

C. 研究結果

連携パス運用に先立ち、関連施設にIFN治療に関するアンケート調査を行い、診療上の問題点を明らかにした。これらの多くは連携パスの運用で解決できると考えられた。この間連携施設より顔の見える勉強会の要望があり、年5回の勉強会を開始した。連携パス運用によりIFN治療導入後の後方連携の構築ができつつあるが、前方連携の構築のための住民啓発として「公開肝臓病教室」を開始した。2012年からは日本肝炎デーに合わせて肝炎患者サロンとして「二の丸かんかんカフェ」による患者相互の情報交換の場を提供している。以上、地域連携と患者・住民啓発により治療人口の拡大の基礎を築くことができた。

2012年テラプレビル3剤療法を開始したが、肝臓専門施設と皮膚科専門施設との連携が必須とされ、治療実施施設が限定されたため、1型高ウイルス量患者の地域医療連携は中断し、皮膚科を加えた多職種院内連携による院内完結型の治療となった。かかりつけ医と患者・住民啓発活動は継続した。

表. 当院で現在まで経験したテラプレビル3剤併用療法症例

平成24年2月～11月導入、平成25年11月30日最終判定

| 年齢 | 性別 | 導入施設 | 導入時期 | 導入剤 | 導入日 | 導入時Hb (g/dl) | 導入時Cr (mg/dl) | 導入時ALT (IU/L) | 導入時AST (IU/L) | 導入時γ-GTP (IU/L) | 導入時HCV RNA | 導入時IL28B | 導入時Core 70 | 導入時SVR | 導入時中止 | 導入時理由 | 導入時中止時期 | 導入時中止理由 | 導入時SVR (%) | |
|----|----|-------|------|-----|-----|--------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|------------|----------|------------|--------|-------|-------|---------|---------|------------|---|
| 34 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 175 | M | 0-1 | 2330 | 2.72 | 4.24 | 2.31 | 2.3 | 1.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 32 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 2 | 175 | M | 0-4 | 2550 | 4.62 | 3.93 | 2.99 | 2.03 | 0.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 42 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 175 | M | 0-1 | 2290 | 1.28 | 0.2 | 3.14 | 2.68 | 1.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 37 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 175 | M | 0-1 | 2950 | 1.83 | 2.94 | 2.42 | 1.18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 34 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 170 | M | 1-2 | 2750 | 3.52 | 2.32 | 2.33 | 1.9 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 39 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 175 | M | 0-1 | 2320 | 4.22 | 2.32 | 2.42 | 1.35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 39 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 0 | 175 | M | 0-1 | 2290 | 1.84 | 2.94 | 2.91 | 1.42 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 44 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 175 | M | 0-1 | 1950 | 2.32 | 3.9 | 2.31 | 1.34 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 44 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 175 | M | 1-2 | 2250 | 3.12 | 4.12 | 2.24 | 2.44 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 43 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 175 | M | 0-4 | 1330 | 1.24 | 4.18 | 3.41 | 2.08 | 1.87 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 41 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 175 | M | 0-1 | 2300 | 1.14 | 3.45 | 2.82 | | | | | | | | | | |
| 46 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 2 | 170 | M | 0 | 2950 | 6.73 | 4.19 | 3.81 | 2.33 | 1.07 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 33 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 2 | 170 | M | 0 | 1900 | 4.86 | 2.79 | 2.38 | 2.67 | 1.34 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 34 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 170 | M | 0 | 2900 | 4.25 | 2.98 | 2.45 | 1.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 44 | 男 | 〇〇〇〇〇 | 1 | 175 | M | 0-1 | 2250 | 4.79 | 3.61 | 2.29 | 1.72 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

2012年2月より11月まで当院で15例のテラプレビル3剤療法がなされた(表)。初回治療7例、再燃5例、前治療無効3例だった。1例がグレード3の皮疹のため3日で中止した。治療効果は初回86%、再燃60%(3日での中止例を除けば75%)、前治療無効例100%で、全例で80%(86%)と良好だった(図2)。

一方、副作用の出現は高率で、皮疹が54%(47%がグレード2以上)、貧血が73%(Hb<10g/dlが60%)、消化器症状が33%が多かった(図3)。特に腎機能障害と高度の貧血を来した症例を経験した(図4)。以上、テラプレビル3剤療法は高い治療効果が得られるものの、副作用が強いことが判明した。

図2. 1型高ウイルス量に対するテラプレビルの効果

平成24年2月～11月導入、平成25年11月30日最終判定

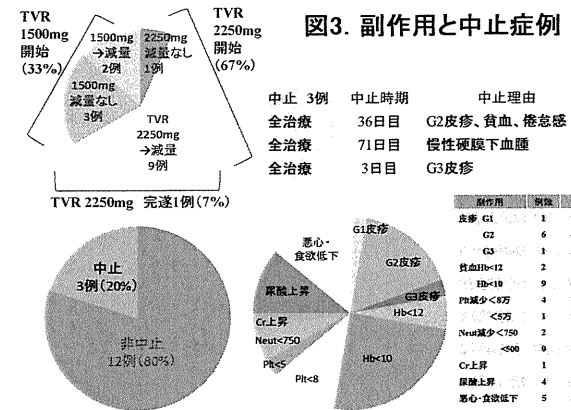
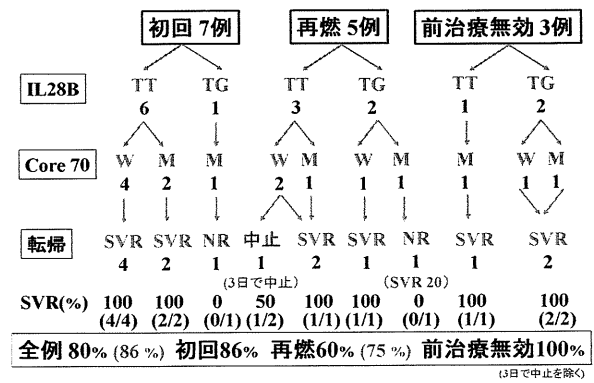
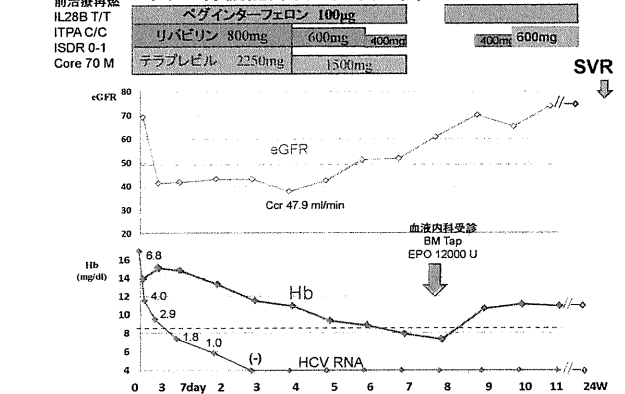


