

厚生労働科学研究費補助金 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
総合研究報告書

原発性胆汁性胆管炎に関する研究

研究分担者 小森 敦正 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
/肝臓内科 難治性疾患研究部長

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、PBC 診療の質向上を目的として、全国レベルでの調査研究、およびPBC の診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン・患者支援ツールの作成を行っている。3年間の調査研究により、アルブミン-ビリルビン(ALBI)グレードを用いたPBCの予後予測法、副腎皮質ステロイド使用に関連したPBCの臨床背景とその短期効果、年齢と関連したPBCの自然経過、非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例の特徴、高齢、男性PBC患者の特徴とその変遷、ベザフィブレート追加投与と長期予後改善との関連、腸管透過性および線維化マーカーを用いた肝合併症発症予測、環境化学因子とPBC発症との関連、PBC患者に対する新型コロナウイルスワクチン2回接種の安全性と有効性が明らかになった。同時にPBC診療ガイドライン/患者ガイドブックの改定作業を行い、同ガイドライン2023、患者ガイドブック2023の発刊が完了した。PBC患者さん向け講演会を複数回実施し、一部のwebアーカイブ化も行った。

本邦PBC診療の質向上のためには、PBC全国実態調査とその二次解析、さらには難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班内での多施設共同/単施設観察/介入研究を発展させ、世界のPBC診療に関するエビデンス総体の更新に寄与しながら、同時にPBC診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン・患者支援ツールの作成と更新を継続して行く必要がある。

共同研究者

荒瀬 吉孝 (東海大学)

上田 佳秀 (神戸大学)

梅村 武司 (信州大学)

川田 一仁 (浜松医科大学)

菊池 健太郎 (帝京大学)

釘山 有希 (長崎医療センター)

小木曾 智美 (東京女子医科大学)

下田 慎治 (唐津赤十字病院)

横山 圭二 (福岡大学)

谷合 麻紀子 (東京女子医科大学)

寺井 崇二 (新潟大学)

中村 稔 (長崎医療センター)

仲野 俊明 (関西医科大学)

古川 祥子 (東京肝臓友の会)

本多 颯 (東京医科大学)

廣原 淳子 (関西医科大学)

安田 論 (大垣市民病院)

吉治 仁志 (奈良県立医科大学)

田中 篤 (帝京大学; 研究班長)

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、PBC診療の質向上を目的として、全国レベルでの調査研究、およびPBCの診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン・患者支援ツールの作成を行っている。

2020年度から3年間、a. PBC全国実態調

査(疾患レジストリ)の二次解析、b. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンスの構築、c. 診療ガイドライン/患者ガイドブックの改定、d. 患者支援を目的として、具体的な研究および活動を行った。

B. 研究方法

当該調査研究は、帝京大学/関西医科大学(疾患レジストリ)、長崎医療センター、およびそれぞれの調査担当施設のいずれかにおいて倫理委員会へ申請、審査・承認を得たのちに結果を解析した。単施設/多施設共同後ろ向き研究では、施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。以下8)は多施設共同前向き研究である。

具体的な研究テーマと活動内容は以下のとおりである。

1) 疾患レジストリを用いた、PBCにおけるALBIグレードの予後評価能に関する研究(梅村 武司)

2) PBCにおけるFibroscanの予後予測能の検証：多施設コホート研究(梅村 武司)

3) 疾患レジストリを用いた、PBCにおける肝胆道系酵素異常のパターンと副腎皮質ステロイド使用状況に関する研究(釘山 有希)

4) PBCの進展様式に関する実態調査(小森 敦正)

5) 疾患レジストリを用いた、高齢、及び男性におけるPBCの特徴に関する研究(寺井 崇二)

6) 疾患レジストリを用いた、PBCの予後とbezafibrate投与との関連に関する研究(田中 篤、廣原 淳子、仲野 俊明)

7) PBCの肝関連合併症発症における、腸管透過性マーカーおよび線維化マーカーの予測能に関する研究(吉治 仁志)

