

後診断のために有用な要因の組み合わせを検討した。TL1A の病態形成における役割については、PBC 患者血中 TL1A の濃度測定、肝生検組織の TL1A 免疫染色や TL1A mRNA の定量により検討した。

また、今年度は本ワーキングに登録された PBC 925 症例（平均年齢57.9歳，女性87.4%，臨床病期 I :70.7%，II:17.6%，III:11.7%，AMA 陽性88.4%，gp210抗体陽性28.4%，centromere 抗体陽性26.7%，AIH 合併6.4%，他の自己免疫性疾患合併31.7%，UDCA 単独治療67.7%，UDCA+bezafibrate28.0%）と健常人コントロール1,065例 の genome-wide SNPs genotyping を Affymetrix Axiom Genome-wide ASI 1 Array を使用して行った。

C. 研究結果

- 1) 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、予後予測に最も簡便で有用であることが示唆された（論文準備中）。
- 2) 日本人の PBC 発症に関わる新規疾患感受性遺伝子 *TNFSF15* の遺伝子産物 TL1A は、PBC 患者血中で健常人コントロールに比べて有意に増加しており、UDCA 治療により有意に低下することが明らかとなり、TL1A が 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。
- 3) PBC 患者の肝内小型胆管は免疫組織化学的に TL1A を強く発現していることから、肝内小型胆管から分泌される TL1A が胆管周囲の Th1/Th17 環境の維持に関わり、PBC 発症になんらかの役割を果たしている可能性が示唆された。
- 4) 今回と前回の GWAS の combined analysis (PBC1605症例，健常人コントロール1572例) により日本人の PBC 発症に関わる新規疾患感受性遺伝子 2 個が同定された。現在 dense fine mapping と日本人 PBC 症例での external validation を開始している。
- 5) 層別化により PBC の黄疸型進行に関与する遺伝子多型も同定され、これに関しても現在 dense fine mapping と日本人 PBC 症例での external validation を開始している。

D. 考察

PBC の長期予後予測には自己抗体（抗 gp210抗体，抗セントロメア抗体）の測定と治療反応性の判定の組み合わせが簡便で有用であることが示唆された。今後は長期 prospective study で確認する必要がある。

また、今回新たに同定された疾患感受性遺伝子，疾患関連遺伝子についても external validation をするとともに *in vitro* 機能解析，他の自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子との比較検討，パスウェイ解析などから *in vivo* での疾患発症経路上の位置付けを決定する必要がある。さらには解析症例を増やして PBC 発症の genetic architecture の全貌解明を目指す必要がある。

E. 結論

本ワーキングと国立病院機構肝ネット共同研究グループによる多施設共同研究により、PBC の疾患活動性や予後予測に有用な血清マーカーの同定、PBC の疾患感受性遺伝子・疾患関連遺伝子の同定、遺伝子レベルからみた疾患発症経路の解明がすすみつつある。今後は、世界規模の共同研究により PBC の病因・病態解明とともに予後不良症例に対する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. Joshita S, Umemura 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 ONEP <http://pone.edmgr.com/>
2. 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
3. Aiba Y, Nakamura M. The role of TL1A and DR3 in autoimmune and inflammatory diseases. Mediators of Inflammation 2013, in press (Article ID 258164)
4. Tanaka T, Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakamura M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Chronologic changes of explanted liver volume and the use of ursodeoxycholic acid in patients with end-stage primary biliary cirrhosis. Hepatol Res, 2013 Dec2. [Epub ahead of print]
5. 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. [Epub ahead of print]
6. Harada K, Kakuda Y, Nakamura M, Shimoda S, Nakanuma Y. Clinicopathological significance of serum fractalkine in primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci. 2013; 58:3037-43
7. Ohishi Y, Nakamura 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]
8. 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, Nakamuta 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.
 9. Inamine T, Higa S, Noguchi F, Kondo S, Omagari K, Yatsushashi H, Tsukamoto K, Nakamura M. Association of genes involved in bile acid synthesis with the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2013;48:1160-70
 10. 中村 稔. PBC の治療反応性と予後予測 — 厚生労働省研究班による多施設の PBC 研究成果 —. *たんじゅうさん* 2013;12(2):16-17
 11. 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・難治性の肝胆膵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. 第20回浜名湖シンポジウム記録集 ゲノム情報の臨床応用, 2013;74-78, アークメディア
 12. 中村 稔. PBC の疾患感受性遺伝子による病態の解明 *日本消化器病学会雑誌*2013;110:1602-1610
 13. 大平弘正, 原田憲一, 下田慎治, 中村 稔. PBC 最近の話題 *日本消化器病学会雑誌* 2013;110:29-43
 14. 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
 15. 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中 Fractalkine の意義. *消化器と免疫* 2013; 49: 12-14
 16. 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
 17. 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
 18. 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
2. 学会発表
 1. Yoshihiro Aiba, Atsumasa Komori, Masahiro Ito, Kiyoshi Migita, Hiroshi Yatsushashi, Minoru Nakamura. The mechanism of TL1A production in human biliary epithelial cells. 第42回日本免疫学会総会 幕張 2013.12.11-13
 2. 相葉佳洋, 小森敦正, 伊東正博, 右田清志, 八橋 弘, 中村 稔. ヒト胆管上皮細胞における TL1A 産生機構の解析 第41回日本臨床免疫学会 下関 2013.11.27-29
 3. Yoshihiro Aiba, Kenichi Harada, Atsumasa Komori, Masahiro Ito, Shinji Shimoda, Shinya Nagaoka, Seigo Abiru, Kiyoshi Migita, Hiromi Ishibashi, Yasuni Nakanuma, Nao Nishida, Minae Kawashima, Katsushi Tokunaga, Hiroshi Yatsushashi, Minoru Nakamura. Systemic and local expression of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis. AASLD THE LIVER MEETING 2013 Washington, DC 2013.11.1-5
 4. Tatsuo Inamine, Minoru Nakamura, Chi Zhu, Shinji Kondo, Kazuhiro Tsukamoto. Genetic polymorphisms in *CYP7A1* and *PPARGCIA* affects the progression of primary biliary cirrhosis via the altered expression of *CYP7A1*. AASLD THE LIVER MEETING 2013 Washington, DC 2013.11.1-5
 5. 中村 稔, 西田奈央, 徳永勝士. 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 第17回日本肝臓学会・第55回日本消化器病学会合同大会 品川 2013.10.9-12
 6. 相葉佳洋, 原田憲一, 小森敦正, 阿比留正剛, 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 東京 2013.8.1-2
 7. 中村 稔. 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 シンポジウム 4 炎症性疾患と再生のゲノム, エピゲノム解析の現状と展望 第34回日本炎症・再生医学会 京都 2013.7.2
 8. 中村 稔, 西田奈央, 徳永勝士. 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 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 2013.6.7
 9. 稲嶺達夫, 大曲勝久, 中村 稔. 原発性胆汁性肝硬変の進行に関与する胆汁酸合成系遺伝子多型

の解析. 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013.6.6-7

10. 相葉佳洋, 原田憲一, 小森敦正, 阿比留正剛, 長岡進矢, 右田清志, 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における TL1A の役割. 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013.6.6-7
11. 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 東京 2013.6.6-7

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－

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の実態と予後を明らかにすることにある。PBCの進展病型のうち、門脈圧亢進症先行型PBCは症候性PBC全体の約26%程度を占める。門脈圧亢進症先行型の診断時年齢は緩徐進行型、黄疸肝不全型に比較して有意に高齢で診断時組織学的病進行期の占める割合が高く、肝細胞癌の合併率が高い傾向にあった。門脈圧亢進症先行型PBCの主な死因は肝不全であり生命予後は緩徐進行型より明らかに不良で、黄疸先行型に比較してやや良好であった。

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

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（2006年実施）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。

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。PBCの進展形式には緩徐進行型、門脈圧亢進症先行型、肝不全型があることが知られている。黄疸の出現前に門脈圧亢進症状が先行する病型は非定型例として注目されているがその長期予後は明らかではない。進展形式別に予後解析し、定型例との相違について検討した。

