

# 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

## 国立病院における自己免疫性肝炎のQOL調査

研究協力者 渡部 幸夫 国立相模原病院 内科医長

**研究要旨：**本研究では、国立病院肝疾患政策医療ネットワーク施設を中心に、自己免疫性肝炎症例のQOL調査を行った。QOL調査はSF-36を用い、対照として肝炎ウイルスによる慢性肝炎・肝硬変症例と、他疾患で外来通院中の症例を比較検討した。自己免疫性肝炎群では、身体的健康度4因子のうち身体機能について、他の2群と比べて有意に低下が見られた。精神的健康度については、他の群と差を認めなかった。身体機能は、当然年齢や整形外科的要因で影響があるが、他群に比べてAIH高齢者の低下が目立ち、一方では若年者で大腿骨頭壊死がQOLを大きく下げている。整形外科的要因のある例を除外しても、自己免疫性肝炎群の身体機能はコントロール群と比較して低下が見られた。自己免疫性肝炎の治療に使用されるステロイド剤の影響がQOLを左右している可能性が考えられた。

### A. 研究目的

我が国において自己免疫性肝炎（AIH）患者のQuality of life (QOL) についての検討はまだなされていない。症例数の少ない疾患であるため1施設での検討は困難であり、国立病院肝ネットワークを利用して多くの施設に調査を依頼した。一般のウイルス性慢性肝疾患や肝臓病以外の疾患と対比し、AIHにおけるQOLの特徴を見出すのが目的である。

### B. 研究方法

2001年10月に肝ネットワークに参加している国立病院・療養所21施設にQOLアンケート用紙を送付し、各病院でAIH患者本人に記入していただいた。同時に担当医に患者背景因子、最近の肝機能検査値や治療内容などの記入を依頼した。対照として、当院外来通院中の肝炎ウイルスによる慢性肝炎・肝硬変患者（肝疾患群）と、高血圧や消化管疾患など肝疾患以外で通院中の患者（コントロール群）にも同様のアンケート調査を行った。その際に、年齢や性別をAIH症例とマッチするように配慮して対照を選択し、肝臓などの悪性腫瘍例は除外した。

AIHや対照群のQOLアンケート調査は、本人の同意を得て協力していただいた。

今回のQOL調査は国際的に多方面で利用されているMOS-Short Form 36 (SF-36) の日本語版を使用した。SF-36は健康関連プロファイル型QOLで、包括的尺度を調査するものであり、患者の視点に立脚した健康度およびこれに伴う日常・社会生活機能の変化を量的に測定することを目的として作成された。身体的健康度と精神的健康度の2つの大きな因子に分かれており、それぞれ4つずつの下位尺度で構成されている(図1)。各下位尺度は100点を満点とし、数値が低くなるほどQOLが悪い結果となる。データ処理は、統計ソフトのSPSS11.0Jを使用し解析した。

### C. 研究結果

1998年5月に第1回AIH症例調査を開始し、今回の第3回調査までに合計340例が登録された。そのうちの90例について今回のQOL調査がなされた。QOLデータの欠損例や、肝癌合併1例を除外し、AIH82例を検討対象とした。平均年齢は59.7歳で、女性が92.7%を占めた。QOLに影響する合併症には慢性関節リウマチ6例を含む整形外科的因子を有する例が12例(14.6%)あり、精神的因子の合併は4例であった。一方、対照の肝疾患群やコントロール群の年齢は60歳前後であり、9割は女性であった。1割前後の整形外科的合併症と若干名の精神的合併症があるが、いずれもコントロール群でやや少なかった(表1)。

AIH群、肝疾患群、コントロール群の3群間で身体的健康度の身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感を比較した(図2)。身体機能と全体的健康感において、AIHと肝疾患はコントロール群と比べて有意に低下し、AIH群がもっとも低値であった。身体機能とは歩行や、階段の昇り降りに対する難易を問うものであり、全体的健康感とは自分が健康かどうかについてであって、後者においては身体機能や精神的要因など多くの因子が関与する結果と考えられる。

精神的健康度には活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康の4つの下位尺度があるが、3群間で有意な差は認めなかった(図3)。

AIH群で低下が明らかであった身体的健康度の中の身体機能について背景因子や病態・治療との関係を検討した結果、年齢とは相関があり(Kendall)、整形外科的因子の有無で平均値に差があった(Mann-Whitney)。精神的因子の有無でも平均値に差があったが、症例数が少なく参考値に過ぎない。その他、身体機能について性別、ステロイド投与の有無、肝炎再燃の有無、肝硬変の有無で有意差を認めなかった。また、肝機能検査としてのT.Bil (1.1mg/dl以上)や

Alb (3.5g/dl以下)、ALT (40 IU/l以上) の異常の有無でも、有意な差はなかった。

身体機能と年齢の関連についてさらに検討するため、3群の合計250例を年齢で4分割し、それぞれの年齢層で身体機能の点数を比較した(図4)。肝疾患群やコントロール群では当然のごとく年齢の上昇とともに低下を認めたが、AIH群においては若年層と高齢者の双方で他群には見られない低下があった。

日常役割機能(身体)とは、身体的な理由で仕事や家事、ふだんの活動の制限があるかどうかを問うものである。各年齢層で3群を比較したところ、それぞれの群で身体機能とほぼ同様な傾向があったが、有意差はなかった(図5)。

次に整形外科的因子の有無による身体機能について検討した結果、整形外科的因子を有するAIH群で低下傾向があった。AIHにおける整形外科的因子の合併

は12例にあり、うち慢性関節リウマチ(RA)を合併したAIH6例の身体機能は85から95点(平均90.8点)であり、RAの合併は身体機能を下げる原因ではなかった。整形外科的因子を除外した3群の身体機能比較でもやはりAIH群が肝疾患やコントロール群に比べて低くなっており、この原因については不明であるが、ステロイド剤による潜在的な骨粗鬆症が一因であるかも知れない。日常役割機能(身体)については3群間で差はなかった(図6)。

AIHの身体機能を著しく低下させている要因を検討するため、身体機能50点以下の症例を点数の低い順に表示した(表2)。80歳前後の高齢者が過半数を占めており、加齢が1つの原因であるが、39歳と56歳の若年層に大腿骨頭壊死の合併症を持つ例があり、AIHにおける身体機能のQOLを著しく低下させるもう一つの原因と考えられた。