8) PBC合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討：ゾレ

ドロン酸との無作為化比較試験(Delta Study)(荒瀬 吉孝)

9) PBC症例対照研究による発症危険因子の探索(田中 篤)

10) 肝・胆道系指定難病の患者に対する新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性に関する全国調査(田中 篤)

11) PBC診療ガイドライン2023、同患者さん・ご家族のためのガイドブック2023の策定および発刊(診療ガイドラインの作成WG作業部会)

12) PBC患者さん向け講演会の実施と、WEBアーカイブ化(小森 敦正、田中 篤)

また、以下の研究は本研究班の枠内で行われたものではないが、本研究班の目的である診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン作成にも関わる内容であり、合わせてここに記載する。

13) 政策研究班の中におけるPBC-GWAS研究の役割と進捗状況(中村 稔)

(倫理面への配慮)

いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査及び承認を得ている。

C. 研究結果

1) 1980年から2016年の間に登録された、ALBIグレードが算出可能であったPBCレジストリ症例(n=8,768)を解析対象とした。年齢の中央値は57歳、女性は86%であり、組織学的ステージ(Scheuer分類)は1期：35%、2期：23%、3期：10%、4期：3%であった。ALBIグレードはグレード1/2/3：63%/33%/4%であった。観察期間中央値5.3年中、1,227例(肝関連死は789例)が死亡し、113例が肝移植を受けた。

ALBIグレードは組織学的ステージと(p<0.0001)、一方同グレード2または3で

あることは、全死亡または肝移植の予後と有意に関連していた（ハザード比：4.242, $p < 0.0001$ ）。5年時 ア)無移植生存率、および イ)非肝関連生存率は、全ALBIグレード間で有意差を認めた[ア) グレード1：97.2%, グレード2：82.4%, グレード3：38.8%, $p < 0.0001$, イ) グレード1：98.1%, グレード2：86.0%, グレード3：42.0%, $p < 0.0001$, 両者 log-rank test)。

2) PBCの肝予後予測因子、さらには治療の代替エンドポイントとしての肝硬度の(FibroScan)有用性を検証する目的で、多施設共同後ろ向き症例登録が完了した。現在解析が進行中である。

3) 第13-16回レジストリ(観察期間中央値21.8か月)を利用し、PSL投与群($n=126$)と非投与群($n=2210$)との比較解析を行った。PSL投与群は、非投与群に比して、診断時年齢(55.2 vs 59.3歳, $p < 0.001$)は有意に低く、掻痒感(33.3 vs 17.9%, $p < 0.001$)、顕性黄疸(5.1 vs 2.6%, $p < 0.001$)、食道静脈瘤(13.5 vs 7.4%, $p=0.013$)、および肝性脳症(2.4 vs 0%, $p=0.012$)を伴う症例が有意に多かった。多変量重回帰分析において、PSL使用に寄与する因子として、若年($OR=0.97$, $p < 0.001$)、AST高値($OR=1.00$, $p=0.003$)、掻痒感あり($OR=1.85$, $p < 0.006$)、Alb低値($OR=0.60$, $p=0.018$)、顕性黄疸あり($OR=2.48$, $p=0.015$)、肝性脳症あり($OR=5.10$, $p=0.045$)、ALT高値

($OR=0.99$, $p=0.036$)が抽出された。PSL投与群において、治療後(短期治療効果)のAST(73.0 vs 34.0 IU/L, $p < 0.001$)、ALT(75.5 vs 22.5 IU/L, $p < 0.001$)、T-Bil(0.9 vs 0.8 mg/dl, $p=0.017$)、は有意に低下し、掻痒感(33.3 vs 20.6%, $p=0.003$)合併率は有意に減少していた。

4) 第14回($n=644$)、15回($n=1111$)、16回($n=1247$)レジストリを利用して、診断時肝

合併症の頻度を、高齢(Older: 診断時70歳 \leq)と非高齢患者(Non-older: 70歳 $>$)間で比較した。掻痒感(P)、黄疸(J)ではなく、食道胃静脈瘤(V)および腹水(A)の高齢患者における合併頻度が高値であった

