

コルヒチンとの併用が生化学的にも組織学的にも持続的な改善が得られることより、本剤の有用性が強調されている。しかし、約 15%の症例において間質性肺炎を惹起することが知られており、使用にあたっては注意を要する。

以前の報告では、Methotrexate の有効性が報告されているが、進行した肝病変の患者ではコンプライアンスは悪く、副作用が出現する。また、肝移植までの期間を短縮することはできず、UDCA の効果に勝るものではないことが報告されている^{26, 27)}。

5) d-ペニシラミン

大規模二重盲検試験で、有用性は認められていない^{28, 29)}。

6) 副腎皮質ステロイド薬

免疫抑制効果を期待して使用されたが、PBC 症例の多くは中年女性であり、さらに胆汁うっ滞による脂溶性ビタミンの吸収不良のために骨粗鬆症が出現しやすいこともあり、現在ではその使用は一般的ではない^{30, 31)}。しかし、PBC のなかでも活動性肝炎の様相を呈する PBC-AIH オーバーラップに対しては本剤の使用を検討する³²⁾。また、AIC も副腎皮質ステロイド剤が効果を示すことが多い。いずれの場合も漸減し、維持療法の段階では UDCA に切り替えることが推奨されている。

7) budesonide

budesonide (Entocot EC) は腸溶性で非全身性のコルチコステロイドであり、軽症～中等症のクローン病に使用されている。90%は腸で放出され血中には流出しないため、コルチコステロイドよりも副作用が少ないといわれている。PBC への治療の応用については、進行期 (stage IV) の PBC 患者への投与では血中濃度が非常に高くなり、副作用のみが出現したとして、投与するとすれば、早期の PBC 患者で検討されるべきであるとされている³³⁾。

これら免疫抑制薬は UDCA 単独で効果が低い症例に対して併用することにより有効となる症例があるとの報告が多くみられる³⁴⁾。

4. 肝移植

胆汁うっ滞性肝硬変へと進展し、進展を抑えることができなくなった場合は、肝移植が唯一の治療である。肝移植時期決定のために行う予後予測は、Mayo モデルや日本肝移植適応研究会のモデル等に従うが、いずれにおいても最も重要な因子は血清総ビリルビン値である。血清

ビリルビンが 2.0mg/dl になると約 10 年、3.0mg/dl になると約 5 年、6.0mg/dl 以下になると約 2 年以下の余命であると予測される。血清総ビリルビン値がおおよそ 6.0mg/dl 以上になると肝移植を考慮することが勧められている。脳死肝移植適応委員会の PBC の移植適応指針では、日本肝移植適応研究会モデルの 6 ヶ月後の死亡確率が 50%以上で移植適応ありとされる。

PBC に対する肝移植成績は、米国 UNOS の脳死肝移植の成績では 3 年生存率は 81%、5 年で 79%、7 年で 74%と、肝疾患の中では一番優れている³⁵⁾。脳死移植が少ない本邦では既に生体部分肝移植が定着しており、移植成績も、欧米の脳死肝移植例と同様に良好である。しかし、2002 年 12 月末までのわが国における生体肝移植 2226 例中、18 歳以上の例は 1037 例であり、その中で PBC は 210 例であるが、5 年生存率は 72.0%³⁶⁾とむしろ他の肝疾患よりも悪い。かなり進行例が施行されているためではないかと思われる。原疾患の再発に関しては、脳死肝移植よりも、生体肝移植における、親子や兄弟姉妹といった遺伝子背景の似通ったグラフトではより再発の危険性が高い³⁷⁾。しかし、長期経過で原疾患の再発をきたすことはあるものの、再発の病態は軽度で生命予後を脅かすものではないとされる。術後、術前からの骨粗鬆症および副腎皮質ステロイド薬の投与と相まって骨折の発生の危険性があるため注意が必要である。

肝移植後の再発防止 肝移植後の PBC の再発防止の薬剤としてもウルソの有用性が報告されている。ベースに用いられる免疫抑制薬である cyclosporine と tacrolimus との間では大きな差はみられていない。

肝移植までの時間状態を維持するための架橋的療法 肝不全に陥り、肝移植を余儀なくされた場合、ドナーが得られるまでの架橋的療法として、血漿交換、白血球除去療法、吸着療法、人工肝補助装置等の有用性が報告されている。

5. 経口免疫寛容誘導

新しい治療の試みーとして経口免疫寛容を誘導する免疫学的療法が研究されている。抗原の経口投与にて免疫寛容を誘導するものである。

Suzuki らは、精製ブタ PDC 5 mg をゼゼラチンカプセルに入れて 6 名の早期 PBC 患者に 6 ヶ月間投与し、AMA と血清生化学データの推移を観察した。1 名は発疹が出現し中止。他の 5 名は

完遂したが、指標に変化はなかった。自己免疫疾患にて経口投与で免疫寛容を導き出すのは困難である、と結論している³⁸⁾。

Jones らは、PDC の経口投与が PDC で免疫したマウスの PDC に対する免疫応答を変えた。PDC の経口投与は PBC において抗原特異的な免疫療法となる可能性があることを報告している³⁹⁾。

CpG モチーフを有する細菌 DNA を非自己 PDC と共にマウスに免疫すると PDC に対する反応が増幅され、細菌 DNA がアジュバント効果を示した。PBC の免疫反応に細菌が関与している可能性とともに、CpG オリゴヌクレオチドのワクチンアジュバントとしての可能性が示唆された⁴⁰⁾。

D. 考察

PBC が自己免疫性疾患と考えられることから、免疫抑制療法の有効性が考えられるが、これまで試みられてきた免疫抑制薬はいずれも非特異的な免疫抑制薬であり、いずれも毒性を上回る有効性はランダム化対照研究によって得られていない。

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は進展を抑えて死亡ないし肝移植までの期間を延長でき、しかも毒性・副作用が少ない“生理的な”薬剤として現在標準的な治療法として用いられている。肝移植後の再発も抑える可能性が示されている。最近では UDCA に抵抗性の症例に対してフィブレート系の薬剤が有効とする報告が累積している。もっとも効果を発揮できるフィブレートの同定とともに、さらなる効果を期待しての薬剤の開発が望まれる。

当面は PBC の症候や合併症、さらには肝硬変・肝不全を改善する治療法の開発も必要であるが、PBC を根治的に治療する、あるいは進展を改善する治療法の開発が急務である。病理病態の解明によって明らかとなった候補分子を標的とした薬剤、あるいは特異的に免疫反応を抑えることができるような抗原特異的な免疫療法の開発が必要とされる。また同時に、治療を適用する対象者を特定することが必要であると思われる。

E. 結論

これまで試みられてきた免疫抑制薬はいずれも非特異的な免疫抑制薬であり、いずれも毒性を上回る有効性はランダム化対照研究によって得られていない。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は毒性・副作用が少ない“生理的な”薬剤として現在標準的な治療法として用いら

れている。最近 UDCA に抵抗性の症例に対してフィブレート系の薬剤が有効とする報告が累積している。

PBC を根治的に治療する、あるいは進展を改善する治療法の開発が急務である。病理病態の解明によって明らかとなった候補分子を標的とした薬剤、あるいは特異的に免疫反応を抑えることができるような抗原特異的な免疫療法の開発が必要とされる。また同時に、治療を適用する対象者の特定が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特になし

文献

1. Heathcote EJ: Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):1005-13.
2. Tanaka H, Makino Y, et al: Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by ursodeoxycholic acid. Repression of IFN-gamma-induced MHC class II gene expression via a glucocorticoid receptor-dependent pathway. *J Immunol*, 1996; 156:1601-1608.
3. Poupon R, Chretien Y, et al: Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet*, 1:834-836, 1987.
4. Kumar D and Tandon RK: Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*, 16:3-14, 2001.
5. Oka H, Toda G, Ikeda Y, Hashimoto N, Hasumura Y, Kamimura T, Ohta Y, Tsuji T, Hattori N, Namihisa T, et al.: A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Jpn*. 1990 Dec;25(6):774-80.
6. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, Harrison JM, Wiesner RH, Anderson ML,

