

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18年度 総括・分担研究報告書

平成19（2007）年4月

主任研究者 大西 三朗

# 序

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は3年計画の2年目を向かえ、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の一部として、「難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究」班の評価に基づき、他の研究班との連携を図りながら、効率的に研究を推進している。

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、本年度から原発性胆管炎（PSC）を加え、PSCの疫学調査も本格的に開始された。

AIHの軽症例はUDCA単独でコントロールでき、重症例でもUDCAの併用はプレドニン維持量を減量できることが明らかにされた。昨年度の全国調査で小児AIHの発症数は年間約10例と推定され、診断指針の策定と適切な治療法の検討を続ける。

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なお不十分であり、「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する。PBCの長期予後に関わる遺伝因子と環境因子については、発症数の定点観察と分子疫学的解析の成果に期待を寄せている。本邦から世界へ発信したPBCに対するベザフィブラートとUDCA併用療法は生化学的改善効果が明らかとなり、今後、病理学的改善および予後の改善効果を班研究として検討したい。

PSCは全国調査で稀少疾患と推定され、小児発症例はAIHとの鑑別が困難であることも示された。本年度から立ち上げた「難治性膵疾患に関する調査研究」班との共同WGで、PSCと自己免疫性膵炎に見られる胆管狭窄との鑑別診断ガイドラインの策定を進めている。

劇症肝炎の予後は依然として不良である。WGで作成した新しい登録票による全国調査に基づき、定義、成因、標準治療および肝移植ガイドラインの見直しを更に進めている。

難治性の肝・胆道疾患の終末期で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極めて重要である。

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19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 消化器内科学 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 消化器内科学 大西 三朗

## II. 分担研究の概要

1. 自己免疫性肝炎に関する研究 ..... 5  
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 ..... 6  
高知大学医学部 消化器内科学 大西 三朗
3. 劇症肝炎に関する研究 ..... 8  
鹿児島大学大学院医歯総合研究科健康科学専攻人間環境学講座 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. 自己免疫性肝炎診断基準の診断能の解析 ..... 11  
神奈川歯科大学附属病院 内科 森實 敏夫
2. 自己免疫性肝疾患の病態とABCトランスポーターの関連 ..... 15  
東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科 銭谷 幹男
3. 自己免疫性肝炎におけるTPMT遺伝子多型の臨床的意義 ..... 17  
兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 西口 修平
4. 自己免疫性肝炎における免疫寛容破綻機構の解明 ..... 19  
慶應義塾大学医学部 消化器内科 日比 紀文
5. 自己免疫性肝炎における肝浸潤制御性T細胞の検討 ..... 21  
昭和大学医学部 第二内科 井廻 道夫
6. 自己免疫性肝炎患者の制御性T細胞と樹状細胞状上のToll-like receptor (TLR) の発現様式の検討 ..... 22  
愛知医科大学 消化器内科 各務 伸一
7. ① 自己免疫性肝疾患における抗リポ蛋白リパーゼ抗体の臨床的意義 ..... 24  
② 自己免疫性肝疾患における種々の合併症 ..... 25  
東京厚生年金病院 内科 池田 有成

8. 寛解期肝組織所見からみた自己免疫性肝炎の治療と再燃	28
— 国立病院機構 肝疾患ネットワーク研究 —	
国立病院機構相模原病院 消化器科 渡部 幸夫	
9. 自己免疫性肝炎に対する治療効果の予測因子についての検討	33
虎の門病院 臨床検査部 鈴木 義之	
10. 小児自己免疫性肝炎の全国調査	35
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 松井 陽	
11. 自己免疫性肝炎疾患関連遺伝子のゲノムワイド解析	37
信州大学医学部 内科学第二 清澤 研道	

### Ⅲ－２．原発性胆汁性肝硬変分科会

12. 原発性胆汁性肝硬変全国調査（第27報）	39
関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子	
13. 沖縄県における無症候性PBCの疫学調査	42
琉球大学医学部 佐久川 廣	
14. 胆汁うっ滞性肝疾患の新規バイオマーカーの探索	45
東北大学病院 消化器内科 上野 義之	
15. PBCの分子疫学	47
高知大学医学部 消化器内科学 大西 三朗	
16. トランスポーターに作用する新規胆汁うっ滞治療薬の探策	49
東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学 杉山 雄一	
17. PBC患者における肝内MRP4の発現	51
福岡大学医学部 第三内科 向坂彰太郎	
18. 原発性胆汁性肝硬変（PBC）の病態進展に伴う遺伝子発現変化と予後予測遺伝子の検討	53
金沢大学大学院医学系研究科 恒常性制御学 金子 周一	
19. 原発性胆汁性肝硬変におけるToll-like receptorの病態への関与	55
福島県立医科大学 内科学第二講座 大平 弘正	
20. 原発性胆汁性肝硬変に関わる自然免疫異常の研究	57
帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科 宮川 浩	

