

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

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：本研究班は肝・胆道領域における指定難病、すなわち自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、およびその他の難治性疾患（劇症肝炎、肝内結石症、肝外門脈閉塞症）、以上8疾患を研究対象とし、長年研究を継続している。令和3年度からはフォンタン術後肝合併症（FALD）も研究対象として追加した。これらの疾患について適宜全国調査を行い、本邦における実態を把握して現状における問題点を抽出するとともに、研究成果の医療従事者や一般市民に対する周知を図ってきた。令和2年度～令和4年度においても、これら疾患についての臨床上的問題を解決するためさまざまなクリニカルエビデンスを蓄積し、今後の重症度分類・診療ガイドライン改訂に資すること、小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患についてシームレスな移行期医療の推進を図ること、これらの研究結果をひろく医師・一般に周知し、難治性の肝・胆道疾患の理解や予後の改善に寄与することを目的として研究を行った。また、令和2年から蔓延した新型コロナウイルス感染症についてホームページその他で情報提供を行うとともに、難治性の肝・胆道疾患に罹患している患者を対象として新型コロナウイルスに対するワクチンの安全性・有効性についての調査を行い、その安全性・有効性を確認した。

A. 研究目的

本研究班は肝・胆道領域における指定難病、すなわち自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）、原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）、バッド・キアリ症候群（Budd-Chiari syndrome; BCS）、特発性門脈圧亢進症（idiopathic portal hypertension; IPH）の5疾患、および肝外門脈閉塞症（extra-hepatic portal obstruction; EHO）、劇症肝炎（fulminant hepatitis; FH）、肝内結石症の8疾患を研究対象とし、長年研究を継続している。令和3年度からはフォンタン術後肝合併症（Fontan-associated liver disease; FALD）も研究対象とし、対照疾患は9疾患となった。

これらの疾患について適宜全国調査を行い、本邦における実態を把握して現状における問題点を抽出するとともに、研究成果の医療従事者や一般市民に対する周知を図ってきた。令和2年度～令和4年度においては、以下の7点を目的とした。

（1）前回までの疫学調査において肝・胆道難病の有病率の増加傾向が認められており、関連学会・患者団体と連携して今後も全国疫学調査およびQOL調査を定期的に行い、国内の患者動向を明らかにして、患者のアンメットニーズを把握する。

（2）未だ疾患レジストリが構築されていないAIHとPSCについて疾患レジストリを構築する。AIHについては2018年アザチオプリンが公知申請により保険適用となったが、これによる治療成績の改善が見られたか否かに

ついて併せて検証する。PSCについては難病プラットフォームと連携して個人情報と生体試料を備えたレジストリを構築し、生体試料はAMED研究班と協働してオミックス解析を行う。

(3) 小児発症例が存在する疾患(AIH、PSC、EHO、FH)については小児科施設をも疫学調査の対象とし、移行期を含む成人・小児を一体化した診療体制の構築を目指す。

(4) AIH、PBC、PSCでは、典型例とは病態・予後が異なる非典型例(オーバーラップ例)が存在し、国内外を問わず診断・治療方針が明確に定まっていない。各疾患のレジストリを活用して非典型例の診断基準や治療指針を策定する。

(5) AIHの中には劇症肝炎へと進展し得る急性発症例が存在し、死亡例もみられる。急性発症AIHを早期に診断し予後を改善するため診断基準、治療指針を策定する。

(6) これらの研究成果を基に、既に本研究班で作成した診断基準および重症度分類、診療ガイドラインを改訂して、関連学会で承認を得る。

(7) 研究成果を各関連学会や患者団体などへ、学術集会や講演会、研究班・難病情報センターホームページなどを通じ広く周知する。

B. 研究方法

(1) 自己免疫性肝炎(AIH) :

1) AIHレジストリの構築

これまで数年ごとに全国調査を行ってきたが、小児、重症化例も含めて疾患レジストリを構築し、重症例、非典型例等の診断指針、治療指針の策定に役立てる。この3年間で調査項目の確定と過去症例の入力を実施し、令和5年度から症例登録を開始する準備を整える。

2) 重症・急性肝不全AIHの診断、治療法の標準化

疾患レジストリおよび劇症肝炎分科会との共同研究により調査データを解析し、診断、治療法の標準化を目指す。さらに治療アルゴリズムの作成においては、分科会メンバーの施設症例を用いてアルゴリズム案を作成する。

3) PBC、PSCとのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定

これまでのPBCおよびAIH全国調査データ、疾患レジストリからそれぞれのオーバーラップ症例を拾い上げ、診断基準や治療指針の策定を行う。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

急性肝炎期AIHとの鑑別も含め、分科会メンバーの施設から免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害例を集積し、臨床像と組織学的特徴を明らかにする。

5) IgG4関連AIHおよびIgG4関連hepatopathyの実態調査

厚労省難治性疾患等政策研究事業の「IgG4関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班との共同研究として症例集積を行い、わが国における実態を明らかにする。

調査対象は①IgG4-SCデータベースからの抽出(1097例中肝生検施行61例)

②IgG4-SC疫学調査からの抽出(1180施設から65例)とする。

なお、IgG4関連AIHの診断基準は、以下のものを用いる。

IgG4関連自己免疫性肝炎診断基準(案)

(1) 血清IgG4値が135mg/dL以上

(2) 肝組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤が10個以上(強視野)

(3) 帯状あるいは架橋性壊死を伴う慢性肝炎

(4) 同時性ないし異時性の他臓器 IgG4 関連疾患の合併

確 診：(1) + (2) + (3) + (4)

準確診：(1) + (2) + (3)

疑 診：(1) ~ (4) のうち 2 項目

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

(2) 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) :

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: ゼ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。

(3) 原発性硬化性胆管炎 (PSC) ・肝内結石

① 原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリ WG :
すでに作成されたレジストリの充実のために、事務局の移管、参加施設の確認と担当者・倫理審査・登録有無の確認を行う。小児を含めた登録促進と参加施設増加のために、既参加施設、胆道学会評議員施設、小児の消化器系学会への参加呼びかけを行う。集積されたデータ、生体試料を用いた付随研究を行う。

②PSC 診断基準改訂 WG：最近発見されるようになった、胆管変化・胆道系酵素異常が軽微な症例を診断できるように、各項目特に MRCP を含めた画像所見を見直して、新たな診断基準を策定する。重症度分類も改訂する。

③硬化性胆管炎 (SC) 研究 (ガイドライン、疫学調査) WG：PSC ガイドラインの改訂および包括的な SC ガイドラインの策定作業を行う。PSC ガイドラインは現在のガイドライン作成の標準となりつつある Minds の方法に準じて作成する。

④免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての SC 研究 WG：全国調査を行う。主施設となる京都大学でプロトコール作成し、倫理委員会承認後に全国に調査を呼び掛け、一次調査から二次調査へと進むことを計画した。

⑤肝内結石研究 WG：萎縮肝からの発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後の調査を行う。原発性肝内結石からの発癌の現況と、二次性肝内結石の治療モダリティーが内視鏡にシフトしている状況の長期予後を明らかにする目的である。また、以前本分科会で作成した肝内結石の診療ガイドの改訂、ホームページに記載しているアトラスの改訂を行うことを計画した。

(倫理面への配慮)

レジストリや各全国調査では、実施計画書を作成し、対象症例の個人情報保護の方法について倫理審査を受けた。レジストリでは各個人からの同意書取得を必須としているが、」その他の調査は後ろ向きの調査であり、各施設でのオプトアウトを基本とした同意取得の方法を確認している。

(4) 門脈血行異常症

1) ガイドラインの英文化と再改訂

2018 年に改訂したガイドラインの英文化作業と再改訂作業の着手 (基本方針とロードマップの策定)

2) 疫学調査

・門脈血行異常症 (IPH、EHO、BCS) 患者が集積する特定大規模施設を「定点」として、門脈血行異常症の新患例を継続的に登録し、登録患者の臨床情報を 2 年毎に更新して登録するシステム (定点モニタリング調査) のデータベース化 (EDC 化) を継続して実施する。

・FALD の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」の班長の考藤達哉および研究分担者の大藤さところを中心となって、Fontan 術後患者に関する全国疫学調査を実施する。全国疫学調査は、一次調査と二次調査で構成される。一次調査の調査対象科は、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院 99 床以下：5%、100-199 床：10%、200-299 床：20%、300-399 床：40%、400-499 床：80%、500 床以上：100%、大学病院：100%とした。班員の所属医療機関や小児循環器病学会の修練施設など特に患者が集中すると考えられる 44 医療機関は、特別階層として 100%の抽出率で調査対象に含めた。一次調査の調査内容は、2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間に、調査対象診療科を受療した Fontan 術後の患者数および性別である。これらの情報を用いて、年間受療患者数を推計する。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、二次調査個人票を送付し、カルテ番号の末尾が偶数の患者について、臨床疫学特性に関する情報を収集する。調査内容は、患者基本情報 (性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数)、Fontan 術 (施行年月、施行し

た医療機関、原因病名、家系内発症、Glenn手術、FALD診断、診断年月、診断した医療機関、FALD診断の契機)、嗜好品、既往歴、腹腔内手術歴、現在の症状、所見・合併症、身体活動度、血液検査結果、心電図、単純胸部レントゲン、圧測定、心エコー検査、肝臓画像所見、超音波エラストグラフィ、肝組織所見、治療、受療状況、併診医療機関、現在の状況である。

3) 専門医紹介システムの構築

システム構築の目的は、エキスパート紹介による診療の質の向上と迅速化である。本症の診断や治療に困難を感じた臨床医が、門脈血行異常症のエキスパートにスムーズにコンサルトないし患者を紹介できるネットワーク環境の創出を目指している。門脈血行異常症は希少疾患であり、その診断や治療には専門性の高い知識や治療技術が要求される。しかし、これらに対応できる門脈圧亢進症の専門医、例えば日本門脈圧亢進症学会の技術認定医や評議員は少ない。したがって患者や担当医師が専門医に容易に相談できない現状がある。この専門医紹介システムは、専門医に関する情報(氏名や所属施設)を一般に提供し、門脈血行異常症の治療が得意な医師や施設を紹介する仕組みを検討する。

4) 小児分野の拡充

EHOにおいては小児発症症例が多いため、小児班との連携が必要である。そのため、いままですら以上に定点モニタリング参加施設を拡充させ、その実態把握が必須である。また、ガイドライン内にも小児に対する診断・治療の項目を組み込む必要がある。

5) FALDの病態解析

FALDの肝病変の進展はうっ血によって惹起され、うっ血肝、肝線維症、さらにうっ血性肝硬変に至り、肝細胞癌を合併することが報告されている。FALDは、BCSとの病態や自然史の類似性は知られているが、その詳細は不