- Lange SM, et al. : Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994 May;106(5):1284-90.
7. Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. : Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1996 May;110(5):1515-8.
 8. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. : Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):644-7.
 9. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, De Sotel CK, Lange SM, Anderson ML, Mahoney DW, Lindor KD. : Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol*. 1999 May;30(5):830-5.
 10. Lindor KD, Poupon R, et al: Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 355:657-658, 2000.
 11. Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD. : Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2002 Oct;97(10):2647-50.
 12. Goulis J, Leandro G, et al: Randomized controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*, 354:1053-1060, 1999.
 13. Poupon RE, Lindor KD, Pares A, Chazouilleres O, Poupon R, Heathcote EJ. : Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2003 Jul;39(1):12-6.
 14. Floreani A, Baragiotta A, Guido M. : Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: a cause of resistance to ursodeoxycholic treatment. *Dig Liver Dis*. 2003 Feb;35(2):128-9.
 15. Poupon RE, Huet PM, Poupon R, Bonnand AM, Nhieu JT, Zafrani ES. : A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *Hepatology*. 1996 Nov;24(5):1098-103.
 16. 栗原毅, 柳沢明子, 他: 原発性胆汁性肝硬変におけるbezafibrateの効果の検討. *臨床医薬* 13:4255-4258, 1997.
 17. Iwasaki S, Tsuda K, et al: Bezafibrate may have a beneficial effect in precirrhotic primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*, 16:12-18, 1999.
 18. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H. : Bezafibrate treatment: a new medical approach for PBC patients? *J Gastroenterol*. 2003;38(6):619-20.
 19. Heathcote J, Ross A, Sherlock S. : A prospective controlled trial of azathioprine in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1976 May;70(5 PT.1):656-60.
 20. Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Altman DG, Popper H, Portmann B, Doniach D, Ranek L, Tygstrup N, Williams R. : Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology*. 1985 Nov;89(5):1084-91.
 21. Bodenheimer H Jr, Schaffner F, et al: Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 95:124-129, 1988.
 22. Kaplan MM, Schmid C, et al: A prospective trial of colchicine and methotrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 117:1173-1180, 1999.
 23. Lee YM, Kaplan MM. : Efficacy of colchicine in patients with primary biliary cirrhosis poorly responsive to ursodiol and methotrexate. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jan;98(1):205-8.
 24. Poupon RE, Huet PM, Poupon R, Bonnand AM, Nhieu JT, Zafrani ES. : A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *Hepatology*. 1996

- Nov;24(5):1098-103.
25. Wiesner RH, Ludwig J, Lindor KD, Jorgensen RA, Baldus WP, Homburger HA, Dickson ER. : A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis *N Engl J Med.* 1990 May 17;322(20):1419-24.
 26. Hendrickse MT, Rigney E, Giaffer MH, Soomro I, Triger DR, Underwood JC, Gleeson D. : Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 1999 Aug;117(2):400-7.
 27. Bach N, Bodian C, Bodenheimer H, Croen E, Berk PD, Thung SN, Lindor KD, Therneau T, Schaffner F. : Methotrexate therapy for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jan;98(1):187-93.
 28. Taal BG, Schalm SW, Ten Kate FW, Van Berge Henegouwen GP, Brandt KH. : Low therapeutic value of D-penicillamine in a short-term prospective trial in primary biliary cirrhosis. *Liver.* 1983
 29. Neuberger J, Christensen E, Portmann B, Caballeria J, Rodes J, Ranek L, Tygstrup N, Williams R. : Double blind controlled trial of d-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut.* 1985 Feb;26(2):114-9.
 30. Sherlock S. Primary biliary cirrhosis: critical evaluation and treatment policies. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1982;77:63-74.
 31. Jones EA, Bergasa NV. : Immunosuppressive treatment of chronic liver disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Nov 30;696:319-27.
 32. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. : Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998 Aug;28(2):296-301.
 33. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. : Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2003 Jul;38(1):196-202.
 34. Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. : Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2000 Feb;31(2):318-23.
 35. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, et al. : Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology,* 33:22-27, 2001.
 36. 日本肝移植研究会 : 肝移植症例登録報告. 日本移植学会誌『移植』;38:401-408, 2003.
 37. 市田隆文 : 原発性胆汁性肝硬変の肝移植後の再発. *肝胆膵,* 39:123-130, 1999.
 38. Suzuki A, Van de Water J, Gershwin ME, Lindor K, et al. : Oral tolerance and pyruvate dehydrogenase in patients with primary biliary cirrhosis. *Dev Immunol.* 2002 Jun;9(2):55-61.
 39. Jones DE, Palmer JM, Robe A, Kirby JA. : Oral tolerisation to pyruvate dehydrogenase complex as a potential therapy for primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity.* 2002 Dec;35(8):537-44.
 40. Jones DE, Palmer JM, AJ, Kirby JA, et al. : Bacterial motif DNA as an adjuvant for the breakdown of immune self-tolerance to pyruvate dehydrogenase complex. *Hepatology.* 2002 Sep;36(3):679-86.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
主任研究者研究報告書

自己免疫性肝疾患の罹患率、臨床像、治療法の現状—世界各国との比較

主任研究者 石橋 大海 国立病院長崎医療センター 臨床研究センター長

自己免疫性肝疾患(AILD)の治療戦略を立てる目的で、同じ診断基準のもとで診断され、同期間に国内および海外の消化器医を受診した AILD 症例を対象に、消化器医に対して調査票による調査を行い、我が国における罹患率、臨床像、治療法の現状を世界各国の現状と比較した。調査は同期間に同じ診断基準で行われたが、罹患率、臨床像は国間で大きく異なっていた。我が国では、他国に比較し、症候性の AILD 症例が多くを占めた。各国間における診療レベルの相違、受診する患者層の相違などの社会的な要因が大きいと思われるが、遺伝的背景とともに環境のリスクファクターの違いも反映している可能性が考えられた。

治療は、国内 AIH 症例確診例の 80%に副腎皮質ステロイド薬が使用されていたが、寛解状態が得られている約 4 分の 1 の症例に再発がみられた。また、軽症と思われる症例に UDCA 単独投与がなされているが、うち 20%弱に再燃がみられていることは、UDCA 単独投与では完全にコントロールできないことを示している。PBC は 90%の症例に UDCA が投与され、最近有効性が報告されているベザフィブラートは 10%弱の症例に投与されていた。しかし、死亡例や肝移植症例が少なからず認められた。PBC では死亡例、肝移植施行例、AIH では再燃例も多く、いずれの疾患においても画期的治療法の開発が待たれる。

竹越國夫	認定内科専門医会
元雄良治	認定内科専門医会
森實敏夫	日米自己免疫性肝疾患会議
西岡幹夫	日米自己免疫性肝疾患会議
矢野右人	国立病院・療養所
戸田剛太郎	日本内科学会 厚生労働省研究班

A. 研究目的

我が国および海外における自己免疫性肝疾患(AILD)の治療法の現状は必ずしも明らかでない。本研究は、我が国における AILD の治療の実態を明らかにすることを目的に、一定の期間に対象診療施設を受診し、共通の診断基準を用いて診断された AILD 患者について、治療内容を含む臨床項目を登録し、治療法の実態を解析した。

B. 研究方法

1. 対象とした疾患：自己免疫性肝疾患、自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis (AIH))、原発性胆汁性肝硬変(Primary biliary cirrhosis (PBC))、AIH-PBC オーバーラップ症

候群、AMA 陰性 PBC、AIH-PSC オーバーラップ

2. 対象と解析方法

1) 研究デザイン：前向き連続的症例研究、多施設共同研究。
2) 対象症例：2001年2月～5月31日の4ヵ月間に各診療施設を受診した AILD 患者
3) 対照症例：同期間に同施設を受診した B 型肝炎、C 型肝炎関連慢性肝疾患患者、したがって、ここでいう「慢性肝疾患」とは、AILD 患者、B 型肝炎あるいは C 型肝炎関連慢性肝疾患患者を合わせたものをいう。

4) 調査方法：2つの種類からなる調査表を同意が得られた国内、海外の医師へ e-mail、FAX、あるいは郵便にて送り、回収した。

5) 調査用紙(資料)：調査用は2種類準備した。①Questionnaire 1：2001年2月～5月31日の間に各診療施設で診察した AILD、および B 型肝炎、C 型肝炎関連慢性肝疾患の各診断別症例数の記載、②Questionnaire 2：検査データや合併症、治療内容に関する約 100 項目からなる各症例毎の調査用紙。

6) 調査用紙を送付した医師：日本内科学会、日本内科学会認定内科専門医会、厚生労働省難治性の肝疾患研究班、日米自己免疫性肝疾患会

議、国立病院・療養所で消化器学会に所属している医師。

海外は、日本国内の医師より紹介された米国内科学会 (ACP)、米国消化器病学会 (ACG)、各国内科学会所属で調査に同意を示した医師。

3. AILD の診断

次の①、②をとともに満足する症例とした。

①明らかな他の原因による肝疾患の除外；HBs 抗原陽性、HCV 抗体 (HCV-RNA) 陽性、アルコール性肝障害、薬剤性肝障害、寄生虫、ウイルスン病、ヘモクロマトーシス②下記に示す各 AILD の標準的診断基準に合致すること。

1) 自己免疫性肝炎：国際診断基準 (J Hepatology 31: 929-938, 1999) に従い、①AIH 確実例、②AIH 疑い例に分け、抗核抗体、抗平滑筋抗体陽性のものを (a) タイプ 1、LKM-1 抗体陽性のものを (b) タイプ 2 とした。

2) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)：厚生労働省「難治性の肝疾患」研究班の診断基準を満足するものとした。