21. PBCの胆管病変形成における自然免疫の関与 .....	58
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二	
22. PBCの病態形成における細胞傷害性T細胞の研究.....	60
高知大学医学部 免疫学 宇高 恵子	
23. 自己免疫性肝疾患類似GVHR肝病態変化に対する制御性T細胞の関与 — 免疫組織化学解析 — .....	61
東京医科大学霞ヶ浦病院 消化器内科 松崎 靖司	
24. 原発性胆汁性肝硬変の胆管障害機序に関する研究 .....	63
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	
25. PBC患者由来の自己抗原反応性T細胞の解析.....	65
九州大学大学院医学系研究院臨床医学部門 病態修復内科学 下田 慎治	
26. 自己免疫性肝炎における抗ミトコンドリア抗体出現の意義 .....	67
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座 大曲 勝久	
27. 門脈圧亢進症とPBCの病態 .....	69
愛媛大学大学院医学系研究科 先端病態制御内科学 恩地 森一	
28. ベザフィブレードの胆汁分泌に対する影響の検討 .....	71
国立病院機構九州医療センター 消化器科 中牟田 誠	
29. 硬化性胆管炎の実態 .....	74
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 小俣 政男	
30. 小児期の原発性硬化性胆管炎の特徴 .....	76
国際医療福祉大学附属熱海病院 小児科 藤澤 知雄	
31. 原発性硬化性胆管炎の全国調査 .....	78
帝京大学医学部 内科 滝川 一	
32. 原発性硬化性胆管炎に合併する腸管病変に関する検討 .....	80
香川大学医学部 消化器・神経内科 栗山 茂樹	

### Ⅲ－３．劇症肝炎分科会

33. 小児劇症肝炎（急性肝不全）の全国調査 .....	83
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 松井 陽	

34. ① 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF) の全国集計 (2005年) .....	90
② 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 .....	101
③ 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 .....	103
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学 消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁	
35. 劇症肝不全の成因に関する臨床研究 .....	105
順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 市田 隆文	
36. 急性肝炎の重症化要因に関するプロスペクティブスタディー .....	107
岩手医科大学 第一内科 鈴木 一幸	
37. 肝再生不全に対する低adiponectin血症の関与 .....	111
大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 林 紀夫	
38. ① 肝炎重症化を規定する宿主因子 .....	113
② ワーキンググループの進行状況 .....	115
埼玉医科大学 消化器・肝臓内科 持田 智	
39. 非A～非G型劇症肝炎の病理学的検討 .....	120
昭和大学藤が丘病院 消化器内科 与芝 真彰	
40. 劇症肝炎に対する生体部分肝移植 .....	121
東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 幕内 雅敏	
41. 細胞外マトリックスにより誘導される細胞骨格の変化と肝細胞分化機能制御 .....	123
岐阜大学医学部腫瘍制御学講座 消化器病態学 森脇 久隆	
42. 自己骨髄細胞投与による肝再生療法の確立 .....	126
山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 坂井田 功	

#### Ⅲ-4. 難治性の肝疾患に関する3回の全国疫学調査における二次調査結果の比較

難治性の肝疾患に関する3回の全国疫学調査における二次調査結果の比較 .....	129
札幌医科大学医学部 公衆衛生学教室 森 満	

Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	133
Ⅴ. 班員名簿 .....	141
Ⅵ. 平成18年度班会議総会プログラム .....	143

# 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 消化器内科学 教授

研究要旨：全国調査により、小児自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎の実態が初めて明らかにされた。「特定疾患の疫学に関する研究」班（主任研究者 永井正規）との共同調査で、原発性胆汁性肝硬変のより正確な患者実数の把握を推進した。原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する胆管狭窄との鑑別診断のガイドラインの作成に向け、来年度は厚労省「難治性膵疾患に関する調査研究」班（主任研究者 大槻 眞）との共同アンケート調査を実施し、わが国独自の診断基準を作成する。劇症肝炎は改訂調査票を用いた全国調査の解析結果と、2つのワーキンググループでの肝移植適応ガイドラインの見直し、および成因として最も多いB型肝炎ウイルスによる肝炎の重症化に対する治療方策が報告された。対象疾患の病因・病態について新しい知見、および肝再生などの新規治療法の検討成績が報告された。年次計画に沿って、一定の成果を上げることが出来た。

#### 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	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻人間環境学講座 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系研究科 形態機能病理学
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
滝川 一	帝京大学医学部 内科
杉山 雄一	東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学

#### 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。

#### （倫理面への配慮）

上記の研究の遂行においては、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. 研究結果と D. 考察

自己免疫性肝炎（AIH）：2001年から実施の小児自己免疫性肝炎症例の全国調査の結果、小児の自己免疫性肝炎の新規発生率は回答率から約10例/年と推測された。

2003年、本研究班の成人AIH全国調査での登録症例について、臨床診断と病理診断が一致した自己免疫性肝炎症例に対する7因子ロジスティックモデルの診断能は国際診断基準と同等以上であることが報告された。種々の悪性腫瘍の合併が多いことも報告された。

AIHの疾患感受性遺伝子を全染色体領域に亘るマイクロサテライトで解析し、7ヶ所の疾患感受性マーカーと17ヶ所の疾患抵抗性マーカーが同定された。

肝組織のF<sub>oxp3</sub>の免疫組織染色および、末梢血中の制御性T細胞および樹状細胞におけるToll-like receptor（TLR）の発現の解析により、制御性T細胞の機能異常が病態に関与する事が示された。ステロイド抵抗性のAIHでは末梢Tリンパ球の薬剤耐性に関与するABCトランスポーターP糖蛋白の発現率が高いと報告された。アポトーシスのマーカーであるcytochrome Cの血清濃度が肝組織障害の程度を反映する可能性が報告された。

治療面では、寛解期の組織像からその後の再燃の予測が困難であり、またアザチオプリンによる骨髄抑制にはthiopurine-S methyltransferase遺伝子多型が関連する可能性が報告された。

原発性胆汁性肝硬変（PBC）：「特定疾患の疫学に関する研究」班との共同の2次疫学調査の結果、年次推移により発症の高齢化、AMA陽性例の割合減少、



UDCA投与による死亡予後の改善が報告された。本班の全国調査における長期追跡症例でのHCC発症の危険因子が報告された。沖縄県での定点観察による無症候性PBCの有病率が報告され、今後の有病率の推移が注目される。

