

20030802

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

難治性の肝疾患に関する調査研究

平成 15 年度 研究報告書

平成 16 (2004) 年 4 月

主任研究者 戸田 剛太郎

序

本研究班が研究対象としてウイルス性肝疾患を除く難治性の肝疾患を取り上げるようになったのは平成4年からであり、また、難治性の肝疾患調査研究班と名称変更されたのは平成7年からである。本研究班では自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、劇症肝炎を主要な研究対象として取り上げてきた。しかし、自己免疫性肝疾患におけるoverlap症候群が注目を集めるとともに、欧米ではAIHとPSCのオーバーラップが注目を集めている。このような意味でわが国でその現状を明らかにする必要がある。そこで、原発性硬化性胆管炎(PSC)も本研究班の研究対象として視野に入れる必要となった。このような観点から、わが国におけるPSCの全国調査を担当された滝川一教授(帝京大学)にその結果を発表していただいた。また、免疫性肝炎の中でも小児のAIHは臨床的いくつかの点で成人とは異なり、治療困難例も存在することから、松井陽教授(筑波大学)にお願いし、全国調査を行うこととなった。また、AIHに対するUDCA療法、PBCに対するbezafibrate療法はいずれもわが国から発信された新治療法であり、科学的データに基づいてその有効性は検討する必要がある。いずれも稀な疾患であることから解析に十分な症例を確保することが困難であり、本研究班でdouble blind control studyを行っているが、その結果は次年度に明らかになる。

AIHについては先に述べたように、PSCとの関連、小児AIHを視野に入れた研究を進めることになった。AIHの治療は早期発見、早期治療開始であり、治療の遅延は時に生命に関わることもある。このような意味では特異的なマーカーの開発が急務である。特に急性肝炎様発症を示す症例ではAIHに特徴的とされる臨床的指標がいずれも陰性のこともあり、今後も自己抗体を含めた特異的なマーカーの検索が必要である。

PBCは厚生労働省の特定疾患の一つであり、医療費補助の対象であるが、対象は症候性に限られている。従来、症候性PBCは黄疸または掻痒感がみられる症例に限られていたが、食道静脈瘤があるにもかかわらず上記症状のない症例もあることなど認定基準の見直しの要望が出されていたが、症候性PBCの診断基準の見直しが行われ、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症のいずれかを示す症例も症候性PBCに含めることとなった。PBCは究極の治療法は肝移植であるが、肝移植が必要な段階にまで進展することを阻止することが臨床的には重要である。現在進行中のbezafibrateの有効性に関する臨床研究の成果が待たれる。また、PBCの病因の解明は予防にもつながる意味で重要な課題である。

劇症肝炎は依然として予後不良の疾患である。しかし、肝移植施行により予後は劇的に改善する。しかし、ドナー不足は深刻であり、肝移植に依存しない治療法の開発が必要であり、予後予測、予後予測に基づいた早期治療開始の有効性など治療法の改善、また、再生医療をも視野に入れた新しい治療法の開発が必要である。

平成16年3月

難治性の肝疾患に関する調査研究班
主任研究者 戸田 剛太郎

目 次

序 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

I. 総括研究報告

- 難治性肝疾患に関する研究 1
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

II. 分担研究総括報告

1. 自己免疫性肝炎に関する研究 5
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. 原発性胆汁性肝硬変に関する研究 6
高知大学消化器病態学 大西 三朗
3. 劇症肝炎に関する研究 7
埼玉医科大学消化器・肝臓内科 藤原 研司

III. 分担研究報告

III-1. 全国疫学調査

4. 原発性硬化性胆管炎全国調査
I : 2次調査および血清サンプル、肝生検組織標本の依頼 13
II : 追加アンケート調査 13
帝京大学医学部内科学 滝川 一
5. 小児自己免疫性肝炎の実態調査 15
筑波大学医学専門学群臨床医学系小児科学 松井 陽

III-2. 自己免疫性肝炎

6. 自己免疫性肝疾患におけるレドックス動態の解析 21
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
7. 自己免疫性肝疾患における抗carbonic anhydraseII 抗体の臨床的意義の検討 23
東京厚生年金病院内科 池田 有成
8. 微生物由来CpG DNAを用いた新たな肝関連自己抗体の検索 25
福島県立医科大学医学部内科学第二講座 佐藤 由紀夫

