

は8週目の血清ASTが基準値内の値になることであり、副次エンドポイントはその後48週目の血清ASTが基準値内の値にとどまることである。

- 観察中にAST値が正常上限の10倍以上に上昇した例は無効とみなし、投薬を中断し、prednisolone療法により治療する。
- 48週間のUDCA投与期間中に血清AST値が正常上限の5倍以上の例は、UDCA療法を中断し、prednisolone療法により治療する。

臨床試験IIの概略は次のとおりである。

- Hypothesis:UDCA therapyはprednisolone維持療法が行われているAIHのprednisoloneの減量に有用である
- Design: Randomized controlled trial (Open RCT)
- Setting: Multi-center study
- Patient

Inclusion criteria:試験開始時あるいは診断時に国際診断基準スコアが10-15の疑診例および16以上の確診例でPrednisolone 7.5から10mg//日の維持療法が成功し6ヶ月以上血清AST値が基準値内に維持されている自己免疫性肝炎。

Exclusion criteria: 血清AST正常値上限値以上、腹水、肝性脳症、黄疸(T-Bil>3mg/dl)、肝細胞癌合併、重篤な肝外疾患合併、HBsAg陽性、HCVAb陽性、大酒家

- Intervention: A群 prednisolone 投与量変更なし、B群 prednisolone 投与量半減(5mg/+UDCA600mg/日

盲験化なし

- Main outcome measurement:
主要エンドポイントは、48週目までに、治療変更がなく、48週目に血清ASTが基準値内の値であることである。
- Exacerbation: GPT値が正常値上限の5倍以上に上昇を再燃と診断する。再燃は脱落と見なし、prednisolone増量により治療する

いずれも、神奈川歯科大学に登録センターを設置し、ランダム割付の保証を行った。臨床試験Iの割付表は2001年4月、臨床試験IIの割付表は2000年11月に作成され、いずれも2005年1月にオープンされた。それぞれの臨床試験の概略を図1および図2に示す。

なお、参加施設の倫理委員会の承認を得た上で試験を開始し、全症例文書によりInformed consentをえた。

2) 方法

上記のエンドポイントのそれぞれの群における率をカイ二乗法で比較する。脱落例は無効例とみなし、治療企図解析を行った。

参加施設および参加医師、症例登録のあった施設を表1に示す。

患者背景

登録例の年齢、性別について表2に示す。群間に差は認めない。

臨床試験I

8週後の血清AST正常化をエンドポイントとして治療企図解析を行った。目標症例数110例であったが、約4年間で10症例登録が行われ、UDCA群4例、プラセボ群6例で終了となった。これら症例集積を解析すると、有効率は、UDCA群25% (95%信頼区間0-67%)、プラセボ群33% (95%信頼区間0-71%)でありカイ二乗検定で有意差は認められなかった(図3)。また、これら10例の内プロドニゾン非投与でUDCAあるいはプラセボ投与のみで8週時点で血清AST基準値上限5倍未満の例は、9週以後48週までUDCA600mg/日の投与を行い、48週時点でUDCAのみの投与で血清AST正常化をエンドポイントとしても解析した。48週時点の有効率は50% (95%信頼区間19-81%)であった。

臨床試験II

48週後の血清AST値正常化をエンドポイントとして、治療企図解析を行った。目標症例数112例であったが、同様に19症例が登録された。これらの内訳はA群9例、B群10例であった。有効率は、A群56% (95%信頼区間23-88%)、B群70% (95%信頼区間42-98%) (カイ二乗検定でP=0.317)で有意差は認められなかった(図4)。

D. 考察

今回の臨床試験からはUDCAが自己免疫性肝炎に有効であるという結論を得ることはできなかった。

免疫抑制療法は高頻度に副作用が認められるため、自己免疫性肝炎の全てが免疫抑制療法の適応ではない。国際的な自己免疫性肝炎の治療基準では、血清AST値が正常値上限の10倍以上あるいは血清AST値が正常値上限の5倍以上でかつγ-グロブリン値が正常値上限の2倍が免疫抑制薬の絶対適応とされている(表1)¹。なお、肝組織所見で炎症反応が軽度で臨床症状に乏しい自己免疫性肝炎は免疫抑制薬を投与すべきでない²とされている。わが国の自己免疫性肝炎の診断指針1996では自己免疫性肝炎と診断が確定した例は原則として免疫抑制療法を行うよう推奨されているが²、絶対適応以外の例に免疫抑制療法を行うことが有益かは十分検討されていない。

表 1. 自己免疫性肝炎の治療適応
(文献 1 より引用し和訳)

所見	絶対適応	相対適応	適応なし
臨床症状	高度進行性	軽度～なし	なし PSL,AZP 不 耐性
検査所見	1. AST ≥N ×10 2. AST ≥N ×5 かつ γ-g ≥N×2	1. AST≥N ×3～9 2. AST≥N ×5 かつ γ-g<N ×2	AST<N×3 高度血球減 少症
組織所見	架橋壊死 多小葉壊 死	門脈周囲性 肝炎	非活動性肝 硬変 非活動性肝 炎 静脈瘤出血 を伴う 非代償期肝 硬変

(N: 正常値上限, γ-g: γグロブリン, PSL: プレドニゾン,
AZP: アザチオプリン)

免疫抑制療法で寛解導入に成功した例では免疫抑制薬の減少さらには中断を試みるよう推奨されている。しかし、治療を中断すると、半年以内に 50%で、3 年以内に 70～86%で再発が認められ、多くの例が年余にわたり、時に一生免疫抑制薬を服薬する必要がある。長期服薬による副作用の問題としては骨髄抑制、免疫抑制、発癌の危険性が、さらに中年以降の女性では骨粗鬆症が指摘されており、プレドニゾン以外で、副作用の少ない治療薬が存在すれば患者に有益である。

最近、Mima らはプレドニゾン療法で寛解導入が不成功であった自己免疫性肝炎 4 例にウルソデオキシコール酸 (UDCA) 600mg/日を併用投与し、4 例で血清 ALT 値の正常化およびプレドニゾン投与量の減量が行えたと報告した⁵。さらに、Nakamura らは自己免疫性肝炎 8 例に UDCA 600mg/日の単独治療を行い、8 例中 7 例(87.5%)で血清 ALT 値が正常化し、副作用が認められなかったと報告した⁶。UDCA はプレドニゾンとの併用療法あるいは単独療法で、プレドニゾン療法に抵抗性のあるいは軽症～中等症の自己免疫性肝炎に対する有用性が示唆されている。しかし、国際的には無作為化比較試験による検討がなされていないため、自己免疫性肝炎に対する UDCA 療法は評価されていない²。UDCA の治療上の利点は安全性であり、本剤には重篤な副作用が報告されていない⁷。種々の総説では自己免疫性肝炎に対する UDCA 療法の無作為化比較試験の

