

ベザフィブレードの胆汁分泌に対する影響の検討

研究協力者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器科 医長

研究要旨：近年フィブレード系薬剤が原発性胆汁性肝硬変症（PBC）の胆道系酵素値、IgM値などのマーカー改善が報告されており、その長期的効果についても報告されている。しかしながら、その作用機序については不明な点も多く、推測の域を出ていないのが現状である。今回我々は、①PTCD（経皮経肝胆道ドレナージ）症例におけるベザフィブレード（BF）の血清マーカーに対する影響、胆汁・血清中のフォスホリピッド（PL）濃度、総胆汁酸濃度、胆汁酸分画に対する影響、②PBC肝組織におけるMDR（multiple drug-resistant）遺伝子の発現、③BFのMDR遺伝子発現に対する影響、を検討した。①PTCD症例においては、BFは胆道系酵素値の低下をもたらした。また、胆汁中のPL濃度の上昇をもたらしたが、総胆汁酸濃度やその分画には特に影響を及ぼさなかった。②PBC肝においては、毛細胆管へのPLの分泌を行うとされているMDR3遺伝子の発現は亢進していた。さらに、その発現は血清IgMと逆相関を示し、血清総コレステロール値と順相関を示した。③肝移植ドナー脂肪肝においてMDR3遺伝子発現は亢進していたが、BF及び食事・運動療法において有意な変化は示さなかった。異常のことより、BFは胆汁中へのPLの分泌を促進し、胆汁中において疎水性胆汁酸を取り込むことによりその胆管障害を抑制しているものと考えられた。PBC肝におけるMDR3遺伝子発現亢進についてはその臨床的意義を今後検討していく必要があるものと思われる。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（PBC）の治療においては、ウルソデオキシコール酸が第一選択薬として広く臨床使用されている。近年、フィブレード系薬剤（ベザフィブレード（BF）も胆道系酵素値やIgM値などのマーカーの改善を示すことが方向されており、その長期的な効果も報告されている。しかしながらその作用機序については不明な点も多い。今回、BFの作用機序を臨床的に検討するために以下の3点について検討を行った。

- ① PTCD（経皮経肝胆道ドレナージ）施行患者におけるBFの臨床的効果の検討。BFの胆汁中および血清中フォスホリピッド（PL）濃度、総胆汁酸濃度、その分画に対する影響
- ② PBC肝におけるPLポンプとされるMDR（multiple drug-resistant）遺伝子発現の検討
- ③ BFの肝MDR3遺伝子発現に対する影響

B. 研究方法

- ① PTCD施行7症例（膵癌3例、胆管癌2例、乳頭部癌1例、総胆管結石1例）（男性5例、女性2例、平均年齢72.7±8.4歳）においてBF400mg/日を投与し投与前と投与後1週間での肝機能検査値（ALP、 γ GTP、総ビリルビン、AST、ALT）、胆汁中および血清中PL濃度、総胆汁酸濃度、胆汁酸分画について検討した。
- ② PBC9症例（stage1 5例、stage2 4例）（男性1例、女性8例、平均年齢61.3±10.6歳）（ウルソ酸服用者2名）の肝生検組織よりRNAを抽出し、real-time RT-PCR法によりMDR3遺伝子の発現を検討した。コントロールには正常肝

（生体肝移植ドナー）10例を用いた。また、MDR3遺伝子の発現程度と臨床データ（ALP、 γ GTP、総ビリルビン、AST、ALT、総コレステロール、中性脂肪、IgG、IgM）との相関を検討した。

- ③ 脂肪肝症例22例での肝組織中のMDR3遺伝子、PPAR α （peroxisome-proliferator-activated alpha）遺伝子の発現を②と同様の手法にて検討した。さらに、そのうちの8例におけるBF 400mg/日を含む食事・運動療法（Nakamuta M, et al. Transplantation 80 : 608-612, 2005）の前後でのMDR3遺伝子、PPAR α 遺伝子の発現の変化を検討した。