9. マウス自己免疫性肝炎モデルを用いた病態解析	27
愛知医科大学消化器内科 各務 伸一	
10. cDNAマクロアレイを用いた自己免疫性肝疾患類似GVHR肝病変の解析	29
筑波大学医学専門学群臨床医学系消化器内科 田中 直見	
11. 肝細胞アポトーシスによる肝線維化の誘導：a lesson from hepatocyte-specific Bcl-xL-deficient mice	30
大阪大学大学院医学系研究科分子治療学 林 紀夫	
12. 自己免疫性肝炎におけるGST A1-1抗体の頻度と意義	33
帝京大学医学部溝口病院第4内科 宮川 浩	
13. 1) 自己免疫性肝炎の疾患感受性と遺伝子多型-I κ B κ 遺伝子多型の解析 2) 本邦における自己免疫性肝炎とHEV感染の関連	35
信州大学医学部内科学第二 清澤 研道	
14. 自己免疫性肝炎における末梢血ならびに肝組織内リンパ球のCD25、CD69陽性率について	37
国立相模原病院内科 渡部 幸夫	
15. 自己免疫性肝炎におけるRegulatory T cell (CD4+CD25+) の関与	40
虎の門病院消化器科 熊田 博光	
16. 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の発症と治療法の検討	43
旭川医科大学内科学第二講座 中村 公英	
17. 自己免疫性肝炎 (AIH) 肝細胞障害におけるeffector細胞に関する検討	46
香川大学医学部第三内科 栗山 茂樹	
18. 自己免疫性肝炎におけるステロイド中断後の予後に及ぼす因子の解析	49
神奈川歯科大学附属病院内科 森實 敏夫	
19. 非定型自己免疫性肝炎に対するウルソデオキシコール酸治療	52
大阪市立大学肝胆膵病態内科学 西口 修平	

Ⅲ-3. 原発性胆汁性肝硬変

20. 原発性胆汁性肝硬変全国調査 (第24報)	57
関西医科大学第三内科 廣原 淳子	

21. 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： 第五報—血清収集システム—	62
国立病院九州医療センター消化器科 酒井 浩徳	
22. 一般住民における抗ミトコンドリア抗体の疫学調査	64
昭和大学医学部第二内科 井廻 道夫	
23. 非B非C型肝炎患者における遺伝子発現プロファイル	67
東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 小俣 政男	
24. DNAチップを用いたPBC肝組織における遺伝子発現の検討	69
高知大学消化器病態学 大西 三朗	
25. 首都圏の原発性胆汁性肝硬変におけるHLA DRB1の検討	71
東京厚生年金病院内科 池田 有成	
26. 原発性胆汁性肝硬変におけるPDC-E2特異的T細胞と胆管上皮細胞との相互作用の解析	74
国立病院長崎医療センター 石橋 大海	
27. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) における胆管消失の分子機構：老化形質の発現を中心に	77
金沢大学大学院医学系研究科・医学部がん細胞学形態機能病理学 中沼 安二	
28. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) における肝組織内アルカリフォスターゼ (ALP) の発現の検討	79
福岡大学医学部第三内科 向坂 彰太郎	
29. 1) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の予後不良因子としての食道胃静脈瘤の検討 2) poly I:Cによる自己免疫性胆管炎モデルの作成	81
愛媛大学医学部第三内科 恩地 森一	

III-4. 劇症肝炎

30. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2002年)	85
埼玉医科大学消化器・肝臓内科 藤原 研司	
31. B型肝炎ウィルスキャリアの急性増悪例に対するラミブジンの有効性に関するprospective study (平成15年度：中間報告-3)	107
埼玉医科大学消化器・肝臓内科 藤原 研司	
32. 1) 肝炎の重症度を規定する宿主要因：Osteopontin Promoter SNPの検討 2) 肝炎劇症化に関与するHEV株の検討	114
埼玉医科大学消化器・肝臓内科 藤原 研司	

33. 重症型アルコール性肝炎の全国調査—予後と治療指針について—	116
慶應義塾大学医学部消化器内科	石井 裕正
34. 劇症肝不全における短期予後予測システム	121
岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科	白鳥 康史
35. 急性肝炎の劇症化予知に関する研究	123
岩手医科大学第一内科	鈴木 一幸
36. 迅速簡便な肝細胞増殖因子 (HGF) 半定量測定キットの有用性	131
宮崎大学医学部第二内科	坪内 博仁
37. 劇症肝炎発症における肝細胞死とその制御機構	133
岐阜大学医学部消化器病態学講座消化器病態学分野	森脇 久隆
38. 肝不全時の肝外分泌タンパクの生成調節に関する研究	137
昭和大学藤が丘病院消化器内科	与芝 真
39. CTLA4-Igを用いた急性肝不全治療とその免疫学的解析	140
富山医科薬科大学医学部第三内科	渡辺 明治
40. 1) 当施設における劇症肝炎治療の現状	
2) 自己骨髄細胞を用いた肝再生療法の基礎と臨床	142
山口大学医学部先端分子応用医科学講座消化器病態内科学	沖田 極
41. 劇症肝炎に対する生体部分肝移植	145
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
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	153
V. 班員名簿	163
VI. 総会プログラム	
1) 第一回総会	167
2) 第二回総会	170