(V: 第14回、9.4% vs 4.9%, $p=0.062$; 第15回、14.6% vs 6.2%, $p < 0.0009$; 第16回、9.8% vs 5.7%, $p=0.012$) (A: 第14回、5.0% vs 2.0%, $p=0.01$; 第15回、5.9% vs 2.3%, $p < 0.0009$; 第16回、9.3% vs 2.3%, $p < 0.0009$)。

第16回レジストリを利用し、P、Jなしにもかかわらず、Vありとして初回登録された非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例を抽出し臨床像を解析した。診断登録時J(-)/V(+)($n=55$)に比べJ(+)/V(+)($n=29$)で、P合併率は高値であった(10.9% vs 51.7%, $p < 0.0004$)。P(-)/J(-)/V(+)(非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症, $n=49$)のALP(JFCC)および血小板数の中央値[25%-75%範囲]は、591 U/L [303-880]、 $12.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ [7.9-15.4 $\times 10^4 / \mu\text{L}$]であった。Baveno VII (de Franchis R et al. J Hepatol 2022)で提唱された門脈圧亢進症診断基準の一つである血小板数 $< 15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ を満たさない症例は13例(26.5%)であり、肝生検が施行された16例中62.5%はScheuer I-II期に留まっており、IV期は3例のみであった。

5) PBCレジストリ(第6回~第16回)($n=8300$, 予後解析は $n=8251$)において、診断時点での男性の割合は、1970年代には10.1%であったものが徐々に上昇し、2010年代では17.2%にまで至っていた。診断時年齢は、1970年代には平均49.1歳であったが経年的に上昇し、2010年代には平均60.1歳となった。発症時平均年齢の男女別経時推移に関しては、1970年代では男性で54.6歳、女性で48.5歳と男性の方が高齢

であったが、徐々に男女差は少なくなり、2010年代では男性が61.9歳、女性が59.7歳となった。

発症年齢は、49～66歳が4分位範囲であり、49～66歳を好発年齢群、67歳以上を高年齢発症群として高年齢発症群の特徴を検討した結果、高年齢発症群では、好発年齢群と比較してALTが有意に低値であった(56.2 ± 73.2 U/L vs. 68.3 ± 101.1 U/L; $p < 0.0001$ Mann-U test)。

Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、男性は女性と比較して発症リスクが高く、さらに高年齢発症群では発症リスクだけでなく、肝関連死のリスクが高いことが明らかになった。

6) 2000年から登録され1年以上の観察が可能であったPBCレジストリ症例(n=3908)中、746例にはウルソデオキシコール酸(UDCA)にベザフィブレートが追加投与されていた。追加投与は、a. 全死亡、さらにはb. 肝関連死+肝移植の低下と、有意に関連していた(調整ハザード比: a. 0.3253, 95% CI 0.1936-0.5466, b. 0.2748, 95% CI 0.1336-0.5655, 両者とも $p < 0.001$)。イベント発生の低下と、投与開始前の年齢、掻痒感の有無、T-Bil、Alb、ALP、組織学的病期には関連を認めなかった。

7) a) 肝線維化マーカーおよびb) 腸管透過性マーカーである血清可溶性CD163(sCD163)が、PBCにおける肝関連合併症の発症予測因子となるか検討した。a) 2010年1月から2017年12月に奈良県立医科大学消化器・代謝内科を受診したPBC患者138例のうち、UDCA投与前に各種肝線維化マーカー:ヒアルロン酸、P-III-P、TIMP1、ELFスコア、4型コラーゲン7S、Pro-C3、M2BPGi、Fib4 index、APRIを測定した86例を対象とした。86例の組織学的病期は、中沼分類(stage 1/2/3/4: 6/33/42/5