3) AMA 陰性 PBC：AMA 陰性であるが、PBC の診断基準を満足するものとした。

4) AIH-PBC オーバーラップ：AIH 確実および疑い例で PBC (診断基準 1, 2, 3、または AMA 陰性 PBC) の診断基準に合うものとした。

5) 自己免疫性胆管炎 (AIC)：他の自己抗体陽性の AMA 陰性 PBC とした。

6) 原発性硬化性胆管炎 (PSC)：典型的な胆管造影所見、または胆管造影所見は正常であるが肝生検所見が PSC であるか炎症性腸疾患を有しているものとした。

C. 研究成績

1. 調査票の回収と登録症例数

参加の意を表明していただいた 122 名 (国内 100 名、海外 22 名) の医師のうち国内 72 名、海外 7 名、計 99 名から回答が得られた。AILD の総数は 1960 例であり、うち同期間に死亡した AILD 症例数は 11 例であった。一方、対照とした B 型肝炎慢性肝疾患症例の総数は 4573 例で、うち同期間に死亡した B 型肝炎症例数は 22 例であり、C 型肝炎は 17602 例であり、うち同期間に死亡した C 型肝炎症例数は 99 例であった。慢性肝疾患は総計 24, 135 症例であり、このうち 1960 例 (8. 1%) が AILD であった。一方、海外の 7 施設から慢性肝疾患計 3, 501 が登録され、この中の 58 例 (1. 6%) が AILD であった。

個人調査票が回収され登録された AILD の総数は 1986 症例、我が国の施設からは 1923 例、

海外からは 63 症例であった。

2. 自己免疫性肝疾患の頻度

Questionnaire 1 の集計で、AILD は総数 1960 例、うち AIH 確実例は 428 例 (タイプ 1 は 461 例、タイプ 2 が 3 例)、PBC は 1025 例、AMA 陰性 PBC は 117 例、AIH-PBC オーバーラップは 115 例、自己免疫性胆管炎 (AIC) は 54 例、PSC は 54 例、AIH、PSC オーバーラップは 2 例であった。

3. 我が国における AILD 罹患率の地域差

我が国における AILD 罹患率は地域によって異なり、全慢性肝疾患症例に対する AILD の比率は 47 都道府県で全く異なっていた。地域毎にみても、AILD は北陸地方が最も高い率であった。

4. AILD、HCV、HBV の罹患率 - 他国との比較

我が国における慢性肝疾患は、C 型肝炎が約 80%あるいはそれ以上を占め、B 型肝炎は 20%未満であり、AILD はいずれも 5%未満であった。

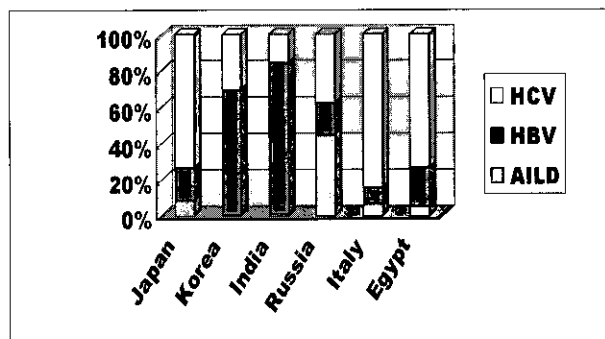


図 1. 各国における AILD、HCV、HBV の罹患率

各疾患の頻度は各国で大きく異なっていた。イタリア、エジプトでは日本同様、C 型肝炎が約 80%あるいはそれ以上を占め、B 型肝炎は 20%未満であり、AILD はいずれも 5%未満であった。しかし、韓国では B 型肝炎が 60%、インドでは 80%を占め、次に C 型肝炎が報告では 40%弱、インドでは 20%弱を占め、AILD は極めて少なかった。一方、ロシアでは AILD が約 40%と多くを占め、C 型肝炎は 40%弱、B 型肝炎は 20%弱と、他国と大きく異なっていた。

5. AILD の内訳

AILD 中の各 AILD の割合も、各国で大きく異なっていた。我が国では PBC が優勢で 60%弱を占めたが、AIH は 35%であった。

イタリアでは、日本同様、PBC が優勢で 65%弱を占めたが、AIH は 40%弱であった。しかし、韓国、インド、エジプトでは AIH が優勢であり、それぞれ、80%、63%、40%を占めた。エジプトにおける AILD の割合は独特であり、AIH は 80%

を占め、PBC、PSCなどの慢性胆汁うっ滞は20%を占めるのみであった。しかし、エジプトではアジアやエジプトでは極めて少ないPSCがPBCとほぼ同数みられた。

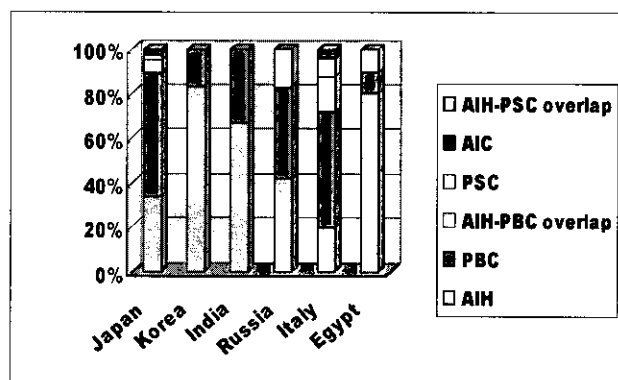


図2. 各国におけるAILDの内訳

AIHの分類では我が国では殆どをタイプ1が占め、タイプ2は極めて少数であった。イタリア、韓国、ロシアでも同様であったが、インドではAIH確実例はみられなかった。タイプ2AIHはイタリアとエジプトに約20%にみられたが、我が国を含め、他の国ではみられなかった。

一方、PBCは我が国を含め、他の国でも80%以上がAMA陽性であり、残り20%弱がAMA陰性であった。

6. AILDの疾患活動性の内訳—症候性 v s 無症候性

我が国ではPBCの80%、AIHの40%は無症候性であった。他の国では、イタリアではPBCの60%、AIHの30%が無症候性であったが、その他の国では、PBCの全症例が症候性、AIHも多くは国で無症候性が優位であった。ロシアではほぼ全例が症候性であった。

7. 血清総ビリルビンとAST値

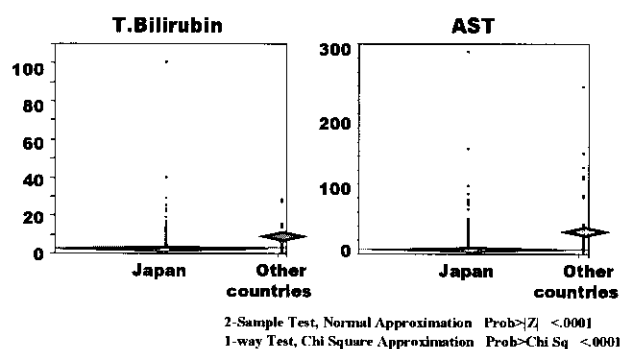


図3. 血清総ビリルビンとAST値の日本と他の国での比較

血清総ビリルビンとAST値を日本と他の国で比較した。いずれの数値も他の国に比較して日

本で低値であり、日本で診断されるAILDはより無症候性であることが示唆された。

8. 自己抗体の頻度

AMAはPBCの95%以上で陽性であったがAIH、PSCでは5%未満であり、PBCに特異的であった。SMAはAIHの60%に陽性であり、PBCでの陽性率は約7%であった。ANCA(anti-neutrophil cytoplasmic antibody)はPSCの20%、AIHの10%に陽性であった。

治療

1. 国内AIH症例

確診例が442例、うち358例(81.0%)に副腎皮質ステロイド薬が使用されていた。プロドニゾロンの量は多くは30~40mgであった。21例(5.8%)にアザチオプリンが併用されていた。他の併用薬剤としては、98例にUDCA、6例にSNMC、2例にサイクロスポリンA、1例にインターフェロン、1例にプレディニンがみられた。コルヒチンの併用はなく、肝移植がなされた症例もなかった。寛解状態が得られている312例に対し、76例(24.4%)に再発がみられている。14例はUDCA単独投与であり、うち3例に再燃がみられている。薬剤が何も投与されていない症例は4例であった。

疑い例232例のうち136例(58.6%)にはプレドニゾロン、103例(44.4%)にUDCAが投与されていた。UDCA単独治療は17例で、3例(17.6%)に再燃がみられている。薬剤が何も投与されていない症例は5例であった。

2. 国内PBC症例

PBCは1041例、うち938例(90.1%)にUDCAが投与されていた。うち83例(8.8%)にベザフィブラートが併用されていた。他に併用されていた薬剤は、プレドニゾロン30例、コルヒチン8例、アザチオプリン2例であり、4例が肝移植を受けた。