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

難治性の肝疾患に関する調査研究

主任研究者 戸田剛太郎 東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科 教授

研究総括：わが国における自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、劇症肝炎（FH）の実態を明らかにし、臨床病態の解析により、より確実な診断と患者QOL改善を含めた治療法の確立を目指した研究を継続した。自己免疫性肝炎に関しては、治療による発達性障害が問題となる自己免疫性肝炎小児例に関する実態調査も開始し、また、最近診断数が増加、その診断・鑑別が臨床的に問題となっている原発性硬化性胆管炎の診断基準作成のための全国調査に着手した。自己免疫性肝炎に対するウルソデオキシコール酸の治療有効性に関する試験研究が継続中であり、来年度に結論が提示される予定である。原発性胆汁性肝硬変に関しては平成15年度末に第12回全国調査を実施した。今回は調査項目に肝細胞癌の発生の有無が追加されており、その実態を次年度報告する予定である。昨年度検討した AIH-PBC overlap 症例に関して、第6-11回全国調査に登録された2,360例には少なからずAIH-PBC overlap 症例が含まれていることが明らかとなった。

劇症肝炎は本年度、117例（急性型53例、亜急性型64例）、LOHF 10例が集積され、生活習慣病などの基礎疾患、薬物歴を有する症例が高頻度であり、特に亜急性型では50%以上を占めていた。成因はウイルス性が全体の46%を占めており、B型（33%）が最多であった。肝移植実施例も含めた全症例での救命率は、急性型58%、亜急性型41%、LOHF 30%であり、B型キャリアと自己免疫性例はいずれの病型も予後不良であった。5年間に登録された肝移植非実施483例による肝移植適応ガイドラインの有用性の検討では、正診率が急性型で低率であり、また、亜急性型もspecificityが低いなど、病型ごとに改変する必要があることが示唆された。

分担研究者

大西三朗（高知大学医学部消化器病態学）
藤原研司（埼玉医科大学消化器・肝臓内科）
小俣政男（東京大学大学院医学系研究科器官病態内科学）
中沼安二（金沢大学大学院医学研究科形態機能病理学）
幕内雅敏（東京大学大学院医学系研究科臓器形態外科学）

患モデルの確立を含む病態解析に関する基礎研究を継続する。

C. 結果と考察

各分科会総括研究要旨参照

A. 研究目的

難治性の肝疾患として自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、及びこれらの類縁疾患並びに劇症肝炎（FH）を含む急性及び亜急性肝不全に加え原発性硬化性胆管炎を対象とする。これら疾患のわが国における実態とその変遷、発症機序、診断法、肝移植を含めた治療指針、及びより良好なQOLを得るための方策に関して、個別、全体の研究を基に解析を進め、診断・治療法を確立と予後改善を目指し、国民の保険医療向上に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

①それぞれの疾患に関する全国調査を継続し、わが国における実態把握を行う。研究の成果として得られた事実を踏まえ、よりの確な診断・治療方策を明らかにする。②新たな治療法として、AIHに対するursodeoxycholic acid、PBCに対するBezafibrate、B型FHに対するLamibudineの試験研究を行う。また、再生医療技術を踏まえた新しい治療法策を検討する。③疾

Ⅱ. 分担研究総括報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究総括報告書

自己免疫性肝炎に関する研究

主任研究者名 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

自己免疫性肝炎（AIH）分科会の研究課題は①AIHの疫学調査、②病因・病態の解明、③新しい治療法の開発である。平成15年度は従来の検討に加え、現在明確な診断指針、治療方策等が確立されていない原発性硬化性胆管炎（PSC）に対する全国調査を開始した。また、従来の全国調査では症例集積が十分でなかった小児AIH症例に対する全国調査も開始した。なお、これら全国集計の遂行にあたり必要な個人情報管理は登録センターを設置し、行うこととし、現在準備中である。AIHに対するウルソデオキシコール酸（UDCA）の治療有効性に関する試験研究は、症例登録が少なく、当初予定した解析は困難であることが確認され、来年度内に集積症例による検討を行い、一定の結論を得ることとした。従来から継続している病態に関わる個別研究については以下に述べる研究が遂行され、一定の成果が得られた。

新たな自己抗体として自己免疫性胆管炎（AIC）において、特異的に抗体価の上昇が観察されると報告されているCarbonic anhydrase II（CA II）に対する抗体（池田班友）、微生物由来CpG DNAを用いた新たな肝関連自己抗体（佐藤班友）、第2相薬物代謝酵素群の1つであるGSTに対する自己抗体GST A1-1抗体（宮川班友）に関する検討が示された。CA II抗体はAICに特異的に出現するというよりも、各種の自己免疫性疾患で出現する抗体の1つであり、その出現には寛容の破綻や自己成分の変化、サプレッサーあるいは、ヘルパーT細胞の異常などが関与していることが示唆された。CpG DNA免疫により多数の蛋白を認識する自己抗体が誘導され、これらの抗体が認識する自己抗原のひとつはcalreticulin（CR）であることが判明し、本法を用いることによりAIH特異的抗体が同定される可能性が示された。GST A1-1抗体陽性のAIHは陰性例と比べ、発症年齢が若く、生化学・凝固検査値の異常が著しく、肝硬変への進展率が高く、AIHにおいては、その検出頻度は低率であるものの、予後不良を示す自己抗体であることが示唆された。

