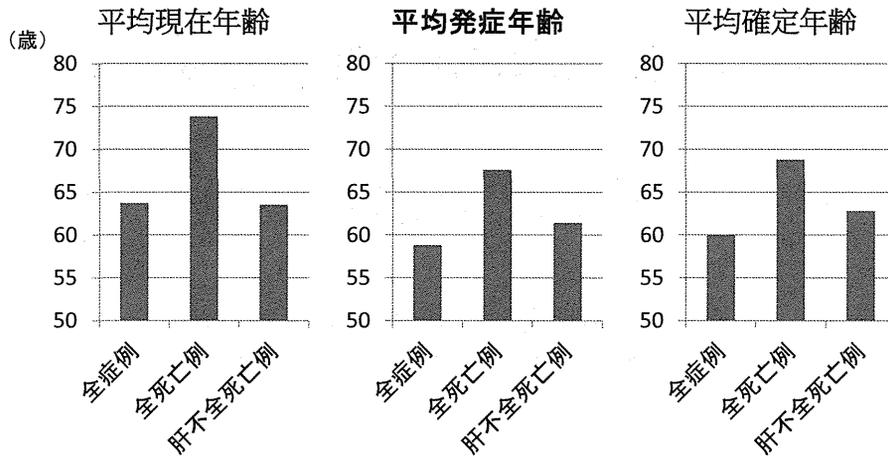


図6.死亡症例の年齢



死亡症例では高齢者の比率が高い傾向にあった。

図7.死亡症例の治療法別比較

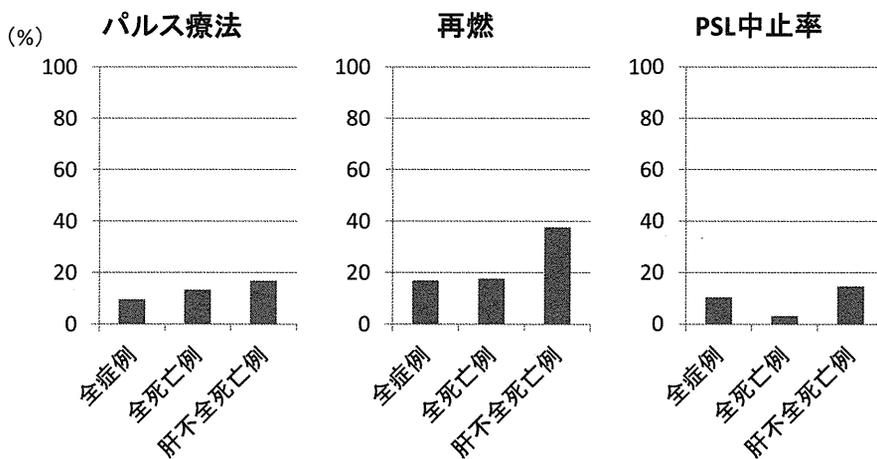
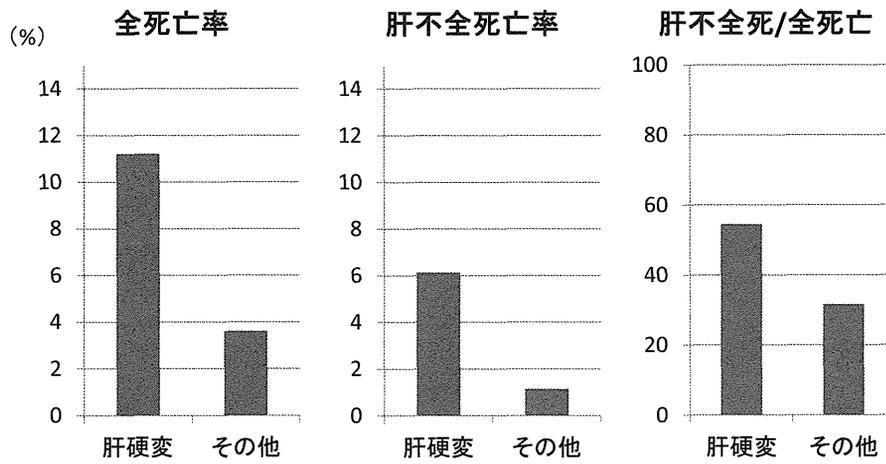


図8.肝硬変症例の死亡率の比較



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

自己免疫性肝炎全国調査の集計結果報告

研究協力者 鳥村 拓司 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授

研究要旨：2009年1月1日から2013年12月31日に新規に診断された自己免疫性肝炎(AIH)を対象とし105施設からの1682人の情報をもとに集計解析した。診断時平均年齢は60.0歳で初めて60歳を超えた。急性肝炎は12%となり前回に比べ更に1.1%増加した。自己免疫性疾患の合併では前回に比べPBCが1.9%から3.6%に増加していた。悪性腫瘍の合併は、1646人中108人(6.6%)に認められた。前回は5.0%だった。治療にはステロイドが80.3%に使用され、97.7%に効果がみられるが23.5%が再燃した。ステロイド以外の薬剤ではウルソデオキシコール酸(UDCA)が89.9%、アザチオプリンが12.1%であった。ステロイド導入量、維持量にばらつきは無かった。ステロイドパルス療法をおこなったものはステロイド治療の12.1%にみられ肝障害の程度が強いものが多いがその予後はまだ解析できていない。今後は治療の妥当性を検証していくことも必要だと思われた。

共同研究者

有永 照子 久留米大学医学部 内科学
講座消化器内科部門 講師
大平 弘正 福島県立医科大学消化器・
リウマチ膠原病内科 教授
高橋 敦史 福島県立医科大学消化器・
リウマチ膠原病内科 講師

本研究の解析に用いた患者情報や検査結果は研究目的ではなく診療目的で得られたものであるが、調査個人票記入の際に各施設で患者を符号化し特定できない状態で統計処理をおこなった。

C. 研究結果

A. 研究目的

日本における自己免疫性肝炎の主な全国集計報告は過去4回行われており、前回の調査は2011年に報告されている。長期予後、治療効果、疫学動向などわが国の実態をより詳細に把握するためには継続的な調査が必要である。

(1)国際診断基準の改訂版(1999)と簡易版(2008)で確診・疑診と基準外にわけその割合をみた。改訂版では疑診以上が78.9%、簡易版では疑診以上は61.8%だった。いずれも疑診以上であったのは54.8%、いずれも基準外であったのは14.1%だった。

(2)診断時平均年齢は60.0±13.8歳で初めて60歳を超えた。男女比は1:6.7だった。

B. 研究方法

2009年1月1日から2013年12月31日に新規に診断された自己免疫性肝炎(AIH)を対象とした。日本肝臓学会理事、東西支部評議員の所属施設(437施設)に調査を依頼し105施設より1682人の調査票が回収された。自己免疫性肝炎調査個人票に基づき得られた情報を集計解析した。

