

201415099A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 27 (2015) 年 3 月

研究代表者 滝川 一

序

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は平成 25 年度まで坪内博仁主任研究者のもと、難治性疾患克服研究事業の一環として行われて来た。平成 26 年度から事業名が難治性疾患政策研究事業に変更となり、これまで行ってきた難治例の病態解明に関する研究が含まれなくなったのを受け、「門脈血行異常症に関する調査研究」班で行っていた門脈血行異常症を新たに加え、大幅に組織を改変した。今年度は 3 年間の研究の初年度に当たる。

本研究班は自己免疫性肝炎 (AIH)・原発性胆汁性肝硬変 (PBC)・肝内結石症および硬化性胆管炎 (PSC)・劇症肝炎 (FH)・門脈血行異常症 (特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群、肝外門脈閉塞症)に関する全国疫学調査を行い、調査結果および科学的根拠に基づいて診断基準および重症度分類、診療ガイドラインの作成および改訂を行う。これらを通じて、難治性肝・胆道疾患の医療水準の向上と医療経済の効率化への貢献を図ることを目的としている。

全国調査に基づく診断基準、治療指針の検証と改訂の実際としては、難治性肝・胆道疾患それぞれについて全国疫学調査を実施し、最新の実態の把握すること、全国調査結果と科学的根拠に基づき診療ガイドラインを検証し改訂すること、現在作成されている診断基準についても最新の実態に基づいてその妥当性を検証し、必要な場合には改訂を行うこと、各疾患の重症度分類について検証・改訂を行うこと、各疾患の急性型、重症型、治療抵抗例、小児例、肝移植例などに対する診療ガイドラインの作成を行っていく。これらを遂行するのに当たり、今年度は AIH、PBC、肝内結石症および PSC、FH、門脈血行異常症の 5 つの分科会を立ち上げ活動を行うこととしたが、各分科会ともメンバーの努力により、様々な成果が得られている。

本研究班の成果が、診療ガイドラインなどを通して、広く社会に還元され、わが国の健康福祉の更なる向上に貢献できる事を期待したい。

平成 27 年 4 月

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

研究代表者 滝川 一

目 次

序

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 滝川 一

I. 総括研究報告

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

帝京大学医学部内科学講座 滝川 一

II. 分担研究の概要

1. 自己免疫性肝炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・6

福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正

2. 原発性胆汁性肝硬変に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・8

帝京大学医学部内科学講座 田中 篤

3. 肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・11

広島大学病院総合内科・総合診療科 田妻 進

4. 劇症肝炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・15

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智

5. 門脈血行異常症に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・17

東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 森安 史典

6. 難治性の肝胆道疾患に対する肝移植に関する研究・・・・・・・・・・20

東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 國土 典宏

III. 分担研究報告

III-1. 自己免疫性肝炎分科会

1. 自己免疫性肝炎全国調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・24

福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正

2. 急性肝炎期 AIH の診断指針作成のための分科会調査（肝組織評価も含めて）・・・・・・・・26

信州大学医学部内科学第二 吉澤 要

金沢大学医学系研究科形態機能病理学 原田 憲一

3. 自己免疫性肝炎の重症度分類の再評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・29

東京慈恵会医科大学大学院医学研究科器官病態治療学 錢谷 幹男

虎の門病院肝臓内科 鈴木 義之

4. 高齢者自己免疫性肝炎の病態と診療実態・・・・・・・・・・・・・・・・・・41

愛媛大学大学院消化器内分泌代謝内科学 阿部 雅則

5. AIH 患者における QOL 調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43
 福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正
6. 小児期発症自己免疫性肝炎全国調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47
 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 藤澤 知雄

III-2. 原発性胆汁性肝硬変分科会

1. 原発性胆汁性肝硬変全国調査（第35報）：一無症候性原発性胆汁性肝硬変から症候性原発性胆汁性肝硬変への移行率に関する検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
 関西医科大学内科学第三講座 廣原 淳子
2. 肝移植に至った PBC 症例の調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54
 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻肝臓病学講座
 中村 稔
3. 大西班登録 PBC 症例の追跡調査（1）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 58
 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 松崎 靖司
4. 原発性胆汁性肝硬変非アルコール性脂肪肝炎合併症例に関する臨床病理学的検討・・・・・・ 61
 東京女子医科大学消化器内科 橋本 悦子
5. 血清 ALP 値低値の原発性胆汁性肝硬変に対する治療・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 67
 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤
 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 小森 敦正

III-3. 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

1. 肝内結石症コホート調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 71
 杏林大学医学部外科 森 俊幸
2. 肝内胆管癌偽陽性症例の調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 75
 杏林大学医学部外科 森 俊幸
3. 肝内結石診療ガイドライン策定にむけて・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
 千葉大学医学研究院消化器腎臓内科学 露口 利夫
4. 本邦における原発性硬化性胆管炎の予後 ～全国調査の結果から～・・・・・・・・・・・・・・ 81
 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤
5. 硬化性胆管炎診断基準の改訂・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 86
 名古屋市立大学医学部消化器代謝内科 中沢 貴宏
 倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司

	広島大学病院総合内科・総合診療科	田妻 進
	東京大学医学部消化器内科	伊佐山浩通
	千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学	露口 利夫
	杏林大学医学部外科	森 俊幸
	帝京大学医学部内科学講座	田中 篤
6. 硬化性胆管炎診療指針の提案		90
	東京大学医学部消化器内科	伊佐山浩通
	広島大学病院総合内科・総合診療科	田妻 進