AMA陰性PBCは103例であり、うち87例はUDCAが投与されていた。

3. 国内AIH-PBCオーバーラップ症例

AIH-PBCオーバーラップ症例は102例であり、うち80例にUDCA、53例にプレドニゾロンが使用されており、36例は両者の併用がなされていた。

4. 国内AIC症例

54症例のうちプレドニゾロンの使用がなされているのは14例、UDCAが43例、両者の併用がなされているのは11例であった。

5. 国内PSC症例

30症例のうち29例にはUDCAの投与がなされ

ていた。プレドニゾロンは8例に投与されていた。2例には肝移植がなされていた。

6. 海外 AIH 症例

確診例 17 例、疑い例 5 例、計 22 例であり、確診例 17 例中 15 例にはプレドニゾロンが投与され、うち 4 例ではアザチオプリンの併用が行われていた。8 例に再燃がみられていた。移植症例はなかったが、3 例にプラズマフェレーシスが行われていた。

7. 海外 PBC 症例

20 症例のうち 17 例には UDCA が投与されているが、プレドニゾロンの使用はなかった。しかし、4 例にプラズマフェレーシスが行われていた。ベザフィブラートが投与されている症例はなかった。AIH-PBC オーバーラップは 4 例であり、うち 1 例は UDCA とプレドニゾロンの併用、1 例はプレドニゾロン単独投与がなされていた。

D. 考察

自己免疫性肝疾患の罹患率、臨床像、治療法の現状を明らかにし、治療対策をたてることを目的に、同じ診断基準で診断し、同じ期間に各診療施設を受診した自己免疫性肝疾患症例について、国内、および海外の消化器医を対象に、自己免疫性肝疾患のアンケート調査を行った結果、国内の 72 施設から総計 24,135 症例が集積され、うち、8.1%が AILD であった。一方、海外からは 3,501 症例 が集積され、うち 1.6%が AILD であった。調査は同期間に同じ診断基準で行われたが、罹患率は国間で、国内においては各地域によって全く異なっていた。AILD の頻度は、韓国、インドで極めて低率であった。PBC の頻度は日本では AIH よりも高かったが、韓国、インド、エジプトにおいては、むしろ反対であった。日本では他の国に比較し、より無症候の症例が多かった。

調査は同期間に同じ診断基準で行われたが、罹患率は国間で、また日本においてさえも各地域によって全く異なっていた。医師により診断が異なることと、世界、日本にても分布は大いに異なっていた。これは、各国間における診療レベルの相違、受診する患者層の相違などの社会的な要因が大きいと思われるが、遺伝的背景とともに環境のリスクファクターの違いも反映している可能性が考えられた。

治療は、国内 AIH 症例確診例の 81.0%に副腎皮質ステロイド薬が使用されていたが、疑い例では 58.6%であった。確診例の方がより症候性

であるためであることが窺われる。投与されているプレドニゾロンの量は多くは 30~40mg であった。プレドニゾロン投与例のうち、5.8%の症例にアザチオプリンが併用されていた。寛解状態が得られている 312 例に対し、76 例に再発がみられていることは注目に値する。また、軽症と思われる症例に UDCA 単独投与がなされているが、うち 17.6%に再燃がみられていることは、UDCA だけで経過をみるできないことを示している。

PBC は 90%の症例に UDCA が投与されていた。最近有効性が報告されているベザフィブラートは 10%弱の症例に投与されていた。4 ヶ月に 4 症例に肝移植が行われていたが、1 年間では 12 例ということになる。

AIH-PBC オーバーラップ症例は 102 例では、約半数にプレドニゾロンが使用されていた。AIC、PSC 症例に対しては、プレドニゾロン、または UDCA の投与がなされている。

海外の AIH 症例は症候性の症例が多いためか、アザチオプリンの併用が行われている比率が高い。3 例にプラズマフェレーシスが行われていたが黄疸を呈したに対する治療法であった。海外でも PBC 症例には UDCA が主流であった。本症に対しても 4 例にプラズマフェレーシスが行われていた。我が国で UDCA に併用されるようになったベザフィブラートが投与されている症例はなかった。

以上、我が国と海外では AILD 症例に臨床像の違いは見られるが、治療法は基本的には変わりないと考えられた。

E. 結論

自己免疫性肝疾患の罹患率、臨床像、治療法の現状を明らかにする目的で、同期間に同じ診断基準で国内、および海外の消化器医を対象に、自己免疫性肝疾患のアンケート調査を行った。我が国と海外では AILD 症例に臨床像の違いは見られるが、治療法は基本的には変わらなかった。再燃例も多く、画期的治療法の開発が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特になし

調査にご協力いただいた方々

日本内科学会関係

戸田剛太郎(東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科)、赤羽 賢浩(山梨医科大学第一内科)、浅香 正博(北海道大学大学院病態制御学/第三内科)、市田隆文(新潟大学第三内科)、今井 浩三(札幌医科大学第一内科)、大西 三朗(高知医科大学第一内科)、沖田 極(山口大学第一内科)、恩地 森一(愛媛大学第三内科)、各務 伸一(愛知医科大学消化器内科)、川崎 寛中(鳥取大学第二内科)、清澤 研道(信州大学第二内科)、高後 裕(旭川医科大学第三内科)、小林 健一(金沢大学がん遺伝子治療学(第一内科)、坂口 孝作(岡山大学第一内科)、佐田 通夫(久留米大学第二内科)、佐藤 信紘(順天堂大学消化器内科)、塩田 淳朗(日本大学板橋病院第三内科)、柴崎 浩一(日本歯科大学新潟歯学部附属医科大学内科)、高取 正雄(聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科)、高橋 信一(杏林大学付属病院第三内科)、坪内 博仁(宮崎医科大学第二内科)、西岡 幹夫(香川医科大学第三内科)、馬場 正道(足利赤十字病院)、本田 浩仁(徳島大学医学部第二内科)、牧野 勲(旭川医科大学第二内科)、三浦総一郎(防衛医科大学第二内科)、三田村圭二(昭和大学第二内科)、森脇 久隆(岐阜大学第一内科)、渡辺 純夫(秋田大学第一内科)、渡辺 明治(富山医科薬科大学第三内科)

認定内科専門医会

雨森 正洋(雨森医院)、一木 康則(大分赤十字病院内科)、伊藤 慎芳(N T T 東日本関東病院消化器内科)、伊藤 信康(三重県立総合医療センター内科)、今西 宏安(兵庫医科大学総合内科第三内科)、上野 義之(東北大学消化器内科)、梅野 守男(早良病院)、太田 光泰、大元 謙治(川崎医科大学内科学消化器 I 部門)、尾下 正秀(大阪警察病院内科)、尾本きよか、川口 淳、神田 大輔(群馬大学医学部第一内科)、木曾 真一(大阪大学分子制御内科学第二内科)、倉井 修(大阪市立総合医療センター消化器内科)、小寺 徹(滋賀県立成人病センター)、小林 史枝(東京都立豊島病院)、小松 弘一(横浜市立病院消化器科)、坂井 宣行(岡山済生会総合病院)、重松 宏尚(佐賀県立病院好生館内科)、島村 隆二(千早病院)、高橋 達(新潟大学第三内科)、竹越 國夫(竹越内科クリニック)、竹田 康男、田中 延善(福井県済生会病院)、寺田 光宏(厚生連高岡病院消化器科)、寺村 和久(大阪第二警察病院)、中村 靖(公立那賀病院内科)、鍋島 紀滋(京都大学消化器内科)、根井 仁一(城端厚生病院)、橋本 章(済生会松阪総合病院内科)、長谷

川岳尚(置戸赤十字病院)、花田 敬士(厚生連尾道総合病院内科)、平井 信行(富山通信病院内科)、藤田 善幸(聖路加国際病院内科)、前久保博士(手稲溪仁会病院)、水野 雅之(大阪府済生会吹田病院内科)、水野 雅博(三菱京都病院内科)、宮森 弘年(恵寿総合病院)宗像 博美、元雄 良治(金沢大学がん研究所内科)、森田 千絵(北九州市立戸畑病院内科)、吉永 淑子、吉波尚美(京都市立病院)、米満 春美(大分医科大学第三内科)

日米自己免疫性肝疾患会議

大曲 勝久(長崎大学第二内科)、渋谷 明隆(北里大学東病院消化器内科)、銭谷 幹男(東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科)、宮地 清光(慶進会慶宮医院)、森實 敏夫(神奈川歯科大学付属病院内科)