(3)HBs抗原は17人(1.0%)陽性、HCV抗体は64人(3.9%)陽性だった。HBc抗体陽性率は22.7%であったが未測定者も42.8%あった。診断時の生化学データ(TB, AST, ALT, ALP, γ GTP, IgG)の分布は2011年の報告と比較し大きな変化は無かった。

(4)肝生検は88.9%に施行された。脂肪肝が15.6%にみられた。病理組織診断では急性肝炎は12%、慢性肝炎が80%で2011年

(倫理面への配慮)

と比較し、急性肝炎は1.1%増加、慢性肝炎は1.6%減少していた。

(5)自己免疫性疾患の合併は24.5% (401人/1659人)にみられた。慢性甲状腺炎125人、シェーグレン症候群95人、原発性胆汁性肝硬変(PBC)60人、関節リウマチ56人、SLE51人が主な疾患だった。目立ったのはPBCで2011年は全体の1.9%だったが今回は3.6%であった。

(6)悪性腫瘍の合併は、発症時期などの詳細が不明であるが1646人中108人(6.6%)に認められた。前回は5.0%だった。最も多いのは肝細胞癌で続いて乳がん、胃がん、大腸がんだった。

(7)治療：ステロイドが80.3%に使用された。97.7%に効果がみられるが23.5%が再燃した。ステロイド以外の薬剤ではウルソデオキシコール酸(UDCA)が89.9%、アザチオプリンが12.1%に使用された。ステロイド治療が無い例では84.1%にUDCAが使用されたが無治療の症例も37人(全体の2.2%)あった。初期導入量の分布は30-50mg/日が多く、維持量は5mg/日が最も多くほとんどが10mg/日以下であった。(図1.2)

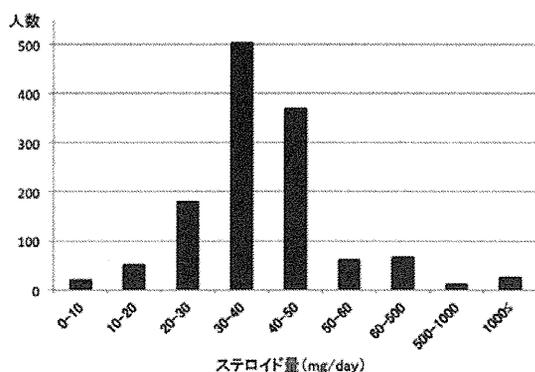


図1. 初期導入のステロイド量分布 (n=1292)

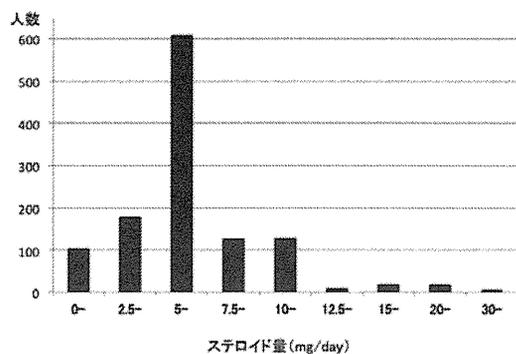


図2. 維持ステロイド量分布 (n=1195)

ステロイド治療の有無による初診時データを比較すると各生化学データの平均値、中央値ともにステロイド治療が無いものは肝障害の程度が軽く、ステロイド治療のうちパルス療法をおこなったものは肝障害の程度が強かった(表)。

D. 考察

今回の調査対象年は前回の2006-2008年に続いて2009年から5年間であった。そのため、診断時の生化学データ分布などは前回の調査と大きな変化はなかった。

前回の調査で特筆された診断時年齢の高齢化は更に目立っており、初めて60歳を超えた。病理学的に急性肝炎の割合も増加していた。

国際診断基準(改訂版・簡易版)に照らし合わせると共に疑診以上が約55%であったが、いずれも基準外であったのは14.1%もあり、PBCの合併例いわゆるオーバーラップ症候群が増加していることに関係があるかもしれない。

肝炎ウイルス(HBV, HCV)陽性率は4.9%。HBc抗体陽性率は22.7%であったが未測定は42.8%もあった。治療の性格上HBVの再活性化にもっと注意をはらうべきであると思われた。

治療は、前回の調査同様ステロイド治療が8割にされており導入量、維持量にあまりばらつきは見られなかった。ただ、ステロイドパルス療法をおこなったものはステロイド治療の12.1%にみられ肝障害の程度が強いものが多いがその予後はまだ解析できていない。今後治療の妥当性を検証していくことも必要だと思われた。

E. 結論

AIHの全国調査を行い、前回の調査と比較しながら、合併症や発癌などの疫学的動向が明らかになってきた。今後更に長期予後、治療効果などについて追跡調査や継続的な調査が必要になると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Teruko Arinaga-Hino, Tatsuya Ide, Ichiro Miyajima, Kei Ogata, Reiichiro Kuwahara, Keisuke Amano, Kazunori Noguchi, Kunitaka Fukuizumi, Kunihide Ishii, Koji Yonemoto, and Takuji Torimura • Carcinogenesis in autoimmune hepatitis type 1 patients with a long-term follow-up in Japan • the 66th AASLD • Moscone West Convention Center, San Francisco, USA • 2015/11/15

有永照子、井出達也、宮島一郎、緒方啓、桑原礼一郎、天野恵介、古賀浩徳、川口巧、中村徹、鳥村拓司・自己免疫性肝炎273例における発癌の検討・第23回JDDW・グランドプリンスホテル新高輪ほか、東京・2015/10/9

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

ステロイド治療の有無による初診時データ

	ステロイドなし				ステロイドあり			
	mean ± SD	median	min	max	mean ± SD	median	min	max
Age	59.7 ± 14.1	62	15	86	60.0 ± 13.8	62	11	89
AST (IU/L)	124.9 ± 180.4	79	8	2289	407.7 ± 439.6	278	6	3813
ALT (IU/L)	149.6 ± 248.3	70	9	1661	448.2 ± 470.5	240	7	3555
ALP (IU/L)	494.8 ± 403.0	371	111	3035	509.1 ± 329.5	431	63	3523
γGTP (IU/L)	185.5 ± 258.9	101	6	1997	212.9 ± 184.8	161	2	1446
TB (mg/dL)	1.3 ± 1.6	0.8	0.3	17.8	3.7 ± 5.7	1.3	0.2	44.5
IgG (mg/dL)	2164.9 ± 785.0	2021	632	6473	2391.5 ± 880.7	2206	392	6299