B. 研究方法

1. 研究方法

PBC全国調査登録症例中、2001年以降に登録された症例において診断時に症候性であったPBC785例（男性100例女性685例、平均年齢 59.2 ± 12.4 歳、平均観察期間41.2ヶ月）を解析対象とした。診断時に、皮膚掻痒感のみ有する例を緩徐進行型、総ビリルビン値（T-Bil） 2mg/dl 未満かつ浮腫・腹水・食道胃静脈瘤・消化管出血のいずれかを有する例を門脈圧亢進症先行型とし、T-Bil 2mg/dl 以上の例を黄疸肝不全型として各群別に比較検討した。生存率はKaplan-Meier法、統計学的解析にはSAS-JMPVer10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

C. 研究結果

1. 緩徐進行型、門脈圧亢進症先行型、黄疸肝不全型における各群間比較（表1）

785例中、緩徐進行型は431例（54.9%）、門脈圧亢進症先行型は206例（26.2%）、肝不全型は148例（18.9%）であり、男女比は各々 $1:6.6$ 、 $1:6.4$ 、 $1:8.9$ であった。診断時平均年齢は各々 57.6 ± 12.5 、 65.3 ± 10.7 、 55.7 ± 11.7 歳であり、門脈圧亢進先行型群では他群に比較して有意に高齢であった。黄疸肝不全型群で診断時のT-Bilは他群に比較して有意に高値、アルブミン値は低値であったが、総コレステロール値は門脈圧亢進先行型では他群に比較して有意に低値であった。また診断時組織学的病期（Scheuer分類）では、門脈圧亢進症先行型ではIV期の占める割合が有意に多い傾向にあった。

2. 合併する肝細胞癌の検討（図1）

診断時に肝細胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）を合併していた症例は緩徐進行型では426例中3例（HCV感染1例）、門脈圧亢進症先行型では206例中12例、肝不全型では147例中2例であり、診断時以降経過観察中にHCCを発症した症例は緩徐進行型は405例中7例（HCV感染1例）、門脈圧亢進症先行型は186例中21例（HCV感染1例）、肝不全型は120例中6例であった。

3. 各群別にみた予後（表2、図2）

門脈圧亢進症先行型群の予後の検討では生存151例、死亡38例、肝移植1例、不明16例であり、その死因は肝不全20例、消化管出血2例、静脈瘤破裂1例、肝細胞癌2例、他病死13例であった。各群別5年生存率は緩徐進行型99.1%、門脈圧亢進症先行型80.4%、肝不全型75.7%で各群間に有意差を認めた（ $p < 0.0001$ ）。

D. 考 察

従来 PBC では肝硬変に至らない早期の段階から門脈圧亢進症を呈する症例がみられることが知られており、当班による診断基準も平成17年度に一部改訂され皮膚搔痒感、黄疸の有無にかかわらず食道静脈瘤、腹水、肝性脳症の症状を有する場合も症候性 PBC として扱われるようになった。

PBC における門脈圧亢進症の機序は、類洞性と前類洞性が考えられている。PBC 肝硬変期（組織学的病期 Scheuer 分類Ⅳ期）では他成因による通常の肝硬変と同様に類洞性に門脈圧亢進症が発生するが、組織学的病期 Scheuer 分類Ⅰ～Ⅱ期の段階から門脈圧亢進症をきたす PBC 例では前類洞性機序が想定されている。つまり肝内に生じる nodular regenerative hyperplasia が末梢門脈枝を閉塞する機序、また門脈枝の狭小化や硬化性変化、門脈周囲炎、小葉間胆管の肉芽腫形成による門脈枝への圧迫に起因する presinusoidal block などが前類洞性門脈圧亢進の要因と考えられている。これら早期から門脈圧亢進症状を有する PBC は、予後不良で HCC 発生のリスクが高いことも報告されている (Murata Y. et al : J. Gastroenterol 2006;41:1220-1226)。

今回の全国調査における長期経過観察例の検討においても門脈圧亢進症先行型では、緩徐進行型および黄疸肝不全型に比較して HCC の合併率が高い傾向が見られたが、その主な死因は肝不全であった。消化管出血および癌死は少数であり、食道胃静脈瘤および HCC は種々の治療によりコントロールされていることが推測された。

E. 結 論

門脈圧亢進症先行型 PBC は症候性 PBC 全体の約 26% 程度であった。門脈圧亢進症先行型の診断時年齢は緩徐進行型、黄疸肝不全型に比較して有意に高齢で診断時組織学的病進行期の占める割合が高く、肝細胞癌の合併率が高い。門脈圧亢進症先行型 PBC の主な死因は肝不全であり生命予後は緩徐進行型より明らかに不良で、黄疸先行型に比較してやや良好であった。

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

表1 各群別比較(n=785例)

	緩徐進行型	門脈圧亢進先行型	黄疸肝不全型
No.	431	206	148
Age (Mean±SD)	57.6±12.4	65.3±10.7 *	55.7±11.7
Sex (M:F)	57/374	28/178	15/133
T-Bil. (Mean±SD)	0.75±0.32	0.98±0.38	5.39±4.50 *
Alb. (Mean±SD)	4.03±0.45	3.49±0.63	3.36±0.75 *
T-chol (Mean±SD)	218.2±58.5	179.0±48.8 *	246.7±151.8
Histology			
I	143	22	16
II	101	32	26
III	40	24	27
IV	3	26 *	14

* p<0.05

図1 肝細胞癌(HCC)の合併

▶ 診断時HCC合併:17/779例

HBV感染:0例

HCV感染:緩徐型:1例

▶ 経過中HCC発生:34/711例

HBV感染:0例

HCV感染:緩徐型:1例

門亢型:1例

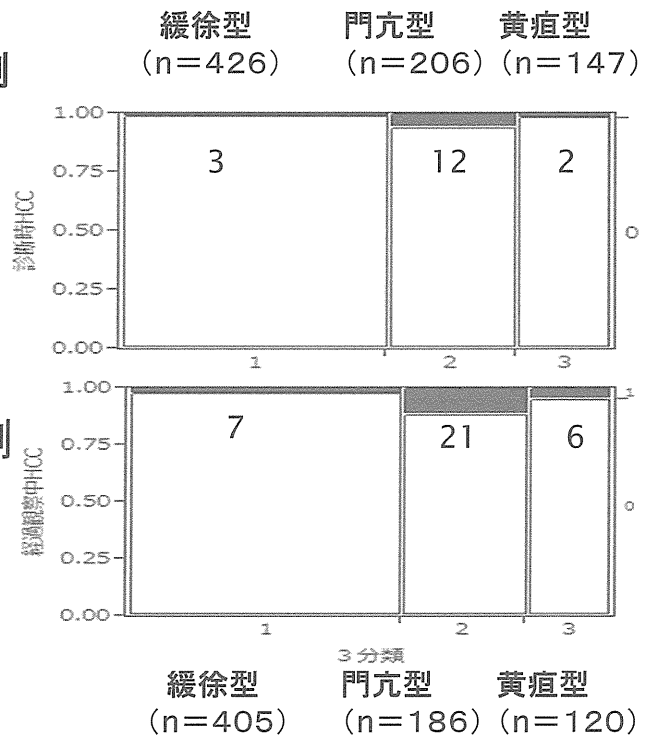
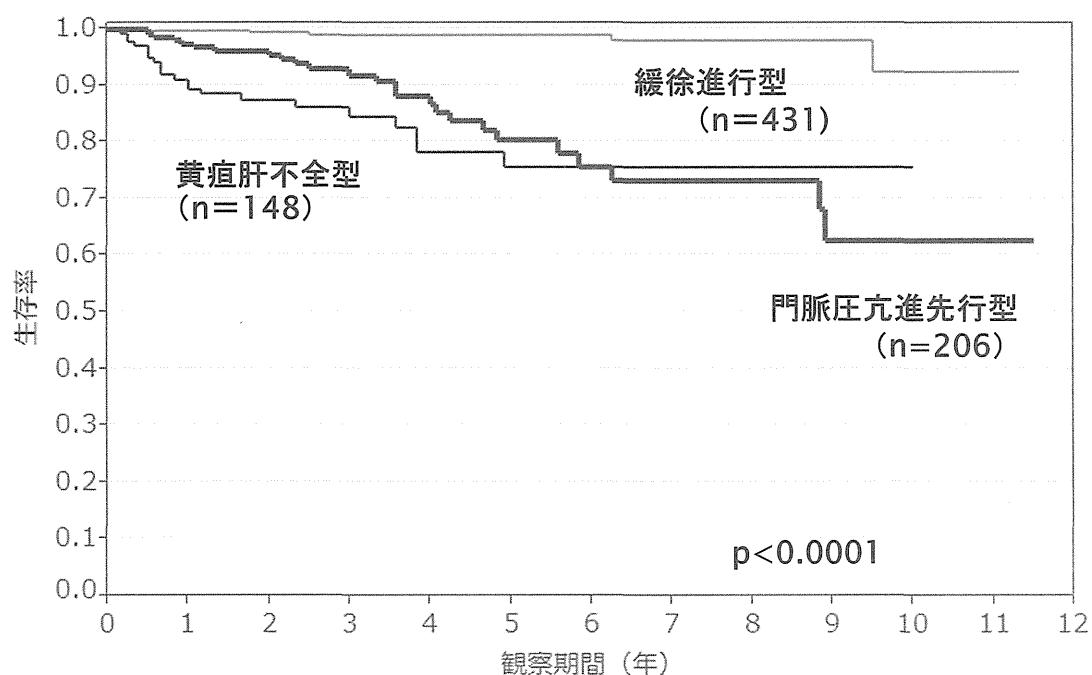