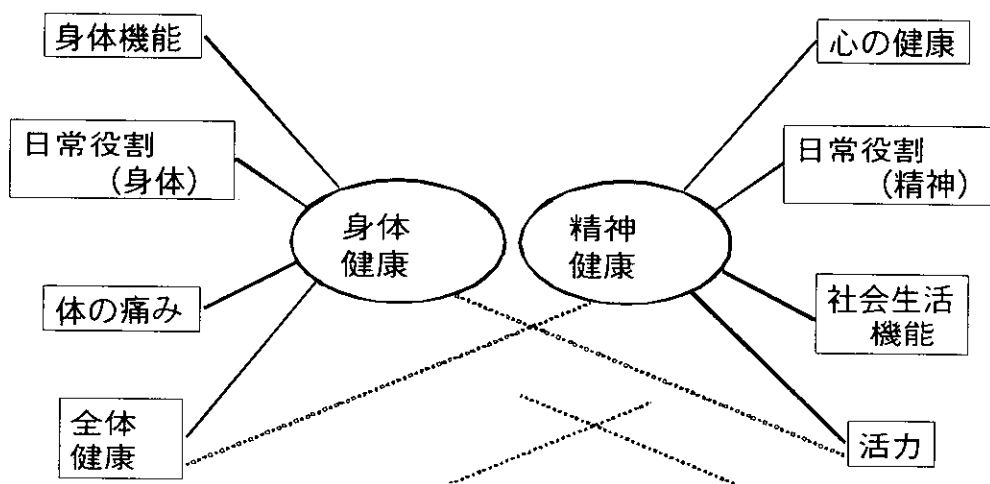


図1. SF-36の因子構造

表1. QOL調査を行った症例の背景因子

	AIH群	肝疾患群	Control群
症例	82	80	88
年齢(歳)	59.7 ± 12.4	62.2 ± 9.5	58.5 ± 11.7
(中値)	(58.5)	(60.0)	(62.0)
男女	6:76 (女性92.7%)	9:71 (女性88.8%)	9:79 (女性89.8%)
肝炎ウイルス	H1BV 1, HCV 1	HBV 17, HCV 63	—
肝硬	21 (25.6%)	20 (25.0%)	—
合併			
整形外科的	12 (14.6%)	12 (15.0%)	7 (8.0%)
精神科的	4 (4.9%)	3 (3.8%)	1 (1.1%)