	パルスなし				パルスあり			
	mean ± SD	median	min	max	mean ± SD	median	min	max
Age	60.2 ± 13.51	62	11	89	58.6 ± 15.5	62	12	84
AST (IU/L)	369.4 ± 397.59	252	6	3813	709.8 ± 601.7	574	30	2689
ALT (IU/L)	417.9 ± 449.00	219	7	3555	706.7 ± 576.3	591	32	2922
ALP (IU/L)	511.1 ± 351.23	427	63	3523	531.1 ± 227.8	481	97	1386
γGTP (IU/L)	216.1 ± 186.65	164	2	1376	209.7 ± 198.0	145	14	1446
TB (mg/dL)	2.8 ± 4.117	1.2	0.2	31.3	9.9 ± 9.7	6.9	0.3	44.5
IgG (mg/dL)	2380.5 ± 865.47	2207	392	6299	2432.3 ± 973.4	2165	858	6044

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36報)

—全国調査における肝移植症例の検討—

関西医科大学内科学第三講座 廣原 淳子

2. 肝不全に至ったPBC症例の調査研究

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 (2)

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の臨床病理学的検討

—肝不全進行例、高齢症例を中心に—

東京女子医科大学消化器内科 橋本 悦子

5. PBCにおける胆管細胞破壊に関与する細胞集団の階層性研究

九州大学大学院病態修復内科学 下田 慎治

6. ベザフィブラート投与PBC症例におけるUDCA投与量の検討

新潟大学大学院消化器内科学分野 山際 訓

7. 日本人PBC患者における生活の質の検討

帝京大学医学部内科学講座 田中 篤

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

原発性胆汁性肝硬変全国調査 (第 36 報)
—全国調査における肝移植症例の検討—

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 の実態と予後の変遷を明らかにすることにある。8509 例の全 PBC 登録症例中、141 例の症例に肝移植が施行されていた。年代別検討では予測死亡率のやや高い症例が施術される傾向にあるが、肝移植群は予測死亡率約 80% の段階で施術されており、移植時の余命は約 2~3 ヶ月であったと推定された。本邦における PBC の肝移植は適切な時期に実施されており、移植後 5 年生存率は 86.4%、10 年生存率は 82.0% と本邦における PBC の肝移植は適切な時期に実施され良好な成績を納めていることが明らかとなった。

共同研究者

仲野 俊成 関西医科大学 大学情報
センター医療情報部
關 壽人 関西医科大学
内科学第三講座
岡崎 和一 関西医科大学
内科学第三講座

A. 研究目的

本邦における原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC) の全国調査は 1980 年より実施され、その集計・解析を継続して行なってきた。今回は、第 1 回調査から第 15 回全国調査まで 30 余年間に及ぶ集積データをもとに肝移植例の実態について報告する。また 2011 年に本研究班により編纂された「原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療ガイドライン (2012 年)」では PBC における肝移植適応決定基準が示されているが、これらのうちスコア化された基準について検討を行なった。

B. 方法

1. 研究方法

全国 520 の既登録施設に対し 2012 年に実施した第 15 回 PBC 全国調査までに登録された症例は、8509 例 (平均観察期間は 83.3 ヶ月、1-480 ヶ月) におよぶ。これら登録症例中には 141 例 (男性 10 例 女性 131 例、移植時平均年齢 51.3 歳、診断から移植までの平均期間 67.2 ヶ月、移植後観察期間 63.9 ヶ月) の肝移植例が報告されている。「PBC 診療ガイドライン (2012 年)」で推奨されているスコア化された基準 ① Mayo リスクスコア (Mayo update model : Murtaugh PA, et al, Hepatology 1994) ② 日本肝移植適応研究会モデル (日本肝移植研究会, 移植, 2009) また MELD スコア・PBC 用 Child-Pugh 分類による重症度評価を用いて、これら全国調査登録移植例における移植直前までの病態を検討し、現在推奨されている肝移植適応決定基準の妥当性と移植後予後につき検証した。なお消化管出血を契機

として急速に病態が変動する場合にはモデル式による予後予測は有用性が低いため、今回の検討では経過中消化管出血例は除外した。余命推定の検討に際しては、まだ肝移植が治療の選択肢でなかった年代における全国調査登録死亡症例群 118 例（1980 年～1996 年）を対照群とした。①②各々のモデル式による任意観察時から 6 ヶ月後の予測死亡率を算出し肝移植群と死亡例群から得られた指数を用い検討した。生存率は Kaplan-Meier 法により解析した。

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、平成 19 年 8 月 16 日改正) 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 日付け) 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。平成 18 年に実施した第 13 回調査以降第 15 回まではこの個人情報管理システム構築後に実施した調査である。

C. 研究結果

1. 移植症例群の予測死亡率と重症度評価の推移(図 1)と移植後予後(図 2) : Mayo リスクスコアによる予測死亡率は移植 12 ヶ月前 33.8%、6 ヶ月前 50.9%、直前 77.6%であり、日本肝移植適応研究会モデルによる予測死亡率は移植 12 ヶ月前 40.6%、6 ヶ月前 60.4%、直前 77.3%であった。移植前重症度の推移では MELD スコアは移植 12 ヶ月前 15、6 ヶ月前 16.4、直前 20.8 で、PBC 用 Child-Pugh

分類では移植 12 ヶ月前 7.3、6 ヶ月前 7.6、直前 9.1% であった(図 1)。

これら移植症例の移植後 5 年生存率は 86.4%、10 年生存率は 82.0%であった(図 2)。

2. 移植直前病態の年代別変化(図 3)

移植直前の病態の変化を年代別(1990 年～1999 年、2000 年～2009 年、2010 年～) 検討した結果を図 3 に示す。近年は Mayo リスクスコア・日本肝移植適応研究会モデルともに予測死亡率の高い症例が施術される傾向にある。

3. 肝移植実施時における余命予測(図 4)

Mayo リスクスコアによる移植直前予測死亡率 78%の時点は、死亡例群における死亡前約 2 ヶ月の時期に相当し、日本肝移植適応研究会モデルによる移植直前予測死亡率 77%は死亡例群における死亡前約 3 ヶ月の時期に相当していた。

D. 考察

本邦における PBC の肝移植群は予測死亡率約 80%の段階で施術されており、移植時の余命は約 2～3 ヶ月であったと推定された。またこれらの移植後成績は他肝疾患と比較しても良好であった。周術期リスクを考慮すれば移植時期は予測余命と移植後予後を十分に勘案すべきである。一方移植前の病態が重篤であるほど移植後成績が低下し医療経費は増大する。これらの観点からも本邦における PBC の肝移植は適切な時期に実施され良好な成績を納めていることが明らかとなった。