必要性が主張され、その実施が望まれている^{7,8}。

わが国では先行研究で良好な成績が報告されたため、わが国の自己免疫性肝炎のおおよそ 10%には UDCA 療法が行われている⁹。平成 9 年度の厚生省の調査報告では、自己免疫性肝炎の 78.9%にプレドニゾン療法が実際され、その 86.8%が有効であり、11.5%に UDCA 療法が選択され、その有効率は 80.5%と報告されている¹⁰。先行研究および全国調査の成績は非比較試験であるため、選択バイアスの影響が無視できず、UDCA を自己免疫性肝炎の第一選択薬として投与するのは妥当ではなく、無作為化比較試験による検討が必要である。

UDCA は原発性胆汁性肝硬変および慢性肝炎に対して広く投与されている。無作為化比較試験およびメタ解析により、UDCA 療法は原発性胆汁性肝硬変の肝機能検査成績および肝組織所見を有意に改善し、慢性肝炎では肝機能検査成績を有意に改善することが報告されている^{11,12}。今回、我々は原発性胆汁性肝硬変や慢性肝炎に対すると同様に、無作為化比較試験により軽症の自己免疫性肝炎の初期治療における UDCA 療法の有用性を検討した。この治療研究により自己免疫性肝炎に対する UDCA 療法の有用性が確認されれば、UDCA 療法は軽症～中等症の自己免疫性肝炎の治療、あるいは骨粗鬆症、脊椎圧迫骨折、糖尿病などの合併症を有する例の治療薬として使用することが可能となる。しかしながら、今回の研究結果からは、AIH に UDCA が奏効するという明らかな結論は得られなかった。

E. 結論

1. 軽度肝障害の自己免疫性肝炎において、UDCA 600mg/日投与はプラセボと比較して、あきらかな効果を示す結果は得られなかった。
2. PSL 10mg (7.5-10mg)/日投与で肝機能正常化が維持されている症例で、PSL を半減し UDCA 600mg/日を併用する治療法は 48 週時点で 70%の症例で血清 AST 値正常化が得られたことから、PSL+UDCA 併用療法は試みられるべき治療といえる。
3. 自己免疫性肝炎に対して、UDCA が奏効するという明らかな結論は得られなかった。

最後に本研究にご協力いただいた諸施設の先生方に深謝申し上げます。

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

なし

表 1. A 参加施設一覧

東京慈恵会医家大学第一内科	戸田剛太郎
昭和大学医学部第二内科	柴田 実
帝京大学医学部第四内科	宮川 浩
北里大学消化器内科	渋谷明隆
香川医大第三内科	西岡幹夫
九州大学第一内科	石橋大海
慶応大学消化器内科	斉藤英胤
東邦大学第一内科	飯田和成
東邦大学第二内科	住野泰清
日本大学医学部第三内科	天木秀一
聖マリアンナ医大消化器内科	高取正雄
聖マリアンナ医大西部病院	佐藤 明
東京逡信病院	橋本直明
社会保険中央病院	山田春木
東京厚生年金病院	池田有成
都立墨東病院	忠願寺義道
自衛隊中央病院	箱崎幸也
東芝病院内科	岩田晃一郎
富士吉田市立病院内科	高橋正一郎
国立療養所東京病院	上司裕史
武蔵野赤十字病院	泉 並木
杏雲堂平塚病院	岩淵省吾
伊勢原協同病院	松木茂樹
横浜市立市民病院	土橋 健
横須賀共済病院	戸塚慎一
横浜栄共済病院	久保井 宏
横浜市立大学医学部第三内科	田中克明
NTT 東日本関東病院	佐藤 諒
慶宮医院	宮地清光
国立相模原病院	渡部幸夫
済生会横浜市南部病院	保坂洋夫
昭和大学藤が丘病院	与芝 眞
横浜市新緑病院	関山和彦
日本鋼管病院	稲垣泰孝
関東労災病院	岡崎 博
三宿病院	藤岡高弘
公立昭和病院	野内俊彦
平塚市民病院	濱松永昌
社会保険都南総合病院	水野幸一
取手医師会病院	木村武志

表 1. B 症例登録のあった施設

中部労災病院
昭和大学医学部第二内科
大船中央病院
東京慈恵会医科大学
愛媛大学医学部第三内科
慶應義塾大学消化器内科
大阪市立大学第三内科
愛知医科大学附属病院
高知医科大学第一内科
大阪市立大学第三内科
国立病院長崎医療センター
福島県立医科大学第二内科
旭川医科大学第二内科
福島県立医科大学第二内科
信州大学第二内科
北里大学東病院
山口大学第一内科

表 2. 被験者のプロフィール

臨床試験 I

治療	症例数	平均年齢 (範囲)	女性	男性
UDCA 群	4	54.5 (41~60)	3	1
プラセボ群	6	56.5 (44~69)	6	0

臨床試験 II

治療	症例数	平均年齢 (範囲)	女性	男性
PSL 持続群	9	54.6 (34~68)	8	1
PSL 半減+UDCA 群	10	58.0 (40~72)	9	1

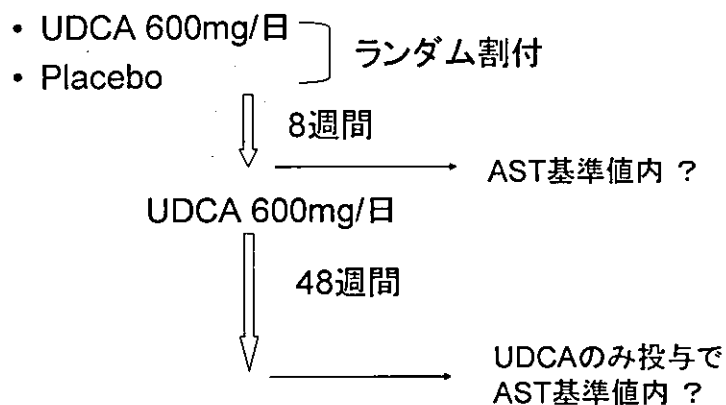
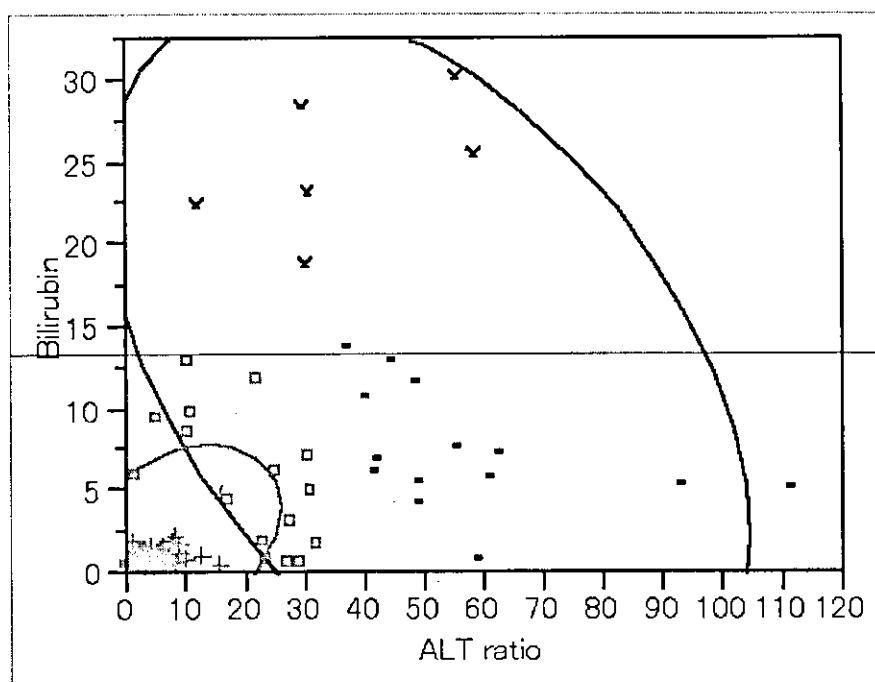