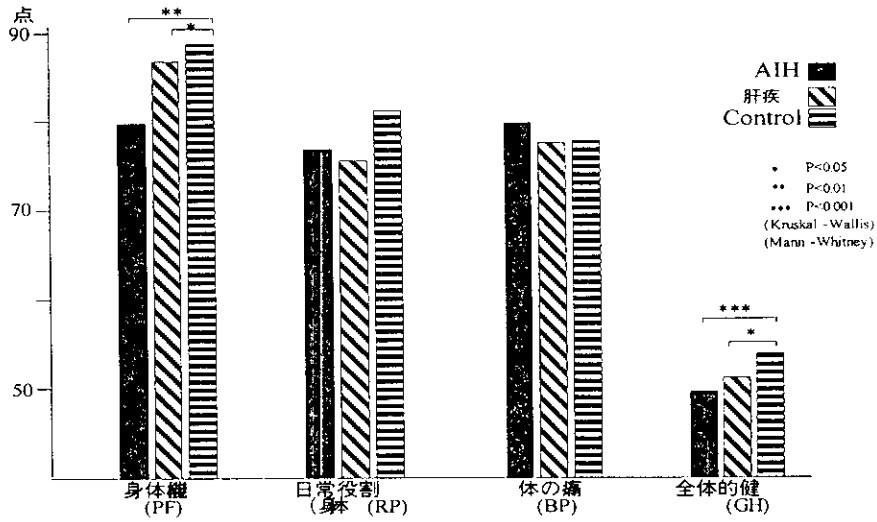


図2. 3群間におけるSF-36の身体的健康度比較

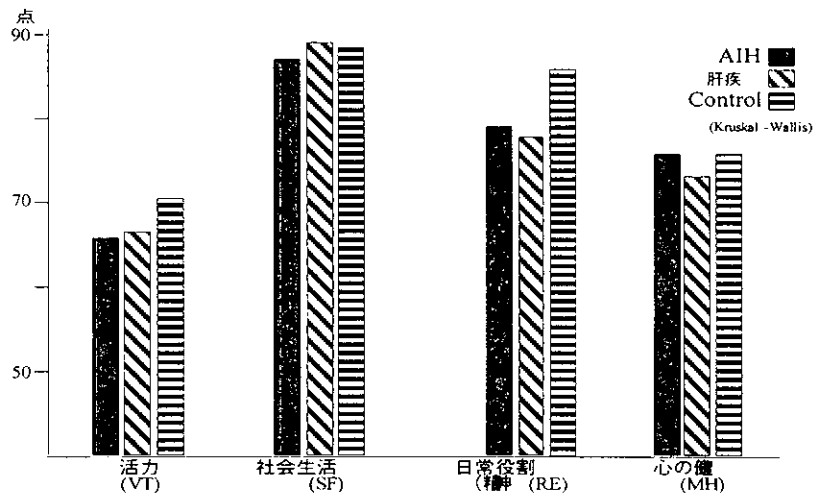


図3. 3群間におけるSF-36の精神的健康度比較

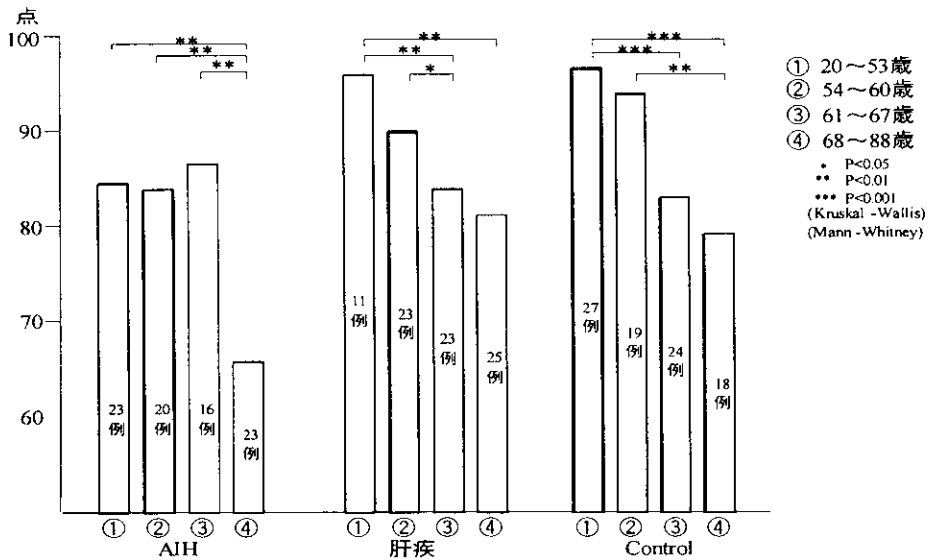


図4. 年齢別にみた身体機能 (PF)因子の変化

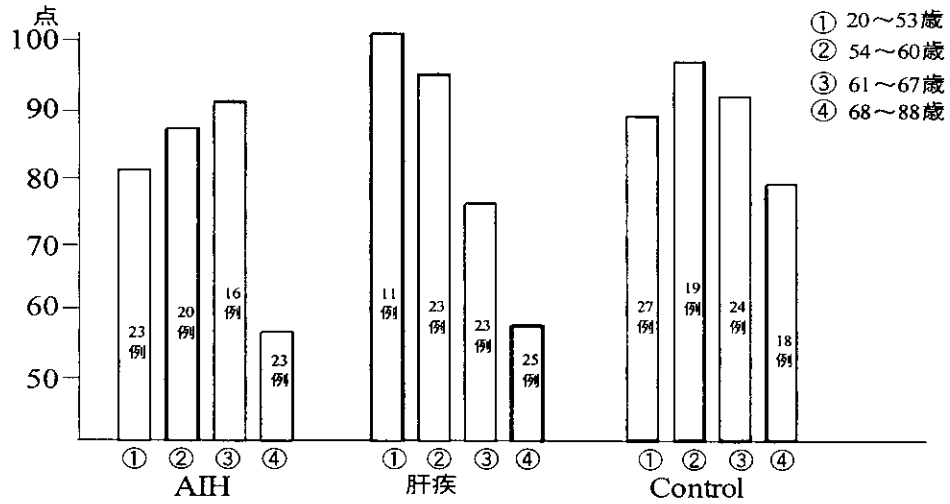


図5. 年齢別に見た日常役割機能(身体)(RP)因子の変化

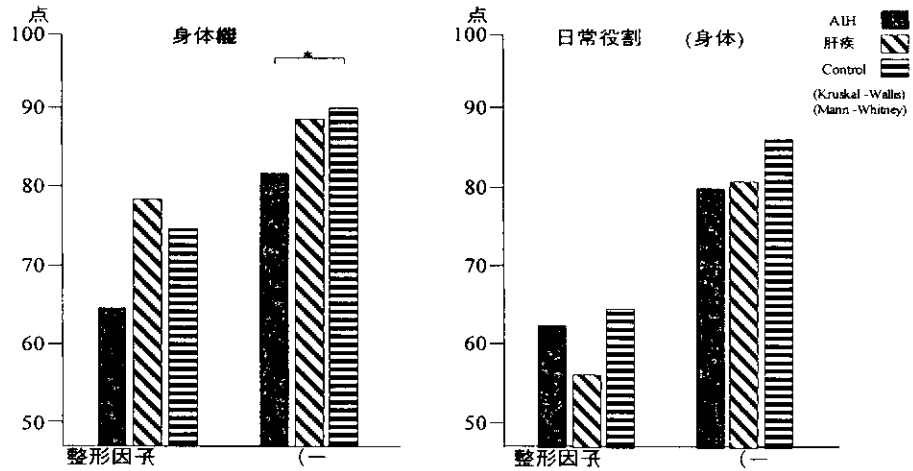


図6. 整形外科的因子の有無による身体機能、日常役割機能(身体)の比較

表2. AIHにおける身体機能(PF)著明低下例

身体機能	日常役割機能	年齢	背景	PSL量(種)
①	0点	25点	78歳	2.5mg/day
②	10	0	80	—(以前)
③	10	25	39	大腿骨頭 SLE 25 mg/day
④	30	0	83	2.5mg/day
⑤	30	0	54	AIH 再燃 15 mg/day
⑥	30	10	56	大腿骨頭 副作用で
⑦	40	75	68	腰痛膝 —
⑧	45	0	75	5mg/day
⑨	50	0	80	腰痛 5mg/day
⑩	50	50	81	以前投与し

#### D. 考察

今回のAIHにおけるQOL調査を施行して、AIHでも多くの高齢者が生存し集計対象となっていると実感した。難治性の肝疾患研究班の予後調査結果からもAIHにおける生存年齢は一般健常者とほとんど変わらないレベルにまで達しており発病からの長期生存が可能となっている。しかし、今回の調査から、高齢者の身体機能に関するQOLは悪く、生存期間の延長のみならず身体機能を保持しての長期生存を求めて治療を行う必要があると考えられた。一方、時に重症化するAIHを懸念して安易にステロイドの大量投与やパルス療法を行えば、大腿骨頭壊死の頻度が増加する危険性があることも示された。

#### E. 結論

AIHの身体機能に関するQOL低下は、使用されるステロイドによる影響が大きいと思われるため、副作用や将来のQOL低下を十分に考慮し、診断当初より適切なステロイド投与が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

#### 文献

1. 臨床のためのQOL評価ハンドブック 32-42,医学書院,2001
2. 福原俊一、他C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患のHealth Related QOLの測定 肝臓38:587-595,1997