国立病院・療養所

今井 康晴(長野市民病院内科)、金子光太郎(国立霞ヶ浦病院内科)、小松 達司(国立横浜病院消化器科)、竿代 丈夫(国立西埼玉中央病院)、五月女直樹(国立横浜東病院)、酒井 浩徳(国立病院九州医療センター)、大黒 学(国立病院長崎医療センター)、竹崎 英一(国立呉病院消化器科)、富田 慎二(国立水戸病院消化器内科)、西村 英夫(国立療養所道北病院消化器)、林 茂樹(国立国際医療センター消化器科)、原田 英治(国立療養所東京病院)、脇岡 泰三(国立大阪南病院消化器科)、日野 真一(国立習志野病院消化器科)、古田 清(国立松本病院内科)、増本 陽秀(国立小倉病院内科)、矢倉 道泰(国立療養所東京病院消化器科)、矢野 右人(国立病院長崎医療センター)、渡部 幸夫(国立相模原病院内科)

海外

Robert Batey(Australia), Thein Htut (Australia), W.D.Reed (Australia), W.G.E. (GRAHAM) Cooksley (Australia), Verena Kratzer (Austria), Xiaoping Li (China), Adel Abdel Aziz El-Sayed (Egypt), Ian McFarlane (England), Gourdas Choudhuri (India), F.B. Bianchi (Italy), Giuseppe Montalto (Italy), Hee-Sik Sun (Korea), Yoo Byung Moo (Korea), Jose' Laverne (Panama), Judy Y. Lao-Tan (Philippines), Lamberto Garcia (Philippines), Guilherme Macedo (Portugal), Elena Bessonova (Russia), Chia-Ming Chu (Taiwan)、Lorenzo Rossaro (USA), M.Eric Gershwin (USA)

(所属は2001年6月調査票回収時点のものである)

【Questionnaire 1】

Physician's name ()
 Physician's nationality ()
 Physician's residency (state or prefecture) ()
 Physician's e-mail ()
 Physician's telephone number ()
 Physician's fax number ()
 You are member/fellow of; ()JSIM, () ACP, ()ACG,
 () others (e.g.)

Number of patients: ()=number of patients who visited between 2-1-2001 and 5-31-2001, []=number of patients who died during the same period

Autoimmune liver diseases () []
 Definite AIH () []
 Type 1 (ANA, SMA positive) () []
 Type 2 (LKM-1 positive) () []
 Probable AIH () []
 PBC () []
 AMA negative PBC () []
 AIH-PBC overlap () []
 Autoimmune cholangitis (AIC) () []
 PSC () []
 AIH-PSC overlap ()

[]

Hepatitis B virus-related chronic liver diseases () []
 Carrier () []
 Chronic hepatitis () []
 Liver cirrhosis () []
 Hepatocellular carcinoma () []
 Hepatitis C virus-related chronic liver diseases () []
 Chronic hepatitis () []
 Liver cirrhosis () []
 Hepatocellular Carcinoma () []

【Questionnaire 2】 No.1

* Fill out patient's information by values of the data or the score as indicated.

* Please copies and paste the original questionnaire 2 to satisfy more than one patients.

* Please sends all questionnaires back to us by 6-30-2001 either using e-mail, fax or mail.

Your name: _____

Enrollment:

() Definite AIH, () Probable AIH, () AIH-PBC overlap
() Type 1 AIH, () Type 2 AIH () AIC
() PBC () PSC
() AMA negative PBC () AIH-PSC overlap

Patient:

Initial; () I.D.; ()

Nationality; () Race; ()

Gender; () Male () Female

Birth Date; AD () Month () Day ()

Date of diagnosis; AD () Month () Day ()

Date of beginning of treatment; AD () Month () Day ()

Hepatotoxic drug history; () positive (e.g.), () negative

Average alcohol intake; () <25g/day, () >60g/day

Family history of autoimmune diseases;

() positive (e.g.), () negative

Symptoms: () = At the time of diagnosis, [] = At registration

Asymptomatic () [] Spider nevi () []
Symptomatic () [] Pedal edema () []
Fatigue () [] Hepatomegaly () [],
Anorexia () [] Splenomegaly () []
Fever () [] Ascites () []
Pruritus () [] Encephalopathy () []
Abdominal pain () [] Esophageal varices () []
Amenorrhea () [] Arthropathy () []
Jaundice () [] Skin rashes () []
Palmar erythema () []

【Questionnaire 2】 No.2

Biochemical testing: () = At the time of diagnosis, [] = At registration

< > = upper limit

AST () [] < > IU/l, Total bilirubin () [] mg/dl

ALT () [] < > IU/l, IgM () [] mg/dl

ALP () [] < > IU/l, Prothrombin time () [] %

γ -globulin () [] < > g/dl, ESR () [] mm/hr

IgG () [] < > mg/dl, Total cholesterol () [] mg/dl

Viral markers:

IgM anti-HA (), HBsAg (),

IgM anti-HBc (), IgG anti-HBc (), anti-HCV ()

Autoantibodies: () = At the time of diagnosis, [] = At registration

ANA (x) [x] SMA (x) [x]

LKM-1 (x) [x] AMA (x) [x]

anti-M2 (x) [x] pANCA (x) [x]

HLA typing:

DR3 (), DR4 (), DR8 ()

Liver histology: Date, AD () Month () Day ()

Interface hepatitis (), Predominantly lymphoplasmacytic infiltrate ()

Rosetting of liver cells (), Non of the above (),

Chronic non-suppurative destructive cholangitis (CNDC) ()

(Scheuer's classification stage I, II, III, IV), Biliary changes other than CNSDC

(e.g.), Other changes (e.g.)

Treatment:

Corticosteroids (), Azathioprine (), Ursodeoxycholic acid

(), Colchicine (), Bezafibrate (), Others ()

Response to therapy:

Complete (), Relapse ()

Complication:

HCC (), CCC (), Autoimmune diseases (),

Hashimoto's thyroiditis (), Sjogren's syndrome (),

RA (), Others (e.g.)

【Criteria for diagnosis of autoimmune liver diseases】 No. 1

Exclude:

HBsAg positive, HCV Ab (HCV-RNA) positive, Alcoholic liver damage,
Drug-induced liver injury, Parasite, Wilson's disease, Hemochromatosis

Criteria for diagnosis of AIH (J Hepatology 31: 929-938, 1999)

Gender: Female ----+2

ALP/AST(or ALT) ratio (IU/l ALP ÷ upper normal limits ALP) ÷ (IU/l AST ÷ upper normal limits AST): <1.5 ----+2, 1.5~3.0----0, >3.0---- 2

γ-Globulins or IgG above normal: >2.0----+3, 1.5~2.0----+2, 1.0~1.5----+1, <1.0----0

ANA, SMA or LKM-1: >1:80----+3, 1:80----+2, 1:40----+1, <1:40----0

AMA and/ or anti-M2 positive: ---- 4

Hepatitis viral markers (IgM-HA, HBsAg, IgM anti-HBc, anti-HCV, HCV-RNA):

Positive---- 3, Negative----+3

Drug history (hepatotoxic drugs): Positive---- 4, Negative----+1

Average alcohol intake: <25g/day ----+2, 25~60 g/day--- 0, >60g/day ---- 2

Liver histology: Interface (periportal or periseptal) hepatitis----+3, Predominantly lymphoplasmacytic infiltrate----+1, Rosetting of liver cells----+1, Non of the above---- 5,

Biliary changes---- 3, Any other prominent features suggesting of a different aetiology---- 3

Other autoimmune diseases in patient or first-degree relatives: ----+2

Optional additional parameters in patients who are seronegative for ANA, SMA and LKM-1:

Seropositivity for other defined autoantibodies including pANCA, anti-LC1, anti-SLA,
anti-ASGPR, anti-LP and anti-sulfatide----+2,

HLA DR3 or DR4----+1

Response to therapy: Complete----+2, Relapse----+3

* Definite AIH: score >15(pre-treatment), >17(post-treatment)

Probable AIH; score 10-15(pre-treatment), 12-17(post-treatment)

*Type of AIH

Type 1----ANA, SMA positive

Type 2----LKM-1 positive

【Criteria for diagnosis of autoimmune liver diseases】 No. 2

Criteria for diagnosis of PBC (Criteria of Intractable Liver Diseases Study Group which is organized by Japanese Ministry of Health and Welfare, 1992)

Either of the following;

1. Histologically chronic non-suppurative destructive cholangitis (CNSDC), and abnormal laboratory data, including ESR, cholestatic liver function test (e.g. ALP), total cholesterol, Ig-M and AMA.
2. AMA positive, and histologically compatible with PBC.
3. AMA positive, and clinical features and courses are compatible with PBC in no chance of histological studies.

Criteria for diagnosis of AMA negative PBC

AMA negative + PBC (Criteria 1)

Criteria for diagnosis of AIH-PBC overlap

Definite or Probable AIH + PBC (Criteria 1,2,3 or AMA negative PBC)

Criteria for diagnosis of Autoimmune cholangitis (AIC)

AMA negative PBC + other autoantibodies positive

Criteria for diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)

Typical cholangiographic abnormalities involving the biliary tree, or a normal cholangiogram but biopsy features compatible with PSC and the patient has inflammatory bowel disease.

