

博士論文

肝移植に至った原発性胆汁性肝硬変症例の
病像に関する研究

田中 智大

目次

略語一覧	2
要旨	3
第一章 序文	4
第二章 方法	
第一節 対象	10
第二節 肝移植時の摘出肝病理の評価方法	13
第三節 統計学的手法	16
第三章 結果	
第一節 患者背景	17
第二節 肝移植術前までの投薬治療の詳細	21
第三節 肝移植時の摘出肝容積・肝病理組織所見・UDCA 投与状況の関係とその変遷	25
第四節 各群間の肝移植後成績の比較	39
第四章 考察	42
第五章 結語	52
参考文献	53
謝辞	68

略語一覧

PBC : Primary biliary cirrhosis (原発性胆汁性肝硬変)

UDCA : Ursodeoxycholic acid (ウルソデオキシコール酸)

MELD : The Model for End-stage Liver Disease

ELV : Explanted liver volume (移植時摘出肝容積)

SLV : Standard liver volume (標準肝容積)

要旨

原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植施行例について、臨床病像とウルソデオキシコール酸（UDCA）投与歴、およびその関連について検討した。UDCA 投与期間の長い症例、及び、近年の肝移植症例では、肝萎縮が強く、結節の大きな肝硬変症例が多く、食道静脈瘤の合併率が高く、血小板数が低かった。また、近年の移植症例では、UDCA の術前投与期間が長い症例が多かった。従って、肝移植に至る末期 PBC の病型として、肝腫大を伴って比較的急速に進行する群（黄疸肝不全進行型）と、肝萎縮・門脈圧亢進を伴って徐々に肝不全化する群（門亢進症先行型）が存在し、これら病型の違いと UDCA 投与期間の間には関連があること、肝移植症例に占める各々の比率が移植時期毎に変化していることが今回新たに示唆された。この結果の背景には PBC に対する投薬治療の変遷が影響している可能性がある。

第一章 序文

原発性胆汁性肝硬変（Primary biliary cirrhosis、以下 PBC）は、炎症性の胆管破壊を特徴とする慢性の肝疾患である[1, 2]。その発症メカニズムや病態の詳細については、何らかの自己免疫性の機序に由来すると推測されているものの、未だ定まった見解が無く、不明な点が多く残されている[3]。肝機能障害が進行し、肝不全に至った症例では、通常高度の黄疸を伴い、肝移植以外の救命手段は現時点で存在しない[2, 4]。

PBC の病型分類としては、近年 Nakamura らにより大きく 3 つのタイプに分類できることが報告され [5-7]、これに準拠する形で、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班が 2012 年に「原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン」を発表した[8]。このガイドラインでは、一定期間の無症候期を経て緩徐に進行するタイプ（緩徐進行型）、黄疸を呈することなく食道静脈瘤が比較的早期に出現するタイプ（門脈圧亢進症先行型）、早期に黄疸を呈し肝不全に至るタイプ（黄疸肝不全進行型）の 3 つの病型に分類されている（図 1）。そのうち、黄疸肝不全進行型および門脈圧亢進症先行型はそれぞれ(その経過は異なるものの)最終的に肝不全に至り、肝移植の適応となる。これらの病型に特定の自己抗体(主に抗 GP210 抗体や抗

セントロメア抗体)の有無が関与している可能性が示唆されている。

本邦においては、以前より広く慢性肝障害に対してウルソデオキシコール酸 (Ursodeoxycholic acid、以下 UDCA)が使用されてきたが[9]、特に 1987 年に Poupon らが PBC に対する有用性を報告[10]して以降、PBC に対する UDCA の投与が日常臨床として定着し、UDCA が PBC の病状進行の抑制に寄与することが明らかになってきた。

PBC における UDCA の作用機序としては、未だ不明な点も残されているものの、少なくとも以下の 4 つのメカニズムが関与していることが考えられている。即ち、①利胆作用（胆汁分泌を促進し鬱滞を改善する）、②置換効果（細胞障害性の強い疎水性胆汁酸と置き換わり、相対比率を上昇させ、疎水性胆汁酸の肝細胞障害作用を軽減する）、③胆汁酸やサイトカイン由来の細胞障害の防止、④免疫調節/抗炎症作用、の 4 つである（図 2） [11-13]。

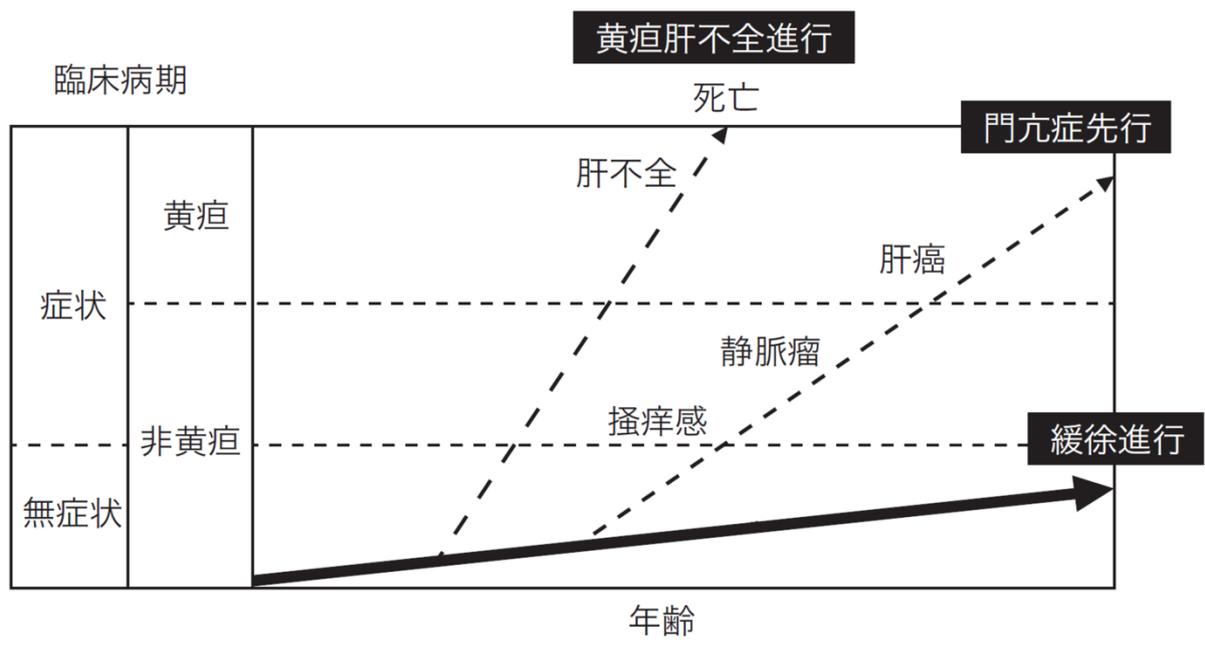


図 1. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による「原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン」に基づく PBC の病型分類（[8]より引用・改変）

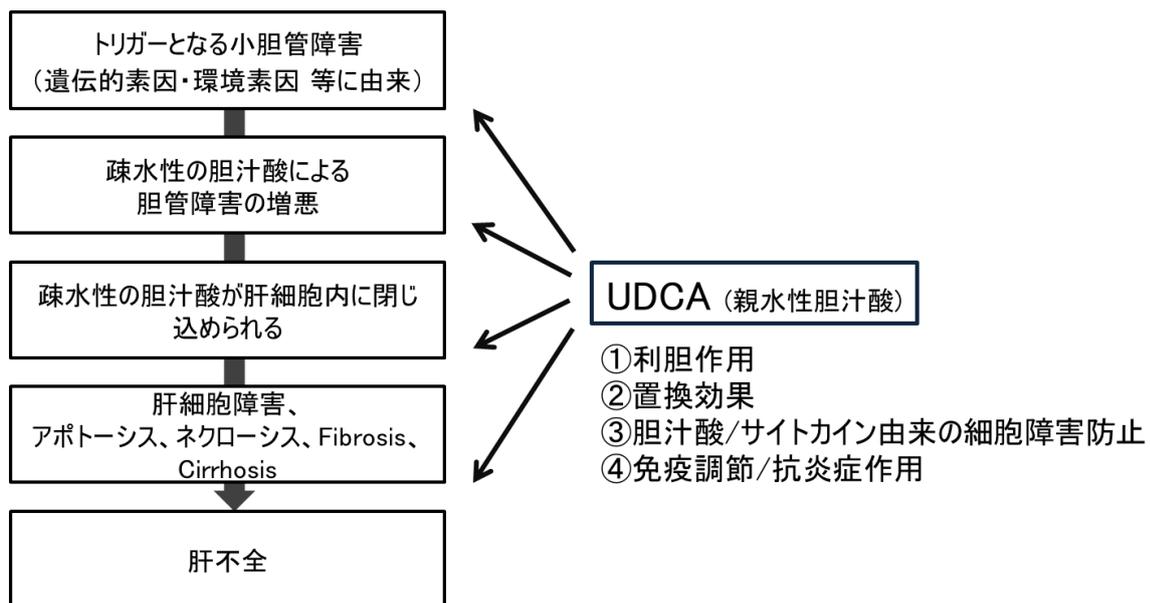


図 2. PBC の進行とウルソデオキシコール酸 (UDCA) の作用

(文献[11, 12]より引用、一部改変)

UDCA の導入により PBC の予後が改善し、ひいては肝移植に至る症例を減少させていることが示唆されている [14-16]。しかしその一方で、UDCA を適切に投与されている症例であっても、肝不全へ進展し肝移植適応となる症例が少なからず存在している [17]。

今回、単一施設(東京大学医学部附属病院・人工臓器移植外科)において、PBC を罹患し肝移植の適応と判断され、実際に肝移植に至った症例の詳細を、その摘出肝の情報も含めて検討した。肝移植の適応となる症例は原則肝不全に至っており、PBC 罹患者全体からみれば極めて進行した病態を示すコホートである。

肝移植時には全肝を摘出するため、肝の重量・容積を正確に測定することが可能で、針生検や Wedge resection による検体と比してサンプリングエラーが小さいというメリットがある [18]。また、東京大学医学部附属病院・人工臓器移植外科では生体肝移植の黎明期(1990 年代)から症例の蓄積があり、UDCA が実臨床に定着したのが 1990 年代前後である [9]ことを踏まえると、肝不全に至り肝移植適応となった PBC 症例の中でも、UDCA 投与歴が異なる症例群を検討の対象とすることが可能である。

上述のような特徴を持つコホートを肝移植施行時期別にグループ化し、どのような病像を呈する症例が支配的であったか比較検討を行うとともに、各々の病像と術前内科治療（特に UDCA 投与）の関係を明

らかにすることを、本研究の主目的とした。

第二章 方法

第一節 対象

1996年1月から2012年12月までに東京大学医学部附属病院・人工臓器移植外科にて肝移植を施行された全症例を後ろ向き（Retrospective）に検討した。

そのうち、PBCを発症し肝不全となり、肝移植を施行された症例を本研究の解析の対象とし、肝移植が施行された時期別に3つのグループに分類した。なお、当施設の肝移植施行症例数が年代により異なっているため、グループ分類は年数ではなくそれぞれのグループの症例数がほぼ同等となるように意図して行った。

それぞれの群は、Group 1（1996年1月～2001年12月に肝移植が施行された群）、Group 2（同2002年1月～2005年12月）、およびGroup 3（同2006年1月～2012年12月）と定義した。非自己免疫性肝疾患（ウイルス性肝障害・アルコール性肝障害・非アルコール性脂肪肝炎等）を合併した症例は除外した。2015年1月31日を最終観察日とし、その前にフォローアップされた最終来院日、または死亡日を打ち切り日とした。

なお、肝移植適応評価を行う全ての患者の術前評価と術後成績に関

する臨床調査は、東京大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている(倫理審査番号 2140)。

当施設における肝移植の対象症例は、院外からの紹介を経由している例が殆どである。また、肝移植術前の PBC に対する治療(UDCA やベザフィブラートの投与等)は、基本的に紹介元病院で行われていた内容を継続し、その詳細を肝移植症例のデータベースに記録した。また、当施科にて慢性肝障害に対し肝移植を施行する症例は原則全例に術前上部消化管内視鏡を施行し、胃食道静脈瘤の有無およびその内視鏡的治療適応について評価した。本検査は生体肝移植症例であれば術直前に、脳死肝移植症例であれば待機リスト登録作業の一環として施行した。同様に、肝移植術前に造影 CT または MRI 検査を施行し、腹水および肝細胞癌の有無とその状態について評価した。これらの臨床所見や臨床経過の詳細についても、肝移植術前の血液データ、The Model for End-stage Liver Disease (MELD) スコア【 $R=(0.957 * \ln(\text{血清クレアチニン}[\text{mg/dl}]) + 0.378 * \ln(\text{血清ビリルビン}[\text{mg/dl}]) + 1.120 * \ln(\text{INR}) + 0.643) * 10$ 。透析治療で、血清クレアチニン=4.0 として計算】[19]、および、米国 Mayo Clinic から提唱されている予後予測スコア【The Updated Natural History Model for Primary Biliary Cirrhosis; $R=0.051*(\text{年齢})+1.209*\text{Log}_e(\text{血清ビリルビン値}[\text{mg/dl}])+2.754*\text{Log}_e(\text{PT時間}[\text{秒}])+0.675*(\text{浮腫の有無})-3.304*(\text{血清アルブミン値}[\text{mg/dl}])$ 】[20]