図3. 副作用と中止症例



2014年1月より新たにシメプレビル3剤併用療法連携パスを作成し、地域医療連携再構築の取り組みを始めた（図5）。

図5. シメプレビル-ペグインターフェロン-リバリン3剤併用療法地域連携クリティカルパス

| 項目 | 2013年10月 | 2013年11月 | 2013年12月 | 2014年1月 | 2014年2月 | 2014年3月 | 2014年4月 | 2014年5月 | 2014年6月 | 2014年7月 | 2014年8月 | 2014年9月 | 2014年10月 | 2014年11月 | 2014年12月 |
|--------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
| 患者数 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 治療期間 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 | 48週 |
| 副作用発生率 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 治療効果 | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% |

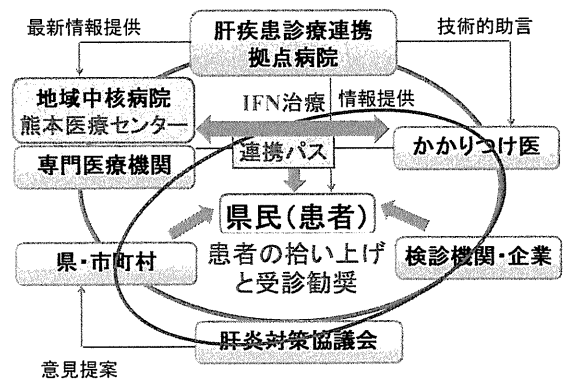
D. 考察

C型肝炎に対するIFN治療の進歩は目覚ましく、1型高ウイルス量でこれまで2剤併用療法では48週から72週間の治療で50-60%だった著効率は、テラプレビル3剤併用療法では24週間と短い治療期間で80%に達している。

しかしながら、皮膚副作用が高率に出現するため皮膚科専門施設連携とともに治療施設が限定され、これまでの地域医療連携ネットワークが縮小し、医療の均てん化から後退している。2013年12月に発売されたシメプレビルは、高い著効率とともに従来の2剤併用療法と変わらない副作用発現率により、これまで構築した地域医療連携ネットワークを再開する可能性が期待される。

また、治療の進歩の恩恵に与る患者人口を増加させるためには、さらなる患者・住民啓発とかかりつけ医の啓発活動を進める必要がある。そのためにも、地域連携ネットワークの再構築が必要とされる（図6）。

図6. 肝疾患診療ネットワークの再構築



E. 結論

2008年より連携パスを用いた地域医療ネットワークが構築されたが、基幹病院を中心とした二次医療圏の診療ネットワークを構築する上で当院での取り組みは一つのモデルとなる可能性がある。シメプレビル3剤併用療法において、連携パスを用いることで国が目指す高い根治率と医療の均てん化の両立が推進されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 杉 和洋、尾上公浩、中田成紀、田中幸子、椿 裕子、真鍋健一. クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の成果. 日本医療マネジメント学会第15回学術集会、2013年6月、盛岡
- 2) 青木桂子、今村彩乃、桑原千尋、江崎愛理紗、大脇直子、田中幸子、杉 和洋. インターフェロン地域連携クリティカルパス使用患者の『理解度チェック表』の改訂. 第12回日本医療マネジメント学会九州山口連合大会、2013年19月、下関
- 3) 大脇直子、本田華子、江崎愛理紗、本田彩乃、桑原千尋、田中幸子、中田成紀、杉 和洋. 肝臓病ネクサバー. 第16回日本医療マネジメント学会熊本支部学術集会、2013年3

月、八代

4) 杉和洋、尾上公浩、中田成紀、江崎愛理紗、本田華子、桑原千尋、本田彩乃、田中幸子. シメプレビル3剤併用療法地域連携クリティカルパスを活用したC型肝炎診療地域医療連携の再構築. 第16回日本医療マネジメント学会熊本支部学術集会、2013年3月、八代

5) 杉和洋、尾上公浩、中田成紀、江崎愛理紗、本田華子、桑原千尋、本田彩乃、田中幸子. シメプレビル3剤併用療法地域連携クリティカルパス. 第16回日本医療マネジメント学会熊本支部学術集会、2013年3月、八代

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

当院にて経過観察中の原発性胆汁性肝硬変症例に関する検討

研究分担者 二上 敏樹 国立病院機構西埼玉中央病院 臨床研究部長・消化器科医長

研究要旨 当院にて経過観察中のPBC症例のうち、UDCA増量投与（600mg→900mg）14例を対象として、増量時期とその判断基準、増量前後での血清ALP値と抗gp210抗体価の変化、を中心に調査検討を行った。UDCAの増量時期は中央値1.5年、ALP値反応がpoorおよびfair, and/or ALP値減少率が不変・悪化の状況、で増量が行われていた。約8割の症例において、増量時よりも最終観察時のALP値減少率が上昇していた。抗gp210抗体価の推移は様々であり、UDCA増量によって抗体価の低下が得られるかどうかの判断は難しかった。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis : PBC）は、病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。病理学的には肝内小型胆管にみられる慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis : CNSDC）と進行性の小葉間胆管の消失を特徴とする。中高年女性に好発し、長期経過観察でもほとんど進行しないものから、進行して肝移植が必要となるものまで、様々な重症度の症例が存在する。

PBCでは診断のマーカーとして使用される抗ミトコンドリア抗体（anti-mitochondrial antibody : AMA）をはじめとして、抗セントロメア抗体、抗gp210抗体、抗sp100抗体など、ミトコンドリアや核成分に対する自己抗体が出現する⁵⁾。抗gp210抗体は核膜孔の構成成分のひとつであるgp210蛋白に対する自己抗体であり、PBCにおける陽性率は約20～30%と低いものの疾患特異性が極めて高く、臨床経過の予測因子として有用であると報告されている²⁾⁴⁾。抗セントロメア抗体は約20～30%のPBC症例に陽性となり、黄