1. 診断・治療：国際診断基準に合致するdefinite AIH症例の中にCNSDCあるいはAMA陽性を示す症例があり、診断上の注意が喚起された。食道・胃静脈瘤が他の症候に先行するPBC亜群ではHCC合併頻度が高いと報告された。新しい治療薬と期待されるbezafibrate投与が肝組織のMDR遺伝子の発現増強、および胆汁中へのリン脂質の分泌亢進をきたす事が示された。bezafibrateの治療効果は班研究の重要な課題の一つである。

2. 病因・病態：PDCのヒトHLA-A、マウスMHCクラスI結合性の抗原ペプチドの同定による病態解析の試み、およびPDC特異的T細胞のアナジー誘導におけるメカニズムが報告された。それらの免疫学的治療法へ応用が期待される。PBCで見られるTh1優位のサイトカイン環境の形成には第3のTh細胞であるTh17細胞が関与する可能性が培養胆管細胞のサイトカイン産生の面から示された。PBCにおけるToll-like receptor(TLR)遺伝子のSNP解析と若年発症との関連と、PBCではTLR刺激のみならず、NOD2刺激による単球のサイトカイン産生の亢進が報告された。

最近、注目されているトランスポーターについては、PBCの予後とOATP、PEMT遺伝子のSNPとの関連、および4-phenylbutyrateがBSEPの細胞膜上への移送を増加させ、胆汁酸分泌を増加させる事が報告された。後者は胆汁うっ滞症への臨床応用が期待できる。未治療PBCの肝組織ではMRP4とその転写因子であるCAR mRNAの発現が代償的に増強している事が初めて見出された。

プロテノミクス法を用いて、ヒト正常肝細胞のIFN- $\gamma$ 刺激により誘導されるAnnexin A2が胆汁うっ滞症のバイオマーカーである可能性が報告された。cDNAマイクロアレイとSAGE法を用いて、PBCの病期進展に伴う遺伝子発現変化の解析結果も報告された。

PBCの動物モデルであるGVHRの肝病変はIL-10抗体の投与により、Tr1細胞の浸潤が阻止され、炎症が増悪する事が報告され、免疫寛容破綻の機序の解明に寄与すると考えられる。

原発性硬化性胆管炎 (PSC)：2003年のPSC全国調査で登録された395例（平均観察期間は5.3 $\pm$ 4.6年）の生存予後について2次調査の結果が報告された。予後良好（移植なしの生存）253例、予後不良（移植または死亡）99例、不明43例であり、移植例は若年者が多く、死亡例は高齢者が多い傾向を認めた。死因は肝不全が最も多く、胆管細胞癌の合併は欧米に比し、低い。

成人および小児症例の臨床像の特徴が報告され、わが国独自の診断基準を作成することが必要と考えられる。本年度から発足した厚労省「難治性膵疾患に関する調査研究」班との共同WGはPSCと自己免疫性膵炎

に合併する肝内胆管狭窄との鑑別診断のガイドラインの作成を目指し、来年度はアンケート調査を開始する。

劇症肝炎 (FH)：急性肝不全の全国調査票に合わせた改訂調査票を用い、2005年に発症した劇症肝炎、LOHFに関する全国調査を実施した。昨年度に発足したWG1から劇症肝炎の肝移植適応ガイドラインの改変を検討中であることが報告され、またWG2からB型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎の劇症化予防に対する抗ウイルス療法と早期ステロイドパルス療法の有効性・安全性を評価する臨床研究を準備中であることが報告された。小児劇症肝炎の全国調査により、成因、予後について成人との相違点が示された。

1. 全国調査：劇症肝炎81例（急性型44例、亜急性型37例）、LOHF10例が登録された。

平均年齢は急性型48歳、亜急性型53歳、LOHF54歳と昨年に続き、高齢化の傾向が見られ、生活習慣病などの基礎疾患、および薬物歴を有する症例の割合は高率であった。成因はウイルス性が全体の53%を占め、その内訳はB型（47%）が最多であった。B型では初感染例（28%）がキャリア発症例（11%）より多い。急性型、亜急性型ではウイルス性がそれぞれ73%、38%を占め、そのほとんどがB型であった。成因不明例は急性型の16%、亜急性型の32%、LOHFの20%を占め、全体では23%に相当した。薬物性は急性型の7%、亜急性型の11%、LOHFの20%を占め、全体の10%に相当した。自己免疫性は亜急性型の19%、LOHFの40%、全体で12%を占め、例年と比べ高率であった。全症例での救命率は急性型57%、亜急性型41%、LOHF50%であり、肝移植非実施症例での救命率は急性型57%、亜急性型32%、LOHF29%であった。

2. 病態：非A～非G型劇症肝炎の生存例の早期回復期における病理学的検討を行い、約80%の症例で肝炎の存在を明らかにし、抗ウイルス剤と免疫抑制剤の併用治療の必要性が報告された。アディポネクチン欠損マウスでは70%部分肝切除後の肝再生不全には脂肪酸 $\beta$ 酸化の障害がみられ、脂肪肝における肝再生不全にアディポネクチンが関与することが示唆された。Th1免疫応答系cytokineであるosteopontin遺伝子promoter SNPの転写活性の解析から、SNPが肝炎重症度の性差を規定している可能性が報告された。

