

小児期発症自己免疫性肝炎の長期的経過

研究協力者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 顧問

研究要旨：小児期発症の自己免疫性肝炎（AIH）の中長期的臨床的特徴は明らかでない。我々は、本邦小児における AIH の長期的な臨床経過を検討した。2007年から2013年に当科において新規に AIH と診断した21症例を対象とした。全例に対して mPLS パルス療法をおこない後療法は PSL1mg/kg で2週間おきに漸減し、PLS の維持量は概ね6歳以上では5mg/日、乳幼児では0.2mg/kg/日とした。AZA は治療開始時から開始した。90%の症例で4か月以内に ALT が正常化した。13例では PSL を維持量まで減量し、AZA も中止できている。PSL を中止した症例はいない。今後さらに長期的に治療経過を評価し、小児期発症 AIH の長期治療方針を検討する必要がある。

A. 研究目的

小児期に発症した AIH は成人とは異なる特徴を呈することがこれまでも指摘されている。しかし、長期的な臨床経過については不明な点が多い。AIH の治療の中心はステロイドだが、小児では成長障害の副作用が危惧されるため、副作用を抑えつつ再燃を防ぐために、いかに適切に治療を行うかが非常に重要である。これまで報告では、小児期 AIH の中長期的な治療経過に関する報告が乏しいため、当科における症例を後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は2007年4月から2013年12月までに当科において新規に AIH と診断した21症例を対象とした。AIH の診断は、血液検査データおよび肝組織を評価し、IAIHG が1999年に発表した revised scoring system をもとに診断した。

小児期発症の原発性硬化性胆管炎（PSC）は病初期には AIH と類似した特徴を呈する場合があるため、AIH と診断する際に全例に対して内視鏡的逆行性胆道造影検査および下部消化管内視鏡検査をおこない、PSC との鑑別をおこなった。

AIH の治療は全例に対してメチルプレドニゾンパルス療法（mPSL パルス療法）で導入し、後療法はプレドニゾン（PSL）1mg/kg で開始し、アザチオプリン（AZA）は治療開始時から併用することを原則とした。PSL はトランスアミナーゼ値を評価しつつ2週間おきに減量した。

肝障害の重症度に応じて、上記治療以外に血漿交換やシクロスポリン静注、急性肝不全昏睡型では持続濾過透析などを併用した。

C. 研究結果

21例の内訳は、男児10例、女児11例。年齢の中央値は9.5歳（生後3か月～14歳）。自己抗体陽性は12例（抗核抗体/FA法10例、抗平滑筋抗体10例、抗LKM1抗体0例）。DR4陽性13例。International Autoimmune Hepatitis Study Group の revised score（'99年）では definite 8例、probable 13例であった。

診断に至るまでの経過は、慢性肝炎が10例、ALT 400 IU/L 以上かつ黄疸を認め急性肝炎様に発症した症例は11例。この11例のうち、肝組織評価を含めて慢性肝炎の急性増悪と判断した症例は3例、残りの8例は急性発症型 AIH と判断した。この8例のうち、急性肝不全を呈した症例は4例であった（うち昏睡型3例）。

治療は上述の通りおこない、全例内科的に救命できた。ALT 値は治療開始から4か月以内に90%の症例で正常化が得られた。ニューモシスチス肺炎および脂肪肝の合併を認めた2例では正常化までそれぞれ7か月、14か月を要した。残りの1例は治療開始2か月であり、まだ正常化していない。

治療開始1年以上経過した16症例のうち、drop out した1例を除いた15例の治療経過は、PSL を維持量まで減量できた症例が13例で、この13例では AZA を中止している。PSL を漸減中の症例は2例で、この2例は、合併する全身型若年性関節炎の治療のために PSL 減量が困難な症例とシクロスポリンの中止に伴い再燃した症例である。

PSL の維持量まで漸減に要した期間は6か月以内が5例、7か月～12か月7例、13か月～24か月1例。AZA の投与中止までの期間は12か月以内5例、13か月～24か月2例、25か月～36か月4例、37か月以降2例であった。

PSL を維持量まで減量した後も ALT 正常化を維持している症例のうち、9例に対して計10回の追跡肝生検を施行した。肝生検時期は治療開始から2年以内が4例、3～4年が6例。肝組織に炎症細胞浸潤を認めず PSL の減量または AZA、CyA の中止をした症例は8例。このうち、再燃した症例は1例。PSL を中止した症例はいない。組織中に炎症細胞浸潤を認め2例では PSL を漸減しなかった。

合併症は、ニューモシスチス肺炎1例、血球減少2例、再生不良性貧血2例、抑うつ1例。血球減少は AZA の副作用と考え、AZA を中止または CyA へ変更し改善した。骨粗鬆症予防に活性型 Vit.D 製剤を予防内服し、骨折を認めた症例はいない。悪性腫瘍の合併例はいない。小児への PSL 投与では成長障害が問題となるが、治療開始前に比して -2SD 以上低下した

症例はいない。

D. 考 察

これまで小児期 AIH については、主に欧米を中心とした報告が主体であり、小児期発症の AIH の特徴として、成人に比して急性発症型が多く、急激に進行する症例が多いとされてきた。治療は PSL2mg/kg/日 で開始し、8週間程度をかけて維持量まで漸減することで概ね6か月～8か月でトランスアミナーゼの正常化が得られると報告されている。

今回の我々の検討では、急性発症型の経過で診断に至る症例が約半数いることが分かり、このうち組織学的検討により acute on chronic な経過と考えられる症例が少なくないことが明らかとなった。また、mPSL パルス療法で治療導入することにより、これまで海外で報告されていたよりも早期にトランスアミナーゼの正常化が得られることがわかった。トランスアミナーゼを早期に正常化させることで、その後のステロイド漸減を安定的におこなうことができると考えられる。PSL は1年以内に維持量まで漸減できており、AZA もほとんどの症例で3年以内に中止できている。AZA 中止時期については、明確な基準がないが、steroid sparing effect を期待して治療初期から併用していることを考えると、PSL を維持量にまで減量した後、より比較的早期に中止できる可能性がある。

維持療法から更に治療を漸減する場合には追跡肝生検をおこない、組織学的に寛解が得られていることを確認する必要があるが、今回の検討では、8例で組織学的寛解が得られていたことから減量したが、CyA を中止した1例では再燃が認められたことから、やはり十分な注意が必要と考えられる。PSL を中止した症例はいないが、今後さらに検討してゆく必要がある。

合併症は主に PSL と AZA の副反応が問題となる。成長障害は小児例の治療においては非常に重要な問題であるが、今回の検討では治療開始後に成長が鈍化する傾向が認められたが、長期的にどの程度キャッチアップが期待できるのかを検討する必要がある。

E. 結 論

小児では、mPSL パルス療法で導入することにより、早期にトランスアミナーゼの正常化が期待される。長期経過では AZA を中止できると考えられる。治療を中止できるかどうかについては更に長期的な視点で検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 十河剛, 森實雅司, 乾あやの, 藤澤知雄. 小児急性肝不全の内科的治療戦略. 日本小児科学会雑誌 2013; 117 (4): 718-731