発症病態に関する検討では、効果細胞（栗山班友）、リンパ球Phenotype（渡邊班友、熊田班友）、活性酸素（戸田）、遺伝子多型（清沢班友）、疾患モデル（各務班友、中村班友）がそれぞれ報告された。

また、治療に関してはUDCAの非定型AIHに対する治療効果、特に組織所見改善が得られることが西口班友から報告され、森実班友からは副腎皮質ステロイド治療中断後の病態規定因子に関する報告がなされた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究総括報告書

原発性胆汁性肝硬変に関する研究

分担研究者 大西 三朗 高知大学医学部消化器病態学 教授

原発性胆汁性肝硬変（PBC）分科会の研究課題は①PBCの疫学調査、②病因・病態の解明、③新しい治療法の開発である。平成15年度はこれらの課題について以下に述べる研究が遂行され、一定の成果が得られた。

疫学調査については平成15年度末に第12回全国調査を実施した。今回は調査項目に肝細胞癌の発生の有無を追加し、過去20年で抗アポトーシス作用を有するUDCAの投与により、肝細胞癌の発生が減少したかを検証する。これらの解析は、今回から個人情報管理システムに則り、解析する予定である。

廣原研究協力者からは第6－11回全国調査に登録された2,360例には少なからずAIH-PBC overlap 症例が含まれている可能性が指摘された。

酒井研究協力者からは国立病院肝疾患政策医療ネットワークで本年度428例の新規症例の追加が報告された。井廻研究協力者からは香川県小豆郡の住民検診で一般住民1,467人について抗ミトコンドリア抗体（AMA）を測定し、間接蛍光（IF）法では0.5%、免疫ブロット法では0.7%の陽性率を認め、関東地方の一般住民と同程度の検出率であり、地域差のないことが報告された。また、検査前確率の低い集団でのAMAのスクリーニングにMESUCUP-2を用いると、疑陽性が多く、このELISA法は陽性判定にあたりcut off値を高くする必要のあることも指摘された。

池田研究協力者からは首都圏のPBC52症例のHLA DRB1を首都圏健常者118人と比較検討し、PBCではDR B1*15, DRB1*08は有意に頻度が高く、DRB1*13は有意に頻度が低い事が報告された。従来の報告の如く、PBCの疾患感受性に免疫遺伝学的背景が関与する事が示された。

病因・病態については6題の報告がなされた。DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイルの検討では、小俣研究協力者から約2,300既知の遺伝子のcDNAのアレイで非B非C型肝炎では細胞接着、抗アポトーシス、細胞周期、細胞周期に関与する遺伝子群の特異的な発現が報告された。同様に大西研究分担者からもPBCではステロイド代謝酵素である11-beta-hydroxysteroiddehydrogenaseの疾患特異的な発現があり、治療により発現の低下が認められ、この遺伝子の病態へ関与する可能性が報告された。いずれの研究も今後、より大規模な遺伝子発現解析による包括的な解明が必要である。

石橋研究協力者は以前より報告しているPBCの免疫学的胆管傷害にPDC-E2特異的T cellの関与するとの成績について更に解析を進め、PBCでは補助刺激非依存性のCD4+T cellやCD28-, CD4+ T cellが末梢血

と肝臓局所で増加しており、これらの細胞群はin vitroでPDC-E2抗原ペプチドをパルスした標的細胞に障害性を示す事を示した。また、胆管上皮細胞はIFN- γ 処理と補助刺激分子であるB7の遺伝子導入後も抗原提示能を示さない成績も示された。胆管上皮細胞が免疫反応を抑制する可能性が示唆される。

中沼研究協力者はPBCにおける肝内小型胆管の消失に老化が関わる事を老化形質senescence-associated β -galactosidase、および老化関連遺伝子p16,p21の発現亢進、さらに培養マウス胆管上皮細胞では酸化ストレス、TGF- β の添加により老化関連形質が誘導される成績から示した。恩地研究協力者は老齢C57BL6マウスで見られるPBC様の胆管病変がpoly I:Cの投与で出現が早まり、かつ進行することを報告した。また、この胆管病変を免疫寛容性の樹状細胞で制御する試みも示した。これらは新しい視点からの研究で興味深い。

向坂研究協力者はPBCの肝組織ではアルカリフォスファターゼの発現が増強していることを免疫組織化学、WB法、定量的RT-PCRで示した。

田中研究協力者はPBCの動物モデルであるマウスGVHR（2週目）でcDNAマイクロアレイを用い免疫関連遺伝子（B cell のchemokine, apoptosis）の発現増強が見られることを報告した。

PBCの新しい治療法であるベザフィブレイトの臨床研究は進捗状況が報告され、間もなくエントリー締め切り治療効果について解析が行われる予定である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究総括報告書