明である。FALDの病態解析を目的に、国立国際医療研究センター国際研究開発費・重点研究班で収集されたFALD症例21例の針肝生検肝の病理組織学的研究を行う。更に、マウスの部分下大静脈結索によるうっ血肝モデルを作成し、病理学的に検討する。

(倫理面への配慮)

本研究で収集した情報は、研究成果を報告するまでの間、個人情報漏洩、盗難、紛失が起こらないよう研究責任者、実施分担者の所属施設において厳重に保管する。また、解析の際には情報を総て数値に置き換え、個人が特定できないようにする。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施する。また対象者には、不利益を蒙ることなく協力を拒否できる機会を保障する。本研究の実施については、大阪公立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た(承認番号:3774)。また、協力医療機関においても必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

(5) 劇症肝炎

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(2016-21年)

-平成29年度~令和4年度全国調査-

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、役員が所属する483診療科および日本救急医学会の会員が所属する529診療科からなる計789施設を対象として、厚労省研究班の発表した急性肝不全ないしLOHFの診断基準に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を行った。回答があった診療科の対象に、該当する症例の背景、臨床像、治療法と予後に関する2次調査を実施した。これら症例から重複症例と診断基準に合致しない症例を除いてデータベースを作成し、記載内容に不明点がある症例に関して3次調査を実施した。なお、本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

2) 我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2017~21 年)

日本肝臓学会, 日本消化器病学会の評議員, 役員が所属する 475 診療科および日本救急医学会の会員が所属する 513 診療科からなる計 799 施設の 988 診療科を対象として, 厚労省研究班の発表した ACLF の診断基準に合致する症例の有無を確認する 1 次アンケート調査を行ない, 2017 年 1 月~2021 年 12 月に発症した ACLF 症例ないしこれの関連する病態の症例が存在する施設には, その臨床所見に関する 2 次調査を実施した。なお, 本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

ACLF とその関連病態は, 以下のように定義した。

<ACLF>Child-Pugh スコアが 5~9 点の代償性ないし非代償性肝硬変に, アルコール多飲, 感染症, 消化管出血, 原疾患増悪などの増悪要因が加わって, 28 日以内に高度の肝機能異常に基づいて, プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上ないし同活性が 40%以下で, 血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害。

<拡大例> Child-Pugh スコアが 5~9 点の代償性ないし非代償性肝硬変に, アルコール多飲, 感染症, 消化管出血, 原疾患増悪などの増悪要因が加わって, 28 日以内に高度の肝機能異常に基づいて, プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上ないし同活性が 40%以下, または血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害。

<疑診例> Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で, アルコール多飲, 感染症, 消化管出血, 原疾患増悪などの増悪要因が加わって, 28 日以内に高度の肝機能異常に基づいて, プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上ないし同活性が 40%以下で, 血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害 [10, 11]。

<拡大疑診例> Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で, アルコール多飲, 感染症, 消化管出血, 原疾患増悪などの増悪要因が加わって, 28 日以内に高度の肝機能異常に基づいて, プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上ないし同活性が 40%以下, または血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害。

(6) 肝移植

- ① PBC 前向き調査
- ② PSC 後ろ向き調査研究, PSC Factor X 研究
- ③ 脳死肝移植適応・選択基準検討委員会活動
- ④ 日本移植学会 移植内科医育成委員会活動
- ④ 新たな肝移植関連多施設調査研究立ち上げ
- ⑤ 国際共同研究への参加
- ⑥ 国内調査研究への参加 (倫理面への配慮)

PBC 前向き観察研究: 東京女子医科大学 IRB で承認済み。

(7) その他

- ・本研究班が対象としている疾患に罹患した患者を対象としたアンケート調査により, 同患者に対する新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性を後ろ向きに検証する。
- ・これらの研究結果を広く医師・一般に周知し, 難治性の肝・胆道疾患の理解や予後の改善に寄与する。

C. 研究結果・考察

(1) 自己免疫性肝炎 (AIH)

1) AIH レジストリの構築

この3年間においてレジストリの調査項目を確定し, 過去全国調査症例の入力を実施した。令和5年度からの登録開始の準備をした。

2) 重症・急性肝不全 AIH

劇症肝炎分科会との協議にて、重症度判定の見直しを行い、プロトロンビンの表記をPT-INRとして、PT-INR \geq 1.3を重症の項目とし、ガイドラインを改訂した。また、慶応大学症例の検討から、AIH急性肝不全(重症型急性発症型自己免疫性肝炎)の診療フロー案を作成した。副腎皮質ホルモン+/-人口肝補助治療後の肝移植を考慮・実行する指標として、①高度の肝性脳症 and/ または CLIF-C OF scores 9点以上、CTLV/SLV比 0.6未満 or 急激な肝容積低下、②Day 3 SURFASA score (Day 4-5 MELD \geq 20)、Day 7 MELD \geq 20を挙げたが、今後他施設のデータでの再評価が必要である。

3) PBC、PSCとのオーバーラップ例の解析

2014年1月から2017年12月に新規に診断されたAIH 884例が登録され、そのうち、PBCの特徴である①抗ミトコンドリア抗体陽性 ②ALP値>正常上限の2倍 あるいは γ GTP値>正常上限の5倍 ③組織学的な胆管病変のうち2項目を満たすものをOSとして抽出し、疫学、臨床データ、治療と効果をその他のAIHと比較した。

その結果、オーバーラップ131例、AIH 704例を対象とした。オーバーラップ例では自己免疫疾患の合併が多く、組織学的には進行していた。PSL治療はALT値、IgG値、PT-INRの改善には有効だがUDCA治療に関わらず胆道系酵素の改善が悪いことが明らかになった。したがって、PBCの特徴である胆管炎の改善が悪く、長期予後への影響が示唆された。一方、PBCの全国調査からの解析では、オーバーラップはPBCに比べ、ALT値と γ gl値以外の診断時データではTB値、ALP値、PT-INR、IgM値が有意に高く、血小板数は少なかった。有症候が有意に多く、中でも黄疸、食道静脈瘤が多かった。両群ともウルソデオキシコール酸の治療率は91%で差はなかったが、ステ

ロイド治療率はオーバーラップで有意に高かった。最終時はTB、AST、症状は同様に改善したが、Alb、PT-INR、血小板数はOSの改善が乏しかった。生存率をKaplan-Meyer曲線で比較するとオーバーラップが有意に悪かった。また、オーバーラップのステロイド治療例は診断時にTB値、AST値、ALT値が高く、黄疸、腹水例が多かったが最終時にはいずれも改善していた。これら解析から、オーバーラップ例では診断時データも悪く有症候が多いが、PSLを含めた治療によりPBCと同様に改善していた。しかし、OSの予後はPBCと比較し悪いことが示された。

PSCとのオーバーラップの解析は引き続き検討をおこなっている。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

6施設から92例の臨床情報を集積し、そのうち5施設から32例の肝組織が提供された。肝組織所見では多様性を呈しており、acute hepatitis, panlobular15例、acute hepatitis, centrozonal/confluent7例、granulomatous hepatitis2例、portal inflammation with minimal lobular activity4例、steatosis2例であった。

また、CD4に比してCD8陽性Tリンパ球の浸潤が多いことが報告されており、CD8/CD4比が自己免疫性肝炎に比し有意に高値であるが知られている。原田らの検討でもその傾向は確認でき、特に小葉内でのCD8/CD4比が高いことが明らかとなった。

5) IgG4関連AIHおよびIgG4関連hepatopathyの実態調査

IgG4-AIHとして提供いただいた19例のうち、病理学的診断で確診と診断できたのは1例、疑い症例は3例であった。IgG4-hepatopathyの確診例が2例存在した。IgG4-SCとして登録され肝生検が施行された21例のうち、IgG4-hepatopathyの確診は5例・疑い症例は

4例、偽腫瘍が2例存在した。今後、IgG4-AIHの診断基準案を作成し症例集積を行う予定である。

6) 診療ガイドラインの改訂

今回、診療ガイドラインの改訂を行ない、自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2021年) として公開した。主な改訂項目は、AASLDの最新の診療ガイドラインの内容も踏まえ、CQの2項目追加 (QIII-18: HBV再活性化について注意すべきことは? QIV-9: AIHの生活の質 (QOL) で留意すべきことは?)、重症度判定基準項目の修正 (PT-INR \geq 1.3)、治療反応性の定義を明記、PSC オーバーラップ、薬物起因性 AIH 様肝障害、非侵襲的線維化診断に関する追記である。また、エビデンスとなる文献については、1993/01/01~2020/12/31の間に発表された英語の原著論文をPubMed-Medline 及びCochrane Libraryにてキーワード検索して内容の修正を行った。なお、このガイドラインについては日本肝臓学会の協力を得てパブリックコメントを実施し、一部内容の修正を行ない、最終版として公開した

(<http://www.hepatobiliary.jp/>)。さらに、Hepatology Research 誌に英語版診療ガイドラインを公表した。

また、患者さん・ご家族のための自己免疫性肝炎診療ガイド(第2版)を作成し公開した。

(2) 原発性胆汁性胆管炎 (PBC)

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%, pc<0.0001, イ)グレード1:98.1%, グレード2:86.0%, グレード3:42.0%, pc<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≤)と非高齢患者(Non-older: 70歳>)間で比較した。搔痒感(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癌リスクが高く、さらに高年齢発症群では発癌リスクだけでなく、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、搔痒感の有無、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) 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)。

11) 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 上で視聴可能となつて

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。

1 2) 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。

(3) 原発性硬化性胆管炎 (PSC) ・肝内結石

1) 原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリ WG: 2022 年に事務局を帝京大学から順天堂大学に移管し、各施設の連絡担当者、倫理審査の状況、登録状況などを確認した。さらに生体試料を保管している京都大学ゲノム医学センターとも試料の扱い、保管の状態なども確認している。諸手続きで混乱があったが、2023 年になり、だいぶ事務局運営がスムーズになってきた。これまでに 64 施設から参加意思を確認し、54 施設で倫理委員会の承認が得られた。登録数は 488 症例で、小児例 17 例を含んでいる。生体資料は 76 症例、116 検体集積された。レジストリの充実のために参加施設への再度の呼びかけを行った。前回全国調査参加施設、胆道学会評議委員施設に加えて小児栄養・消化器・肝臓学会の評議員

にも依頼書を送付した。2023 年 1-2 月に送付したので、今年度は参加施設、登録数ともに増加を期待している。レジストリを整理し、今年度中の疫学調査を予定している。また、付随研究に関しては、現在 3 つ予定されている。まずは PSC の病因検索のために、ストックしている血液検体をゲノム、プロテオミクス、メタボローム解析を施行して病因検索を行う研究を、福間泰斗医師 (順天堂大学) が京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターに国内留学して施行している。2 つ目は、独自に発見した PSC の特異的抗原の診断能を検証する研究を京都大学 塩川医師が行っており、分担研究報告を別途作成している。3 つ目は肝生検検体の GWAS で得られた診断、進行度にかかわる因子を血清で解析することを予定している。