3. 治療：

1) 生体部分肝移植

2005年の肝移植実施例は急性型16%、亜急性型24%、LOHF30%であり、救命率はそれぞれ急性型57%、亜急性型67%、LOHF100%と治療成績も前年までとほぼ同じであった。肝移植実施例は昏睡出現から肝移植の実施まで、4日以内の症例が全体の58%を占め、昨年同様に早期に肝移植を実施する傾向を認めた。これら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76%、亜急性型82%であり、昏睡出現5日後の再評価時における正診率

は急性型74%、亜急性型69%であった。両病型とも、再評価時の正診率が少し低かった。

個別研究でも、生体部分肝移植を施行した劇症肝炎32例を対象に、その適応と成績が検討され、右葉グラフトを提供したドナーの安全性は良好であり、レシピエントの移植後の平均観察期間49ヶ月での累積生存率は良好であった。

## 2) 新規治療法

細胞外マトリックスであるEHS gelやcollagen上で培養された肝細胞を用いて、肝特異的遺伝子の発現と細胞形態の変化が報告され、肝細胞分化とactinの重合/脱重合制御に関するシグナル伝達機構の役割が明らかにされた。今後、肝細胞移植療法への応用が期待される。非代償性肝硬変患者に対する自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の臨床研究では、症例の増加後も重篤な副作用はなく、肝機能、肝線維化の改善が認められた。医師主導治験による組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験経過について、これまでに被験例で重篤な有害事象は認められず、今後も治験が推進することが報告された。今後の成果を期待したい。

4. 肝炎劇症化の予知：東北4県の急性肝不全治療研究班は2004年8月から2006年12月まで、本研究班の急性肝炎劇症化予知式に基づき、搬送基準、特殊治療開始基準のプロスペクティブ研究を行い、劇症化予知式に基づいた搬送基準は有効であったが、劇症肝炎の対象成因以外の成因による急性肝障害の予後評価に関しては、改良の必要が有る事を報告した。本システムによる早期予知、早期治療開始が救命率の向上に繋がる事が期待される。プロスペクティブ研究により、迅速で簡便なHGF測定キット（イムノクロマト法）によるHGF半定量は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が、測定値が実際のHGF濃度より低めに判定される傾向があり、感度の改良が必要であると報告された。

## II. 分担研究の概要

# 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

2001年から行われている小児自己免疫性肝炎症例の全国調査の解析結果が松井分担研究者により報告された。12例の自己免疫性肝炎あるいは自己免疫性肝炎/原発性硬化性胆管炎オーバーラップの発症が報告されており、回答率から小児の自己免疫性肝炎の新規発生率は約10例/年と推測される。2001年発症5例の追跡調査では2例のみが追跡可能であり、いずれの症例も予後良好であった。

2003年の本研究班の全国調査で登録され、主治医と肝臓病理医の診断が一致した自己免疫性肝炎症例と非自己免疫性肝炎症例を用い、国際自己免疫性肝炎グループ診断基準と銭谷研究協力者らにより提唱された7因子ロジスティックモデルの診断能の検証結果が森實研究協力者により報告された。後者は前者と同等あるいはそれ以上の診断能を有することが明らかにされた。今後、ウイルス性肝炎、薬物性肝障害、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎等を診断対象症例に加え、診断能を更に検証する必要がある。

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、井廻分担研究者は引き続き肝組織のFoxp3の免疫組織染色を行い、自己免疫性肝炎では原発性胆汁性肝硬変と比べ制御性T細胞の肝浸潤が有意に弱く、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎と比較しても弱い傾向があることを明らかにした。日比研究協力者も自己免疫性肝炎肝組織のFoxp3の免疫組織染色を行い、急性発症例の肝組織ではFoxp3陽性細胞数が有意に少なく、自己免疫性肝炎発症に制御性T細胞機能低下が関与する可能性を報告した。各務研究協力者は自己免疫性肝炎患者末梢血中の制御性T細胞および樹状細胞におけるToll-like receptor (TLR)の発現を検討した。自己免疫性肝炎患者の制御性T細胞においてはTLRの発現がC型慢性肝炎と比べ弱いものの、健常者よりは強く、自己免疫性肝炎の樹状細胞では健常者と異なりTLR6のみが発現していることから、免疫を制御する細胞におけるTLRの発現の差が、自己免疫性肝炎の病態に関与している可能性が考えられる。

銭谷研究協力者は自己免疫性肝炎患者末梢血リンパ球の薬剤耐性に関与するABCトランスポーターP糖蛋白の発現・機能を検討し、末梢血T細胞P糖蛋白発現率がステロイド抵抗性の患者、再燃患者で高いことを報告した。

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、全染色体領域でマイクロサテライト解析を用いて更に進め、これまでに7ヶ所の疾患感受性を示すマーカーと17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の血清濃度と自己免疫性肝炎の肝組織障害の程度との関係をretrospectiveに検討し、血清cytochrome C値が肝組織障害の程度を反映する指標となりうる可能性を報告した。

池田研究協力者は抗リポ蛋白質リパーゼ抗体を自己免疫性肝炎患者血清で測定し、陽性率は8.8%と健常者と差がないことを報告した。また、自己免疫性肝炎における合併症の検討も行い、これまで報告されている自己免疫性疾患の合併に加え、種々の悪性腫瘍の合併も多いことを報告した。

自己免疫性肝炎の治療で時に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を授与した症例で臨床的経過とthiopurine-S methyl transferaseの遺伝子多型の解析を行い、骨髄抑制をきたした2例中1例がホモ型、もう1例は野生型の遺伝子であったことを報告した。

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からその後の再燃を予測することは困難であるであるが、ALT値を20IU/I以下に維持できた症例ではステロイド治療を再燃なく中止できる可能性を報告した。