2. 学会発表

- 1) 十河剛, 若宮卓也, 近藤健夫, 角田知之, 川本愛里, 伊地知園子, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. 小児の『急性肝炎として発症した自己免疫性肝炎』の治療と予後. 第116回日本小児科学会学術集会
- 2) 角田知之, 川本愛里, 藤原伸一, 日衛嶋栄太郎, 伊地知園子, 十河剛, 村上潤, 乾あやの, 藤澤知雄. 当科における小児期自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎の overlap 例の臨床的検討. 第116回日本小児科学会学術集会
- 3) Tsuyoshi Sogo. Therapy for autoimmune hepatitis. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

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

自己免疫性肝炎に対する UDCA 療法の解析

研究協力者 鈴木 義之 虎の門病院分院臨床検査部 部長

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）の長期予後を規定する因子について昨年度までに報告してきたが、高齢化する本邦の現状を考慮したうえでより有効な治療とは何かを今年度はテーマとした。本邦の AIH は免疫抑制剤治療への反応性が良く、長期予後は良好との報告が多いが近年では高齢化とともに、PSL 治療の合併症をいかに抑えるかも問題となっている。このため、UDCA 治療を行っている症例の現状とその反応性がいかなるものかを解析することでどのような因子が予後に関わり、いかに有効な治療を選択すべきかを検討したので報告する。

A. 研究目的

昨年度までに、我々は AIH の長期予後や難治例を解析する事でより良い診断法、治療法は如何なるものかについて報告してきた。免疫抑制療法を行うこと目的は AIH 患者の肝臓の炎症を消退させ、組織学的進展（主に繊維化の進行）を改善し、患者の予後の向上を図ることである。しかしながら免疫抑制療法は合併症の問題もあり、特に高齢者においては予後を左右する因子である。このために我々は、治療困難例において治療効果の上がる方法の中で至適量を設定する検討や、中止基準についてもこれまで報告してきた。今年度は自己免疫性肝炎として経過観察中であった症例の長期にわたる治療法を解析し、UDCA を用いた単独および併用療法の現状とその治療効果がいかなるものかを検討することで、免疫抑制療法の効果的な治療法とは何かを検討した。その上で、今後の治療指針を検討し、各個人にあった治療法を見出すことを目的とした。

B. 研究方法

1979年より2013年10月までに当院で type- I の AIH と診断された症例は192例存在する。今回の検討では、ウイルスマーカー陽性例、初診時肝硬変、3年未満の経過観察例は除外し161例とした。組織学的検索、血小板10万以下、食道静脈瘤の出現をもって肝硬変へ移行したと判断した。治療反応性については AST 値を 50以下にコントロールし、再燃のない群を反応良好例とし、それ以外を不良例とした。組織学的変化については、銀染色と D-PAS 染色を行った標本を HAIScore を用いて評価し、2point 以上の改善を改善例とし、0-1point を不変、点数が増加した症例を悪化とした。また、抗核抗体は間接蛍光抗体法（Hep-2細胞）、抗平滑筋抗体は間接蛍光抗体法、抗 LKM1抗体は蛍光抗体法、HBs 抗原は CLEIA 法、HCV 抗体は EIA（第3世代）、HCV-RNA は RT-PCR 法を用いて測定した。

また、発癌症例の検討では、初診時肝硬変症例、発癌症例が含まれるため125例の検討となっている。HCC の診断は、腹部超音波、CT、MRI の画像診断を行い、CT もしくは MRI 検査において早期で濃染し、平衡相で低吸収域を呈した結節を HCC と診断し

た。治療については、各症例の全身状態を考慮した上で、可能な限り根治療法を目指した方法を選択した。

C. 研究結果

今回の対象症例の背景は年齢の中央値は53歳（範囲 19-78：以下はすべて中央値とカッコ内は範囲）、女性 134例（83%）、AST 94.5（15-1936）、ALT 114（9-1542）、ALP 329（56-1576）、 γ -GTP 133（12-1344）、IgG 2177（280-5251）、 γ -glob. 2.17（0.5-5.2）、ANA 640（40-10240）、AIHscore 16（6-19）であった。

PSL の投与量別の内訳を示したのが図 1 であるが、全体の 51例（36%）が PSLoff の状況である。このうち UDCA 単独療法となっている症例の治療反応性は図 2 に示すように 28例（55%）が ALT20IU/L 以下であり、50IU/L 以上の症例はわずか 7例（14%）と少なく、症例を選べば単独療法でもその反応性は良好であることが示された。また、高齢者における治療の実態は 60, 70, 80歳代別に分類すると、いずれの年代でも UDCA 単独療法がある一定頻度で施行されていることがわかる（図 3）。昨年度我々は、肝硬変への移行を検討し、全例での肝硬変移行率は 18.8% であり、背景因子と治療反応性から多変量解析を行った結果では治療反応性のみが有意であり（ $P=0.004$ ）、IgG 値と BMI に傾向差が認められた。その際の検討では、最初の背景因子とともに多変量解析を行うと早期の治療反応性が肝硬変への移行に関わる因子として抽出された。このことから、肝酵素をより早期に低値で抑えることが AIH の進行を食い止める一番の因子であると判断される。高齢者の治療効果を示した図 4 では、比較的 ALT 値は低値で抑えられており、本邦の AIH の予後が良好であることを示していると考えられる。

D. 考察

UDCA 単独療法でも十分に検討したうえで症例を選択すれば治療反応性が良好であることが示され、特に高齢者においては予後を考慮すれば適応となることが明らかとなった。昨年度の検討と併せて考えれば、免疫抑制療法による肝炎の安定化は肝硬変移行率を引き下げ、特に治療早期の反応性がその後の予後に関与していることが示されており、このような肝炎の安定

化は以前報告したように肝酵素を低値で安定させている群からの発癌率は低くまた、再発を抑制することで生存率の向上に寄与しているものと考えられた。高齢化が進む本邦の AIH においてはこのような観点からは、UDCA を用いた治療は単独であれまた併用療法であれ一つの選択肢としては非常に有用であると判断される。今後はさらに症例数を積み重ねることにより有効な治療法を模索していくことと考える。また、今回の検討では明らかな結果は出なかったが AIH 以外の因子や肝炎の安定化が不良な症例についても検討が必要と考えられ、生活指導を含めた脂質代謝異常や糖尿病のコントロールも重要であると考えられた。

E. 結 論

自己免疫性肝炎からの病期進行に関わる因子は治療反応性であり、増加する高齢者に対していかに早く肝炎を安定化させるかが重要な因子であることが示された。それには、免疫抑制療法のみならず UDCA を用いた治療も一つの選択肢として、肝炎を安定化させることで長期の生存期間が可能であると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki Y, et al. Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci 2010 55 2070-2076
- 2) 自己免疫性肝疾患 Year note 2011 Selected Articles P191-203