C. 研究結果

- ① BF投与1週間で全例においてALPおよび γ GTPの低下を認めた（図1）。更に、BF投与（1～4週間）中止後にALPおよび γ GTP値の低下の中断（上昇または変化なし）が認められた（図2）。総ビリルビンに関しては投与により1例を除いて低下が継続した。AST、ALTに関しては投与により特に一定の傾向は認められなかった。投与前の胆汁中PL濃度と血清中PL濃度は有意な逆相関を示した（ $r=-0.87$, $p=0.022$ ）。1週間のBF投与により胆汁中のPL濃度は、6例中1例の変化なしを除き増加した（図3）。血清PLに関しては、2例が増加および変化なしであった（図3）が他は低下を示した。胆汁中の総胆汁酸濃度は6例中1例をのぞき低下し、その主分画であるグリココール酸濃度、タウロコール酸濃度も1例を除いて低下を示した。血清中の総胆汁酸濃

度に関しては6例中3例が低下を示したが、グリココール酸濃度とタウロコール酸濃度はともに全例で低下した。

図1：BF投与によるγGTPおよびALPの推移

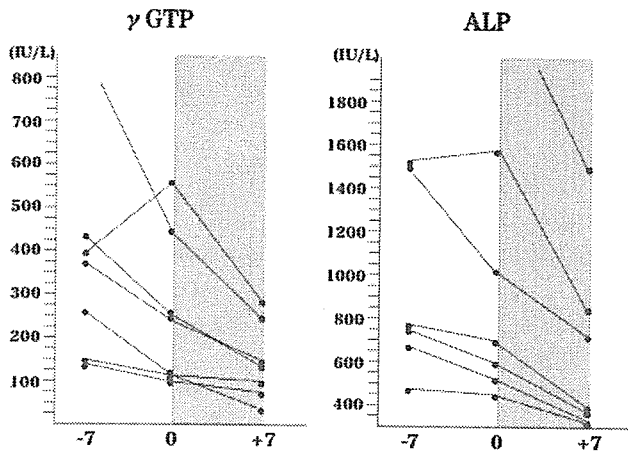


図2：BF投与中止によるγGTPおよびALPの推移

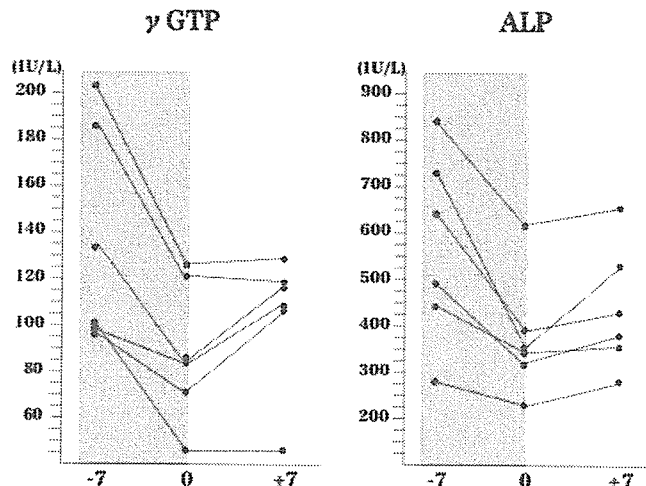
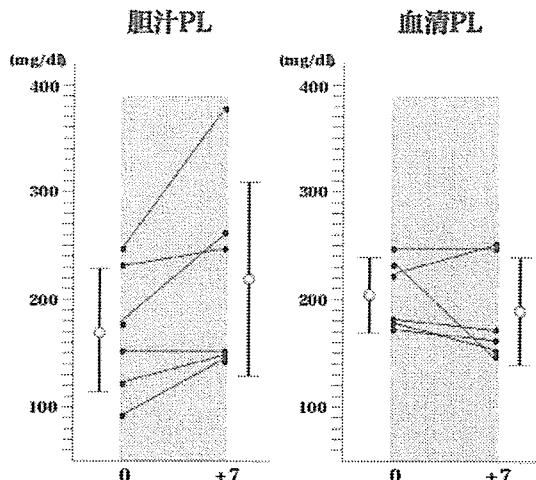