図 1. 臨床試験 I の概略

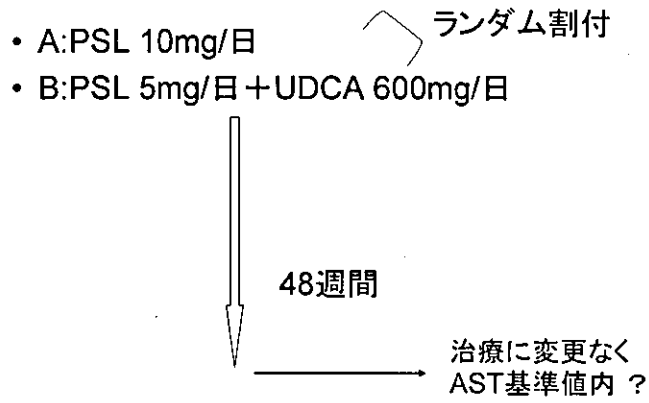


図2. 臨床試験IIの概略

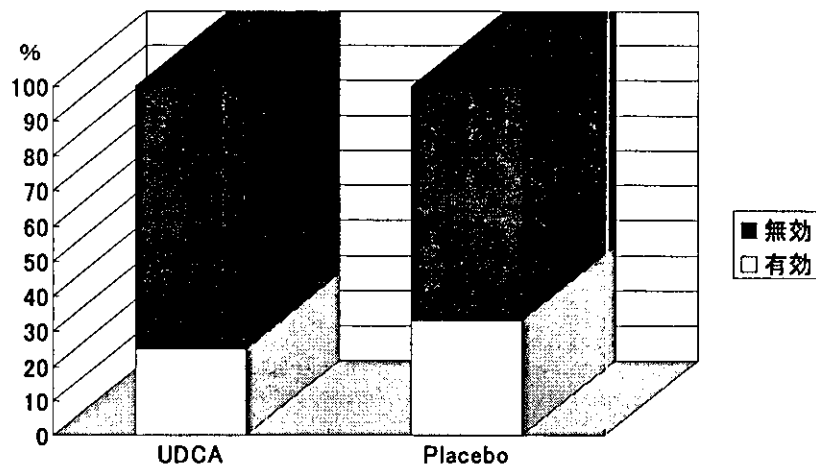


図3. 臨床試験IにおけるUDCA短期効果. UDCA8週間投与の効果にはまったく差を認めない

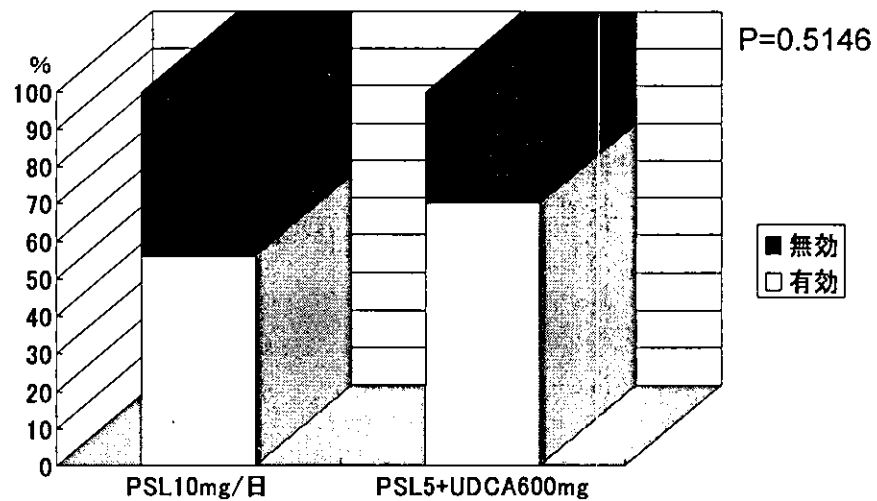


図4. 臨床試験IIにおけるUDCAの効果. 半減PSL+UDCA併用療法の48週投与の結果

文献

- 1) Czaja AJ: Autoimmune hepatitis. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/diagnosis/management. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds), 6th ed. P1265-1274, 1998.
- 2) Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 334: 897-903, 1996.
- 3) 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎診断指針 1996. *肝臓* 37: 298-300, 1996.
- 4) Heathcote J. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type I autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 13: 457-459, 1998.
- 5) Mima S, Sekiya C, Kanagawa H, Uchida T: Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy for autoimmune hepatitis. *Int Hepatol Commun* 2 (4): 207-212, 1994.
- 6) Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S et al: Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type I autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 13: 490-495, 1998.
- 7) Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 27: 95-131, 1984.
- 8) Czaja AJ: Autoimmune liver diseases. Zakim D, Boyer TD eds, *Hepatology: a text book of liver diseases*, 3rd ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1259-1292, 1996.
- 9) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, Tsuji T, Omata M: Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 26: 1207-1212, 1997.
- 10) 戸田剛太郎, 錢谷幹男, 渡辺文時, 高橋宏樹: 自己免疫性肝炎全国アンケート調査報告. 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班平成9年度調査報告, 8-11, 1988.
- 11) Simko V, Michael S, Prego V: Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: a meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 89:392-398, 1994.
- 12) Takano S, Ito Y, Yokosuka O, Ohto M, Uchiumi K, Hirota K, Omata M. A multicenter randomized controlled dose study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 20: 558-564, 1994.

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

PBC に対するベザフィブラートの治療効果に関する

無作為化 2 群比較多施設オープン試験

主任研究者 戸田剛太郎 東京慈恵会医科大学 客員教授

研究要旨： 原発性胆汁性肝硬変（Primary biliary cirrhosis ; PBC）に対するベザフィブラート（Bezafibrate ; BF）の治療効果をウルソデオキシコール酸（Ursodeoxycholic acid ; UDCA）単独投与および UDCA との併用それぞれについて無作為化 2 群比較多施設オープン試験で検討した。単独投与の検討（臨床研究 1）は BF 群 18、UDCA 群 24 症例で検討され、BF 群で AL-P のより優れた改善が得られたが、他の検討項目では UDCA 群の有効性が勝っていた。臨床研究 2 は BF 併用群 12、非併用群 9 症例で検討され、併用群で胆道系酵素、ALT、AST、血清 IgM の明らかな改善が認められた。単独投与、併用投与ともに重篤な副作用は認められず、BF は PBC の臨床検査改善に有効性を示すことが明らかとなった。特に併用療法ではその効果は優れており、UDCA に併用して BF を用いることは臨床検査所見の改善に有用であることが示された。

共同研究者

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
大西三朗	高知大学大学院医学系研究科 消化器病態学
森実敏夫	神奈川歯科大学附属病院内科