劇症肝炎に関する研究

分担研究者 藤原 研司 埼玉医科大学消化器・肝臓内科 教授

全体研究としては「2002年に発症した劇症肝炎、LOHFの全国調査」を実施し、患者背景、成因、臨床所見及び予後に関して解析した。また、1998～2002年の症例を基に、劇症肝炎における肝移植適応ガイドラインの有用性を再評価した。試験研究としては「HBVキャリアの急性増悪例に対するlamivudine投与の有用性を検討するprospective study」を継続しており、投与開始2年度までの予後を解析した。分担研究では、前年度に引き続いて「急性肝炎における劇症化予知作成」、「重症型アルコール性肝炎の全国集計」を多施設共同で実施している。また、劇症肝炎の病態、診断、治療に関する基礎的、臨床的検討も分担研究として報告された。

1. 劇症肝炎、LOHFの実態（全国調査、分担研究）

2002年に発症した劇症肝炎117例（急性型53例、亜急性型64例）、LOHF 10例を解析したが、前年までと同様に生活習慣病などの基礎疾患の存在する症例が高率で、その大部分は薬物を投与されていた。成因はウイルス性が全体の46%を占めており、その内訳ではB型が最多であった。B型では急性感染例とキャリア例の比率はほぼ5:3であり、前者は急性型、後者は亜急性型の頻度が高率であった。急性型に限定すると、ウイルス性が76%を占めていたが、亜急性型ではウイルス性は27%に過ぎず、自己免疫性が9%、薬物性が13%、成因不明例が45%を占めていた。成因不明例は急性型でも21%、LOHFでは50%を占めており、全体の35%に相当した。肝移植非実施症例における救命率は急性型57%、亜急性型23%、LOHF 0%であり、成因との関連ではB型キャリアと自己免疫性例は何れの病型も予後不良であった。また、A型も高齢者の症例が多くなり、合併症を高率に併発することから、救命率が低下していると考えられた。

なお、前年に引き続いて、E型国内固有株による劇症肝炎が北海道から2例登録された。藤原分担研究者は肝炎等克服緊急対策事業「本邦に於けるE型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究」班との共同事業として、2000～2002年に発症した劇症肝炎のうち、肝炎ウイルス感染の明らかでなかった50症例の保存血清を回収し、HEV-RNAの測定を実施したが、陽性であったのは北海道地区の1症例のみであった。この検討から、E型は北海道以外の地域では、劇症肝炎の成因として頻度が低いと推定された。

2. 劇症肝炎、LOHFの治療（全国調査、試験研究、分担研究）

2000年までの症例では、原因疾患に対する治療や

肝庇護療法のみならず、血漿交換など人工肝補助療法を肝性脳症出現前から実施する傾向が、特に亜急性型において顕著になってきた。また、2001年の症例では、昏睡出現から生体部分肝移植を実施するまでの日数が、前年までに比して有意に短縮していた。しかし、2002年の症例では、これら早期治療の傾向は、明らかでなくなっている。

1) ラミブジン

全国集計では、B型キャリア症例のうち93%でラミブジンが投与されていたが、内科的治療による救命率は17%と低率であった。そこで、B型キャリア例における抗ウイルス療法の体系を確立するために、ラミブジンを投与した無症候性キャリアないし慢性肝炎の急性増悪例（血清ALT値300 IU/L以上または血清ビリルビン濃度3.0mg/dL以上）を対象としたprospective studyを試験研究として実施している。平成16年1月15日までに187例が登録され、その解析から無症候性キャリアではプロトロンビン時間が40%以上で、慢性肝炎では総ビリルビン濃度が15mg/dL未満の段階でラミブジン投与を開始すれば、急性増悪例が高率に救命することが明らかになった。また、適切な時期に治療を開始した症例ではHBV-DNAが高率に検出感度以下になったが、投薬の中断、YMDD変異株やbreak-through hepatitisの出現率などは、通常の慢性肝炎と明らかな差異が認められない。長期予後に関しては、更なる追跡調査が必要である。

2) 生体部分肝移植

2002年の症例では、急性型21%、亜急性型33%、LOHF 40%で生体部分肝移植が実施されており、これら症例における救命率は夫々64%、76%、75%であった。肝移植実施例も含めた全症例での救命率は、急性型58%、亜急性型41%、LOHF 30%であり、生体部分肝移植の普及によって劇症肝炎の予後が向上したことは明らかである。また、幕内分担研究者は施設内で実施した劇症肝炎に対する生体部分肝移植の成績を報告したが、全22例における救命率は96%であり、全国調査の成績を上回るものであった。