図3：BF投与による胆汁中・血清中PL濃度の変化



② PBC肝においては、正常肝に比べて有意にMDR3遺伝子の発現増強が認められた (PBC 0.34 ± 0.14 vs. control 0.13 ± 0.08 , $p=0.003$ [Mann-Whitney])。MDR3遺伝子と臨床検査データとの相関を検討すると、血清IgM値と有意な逆相関 ($r=-0.80$, $p=0.009$) を認め、血清総コレステロール値と順相関 ($r=0.76$, $p=0.017$) を認めた。

③ 脂肪肝においては、正常肝に比べて有意にMDR3遺伝子の発現増強が認められた (脂肪肝 0.30 ± 0.17 vs. control 0.13 ± 0.08 , $p<0.001$ [Mann-Whitney])。組織学的脂肪化率とMDR3遺伝子発現間には相関は認められなかった。一方、PPAR α 遺伝子の発現は脂肪肝において有意に低下していた ($p<0.01$)。BFを含む治療によりMDR3遺伝子の発現に変化はなかったが、PPAR α は4倍以上に有意に増加した ($p<0.01$)。

D. 考察

BFのPBC症例における作用機序のひとつに毛細胆管よりの胆汁中へのFLの分泌促進が考えられて来た。BFは核内レセプターであるPPAR α のリガンドであり、PPAR α を介してPLポンプであるMDR3遺伝子の発現を増強させ、FLの分泌を促進するものと考えられている。本研究①においてPTCD症例を対象とした理由は、PTCD症例では胆汁と血清の解析が平行して行うことが可能である点にある。BF投与により胆道系酵素であるALP値とγGTP値が低下し、投与中止によりほとんどの症例においてこれら酵素が上昇してくる事実は、BFにより胆管障害の改善が加速されたものと考えられる。さらに、投与前のPTCD中のPLの動態は検討していないが、投与により胆汁中のPL濃度が上昇している事実は、前述のBFによるPLの分泌促進作用を裏付けるものと考えられる。

次に胆汁中へのPLポンプとされるMDR3遺伝子発現の解析を行ったが、PBC症例において発現が増強していることは興味深い点である。胆管障害を軽減するために、何らかのフィードバック機構により代償性に発現が亢進している可能性があるが、発現亢進の理由に関しては不明である。今後、PBCにおけるPPAR α を含むMDR3の発現調節を行う因子の解析が必要である。また、MDR3遺伝子発現の程度が血清IgM値と逆相関し血清コレステロール値と順相関を示す点も興味深い点である。PLは脂肪酸代謝系産物でありコレステロール代謝とは直接関係がない点から鑑みると、MDR3とコレステロール値との順相関は、コレステロールを材料とする胆汁酸の分泌障害を反映しているものかもしれない。IgM値との逆相関も含めて今後の検討が必要である。

PBCとは直接の関係はないが、BFのMDR3遺伝子発現に対する影響を検討するために、すでに材料がそろっていた脂肪肝の症例を検討した。興味あることに、脂肪肝においてもMDR3遺伝子の発現は有意に増加していた。脂肪肝においては細胞内に過剰の脂肪酸が

存在しており、これをFLとして胆汁中へ排泄するためにMDR遺伝子の発現が亢進している可能性がある。BF投与を含む治療によりPPAR α 遺伝子の発現も増強しており、MDR遺伝子の更なる発現増強が期待されたが、実際のデータでは変化がなく、むしろその平均値は低下した。これは治療がBL投与以外にも食事・運動療法がなされており、それに伴う細胞内の脂肪酸量の低下がMDR遺伝子の低下をもたらし、結果的にBFの効果を相殺したためかもしれない。今後はBF投与とPBC症例におけるMDR遺伝子発現の変化の検討が必要である。