2. 学会発表

- 1) JDDW2010日本肝臓学会大会シンポジウム5-6 追2自己免疫性肝炎非定型例の診断と治療 2010.10.13 横浜
- 2) 第47回日本肝癌研究会ワークショップ1-④ 4. 自己免疫性肝炎に伴う肝発癌症例の検討 2011.7.28 静岡
- 3) JDDW2011 第15回日本肝臓学会大会ワークショップ3-10 自己免疫性肝炎病期進行例の病態と予後 2011.10.20 福岡
- 4) JDDW2012 第16回日本肝臓学会大会パネルディスカッション3-11 自己免疫性肝炎における難治要因の解析と予後 2012.10.10 神戸
- 5) JDDW2013 第17回日本肝臓学会大会パネルディスカッション4-7 自己免疫性肝炎に対する免疫抑制剤の至適用量に関する検討 2013.10.9東京
- 6) JDDW2013 第17回日本肝臓学会大会ワークショップ 9-4自己免疫性肝炎非定型例の治療反応性と予後解析2013.10.10 東京

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

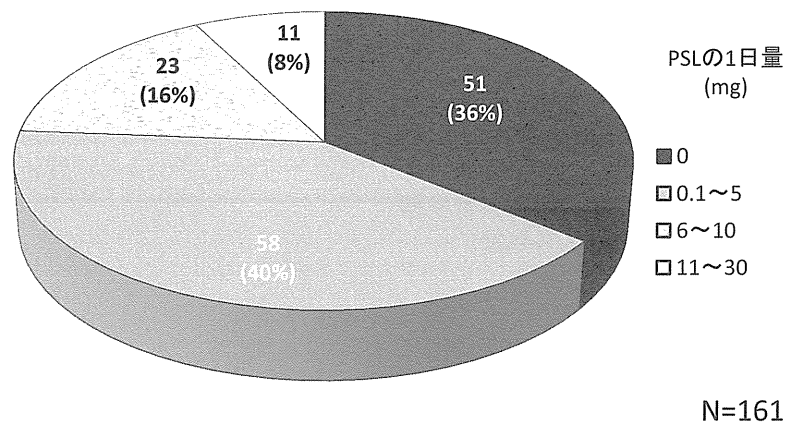


図1 現時点でのPSL投与量の状況

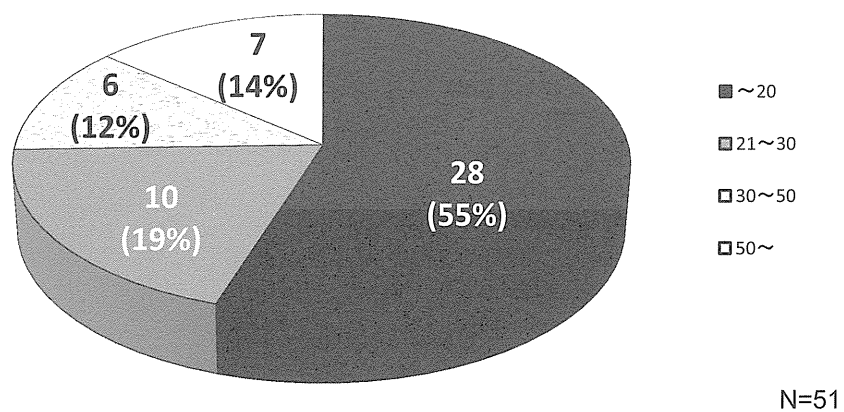


図2 UDCA単独治療群のALT値

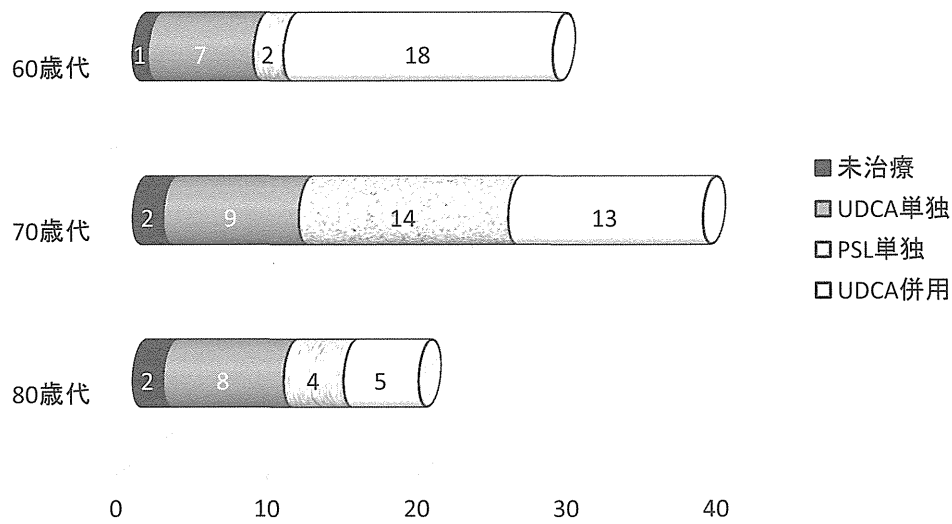


図3 高齢者症例の治療の実態

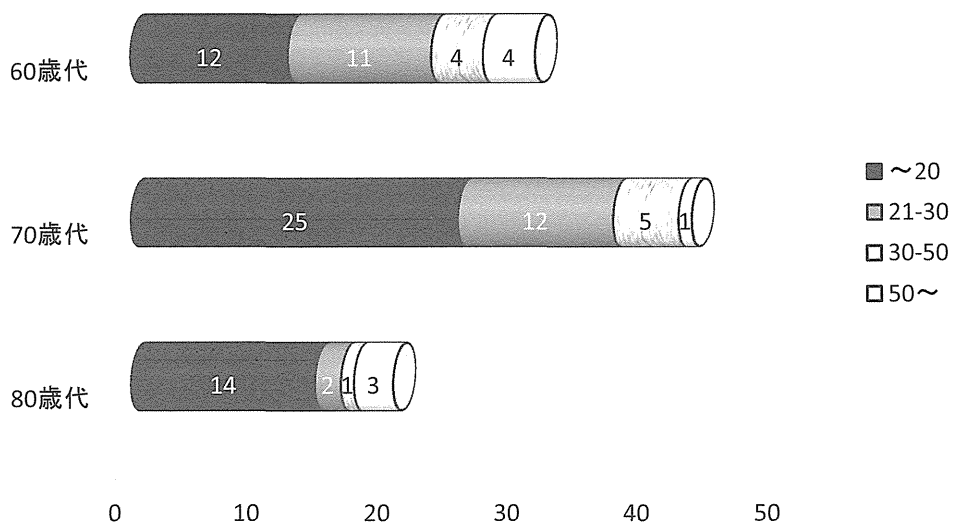


図4 高齢者症例の治療効果

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

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）

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

英語版ガイドラインの作成

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～

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 肝臓病学講座 中村 稔

【分担研究報告】

1. 原発性胆汁性肝硬変全国調査第34報－門脈圧亢進症先行型原発性胆汁性肝硬変の病態と予後－

関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子

2. 臨床調査個人票を活用した原発性胆汁性肝硬変の疫学的研究

札幌医科大学医学部 公衆衛生学講座 森 満

3. 原発性胆汁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. 硬化性胆管炎全国調査の二次調査

帝京大学医学部 内科 滝川 一

6. 原発性胆汁性肝硬変の障害胆管でのエネルギー代謝

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 における自然免疫から獲得免疫に至る胆管破壊の機序

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 Organic Cation Transporter 1 (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 (7): UDCA 投与時のコレステロール・胆汁酸代謝