例)、線維化(Fibrosis: F)スコア(score 0/1/2/3: 18/48/19/1例)、胆管消失(Bile duct loss: B)スコア(score 0/1/2/3: 9/31/30/16例)であった。経過中に22例が掻痒感、食道静脈瘤、黄疸などの肝関連合併症を発症したが、ELFスコアの発症予測能(ROC曲線:AUC)が0.78(Cut off:10.55, 感度68.2%, 特異度82.8%)と最も高く、多変量解析ではELFスコアのみが有意な因子として抽出された[HR(95%CI) 3.97(1.050 - 15.0)、 $p=0.0421$]。肝線維化マーカーの適切な使用により、PBC合併症の発症予測が可能となることが示唆された。b) 1991年1月から2019年6月に奈良医大消化器・代謝内科を受診したPBC患者325例のうちUDCA投与前に血清sCD163が測定可能であった77例を対象とし、肝関連合併症発症と血清sCD163値を含めた臨床病理学的因子との関係について検討を行った。77例の診断時平均年齢は63.5 ± 9.8歳、男性11例、女性66例であり、組織学的病期は、中沼stageで1/2/3/4: 6/28/40/3例と分布しており、16例で肝関連合併症が発症した。合併症発症群では非発症群群に比べ、sCD163値(31.4 ± 26.5 ng/mL vs 18.5 ± 13.5 ng/mL)は有意に高値であった。合併症発症に対するsCD163のCut off値は30.9 ng/mL(AUROC 0.64、感度43.8%、特異度86.9%)であり、コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、血清sCD163値のみが合併症発症に関連する因子として抽出された[リスク比 3.60(1.31 - 9.91)、 $P < 0.05$]。血清sCD163による治療前腸管透過性の評価は、PBC合併症の発症予測に有用である可能性が示唆された。

8) PBC合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目的として、PBC合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性と安全性を、

ゾレドロン酸との無作為化比較試験によって行った。症例は2018年4月より2021年3月まで50例登録され、重篤な副作用は報告されなかった。12ヶ月後の骨密度変化率（腰椎L1-L4および大腿骨近位部）を主要評価項目として、ゾレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証中である（2023日本肝臓学会総会口演発表採択）。

9) 調査研究班を中心にした全国多施設症例対照研究(n=548 vs n=548)により、身体、社会経済、環境暴露因子とPBC発症との関連が解析された。条件付き多重ロジスティック回帰分析により、幼少時非水洗トイレの使用(オッズ比:OR=1.63, p=0.0046)、幼少時非舗装道路近傍在住(OR=1.63, p=0.016)、喫煙歴(OR=1.70, p=0.001)、染毛剤使用歴(OR=1.57, p=0.004)が、PBCの発症危険因子として同定された。

10) 肝・胆道系指定難病の患者に対する新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性について、同患者を対象として2回接種後の安全性・有効性についての全国調査が行われた。解析結果は、令和3年12月18日に第1報として本研究班ホームページで公開された後、日本肝臓学会第44回東部会にて発表された。

11) 診療ガイドライン改訂は、2017版のクリニカルクエスチョン(CQ)を、推奨を伴うCQとバックグラウンドクエスチョン(BQ)に区別した上で、2017年版発行後、エビデンス総体に大きな変化があり見直しが必要なCQのみ計2個を選定し、2017版を追補する形式で行った。具体的にはUDCA治療に効果が得られない場合の対応について、旧CQに対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定した。また各BQ/CQの解説文に関しても、2011年版発行後PBC診療体系の変化を鑑み、必要な更新を行った。

患者さん・ご家族のためのガイドブック改定は、今回の改定ガイドラインを基にして、初版より10年ぶりに行った（第2版）。

12) 令和2年11月、日本肝臓学会市民公開講座として患者向けのweb公開講座を収録し、令和2年12月1日～令和3年1月31日までYouTubeにて公開した。患者団体（東京肝臓友の会）主催の難病講演会で患者向けのWeb講演会を令和3年2月13日に行った。さらに令和4年3月にはPBC分科会主催のweb医療講演会を行い、同4月から講演内容はYouTube上で視聴可能となっており(Webアーカイブ)、視聴回数も令和5年3月現在5000回を超えている。