表2 予後 (n=735例 不明を除く)

	緩徐進行型	門脈圧亢進先行型	黄疸肝不全型
生存	398	151	90
死亡	7	38	31
肝不全	4	20	20
消化管出血	0	2	0
静脈瘤破裂	1	1	2
他病死	2	13	9
肝細胞癌	0	2	0
肝移植	1	1	18

図2 各群別生存率比較



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

研究協力者 森 満 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授

研究要旨：2003年から2012年までの10年間の原発性胆汁性肝硬変（以下、PBC）の臨床調査個人票（以下、R票）の入力データを活用して、R票の件数、随伴症状、病態と関連する要因、などの年次的変化を検討した結果、継続28都県のR票の件数が5,637人から10,096人へ増加していた。男性、PBC家族歴を有する者、申請時年齢が65歳以上者、発病時年齢が50歳以上者、身体障害者手帳を有する者、および、介護認定で要支援や要介護の認定者の割合が増加していた。また、皮膚掻痒感、黄疸、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症を有する者、s2PBC、および、AMA陽性の割合が減少していた。今後、PBC有病率の上昇と関連する要因の検討が必要であろう。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（以下、PBC）は、日本人の肝硬変全体の2.4%と報告されているが¹⁾、PBCの有病率が上昇傾向にあることから²⁾、肝硬変全体に占める割合は、増大する傾向にあると推測される。

PBCの発生には遺伝的要因と環境要因の両方が関与していると考えられているが³⁾、どのような環境要因が関与しているのかは、今のところ不明である。PBCの有病率の上昇は、診断する機会の増加や診断技術の向上とも関係するが、発症と関連する環境要因への曝露の増加によることも否定できない。そこで、PBCの臨床調査個人票（以下、R票）の入力データを活用して、R票の件数、随伴症状、病態と関連する要因、などの年次的変化を検討した。

B. 研究方法

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の承認のもと、厚生労働省健康局疾病対策課へPBCのR票利用の申請をし、受理された。2003年度から2012年度までの10年間のPBCのR票の全国データを入手したが、そのうち、10年間継続してR票データが提出されていたのは28都県（青森、岩手、宮城、秋田、山形、福島、茨城、栃木、群馬、埼玉、千葉、東京、神奈川、新潟、富山、石川、福井、山梨、長野、和歌山、鳥取、島根、岡山、広島、香川、愛媛、高知）であった。そこで、これらの28都県について集計、解析した。

解析した要因は、①申請区分（新規・継続）、②性別、③PBCの家族歴、④申請時の年齢区分（65歳以上）、⑤発病時の年齢区分（50歳以上）、⑥身体障害者手帳、⑦要介護認定（要支援・要介護）、⑧皮膚掻痒感、⑨黄疸、⑩食道静脈瘤、⑪腹水、⑫肝性脳症、⑬臨床病期、⑭ Sjögren 症候群の合併、⑮慢性関節リウマチの合併、⑯慢性甲状腺炎の合併、⑰抗ミトコンドリア抗体陽性の割合、⑱抗核抗体陽性の割合、であった。

Mantel-Haenszel 法によって、各要因における内訳の年次的変化の傾向性を検定した。解析には統計解析ソフト SAS 9.2 (SAS Institute, Japan) を使用した。本研究で使用するデータは、個人情報を含まない電子データではあるが、倫理的配慮としてネットワークに

接続したコンピュータには保存しないこととした。

C. 研究結果

図1に、全国の申請区分（新規・継続）別のPBCのR票の年次推移を示したが、新規の割合が増加する傾向がみられた ($P<0.001$)。図2に、継続28都県の申請区分（新規・継続）別のPBCのR票の年次推移を示したが、新規の割合が増加する傾向はみられなかった ($P=0.950$)。図3に、継続28都県の性別のPBCのR票の年次推移を示したが、男性の割合が増加する傾向がみられた ($P=0.032$)。

図4に、継続28都県の家族歴の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、PBCの家族歴ありの割合が増加する傾向がみられた ($P=0.057$)。

図5に、継続28都県の申請時の年齢区分別のPBCのR票の年次推移を示したが、65歳以上の割合が増加する傾向がみられた ($P<0.001$)。図6に、継続28都県の発病時の年齢区分別のPBCのR票の年次推移を示したが、50歳以上の割合が増加する傾向がみられた ($P<0.001$)。図7に、継続28都県の発病時の身体障害者手帳の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、身体障害者手帳ありの割合が増加する傾向がみられた ($P<0.001$)。図8に、継続28都県の発病時の要介護認定別のPBCのR票の年次推移を示したが、要支援の認定の割合も要介護の認定の割合も増加する傾向がみられた ($P<0.001$)。

図9に、継続28都県の最近6か月以内の皮膚掻痒感の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、皮膚掻痒感ありの割合が減少する傾向がみられた ($P=0.001$)。図10に、継続28都県の最近6か月以内の黄疸の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、黄疸ありの割合が減少する傾向がみられた ($P<0.001$)。図11に、継続28都県の最近6か月以内の食道胃静脈瘤の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、食道胃静脈瘤ありの割合が減少する傾向がみられた ($P<0.001$)。図12に、継続28都県の最近6か月以内の腹水の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、腹水ありの割合が減少する傾向がみられた ($P<0.001$)。図13に、継続28都県の最近6か月以内の

肝性脳症の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、肝性脳症ありの割合が減少する傾向がみられた($P<0.001$)。図14に、継続28都県の臨床病期別のPBCのR票の年次推移を示したが、aPBCの割合が増加する傾向にあり、s2PBCの割合が減少する傾向がみられた($P<0.001$)。

図15に、継続28都県のSjögren症候群合併の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、Sjögren症候群合併の割合には変化がみられなかった($P=0.886$)。図16に、継続28都県の慢性関節リウマチ合併の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、慢性関節リウマチ合併の割合が減少する傾向がみられた($P=0.013$)。図17に、継続28都県の慢性甲状腺炎合併の有無別のPBCのR票の年次推移を示したが、慢性甲状腺炎合併の割合が増加する傾向がみられた($P<0.001$)。図18に、継続28都県の免疫蛍光法で測定した抗ミトコンドリア抗体(AMA)の状況別のPBCのR票の年次推移を示したが、AMA陽性の割合が減少する傾向がみられた($P<0.001$)。図19に、継続28都県の免疫蛍光法で測定した抗核抗体(ANA)の状況別のPBCのR票の年次推移を示したが、ANA陽性の割合に変化はみられなかった($P=0.944$)。

D. 考 察

10年間継続してR票データが提出されていたのは28都県に限っても、PBCのR票数が2003年の5,637件から10,096件へと増加していたことから、PBCの有病率が上昇していると思われる。さらに、身体障害者手帳を有する者の割合や介護認定で要支援や要介護の認定を受ける者の割合が増加していたが、これはPBC患者が高齢化していることと関連していると考えられる。また、肝移植を受けた者が身体障害者認定を受ける傾向にあることが関係しているかも知れない。PBCの臨床病期別にみて、aPBCの割合が増加し、s2PBCの割合が減少していたことから、PBCの有病率の上昇は、PBCへの関心が高まってPBCと診断する機会が増加していることや、PBCと診断する技術が向上していることと関連していることが示唆される。しかし、PBCの発生と関連する環境要因への曝露の増加を否定することはできない。

R票は、特定疾患として認定された症候性PBC患者についてのデータではあるが、無症候性PBCの患者が含まれている可能性は否定できない。また、無症候性PBCが含まれる割合に地域差があるという指摘があり、また、R票データの入力精度にも地域差があるといわれている。従って、地域別の解析を行ってみることも必要であろう。

E. 結 論

2003年から2012年までの10年間のPBCのR票の入力データを活用して、R票の件数、随伴症状、病態と関連する要因、などの年次的変化を検討したところ、PBC有病率の上昇傾向が見られた。今後は、PBC有病率の上昇と関連する要因の検討が必要であろう。

文献

1. Michitaka K, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2010; 45: 86-94.
2. 廣原淳子, 他. 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. 日本消化器病学会誌 2013; 110: 8-15.
3. 石橋大海, 他. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012年). 肝臓 2012; 53: 633-686.