第 14 回までの全国調査における移植後予後の検討では移植後 5 年生存率は 86.7%であり(同研究班報告書:原発性胆汁性肝硬変全国調査第 32 報)、今回の第 15 回までの成績 5 年生存率 86.4%と比較して変化はない。年代別の検討では近年の施術群では予測死亡率のやや高い傾向

にあるが、移植前後の管理向上により移植後の予後には大きな影響は与えていないものと考えられた。

E. 結論

本邦PBCの肝移植群は予測死亡率約80%の段階で施術されており、移植時の余命は約2～3ヶ月と推定された。移植後5年生存率は86.4%、10年生存率は82.0%であった。年代別検討では予測死亡率のやや高い症例が施術される傾向にあるが、本邦におけるPBCの肝移植は適切な時期に実施され良好な成績を納めていることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

A. Tanaka, J. Hirohara, Y. Nakanuma, H. Tsubouchi, H. Takikawa : Biochemical responses to bezafibrate improve long-term outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA, J. gastroenterol. 2015;50:675-682.

2. 学会発表

1) 廣原淳子、仲野俊成、田中篤：原発性胆汁性肝硬変の肝移植術前病態からみた長期予後—本邦における全国調査肝移植例の検討から—：ワークショップ「AIHとPBCの最近の進歩」、第57回日本消化器病学会大会、東京、2015

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

図1 PBC移植症例群の術前予測死亡率と重症度分類の推移

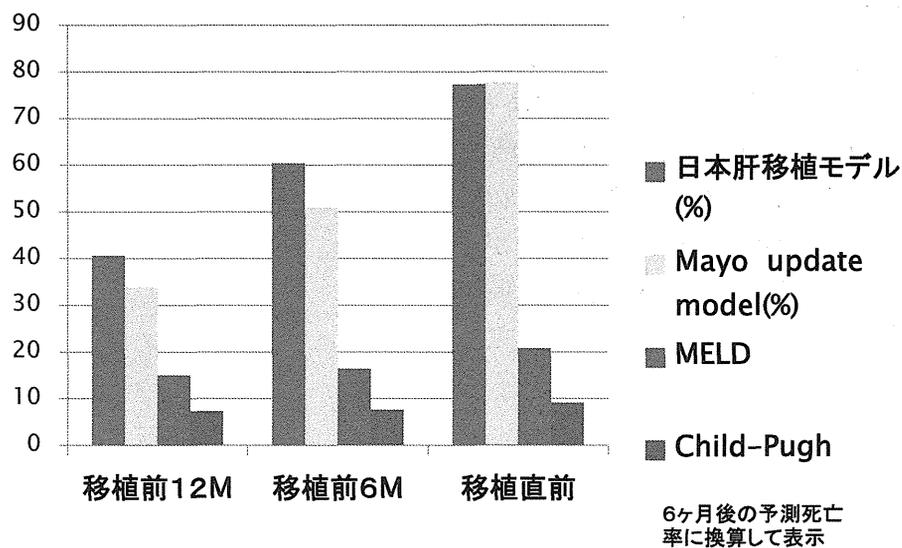


図2 肝移植例の術後生存率

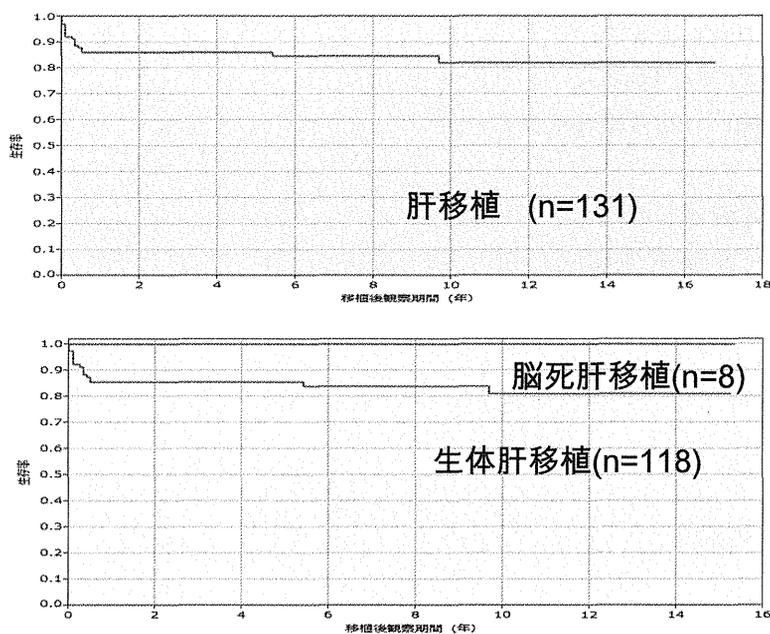


図3 PBCの移植直前状態の年代別推移

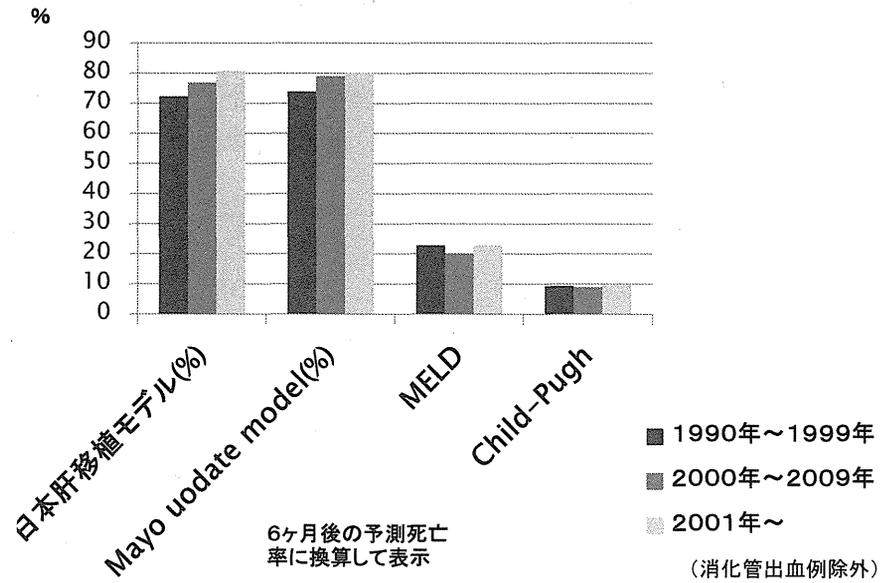
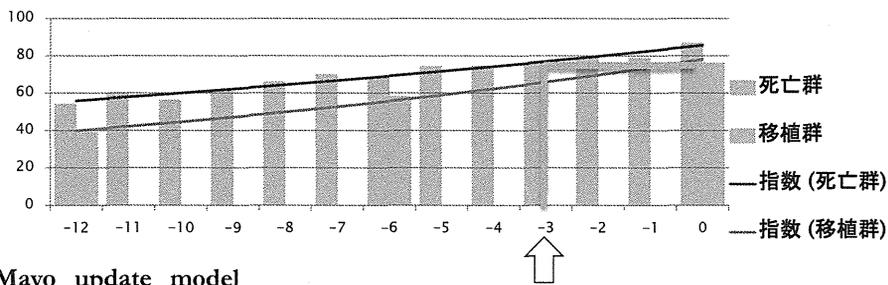
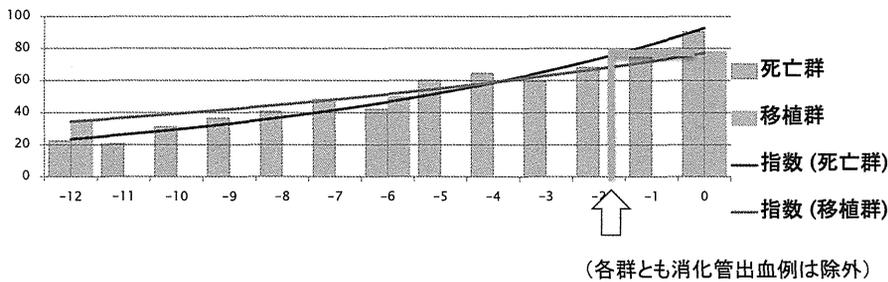