13) 日本人PBC-GWAS(約3,000症例)、欧米人(約8,000症例)、中国人(約1,200症例)のPBC-GWASを対象とし、種々の公開データベース(eQTLなど)を用いることで、疾患感受性遺伝子領域の網羅的同定、causal variantとeffector geneの同定、遺伝因子を介した疾患発症の分子機構の解析、疾患発症経路上の分子標的の同定などを試みた。国際メタ解析により同定された疾患感受性遺伝子領域(60ヶ所)のほとんどは免疫関連分子(サイトカイン、サイトカイン受容体、細胞内シグナル伝達分子、転写因子など)であり、同遺伝子群を用いたin silico drug efficiency screeningにより、ベザフィブラートを含む複数の既存の治療薬が候補薬剤として選択されたが、PBCに最も有効とされているUDCAは候補薬剤としては選択されず、UDCAは疾患発症に関わるシグナル経路上に治療標的が存在しないことが示唆された。

D. 考察

1. 汎用生化学検査値による ALBI グレードを用いた PBC の生命予後予測法が、さらには血清バイオマーカー(腸管透過性および線維化)による肝合併症発症予測能が明らかになった。診断時の予後予測に、UDCA に対する治療反応(UK PBC score、Globe score 等、もしくは治療反応予測マーカー;UDCA response score)を加えることで、個別化医療に繋がることが期待される。

2. 副腎皮質ステロイド使用に関連した PBC の臨床背景とその短期効果、年齢と関連した PBC の自然経過、非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例の特徴、高齢、男性 PBC 患者の特徴とその変遷が明らかになった。環境因子により PBC の病型と自然経過が変化している可能性も示唆されるが、レジストリ研究をさらに解析応用し、個別の病態評価を精緻にすることが必要だと思われる。

3. ベザフィブレート追加投与と長期予後改善との関連が、PBC レジストリによる後ろ向き大規模観察研究により明らかになった。この結果も踏まえて、PBC 診療ガイドライン 2023 版では、“UDCA を投与されるも生化学的治療反応が得られず、効果判定基準により生命予後が良好でないと予想される症例に対して、bezafibrate 併用を検討する。”ことが、推奨度 1(エビデンスレベル B)に改定された。UDCA 治療反応不良例に対して、2nd line 薬(obetecholic acid, ベザフィブレート)add-on 療法が全世界で確立しつつあるが、診断時に予後不良と予測された患者に対する、治療開始時からの dual therapy に対する評価も今後期待されよう。

4. PBC 患者に対する新型コロナウイルスワクチン 2 回接種の安全性と有効性が明らかになった。調査研究班による今回の迅速な全国調査は、今後の新興感染症 pandemic に際しても、貴重な経験(プロトタイプ)にな

ると予想される。

5. PBC-GWAS 研究の結果を本研究班の成果と統合することによって、PBC の難病指定基準の改訂、医療費の節減、国民健康の増進が可能となることが期待される。

E. 結論

本邦 PBC 診療の質向上のためには、PBC 全国実態調査とその二次解析、さらには難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班内での多施設共同/単施設観察/介入研究を進展させ、世界の PBC 診療に関するエビデンス総体の更新に寄与しながら、同時に PBC 診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン・患者支援ツールの作成と更新を継続して行く必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, et al. Prognostic utility of albumin-bilirubin grade in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Reports* 2022 Dec;5(4):100662.

2. Fujinaga Y, Namisaki T, Tsuji Y, et al. macrophage activation markers predict liver-related complications in primary biliary cholangitis. *Int J Mol Sci* 2022 Aug; 23(17):9814.

3. Gerussi A, Verda D, Bernasconi DP, et al. Machine learning in primary biliary cholangitis: A novel approach for risk stratification. *Liver Int* 2022 Mar;42(3):615-627.