A. 研究目的

PBC 患者に対するベサフィブラート(Besafibrate ; BF) 単独療法の有効性、安全性を明らかにすることを目的として、診断確定した PBC に BF を投与、血清 AL-P 値の変動率を主要評価項目として F 単独療法と Ursodeoxycholic acid (UDCA) 単独療法を比較検討した（臨床研究 1）。また UDCA を既に 26 週以上投与されている PBC 症例に BF の併用効果を BF 非投与群と比較した（臨床研究 2）

B. 研究方法

1. 対象患者

臨床研究 1 については厚生省「難治性の肝炎」調査研究班(1992 年)の基準により PBC と診断された UDCA 未治療の症例、もしくは、過去に UDCA 投与歴のある症例であっても投与開始前 4 週間以内は UDCA 未投与で、血清 AL-P 値*が基準値上限の 1.5 倍を越える症例を対象とした。なお、血清 AL-P 値は症例登録前 4 週間以内のデータを用いた。臨床研究 2 では上記基準で診断され UDCA 投与がなされている症例で、同様に血清 AL-P 値が基準値上限の 1.5 倍を越える症例を対象とした。

症例選択に当っては、1 投与開始前 4 週間以内に UDCA、フィブラート系高脂血症治療剤、利胆剤、肝臓疾患用剤、副腎皮質ホルモン剤、免疫抑制剤、コレステラミン、D-ペニシラミン、コルヒチンなどの薬剤を投与された症例、2 肝硬変または肝硬変期

(Scheuer 分類Ⅳ) と診断された症例、3 血清ビリルビン値 5.0mg/dl 以上の場合、4 血清アルブミン値 3.0g/dl 以下、5 著明な食道胃静脈瘤を合併、6 治療に抵抗する著明な腹水、7 昏睡度分類Ⅳ以上の肝性脳症、8 腎障害患者、9 完全胆道閉塞のある患者および劇症肝炎、10BF、UDCA で重篤な副作用もしくは過敏症の既往、11 担癌状態あるいは重篤な心、肺疾患、血液障害、その他重篤な合併症、12 薬剤アレルギーの合併および既往、13 妊婦もしくは妊娠の可能性および投与期間中に妊娠を希望している場合、などを除外した。

2. 試験方法

投与試験薬物は BF200mg 錠、ウルソデオキシコール酸 100mg 錠とし、BF 群は BF 錠を 1 回 1 錠 (200mg)、1 日 2 回、朝夕食後経口投与、UDCA 群：UDCA 錠を 1 回 2 錠 (200mg)、1 日 3 回、毎食後経口投与した。試験は中央登録方式による無作為化 2 群比較多施設オープン試験で行い。投与期間は 24 週とした。

3. 観察・検査項目

①患者の背景、②投与 4、12、24 週後服薬状況、③投与開始前、投与 4、12、24 週後肝・胆道機能検査 (AL-P、 γ -GTP、AST、ALT、LDH、T-Bil、IgM、血清胆汁酸分画)、④自他覚所見、⑤可能な場合肝組織所見等を調査し、また有害事象も記録した。

4. 評価項目

- AL-P、 γ -GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)
- LDH、T-bil、D-bil、
- AMA、ANA、IgG、IgM、IgA、
- TC、TG、HDL-C、LDL-C、
- 総蛋白、アルブミン、 γ -グロブリン、
- IV 型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、

- ・プロトロンビン時間
- ・赤血球沈降速度 (60 分)
- ・血清総胆汁酸

5. 評価

投与 24 週後 (中止時) および継続投与を行った場合は投与 52 週後 (中止時) に血清 AL-P 値変動率を検討した。また、血清 AL-P 以外の肝胆道検査値変動率、その他所見についても検討した。

C.D. 研究結果と考察

成績

各群の背景の概要を表 1・2 に示す。

表 1. 臨床研究 1 の症例背景

背景因子	投与群	BF群	UDCA群	検定	
	総症例数	18	24		
性別	男	3	5	p=0.733	χ ² 検定
	女	15	19		
年齢 (歳)	~39	2	0	p=0.969	Wilcoxon 順位和検定
	40~49	3	7		
	50~59	7	8		
	60~70	4	6		
	70~	2	3		
	平均±標準偏差 欠測	55.0±12.0 0	56.3±9.3 0		
Scheuer分類	I	10	10	p=0.283	Wilcoxon 順位和検定
	II	5	9		
	III	1	3		
	不明	2	2		
病型	a-PBC	14	19	p=0.985	Wilcoxon 順位和検定
	s1-PBC	4	4		
	s2-PBC	0	1		

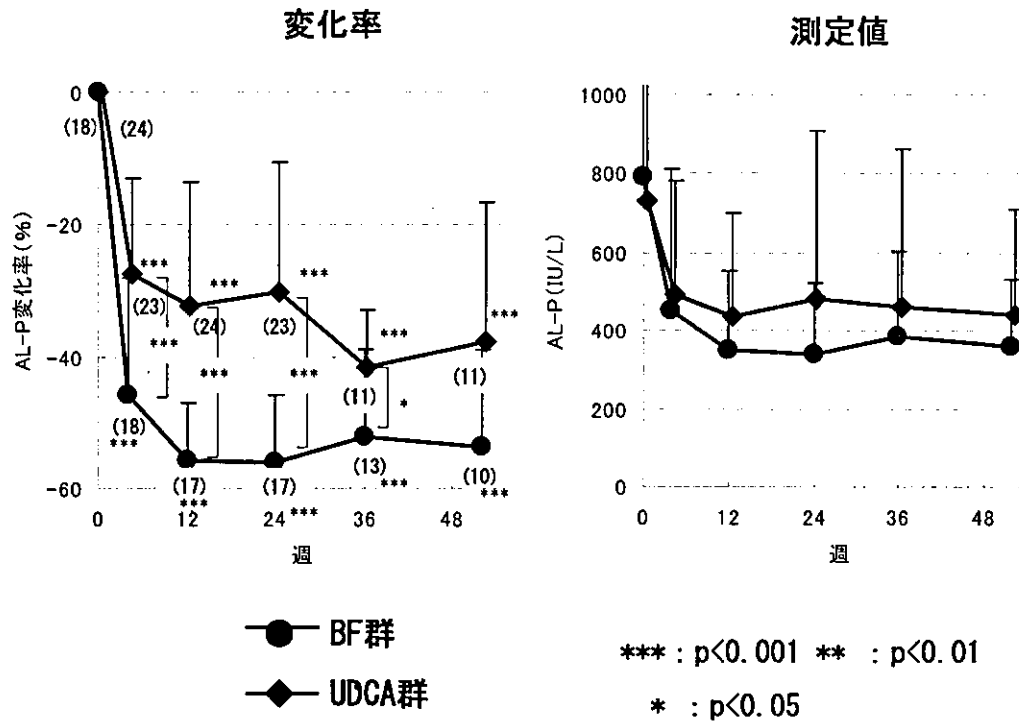
表 2. 臨床研究 2 の症例背景

背景因子	投与群	BF併用群	BF非併用群	検定	
	総症例数	12	9		
性別	男	2	1	p=0.718	χ ² 検定
	女	10	8		
年齢 (歳)	~39	1	0	p=0.002	Wilcoxon 順位和検定
	40~49	2	0		
	50~59	9	5		
	60~70	0	3		
	70~	0	1		
	平均±標準偏差 欠測	50.0±5.3 0	60.4±8.2 0		
Scheuer分類	I	6	4	p=0.432	Wilcoxon 順位和検定
	II	4	4		
	III	0	1		
	不明	2	0		
病型	a-PBC	9	5	p=0.384	Wilcoxon 順位和検定
	s1-PBC	3	4		
	s2-PBC	0	0		