# 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 消化器内科学 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。昨年度から、原発性硬化性胆管炎（PSC）も調査研究の重点疾患に加えている。

平成18年度はこれらの課題について、以下に述べる班研究の進捗状況と個別研究の成果が報告された。

#### 1. PBC

**疫学調査：**「特定疾患の疫学に関する研究」班の森分担研究者（札幌医科大学公衆衛生学）から、本班との共同による全国疫学2次調査の結果、年次推移により発症の高齢化、AMA陽性例の割合減少、UDCA投与による死亡予後の改善が報告された。廣原研究協力者から、本研究班の全国調査の長期追跡で発症したHCCの発症危険因子と予後が報告された。佐久川研究協力者は沖縄県での無症候性PBCの有病率を報告した。定点観察による今後の推移が注目される。

**診断・治療：**大曲研究協力者は国際診断基準に合致するdefinite AIH症例の中にCNSDCあるいはAMA陽性を示す症例があり、診断上の注意を喚起した。恩地研究協力者は食道・胃静脈瘤が他の症候に先行するPBC亜群ではHCC合併頻度が高いと報告した。中牟田研究協力者はBezafibrate投与が肝組織のMDR遺伝子の発現増強、および胆汁中へのリン脂質の分泌亢進をきたす事を報告した。BezafibrateはPBCの新治療薬として期待される。

**病因：**宇高研究協力者はヒトHLA-A\*2402およびマウスMHCクラスI結合性のPDCの抗原ペプチドの同定と、ユビキタスな自己抗原に対する免疫応答の組織特異的障害の機序を解析するモデルを報告した。下田研究協力者はPDC特異的T細胞をco-stimulatory分子を欠くAPC（L-DR53）とアミノ酸置換変異抗原で刺激するとアナジーが誘導され、このアナジーのT細胞はPDC特異的T細胞の自己抗原の認識にregulatory機能を示す事を報告した。免疫学的な治療法への応用が期待される。

**病態：**1）自然免疫：中沼分担研究者はPBCで見られるTh1優位のサイトカイン環境と第3のTh細胞であるTh17細胞との関わりを検討し、培養胆管細胞は恒常的にTGF- $\beta$  mRNAを発現し、かつPAMPs刺激によりTh17細胞の分化・誘導因子であるIL-23、IL-6を産生する事を示した。免疫染色でPBCの胆管周囲にTh17細胞が存在する所見と併せて、胆管細胞がTh1優位のサイトカイン環境の形成に関与する可能性を示した。大平研究協力者はPBCのToll-like receptor（TLR）1、9、RP105遺伝子のSNPを解析し、健常者と頻度に優位差を認めないが、若年症例

ではTLR9の2848A/Aの頻度が高いと報告した。宮川研究協力者はPBCではTLRのみならず、NOD2のリガンドであるmuramyl dipeptideの刺激による単球のサイトカイン産生の亢進を報告した。

2）トランスポーター：大西主任研究者はPBCの予後について、OATP（organic anion transporter）、PEMT（phosphatidyl ethanolamine N-methyltransferase）のSNP解析を報告した。杉山分担研究者は進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）2型で頻度の高いBSEP（bile salt export pump）E297G、D482G変異遺伝子のコードする分子は胆汁酸輸送能は正常であるが、細胞膜上への移行に異常がある事を既に証明している。今回は、BSEPの細胞膜上への移送を増加させる化合物を探索し、4-phenylbutyrateが胆汁酸分泌を増加させる事を示した。胆汁うっ滞症への臨床応用が期待できる。

向坂研究協力者は未治療PBCの肝組織ではMRP4、その転写因子であるCAR（Constitutive androstane receptor）のmRNA発現が代償的に増強している事を初めて報告した。

**探索的研究：**上野研究協力者はヒト正常肝細胞のIFN- $\gamma$ 刺激により誘導される分子をプロテノミクス法で同定し、Annexin A2が胆汁うっ滞症のバイオマーカーである可能性を報告した。金子研究協力者から、PBCの病気進展に伴う遺伝子発現の変化をcDNAマイクロアレイとSAGE法による解析結果が報告された。

**動物モデル：**松崎研究協力者は、GVHRの肝病変で観察される肝内リンパ球浸潤の経時的な自然寛解にIL-10レセプター陽性の制御性T細胞（Tr1細胞）が関与する事を報告してきたが、今回はこの寛解がIL-10抗体の投与により、Tr1細胞の浸潤が阻止され、炎症が増悪する事を示した。

#### 2. PSC

わが国のPSCは欧米の症例と臨床像が異なり、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）に合併する肝内胆管狭窄像は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と病態が異なる。両疾患の比較研究は鑑別診断基準の作成に必須であり、本年度から厚労省「難治性膵疾患に関する調査研究」班（大槻主任研究者）との共同WGが発足し、来年度はWGが作成したアンケート調査表による疫学調査を開始する。

**疫学：**滝川分担協力者から、2003年のPSC全国調査に基づき、全395例（平均観察期間は5.3 $\pm$ 4.6年）の生存予後について2次調査の結果が報告された。予後

良好（移植なしの生存）253例，予後不良（移植または死亡）99例，不明43例であり，移植例は若年者，死亡例は高齢者が多い傾向があり，死因は肝不全が最も多く，胆管細胞癌は14例（3.5%）で欧米に比して低い。小俣分担研究者は硬化性胆管炎（PSC16例，AIP合併硬化性胆管炎18例）の臨床像の特徴を詳細に報告した。栗山研究協力者は腸管病変の合併はPSCの活動性に関連し，予後不良である可能性を報告した。藤澤研究協力者は小児期発症のPSC12例について，AIHとの鑑別が困難な症例が多く，免疫抑制剤に反応しないなどの特徴を報告した。