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 (PBC) 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. 肝移植後原発性胆汁性肝硬変の再発機序解明

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 菊池健太郎

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. 原発性胆汁性肝硬変における Kupffer 細胞の活性化とその制御

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月に実施した第15回PBC全国調査結果はDB化しており、原発性胆汁性肝硬変治療ワーキンググループと共同研究を行なった。

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. 研究方法

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（登録施設：全国520施設、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）した。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化している。

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）の「ベザフィブラート投与PBC症例の長期予後の検討」課題に対しDBを提供した。

当班診療ガイドラインWGによる英語版ガイドライン作成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）」として公開されており、同英語版も刊行予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Harada K, Hirohara J, Ueno Y et al : Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis : national data from Japan. *Hepatology*, 2013 ; 57 : 1942-1949

2. 学会発表

1) 田中篤, 廣原淳子, 滝川一 : ベザフィブラートの長期予後改善効果の検討～全国調査の結果から～シンポジウム3 AIH, PBCの最近の進歩, 第49回日本肝臓学会総会, 東京, 2013
2) 廣原淳子, 仲野俊成, 中沼安二 : 門脈圧亢進症先行型原発性胆汁性肝硬変の長期経過と予後—全国調査における検討から—ワークショップ9 自己免疫性肝胆疾患の非定型例に対する対応と課題, 第55回日本消化器病学会大会, 東京, 2013

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: ① PBC の病因病態でのフラクタルカイン (FRK) の関与: FRK が PBC 治療の分子標的としての可能性を検討するため, FRK 阻害による抗炎症作用と治療不応症例で FRK 治療効果が期待される症例について検討した。その結果, 培養胆管細胞から自然免疫応答にて誘導される FRK の細胞誘導能は抗 FRK 中和抗体にて抑制された。治療不応例のうち血清 FRK 値が高い症例が36%, 胆管での FRK 発現がみられる症例が33%に認め, これらの症例が抗 FRK 治療の効果が期待できる症例と考えられた。② PBC と IgG4関連疾患の合併: 両疾患合併症例の臨床病理学的特徴を明らかにすべく, アンケート調査を行った結果, 合併症例の可能性のある症例が11症例登録された。

共同研究者

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
下田 慎治 九州大学大学院病態修復内科学
原田 憲一 金沢大学形態機能病理学

PBC の病因病態でのフラクタルカイン (FRK) の関与

A. 研究目的

本ワーキンググループでは, PBC の病態制御因子および治療の新規標的分子として 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, 最終年度の目標を完結した。

- 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を, 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までの計画として, 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, ④ UDCA は血管内皮細胞からの FRK 産生を抑制する事, を明らかにした。本年度は, FRK が PBC 治療の分子標的としての可能性を検討するため, ① FRK 作用阻害による抗炎症作用, ②治療不応症例で FRK 治療効果が期待される症例について検討した。

B. 研究方法

1. FRK 中和抗体による細胞走化性阻害の検討

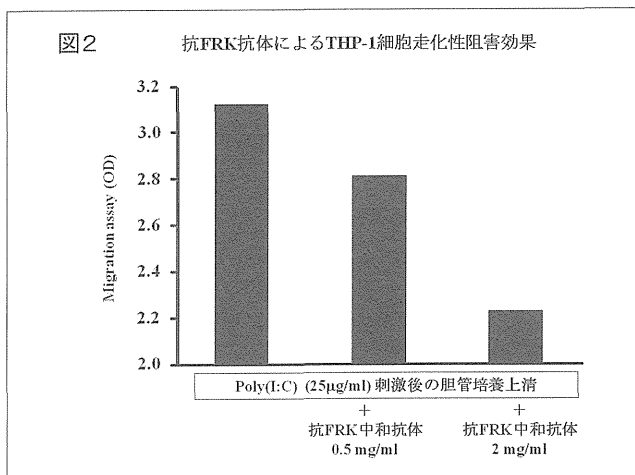
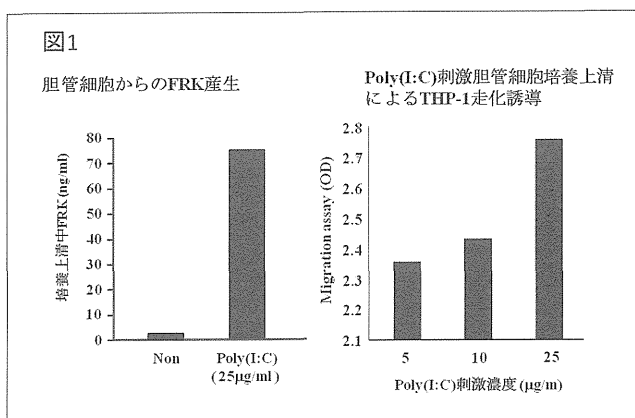
培養ヒト胆管細胞2株を用いて, Toll 様受容体3 (TLR3) のリガンドである poly (I:C) (5~25mg/ml) で刺激後, 培養上清中の FRK (分泌型) を ELISA 法 (R&D 社) にて検出した。また, FRK 受容体 (CX3CR1) を発現する培養ヒト単球細胞 (THP1) を用いて, FRK による THP1の細胞走化をアッセイキットにて検討し, さらに抗 FRK 中和抗体 (R & D 社) による阻害効果を解析した。

2. 治療不応症例で FRK 治療効果が期待される症例

- ・長崎医療センターの PBC 患者で治療不応症例14例を対象に, 治療前後の血清 FRK 値を ELISA 法にて検討した。
- ・UDCA, ベザフィブレート, ステロイド等の治療で十分な効果が得られなかった症例で, 治療前後で肝生検が施行された症例についてアンケート調査を行い, 肝組織未染標本の依頼をした。その結果, 12症例の肝組織未染標本 (一部は治療前のみ) を入手し, FRK の発現の免疫組織化学的検討を行った。

C. 研究結果

- 1. 胆管細胞は polyI:C 刺激にて FRK 産生が誘導された (図1)。また, Poly (I:C) 刺激胆管細胞培養上清にて THP-1細胞が走化誘導され, この走化誘導は poly (I:C) 濃度依存性であった (図1)。この系を用いて, 抗 FRK 中和抗体による THP-1細胞走化性阻害効果を検討した結果, 抗 FRK 中和抗体濃度依存性に THP-1細胞の走化が阻害された (図2)。



2. PBC患者の治療不応例14例を対象に治療前後の血清FRKを測定した結果、5例(36%)は血清FRK値が高値(>5ng/ml)であり、治療後の血清FRK値も高値のままで推移していた。

PBC患者の治療不応例の肝生検12例中7例は治療前後で肝生検が施行されており、治療前後での胆管におけるFRK発現について検討した。その結果、1例を除き治療前後での胆管における発現の変化は認めなかった(表1)。また、治療前のみの肝生検を含めた12例中4例(33%)で胆管におけるFRK発現を認めた(表1)。