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 なし

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

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

硬化性胆管炎の実態

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 教授

研究要旨：自験の硬化性胆管炎36症例の臨床的特徴を，原発性硬化性胆管炎（PSC，16例），自己免疫性膵炎合併硬化性胆管炎（AIP-SC，18例），膵病変を伴わないIgG 4 関連硬化性胆管炎（IgG 4 関連SC，2例）に分類し比較検討した。PSCではAIP-SCと比して，若年発症例が多く，潰瘍性大腸炎合併が多い一方，後腹膜線維症，糖尿病の合併は少なかった。血液検査所見ではPSCで有意にIgMが高く，IgG 4 が低値であった。PSCではステロイド治療著効例は認められなかったが，AIP-SCでは14/15例で有効であった。IgG 4 関連SC 2例については，1例は無治療で自然軽快，もう1例はステロイド治療を要しており，経過や予後は必ずしも一様ではないことが示唆された。

共同研究者

吉田 晴彦 東京大学大学院医学系研究科
消化器内科学 講師
伊佐山浩通 東京大学大学院医学系研究科
消化器内科学 助手
平野 賢二 東京大学大学院医学系研究科
消化器内科学 助手

とするのは不適切であり，自験例の検討では100mg/dlをカットオフ値とするのがもっとも適切であった。PSCではステロイド治療著効例は認められなかったが（0/6），AIP-SCでは14/15例で有効であった。この無効の1例は胆管病変が膵病変に19ヶ月先行した例であり，ステロイド治療前に細菌性胆管炎を繰り返すという既往があった。IgG 4 関連SC 2例については，1例は無治療で自然軽快，もう1例はステロイド治療を要した。

A. 研究目的

硬化性胆管炎（SC）の病態を解明する。とくに，PSCとAIP-SCの病態の異同について比較検討する。

B. 研究方法

東京大学消化器内科および関連病院におけるSC38例のうち虚血および胆管空腸吻合術後の2例を除いた36例を検討対象とした。SCを成因別にPSC（n=16），AIP-SC（n=18），IgG 4 関連SC（n=2）に分類し臨床像，画像的特徴，病理所見，治療と予後などについてPSCとAIP-SCを比較検討した。膵病変非合併IgG 4 関連SCについては個別に検討した。

C. 考察

PSCには絶対的な診断基準がなく色々な成因のSCをひとまとめにして，PSCと言われてきたのが実情である。AIP-SCに関してもMayo Clinicの診断基準（もっとも頻用されている）に従えばPSCに含めることが可能である。しかしながら今回の検討ではPSCとAIP-SCの病態は様々な点で明らかに異なっており，PSCとAIP-SCは明確に区別して考えなければならないものと言える。IgG 4 が高値であるものの膵病変を伴わない，いわゆるIgG 4 関連SCはPSCよりAIP-SCに近似した病態と考えられるが，今回検討した2例においては全く異なる経過（1例は無治療軽快，もう1例は多彩な全身病変の既往を有し，ステロイド治療を要した）を辿っていた。高齢者の肝障害のなかには軽症のIgG 4 関連SCが潜んでいても不思議ではないものと思われる。

C. 研究結果

PSCではAIP-SCと比して，若年発症例が多く，潰瘍性大腸炎合併が多い一方，後腹膜線維症，糖尿病の合併は少なかった。胆管像ではPSCでは肝門～肝内胆管に広範囲に病変が及ぶのに比して，AIP-SCでは肝内胆管病変はあるものの肝門部に近い肝内胆管の変化にとどまっている症例が多かった。すなわち，AIP-SCで肝内胆管病変が認められた13例のうち10例では肝内より肝門部胆管狭窄の方が強かった。また，AIP-SCでは下部胆管狭窄が高頻度（15/18）に認められた。血液検査所見ではPSCで有意にIgMが高く，IgG 4 が低値であった。PSCでは全例アマラーゼが正常範囲内であったが，AIP-SCでは異常例が8例（高値3例，低値5例）認められた。IgM値は有意差があったもののPSC，AIP-SCの両群において平均値は正常範囲内に入っていた。このため通常のIgMの正常上限値（220mg/dl）を両者の鑑別のカットオフ値