Criteria for diagnosis of AIH-PSC overlap

Definite or Probable AIH + PSC

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

国立病院・療養所における原発性胆汁性肝硬変（PBC）症例データベースを用いた長期経過の検討

研究協力者 酒井 浩徳 国立病院九州医療センター 消化器科

研究要旨： 本研究は、国立病院肝疾患政策医療ネットワーク施設を中心に国立病院・療養所を対象として構築した原発性胆汁性肝硬変症例のデータベースを用い、データ解析や新たな調査研究のシステム作りの試みを目的としている。これまでに原発性胆汁性肝硬変 428 症例を登録し、266 症例に関しては診断時から現時点までの経過の追跡調査を完了した。その結果、多くの症例は安定した経過をたどるものと考えられた。全国的にも症例数が少なく、しかも多くの症例が安定した経過をたどる原発性胆汁性肝硬変においては、その病因、さらには自然経過の解明には、症例数の確保と長期にわたる正確な経過観察が必要である。本データベースおよび国立病院肝疾患政策医療ネットワークは原発性胆汁性肝硬変に関する調査研究に有用であると考えられる。

共同研究者：

国立病院 九州医療センター
 釈迦堂 敏、福泉 公仁隆、宮原 稔彦、
 武元 良祐、杉山 元、土器 裕輔
国立病院 長崎医療センター
 中村 稔
九州大学 病態制御内科(第三内科)
 國吉 政美、巻幡 徹二

把握するとともに、個々の症例の追跡調査を行うことにより自然経過を明らかにする事を目的としている。

今回、本データベースを用いて原発性胆汁性肝硬変症例の長期経過について検討した。

B. 研究方法

原発性胆汁性肝硬変を対象疾患とし、過去五年間年一回の調査を行った。調査対象施設は国療西札幌病院、国立仙台病院、国立霞ヶ浦病院、国立西埼玉中央病院、国立埼玉病院、国立国府台病院、国立千葉病院、国立国際医療センター、国療東京病院、国立横浜東病院(現、国立病院横浜医療センター)、国立横浜病院(現、国立病院横浜医療センター)、国立相模原病院、国立松本病院、国立中信松本病院、国立金沢病院、国立名古屋病院、国立京都病院、国立大阪病院(現、国立病院大阪医療センター)、国立大阪南病院、国立神戸病院、国立岡山病院(現、国立病院岡山医療センター)、国療香川小児病院、国立善通寺病院、国立病院呉医療センター、国立小倉病院、国立病院九州医療センター、国立佐賀病院、国立大分病院、国立病院長崎医療センター、国立熊本病院の 29 施設(合併や移譲により 3 施設減)である。調査は 1 症例 1 登録調査用紙記入方式および年一回追跡調査用紙記入方式を用い、郵送による回収を行った。調査項目は、調査日・患者氏名・性別・生年月日・患者属性(既往歴・飲酒歴・輸血歴・家族歴・薬剤服用歴・手術歴・合併症)・診断日・臨床診断および診断根拠(肝生検組織所見・抗ミトコンドリア抗体・抗 M2 抗体・免疫グロブリン分画定量)・臨床検査成績・肝炎ウイルスマーカー・各種自己抗体・治療歴・

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変症(PBC)は自己免疫性肝炎とともに代表的自己免疫性肝疾患である。その臨床像や病態はきわめて特徴的であり、疾患概念が確立して 50 年以上経過した今日においても未だ病因が解明されていないこともあって、多くの研究者の心を引きつけている。PBC に関する知識が医師の間に浸透するにつれて診断される症例は年々増加してきているものの、ウイルス性肝疾患に比べて発生頻度は極めて低く、単一の施設では病因、さらには自然経過の解明に十分な症例数の集積は困難である。従って、PBC 研究の第一歩はきちんとした症例の集積にあると思われる。

1998 年より国立病院肝疾患政策医療ネットワーク施設を中心とした国立医療施設においては、PBC 症例を対象とした調査による症例の集積と追跡を行い、疫学調査・予後調査・病因解明・治療法解明の一助としての利用を目的とした全国横断的データに時間軸の要素を加えたデータベースの構築行っている。さらに構築されたデータベースを用い、データ解析の試みや新たな調査研究のシステム作りを試みている。その結果 PBC の実態を

転帰とした。以上の項目について各施設より回収した調査用紙をもとに統計解析及びデータベース作製を行なった。構築したデータベースの構造は、原発性胆汁性肝硬変 1 症例に対し、1 枚の症例登録カードとその後年 1 枚ずつ追加されていく追跡カードより成り立っている。対象症例の死亡や追跡脱落により追跡カードの集積はストップする。

C. 研究結果

現在までにデータベースに登録された症例数は 428 例である。そのうち 266 症例については診断時からの追跡調査が終了し、追跡期間が 20 年以上に及ぶ症例も存在する。第一回調査において 245 症例(平均年齢 61.5 ± 10.4 歳)、男性 28 症例、女性 217 症例、第二回調査において 107 症例(55.5 ± 11.8 歳)、男性 14 症例、女性 91 症例が登録され、第三回調査では 39 症例(60.5 ± 10.3 歳)、男性 6 症例、女性 33 症例、四回目の調査では 18 症例(55.2 ± 14.4 歳)、男性 4 症例、女性 14 症例が登録され、五回目の調査では新たに男性 3 症例、女性 17 症例の登録があり、登録症例数は 428 症例となった。男性が 54 症例、女性が 374 症例である。診断時よりの追跡調査が完了した 266 例(平均年齢 59.1 ± 11.3)のうち追跡期間 5 年以上の症例は 242 症例、平均追跡期間は 7.34 年であった。追跡 266 症例のうち追跡終了および中断症例は 33 症例であった。死亡例は 13 症例であった。転院などによる追跡脱落症例は 19 症例(7.1%)と少ないことが本データベースの最大の特徴である。追跡症例を検討すると、肝機能検査値は長期に渡って同じレベルを保つことが示され、多くの無症候性 PBC 症例は安定した経過をたどり、長期間にわたって無症候性 PBC の状態で経過すると考えられる。開院後 10 年経過した当施設(国立病院 九州医療センター)において登録された 40 症例の経過(図 1.)を検討したが、死亡例や進行例(無症候性 PBC→症候性 PBC、S1-PBC→S2-PBC)は一例も存在しなかった。同様に、本データベースにおいて 5 年以上の追跡期間がある 242 症例のうち、転院などによる追跡脱落症例が 19 症例、死亡例 6 例、肝移植症例が 1 例であった。病状が S1 や S2-PBC へと進行した症例は 13 症例に過ぎず、残りの 203 症例は観察期間中病状に変化はなかった。つまり平均約 7 年の経過観察期間では 223 症例中 203 症例(91.0%)は安定した経過をたどっていることが示された(図 2.)。一方、進行した 13 症例の経過を検討すると、比較的安定な状態が続いていてもある時期から急速に病状が進行し、総ビリルビンが急速に上昇している。しかし、病状を進行させる要因に関しては、症例が少ないこともあり明らかには出来なかった。

D. 考察

多くの原発性胆汁性肝硬変症例は安定した経過をたどり、肝機能検査値も長期に渡って同じレベルを保つことが示され、長期間にわたって無症候性 PBC の状態で経過すると考えられる。一方、一部の症例は診断早期から、あるいは長期間安定に経過したのちに症候性 PBC となり、さらに比較的急速に進行し、肝不全のために死亡したり、肝移植を必要とする結果となっている。PBC の病因を解明し、自然経過を明らかにするだけでなく、PBC の病勢が進行する原因を明らかにする、あるいは長期無症候性で経過する PBC と進行して症候性となる PBC は、本来別のカテゴリーの疾患であるのかを解明するためには、肝不全に陥った症例や症候性(S2-PBC)の症例の集積が必要であると思われる。ウイルス性肝疾患と比較すると発生頻度は極めて少ない疾患であり、しかも多くの症例は極めて安定した経過をたどるため、進行症例の集積のためには、まとまった症例数を長期にわたって経過を追っていく必要がある。そのため、単一の施設における症例数では不十分であり、ネットワークを用いたデータベースの構築が不可欠である。一方、一度病状の進行が始まると比較的急速に進むことが予測されるため、症例数の集積だけではなく、経過の追跡も比較的細かな観察が必要と考えられる。データベースを構築するにあたって、基本である構築の目的をどこにおくかは大きな問題である。すでにわが国には厚生労働省特定疾患登録患者、厚生労働省特定疾患疫学研究班、難治性肝疾患調査研究班という登録症例数が数千名におよぶデータベースが存在する。現在構築している国立病院・療養所におけるデータベースは症例数的にはこれらよりもはるかに小さくなることが予測される。しかし最大の特徴は、参加施設間において緊密な連携が可能であること、登録患者は close-follow up 中の症例であるという点である。これらの利点により、長期の追跡の結果、詳細な経過の解析が可能であること、保存血清などの利用により病因・病態の解明へつながるアプローチを提供できる可能性があること、新たな診断法・治療法の開発や治験に不可欠の症例の登録などにその目的を設定する事が可能であろう。

