

とした。

2. 個人情報の管理

「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省告示第2号、平成14年6月17日付)告示以降の本研究にあたっては同告示を遵守し、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省、平成16年12月24日付)に則り、研究グループ外に個人情報管理者を設置することを含めた厳格な個人情報管理システムを構築し、研究対象とした登録症例の個人情報漏洩等について十分な配慮を行った。第13回調査(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。

C. 研究結果

1. 無症候性、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)

最終観察時における各型の占める比率は無症候性が1849例(93.8%)と大部分を占め、症候性に進展した緩徐進行型は68例(3.4%)、門脈圧亢進症先行型は34例(1.7%)、黄疸/肝不全型は21例(1%)であった。黄疸/肝不全型群では診断時のT-Bil値は他群に比較して有意に高値、アルブミン値は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、黄疸/肝不全型群でIV期の占める割合が有意に高い傾向にあった。

2. 各群別の予後(図1)

門脈圧亢進症先行型群で肝細胞癌合併による死亡例が1例あったが、無症候性型群、緩徐進行型群では肝疾患関連死亡例はなかった。黄疸/肝不全型群では死亡が3例で、その死因はすべて肝不全であった。肝移植が施行されたのは黄疸/肝不全型群で1例報告されている。

各群別にみた10年生存率では緩徐進行型100%、門脈圧亢進症先行型96.9%、黄疸/肝不全型37.9%で各群間に有意差を認めた($p < 0.05$)。

3. 無症候性PBCから症候性PBCへ進展形式別の累積移行率(図2) 緩徐進行型群、門脈圧亢進症先行型群、

黄疸/肝不全型群における5年後累積移行率は各々4.7%、2.9%、1.7%、10年後累積移行率各々13.0%、7.7%、4.6%であった。

4. 累積移行率の年代別検討

無症候性から緩徐進行型群への10年後累積移行率は1980年代群28.8%、1990年代群13.7%、2000年代13.0%であり、黄疸/肝不全型群への10年後累積移行率は1980年代群16.1%、1990年代群3.7%、2000年代群4.6%であった。

D. 考察

今回のPBC全国調査登録例において2001年以降に診断された無症候性PBCのうち無症状のまま推移する群は93.8%を占めその予後は良好である。症候性に病期が進行した群の中で緩徐進行型群は無症候型と同程度の予後であり、また門脈圧亢進症先行型群も比較的予後が良いのに対し、黄疸/肝不全型群は明らかに予後不良であった。

無症候性PBCから症候性PBCへの累積移行率を年代別に検討した結果、緩徐進行型群、黄疸/肝不全型群とも1980年代群と1990年代群・2000年代群間に明らかな相違が認められた。1990年代以降に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る。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。

E. 結論

無症候性PBCの93.8%は症候性に進展せず予後良好であった。無症候性PBCから症候性PBCへの年代別累積移行率の検討では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緩徐進行型群、黄疸/肝不全型群とも病期進展移行率が低下していた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirohara J, Nakano T, Seki T, et.al. Part II. Primary Biliary Cirrhosis : Epidemiology and Natural History in Japan. Autoimmune Liver Disease-Perspectives from Japan. Springer Japan, 2014, p.201-213.

- 2) Working Subgroup (English version)for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis : Komori A, Tanaka A, Takikawa H, et.al. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. Hepatol Res 44:71-90, 2014
- 3) 廣原淳子、仲野俊成、原田憲一他 最新肝癌学—基礎と臨床の最新研究動向—原発性胆汁性肝硬変. 日本臨床 73 : Suppl 1,121-125,2015
- 4) 廣原淳子、仲野俊成、関寿人他 PSC と PBC—診断と治療の進歩—PBC の疫学と予後. 臨床消化器内科 29,1471-1476,2014
- 5) 廣原淳子、仲野俊成 難治性肝疾患の診療を極める : PBC の疫学. Hepatology Practice 4, 文光堂 2014,

p35-39

2. 学会発表

- 1) 廣原淳子、仲野俊成、坪内博仁 : 無症候性から症候性原発性胆汁性肝硬変への進展—全国調査における年代別移行率の検討—パネルディスカッション 4 自己免疫性肝胆疾患:病態解析と治療の工夫、第 56 回日本消化器病学会大会、神戸、2014

H 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 : 無し
2. 実用新案登録 : 無し
3. その他 : 無し

表1 進展形式別の診断時臨床所見

	無症候型	緩徐進行型	門脈圧亢進症 先行型	黄疸/肝不全型
No.	1849(93.8%)	68(3.4%)	34(1.7%)	21(1%)
Age	58.5±11.4	56.8±8.7	61.0±8.9	54.9±12.8
Sex (M:F)	278/1571	6/62	4/30	2/19
T-Bil.	0.72±0.39	0.75±0.27	0.78±0.31	1.02±0.43*
Alb.	4.10±0.39	4.21±0.49	4.13±0.37	3.85±0.56*
T-choL.	210.6±46.0	219.4±51.3	215.8±56.9	218.9±66.9
Histology	I	699	23	7
	II	383	23	7
	III	108	4	5
	IV	18	0	0