臨床研究2でBF群が若年であること以外BF群、UDCA群間に臨床背景に差異は認められなかった。

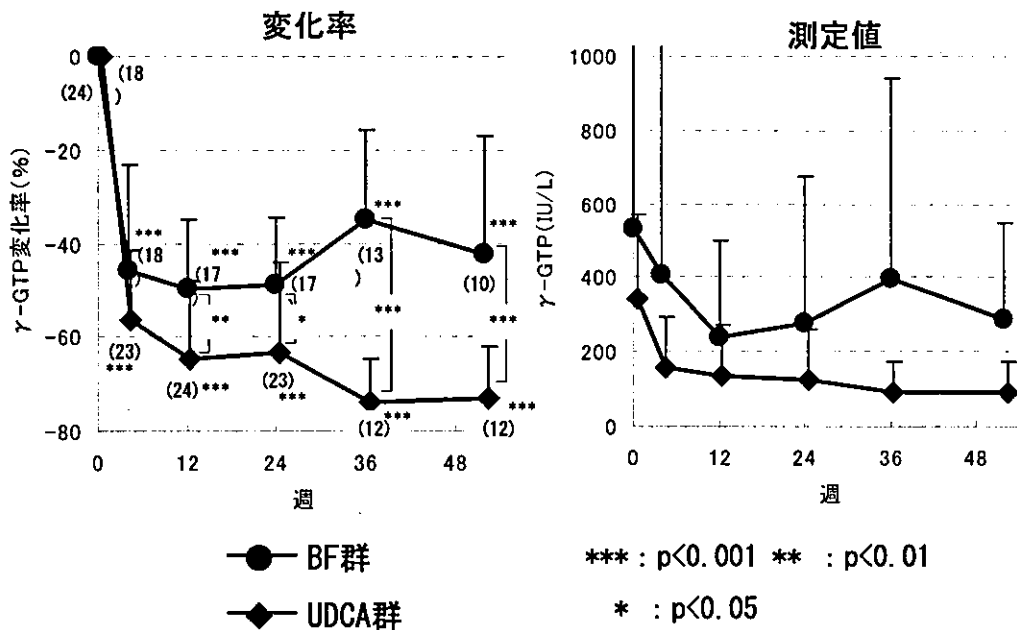
臨床研究1でのAL-Pの推移を図1に示す。図で明らかなようにBF投与開始後2週で非投与群に比し有意のAL-Pの改善が示された。

図1.



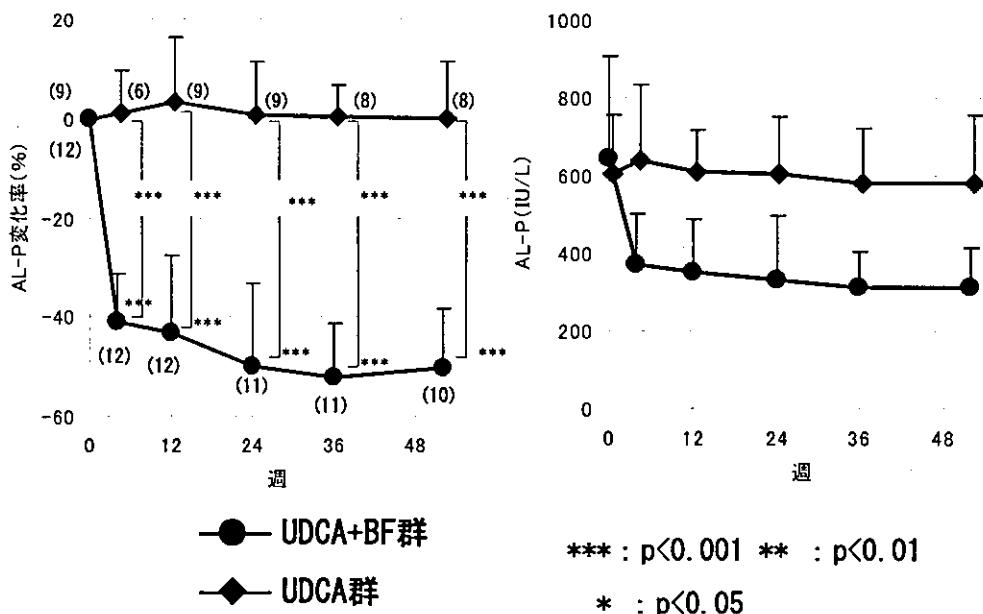
しかしγGTPの改善はUDCA群で有意であった(図2)。

図2.



ALT、AST、LDH、総ビリルビンも同様にUDCA群で有意の改善を示した。血清IgM値はUDCA群で有意の低下が認められた。副作用としてはBF群で消化器症状が認められたが、重篤なものはない。臨床研究2でもBF併用の効果は明らかであった(図3)。

図3. 臨床研究2でのAL-Pの変化



臨床研究1とは異なり、 γ GTP、ALT、AST、総ビリルビン、IgMいずれもGF併用群で有意の改善が得られた。

臨床研究2でもBF投与群で少数例の消化器症状の発現が認められたが、重篤なものはない。

E. 結論

臨床研究1によりBF単独投与はAL-Pを有意に改善したが、 γ GTP、ALT、AST、総ビリルビン、IgMの改善はUDCA単独投与が優れていた。臨床研究2により、BFとUDCAの併用はUDCA単独投与に比し明らかに胆道酵素の更なる改善が認められた。なお、BF単独投与および併用投与において重篤な副作用は認めなかった。

PBCの治療において、BFはUDCAとの併用が望ましいことが示された。

本臨床研究施行に当って症例提供をいただいた班員、班友および関連施設の先生方に深謝いたします。

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
なし

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全国調査

研究協力者 松井 陽 筑波大学大学院人間総合科学研究科
病態制御医学専攻小児科学分野 教授

研究要旨：従来の自己免疫性肝炎全国集計は内科系評議員を対象に行われてきた。本研究では、小児自己免疫性肝炎の実態を明らかにするために、小児科医（638 施設）を対象に全国調査を開始した。1次調査により2001年から2003年の3年間に新たに発症したと自己申告された新規AIH症例は34例（症例の重複あり）、自己免疫性肝疾患が疑われるが診断未確定の症例は23例であった。これらのうち2次調査登録症例は22例で、それらの症例を当科で再検討した結果、AIH 10例（probable AIH 4例、definite AIH 6例）、AIH/PSC overlap 2例という結果となった。AIH 6例、AIH/PSC overlap 1例の肝組織セントラルレビューの結果、典型的なAIHの組織像は4例で、PSC様の組織像が1例で認められた。小児の自己免疫性肝炎の特徴として、① IgG <2,000、自己抗体価40-80倍の症例が多い、② 治療はmPSLパルスを用いた治療例が多いが、完全寛解に入る症例は約半数である、③ AIH/PSC overlapの症例がある、④ AIH例、AIH/PSC overlap例と合わせて12例中4例（死亡2例、肝硬変・肝不全3例）が重症例であったことが判明した。今後も症例を集積し、小児自己免疫性肝炎の治療の考え方、予後について明らかにしていく必要がある。