これまでにデータベースを用いて以下のことを行ってきた。①データベースに登録された症例を対象として QOL 調査表を用いたアンケート調査を行い、短期間に 151 症例のアンケート結果を回収し、健常人との間では明らかに QOL の低下を認めしたが、ウイルス性肝疾患との間に差はみとめなかった。②データベース登録症例を解析し、発症時高齢者の割合は 22.8%であるが、非高齢者との間に特に差は認めないことを示した。③データベース登録症例を中心に、肝不全死、肝移植症例、およ

び S2-PBC 症例の保存血清を収集したが、これにはすでに国立病院・療養所肝症例研究グループにおいて急性肝炎症例登録で確立された血清一括保存の経験を活かした。今後、肝組織ブロックの保存などのシステムの確立が必要であると思われる。

今後も新たな症例の登録を行って行くとともに、現在までに登録された症例を脱落させることなく、長期にわたって根気よく追跡を行って行くことが、PBC の病因の解明・自然経過の解明の大きな武器になるとと思われる。そのためにも現在 B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎を対象として稼働を始めた、HOSP-NET を利用した国立医療施設間の L-Net (肝ネット) による登録へと早急に移行し、さらに、試行中の検査成績自動集積システムへの参加施設の拡大が、信頼性のあるデータを労力をかけることなく集積するためには不可欠である。PBC の調査研究のさらなる発展のためには、症例の登録とデータの集積だけでなく、多くの検体試料を短期間に効率よく収集するシステムの確立が不可欠である。

E. 結論

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を用い長期経過の検討を行った。多くの PBC 症例は安定した経過をたどり、長期間にわたって無症候性 PBC の状態で経過すると考えられた。本データベースを用いた長期の経過観察が PBC の病因解明・自然経過の解明に有用であると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

図 1. 国立病院 九州医療センターにおける原発性胆汁性肝硬変登録症例の追跡結果

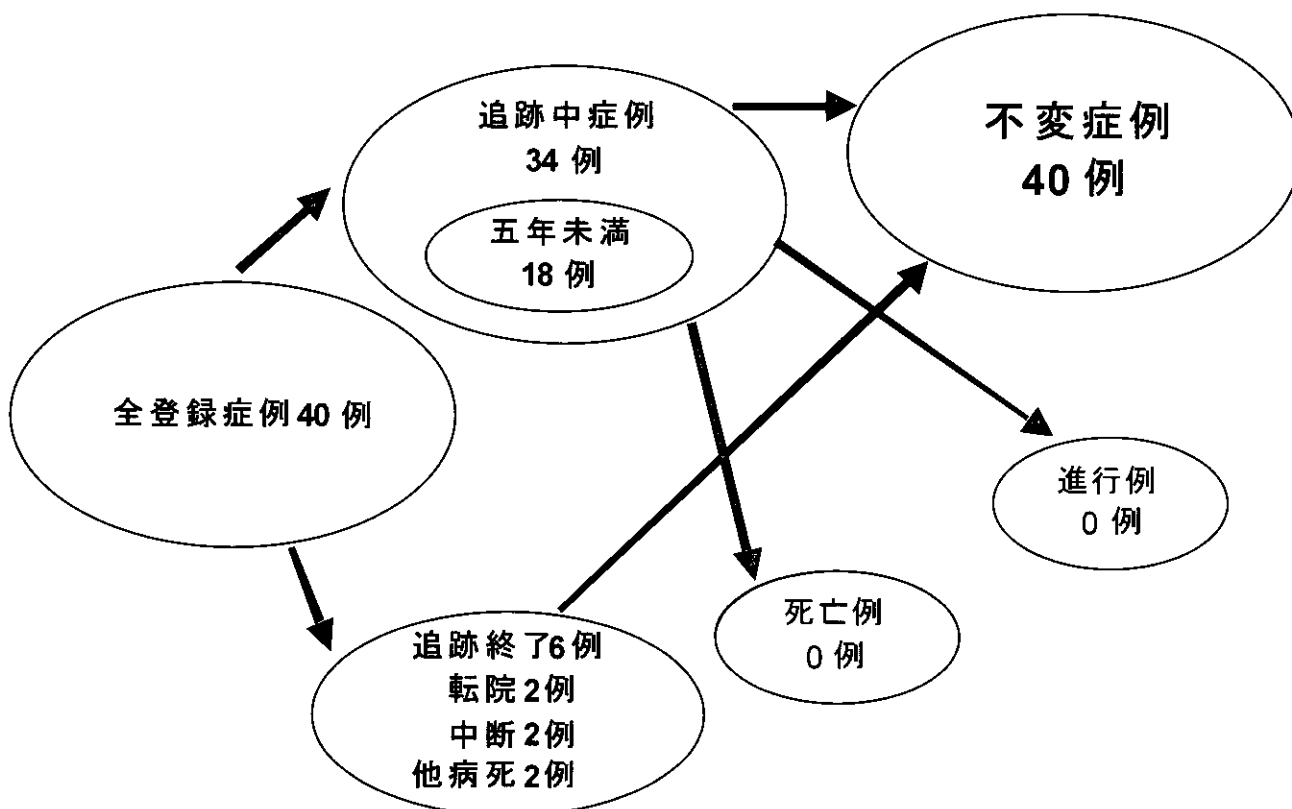
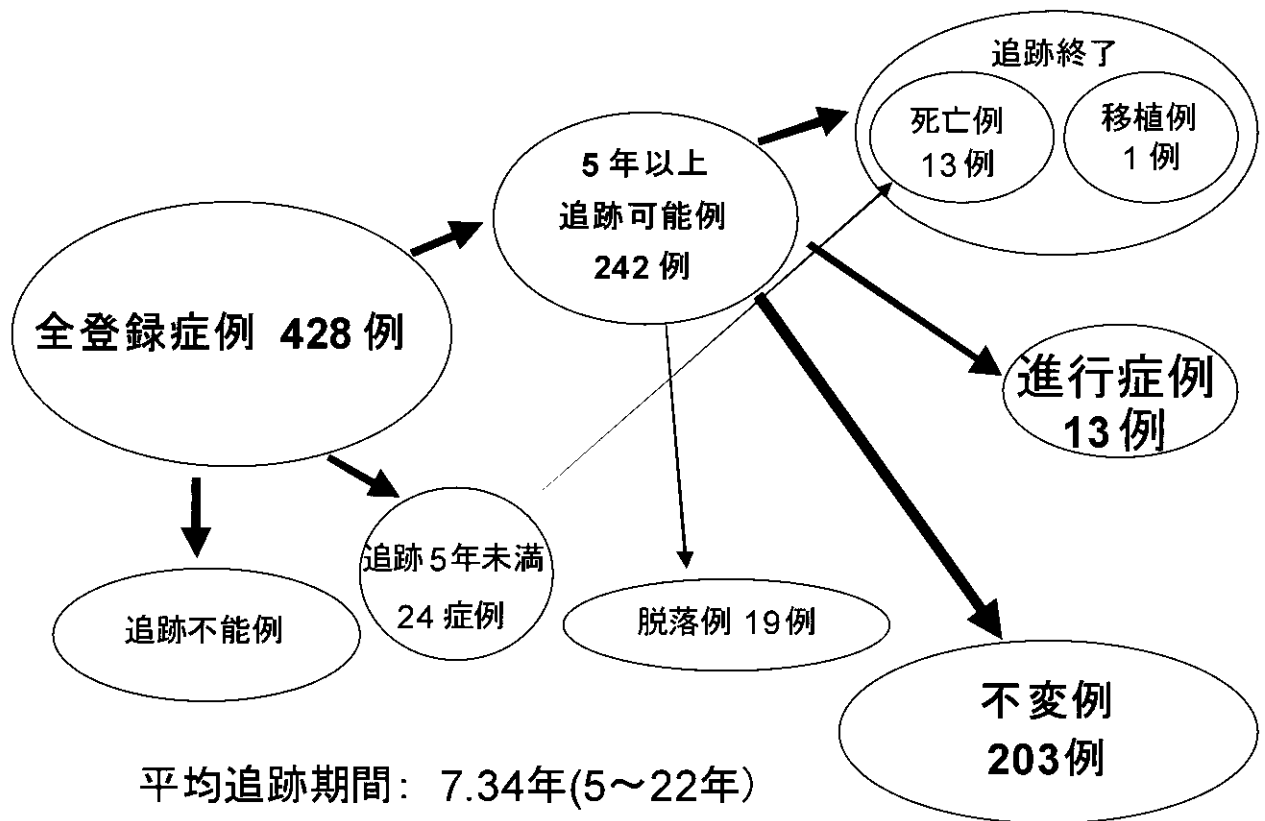