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻・頁数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
J Gastroenterol 36(4):284-285, Is anti-pyruvate dehydrogenase complex a predictor of the development of primary biliary cirrhosis?	2001		Toda G
肝胆膵 43 (1) : 9-16自己免疫性肝炎の疾患概念.	2001		戸田剛太郎
日医雑誌 126 (5) MK-9~MK-12自己免疫性肝炎	2001		戸田剛太郎
東京都医師会雑誌 54 (6) : 42-47日本医師会生涯教育講座「肝炎の病態と診断」	2001		戸田剛太郎
Current Therapy, 19: 921-926, 自己免疫性肝炎の診断基準をめぐって.	2001		銭谷幹男, 戸田剛太郎
Molecular Biology and Immunology in Hepatology pp229-237, Molecular Mechanisms of T cell Responses of Autoimmune Hepatitis.	2002	Elsevier	Mikio Zeniya, Hiroki Takahashi, Yoshio Aizawa and Gotaro Toda
Am J Gastroenterol 96(3):846-51, Clinical significance of autoantibody to hepatocyte membrane antigen in type 1 autoimmune hepatitis.	2001		Sasaki M, Yamauchi K, Tokushige K, Isono E, Komatsu T, Zeniya M, Toda G, Hayashi N.
今月の治療 9 : 56-67, 自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変の診断と治療.	2001		渡辺文時, 戸田剛太郎
自己免疫性肝障害の臨床36-50, AIHの疫学, 臨床像.	2001	日本医学館	渡辺文時, 戸田剛太郎
胆膵43 : 1079-1088, UDCA療法をめぐる Controversy AIH : 適応症例の選択と投与方法	2001		渡辺文時, 戸田剛太郎
臨床と研究78: 31-34, 安全なステロイド療法-肝疾患	2001		高橋宏樹, 戸田剛太郎
消化器の臨床5: 13-18, 自己免疫性肝疾患診療の現状	2002		高橋宏樹, 戸田剛太郎
Transplantation 69: 258, Right lobe graft in living donor liver transplantation.	2000		Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al.
Current Opinion in Organ Transplantation 5: 74-79, Current status of living donor liver transplantation in adults	2000		Tanaka K, Kobayashi Y, Kiuchi T.
Transplant International 13: 333, Hepatic grafts from live donors: donor morbidity for 470 cases of live donation.	2000		Fujita S, Kim I-D, Uryuhara K, et al.
Transplant Immunology 8: 279, Analysis of alloreactivity and intra-graft cytokine profiles in living donor liver transplant recipients with graft acceptance.	2001		Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, et al.
J Hepatobil Pancreat Surg 8: 316, Pathogenesis and treatment of bile duct loss after liver transplantation.	2001		Inomata Y, Tanaka K.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻・頁数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Clinical Transplant 15: 309, clinical implications of flow cytometry crossmatch with T or B cells in living donor liver transplantation.	2001		Takakura K, Kiuchi T, Kasahara M, et al.
Transplantation 72: 449-454, Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients.	2001		Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, et al.
外科治療82: 171-178, 生体部分肝移植の治療成績	2000		猪股裕紀洋、林 道廣、上田幹子、他
医学と薬学 45: 743, 本邦における肝移植の現状と将来展望	2001		木内哲也、田中紘一
内科88: 685, 肝移植	2001		田中紘一、上本伸二、木内哲也、他
Surgery Frontier 8: 12, わが国の生体肝移植の現状と治療成績	2001		佐々木克哉、尾池文隆、木内哲也、田中紘一
アルコールと医学生物学20: 20-28, アルコール関連障害のリスク因子に関する最近のトピックスー肝微小循環障害からの検討	2000	東洋書店	堀江 義則、山岸 由幸、加藤 眞三、石井裕正
アルコールと医学生物学21: 92-98, アルコール性肝炎の新しい動物実験モデル: 経口エンドトキシン投与による慢性エタノール投与ラット肝障害への影響	2001	東洋書店	玉井博修、堀江義則、加藤眞三、大木英二、横山裕一、石井裕正
Alcohol Clin Exp Res 24: 390-394, Effect of acute ethanol administration on the intestinal absorption of endotoxin in rats.	2000		Tamai H, Kato S, Horie Y, Ohki E, Yokoyama H, Ishii H
Alcohol Clin Exp Res 24: 691-698, Hepatic microvascular dysfunction in endotoxemic rats after acute ethanol administration.	2000		Horie Y, Kato S, Ohki E, Tamai H, Yamagishi Y, Ishii H.
Alcohol Clin Exp Res 24: 845-851, Role of nitric oxide in endotoxin-induced hepatic microvascular dysfunction in rats chronically fed ethanol.	2000		Horie Y, Kimura H, Kato S, Ohki E, Tamai H, Yamagishi Y, Ishii H.
Pathophysiology 8:11-20, Liver dysfunction elicited by gut ischemia-reperfusion.	2001		Horie Y, Ishii H.
Am J Physiol (In Press), Ethanol modulates gut ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats.	2002		Y Yamagishi, Y Horie, M Kajihara, H Tamai, S Kato, H Ishii.
Am J Gastroenterol 96(1): 8-15; Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis.	2001		Tanaka A, Borchers AT, Ishibashi H, Ansarif AA, Gershwin ME.
J Gastroenterol Hepatol 16(2): 121-123, Are primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis reflective of the pendulum of a clock and therefore represent a 'phase' of the same disease?	2001		Ishibashi H.
Hepatology 33(4): 771-775, Molecular mimicry and primary biliary cirrhosis: Premises not promises.	2001		Van de Water J, Ishibashi H, Coppel RL, Gershwin ME.
臨床免疫35(4): 412-419, 原発性胆汁性肝硬変におけるPDC-E2 163-176エピトープ	2001		中村 稔、下田慎治、石橋大海



刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻・頁数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
臨牀消化器内科16(7): 1056-1064, 消化器疾患の臨床と分子医学の接点 原発性胆汁性肝硬変	2001		石橋大海, 下田慎治
肝臓42(5): 227-230, 原発性胆汁性肝硬変とHLA	2001		石橋大海.
Digest Liver Dis 33(2): 122-124, Bile duct cell apoptosis: a rare event in primary biliary cirrhosis?	2001		Ishibashi H, Kamihira T, Shimoda S.
Falk Symposium 117: Hepatology 2000 - Symposium in honour of Gustav Paumgartner: 37-56, Primary biliary cirrhosis: a model cholestatic disease of adults. Kluwer Academic Publishers	2001		Gershwin, ME, Shimoda S, Ishibashi H, Coppel RL.
消化器と免疫 No.37, 122-124, 原発性胆汁性肝硬変における自己抗原反応性T細胞の交差反応性による外来抗原の認識	2001	マイライフ社	下田慎治, 重松宏尚, 石橋大海.
General Aspects of Molecular Biology and Immunology for the treatment of Intractable Liver Diseases, in press, Induction of T cell Anergy by Antigen Peptide Analogue in Primary Biliary Cirrhosis.	2002	Elsevier	Ishibashi H, Shimoda S, Shigematsu H, Nakamura M.
Immunology and the Liver, in press, Primary biliary cirrhosis.	2002		Gershwin ME, Nishio A, Ishibashi H, Lindor, KD.
Transplant Proc32:2131-2132, Role of recipient CD56+CD3+ cells in the graft in living-related partial liver transplantation.	2000		Sato Y, Watanabe H, Yamamoto S, et al.
最新肝臓病学－全国現状調査から将来展望まで－pp25-30, 肝疾患におけるNKT細胞の役割について.	2000	新興医学出版社	菅原 聡、市田隆文
Liver 20: 357-365, Liver infiltrating CD56 positive T lymphocytes in hepatitis C virus infection.	2000		Yonekura K, Ichida T, Sato K, et al.
J Gastroenterol Hepatol 15 : 542-549, Liposome-encapsulated OK-432 specifically and sustainedly induced hepatic NK cells and intermediate T cell receptor cells.	2000		Yamagiwa S, Ichida T, Sato K, et al.
J Gastroent Hepatol. in press, Systemic administration of liposome-encapsulate OK-432 prolongs the survival of rats hepatocellular carcinoma through the induction of IFN- $\gamma$ -producing hepatic lymphocytes.	2002		Uehara K, Ichida T, Sugahara S et al.
Growth, Proliferation and Apoptosis in Hepatocyte (Springer Verlag) 1-9, HHM: a dominant inhibitory Helix Loop Helix protein which associated with liver stem cell and liver development.	2001		Terai S. , Thorgeirsson SS., Okita K.
Hepatology,32(2):357-66, Human homologue of maid: A dominant inhibitory helix-loop-helix protein associated with liver-specific gene expression.	2000		Terai S.,Thorgeirsson SS

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻・頁数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Eur J Clin Invest 31: 639-646, Peripheral blood T-cell response to pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: role of antigen-presenting dendritic cells.	2001		Akbar SMF, Yamamoto K, Miyakawa H et al.
Biochem Biophys Res Commun 270:922-926, CYP2D6 polymorphism and the presence of anti-LKM-I in patients with chronic hepatitis C.	2000		Hijikata M, Miyakawa H, Matsushita M, Kako M, Ohta Y, Mishiho S.
ミレニアム消化器2000 200-203, 自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis:AIH)の長期予後	2001		鈴木義之・熊田博光
J Gastroenterol 36(6), Molecular cloning characterization and expression of dihydrolipoamide acetyltransferase component of murine pyruvate dehydrogenase complex in bile duct cancer cells.	2002		Liqun Wang, Shuichi Kaneko et al.
J Hepatol 35(4) 504-11, Cloning and characterization of the 5' -flanking region of human cytokeratin 19 gene in human cholangiocarcinoma cell line.	2001		Makiko Kagaya, Shuichi Kaneko et al.
Hepatology 33: 1460-1468	2001		Sakisaka S et al.
肝胆脾 42: 455-460, 劇症肝炎診療の進歩予知は可能か：予知式	2001		鈴木一幸、遠藤龍人、岩井正勝、他
内科 87:1168-1172, 劇症肝炎の予知と治療	2001		遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸
犬山シンポジウム記録刊行会編 B型肝炎の新しい展開p129-132, 急性肝炎および劇症肝炎におけるHBV genotypeと病態	2001	アーケメディア	鈴木一幸、阿部弘一、宮坂昭生、他
カレントセラピー 19:85, 劇症肝炎の診断基準：その古今東西	2001		鈴木一幸
日本高齢者消化器医学会誌 3:129-134, 高齢者C型肝炎の臨床像	2001		宮坂昭生、岡野継彦、熊谷一郎、他
Hepatology 34:590-594, Geographic distribution of hepatitis B Virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan.	2001		Orito, E., Ichida, T., Sakugawa, H., et al.
Hepatology 34:590-594, Geographic distribution of hepatitis B Virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan.	2001		Orito, E., Ichida, T., Sakugawa, H., et al.
Hepatology 34:590-594, Geographic distribution of hepatitis B Virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan.	2001		Orito, E., Ichida, T., Sakugawa, H., et al.
Hepatology 34:590-594, Geographic distribution of hepatitis B Virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan.	2001		Orito, E., Ichida, T., Sakugawa, H., et al.
医学のあゆみ 200:69-72, 劇症化時の治療	2002		鈴木一幸、阿部弘一、宮坂昭生；
J.Gastroenterol. Hepatol. 16: 1149-1157, Novel murine autoimmune-mediated liver disease model induced by graft-versus-host reaction and concanavalin A.	2001		R. Unno, et al.