F. 健康危険情報

該当せず

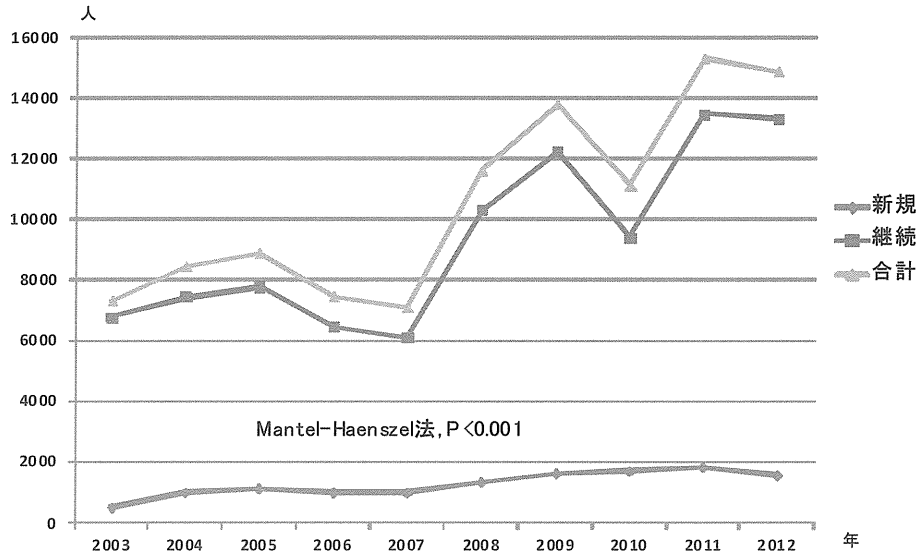
G. 研究発表

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。)

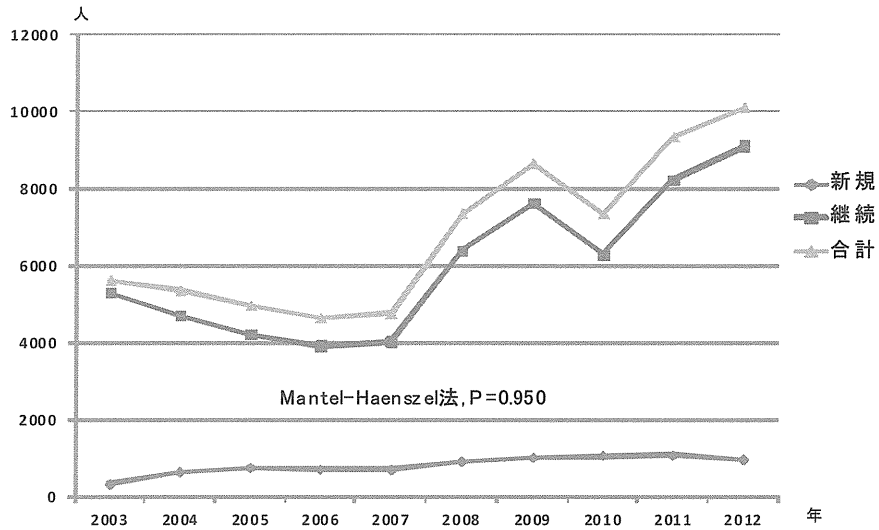
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図1. 全国の原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～申請区分(新規・継続)別～



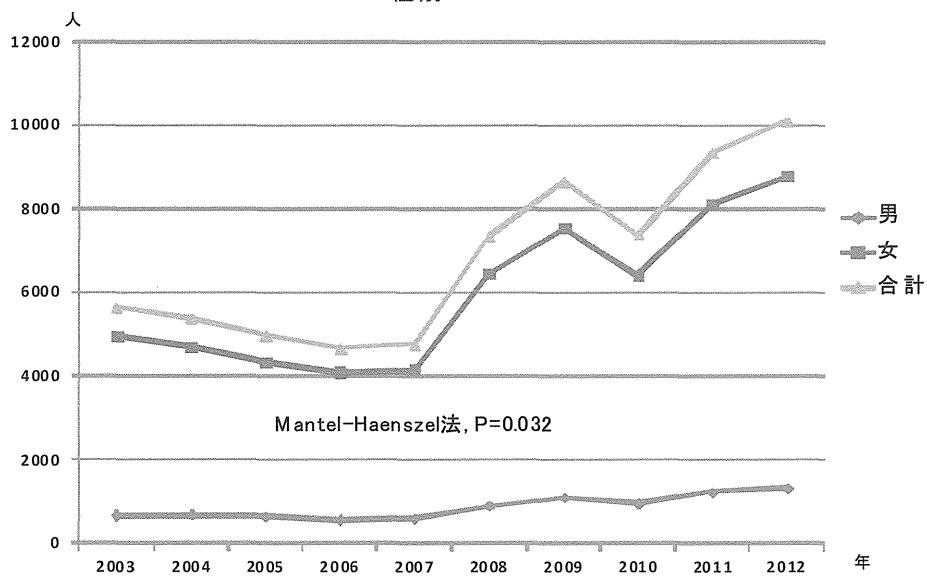
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
新規の割合(%)	7.1	11.9	12.4	13.5	14.0	11.4	11.6	15.4	11.8	10.5
都道府県数	40	42	43	44	40	44	46	46	43	44

図2. 継続28都県の原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～申請区分(新規・継続)別～



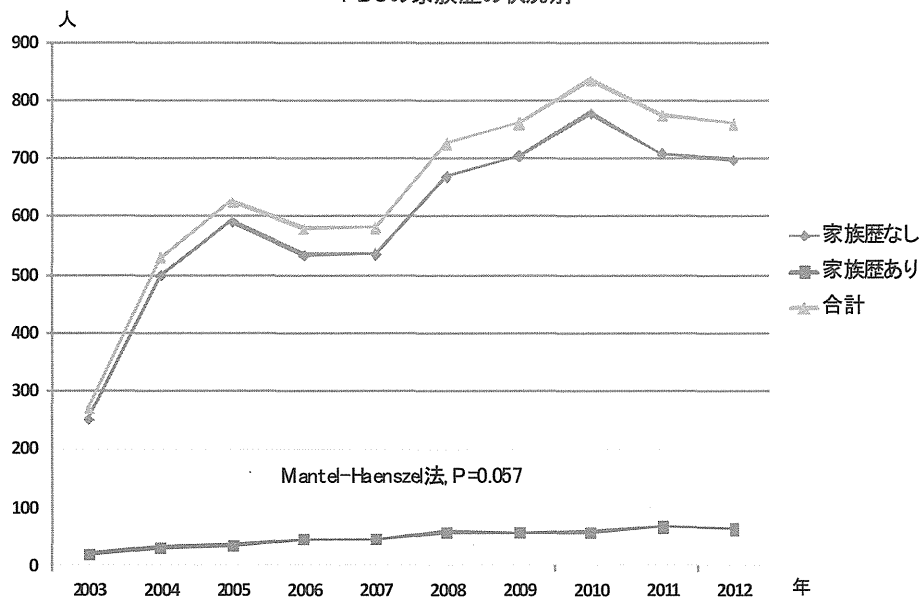
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
新規の割合(%)	6.2	12.1	15.4	15.7	15.2	12.7	11.9	14.6	11.8	9.8