2) PSC 診断基準改訂 WG: WG の会議にて抽出された問題点は、昨今増えた胆管変化、胆道系酵素上昇の軽微な症例の診断であった。また、より低侵襲な診断法である MRCP による PSC に特徴的な胆管像の判断基準を作成することを計画し、新たに加わった放射線専門医によるレビューを行っているところである。また、参考所見となる胆道鏡所見、超音波内視鏡所見、胆管内超音波初見についても基準を設けることにしており、臨床例の集積を行っている。今後診断基準に盛り込むべきパートとして、小児例の診断、肝移植後の再発例の診断が挙げられており、肝移植分科会と共同で作成にあたることを計画している。予後や治療の困難さを念頭においた重症度分類を策定することも課題である。

3) 硬化性胆管炎 (SC) 研究 (ガイドライン、疫学調査) WG: 前版を参考とし、現在問題となっている臨床的に重要な課題を挙げて、Clinical question と Background question のたたき台を作成した。MINDS の提唱する Grade system を用いることが決まり、委員会

構成が決まった後に関係の先生からレクチャーを受けることになっている。現在、新たな研究班のメンバーが決定された後に、作成委員会の構成を行うこととしている。

4) 免疫チェックポイント阻害剤の有害事象(irAE)としてのSC研究WG: irAE 硬化性胆管炎の実態調査研究を計画し、実施計画書を作成し、主施設となる京都大学の倫理委員会の承認を得た後に1次調査を行った。123例の対象例が登録され、現在二次調査を開始したところである。

5) 肝内結石症WG: 萎縮肝からの発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後の調査の両方を計画した。それぞれでのプロトコルを作成し、主施設である杏林大学での倫理審査後に調査を開始した。前回の調査施設に調査書を送り、症例情報を送っていただいた。現在解析を行い、学会発表、論文化へ向けて進めているところである。また、ガイドに関しては、日本消化器学会が作成した胆石症ガイドラインと重複する可能性があるため、作成委員長の藤田先生との調整後に、作成は見送ることになった。代わりに、研究班のHP上に掲載されている症例アトラスを改訂することになり、分担が話し合われた。今後、症例の写真や情報を掲載し、難しいとされる本疾患の診療の啓蒙を行っていくこととした。

(4) 門脈血行異常症

1) ガイドラインの英文化と再改訂

2018年に再改訂したガイドラインについて、その英文版を作成する作業に2020年度から着手した。現在、英文版ガイドラインの草案は完成しており、外部機関に英文校閲作業を依頼している。来年度には査読作業が終了し、外部評価委員からの意見を集約する予定である。英文誌に投稿を予定している。ガイドライン再改訂作業に着手しており、クニカルクエスションの抽出のためには作

成メンバーの拡充が必須であり、2022年度にその具体案について話し合われた。今後5施設程拡充する予定となっている。

2) 疫学調査

門脈血行異常症定点モニタリング:2019年にEDCシステムが完成し、2020年度までは協力医療機関20施設で登録患者数が48人であったが、2021年度に協力医療機関を48施設に拡大した。その結果、2022年度末の登録数は合計161人(IPH:52人、EHO:47人、BCS:62人)と大幅に増加した。平均年齢はIPH:55.4歳、EHO:47.4歳、BCS:47.7歳、男性はIPH:33%、EHO:43%、BCS:60%を占めた。確定診断時の症状は、IPHは脾腫を半数に認め、EHOは吐下血、腹痛が多かった。BCSは腹水、浮腫、肝機能異常が多かった。確定診断時の血液検査所見として、IPHは汎血球減少、EHOはHb低下、BCSはT-bil上昇、ALB低下、血小板低下が特徴的であった。また、内視鏡所見として、食道静脈瘤をIPH:64%、EHO:62%、BCS:64%に認め、胃静脈瘤はIPH:36%、EHO:53%、BCS:21%に認めた。2023年度からは更に協力医療機関を12施設追加することが決定しており、更に多くの症例集積が期待される。

FALD調査:11,162科から3,557科(32%)を抽出し、2021年3月に一次調査を開始した。1,667科から返送があり(回収率47%)、うち「Fontan術後の患者あり」と回答したのは245施設で、報告患者数は男性3,460人、女性2,590人であった。一次調査の回答を元に推計したFontan術後の受療患者数は、2018年~2020年の3年間で28,300人(95%信頼区間:7,000人~49,600人)であった。また、2020年の1年間に「Fontan術後の患者あり」と回答したのは230施設であり、報告患者数は男性2,350人、女性1,816人であった。この回答を元に推計したFontan術後の受療患

者数は、2020年の1年間で15,600人(95%信頼区間:8,000人~23,200人)であった。2021年11月、一次調査で2020年の受療患者「あり」と回答した230施設に対して、二次調査を実施した。また、2022年2月には回答のない施設に対して再依頼を行った。2022年3月末日時点で147施設から返送を得て(回収率64%)、男性578人、女性498人の二次調査票を受領した。2022年度現在、集計解析作業中であり、来年度にはFALDの推計患者数および臨床疫学特性が明らかになる。

3) 専門医紹介システム

門脈血行異常症分野のエキスパート臨床医、すなわち日本門脈圧亢進症学会技術認定医(BRTOやTIPSなどのIVR、内視鏡治療、外科手術など)が、どこの施設に所属しているかという調査が確認された。この作業に当たって門亢学会の協力を要請した。また全国的な紹介システムのネットワークの構築を前段階として、まず門脈圧亢進症学会北海道地区、東北地区、関東甲信越地区、北陸地区、東海地区、近畿地区中国地区、四国地区、九州地区の各地区代表世話人に専門医を抽出してもらう必要性が論じられた。2023年4月の門脈圧亢進症学会理事会において、本議題について議論していただく予定となっている。専門医紹介システムの構築の門亢学会への正式な協力要請は、本システムの構想がより具体化した時点で行う予定である。

4) 小児施設の拡充

2022年度までは、定点モニタリング参加48施設のうち小児施設は10施設であったが、2023年度より16施設まで拡充することで合意を得た。また、ガイドラインに小児診断・治療の項目を追加する際、成人と小児欄を分ける具体案が示された。

5) FALD病態解析

FALD症例21例の針肝生検肝の病理組織学的検討の結果、全ての症例にうっ血性肝線

維化が認められた。酸化ストレスマーカーの8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)の免疫組織化学的検討では、半数の症例に肝細胞の8OHdGの強発現が観察された。また、マウスうっ血肝モデルの病理学的検索結果、うっ血性肝線維化が生じ、肝細胞の過形成結節や肝細胞癌の発生が観察された。その病態について、うっ血肝では毛細血管化肝類洞内皮細胞が誘導され、

shingosine-1-phosphate(sip)がうっ血性肝線維化/肝細胞癌を惹起する可能性が示唆された。

(5) 劇症肝炎

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(2016~21年)

-平成29年度~令和4年度全国調査-

急性肝不全1,373例(非昏睡型824例,急性型320例,亜急性型229例)とLOHF31例の計1,404例が登録され,肝炎症例は1,117例(非昏睡型666例,劇症肝炎急性型220例,亜急性型206例,LOHF25例),肝炎以外の症例が287例(非昏睡型158例,急性型100例,亜急性型23例,LOHF6例)であった。2016~21年の症例も2010~2015年の症例と同様に,2009年までの肝炎症例に比較すると,各病型でウイルス性の比率が低下し,薬物性,自己免疫性および成因不明の症例が増加していたが,特にB型キャリア例の減少が顕著であった。肝炎症例は非昏睡型を除くと内科治療による救命率が低率であった。肝炎以外の症例はどの病型も肝炎症例より予後不良であった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は,HBs抗原陽性が17例,既往感染が15例で,誘因はリツキシマブを含む化学療法,その他の化学療法,免疫抑制療法と多彩であった。合併症の頻度,内科的治療に関しては2015年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が17例(2.6%),急性型が50例(22.7%),亜急性型が72例(35.0%),

LOHF が 5 例 (20.0%) で、肝炎以外の症例は 19 例 (6.6%) で行われていた。

2) 我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2017~21 年) 同診断基準では INR 1.5 以上かつ総ビリルビン濃度 5.0 mg/dL 以上を肝不全の基準としているが、この何れかを満たす症例 (拡大例) や急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが明確でない症例 (疑診例) も関連病態として集計した。その結果、ACLF 328 例、拡大 305 例、疑診 177 例、拡大疑診 63 例の計 873 例が登録された。肝硬変の成因は、アルコール性が ACLF は 60.7%、拡大例は 43.3%、疑診例は 73.4%、拡大疑診例は 68.3% であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が ACLF は 41.5%、疑診例は 55.4%、拡大疑診例 39.7% で最も多かったが、拡大例は 20.0% と少なく、消化管出血が 23.9% で最も多かった。内科的治療によって 90 日後の時点で救命されたのは、ACLF 53.4%、疑診例 55.4%、拡大例 74.8%、拡大疑診例 84.1% で、肝移植が実施されたのは、それぞれ 2.4%、0.3%、4.5%、0% だった。わが国の ACLF では重症アルコール性肝炎が多いことが確認され、診断時の重症度は grade-0 の比率が半数以上を占め、肝移植の実施率は依然として低率だった。予後予測モデルの構築と診療体系の確立が、今後の課題である。

(6) 肝移植

1) PBC 前向き調査

16 施設から 119 例が登録され、脱落 5 例後、114 例経過観察中である。

2) PSC Factor X 研究

論文執筆中。今後の計画 1) 再発症例の血清収集、2) 新規 PSC 肝移植症例の刑事的血清収集

3) 脳死肝移植適応・選択基準検討委員会活動

肝移植の保険適用疾患の追加・変更、脳死肝移植適応・選択基準の改定について議論された。

4) 日本移植学会 移植内科医育成委員会活動「一般内科医のための臓器移植患者診療ハンドブック」執筆参加

5) 田中班新規調査研究立ち上げ

日本肝移植学会に共同研究の申し入れをし、協働で移植患者の調査をすることとなった。移植前の患者については広義の PCLD (ADPLD + ADPKD) を対象とし、ADPKD を研究対象疾患としている別の厚労省研究班へも申し入れをして調査を進めていく。

6) 多施設国際共同研究への参加

・国際生体肝移植学会プロジェクト

急性肝不全とバッドキアリ症候群の調査研究 (執筆中)

・移植後早期機能不全に関する国際共同研究 (登録中)

7) 国内調査研究

・日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服実用化研究事業「多機能幹細胞を用いた免疫賦活化療法による新規肝炎/肝癌治療の開発研究」(大段班)における肝細胞癌に対する肝臓移植の全国調査へ協力