# 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

### 劇症肝炎に関する研究

分担研究者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

全体研究としては2005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。平成17年度に発足したワーキンググループ1では持田委員長より調査研究班員の所属施設を対象に急性肝不全の全国調査を実施したこと、劇症肝炎の肝移植適応ガイドラインの改変を検討中であることが報告された。またワーキンググループ2では坂井田委員長よりB型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎の劇症化予防に対する抗ウイルス療法と早期ステロイドパルス療法の有効性・安全性を評価する臨床研究を準備中であることが報告された。

#### 1. 劇症肝炎、LOHFの実態（全国調査、分担研究）

急性肝不全の全国調査票に合わせ、本年度は改訂した調査票を用い、2005年に発症した劇症肝炎、LOHFに関する全国調査を実施した。最終的に劇症肝炎81例（急性型44例、亜急性型37例）、LOHF10例が登録された。患者平均年齢は急性型48歳、亜急性型53歳、LOHF54歳と昨年に引き続き、高齢化の傾向がみられた。前年までと同様、生活習慣病などの基礎疾患を有する症例、薬物歴を有する症例の割合は高率であった。成因はウイルス性が全体の53%を占めており、その内訳はB型（47%）が最多であった。B型では急性感染例（28%）がキャリア例（11%）より多くみられた。急性型に限定するとウイルス性は73%を占めていたが、そのほとんどはB型でA型2例、EBVが1例と少数であった。一方、亜急性型ではウイルス性は38%でC型1例、HSV1例のほかは全例B型であった。成因不明例は急性型の16%、亜急性型の32%、LOHFの20%を占め、全体では23%に相当した。また、薬物性は急性型の7%、亜急性型の11%、LOHFの20%を占め、全体の10%に相当した。自己免疫性例は亜急性型の19%、LOHFの40%、全体で12%を占め、例年と比べ高率であった。肝移植非実施症例における救命率は急性型57%、亜急性型32%、LOHF29%であり、前年までと大きな変化はみられなかった。成因との関連では例年同様、特に急性型および亜急性型B型キャリア例、自己免疫性例、成因不明例の予後が不良であった。松井分担研究者は小児劇症肝炎の全国調査結果を報告し、小児における劇症肝炎の主な成因、予後などを示し、成人との相違点を明らかにした。市田研究協力者は劇症肝炎と同様の病態を呈するアルコール性、循環障害ならびに悪性腫瘍の肝浸潤症例などを解析し、適切な画像診断により早期診断の精度が高まること、多くは原因治療が優先され、血漿交換やCHDFなどは不要であ

ることなどを示した。

#### 2. 肝炎重症化を規定する要因（分担研究）

与芝研究協力者は非A～非G型劇症肝炎の病理学的検討を行い、約80%の症例で肝炎の存在を明らかにし、劇症肝炎の内科治療における肝炎治療の必要性を報告した。林研究協力者はアディポネクチン欠損マウスにおける70%部分肝切除後の肝再生を検討し、肝細胞増殖が抑制されていることを示した。このマウスでは脂肪酸β酸化の障害がみられ、脂肪肝における肝再生不全にアディポネクチンが関与することが示唆された。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と転写活性との関係を解析した。また、このSNPsが肝炎重症度の性差を規定している可能性を報告した。これら基礎的な研究により、肝炎の進展機序および再生不全の病態が解明されることが期待される。

#### 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

2005年の肝移植実施例は急性型16%、亜急性型24%、LOHF30%であり、これらの救命率はそれぞれ急性型57%、亜急性型67%、LOHF100%であった。肝移植の治療成績も前年までとほぼ同じであり、肝移植実施例も含めた全症例での救命率は急性型57%、亜急性型41%、LOHF50%であった。2005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58%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76%、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74%、亜急性型69%であり、急性型と亜急性型の昏睡出現5日後の再評価時の正診率が低かった。幕内分担研究者は生体部分肝移植を施行した劇症肝炎32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、25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た。右葉グラフトの利用が全体の53%を占めたがドナーの予後は良好であった。移植後の平均観察期間49ヶ月で累積生存率は91%と全国成績に比べ良好であった。

##### 2) 新規治療法

森脇研究協力者は細胞外マトリックスであるEHS gelやcollagen上で培養された肝細胞を用いて、肝特異的遺伝子の発現と細胞形態の変化について報告した。これにより肝細胞分化とactinの重合/脱重合制御に関

するシグナル伝達機構の役割が明らかにされた。今後の肝細胞移植療法の進展に繋がるものと期待される。また、坂井田研究協力者は非代償性肝硬変患者に対する自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の臨床研究結果を報告した。これまでの施行例では、重篤な副作用がなく、肝機能、肝線維化の改善が認められたことを報告した。坪内分担研究者は医師主導治験による組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験経過を示した。これまでの被験例で重篤な有害事象は認められず、今後も治験が推進されることを報告した。