疸出現より前に門脈圧亢進症を呈する症例で高率に陽性化する⁵⁾。

長崎医療センターの中村らは、PBCは急速に進行し肝不全、肝移植に至る肝不全型（or 黄疸型）進行群、緩徐に進行し門脈圧亢進症に至る門脈圧亢進症型（or 非黄疸型）進行群、長期経過観察でもほとんど進行しない非進行群の3群に分類されることを報告した。そして抗gp210抗体陽性は肝不全型（or 黄疸型）進行の強い危険因子であり陽性症例は予後不良、抗セントロメア抗体陽性は門脈圧亢進症型（or 非黄疸型）進行の有意な危険因子であることを明らかにした⁵⁾⁶⁾。

PBCの治療においてはウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid : UDCA）が第一選択薬である。通常投与量は600mg/日であるが、効果が悪い場合は900mg/日に増量できる。「PBCの診療ガイドライン（2012年）」では、UDCAの効果判定について、治療開始後2年時点での血清ALP, ALT, IgM値による判定が推奨されている⁷⁾。しかし、UDCA増量の判断基準について明確に定められてはいない。

われわれは今回、当院にて長期経過観察を

行ってきたPBC症例のうちUDCA増量投与例に関して、UDCAの増量時期とその判断基準、増量前後での血清ALP値と抗gp210抗体価の変化、を中心に調査検討を行った。

B. 研究方法

当院で経過観察を行っているPBC症例のなかでUDCA増量投与（600mg/日→900mg/日）例を対象とした。そのうち副腎皮質ステロイド投与例とデータが著しく不十分な例は除外した。計14症例のデータをもとに検討を行った。抗gp210抗体価は ≥ 5 unitを高値、抗セントロメア抗体価は ≥ 40 unitを高値とした。血清ALP値の治療後responseは、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の定義により、ALP正常化をgood、正常上限の1.5倍以下をfair、正常上限の1.5倍以上をpoor、と判定した⁸⁾。血清ALP値の治療後減少率は、ウルソ-PBC特別調査研究会の基準により、50%以上の低下を著明な改善、30%以上50%未満の低下を改善、10%以上30%未満の低下を軽度改善、10%未満の低下10%未満の上昇を不変、10%以上の上昇を悪化、と判定した⁹⁾。抗gp210抗体価高値例

については、抗体価の推移を下降型・上昇型・変動型に分類し、分類が難しいものを、その他とした。

{検討 1} UDCAの増量時期とその判断基準に関して、UDCA600mg/日から900mg/日へ増量するまでの期間、初診時からUDCA増量時までの血清ALP値減少率および増量時点でのALP値治療後反応を調査した。

{検討 2} UDCA増量前後での血清ALP値および抗gp210抗体価の変化に関して、初診時から増量時・初診時から増量0.5年時・初診時から増量2年時・初診時から最終観察時までの血清ALP値減少率および各時点でのALP値治療後反応、また、抗gp210抗体価高値例における抗体価の推移と血清ALP値の変化および臨床経過との関係を調査した。

C. 研究結果

対象症例は14例。性別は全て女性、平均年齢58.1（44-76）歳、観察期間中央値5.75（3.5-22.5）年、肝生検は10例に施行されScheuer's stageはI/II/IIIで6/3/1例、静脈瘤有は2例、抗gp210抗体価高値は8例、抗セントロメア抗体高値は5例であった（Table 1）。

Table 1. 患者背景（初診時）

| | |
|---------------------------------------|--------------------|
| 症例数 | 14 |
| Female/Male | 14 / 0 |
| 年齢average(歳) | 58.1(44-76) |
| 観察期間median(年) | 5.75 (3.5-22.5) |
| 肝生検(有/無) | 10 / 4 |
| Scheuer's stage (I / II / III) | 6 / 3 / 1 |
| 静脈瘤(有/無) | 2 / 12 |
| AST(IU/L) | 80.7 \pm 33.3 |
| ALT(IU/L) | 82.3 \pm 50.2 |
| ALP(IU/L) | 1014.2 \pm 725.3 |
| Alb(g/dl) | 4.3 \pm 0.3 |
| T-Bil(mg/dl) | 1.0 \pm 0.4 |
| IgM(mg/dl) | 574.6 \pm 333.3 |
| AMA(M2) (+/-) | 13 / 1 |
| ANA (+/-) | 11 / 3 |
| 抗gp210抗体(unit)(≥ 5 / < 5) | 8 / 6 |
| 抗セントロメア抗体(unit)(≥ 40 / < 40) | 5 / 9 |
| Bezafibrate併用(有/無) | 4 / 10 |

{検討 1}

UDCA の増量時期は中央値 1.5 (0.67-16.83) 年であった。なお静脈瘤有の 2例は、いずれも抗セントロメア抗体価<40 unitと低値であった (Table 2)。初診時から UDCA増量時までの血清ALP値減少率と ALP値治療後反応を示す (Table 3)。症例④ 以外は、ALP値反応がpoorおよびfair、およ

びもしくは ALP値減少率が不変・悪化の 状況で増量が行われていた。

{検討 2}

初診時～UDCA増量～最終観察時にかけての血清ALP値減少率とALP値治療後反応を示す (Figure 1)。UDCA増量時データとの比較が可能なのは11症例であった。増量時よりも最終観察時のALP値減少率が上昇し

Table 2. UDCA増量時期

| 症例 | 年齢 (初診時) | 性 | UDCA増量時期(Y) | Scheuer's stage | 静脈瘤 | 抗gp210抗体 ≥5 | 抗セントロメア抗体 ≥40 |
|----|-------------|---|-------------|-----------------|-----|----------------|------------------|
| ① | 53 | F | 1.33 | 1 | | + | + |
| ② | 55 | F | 14.5 | 1 | | | + |
| ③ | 49 | F | 9 | 2 | | | |
| ④ | 52 | F | 12.17 | 2 | + | + | |
| ⑤ | 67 | F | 1.5 | 3 | | | + |
| ⑥ | 67 | F | 0.75 | 1 | | | |
| ⑦ | 56 | F | 1.5 | 1 | | + | + |
| ⑧ | 49 | F | 1.25 | 2 | | + | |
| ⑨ | 67 | F | 3 | 1 | | + | |
| ⑩ | 53 | F | 0.67 | 1 | | | |
| ⑪ | 44 | F | 16.83 | | | + | + |
| ⑫ | 53 | F | 3.83 | | | + | |
| ⑬ | 72 | F | 1.25 | | + | + | |
| ⑭ | 76 | F | 1.5 | | | | |