III-4. 劇症肝炎分科会

1. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2013 年)		
—平成26年度全国調査—		92
	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	持田 智
2. 急性肝不全における成因分類の診断基準		110
	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	持田 智
	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学	井戸 章雄
	山口大学消化器病態内科	坂井田 功
	千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学	横須賀 收
	岩手医科大学消化器内科肝臓分野	滝川 康裕
	岐阜大学	森脇 久隆
	順天堂大学静岡病院消化器内科	玄田 拓哉
3. 急性肝炎における PT(%)の経過に関する検討		117
	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学	井戸 章雄
4. 急性肝不全に対する内科治療開始基準 (ステロイドパルス療法) の検討		119
	岩手医科大学消化器内科肝臓分野	滝川 康裕
5. 成因不明の急性肝不全高齢者の急性肝不全の解析、および急性肝不全に対する免疫抑制療法ガイドラインの作成に向けた解析		127
	千葉大学大学院医学研究院消化器腎臓内科学	横須賀 收
6. 高精度の劇症肝炎予後予測モデルのオンライン化:		
	ブラウザー/サーバーシステムの構築	133
	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	持田 智
7. 劇症肝炎スコアリングからみた臨床病態の再検討		138
	岐阜大学	森脇 久隆

8. 脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状・・・・・・・・・・・・・・・・	141
順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科	玄田 拓哉

III-5. 門脈血行異常症分科会

1. 門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）の新規診療ガイドラインの作成と全国疫学調査の実施・・・・・・・・・・・・・・・・	143
東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野	森安 史典
2. 門脈血行異常症に関する全国疫学調査・・・・・・・・・・・・・・・・	157
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大藤さとこ
東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野	森安 史典
久留米大学医学部病理学	鹿毛 政義
福島県立医科大学内視鏡診療部	小原 勝敏
奈良県立医科大学第三内科	福井 博
九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座	橋爪 誠
大分大学	北野 正剛
2. 門脈血行異常症に関する定点モニタリング（進捗報告）・・・・・・・・	160
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大藤さとこ
東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野	森安 史典
久留米大学医学部病理学	鹿毛 政義
福島県立医科大学内視鏡診療部	小原 勝敏
奈良県立医科大学第三内科	福井 博
九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座	橋爪 誠
大分大学	北野 正剛
3. 検体保存センターの現状と課題・・・・・・・・・・・・・・・・	167
九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座	橋爪 誠
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・	170
V. 班員名簿・・・・・・・・・・・・・・・・	176
VI. 平成26年度班会議総会プログラム・公開報告会ポスター・・・・・・・・	178

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

総括研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）では引き続き全国調査を施行するとともに、現在臨床において問題となっている急性肝炎期AIHの診断および治療指針の策定のため臨床・病理学的解析を行っている。また、現AIH診療ガイドラインで採用されている重症度判定基準の妥当性について解析を行った。さらに最近増加している高齢者AIH、実態が明らかになっていない小児AIHやAIH患者のQOLについての調査を進めた。原発性胆汁性肝硬変（PBC）ではガイドライン作成に資するエビデンス作成のため、年次別の症候性PBCへの移行率の推移、血清ALP低値症例の予後および治療介入の状況という観点から全国調査結果の解析を行うとともに、重症例、ベザフィブラートの長期予後改善効果、NASH合併例についてそれぞれ調査研究を行った。肝内結石・硬化性胆管炎では、まず肝内結石については疫学調査結果の解析および診療ガイドライン作成に向けての準備を行い、硬化性胆管炎では全国調査の結果を解析し予後決定因子を同定するとともに、診断基準案の改訂、診療ガイドライン原案の作成を行った。劇症肝炎では急性肝不全、LOHFの全国調査を継続している。また2011年に発表した「我が国における急性肝不全の診断基準」に準拠した成因分類法を改訂するとともに、人工肝補助療法の標準化作業を継続している。さらに、急性肝炎・急性肝不全症例におけるプロトロンビン時間による治療介入時期の検討、成因不明ないし高齢者の急性肝不全症例の解析、劇症肝炎の予後予測システムの検討を行った。門脈血行異常症では2013年に作成した診療ガイドラインの改訂作業に着手するとともに、門脈血行異常症に関する全国調査を行うため一次調査を行った。門脈血行異常症患者が集積する「定点」医療機関における定点モニタリングを並行して行っている。さらに九州大学に設置された検体保存センターにおいて症例の臨床情報・検体を保存している。

研究分担者

森安 史典 東京医科大学臨床医学系
消化器内科学分野
田妻 進 広島大学総合内科・総合
診療科
持田 智 埼玉医科大学消化器内
科・肝臓内科
大平 弘正 福島県立医科大学消化器・リ
ウマチ膠原病内科
田中 篤 帝京大学医学部内科
銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学
院医学研究科器官病態・
治療学 消化器内科学
国土 典弘 東京大学大学院医学系研
究科臓器病態外科学
井戸 章雄 鹿児島大学医歯学総合研
究科消化器疾患・生活習
慣病学

A. 研究目的

AIH・PBC・PSC・肝内結石症・FH・門脈血
行異常症の各疾患について、昨年まで本調査
研究班・各分科会で作成した診断基準、治療
指針、重症度判定基準の有用性・妥当性を検
証し、改訂作業を行う。また、診断基準や治
療指針が存在しない疾患については新たに
策定する。

さらに、これらの研究結果をひろく医師・
社会に周知し、難治性の肝・胆道疾患の理解
や予後の改善に寄与する。

B. 研究方法

①各疾患について今まで行ってきた全国
疫学調査の結果を解析する。また新たに全国
疫学調査を行う。さらに、これらの結果を通
して現在の各疾患の本邦における状況を把
握する。

②各疾患の特殊例（小児例、急性型・重症型、他疾患合併例など）に対する調査研究を行う。

③これらを通じて、診療ガイドライン作成上重要なエビデンスを構築する。

④研究成果周知のため、一般向けの研究成果公開報告会を行う。

（倫理面への配慮）

本調査研究は疫学研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、および「疫学研究に関する倫理指針」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。研究代表者・研究分担者、および研究協力者の所属する施設の倫理委員会および利益相反管理委員会へ研究計画を申請し、承認を受けた上で実施する。