#### 4. 肝炎劇症化の予知（分担研究）

鈴木研究協力者は2004年8月から2006年12月までの期間における研究班が定めた急性肝炎劇症化予知式に基づいた搬送基準、特殊治療開始基準のプロスペクティブ研究結果を報告した。これにより劇症化予知式に基づいた搬送基準は有効であったが、劇症肝炎以外の成因による急性肝障害の予後評価に関しては、さらに改良が必要であることを報告した。本システムによる早期予知、早期治療開始が救命率向上に繋がることが期待された。坪内分担研究者はイムノ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が、実際のHGF濃度より低めに判定される傾向があり、今後感度を上げる改良が必要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. 自己免疫性肝炎診断基準の診断能の解析 .....	11
神奈川歯科大学附属病院 内科 教授 森實 敏夫	
2. 自己免疫性肝疾患の病態とABCトランスポーターの関連 .....	15
東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科 教授 錢谷 幹男	
3. 自己免疫性肝炎におけるTPMT遺伝子多型の臨床的意義 .....	17
兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 教授 西口 修平	
4. 自己免疫性肝炎における免疫寛容破綻機構の解明 .....	19
慶應義塾大学医学部 消化器内科 教授 日比 紀文	
5. 自己免疫性肝炎における肝浸潤制御性T細胞の検討 .....	21
昭和大学医学部 第二内科 教授 井廻 道夫	
6. 自己免疫性肝炎患者の制御性T細胞と樹状細胞上のToll-like receptor (TLR) の発現様式の検討 .....	22
愛知医科大学 消化器内科 教授 各務 伸一	
7. ①自己免疫性肝疾患における抗リポ蛋白リパーゼ抗体の臨床的意義 .....	24
②自己免疫性疾患における種々の合併症 .....	25
東京厚生年金病院 内科 部長 池田 有成	
8. 寛解期肝組織所見からみた自己免疫性肝炎の治療と再燃 —国立病院機構 肝疾患ネットワーク研究— .....	28
国立病院機構相模原病院 消化器科 部長 渡部 幸夫	
9. 自己免疫性肝炎に対する治療効果の予測因子についての検討 .....	33
虎の門病院 臨床検査部 副部長 鈴木 義之	
10. 小児自己免疫性肝炎の全国調査 .....	35
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 教授 松井 陽	
11. 自己免疫性肝炎疾患関連遺伝子のゲノムワイド解析 .....	37
信州大学医学部 内科学第二 教授 清澤 研道	

# 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

### 自己免疫性肝炎診断基準の診断能の解析

研究協力者 森實 敏夫 神奈川歯科大学附属病院 内科 教授

研究要旨：全国調査で収集されたウイルス性、腫瘍性、アルコール性、薬剤性、代謝性、寄生虫性肝疾患、胆道系疾患、脂肪肝を除外後の肝疾患の症例の内、主治医診断と肝病理専門家の診断の一致を自己免疫性肝炎（AIH）診断ゴールドスタンダードとした212例を対象として国際自己免疫性肝炎グループ（IAIHG）スコアシステムと多変量ロジスティックモデルの診断能を解析した。ゴールドスタンダードによる診断の内訳は、AIH77例、その他疾患（Non-AIH）が135例で、その他疾患はPBC（primary biliary cirrhosis）121例、PSC（primary sclerosing cholangitis）2例、AIC（autoimmune cholangitis）12例である。ROC解析を行い、自己免疫性肝炎の診断における、IAIHGスコアシステムと7因子ロジスティックモデルのAUC（area under the curve）を比較した。血清ALT値、血清ALP/正常上限値比、抗ミトコンドリア抗体、肝生検組織における小葉性肝炎、ロゼット形成、肝管障害、胆管消失からなる7因子ロジスティックモデルは、IAIHGスコアシステムと同等の診断能を有することが示された。治療応答性を除く治療開始前の時点における診断では、肝生検所見も含めた7因子ロジスティックモデルの診断能はIAIHGスコアシステムより有意に優れていた（ $P=0.003575$ ）。治療応答性のスコアを除いたIAIHGスコアは有意に診断能が低下した（ $P=0.0001$ ）。7因子ロジスティックモデルはAIHの診断能が優れていることが示された。

#### 共同研究者

銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科  
渡辺 文雄 東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科

#### A. 研究目的

International Autoimmune Hepatitis Group（IAIHG）が1999年に改定した自己免疫性肝炎診断スコアシステム<sup>1)</sup>が、自己免疫性肝炎（AIH）の診断に広く用いられている。IAIHGスコアシステムによる診断の感度はOmagariらによれば、91%<sup>2)</sup>であり、McFarlaneによると感度98%、特異度は自己抗体陽性ウイルス肝炎や胆汁うっ滞を伴う例で、確診のスコアでは98%~100%、疑診のスコアでは60%~80%<sup>3)</sup>と報告されている。また、Talwalkarらによると、原発性胆汁性肝硬変141例では、確診のスコアで特異度100%、疑診のスコアでは81%<sup>4)</sup>である。

また、本研究班の全国調査に基づき、Zeniyaらは、血清ALP/基準値上限比、血清ALT値、抗ミトコンドリア抗体（AMA）価、肝生検における小葉性肝炎、ロゼット形成、胆管障害、胆管消失の所見の7つの因子に基づく多変量ロジスティックモデルがAIHの診断に有用であることを報告した<sup>5)</sup>。また、この7因子多変量モデルを用いることにより、AIHと原発性胆汁性肝硬変（PBC）の鑑別が高精度で可能となり、いわゆるvariant formがほとんど存在しないことも明らかとなった。

さまざまな診断法の診断能は受信者動作特性（receiver operating characteristic）（ROC）解析によって、定量的に評価することが可能である<sup>6)</sup>。今回、全国調査で集計されたAIHおよびPBCと類縁疾患のデータについて、IAIHGスコア、7因子多変量モデルさらにより少数の説明変数による多変量モデル