なお，PSCの一部の症例（3例）でIgG 4 高値が認められており，「IgG 4 が高いPSC」と「IgG 4 関連SC」の鑑別は，今後症例を蓄積して検討する必要がある。

E. 結論

1. 成因によって硬化性胆管炎の病態，予後は全く異なる。成因の鑑別的手段としてIgG 4 値を知ることは必須である。
2. 但し，例外的にIgG 4 高値のPSCが存在すると考えられ，今後の検討を要する。
3. 血清IgG 4 測定の前急な保険適応承認が強く期待

される。

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) 平野賢二, 川邊隆夫, 小俣政男: 膵病変を合併した硬化性胆管病変例の臨床的検討. 第92回日本消化器病学会総会, シンポジウム, 北九州, 2006.
- 2) 平野賢二, 川邊隆夫, 佐々木隆, 他: 胆膵疾患における血清IgG 4値. 第37回日本膵臓学会大会, 横浜, 2006.

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

小児期の原発性硬化性胆管炎の特徴

研究協力者 藤澤 知雄 国際医療福祉大学附属熱海病院 小児科 教授

研究要旨：3年以上経過観察可能であった小児期発症の原発性硬化性胆管炎（PSC）の患者12例（平均発症年齢 8.1 ± 4.8 歳〔2～15歳，男：女=6：6〕）の特徴について検討した。診断時に高IgG血症が10例（83%）、抗核抗体もしくは抗平滑筋抗体陽性となったのが10例（83%）であり、自己免疫現象が強くみられたが、ステロイドを含む免疫抑制療法に反応せず、移植となった症例が3例（33%）あった。10例は炎症性腸疾患を合併した。今後は症例を増やし検討したい。

A. 研究目的

小児期に発症した原発性硬化性胆管炎（PSC）の長期予後に関する報告は海外からは12.8年で約半数が移植もしくは死亡するとの報告があるが、本邦小児例の検討はまだない。今回、我々は小児期に発症したPSCの本邦での長期予後を含めた特徴について検討した。

B. 研究方法

対象は3年以上経過観察可能であった小児期発症PSCの患児12例。診断はLaRusso et al. (N Eng J Med. 1984; 310: 899-903)らの診断基準により行なった。胆管造影は内視鏡的逆行性胆道造影（ERCP）9例、経皮経肝胆道造影1例、術中胆道造影1例に実施した。1例はMRCPで狭窄と拡張病変が疑われたが、直接胆道造影はまだ実施していない移植待機症例である。

C. 研究結果

発症年齢2～15歳（平均 8.1 ± 4.8 歳），男児：女児=6：6，観察期間3年6か月～16年7か月（平均 7.9 ± 3.5 年）。初発症状で黄疸がみられた症例は1例のみでその他は非特異的症状だった。転帰は肝移植3例，増悪4例，判定不能2例であったが，軽快した症例も3例みられた。炎症性腸疾患は10例83%に合併し，内訳は潰瘍性大腸炎8例，クローン病1例，非特異性腸炎1例であった。その他の合併症としてはアトピー性皮膚炎が4例，気管支喘息が1例にみられ，42%にアレルギー疾患を合併していた。AIHスコアリングでは2例がdefinite autoimmune hepatitis (AIH)，7例がprobable AIHと判定された。診断時臨床検査所見ではALT高値12例（100%）， γ -GTP高値11例（92%）にみられたが，総ビリルビン高値は6例（50%），ALP高値6例（50%）にしかみられなかった。IgG高値10例（83%），抗核抗体・抗平滑筋抗体のいずれか一方もしくは両方陽性は10例（83%）であり，病初期には自己免疫現象が強く働くことが示唆された。また，IgE高値が検査した8例中7例（88%），好酸球高値が11例中5例（55%）にみられ，アレルギー機序の関与も疑われた。さらにIgMが年齢別の基準値を超える症例が11例中9例（81%）にみられた。5例