図3. 継続28都県の新規の原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～性別～



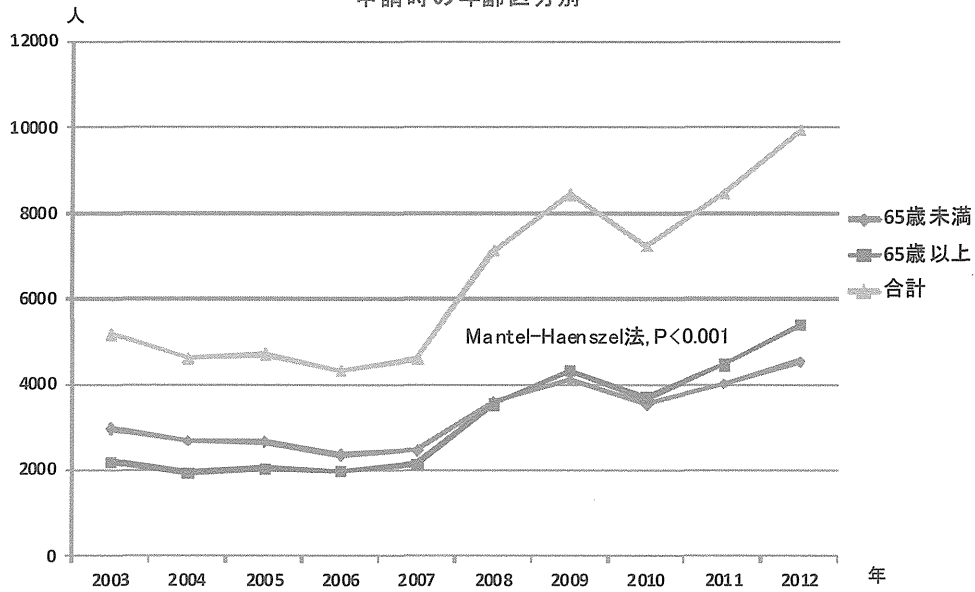
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
男性の割合(%)	12.0	12.7	13.0	12.2	12.7	12.2	12.7	13.0	13.2	13.1

図4. 継続28都県の新規の原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～PBCの家族歴の状況別～



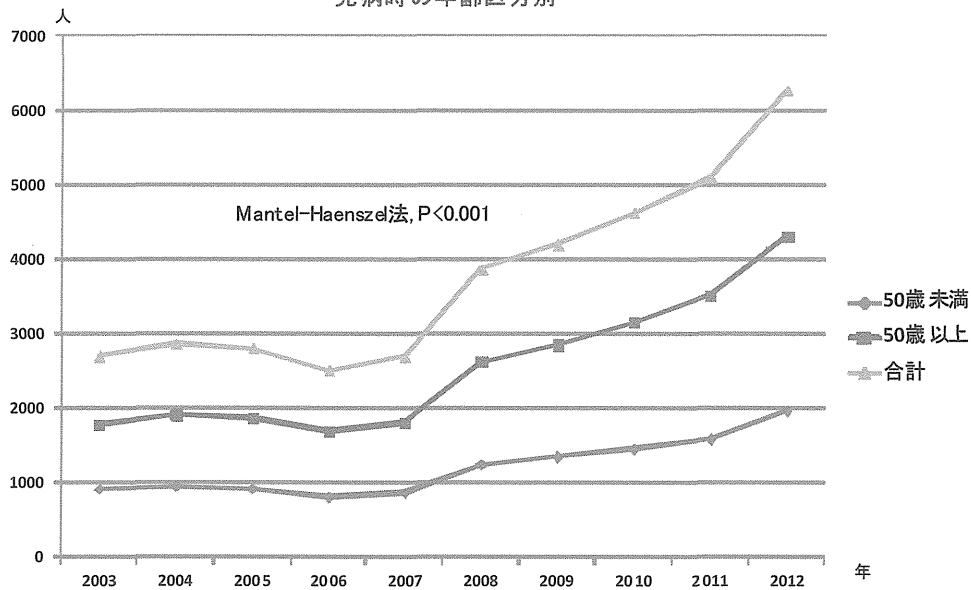
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
家族歴ありの割合(%)	7.0	5.9	5.6	7.9	7.9	8.0	7.4	6.8	8.7	8.2

図5. 継続28都県の原因性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～申請時の年齢区分別～



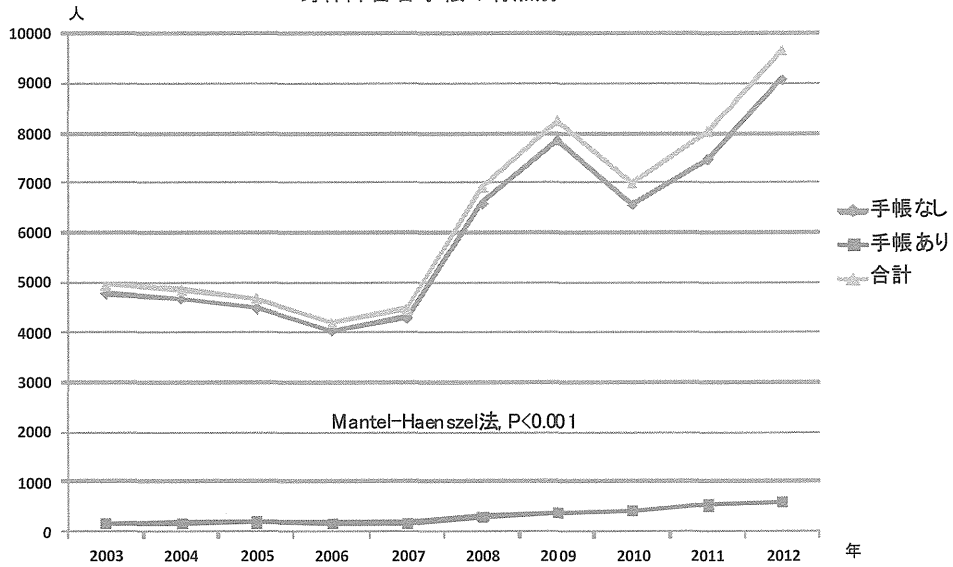
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
65歳以上の割合(%)	42.5	41.9	43.3	45.5	46.3	49.6	51.3	51.0	52.5	54.2

図6. 継続28都県の原因性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～発病時の年齢区分別～



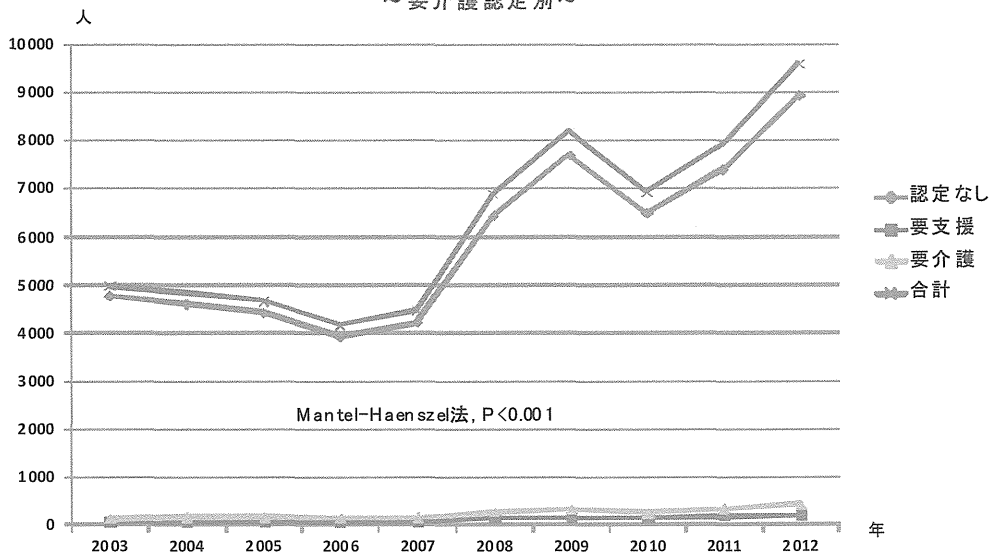
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
発病時50歳以上の割合(%)	66.0	66.6	66.9	67.5	67.4	67.9	67.9	68.2	68.9	68.6