Median 1.5 (0.67 - 16.83) Y

Table 3. 初診時からUDCA増量時までの血清ALP値減少率とALP値治療後反応

| 症例 | 年齢 (初診時) | UDCA 増量時期(Y) | Scheuer's stage | 静脈瘤 | 抗gp210 抗体≥5 | 抗セントロメア 抗体≥40 | ALP値 減少率(%) | ALP値 反応 |
|----|-------------|-----------------|--------------------|-----|----------------|------------------|----------------|------------|
| ① | 53 | 1.33 | 1 | | + | + | N/A | N/A |
| ② | 55 | 14.5 | 1 | | | + | 32.1 | poor |
| ③ | 49 | 9 | 2 | | | | 19.8 | poor |
| ④ | 52 | 12.17 | 2 | + | + | | 58.8 | good |
| ⑤ | 67 | 1.5 | 3 | | | + | 10.7 | poor |
| ⑥ | 67 | 0.75 | 1 | | | | N/A | N/A |
| ⑦ | 56 | 1.5 | 1 | | + | + | 22 | fair |
| ⑧ | 49 | 1.25 | 2 | | + | | 65.1 | poor |
| ⑨ | 67 | 3 | 1 | | + | | 0 | good |
| ⑩ | 53 | 0.67 | 1 | | | | -5.9 | fair |
| ⑪ | 44 | 16.83 | | | + | + | 58.4 | poor |
| ⑫ | 53 | 3.83 | | | + | | 79.3 | poor |
| ⑬ | 72 | 1.25 | | + | + | | N/A | N/A |
| ⑭ | 76 | 1.5 | | | | | -34.4 | poor |

たのは9/11例（81.8%）であった。増量0.5年時、増量2年時、最終観察時とおおむね経時的に減少率が上昇した。ALP値治療後反応がpoorからfair/good、もしくはfairからgoodへ改善したのは4/11例（36.4%）であった。症例②,⑬,⑭の3例は、ALP値減少率が低下

し治療後反応もpoorであった。

抗gp210抗体価高値8例における抗体価の推移については、下降型2例（症例⑦,⑫）、上昇型0例、変動型4例（症例①,④,⑨,⑬）に分類され、2例（症例⑧,⑪）はその他とした。下降型はALP値減少率が上昇傾向で最終観

Figure 1. 初診時～UDCA増量～最終観察時の血清ALP値減少率とALP値治療後反応

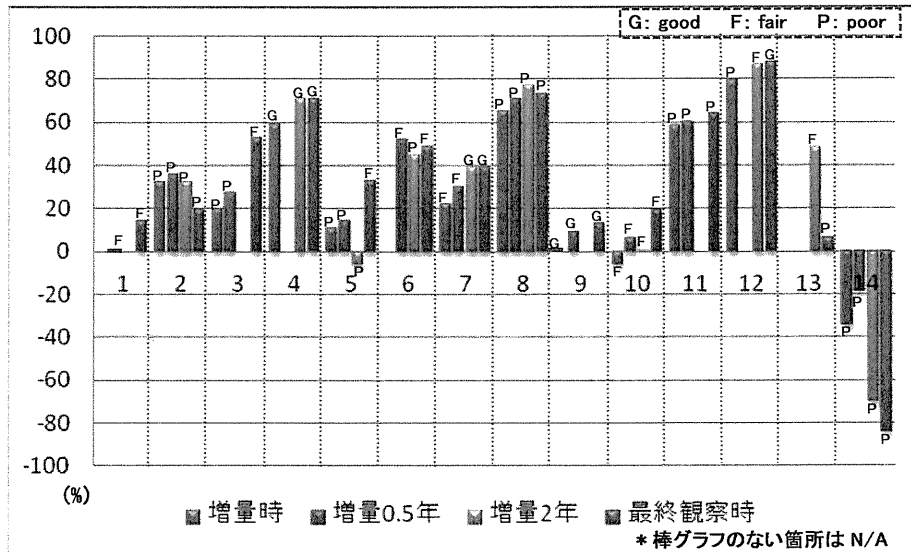


Figure 2. 症例⑧経過

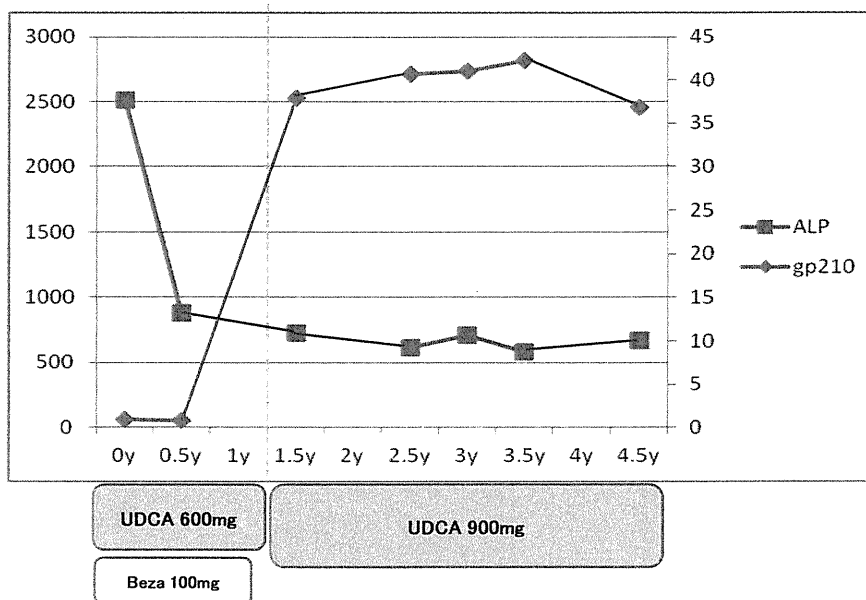
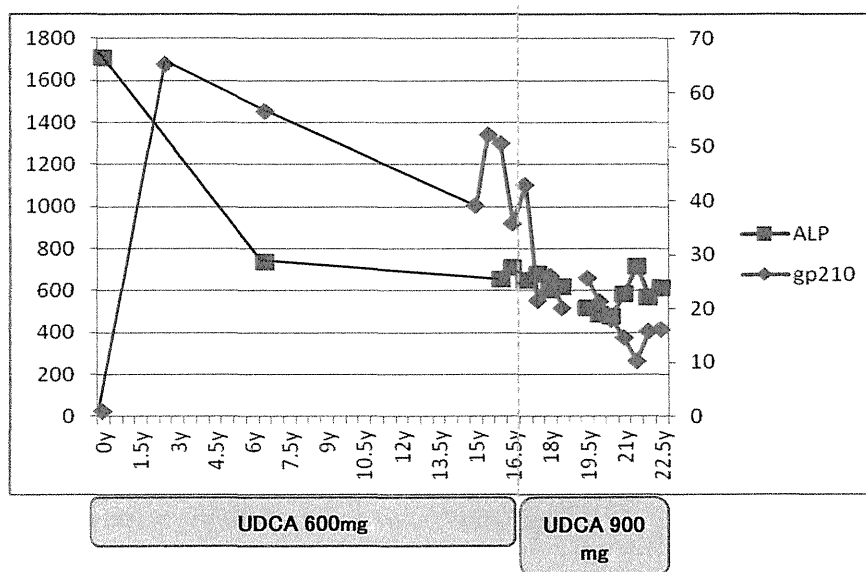