ではステロイド剤を含む免疫抑制療法が行なわれていたが，このうち3例で肝移植となっていた。肝移植に至る症例では経時的に観察するとビリルビンが高値となる傾向があり，肝組織の経時的变化でも増悪していた。胆道造影ではMRCPでは病変を検出できず，AIHと当初診断されていた症例が8年後にERCPでPSCと診断された症例がみられた。

また，主に乳幼児期に感染し，肝機能異常の原因となるヘルペス属ウイルスとの関連を調査するため，Epstein-Barrウイルス（EBV），サイトメガロウイルス（CMV），ヒトヘルペスウイルス（HHV）-6およびHHV-7の血液中DNA量をリアルタイムPCR法を用いて検討した。小児期発症PSC6例に検査を行い，対照として，小児期発症自己免疫性肝炎6例，自己免疫性肝炎PSCもしくはAIHが否定され，肝機能異常精査目的で検査した26例および発熱精査目的で精査した6例と比較した。EBVにおいて，AIH症例と肝機能異常精査症例の間に有意差（ $p=0.0245$ ）がみられたが，その他の群間では統計的有意差は認められなかった。

D. 考 察

小児期発症PSCでは病初期に自己免疫現象が強くみられる症例が多く，また，アレルギー合併症例も多いことから，自己免疫機序もしくはアレルギー機序が発症に関与している可能性があるが，ステロイド剤を含む免疫抑制療法には反応しない。PSCの発症と病変の進展を考える上で重要な所見と考えられた。

E. 結 論

小児では成人に比して予後良好な群が存在する可能性がある。また，病初期には自己免疫現象が強く見られるため，AIHと診断された症例の中にPSCが混在している可能性がある。今後，さらに多数例を集積し，予後予測因子を検討し，肝移植の適応基準を含む治療指針を考案したい。

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) 十河剛, 小松陽樹, 乾あやの, 他: 小児期における自己免疫性肝疾患の発症とヘルペス属ウイルスの関連. 第42回日本肝臓学会総会, 京都, 2006.

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

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

分担研究者 滝川 一 帝京大学医学部 内科 教授

研究要旨：2003年に行ったPSC全国調査の結果を受け、今年度われわれはまず、高齢者に好発しステロイドが著効する硬化性胆管病変の診断基準の策定を目指し、PSC症例を登録した全国101施設に対して保存血清・DNA採取用全血・病理組織標本の提供を依頼した。しかし2007年1月現在でこれら臨床検体の提供はごく少数にとどまっており、今後更に多数の検体提供を求め協力を呼びかけていく予定である。また、第二に本邦のPSC患者の予後を詳細に検討した。PSC全395例の平均観察期間は 5.3 ± 4.6 年、予後良好例（移植なし生存）は253例、予後不良例（移植ないし死亡）は99例、不明43例であった。移植例は若年者、死亡例は高齢者に多い傾向があった。死因は肝不全が最多であった。胆管細胞癌合併例は14例（3.5%）にとどまっていた。これは欧米の報告より低い数字であるが、本邦のPSCでは胆管細胞癌合併が本当に少ないのか否かについては今後さらに長期にわたり経過観察していく必要がある。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科

A. 研究目的

われわれは、2003年に本研究班における調査研究の一環としてPSCの全国調査を行った。その結果、本邦のPSCの実体は欧米のPSCとはやや異なっており、膵管病変を伴う・あるいは伴わない、高齢者に好発しステロイドが著効する硬化性胆管病変が存在することを報告した。しかし現在までに集積された臨床情報では、治療前にこの硬化性胆管病変を通常のPSCと鑑別することは困難であることもまた明らかとなった。今年度は昨年度に引き続き、全国の施設に臨床検体（治療前の保存血清・DNA抽出用全血・病理組織）の提供を依頼し、血清中自己抗体の検索、肝組織の検討、および各種遺伝子のSNP解析を通じてこの硬化性胆管病変の診断基準を確立することを本研究班における第一の研究課題とした。