(Mean ± SD)
*P<0.05

図1 進展形式別の生存率

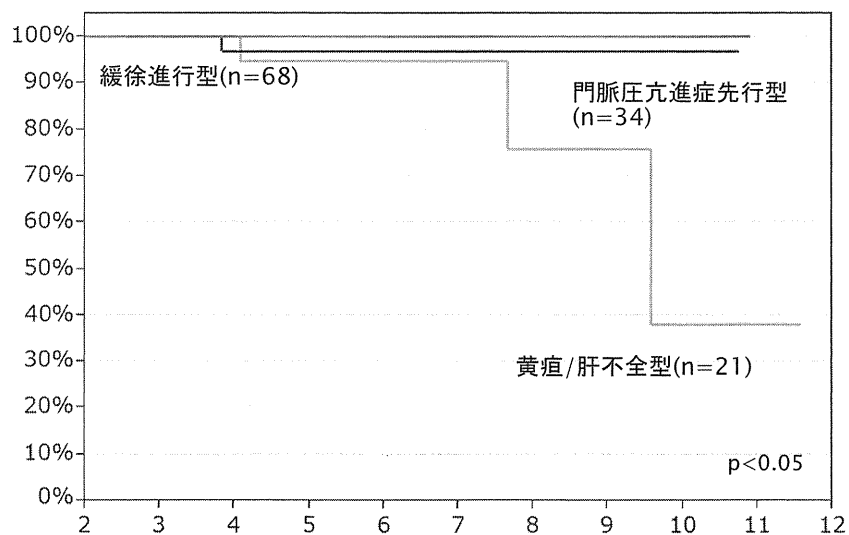
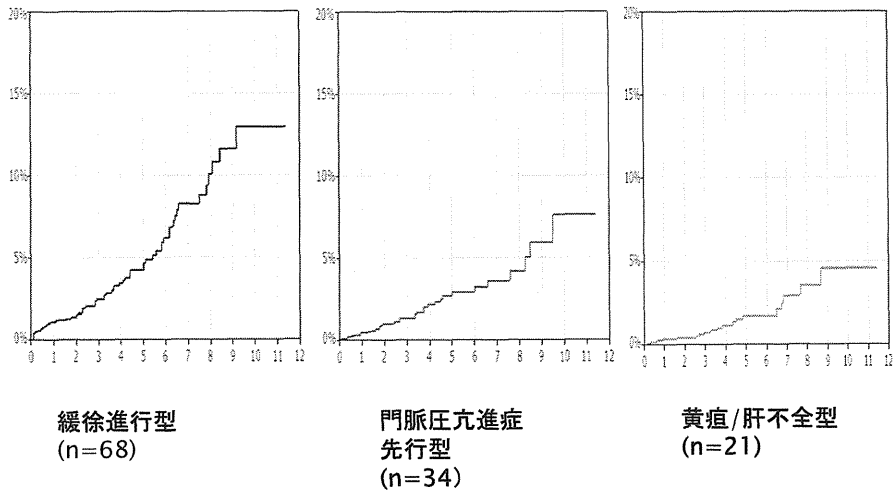


図2 無症候性PBCから症候性PBCへの
進展形式別累積移行率



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
分担研究報告書

肝移植に至った PBC 症例の調査研究

研究協力者 中村 稔 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 教授

研究要旨：UDCA 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。また、これらの症例の病態解明のために、生体試料（血清、DNA、摘出肝組織）を収集・解析するための基盤整備も行う。本年度は、PBC 摘出肝の病理学的検討から、gp210 抗体陽性で micronodular cirrhosis pattern を呈する症例と gp210 抗体陰性で macronodular cirrhosis pattern を呈する症例があること、UDCA 治療の普及に伴い摘出肝のサイズが縮小傾向にあることなどが明らかとなった。今後の肝不全に至る症例の cirrhotic pattern の動向が注目されるとともに、肝不全進行の分子標的の同定を行う必要がある。

A. 研究目的

近年、UDCA や bezafibrate による治療により 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、これらの症例の病態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。

本研究では、上記目的のために、“肝移植に至った PBC 症例の調査研究” 班を組織して肝移植に至った日本人 PBC 症例の臨床的特徴を明らかにするとともに、PBC の進行・重症化に関与する分子標的を同定するために、血清、DNA、摘出肝組織などを収集・解析するための基盤整備を行う。

B. 研究方法

1、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。

2、調査票 (一次および二次) を各施設に郵送し、肝移植に至った PBC 症例の臨床情報を収集する。日本肝移植研究会の症例登録制度も活用し、より正確な症例登録と臨床情報収集に努める。

3、“厚労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“班の発足当初より実施・継続されてきた原発性胆汁性肝硬変全国調査 (代表研究者：関西医科大学 廣原淳子講師) の症例登録制度も活用し、より正確な症例登録と臨床情報収集に努める。

4、PBC の進展様式に基づく新たな病型分類の確立、PBC 進行に関連する分子標的の同定、新たな分子標的治療法の開発、などを目的として肝移植に至った PBC 症例の生体試料 (血清および DNA) を収集・解析するための基盤整備を行う。

(倫理面への配慮)

本研究では、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の三省による平成 20 年 12 月 1 日一部改正の“ヒトゲノム・遺伝子解析研

究に関する倫理指針”および厚生労働省による平成20年7月31日全部改正の”臨床研究に関する倫理指針”を順守し、全ての検体および患者情報は連結可能匿名化する。また、長崎医療センター臨床研究センター内にも個人情報管理者をおき、患者情報の取り扱い、保護・管理には細心の注意をはらう。

C. 研究結果

1、昨年度までの厚労省・難治性の肝胆道疾患に関する調査研究（坪内班）gp210 working の共同研究の解析から、肝不全・肝移植に至る危険因子として、ALT 反応性不良(OR 11.1), gp210 抗体陽性(OR 29.88) が示された（論文発表1）。

2、長崎医療センターで発症早期より長期間経過観察をされているPBC約100症例の中から、UDCA や bezafibrate による intensive treatment にも関わらず2症例が肝不全に進行し今年度に肝移植を施行された。いずれも gp210 抗体陽性で ALT 反応性不良の症例で、摘出肝は腫大し、病理学的には micronodular cirrhosis を示した。

