々97.9%, 80.3%, 10年生存率は93.7%, 66.7%, 20年生存率は84.2%, 52.1%とわずかではあるが各病期において予後は改善している。

PBC 全国調査において年次別肝疾患関連死亡数の減少は内科的治療効果に加えて肝移植も寄与しているものと考えられる。しかし生体肝移植症例数も、2010年7月の臓器移植法改正後の脳死肝移植症例数もそれほど増加はしていない。また移植後予後についてみると、今回の全国調査登録生体肝移植例では5年生存率85.5%, 10年生存率81.1%であり、前回第14回調査5年生存率86.2%, 10年生存率83.8%と比較してわずかに生存率は低下傾向にある。一方日本肝移植研究会からの2010年末までの肝移植症例登録報告 (移植46:524-536, 2011) によれば PBC の肝移植例数は541例 (脳死6例, 生体535例) で、生体肝移植例の5年生存率76.5%, 10年生存率72.0%, 15年生存率55.6%とされている。

生体肝移植例の予後については、日本肝移植研究会登録例との累積生存率の差異を含めて、今後肝移植症例のデータ解析をさらに進める必要がある。

## E. 結 論

第15回 PBC 全国調査で、既登録例2480と新規登録1145例の報告が得られ、総登録症例は8509例となった。5年生存率は a-PBC 97.9%, s-PBC80.3%, 10年生存率は各々93.7%, 66.7%, 20年生存率は各々84.2%, 52.1%で各病期において予後は改善していた。経過中肝移植が施行された症例は141例あり、移植後生存率は5年生存率86.4%, 10年生存率82.2%であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 廣原淳子, 仲野俊成, 關壽人, 岡崎和一, 中沼安二, 坪内博仁: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 全国調査にみる本邦 PBC の病態と予後の変遷, 日本消化器病学会雑誌, 2013; 110: 8-15

### 2. 学会発表

1) 廣原淳子, 仲野俊成, 關壽人, 岡崎和一, 中沼安二, 坪内博仁: 本邦における原発性胆汁性肝硬変の予後予測式に基づく移植時期の評価 - 全国調査肝移植例における検討から - シンポジウム4 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の現況, 第30回日本肝移植研究会, 福岡, 2012

2) 廣原淳子, 仲野俊成, 關壽人, 岡崎和一, 江川裕人, 中沼安二, 坪内博仁: 性差による原発性胆汁性肝硬変の病態と予後の相違 - 全国調査における検討から -, 第54回日本消化器病学会大会, 神戸, 2012

## 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

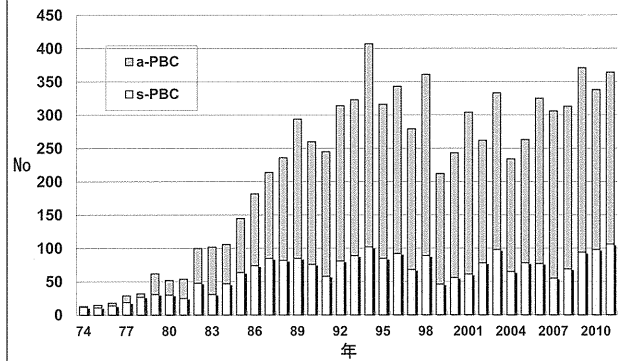
3. その他 なし



**表1 調査回別登録例数**

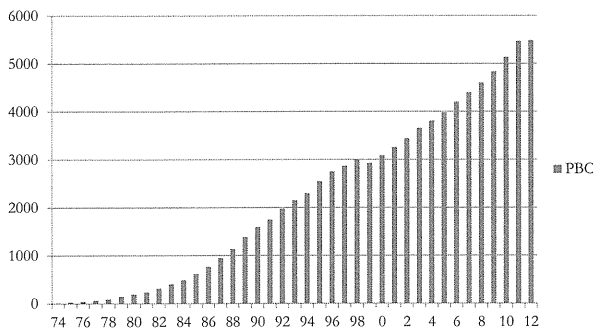
	新規登録例数	総調査例数
第1回調査(1980)	166	166
第2回調査(1982)	95	126
第3回調査(1984)	165	238
第4回調査(1987)	420	572
第5回調査(1989)	569	693
第6回調査(1990)	295	987
第7回調査(1992)	487	1310
第8回調査(1994)	711	2060
第9回調査(1996)	765	2526
第10回調査(1998)	707	2666
第11回調査(2001)	769	2539
第12回調査(2003)	630	3127
第13回調査(2006)	954	3018
第14回調査(2009)	702	2831
第15回調査(2012)	1145	3625
		8509