(7) その他

1) 新型コロナウイルスに対するワクチンの安全性・有効性の検証

528 例の肝・胆道疾患患者 (AIH 220 例、PBC 251 例、AIH-PBC オーバーラップ 6 例、PSC 39 例、BCS 4 例、IPH 5 例、EPO 3 例) を対象としてアンケートによる安全性・有効性の調査を行った。研究計画は帝京大学医学系研究倫理委員会の承認 (帝倫 21-098) 及び各参加施設の倫理委員会によって承認されている。その結果、ワクチンの副反応は一般日本人と同等であり、接種後に肝機能検査値が悪化する症例もごく一部のみであった。接種後に新型コロナウイルスに感染する患者も極めて少

なかった。以上より、肝・胆道疾患患者においても、新型コロナウイルスに対するワクチンは安全であり、有効であるものと結論した。

2) 研究班ホームページの運営

本研究班が研究対象としている疾患のうち AIH、PSC、PBC、バッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症の5疾患は指定難病であり、これら5疾患をふくめた各疾患についての研究成果や知識の一般、及び医療従事者への周知・普及を目的として立ち上げたホームページ (<http://www.hepatobiliary.jp>) において、一般向けに各疾患の分かりやすい解説や指定難病制度についての説明を記載し、加えて医療従事者向けの専門的な説明、一般向けの講演会の案内も掲載している。令和2年度は新型コロナウイルス感染症と肝胆道領域指定難病との関連について一般向けの平易な解説を掲載した。また、ここでは一般および医療従事者からの質問を、info@hepatobiliary.jp のアドレスにおいてメールで受け付けている。

3) 患者会・難病講演会への講師派遣
患者会（東京肝臓友の会）や各自治体の難病相談支援センターが主催する難病講演会へ研究班から講師を派遣し、肝胆道領域の指定難病についての講演を行っている。

D. 研究発表

【書籍】

1. Bile acid in gastroenterology, Bile acid and gallstones: Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis, and management. 2017, Springer, Tazuma S.
2. 診療ガイドライン
UP-TO-DATE2018-2019、自己免疫性肝炎、2018、メディカルビュー社、大平弘正
3. 今日の治療指針、自己免疫性肝炎、2018、

医学書院、大平弘正

4. 私の治療 2017-18 年度版、自己免疫性肝炎、2017、日本医事新潮社、大平弘正
5. プリンシプル消化器疾患の臨床 4 ここまできた肝臓病診療、自己免疫性肝炎、2017、中山書店、大平弘正
6. 肝疾患治療マニュアル、肝疾患治療の実践 ～ガイドラインの一步先へ～ 原発性胆汁性胆管炎、2017、南江堂、田中 篤
7. Bile Acids in Gastroenterology, Bile Acids and Cholestatic Liver Disease 1: Primary Biliary Cholangitis (PBC). 2017, Springer, Tanaka A.
8. 別冊 医学のあゆみ「胆膵疾患診療の進歩」、硬化性胆管炎の診療の進歩、2017、医歯薬出版、田中 篤
9. Pathology of the Bile Duct, Immunopathology of Biliary Atresia、2017、Kenichi Harada
10. 小児臨床肝臓学-臨床と肝臓、原発性硬化性胆管炎、2017、東京医学社、梅津守一郎、藤澤知雄
11. プリンシプル消化器疾患の臨床 3 ここまできた肝臓病診療、II章 検査・診断画像診断 内視鏡検査、2017、中山書店、古市好宏、國分茂博
12. 日本臨床 75 巻増刊号 4、Budd-Chiari 症候群、2017、日本臨床社、古市好宏、森安史典
13. 日本医事新報 No. 4866、第 69 回 肝動脈化学塞栓術後の暗赤色吐物…診断は？、2017、日本医事新報社、古市好宏、小林功幸
14. Clinical Investigation of Portal Hypertension, Surgical Treatment:Laparoscopic Splenectomy, 2018, Springer, Makoto Hashizume and

- Tomohiko Akahoshi.
15. 消化器疾患最新の治療 2019-2020、急性肝不全、劇症肝炎、2019、南江堂、森内昭博、井戸章雄
 16. 最新ガイドライン準拠 消化器疾患 診断・治療指針、肝疾患/びまん性肝疾患 劇症肝炎、2018、中山書店、森内昭博、井戸章雄
 17. 消化器疾患 診断・治療の指針、自己免疫性肝疾患、2018、中山書店、大平弘正
 18. 消化器疾患の最新医療、自己免疫性肝炎の病態と治療 最新の知見、2018、先端医療技術研究所、大平弘正
 19. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis, IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, 2018, Springer, Tanaka A.
 20. カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第6版、第5章消化器系(7) 胆道、2018、医歯薬出版、原田憲一
 21. Clinical investigation of portal hypertension, Liver and spleen stiffness measurement, 2018, Yoshihiro Furuichi, Fuminori Moriyasu.
 22. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2020-2021、急性肝不全・遅発性肝不全、2020、メディカルビュー社、中山伸朗、持田 智
 23. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2020-2021、自己免疫性肝炎、2020、メディカルビュー社、大平弘正
 24. 日本臨床 2020 第78巻第1号、特集 自己免疫性肝疾患 II 基礎 遺伝子、2020、日本臨床社、中村 稔
 25. 別冊日本臨床 No. 10 消化管症候群(第3版) (II) その他の消化管疾患を含めて、食道・胃静脈瘤、2020、日本臨床社、古市好宏
 26. 指定難病ペディア 2019、バッドキアリ症候群(指定難病91)、2019、日本医師会、橋爪 誠、赤星朋比古
 27. 指定難病ペディア 2019、特発性門脈圧亢進症(指定難病92)、2019、日本医師会、橋爪 誠、赤星朋比古
 28. 新臨床静脈学、Budd-Chiari 症候群、2019、株式会社メディカルビュー社、稲福 斉
 29. Clinical Investigation of Portal Hypertension, Chapter 18 Conservative treatment: Balloon tamponade, 2019, Springer, Ohta M, Inomata M, Kitano S.
 30. Clinical Investigation of Portal Hypertension, Chapter 22 Endoscopic treatment of esophageal varices: Kitano method, 2019, Springer, Ohta M, Inomata M, Kitano S.
 31. 肝硬変治療マニュアル、自己免疫性肝疾患による肝硬変(AIH、PBC)、2019、南江堂、大平弘正
 32. 内科学書、自己免疫性肝炎、2019、中山書店、大平弘正
 33. 原発性肝癌取扱い規約 第6版 補訂版、原発性肝癌取扱い規約、2019、金原出版、原田憲一ほか 原発性肝癌取扱い規約委員会
 34. 内科学書 改訂第9版、Vol.4 消化管・腹膜疾患 肝・胆道・膵疾患 1 肝疾患 肝臓の構造と機能、2019、中山書店、高橋健太、原田憲一
- 【雑誌】
1. 消化器・肝臓内科、1(6)、PBCの病名変更ー「肝硬変」から「胆管炎」へー、2017、田中 篤、滝川 一

2. Hepatology Research, 47, Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics : The Aberrant Portal Hemodynamics Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. 2017, Moriyasu F, Furuichi Y, et al.
3. 手術、71、腹腔鏡下血行遮断術にて止血がえられた出血性直腸静脈瘤の一例、2017、富川盛雅、橋爪 誠 他
4. Internal medicine: 臨床雑誌、119、門脈血行異常症 (肝内血行異常 : 門脈圧亢進、でも肝硬変ではなさそう (特集 肝臓を診る : 肝臓病のキモ)、2017、赤星朋比古、橋爪 誠
5. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 24(4), No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan. 2017, Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Inui K, Takikawa H.
6. J Gastroenterol, 52(3), Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. 2017, Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T.
7. J Gastroenterol, 52(2), Wisteria floribunda agglutinin-sialylated mucin core polypeptide 1 is a sensitive biomarker for biliary tract carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study. 2017, Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H.
8. Clin Gastroenterol Hepatol, 15(6), Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. 2017, Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H.
9. PLoS One, 12(1), Association between Social Relationship and Glycemic Control among Older Japanese: JAGES Cross-Sectional Study. 2017, Yokobayashi K, Kawachi I, Kondo K, Kondo N, Nagamine Y, Tani Y, Shirai K, Tazuma S.
10. 胆と膵、Vol. 38/No. 6、本邦における原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の現状 -硬化性胆管炎の診療ガイドライン作成にむけて-、2017、田妻 進
11. 1336 専門家による私の治療、2017-18 年版、胆嚢結石症、2017、大屋 敏秀 田妻 進
12. 日本医師会雑誌、146 巻 9 号、特集 臓器移植法施行から 20 年 : わが国における臓器移植の現状と展望「肝臓移植の現状と課題」、2017、江川 裕人
13. 日本医師会雑誌、146 巻 9 号、特集 臓器移植法施行から 20 年 : 座談会 わが国における臓器移植の現状と展望、2017、江川 裕人
14. Am J Transplant, 18(3), Living donor liver transplantation for biliary atresia: An analysis of 2085 cases in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. 2017, Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S,

- Fukuda A, Furukawa H, Sakisaka S, Kobayashi E, Tanaka E, Inomata Y, Kawasaki S, Shimada M, Kokudo N, Egawa H, Ohdan H, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society.
15. *Hepatol Res*, 47(11), Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan. 2017, Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y; Assessment Committee of Indication for Transplantation.
 16. *Hepatol Commun*, 1(5), Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. 2017, Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, Tani ai M, Hashimoto E, Tokushige K, Sakisaka S, Sakabayashi S, Yamamoto M, Umeshita K, Uemoto S.
 17. *Transplantation*, 101(5), Impact of Antibodies That React With Liver Tissue and Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Pediatric Idiopathic Posttransplantation Hepatitis. 2017, Hirata Y, Yoshizawa A, Egawa H, Ueda D, Okamoto S, Okajima H, Yurugi K, Hishida R, Hirai H, Miyagawa-Hayashino A, Maekawa T, Haga H, Uemoto S.
 18. *J Clin Pathol*, 70(11), Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. 2017, Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Yoshizawa K, Takahashi A, Abe M, Kang JH, Koike K, Inui A, Fujisawa T, Takaki A, Arinaga-Hino T, Torimura T, Suzuki Y, Fujiwara K, Zeniya M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan.
 19. *Hepatol Res*, 47(10), Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis. 2017, Harada K, Hiep NC, Ohira H.
 20. 肝胆膵、74 (6) 、自己免疫性肝・胆疾患の update 自己免疫現象を伴う NASH-AIH との鑑別を中心に、2017、高橋敦史、阿部和道、大平弘正
 21. 臨床と研究、94 (5) 、激変する肝疾患診療の進歩 「自己免疫性肝疾患の治療」、2017、岡井研、阿部和道、高橋敦史、大平弘正
 22. 日本臨床、76(2)、肝癌の主な病因とその治療 原発性胆汁性胆管炎、2018、田中 篤
 23. 医学のあゆみ、264(8)、自己免疫性肝疾患の最新情報、2018、田中 篤
 24. 日本医師会雑誌、147(2)、IgG4 関連硬化性胆管炎、2018、田中 篤
 25. *J Gastroenterol*, 52, Geoepidemiology and Changing mortality in primary biliary cholangitis. 2017, Floreani A, Tanaka A, Bowlus C, Gershwin ME.
 26. *Hepatology Communications*, 1, Toward solving the etiological mystery of primary biliary cholangitis. 2017, Tanaka A, Leung P, Young H, Gershwin ME.

