

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・胆道疾患に関する調査研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

平成18（2006）年4月

主任研究者 大西 三朗

序

「難治性の肝疾患に関する調査研究」班（戸田剛太郎主任研究者）は平成17年度から向こう3年間継続が決まり、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」として班組織を改め、再発足した。厚生労働省の難治性疾患克服研究事業では、本研究班も「難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究」班の評価に基づいて、他の研究班との連携を図りながら、効率的に研究を推進する事が求められている。

本研究の目的は難治性の肝胆道疾患について、わが国における実態調査をもとに適正な診断基準と治療指針を策定し、発症機序の研究による新しい治療法の開発と終末病期での肝移植に替わりうる再生医療の臨床応用を行い、その成果を国民の健康福祉の向上と医療経済の効率化への貢献に資することである。

研究対象疾患は従来の自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、および劇症肝炎（FH）に、原発性硬化性胆管炎（PSC）を新たに加えた。

AIHの成人症例では初期治療におけるコルチコステロイドの有効性が確立されているが、一部の無効症例および維持療法について治療指針が求められている。小児AIHの全国調査を初めて実施し、診断指針を策定すると共に、コルチコステロイドの長期使用による成長障害の問題について、適切な治療法を検討したい。

PBCは診断基準の改訂により症候性PBCの定義がより明確になったが、患者実勢数の把握が不十分である。「特定疾患の疫学に関する研究」班との共同疫学調査を継続し、患者数を明らかにする必要がある。本研究班のPBCの長期予後調査でUDCAの有効性とその限界が示された。今後も、遺伝因子と環境因子について、発症および病期進展に関与する分子疫学的な調査が必要と思われる。本邦からの発信であるベザフィブラートの生化学的改善効果がPBCの新しい治療として注目されている。班研究として病理学的改善について検討したい。

欧米と臨床像が異なるPSCは全国調査に基づき、わが国独自の診断指針を策定する。自己免疫性膵炎に見られるPSC様の胆管狭窄とPSCとの病態比較も解決すべき課題であり、「難治性の膵炎に関する研究」班との共同研究を立ち上げたい。

劇症肝炎の救命率は50%以下と予後は依然と不良である。劇症化の早期予知方策の検討を継続し、救命率を改善させる治療方策を明らかにする。劇症肝炎も含めて終末期には肝移植が現時点では唯一の治療法であるが、わが国ではドナー不足が深刻であり、再生医療も視野に入れた新しい治療の開発が求められている。

本研究の成果がわが国の健康福祉に寄与できることを切に願っている。

平成18年4月

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班
主任研究者 大西三朗

目 次

序

主任研究者 高知大学医学部 消化器病態学 大西 三朗

I. 総括研究報告

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究	1
高知大学医学部 消化器病態学 大西 三朗	

II. 分担研究総括報告

1. 自己免疫性肝炎に関する研究	3
昭和大学医学部 第二内科 井廻 道夫	
2. 原発性胆汁性肝硬変に関する研究	4
高知大学医学部 消化器病態学 大西 三朗	
3. 劇症肝炎に関する研究	5
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁	

III. 分担研究報告

III-1. 自己免疫性肝炎分科会

1. 小児自己免疫性肝炎の全国調査	7
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 松井 陽	
2. 自己免疫性肝炎治療寛解期の肝組織所見と臨床経過—国立病院機構 肝疾患ネットワーク研究—	9
国立病院機構相模原病院 消化器科 渡部 幸夫	
3. UDCA治療を受けた自己免疫性肝炎患者の追跡調査	12
神奈川歯科大学附属病院 内科 森實 敏夫	
4. 自己免疫性肝疾患における可溶性CD1d分子遺伝子発現動態の解析	15
東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科 銭谷 幹男	
5. 自己免疫性肝炎の進展に関与する因子の解析	17
岡山大学大学院医歯薬総合研究科 消化器・肝臓・感染症内科学 白鳥 康史	
6. 自己免疫性肝炎に対する免疫抑制療法の至適量に関する検討	19
虎の門病院 臨床検査部 鈴木 義之	
7. 肝胆道系における自己免疫性疾患の研究～自己免疫性膵炎に合併する胆管病変に関する研究～	21
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 小俣 政男	
8. 自己免疫性肝炎における疾患感受性のゲノムワイド遺伝子多型解析	23
信州大学医学部 内科学第二 清澤 研道	

9. 日本人自己免疫性肝炎患者におけるTPMT遺伝子多型頻度と治療への応用	24
兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 西口 修平	
10. 自己免疫性肝疾患における抗CCP抗体の陽性率について	25
東京厚生年金病院 内科 池田 有成	
11. 自己免疫性肝炎における制御性T細胞の解析	28
昭和大学医学部 第二内科 井廻 道夫	
12. 自己免疫性肝炎における制御性T細胞の機能異常	29
愛知医科大学 消化器内科 各務 伸一	

Ⅲ－２．原発性胆汁性肝硬変分科会

13. 原発性胆汁性肝硬変全国調査（第26報）	31
関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子	
14. ①原発性胆汁性肝硬変における胆管細胞老化の分子機構－酸化ストレスの関与を中心に－	35
②難治性の肝・胆道疾患に関する免疫病理学的研究	37
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二	
15. 原発性胆汁性肝硬変の胆管障害機序に関する研究	39
国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 石橋 大海	
16. PBCにおける慢性胆汁うっ滞が自然免疫や獲得免疫系に与える影響の解析	41
自治医科大学内科学講座 消化器内科学部門 喜多 宏人	
17. 自己免疫性肝疾患類似GVHR肝病変と制御性T細胞との関連性－病理組織学的検討－	42
筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系 消化器内科 松崎 靖司	
18. PBC患者におけるMRP2とMRP3発現の変化－早期患者と進行した患者肝における検討－	44
福岡大学医学部 第三内科 向坂彰太郎	
19. 原発性胆汁性肝硬変に関わる自然免疫異常の研究	46
帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科 宮川 浩	
20. 微生物由来 CpG DNA による肝炎および胆管炎の誘導	48
福島県立医科大学 内科学第二講座 佐藤由紀夫	
21. 原発性胆汁肝硬変の分子疫学	50
高知大学医学部 消化器病態学 大西 三朗	