表1 治療不応症例PBCの胆管におけるFRK発現

症例	初診時年齢	性別	胆管におけるFRK発現	
			1回目	2回目
症例1	28	女	- (3期)	- (4期)
症例2	50	女	- (2期)	- (4期)
症例3	33	女	- (1期)	- (4期)
症例4	67	女	- (3期)	- (4期)
症例5	73	女	+ (3期)	- (4期)
症例6	61	女	- (2期)	
症例7	51	女	- (2期)	
症例8	52	男	+ (1期)	- (2期)
症例9	43	男	- (2期)	
症例10	62	女	+ (2期)	
症例11	47	女	+ (1期)	+ (1期)
症例12	53	女	- (?期)	- (2期)

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参与する。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参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、昨年度までの本ワーキンググループの研究成果として、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値は治療効果と良く相関していることを報告してきた(Harada et al., Dig Dis Sci, 2013)。また、本年度の培養胆管細胞を用いた検討にて、poly(I:C)刺激にて産生される分泌型FRKがFRK受容体(CX3CR1)を発現する細胞を走化誘導すること、さらに抗FRK抗体にて走化が阻害されることを明らかにした。これらの所見は、胆管細胞の自然免疫応答にて惹起される炎症反応を抗FRK抗体にて軽減できる可能性を示唆する所見であり、FRKを分子標的としてPBC治療の妥当性が示唆された。今後、適切なPBCモデル動物での検討が必要である。

現在PBCの薬物治療の第一選択薬はUDCAであり、十分な効果が得られない症例ではベザフィブレートやステロイド治療の併用がなされている。しかし、これらの治療でも不応例が存在する。今回、血清FRKおよび胆管でのFRK発現をマーカーとして、抗FRK治療の候補となりうる症例の割合を検討した。その結果、治療効果不応例のうち血清FRK値が高い症例が36%、肝組織中の胆管でのFRK発現を示す症例が33%に認められ、現在の薬物治療抵抗性の症例のうち約1/3がFRKを分子標的とした薬物療法の対象となりうることを示唆された。現在、他臓器の炎症性疾患で抗FRK療法の研究が進んでいるが、今後PBC治療抵抗例への適応も期待される。

E. 結 論

抗FRK抗体による炎症細胞走化性阻害は、FRKを分子標的としたPBC治療の妥当性を示唆するものであり、またUDCA等の治療不応例の約1/3の症例が抗FRK治療の対象となりうると思われた。

PBCとIgG4関連疾患の合併

A. 研究目的

IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)はIgG4関連疾患の胆管病変であり、多くの症例ではIgG4関連の自己免疫性膵炎に合併する。しかし、膵を含めた他臓器に病変を認めないIgG4-SC症例は存在し、原発性硬化性胆管炎(PSC)との病態の異同および診断上の問

題点が注目されている。また、IgG4-SCとPBCとの合併例が本邦で2例報告(Naito et al, Intern Med, 2012; 三宅ら, 第49回日本肝臓学会総会)されており, この2例を比較しても膵病変合併の有無やステロイド治療反応性など異なる臨床像を呈している。今回, PBCとIgG4-SCの合併例の病態解析を行うべく, 本年度はPBCとIgG4疾患が疑われる症例のアンケート調査を行った。

B. 研究方法

PBC患者でIgG4関連疾患(臓器は問わず, 疑診も含む, 異時性も含む)を合併している症例, またはPBC患者で血清IgG4高値(135>mg/dl)の症例について, 本研究班の班員を対象に, アンケート調査(一次調査)を行った。

C. 研究結果

既報の2例以外に, 本アンケート調査にて新たに9症例が登録された。

D. 考察

PBC, PSC, IgG4-SCはいずれも胆管の炎症性疾患であるが, IgG4-SCは全身性IgG4関連疾患の胆管病変として解される病変である。特にPSCとIgG4-SCは臨床的に鑑別が重要であり, 治療方針さらに予後を大きく左右するため, 近年両者の病態解析が急速に進められている。しかし, PBCとIgG4-SCは自己抗体や血清データ, さらには肝生検による病理所見により鑑別ができるが, 近年両者の合併と考えられる症例が報告されている。現在まで2例の合併症例が文献および学会で報告されているが, 膵病変の合併, ステロイド反応性など2症例の間でも異なる臨床病理像を示しており, このような合併症例の解析が急務と考えられる。

PBCの病態発生にTh1型サイトカインの細胞性免疫の関与が示唆されているが, IgG4-SCを含めたIgG4関連疾患ではTh2型の細胞性免疫の関与が示唆されている。このような真逆のサイトカイン環境からなる病態が同じ胆管でどのように発生するのか?, また治療方針等の問題もある。今回のアンケート調査にて両者の合併が疑われた症例が既報の2例に加えて9例の存在が明らかとなった。今後, 二次アンケートを行い, これらの症例の臨床病理学的特徴を調査する。

E. 結論

PBCとIgG4関連疾患の合併は, 稀ではあるが存在する。今後, 診断および治療方針に有用な知見を得るべく, 更に病態の解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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
 - Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, Okafuji H, Mizukoshi E, Terasaki S, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Kaizaki Y, Kaneko S, Nakanuma Y. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. Hum Pathol 2013; 44 (6) : 1107-17
 - 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 2013 May;57 (5) :1942-9
 - Nozaki Y, Harada K, Sanzen T, Nakanuma Y. PPAR γ ligand attenuates portal inflammation in the MRL-lpr mouse: a new strategy to restrain cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. Med Mol Morphol 2013 Feb 9.
 - Harada K, Kakuda Y, Nakamura M, Shimoda S, Nakanuma Y. Clinicopathological significance of serum fractalkine in primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci 2013 Jun 14.
 - 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・活動度分類 病理と臨床 2013;31 (2):210-12
- ### 2. 学会発表
- 原田憲一, 中沼安二. パネルディスカッション:「自己免疫性肝疾患の現状と問題点」. 原発性胆汁性肝硬変の障害胆管におけるエネルギー代謝の変化. 第99回日本消化器病学会総会
 - 角田優子, 原田憲一, 北村星子, 池田博子, 佐藤保則, 佐々木素子, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診断時肝生検における予後予測. 第99回日本消化器病学会総会
 - 小林水緒, 角田優子, 原田憲一, 池田博子, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)および自己免疫性肝炎(AIH)にみられるインターフェイス肝炎の免疫病理学的相違に関する検討. 第99回日本消化器病学会総会
 - 角田優子, 原田憲一, 岡藤啓史, 池田博子, 佐藤保則, 水腰英四郎, 金子周一, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)肝生検における治療反応性・予後予測の可能性. 第49回日本肝臓学会総会
 - 原田憲一, 佐藤裕英, 中村稔, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変におけるFractalkine発現とursodeoxycholic acidによる発現制御. 第49回日本肝臓学会総会
 - 原田憲一, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変の障害胆管と細胞内エネルギー代謝の関連. 第49回日本肝臓学会総会
 - 小林水緒, 角田優子, 原田憲一, 池田博子, 中沼安

二. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) および自己免疫性肝炎 (AIH) にみられるインターフェイス肝炎の免疫組織学的, 組織学的検討. 第49回日本肝臓学会総会

- ・吉田真理子, 太田肇, 羽柴智美, 矢野正明, 丹尾幸樹, 丸川洋平, 川島篤弘, 角田優子, 原田憲一, 中沼安二. 各種自己抗体および新病期分類から見た原発性胆汁性肝硬変の治療反応性. 第49回日本肝臓学会総会
- ・原田憲一, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変の胆管における endocytosis 関連蛋白の発現. 第102回日本病理学会総会
- ・原田憲一, 中沼安二. シンポジウム: 肝胆道疾患と免疫. 原発性胆汁性肝硬変の胆管障害機序: エネルギー代謝の変化と細胞死の関与. 第50回日本消化器免疫学会総会
- ・相葉佳洋, 原田憲一, 小森敦正, 阿比留正嗣, 長岡進矢, 右田清志, 伊東正博, 中沼安二, 八橋弘, 中村稔. 原発性胆汁性肝硬変の肝局所における TL1A 産生機構の解明第50回日本消化器免疫学会総会
- ・Harada K, Kakuda Y, et al. Clinicopathological significance of serum fractalkine and its regulation by ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Nakamura M, Shimoda S, Nakanuma Y. 米国肝臓学会2013
- ・Harada K, Nakanuma Y. Alteration of energy metabolism and subsequent oxidative stress in the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. 米国肝臓学会2013

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

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、昨年度に引き続いて全国調査の結果に基づき、PBC に対するベザフィブラート (BF) 投与症例の長期予後の検討を行った。PBC 全国調査で集積された症例のうち、1) 本邦で BF が使用され始めた 2000 年以降に登録され、2) UDCA が投与され、3) 診断後 2 年以上経過観察され、かつ 4) 予後が判明している 1121 例を対象とし、最終観察時の肝関連合併症 (皮膚癢痒感、黄疸、浮腫、腹水、消化管出血、肝性脳症、静脈瘤、肝細胞癌) の有無をエンドポイントとして BF の影響を検討した。その結果、UDCA に BF を追加投与した場合、投与開始から 3 年以内に ALT が正常化した症例では、UDCA 単独投与例と同等の予後が期待でき、3 年以内に ALT が正常化しない症例では予後不良であるという結論が得られた。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科

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。

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 (BF) が頻繁に使用される。事実、BF 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 BF 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、BF 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 BF 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 BF 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。

これらの症例について、最終観察時の肝関連合併症 (皮膚癢痒感、黄疸、浮腫、腹水、消化管出血、肝性脳症、静脈瘤、肝細胞癌) の有無が、BF 投与・非投

与に影響されているかどうかを比較検討する。

C. 研究結果・考察・結論

上記の条件を満たす症例は 1121 例であり、これらを解析対象とした (図 1)。平均観察期間は 6.1 ± 3.4 年、BF 投与・非投与例はそれぞれ 281 例・840 例であった。最終観察時に肝関連合併症を有していた症例は 238 例 (21.1%) であった。

治療前因子として性別、年齢、診断時 T.Bil・Alb・AST・ALT・ALP・ γ -glb・IgM、診断時病期 (aPBC/sPBC)、治療開始後因子として経過中 BF 投与の有無、治療反応性として最終観察時 AST・ALT を独立因子とし、最終観察時肝関連合併症の有無を従属因子として Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行うと、肝関連合併症の有無に有意に関連していたのは診断時 Alb (HR 2.49, CI 1.74-3.58, $P < 0.001$)、診断時病期 (HR 2.56, CI 1.89-3.48, $P < 0.001$)、最終観察時 ALT (HR 1.66, CI 1.14-2.43, $P = 0.008$) の 3 項目であった。BF 投与かつ最終観察時 ALT 正常、BF 投与かつ最終観察時 ALT 高値 (> 31 U/L)、BF 非投与の 3 群に分けて肝関連合併症累積発生率を比較すると、BF 投与・ALT 高値群では有意に発生率が高かったが、BF 投与・ALT 正常群では BF 非投与群と差はなかった (BF 投与・ALT 異常 vs BF 非投与; $P < 0.001$, BF 投与・ALT 正常 vs BF 投与・ALT 異常; $P < 0.001$) (図 2)。

また、最終観察時ではなく BF 投与開始 3 年以内の ALT 値によって同様の検討を行った。BF 投与開始時期と投与開始 3 年以内の ALT 値がともに記載されていた症例は 106 例で、その時点での ALT 高値・正常例はそれぞれ 43 例・63 例であった。やはり BF 投与かつ投与開始 3 年以内 ALT 正常、BF 投与かつ投与開始 3 年以内 ALT 高値、BF 非投与の 3 群に分けた肝関連合併症累積発生率の比較では、同様に BF 投与・ALT 高値群では有意に発生率が高かったが、BF 投与・ALT 正常群では BF 非投与群と差はないという結果が得られた (BF 非投与 vs BF 投与・ALT 異常;

P=0.001, BF 投与・ALT 正常 vs BF 投与・ALT 異；
P=0.023) (図 3)。

以上より、UDCA に BF を追加投与した場合、投与開始から 3 年以内に ALT が正常化した症例では、UDCA 単独投与例と同等の予後が期待でき、3 年以内に ALT が正常化しない症例では予後不良であるという結論が得られた。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：

- 1) 田中 篤, 廣原淳子, 滝川 一：ベザフィブラートの長期予後改善効果の検討 ～全国調査の結果から～。第49回日本肝臓学会 シンポジウム 3, AIH・PBC の最近の進歩 (肝臓, 54:suppl(1), A38, 2013)
- 2) Atsushi Tanaka, Junko Hirohara, Yasuni Nakanuma, Hirohito Tsubouchi, Hajime Takikawa. Long-term outcome of bezafibrate administration for patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA. AASLD, 2013 (Hepatology, 58:4(suppl) , 791A, 2013)

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 解析対象症例

解析対象症例 (n=1121)

性別	male/female	146/975
診断時平均年齢(歳)		56.1±11.3
診断時病期	aPBC/sPBC	835/236
平均観察期間(年)		6.1±3.4
BF投与	yes/no	281/840
最終観察時転帰	alive/death	1094/27
生存率(%)	5年/10年	98.2/94.1
最終観察時肝関連症状	yes/no	238/883
最終観察時肝関連症状 (皮膚痒痒感を除く)	yes/no	128/993