27. *Hepatology*, 66, The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: an international, multicenter collaboration. 2017, Deneau M, El-Matary W, Valentino P, Abdou R, Alqoer K, Amin A, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, Cotter J, Doan S, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya K, Gottrand F, Gottrand M, Gupta NA, Homan M, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Ledder O, Mack C, Martinez M, Miloh T, Mohan P, O' Cathain N, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Tanaka A, Varier RU, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Smolka V, Woynarowski M, Yap J, Jensen MK.
28. *Liver Int*, 37, Finding the cure for primary biliary cholangitis - Still waiting. 2017, Tanaka A, Gershwin ME.
29. *Modern Physician*, 37, 自己免疫性肝炎と原発性胆汁性胆管炎、2017、田中 篤
30. *Medical Practice*, 34, PBCの病名変更 - 「肝硬変」から「胆管炎」へ -、2017、田中 篤
31. *臨床と研究*, 94(5)、原発性胆汁性胆管炎、2017、田中 篤
32. *肝胆膵*, 74(6)、PBCにおける自覚症状 - 「無症候性」をめぐって -、2017、田中 篤
33. *消化器・肝臓内科*, 1(5)、胆汁うっ滞性肝障害 (PBC、PSC) における肝移植とその適応、2017、田中 篤
34. *胆と膵*, 38(6)、原発性硬化性胆管炎の予後予測因子としての血清 ALP 値、2017、田中 篤
35. *Medical Practice*, 34(7)、原発性硬化性胆管炎の診断と治療、2017、田中 篤
36. *消化器・肝臓内科*, 1(6)、原発性胆汁性胆管炎の診断と治療、2017、田中 篤
37. *Dig Dis*, 35(6), Clinicopathological Study of Autoimmune Hepatitis Cases That Were Difficult to Differentiate from Drug-Induced Liver Injury. 2017, Tsutsui A, Harada K, Tsuneyama K, Senoh T, Nagano T, Takaguchi K, Ando M, Nakamura S, Mizobuchi K, Kudo M.
38. *Pediatr Surg Int*, DOI 10.1007/s00383-017-4154-8, Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity. 2017, Harada K.
39. *Hum Mol Genet*, 26(3), Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. 2017, Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Harada K, et al.
40. *消化器・肝臓内科*, 1(6)、原発性胆汁性胆管炎の病理学的特徴、2017、原田 憲一、大内啓史
41. *肝胆膵*, 74(6)、AIHの病理、2017、原田 憲一
42. *病理と臨床*, 35(3)、自己免疫性肝疾患、2017、原田 憲一
43. *Modern physician*, 37(3)、自己免疫性肝炎の病理学的特徴、2017、原田 憲一、佐藤保則

44. *Hepatology Research*, 47, Comparison between real-time elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. 2017, Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, Nakamura Y, Imai Y, Yukimoto A, Kumagi T, Takeshita E, Ikeda Y, Hiasa Y.
45. *Modern Physician*, 37, 自己免疫性肝炎 up to date 自己免疫性肝炎の疫学、2017、阿部雅則
46. *肝胆膵*, 74, 自己免疫性肝・胆管疾患の病態 急性肝炎様発症 AIH の臨床病理、2017、阿部雅則
47. *J Hum Genet*, 62, Association of autoimmune hepatitis with Src homology 2 adaptor protein 3 gene polymorphisms in Japanese patients. 2017, Umemura T, Joshita S, Hamano H, Yoshizawa K, Kawa S, Tanaka E, Ota M.
48. *PLoS One*, 12, HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. 2017, Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsushashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K.
49. *消化器・肝臓内科*, 1, 原発性胆汁性胆管炎: 病名変更後の動向: わが国における原発性胆汁性胆管炎の実態、2017、廣原淳子、仲野俊成、関壽人、岡崎和一、田中篤、滝川一
50. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 33(1), Possible involvement of chemokine C-C receptor 7- programmed cell death-1+ follicular helper T-cell subset in the pathogenesis of autoimmune hepatitis. 2018, Kimura N, Yamagiwa S, Sugano T, Setsu T, Tominaga K, Kamimura H, Takamura M, Terai S.
51. *Int. J. Med. Sci*, 14(5), Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C. 2017, Yamagiwa S, Ishikawa T, Waguri N, Sugitani S, Kamimura K, Tsuchiya A, Takamura M, Kawai H, Terai S.
52. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29(1), Clinical significance of the Scheuer histological staging system for primary biliary cholangitis in Japanese patients. 2017, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Nishimura N, Seki K, Kaji K, Sato S, Sawada Y, Yamao J, Mitoro A, Uejima M, Mashitani T, Shimozaoto N, Nakanishi K, Furukawa M, Saikawa S, Kubo T, Yoshiji H.
53. *Hepatol Res*, 47(3), Liver fibrosis progression predicts survival in patients with primary biliary cirrhosis. 2017, Namisaki T, Moriya K, Noguchi R, Kitade M, Kawaratani H, Yamao J, Mitoro A, Yoshida M, Sawai M, Uejima M, Mashitani T, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Takaya H, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y,

- Sato S, Seki K, Yoshiji H.
54. *Hepatol Res*, 48(5), Usefulness of serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis. 2017, Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T.
 55. *Gut*, 66(7), Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis. 2017, Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M.
 56. *J Gastroenterol*, 52(5), Dual red imaging (novel advanced endoscopy) can increase visibility and can predict the depth in diagnosing esophageal varices. 2017, Furuichi Y, Gotoda T, Moriyasu F, Ogawa S, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sano T, Sugimoto K, Kawai T, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T.
 57. *Clin J Gastroenterol*, 10(4), Narrow-band imaging can increase the visibility of fibrin caps after bleeding of esophageal varices: a case with extensive esophageal candidiasis. 2017, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Sugimoto K, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T.
 58. 肝臓、58(9)、短報：超音波 Shear Wave Dispersion Imaging による肝の弾性と粘性の測定、2017、杉本勝俊，森安史典，大城 久，吉益 悠，竹内啓人，笠井美孝，古市好宏，小林功幸，中村 郁夫，糸井隆夫
 59. *Hepatol Res*, 48, Corticosteroid might reduce serum levels of pro-inflammatory cytokines in fulminant hepatitis: a case series. 2018, Fujiwara K, Hida S, Yasui S, Yokosuka O, Oda S.
 60. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 24, Diagnostic utility of radiological heterogeneity in acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. 2017, Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N.
 61. *Korean J Intern Med*, 33, Splenic infarction associated with acute infectious mononucleosis. 2018, Suzuki Y, Kakisaka K, Kuroda H, Sasaki T, Takikawa Y.
 62. *Medicine (Baltimore)*, 96, Fatal acute hepatic failure in a family infected with the hepatitis A virus subgenotype IB: A case report. 2017, Yoshida Y, Okada Y, Suzuki A, Kakisaka K, Miyamoto Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Nishizawa T, Okamoto H.
 63. *J Gastroenterol*, 52, Appropriate timing to start and optimal response evaluation of high-dose corticosteroid therapy for patients with acute liver failure. 2017, Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, Kuroda H, Takikawa Y.
 64. *Hepatol Res*, 47, Updating Neuropsychological Test System for the Elderly and Modern Touch Screen Tablet Society by Resetting of the Cut-off Values. 2017, Kawaguchi T, Konishi M, Kato A, Kato M, Kooka Y, Sawara K, Endo R, Torimura T, Suzuki

- K, Takikawa Y.
65. Clin J Gastroenterol, 10, Asymptomatic acute hepatitis E in a female patient with ulcerative colitis. 2017, Suzuki K, Kumagai I, Yoshida Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Kamiya R, Kondo K, Kato A, Chiba T, Okamoto H.
 66. EBio medicin, 23, Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of the Anti-Fibrotic Small Molecule PRI-724, a CBP/ β -Catenin Inhibitor, in Patients with Hepatitis C Virus-related Cirrhosis: A Single-Center, Open-Label, Dose Escalation Phase 1 Trial. 2017, Kimura K, Ikoma A, Shibakawa M, Shimoda S, Harada K, Saio M, Imamura J, Osawa Y, Kimura M, Nishikawa K, Okusaka T, Morita S, Inoue K, Kanto T, Todaka K, Nakanishi Y, Kohara M, Mizokami M.
 67. Clin Colorect Cancer 17, e49-e58, Clinical features of regorafenib-induced liver injury in Japanese patients from postmarketing experience. 2018, Uetake H, Sugihara K, Muto K, Sunaya T, Horiuchi-Yamamoto Y, Takikawa H.
 68. Hepatol Res, 48, Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. 2018, Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, Takikawa H; Japan AIH Study Group (JAIHSG).
 69. Hepatol Res, 48(4), A Multicenter Pilot Survey to Clarify the Clinical Features of Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan. 2018, Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H, Mochida S.
 70. Hepatol Res, 48(4), Proposed Diagnostic Criteria for Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan. 2018, Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H.
 71. J Gastroenterol, 53(6), Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. 2018, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Sakaida I, Yokosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S.
 72. J Gastroenterol, 53(7), A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort. 2018, Suzuki, Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Nakazato T, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M.
 73. J Gastroenterol, 53, The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury. 2018, Mawatari S, Moriuchi A, Ohba F, Kawano T, Oda K, Takikawa Y, Takikawa H, Ido A, Tsubouchi H.
 74. J Palliat Med, 21(6), Factors influencing cancer patients' choice

- of end-of-life care place. 2018, Natsume M, Watanabe K, Matsumoto S, Naruge D, Hayashi K, Furuse J, Kawamura M, Jinno H, Sano K, Fukushima R, Osawa C, Aruga E, Hashiguchi Y, Tanaka A, Takikawa H, Seki N.
75. *JGH Open*, 2(2), Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis. 2018, Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang J-H, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H, Japan AIH Study Group (JAIHSG).
76. *Hepatol Res*, 48, Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis. 2018, Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Yagi M, Namisaki T, Yoshiji H, Hakanuma Y, Takikawa H, Japna PBC Study Group (JPBCSG).
77. *J Gastroenterol*, 53(9), Clinical Guidelines for Primary Sclerosing Cholangitis 2017. 2018, Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group.
78. *J Gastroenterol*, 53(9), Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. 2018, Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG).
79. *J Gastroenterol*, 53, Is patient-reported outcome improved by nalfurafine hydrochloride in patients with primary biliary cholangitis and refractory pruritus? A post-marketing, single-arm, prospective study. 2018, Yagi M, Tanaka A, Namisaki T, Takahashi A, Abe M, Honda A, Matsuzaki Y, Ohira H, Yoshiji H, Takikawa H; Japan PBC Study Group (JPBCSG).
80. *Sci Rep*, 8(1), Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. 2018, Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki Y, Takikawa H.
81. *PLoS One*, 13(10), Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey. 2018, Takahashi A, Moriya K, Ohira H, Arinaga-Hino T, Zeniya M, Torimura T,