C. 研究結果とD. 考察

1. 自己免疫性肝炎（AIH）

1) AIH 全国調査（担当：大平研究分担者）

平成26年度に、平成21年1月1日～5年間の新規AIHを対象として全国437施設へ調査票を配布した。

2) 急性肝炎期 AIH の診断および治療指針の策定（担当：吉澤研究協力者、原田研究協力者、山本研究協力者、阿部研究協力者）

急性肝炎様に発症するAIHの診断および治療指針を策定することを目的として、25症例の臨床情報を集積し、それぞれの肝組織を金沢大学病理（原田憲一教授）で検討した。臨床データでは抗核抗体陰性あるいは低力価、IgG正常域症例が多く、このため国際診断基準のうち、簡易版では診断困難なことが示された。組織所見では、線維化はわずかで、典型例で特徴的なinterface hepatitis、形質細胞浸潤は少なかった。急性型に特徴的といわれる Zone 3 necrosis は半数、emperipolesisも1/4の症例にしか認められなかった。

3) 重症度判定基準の評価と改訂（担当：銭谷研究分担者、鈴木研究協力者）

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の厚労省研究班調査データ、岩手医科大学での急性肝不全調査データを提供頂き、現在のAIH診療ガイドラインで採用されている重症度判定基準の妥当性について解析を行った。死亡および移植に至った症例は全て重症度判定基準の重症に判別された。自己免疫性肝炎診療ガイドラインで新たに示された重症度判定は死亡に至る可能性のある症例を選別する上で有用であることが確認さ

れた。

4) 高齢者 AIH の病態と診療実態（担当；阿部研究協力者）

AIH全国調査（2009年）のデータを用いて本邦における高齢者AIHの特徴および診療実態を明らかにした。1) 診断時年齢が75歳以上の症例が約15%を占めていた。2) 血液生化学検査・自己抗体の陽性率は高齢者と非高齢者で差はなかったが、高齢者では肝硬変へ進展している症例が多かった。3) 高齢者ではプレドニゾロンを使用している割合が低かったが、治療反応性は非高齢者と同等であった。4) 高齢者ではウルソデオキシコール酸単独で治療されている症例が多い傾向があった。

5) 患者 QOL 調査（担当；大平研究分担者）平成 27 度に AIH の QOL 調査を行うため準備を進めた。

6) 小児 AIH 全国調査（担当：藤澤研究協力者、大平研究分担者）

小児と成人ではAIHの病態や特徴が異なる可能性があり、小児期に特化した項目も含めた調査が必要である。とくに原発性硬化性胆管炎（PSC）との鑑別が必要となる点やAIH/PSC オーバーラップに関しては小児の特徴とも言える。また、成長の問題も小児期に独特である。実態把握のため、平成 27 年 2 月に全国調査票を発送した。

2. 原発性胆汁性肝硬変（PBC）

1) PBC 全国調査に基づく無症候性 PBC から症候性 PBC への移行率に関する検討（廣原研究協力者）

本邦における PBC 全国調査は、当班に所属する関西医科大学の廣原研究協力者らにより、1980 年から継続して実施されている。この全国調査の結果を用いて、年代別の無症候性 PBC から症候性 PBC への移行率を検討した。2001 年以降の診断時無症候性 PBC の 90% 以上は症候性に進展せず無症状で推移しその予後は良好であった。無症候性 PBC から症候性 PBC への累積移行率の年代別検討では、1990 年以降に診断された症例群は以前に診断された群に比較して搔痒感・黄疸とも移行率が低下していた。

2) 肝移植に至った PBC 症例の調査研究（中村研究協力者、上本研究協力者）

PBC 症例の中には肝不全に進行し肝移植が必要となる症例が少なからず存在する。PBC の重症化の実態を明らかにするため、“肝移植に至った PBC 症例の調査研究” 班を組織し、

本邦で過去 20 年間に肝移植を施行された PBC 症例と今後 6 年間に肝移植を施行される PBC 症例の全国調査を行う。本年度はこの調査を行うための基盤整備を行った。

3) 大西班において登録されたベザフィブラート投与 PBC 症例の追跡調査(松崎研究協力者)

PBC に対する UDCA の単独投与で生化学的改善が得られない症例が 20%程度存在する。このような症例に対するベザフィブラート(BF)の短期的効果はすでに当研究班(大西班)で行われた多施設共同無作為化臨床試験によって確認されている。本研究では、同臨床試験において UDCA と BF の比較投与試験が行われた症例の追跡調査を行い、症例回収率 92.5%, 施設回収率 86.4%が得られた。10 年以上追跡できた 51 症例のうち、9 例で臨床病期の悪化を認め、うち PBC が原因と考えられる死亡例は 5 例であった。

4) PBC・NASH 合併症例に関する臨床病理学的検討(橋本研究協力者)

原発性胆汁性肝硬変(PBC)と NASH 合併例(PBC・NASH)の病態を明らかにするため、PBC+NASH 自験例 32 例を PBC 単独例 250 例と臨床病理学的に比較検討した。PBC+NASH は PBC 単独に比し、年齢に差は無く、男性が多く、肥満・生活習慣病合併を高頻度に認めた。PBC+NASH と PBC 単独例の 10 年生存率はいずれも約 85%で有意差は無かった。PBC+NASH 例における性差では、男性例は女性例より若年で、女性例は全例 PBC 診断時に NASH を合併していたが、男性例は 50% (6 例中 3 例)が PBC と診断後 5-22 年の経過で体重増加した後 NASH 合併が診断され、病態に差異を認めた。

5) PBC 全国調査に基づく血清 ALP 値低値の PBC に対する治療の検討(田中研究協力者、小森研究協力者、廣原研究協力者)