図7. 継続28都県の原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～身体障害者手帳の有無別～



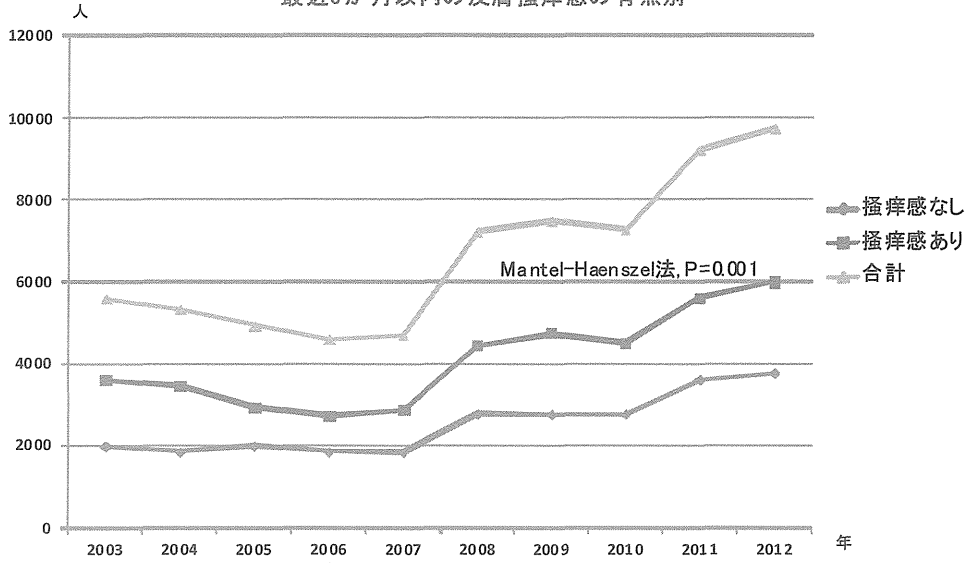
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
手帳ありの割合(%)	3.4	3.7	4.2	4.1	4.1	4.6	4.7	6.1	6.8	6.1

図8. 継続28都県の原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～要介護認定別～



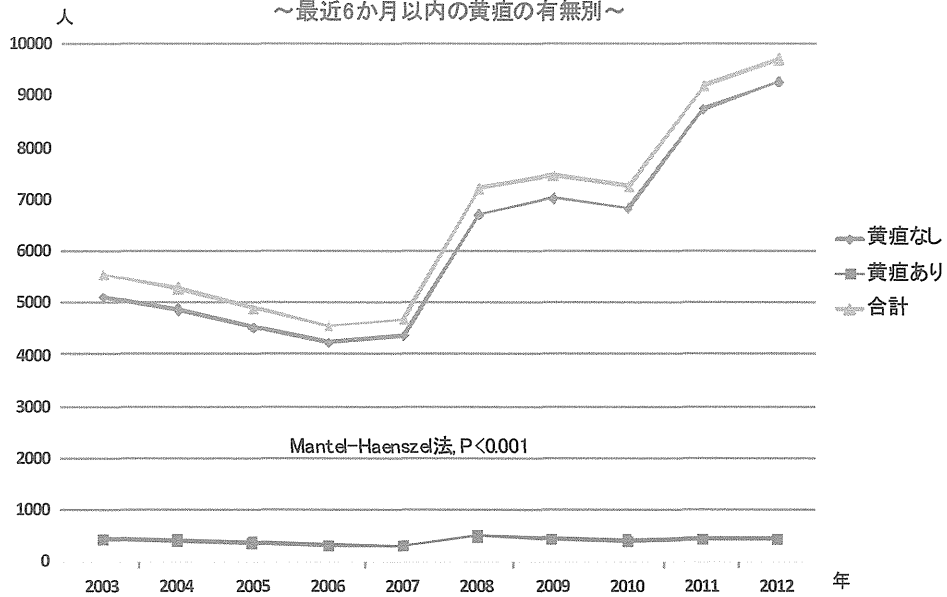
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
要支援の割合(%)	1.4	1.2	1.2	1.5	1.9	2.4	2.1	2.2	2.4	2.2
要介護の割合(%)	3.0	3.8	4.0	4.2	3.8	4.0	4.1	3.9	4.3	4.6

図9. 継続28都県原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～最近6か月以内の皮膚掻痒感の有無別～



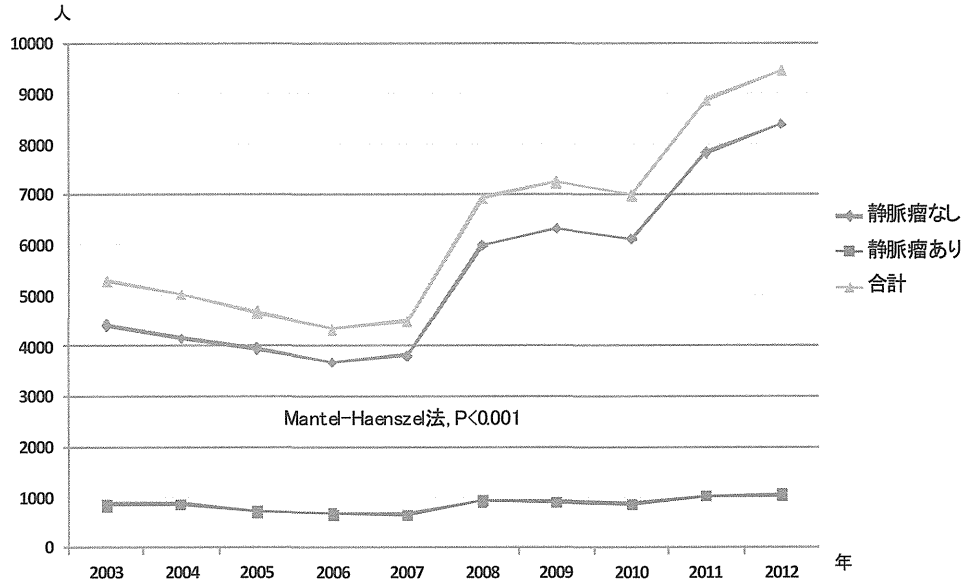
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
掻痒感ありの割合(%)	64.6	65.2	59.7	59.6	60.8	61.5	63.3	62.0	60.9	61.4

図10. 継続28都県原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～最近6か月以内の黄疸の有無別～



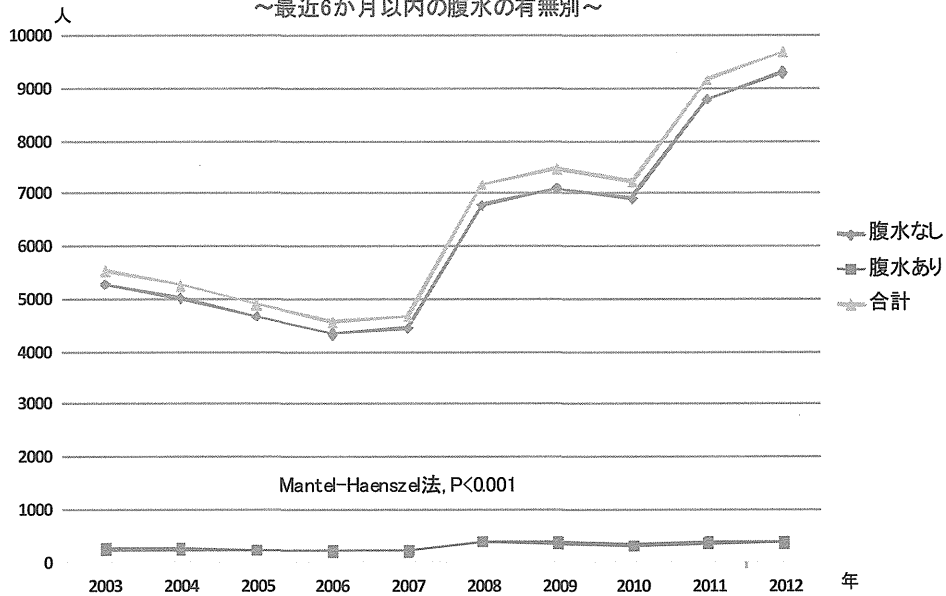
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
黄疸ありの割合(%)	7.9	7.8	7.6	7.0	6.5	7.1	6.0	5.7	4.7	4.6

図11. 継続28都県の原因性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
 ～最近6か月以内の食道胃静脈瘤の有無別～