- Abe M, Takaki A, Kang JH, Inui A, Fujisawa T, Yoshizawa K, Suzuki Y, Nakamoto N, Koike K, Yoshiji H, Goto A, Tanaka A, Younossi ZM, Takikawa H.
82. *J Gastroenterol*, 52, The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. 2018, Nakazawa T, Notoohara K, Tazuma S, Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, Toshiyuki M, Takikawa H.
83. *J Gastroenterol*, 52, Autoimmune hepatitis in Japan: Trends in a nationwide survey. 2018, Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H, The Autoimmune Hepatitis Study Group, a sub group of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan.
84. 消化器・肝臓内科、3(6)、門脈血行異常症（肝内血行異常）：突発性門脈圧亢進症（IPH）とバッドキアリ症候群（BCS）、2018、赤星朋比古、長尾吉泰、上原英雄、橋爪 誠
85. 手術、72(4)、腹腔鏡下胃上部血行遮断兼脾摘術（腹腔鏡下 Hassab 手術）、2018、赤星朋比古、長尾吉泰、川中博文、前原喜彦、橋爪 誠
86. *J Pediatr Surg*, 53(12), Using ^{99m}Tc-DTPA galactosyl human serum albumin liver scintigraphy as a prognostic indicator in jaundice-free patients with biliary atresia. 2018, Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Nakamura M, Kudo H.
87. 小児外科、50(10)、【私の施設の術前・術後管理(IC から退院指導まで)】 胆道閉鎖症(直視下手術)、2018、佐々木英之、田中 拓、仁尾 正記
88. 胆と膵、39(5)、【胆道・膵疾患術後の晩期障害】 葛西手術後の長期管理、2018、田中 拓、佐々木 英之、仁尾 正記
89. *Transplant Direct*, 27;5(1), Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study. 2018, Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, Egawa H, Uemoto S.
90. *Transplantation*, doi: 10.1097/TP.0000000000002485, Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation. 2018, Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O'Grady J, Watt KD.
91. *Transplant Direct*, 2;4(2), Rituximab Induction to Prevent the Recurrence of PSC After Liver Transplantation-The Lessons Learned From ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation. 2018, Yamada Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Yagi T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Suzuki T, Kubota K, Yoshizumi T, Maehara Y, Inomata Y, Kitagawa Y, Egawa H, Kuroda T.
92. *Hepatology*, doi: 10.1002/hep.30262, A Model to Predict 1-Month Risk of Transplant or Death in Hepatitis A-Related Acute Liver Failure. 2018, Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ,

- Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ.
93. 肝臓、59(11)、自己免疫性肝炎におけるアザチオプリンの公知申請認可について、2018、大平弘正、田中篤
94. 肝胆膵、76(6)、Acute on chronic—慢性病態の急性増悪— 他疾患の superimpose、overlap による慢性肝疾患（非肝硬変例）の急性増悪、2018、阿部和道、藤田将史、林学、岡井研、高橋敦史、大平弘正
95. 消化器・肝臓内科、3(6)、難治性肝・胆道・膵疾患—最近の動向—自己免疫性肝炎 AIH、2018、大平弘正、藤田将史、林学、岡井研、阿部和道、高橋敦史
96. *Front Immunol*, 9, Anti-drug antibodies against a novel humanized anti-CD20 antibody impair its therapeutic effect on primary biliary cholangitis in human CD20- and Fc γ R-expressing mice. 2018, Moritoki Y, Tsuneyama K, Nakamura Y, Kikuchi K, Shiota A, Ohsugi Y, Lian ZX, Zhang W, Yang GX, Ueki S, Takeda M, Omokawa A, Saga T, Watanabe D, Miura M, Ueno Y, Leung PSC, Tanaka A, Gershwin ME, Hirokawa M.
97. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 34-35, Evolution of our understanding of PBC. 2018, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
98. *Clin Exp Immunol*, doi:10.1111/cei.13198. [Epub ahead of print], Pathogen infections and primary biliary cholangitis. 2018, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
99. *Hepatol Commun*, 2(11), Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. 2018, Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T.
100. *Sci Rep*, 8(1), NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. 2018, Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
101. *JGH open*, 2(3), Treatment with Daclatasvir and Asunaprevir for 24 weeks improves health-related quality of life in Japanese patients infected with hepatitis C virus.

- 2018, Ikeda H, Watanabe T, Matsumoto N, Hiraishi T, Nakano N, Noguchi Y, Hattori N, Shigefuku R, Matsunaga K, Ishii T, Okuse C, Yotsuyanagi H, Tanaka A, Suzuki M and Itoh F.
102. *J Viral Hepat*, 25(8), Treatment of Hepatitis C Virus Leads to Economic Gain Related to Reduction in Cases of Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Decompensated Cirrhosis in Japan. 2018, Zobair M. Younossi, Tanaka A, Eguchi Y, L Henry, Beckerman R, Mizokami M.
103. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 16(6), Is HBV-associated intrahepatic cholangiocarcinoma preventable with antiviral treatment? 2018, Tanaka A.
104. *Experimental Biology and Medicine*, 243(2), Environmental Basis of Autoimmunity. 2018, Tanaka A, Gershwin ME.
105. *Archives of Medical Science*, 14(4), Therapeutic and immunological interventions in primary biliary cholangitis: from mouse models to humans. 2018, Tanaka A, Gershwin ME.
106. 肝臓、59(4)、改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎ガイドライン、2018、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」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会
107. 胆道、50(32)、原発性硬化性胆管炎 (PSC) の up-to-date、2018、田中 篤
108. 肝臓、59(9)、急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理、2018、原田 憲一
109. 肝胆膵、76(6)、組織学的に慢性経過 (非硬変例) を示す AIH の急性憎悪—誘因と病態を含めて—、2018、原田 憲一
110. *病理と臨床*、36(6)、肝病変、2018、原田 憲一
111. *The American Journal of pathology*, 188(9), Characterization of Peribiliary Gland-Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract. 2018, Satoshi Matsui, Kenichi Harada, et al.
112. *Transplant International*, 32(4), Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. 2019, Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, Egawa H, Furukawa H, Todo S.
113. *Journal of surgical oncology*, *Ann Surg*. 2018 Aug 3, Response to: Factors Associated With the Early Outcome in Living Donor Liver Transplantation in Reply to Sonbare. 2018, Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N.
114. *Hepatol Res*, 48(6), Serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein more reliably distinguishes liver fibrosis stages in non-alcoholic fatty liver disease than serum Mac-2 binding protein. 2018, Atsukawa M, A Tsubota, T Okubo,

- T Arai, A Nakagawa, N Itokawa, C Kondo, K Kato, T Hatori, H Hano, T Oikawa, N Emoto, M Abe, M Kage, and K Iwakiri.
115. *J Hum Genet*, 63(5), Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis. 2018, Imagawa K, H Hayashi, Y Sabu, K Tanikawa, J Fujishiro, D Kajikawa, H Wada, T Kudo, M Kage, H Kusuhara, and R Sumazaki.
116. *Hepatol Res*, 48(12), Pathological findings that contribute to tissue stiffness in the spleen of liver cirrhosis patients. 2018, Kondo R, M Kage, H Iijima, J Fujimoto, T Nishimura, N Aizawa, J Akiba, Y Naito, H Kusano, M Nakayama, Y Mihara, M Tanigawa, and H Yano.
117. *Hepatol Commun*, 2(1), Quantitative assessment of liver fibrosis reveals a nonlinear association with fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease. 2018, Masugi Y, T Abe, H Tsujikawa, K Effendi, A Hashiguchi, M Abe, Y Imai, K Hino, S Hige, M Kawanaka, G Yamada, M Kage, M Korenaga, Y Hiasa, M Mizokami, and M Sakamoto.
118. *Biomarkers*, 23(4), New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2018, Tada T, T Kumada, H Toyoda, T Saibara, M Ono, and M Kage.
119. *Gastrointest Endosc*, 87(2), Role of dual red imaging to guide intravariceal sclerotherapy injection of esophageal varices (with videos). 2018, Furuichi Y, Gotoda T, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Itoi T.
120. *J Med Ultrason*, 45(2), Liver fibrosis: noninvasive assessment using supersonic shear imaging and FIB4 index in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2018, Takeuchi H, Sugimoto K, Oshiro H, Iwatsuka K, Kono S, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Sakamaki K, Itoi T.
121. *Ultrasound Med Biol*, 44(9), Viscoelasticity Measurement in Rat Livers Using Shear-Wave US Elastography. 2018, Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Itoi T.
122. *Hepatology Research*, 48, Restoration of natural killer cell activity by interferon-free direct-acting antiviral combination therapy in chronic hepatitis C patients. 2018, Nakamura I, Furuichi Y, Sugimoto K.
123. *Clin J Gastroenterol*, 11(2), A case of severe stenosis of hepatic veins and inferior vena cava with stomal variceal bleeding induced by oxaliplatin-based chemotherapy. 2018, Yamaguchi H, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sugimoto K, Nakamura I, Itoi T.
124. *肝臓*, 59(7)、NAFLD 病態評価におけ

- る Shear Wave Dispersion Imaging の有用性、2018、杉本 勝俊、森安 史典、大城 久、吉益 悠、竹内 啓人、笠井 美孝、古市 好宏、糸井 隆夫
125. Rad Fan, 16(5)、門脈圧亢進症における超音波検査 BRT0による肝脾硬度の変化、2018、古市 好宏、吉益 悠、笠井 美孝、竹内 啓人、杉本 勝俊、糸井 隆夫
126. Medicine (Baltimore), 97, Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: Two case reports. 2018, Sasaki T, Suzuki Y, Ishida K, Kakisaka K, Abe H, Sugai T, Takikawa Y.
127. Haemophilia, 24, Orthotopic liver transplantation for haemophilia A may not always lead to a phenotypic cure of haemophilia A: A case report. 2018, Suzuki Y, Kakisaka K, Matsumoto T, Nogami K, Katagiri H, Takahara T, Takikawa Y.
128. Hepatol Res, 49 (2), High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. 2019, Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, Kato N, Oda S.
129. Aliment Pharmacol Ther, 48, Acute liver failure of indeterminate etiology. 2018, Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Kato N.
130. Hepatology, 68, A role of renal replacement therapy for acute liver failure. 2018, Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N.
131. Hepatol Int, 12, Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis. 2018, Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O, Kato N.
132. Intern Med, 57, Early combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue induces rapid cessation of inflammation in acute liver failure due to transient infection of hepatitis B virus. 2018, Fujiwara K, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Oda S, Yokosuka O, Kato N.
133. 消化器・肝臓内科、4(6)、Acute on chronic liver failure の治療 急性肝不全・慢性肝不全との相違(解説/特集)、2018、井上 和明
134. 肝臓、59(11)、血液浄化療法発展の歴史 概念の形成から人工肝への応用まで、2018、井上 和明
135. 日本アフェレシス学会雑誌、37(2)、温故知新の人工肝補助療法 歴史的経験から新たな展望、2018、井上 和明
136. 肝臓、59(3)、我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準(案)、2018、持田 智、中山 伸朗、井戸 章雄、井上 和明、玄田 拓哉、滝川 康裕、坂井田 功、寺井 崇二、横須賀 収、清水 雅仁、滝川 一
137. Sci Rep, 8(1), Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. 2018, Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, Komori A,