22. 静脈瘤が他の症候に先行して出現した原発性胆汁性肝硬変の臨床像	52
愛媛大学医学部 第三内科 恩地 森一	
23. 当科におけるPBC移植病例の予後とPBC病態進展に伴う遺伝子変化	54
金沢大学医学部医学系研究科 がん遺伝子治療学 金子 周一	
24. 原発性硬化性胆管炎の全国調査	56
帝京大学医学部 内科 滝川 一	
25. 原発性硬化性胆管炎の予後予測因子に関する検討	58
香川大学医学部 第三内科 栗山 茂樹	
26. 小児期に発症する原発性硬化性胆管炎	60
国際医療福祉大学附属熱海病院 小児科 藤澤 知雄	

Ⅲ－３．劇症肝炎分科会

27. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2004年)	61
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁	
28. 肝炎重症化を規定する宿主要因	70
埼玉医科大学 消化器・肝臓内科学 持田 智	
29. 急性肝炎の劇症化予知に関する多施設プロスペクティブスタディー	72
岩手医科大学 第一内科 鈴木 一幸	
30. ①劇症肝炎に対する組換えヒト肝細胞増殖因子 (rh-HGF) の第 I / II 相治験	76
②迅速簡便な肝細胞増殖因子 (HGF) 半定量キットの有用性	78
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁	
31. マウス重症肝炎モデルにおけるadiponectinの肝保護作用	80
大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 林 紀夫	
32. 当院におけるHBV急性感染による劇症肝炎の検討～ウイルス因子を中心に～	82
昭和大学藤が丘病院 消化器内科 与芝 真彰	
33. CT volumetryによる肝萎縮の客観的評価と劇症肝炎における臨床的有用性	84
慶應義塾大学医学部 消化器内科 日比 紀文	
34. 心疾患を基礎とした劇症肝不全の臨床研究	89
順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 市田 隆文	

35. 劇症肝炎に対する生体部分肝移植	91
東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 幕内 雅敏	
36. 自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の開発の研究	95
山口大学医学部 消化器病態内科学 坂井田 功	
37. 転写因子HNF-4 遺伝子導入による肝前駆細胞の分化誘導と細胞療法の確立	98
岐阜大学医学部 腫瘍制御学講座消化器病態学分野 森脇 久隆	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	101
V. 班員名簿	111
VI. 平成17年度班会議総会プログラム	113

I. 總括研究報告

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・胆道疾患に関する調査研究

主任研究者 大西 三朗 高知大学医学部 消化器病態学 教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）：軽度肝障害はUDCA単独でコントロールでき、UDCA併用はプレドニソロン維持量を減量できる。全国調査（2001-2003）により、小児AIHの発生は約10例/年と推測され、小児AIHは成人と異なる診断基準と診療ガイドラインを要する。

AIHにおける制御性T細胞の機能異常にはFoxp3の低発現が関与し、肝炎活動性にはNKT細胞数の減少と血清cytochrome Cが関連する。マイクロサテライト解析により、全染色体領域で2ヶ所の疾患感受性マーカーと8ヶ所の疾患抵抗性マーカーが同定された。アザチオプリンの副作用に代謝酵素thiopurine-S methyltransferaseのSNPが関与する可能性が指摘された。

原発性胆汁性肝硬変（PBC）：全国患者数は「特定疾患の疫学に関する研究」班との共同研究により、約12,700人と推定された。全国調査（2003）では、長期観察例4,893症例におけるa-PBC, s-PBCの10年生存率は92.1%,61.7%であった。

酸化ストレスによる胆管上皮細胞での老化遺伝子の発現にはその抑制蛋白bmiの低下が関与する。胆汁うっ滞は肝細胞のtransporter（MRP2, 3）の発現調節に影響を与える。胆管上皮細胞はToll-like receptor（TLR）2,4を介したりガンド刺激に対してTNF α , IFN β の分泌誘導が認められず、樹状細胞と細胞内シグナル伝達が異なる。細菌細胞膜の最小構成成分muramyl dipeptide（MDP）のreceptorを介してサイトカインを産生する。動物モデルで、免疫寛容の破綻にCpG DNAが関与する可能性が示された。

ベザフィブラートとUDCA併用投与の治療抵抗性に関わる臨床因子の判別と、静脈瘤の出現が掻痒感・黄疸より先行したPBC症例の臨床像の特徴が示された。PBCの肝移植での予後不良群の予測にcDNAマイクロアレイによる解析が有用である。

原発性硬化性胆管炎（PSC）：実態に関する1次、2次全国調査（2003, 2005）により、臨床像が欧米と異なるわが国では独自の診断基準が必要である。小児期発症PSCは臨床像が成人と異なり、別の治療指針が必要である。

劇症肝炎：全国調査（2004）における新規発症71例（劇症肝炎6, 急性型35例, 亜急性型33例, LOHF 3例）の肝移植を含めた救命率は急性型60%, 亜急性型46%, LOHF 67%であった。成因はウイルス性が全体の約40%を占め、薬物歴を有する症例が半数以上を占めた。薬物の内訳は健康食品の25%に次いで、抗結核薬が20%と多く、今後、初回肺結核の標準治療で用いられる抗結核薬による劇症肝炎に注意を要する。課題である劇症肝炎の定義、成因分類、全国調査登録票、肝移植適応ガイドラインの見直しと、標準治療のガイドライン作成について2つのワーキンググループが発足した。