3、1997年から2012年までの間に東京大学で肝移植を施行されたPBC 87症例の検討から、摘出肝のサイズはUDCA治療の普及に伴い縮小傾向にあることが示された（論文発表2）。

4、2010年以降に京都大学で肝移植を施行されたPBC 18症例の解析から、肝移植に至るPBC症例には gp210 抗体陽性で micronodular cirrhosis pattern を呈する症例と gp210 抗体陰性で macronodular cirrhosis pattern を呈する症例があることが示された（論文投稿中）。

5、過去20年間に東京大学、京都大学、九州大学で肝移植を施行されたPBC計150症例の内、移植前に血清が保存されていた47症例の臨床データ、自己抗体、遺伝子多型、摘出肝の病理学的解析を行った。その結果、PBCの肝不全への進行過程において胆管細胞障害が優位な場合は micronodular cirrhosis type (gp210 抗体陽性型) を、肝細胞障害が優位な場合は macronodular cirrhosis type (gp210 抗体陰性

型) を呈することが示唆された（論文投稿中）。

6、肝移植に至ったPBCの進行症例と非進行症例のGWASによる比較検討から、肝不全進行に関与する遺伝子Xを同定した（論文準備中）。

7、その他、昨年度までの難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究（坪内班）で明らかとなった日本人PBCの疾患感受性遺伝子、疾患発症経路、進行・重症化機構などに関する成果を、論文、総説、著書に発表した（論文発表4-14）

D. 考察

PBCの進行には、胆管細胞や肝細胞の障害・防御機構、自己抗体産生、薬剤に対する治療反応性などに関連した複数の遺伝因子と環境因子が複雑に関与しているものと考えられる。今後は、肝移植に至ったPBC症例の臨床的特徴を明らかとし、患者血清、DNA、摘出肝組織などの解析からPBCの進行・重症化に関与する分子標的を同定する必要がある。

E. 結論

肝移植に至ったPBC症例の全国調査を行い、その実態を明らかにするとともに、肝移植に至ったPBC症例の血清、DNA、摘出肝組織などを収集するための基盤を急いで整える必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Taniai M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibash H. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* in press, 2014 Sep4 (Epub ahead of print)
2. 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* 44:993-9, 2014
3. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis *Semin Liver Dis*; 34:334-340, 2014
4. 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 of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 34:679-88, 2014
5. Ohishi Y, Nakamura M, Ishikawa N, Saitoh O, Nakamura H, Aiba Y, Komori K, Migita K, Yatsushashi H, Fukushima N, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Ishibashi M, Nishino T, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Ishibashi H, PBC Study Group of NHOSLJ, Nakamura M. Genetic polymorphisms of OCT-1 confer susceptibility to severe progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 49:332-42, 2014
6. Joshita S, Umemura T, Nakamura M, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ishibashi H, Tanaka E, Ota M. STAT4 gene polymorphisms are associated with susceptibility and ANA status in primary biliary cirrhosis. *Dis Markers*. 2014; 2014: 727393. [Epub 2014 Feb 4.]
7. Ishibashi H, Komori A, Tanaka A, Takikawa H, Tsubouchi H, Egawa H, Hirohara J, Shirabe K, Harada K, Nakamura M, Zeniya M, Nakamura M, Fukushima N, Shimoda S, Sakisaka S, Morizane T, Takeyama Y, Nakanuma Y, Ueno Y, Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. 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. *Hepatol Res* 44(Suppl. 1):71-90, 2014
8. Nakamura M. Analysis of disease-pathways by susceptibility genes in primary biliary cirrhosis. *Inflammation and Regeneration*; 34:78-86
9. Nakamura M. Genetic analysis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmune Liver Diseases in Japan*, edited by Ohira H et al, Springer, p157-169, 2014
10. 中村 稔:原発性胆汁性肝硬変の発症や予後を予測できるか？分子消化器病 vol. 12, no.1, in press, 2015
11. 中村 稔:胆道疾患の遺伝子多型で何が明らかとなったか. 分子消化器病 vol.11, no.2, 39-47, 2014
12. 中村 稔:PBCの発症機構 肝疾患 Review 2014-2015 p.67-73 小俣政男 監修日本メデイカルセンター(2014.5 発刊)
13. 中村 稔:自己免疫疾患と遺伝子解析 *Hepatology practice シリーズ 第4巻* p124-127 難治性肝疾患の診療を極める～基本から最前線まで～ 文光堂(2014.5 発刊)
14. 中村 稔:日本人原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子の同定 *細胞* 46(3):148-150, 2014
2. 学会発表
1. Minoru Nakamura, Hisayoshi Kondo, Atsushi Tanaka, Atsumasa Komori, Kazuhide Yamamoto, Hiromasa Ohira, Mikio Zeniya, Etsuko Hashimoto, Shuichi Kaneko, Yoshiyuki Ueno, Shinji Shimoda, Masanori Abe, Shotaro Sakisaka, Morikazu Onji, Hajime Takikawa, Hirohito Tsubouchi, Hiromi Ishibashi, Kenichi Harada, Masahiro Ito, Yasuni Nakanuma. Autoantibody status and

histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) Monothematic Conference: Primary Biliary Cirrhosis, p116-117 (Milan, ITALY 2014. 5. 23-24)

2. Hitomi Yuki, Aiba Yoshihiro, Nakamura Minoru, Tokunaga Katsushi
Identification of primary cirrhosis-susceptible variant in human TNFSF15 locus and its functional analysis 日本免疫学会総会・学術集会 京都 2014. 12. 10-12.