共同研究者

鹿毛政義	久留米大学医学部病理学教室 教授
須磨崎亮	筑波大学臨床医学系小児科 助教授
長谷川誠	筑波大学附属病院小児内科

A. 研究目的

これまで本研究班で行われてきた自己免疫性肝炎(AIH)に関する全国集計の対象は、肝臓東西部会内科系評議員が属する医療機関であり、小児科で診療している症例はほとんど調査対象に含まれていなかった。しかし、日本小児栄養消化器肝臓病学会では毎年のように自己免疫性肝疾患に関する演題が並んでおり、論文報告も決して少なくはない。

国内医学文献情報データベース（医学中央雑誌）を用いて検索したところ、1990年から2002年までにIAIHGのscoring systemに基づく疑診例や重複発表例を除外すると計56例の報告があり、IgG 2,000 mg/dl未満が約20%、自己抗体価40倍以下が約10%の症例でみられた。肝硬変進展例も比較的多く、成人とは異なる小児自己免疫性肝炎の特徴と思われた。欧米では小児の自己免疫性肝炎についてのまとまった報告もあるが、本疾患は人種差も明らかであり、本邦の小児の自己免疫性肝炎について、とくに診断、治療、予後評価の面で実態を明らかにする必要がある。

小児期の自己免疫性肝炎は診断、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。そこで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、経過について明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1. 全国調査1次調査

2001年1月1日から2003年12月31日の3年間に、新規に診断された18歳以下の自己免疫性肝炎の症例について、全国の大学病院小児科、小児病院内科および300床以上の総合病院小児科（計626施設）を対象としてアンケート調査（1次調査）を実施した。その年に新規に診断されたAIH、または自己免疫性肝疾患が疑われるが確定診断に至らないvariant例の数と肝生検の有無、2次調査への協力の是非を尋ねた。

2. 全国調査2次調査

診断時の症状、国際診断基準スコアの項目、画像所見（MRCPなど）、肝組織所見、診断後の治療と効果、合併症、寛解と再燃、さらに現在のALT、肝硬変・肝不全徴候、治療状況、最終診断、転帰などについて質問した（別掲）。

（倫理面への配慮）

全国の症例を集積する段階で、個人を特定できるような情報ははじめから含まれないようにし、本研究の中で対象患者が診療において不利益を蒙ることのないように配慮した。

C. 研究結果

1. 1次調査の回答率は2001年分が63%、2002年分が68%、2003年分が70%であった。AIHと各施設で診断した症例数、自己免疫性肝疾患が疑われるが診断未確定の症例数の結果を表1に示す。もれなく症例を把握するために、各施設間で紹介、転院した症例も記載してもらうこと

としたため、重複している症例もある。それでも年間5例程度は新規にAIHと診断される症例がある。また、診断未確定として挙げられた症例でも、2次調査、セントラルレビューを行うことによりAIHと診断されたり、cryptogenic hepatitisなどのoutlier hepatitis, overlap症候群といったAIH variantも診断される可能性があることから、2次調査の対象に加えた。AIHと各施設で診断した症例の中で肝生検が行われている症例は、2001年19例、2002年6例、2003年7例であった。2001年AIH診断症例が多いのは、新規診断症例ではなく、2001年より前に診断されフォローアップしている症例も含まれているためであることが後の2次調査で判明した。

表1.

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	各施設で診断	
			AIH	自己免疫性肝疾患疑
'01	638	63%	20例	7例
'02	627	68%	7例	10例
'03	626	70%	7例	6例

2. 2次調査の回答率は表2に示したとおり33-62%と幅がある。2003年の調査は、2004年末に送付したため、返答が未着のものが存在すると考えられ、最終的にはもう少し回答率が上がるものと見込まれる。回答は3年間で計22例あり、そのうち2001年診断分で実際には前年までに診断していた3例、2003年診断分で実際は2004年診断の1例を除いた18例の診断のまとめを表3に示す。10例がAIHと診断され、2例がAIH/PSC overlapと診断された。AIH/PBC overlapはなかった。AIH10例の診断時の臨床像をスライドにまとめたものを図1に示す。1歳未満の症例も1例あった。黄疸を診断時に呈していた例が多く、IgG 2,000mg/dl以下の例が多かった(平均2,016mg/dl)。LKM1抗体陽性が3例あったが、いずれも40-80倍で単独陽性ではなかった。HLAは4例で検査され、DR4が2例、DR2が2例であった(AIH/PSCの1例ではB8、DR6陽性だった)。

久留米大学医学部病理学教室の鹿毛政義教授による肝組織のセントラルレビューを、協力の意向を示した6施設7例について行った。そのまとめを表4に示す。病理組織所見を4段階評価(所見なし0、軽度1、中等度2、高度3)したところ、7例のうち4例はAIH scoreにおける肝組織所見の点数が高く典型的なAIHの組織

像を呈した。すなわち、形質細胞浸潤を伴うinterface hepatitis、架橋壊死および中心帯領域の壊死が目立ち、肝細胞のロゼット配列、水腫状変性が観察された。基本的には成人のAIHと同様の組織所見であった。しかし7例中3例に多核の肝細胞が認められ、1例は巨細胞肝炎の所見を呈した。また2才の女児例ではPSCに類似する胆管障害像と線維化が観察された(この症例は胆道造影、MRCPなどの画像評価はない)。

表2.

2次調査

	症例	送付	返答	返答率
2001年診断	27	25	11	44%
2002年診断	17	13	9	62%
2003年診断	13	9	3	33%

「2次調査に協力しない」と答えた施設には送付せず。

表3.

2次調査(年間新規診断症例数)のまとめ

	各施設の診断	症例数	当科で診断			
			AIH	AIH/PSC	非該当	詳細不明
'01	AIH	8	2	2	3	1
	疑い	1	0	0	0	1
'02	AIH	6	4	0	1	1
	疑い	4	2	0	2	0
'03	AIH	2	2	0	0	0
	疑い	0	0	0	0	0

図1. AIHと診断された10例のまとめ

診断時	年齢: 平均7.5歳(7か月から15歳まで)
症状:	有症状8例(黄疸6例)、脾腫6例
肝機能:	AST 1,000以上が2例、PT 50%台が3例 GGT 200以上が1例
免疫学的:	igG 2,000以上は1例のみ (igG 1,500-2,000 5例、igG <1,000 1例) 自己抗体 ANA 9例、SMA 5例、LKM1 3例 (ANA 40倍 3例、80倍 2例、160倍 4例) (SMA 20倍 1例、40-80倍 3例、320倍 1例) 自己抗体すべて陰性 1例 LKM1抗体単独陽性の症例はない

表 4.