図4 移植症例群と死亡症例群での予測死亡率比較

日本肝移植研究会モデル



Mayo update model



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

肝不全に至った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。本年度の研究で、肝不全・肝移植に至る症例の特徴として、経過観察開始時から既に T. bilirubin が 1.5mg/dl 以上と進行している症例が多いこと（71.8%）、gp210 抗体陽性、UDCA 治療に対する ALT 反応性不良であることが危険因子（順に OR 10.1, 13.9）であることが確認された。また、GWAS の解析から黄疸・肝不全進行に関連した疾患関連遺伝子 *protein X* を同定した。今後は、①測定が簡便で重症化の予測に有用な臨床マーカーの同定、②PBC の進行パターンによる病型分類の確立、③GWAS から同定された重症化の分子標的（*protein X*）の target validation、などのために全国規模の PBC 共同研究を進める必要がある。

A. 研究目的

近年、UDCA や bezafibrate を用いた治療により 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し、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、肝不全、肝移植に至った PBC 症例の臨床的特徴を明らかにするとともに、PBC の重症化に関与する分子標的を同定し、PBC の新しい治療法を開発するための基盤整備を行うことを目的とする。

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施設を対象として、過去に肝不全死あるいは肝移植を施行された PBC 症例、今後肝不全・肝移植に至る可能性の高い PBC 症例の臨床情報と検体（肝組織標本、血清および DNA）の収集を行い、その特徴を明らかにする。

2、肝不全・肝移植に至った症例の肝臓の画像診断、摘出肝の肉眼所見と病理組織所見、血清中の自己抗体や線維化マーカーの推移などから、PBC の進展様式に基づく病型分類を確立する。

3、日本人 PBC-GWAS 共同研究（PBC 1, 381 cases）の解析結果から PBC の重症化に関連する遺伝子を同定し、新たな分子標的治療法の開発のための target validation 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払う。

C. 研究結果

1、臨床病期 III (肝不全・肝移植) に至る危険因子として、ALT 反応性不良 (OR 10.1), gp210 抗体陽性 (OR 13.9) が、臨床病期 II (門脈圧亢進症、肝硬変) に至る危険因子として gp210 抗体陽性 (OR 5.49)、centromere 抗体陽性 (OR 5.44)、ALP 反応不良 (OR 2.43)、IgM 反応不良 (OR 2.22) が示された (論文発表 1)。

2、国立病院機構肝ネット共同研究参加 32 施設で、2000 年以降に肝不全死あるいは肝移植に至った PBC 症例は 39 例 (肝不全死 26 例、肝移植 13 例) であった。肝移植を施行された 13 症例は全て移植時の年齢が 61 歳以下であり、61 歳以下で移植をうけずに肝不全で死亡した症例は 12 例であった。62 歳以上の症例 14 例は全て肝不全死であった。

また、経過観察開始時に T. bilirubin が 1.5mg/dl 以上であった症例は 28 例 (71.8%) と、肝不全・肝移植に進行した症例の多くは経過観察開始時には既に進行症例であった。

gp210 抗体、centromere 抗体、SS-A 抗体陽性率は、順に 79.5%, 28.2%, 17.9% であり、経過観察開始時に gp210 抗体が陰性であった 5 症例は経過観察中に gp210 抗体が陽性化した。

3、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、摘出肝の病理学的解析を行った。その結果、病理所見が micro-nodular cirrhosis type は macro-nodular cirrhosis type に比べて、移植時の年齢が若く (53.5 vs 59.0)、摘出肝のサイズ (ELV/SLV) が大きく (1.28 vs 0.79)、ALP が高く (743.8 vs 302.5)、gp210 抗体陽性率が高い (76.9% vs 22.2%) ことが示された (論文準備中)。

4、肝不全、肝移植に至った PBC の進行症例 (臨床病期 III) と非進行症例 (臨床病期 I) の GWAS による比較検討から、肝不全進行に關与する遺伝子 *protein X* を同定した。Protein X は、臨床病期 III の肝組織で発現が著明に増加し、その局在も毛細胆管測から細胞内部に変化していることから、PBC 重症化に関連した分子標的と考え、解析を進めている (論文準備中)。

5、その他、2012 年に PBC-GWAS 全国共同研究で初めて同定した日本人 PBC の疾患感受性遺伝子 *TNFSF15* の causal variant の同定とその機能解析 (論文 3)、日本人 PBC と日本人クローン病の疾患感受性遺伝子の相互 replication study による PBC とクローン病の疾患発症経路の比較検討 (論文 4) も行った。また、日本人 PBC-GWAS 研究を継続・拡大し (PBC cases 1,893, controls 8,017)、新たに PBC 疾患感受性遺伝子を 2 か所同定した (論文 6、投稿中)。

D. 考察

PBC の発症・進行・重症化には、胆管細胞や肝細胞の障害・防御機構、自己抗体産生の背景にある免疫異常、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關与するものと考えられる。