Figure 3. 症例 ⑪ 経過



察時のALP値治療後反応はgoodであった。なおUDCA増量後のALP値と抗gp210抗体価の低下は緩徐であった。変動型には、抗gp210抗体価が低めで変動するタイプ（症例⑨,⑬）と高値から変動しつつ下降するタイプ（症例①,④）がみられた。前者のうち症例⑬は唯一の経過不良（肝細胞癌ruptureで死亡）症例だったが、他3例は経過良好であった。その他とした2例のうち、症例⑧は初診時抗gp210抗体価低値だがその後急上昇し以後はplateau、ALP値は著明高値から治療開始後急激に低下したものの以後高めでplateauとなった（Figure 2）。症例⑪は初診時抗gp210抗体価低値から急上昇しその後下降、ALP値は著明高値から治療開始後急激に低下したが以後高めで変動した（Figure 3）。2例とも全身状態良好にて経過観察中である。

上記症例の経過から、UDCA増量によって抗gp210抗体価の低下が得られるのか否かの判定をすることは困難であった。

D. 考察

当院症例に関する今回の調査結果では、UDCAの増量については各担当医の判断によるもので、とくに時期は約半年から約17年弱まで大きく幅のあることが判明した。増量はおおまかに血清ALT、ALPの値やその減少度合いによって考慮していると推察されるがやはり明確な基準はないようであった。今後はガイドラインで推奨される内容に沿ってUDCAの効果判定を行い、増量の根拠としていくことが望まれる。

抗gp210抗体価の推移を検討するなかで、初診時に血清ALP値が著明高値であるにも関わらず、抗gp210抗体価がきわめて低値を示す症例が認められた。抗体価はその後約1～2年で急上昇し高値となっていた。このことについての理由づけは難しいが、抗gp210抗体価の動きには病勢とtime lagがある、という可能性が考えられた。

抗gp210抗体価が高くても経過は良い例、逆に低めで推移するがきわめて経過の悪い例がみられた。さらなる症例の蓄積と経過観

察が必要と考える。

今回、UDCA増量前後での血清ALP値や抗gp210抗体価の変化を調査することを大きな目的のひとつとした。しかし、UDCAを900mgに増量することによってALP値や抗gp210抗体価の低下が得られるのか、あるいは600mgのままでも同様の推移を示すのかどうかは、今回のような検討方法では判断することができなかった。600mg群と900mg群に分けて前向き研究を行うことによって始めて、判定を行うことができるのではないかと考えられる。

症例数が少ないこと、Bezafibrate併用例が入っていること、最終観察までの期間が一定でないことも本検討における問題点である。

E. 結論

当院で長期経過観察を行ってきたPBC症例のうち、UDCA増量投与例に関する調査結果を報告した。900mg/日への増量によって多くの症例では血清ALP値の減少率が上昇したが、600mg/日で継続投与した場合とどれほど差がでるのかは、抗gp210抗体価の変化に関する評価も含めて今回の検討方法では明らかでなかった。抗gp210抗体価の推移と治療経過には典型的でないものも存在すると考えられ、今後さらなる症例の蓄積と経過観察が必要となる。

(文献)

- 1) 中村 稔：PBCの疾患感受性遺伝子による病態の解明．日本臨床免疫学会会誌 35:503-510,2012.
- 2) 中村 稔：原発性胆汁性肝硬変における抗核膜 (gp210) 抗体の意義．日本臨床免疫学会会誌 28 : 117-122, 2005.
- 3) Nakamura M, et al : Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary

cirrhosis. J Hepatol 42 : 386-392, 2005.

- 4) Nakamura M, et al : Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. J Autoimmun 26: 138-145, 2006.
- 5) Nakamura M et al : Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. Hepatology 45: 118-127, 2007.
- 6) Nakamura M et al : Predictive role of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. Hepatol Res 37 : S412-419, 2007.
- 7) 厚生労働省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」班：原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン,2012.
- 8) 厚生労働省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」班平成22年度報告書,2011.
- 9) 戸田剛太郎,他：原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸長期使用と臨床経過 —ウルソ-PBC特別調査研究会—．肝臓 52 : 584-601,2011.