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名, 巻・頁数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Hepato-Gastroenterology in press, Serum level of transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) and the expression of transforming growth factor- $\beta$ receptor type II in peripheral blood mononuclear cells in patients with autoimmune hepatitis.	2002		Sakaguchi K, Kitano M, Tsuji T, et al.
Acta Med Okayama, in press, The therapeutic effects of azathioprine in combination with low-dose prednisolone in patients with intractable autoimmune hepatitis type I.	2002		Takenami T, Sakaguchi K, Tsuji T, et al.
Hepatology (in press), Molecular Identification of Bacterial 16S Ribosomal RNA Gene in Liver Tissue of Primary Biliary Cirrhosis: Is Propionibacterium Acnes Involved in Granuloma Formation?	2002		Harada K, et al.
J Hepatol. 33:9-18, Amplification and Sequence Analysis of Partial Bacterial 16S Ribosomal RNA Gene in Gallbladder Bile from Patients with Primary Biliary Cirrhosis.	2000		Hiramatsu K, et al.
Hepatology 31: 83-94, Sublobular veins as the main site of lymphocyte adhesion/transmigration and adhesion molecule expression in the porto-sinusoidal-hepatic venous system during concanavalin A-Induced hepatitis in mice.	2000		H. Morikawa, K. Hachiya, S. Nishiguchi, et al.
J. Med. Virology 62:392-398, TT virus infection in patients with chronic liver disease of unknown etiology.	2000		S. Nishiguchi, M. Enomoto S. Shiomi et al.
J. Med. Virology 66: 258-262, GB virus C/hepatitis G virus and TT virus infections in Japanese patients with autoimmune hepatitis.	2002		S. Nishiguchi M. Enomoto, S. Shiomi, et al.
Cancer Res 61:7563-7567, Administration of interleukin 12 enhances the therapeutic efficacy of dendritic cell-based tumor vaccines in mouse hepatocellular carcinoma.	2001		Tatsumi T, Takehara T, Kanto T, Miyagi T, Kuzushita N, Sugimoto Y, Jinushi M, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, Hayashi N.
Hepatology 33: 977-980, Detection of hepatitis C virus in the bile and bile epithelial cells of hepatitis C virus-infected patients.	2001		Haruna Y, Kanda T, Honda M, Takao T, Hayashi N.
Hepatology Research in press, Long-term prognosis of primary biliary cirrhosis (PBC) in Japan and analysis of the factors of stage progression in asymptomatic PBC (a-PBC).	2002		Nakano T, Inoue K, Hirohara J et al
慢性肝炎最新の治療pp 205-217, 自己免疫性疾患の治療-AIH、PBCなどの治療の実際と今後-	2001	中外医学社	井上恭一、廣原淳子、高須雅史
原発性胆汁性肝硬変, 日医雑誌126:MK17-20, 慢性肝疾患の診断と治療の最前線5	2001		廣原淳子、宮崎浩彰、井上恭一
薬理と治療 29:S 57-61, 免疫学的肝細胞障害におけるCXCケモカインと多核白血球の関与	2001		牧野 勲