PBC 全国調査のデータを基に、診断後 6 か月以内に UDCA 治療が開始されなかった、AMA 陽性・無症候性・ALP が基準値上限の 1.5 倍以内・Scheuer stage I-II という”早期”PBC の経過および長期予後を検討した。集積症例のうち上記の条件を満たす症例は 86 例、平均観察期間は 6.6±5.7 年であった。86 例中 70 例(81%)では全経過観察中治療が行われず、16 例では UDCA 治療が開始されていた。86 例の 5 年および 10 年移植なし生存率は 98%、88%で、これは診断後 6 か月以内に UDCA 治療が開始された症例と同等であった。5 年および 10 年肝関連症状出現率は 5%、8%で、UDCA

治療例と比較し有意に低率であった ($p < 0.001$)。

3. 肝内結石・硬化性胆管炎

1) 肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行(森研究協力者)

コホート調査結果の解析から肝内結石症に対する取扱いとして、結石除去のみでは結石再発や肝内胆管癌発生の危険が高く、その後の臨床経過に大きく影響する可能性が示唆された。さらに、経過中に発生した黄疸は長期化しないよう、早期の減黄処置が必要であると思われた。

2) 肝内結石診療ガイドライン策定(露口研究協力者)

本研究班における過去の報告書から診断・重症度診断基準原案を作成した。

3) 硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行(田中研究分担者)

2012 年全国調査の結果から、本邦の PSC 症例では、診断時症状・合併症がないこと、血清アルブミン値 3.5 g/dl 以上、ALP 正常上限 2 倍未満、の 3 因子が肝移植なし生存に有意に関与していた。

4) 硬化性胆管炎診断基準改訂(中沢研究協力者、能登原研究協力者、分科会班員全員)

PSC 診断基準案として以下を策定した。

1. 肝内肝外胆管に生じた進行性の胆管狭窄病変。	
2. 血液所見上持続性の胆汁うっ滞を認める。	
3. IgG4 関連硬化性胆管炎、原因が明らかな 2 次性硬化性胆管炎、悪性腫瘍の除外	
4. 画像診断にて特徴的な胆管所見を認める。	
5. 炎症性腸疾患の合併	
6. 病理学的所見	
a. 病理学的検索により他の肝、胆道疾患が否定できること。	
b. 次のいずれかの肝生検所見	
1) onion skin lesion、または小葉間胆管の線維性消失	
2) 慢性胆汁うっ滞所見(細胆管増生および線維化)	
1, 2, 3+4~6 a, b の 2 項目以上	確診
1, 2, 3+4~6b の 1 項目	準確診
1, 2, 3+6 a のみ	疑診

5) 硬化性胆管炎の診療指針策定(伊佐山研究協力者)

原発性硬化性胆管炎の診療指針の原案を

作成した。

4. 劇症肝炎

1) 急性肝不全, LOHF の全国調査 (持田研究分担者)

わが国における急性肝不全の診断基準に準拠して、2013年に発症した急性肝不全および LOHF の全国調査を実施した。急性肝不全 264 例 (非昏睡型 127 例, 急性型 65 例, 亜急性型 72 例) と LOHF 12 例登録され、肝炎症例は 219 例 (非昏睡型 104 例, 劇症肝炎急性型 40 例, 亜急性型 64 例, LOHF 11 例)、肝炎以外の症例が 57 例 (非昏睡型 23 例, 急性型 25 例, 亜急性型 8 例, LOHF 1 例) であった。

2) WG-1 研究報告 (持田研究分担者)

WG-1 では 2011 年に発表した「我が国における急性肝不全の診断基準」に準拠した成因分類法に関して、B 型キャリア例の分類を改訂した。また、同診断基準の注記に記されている LOFH の診断基準を改訂した。

3) WG-2 研究報告 (坂井田研究協力者)

前向きの臨床試験に加えて開始した後ろ向き研究である「B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究」を実施している。

4) WG-3 研究報告 (横須賀研究協力者)

On-line HDF を多数実施している 3 施設が中心となって、わが国における人工肝補助療法の標準化を図る作業を継続して行っている。

5) 分担研究

井戸研究分担者は急性肝炎症例のプロトロンビン時間の経過を解析し、治療介入時期として 60% を基準とすることを提唱した。滝川研究協力者は北東北における多施設共同研究として「劇症化予知式に基づいた昏睡発現予知、早期搬送システム」の登録例を基に、副腎皮質ステロイド投与の開始時期として、プロトロンビン時間 50% 台が適切であることを発表した。両研究で同様の開始基準が報告され、WG-2 でもこれを参考とした解析を行うことになる。

一方、横須賀研究協力者は成因不明ないし高齢者の急性肝不全症例を解析した。また、免疫抑制療法実施中における感染症の実態を調査することで、治療法の標準化に向けた臨床情報を集積している。

森脇研究協力者は劇症肝炎の予後予測に用いるスコアリングを再評価し、その継時的観察の意義を、肝移植症例の予後との関連で

解析した。一方、持田研究分担者は劇症肝炎および LOHF の予後予測法として、データマイニングの手法である決定木法、RBF 法、BP 法およびこれらを複合したハイブリッド型統合モデルを試験運用してきたが、これをスタンド/アローン型からブラウザー/サーバー型に移行することに成功した。何れの予後予測システムも、2010 年以降の最近の症例を基に、validation する時期を迎えており、次年度の課題となる。

5. 門脈血行異常症

1) Minds ガイドラインに沿った診療ガイドラインの作成 (森安研究分担者・分科会長、および門脈血行異常症分科会全員、厚生労働科学研究委託費 (難治性疾患等実用化研究事業) 門脈血行異常症に関する調査研究班 (鹿毛班: 久留米大学) の班員全員の協力による)