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

住民検診によるT地区におけるHBs抗原消失についての検討

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授

研究要旨 【目的】 T地区における住民検診により知り得たHBs抗原陽性例におけるHBs抗原陰性化率を検討した。【対象・方法】 1972年から2004年の32年間、T地区の住民検診の際にRPHA法にてHBs抗原、HBs抗体の測定が可能であった4,482例を対象とした。【結果】 性別は男性1,863例（42%）、女性2,619例（58%）、年齢の中央値は52歳（3-96）であった。HBs抗原陽性例は227例（5%）、HBs抗体陽性例は1,322例（30%）であった。HBs抗原陽性227例のうち、2年以上HBs抗原陽性を確認できた170例を対象とし、2年連続HBs抗原陰性を確認できた症例を陰性例と定義しHBs抗原陰性化率について検討を行ったところHBs抗原の累積陰性化率は10年で18%、20年で43%であった。また、HBs抗原陽性症例のうち、HBs抗原陽性が持続した症例を持続陽性群、HBs抗原が陰性化した症例を陰性化群に分け累積生存率を検討したところ、持続陽性群の20年累積生存率が65%に対し陰性化群では85%と有意に陰性化群の予後が良好であった。【結語】 HBs抗原は、年率1.8-2.0%の頻度で陰性化していた。HBs抗原が陰性化した症例は、陰性化しなかった症例に比べ予後が良好であり、自然経過においてB型慢性肝疾患のHBs抗原陰性化は予後を予測する因子の1つである可能性が示唆された。

共同研究者

田浦 直太 長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

HBs抗原は、B型肝炎ウイルス（HBV）に感染を示すもっとも有用な指標である。さらに、HBs抗原は、血中HBVの存在を示すだけでなく、肝細胞内のcccDNA量を反映していると考えられている。

エンテカビルなどの核酸アナログ製剤の登場により、耐性ウイルスの問題が残るものの、血中のHBV DNA量のコントロールが核酸アナログ製剤登場以前と比べると容易となった。しかし、核酸アナログ製剤の中止は、HBVの再燃を誘発するため原則継続的に内

服する必要がある。そのため、厚生労働省の研究班では、HBs抗原量とHBcrAgを指標とし、核酸アナログ製剤の中止基準を定めることが検討されるも、核酸アナログ製剤では、HBs抗原量の低下は緩やかである。また、HBs抗原量は、ペグインターフェロン治療における治療効果予測因子として有用であると報告されている。また、B型慢性肝疾患における肝発癌についてHBV DNA量とともにHBs抗原量が発癌予測因子として報告されている。このように、HBs抗原は、HBV感染を示す指標だけでなく、HBVに対する治療、肝発癌の予測因子として広く使われている。

近年、HBV genotype Aに伴う急性肝炎、それに伴う慢性化が問題となっている。その

ため、ユニバーサルワクチンによるB型急性肝炎対策が、日本において導入が検討されているが、一般人口におけるHBs抗体陽性率についての報告は少ない。

本研究では、T地区における住民検診により知り得たHBs抗原及びHBs抗体陽性率、自然経過におけるHBs抗原の陰性化率、陰性化がもたらす影響について検討した結果を述べる。

B. 研究方法

対象は、1972年から2004年の32年間、T地区の住民検診の際にRPHA法にてHBs抗原、HBs抗体の測定が可能であった4,482例を対象とした。対象者の性別は、男性1,863例(42%)、女性2,619例(58%)、年齢の中央値は52歳(3-96)、HBs抗原陽性例は227例(5%)、HBs抗体陽性例は1,322例(30%)であった。これらの症例をHBs抗原陽性症例はHBs抗原群、HBs抗体陽性症例はHBs抗体群、両者陰性症例は陰性群と3群に分け検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(1964年、以降1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーウエスト、2000年エジンバラ各世界医師会総会にて修正、2008年ソウル)の精神に基づいて実施する。

C. 研究結果

① 年代別HBs抗原、HBs抗体陽性率

生年別に、HBs抗原及びHBs抗体の陽性率を検討したところ、1892~1961年生まれは、HBs抗原陽性率が5-6%であったのに対し、1962年以降、抗原陽性率は低下し、1982年以降は、0%であった。また、HBs抗体陽性率は、1982~1901年生まれの陽性率が51%をピークに、その後徐々に低下し、1962~1971年は13%、1972~1981年では5%、1982年以降は0%であった。

② HBs抗原、HBs抗体陽性率における死因の検討

HBs抗原群、HBs抗体群、陰性群における死因について検討を行った。HBs抗原群、HBs抗体群、陰性群において死亡が確認できた症例は、各々57例、408例、620例であった。これらの症例で死因が明らかだったのは、HBs抗原群31例、HBs抗体群234例、陰性群316例であり各群半数以上で死因が特定可能であった。HBs抗原群では、肝疾患による死亡が32%を占めたのに対し、HBs抗体群では5%、陰性群では4%と有意にHBs抗原において肝疾患による死亡率が高く、HBs抗原群と陰性群に差異は、みられなかった。

③ HBs抗原陰性化率と陰性症例における予後の検討

HBs抗原群227例のうち、2年以上HBs抗原陽性を確認できた170例を対象とし、2年連続HBs抗原陰性を確認できた症例を陰性例と定義し、HBs抗原陰性化率について検討した。HBs抗原の累積陰性化率は10年で18%、20年で43%であった。

また、HBs抗原陽性症例のうち、HBs抗原陽性が持続した症例を持続陽性群、HBs抗原が陰性化した症例を陰性化群に分け累積生存率を検討したところ、持続陽性群の20年累積生存率が65%であったのに対し陰性化群では85%と有意に陰性化群の予後が良好であった。

更に、持続陽性群と陰性化群の死因について検討したところ、持続陽性群における肝疾患による死亡率が35%(肝癌22%、肝不全13%)であったのに対し陰性化群では、17%と陰性化群において肝疾患の死亡率が低かった。

D. 考察

1, T地区におけるHBsAg陽性率は、5%、HBs Ab陽性率は、30%であった。

2, 1922-1931年の生誕者におけるHBsAg

陽性率が5%、HBsAb陽性率が33%であったのに対し、1972年以降の生誕者では、各々2%以下、5%以下とHBsAg及びHBsAb陽性者が減少していた。

3, HBsAgにおける肝疾患での死亡例が32%であったのに対し、HBsAbが5%、negativeで4%と有意にHBsAgで肝疾患による死亡症例が多かった。

4, HBs抗原陽性症例において38%の症例で抗原の陰性化がみられた。

5, HBs抗原累積陰性化率は、10年が18%、20年が43%であった。

6, HBs抗原陰性化例の5年、10年累積生存率が各々、91%、85%であったのに対し、HBs抗原非陰性化例では、86%、65%と有意にHBs抗原陰性化例の累積生存率が高かった。

E. 結論

HBs抗原は、年率1.8-2.0%の頻度で陰性化していた。さらに、HBs抗原が陰性化した症例は、陰性化しなかった症例に比べ予後が良好であり、自然経過においてB型慢性肝疾患のHBs抗原陰性化は予後を予測する因子の1つである可能性が示唆された。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肝細胞癌組織におけるPIVKA-IIおよびNX-PVKAの発現の意義

研究分担者 矢野 博久 久留米大学医学部病理学 教授

研究要旨 PIVKA-IIは、prothrombin前駆体のNH₂末端にあるグルタミン酸残基（Glu基）のカルボキシル化（Gla基化）不全により生じる異常prothrombinであり、肝細胞癌（以下肝癌）の腫瘍マーカーとして知られている。しかし、血清PIVKA-IIの上昇は肝細胞癌特異的ではなく、ビタミンK不足時あるいはワーファリン内服時にも見られる。肝癌ではGla基数が比較的少ない異常プロトロンビン（従来型のPIVKA-II）が出現するが、ビタミンK不足時あるいはワーファリン内服時にはGla基数の多い異常プロトロンビン（NX-PVKA）が出現すると言われている。今回PIVKA-IIを認識するMU-3抗体とNX-PVKAを認識するp-16抗体を使用して、157例の肝癌症例の癌部の免疫染色を施行し、結節の5%以上発現している場合を陽性と判断した。また、発現強度（0, 1, 2, 3）と発現陽性領域を評価し、2つの積（発現スコア）を算出し、発現スコアと臨床病理学的所見との比較検討を行った。PIVKA-II陽性肝癌は、全体の約44%に見られ、NX-PVKA陽性肝癌は、約22%の頻度で見られた。PIVKA-IIの発現スコアは、非単純結節型、中～低分化型、被膜形成(-)、im (+)、vp (+)症例で有意に高く、NX-PVKA発現スコアは、高分化型、im (-)、vp (-)症例で有意に高かった。血清PIVKA-II値と癌結節のPIVKA-II発現スコアとの間に相関を認めたが、血清NX-PVKA値と癌結節のNX-PVKA発現スコアの間には相関は認めなかった。結論として、PIVKA-II陽性肝癌とNX-PVKA陽性肝癌は、生物学的に異なる性状を呈しており、PIVKA-II陽性肝癌は、予後不良因子と関連していた。

A. 研究目的

PIVKA-IIは、1984年にLiebmanらにより肝細胞癌（以下肝癌）において発現することが初めて報告された腫瘍マーカーである。PIVKA-IIは、prothrombin前駆体のNH₂末端にあるグルタミン酸残基（Glu基）のカルボキシル化（Gla基化）不全により生じる異常prothrombinであり、血清PIVKA-IIの上昇は肝細胞癌特異的ではなく、ビタミンK不足時あるいはワーファリン内服時にも見られる。しかし、肝癌ではGla基数が比較的少

ない異常プロトロンビン（従来型のPIVKA-II）が出現するが、ビタミンK不足時あるいはワーファリン内服時にはGla基数の多い異常プロトロンビン（NX-PVKA）が出現すると言われている。今回、肝癌におけるPIVKA-IIとNX-PVKAの発現を検討した。PIVKA-IIを認識する抗体MU-3抗体とNX-PVKAを認識する抗体p16を使用して、肝癌症例の癌部と非癌部の発現を免疫組織化学的に検討し、臨床病理学的因子との関連性を検討した。

B. 研究方法

単発及び初回治療の肝癌患者157例を対象とし、PIVKA-IIとNX-PVKAの発現を免疫組織化学的に検討した。PIVKA-IIとNX-PVKAの発現の検討は、それぞれMU-3抗体とp-16抗体 (EIDIA, Tokyo, Japan) を使用し、BenchMarkXT (Ventana Automated Systems, Inc, Tucson, AZ) を用いて染色を行った。癌部組織におけるPIVKA-IIあるいはNX-PVKA発現が5%以上を陽性とし、陽性頻度を検討した。また、発現強度を4段階にスコア化 (0, Negative; 1, Weakly positive; 2, Moderately positive; 3, Strongly positive) し、その値と発現陽性領域の割合の積 (発現スコア) を算出し、発現スコアと臨床所見や病理学的所見との比較検討を行った。さらに、そのうちの89例については、血清値との比較検討も行った。

C. 研究結果

(1) PIVKA-II陽性肝癌は、69例 (約44%) に見られ、NX-PVKA陽性肝癌は、35例 (約22%) とその約半分の頻度で見られた。PIVKA-IIとNX-PVKAが両者とも陽性の症例は20例 (約13%) で、両者とも陰性の症例は73例 (約47%) であった。(2) PIVKA-IIの発現スコアは、NX-PVKAのそれよりも高かったが、有意差は認めなかった。PIVKA-IIの発現スコアは、非単純結節型、中～低分化型、被膜形成(-)、im (+)、vp (+)症例で有意に高く、NX-PVKA発現スコアは、高分化型、im (-)、vp (-)症例で有意に高かった。(3) 血清PIVKA-II値と癌結節のPIVKA-II発現スコアとの間に相関を認めたが、血清NX-PVKA値と癌結節のNX-PVKA発現スコアの間には相関は認めなかった。

D. 考察

血清PIVKA-IIは、肝癌の有用な腫瘍マーカーであるが、その後、肝癌の腫瘍径、脈管

侵襲、肝内転移などと密接に関係することも報告されている。ビタミンK不足時あるいはワーファリン内服時に出現するGla基数の多い異常プロトロンビンであるNX-PVKAの血清値の測定は、肝癌の診断に有用であると言う報告もあるが、肝癌組織における発現や肝癌患者血清中の上昇機序などに関する検討はこれまでない。今回 PIVKA-II と NX-PVKAの肝癌における発現を検討し、その臨床病理学的意義を検討した。その結果、PIVKA-IIもNX-PVKAも肝癌結節で発現しているが、PIVKA-IIの頻度が2倍程度高いことが判明した。また、PIVKA-IIの肝癌結節における発現は、予後不良因子と密に関連しているが、NX-PVKAの発現は、どちらかというところ予後良好な因子と関連していることが明らかとなった。PIVKA-IIの肝癌組織における発現と血清値が共に予後不良因子と関連していると言う結果は、血清PIVKA-II値と癌結節におけるPIVKA-IIの発現との間に相関性があるという事からも理解可能である。これら2つのマーカーを利用した肝癌の診断や生物学的性状の予測などに関して今後更に検討していく必要があると思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Xu K, Lee F, Gao SJ, Chung JE, Yano H, Kurisawa M. Injectable hyaluronic acid-tyramine hydrogels incorporating interferon-alpha2a for liver cancer therapy. *J Control Release*. 2013 Jan 14;166(3):203-10.
- 2) Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, Ueda K, Koura K, Todoroki K, Kinoshita H, Yano H. SP cell fractions from HCC cell lines increased with tumor dedifferentiation, but lack characteristic features of CSCs. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec 10.

3) Kusano H, Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Ueda K, Yano H. Antiproliferative effects of sorafenib and pegylated IFNalpha2b on human liver cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Oncol.* 2013 Jun;42(6):1897-903.

4) Kusano H, Akiba J, Ogasawara S, Sanada S, Yasumoto M, Nakayama M, Ueda K, Kurita T, Todoroki K, Umeno Y, Nakashima O, Yano H. Pegylated Interferon-alpha2a Inhibits Proliferation of Human Liver Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *PLoS One.* 2013;8(12):e83195.

5) Kondo R, Nakashima O, Sata M, Imazeki F, Yokosuka O, Tanikawa K, Kage M, Yano H. Pathological characteristics of patients who develop hepatocellular carcinoma with negative results of both serous hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody. *Hepatol Res.* 2013 Aug 13.

6) Akiba J, Nakashima O, Hattori S, Tanikawa K, Takenaka M, Nakayama M, Kondo R, Nomura Y, Koura K, Ueda K, Sanada S, Naito Y, Yamaguchi R, Yano H. Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification. *Am J Surg Pathol.* 2013 Apr;37(4):496-505.

2. 学会発表

1) 角 明子, 秋葉 純, 小笠原幸子, 中山正道, 野村頼子, 安元真希子, 眞田咲子, 中島 収, 矢野博久. 肝細胞癌及び非癌部肝組織における従来型PIVKA-IIとNX-PVKAの発現の検討. 第102回日本病理学会総会. 札幌 2013年6月8日.

2) 角 明子, 秋葉 純, 小笠原幸子, 中山正道, 野村頼子, 安元真希子, 眞田咲子, 中島 収, 矢野博久. 肝細胞癌組織における

MU-3抗体及びNX抗体を用いたPIVKA-II発現の検討. 第49回日本肝癌研究会. 東京2013年7月11日.

3) 矢野博久. 分子標的薬の投与に伴うバイオマーカーの変化. 肝がん分子標的治療研究会 (特別講演) 東京2014年1月25日.

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

201333009A (2/2)

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(肝炎関係研究分野)

病態別の患者の実態把握のための調査および
肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成
のための研修プログラム策定に関する研究

平成25年度

総括研究報告書
分担研究報告書
(2/2)

論 文 集

研究代表者

八 橋 弘

平成 26(2014)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(肝炎関係研究分野)

病態別の患者の実態把握のための調査および 肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成 のための研修プログラム策定に関する研究

平成25年度

総括研究報告書
分担研究報告書
(2/2)

論 文 集

研究代表者

八 橋 弘

平成 26(2014)年 3 月

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|--------------------------------------|--------|---------|------|
| Migita K, Nakamura M, Abiru S, Jiuchi Y, Nagaoka S, Komori A, Hashimoto S, Bekki S, Yamasaki K, <u>Komatsu T</u> , Shimada M, <u>Kouno H</u> , <u>Hijioka T</u> , Kohjima M, <u>Nakamuta M</u> , Kato M, Yoshizawa K, <u>Ohta H</u> , Nakamura Y, Takezaki E, Nishimura H, <u>Sato T</u> , Ario K, Hirashima N, Oohara Y, Naganuma A, <u>Muro T</u> , Sakai H, <u>Mita E</u> , <u>Sugi K</u> , Yamashita H, Makita F, <u>Yatsuhashi H</u> , Ishibashi H, Yasunami M. | Association of STAT4 Polymorphisms with Susceptibility to Type-1 Autoimmune Hepatitis in the Japanese Population. | PLoS One. | 8(8) | e71382 | 2013 |
| 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, <u>Yatsuhashi H</u> , 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 |
| Inamine T, Higa S, Noguchi F, Kondo S, Omagari K, <u>Yatsuhashi H</u> , Tsukamoto K, Nakamura M. | Association of genes involved in bile acid synthesis with the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. | J Gastroenterol Hepatol. | 48(10) | 1160-70 | 2013 |
| Fujino T, Aoyagi Y, Takahashi M, Yada R, Yamamoto N, Ohishi Y, Nishiura A, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, <u>Nakamuta M</u> , Enjoji M. | Association of ITPA polymorphism with outcomes of peginterferon- α plus ribavirin combination therapy. | World J Gastrointest Pharmacol Ther. | J 4(3) | 54-60 | 2013 |
| Ogawa E, Furusyo N, <u>Nakamuta M</u> , Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. | Clinical milestones for the prediction of severe anemia by chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy. | J Hepatol. | 59(4) | 667-74 | 2013 |

| | | | | | |
|---|---|--------------------|--------|----------|------|
| Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. | Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. | J Hepatol. | 59(2) | 205-12 | 2013 |
| Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, Tanabe Y, Satoh T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. | Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. | J Hepatol. | 58(3) | 495-501 | 2013 |
| Yokoyama S, Takahashi S, Kawakami Y, Nelson Hayes, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K. | Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: A randomized controlled trial. | J Viral Hepatitis. | | | |
| Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. | Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. | Hepatology | 59(1) | 89-97 | 2014 |
| 正木尚彦. | ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など。特集 ウイルス肝炎の新展開 | 診断と治療 | 101(9) | 1375-80 | 2013 |
| 正木尚彦, 斎藤英胤, 朝比奈靖浩. | 鼎談：ウイルス性肝炎はまだまだなくなるらない。 | 成人病と生活習慣病 | 43(11) | 1287-304 | 2013 |
| 平嶋 昇, 小林慶子, 高橋宏尚, 喜田裕一, 久野剛史, 横井美咲, 斎藤雅之, 龍華庸光, 都築智之, 島田昌明, 岩瀬弘明. | 原因不明のHBV再活性化を疑う高齢2症例。 | 医療 | 67(2) | 70-8 | 2013 |
| Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, Nakao K. | Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. | Liver Int. | | | 2013 |