アディポネクチンはKupffer細胞のTNF- α の産生抑制、IL-10の産生亢進を介して急性肝障害を抑制する。Osteopontinのpromoter領域のSNPsが肝炎重症化に関連する可能性が示された。

生体部分肝移植は昏睡出現から4日以内に実施された症例が、従来と同様に全体の57%を占めた。肝移植実施例に肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会, 1996）を適応すると、昏睡出現時の正診率（58%）は昏睡出現5日後の再評価時における正診率（73%）より低く、再評価が必要であった。単一施設での生体部分肝移植を施行した劇症肝炎30例では、27例が数種類の術前予測基準で死亡または肝移植適応と判定された。16例に右葉グラフトが用いられ、全例の累積生存率は良好（90%）であった。

HNF-4を遺伝子導入した肝細胞の生化学的特性が報告された。自己骨髄細胞移入により、肝硬変症11例で肝機能改善効果がみられ、rFGF-2の併用が肝臓再生を促進した。組換えヒトHGFの非臨床試験の結果と、劇症肝炎および遅発性肝不全を対象に組み換えヒトHGFによる医師主導型のI/II相臨床試験の開始が報告された。

PT80%を下回った急性肝障害69例において、肝炎劇症化の予知式に基づいた搬送基準、特殊治療開始基準をプロスペクティブに評価し、その有効性が報告された。CTによる肝萎縮の客観的評価と、キットを用いた迅速な血中HGFの半定量的測定が劇症肝炎の予知や予後予測に有用であった。

分担研究者

小俣 政男 東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学
井廻 道夫 昭和大学医学部 第二内科
坪内 博仁 鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学

幕内 雅敏 東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学
中沼 安二 金沢大学大学院医学研究科 形態機能病理学

A. 研究目的

難治性の肝胆道疾患である自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）および劇症肝炎（FH）について、わが国における実態調査をもとに、適正な診断基準を策定し、且つ発症機序の研究を通じて、肝硬変への進展を阻止する新しい薬剤治療法の開発、かつ終末病期での肝移植に替わりうる再生医療の臨床応用を行う。国民の健康福祉の向上と医療経済の効率化への貢献を目的とする。

B. 研究方法

- 1) それぞれの疾患の実態について全国調査を継続し、成果に基づき、より適切な診断基準、治療方策を明らかにする。
- 2) 臨床症例、疾患モデルを用いて病態解析に関する基礎的研究を行い、新しい治療法の開発に資する。
上記の研究を遂行においては、インフォームドコンセントに基づき、患者の人権擁護を尊重し、個人情報の秘匿については、定められた倫理指針、倫理規定を遵守する。動物愛護の精神を尊重する。

C. 成果と考察

各分科会の総括研究報告書を参照。

Ⅱ. 分担研究總括報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

自己免疫性肝炎に関する研究

分担研究者 井廻 道夫 昭和大学医学部 第二内科 教授

2000年から2005年にかけて共同研究として自己免疫性肝炎におけるウルソデオキシコール酸の有効性に関するランダム化比較試験が行われたが、その試験に登録された症例の追跡調査が森實研究協力者により行われた。専門家に対するアンケート調査の結果と合わせて、軽度肝障害症例（血清AST値が基準値上限の5倍未満）に対してはウルソデオキシコール酸単独療法（600mg/日）が可能であること、プレドニソロン10mg/日による維持療法の症例では、ほとんどの症例でウルソデオキシコール酸（600mg/日）併用によりプレドニソロンを5mg/日に減量できることが報告された。

2001年から2003年の3年間に新規に発生した小児自己免疫性肝炎症例の全国調査結果の解析が松井研究協力者により行われた。小児の自己免疫性肝炎の発生率は約10例/年と推測されること、小児ではIgGは年齢別基準値上限との比を用い、revised AIH scoreで診断する必要があること、原発性硬化性胆管炎を合併する症例があること、難治重症例も少なくなく、小児の自己免疫性肝炎に対する診療ガイドラインを作る必要性があることが報告された。

自己免疫性肝炎の発症機序に関しては制御性T細胞の役割が注目されているが、各務研究協力者は自己免疫性肝炎患者末梢血単核球の制御性T細胞分画において制御性T細胞発生のマスター制御遺伝子であるFoxp3 mRNAレベルが健常者と比べ低いこと、井廻分担研究者はFoxp3の免疫組織染色を行い、同様に肝炎を生じるC型慢性肝炎と比べ自己免疫性肝炎では制御性T細胞が肝組織で減少していることを明らかにした。一方、銭谷研究協力者は制御性T細胞と同様に免疫制御に関与していると考えられているNKT細胞を解析し、自己免疫性肝炎患者末梢血単核球における可溶性CD1d分子遺伝子発現が健常者と比べ低下していること、肝内NKT細胞が減少している患者では肝炎の活動性が高いことを明らかにした。更に、清澤研究協力者は自己免疫性肝炎の疾患感受性遺伝子の解析を、マイクロサテライト解析を用いて全染色体領域で行い、2ヶ所の疾患感受性を示すマーカーと8ヶ所の疾患抵抗性を示すマーカーを同定した。

鈴木研究協力者は、アポトーシスのマーカーであるcytochrome Cの血清濃度は自己免疫性肝炎患者では肝酵素値と相関するものの、血清cytochrome Cが治療により抑制されている症例では肝酵素が高値でも組織学的には改善が見られることを報告した。一方、池田研究協力者は関節リウマチに特異的に検出される自己抗体、抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗CCP抗体）を自己免疫性肝疾患で検討し、抗CCP抗体は自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変の患者のそれぞ

れ7%前後で陽性であること、その中には関節リウマチを合併しない症例も含まれることを報告した。

自己免疫性肝炎の治療で時々プレドニソロンと併用されるアザチオプリンにより、稀に骨髄抑制が認められる。西口研究協力者はアザチオプリン代謝の重要な酵素であるthiopurine-S methyltransferaseの遺伝子多型の解析を行い、自己免疫性肝炎患者の11%に変異型遺伝子多型を認めたこと、これらの症例ではアザチオプリンの血中濃度が予想以上に高くなる危険性があることを報告した。

渡部研究協力者は、自己免疫性肝炎の治療による寛解期の組織像と臨床経過を検討し、寛解期の組織像からその後の再燃を予測することは困難であることを報告した。また、白鳥研究協力者は、自己免疫性肝炎患者の長期予後を解析し、全体的には予後良好であるが、治療抵抗性の症例は予後不良であることを報告した。

小俣分担研究者は自己免疫性膵炎に合併する胆管病変を検討し、大部分の症例がステロイドによく反応することを報告した。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

原発性胆汁性肝硬変に関する研究

主任研究者 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）分科会はPBCの疫学調査、病因・病態の解明、新しい治療法の開発を引き続き研究課題とする。本年度から原発性硬化性胆管炎（PSC）も調査研究の重点疾患に加えた。

初年度の平成17年度はこれらの課題について以下に述べる研究成果と計画が報告された。

1. PBC

疫学調査：「特定疾患の疫学に関する研究」班の森分担任研究者（札幌医科大学公衆衛生学）から、本班との共同研究である「難治性の肝疾患の全国調査に基づく全国患者数の推計」を行い、2006医療機関からのアンケートによるPBCの患者数は推定約12,700人と報告された。平成16年度のPBC受給者は約13,000人である事を考慮すると、今後も患者数の実態を共同研究により把握する調査を継続する必要がある。

平成15年度末に実施した第12回全国調査は倫理委員会の承認後、個人情報保護法を遵守した個人情報管理システムに則り、解析結果が報告された。478医療機関から得られた総登録5,742例のうち解析可能4,893例について、2005年の改訂診断基準に定めるa-PBC、s-PBCの10年生存率は92.1%、61.7%であった。

病因・病態：中沼分担任研究者から、PBCの障害胆管における老化形質の発現の分子機構について、培養胆管細胞に対する酸化ストレスは老化遺伝子の発現を抑制する蛋白bmiの低下が関与するとの詳細な成績が示された。

石橋研究協力者から、培養ヒト肝内胆管上皮細胞ではToll-like receptor（TLR）2,4をリガンド刺激時にTNF α 、IFN β の分泌誘導が認められず、マクロファージや樹状細胞と異なる事が報告された。

喜多研究協力者から、慢性胆汁うっ滞の末梢単核球亜分画への影響のFACSによる解析、松崎研究協力者からはGVHRモデル肝病変における制御性T細胞の免疫組織学検討が報告された。

向坂研究協力者から、臨床病期の異なる未治療PBCの肝組織におけるMRP2、MRP3を免疫組織化学、mRNA発現について検討し、早期症例では代償的に2つのトランスポーターは発現の亢進、晚期症例では発現の低下が認められる事を示した。PBCの肝細胞におけるMRP2、3遺伝子の転写調節因子の結合をSouth Western Histochemistry法で検討しており、新しい視点の研究である。

PBCのinnate immunityについて、宮川研究協力者から、細菌細胞膜の最小構成成分であるmuramyl dipeptide（MDP）のreceptor（nucleotide oligomerization domain：NOD）を介したサイトカイン産生の成績

が示された。佐藤研究協力者はPBCで検出される好酸球顆粒（EPO）抗体に着目し、EPOを細菌由来アジュバントCpGとマウスに免疫して作成した肝炎モデルを用い、免疫寛容の破綻には微生物由来のCpG DNAが関与する可能性を示した。

治療：大西から、PBCの新しい治療として注目されているベザフィブラートとUDCA併用投与に治療抵抗性に関わる臨床検査生による判別成績と、PBCの病期進展に関与する遺伝・環境因子の分子疫学研究の計画が示された。

恩地研究協力者から、静脈瘤の出現が掻痒感・黄疸より先行したPBC症例では肝細胞癌の合併頻度が高く、静脈瘤の治療後再発が多いなどの特徴が報告された。

金子研究協力者から、PBCの肝移植例の予後不良群の予測にcDNAマイクロアレイによる解析が有用である可能性が報告された。

2. PSC

本年度から調査重点疾患となったPSCは欧米の症例と年齢分布などの臨床像が異なり、わが国独自の診断基準を作成する必要がある。また、自己免疫性膵炎（AIP）で見られる肝内胆管の狭窄はPSCと類似するが、血清IgG4の高値、ステロイド剤の著効などPSCと異なる病態と考えられる。両病態についての比較研究は新しい診断基準の作成に重要であり、今後は厚労省の「難治性の膵炎に関する調査研究」班との共同研究を行う予定である。

まず、滝川研究協力者から、2003年のPSCの実態についての全国調査では2峰性（20歳代、50～60歳代）を示す年齢分布の高齢者群にはAIP症例が含まれると想定されるので、この亜群について今年度実施された2次調査の結果が報告された。

栗山研究協力者からPSCの長期予後について、初期ステージでは若年齢、腸管合併症の存在、IgG高値が予後不良因子であると報告された。多数例での検討を班研究として行う必要がある。

藤沢研究協力者から小児期発症PSC 9例について、成人と比して予後の良好な群、自己免疫性肝炎との鑑別診断が困難な症例の存在が報告され、成人と異なる肝移植の適応基準と治療指針の必要性が提言された。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

劇症肝炎に関する研究

分担研究者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 教授

全体研究としては2004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。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多数報告された。今回、これまでの課題とされた劇症肝炎の定義、成因分類、全国調査登録票、肝移植適応ガイドラインの見直しおよび劇症肝炎に対する標準治療のガイドライン作成について2つのワーキンググループを発足させ検討することとなった。

1. 劇症肝炎、LOHFの実態（全国調査、分担研究）

2004年に発症した劇症肝炎、LOHFに関する全国調査を実施し、計71例（劇症肝炎6急性型35例、亜急性型33例、LOHF3例）が登録された。例年と比べ、患者平均年齢は急性型52歳、亜急性型53歳、LOHF62歳と各病型とも高齢であった。生活習慣病などの基礎疾患を有する症例の割合は、急性型、亜急性型とも約50%、薬物歴を有する症例の割合は全病型で60%以上に達しており、いずれも例年に比べ高率であった。成因はウイルス性が全体の39%を占めており、その内訳はB型（37%）が最多であった。B型では急性感染例（16%）がキャリア例（11%）より多くみられたが、判定不能例（10%）も存在した。急性型に限定するとウイルス性は54%を占めていたが、そのほとんどはB型でA型、E型はそれぞれ1例と少数であった。一方、亜急性型ではウイルス性は21%で全例B型であった。成因不明例は急性型の11%、亜急性型の42%を占め、全体では24%に相当した。また、薬物性は急性型の29%、亜急性型の30%を占め、全体の28%に相当した。薬物の内訳をみると2004年の症例では健康食品が全体の25%、抗結核薬が20%と多くを占めていた。わが国では現在PZAを加えた4剤併用で2ヶ月間治療後、2剤で4ヶ月間治療完了する初期強化短期治療法が初回治療肺結核症例の標準治療となっており、今後抗結核薬による肝障害の劇症化にも十分注意が必要と思われた。自己免疫性例は全体の3%と低率であった。肝移植非実施症例における救命率は急性型56%、亜急性型26%、LOHF50%であり、成因との関連では特に亜急性型B型ウイルス性例、成因不明例、自己免疫性例の予後が不良であり、例年と同様であった。肝移植実施例は急性型3例（9%）、亜急性型10例（30%）、LOHF1例（33%）であり、これらも含めた救命率は急性型60%、亜急性型46%、LOHF67%であった。また、市田研究協力者は劇症肝炎と同様の病態を呈する心疾患を基礎とする劇症肝不全症例を解析し、組織学的にはうっ血肝を呈すること、多くは血漿交換やCHDFは不要で心疾患の改善が優先されることなどを

報告し、両者の鑑別のための診断基準作成の必要性を示した。

2. 肝炎重症化を規定する要因（分担研究）

与芝研究協力者はHBV急性感染による劇症肝炎例を解析し、劇症肝炎の発症にウイルス側因子として急速なウイルス増殖と宿主側因子として旺盛な免疫応答が必須であることを報告した。林研究協力者はアディポネクチン欠損マウスを用いた重症急性肝障害モデルを作成し、アディポネクチンがKupffer細胞のTNF- α の産生抑制、IL-10の産生亢進を介して肝障害に抑制的に作用することを報告した。また、持田研究協力者はTh1免疫応答系cytokineであるosteopontin遺伝子promoter SNPsが転写活性に影響し、肝炎重症化に関わる宿主要因となる可能性を示した。

3. 劇症肝炎、LOHFの治療（全国調査、分担研究）

1) 生体部分肝移植

2004年の肝移植実施例は、昏睡出現から生体部分肝移植を実施するまでの日数が4日以内の症例が全体の57%を占めており、昨年同様早期に肝移植を実施する傾向がみられた。一方、同年の肝移植実施例を対象に肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会、1996年）の有用性を検討すると、昏睡出現時の正診率は急性型58%、亜急性型82%、昏睡出現5日後の再評価時における正診率は急性型73%、亜急性型82%であり、2003年までと同様に有用性の再評価が必要であった。幕内分担研究者は生体部分肝移植を施行した劇症肝炎30例を対象に、その適応と成績を報告した。術前の予後予測では、27例で7つの予測基準の過半数以上で死亡または肝移植適応と判定され、累積生存率は90%で術後の予後は良好であった。右葉グラフトの利用は計16例で適応の拡大がみられた。

2) 新規治療法

森脇研究協力者はHNF-4遺伝子を導入することにより肝特異的遺伝子を発現した肝細胞を確立し、将来の肝細胞療法への有用性を報告した。また、坂井田研究協力者はrFGF-2の投与が骨髄細胞による肝臓再生に促進的に寄与することを示した。自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の臨床研究では、治療を施行した11例の肝硬変症例で肝機能改善効果がみられた。坪内分担研究者は組換えヒトHGFの非臨床試験の結果を示した。試験結果を基に治験実施計画書および説明文書を作成し、既に劇症肝炎および遅発性肝不全を対象に組み換えヒトHGFによる医師主導型のI/II相臨床試験を開始したことを報告した。

4. 肝炎劇症化の予知（分担研究）

鈴木研究協力者はPT80%を下回った69例の急性肝障害例において急性肝炎劇症化の予知式に基づいた搬送基準，特殊治療開始基準をプロスペクティブに評価し，その有効性を報告した。日比研究協力者はCT volumetryによる肝容積（CTLV）/標準肝容積（SLV）比が劇症肝炎患者における肝萎縮の客観的評価，予後予測に有用であることを報告し，CTLV/SLV比0.8~0.85をcut-off値とすることを提唱した。また，坪内分担研究者は免疫クロマト法を用いた迅速で簡便なHGF測定キットを用いたプロスペクティブ研究により，本法によるHGF半定量が劇症肝炎の予知や急性肝疾患患者の予後予測に有用であることを報告した。

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

Ⅲ-1. 自己免疫性肝炎分科会

1. 小児自己免疫性肝炎の全国調査	7
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 松井 陽	
2. 自己免疫性肝炎治療寛解期の肝組織所見と臨床経過—国立病院機構 肝疾患ネットワーク研究— …	9
国立病院機構相模原病院 消化器科 渡部 幸夫	
3. UDCA治療を受けた自己免疫性肝炎患者の追跡調査	12
神奈川歯科大学附属病院 内科 森實 敏夫	
4. 自己免疫性肝疾患における可溶性CD1d分子遺伝子発現動態の解析	15
東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科 錢谷 幹男	
5. 自己免疫性肝炎の進展に関与する因子の解析	17
岡山大学大学院医歯薬総合研究科 消化器・肝臓・感染症内科学 白鳥 康史	
6. 自己免疫性肝炎に対する免疫抑制療法の至適量に関する検討	19
虎の門病院 臨床検査部 鈴木 義之	
7. 肝胆道系における自己免疫性疾患の研究～自己免疫性膵炎に合併する胆管病変に関する研究～	21
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 小俣 政男	
8. 自己免疫性肝炎における疾患感受性のゲノムワイド遺伝子多型解析	23
信州大学医学部 内科学第二 清澤 研道	
9. 日本人自己免疫性肝炎患者におけるTPMT遺伝子多型頻度と治療への応用	24
兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 西口 修平	
10. 自己免疫性肝疾患における抗CCP抗体の陽性率について	25
東京厚生年金病院 内科 池田 有成	
11. 自己免疫性肝炎における制御性T細胞の解析	28
昭和大学医学部 第二内科 井廻 道夫	
12. 自己免疫性肝炎における制御性T細胞の機能異常	29
愛知医科大学 消化器内科 各務 伸一	

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：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、4年前から小児科医（638施設）を対象に全国調査を開始した。3年間に12例のAIHまたはAIH/PSC overlapの新規発症があった。回答率から約10例/年の新規例があると推定された。小児例の特徴として、①厚生省診断基準のIgG値を満たさない例が多い。②IgGは年齢別基準値の上限との比を用い、revised AIH scoreで診断するのがよい。③病理像の特徴として、多核肝細胞が約半数でみられた。④AIH/PSC overlapとの鑑別が必要であり、MRCPやERCPが経過観察において必要である。ということが挙げられた。難治重症例も少なくないため、小児AIH独自の診療ガイドラインを作ることが急務である。

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
工藤豊一郎 筑波大学臨床医学系 小児科 講師
長谷川 誠 茨城西南医療センター病院 小児科長

A. 研究目的

これまで3年間、本研究班で行ってきた小児自己免疫性肝炎（AIH）の全国調査の総括を行った。とくに本邦の小児期の自己免疫性肝炎、ならびにvariant例の、頻度、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638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。

（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次調査の回答率は3年間で67%であった。2001年分が63%、2002年分が68%、2003年分が70%であった。3年間で、AIHと各施設で診断した症例数が33例、自己免疫性肝疾患が疑われるが診断未確定の症例数が23例であった。2次調査の回答率は37%（計24例）であった。このうち、当方でrevised AIH scoreを計算し改めて診断したところ、probable AIHが3年間で12例であった。残りの12例の内訳は、probable AIH未満が1例、診断年度違い（昔の症例）が5例、重複症例が1例、HCV陽性が1例、詳細不明が1例、糖原病疑いが1例、MCTD疑いが1例、肝生検未施行かつ抗ミトコンドリア抗体陽性が1例であった。probable AIH以上の12例の内訳は、definite 5、probable 7で、AIH 11例、AIH/PSC overlap 1例であった。AIH 11例とAIH/PSC overlap 1例のまとめを図1、2、3に示す。AIH 11例のうち1例はPSC様の肝病理組織像であったが、調査時点でPSCの画像所見が確認されていない症例であった。

D. 考察

まだ集積した症例数が少ないものの、年間発生概数を導き出すことができた。3年間で12例のAIHもしくはAIH/PSCの症例があり、2次調査回答率が3割であることから、年間約10例と計算した。重症難治例が多い印象を受けた。

E. 結論

約10例/年の新規例があると推定され、小児例の特徴として、①厚生省診断基準のIgG値を満たさない例が多い。②IgGは年齢別基準値の上限との比を用い、revised AIH scoreで診断するのがよい。③病理像の特徴として、多核肝細胞が約半数でみられた。④AIH/PSC overlapとの鑑別が必要であり、MRCPやERCPが経過観察において必要である、ということが挙げられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 長谷川誠, 他: 小児自己免疫性肝炎の全国調査.
第32回日本小児栄養消化器肝臓学会, 久留米.
2005.10.8.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図1 まとめ (1)

AIH 11例+AIH/PSC overlap 1例のまとめ

1 診断時

revised AIH score: probable 5例、definite 7例
IgG 2,000未満が12例中9例
自己抗体がすべて陰性が1例、自己抗体80倍以下が7例
LKM1抗体陽性 3例 (LKM1単独陽性例はなし)
MRCP /ERCPIは 6例施行 (MRCPでPSCが判明: 1例)
診断時から肝硬変組織像 2例 (うち 1例はPSC overlap)

2 治療

mPSLパルス療法 12例中 9例 (うち完全寛解 5例)
(他の治療法は、PSL+ウルソ 2例、ウルソのみ 1例)
AIH 11例中、完全寛解 6例。AIH/PSC 1例は部分寛解。
PSL副作用: 骨粗鬆症(2例)、成長障害、糖尿病、高血圧

図3 小児AIH肝組織の特徴

AIH7例の肝組織セントラルレビューの結果

(久留米大学 鹿毛先生)

12例中7例がセントラルレビューに参加し、鹿毛先生に病理診断いただいた。7例のrevised scoring systemの肝組織のスコアは、満点の5点が3例、4点が1例、2点が1例、1点が2例であった。典型的なAIHの組織像を呈した例では、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。

成人と異なる所見として、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。

図2 まとめ (2)

3 転帰 : 診断から1~2年後の状態

AIH 10例 (1例は不明)

ALT正常を維持 6例 ALT正常~異常の間 2例

死亡 2例

死因: 汎血球減少+肝不全 1例

白血病 1例 (肝不全徴候あり肝硬変進行も疑われた)

AIH/PSC overlap 1例

診断時から肝硬変が持続。ALT異常も続いている。

- 自己免疫性疾患としての肝外合併症としては、潰瘍性大腸炎、再生不良性貧血が各1例、ITPが2例認められた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性肝炎治療寛解期の肝組織所見と臨床経過 —国立病院機構 肝疾患ネットワーク研究—

研究協力者 渡部 幸夫 国立病院機構相模原病院 消化器科 部長

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）完全寛解期にステロイド（PSL）治療を中止していいものか、どこまでの減量維持量が適切なのかを決める指標がないのが現状である。今回われわれは寛解期の肝生検組織標本で以後のPSL投与量を決定できるのかどうかを検討するため、PSL治療中に寛解期肝生検を施行した18症例について、肝生検所見とその後の臨床経過を検討した。寛解期の肝生検組織のグ鞘炎，Interface hepatitis，小葉炎は認めないかごく軽微で，完全寛解期間の長短，使用PSL量の多寡，発症時年齢による差異は認めなかった。肝組織所見で炎症がなくても後に肝炎再燃があったことから寛解期肝組織所見より以後の再燃を予測することは困難であり，AIHでは長期にわたる治療を要すると考えられた。再燃を繰り返すと肝硬変へ進展する危惧が生じ，予後が悪化するAIH治療を考える際には，以後の再燃を少なくするためには1日PSL量2.5mgの少量投与下で，かつ完全寛解期間が3年以上継続された場合に肝生検を行って，炎症所見がないか，あっても軽微であることが，以後の再燃の確率が低くなる条件かと思われる。またPSL中止することも場合によって可能かもしれない。

共同研究者

中村 陽子 相模原病院 消化器科 医師
三富 弘之 相模原病院 研究検査科 病理医長
大黒 学 長崎医療センター 消化器科 医長

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）は症例数が少なく，一施設では治療と予後の検討は困難である。私達は，多数の長期治療経過の追跡調査が可能な国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設の協力を得て，複数回肝生検組織の解析を行った。PSL治療で完全寛解期の肝組織所見を検討することにより，その後の臨床経過を予測してPSL維持量や，治療中止を決定できないものかどうかを検討することとした。

B. 研究方法

対象と方法：国立病院機構肝疾患政策医療ネットワーク参加施設において，発症初期の肝生検があり，PSL加療中に寛解期があり，なおかつ寛解時期に再度の肝生検のある18例を対象とした。

肝組織所見の分類は，国立長崎医療センターに準じて線維化，グ鞘炎，Interface hepatitis，小葉炎の4項目につき0～4（たとえば繊維化の4は肝硬変というように4の方の度合いが強い）の5段階評価で病理医，臨床医5名の総合評価で行った。

18症例については初回肝組織所見，初期PSL投与量，完全寛解期間，寛解期肝生検組織所見とその時のPSL維持投与量，肝機能検査値などを検討項目とした。また18例を肝生検以後の再燃の有無により2群に分けて，再燃の有無と寛解期の肝組織所見が関わり合いがあるかどうかを検討した。

（倫理面への配慮）

AIH登録調査は各施設において，書類上で本人同意

を得た。

C. 研究結果

1) 寛解期肝生検組織所見

対象18例の背景因子；初診時年齢 60.8 ± 8.4 歳，全員女性，寛解期肝生検前の寛解期間は平均34.8ヶ月（中央値23.0ヶ月），PSL維持投与量5mg以下13例，5～10mg 4例，15mg 1例。表1及び表2に初回肝組織所見と寛解期肝組織所見を寛解期間順に提示した。寛解期の肝生検組織のグ鞘炎，Interface hepatitis，小葉炎は認めないかあってもごく軽微で，初回肝組織所見の炎症の強弱，完全寛解期間の長短，使用PSL量の多寡，発症時年齢による差異は認めなかった。

2) 肝炎非再燃例，再燃例

寛解期肝生検以後の経過中に再燃をきたす因子を検討する目的で非再燃例と再燃例とを分けて表示した（表3）。寛解期の肝生検組織でInterface hepatitisが2であったり，グ鞘炎が2である症例ではその後しばらくはPSL減量をしていないため，この肝組織がその後の再燃直前のものではないという要素も考えるべきではあるが，寛解期のANAの力価や肝機能検査値は以後の再燃には全く関係ないということは明らかである。生検前寛解期間の長い症例（36ヶ月以上）でPSL維持投与量が2.5mgと少量維持投与中に寛解期肝生検を施行して，interface hepatitisが0から1と軽微であれば以後の再燃の確率は少ないといえるかもしれない。