E. 結論

今後とも肝不全・肝移植に至ったPBC症例の調査を継続し、その臨床的特徴を明らかにすると共に、PBCの進行・重症化に関連する分子標的 (protein X) の target validation を全国規模のPBC共同研究として実施する必要がある。

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, 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*; 45(8):846-855, 2015
2. Seki H, Ikeda F, Nanba S, Moritou Y, Takeuchi Y, Yasunaka T, Onishi H, Miyake Y, Takaki A, Nouse K, Iwasaki Y, Nakamura M, Yamamoto K. Abberant expression of keratin 7 in hepatocytes as a predictive marker of rapid progression to hepatic failure in aPBC. *Actamedica Okayama* 2015; 69(3):137-44, 2015
3. Hitomi Y, Kawashima M, Aiba Y, Nishida N, Nakamura M, Tokunaga K. Human primary biliary cirrhosis susceptible allele of rs4979462 enhances *TNFSF15* expression by binding with NF-1. *Hum Genet*; 134(7):737-47, 2015
4. Aiba Y, Yamazaki K, Nishida N, Kawashima M, Hitomi Y, Komori A, Fuyuno Y, Takahashi A, Kawaguchi T, Takazoe M, Suzuki Y, Motoya S, Matsui T, Ezaki M, Kubo M, Tokunaga K, Nakamura M. Disease susceptibility genes shared by primary biliary cirrhosis and Crohn's disease in Japanese population. *J Hum Genet* ; 60(9):525-531, 2015
5. Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2015; 62(6):1817-27
6. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira E, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Kamitsukasa Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify

PRKCB and *MANBA* as genetic susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population Submitted, 2016.

7. 稲嶺達夫, 中村 稔, 塚元和弘.
CYP7A1 遺伝子多型が影響する原発性胆汁性肝硬変進化メカニズムの解明. 臨床薬理の進歩 36:91-99, 2015
8. 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 12(1):49-57, 2015

2. 学会発表

1. 相葉佳洋, 小森敦正, 中村 稔.
原発性胆汁性肝硬変における TL1A の役割. ワークショップ 6; 自己免疫性肝疾患の病態と治療, 第41回日本肝臓学会西部会. 名古屋国際会議場, 2015. 12. 3
2. 安波道郎, 中村 仁美, 徳永勝士, 川嶋実苗, 西田奈央, 人見祐基, 中村 稔.
ゲノムワイド関連解析から同定された日本人原発性胆汁性肝硬変症発症に抑制的なHLAハプロタイプの効果. 日本人類遺伝学会第60回大会. 東京 京王プラザホテル, 2015. 10. 15
3. 中村 稔, 川嶋実苗, 相葉佳洋, 西田奈央, 人見祐基, 小森敦正, 下田慎治, 田中篤, 茶山一彰, 太平弘正, 山本和秀, 銭谷幹男, 小島 要, 長崎正朗, 徳永勝士.
日本人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 1; PBC(原発性胆汁性肝硬変)-臨床、病理と免疫学との接点を求めて, 第52回日本消化器免疫学会総会. 東京 京王プラザホテル, 2015. 7. 30
4. 相葉佳洋, 川嶋実苗, 西田奈央, 人見祐基, 小森敦正, 茶山一彰, 安波道郎, 徳永勝士, 中村 稔 日本人原発性胆汁性肝硬変の新規疾患感受性遺伝子 *PRKCB*, *ETS1* の同

定. 第51回日本肝臓学会総会 熊本 ホテルキャッスル, 2015. 5. 21

5. 人見祐基, 相葉佳洋, 西田奈央, 中村 稔.
原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 感受性遺伝子 *TNFSF15* に存在する *rs4979462* は, *NF1* 結合を介した *TNFSF15* 発現量の亢進に寄与する. 第51回日本肝臓学会総会. 熊本 ホテルキャッスル, 2015. 5. 21

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 (2)

研究協力者 松崎 靖司 東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 教授

研究要旨：2001-2004年に大西班で行われたUDCAとBFの比較投与試験症例の追跡調査を行った。血清ALPの低下効果はBFのほうがUDCAより強く、UDCA単独よりUDCA+BFのほうが長期にわたり低く維持される傾向があった。一方、 γ GTPの低下効果はUDCAのほうがBFより強く、UDCA単独とUDCA+BFで差がない可能性が示唆された。PBC関連死亡例は、試験開始時点で既に肝・胆道系酵素が高値で、いずれも治療によってトランスアミナーゼが正常化しない症例であった。

共同研究者

本多 彰 東京医科大学茨城医療センター
田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

A. 研究目的

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証明されておらず、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った。昨年度我々は、同臨床試験に参加した症例の追跡調査を行い、62/67症例(92.5%)の追跡データを回収することができた。今年度は回収した全症例のデータをグラフ化することによって、視覚的に投与薬剤別の治療効果を生存症例と死亡症例で比較し、全体的な傾向を把握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われた67症例(22施設)のうち、2014年度に追跡デー

タを回収することができた62症例

を対象とした。回収されたデータを基に、患者の臨床検査値を、治療内容別に経時的にグラフ化した。途中で当初の投与薬剤が別の薬剤に変更された症例は、変更前までのデータのみをグラフ化した。

(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) 治療内容の変化と死亡症例について

2001-2004年の比較投与試験でUDCA単独投与群だった33例のうち、10年以上UDCAの単独投与が継続されていたものは10例のみであった。残りの23例は、10年以内にUDCA+BFの併用投与または追跡不能となっていた。死亡症例が4例あり、うち3例がPBCに関連する死亡であった。

比較投与試験でUDCA+BFの併用投与群だった12例のうち、10例はそのままUDCA+BFが継続され、1例はBFの単独投与、1例が追跡不能となっていた。この群からは2例のPBC関連死亡患者が出ていた。

一方、比較投与試験でBF単独投与だった17

例のうち、1例のみがその後10年以上BFの単独投与が継続され、残りの16例はUDCA+BFの併用投与、UDCAの単独投与、または追跡不能になっていた。この群から死亡例は出ていなかった。

2) 血中ALPの推移

図1に示すように、血中ALPはいずれの群でも治療開始早期に明らかな低下傾向を示す症例が多かったが、UDCA単独投与に比べて、BF単独またはUDCA+BF投与のほうが効果が高く、長期的にもより低い値が維持されている傾向があった。