2013 年、門脈血行異常症の改訂ガイドラインが公表されたが、本研究班では最新のエビデンスに基づきこのガイドラインの改訂作業に着手した。平成 26 年度には、厚生労働科学研究委託費 (難治性疾患等実用化研究事業) 門脈血行異常症に関する調査研究班 (鹿毛班: 久留米大学) の班員全員の協力を得て、当初 219 項目のクリニカルクエスチョンを抽出し、これらを班員全員の協議によって再検討し、最終的に 100 項目のクリニカルクエスチョンを作成した。

2) 全国疫学調査 (大藤研究協力者、および門脈血行異常症分科会全員)

今回ほぼ 10 年ぶりに門脈血行異常症に関する全国調査を行う。今年度、一次調査の対象として、内科 (消化器担当)、外科 (消化器担当)、小児科、小児外科を標榜する全国の医療機関 (15, 167 科) から、病床規模別に層化無作為抽出法にて、4, 053 科 (26. 7%) を選定した。一次調査の調査内容は、2014 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の期間に受診した IPH、EHO、BCS の患者数 (男女別) とした。

3) 厚生労働科学研究委託費研究事業「門脈血行異常症に関する調査研究」の班員が所属する施設における定点モニタリングによる疫学調査 (大藤研究協力者、および門脈血行異常症分科会全員)

平成 24 年度より、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設を「定点」とし、各「定点」医療機関において、門脈血行異常症の新患例・手術例・死亡例に遭遇した場合、所定の調査票を記載して、調査事務局 (大阪市立大学公衆衛生学) に郵送することにより、

患者情報の登録を行っている。

平成 24 (2012) 年より登録を開始し、平成 26 年 10 月末日時点までに登録された新患例は合計 49 人 (IPH: 22 人、EHO: 8 人、BCS: 19 人) であった。このうち、平成 21 (2009) 年以降に診断された患者 38 人 (IPH: 17 人、EHO: 5 人、BCS: 16 人) を対象に臨床疫学特性に関する集計解析を行った。男性の比率は、IPH: 41%、EHO: 20%、BCS: 56%、診断時の平均年齢は IPH: 48.9 歳、EHO: 42.8 歳、BCS: 44.5 歳であった。

4. 検体保存センターにおける症例登録 (橋爪研究協力者)

平成 18 年 3 月、門脈血行異常症の臨床検体を保存し、ガイドライン作成や病態解析などに活用するための検体保存センターが設立され、九州大学大学院医学研究院倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会により承認された。

対象疾患は門脈血行異常症だけでなく、健常人、肝硬変、非肝硬変肝疾患患者の検体も対照群として登録している。採取される試料の種類と量は、血液、肝組織、脾組織で、現在の登録状況は 75 症例 (内 IPH: 11 例、EHO: 3 例、BCS: 27 例) である。

E. 結論

各分科会の調査研究により、本邦における各疾患の最新の実態が明らかになり、ガイドライン作成・改訂に大きく寄与することが期待された。

Ⅱ. 分担研究の概要

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科 主任教授

A. 研究目的

自己免疫性肝炎 (AIH) に関する全国・班内疫学調査を行い、調査結果及び科学的根拠に基づいて診断基準および重症度分類、診療ガイドラインの作成および改訂を行う。これらを通じて、難治性肝・胆道疾患の医療水準の向上と医療経済の効率化への貢献を図ることを目的とする。

目標成果物として以下の6項目を予定し解析を進めている。

- 1) AIH 全国調査
- 2) 急性肝炎期 AIH の新規診断基準と治療指針の策定・改訂
- 3) 重症度判定基準の評価と改訂
- 4) 高齢者 AIH の病態と診療実態
- 5) 小児 AIH 全国調査
- 6) 患者 QOL 調査

B. 研究結果・考察

1) AIH 全国調査 (担当: 大平研究分担者)

自己免疫性肝炎 (AIH) に関する全国・疫学調査を行い、この調査結果及び科学的根拠に基づいて診断基準および重症度分類、診療ガイドラインの作成および改訂を行うことを目的としている。平成21年1月1日～5年間の新規AIHを対象として全国437施設へ調査票を配布した。平成27年度にこれら調査票の回収と解析を予定している。

2) 急性肝炎期 AIH の診断および治療指針の策定について (担当: 吉澤研究協力者、原田研究協力者、山本研究協力者、阿部研究協力者)

急性肝炎様発症するAIHは稀ではなく、特に非典型例である急性肝炎期AIHの診断は現状困難である。また、一部では急性肝不全へ進行し予後不良となる。これら症例の診断および治療指針を策定することを目的としている。平成26年度AIH分科会で

の症例解析のための調査票を作成した。研究計画に関する倫理審査を各分科会施設にて認可。肝組織評価のため金沢大学病理 (原田憲一教授) で評価施行した。25症例で検討し、臨床データでは抗核抗体陰性あるいは低力価、IgG正常域症例が多いこと、このため国際診断基準のうち、簡易版では診断困難なことが示された。組織所見では、線維化はわずかで、典型例で特徴的な interface hepatitis、形質細胞浸潤は少なかった。急性型に特徴的といわれる Zone 3 necrosis は半数、emperipolesis も 1/4 の症例にしか認められなかった。しかしながら、急性型AIHの病理診断基準は病理医間でも統一見解がなく、今後、複数の病理での組織診断基準の作成を行うこととした。平成27年は調査票と併せてデータを解析し、診断基準、治療指針の策定する予定であるが、急性肝炎期症例数が少ないことも予想され、分科会以外の班内施設にも調査を依頼する予定である。

3) 重症度判定基準の評価と改訂 (担当: 銭谷研究分担者、鈴木研究協力者)