**図1 年次別発生数**

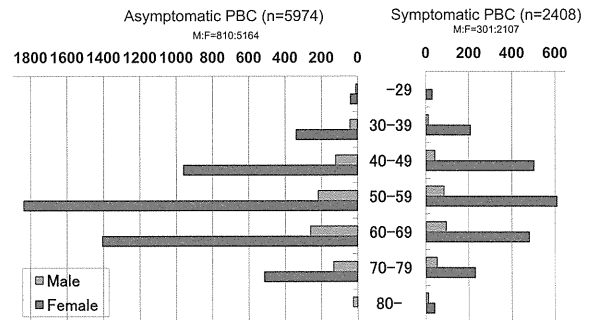


**図2 年次別有病者数**

PBC



**図3 年齢構成および性別**



**表2 自己抗体陽性頻度**

	抗ミトコンドリア抗体 (蛍光抗体)		Total	
	(+)	(-)		
ANA	(+)	2555(37.7)	674( 9.9)	3229(47.7)
	(-)	3102(45.8)	444( 6.6)	3546(52.3)
ASMA	(+)	174( 2.6)	186( 2.7)	360( 5.3)
	(-)	5483(80.9)	932(13.8)	6415(94.7)
Total	5657(83.5)	1118(16.5)	6775( 100)	

**表3 抗ミトコンドリア抗体陽性頻度**  
(第7~15回調査例で両者が測定されている2824例)

	蛍光抗体法		Total	
	(+)	(-)		
ELISA	(+)	1940(68.7)	223 ( 7.9)	2163 (76.6)
	(-)	340(12.0)	321 (11.4)	661 (23.4)
Total	2280(80.7)	544 (19.3)	2824 (100)	

表4 自己免疫疾患の合併頻度  
(記載のあった7926例中)

Sjögren症候群	947例 (11.9%)
橋本病	519例 (6.5%)
リウマチ性関節炎	285例 (3.6%)
Raynaud現象	249例 (3.1%)
強皮症	214例 (2.7%)
潰瘍性大腸炎	21例 (0.3%)

図4 診断時悪性腫瘍の内訳  
58/7926例,3.3%

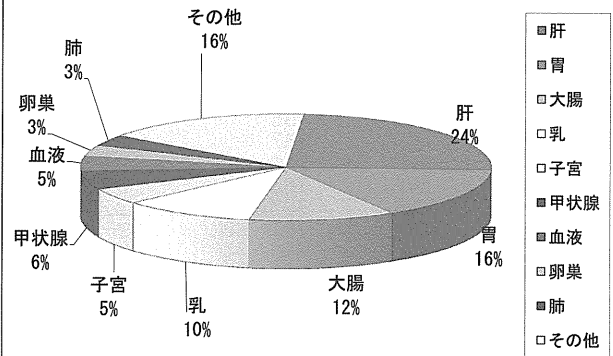


図5 診断時肝生検組織学的病期  
(Scheuer分類)

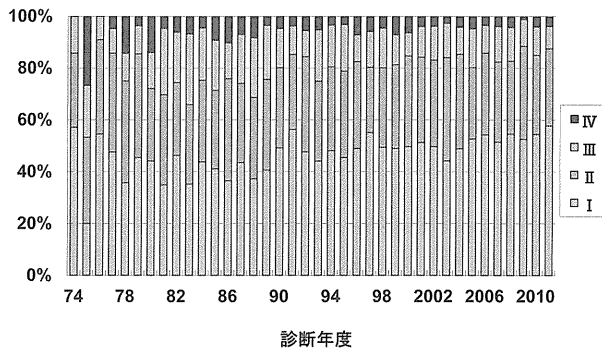


表5 ウルソデオキシコール酸(UDCA)による治療の有無

	a-PBC	s-PBC	Total
非使用	853(10.5)	491(6.1)	1344(16.6)
使用	4896(60.4)	1862(23.0)	5754(83.4)
Total	5749(71.0)	2353(29.0)	8102(100)

( ): %

図6 第15回調査における治療薬剤

新規1157例、追跡2475例の計3632例(重複症例有)