肝移植適応ガイドラインに関しては、1998～2002年に登録された肝移植非実施483例の解析から、急性型ではsensitivity、specificityともに低率であるのに対して、亜急性型ではsensitivityは高率であるが、specificityが著しく低率であることが判明し、病型ごとに改変する必要があると考えられた。白鳥分担研究者は劇症肝炎の予後を規定する要因として、診断時には病因とSIRSの有無が、診断4日後以降は昏睡度が重要であることを報告した。全国調査に登録された症例を対象に、この指針の有用性を検討することが今後の

課題となる。

3) 新規治療法

沖田分担研究者は骨髄細胞からの肝細胞への分化、増殖をGFP transgenic miceを用いて検討してきたが、これを基盤として69歳のB型肝炎硬変症例に対して、国内初の「自己骨髄細胞を用いた肝再生療法」を実施したことを報告した。劇症肝炎への臨床応用に向けて、有用性と安全性を慎重に検討することが求められる。また、森脇分担研究者はTNF受容体を介するシグナルはapoptosisを惹起するが、このシグナルはNF- κ BがIL-8を誘導することによって抑制されることを報告した。一方、渡辺分担研究者は樹状細胞が抗原を提示する際に必要な補助シグナルを抑制するCTLA-4Igは、マウスモデルにおける肝障害を軽減することを報告した。これら基礎的な検討も新規治療法に繋がることが期待される。

3. 肝炎劇症化の予知(分担研究)

鈴木分担研究者は前年度まではプロトロンビン時間が40%以下を呈する急性肝炎重症型における劇症化の予知に関する研究を進めてきた。しかし、劇症化阻止を目指した治療を十分実施するためには、より早期での予知が必要である。そこで、全国17施設からプロトロンビン時間が80%以下を示した急性肝炎259例を集計し、その予後に関する検討を行った。これら症例の劇症化率は20%で、予後を規定する要因としては年齢、総ビリルビン、プロトロンビン時間および成因が抽出された。これらを基に作成した新たな劇症化予知式の有用性は今度prospectiveに検証する必要がある。

藤原分担研究者はTh1免疫応答の開始に必須のサイトカインであるオステオポンチンのプロモーター領域の遺伝子解析を行い、nt -443のSNPが肝炎の重症度を規定する可能性があることを報告した。また、坪内分担研究者はイムノクロマト法を用いて迅速で簡便なHGF測定キットを開発し、ベットサイドで血清HGF濃度を半定量的に評価することを可能にした。これらサイトカインや増殖因子に関する成績が、劇症化の予知に繋がることが期待される。一方、与芝分担研究者はラット障害肝における各種蛋白のmRNA発現を比較検討し、肝炎劇症化の予知に際して有用な検査指標を探求している。

4. 重症型アルコール性肝炎の全国調査(分担研究)

石井分担研究者は劇症肝炎と病態の類似した重症型アルコール性肝炎の全国集計を実施している。1998～2003年に発症した90症例を対象に解析を行い、救命率は33%と低率で、予後は現在でも不良であることが確認された。治療としては、血漿交換、血液濾過透析および白血球除去療法などが実施されているが、その適応や集学的治療の体系を確立することが今後の課題である。

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

Ⅲ-1. 全国疫学調査

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

原発性硬化性胆管炎全国調査

オブザーバー 滝川 一 帝京大学医学部内科 教授

I. 2次調査および血清サンプル、肝生検組織

標本の依頼

滝川が既に2003年に行った原発性硬化性胆管炎の全国調査（日本肝臓学会、日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会の各評議員、理事へのアンケート調査）の解答例388例のうち、1995年以降の症例269例に2次調査と血清サンプル、肝生検組織標本を依頼する。

1. 2次調査には表1の用紙を使用する。

2. 一括測定用血清サンプルの依頼

測定項目はワーキンググループで決定する。現時点では、p-ANCAの間接蛍光抗体法での一律測定とIgG4の未検分の一律測定が候補に挙げられている。

3. 肝生検組織標本の貸借依頼

中沼安二教授がセントラルレビューを担当する。

II. 追加アンケート調査

上記のアンケート送付済みメンバー以外の日本肝臓学会支部評議員および日本消化器外科学会評議員に、追加アンケート調査を行う。使用する表2のアンケート用紙は、2003年に滝川が用いたものに上記の2次調査項目を加えたものである。対象は1995年以降の症例とする。

また小児科分野については、日本小児肝臓研究会のメンバーにまず往復はがきで問い合わせを行った後、協力頂ける方に表2のアンケート用紙を送付する。

表1 2次調査用紙

PSC 2次調査 整理番号
 患者名 (仁シ) 生年月日 年 月 日
 初診時データ: Plts(万) Alb AST T.Chol PT(%)
 ANA陽性の場合: 倍 その他の自己抗体 (倍):
 HLA (未検 有:)
 針生検の場合 (長さ: 1cm以内 1-2cm 2cm)
 肝組織: 胆管病変 (無 胆管周囲層状線維化 胆管消失) 胆汁栓 (無 有)
 慢性活動性肝炎の像 (無 有)
 膵炎の合併: 無 有 (膵管狭細型 自己免疫性 腫瘤形成型 その他 該当すべてに○)
 シェーグレン症候群の合併: 無 有
 自己免疫性肝炎の合併: 無 有
 UDCA治療有の場合: 最大用量 mg
 ステロイド治療有の場合: 最大用量 mg
 ベザフィブラート治療: 無 有
 肝移植有の場合: 年 月