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻・頁数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
箱根シンポジウム 9: 126-135, Concanavalin A(Con A)肝障害モデルにおけるケモカインとサイトカインの関与肝の生化学	2001		牧野 勲
J Hepatol 35:217-224, Macrophage inflammatory protein-2 induced by TNF-1 plays a pivotal role in concanavalin A-induced liver injury in mice.	2001		Nakamura K, Okada M, Yoneda M, Takamoto S, Nakade Y, Tamori K, Aso K, Makino I
GIリサーチ9: 27-32, 生体肝移植のトピックス	2001		菅原寧彦, 佐野圭二, 幕内雅敏
今日の移植14: 501-3, 本邦における肝移植の現況と今後の課題	2001		幕内雅敏
医学のあゆみ196: 1016-9, 成人生体肝移植	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏
Pharma Medica19: 17-20.21, 世紀に期待される医学と医療II-治療, 移植医療.	2001		幕内雅敏, 菅原寧彦
消化器外科24: 227-32, 肝移植外科におけるウイルス感染症とその対策.	2001		菅原寧彦, 水田耕一, 幕内雅敏
Annual Review 消化器2001: 36-43, 異種移植の研究.	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏
肝胆膵フロンティア62-64, 肝移植手術前の管理.	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏
肝胆膵フロンティア1-3, 肝移植の現況	2001		幕内雅敏, 菅原寧彦
肝臓 42: 59-62, 術後合併症とその対応	2001		田中秀明, 菅原寧彦, 幕内雅敏
Annual Review 消化器 2001, 141-6, 消化器臓器の移植.	2001		久富信哉, 菅原寧彦, 幕内雅敏
肝臓41: 59-62, 肝移植後の経過と予後-(4) 術後合併症とその対応	2001		田中秀明, 菅原寧彦, 幕内雅敏
今日の移植14: 111-2, 東京大学における免疫抑制剤conversionの検討.	2001		水田耕一, 河原崎秀雄, 吉野浩之, 田辺好英, 河野陽一, 橋都浩平, 菅原寧彦, 今村宏, 高山忠利, 幕内雅敏
消化器外科24: 947-50, 慢性肝疾患併存患者の周術期管理.	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏.
移植35: 165, 劇症肝不全型Wilson病に対する生体肝移植における銅代謝の検討.	2001		吉野浩之, 河原崎秀雄, 水田耕一, 橋都浩平, 菅原寧彦, 今村宏, 高山忠利, 幕内雅敏.
小児外科33: 345-347, 成人生体肝移植	2001		新谷 隆, 菅原寧彦, 幕内雅敏
medicina 38; 1172-1175, 生体肝移植-成人における適応	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏
消化器外科Nursing6; 39-41, 生体肝移植における経済的諸問題	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏
今日の移植14: 660, 再移植に至った劇症肝炎の一例.	2001		菅原寧彦, 金子順一, 大久保貴生, 松井郁一, 高山忠利, 幕内雅敏, 縄田真一, 須藤幸一, 木村理
外科 63; 1333-35, 肝移植手術のコツと術後管理. 胆管-胆管吻合.	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏.
外科 63; 1292-96, 右後区域グラフトを用いた成人生体肝移植	2001		金子順一, 菅原寧彦, 幕内雅敏
日本外科学会雑誌102; 794-7, 肝臓移植における肝静脈再建手技	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名，巻・頁数，論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
臨床消化器内科16; 1731-5, 成人生体部分肝移植の適応と成績	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏
Surgical Frontier 8; 361-5, 生体部分肝移植におけるドナー手術の手技	2001		菅原寧彦, 幕内雅敏
小児科診療64; 2119-22, 肝臓移植	2001		今村宏, 菅原寧彦, 幕内雅敏
Psychosomatics. 42:163, "Paradoxical psychiatric syndrome" of the recipient after child-to-parent living-related liver transplantation.	2001		Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surman OS, Kita Y.
Transplant Proc 33: 1350-1, Psychiatric disorders in living-related liver transplantation.	2001		Kita Y, Fukunishi I, Harihara Y, Hirata M, Kubota K, Takayama T, Kawarasaki H, Makuuchi M.
Transplant Proc 33: 1416-7, The influence of donor age to graft volume increase rate in living donor liver transplantation.	2001		Hirata M, Harihara Y, Kitamura T, Hisatomi S, Kato M, Dowaki S, Mizuta K, Sugawara Y, Kita Y, Kubota K, Takayama T, Kawarasaki H, Hashizume K, Makuuchi M.
Hepatogastroenterology. 48: 261-3, Liver transplantation using a right lateral sector graft from a living donor to her granddaughter.	2001		Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Mizuta K, Kawarasaki H, Imamura H, Hashizume K
Nat Med 7: 382-3, Circulating smooth muscle progenitor cells contribute to atherosclerosis.	2001		Saiura A, Sata M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M
J Am Coll Surg 192: 510-3, Small-for-size grafts in living-related liver transplantation.	2001		Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H, Dowaki S, Mizuta K, Kawarasaki H, Hashizume K
Artif Organs 25: 273-80, Efficacy of nonwoven fabric bioreactor immobilized with porcine hepatocytes for ex vivo xenogeneic perfusion treatment of liver failure in dogs.	2001		Naruse K, Sakai Y, Lei G, Sakamoto Y, Kobayashi T, Puliatti C, Aronica G, Morale W, Leone F, Qiang S, Ming SG, Ming S, Li Z, Chang SJ, Suzuki M, Makuuchi M
Transplantation.71: 812-4, Congestion of right liver graft in living donor liver transplantation.	2001		Lee S, Park K, Hwang S, Lee Y, Choi D, Kim K, Koh K, Han S, Choi K, Hwang K, Makuuchi M, Sugawara Y, Min P.
Transplantation. 72: 320-9, A comparison of gene expression in murine cardiac allografts and isografts by means DNA microarray analysis.	2001		Saiura A, Mataka C, Murakami T, Umetani M, Wada Y, Kohro T, Aburatani H, Harihara Y, Hamakubo T, Yamaguchi T, Hasegawa G, Naito M, Makuuchi M, Kodama T
Psychosomatics 42: 337-43, Psychiatric disorders before and after living-transplantation .	2001		Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surman OS
Transpl Int 14: 217-22, Reversible hepatofugal portal flow after liver transplantation using a small-for-size graft from a living donor.	2001		Kita Y, Harihara Y, Sano K, Hirata M, Kubota K, Takayama T, Ohtomo K, Makuuchi M.
Liver Transpl 7: 769-73, Risk factors for acute rejection in pediatric living related liver transplantation: The impact of HLA matching.	2001		Sugawara Y, Mizuta K, Kawarasaki H, Takayama T, Imamura H, Makuuchi M.
Liver Transp 17: 829-30. Liver transplantation from situs inversus to situs inversus.	2001		Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Yoshino H, Mizuta K, Kawarasaki H.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名，巻・頁数，論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Transplantation. 72: 1087-91, Living-related liver transplantation for primary biliary cirrhosis.	2001		Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H.
Hepatogastroenterology. 48: 1453-4, Restoration of portal vein flow by splenorenal shunt ligation and splenectomy after living-related liver transplantation.	2001		Cescon M, Sugawara Y, Kaneko J, Ohtsuka H, Takayama T, Makuuchi M.
肝臓（印刷中），肝炎の劇症化予知式の評価	2002		渡邊綱正、井上和明、山田雅哉、関山和彦、与芝 真
Digest Dis Sci 46:1046-1056, Development and characterization of a hybrid bioartificial liver using primary hepatocytes entrapped in a basement membrane matrix.	2001		Nagaki M, Miki Y, Naiki T, Kim Y-I, Ishiyama H, Hirahata I, Takahashi H, Sugiyama A, Muto Y, Moriwaki H.
Biochem Biophys Res Commun 286: 673-677, Sphingosine kinase regulates hepatoma cell differentiation: Roles of hepatocyte nuclear factor and retinoid receptor.	2001		Osawa Y, Nagaki M, Banno M, Yamada Y, Nozawa Y, Moriwaki H, Nakashima S.
J Hepatol 32: 488-496, Control of cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27, and cell cycle progression in rat hepatocytes by extracellular matrix.	2000		Nagaki M, Sugiyama A, Naiki T, Ohsawa Y, Moriwaki H.
J Infect Dis 182: 1103-1108, High levels of serum interleukin-10 and tumor necrosis factor $\alpha$ are associated with fatality in fulminant hepatitis.	2000		Nagaki M, Iwai T, Naiki T, Ohnishi H, Muto Y, Moriwaki H.
Hepatol 32: 1272-1279, Tumor necrosis factor $\alpha$ prevents tumor necrosis factor receptor-mediated mouse hepatocyte apoptosis but not Fas-mediated apoptosis: role of NF- $\kappa$ B.	2000		Nagaki M, Naiki T, Brenner DA, Osawa Y, Imose M, Hayashi H, Banno Y, Nakashima S, Moriwaki H.
肝臓 41 232-234, 転写制御因子 hepatocyte nuclear factor 活性化を応用したバイオ人工肝の開発	2000		永木正仁、内木隆文、杉山昭彦、大西弘生、武藤泰敏、森脇久隆、金良一、三木敬三郎、石山春生、平原一郎、高橋啓明
肝臓 42 105-107, 細胞外マトリックスによる肝細胞の分化	2001		永木正仁、杉山昭彦、内木隆文、森脇久隆