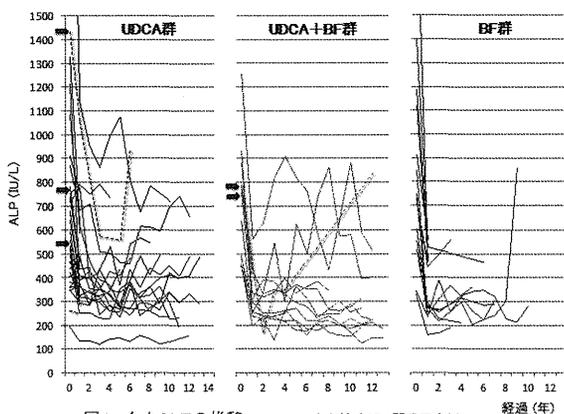


図1 血中ALPの推移 点線はPBC関連死亡例

3) 血中γGTPの推移

図2に示すように、ALPとは対照的に、γGTPの低下に関してはBF単独投与よりもUDCA単独投与のほうが効果が高く、長期的にも低く維持されている傾向があった。また、UDCA+BF投与ではUDCA単独投与と類似の結果であったが、UDCA単独投与よりも高値で持続する症例が目

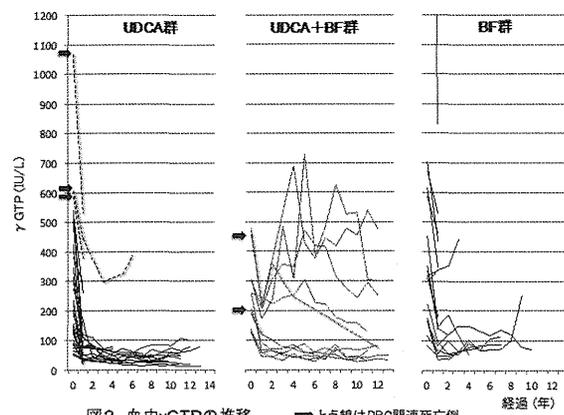


図2 血中γGTPの推移 点線はPBC関連死亡例

立つ結果となった。しかし、今回の検討では、UDCA単独投与で十分な効果が得られない症例

は、BFの併用が行われ、その時点でUDCA群からの脱落症例として図2には表示されないことになるため、その点を考慮する必要がある。一方死亡例は、治療開始段階から既に、ALPまたはγGTPが高い傾向があった。

4) 血中ASTの推移

図3に示すように、ASTの低下効果は、BF単独投与よりもUDCA単独投与のほうが強く、両者の併用投与では中間の効果であった。しかし、これもγGTPと同様に、UDCA単独投与で十分な効果が得られない症例は、BFの併用が行われ、その時点でUDCA群からの脱落症例として図3には表示されていないことに留意する必要がある。

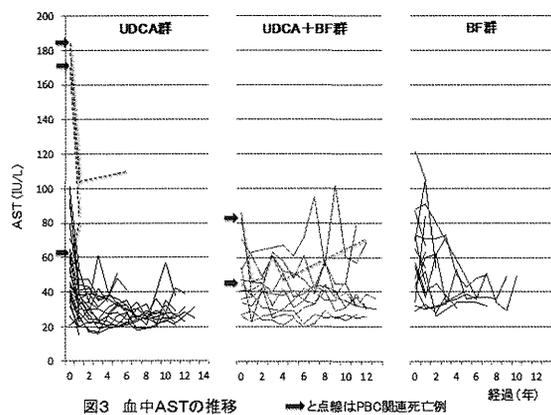


図3 血中ASTの推移 点線はPBC関連死亡例

5) 血中ALTの推移

ASTとは対照的に、ALTの低下に関しては、図4に示すようにUDCA単独、BF単独およびUDCA+BF投与の間に明らかな差はないと考えられた。死亡症例は治療開始段階から既に、ASTとALTが高く、治療によっても正常化しない症例であった。

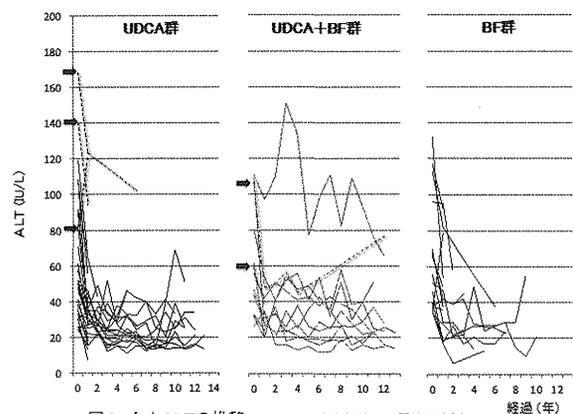


図4 血中ALTの推移 点線はPBC関連死亡例

5) 血中総ビリルビンなど

図 5-8 に示すように、血中総ビリルビン値、アルブミン値、血小板数および IgM 値は、各治療群で明らかな推移の違いを認めなかった。死亡例におけるこれらの初期値も様々であり、ビリルビンの初期値が明らかに高い症例以外は、これらマーカーの初期値から将来の重症化の有無を予測するのは困難であると考えられた。