現在のAIH診療ガイドラインで採用し重症度判定基準については、その有用性について十分な検証がなされていない。これまでの調査データ (画像所見も含め) と予後調査から本基準の妥当性を検証することを目的としている。「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の厚労省研究班調査データ、岩手医科大学での急性肝不全調査データを提供頂き、重症度判定基準の妥当性について解析を行った。解析結果から、死亡および移植に至った症例は全て重症度判定基準の重症に判別された。自己免疫性肝炎診療ガイドラインで新たに示された重症度判定は死亡に至る可能性のある症例を選別する上で有用であることが確

認められた。しかし、重症化に至る症例では、既存肝疾患の程度、合併症など他の要因も存在することなども、考慮が必要であり、今後更なる検討による判定要素の再考も必要である。平成27年度はさらに症例を追加し解析を行い、結果に基づき判定基準の見直しを行う予定である。なお、慢性症例の急性増悪についても、重症度判定基準の検討が必要である。

4) 高齢者 AIH の病態と診療実態 (担当 ; 阿部研究協力者)

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(坪内博仁班長)で実施された自己免疫性肝炎 (AIH) の全国調査 (2009年) の特徴の一つに診断時年齢の高齢化があり、この調査データを用いて本邦における高齢者 AIH の特徴および診療実態を明らかにすることを目的とした。解析結果として 1) 診断時年齢が75歳以上の症例が約15%を占めていた。2) 血液生化学検査・自己抗体の陽性率は高齢者と非高齢者で差はなかったが、高齢者では肝硬変へ進展している症例が多かった。3) 高齢者ではプレドニゾロンを使用している割合が低かったが、治療反応性は非高齢者と同等であった。4) 高齢者ではウルソデオキシコール酸単独で治療されている症例が多い傾向があった。以上から、高齢者にみられる肝障害の診断にあたってはAIHも念頭に置く必要があると考えられた。

5) 患者 QOL 調査 (担当 ; 大平研究分担者)

AIH の QOL 調査についてはこれまで実施されたことがなく、現在のわが国における実態を把握する必要がある。平成 27 度に CLDQ を用いて患者会、AIH 分科会施設で調査を行い、回収された調査結果を解析予定である。

6) 小児 AIH 全国調査 (担当 : 藤澤研究協力者、大平研究分担者)

小児例については、わが国での多数例での解析は行われていない。小児と成人では病態や特徴が異なる可能性があり、小児期

に特化した項目も含めた調査が必要である。とくに原発性硬化性胆管炎 (PSC) との鑑別が必要となる点や AIH/PSC オーバーラップに関しては小児の特徴とも言える。また、成長の問題も小児期に独特である。実態把握のため、新たに全国調査を実施する。平成 27 年 2 月に全国調査票を発送した。平成 27 年度は回収された調査結果を解析予定である。

C. 結論

AIH 分科会では、今年度は重症度判定基準の妥当性を明らかとし、高齢者 AIH、一部の急性肝炎期 AIH 例の解析が終了した。また、成人および小児全国調査票の発送、QOL 調査の準備が整い、平成 27 年度以降に解析が進められる予定である。

原発性胆汁性肝硬変に関する研究

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

A. 研究目的・方法

原発性胆汁性肝硬変(PBC)分科会では、平成23年度～25年度の難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班(坪内博仁班長、中沼安二PBC分科会長)において、診療ガイドラインを作成するとともに、疾患についての知識を広げる目的で患者向け疾患ガイドブックを作成した。これらの診療ガイドライン・疾患ガイドブックはいずれも各種ホームページや書籍に掲載され、広く利用されるに至っている。

平成26年度～28年度における本研究班においてのPBC分科会の目的は、まず、その後発表されたエビデンスに基づいて、平成25年度に作成した診療ガイドラインを改訂することである。続いて患者向けガイドラインの改訂を行う。

この目的のため、平成26年度には以下の活動を行った。

1. PBC全国調査に基づく無症候性PBCから症候性PBCへの移行率に関する検討
2. 肝移植に至ったPBC症例の調査研究
3. 大西班において登録されたベザフィブラート投与PBC症例の追跡調査
4. PBC・NASH合併症例に関する臨床病理学的検討
5. PBC全国調査に基づく血清ALP値低値のPBCに対する治療の検討

B. 研究結果・考察

1. PBC全国調査に基づく無症候性PBCから症候性PBCへの移行率に関する検討(廣原研究協力者)

本邦におけるPBC全国調査は、当班に所属する関西医科大学の廣原研究協力者らにより、1980年から継続して15回実施されている。この全国調査によって本邦におけるPBC患者の病態および長期予後に関わる要因が明らかになり、予後改善に寄

与している。

近年、本邦において新たに診断されるPBCの大部分は無症候性でありその多くが無症状の状態経過することが知られている。症候性PBCへ移行するのは一部であるが、そ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。今回の検討では、各進展形式別の病期進展移行率および予後解析を行い、加えて年代別累積生存率について検討した。2001年以降の診断時無症候性PBCの90%以上は症候性に進展せず無症状で推移しその予後は良好であった。無症候性PBCから症候性PBCへの累積移行率の年代別検討では、1990年以降に診断された症例群は以前に診断された群と比較して搔痒感・黄疸とも移行率が低下していた。1990年以降にPBCの標準的治療として認知された種々の治療が症候性への病期進展を抑制したものと推測された。一方、1990年代群と2000年代群間では差異は認められず、病期進展を抑制しうる新たな治療の開発が望まれる。

2. 肝移植に至ったPBC症例の調査研究(中村研究協力者、上本研究協力者)

ウルソデオキシコール酸治療によりPBCの予後は改善しつつあるが、未だ肝不全に進行し肝移植が必要となる症例が少なからず存在するため、これらの症例の重症化機構の解明と新しい治療法の開発は、PBC研究に残された重要な課題のひとつである。本目的のために、“肝移植に至ったPBC症例の調査研究”班を組織し、本邦で過去20年間に肝移植を施行されたPBC症例と今後6年間に肝移植を施行されるPBC症例の全国調査を行う。具体的には、本研究は、“日本人原発性胆汁性肝硬変の発症・進展に関わる遺伝因子の網羅的遺伝