3. 相葉佳洋, 山崎慶子, 川嶋実苗, 西田奈央, 小森敦正, 久保充明, 徳永勝士, 中村 稔. 日本人の原発性胆汁性肝硬変とクローン病における疾患感受性遺伝子の共通性と異質性. 第 59 回 日本人類遺伝学会、東京、2014. 11. 19-22,

4. 相葉佳洋, 小森敦正, 伊東正博, 右田清志, 八橋 弘, 中村 稔. 分泌型 TL1A がヒト胆管上皮細胞に及ぼす影響の検討. 第 42 回 日本臨床免疫学会総会. 東京 2014. 09. 25-27.

5. 中村 稔 肝移植に至った原発性胆汁性肝硬変の病型分類と遺伝子解析 肝胆膵・移植外科 講演会 京都 2014. 8. 26.

6. 相葉佳洋, 山崎慶子, 川嶋実苗, 西田奈央, 小森敦正, 久保充明, 徳永勝士, 中村 稔. 日本人の原発性胆汁性肝硬変とクローン病に共通する疾患感受性遺伝子の検討. 第 51 回日本消化器免疫学会総会 京都 2014. 07. 11.

7. 安波道郎、中村仁美、右田清志、徳永勝士、中村稔 日本人原発性胆汁性肝硬変の発症、進行における HLA 多型の効果 第 50 回日本肝臓学会総会 東京 2014. 05. 29.

8. 中村 稔、川嶋実苗、西田奈央、人見祐基、相葉佳洋、小森敦正、安波道郎、徳永勝士 日本人原発性胆汁性肝硬変の疾患関連遺伝子の同定. 第 50 回日本肝臓学会総会 東京 2014. 05. 29.

G. 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 (難治性疾患等政策研究事業)
 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
 分担研究報告書

大西班登録PBC症例の追跡調査 (1)

研究協力者 松崎 靖司 東京医科大学茨城医療センター 病院長

研究要旨: PBC に対する UDCA とベザフィブラート(BF)治療の長期予後を検討する目的で、過去の難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班(大西班)で 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った。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座
 本多 彰 東京医科大学茨城医療センター

A. 研究目的

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、UDCA と BF 投与の長期予後について検討することを目的とした。

B. 研究方法

2001 年から 2004 年に大西班で登録され、6 ヶ月から 1 年間の UDCA 単独投与 vs BF 単独投与、または UDCA 単独投与 vs UDCA+BF 併用投与の多施設共同無作為化臨床試験が行

表1 追跡調査用紙

われた 67 症例 (22 施設) を対象とした。

当時の登録施設に追跡調査用紙 (表 1) を郵送し、回収されたデータを基に基礎的な予後の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本追跡調査は、帝京大学を中心とする多施設共同研究の形で行われ、帝京大学の倫理審査委員会における承認 (帝倫 13-009 号) を経て施行された。

C. 研究結果

1) 追跡調査用紙回収率

全 67 症例 (22 施設) に対して、症例回収率が 92.5% (62 例)、施設回収率が 86.4% (19 施設) であり、短期間で比較的良好な回収率が得られた。

2) 追跡継続率・中止率・死亡率

調査用紙を回収できた 62 症例を対象として検討したところ、図 1 に示すように 2014 年の段階で追跡継続 43 症例 (69.4%)、追跡中止 13 症例 (20.9%)、死亡 6 症例であった (9.7%)。

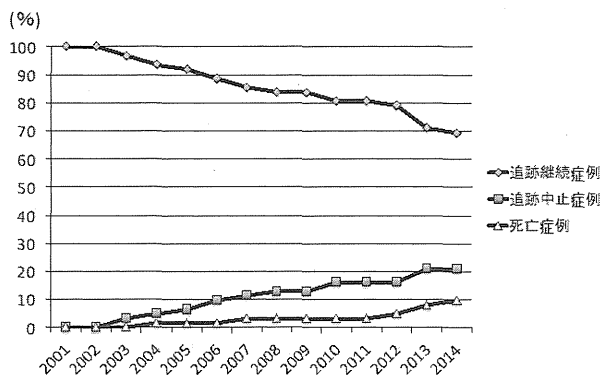


図 1 追跡継続率・中止率・死亡率

表 2 死亡症例

死亡年齢	性別	死亡年	死亡原因	
1	53	女性	2004年	胃癌
2	43	女性	2007年	生体肝移植後肝不全
3	62	女性	2012年	肝不全
4	53	女性	2013年	肝癌, 食道静脈瘤破裂
5	55	女性	2013年	肝不全
6	61	男性	2014年	食道静脈瘤破裂

3) 死亡症例の内訳

死亡症例を表 2 に示す。6 例のうち PBC が原因と思われる死亡は 5 例であった。

4) 10 年間での臨床病期の変化

10 年以上追跡調査が行えた 46 症例と PBC 関連死亡 5 例の計 51 症例を対象とした。図 2 に示すように、治療開始時に無症候性 (aPBC) であったものは 38 例、総ビリルビン 2.0 未満の症候性 (s1PBC) は 13 例であった。図 2 に示すように、治療前 aPBC であった 38 例のうち、10 年間のフォローアップ後には 31 例 (81.6%) が aPBC のまま、4 例 (10.5%) が s1PBC、3 例 (7.9%) が死亡していた。一方、治療前 s1PBC であった 13 例のうち、10 年間のフォローアップ後には 5 例 (38.5%) が aPBC に改善し、6 例 (46.2%) が s1PBC のまま、2 例 (15.4%) が死亡していた。