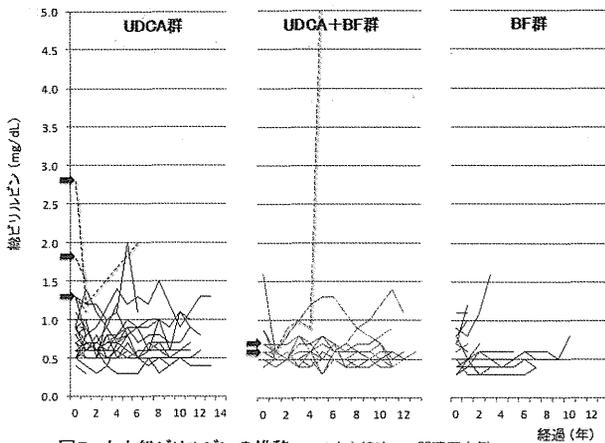


図5 血中総ビリルビンの推移 →と点線はPBC関連死亡例

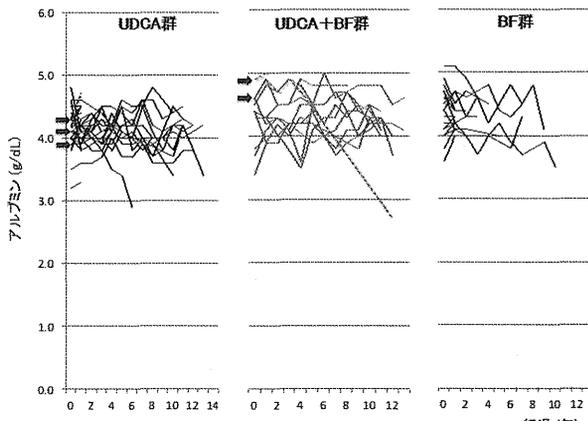


図6 血中アルブミンの推移 →と点線はPBC関連死亡例

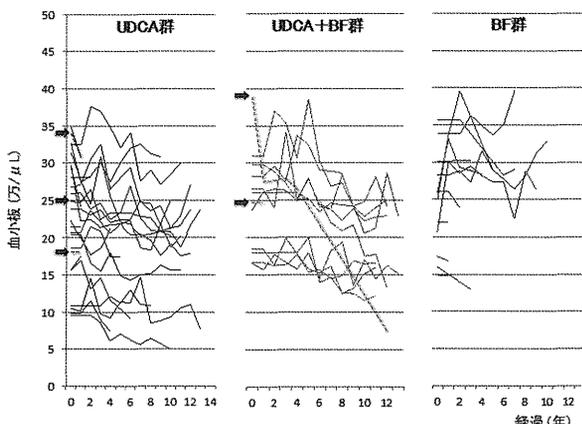


図7 血小板数の推移 →と点線はPBC関連死亡例

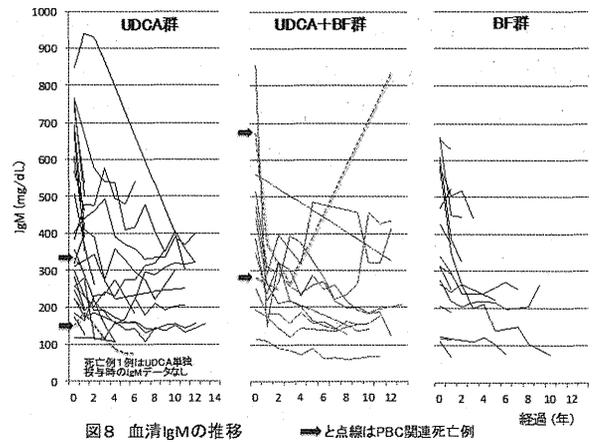


図8 血清IgMの推移 →と点線はPBC関連死亡例

D. 考察

今回の追跡調査の本来の目的は、Randomized prospective study による UDCA 単独投与と UDCA+BF 併用投与の長期予後比較であったが、2001-2004 年の比較投与試験終了後に、UDCA 単独投与群の半数以上で UDCA+BF 併用投与が行われており、当初の目的達成は困難と考えられた。恐らく、UDCA 単独で効果十分と考えられた、より重症の症例に BF の併用が行われ、そのような症例は BF が併用された時点で今回の図の表現方法では欠損データとなってしまふ。従って、UDCA+BF のほうが UDCA 単独よりも良好な結果が得られた場合には UDCA+BF が有効である可能性が高いと考えられるが、逆に UDCA 単独のほうが UDCA+BF より有効、あるいは両者に差がない場合には、評価が困難であると考えられる。

今回得られた視覚的なスクリーニングの結果を参考にして、今後さらに詳細に、可能であれば統計学的に解析し、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 BF 治療の長期予後を比較検討するため、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った。血清 ALP の低下効果は BF のほうが UDCA より強く、UDCA 単独より UDCA+BF のほうが長期にわたり低く維持される傾向があった。一方、 γ GTP の低下効果は UDCA のほうが BF より強く、UDCA 単独と UDCA+BF で差がない可能性が示唆された。PBC 関連死亡例は、試験開始時点で既に肝・胆道系

酵素が高値で、いずれも治療によってトランスアミナーゼが正常化しない症例であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. 2015; 45:
827-828.

2. 学会発表

本多 彰, 池上 正, 松崎靖司. 原発性
胆汁性肝硬変における脂質代謝異常と胆汁
うっ滞の治療による変化. 第 51 回日本胆道
学会学術集会 ホテル東日本宇都宮 2015 年
9 月 17 日.

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の臨床病理学的検討 一肝不全進行例、高齢症例を中心に一

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：当院で経験した原発性胆汁性肝硬変（PBC）のうち、肝不全進行例、超高齢症例を中心に臨床病理学的に検討した。＜肝移植施行・登録例＞末期 PBC に対し生体部分肝移植施行 20 例（移植時年齢中央値 50 歳、女性 19 例、肝移植後 6-180 ヶ月）と脳死肝移植登録した 1 例（56 歳男性）中、移植前に PBC+自己免疫性肝炎（AIH）を合併したオーバーラップ例が 5 例（全例 PBC と AIH が同時診断、診断時年齢中央値 42 歳、男性 2 例）が含まれ、最近 5 年の肝移植 5 例中 4 例がオーバーラップ例で、3 例が gp-210 抗体陽性であった。移植後 10 年以上経過した 10 例の肝組織では、5 例で PBC 再発を確認、4 例で PBC 再発に矛盾しない所見を認め、直近肝組織の Ludwig 分類は全例 Stage1 か 2、であった。＜オーバーラップ例＞PBC 全 582 例のうち、オーバーラップ例でステロイド投与適応と判断されたのは 40 例で、実際にステロイドが投与された 27 例中 78%が著効した。ステロイド無効例の特徴は、ALP 高値、SMA 抗体陰性、gp210 陽性であり、ステロイド治療への反応性で予後が異なった。＜高齢 PBC の特徴＞PBC 全 582 例のうち、経過中 80 歳以上まで生存確認しえた超高齢群は 61 例で、超高齢群の肝病態は非高齢者と差異を認めないが、死因は異なり、肝細胞癌、心血管病変、他臓器悪性腫瘍、感染症が増加した。【結論】PBC+AIH オーバーラップ例には比較的若年で肝不全に進行する例がある。生体肝移植した PBC では、PBC 再発を認めるが組織学的進行は Stage 2 までに留まり、注意すべき病態は、脂肪肝、de Novo AIH、他臓器癌などの合併である。オーバーラップ例でもステロイドは約 80%著効し、著効例の予後は良好であった。超高齢 PBC 群の死因では肝細胞癌非合併肝不全が減少し、高齢者に伴いやすい疾患による死亡が増加した。

共同研究者

谷合 麻紀子 東京女子医科大学
消化器内科 講師

A. 研究の背景と目的

原発性胆汁性肝硬変（PBC）は、疾患概念の普及に伴う早期診断例の増加やウルソデオキシコール酸やベザフィブラートなど薬物治療の進歩に伴い予後が改善しているとされる。しかし、自己免疫性肝炎

（AIH）の病態を併せもつ PBC は、PBC 単独例に比し治療に難渋し病態が進行する症例が多い。そして、末期 PBC に対する根本的な治療は未だ肝移植のみである。わが国では約 20 年前から生体部分肝移植が施行されており、最近、術後合併症・長期合併症・免疫抑制剤管理の進歩と相俟って、長期生存例が散見される。

また、超高齢化社会の到来を受け、自己免疫性肝疾患は新規診断例の高齢化と高