子解析 (Genome-wide association study:GWAS) (長崎医療センター倫理委員会承認 2010. 10. 4) ”へ参加した全国 58 施設 (国立病院機構 32 施設、大学病院 26 施設) と日本肝移植研究会 (会長: 京都大学 上本伸二教授) に所属する全国の肝臓移植外科約 50 施設を対象として、過去 20 年間に肝移植を施行された PBC 症例と今後 6 年間に肝移植を施行される PBC 症例の実態調査を行う。本年度はこの調査を行うための基盤整備を行った。

3. 大西班において登録されたベザフィブラート投与 PBC 症例の追跡調査 (松崎研究協力者)

現在、ランダム化二重盲検比較試験で PBC に対する長期予後の改善効果が証明されている薬剤は UDCA のみであるが、UDCA の単独投与で生化学的改善が得られない症例が 20%程度存在する。ベザフィブラート (BF) は高脂血症治療薬であるが、PBC 患者の胆汁うっ滞を改善させることが本邦より多数報告され、過去の当研究班 (大西班) で行われた多施設共同無作為化臨床試験にて、PBC 患者に対する短期的効果が確認された (Iwasaki et al. Hepatol Res 2008; 38: 557-564)。しかし、その長期予後改善効果はいまだ明らかにされておらず、上記の多施設共同無作為化臨床試験に参加した症例のその後の転帰も不明である。

本研究では、同臨床試験において UDCA と BF の比較投与試験が行われた症例の追跡調査を行い、症例回収率 92.5%、施設回収率 86.4% が得られた。10 年以上追跡できた 51 症例のうち、9 例で臨床病期の悪化を認め、うち PBC が原因と考えられる死亡例は 5 例であった。比較投与試験終了後には、多くの症例で UDCA と BF の併用が行われていることが明らかになり、今回の追跡調査のみで BF 長期投与の効果を判定するのは困難と推測されたが、個々の症例のデータ解析をさらに進め、UDCA 単独投与の限界と UDCA+BF 併用投与の意義について考察を進める予定である。

4. PBC・NASH 合併症例に関する臨床病

理学的検討 (橋本研究協力者)

肥満や生活習慣病の急増に伴い非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が増加し、NASH による他肝疾患の病態修飾の実態が注目されている。今年度の本研究では、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) と NASH 合併例 (PBC・NASH) の病態を明らかにする事を目的とし、PBC+NASH 自験例を同期間に経験した PBC 単独例と臨床病理学的に比較検討した。

PBC+NASH は 32 例、全例 2001 年から 2014 年に PBC+NASH と診断されていた。同期間に経験した PBC 単独例 250 例と比較した。PBC+NASH は PBC 単独に比し、年齢に差は無く、男性が多く (19% / 9%)、合併率は、肥満 (BMI \geq 25) 60% / 7%、糖尿病 41% / 6%、脂質異常症 63% / 18%、高血圧 59% / 10% と肥満・生活習慣病合併を高頻度に認めた。PBC+NASH の 2 例では肝組織では PBC の特徴が明らかでなく腹腔鏡の肝表面観察で PBC の特徴的所見を認めた。PBC+NASH のうち、肝病態進行を認めたのは肥満を合併した 7 例中の 3 例のみであった。PBC+NASH と PBC 単独例の 10 年生存率はいずれも約 85% で有意差は無かった。PBC+NASH 例における性差では、男性例は女性例より若年で、女性例は全例 PBC 診断時に NASH を合併していたが、男性例は 50% (6 例中 3 例) が PBC と診断後 5-22 年の経過で体重増加した後 NASH 合併が診断され、病態に差異を認めた。

以上より、PBC+NASH は PBC 単独例に比し、肥満・生活習慣病が高頻度であり、治療として肥満例では減量の重要性が示唆された。

5. PBC 全国調査に基づく血清 ALP 値低値の PBC に対する治療の検討 (田中研究協力者、小森研究協力者、廣原研究協力者)

廣原研究協力者らによって行われている PBC 全国調査のデータを基に、診断後 6 か月以内に UDCA 治療が開始されなかった、AMA 陽性・無症候性・ALP が基準値上限の 1.5 倍以内・Scheuer stage I-II という”早期” PBC の経過および長期予後を検討した。全国調査で集積された 7,376 例のうち上記の条件を満たす症例は 86 例、平均

観察期間は 6.6 ± 5.7 年であった。86 例中 70 例 (81%) では全経過観察中治療が行われず、16 例では UDCA 治療が開始されていた。86 例の 5 年および 10 年移植なし生存率は 98%、88% で、これは診断後 6 か月以内に UDCA 治療が開始された症例と同等であった。5 年および 10 年肝関連症状出現率は 5%、8% で、UDCA 治療例と比較し有意に低率であった ($p < 0.001$)。以上より“早期”PBC では ALP が上昇するまで UDCA 治療を行わなくとも予後は良好であった。

肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究

研究分担者 田妻 進 広島大学病院 総合内科・総合診療科 教授

研究要旨：肝内結石・硬化性胆管炎分科会は、①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、②肝内結石診療ガイドライン策定、③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行、④硬化性胆管炎診断基準改定、⑤硬化性胆管炎の診療指針の提案を目標として3年間の研究活動を開始した。初年度の総括報告を以下に示す。

A. 研究目的

①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、②肝内結石診療ガイドライン策定、③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行、④硬化性胆管炎診断基準改定、⑤硬化性胆管炎の診療指針を3年間で完了する。

B. 研究方法

①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行 (森研究協力者)

1998年全国調査に登録された肝内結石症例に対しコホート調査を解析して予後不良因子、結石再発危険因子、胆管炎・肝膿瘍の危険因子、肝硬変の危険因子、肝内胆管癌発生の危険因子を抽出し、コホート研究を立案・継続遂行する。

②肝内結石診療ガイドライン策定 (露口研究協力者)

2009年に日本消化器病学会から発表されて現在改訂中の“胆石症診療ガイドライン”の肝内結石診療に関する Clinical Question (CQ) と診療フローチャートと、本研究班から提案したガイドラインをもとに研究班 Working Group による校正、CQの補足をおこなう。

③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行 (田中研究分担者)

2012年の全国調査結果から本邦PSC 196症例の予後決定因子を解析し、年次的な継続調査を立案・遂行する。

④硬化性胆管炎診断基準改定 (中沢研究協力者、能登原研究協力者、分科会班員全員)

肝内結石・硬化性胆管炎分科会による全国調査結果からPSCの診断基準を作成し、その有用性をHigh volume centerにてIgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)と比較評価する。

⑤硬化性胆管炎の診療指針策定 (伊佐山研究協力者)

硬化性胆管炎全体の診療指針の作成であるが、本年度はPSCに限定した指針の原案を作成する。来年度は現在作成中のPSC診断基準や種々のアンケート調査を踏まえてPSCの指針を確定し、他の硬化性胆管炎の指針の原案を作成、最終年度に硬化性胆管炎全体の指針を作成する。

(倫理面への配慮)

本調査研究は帝京大学医学部ならびに関連各施設の倫理委員会の審査・承認を得て進めた。

C. 研究結果

①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行

コホート調査における予後不良因子、結石再発危険因子、胆管炎・肝膿瘍の危険因子、肝硬変の危険因子、肝内胆管癌発生の危険因子の解析から肝内結石症に対する取扱いとして、結石除去のみでは結石再発や肝内胆管癌発生の危険が高く、その後の臨床経過に大きく影響する可能性が示唆された。さらに、経過中に発生した黄疸は長期化しないよう、早期の減黄処置が必要であると思われた。

②肝内結石診療ガイドライン策定

本研究班における過去の報告書から診

断・重症度診断基準を提案した。改定作業中の既出ガイドラインとの照合を踏まえて、肝内結石症の疫学、診断基準、重症度判定基準を追補する形で肝内結石症ガイドラインを策定する予定である。

③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行

今回の全国調査の結果から、本邦のPSC症例では、診断時症状・合併症がないこと、血清アルブミン値 3.5 g/dl 以上、ALP 正常上限 2 倍未満、の 3 因子が肝移植なし生存に有意に関与していた。引き続き年次の調査を継続して我が国の実態を把握する予定である。

④硬化性胆管炎診断基準改定

PSC 基準案として以下を策定した。

- | | |
|---------------------------------------------|-----|
| 1. 肝内肝外胆管に生じた進行性の胆管狭窄病変。 | |
| 2. 血液所見上持続性の胆汁うっ滞を認める。 | |
| 3. IgG4 関連硬化性胆管炎、原因が明らかな 2 次性硬化性胆管炎、悪性腫瘍の除外 | |
| 4. 画像診断にて特徴的な胆管所見を認める。 | |
| 5. 炎症性腸疾患の合併 | |
| 6. 病理学的所見 | |
| a. 病理学的検索により他の肝、胆道疾患が否定できること。 | |
| b. 次のいずれかの肝生検所見 | |
| 1) onion skin lesion、または小葉間胆管の線維性消失 | |
| 2) 慢性胆汁うっ滞所見（細胆管増生および線維化） | |
| 1, 2, 3+4~6 a, b の 2 項目以上 | 確診 |
| 1, 2, 3+4~6b の 1 項目 | 準確診 |
| 1, 2, 3+6 a のみ | 疑診 |

⑤硬化性胆管炎の診療指針策定

原発性硬化性胆管炎の診療指針の原案を作成した。硬化性胆管炎の病態は複雑であり、診療指針の作成は難しい。現在まだ診断基準ができていないので、今後盛り込む予定である。また、IgG 4 関連硬化性胆管炎ガイドライン、生体肝移植ガイドラインと矛盾が生じないように準拠して作成する。

D. 考察と結論

肝内結石・硬化性胆管炎分科会は、①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、②肝内結石診療ガイドライン策定、③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行、④硬化性胆管炎診断基準改定、⑤硬化性胆管炎の診療指針の提案の 5 項目を目標に掲げて 3 年間の研究活動を開始し、初年度の活動を本項に総括した。次年度以降の活動内容とその遂行における手法を一層充実させて、疫学、診断基準、診療指針の点において確かな成果を挙げるのが期待された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Miyazaki M, Ohtsuka M, Miyakawa S, Nagino M, Yamamoto M, Kokudo N, Sano K, Endo I, Unno M, Chijiwa K, Horiguchi A, Kinoshita H, Oka M, Kubota K, Sugiyama M, Uemoto S, Shimada M, Suzuki Y, Inui K, Tazuma S, Furuse J, Yanagisawa A, Nakanuma Y, Kijima H, Takada T. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition. JHBPS 2015 Mar;22(3):181-96. doi: 10.1002/jhbp.211. Epub 2015 Feb 17.

Tazuma S, Kanno K, Kubota K, Tsuyuguchi T, Kamisawa T, Isayama H, Nakagohri T, Inui K; The Academic Committee of the Japan Biliary Association. Report on the 2013 national cholelithiasis survey in Japan. JHBPS 2015 Jan 18. doi: 10.1002/jhbp.206. [Epub ahead of print] Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Nakazato T, Abe N, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Sugiyama M: Hepatolithiasis: Analysis of Japanese nationwide surveys over a period of 40 years. JHBPS 21: 617-622, 2014

Gooijert KE, Havinga R, Wolters H, Wang R, Ling V, Tazuma S, Verkade HJ. The mechanism of increased biliary lipid secretion in mice with genetic