表2 追加調査用紙

PSCアンケート
 施設名: 責任医師名:
 施設住所: 〒
 FAX: E-MAIL:
 患者名 (仁シ) (男 女) 生年月日 年 月 日
 診断年月: 年 月 (歳) 現在: 生存 不明 死亡 (年 月)
 症状 (多数可): 無 黄疸 掻痒感 その他 () [死因:]
 初診時データ: Plts(万) PT(%) Alb T.Bil. AST ALT
 ALP (正常上限) γ -GTP T.Chol IgG IgG4
 好酸球 % ANA (+ [倍] - 未検) p-ANCA (+ - 未検)
 その他の自己抗体 (倍):
 HLA (未検 有:)
 診断法 (多数可): ERCP PTC(D造影) MRCP その他 ()
 肝組織 (無 針生検 外科生検/外科切除 移植 剖検 他:)
 針生検の場合 (長さ: 1cm以内 1-2cm 2cm)
 胆管病変 (無 胆管周囲層状線維化 胆管消失) 胆汁栓 (無 有)
 慢性活動性肝炎の像 (無 有) Ludwig病期 (I II III IV)
 罹患胆管: 肝内外 肝内 肝外 small duct
 合併症 大腸内視鏡施行: 無 有
 IBD: 無 UC (典型例 非典型例 [])
 非特異的腸炎 クローン病 その他 ()
 膵炎: 無 有 (膵管狭細型 自己免疫性 腫瘤形成型 その他 該当すべてに○)
 胆石: 無 肝内 総胆管 胆嚢 胆管癌: 無 有 (年 月診断)
 シェーグレン症候群: 無 有 自己免疫性肝炎の合併: 無 有
 その他 ()
 治療
 UDCA: 無 有 (最大用量 mg、効果: 無 有)
 ステロイド: 無 有 (最大用量 mg、効果: 無 有)
 ベザフィブラート: 無 有 他の薬物 ()
 内視鏡的: 無 ドレナージ バルーン拡張 ステント その他 ()
 経皮経肝的: 無 ドレナージ バルーン拡張 ステント その他 ()
 手術: 無 有 (術式) 肝移植 (無 有 [年 月])

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

小児自己免疫性肝炎の実態調査

研究協力者 松井 陽 筑波大学小児科 教授

A. 研究目的

自己免疫性肝炎は小児でもみられる疾患であり、診断、治療において成人例と異なる面があることが、近年、注目されている。本邦の小児期の自己免疫性肝炎、ならびにvariant例の、所見、治療、経過（予後）について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

全国の大学病院、300床以上の病院の小児科を対象とし、アンケート形式で調査を行う。

1次調査：新規に診断されたAIH、variant例の数。

2次調査協力の意向。

2次調査：診断時の所見ならびに治療、経過。（平成13年度の本研究班で実施された自己免疫性肝疾患調査項目を参考に）

C. 研究結果

1次調査（年間新規診断症例数）のまとめ

	対象 施設数	回答率	AIH	自己免疫性肝疾患 疑い
'01	638	63%	20例 うち19例に 2次調査依頼	7例 うち6例に 2次調査依頼
'02	627	68%	7例 うち5例に 2次調査依頼	10例 うち8例に 2次調査依頼

小児期の自己免疫性肝炎(AIH) 2次調査用紙

下の項目 (①診断時、②診断後、③現在) について記載をお願いいたします。

(有、無、不明) などの項目はいずれかを○で囲んでください。

□ に該当するものにチェックしてください (複数可)。

貴施設名 :

HA-IgM 抗体 (+, -)

HBsAg (+, -)

患者イニシャル・性別 :

HCV 抗体 (+, -) HCV-RNA (+, -)

その他、陽性となった肝炎ウイルスマーカー :

生年月日 :

HLA (検査した範囲で結果を記載してください)

家族歴(肝疾患、自己免疫疾患など) :

(無、有(続柄、疾患名))

既往歴 :

(無、有(発症年齢、疾患名))

小児 SLE 診断の手引きで4項目満たす (はい、いいえ)
(3枚目参照)

肝障害に気付かれた年月 : ____年__月

肝障害と直接関連する薬物投与 (有、無、不明)

① 診断時(疑い診断も含む)

AIH(疑い)と診断した年月 : ____年__月

診断時の症状 :

倦怠感 (有、無) 黄疸 (有、無)
発熱 (有、無) 掻痒感 (有、無)
食欲不振 (有、無) 腹痛 (有、無)
その他 ()