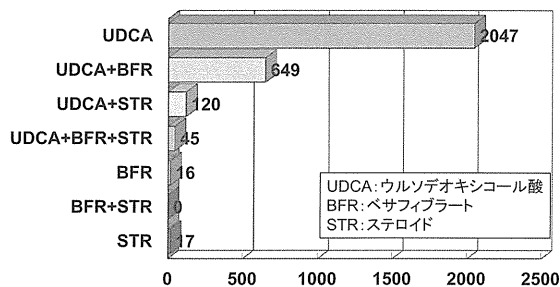


表6 予 後

(不明を除く5943例)

生存中	4582例
死 亡	1235例
肝不全	630例
消化管出血	154例
肝不全+消化管出血	13例
肝細胞癌	35例
その他	403例
肝移植	126例

図7 死亡年次別にみた死亡数と死因

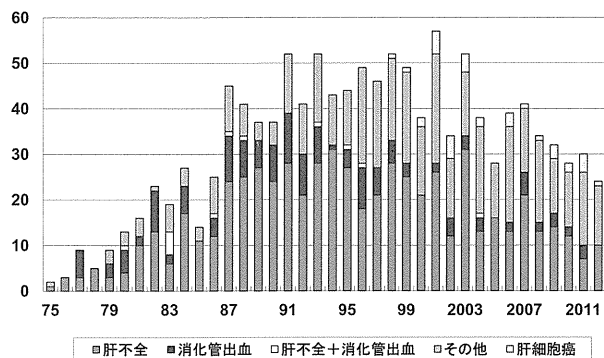


表7 臨床病期の推移別症例数とその転帰

診断時病期	最終確認病期		症例数 (%) 生存/死亡 s
	a	s	
a (n=5400)	4461(82.6)	939(17.4)	
	4406/55	736/203	
s (n=2116)	672(31.8)	1444(68.2)	
	658/14	983/461	

図8 診断時臨床病期別生存率

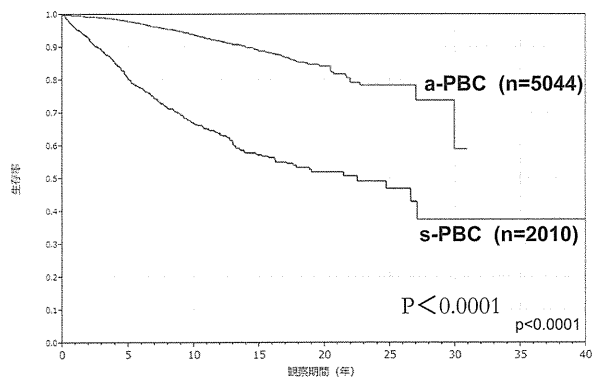


図9 肝移植数年次推移

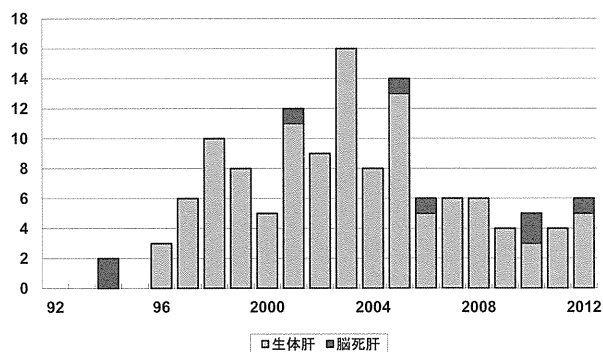


図10 肝移植症例の生存率 (n=131)

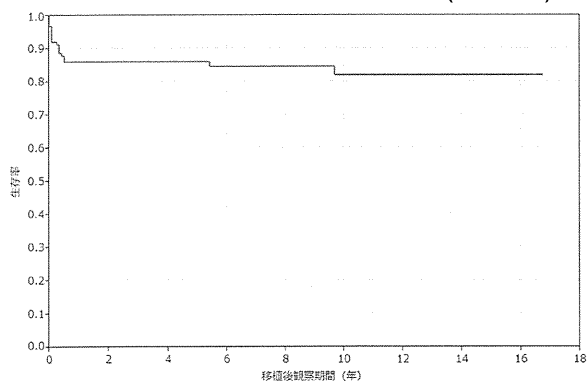
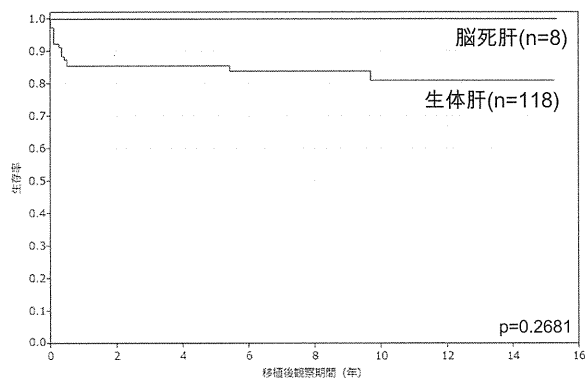


図11 移植方法別にみた生存率



# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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（続報）

研究協力者 森 満 札幌医科大学公衆衛生学 教授

**研究要旨：**本研究の目的は、北海道における原発性胆汁性肝硬変（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医学的・社会的要因を探索することである。昨年度に引き続き、本年度は臨床調査個人票に記載された臨床症状・血液検査データなどを基に北海道のPBCの臨床疫学像およびその地域性の検討を行った。その結果、黄疸・食道胃静脈瘤・腹水・肝性脳症の臨床症状のうち2つ以上を認める例ではそうでない例と比べて極めて予後不良と考えられ、初発時にこうした臨床症状を認めない場合には後に重症化する可能性は低いことが示唆された。このことから、あらかじめ経過が異なるPBCのサブタイプが混在していることが伺える。重症例の多い地域は死亡も多いことも示唆された。

#### 共同研究者

野島 正寛 札幌医科大学公衆衛生学・助教

#### 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ている。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。本年度は、臨床調査個人票に記載された臨床症状・血液検査データなどを基に北海道のPBCの臨床疫学像、特にPBCの重症化について重点的に検討し、地域性も含めた検討を行った。

#### 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（人口を調整）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。

今年度は経時データの作成のため、各年度における同一症例を結合し、平成17-22年の6年分の繰り返し測定データ（年1回測定）を作成した。6年間の間に新規登録された症例、当初より更新登録されていた症例を区別し、最終年度（平成22年）以前に更新が停止している場合にはこれを打ち切りとした。臨床症状については、「皮膚掻痒感」「黄疸」「食道胃静脈瘤」「腹水」「肝性脳症」の5つを定性的な指標として、また、

肝機能関連の血液データが連続値として収集されている。主たる解析として、これらの項目をイベントに設定した生存時間分析を行っている。ここでは、追跡開始時点に臨床症状を伴っている割合を博するため、最初からイベントを発生している例を含めていることに留意されたい。

地図の塗り分けなど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。（倫理面への配慮）

個人情報情報は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。

#### C. 研究結果

まず、PBCの経過上大きな問題となる重症化について検討を行うため、それを示唆する所見として、「黄疸」「食道胃静脈瘤」「腹水」「肝性脳症」の4つの臨床症状に着目し、いずれか1つを呈する場合に「重症PBC」と定義した。ここでは、「重症PBC」となることをイベントとし、 Kaplan-Meier法による検討を行った。特定疾患として登録されたPBCは原則的に症候性PBCとされているため、「皮膚掻痒感」「黄疸」「食道胃静脈瘤」「腹水」「肝性脳症」の臨床症状のうちかならずいずれかは伴っているものとされるが、今回の検討により80%の症例は「皮膚掻痒感」のみが陽性で（軽症PBC）、残りの約20%が重症PBCであることが示された。経過によって新たに重症PBCとなる例は少ない（5年間で1-2%。図1）。新規登録時より重症PBCであるものが20%、また更新症例においても追跡開始時点で20%ほどが重症PBCとして捉えられており割合は大きくは増加しない。男女別の比較では、男性に重症PBCが多く（ $P=0.002$ ）、年代別では高齢となるにしたがって重症の割合が増加していくことが示唆された（ $P<0.002$ 、図2, 3）。

重症PBCの定義に用いられた4つの臨床症状をそれぞれ検討すると、まず、黄疸は10%ほどに見られ、総ビリルビン値との相関がみられた。ROC解析では、1.1 mg/dlを超えた例が「黄疸」と判断されていると考えられた（感度90.5%、特異度89.1%）。食道胃静脈