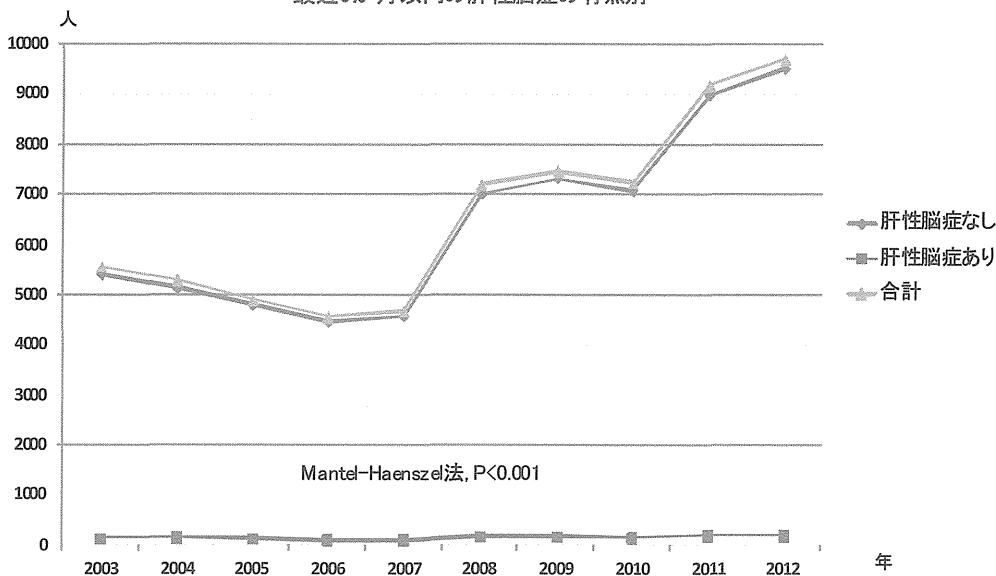
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
静脈瘤ありの割合(%)	16.2	17.2	15.3	15.4	14.8	13.5	12.7	12.5	11.7	11.2

図12. 継続28都県の原因性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
 ～最近6か月以内の腹水の有無別～



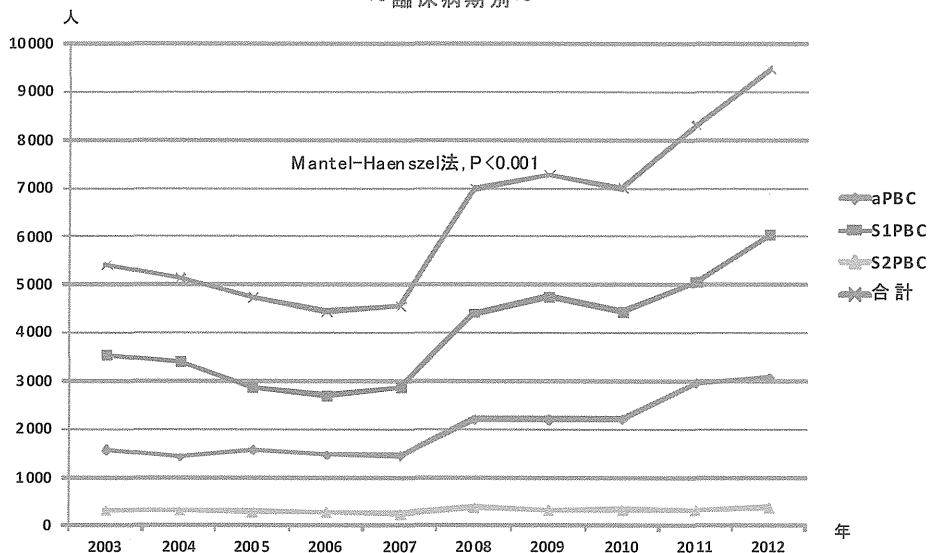
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
腹水ありの割合(%)	4.7	4.7	4.6	4.8	4.7	5.4	4.9	4.3	4.1	3.9

図13. 継続28都県の原因性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～最近6か月以内の肝性脳症の有無別～



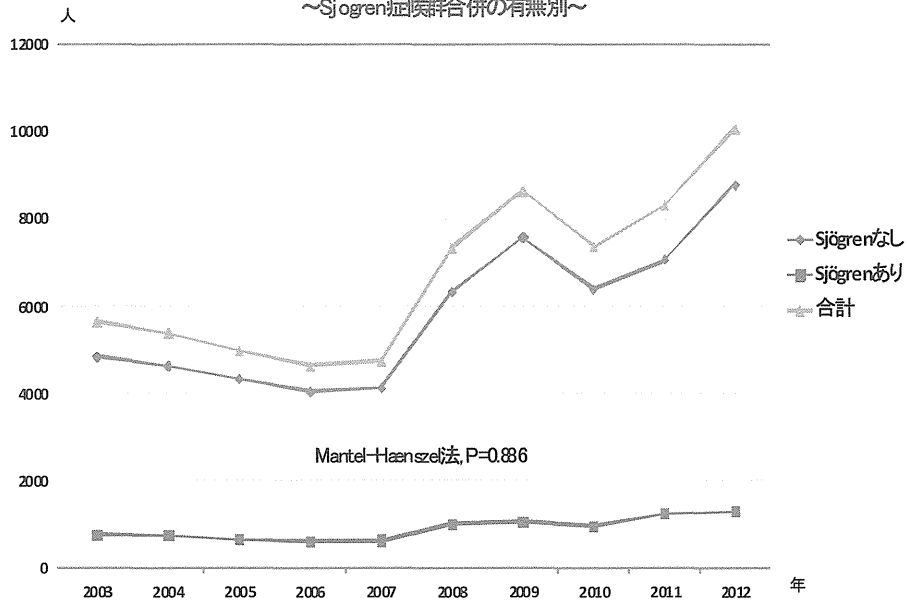
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
肝性脳症ありの割合(%)	2.5	2.8	2.4	2.4	2.4	2.5	2.1	2.1	2.1	1.9

図14. 継続28都県の原因性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～臨床病期別～



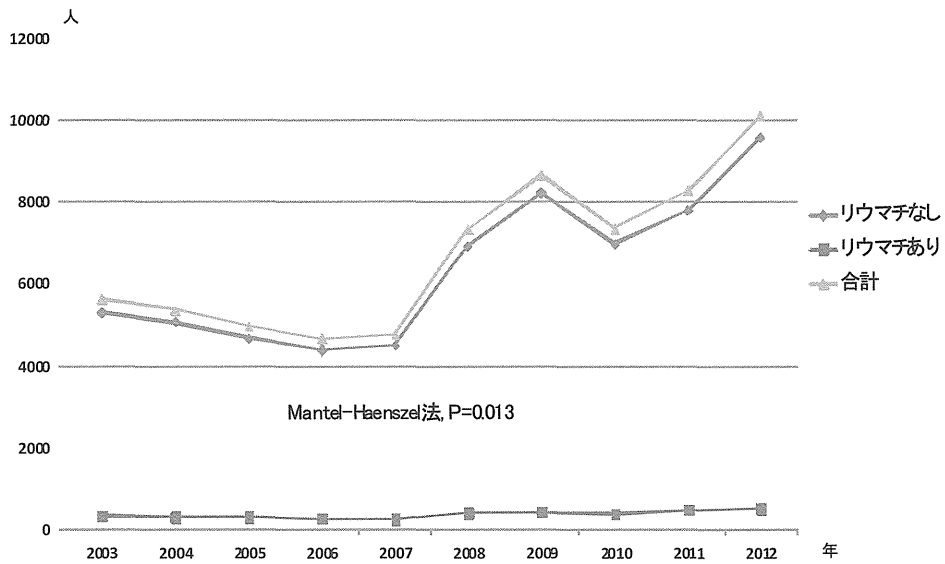
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
aPBCの割合(%)	29.0	27.6	33.1	33.0	31.9	31.4	30.3	31.6	35.4	32.5
S1PBCの割合(%)	65.3	66.3	60.6	60.8	62.8	63.0	65.3	63.6	60.7	63.6
S2PBCの割合(%)	5.7	6.0	6.3	6.2	5.3	5.5	4.5	4.9	3.9	3.9

図15. 継続28都県原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
 ～Sjogren症候群合併の有無別～