- Abiru S, Nagaoka S, Migita K, Yatsuhashi H, Tokunaga K, Nakamura M.
138. *Sci Rep*, 8(1), Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese. 2018, Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, Nakamura M, Tokunaga K, Yasui Y.
139. 消化器・肝臓内科、3(1)、【ゲノムサイエンスの肝疾患診療への応用】原発性胆汁性胆管炎(PBC)の疾患感受性遺伝子 - 臨床応用への展望 -、2018、中村 稔
140. *J Gastroenterol Hepatol*, 33(6), Persistent reduction of mucosal-associated invariant T cell in primary biliary cholangitis. 2018, Setsu T, Yamagiwa S, Tominaga K, Kimura N, Honda H, Kamimura H, Tsuchiya A, Takamura M, Terai S.
141. *Hepatology*, 70, A novel model to predict 1-month risk of transplant or death in hepatitis A-related acute liver failure. 2019, Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ.
142. *Hepatol Res*, 49, Deteriorated outcome of recent patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure caused by infection with hepatitis A virus: A subanalysis of patients seen between 1998 and 2015 and enrolled in nationwide surveys in Japan. 2019, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S.
143. *Hepatol Res*, 49, Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. 2019, Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H.
144. *Hepatology*, 70, Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis. Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A, Abe M, Inao M, Namisaki T, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ninomiya M, Kang JH, Arakawa M, Yamagiwa S, Joshita S, Umemura T, Sato K, Kaneko A, Kikuchi K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Fujii H, Kawada N, Takikawa Y, Masaki T, Ohira H, Mochida S, Yoshiji H, Iimuro S, Matsuzaki Y, Takikawa H.
145. *Hepatol Res*, 49, The long-term outcomes of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: a single center experience in Japan. Umetsu S, Notohara K, Nakazawa T, Tsunoda T, Sogo T, Komatsu H, Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, Inui A, Fujisawa T.
146. *Oncologist*, 24, Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical practice

- setting. 2019, Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, Nishida T, Yamazaki N, Takikawa H, Morimoto T, Chosa M, Sunaya T, Hamada Y, Muro K, Sugihara K.
147. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 26(1), Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. 2019, Kamisawa T, Tazuma S.
148. *Hepatol Res*, 49(8), Japanese periodical nationwide epidemiologic survey of aberrant portal hemodynamics. 2019, Ohfuji S, Furuichi Y, Akahoshi T, Kage M, Obara K, Hashizume M, Matsuura T, Fukushima W, Nakamura Y.
149. *Surg Case Rep*, 5(1), Correctable biliary atresia and cholangiocarcinoma: a case report of a 63-year-old patient. 2019, Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Hashimoto M, Nakajima Y.
150. *Pediatr Surg Int*, 35 (11) , A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan. 2019, Uto K, Inomata Y, Sakamoto S, Hibi T, Sasaki H, Nio M.
151. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 26 (1) , Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. 2019, Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, Nio M, Tahara K, Kanamori Y, Shinkai M, Yamamoto H, Sugawara Y, Hibi T, Ishimaru T, Kawashima H, Koga H, Yamataka A, Uchida H.
152. 小児外科、51 (7) 、【外来必携フォローのポイント-いつまで何をみるか】胆道閉鎖症、2019、田中 拓、佐々木英之、仁尾正記
153. 日本医師会雑誌、148 (1) 、指定難病ペディア 2019【個別の指定難病 消化器系 胆道閉鎖症[指定難病 296]、2019、佐々木英之、仁尾正記
154. 日本小児外科学会雑誌、55 (2) 、胆道閉鎖症全国登録 2017 年集計結果、2019、仁尾正記、佐々木英之、村井陽子、日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局
155. 日本臨床外科学会雑誌、80(6)、腹腔鏡下左肝切除を施行した肝粘液性農法腫瘍の1例、2019、藤永淳郎、内田博喜、岩下幸雄、板井勇介、太田正之、猪股雅史
156. *Cancer Sci*, 110(10), CXCL12 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma is associated with metastasis and poor prognosis. 2019, Miyata T, Yamashita Y, Yoshizumi T, Shiraishi M, Ohta M, Eguchi S, Aishima S, Fujiola H, Baba H.
157. *Cancer Chemother Pharmacol*, 85(2), Pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of 5-fluorouracil administration after major hepatectomy in a rat model. 2020, Tada K, Iwashita Y, Shiraiwa K, Uchida H, Oshima Y, Sato Y, Nakanuma H, Hirashita T, Masuda T, Endo Y, Takeuchi Y, Ohta M, Itoh H, Inomata M.
158. *BMC Cancer*, 20(1), Altered glycosylation associated with

- dedifferentiation of hepatocellular carcinoma: A lectin microarray-based study. 2020, Takayama H, Ohta M, Iwashita Y, Uchida H, Shitomi Y, Yada K, Inomata M.
159. Journal of Nippon Medical School, in press, New thrombopoietin receptor agonist (Lusutrombopag) is more effective in impaired renal function patients with chronic liver disease. 2020, Hirohito Takeuchi, Yoshihiro Furuichi, Yu Yoshimasu, Yoshitaka Kasai, Masakazu Abe, Katsutoshi Sugimoto, Takao Itoi.
160. World J Gastroenterol, 7;26(1), Usefulness of autotaxin for the complications of liver cirrhosis. 2020, Shao X, Uojima H, Setsu T, Okubo T, Atsukawa M, Furuichi Y, Arase Y, Hidaka H, Tanaka Y, Nakazawa T, Kako M, Kagawa T, Iwakiri K, Terai S, Koizumi W.
161. J Gastrointest Liver Dis, 28(1), Predictive factors for hepatocellular carcinoma occurrence or recurrence after direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C. 2020, Yoshimasu Y, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Sugimoto K, Nakamura I, Itoi T.
162. J Gastroenterol, 55(4), Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan® M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. 2020, Oeda S, Takahashi H, Imajo K, Seko Y, Ogawa Y, Moriguchi M, Yoneda M, Anzai K, Aishima S, Kage M, Itoh Y, Nakajima A, Eguchi Y.
163. Sci Rep, 19;9(1), Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis. 2019, Nakano S, Osaka S, Sabu Y, Minowa K, Hirai S, Kondou H, Kimura T, Azuma Y, Watanabe S, Inui A, Bessho K, Nakamura H, Kusano H, Nakazawa A, Tanikawa K, Kage M, Shimizu T, Kusuhashi H, Zen Y, Suzuki M, Hayashi H.
164. Hepatol Res, 49(7), Liver fibrosis markers as assessed by ultrasound elastography and serum samples: A large comparative study in hepatitis virus B and C liver diseases. 2019, Nishimura T, Iijima H, Nishikawa H, Kondo R, Yano H, Kage M, Aoki T, Nakano C, Yuri Y, Ishii N, Hasegawa K, Takata R, Yoh K, Sakai Y, Takashima T, Aizawa N, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S.
165. Dig Liver Dis, 51(7), Association of vitamin D levels and vitamin D-related gene polymorphisms with liver fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. 2019, Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Koeda M, Yoshida Y, Okubo T, Nakagawa A, Itokawa N, Kondo C, Nakatsuka K, Masu T, Kato K, Shimada N, Hatori T, Emoto N, Kage M, Iwakiri K.
166. Hum Genome Var, 6, Novel

- neuroblastoma amplified sequence (NBAS) mutations in a Japanese boy with fever-triggered recurrent acute liver failure. 2019, Ono S, Matsuda J, Watanabe E, Akaike H, Teranishi H, Miyata I, Otomo T, Sadahira Y, Mizuochi T, Kusano H, Kage M, Ueno H, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kanegane H, Ouchi K.
167. Hepatology International, 13, Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. 2019, Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Soin AS, Devarbhavi H, Kim DJ, Dhiman RK, Duseja A, Taneja S, Eapen CE, Goel A, Ning Q, Chen T, Ma K, Duan Z, Yu C, Treeprasertsuk S, Hamid SS, Butt AS, Jafri W, Shukla A, Sar-aswat V, Tan SS, Sood A, Midha V, Goyal O, Ghazinyan H, Arora A, Hu J, Sahu M, Rao PN, Lee GH, Lim SG, Lesmana LA, Lesmana CR, Shah S, Prasad VGM, Payawal DA, Abbas Z, Dokmeci AK, Sollano JD, Carpio G, Shresta A, Lau GK, Fazal Karim M, Shiha G, Gani R, Kalista KF, Yuen MF, Alam S, Khanna R, Sood V, Lal BB, Pamecha V, Jindal A, Rajan V, Arora V, Yokosuka O, Niriella MA, Li H, Qi X, Tanaka A, Mochida S, Chaudhuri DR, Gane E, Win KM, Chen WT, Rela M, Kapoor D, Rastogi A, Kale P, Rastogi A, Sharma CB, Bajpai M, Singh V, Premkumar M, Maharashi S, Olithselvan A, Philips CA, Srivastava A, Yachha SK, Wani ZA, Thapa BR, Saraya A, Shalimar, Kumar A, Wadhawan M, Gupta S, Madan K, Sakhuja P, Vij V, Sharma BC, Garg H, Garg V, Kalal C, Anand L, Vyas T, Mathur RP, Kumar G, Jain P, Pasupuleti SSR, Chawla YK, Chowdhury A, Alam S, Song DS, Yang JM, Yoon EL; APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party.
168. 臨床消化器内科、35 (2)、B型肝炎再活性化とその対策、2020、持田 智
169. 救急・集中治療、31 (3)、急性肝不全・遅発性肝不全、2020、持田 智
170. 救急・集中治療、31 (3)、急性肝不全に対する薬物療法、2020、持田 智
171. 月刊薬事、62 (2)、急性肝不全、2020、持田 智
172. 医学のあゆみ、272 (7)、ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) ; はじめに、2020、持田 智
173. 医学のあゆみ、272 (7)、ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) ; わが国の診断基準と全国調査に基づいた実態、2020、中山伸朗
174. 臨床消化器内科：特集「肝と免疫 2019」、34 (5)、自己免疫性肝不全の実態、2019、持田 智
175. 日本臨床、78(1)、【特集：自己免疫性肝疾患】VI. 治療・予後 自己免疫性肝炎、2020、高橋敦史、阿部和道、大平弘正
176. 臨床消化器内科、34(5)、【肝と免疫 2019】自己免疫性肝炎 自己免疫性肝炎の治療と予後、2019、大平弘正、阿部和道、高橋敦史
177. 消化器・肝臓内科、6(2)、【内科医が知っておくべき妊娠合併者の対応】妊娠と自己免疫性肝疾患、2019、阿部