5) 治療内容と臨床病期変化との関係

比較投与試験後の治療内容の変化と、臨床病期の変化との関係を表 3 に示す。2001-2004 年

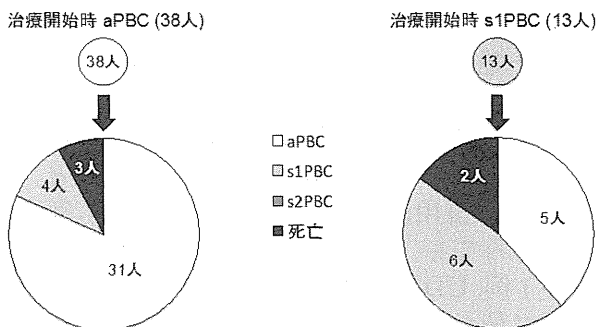


図 2 10 年間での臨床病期の変化

の比較投与試験で UDCA 単独投与だった群 26 例のうち、10 例 (38.5%) のみがその後約 10 年間 UDCA の単独投与が継続され、残りの 16 例 (61.5%) は UDCA+BF の併用投与となっていた。比較投与試験で UDCA+BF の併用投与だった 11 例のうち、10 例 (91.0%) はそのまま UDCA+BF が継続され、1 例 (9.0%) は BF の単独投与となっていた。一方、BF 単独投与だった群 14 例のうち、1 例 (7.1%) のみがその後も BF の単独投与が継続され、10 例 (71.4%) は UDCA+BF の併用投与となり、3 例 (21.4%) は UDCA の単独投与に変更されていた。

PBC が原因と考えられる死亡例 5 例のうち、4 例が UDCA+BF の併用投与、1 例が BF の単独投与であった。一方、死亡はしていないが臨床病期が悪化した 4 症例をみると、UDCA 単独投与が 2 症例、UDCA+BF の併用投与が 2 症例であった。

D. 考察

今回の追跡調査では、10 年前の比較投与試験症例であるにもかかわらず、症例回収率 92.5%、施設回収率 86.4% という良好な回収率が得られ、過去、現在の班員の難病克服に對す

表 3 治療内容と臨床病期変化との関係

2001-2004 比較投与試験	2002-2014 追跡調査期間	数字は症例数(計51症例)		
		改善または 変化なし	悪化	死亡
UDCA (26)	UDCA (10)	9	1	0
	UDCA + BF (16)	12	1	3
	BF (0)	0	0	0
UDCA + BF (11)	UDCA (0)	0	0	0
	UDCA + BF (10)	9	0	1
	BF (1)	0	0	1
BF (14)	UDCA (3)	2	1	0
	UDCA + BF (10)	9	1	0
	BF (1)	1	0	0

る責任感、協力関係も非常に良好であると考えられた。

10年間以上追跡できた51症例のうち、9例(17.6%)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(9.8%)であった。それぞれの治療内容をみると、臨床病期が悪化した9例では、UDCA単独投与2例、BF単独投与1例、UDCA+BF併用6例と、UDCA+BF併用例が最も多かった。また、死亡例だけをみても、UDCA単独投与0例、BF単独投与1例、UDCA+BF併用4例と、UDCA+BF併用例が最も多かった。我が国、特に今回の比較投与試験に参加した肝臓専門の施設では、第一選択薬がUDCAであり、効果が不十分な例にBFを追加投与するという考え方に従って処方が行われていると考えられ、UDCA+BF併用が悪化の原因ではなく、悪化したためにUDCA+BF併用が行われ、それでも病勢を抑えられない症例が死に至ったと推測される。

UDCA単独投与とUDCA+BF併用投与の長期予後を比較するためには、生化学データが悪化してもBFの投与を行わず、UDCA単独投与のみを長期間継続するコントロール群が必要であり、BFの短期的な生化学的改善効果が一般的に受け入れられている我が国では、倫理的に比較試験は困難であると考えられた。

今後、本追跡調査で得られた個々のデータをさらに詳細に解析し、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ていきたい。

E. 結論

PBCに対するUDCAとベザフィブラート(BF)治療の長期予後を比較検討するため、大西で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。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、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ていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kohjima M, Enjoji M, Yada R, Yoshimoto T, Nakamura T, Fukuizumi K, Fukushima N, Murata Y, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, Shirabe K, Maehara Y, Nakajima A, Nozaki Y, Honda A, Matsuzaki Y, Nakamuta M. Pathophysiological analysis of primary biliary cirrhosis focusing on choline/phospholipid metabolism. *Liver Int.* 35(3):1095-1102, 2015.

Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies for the prediction of PBC patients with an incomplete biochemical response to UDCA and bezafibrate (Editorial). *Hepatol. Res.* In press, 2015.

2. 学会発表

なし

G. 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

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

研究協力者 橋本悦子 東京女子医科大学消化器内科 教授

研究要旨：【目的】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。今回、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た。

【対象・方法】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の定義は、我が国のPBC診断基準を満たし、組織学的にsteatohepatitisを認めPBC以外の他肝疾患が否定される症例とした。【成績】PBC+NASHは32例、全例2001年から2014年にPBC+NASHと診断され、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。【結論】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。

A. 研究目的

わが国では近年、肥満の増加に伴い非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)が急増し、NASHによる他肝疾患への病態修飾の実態解明とその対策が急務となった。

原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis; PBC)は、女性例は閉経後に好発し、脂質異常症合併例が多いというNASHと一部類似する症例背景から、合併症例の存在とその意義が注目されており、アメリカ肝臓学会におけるPBCおよびNASH診療ガイドライン双方に両病態の合併例におけるsynergic effectに関しての記載がある。しかし、わが国においては両病態合併に関する検討は十分でない。今回、当科での経験例を検討し、PBCとNASHの合併の実態把握を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

肝組織を得て診断したPBC+NASH自験例を同期間に経験したPBC単独例に関して、臨床病理学的に検討した。PBC+NASHの定義は、わが国の厚生労働省厚生省「難治性の肝疾患」調査研究班(平成22年度)のPBC診断基準を満たし、肝組織学的にはsteatohepatitisを認め、PBC以外の他肝疾患が否定される症例とした。PBCの組織分類は、中沼らの分類にて病期と組織学的活動度を評価した。検討項目は、1. PBC+NASH群とPBC単独群の比較、2. PBC+NASH群における性差、とした。

(倫理面への配慮)

本研究は医療情報と病理組織標本を用いた後ろ向き研究である。研究内容は東京女子医科大学倫理委員会の承認を受け同大学ホームページに掲載されており、これをもって研究参加患者へのインフォームド

コンセントとした。本研究ではヒトゲノム・遺伝子情報は取り扱わない。全データは症例番号のみで管理され個人を特定する情報は収集していない。解析用データファイルはアクセスにパスワードを設け、管理責任者（東京女子医科大学消化器内科谷合麻紀子）を決め管理した。

C. 研究結果

1. PBC+ NASH 群と PBC 単独群の比較

PBC+NASH 32 例は全例 2001 年から 2014 年に PBC+NASH と診断され、同期間に経験した PBC 単独 250 例と比較した。両群の背景と肥満・生活習慣病合併率を<表 1>に示す 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。両群の臨床検査値を<表 2>に示す。トランスアミナーゼ値、総コレステロール、中性脂肪、HbA1c は PBC+NASH 群で高値であった。病理組織は、PBC+NASH の 81%、PBC 単独の 84%が PBC stage 1 あるいは 2 であり、CA と HA、慢性非化膿性破壊性胆管炎の出現頻度には、両群で差は認めなかった。腹腔鏡による肝表面観察では、PBC+ NASH の 8 例、PBC 単独 10 例で施行され、黄色調の色調の出現頻度は 63% / 30%と PBC+NASH 群で高率であった以外、赤色パッチ、なだらかな起伏、淡い輪郭の白色紋理の出現頻度に有意差は認めなかった。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症例は 2 例であった。PBC+NASH 32 例の治療では、全例 UDCA600mg 程度投与され、肥満を合併した 7 例中の 3 例のみ〔観察期間中央値 5.6 年 (0.2-11.5 年)〕肝病態が悪化した。悪全 PBC+NASH のうち、肝病態の組織学的進行を確認しえたのは、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 85%程度で有意差は無かった (表 3)。PBC+NASH 群と PBC 単独群

の予後の比較では、性・エントリー時の年齢・PBC 診断時の肝組織線維化などに関し両群間に有意差が無いことを確認したため、Kaplan-Meier 法で直接比較したところ、両群とも 10 年生存率約 85%で有意差は無かった (図 1)。

2. PBC+NASH 群における性差

PBC+NASH の性別年齢中央値は、女性 59 歳に比し男性は 51 歳と有意に若年であった。肥満・生活習慣病の合併率に性差は無かった (図 2)。性差を認めた病理組織学的所見は、男性で stage3-4 の比率が高率(33% / 7%)で、steatosis は男性で軽微であった (図 3)。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 (表 4)、その病態に差異を認めた。

D. 考察

当科で経験した PBC+NASH 群は PBC 単独群に比し、男性が多く、肥満・生活習慣病合併が高頻度で、両群の組織学的進行度や予後に差は無かった。PBC+NASH 群の性差では、男性で組織学的進行例、PBC と NASH 診断に時間差を認める例が多く、性別で病態に差異を認めた。

PBC と NASH の両病態合併時の病態進行に関する相乗的作用に関し、Sorrentino らは、2010 年に PBC において組織学的な steatosis と oxidative stress は肝病態進行の相互因子であることを報告し、Hindi らは 2013 年に肥満合併 PBC は非合併例に比し組織学的肝炎性変化、胆管病変、肝線維化が重篤であると報告した。当科の検討では PBC+NASH 群と PBC 単独群の予後に差は無かったが、男性の頻度や肥満・生活習慣病合併頻度に差異を認めることから、より長期観察の後には生存率に差が出る可能性もある。多数例での長期間検討の必要性が示唆される。PBC+NASH では肥満合併例にのみ肝病態進行例を認めることから、治療において UDCA 投与のみならず肥満例では減量の必要性が示唆される。

性差に関しては、PBC+NASH の男性例

は女性例より若年であったが、組織学的進行例は高頻度であった。Steatosisが男性で軽微であったことは、線維化進行に伴う脂肪沈着の消失すなわちburn-outの傾向を反映するものと考えられる。

PBCにおけるNASH合併の有無と病態との関連、NASH+PBCにおける病態の性差などを解明するためには、今後より多数例の長期観察を要することが示唆される。

E. 結論

PBC+NASH群はPBC単独群に比し、男性が多く、肥満・生活習慣病合併が高頻度であった。

PBC+NASHとPBC単独例の予後に差は無いが、PBC+NASHの肥満例においては減量の重要性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Taniai M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H.

Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*; Sep 14. doi: 10.1111/hepr.12423. 2014

2) Yoshioka Y, Taniai M, Hashimoto E, Haruta I, Shiratori K. Clinical profile of primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: Importance of cortico-steroid therapy. *Hepatol Res* 44: 947- 955, 2014

2. 学会発表

1) 谷合麻紀子、五十嵐悠一、橋本悦子
高齢原発性胆汁性肝硬変症例の病態と治療. 第17回日本高齢消化器病学会学術集会 宇部 2014年7月12日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 PBC+NASHとPBC単独 年齢・性・肥満・生活習慣病

		PBC+NASH n=32	PBC単独 n=250	P value
年齢 years	女性	59 (35-80)	57 (33-86)	ns
	男性	51 (48-78)	54 (42-73)	ns
女性の比率 (%)		81	93	0.02
BMI kg/m²		25.9 (21.9-34.5)	22.8 (17.9-28.7)	0.01
肥満 (%)		60	7	0.004
糖尿病 (%)		41	6	0.01
脂質代謝異常症 (%)		63	18	0.02
高血圧 (%)		59	10	0.02

比率以外は中央値 (range) で表示

表2 PBC+NASHとPBC単独 臨床検査値

	PBC+NASH n=32	PBC単独 n=250	P value
T-bil mg/dl	0.8 (0.6-1.5)	0.8 (0.3-12.5)	ns
Alb g/dl	4.2 (3.4-4.7)	4.1 (3.2-4.9)	ns
AST U/l	44 (25-137)	25 (18-67)	0.04
ALT U/l	47 (34-185)	31 (30-115)	0.02
ALP U/l	333 (270-633)	352 (256-2230)	ns
γGTP U/l	158 (23-269)	168 (25-869)	ns
T-cholesterol mg/dl	195 (127-240)	187 (96-875)	0.03
TG mg/dl	134 (49-283)	110 (33-197)	0.02
HbA1c %	5.9 (5.1-8.5)	5.1 (4.5-6.5)	0.01
血小板数 ×10 ⁴	23 (8-25)	22 (7-34)	ns
IgM mg/dl	193 (92-742)	263 (112-1146)	ns
IgG mg/dl	1321 (1062-2728)	1345 (951-3150)	ns
AMA陽性率 (%)	94	93	ns

表3 肝病態が進行したPBC+NASH 3例の背景と経過

case	性	年齢	BMI	(初診時)			(経過後)		
				PBC stage	NASH F/A/S	期間	BMI	PBC stage	F/A/S
A.S.	M	47	29	2	-	5.1	32	3	3/3/3
S.H.	M	56	20	3	-	22.2	25	4	2/2/1
M.M.	F	65	27	1	2/2/3	8.3	27	3	4/2/3

図1 PBC+NASHとPBC単独例 生存率

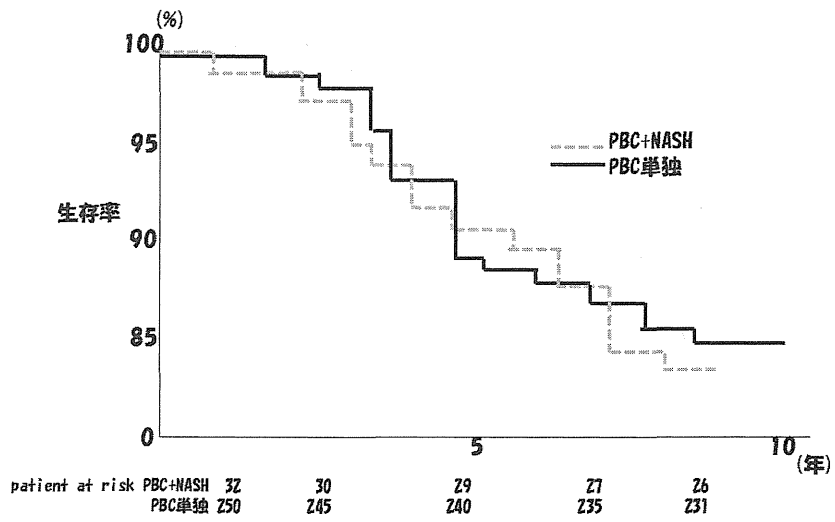


図2 肥満・生活習慣病 合併率の性差

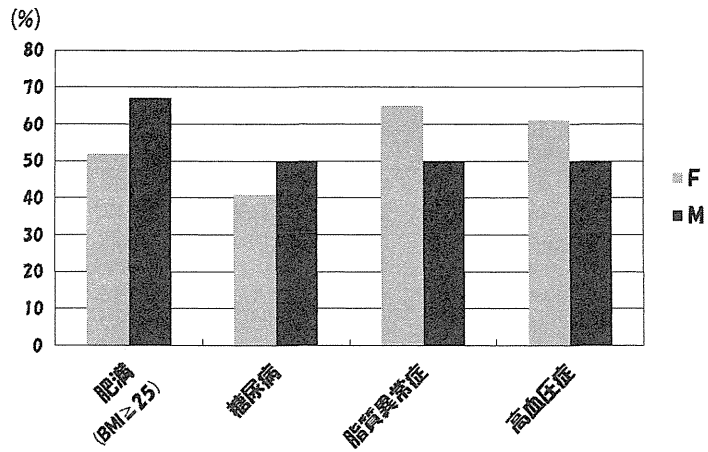


図3 性差を認めた病理組織学的所見

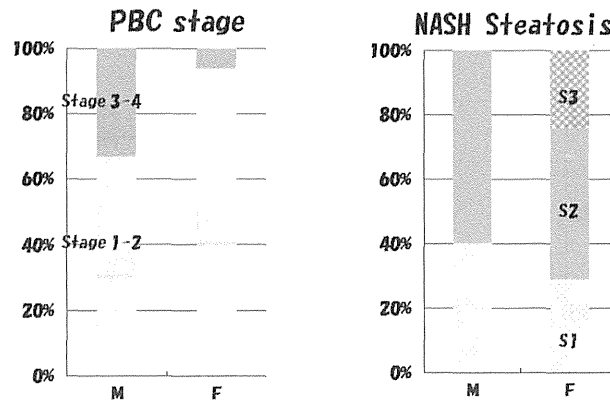


表4 経過中にPBC+NASHと診断した3男性例

		PBC診断時		PBC-NASH診断時	
A.S. 43→48y.o. (BW +7kg) (BMI 29→32)	ALT (IU/L)	172	→	115	
	ALP (IU/L)	1359	5.1年	333	
	γ-GTP (IU/L)	900		105	
	TC (mg/dL)	332		235	
	HbA1c (%)	4.8		5.8	
F.M. 57→67y.o. (BW +8kg) (BMI 20→23)	ALT (IU/L)	105	→	34	
	ALP (IU/L)	223	10.4年	301	
	γ-GTP (IU/L)	110		23	
	TC (mg/dL)	199		195	
	HbA1c (%)	5.1		5.5	
S.H. 56→78y.o. (BW +14kg) (BMI 20→25)	ALT (IU/L)	31	→	47	
	ALP (IU/L)	532	22.2年	503	
	γ-GTP (IU/L)	135		269	
	TC (mg/dL)	181		127	
	HbA1c (%)	5.3		4.5	