表4には以後の再燃状況を詳細に提示しているが，寛解期肝生検後の観察期間は平均54.9ヶ月，生検後の寛解維持期間は平均35.3ヶ月であり，非再燃例が必ずしも観察期間が短いとは限らない。PSL維持投与中再燃例が6例，PSL治療中止後の再燃例が3例あり，PSL中止後の寛解維持例は2例であった。再燃といえどもALTが65と軽微な症例からALT740と再度PSL初

期投与量で再開治療しないといけない症例まで含んでいるが、寛解期の肝組織から再燃を正確に予測することは困難であると考え。PSL中止する際には再燃をするリスクを考え、長期の経過観察と再燃時には早期の対応を要すると考える。

D. 考 察

AIH寛解期の肝生検組織のグ鞘炎，Interface hepatitis，小葉炎は認めないかあってもごく軽微で、完全寛解期間の長短，使用PSL量の多寡，発症時年齢による差異は認めなかった。寛解期のANAの力価や肝機能検査値は以後の再燃には全く関係ないということは明らかとなった。生検前寛解期間の長い症例（36ヶ月以上）でPSL維持投与量が2.5mgと少量維持投与中に寛解期肝生検を施行して、interface hepatitisが0から1と軽微であれば以後の再燃する確率は少ないといえるかもしれない。しかし再燃を完全に予測するのは肝組織所見からは困難であり、AIHでPSL中止を考える際にはその後の長期にわたる経過観察が望ましいと考えられた。

E. 結 論

CzajaらはAIHでは肝組織が正常化しても治療中止で20%に再燃があると報告しているが、日本でのデータ集積がないのが現状である。まれな疾患であるAIHの長期予後を更に改善するためのEBMを集積するためには、更なる症例の積み重ねが必要と考える。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中村陽子：自己免疫性肝疾患を見逃さないために－合併する肝外自己免疫疾患の特徴。Modern Physician 23(4)：485-492, 2003.
- 2) 渡部幸夫：自己免疫性肝炎の予後は治療でどう改善されたか？. Medical Practice 23(1)：63-67, 2006.

2. 学会発表

- 1) 中村陽子，渡部幸夫，大黒学：肝組織変化からみた自己免疫性肝炎の長期経過と治療による修飾。第8回日本肝臓学会大会，パネルディスカッション，福岡，2004.10.21.
- 2) 中村陽子，玉眞俊平，菅野聡，他：肝ネットワークにおける自己免疫性肝炎の診断と治療の現状。第59回国立病院総合医学会，広島，2005.10.14.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 初回肝組織所見と初期PSL量，寛解期間（18例）

年齢・性別	線維化	グ鞘炎	Interface h.	小葉炎	初期PSL量	以後の寛解期間
69 F	2	3	3	4	40 mg	7 M
68 F	1	3	3	4	40	8
67 F	3	2	3	2	30	10
51 F	3	3	3	2	40	13
69 F	2	3	3	3	30	13
58 F	1	2	1	1	60	16
55 F	1	1	1	2	60	19
49 F	1	3	2	3	30	19
71 F	3	3	4	3	60	20
57 F	2	2	2	2	40	26
55 F	2	1	1	1	60	29
77 F	2	3	3	3	40	29
51 F	2	3	2	2	40	36
65 F	2	3	3	3	60	45
56 F	3	3	3	3	60	57
68 F	3	3	3	4	40	65
56 F	1	0	0	0	30 (2.5)	76
52 F	3	4	3	3	30	139

表2 完全寛解期間，寛解期PSL量と寛解期肝組織所見（18例）

寛解期間	PSL量	線維化	グ鞘炎	Interface h.	小葉炎
7 M	10 mg	0	0	0	0
8	10	0	0	0	0
10	5	2	2	2	0
13	15	1	1	0	1
13	5	1	1	1	1
16	5	1	2	0	1
19	7.5	1	0	0	0
19	7.5	1	1	0	0
20	5	1	1	1	1
26	5	1	1	0	0
29	2.5	2	1	1	1
29	5	1	2	1	1
36	5	1	1	1	1
45	2.5	1	1	0	0
57	5	1	2	1	1
65	5	1	0	0	0
76	2.5 隔日	1	0	0	1
139	2.5	1	0	0	0

表3 非再燃例と再燃例別にみた寛解期肝組織所見と肝機能，自己抗体，検査値（18例）

非再燃例										
年齢・性別	寛解期間	PSL量	線維化	グ鞘炎	Interface h.	小葉炎	AST	ALT	IgG	ANA
69 F	7 M	10 mg	0	0	0	0	25	21	1090	80
68 F	8	10	0	0	0	0	15	12	707	640
67 F	10	5	2	2	2	0	31	20	1130	-
57 F	26	5	1	1	0	0	23	15	1130	-
55 F	29	2.5	2	1	1	1	18	17	1191	-
65 F	45	2.5	1	1	0	0	18	16	1285	40
56 F	57	5	1	2	1	1	20	16	1790	160
56 F	76	2.5 隔日	1	0	0	1	20	8	1420	40
52 F	139	2.5	1	0	0	0	32	24	1380	320
再燃例										
年齢・性別	寛解期間	PSL量	線維化	グ鞘炎	Interface h.	小葉炎	AST	ALT	IgG	ANA
51 F	13	15	1	1	0	1	10	10	2002	-
69 F	13	5	1	1	1	1	32	23	1357	40
58 F	16	5	1	2	0	1	16	22	1510	-
55 F	19	7.5	1	0	0	0	9	10	1084	20
49 F	19	7.5	1	1	0	0	32	33	1230	80
71 F	20	5	1	1	1	1	25	19	1004	-
77 F	29	5	1	2	1	1	23	11	1100	40
51 F	36	5	1	1	1	1	31	36	1100	-
68 F	65	5	1	0	0	0	正常	正常	未検	-