とともに、前述のデータベースに記録した。

第二節 肝移植時の摘出肝病理の評価方法

肝移植時の摘出肝サイズについては、移植時の摘出肝容積 (Explanted liver volume : ELV) と標準肝容積 (Standard liver volume : SLV) の比 (ELV / SLV) を計算することにより評価した。なお、標準肝容積 (SLV) を求める計算式は所謂 Urata の式 “ $706.2 * \text{body surface area (m}^2) + 2.4 \text{ (ml)}$ ” を用いた [21]。

摘出された肝臓の病理組織所見は、東京大学医学部附属病院病理部による所見を基に、Scheuer 分類 [22]、及び、WHO 分類 [23, 24] に従って評価を行った。Scheuer 分類 (表 1-1) の Stage IV 即ち “Cirrhosis (硬変肝)” に対し、Stage I ~ III を “Non-cirrhosis (非硬変肝)” として考察した。また WHO 分類に従い、Scheuer 分類の Stage IV 即ち “Cirrhosis” のうち、径 3 mm 以内の結節が主体の場合を “Micronodular cirrhosis”、3mm を超えるものが主体の場合を “Macronodular cirrhosis” として扱った (表 1-2)。

PBC と自己免疫性肝炎のオーバーラップ症候群については、欧州肝臓学会 (European Association for the Study of the Liver : EASL) の診療ガイドライン [25] に基づいて診断した (表 2)。また、肝細胞癌の合併等、その他の所見も特記すべきものについては記載した。

病期	病理所見
I 期 florid duct lesion	主として門脈域の中等大胆管の破壊が特徴であり、胆管の周囲にはリンパ球、時に形質細胞、組織球の浸潤が見られる (CNSDC)
II 期 ductual proliferation	正常胆管は減少し、細胆管の増生が始まる。piecemeal necrosis もしばしばみられる
III 期 scarring	炎症反応は鎮静化し、種々の程度の線維化がみられる
IV 期 cirrhosis	小葉構造は破壊され、肝硬変像が特徴である

表 1-1. Scheuer 分類 [22]

本研究における病理所見の分類	定義
Non-cirrhosis	非硬変肝 (Scheuer I ~ III 期)
Micronodular cirrhosis	硬変肝 (Scheuer IV) かつ結節サイズ $\leq 3\text{mm}$
Macronodular cirrhosis	硬変肝 (Scheuer IV) かつ結節サイズ $> 3\text{mm}$

表 1-2. 本研究における病理組織所見の分類の定義 [22, 23]

下記AIHおよびPBCの3項目のうち、どちらも2項目以上を満たすものをオーバーラップ症候群と診断する
- 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)
・ 血清ALP > 正常上限の2倍、またはγGTP > 正常上限の5倍
・ 抗ミトコンドリア抗体 > 40倍
・ 肝生検： “florid bile duct lesions” を認める
- 自己免疫性肝炎 (AIH)
・ 血清ALT > 正常上限の5倍
・ 血清IgG > 正常上限の5倍、または抗核抗体陽性
・ 肝生検： periportal or periseptal lymphocytic piecemeal necrosis(中等度以上)

表 2. 欧州肝臓学会が定めるガイドライン：自己免疫性肝炎-原発性胆汁性肝硬変のオーバーラップ症候群の診断基準 [25]

第三節 統計学的手法

データ解析には解析ソフト SPSS 17.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL) を使用した。連続変数については Mann-Whitney U-test および Kruskal-Wallis test を用い、カテゴリ変数については Chi-square test を用いてグループ間の差異を解析した。肝移植後の累積生存率は Kaplan-Meier 法で評価し、ログランクテストで群間の差異を評価した。 P 値は 0.05 未満の場合に統計学的に有意であると判断した。

第三章 結果

第一節 患者背景

1996年1月から2012年1月までの間に、当施設にて肝移植を施行された成人症例は421例であった。その中でPBCを罹患していた症例数は86例であり、うち1例は慢性C型肝炎を合併していたため本研究の検討の対象外とした。その他にウイルス性肝障害・アルコール性肝障害・非アルコール性脂肪肝炎等の非自己免疫性肝疾患を合併した症例は無かった。最終的に85例が本研究の対象となり、前述の通り肝移植が施行された時期別に3群に分類した。Group 1 (1996年1月～2001年12月に肝移植が施行された群) に29例が、Group 2 (同2002年1月～2005年12月) に29例が、およびGroup 3 (同2006年1月～2012年12月) に27例が該当した (図3)。

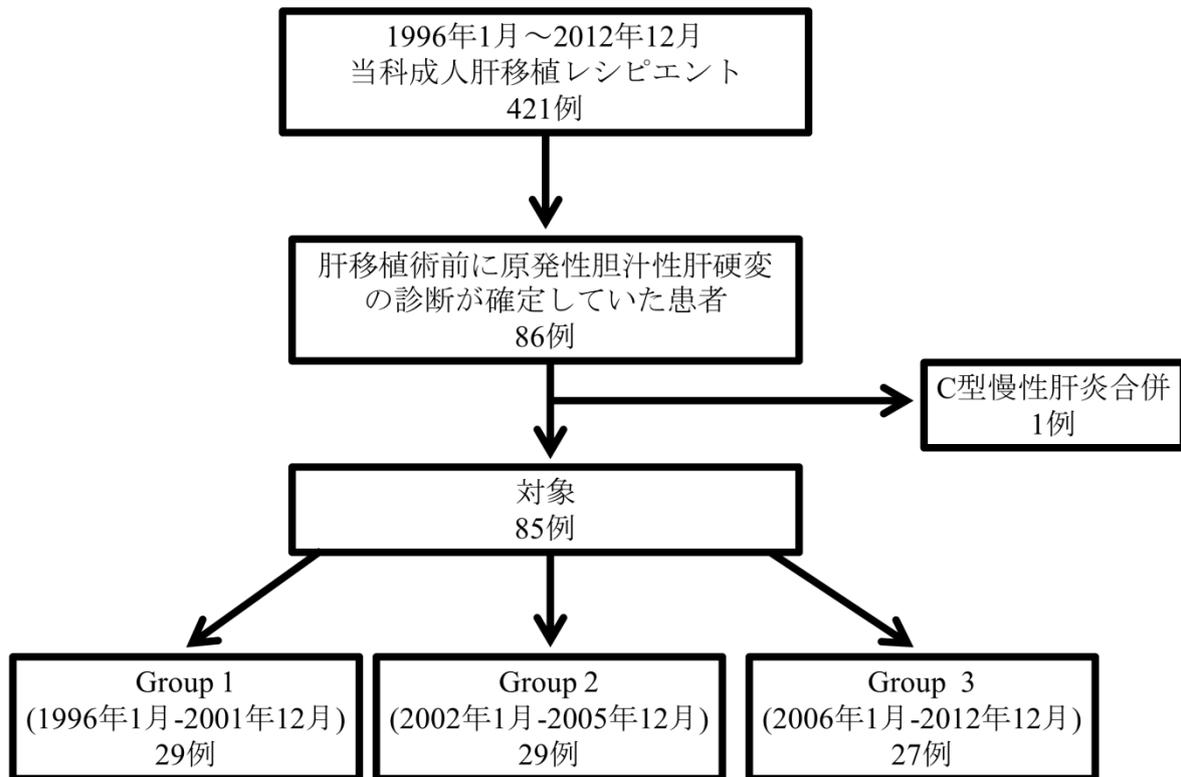


図 3. 対象患者の流れ

当施設にて肝移植を施行した症例のうち、PBC の診断が確定している 85 例について、上図の通り肝移植施行時期により 3 つの群に分割し、それぞれの群の症例の特徴を比較検討した。

全 85 症例の内 3 例は脳死肝移植症例（いずれも Group 3）で、残りの 82 例はいずれも生体肝移植を施行された症例だった。

全体で 4 例が自己免疫性肝炎とのオーバーラップ症例であった（内訳は Group 1/2/3 にそれぞれ 1/1/2 例ずつ、 $p=0.20$ ）。

上記の 3 つの群について、それぞれの患者背景の詳細を表 3 に示す。患者背景の特徴としては、肝移植施行時期が古いほど、肝移植施行時の食道静脈瘤の合併率が有意に低いことが挙げられる。Group 1 における肝移植施行直前の上部消化管内視鏡で食道静脈瘤の合併率は約 70% であったのに対し、Group 2 及び 3 ではその合併率は 90% を超えていた。また、より近年の症例ほど、過去の症例と比して血小板数が有意に低かった。ただし、肝障害や全身状態の程度を評価する項目、即ち MELD スコアおよび The Updated Natural History Model for Primary Biliary Cirrhosis については、各群間で有意な相違を認めなかった。

	Group 1 (n=29)	Group 2 (n=29)	Group 3 (n=27)	P 値
年齢 (年)	53 (35-64)	50 (37-66)	56 (32-64)	0.19
女性	23 (79)	26 (90)	26 (96)	0.14
MELDスコア	20 (9-32)	19 (11-39)	17 (9-36)	0.69
Mayo Clinicによるスコア	9.3 (6.1-11.8)	9.3 (5.3-12.9)	9.5 (7.2-13.1)	0.21
総ビリルビン (mg/dl)	14 (2-30)	10 (2-39)	8 (2-36)	0.55
INR	1.3 (1.1-2.4)	1.5 (1.1-3.2)	1.2 (1.2-3.0)	0.27
血小板 (*10 ⁴ /μl)	12.1 (3.1-37.8)	9.9 (1.2-27.7)	7.6 (3.0-23.9)	0.044
腹水	17 (59)	16 (55)	20 (74)	0.15
肝性脳症の既往	5 (17)	4 (14)	5 (19)	0.84
肝細胞癌の合併	2 (7)	0 (0)	1 (4)	0.34
食道静脈瘤の合併	20 (70)	26 (90)	26 (96)	0.019
移植前UDCA非投与例	6 (21)	2 (7)	1 (3)	0.08

表 3. 患者背景 (n=85)

※特に明示されていない限り、データは中央値(Range)、または、症例数(%)、で示されている。

第二節 肝移植術前までの投薬治療の詳細

肝移植施行前の UDCA の投薬期間を検討した結果、Group1<2<3 の順で、過去の肝移植症例ほど投与期間が有意に短かった (図 4)。しかし、体重当りの UDCA の 1 日投与量に関しては、3 群間で有意な差を認めなかった (図 5)。一方、Group1<2<3 の順で、過去の肝移植症例ほど体重当りの UDCA 積算投与量が有意に少なかった (図 6)。

なお、ベザフィブラートの併用投与の有無については、Group 1/2/3 でそれぞれ 19%/26%/33%の症例に併用投与が行われており、より近年の肝移植症例で併用投与の率が高い傾向が見られたものの、統計学的な有意差には至らなかった ($p=0.06$)。

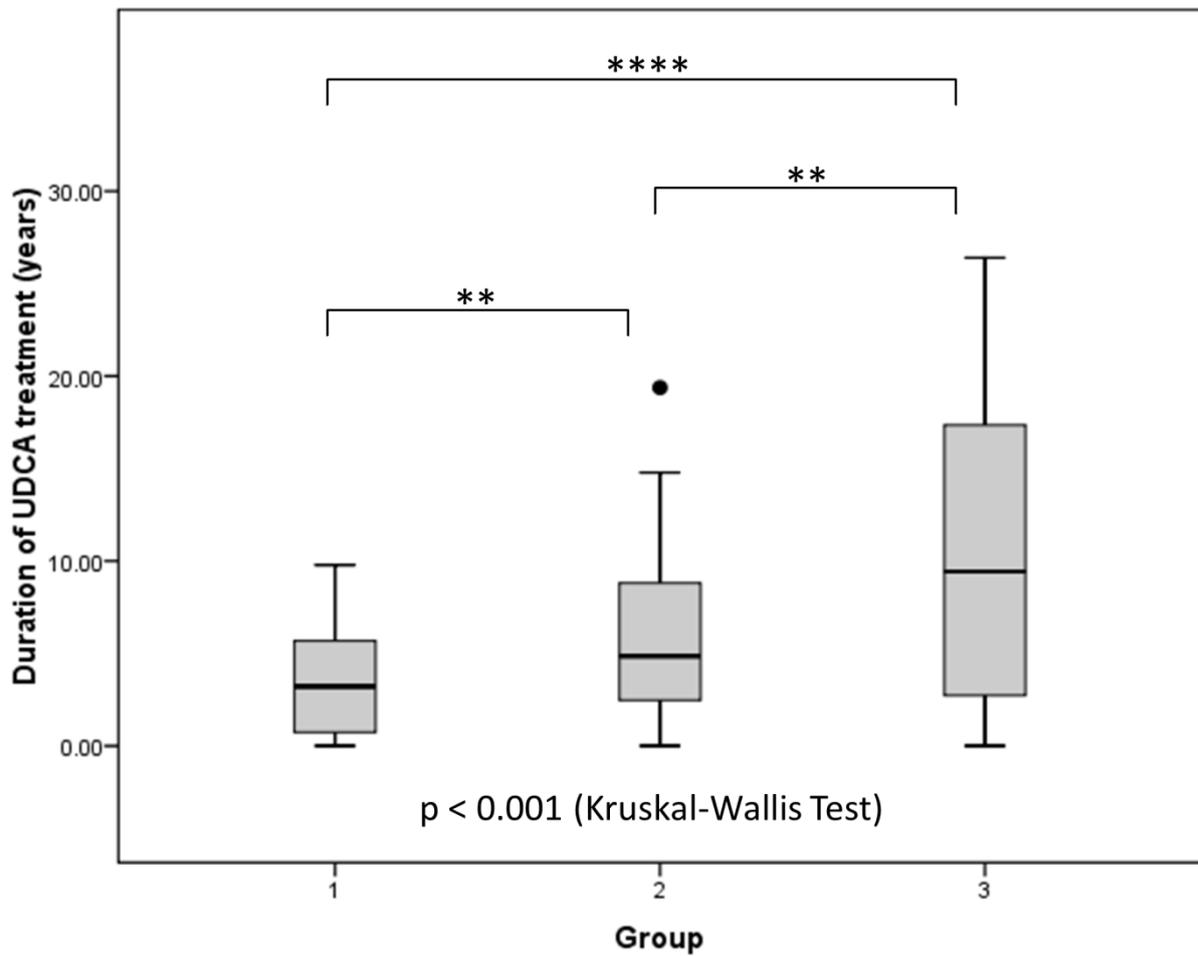


図 4. 肝移植施行時期別の UDCA 投与期間の比較

近年の症例(図右)ほど、過去の症例(図左)と比してウルソ投与期間が有意に長い($p < 0.05$ [$**$], $p < 0.001$ [$****$]: Mann-Whitney U-test)。

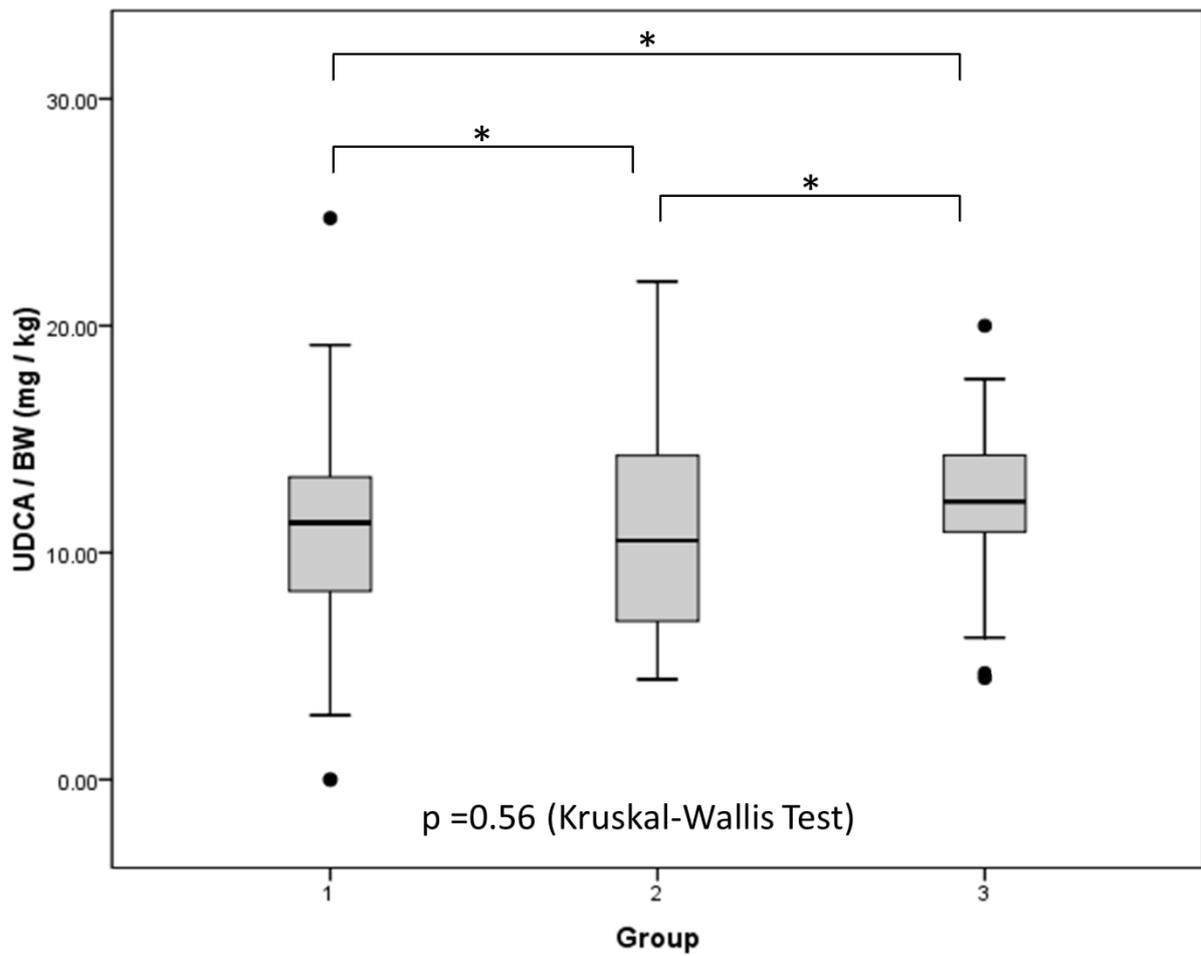


図 5. 肝移植施行時期別の体重当り UDCA 1 日投与量の比較

時期別に比較して有意な差を認めない ($p=n.s.[*]$: Mann-Whitney U-test)。

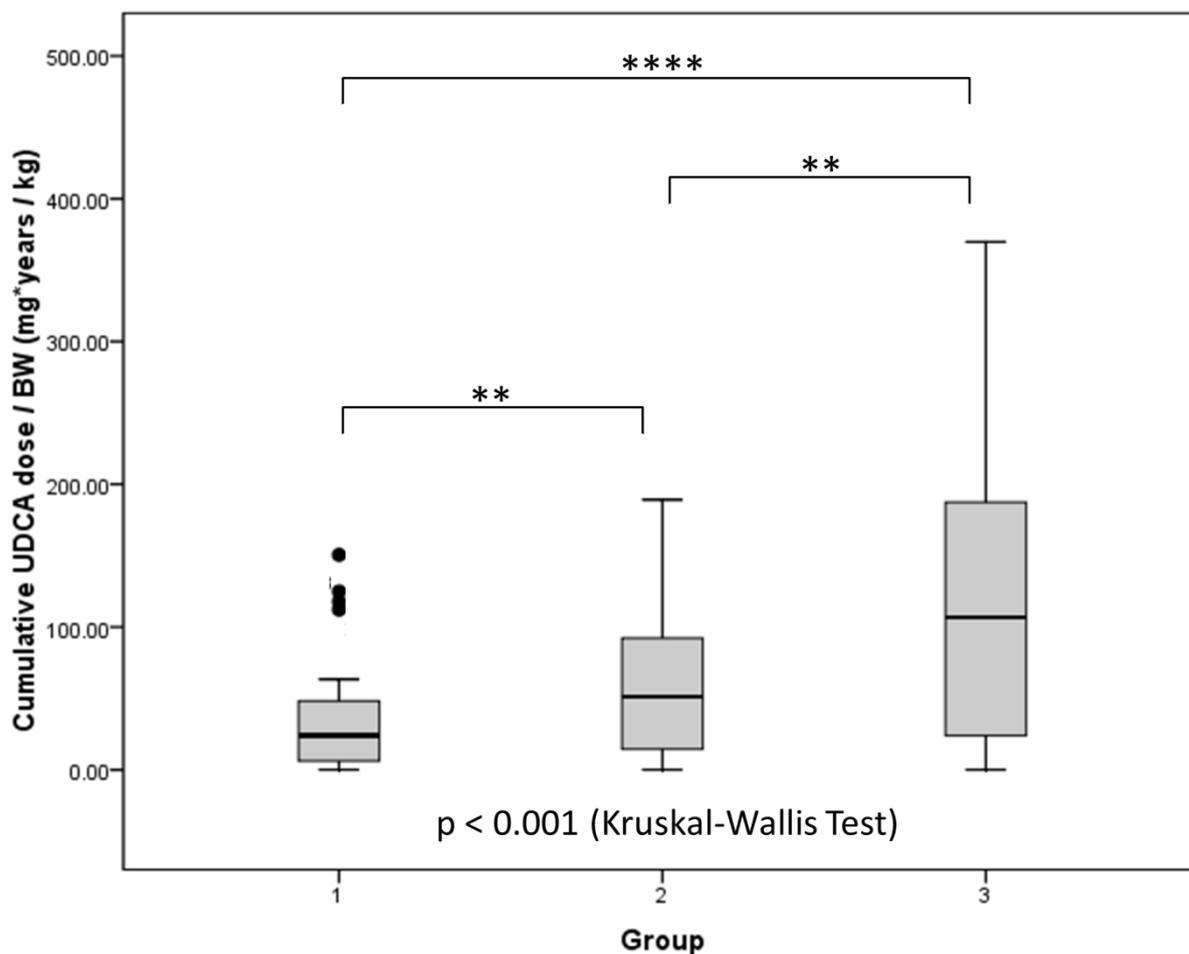


図 6. 肝移植施行時期別の体重当りの肝移植術前 UDCA 積算投与量の比較

近年の症例(図右)ほど、過去の症例(図左)と比して体重当たりの積算投与量が有意に多い($p < 0.05$ [**], $p < 0.001$ [****]: Mann-Whitney U-test)。

第三節 肝移植時の摘出肝容積・肝病理組織所見・UDCA 投与状況の 関係とその変遷

移植時の摘出肝容積 (Explanted liver volume : ELV) と標準肝容積 (Standard liver volume : SLV) の比 (ELV / SLV) を計算したところ、Group1/2/3 の ELV/SLV の中央値はそれぞれ 1.22/1.15/0.94 で、より過去の移植症例ほど肝容積が有意に大きいという結果が得られた (図 7、 $p=0.03$)。

摘出肝病理組織所見において、Non-cirrhosis、Micronodular cirrhosis、Macronodular cirrhosis の割合は、表 4 および図 8 に示す通り、移植時期毎にその内訳に有意な相違を認めた ($p=0.006$)。特に、過去の移植症例ほど Non-cirrhosis の割合が高く ($p=0.006$)、Macronodular cirrhosis の割合が低かった ($p=0.014$)。

なお、摘出肝容積と病理組織所見の対応について検討したところ、Cirrhosis とされた症例の ELV/SLV (中央値 1.03[0.45-2.42]) は、Non-cirrhosis と分類された症例の ELV/SL (中央値 1.47[0.72-2.01]) と比べ、有意に小さかった ($p=0.013$)。また、図 9 に示す通り、Macronodular cirrhosis 群における ELV / SLV の中央値は 0.75 であり、Micronodular cirrhosis 群および Non-cirrhosis 群ではその中央値は各々 1.29 および 1.47 であった。即ち、Macronodular 群は Micronodular 群および

Non-cirrhosis 群よりも有意に摘出肝容積が小さく（各々 $p < 0.001$ ）、
Micronodular cirrhosis 群と Non-cirrhosis 群の間には有意差を認めな
かった ($p = 0.52$)。

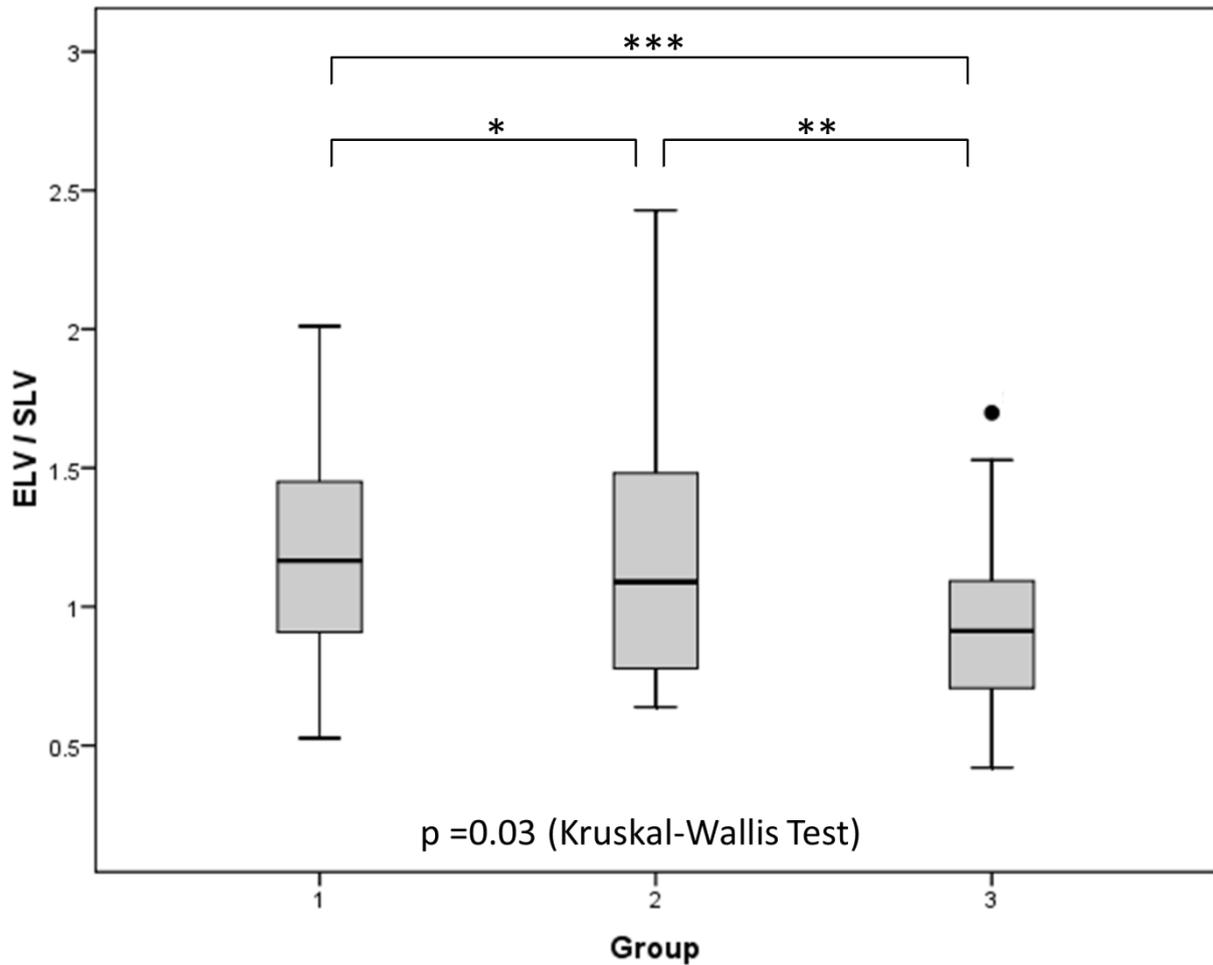


図 7. 肝移植施行時期別の移植時摘出肝容積／標準肝容積の比 (ELV/SLV)

近年の症例(図右)ほど、過去の症例(図左)と比して移植時摘出肝容積／標準肝容積比が小さい(=肝萎縮の進行を認める)ことが示された($p=n.s.[*]$, $p<0.05 [**]$, $p<0.01 [***]$:Mann-Whitney U-test)。

	Group 1 (n=29)	Group 2 (n=29)	Group 3 (n=27)
Non-cirrhosis	10	1	3
Micronodular cirrhosis	13	16	9
Macronodular cirrhosis	6	12	15

表 4. 肝移植施行時期毎の病理組織所見の内訳（症例数）

肝移植施行時期毎に病理組織像の内訳に差が認められた ($p=0.006$)

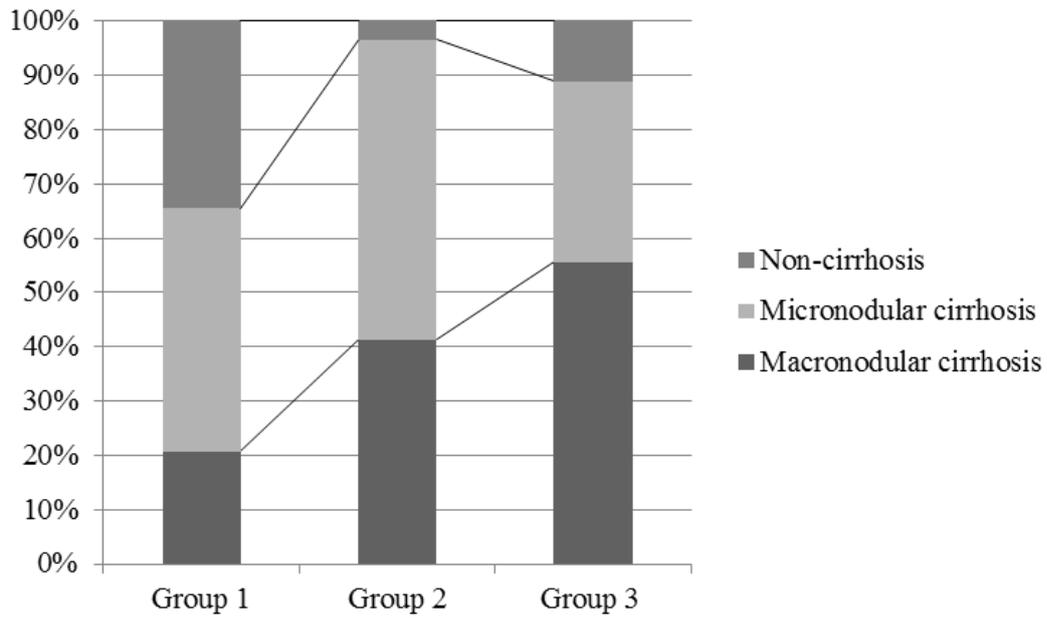


図 8 . 肝移植施行時期毎の病理組織所見の割合

過去の移植症例で Non-cirrhosis の症例が多く ($p=0.006$)、Macronodular cirrhosis の症例が少なかった ($p=0.014$)。

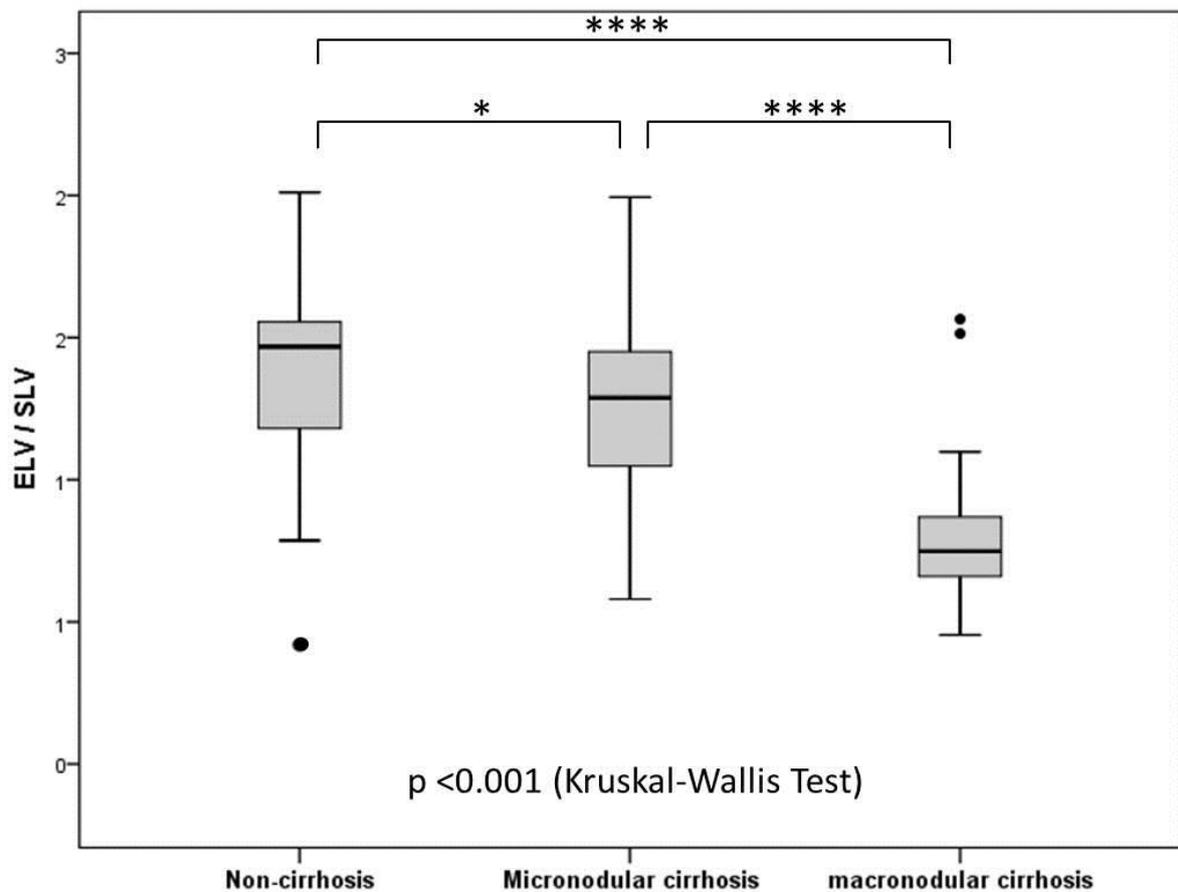


図 9 . 病理組織所見と摘出肝容積（ELV/SLV）の対応

Micronodular 群は Macronodular 群および Non-cirrhosis 群よりも有意に摘出肝容積が小さかった。一方 Micronodular cirrhosis 群と Non-cirrhosis 群の間には有意差を認めなかった ($p=n.s.[*]$, $p<0.001 [****]$: Mann-Whitney U-test)。

肝移植術前の UDCA 投与期間と移植時摘出肝容積の相関について検討を行った結果、図 10 に示す通り、移植術前の UDCA の投与期間が長いほど、摘出肝容積が小さいという有意な相関関係を認めた ($r^2=0.151$, $p=0.001$)。体重あたりの UDCA 積算投与量と摘出肝容積の間にも同様の相関関係を認めたものの (図 11)、相関の強さは UDCA 投与期間自体とのそれと比較して低かった ($r^2=0.09$, $p=0.008$)。

また、UDCA 投与期間が長いほど有意に血小板数が少ないという相関を認めた (図 12、 $r^2=0.101$ 、 $p=0.005$)。更に、食道静脈瘤合併例における UDCA 投与期間は、非合併例と比較して有意に長かった (図 13、 $p=0.03$)。病理組織所見別に見た UDCA 投与期間については、**Macronodular cirrhosis** を呈する症例では、**Non-cirrhosis・Micronodular cirrhosis** 群と比較して有意に投与期間が長かった (図 14、 $p=0.001$)。

図 15 に、肝不全に至るまで UDCA を投与されることなく 2000 年に肝移植が施行された症例 (図左) と、UDCA を比較的長期間投与された上で肝不全に至り 2009 年に肝移植が施行された症例 (図右) を提示する。

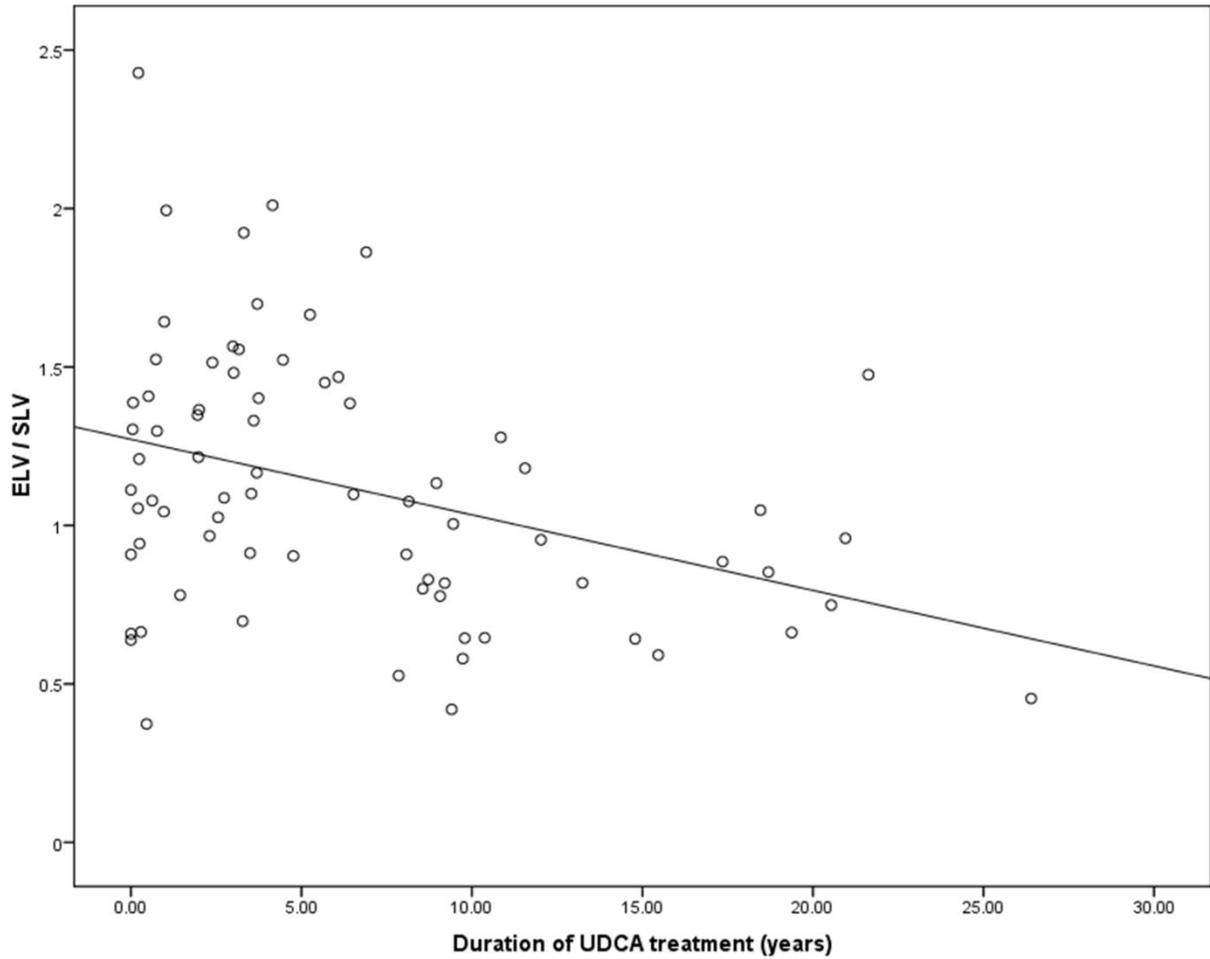


図 10. 移植時摘出肝容積／標準肝容積の比 (ELV/SLV) と肝移植術前 UDCA 投与期間の相関

UDCA 投与期間が長いほど、移植時摘出肝容積／標準肝容積比が小さい(肝萎縮が進んでいる)という相関関係を認めた ($r^2=0.151, p=0.001$)。

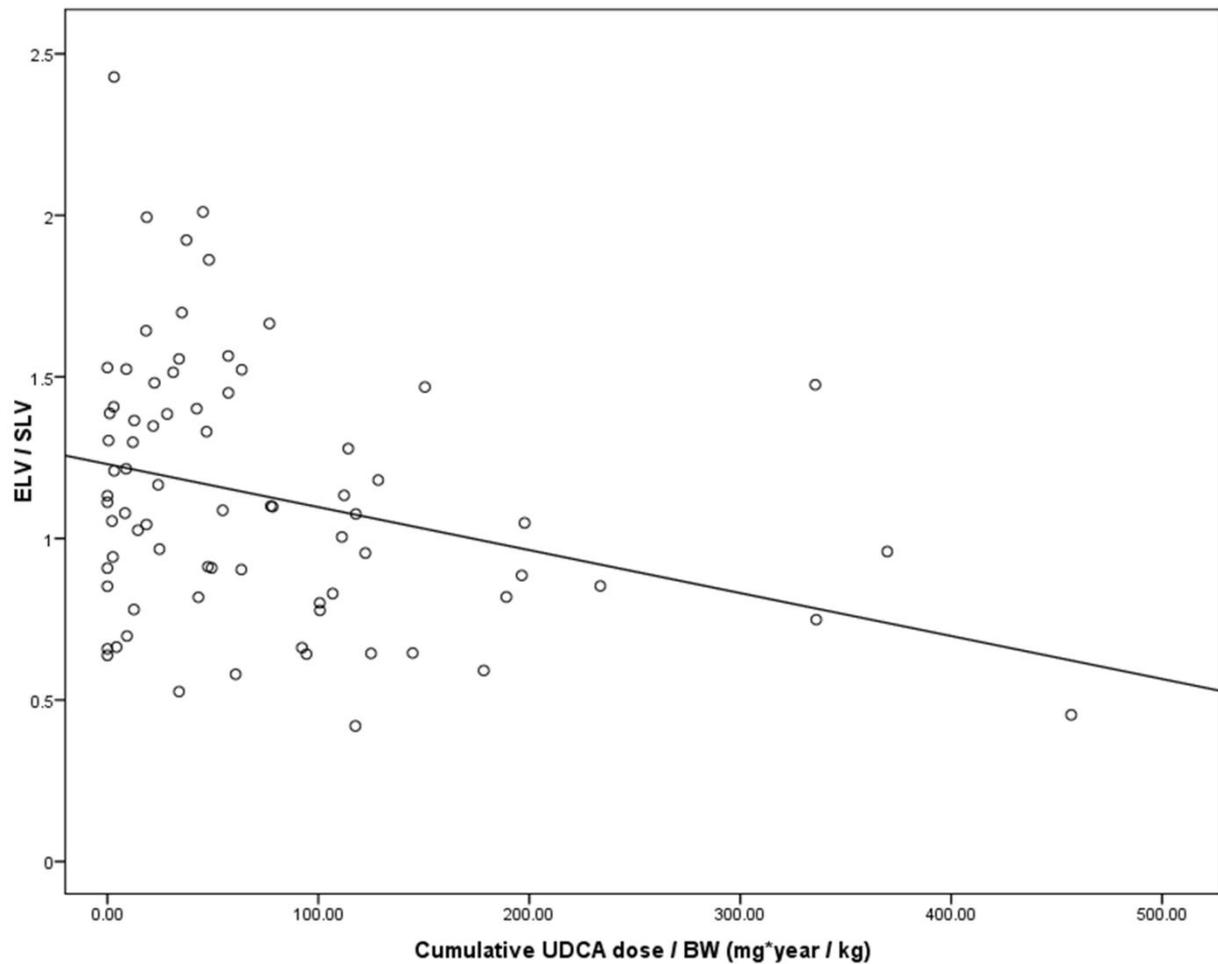


図 11. 移植時摘出肝容積／標準肝容積の比 (ELV/SLV) と体重当りの肝移植術前 UDCA 積算投与量の相関

体重当たり UDCA 積算投与量が多いほど、移植時摘出肝容積／標準肝容積比が小さい（肝萎縮が進んでいる）という相関関係を認めたものの、UDCA 投与期間との相関関係と比して、より弱い相関であった ($r^2=0.09$, $p=0.008$)。

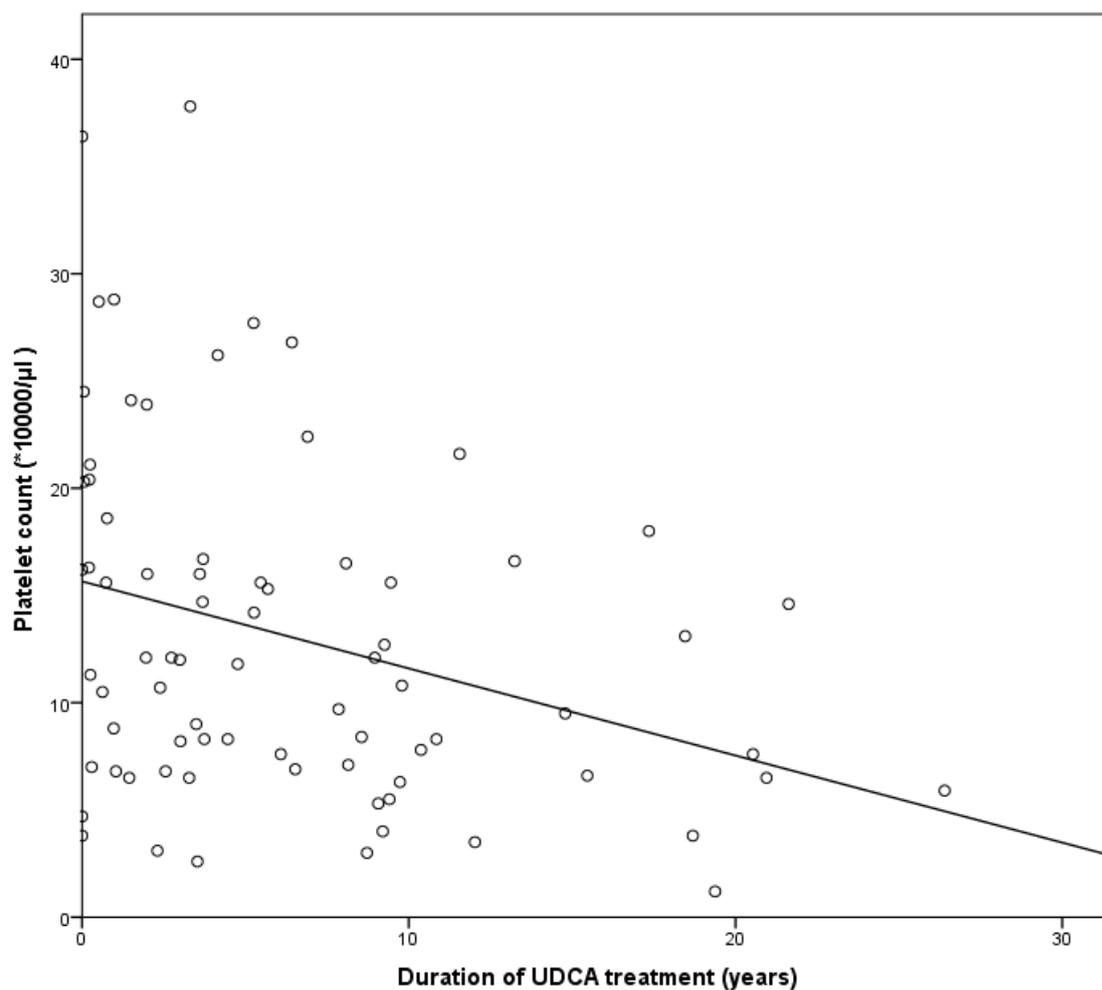


図 12. 血小板数と UDCA 投与期間の相関

UDCA 投与期間が長いほど血小板数が少ないという相関関係を認めた ($r^2=0.101$ 、 $p=0.005$)。

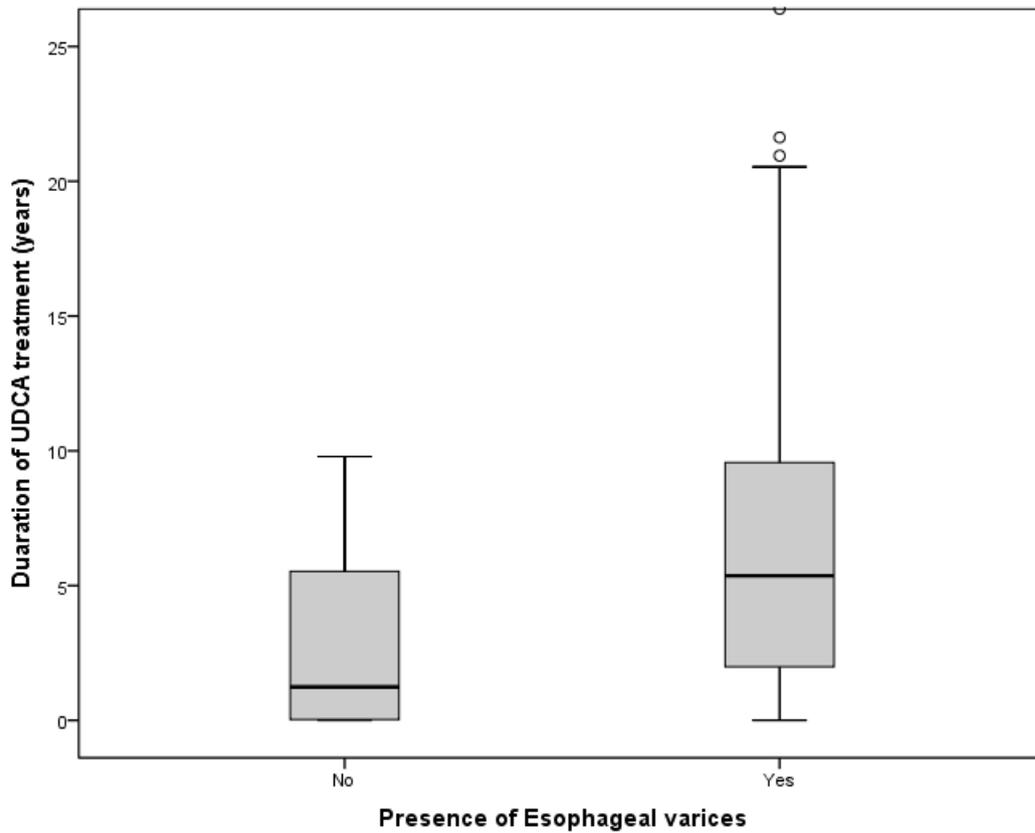


図 13. 食道静脈瘤の有無による UDCA 投与期間の比較

食道静脈瘤合併例では UDCA 投与期間が有意に長かった ($p=0.03$ 、

Mann-Whitney U-test)

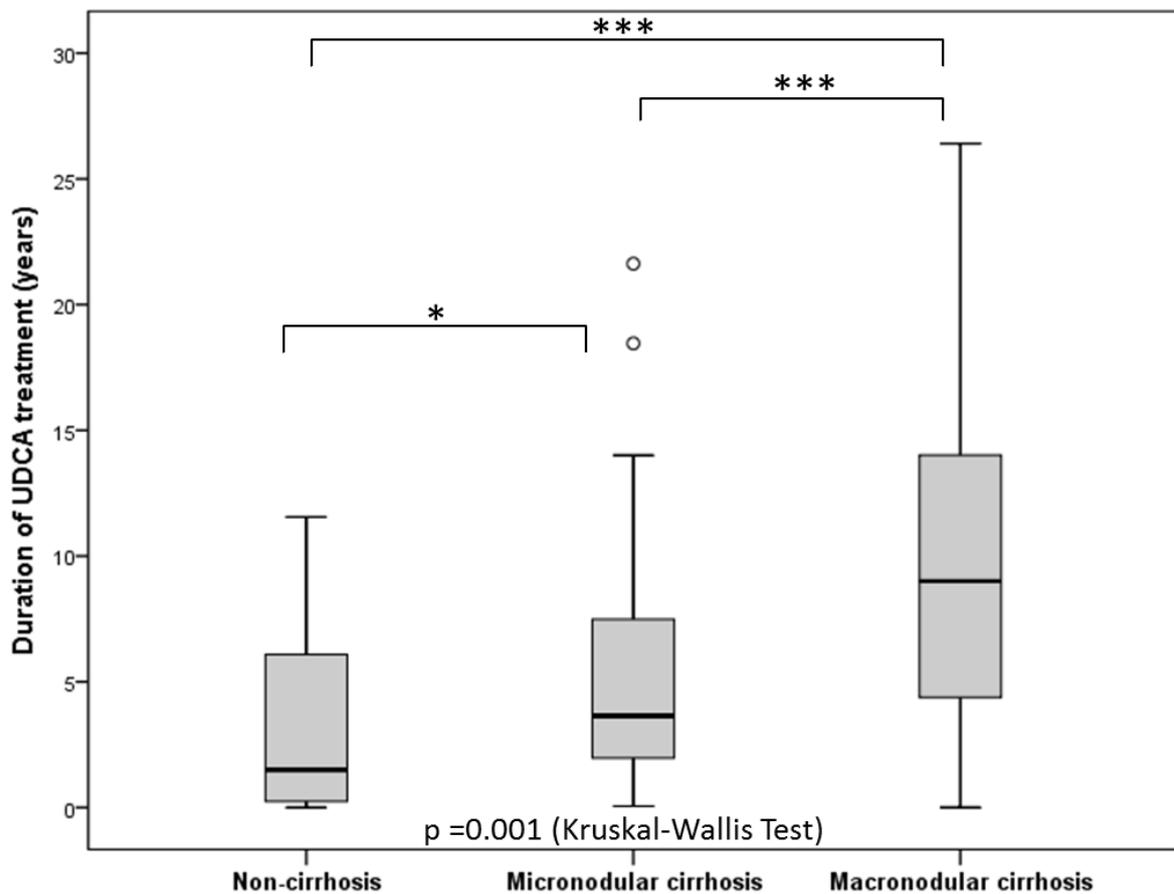


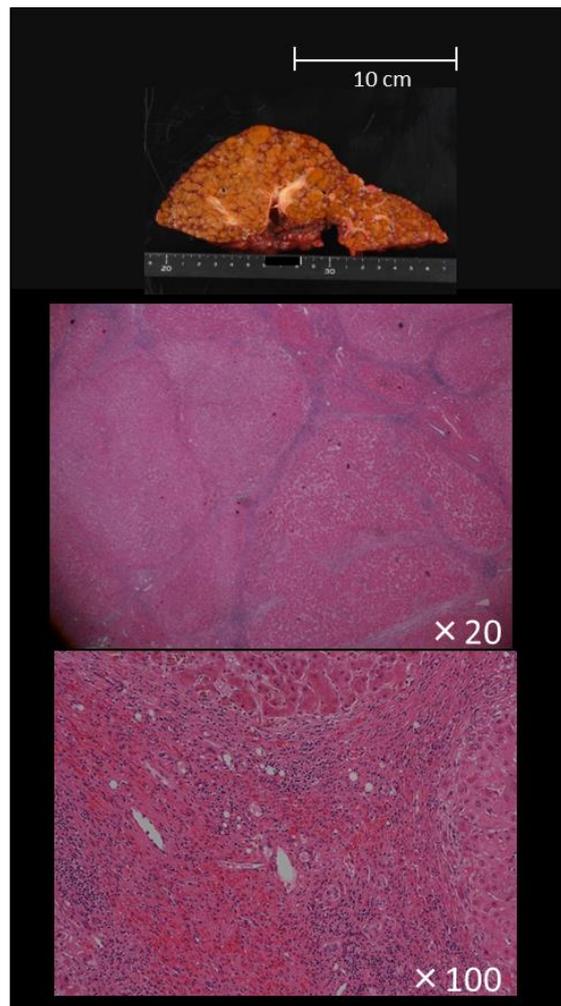
図 14. 摘出肝病理組織所見別の UDCA 投与期間の比較

Macronodular cirrhosis を呈する症例は、Non-cirrhosis または Micronodular cirrhosis と比較して UDCA 投与期間が有意に長かった ($p = \text{n.s.}[*], p < 0.01 [***]$: Mann-Whitney U-test)。



57歳女性： Group 1

肝移植施行年：2000年
 ウルソ投与期間：2.6か月
 血小板数：17.9 (*10⁴ /μl)
 MELDスコア：20
 食道静脈瘤合併：なし
 摘出肝容積：2280ml
 標準肝容積：939ml
 摘出肝容積/標準肝容積比：2.43
 病理組織所見：Scheuer III



51歳女性： Group 3

肝移植施行年：2009年
 ウルソ投与期間：113.4か月
 血小板数：3.6 (*10⁴ /μl)
 MELDスコア：21
 食道静脈瘤合併：あり (LiF2CbRc-Lg-)
 摘出肝容積：610ml
 標準肝容積：919ml
 摘出肝容積/標準肝容積比：0.66
 病理組織所見：Scheuer IV

図 15. 症例提示

マクロ写真は断面の長径が最大値となるスライス断面を写したものの。

顕微鏡像はヘマトキシリン-エオジン染色の弱拡大及び強拡大図である。

自己免疫性肝炎とのオーバーラップを認めた 4 症例については、すべての症例が Cirrhosis(Micronodular が 2 例、Macronodular が 2 例)であった一方で、オーバーラップを認めなかった症例における Cirrhosis の割合は 82% (うち Micronodular: 56%、Macronodular: 44%)だった。移植時摘出肝容積 (ELV/SLV) に関しては、AIH オーバーラップ群 (中央値 1.09 [0.66-1.30]) と非オーバーラップ群 (中央値 1.08 [0.45-2.43]) の間で、有意な相違を認めなかった。 ($p=0.56$).

第四節 各群間の肝移植後成績の比較

各群別の肝移植後の累積生存期間について、Kaplan-Meier法を用いて検討した結果、Group1/2/3の5年生存率はそれぞれ83%/89%/96%であり、近年の肝移植症例ほど累積生存率が優れている傾向を認めたものの、統計学的有意差には至らなかった（ログランクテスト、 $p=0.24$ 、図16）。また、各群の入院中死亡の割合は、Group1/2/3でそれぞれ1.0% ($n=3$)/0.7% ($n=2$)/0.4% ($n=1$)で、有意差は認めなかった($p=0.62$)。死因の内訳を表5に示す。

入院日数はGroup1/2/3でそれぞれ57(25-122)日/49(25-191)日/54(24-128)日であり、有意差を認めなかった($p=0.60$)。

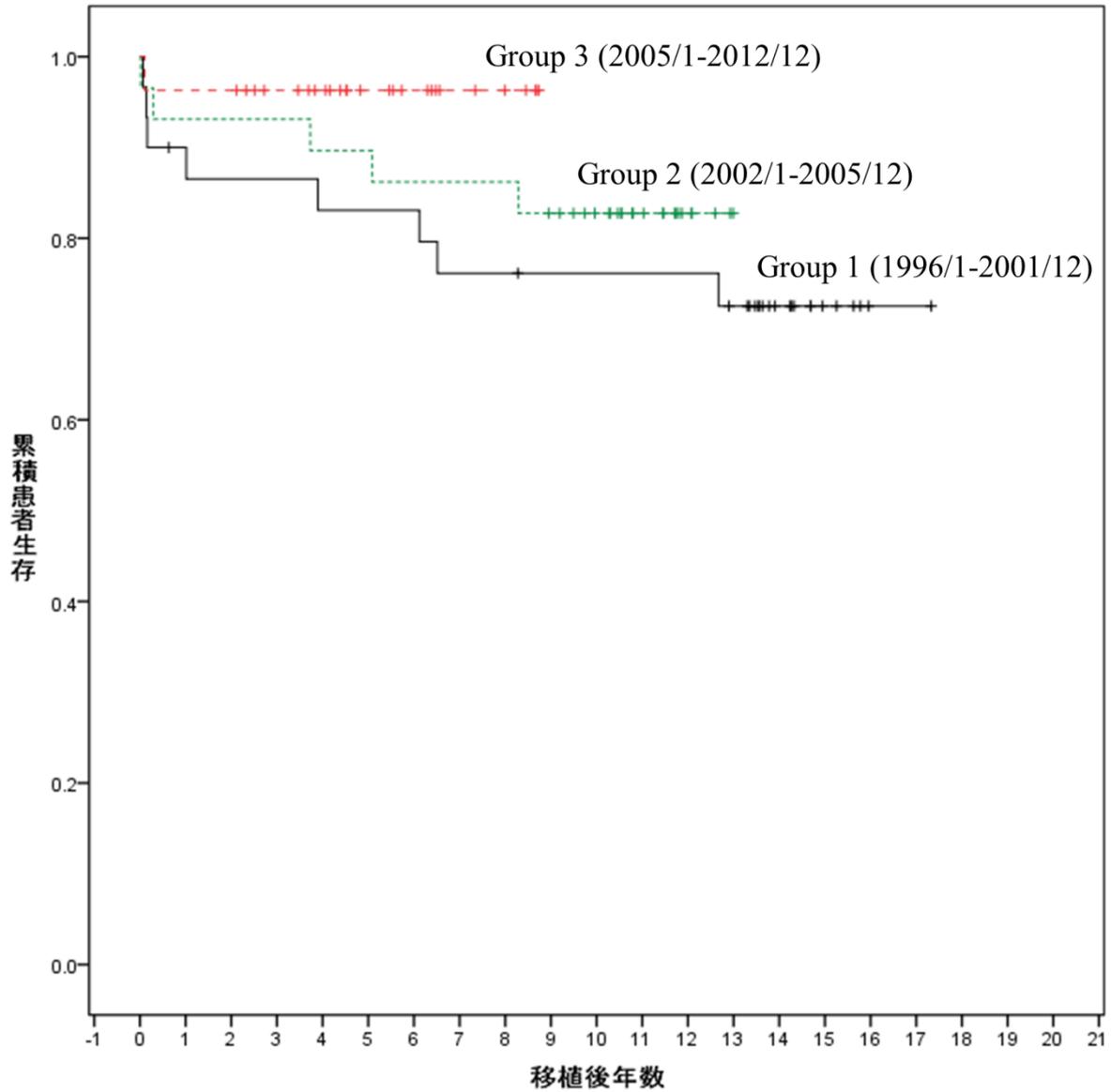


図 16. 肝移植施行時期別にみた肝移植後長期成績

5年生存率は、Group1/2/3 でそれぞれ 83%/89%/96%であった（ログランクテスト： $p=0.24$ ）。

Group	死因	肝移植から死亡までの期間(日)
Group 1	<u>細菌性肺炎</u>	<u>58</u>
	<u>細菌性肺炎</u>	<u>52</u>
	<u>腹腔内膿瘍</u>	<u>26</u>
	細菌性肺炎	4630
	多臓器不全	1424
	口腔癌	2380
	血栓性血小板減少性紫斑病	372
	解離性大動脈瘤	2236
Group 2	<u>肺クリプトコッカス症</u>	<u>108</u>
	<u>肝動脈血栓症</u>	<u>6</u>
	Histiocytosis X	1855
	細菌性肺炎	1063
	子宮頸癌	3028
Group 3	<u>血栓性微小血管病変</u>	<u>12</u>

表 5. 肝移植後死亡例における死因

入院中死亡には下線を付した。

第四章 考察

原発性胆汁性肝硬変(PBC)は、自己免疫性胆管破壊・消失によって肝内胆汁鬱滞が持続進行する未だ原因不明の比較的稀な疾患である。男性よりも圧倒的に女性に多いことが知られている。本邦における有病率は100万人当たり450人程度と報告されており、諸外国と比して高率の部類に相当すると考えられている[9]。

PBCの発症機序については、未だ不明な点が多く残されているが、何らかの遺伝的素因と環境因子が関与していることが明らかとなってきた。つまり、元来遺伝的素因のある個人に、複合的な環境因子がトリガーとなったとき、胆管上皮の障害が引き起こされ、これが獲得免疫あるいは自然免疫を惹起し、門脈域の炎症や胆管障害が進展すると考えられている。そして、いったん免疫学的機序による胆管障害が始まると、慢性的な胆汁鬱滞や炎症、肝細胞障害、線維化の進展が進むと推察されている[26-28]。進行例では食道静脈瘤破裂・肝不全への進展を来すなど予後不良なため、根治的治療として肝移植が選択肢の一つとなる[29-31]。

PBCに対する生体肝移植の成績は良好で、国内外においてすでに確立された治療法であると考えられており [16, 32-37]、適切な内科的治療にも関わらず肝不全／非代償性肝硬変へ進行する症例については、

救命のための肝移植が現在のところ妥当な治療であると見做されている。肝移植後の PBC 再発も報告されている（1-35%）が、予後に与える影響は大きくは無いと認識されている[16, 38]。厚生省研究班における Nation-wide な検討でも、同様の傾向見て取れた[39]。

当施設からも同様の報告を複数行ってきた[40-42]。当施設にて 1996 年 1 月から 2010 年 12 月までの間に施行された PBC に対する肝移植症例 (n=81) について、肝移植後 5 年および 10 年生存率は、それぞれ 89% および 84% と、非 PBC に対する生存率(5 年 82%、10 年 79%)と比して遜色ない結果であった($p=0.3$)[42]。当科において、経過中再発を認めた症例は 1 例のみで、本研究終了時点で外来通院中である。

PBC 発症後の予後予測に用いられる因子としては、血清総ビリルビン値、アルブミン値、プロトロンビン時間が報告されている [43]。米国 Mayo clinic からの報告で、年齢・血清ビリルビン値・同アルブミン値・プロトロンビン時間・浮腫の有無・利尿薬の有無からなる予後予測式(The Updated Natural History Model for PBC)が提唱されており[44]、特に病状の進行した PBC の予後予測因子として、MELD スコアや Child-Pugh スコアと共に、肝移植適応評価の際に日常的に用いられている。しかし、初期の病態の PBC の予後・病状進展を予測する因子に関する知見は極めて限られている。これは、PBC が未だその病因に不明な点の多い疾患であり、正確な病態理解が難しいことが大きな要因

であると思われる[17, 45, 46]。近年、UDCA に対する治療反応性がその早期の予後（病勢）に強く関連することが複数のグループにより示唆されている[43, 47-50]。また、喫煙が PBC の進行に関与していると報告されるなど[51]、新たな知見の報告が続いている。

本研究の結果、PBC により肝不全に至り肝移植の適応となった症例には以下のような特徴があることが示された。

(A) 過去の肝移植症例においては、近年の症例と比して、UDCA の投与期間が短い症例が多かった。

(B) 近年肝移植を施行された症例群においては、移植時摘出肝容積はより小さく萎縮が進み、Macronodular を呈する肝硬変に至り、血小板数が低下し、食道静脈瘤の合併率が高い症例がより多くを占める、という結果であった。食道静脈瘤の合併および血小板数の低下は、主に門脈圧亢進を反映していると考えられた。また、このような臨床的特徴を持つ症例は、移植前に UDCA がより長期間投与されていた。

(C) 逆に、過去に肝移植を施行された症例群においては、門脈圧亢進症に乏しく、病理組織学的に非肝硬変または Micronodular な肝硬変の像を呈し、黄疸と肝腫大を伴って比較的急速に肝不全へと進行する症例がより多くを占め、こういった病像の症例では肝移植前の UDCA の投与期間がより短かった。

今回の検討の結果得られた上記の知見を支持するデータとしては、①PBC に対する UDCA の投与が 1987 年の Poupon らの報告[10]以降、1990 年代以降に日常診療に定着してきた[9]こと、および②UDCA が日常の臨床で汎用されるようになる以前に発表された文献においては、“肝線維化の進展”と並んで“肝腫大”が予後不良症例を予測する因子として明示されていた[44, 52]という事実がある一方で、より近年の報告においては、予後不良因子として肝腫大を挙げていないものがある [48, 53] 点が挙げられる。

本研究で、移植時摘出肝容積と体重当たりの UDCA 積算投与量の間に関係が見出されたが、その関係は UDCA の投与期間自体との関係と比べて弱いものであった。これは、日常診療においては、できる限り早期に UDCA 投与開始することが最も肝要であり、病状が進行してからどれだけ大量の UDCA を投与したとしても、病勢（特に急速に進行するタイプの病像）を抑えることは難しいことを示唆している可能性がある。

診断後早期から UDCA を導入することで、PBC 罹患症例の予後が改善されたとする報告が近年相次いでいる。これらの報告においては、特に肝逸脱酵素上昇の改善など投与早期からの治療効果を認めた症例において予後改善の可能性が高いとされている[47-49, 54, 55]。

こうした報告の結果、UDCA を早期から導入することが一般的とな

り、ひいては肝移植の適応となる症例が減少してきているとの報告もあるが[14, 15]、UDCAの投薬治療が患者生存期間や肝移植までの期間を延長することについて、疑問を呈する報告が複数あることにも留意すべきである[56-58]。さらに、適切なUDCA投与にも関わらず、結果的に病状が進行し肝不全に至った症例については、未だ肝移植が唯一の救命手段であることには変わりなく[59, 60]、そうした症例を早期に見極める手段を確立することが急務であると考えられてきた。

旧来、PBCの病型分類については、病理組織所見に基づき大きく2つのメカニズム（①慢性のCholestasisおよび胆管障害型の線維化をもたらす胆管の破壊、および②ウイルス性肝障害などに見られるようなInterface hepatitisから線維化が進行するパターン）が提唱されていた[61]。また、Aishimaらは、限られた症例数ながら、病悩期間の長いPBC症例の病理組織所見の特徴として、Macronodularな硬変像を呈していること、および肝萎縮がより著明であることを報告した[62]。

近年、本邦のNakamuraらにより、PBCの臨床的な病状の進行様式に関して、新たな分類が提唱された。この中で、病像の違いが抗GP210抗体や抗セントロメア抗体などの特異な自己抗体と関連していることが示唆されている[5, 6, 63]。特に、抗GP210抗体の存在は“hepatic failure type”の、抗セントロメア抗体の存在は“portal hypertension type”の進行に関与すると報告された[64]。

こうした報告に準拠する形で、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班が 2012 年に発表した「原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン」[8]においては、一定期間の無症候期を経て徐々に進行するタイプ（緩徐進行型）、黄疸を呈することなく食道静脈瘤が比較的早期に出現するタイプ（門脈圧亢進症先行型）、早期に黄疸を呈し肝不全に至るタイプ（黄疸肝不全進行型）の 3 つの病型に分類されている。

このうち、黄疸肝不全進行型（“hepatic failure type”）は、黄疸の進行を伴って比較的急速に肝不全へと進展する病態であり、肝線維化の進行に先立って血清ビリルビン値や PT 活性の急速な悪化（つまり MELD スコアの急な上昇）を招くことから[65]、本研究で明らかとなった「UDCA を長期間投与された後に肝移植に至った症例の特徴」、および、「過去に施行された肝移植症例の多くを占める症例の臨床的特徴」と近似していると考えられる。また、長期間の UDCA 投与にも関わらず肝萎縮・肝線維化・門脈圧亢進を伴って肝不全化する症例、および、近年の移植症例に多くみられる症例の臨床的特徴は、門脈圧亢進症先行型（“portal hypertension type”）の特徴と近似している。この病態把握の概略を図 17 に示す。

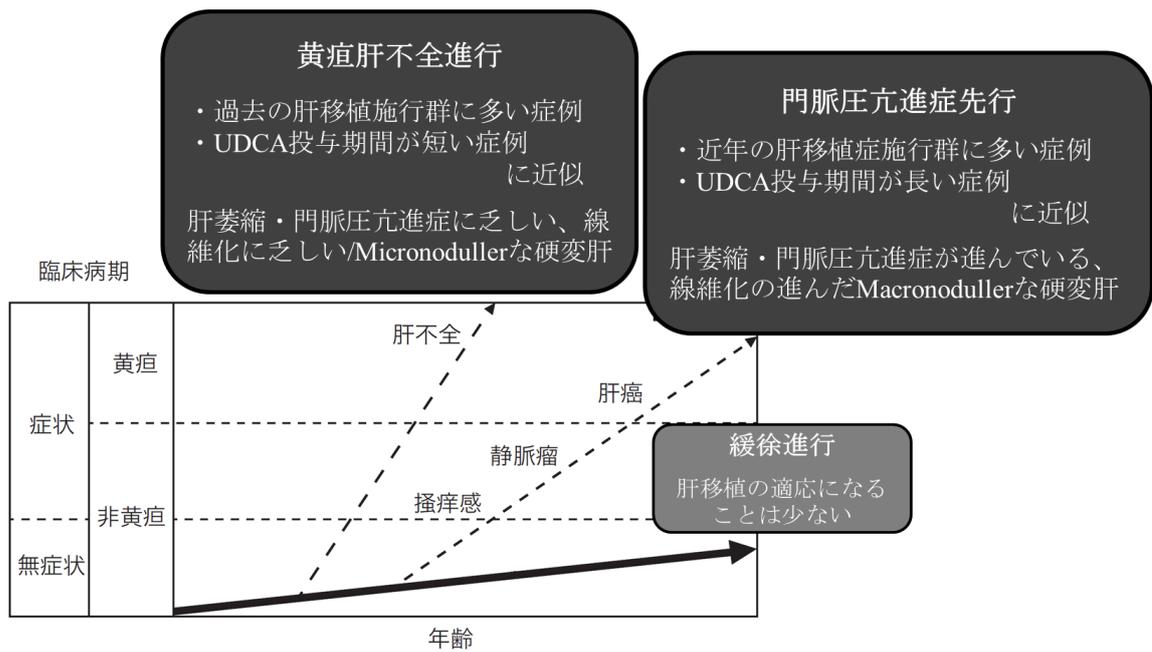


図 17. 本研究により得られた臨床的特徴の変遷と、「原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン」による PBC の病型分類の関連 ([8] より引用・改変)

本研究は肝移植症例に限った検討であり、肝移植の適応とならない大多数の非重症例を検討の対象に含まないため、あくまで仮説の域は出ないものの、UDCAの適切な導入とその継続により、肝腫大を伴って比較的急速に進行するような、黄疸肝不全進行型の進行が抑制されている可能性がある。また、門脈圧亢進症先行型の症例では、長期間のUDCA投与が行われたとしても、肝硬変から肝不全に至り肝移植の適応となっている可能性があり、嚴重なフォローアップおよび患者への適切な病状説明の重要性が示唆される。

近年、ゲノムワイド関連解析（Genome Wide Association Study）が可能になり、複数の一塩基多型（single nucleotide polymorphisms：SNPs）がPBCの病態に関与しているという報告が各国から相次いだ[60, 66-69]。こうした遺伝的素因も含めて検討を行うことで、本研究で得られた知見を下支えする因子を発見し得ることが期待される。

1980年代以降、PBCに対する肝移植後の成績が向上していることが報告されているが、これは主に肝移植手術及び術前管理の進歩・および免疫抑制剤を含めた術後長期管理の向上に伴うものであると考えられている[70, 71]。本研究でも、統計学的有意差は見いだせなかったものの、近年の肝移植症例では過去の症例と比して移植後の生存率が優れている傾向にあったが、これが移植前の病像や治療経過の違いによるものなのか、或いは上述のような医学的な進歩によるものであるか

については検討し得ていない。

比較的有病率の低い疾患である **PBC**、その中でも特に進行した病態を示す肝移植症例を扱った本研究における特筆すべき点の一つは、全例で全肝を用いた病理学的検討を行うことが可能であったことである。**Garrid** らは、肝生検標本でサンプリングエラーが少なからず認められることを鑑み、**PBC** 症例の最終病理診断における摘出肝全肝評価の重要性について述べている[18]。本研究では、世界保健機構（**WHO**）より提唱された分類[23] に則り、偽小葉の結節のサイズに従って硬変肝（**Cirrhosis**）を **Macronodular** および **Micronodular** に分類した。一般に、**Macronodular cirrhosis** を呈する症例では（原疾患に関わらず）著明な肝萎縮をきたすことが多く、また門脈圧亢進症や比較的緩徐な肝線維化の進行と関連しているとされる[23, 72]。本研究で行った **PBC** に対する肝移植症例の検討結果もこれに沿ったものであった。更に、肝移植実施時期毎に各々の病理組織像を呈する症例の割合が変遷していること、およびその病理組織像と **UDCA** の投与期間との間に関係があることが今回新たに示唆された。

これまでに、本研究と同様の検討は行われておらず、得られた結果は本研究に独自のものであり、不明な点の数多く残る **PBC** の病態を理解する一助となる知見であると考えている。

ただし、本研究は以下のような限界がある。第一に、後ろ向きの検

討であることが挙げられる。第二に、本研究では、近年 PBC の病態との関連が報告されている各種自己抗体（抗 GP210 抗体・抗セントロメア抗体等）や SNPs と病型分類との関連が調べられていない。第三に、本研究が単一施設における検討であり、特に肝移植症例に限った検討に留まっている点がある。今回得られた知見を確立したエビデンスとするためには、全国集計等の大規模なコホートでの更なる検討が必要である。

第五章 結語

本研究において、原発性胆汁性肝硬変(PBC)を発症し肝不全に至り、肝移植を施行された85例の臨床的・病理学的特徴を検討した。

その結果、過去に肝移植を施行されたPBCの症例は、近年の症例と比較して、食道静脈瘤の合併率が低く、肝萎縮および線維化に乏しい症例(黄疸肝不全進行型)が多いことが示された。そして、黄疸肝不全進行型の症例では、UDCAの投与期間が短かった。近年の肝移植症例には、特に結節の大きな肝硬変を呈し、肝萎縮・門脈圧亢進を伴って肝不全化する症例(門脈圧亢進症先行型)が多かった。更に、門脈圧亢進症先行型の症例では、UDCAが長期間投与されていた。この背景として、PBCに対する投薬治療(特にUDCA)の経時的な変遷が関連している可能性があることが示唆された。

本研究では、肝移植に至ったPBCの肝不全症例を長期間に渡り検討し、未だ不明な点の多いPBCの臨床病像の解明の一助となる知見を得た。

参考文献

1. Rubin E, Schaffner F, Popper H. Primary Biliary Cirrhosis. Chronic Non-Suppurative Destructive Cholangitis. *Am J Pathol.* 1965; **46**: 387-407.
2. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology.* 2002; **123**: 1044-51.
3. Gershwin ME, Mackay IR. The causes of primary biliary cirrhosis: Convenient and inconvenient truths. *Hepatology.* 2008; **47**: 737-45.
4. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut.* 2004; **53**: 865-70.
5. Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsushashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to

- gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2005; **42**: 386-92.
6. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsushashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2007; **45**: 118-27.
 7. Ohishi Y, Nakamura M, Iio N, Higa S, Inayoshi M, Aiba Y, Komori A, Omagari K, Ishibashi H, Tsukamoto K. Single-nucleotide polymorphism analysis of the multidrug resistance protein 3 gene for the detection of clinical progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2008; **48**: 853-62.
 8. Working Subgroup for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary C. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis: The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

- Hepatol Res.* 2014; **44 Suppl S1**: 71-90.
9. Hirohara J, Nakano T, Seki T, Okazaki K, Nakanuma Y, Tsubouchi H. [National surveys of primary biliary cirrhosis (PBC) in Japan]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2013; **110**: 8-15.
 10. Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet.* 1987; **1**: 834-6.
 11. Beuers U, Boyer JL, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology.* 1998; **28**: 1449-53.
 12. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; **36 Suppl 1**: S3-12.
 13. Poupon R. Evidence-based treatment of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis.* 2014; **32**: 626-30.
 14. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology.* 2001; **33**: 22-7.
 15. Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N.

- Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; **5**: 1313-5.
16. Akamatsu N, Sugawara Y. Primary biliary cirrhosis and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res*. 2012; **1**: 66-80.
 17. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol*. 2010; **52**: 745-58.
 18. Garrido MC, Hubscher SG. Accuracy of staging in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol*. 1996; **49**: 556-9.
 19. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000; **31**: 864-71.
 20. Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, Malinchoc M, Grambsch PM, Langworthy AL, Gips CH. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology*. 1994; **20**: 126-34.
 21. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology*. 1995; **21**: 1317-21.
 22. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med*. 1967; **60**:

- 1257-60.
23. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol.* 1978; **31**: 395-414.
 24. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th ed. London, England: Saunders, 2013: 607
 25. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009; **51**: 237-67.
 26. Jones DE. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2003; **39**: 639-48.
 27. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, Lindor KD, Kaplan MM, Vierling JM, Group UPE. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology.* 2005; **42**: 1194-202.
 28. Naiyanetr P, Butler JD, Meng L, Pfeiff J, Kenny TP, Guggenheim KG, Reiger R, Lam K, Kurth MJ, Ansari AA, Coppel RL, Lopez-Hoyos M, Gershwin ME, Leung PS. Electrophile-modified lipoic derivatives of PDC-E2 elicits anti-mitochondrial antibody reactivity. *J Autoimmun.*

- 2011; **37**: 209-16.
29. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, American Association for Study of Liver D. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009; **50**: 291-308.
 30. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009; **51**: 237-67.
 31. Prince MI, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003; **7**: 795-819.
 32. Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, Schivins JL, Detre KM. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl*. 1998: 17-37.
 33. Prados E, Cuervas-Mons V, de la Mata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M, Clemente G, Vicente E, Casanovas T, Fabrega E. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation*. 1998; **66**: 1645-50.
 34. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, Miller CM, Sheiner PA. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000; **32**: 693-700.

35. Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; **35**: 446-54.
36. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol*. 2014; **60**: 210-23.
37. Morioka D, Egawa H, Kasahara M, Jo T, Sakamoto S, Ogura Y, Haga H, Takada Y, Shimada H, Tanaka K. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007; **13**: 80-90.
38. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, Klupp J, Puhl G, Neuhaus R, Langrehr JM. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transplant*. 2006; **20**: 211-20.
39. Egawa H, Nakanuma Y, Maehara Y, Uemoto S, Eguchi S, Sato Y, Shirabe K, Takatsuki M, Mori A, Yamamoto M, Tsubouchi H. Disease recurrence plays a minor role as a cause for retransplantation after living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: A multicenter study in Japan. *Hepatol Res*. 2013; **43**: 502-7.
40. Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H. Living-related

- liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transplantation*. 2001; **72**: 1087-91.
41. Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, Ikeda M, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transpl Int*. 2005; **18**: 794-9.
 42. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. Long-term outcome of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transpl Int*. 2012; **25**: 7-12.
 43. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, Houben MH, Witteman BJ, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Dutch PBCSG. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009; **136**: 1281-7.
 44. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*. 1989; **10**: 1-7.
 45. Karlsen TH, Vesterhus M, Boberg KM. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; **39**: 282-301.

46. Momah N, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis in adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; **8**: 427-33.
47. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, Chazouilleres O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008; **48**: 871-7.
48. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, Heathcote EJ, Hirschfield GM. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010; **105**: 2186-94.
49. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2006; **130**: 715-20.
50. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol*. 2011; **55**: 1361-7.
51. Corpechot C, Gaouar F, Chretien Y, Johanet C, Chazouilleres O, Poupon R. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2012; **56**: 218-24.
52. Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The prognostic importance of

- clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1983; **308**: 1-7.
53. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013; **144**: 560-9 e7; quiz e13-4.
54. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, Houben MH, Witteman BJ, van Erpecum KJ, van Buuren HR. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009; **136**: 1281-7.
55. Zhang LN, Shi TY, Shi XH, Wang L, Yang YJ, Liu B, Gao LX, Shuai ZW, Kong F, Chen H, Han W, Han SM, Fei YY, Cui QC, Wang Q, Shen M, Xu D, Zheng WJ, Li YZ, Zhang W, Zhang X, Zhang FC. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: Results of a 14-year cohort study. *Hepatology*. 2013; **58**: 264-72.
56. Gong Y, Huang Z, Christensen E, Glud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review

- and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol*. 2007; **102**: 1799-807.
57. Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1999; **354**: 1053-60.
58. Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008: CD000551.
59. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol*. 2009; **31**: 283-307.
60. Hirschfield GM, Invernizzi P. Progress in the genetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2011; **31**: 147-56.
61. Poupon R, Chazouilleres O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. *J Hepatol*. 1999; **30**: 408-12.
62. Aishima S, Kuroda Y, Nishihara Y, Taguchi K, Yoshizumi T, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Characteristic differences according to the cirrhotic pattern of advanced primary biliary cirrhosis: Macronodular cirrhosis indicates slow progression. *Hepatol Res*.

- 2006; **36**: 188-94.
63. 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.* 2014.
64. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014; **34**: 334-40.
65. Nakamura M, Komori A, Ito M, Kondo H, Aiba Y, Migita K, Nagaoka S, Ohata K, Yano K, Abiru S, Daikoku M, Yatsushashi H, Shimoda S, Ishibashi H. Predictive role of anti-gp210 and anticentromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2007; **37 Suppl 3**: S412-9.
66. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamura M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y,

Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet.* 2012; **91**: 721-8.

67. Hirschfield GM, Liu X, Xu C, Lu Y, Xie G, Lu Y, Gu X, Walker EJ, Jing K, Juran BD, Mason AL, Myers RP, Peltekian KM, Ghent CN, Coltescu C, Atkinson EJ, Heathcote EJ, Lazaridis KN, Amos CI, Siminovitch KA. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med.* 2009; **360**: 2544-55.
68. Hirschfield GM, Liu X, Han Y, Gorlov IP, Lu Y, Xu C, Lu Y, Chen W, Juran BD, Coltescu C, Mason AL, Milkiewicz P, Myers RP, Odin JA,

- Luketic VA, Speiciene D, Vincent C, Levy C, Gregersen PK, Zhang J, Heathcote EJ, Lazaridis KN, Amos CI, Siminovitch KA. Variants at IRF5-TNPO3, 17q12-21 and MMEL1 are associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet.* 2010; **42**: 655-7.
69. Liu X, Invernizzi P, Lu Y, Kosoy R, Lu Y, Bianchi I, Podda M, Xu C, Xie G, Macciardi F, Selmi C, Lupoli S, Shigeta R, Ransom M, Lleo A, Lee AT, Mason AL, Myers RP, Peltekian KM, Ghent CN, Bernuzzi F, Zuin M, Rosina F, Borghesio E, Floreani A, Lazzari R, Niro G, Andriulli A, Muratori L, Muratori P, Almasio PL, Andreone P, Margotti M, Brunetto M, Coco B, Alvaro D, Bragazzi MC, Marra F, Pisano A, Rigamonti C, Colombo M, Marzioni M, Benedetti A, Fabris L, Strazzabosco M, Portincasa P, Palmieri VO, Tiribelli C, Croce L, Bruno S, Rossi S, Vinci M, Prisco C, Mattalia A, Toniutto P, Picciotto A, Galli A, Ferrari C, Colombo S, Casella G, Morini L, Caporaso N, Colli A, Spinzi G, Montanari R, Gregersen PK, Heathcote EJ, Hirschfield GM, Siminovitch KA, Amos CI, Gershwin ME, Seldin MF. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet.* 2010; **42**: 658-60.
70. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F,

- Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaeck D, Moreno Gonzalez E, European Liver Transplant A. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003; **9**: 1231-43.
71. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodriguez FS, Burroughs A, All contributing c, European L, Intestine Transplant A. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012; **57**: 675-88.
72. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014; **20**: 18131-50.

謝辞

指導教官として直接、多岐にわたりご指導くださった東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器移植外科 國土典宏教授に深く感謝の意を表します。

また、本研究の遂行に当たり多大なるご支援とご指導を賜りました東京大学医学部附属病院国際診療部 田村純人准教授、東京大学大学院医学系研究科人工臓器移植外科 菅原寧彦先生に深謝いたします。

最後に、本研究は東京大学医学系研究科肝胆膵・人工臓器移植外科および東京大学医学部附属病院臓器移植医療部の皆様の甚大なるご支援とご協力の賜物であり、ここに厚く御礼申し上げたく存じます。