* 肝関連症状：皮膚痒痒感、黄疸、浮腫、腹水、消化管出血、肝性脳症、静脈瘤、肝細胞癌

図 2 BF の有無・最終観察時 ALT 値による累積肝関連合併症発生

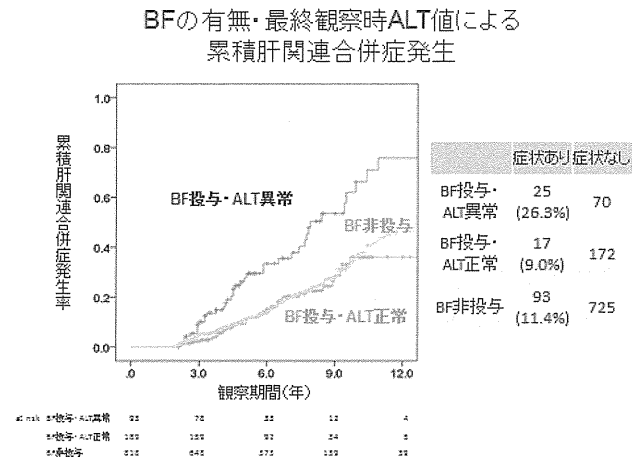
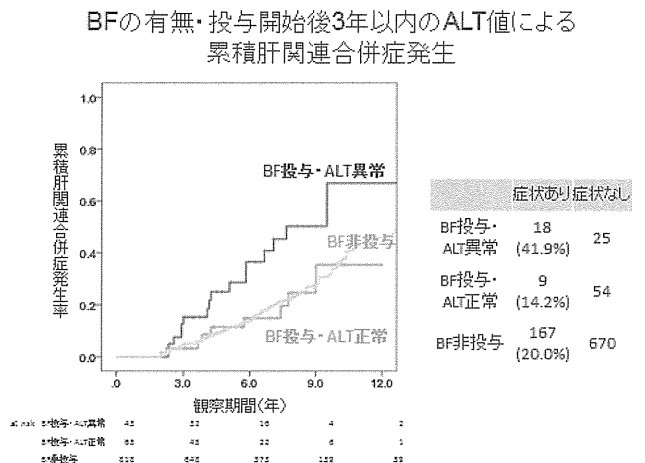


図 3 BF の有無・投与開始後 3 年以内の ALT 値による累積肝関連合併症発生



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 英語版ガイドラインの作成

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：我が国における PBC 診療の標準化を目指し、平成23年度は我が国の一般診療医家向けの診療ガイドラインを、また平成24年度は患者さんおよびご家族のためのガイドブックを完成した。平成25年度は、我が国における PBC 診療指針を広く諸外国の PBC 診療に供し、ガイドライン内容について相互に議論を行うことを目的とし、英語版を作成した。英語版は、WG の担当委員が日本語版を英訳後、事務局で表現の統一化等を行い、英語校正会社に繰り返しの校正を依頼した。校正原稿は、再度各執筆者に修正箇所・内容の確認を依頼した後に、投稿雑誌の投稿規定に合わせて大幅に短縮化を行い、再度、別の英文校正会社に依頼し修正を繰り返した。修正終了後の原稿は、再度各著者に再確認を依頼すると共に班員にも送付し、完成させた。最終稿は日本肝臓学会英文誌である Hepatology Research 44巻補遺号 (平成26年 1月発行) に掲載された。

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学
中村 稔 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
上野 義之 山形大学医学部 内科学第二講座
向坂彰太郎 福岡大学医学部消化器内科
竹山 康章 福岡大学医学部消化器内科
銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科
中牟田 誠 NHO 九州医療センター
福嶋 伸良 NHO 九州医療センター
江川 裕人 東京女子医科大学 消化器外科
調 憲 九州大学消化器・総合外科学
副島 雄二 九州大学消化器・総合外科学
原田 憲一 金沢大学形態機能病理学
滝川 一 帝京大学医学部内科
田中 篤 帝京大学医学部内科
廣原 淳子 関西医科大学内科学第三講座
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、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. 我が国の一般診療医向けの診療ガイドラインの作成、2. 患者さんおよびご家族向けガイドブックの作成、および、3. 英語版の作成を3年間の活動目標として活動を行ってきた。3年度の本年度は、平成23年度に完成した日本語版「原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン」を基本として、広く諸外国での診療に供し、内容について相互に議論することを目的に、英語版を作成し、英文雑誌に掲載することを目的に活動した。

B. 研究方法

日本語版を担当したWGの委員がそれぞれの担当箇所を英訳したのちに、事務局で表現の統一化等を行い、英語校正会社に校正を依頼した。校正原稿を再度

各執筆者に修正箇所・内容の確認を依頼した後、投稿雑誌を日本肝臓学会英文誌である Hepatology Research に決定し、その投稿規定に合わせて大幅の短縮化を行った。再度別の英文校正会社に校正を依頼し、修正を繰り返した。修正が終了した原稿は再度各著者に再確認をして貰うと共に班員に校閲を依頼し、最終稿を仕上げた。

C. 研究結果

完成した原稿は、雑誌社の校閲終了後、平成26年11月発行の Hepatology Research 44巻補遺号に Special Report として掲載された。また、同時に、Minds 医療情報サービスのホームページ上でも公開される。

D. 考察

完成したばかりで海外からの評価はまだ得られていないが、WGの総力で英文訳を行い、英文版を完成できた。日本語版と同様、今後、現ガイドラインの不満足な点を充実し、また、エビデンスの蓄積、医療環境の変化、医学の進歩とともに、数年に一度の改訂作業を継続していく必要がある。さらに、海外の研究者と討議し、ガイドラインの質を高めていく必要がある。

E. 結論

日本における標準的な PBC 診療を海外に紹介し、海外の研究者と議論するために、英語版の PBC 診療ガイドラインを作成し、日本肝臓学会英文誌である Hepatology Research 44巻補遺 (2014年 1月発行) に掲載した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohishi Y, Nakamuta M, Ishikawa N, Saitoh O,

- Nakamura H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Fukushima N, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Ishibashi M, Nishino T, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Ishibashi H, Nakamura M; PBC Study Group of NHOSLJ. Genetic polymorphisms of OCT-1 confer susceptibility to severe progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2013 Apr 24. [Epub ahead of print] PMID: 23612856
2. Aiba Y, Harada K, Komori A, Ito M, Shimoda S, Nakamura H, Nagaoka S, Abiru S, Migita K, Ishibashi H, Nakanuma Y, Nishida N, Kawashima M, Tokunaga K, Yatsushashi H, Nakamura M. Systemic and local expression levels of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2013 Aug 2. doi: 10.1111/liv.12296. [Epub ahead of print] PMID: 24016146
 3. Migita K, Nakamura M, Abiru S, Jiuchi Y, Nagaoka S, Komori A, Hashimoto S, Bekki S, Yamasaki K, Komatsu T, Shimada M, Kouno H, Hijioka T, Kohjima M, Nakamura M, Kato M, Yoshizawa K, Ohta H, Nakamura Y, Takezaki E, Nishimura H, Sato T, Ario K, Hirashima N, Oohara Y, Naganuma A, Muro T, Sakai H, Mita E, Sugi K, Yamashita H, Makita F, Yatsushashi H, Ishibashi H, Yasunami M. Association of STAT4 polymorphisms with susceptibility to type-1 autoimmune hepatitis in the Japanese population. *PLoS One.* 2013 Aug 22;8(8): e71382.
 4. Joshita S, Umamura T, Nakamura M, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Komatsu A, Yoshizawa K, Ishibashi H, Tanaka E, Ota M. STAT4 gene polymorphisms are associated with susceptibility and ANA status in primary biliary cirrhosis. *PLOS ONE* <http://pone.edmgr.com/>
 5. The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Working Subgroup(English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 44(Suppl. 1), 71-90, 2014
 6. 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. 特集: 自己免疫性肝胆膵疾患の病態解明の進歩. 原発性胆汁性肝硬変患者における TL1A と DcR3 の臨床学的意義. *消化器と免疫* 2013; 49: 15-17
 7. 石橋大海, 小森敦正: Grand Rounds 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン, *消化器の臨床* 2013; 16(2):117-122, 2013.4.10
 8. 石橋大海, 下田慎治, 中村稔: 【自己免疫性消化器疾患の病態にせまる】 原発性胆汁性肝硬変の自己抗原は何か. *分子消化器病* 2013; 10(2):131-137, 2013.6. 1
 9. 石橋大海, 下田慎治, 中村 稔: 【自己免疫疾患・アレルギー疾患 (後篇) それぞれの疾患の理解】 臓器特異的自己免疫疾患 原発性胆汁性肝硬変. *最新医学*2013; 68(6) 増刊号: 1326-1334, 2013.6
 10. 小森敦正, 石橋大海, 中村 稔, 八橋 弘: 原発性胆汁性肝硬変の予後. *肝胆膵* 2013;66: 455-461
 11. 石橋大海: 【難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班公開成果報告会】 原発性胆汁性肝硬変の病態解明, 東京肝臓友の会, 東京肝臓のひろば4月号, 2014.4
 12. 石橋大海: 【稀少疾患】 原発性胆汁性肝硬変. ケアネット CareNet <http://www.carenet.com/> 2014.1.9
 13. 石橋大海, 小森敦正: UDCA 使用中の原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者に対するベザフィブラートの併用効果. *Minds トピックス.* 2014
2. 著書
 14. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 PBC 診療ガイドライン WG: 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. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 (研究代表者 坪内博仁) 平成24年度 分担研究報告書 (研究代表者 坪内博仁). 54-55, 2013.4
Minds 一般向けガイドライン解説. http://minds.jcqhc.or.jp/n/public_user_main.php?main_tab=1&menu_id=1#SEARCH_COND_START_POS
難病情報センター, 病気の解説 (一般利用者向け) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) (公費対象), <http://www.nanbyou.or.jp/entry/93>
 3. 学会発表
 1. 相葉佳洋, 原田憲一, 小森敦正, 伊東正博, 阿比留正剛, 長岡進矢, 石橋大海, 中沼安二, 八橋弘, 中村稔: 日本人原発性胆汁性肝硬変患者における TL1A の役割. *日本肝臓学会総会 肝臓*54 卷 Suppl.1 A176(2013.04)
 2. 下田慎治, 原田憲一, 石橋大海: AIH, PBC の最近の進歩 原発性胆汁性肝硬変発症と病態維持に関わる機序の解明. *肝臓* (54卷 Suppl.1 A36 (2013.04))
 3. 講演: 石橋大海: 新たに作成した原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療ガイドライン. 瀬戸内海消化器・肝臓ジャーナルクラブ (GJCS), 福山大学宮地茂記念館, 福山, 2013.8.17
 4. 講演: 石橋大海: 肝疾患の療養において大切なこと —自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変

(PBC) 一, 第24回さわやか会, 福山市・松永西部市民センター, 福山, 2013.8.17

5. 講演: 石橋大海: 原発性胆汁性肝硬変の病態解明. 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」公開成果報告会, NSスカイカンファレンス 新宿 NSビル, 東京, 2013.10.27

6. 講演: 石橋大海: 肝疾患難病の療養でこころがけること。－特に原発性胆汁性肝硬変と自己免疫性肝炎に関して－. 和歌山県原発性胆汁性肝硬変等研修会, 患者・家族交流会, 和歌山県立情報交流センタービッグ U, 2013.12.1

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：昨年度までの研究で、日本人 PBC の発症に関わる新規疾患感受性遺伝子が 2 個 (*TNFSF15*, *POU2AF1*) 同定され、T リンパ球の Th1/Th17 への分化や B リンパ球の形質細胞への分化経路が日本人 PBC の重要な疾患発症経路であることが示唆された。今年度は、新たに PBC 925 症例と健常人コントロール 1,065 例の genome-wide SNPs genotyping を行い、前回の GWAS と合わせて PBC1605 症例、健常人コントロール 1572 例の解析を行った。現在までに、数個の新規疾患感受性遺伝子と疾患関連遺伝子を同定しており、external validation, dense fine mapping, *in vitro* 機能解析などを開始している。また、*TNFSF15* の遺伝子産物 TL1A は、PBC 患者血中で有意に増加し UDCA 治療により低下することから PBC の疾患活動性のマーカーとしても有用であることが示唆された。自己抗体 (抗 gp210 抗体, 抗 centromere 抗体) と治療反応性の組み合わせが、PBC の長期予後予測に簡便で有用な組み合わせであることも明らかとなった。

共同研究者

上野 義之 山形大学医学部内科学第二講座
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 帝京大学医学部内科
田中 篤 帝京大学医学部内科
菊池健太郎 帝京大学医学部付属溝口病院
金子 周一 金沢大学恒常性制御学
本多 政夫 金沢大学大学院 病態検査学講座
山本 和秀 岡山大学消化器・肝臓内科学
恩地 森一 済生会今治医療福祉センター
西原 利治 高知大学医学部消化器内科学
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学
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 九州大学大学院病態修復内科学
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 東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学
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・総合外科学
横須賀 収 千葉大学大学院消化器・腎臓内科学
樋本 尚志 香川大学医学部総合診療科
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 金沢大学大学院形態機能病理学
坪内 博仁 鹿児島市立病院

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) が発足し、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, 病理所見, 遺伝子多型, 治療反応性) の解析を行ってきたが、平成22年10月からは本ワーキンググループと国立病院機構肝ネット共同研究グループを中心として“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)” の多施設共同研究を開始した。昨年度は日本人 PBC 疾患感受性遺伝子 *TNFSF15*, *POU2AF1* を同定することができた (Am J Hum Genet 2012 Oct 5;91(4):721-8)。

本年度は、本ワーキングの当初の目的である抗 gp210抗体の有用性の検証のために①自己抗体, 病理所見, 治療反応性による長期予後診断法の確立を目的とした統計解析を行うと共に、② *TNFSF15* 遺伝子がコードする遺伝子産物 TL1A の PBC の発症・病態形成における役割の検討、③本 gp210ワーキンググループに登録されている PBC 925 症例と健常人 1,065 例の genome-wide SNPs genotyping を新たに施行し、日本人 PBC の新規疾患感受性遺伝子・疾患関連遺伝子の同定、疾患発症経路・分子標的の同定を目的とした。

B. 研究方法

平成22年度の報告書で記載した PBC164 症例のその後の経過観察を行い、抗 gp210抗体, 抗セントロメア抗体, 病理所見 (中沼分類による hepatitis, bile duct loss, cholangitis, fibrosis の scoring system を使用)、治療反応性 (ALT, ALP, IgM-response を治療開始 2 年後に判定) を要因として多変量解析を行い長期予