小児自己免疫性肝炎の肝病理組織像

性 年齢	AIH score	炎症分類 stage grade	IH	炎症細胞			炎症進展		中心静脈炎	ロゼット	水腫変化	多核細胞	胆汁うっ滞
				リンパ	好中球	好酸球	IP	PC					
男 8歳	1	1 1 1	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	2
女 2歳	1	2 2 2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
女 7歳	2	2 3 3	3	3	1	3	1	2	1	2	0	0	0
男 13歳	4	1 2 1	2	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
女 10歳	5	2 3 3	2	0	3	1	2	3	3	3	0	0	0
男 1歳	5	2 3 3	2	0	2	1	3	3	3	3	2	2	2
男 5歳	5	2 3 2	1	0	0	1	2	3	3	3	3	2	2

AIH score : IAIHG の肝組織の点数のみ

IH : interface hepatitis

IH から胆汁うっ滞の項まで 0:なし, 1:軽度, 2:中等度, 3:高度

AIH 10 例の診断後経過をまとめたものを図 2 に示す。治療は mPSL パルスをを用いた症例が多かったが、完全寛解率は 6 割であった。mPSL パルス療法は早期に寛解を得て PSL 副作用に関わる総投与量を減らす目的で、近年、小児科領域ではよく使われているが、それでも完全寛解率が思ったほどは良くない結果である。それだけ治療に難渋する症例が小児では多いことを示唆している。

診断から 1～2 年後の状態をまとめたものを図 3 に示す。死亡が 10 例中 2 例と多いが、これは純粋に AIH のみに起因する死亡ではなく、若年性骨髄単球性白血病によるものと、副作用により PSL、AZP 使用不可の症例であった。一方、小児ですでに診断から 1、2 年のうちに肝硬変をきたしている症例が 3 例あり、これは医中誌によるレビューで予想されたことではあったが、改めて強調すべき結果であった。成長障害が PSL の副作用として小児期には大きな問題となるが、今回の調査では、身長に記載のあるものが少なく、明らかな成長障害の傾向はみられなかった。しかし、これは、十分に成長に配慮した治療を行っていることを反映した結果であるのかもしれない。再燃した症例もなかった。AIH/PSC の症例では、完全寛解 1 例、部分寛解 1 例であったが、今後の予後について調査する必要がある。

図 2. AIH 10 例の診断後の治療・経過

<p>初期治療とその効果</p> <p>mPSL+PSL+ウルソ+AZP 2例…完全寛解1例、部分寛解1例</p> <p>mPSL+PSL+ウルソ 1例…完全寛解</p> <p>mPSL+PSL 3例…完全寛解2例、無反応1例</p> <p>mPSL+AZP 1例…治療失敗</p> <p>PSL+ウルソ 2例…完全寛解1例、部分寛解1例</p> <p>ウルソ単独 1例…無記入(ALTは正常維持)</p> <p>→ 完全寛解率 60% (6/10)</p> <p>治療の合併症</p> <p>骨粗鬆症2例、糖尿病1例、高血圧1例、眼圧上昇1例</p> <p>汎血球減少(アザチプリンによる)1例</p>
--

図 3. AIH 診断から 1～2 年後の状態

<p>AIH 10例のまとめ</p> <p>転帰 生存8例、死亡2例</p> <p>身長に記載のあった4例中、明らかな成長障害はなし。</p> <p>診断から1～2年後の状態</p> <p>ALT正常維持 5例</p> <p>ALT正常～異常の間 1例</p> <p>肝硬変 2例 (1例はALT正常、1例は死亡)</p> <p>死亡 2例 死因: AZPによる汎血球減少+肝不全 1例</p> <p>白血病 1例 (肝硬変もあった)</p> <p>PSC overlap 2例のまとめ 2例とも生存</p> <p>mPSL+PSL+ウルソで完全寛解 1例… ALT正常～異常の間</p> <p>mPSL+PSL+AZP+ウルソで部分寛解 1例… 診断時から肝硬変</p>
--

D. 考察

小児自己免疫性肝炎の全国調査は、まだ集積した症例数が少ないこともあってか、多彩な臨床像、臨床経過を呈しており、小児の診断基準や治療指針に結びつけるような結果は得られなかった。しかし、重症難治例が多い印象を受けた。全国的にみても小児自己免疫性肝炎の症例数は比較的少ないため、実態を把握し、小児の診断治療の手引きを作成するために、今後もこの方法で症例を蓄積し、prospective な予後調査も加えていく予定である。

E. 結論

まとめとしては、小児の AIH は IgG <2,000、自己抗体価 40-80 倍の症例が多く、治療は mPSL パルスをを用いた治療例が多いが、完全寛解に入る症例は約半数であるという結果であった。AIH/PSC overlap の症例があり、AIH 例と合わせて 12 例中 4 例 (死亡 2 例、肝硬変・肝不全 3 例) が重症例であった。

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

なし

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 ()

診断時の身長 ____ cm, 体重 ____ kg

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: ____ ~ ____)

TBil: ____ 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:

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)

胆管造影 (施行(MRCP、ERCP)、未施行)
所見:

シンチグラフィー(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____週日、または____か月日)
- 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 _____年____月
(____mg/日 _____クール)
- 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
- γGT 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。

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の全国調査

オブザーバー 滝川 一 帝京大学医学部内科 教授

研究要旨：原発性硬化性胆管炎（PSC）は肝内、肝外の胆管の進行性硬化により胆汁うっ滞を起こす疾患であり、病因として自己免疫の関与が示唆されている。しかしながら、わが国のPSCの実態は不明の点が多く、さらに全国調査を行いその特徴を明らかにする必要がある。滝川が2003年に行った全国調査の解答例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、肝生検組織標本提供を依頼し、日本消化器外科学会評議員と日本小児肝臓研究会会員に、追加アンケート調査を行う予定とした。2次調査票は269例中119例の返答があった。消化器外科学会評議員と日本小児肝臓研究会会員へのアンケート依頼の結果、各々61例と24例の回答を頂き、今後追加アンケート調査を行う。血清サンプルと肝生検組織標本提供の依頼は来年度、新研究班として行う。

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎（PSC）は肝内、肝外の胆管の進行性硬化により胆汁の流出障害を起こす疾患である。病因として自己免疫の関与が示唆されているが詳細は不明である。これまで滝川が行った2回の全国調査では、年齢分布は20歳代と60歳代に2つのピークがみられ、若年者に炎症性腸疾患の合併が多いことから、わが国のPSCにはいくつかの異なる病態が混在していると推定される。しかしながら、その実態は不明の点が多く、さらに全国調査を行いその特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1. 2次調査および血清サンプル、肝生検組織標本提供の依頼

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（表1）と血清サンプル、肝生検組織標本提供を依頼する予定とした。

2. 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予定とした。使用するアンケート用紙（表2）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、協力頂ける方にアンケート用紙を送付する予定とした。

C. 研究結果

2次調査票は269例（83施設）中119例（48施設）についての返答があった。

血清サンプルおよび肝生検組織標本の提供の依頼は、昨今、個人情報保護についての考え方が厳しくなり、現時点では倫理委員会に提出しにくいので、来年度、新研究班で行うこととした。