による疾患確率値を求め、ROC解析でその診断能を解析し、比較した。

#### B. 研究方法

##### 対 象

2003年の本研究班全国調査で得られた、988症例の内、主治医診断と肝病理エキスパートの診断が一致した、いわゆるAIHとその他の肝疾患プロトタイプ症例212例を解析対象とした。すなわち、主治医診断と肝病理エキスパートの診断の一致をAIH診断ゴールドスタンダードとした。212例中77例がAIH、その他疾患（Non-AIH）が135例で、その他疾患の内訳はPBC121例、PSC（primary sclerosing cholangitis）2例、AIC（autoimmune cholangitis）12例である。

これらの症例は、ウイルス肝炎、薬剤性肝障害、脂肪肝、アルコール性肝障害、腫瘍性肝疾患、代謝疾患、胆石、寄生虫疾患が除外された肝疾患の症例である。

##### 解析項目

IAIHGスコア算出のため、性別、ALP：AST（あるいはALT）比、血清グロブリンあるいはIgG（正常上限値との比）、ANA、SMAあるいはLKM-1その他の自己抗体、AMA、肝炎ウイルスマーカー、服薬歴、平均飲酒量、肝組織所見 [Interface肝炎、リンパ球形質細胞優位な浸潤、肝細胞ロゼット形成、（上記を全て欠く）、胆管病変、他の病変]、他の自己免疫疾患、付加的項目：他の限定された自己抗体陽性、HLA DR3あるいはDR4、治療に対する反応の項目を調査し、スコアを算出した<sup>1)</sup>。

さらに、7因子多変量モデルでは、表1に示す項目を解析し、AIHである疾患確率をP（AIH）として算出した。

また、今回IAIHGの評価項目の内、肝生検所見を除外した臨床項目のみによるスコアも算出し、ROC解析を行った。

さらに、多変量モデルについても、肝生検所見を除外し、血清ALP/基準値上限比、血清ALT、AMA抗体価の3つの臨床検査に基づく多変量ロジスティックモデルも作成し、同様に疾患確率を算出し、ROC解析を行った。これら3因子の係数と、疾患確率計算式を表2に示す。

表1：7因子多変量モデルの変数と係数および疾患確率の算出式

項目	値	Xi	係数 bi
1. ALP/基準値上限	<1.3	+1	4.64507947
	≥1.3	-1	
2. ALT	≥120	+1	3.94281863
	<120	-1	
3. AMA	<20倍	+1	3.48829853
	≥20倍	-1	
4. 胆管障害	軽度以下	+1	4.73156635
	中等度以上	-1	
5. 胆管消失	なし	+1	3.32347281
	あり	-1	
6. ロゼット形成	あり	+1	2.22395846
	なし	-1	
7. 小葉性肝炎	あり	+1	3.27471466
	なし	-1	

$$Y = -2.3174979 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_5X_5 + b_6X_6 + b_7X_7$$

$$P(AIH) = 1 / [ 1 + \exp(-Y) ]$$

表2

項目	値	Xi	係数 bi
1. ALP/基準値上限	<1.3	+1	1.20213582
	≥1.3	-1	
2. ALT	≥120	+1	1.83947487
	<120	-1	
3. AMA	<20倍	+1	1.72945375
	≥20倍	-1	

$$Y = -0.5839365 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$$

$$P(AIH) = 1 / [ 1 + \exp(-Y) ]$$

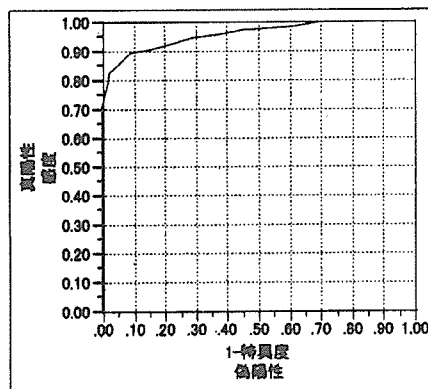
多重ロジスティック回帰分析およびROC解析はJMP (version5.0.1J) を用いて行った。ROC曲線の曲線下面積 (area under the curve, AUC) の標準誤差 (standard Error, SE) および95%信頼区間 (confidence interval, CI), さらにAUCの比較検定は、同一症例を対象にして行われた2つの診断法のROC AUCの比較に適用可能なHanley JA and McNeil BJの方法に従って、算出した<sup>7)</sup>。なお、多重比較のためのP値の補正は、Hochberg Jの方法により行った。

### C. 研究結果

#### IAIHG総スコアの診断能

プロトタイプ症例におけるROC AUCは0.9596 (95%CI 0.9282~0.9912) と非常に高い値となった (図1)。

図1：IAHGスコアのROC曲線

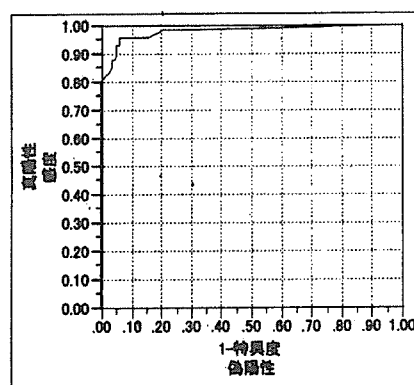


AUCは0.9596 (95%CI 0.9282~0.9912)

#### 7因子多変量モデルの診断能

同じく、ROC AUCは0.9809 (95%CI 0.9591~1.0027) とさらに高い値となった (図2)。

図2：7因子多変量モデルのROC曲線



AUCは0.9809 (95%CI 0.9591~1.0027)

#### 病理所見を除く臨床所見のみによるIAHGスコアの診断能

ROC AUCは0.9563 (95%CI 0.9235~0.9891) と高い値となった。この場合は、スコアの算定に治療に対する応答が加味されているが、肝生検の所見は含んでいない (図3)。