4. Matsumoto K, Ohfuji S, Abe M, et al. Environmental factors, medical and family history, and comorbidities associated with primary biliary

- cholangitis in Japan: A multicenter case-control study. *J Gastroenterol.* 2022 Jan;57(1):19-29.
5. Fujinaga Y, Namisaki T, Takaya H, et al. Enhanced liver fibrosis score as a surrogate of liver-related complications and mortality in primary biliary cholangitis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Oct 1;100(39):e27403.
6. Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):572-581.
7. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):565-571.
8. Asselta R, Paraboschi EM, Gerrusi A, et al. X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis. *Gastroenterology.* 2021 Jun;160(7):2483-2495.
9. Arase Y, Matsumoto K, Anzai K, et al. Clinicopathological features of autoimmune hepatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *Dig Dis.* 2021;39(3):225-233.
10. Kimura NN, Takamura M, Takeda N, et al. Paris II and Rotterdam criteria are the best predictors of outcomes in patients with primary biliary cholangitis in Japan. *Hepatol Int.* 2021 Apr;15(2):437-443.
11. Takamura M, Matsuda Y, Kimura N, et al. Changes in disease characteristics of primary biliary cholangitis: An observational retrospective study from 1982 to 2016. *Hepatol Res.* 2021 Feb;51(2):166-175.
12. Namisaki T, Fujinaga Y, Moriya K, et al. The association of histological progression with biochemical response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. *Hepatol Res.* 2021 Jan;51(1):31-38.
13. Kawata K, Joshita S, Shimoda S, et al. The ursodeoxycholic acid response score predicts pathological features in primary biliary cholangitis. *Hepatol Res.* 2021 Jan; 51(1):80-89.
14. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Jan;27(1):58-69.
15. Ito T, Ishigami M, Morooka H, et al. The albumin-bilirubin score as a predictor of outcomes in Japanese patients with PBC: an analysis using time-dependent ROC. *Sci Rep.* 2020 Oct 20;10(1):17812.
16. Yagi M, Matsumoto K, Komori A, et al. A validation study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *Liv Int* 2020 Aug 40(8):926-923.
17. Furukawa M, Moriya K, Nakayama J, et al. Gut dysbiosis associated with clinical prognosis of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Res.* 2020 Jul;50(7):840-852.
2. 学会発表
(レジストリ研究を利用した研究のみ記載)
1. 薛徹 木村成宏 寺井崇二 男性の原発性胆汁性胆管炎の検討 第44回日本肝臓学会

東部会 仙台国際センター 2022/11/25
2. 小森敦正、釘山有希、廣原淳子 原発性胆

汁性胆管炎全国調査における、非胆汁うっ滞門脈圧亢進症先行型進行症例の実態 第44回日本肝臓学会東部会 仙台国際センター 2022/11/25

3. Umemura T, Yamashita Y, Joshita S, et al. THE ALBUMIN-BILIRUBIN (ALBI) SCORE / GRADE: ASSOCIATION OF HISTOLOGICAL STAGE

AND PROGNOSIS IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS AASLD The Liver Meeting 2022

Washington, DC, USA 2022/11/4-8

4. 奥村太規、城下智、梅村武司 原発性胆汁性胆管炎の診断時 ALBI grade 1 症例における予後予測因子の検討 JDDW 2022

Fukuoka 福岡国際センター他 2022/10/27-30

5. 小森敦正、釘山有希、廣原 淳子 原発性

胆汁性胆管炎(PBC)の症状は年齢と関連するか? PBC 全国調査 14-16 回にみる高齢患者の特徴 第58回日本肝臓学会総会 パシフィコ横浜会議センター 2022/6/2

6. 小森敦正、釘山有希、廣原 淳子 原発性胆汁性胆管炎における肝胆道系酵素異常のパターンと副腎皮質ステロイド使用状況に関する検討:第1報 第44回日本肝臓学会西部会 ANA クラウンプラザホテル岡山 2021/12/10

7. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Bezafibrate add-on therapy improves liver transplantation-free survival in patients with primary biliary

cholangitis: a Japanese nationwide cohort study. The Digital International Liver Congress 2020. 2020/11/27-29

8. 松本康佑、廣原淳子、田中篤 原発性胆汁性胆管炎に対するベザフィブレート追加投与の長期～PBC 全国調査の結果から～第56回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場 2020/5/21

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) なし