診断時画像所見

以下の画像検査を行いましたか

(エコー、CT、MRI、腹腔鏡、上部消化管内視鏡)

以下の所見はありましたか

肝右葉萎縮または尾状葉腫大 (有、無、不明)

肝内再生結節、辺縁凹凸不整 (有、無、不明)

脾腫 (有、無、不明)

胃食道静脈瘤 (有、無、不明)

腹水 (有、無、不明)

診断時の身長 cm, 体重 kg

胆管造影 (施行 (□MRCP、□ERCP)、未施行)
所見 :

診断時検査所見

WBC : ____ / μ l

RBC : ____ / μ l

Hb : ____ g/dl

Plt : ____ / μ l

PT : ____ % (____ 秒)

AST : ____ IU/l

ALT : ____ IU/l

ALP : ____ IU/l

(施設における成人の正常値 : ____ ~ ____)

γ GTP : ____ IU/l

(施設における成人の正常値 : ____ ~ ____)

T-Bil : ____ mg/dl

T-CHO : ____ mg/dl

γ -gl : ____ %

IgG : ____ mg/dl

IgA : ____ mg/dl

IgM : ____ mg/dl

抗核抗体 ____ 倍 (パターン : ____)

抗核抗体 ____ U/ml (ELISA)

抗平滑筋抗体 ____ 倍

LKM-1 抗体 ____ 倍

抗ミトコンドリア抗体 (陰性、陽性 ____ 倍)

p-ANCA ____

その他、陽性となった自己抗体 :

シンチグラフィ (施行、未施行)

検査名 :

所見 :

肝組織のセントラルレビューについて

(久留米大病理学 鹿毛政義先生のレポートをつけて返却いたします)

セントラルレビューに参加する

すでに鹿毛政義先生にみていただいている

セントラルレビューに参加しない

診断時の肝組織所見

新犬山分類 : F ____ A ____

Interface hepatitis (piecemeal necrosis)

実質炎

著明な形質細胞浸潤

好酸球浸潤

肝細胞ロゼット配列

胆管障害像

胆管消失

onion skin

架橋壊死 (□P-P 結合 □P-C 結合)

肝小葉中心部の zonal necrosis

急性肝炎像

他に特記すべき所見 :

② 診断後

診断後、まず開始した治療(複数回答可)

- PSL _____mg/日
- mPSL パルス療法 _____mg/日 _____クール
- アザチオプリン _____mg/日
- ウルソ _____mg/日
- その他 (_____)
- 治療は行わず、経過観察のみ

上記治療後、ALT は(一時的にでも)正常化しましたか?

- 正常化した(治療後____週目、または____か月目)
- 正常化していない

経過中、治療薬を変更・追加または中止しましたか?

- PSL 減量の他に変更はしていない
- PSL を開始した(____mg/日) _____年____月~
- mPSL パルス療法を行った(____mg/日 _____クール) _____年____月
- アザチオプリンを開始した _____年____月~ (____mg/日)
- ウルソを開始した _____年____月~ (____mg/日)
- 上記以外の追加薬 _____年____月~ (_____)
- 中止した治療がある(_____) (中止理由_____)

他疾患の合併や、治療に関わる合併症(有、無)

- 成長障害
- 大腿骨頭無腐性壊死
- 高血圧
- 糖尿病
- その他のステロイド合併症 (_____)
- その他の合併症(自己免疫性疾患など) (_____)

AIH 国際診断基準による寛解・再燃の評価(3枚目参照)

3枚目でもあてはまる□にチェックして下さい。

- 完全寛解
- 部分寛解
- 無反応
- 治療失敗
- 再燃

効果のあった治療はどれだと考えていますか?

(寛解または改善が認められた場合のみお答え下さい。)

- PSL
- mPSL パルス療法
- アザチオプリン
- ウルソ
- その他 (_____)

経過観察中の追跡肝生検(有、無)

- 行った(_____年____月)
新犬山分類: F____ A____
初回肝生検からの変化: _____

③ 現在

最近の状態について(複数回答可)

- ALT 正常を維持している
- ALT 異常が続いている
- ALT が正常と異常の間で変動している
- IgG が年齢別正常範囲よりまだ高値である
- 自己抗体価が異常値を示している
- γ GT が高値である
- PSL 減量の度に悪化するので PSL 減量が難しい
- 肝硬変もしくは線維化の進行が疑われる(具体的に _____)
- 肝不全の徴候がある(具体的に _____)
- overlap 症候群が疑われる(PSC PBC) その根拠: _____
- AIH と異なる最終診断となった(具体的に _____) 診断根拠: _____

現在の治療内容

- PSL _____mg/日
- アザチオプリン _____mg/日
- ウルソ _____mg/日
- その他 (_____)

現在の転帰

- 生存 : 現在の身長 _____cm, 体重 _____kg
- 日常生活上、大きな問題はない
- 日常生活に支障をきたしている
- 入院が必要な状態である
- 死亡

ご協力ありがとうございました。