図 2. データベース登録原発性胆汁性肝硬変登録症例の追跡結果



国立病院長崎医療センターにおける原発性胆汁性肝硬変の長期経過

分担研究者 中村 稔 国立病院長崎医療センター 先端技術研究部長

研究要旨： 本年度は、長崎医療センターで過去 22 年間に経験した原発性胆汁性肝硬変患者 80 症例の中から、病理学的に確定診断が得られ臨床データの解析が可能であった 73 症例を抽出し、進行群と非進行群あるいは予後良好群と不良群の特徴を明らかにすることを目的とした。2 回以上肝生検を施行した症例の中から、病理学的に進行した群と非進行群とを比較検討した結果、interface hepatitis、lobulitis で表現される病理学的活動性と血清トランスアミナーゼの上昇が、進行を規定する重要な因子として同定された。臨床経過から予後不良であった症例の解析からは、肝不全に至る有意な要因として、上記因子に加えて、初回診断時の血清総ビリルビン、ALP の値が同定された。今後は、interface hepatitis、lobulitis の発症機構を解明するとともに、その病態に関連した新しい分子標的に対する画期的治療法の開発が重要な研究課題と思われる。

A. 研究目的

国立病院長崎医療センターにおける、原発性胆汁性肝硬変（PBC）の長期経過観察例の臨床経過を解析し、進行群、非進行群あるいは予後良好群と不良群の臨床・病理学的特徴を明らかにする。明らかになった進行群あるいは予後不良群の分子標的に対して、新しい画期的治療法を開発することを最終目的とする。

B. 研究方法

国立病院長崎医療センターで過去 22 年間（1982 年 8 月～2004 年 3 月）に診療した PBC 患者 80 症例の内、病理学的に確定診断が得られ、臨床データの解析も可能であった 73 症例を用いて解析した。73 症例の内訳は、男 10 例（13.6%）、女 63 例（86.3%）、初回診断時年齢は 30-83 歳（mean±SD:58.2±11.2, median 61）、推定発症年齢は 30-79 歳（mean±SD:53.7±11.3, median 54）、初回肝生検の Scheuer's stage は、I 期 31 例（42.5%）、II 期 16 例（21.9%）、III 期 15 例（20.5%）、IV 期 11 例（15.1%）であった。観察期間は、1 - 216 ヶ月（mean±SD:73.1±54.2, median 64）、肝生検回数は、1 回 47 例、2 回 16 例、3 回 8 例、4 回以上 2 例で、2 回以上肝生検を施行されたのは 26 例であった。

2 回以上の肝生検で、明らかに組織学的に Scheuer's stage が進行したものを進行群（n=14）、進行しなかったものを非進行群（n=8）とした。また、肝不全に進行し死亡した症例（n=4）と肝臓移植を施行された症例（n=3）、

現在生存中だが、黄疸が進行（T. Bil ≥ 4mg/dl）している症例（n=1）を、予後不良群（n=8）、その他を予後良好群として比較検討した。

C. 研究結果

PBC 診断時の他の自己免疫性疾患の合併は、自己免疫性肝炎 5 例、シェーグレン症候群 3 例、関節リウマチ 2 例、橋本病 2 例、ブドウ膜炎 1 例であった。悪性腫瘍の合併は、肝癌 3 例（いずれも Scheuer's stage IV から発症、2 例は癌死）、血液癌 2 例（MDS 1 例、ATL 1 例）、乳癌 1 例、皮膚癌 1 例、大腸癌 1 例、肺癌 1 例であった。

治療は、無投薬 3 例（4.1%）、ウルソデオキシコール酸（UDCA）単独 52 例（71.2%）、ベザフィブレート（Beza）単独 1 例（1.4%）、UDCA+Beza 6 例（8.2%）、UDCA+フェノフィブレート 1 例（1.4%）、プレドニソロン（PSL）単独 2 例（2.7%）、UDCA+PSL 4 例（5.5%）、PSL+UDCA+Beza 2 例（2.7%）、UDCA+PSL+D-penicillamin 1 例（1.4%）、UDCA+Beza+PSL+D-penicillamin 1 例（1.4%）であった。

非進行群と進行群の初回肝生検時の Scheuer's stage は、1.86±0.95 vs 1.50±0.76（P=0.345）、初回と最終肝生検の施行間隔は、77.6±40.9 vs 70.5±48.8 ヶ月（P=0.732）と有意差を認めず、最終肝生検時の Scheuer's stage は、1.86±0.95 vs 3.13±0.83（P=0.005）と有意差を認めた。

非進行群、進行群のその他の因子の比較検討では、男女比、診断時年齢、推定発症年齢、観察期間、初回肝生検時の activity score

(interface hepatitis と lobulitis score の和)、抗ミトコンドリア抗体価(M2)、血清アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、総コレステロール、IgM、IgG、IgAのうち、年齢(58.9±10.4 vs 47.8±13.6, p=0.043)、推定発症年齢(55.5±9.7 vs 44.1±11.7, P=0.036)、activity score(1.20±0.58 vs 2.40±0.62, P=0.005)、AST(41.0±25.2 vs 107.8±58.8, P=0.015)、ALT(49.7±41.4 vs 132.3±62.9, P=0.006)、総コレステロール(224.1±55.4 vs 314.4±88.0, P=0.025)に有意差を認めたと、他の因子には有意差を認めなかった。

予後不良群と予後良好群との比較検討では、上記の因子に加えて、初回肝生検時の血清総ビリルビン、直接ビリルビン、ALPの値が予後不良群で有意に高かった。

D. 考察

国立病院長崎医療センターにおけるPBC長期経過観察例の解析より、interface hepatitis や lobulitis に表される病理学的 activity score の上昇、血清AST、ALTの上昇がPBCの進行あるいは予後を規定する重要な因子として同定された。予後不良群では従来の治療薬(UDCA、Beza、PSL、D-penicillamin)の組み合わせでは、上記因子に規定されている病勢をコントロールできずに、肝不全に至るものと思われた。今後は、PBCを予後の観点から2群にわけて、注意深く経過を観察するとともに、病態に応じた新しい治療法を開発する必要があると考えられた。

E. 結論

新たな画期的治療法の開発の対象となるPBC患者は、interface hepatitis や lobulitis が強く、上記因子を有して肝不全に至ることが予測される予後不良群と思われる。今後は、interface hepatitis や lobulitis の発症機構の解明、その分子標的の同定、予後不良群の簡便な血清診断法の確立などが、PBCの予後不良群に対する新しい画期的治療法の開発のための重要な研究課題と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kamihira T, Shimoda S, Harada K, Kawano A, Handa M, Baba E, Tsuneyama K, Nakamura M, Ishibashi H, Nakanuma Y, Gershwin ME, Harada M. : Distinct costimulation dependent and independent autoreactive T-cell clones in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 2003 Nov; 125(5): 1379-87.
2. Ishibashi H, Nakamura M, Shimoda S, Gershwin ME. : T cell immunity and primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev. 2003 Jan; 2(1): 19-24.
3. Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, Kawano A, Kamihira T, Sakamoto N, Matsushita S, Tanaka A, Worman HJ, Gershwin ME, Harada M: Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 2003 Jun; 124(7): 1915-25.
4. Tanimoto H, Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, Kawano A, Kamihira T, Matsushita S, Gershwin ME, Harada M. Promiscuous T cells selected by Escherichia coli: OGDC-E2 in primary biliary cirrhosis. J Autoimmun. 2003 May; 20(3): 255-63.

2. 学会発表

1. 横山照史、小森敦正、瀧井康、吉田由紀、中村稔、上平幸史、下田慎治、右田清志、八橋弘、石橋大海。ヒト初代培養胆管上皮細胞における Toll-like receptor (TLR) の発現とその機能解析。第33回日本免疫学会総会、2003.12.8-10、福岡
2. 吉田由紀、中村稔、瀧井康、下田慎治、小森敦正、横山照史、大黒学、植木俊仁、右田清志、八橋弘、石橋大海。原発性胆汁性肝硬変における抗 gp210 抗体の産生機序。第33回日本免疫学会総会、2003.12.8-10、福岡
3. 瀧井康、中村稔、横山照史、吉田由紀、小森敦正、伊東正博、八橋弘、原田実根、石橋大海。Laser Capture Microdissection を用いた原発性胆汁性肝硬変の門脈域サイトカイン遺伝子発現の解析。第33回日本免疫学会総会、2003.12.8-10、福岡
4. 上平幸史、下田慎治、中村稔、河野聡、半田瑞樹、石橋大海、林田一洋。原発性胆汁性肝硬変における CD28 陰性 CD4 陽性 T 細胞の頻度および同 T 細胞の胆管上皮との相互作用について。第39回 日本肝臓学会総会、2003.5.22-23、