- 和道、藤田将史、林学、高橋敦史、大平弘正
178. 消化器病サイエンス、3(4)、これからの肝疾患を再考する AIHの発症機序と展望、2019、阿部和道、高橋敦史、大平弘正
179. 日本医師会雑誌、148・特別号(1)、自己免疫性肝炎、2019、大平弘正
180. Clin Liver Dis, in press, PBC- no longer a Western disease? 2019, Tanaka A.
181. J Pediatr Gastroenterol Nutr, doi: 10.1097/MPG.0000000000002522. [Epub ahead of print], Assessing the Validity of Adult-Derived Prognostic Models for Primary Sclerosing Cholangitis Outcomes in Children. 2019, Deneau M, Valentino P, Mack C, Alqoer K, Amin M, Amir A, Aumar M, Auth M, Broderick A, DiGuglielmo M, Draijer LG, El-Matary W, Ferrari F, Furuya K, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Koot BG, Iorio R, Martinez M, Miloh T, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Varier R, Venkat V, Vitola B, Woynarowski M, Guthery S.
182. J Dig Dis, 20(7), Unmet needs in autoimmune liver diseases. 2019, Chang C, Tanaka A, Gershwin ME.
183. Gut and Liver, doi: 10.5009/gnl19261. [Epub ahead of print], Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. 2019, Tanaka A.
184. Cellular Immunol, 347:104021, Recurrence of Disease Following Organ Transplantation in Autoimmune Liver Disease and Systemic Lupus Erythematosus. 2019, Tanaka A, Leung P, Kono H, Gershwin ME.
185. Expt Opi Invest Drugs, 29(4), The Use of Biologics in the Treatment of Autoimmune Liver Disease. 2019, Chang C, Tanaka A, Gershwin ME.
186. J Autoimmunity, 105:102328, The Challenges of Primary Biliary Cholangitis: What is new and what needs to be done. 2019, Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling J, Adams D, Alpini G, Bañales Asurmendi J, Beuers U, Björnsson E, Bowlus CL, Carbone M, Chazouillères O, Dalekos G, De Gottardi A, Harada K, Hirschfield G, Invernizzi P, Jones D, Krawitt E, Lanzavecchia A, Lian ZX, Ma X, Manns M, Mavilio D, Quigley E, Sallusto F, Shimoda S, Strazzabosco M, Swain M, Tanaka A, Trauner M, Tsuneyama K, Zigmund E, ME Gershwin.
187. J Dig Dis, 20(7), Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: A review. 2019, Tanaka A.
188. Gut and Liver, 13(3), IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. 2019, Tanaka A.
189. Hepatol Res, 49(5), Emerging novel treatments for autoimmune liver diseases. 2019, Tanaka A.
190. Hepatol Res, 49(1), An analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. 2019, Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, Kagawa T, Watanabe M, Tanaka A, Sato

- K, Sakisaka S, Hiasa Y, Takei Y, Ohira H, Ayada M, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Ohmoto K, Takaki A, Torimura T, Matsuzaki Y, Tajiri K, Yoneda M, Ito T, Kato N, Ikejima K, Mochida S, Yasuda H, Sakamoto N.
191. *Sci Rep*, 9(1), POGlut1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33. 2019, Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Nakamura H, Kouno H, Kouno H, Ohta H, Sugi K, Nikami T, Yamashita T, Katsushima S, Komeda T, Ario K, Naganuma A, Shimada M, Hirashima N, Yoshizawa K, Makita F, Furuta K, Kikuchi M, Naeshiro N, Takahashi H, Mano Y, Yamashita H, Matsushita K, Tsunematsu S, Yabuuchi I, Nishimura H, Shimada Y, Yamauchi K, Komatsu T, Sugimoto R, Sakai H, Mita E, Koda M, Nakamura Y, Kamitsukasa H, Sato T, Nakamura M, Masaki N, Takikawa H, Tanaka A, Ohira H, Zeniya M, Abe M, Kaneko S, Honda M, Arai K, Arinaga-Hino T, Hashimoto E, Tani ai M, Umemura T, Joshita S, Nakao K, Ichikawa T, Shibata H, Takaki A, Yamagiwa S, Seike M, Sakisaka S, Takeyama Y, Harada M, Senju M, Yokosuka O, Kanda T, Ueno Y, Ebinuma H, Himoto T, Murata K, Shimoda S, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Ito M, Yatsunashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
192. *Aliment Pharmacol Ther*, 49(6), Systematic Review with Meta-Analysis: The Extrahepatic Manifestations in Chronic Hepatitis C Virus-Infected Patients in East Asia. 2019, Younossi Z, Henry L, Ong J, Tanaka A, Eguchi Y, Mizokami M, Lim, YS, Dan, YY, Yu, ML, Stepanova, M.
193. *Curr Opin Gastroenterol*, 35(2), The Genetics of Primary Biliary Cholangitis. 2019, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
194. *Clin Liver Dis*, 22(3), The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis. 2019, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
195. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 34-35, Geoe pidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis. 2019, Rosa R, Cristoferi L, Tanaka A, Invernizzi P.
196. 胆道、33(2)、IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン、2019、神澤輝実、中沢貴宏、田妻 進、全 陽、田中 篤、大原弘隆、村木 崇、乾 和郎、井上大、西野隆義、内藤 格、糸井隆夫、能登原憲司、菅野 敦、窪田賢輔、平野賢二、伊佐山浩通、清水京子、露口利夫、下瀬川徹、川 茂幸、千葉 勉、岡崎和一、滝川 一、木村 理、海野倫明、吉田雅博
197. 日本消化器病学会雑誌、116(8)、原発性硬化性胆管炎ガイドラインについて、2019、伊佐山浩通、田中 篤、田妻 進
198. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, doi:10.1111/jgh.14654, Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for nonalcoholic

- steatohepatitis. 2019, Kazutoshi Yamada, Eishiro Mizukoshi, Takuya Seike, Rika Horii, Takeshi Terashima, Noriho Iida, Masaaki Kitahara, Hajime Sunagozaka, Kuniaki Arai, Tatsuya Yamashita, Masao Honda, Toshinari Takamura, Kenichi Harada and Shuichi Kaneko.
199. *Cancer Management and Research*, 11, Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1- α in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells. Wendi Yan, Xue Wang, 1, Tesi Liu, Liyan Chen, Longzhe Han, Jing Xu, Guihua Jin, Kenichi Harada, Zhenhua Lin, Xiangshan Ren.
200. *Clinical Journal of Gastroenterology*, <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01049-8>, Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations. 2019, Atsushi Nanashima, Naoya Imamura, Masahide Hiyoshi, Takeomi Hamada, Koichi Yano, Takashi Wada, Hiroshi Kawakami, Tesshin Ban, Yoshimasa Kubota, Yuichiro Sato, Kenichi Harada.
201. *臨床画像*, 35(3)、肝腫瘍：病理、2019、原田憲一
202. *Medical Practice*, 36(9)、脂肪肝・NASHの肝組織診断、2019、原田憲一、吉村かおり
203. *臨床放射線*, 64、糖尿病の若年女性に生じた炎症性肝細胞腺腫の1例、2019、尾崎公美、吉川 淳、原田憲一、山本 亨、前田一也、波佐谷兼慶、海崎泰治、蒲田敏文
204. *臨牀消化器内科*, 34(5)、Lymphoid organとしての肝臓、2019、原田憲一
205. *消化器・肝臓内科*, 5(5)、自己免疫性肝疾患からの肝細胞癌、2019、原田憲一、吉村かおり
206. *日本臨床*, 78、診断 自己免疫性肝炎、2019、阿部雅則
207. *FEBS Open Bio*, 9(12), IL-8 induces transdifferentiation of mature hepatocytes toward the cholangiocyte phenotype. 2019, Sasaki T, Suzuki Y, Kakisaka K, Wang T, Ishida K, Suzuki A, Abe H, Sugai T, Takikawa Y.
208. *Hepatol Res*, 49(11), Unfavorable prognosis of patients with acute liver injury due to drug-induced liver injury and acute exacerbation of hepatitis B virus infection. 2019, Kakisaka K, Suzuki Y, Jinnouchi Y, Kanazawa J, Sasaki T, Yonezawa T, Yoshida Y, Kuroda H, Takikawa Y.
209. *Internal Medicine*, 58(16), Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults. 2019, Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazaki R, Takikawa Y.
210. *Hepatol Res*, 49(7), A Lille model for predicting the response of severe alcoholic hepatitis to corticosteroid treatment in Japanese patients. 2019, Suzuki Y, Kakisaka K, Suzuki A, Takahara T,

- Sasaki T, Sato T1, Yonezawa T, Nitta H, Takikawa Y.
211. Hepatology Communications, vol 0, Integrated GWAS and mRNA Microarray Analysis Identified IFNG and CD40L as the Central Upstream Regulators in Primary Biliary Cholangitis. 2020, Kazuko Ueno, Yoshihiro Aiba, Yuki Hitomi, Shinji Shimoda, Hitomi Nakamura, Olivier Gervais, Yosuke Kawai, Minae Kawashima, Nao Nishida, Seik-Soon Kohn, Kaname Kojima, Shinji Katsushima, Atsushi Naganuma, Kazuhiro Sugi, Tatsuji Komatsu, Tomohiko Mannami, Kouki Matsushita, Kaname Yoshizawa, Fujio Makita, Toshiki Nikami, Hideo Nishimura, Hiroshi Kouno, Hirotaka Kouno, Hajime Ohta, Takuya Komura, Satoru Tsuruta, Kazuhiko Yamauchi, Tatsuro Kobata, Amane Kitasato, Tamotsu Kuroki, Seigo Abiru, Shinya Nagaoka, Atsumasa Komori, Hiroshi Yatsushashi, Kiyoshi Migita, Hiromasa Ohira, Atsushi Tanaka, Hajime Takikawa, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, and Minoru Nakamura, PBC-GWAS Consortium in Japan.
212. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 7(3), NFKB1 and MANBA Confer Disease Susceptibility to Primary Biliary Cholangitis via Independent Putative Primary Functional Variants. Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K.

E. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし