19990514

厚生省　特定疾患対策研究事業
「難治性の肝疾患に関する研究」班

平成 11 年度　研究報告書

平成 12 年 4 月

班長　戸田　剛太郎

「難治性の肝疾患に関する研究」にあたって

本研究班は厚生科学研究費補助金による特定疾患対策研究事業の一つを分担する研究班である。厚生科学研究費補助金による研究事業は行政政策研究、総合的プロジェクト研究、先端的厚生科学、健康安全確保総合研究の４分野に分かれている。特定疾患対策研究事業は先端的厚生科学分野の事業の一つであり、その目的は「原因が不明、治療法が未確立であり、かつ後遺症を残す恐れが少なくない疾患のうち、希少性を有するために全国規模で行なわれなければ原因の究明や治療法の確立が進まない特定疾患を対象として、臓器別、疾患別に特定疾患医療に役立てる研究開発を進めるとともに、広く横断的、基盤的に特定疾患医療に役立てる研究開発や画期的な治療法や患者の予後や生活の質の改善方法の研究開発」とされている。すなわち、その研究は国民の医療、福祉に還元される成果を挙げることが要求されている。

本研究班では自己免疫性肝炎、劇症肝炎、原発性胆汁性肝硬変の３っつを取り上げ、その原因究明、診断・治療法の開発、予後改善のための手段の開発を進めることとした。いずれも稀な疾患であり、所期の目的達成のためには全国規模の研究組織が必要な疾患である。本研究班の目的とするところは、上記の３疾患の診断、発症機序、肝細胞、胆管細胞障害機序、治療に関する研究を通じて、過去20年間にわたって行われた厚生省難治性の肝炎、難治性の肝疾患調査研究班による調査研究とその成果を継承しつつ、患者の予後、QOLのさらなる改善を目指した新たな診断法、治療法の構築により国民の保健、医療の向上に寄与することである。難治性の当該疾患に対しては肝移植が現時点での究極の治療法である。したがって、肝移植の適応基準の検討、肝移植の予後改善のための方策について検討をすすめることも必要であるが、わが国のみならず世界の移植医療の現状とその将来を考えると、早期診断を含めて肝移植が必要となる病態への進展を抑止する手段の開発がきわめて重要である。この目的達成のために、

①全国調査わが国における当該疾患の実態の把握

②当該疾患患者の病態解析を通じて一定の診断基準、経過予測、予後予測のための基準の作成

③血清など患者検体の収集と解析により、遺伝子科学、細胞生物学、免疫学の進歩を踏まえた新しい診断法の開発

④新しい治療法の開発のために当該疾患の病態発現機序、すなわち自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変については細胞障害機序、標的抗原の解明、劇症肝炎については劇症化の機序の解明

⑤少数例の検討により有効性が示唆された薬物について本研究班班員、研究協力者の施設、国立病院ネットワークを利用して多数例を対象として、その有効性の検証

⑥肝移植例の詳細な予後解析を通じてその適応基準の検討

を本研究班の事業としたい。その他にも

遺伝子工学的手法を用いた拒絶抵抗性の肝臓、肝細胞、人工肝の開発など独創性、新規性を有する治療法の開発のための基礎的研究も視野に入れたいと考える。

本研究班で取り上げた疾患はいずれも稀な疾患である。したがって、全国組織による研究遂行が必須である。また、国際的な評価に耐え得る成果を挙げるためには疫学研究班をはじめとする他の研究班との共同研究も積極的に推し進めたいと思っている。本研究班は、名称変更、組織の変更はあったものの、20年近い歴史を持っており、わが国の肝疾患研究に中心的な役割を演じてきた組織である。これからも、わが国の21世紀の医療の構築に向けて研究事業を進めたいと思う。

平成12年４月

難治性の肝疾患に関する研究班
班　長　　戸田　剛太郎

目　　次

Ⅰ．総括研究報告 …… 1
主任研究者　戸　田　剛太郎

Ⅱ．分担研究報告 …… 5

Ⅲ．分担別報告

a．自己免疫性肝炎

1．自己免疫性肝炎の全国追跡調査に関する研究…… 13
東京慈恵会医科大学内科学講座第１　戸　田　剛太郎

2．自己免疫性肝炎の診断・治療法の確立…… 16
(1)自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変mixed typeの診断と治療
(2)自己免疫性肝炎に対するプレドニゾロン治療効果
岡山大学医学部内科学第一講座　辻　　孝　夫

3．LKM1抗体陽性患者におけるCYP2D6のエピトープ解析…… 17
大阪市立大学医学部第三内科　黒　木　哲　夫

4．自己免疫性肝炎における各種cytochrome P450蛋白の反応性 …… 18
帝京大学医学部付属溝口病院第４内科　賀　古　　眞

5．自己免疫性肝炎の病態生理－サイトケラチン８、18の意義－…… 20
香川医科大学第三内科　西　岡　幹　夫

6．自己免疫性肝炎における組織学的変化とFas-Fas L systemの解析 …… 22
虎の門病院消化器科　熊　田　博　光

7．樹状細胞を用いた自己免疫性肝炎モデルにおける肝障害発生機序の検討…… 25
東京慈恵会医科大学内科学講座第１　戸　田　剛太郎

8．Ⅱ型自己免疫性肝炎のマウスモデル作製の試み…… 26
愛知医科大学第一内科　各　務　伸　一

9．Concanavalin A（Con A）誘発マウス肝炎モデルを用いた免疫学的肝細胞障害発症機序とその治療法の研究…… 27
旭川医科大学附属病院　牧　野　　勲

10．自己免疫性肝炎類似GVHRモデルにおける肝浸潤リンパ球サイトカインの変動 …… 29
筑波大学臨床医学系消化器内科　田　中　直　見

b．原発性胆汁性肝硬変

11. 原発性胆汁性肝硬変（PBC）全国調査結果（第20報） …… 34
関西医科大学第三内科　井上恭一
12. PBCにおける樹状細胞機能異常…… 36
愛媛大学医学部内科第三　恩地森一
13. 原発性胆汁性肝硬変にみられる肉芽腫性病変の病理学的意義…… 39
金沢大学医学部病理学第二　中沼安二
14. 原発性胆汁性肝硬変におけるT細胞エピトープの解析と病因分子の推定…… 42
九州大学大学院医学系研究科病態修復内科学　石橋大海
15. 原発性胆汁性肝硬変におけるT細胞レパトアの解析および抗セントロメア抗体の意義…… 45
岡山大学医学部内科学第一講座　辻　孝夫
16. 原発性胆汁性肝硬変（PBC）のbezafibrateによる治療 …… 46
高知医科大学第一内科　大西三朗
17. 原発性胆汁性肝硬変症におけるbezafibrate投与の有効性に関する検討 …… 47
関西医科大学第三内科　井上恭一

c．国立病院ネットワーク

18. 初発時に急性肝炎（非A～C型）と診断された自己免疫性肝炎症例について…… 51
国立長崎中央病院臨床研究部　矢野右人
19. 国立病院・療養所における原発性胆汁性肝硬変症例のデータベース構築の試み…… 52
国立病院九州医療センター消化器科　酒井浩徳
20. 国立病院肝臓病ネットワークにおける自己免疫性肝炎調査…… 54
国立相模原病院内科　渡部幸夫

d. 劇 症 肝 炎

21. 劇症肝炎、遅発性肝不全(LOHF : late onset hepatic failure)の全国集計（1998年） …… 59
埼玉医科大学第三内科　藤 原 研 司

22. 血漿オステオポンチン濃度による肝炎劇症化の予知 …… 63
埼玉医科大学第三内科　藤 原 研 司

23. 急性肝炎重症型の予後に関するprospective study
急性肝炎および劇症肝炎における末梢血Th1/Th2リンパ球の動態 …… 66
岩手医科大学第一内科　鈴 木 一 幸

24. HGFによって誘導される転写因子とサイクリンD1遺伝子転写調節領域の解析…… 68
宮崎医科大学内科学第二　坪 内 博 仁

25. Th1/Th2バランスから見た劇症肝炎の病態 …… 69
山口大学医学部第一内科　沖 田 極

26. 劇症肝炎モデルにおける細胞死のシグナル伝達…… 70
大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学　林 紀 夫

27. 多臓器不全における肝障害進展の機序についての検討 …… 72
慶應義塾大学医学部消化器内科　石 井 裕 正

28. 急性肝不全のサイトカイン治療：Concanavalin A (Con A)誘導肝障害におけるInterleukin (IL)-10による治療効果の検討…… 76
富山医科薬科大学第三内科　渡 辺 明 治

29. B型慢性肝炎急性増悪による急性肝不全におけるラミブジンの効果に関する研究 …… 77
宮崎医科大学内科学第二　坪 内 博 仁

30. B型劇症肝炎急性型の肝移植の適応に関する研究 …… 78
岡山大学医学部内科学第一講座　辻 孝 夫

e．新治療の開発

31. 初代培養伊東細胞におけるTGF-βシグナル伝達とその制御に関する研究 …… 82
関西医科大学第三内科　井上恭一
32. In vitro assay系を用いたB型肝炎ウイルス治療薬の開発 …… 86
東京大学大学院医学系研究科消化器内科学　小俣政男
33. 小児劇症肝炎の早期診断と早期治療に関する研究…… 88
昭和大学藤が丘病院消化器内科　与芝　真
34. 乳児劇症肝炎生存例における重篤な中枢神経後遺症とその対策…… 89
昭和大学藤が丘病院消化器内科　与芝　真
35. ウイルス性肝硬変（B型、C型）に対する肝移植の適応拡大に関する研究…… 92
信州大学医学部第一外科　川崎誠治
36. 原発性胆汁性肝硬変に対する生体部分肝移植の適応と成績…… 93
東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科・人工臓器移植外科　幕内雅敏
37. 自己免疫性肝疾患に対する肝移植……100
京都大学大学院医学研究科移植免疫医学講座　田中紘一
38. 劇症肝不全に対する生体肝移植……102
新潟大学医学部第三内科　市田隆文
39. TNF-αによる肝細胞アポトーシスと抗アポトーシス機構 ……103
岐阜大学医学部第一内科　森脇久隆

Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表…… 107

班員名簿…… 115

平成11年度班会議プログラム……119

Ⅰ．総括研究報告

難治性の肝疾患に関する研究

戸田剛太郎（東京慈恵会医科大学内科学講座第一）

A. 研究目的

難治性の肝疾患である、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎の病態及びわが国での疫学を明らかにし、その診断・治療を確立する。また、最終的な治療となる肝移植について、生体肝移植症例数が多いわが国の実情を勘案した肝移植適応基準を確定する。

B. 研究方法

アンケート方式による症例登録、および国立病院ネットワークによる症例登録により患者の実態把握を行うとともに、その病態解析、治療反応性等を明らかにする。集積された成績を基に、多変量解析による予後規定因子、重症化因子を解析し、診断・治療指針を明らかにする。また、得られた重症化予測式、予後予測式を用いて、急性肝炎の重症化予後についてはprospective studyを継続する。

治療については、新たな治療法である自己免疫性肝炎に対するウルソデオキシコール酸、原発性胆汁性肝硬変に対するbezafibrate、B型劇症肝炎に対するラミブジンの効果を検討する。PBC、劇症肝炎に対する肝移植適応基準、重症化予測式を各疾患の病態を考慮した上で明らかにする。新しい診断・治療に結びつく病態解析をモデル動物や臨床症例の最近の知見を基にした検討により推進する。

C. 結果と考察

1. 自己免疫性肝炎

集積された590症例について予後・予後規定因子の解析を行った。カプランマイヤー法による生存率の検討では、わが国の自己免疫性肝炎の10年生存率は90%と良好であった。予後規定因子としては、初期診断及び治療の遅れが最も大きな因子であり、特に急性発症症例では、典型例で認められる臨床的特徴が欠如していることより、これらの診断に有用な臨床指標の確立が必要である。また、劇症肝炎の成因に自己免疫性肝炎が関わっている可能性が指摘された。

自己免疫性肝炎には副腎皮質ステロイドが著効を示すが、その投与に当たっては副作用が問題となっている。ウルソデオキシコール酸の自己免疫性肝炎に対する有効性が示されてきており、これを明らかにするための検討を次年度に班全体で行うことが承認された。また、治療反応性にHLA-DR4の遺伝子型が関わることが明らかにされた。病態解析に有用な動物モデルの確立が報告され、これらを用いた免疫調節による新たな治療法開発が今後期待される。

2. 原発性胆汁性肝硬変

本研究班で継続されている4361例におよぶ集積症例について、無症候性症例の予後規定因子を多変量解析により検討した。無症候性原発性胆汁性肝硬変の予後判別には血清ビリルビン値、アルブミン値、総コレステロール値、組織学的病期、ウルソデオキシコール酸投与の有無が有意の因子であることが明らかとなった。

新たな治療薬としてbezafibrateの有効性が２施設でのpilot studyにより明らかとなった。次年度よりその有用性の確認を班全体で推進する予定である。

原発性胆汁性肝硬変の病態の検討として、樹状細胞の機能不全、肉芽腫形成に外来物由来ペプチドが関与する事実、本疾患に特異性の高い抗ミトコンドリア抗体の対応抗原であるピルビン酸脱水素酵素より作成された抗原ペプチドに特異的に反応するT細胞クローンの樹立などが明らかとなった。これら解析を基にしたより詳細な病態解析と治療法開発が次年度への課題である。

3. 劇症肝炎

本年度は劇症肝炎93例（急性型46例、亜急性型47例）、LOHF11例が登録された。成因としてB型肝炎ウイルス感染の関与が44.4%を占め、ついで非A非B型が40.7%であり、自己免疫性肝炎が疑われた非A非B型7例の予後は10%と特に不良であった。急性肝炎の劇症化予測を明らかにすることを目的としたprospective studyが継続され、急性肝炎重症例中は劇症化は約30%に認められた。本調査を基に作成された劇症化予知式は従来の式に比しspecificityが改善した。今後治療効果を含めたより実際的な予知式確立に向けての検討が必要である。

B型肝炎ウイルス感染に対してはラミブジンが、また生体部分肝移植も劇症肝炎の新たな治療法として行われている。両治療法とも現時点では施行例が少ないが、今後その適応などについて班全体で検討する必要がある。特に日本急性肝不全研究会の肝移植適応基準(1996)では急性型でその有用性が低いことが指摘された。

病態に関する検討では血漿オステオポンチン濃度が新たな劇症肝炎急性型の予知因子として有用であることが示された。サイトカインの検討では一定の見解を得るには至っていないが、動物モデルではIL-10による肝細胞障害抑制が示されており、新たな免疫調節治療の可能性として今後更に研究を継続する。

4. 新治療

肝移植の成績が良好であることが示され、特に成人劇症肝炎対する移植では急性型、亜急性型に関わらず70～80%の救命率が示された。この救命率は肝移植を施行しない場合の従来の救命率(急性型：40%、亜

急性型：15%)に比し極めて高率である。わが国での移植例の多くは生体肝移植である事実から、肝移植に際しての適応基準は脳死移植ガイドラインと同一に扱わない必要も指摘され、予後予測を含めたわが国に適した基準設定に関する詳細な検討が今後必要である。小児劇症肝炎では特に乳児例で肝性昏睡評価が困難であり、また中枢神経合併症に対する対応が予後改善上重要であることが明らかとなった。小児例に対する人工肝補助装置についても成人例とは異なった仕様が必要である。原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎に対する肝移植もわが国では生体肝移植が中心となっており、適応判定をより明確にすることが重要であり、また、移植施行までのブリッジ医療の重要性が確認された。

新たな抗ウイルス薬、特にB型肝炎ウイルスに対する各種逆転写酵素阻害薬の効果判定に有用なin vitro測定法が開発と、人工肝による肝補助の臨床応用に向けての基礎的研究が示され、今後の発展が期待される。

D. 結　論

難治性の肝疾患である、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎の病態、治療に関する知見が集積された。また、新たな治療法が提示されこれらの臨床応用に必要な検討を当班で継続して行うことが確認された。新たな治療法として確立された肝移植については、わが国の現状を勘案しての適応基準、判定に必要な各疾患別の予後予知式の作成が必要である。いずれの疾患についても今後の症例集積と解析が重要であり、国立病院ネットワークを含めた症例集積を継続する。

Ⅱ．分担研究報告

自己免疫性肝炎分科会報告

戸田剛太郎
東京慈恵会医科大学、内科学講座第一

全国アンケート調査により215施設から集積された590症例をもとに二次アンケート調査を行い、予後・予後規定因子を解析した。カプランマイヤー法によりわが国症例の10年生存率は、的確な治療がなされた場合、90％と良好であった。予後規定因子としては初期診断および治療の遅れが指摘され、特に急性発症例など、典型的所見を具備しない症例に対する早期診断の確立が重要である。また、劇症肝炎の成因に本疾患関わる可能性が示され、これらの対応に当たっても早期の正確な診断法の確立が必要である。新たな治療としてウルソデオキシコール酸の有用性が示され、副腎皮質ステロイドに比し副作用が少ないことから、今後その適応を明らかにする必要があり、次年度に班全体で検討することとした。抗サイトケラチン抗体の意義､治療反応性と HLA genotype の関連が報告され、国立病院ネットワークによる症例集積を加え今後更なる検討を加えることとした。特に診断時抗核抗体陰性の症例については、汎用されている自己抗体以外の抗体について、班として一括測定を行うこととした。

新たに、強力な抗原提示能を有す、樹状細胞と樹立化肝細胞株との融合による疾患モデルなどが提示され、これら解析による病態解析が今後期待される。

原発性胆汁性肝硬変(PBC)全国調査結果（第20報）

井上　恭一
関西医大三内

本邦における原発性胆汁性肝硬変（PBC）の病態と予後を明らかにするため、第１－10回PBC全国調査（調査期間；1968年１月－1998年12月）における全登録例4361例を対象として検討した。臨床像はこれまでの報告と大きな差異は認められなかった。Kaplan-Meier法にて求められた５年生存率は、診断時臨床病期a-PBC；97％、s1-PBC；88％、s2-PBC；53％であった。診断時a-PBCであった症例のうち、最終確認時s2-PBCに進展した群（８％）の生存率は、無症候性のまま推移した群（81％）およびs1-PBCに進展した群（11％）に比較して、明らかに予後不良であった。a-PBCの予後判別を目的として、ロジスティック回帰分析法を用いた多変量解析を行った結果、診断時総ビリルビン値・アルブミン値・総コレステロール値・組織学的病期・ウルソデオキシコール酸使用の有無が有意因子として選択された（$p<0.00001$）。

分子生物学的手法を用いた難治性の肝疾患に対する新治療戦略について

小俣　政男
東京大学消化器内科

難治性肝疾患で対象とする各種肝疾患の今後の治療法の基礎的検討と臨床への応用を検討した。アデノウイルス５型からE3部分を欠失させた増殖型アデノウイルスや、これをベースにE1B55k蛋白を発現しないように組換えた増殖型アデノウイルスを用いた検討では、十分な特異性を持って増殖および細胞傷害性が示され、新たな遺伝子治療戦略法の可能性がある。血液中HBV遺伝子全長をPCR法にて増幅し肝癌細胞株に導入することによりHBVのin vitro複製系確立し、このin vitro複製系を用いてHBVに対する抗ウイルス薬の薬剤感受性の検討から、劇症肝炎や治療抵抗性Ｂ型肝炎ウイルス感染の個々の患者に適した抗ウイルス薬の選択の可能性が期待された。

ウイルス性肝硬変に対する成人生体肝移植の研究

川崎　誠治
信州大一外

B型ウイルス性（HB-LC）およびC型ウイルス性末期肝硬変患者（HC-LC）は国内に多く、年間５万人とされる肝不全死亡の主要な原因である。本研究はウイルス性末期肝不全症例に対していかに安全かつ有効に生体肝移植を行うかを明らかにし、より多くの肝不全患者を救命することを目的とした。HB-LCに対しては術前にラミブジンの投与、術中術後には抗B型肝炎ウイルス免疫グロブリンとラミブジンの投与により、また、HC-LCに対しては、術後再発例に対してインターフェロンとリバビリンの投与により、それぞれのウイルスの制御を目指した。その結果、HB-LCではラミブジンによる変異株の出現が危惧されるものの治療の有用性が示された。また、HC-LCではインターフェロンとリバビリンそれぞれの副作用に留意しながら治療する必要があるものと考えられた。今後さらに検討を重ねる予定である。

自己免疫性肝疾患に対する肝移植

田中　紘一
京大移植免疫

原発性胆汁性肝硬変20例に対して生体肝移植を行った。また、同期間中に２例の重症自己免疫性症例に対して生体肝移植を行った。生体肝移植実施にあたっては本人および家族からのインフォームドコンセントを取得し、当施設の倫理委員会に申請し、実施の許可を得た。原発性胆汁性肝硬変20例中7例が死亡した。死亡原因は肺炎2例（カンジダと緑膿菌）、腹膜炎からの敗血症2例、腸管からのトランスロケーションによる腹膜炎2例、免疫抑制剤の副作用と考えられる多発性脳梗塞1例であった。死亡症例と生存例を、術前状態、肝機能所見、移植されたグラフト重量、ステロイド投与の有無等で比較すると、術前に感染症を合併していた症例が有意に移植後感染症で死亡する確率が高かった。重症自己免疫性肝炎の2例は1例は移植後アスペルギルス感染症で死亡した.今後の成績向上のためには、術前の感染症の管理が重要であると考えられた。

劇症肝炎、LOHFの全国集計

藤原　研司
埼玉医科大学第三内科

３１１施設を対象としたアンケート調査により、1998年に発症した劇症肝炎93例（急性型46例、亜急性型47例）、LOHF 11例を集計した。従来の集計に比較すると、HBVキャリアや基礎疾患を有する症例が増加していた。肝移植非実施症例における救命率は、急性型51.1％、亜急性型25.6％、LOHF 0％であり、特に亜急性型で向上の傾向が認められた。成因は、HBV感染の関与する症例及び非Ａ非Ｂ型が夫々40％を占めており、特に後者には自己免疫性肝炎例が含まれている可能性があり、注目された。新たな治療法として、HBVに対するラミブジンが登場した。肝移植は劇症肝炎５例、LOHF　１例で実施されているに過ぎなかった。肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会）の有用性を見ると、急性型およびLOHFでは正診率が低かった。肝移植を推進するとともに、両病型に対してもより有用な適応基準を作成することが急務と考えられた。

Ⅲ．分担別報告

a. 自己免疫性肝炎

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
（総括）研究報告書

自己免疫性肝炎に関する研究分科会総括報告書

主任研究者　戸田剛太郎　東京慈恵会医科大学　内科学講座第一　主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎の診断・予後について全国アンケート調査をもとに解析し、初期診断とそれに引き続く早期の適切な治療が予後因子として重要であることが明らかとなった。改訂された新国際診断基準スコアリングシステムがわが国診断指針の参考として引き続き有用であることが確認された。劇症肝炎の成因として自己免疫性肝炎が疑われる症例の予後は不良であり、より正確な診断マーカーの確立が必要である。新たな治療薬としてウルソデオキシコール酸の可能性が示された。また、免疫遺伝学的背景と治療反応性モデル動物を用いた病態解析にも進捗が認められ研究を更に継続する。

A．研究の目的

本研究の目的は自己免疫性肝炎の病態機序を明らかにし、本症の診断を確実にかつ早期におこなえるようにすること、および高いQOLの得られる治療法を確立することである。慢性肝疾患の殆どが肝炎ウイルス感染由来であるわが国においては自己免疫性肝炎の発祥頻度は少なく、この点からも全国的に症例を集積して検討が行われる本研究班の意義は大きく、国立病院ネットワークを用いた症例の追跡も今後の発展に有用である。

B．研究方法

肝疾患専門医が常勤となっている全国の299施設に対しアンケート調査を行うとともに、必要事項についての二次調査を行い、予後を明らかにするとともに、その関与因子を明らかにする。

個別研究として臨床症例の病態解析、疾患モデルの開発などを行う。

C．研究結果

本年度の本研究班の成果は１．長期予後と予後規定因子、２．国際診断基準スコアシステムとわが国診断指針の関連、３．劇症肝炎の成因としての自己免疫性肝炎とその診断、４．免疫遺伝学的背景、５．病態解析に有用なモデル動物の確立、６．ウルソデオキシコール酸による治療などがある。

１．長期予後と予後規定因子

集積された590症例を基にしたカプランマイヤー法による検討により、わが国の適切な診断と治療が行われた自己免疫性肝炎の10年生存率は90％と良好であることが明らかとなった。検討された症例はいずれも診断・治療がなされている症例であることから、この生存率は的確に診断・治療がなされた場合という条件が入ることとなる。なお、抗核抗体の確診症例における陽性率は91.5％であり、抗核抗体陰性症例の診断が今後の課題である。予後規定因子としては、診断確定の時期、それに伴う初期治療の開始時期が最も大きな要因であった。特に急性発症例では既知の典型的所見を欠き診断が困難な症例が存在した。これら症例の診断に有用なより特異性の高い臨床指標を確立することが今後の課題である。

２．国際診断基準スコアとの関連

1999年に国際診断基準のスコアリングシステムが改訂されたこと対応し、本研究班で集積された症例について旧スコア、と新スコアでの比較を行った。その結果、従来通り、国際診断基準スコアはわが国の診断指針の参考として有用であることが確認された。

３．劇症肝炎の成因としての自己免疫性肝炎

非Ａ非Ｂ型で自己免疫性肝炎が成因として疑われる劇症肝炎症例７例が報告された。１例を除き全てLOHFで死亡しており、予後が不良であることが明らかとなった。

４．免疫遺伝学的背景

わが国症例はHLA-DR4陽性率が高く、免疫遺伝学的要素とされている。HLA-DR4の遺伝子型により治療反応性が異なることが報告された。

５．疾患モデル動物の確立

自己免疫性肝炎の病態・病因が明らかにされない理由の一つに適切な実験モデルが存在しないことが指摘されている。強力な抗原提示細胞である、樹状細胞と樹立化肝細胞株との融合細胞の感作により肝のみに特異的に炎症がマウスで惹起できることが明らかにされた。また、２型自己免疫性肝炎の対応抗原であるCYP2D6を用いたマウスモデルも示された。細胞障害解析としてはconA誘発肝炎モデル、GVHRに

conAを加えたモデルが提示、解析結果が示され、今後これらモデルでの成績を基にした病態解析と、より特異性の高い免疫治療確立が期待される。

6．ウルソデオキシコール酸による治療

自己免疫性肝炎には副腎皮質ステロイドが著効を示すが、治療に当たっては長期の投与が必要であり、副作用のために治療が困難となる症例も少なくない。また、美容的理由により服薬コンプライアンスが低下している場合も少なくない。

胆汁酸製剤であるウルソデオキシコール酸が自己免疫性肝炎に有効であることが提示され、副作用も少ないことより、今後班全体でその有用性を確認することが認められた。

D．考　案

全国アンケート調査およびその二次調査により、適切な診断・治療が行われた場合、自己免疫性肝炎の10年生存率は90％であり、予後は良好であることが明らかとなった。しかし、急性発症など非典型例での診断は困難な場合が少なくなく、また、劇症肝炎の成因として疑われた場合は90％以上の症例がLOHFとなり予後不良であった。これら事実はより特異的診断指標の確立が必要であることを示しており、初期診断困難症例の集積とその診断に有用な臨床指標を明らかにするための調査を継続することが重要である。

新たな国際診断基準スコアリングシステムとわが国診断指針の整合性がアンケート調査で得られた最新の集積症例で確認された。診断指針に示されているように、従来と同様に国際診断基準スコアリングシステムを参考とすることは妥当であり、特に臨床研究に当たっての症例の標準化には有用である。

新たな治療薬としてウルソデキシコール酸の有用性が報告された。客観的評価のために本研究班による薬効治験が不可欠であり、次年度に評価試験を計画した。

治療反応性と HLA genotype が関連することや、従来わが国では検討が少なかった抗サイトケラチン抗体の臨床意義が報告され、これらについても全国アンケート調査および国立病院ネットワークを活用し、班として更に検討を進める。

従来確立されていなかった自己免疫性肝炎の疾患モデルが報告され、病態の詳細な解析とそれに基づく新たなより特異的治療法の開発が期待される。

E．結　論

わが国の自己免疫性肝炎は早期の適切な診断・治療がなされれば、その予後は良好であり、的確な診断に必要な、より特異的臨床マーカーの確立が今後の課題である。ウルソデオキシコール酸は新たな治療薬としての可能性を有していることが明らかにされ、今後班全体でその有用性を確認する。また、病態解析に重要な疾患モデルの開発並びに解析、臨床病態解析については引き続き検討を行う。

F．研究発表

各班員の報告書参照

G．知的所有権の取得状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性肝炎の全国追跡調査に関する研究

主任研究者　戸田剛太郎　東京慈恵会医科大学　内科学講座第一　主任教授

研究要旨：平成6年度および平成9年度に行った自己免疫性肝炎（AIH）全国調査の追跡を行った。長期観察後においても最終診断がAIHであったのは約93%であった。最終診断がAIHと異なった症例は，C型慢性肝炎，脂肪肝，SLEに伴う肝障害と診断されていた。プレドニゾロンは短期，長期とも有効以上の効果が90%以上であり，ウルソデオキシコール酸のみの治療でも長期投与で有効以上は86%と良好であった。肝硬変の合併率は観察開始10年で17.2%，15年で21.0%であった。Kaplan-Meier法による生存曲線より，わが国のAIH患者5年生存率は96.7%，10年生存率は94.0%，15年生存率は76.8%，20年生存率は65.8%と推定された。改訂AIH scoring system（International autoimmune hepatitis group, 1999）では，確診45.6%，疑診44.5%と9割以上の症例が10点以上を示し，従来同様，AIH scoring systemは診断の参考になることが確認された。

分担研究者
銭谷　幹男
東京慈恵会医科大学　内科学講座第一　助教授
渡辺　文時
東京慈恵会医科大学　内科学講座第一　助手

A．研究目的

わが国のAIHにおける予後，肝硬変発生率および死亡例（死因，死亡時期）を明らかにし生存曲線の作成を行う。また，プレドニゾロン（PSL）・ウルソデオキシコール酸（UDCA）使用の長期的効果，長期予後への効果を検討する。1999年に発表されたの新しいAIH scoring systemの臨床評価をわが国例で検討する。

B．研究方法

平成6年度および平成9年度調査で全国126施設から登録された909例のAIH症例を対象に追跡アンケート調査を行った。肝硬変移行率，生存曲線についてはKaplan-Meier法により検討した。

C．研究結果

アンケートは対象症例909例に行われ，93施設665例73%の回答率が得られた。このうち二重登録症例を除いた652例について検討した。治療および経過からみた最終診断はAIHは90.5%（590/652），AIH-PBC mixed type が2.5%（16/652）であった。一方，最終診断でAIHと異なったものは計46例7%で，その内訳はC型慢性肝炎例14例2.1%，脂肪肝6例0.6%，SLEに伴う肝障害が5例0.8%，その他サルコイドーシス，シェーグレン症候群，甲状腺障害，薬物性などが報告されていた。　第1選択薬をPSLとし，その後もPSLのみでの加療した場合，　短期，長期（平均観察期間は4.9年）とも90%以上の症例が有効以上の効果が得られていた。PSL副作用による治療継続中止理由は糖尿病0.4%（2/464），不眠などの精神障害0.2%（1/464）であった。また，副作用による感染死と思われる症例も1例0.2%（1/464）存在した。一方，UDCAのみを第1選択とした症例では，短期効果で有効以上が29例72.5%，長期効果（平均観察期間4.2年）は86.4%が有効以上であった。診断時すでに肝硬変であった例は7.7%（39/504），平均5.2年観察後の肝硬変合併症例は13.3%（67/504）であったことより，肝硬変への進展は僅かずつ増加し，進展率は観察開始10年で17.2%，15年で21.0%となることが推定された。なお，今回の長期観察報告により肝細胞癌症例が565例中7例1.2%報告された。追跡調査から最終診断がAIHで解析可能な576症例を対象にKaplan-Meier法を用いAIH生存曲線を作成した。観察最長期間は21年で，5年生存率96.7%，10年生存率94.0%，15年生存率76.8%，20年生存率65.8%であった。死亡症例は，診断初期の半年以内に8例（全死亡25症例の32%），とくに2ヶ月以内の死亡数が多いのが特徴であった。急性肝不全や肝硬変の末期により受診，死亡している症例が4例，また，PSLに対する反応性は良好であったが，治療4か月後にPSLの副作用によると考えられるヘルペス肺炎死例も1例存在した。維持治療後は肝臓由来の死亡は肝不全を示した7例などわずかに11例が散見されるのみであり，特異な時期集積は認められなかった。また肝細胞癌死も計5例存在した。平成6年度全国調査のデータを用いたInternational Autoimmune Hepatitis Groupの新AIH scoring systemによるスコアの検討では，AIHの45.6%がdefinite，44.5%がprobableと9割以上の症例で10点以上で，新システムでのスコアも現行の診断指針の参考に十分有用であることが確認された。なお，新システムによるスコアの低下は主に病理所見とAMA陽性のマイナス点に起因していた。

D．考　察

治療・経過からみた最終診断は93%がAIHであり，わが国の診断指針の有用性が示唆された。2.5%存在するAIH-PBC混合型，治療上の問題，予後にも影響するHCV陽性例について，今後も治療経過等の観察を続ける予定である。PSLの治療有効性は短期，長期ともに良好であり，第一選択薬として有用性が再確認された。ただし，短期的効果無効例では初回投与量20mg/dl以下の症例が約5%含まれていたが，アザチオプリンやUDCAの併用を余儀なくされた症例もそれぞれ25%存在しており，今後これら症例の特徴などにつき明らかにしていく必要がある。UDCAのみでもコントロール良好な症例も存在した事実は，UDCAの有効性を客観的に明らかにする必要性を示しており，適応基準を含めて今後検討が必要である。Kaplan-Meier法による肝硬変への進展率の勾配は緩やかであり7.5年以降はほとんど水平となり，その後21.0%で増加はみられなかった。ウイルス性肝炎の場合肝硬変への進展率が経過とともに増加していくことを考慮すると，　AIHからの肝硬変進展は少なくとも治療良好群では低いものと推察される。すなわち，PSLをはじめとする治療効果が重要で，適切な治療により肝硬変化は抑制できるものと考えられる。 HCV診断が確実となってから登録された症例を対象に作成したAIH生存曲線では5年生存率96.7%，10年生存率94.0%であった。平成3年度報告では10年生存率が約85%であり，生存率は10年前に比較し向上しているようにみえる。その理由として，平成3年度時にはHCV感染例が含まれていたこと，最近の健康診断の普及とAIH診断に対する知識の一般化があげられる。AIH患者の平均発症年齢52歳と同世代の本邦女性の平均余命は32.6歳であり，5生率は98.5%，10生率は96.3%，15生率は91.9%，20生率は85.9%である。したがって追跡症例が十分な5生率，8生率の範囲での死亡率は，平均余命と有意差は認めないことも判明した。死亡時期に関しては診断早期に多く，その後は特徴的な時期はなく1年に1～2人の死亡者が散見される程度である。初診時の重症肝炎や肝硬変患者に対するAIH診断と対策についても今後検討していく必要がある。わが国のAIH診断指針ではInternational Autoimmune Hepatitis Group の AIH scoring systemを参考に診断していくことが提唱されている。同groupは1999年11月Journal of Hepatlogyに新しいスコアリング・システムを公表した。本邦のAIH症例に対する旧システム使用の妥当性は，平成6年度全国調査にて検討されている。しかし，新システムについては検討されておらず，AIH診断指針への対応が望まれる。そこで，組織などを含め詳細に報告されている平成6年度登録症例を用い，新システムでのスコアを検討，旧スコアとを比較し，診断指針での使用可能の是非を検討した。対象を，最終診断がAIHであった465症例に限局し検討すると新システムでも9割以上の症例がprobable以上であり，新システムでのスコアも現行の診断指針の参考に十分有用であることが確認された。

今後，新規症例の調査に加え，最終診断でも2.5%存在したAIH+PBCのmixedタイプについて，さらに追跡調査をしていく予定である。

E．結　論

わが国におけるAIH症例の平均年にわたる追跡調査を行った。

1）約93%の症例で，最終診断はAIHであり診断指針の有用性が示唆された。

2）PSLは短期，長期（平均4.9年）ともに効果良好であった。

3）AIHからの肝硬変への進展率はウイルス性肝炎の場合に比較し軽微で観察10年時で約17.2%であった。

4）わが国のAIH患者5年生存率は96.7%，10年生存率は94.0%で，同世代の本邦女性の平均余命との間に有意差は認めなかった。

5）新AIH scoring system（International autoimmune hepatitis group, 1999）も現行の診断指針の参考に十分有用であることが確認された。

F．研究発表

1．論文発表

Masami Yamanaka, Gotaro Toda, Teruji Tanaka, Mikio Zeniya, Hajime Takikawa. Progress in hepatology, volume 5 liver and Immunology proceedings of the 'takahasi memorial fourum', held in tokyo, Japan, on 14 november 1998 Elsevier 1999

Yuse Ikeda, Kakken Han, Naoaki Hashimoto, Shiratori Yasusi, Hirokazu Kato, Haruki Yamada, Atsushi Tanaka, Hiroshi Mitui and Gotaro Toda. Clinical significance of anitibody to rat hapatic sinusoidal endothelial cells in sera of patients with autoimmune hepatitis 1999 Elsevier Science B.V.All rights reserved.progress in Hepatorogy, Vol 5. Liver and Immunology.

Alvarez F,Berg PA,Zeniya et al: International Autoimmune hepatitis group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31:929-938,1999

Zeniya M, Toda G: Towards control of hepatitis C in the Asia-Pacific region: Case selection for interferon treatment of hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 15(supple) E117-E122, 2000

戸田剛太郎，渡辺文時，銭谷幹男　難治性肝疾患：診断と治療の進歩　1．自己免疫性肝炎　1．発生の疫学　日本内科学会雑誌　第88巻第4号1999.4.10

戸田剛太郎，田中直見，池田有成，小林健一，井上恭一，恩地森一，中沼安二．原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸（UR-PBC)の長期投与試

験　医学と薬学　４１巻4号1999.4.

戸田剛太郎　自己免疫性肝炎　東京慈恵会医科大学雑誌第114巻4号

銭谷幹男、戸田剛太郎：自己免疫性肝炎　自己免疫性肝疾患－その治療の実際　辻、大西編、日本医学館 p118-123，１９９９

渡辺文時，銭谷幹男，戸田剛太郎　インフォームドコンセントの実際－患者への説明のポイント「自己免疫性肝炎」内科83，1223-1230，1999

渡辺文時，銭谷幹男，戸田剛太郎：わが国における自己免疫性肝炎(AIH)の地域偏在性－厚生省全国調査による実態解析の試み－．最新肝臓病学（印刷中）

２．学会発表

長田正久，戸田剛太郎，他：自己免疫性肝炎の急性発症，治療中の急性増悪に関与するサイトカインの検討（第８５回日本消化器病学会総会，於長崎，1999.4.23）

髙橋宏樹，戸田剛太郎，他：自己免疫性肝炎における肝内Ｖα24-JαQ陽性Ｔ細胞の発現動態の解析．（第35回日本肝臓学会総会，於東京，1999.6.25）

長期観察による最終診断

AIH	590	(90.5%)
AIH+PBC	16	(2.5%)
CH(C)	14	(2.1%)
Fatty liver	6	(0.9%)
SLE	5	(0.8%)
AIC	2	(0.3%)
PSC	1	(0.2%)
PBC	1	(0.2%)
その他*	17	(2.6%)
合計	652	

*：サルコイド，アルコール，SjS，甲状腺障害，薬剤性肝炎，反応性組織球増殖症など

PSL治療効果（%）

	治癒	著効	有効	無効
短期的効果（N=412）	2.7	53.9	34.7	8.7
長期的効果（N=316）	4.1	53.5	33.5	8.8

*；平均観察期間4.9±2.4年

UDCA治療効果（%）

	著効	有効	無効
短期的効果（N=40）	10.0	62.5	27.5
長期的効果*（N=22）	18.2	68.2	13.6

*；平均観察期間4.2±2.3年

大谷　圭，戸田剛太郎，他：自己免疫性肝炎患者血清IgG分画のヒト肝類洞内皮細胞に対する結合性，障害性の検討．（第35回日本肝臓学会総会，於東京，1999.6.25

小池和彦，銭谷幹男，戸田剛太郎：胆管病変を認め原発性胆汁性肝硬変との鑑別が困難であった自己免疫性肝炎と考えられる4症例．（第3回日本肝臓学会大会，於広島，1999.10.29

渡辺文時，銭谷幹男，戸田剛太郎：わが国における自己免疫性肝炎（AIH）の地域偏在性－厚生省全国調査による実態解析の試み－（第33回日本肝臓学会西部会）於富山1999.12.4

G．知的所有権の取得状況

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

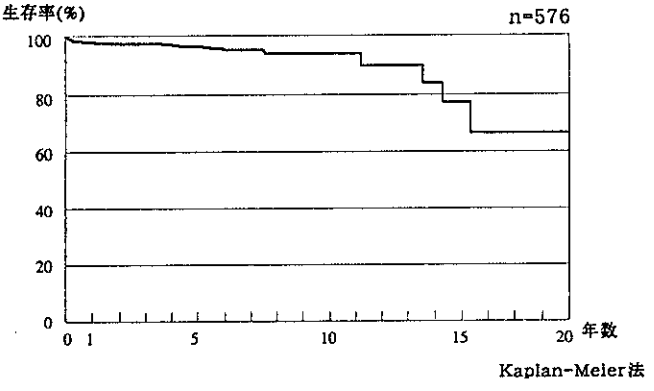
なし

AIH患者の死亡時期と死因

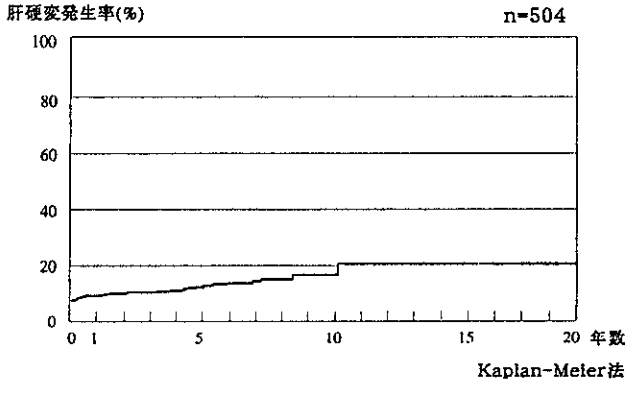
生存年*	0.5	1	1.5	2	4	4.5	5.5	6	8	11.5	14	15	16
肝不全	2		1			1	1	1	1	1			1
肝細胞癌	1				1				1		1	1	
劇症肝炎	2												
その他	2	2			1	1	1						
不明	1			1									
死亡数	8	2	1	1	2	2	2	1	2	1	1	1	1
累積死亡数	8	10	11	12	14	16	18	19	21	22	23	24	25

*：診断時より半年ごとに集計（数字は集計終了時）

AIHの長期生存率



AIHの肝硬変発生率



厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

自己免疫性肝炎の診断・治療法の確立
(1) 自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変 mixed type の診断と治療
(2) 自己免疫性肝炎に対するプレドニゾロン治療効果

分担研究者　辻　孝夫　岡山大学第一内科教授

研究要旨：（1）自己免疫性肝炎(AIH)症例のなかには抗ミトコンドリア抗体陽性症例があり，そのなかには胆管傷害性病変を有する症例も存在する。これらの症例はAIHの病像が主体であり，免疫抑制剤の治療効果も良好であることから胆管病変を伴うAIHの一群と考えられた。（2）HLA-DR4陽性AIH症例の80%はHLA-DRB10405であった。HLA-DRB10405以外のDR4陽性患者は少量のプレドニゾロン（PSL）で良好な治療効果を示した。

（1）自己免疫性肝炎(AIH)・原発性胆汁性肝硬変(PBC) mixed type の診断と治療

A．研究目的
抗ミトコンドリア抗体(AMA)陽性AIHの病態，プレドニゾロン(PSL)治療に対する反応性を検討する。

B．患者・研究方法
AIHと診断された症例のうちAMA陽性症例8例，陰性症例21例で，臨床病態，肝組織像を比較した。対象患者にはインフォームドコンセントを得た。

C．研究結果
AMA陽性AIH患者の生化学検査結果はAMA陰性AIHと差がなく，HLA-DR4陽性率は75%と高率であった。2例に胆管傷害性病変が認められた。PSLはいずれの症例にも有効であった。

D．考　案
AMA陽性症例は血液生化学的，組織学的にAIHの病像が主体であり，PSLの治療効果も良好であることから，胆管病変を伴うAIHと考えられた。

E．結　論
AMA陽性のAIH症例は存在する。

F．研究発表
1．論文発表
2．学会発表　　三宅正展，山本和秀，辻孝夫
抗ミトコンドリア抗体陽性の自己免疫性肝炎４例
第３回日本肝臓学会大会　平成11年10月　広島市

(2)　自己免疫性肝炎に対するプレドニゾロン治療効果

A．研究目的
HLA-DR4 subtype別のPSL治療効果を検討した。

B．患者・研究方法
AIH患者25例を対象とした。HLA-DR4　subtypeはdirect　sequence法にて決定した。対象患者にはインフォームドコンセントを得た。

C．研究結果
HLA-DR4陽性AIH20例中16例がDRB10405であり，そのうち5例がPSL治療の完全寛解非再燃症例であった。DRB10405以外のDR4陽性患者は全例完全寛解非再燃症例であった。少量のPSL維持投与量で治療可能であった。

D．考　案
PSL治療効果は DR4 subtype に関連した。DR4 subtypeの解析によって有効な治療が可能である。

E．結　論
HLA-DRB10405以外のHLA-DR4陽性AIH患者は良好なPSL治療効果を示した。

F．研究発表
1．論文発表
2．学会発表　　西村守，坂口孝作，辻孝夫，他
自己免疫性肝炎におけるHLA-DR4サブタイプとプレドニゾロン治療効果
第３回日本肝臓学会大会　平成11年10月　広島市

G．知的所有権の取得状況
1．特許取得
2．実用新案登録
3．その他