血清 ALP 値低値の原発性胆汁性肝硬変に対する治療

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科 教授

研究協力者 小森敦正 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 部長

研究要旨：今回われわれは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。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の予後はウルソデオキシコール酸(UDCA)治療によって有意に改善する。しかし、無症候性、ALP正常～低値、組織学的進展度が軽度である”早期”PBCは予後良好であり、このような症例に対してもUDCA治療を行うべきかについてコンセンサスは得られていない。われわれは、「難治性の肝・胆道疾患の調査研究」班によって行われてきたPBC全国調査のデータを基に、診断時UDCA治療が開始されなかった”早期”PBCの経過および長期予後について検討した。

B. 研究方法

PBC全国調査で集積された症例のうち、AMA陽性、無症候性、ALPが基準値上限の1.5倍以内、Scheuer stage I-IIという条件を診断時すべて満たし、かつ、診断時から6か月以内にUDCAを含む治療が開始されなかった症例を抽出して、その後の治療の有無を検討し、これらの症例の生命予後および症状出現の頻度を、診断時6か月以内にUDCA治療が開始された症例と比較した。

(倫理面への配慮)

PBC全国調査は調査を行っている関西医科大学医学部倫理委員会の審査・承認を得た。

C. 研究結果

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(男性/女性=6/80、診断時平均年齢56.1±10.5歳)であり、この86例を本検討の対象とした。平均観察期間は6.6±5.7年であった。86例中70例(81%)では全経過観察期間中治療が行われず経過観察だけが行われていた。一方、16例では主にALP上昇のため、診断から6か月以降においてUDCA治療が開始され、診断から治療開始までの期間は平均25.9か月であった。

86例中5例が死亡(うち2例は肝関連死)しており、5年および10年移植なし生存率はそれぞれ98%、88%で、これは診断時6か月以内にUDCA治療が開始された全症例と同等であった。また、観察期間中に肝関連症状が出現した症例は86例中6例(7%)であり、5年および10年肝関連症状出現率は5%、8%で、UDCA治療例と比較して有意に低率であった($p < 0.001$, log-rank test)。

D. 考察

今回の検討で、無症候性、ALP低値であり、かつ組織学的に進展していないPBC症例は、無治療のまま経過観察されても予

後が悪化しないという可能性が示された。ただし、今回の検討は retrospective であり、かつ経過観察を中断して治療を行う基準は各施設で一定しておらず、一定の限界がある。これらの条件を満たした症例では治療が不要であり、経過観察を行うだけで十分であるかどうかについては、今後多施設による前向き研究によって検証していく必要があると思われる。

E. 結論

診断時無症候性・ALP が基準値上限の 1.5 倍以内・Scheuer stage I-II であれば、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

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.

Tanaka A, Hirohara J, Nakanuma Y, Tsubouchi H, and Takikawa H. Biochemical responses to bezafibrate improve long-term outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA. *J Gastroenterol*, in press.

Tanaka A. Diagnosis and UDCA treatment of primary biliary cirrhosis. In: Ohira H, ed. *Autoimmune Liver Diseases. Perspectives from Japan*. Springer, p249-260, 2014.

Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Taniyai M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Autoantibody status and histological

variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014 Sep 14. doi: 10.1111/hepr.12423. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Tanaka A, Hirohara J, Nakanuma Y, Tsubouchi H, Takikawa H. Do patients with “early” PBC benefit from UDCA treatment? -results from the nationwide cohort study in Japan-. 65th AASLD (2014.11.8, Boston)

G. 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

**THE ENROLLED SUBJECTS (n=86) AND
ALL PATIENTS IN THE WHOLE COHORT (n=6,059)**

		early PBC (n=86)	all pts in the cohort (n=6,059)
sex (M, %)		6 (7)	770 (13)
age (yrs, mean±SD)		56.1±10.5	56.2±11.4
symptoms (yes, %)		0 (0)	1227 (21)
ALP (xUNL)	<1	53 (62)	1467 (26)
	1-1.5	33 (38)	1484 (26)
	>1.5	0	2765 (48)
AMA (pos, %)		86 (100)	5229 (89)
Scheuer stage	I	60 (70)	2138 (50)
	II	26 (30)	1390 (32)
	III	0	588 (14)
	IV	0	205 (5)

THE OUTCOMES

	early PBC (n=86)	UDCA mono (n=837)	UDCA+BF, norm ALT (n=189)	UDCA+BF, high ALT (n=95)
follow-up (yrs, mean±SD)	6.6±5.7	6.1±3.5	6.2±3.1	5.8±3.3
death or LT (n, %)	5 (6)	19 (2)	3 (2)	5 (5)
5/10-year LT-free survival rate (%)	98/88	99/93	98/95	96/77
liver-related symptoms (n, %)	6 (7)	167 (20)	36 (19)	42 (44)
5/10-year symptom free rate (%)	95/92	89/63	89/43	72/29