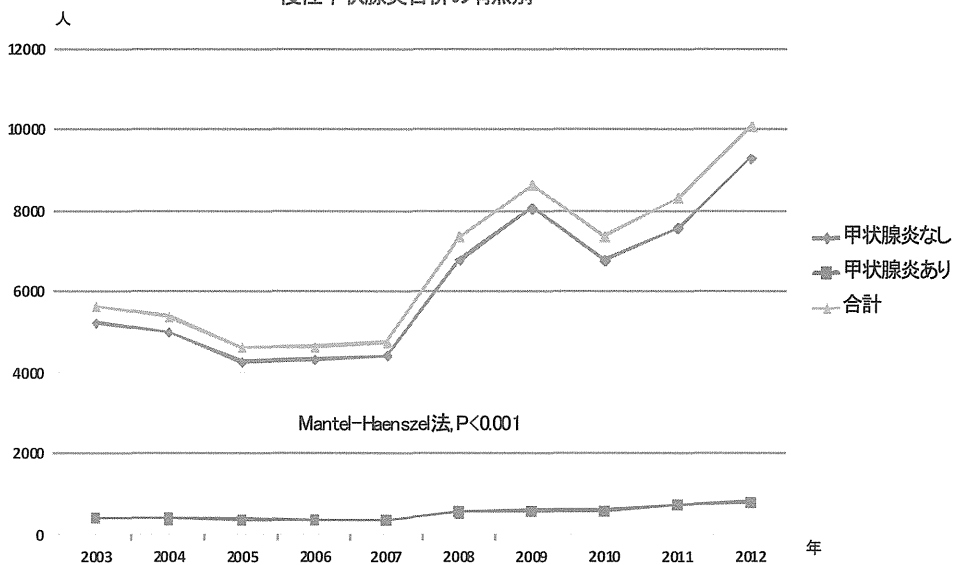
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Sjogrenありの割合(%)	13.7	13.8	13.0	13.0	13.3	13.7	12.3	13.1	15.1	12.8

図16. 継続28都県原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
 ～関節リウマチ合併の有無別～



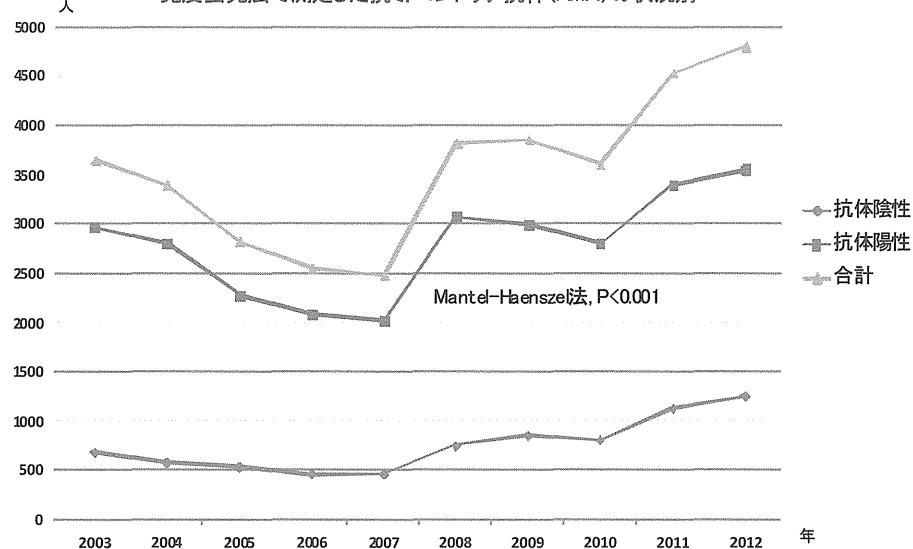
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
リウマチありの割合(%)	5.9	5.8	6.2	5.7	5.4	5.6	5.0	5.0	5.8	5.2

図17. 継続28都県の原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～慢性甲状腺炎合併の有無別～



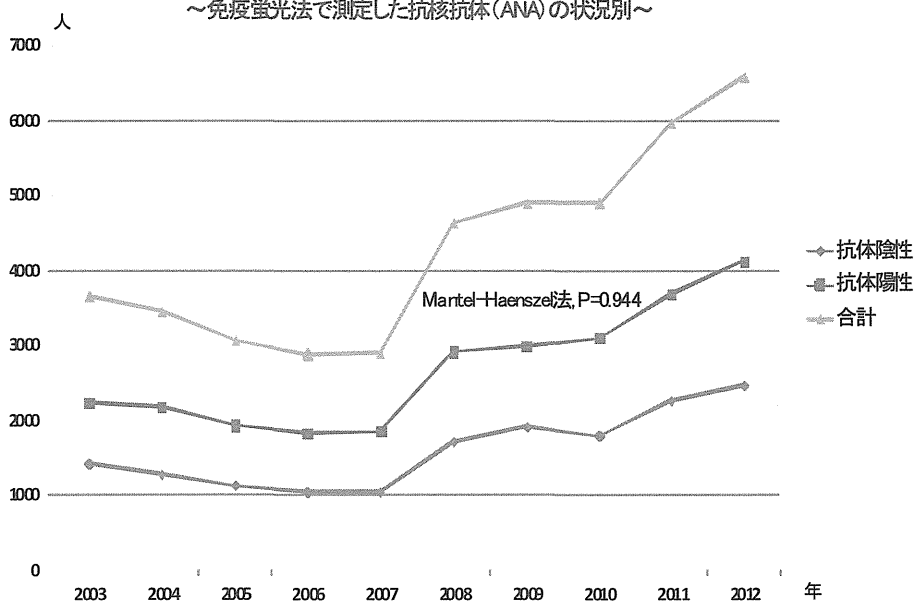
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
甲状腺炎ありの割合(%)	7.0	7.1	7.0	7.4	7.2	7.5	6.7	8.0	8.9	7.9

図18. 継続28都県の原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
～免疫蛍光法で測定した抗ミトコンドリア抗体(AMA)の状況別～



	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
抗体陽性の割合(%)	81.1	82.7	80.9	81.8	81.3	80.3	77.8	77.8	74.9	73.9

図19. 継続28都県原発性胆汁性肝硬変の臨床調査個人票数の年次推移
 ～免疫蛍光法で測定した抗核抗体(ANA)の状況別～



	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
抗体陽性の割合(%)	61.2	62.9	62.9	63.0	63.5	62.9	61.1	63.4	61.9	62.6

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

原発生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

研究協力者 江川 裕人 東京女子医科大学 消化器外科 臨床教授

研究要旨：28施設451例の初回PBC肝移植を対象とした。観察期間は1日から6864日，中央値3901日。全症例患者生存率は5年76%，10年80%，15年53%。患者生存に対する危険因子は，HLA-A,B,DR ミスマッチ，レシピエント年齢62歳以上，ドナー年齢50歳以上，GRWR0.8未満であった。1年生存361例位中67例（18.6%）に再発を認めた。再発は生存率に寄与しなかった。再発の危険因子はレシピエント年齢52歳未満であった。長期経過例の死因では10年までは悪性疾患，10年以後は再発の寄与が示唆される肝不全であった。

A. 研究目的

原発生胆汁性肝硬変に対する肝移植症例における予後因子を明らかにする事

率には有為な影響はないが10年以降に影響する可能性がある。

B. 研究方法

日本肝移植研究会に登録された2010年までの症例に関して実施施設に調査票を送付し，28施設から解答が得られた451症例を解析した。統計ソフトはJMP10を用い，連続変数のカットオフ値はROC曲線で算出した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

執筆中

2. 学会発表

2014消化器外科学会，肝臓学会に発表予定

C. 研究結果

全症例患者生存率は5年76%，10年80%，15年53%。多変量解析で有為な生存危険因子は，レシピエント61歳以上（リスク比[RR] 2.359），ドナー50歳以上（RR=1.704），グラフト体重比0.8未満（RR=1.611），HLA-A/B/DR-ミスマッチ（MM）（MM 4-6 対 MM 0-2; RR=4.919, MM 4-6 対 MM; 3; RR=3.093）であった。死因は1年以内が感染症（37/87），1年以降10年未満悪性腫瘍（10/32），10年以降では肝不全（6/9）が最も頻度が高かった。PBC再発の影響と危険因子は1年生存例361例で解析した。再発の危険因子は，単変量ではレシピエント52歳以上とHLA-A/B/DR-ミスマッチであったが多変量ではレシピエント年齢52歳以上（RR=3.559）のみが有為であった。再発症例と非再発症例の生存率に差は認めなかった。長期経過例の死因では10年までは悪性疾患，10年以後は再発の寄与が示唆される肝不全であった。

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

D. 考察

欧米のこれまでの報告を同等の症例数を有する，本邦における初の多施設共同研究である。生体肝移植が主である為に血縁ドナーの比率が欧米の報告より高い。その為にHLA mismatchの影響がより明らかとなった。移植肝の大きさの重要性が明らかとなった事も意義深い。

E. 結論

PBC肝移植後予後危険因子はレシピエントおよびドナー年齢，グラフト体重比，HLAミスマッチであった。再発の危険因子はレシピエント年齢であり，生存