日本肝臓学会支部評議員へのアンケート依頼は、重複があるので新たに行わなかった。

消化器外科学会評議員へのアンケート依頼は299通中153通の返答があり、そのうち症例ありが28施設で、症例数は61+ α （症例数未記載あり）であった。アンケート調査に参加可能との返答は23施設、不可能との返答は3施設（内科でフォロー中のため）、未回答は2施設であった。

小児例（日本小児肝臓研究会会員）は635通中366通の返答があった。そのうち症例ありが19施設で、症例数は24+ α （症例数未記載あり）であった。アンケート調査に参加可能との返答は12施設、不可能との返答は2施設（他院でフォローおよび他院で死亡のため）、未回答は5施設であった。

D. 考察

今回の追加アンケート調査のうち、消化器外科学会評議員へのアンケート結果には、日本肝臓学会、日本消化器病学会もしくは日本消化器内視鏡学会の各評議員、理事からのものも含まれており、2003年に滝川が行った調査に既に含まれているものあり、追加分はある程度減少すると考えられる。日本小児肝臓研究会会員よりの症例も、肝移植例など既に2003年の調査に含まれている例もあると予想され、今後、これら重複症例の除外をきちんと行う必要がある。

表 1. 2次調査用紙

P S C 2次調査 整理番号
 患者名 (イシヤル) 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

P S C アンケート
 施設名: 責任医師名:
 施設住所: 〒
 FAX: E-MAIL:
 患者名 (イシヤル) (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 搔痒感 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 クロウン病 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])

E. 結論

今後の予定として、消化器外科学会評議員と日本小児肝臓研究会会員のアンケートで、参加可能と返答頂いた施設に追加アンケートを行う。2次調査票の解析は、これらが回収された時点で行うこととする。血清サンプル、肝生検組織標本の依頼は来年度、新研究班として行う予定とする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, Kurihara H, Nakanuma Y. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan - Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients -. *Hepatol Res* 29, 153-159, 2004
- 2) 滝川 一. PSCの全国調査(診断基準を含めて). *肝胆膵* 49,193-198,2004
滝川 一. 原発性硬化性胆管炎. 財団法人日本消化器病学会編、消化器病診療. P236-238、医学書院、東京、2004

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

III-2. 自己免疫性肝炎

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

自己免疫性肝疾患における補助刺激分子の動態

主任研究者 戸田剛太郎 東京慈恵会医科大学 客員教授

研究要旨：自己免疫性肝疾患における補助刺激分子の肝内発現動態と病態との関連を明らかにする目的で、自己免疫性肝炎（AIH）5症例、原発性胆汁性肝硬変（PBC）6症例の肝内における補助刺激分子 PD-1、PD-L1、PD-L2 の発現動態を免疫組織化学的手法により解析した。PBC では全例で門脈域浸潤 T 細胞に PD-1 の発現を認めたが、同細胞にける PD-L1 の発現は 1 例で陰性、他の 5 例でもごく微弱だった。Kupffer 細胞は 5 例で PD-L1 の発現を認め、全例で PD-L2 の発現を認めた。また類洞内皮細胞は 5 例で PD-L1 の発現を認め、全例で PD-L2 の発現を認めた。AIH では全例で門脈域浸潤 T 細胞に PD-1 の発現を認めたが、同細胞にける PD-L1 の発現は 3 例で陰性、他の 2 例でもごく微弱だった。Kupffer 細胞は 5 例中 3 例で PD-L1 の発現を認め、全例で PD-L2 の発現を認めた。また類洞内皮細胞は全例で PD-L1、PD-L2 の発現を認めた。これら補助刺激分子の肝内発現動態と血清 ALT、ALP、IgG、IgM 値、ANA、AMA 抗体価などの臨床検査値とは関連がなかった。以上より自己免疫性肝疾患においては肝内の門脈域浸潤 T 細胞に PD-1、Kupffer 細胞、類洞内皮細胞に PD-L1、PD-L2 が発現していることが明らかになったが、これら分子の発現が直接的に病態形成に関与するのか、それとも病勢を反映しているのかを明らかにすることは現時点では困難であり、今後は発現動態の経時的変化や PD-L1、PD-L2 陽性細胞の T 細胞活性化制御機能の *in vitro* における解析を行なう必要があると考えられた。

共同研究者

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 助教授
高橋宏樹	東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科 講師
及川恒一	東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科

これら分子の自己免疫疾患の病態形成に関与すると推測されている。ヒトでは慢性関節リウマチ、Lichen planus など病変浸潤 T 細胞やマクロファージが PD-1、PD-L1 を発現していることが報告されているが、自己免疫性肝疾患における検討はなされていない。そこで本研究では自己免疫性肝疾患における補助刺激分子の肝内発現動態と病態との関連を明らかにする目的で、AIH、PBC 症例の肝内における PD-1、PD-L1、PD-L2 の発現動態を免疫組織化学的手法により解析した。

A. 研究目的

自己免疫性肝疾患の病態形成には自己肝細胞、胆管細胞に対する自己免疫応答が深くわると考えられる。なかでも肝内において自己反応性 T 細胞が活性化されることが重要であるが、近年の研究により自己反応性 T 細胞の活性化や寛容誘導には補助刺激分子からのシグナルが関与することが明らかにされた。特に新たに同定された補助分子である PD-1（主に活性化 T 細胞に発現）、そのリガンドである PD-L1（主に活性化樹状細胞、内皮細胞に発現）、PD-L2（主に樹状細胞、マクロファージに発現）を介したシグナルはリンパ球の活性化や増殖を抑制することが明らかにされ注目されている。PD-L1 は肺や肝臓の上皮細胞にも恒常的に発現していることから、これらの系は末梢性免疫寛容の維持に関わると推測されている。これまでに実験的脳脊髄炎モデルマウスや NOD マウスなどのさまざまな自己免疫疾患モデルに PD-1、PD-L1、PD-L2 それぞれの抗体を投与すると病態が悪化することが報告され、さらにこれら分子のノックアウトマウスで腎炎や心筋炎などの自己免疫疾患が発症することが明らかにされたことから、

B. 研究方法

当科にて臨床病理学的に AIH と診断された 5 症例（全例女性、平均年齢 48 歳）、PBC と診断された 6 症例（男性 1 例、女性 5 例、平均年齢 49.5 歳）の生検肝組織を用いて免疫組織化学的解析を行なった。検体採取前に患者に採取検体の一部を研究に用いることを文書により説明し、同意を得たのちに検体を用いた。抗 PD-1 抗体：MIH4、抗 PD-L1 抗体：MIH1、抗 PD-L2 抗体：MIH18 の各モノクローナル抗体は東京医科歯科大学大学院・分子免疫学講座・東みゆき教授より供与を受けた。一部の症例では蛍光染色を用いたオーバーレイ解析により PD-1、PD-L1、PD-L2 発現細胞の同定を行なった。

C. 研究結果（表 1）

PBC では全例で門脈域浸潤 T 細胞に PD-1 の発現を認めたが、同細胞にける PD-L1 の発現は 1 例で陰性、他の 5 例でもごく微弱だった。Kupffer 細胞は 5