# 班 員 名 簿

平成13年度 厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業  
「難治性の肝疾患に関する研究」班 班員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	戸田 剛太郎	東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器肝臓内科	教 授
分担研究者	大西 三朗	高知医科大学第一内科	教 授
	小俣 政男	東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学	教 授
	川崎 誠治	信州大学医学部第一外科	教 授
	田中 紘一	京都大学大学院医学研究科 移植免疫医学講座	教 授
	藤原 研司	埼玉医科大学第三内科	教 授
	矢野 右人	国立長崎中央病院	院 長
研究協力者	石井 裕正	慶應義塾大学医学部消化器内科	教 授
	石橋 大海	九州大学大学院医学研究院 臓器機能医学専攻内科学講座 病態修復内科学分野	助教授
	市田 隆文	新潟大学医学部第三内科	講 師
	沖田 極	山口大学医学部第一内科	教 授
	恩地 森一	愛媛大学医学部内科学第三講座	教 授
	各務 伸一	愛知医科大学第一内科	教 授
	賀古 真	社会保険都南総合病院	院 長
	清澤 研道	信州大学医学部第二内科	教 授
	熊田 博光	虎の門病院消化器科	部 長
	小林 健一	金沢大学医学部第一内科	教 授
	酒井 浩徳	国立病院九州医療センター 消化器科	医 長
	向坂 彰太郎	福岡大学第三内科	教 授
	鈴木 一幸	岩手医科大学第一内科	教 授
	田中 直見	筑波大学臨床医学系消化器内科	教 授
	辻 孝夫	岡山大学医学部内科学第一講座	教 授
	坪内 博仁	宮崎医科大学内科学第二講座	教 授
	中沼 安二	金沢大学医学部病理学第二	教 授
	西岡 幹夫	香川医科大学第三内科	教 授
	西口 修平	大阪市立大学医学部第三内科	講 師
	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研究科 分子制御治療学	教 授
	廣原 淳子	関西医科大学第三内科	助 手
	牧野 勲	旭川医科大学附属病院	院 長
	幕内 雅敏	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	教 授
	三田村 圭二	昭和大学医学部第二内科	教 授
	森實 敏夫	神奈川歯科大学附属病院内科	教 授
	森脇 久隆	岐阜大学医学部第一内科	教 授
与芝 真	昭和大学藤が丘病院消化器内科	教 授	
渡辺 明治	富山医科薬科大学第三内科	教 授	
渡部 幸夫	国立相模原病院内科	医 長	
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	銭谷 幹男	東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器肝臓内科 〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8 TEL : 03-3433-1111 内線3200 FAX : 03-3435-7065 e-mail : hankaigi@jikei.ac.jp	助教授



## 平成13年度班会議總會プログラム

厚生科学研究費補助金 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13年度 第1回総会  
主任研究者 戸田 剛太郎

日 時：平成13年8月31日（金）13：00～16：00  
場 所：アルカディア市ヶ谷 5F穂高，東の間

主任研究員挨拶

戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

厚生省疾病対策課長挨拶

I. 本年度の研究計画概要説明

主任研究員 戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

II. 臨床治験進捗状況

司会 戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

- i) 自己免疫性肝炎に対するUDCA治療1 初期療法  
柴田 実（昭和大学医学部第二内科）
- ii) 自己免疫性肝炎に対するUDCA治療2 維持療法  
森實 敏夫（神奈川歯科大学附属病院内科）
- iii) 原発性胆汁性肝硬変に対するベサフィブレードの効果  
廣原 淳子（関西医科大学医学部第三内科）
- iv) B型劇症肝炎に対するラミブデインの効果  
持田 智（埼玉医科大学第三内科）

III. 疫学調査に関する説明

司会 戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

- i) 自己免疫性肝炎の境界領域病変に関する調査  
戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学内科学講座第1）
- ii) 継続調査：原発性胆汁性肝硬変  
井上 恭一（関西医科大学医学部第三内科）
- iii) 継続調査：劇症肝炎  
藤原 研司（埼玉医科大学第三内科）
- iv) 医療給付症例の解析 疫学研究班  
森 満（札幌医科大学公衆衛生学教室）

評価委員講評

厚生科学研究費補助金 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13年度 第2回総会

主任研究者 戸田 剛太郎

日 時：平成14年1月24日（木）9：30～16：35

平成14年1月25日（金）9：30～14：50

場 所：笹川記念館 4階 第一・二会議室

【平成14年 1月24日（木）】

開会の辞（9：30～9：40）

戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

厚生労働省 健康局 疾病対策課 挨拶（9：40～9：50）

1. 自己免疫性肝炎（9：50～12：00）

司会 戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

1. (1) 非定型自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変に関する全国アンケート調査結果
- (2) 自己免疫性肝疾患における免疫関連分子の遺伝子多型の検討

東京慈恵会医科大学内科学講座消化器肝臓内科 戸田 剛太郎

2. (1) 急性発症型自己免疫性肝炎の病態
- (2) 自己免疫性肝炎におけるグルコシルコイドレセプターβの発現とステロイド治療効果

岡山大学医学部第一内科 辻 孝夫

3. マイクロサテライト多型を用いた自己免疫性肝炎の疾患感受性

信州大学第二内科 清澤 研道

4. 自己免疫性肝炎の病態におけるサイトケラチンの関与

香川医科大学第三内科 西岡 幹夫

5. 自己免疫性肝炎の長期予後と宿主側因子の解析

虎の門病院消化器科 熊田 博光

6. マウス自己免疫性肝炎モデル作製の試み

愛知医科大学消化器内科 各務 伸一

7. LKM-1抗体陽性例におけるCYP2D6genotypeの解析

社会保険都南総合病院 賀古 眞

8. LKM-1抗体のエピトープ解析：AIH 2aと2bの比較

大阪市立大学肝胆膵病態内科学 西口 修平

9. profiling及びshavingによる自己免疫性肝炎に発現するRNAの解析

東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 小俣 政男

事務連絡（12：00）

休憩

I. 自己免疫性肝炎（13：10～13：50）

司会 戸田 剛太郎（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）

10. 自己免疫性肝炎における抗ミトコンドリア抗体検出の意義

昭和大学第二内科 三田村 圭二

11. 急性自己免疫性肝炎（AIH）の臨床的検討

神奈川歯科大学附属病院内科 森實 敏夫

12. 小児自己免疫性肝炎についての予備調査

筑波大学小児科 松井 陽

13. 難治性肝疾患に関する臨床調査個人票の有用性の検討

札幌医科大学公衆衛生学教室 森 満

II. 原発性胆汁性肝硬変（13：50～15：50）

司会 大西 三朗（高知医科大学第一内科）

14. PBCのベサフィブラート治療-長期投与例における検討-

高知医科大学第一内科 大西 三朗

15. (1) 原発性胆汁性肝硬変全国調査結果（第22報）  
(2) BezafibrateがMDR3発現に及ぼす影響について

関西医科大学第三内科 廣原 純子

16. (1) 潜在性のPBCに関する研究  
(2) PBCにおける樹状細胞機能異常-I型インターフェロン産生樹状細胞について-

愛媛大学医学部第三内科 恩地 森一