また、前述のように本邦のPSCの実体は従来報告されている欧米のPSCとはやや異なっており、その予後も欧米とは異なっている可能性がある。また、PSC患者の生命予後をしばしば決定する胆管細胞癌がどの程度本邦のPSCに合併するかという点についても不明な点が多い。この観点からわれわれは、本研究班における第二の研究課題として、現在までに集積された本邦のPSC患者における予後、および胆管細胞癌合併の現状を明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

本研究は患者遺伝子解析をその内容として含むものであるため、まず研究計画書を帝京大学医学部付属病院遺伝子研究倫理委員会に2005年12月24日付で提出、2006年2月13日付で受理された。これを受けて2003年の調査、およびその後PSC症例を報告・登録した全国101施設（全395例）に対し、上記の目的のための血清・DNA採取用の全血・肝組織標本の提供が可能で

あるか否かについてアンケート調査を行い、可能であるという返答をいただいた施設に折り返し臨床検体の送付を依頼した。また、硬化性胆管病変の特徴としてステロイド効果が良好であるという点が挙げられており、本全国調査でもステロイド効果良好と記載された症例がみられ、これらがPSCと鑑別されるべき硬化性胆管病変である可能性が考えられる。しかし、これらの症例でステロイドの効果を判定した基準がはっきりしないという指摘があり、さらにPSCと硬化性胆管病変の鑑別に重要であると報告されている胆道造影所見についての情報も得られていない。これらの点を踏まえ、ステロイド効果が良好であると記載された症例（60例）については、ステロイド効果を判定した基準、およびその胆道造影所見についての追加アンケートを行った。

PSC患者の予後および胆管細胞癌の合併については、全国調査で集積されたPSC症例の臨床情報を基として解析を行った。

C. 研究結果

全国101施設に対して臨床検体が提供可能か否かを尋ねたアンケートに対し、55施設（54%）から回答が寄せられた。保存血清、DNA採取用の全血、病理組織標本が提供可能であると回答した施設は、それぞれ18、26、29施設（PSC症例数として41例、86例、68例）であった。このうち2007年1月1日現在で実際に臨床検体が提供されたのは、保存血清が18例、DNA採取用の全血が11例、病理組織標本が4例にとどまっている。また、ステロイド効果が有効とされた症例に対する追加アンケートでは、やはり2007年1月現在、60例中いまだ1例からも回答が寄せられていない。

一方、現在まで集積されたPSC患者は395例のうち、予後が明確に記載された症例は352例（移植なし生存253例、移植後生存32例、移植後死亡6例、移植なし死亡61例）であった。これらを予後良好例（移植なし生存：253例）、予後不良例（移植ないし死亡例：99例）

の2群に分けて解析を行った。全例の平均観察期間は 5.3 ± 4.6 年であった。生存例では20歳代・60歳代と2つのピークがみられる一方、死亡例では60歳代、移植例では20歳代にそれぞれ単一のピークがみられ、予後良好例・不良例の2群間では診断時年齢に有意差はなかった。死因は肝不全が最多で32例、次いで胆管細胞癌(8例)、移植後肝不全(6例)、大腸癌(4例)、肝膿瘍・敗血症(2例)、その他(8例)、不明(7例)となっていた。単変量解析では、予後不良群では診断時黄疸がみられる頻度AST/ALP/総ビリルビン値が高い、プロトロンビン時間が延長、およびUDCA治療効果が低いといった特徴がみられた。一方、本調査対象となったPSC症例の中で胆管細胞癌を合併した症例は14例(3.6%)にとどまっており、これは過去の欧米の報告でみられる4.8%から36.4%という数字に比べて低くなっていた。男性8例・女性6例、PSCと診断された年齢は平均54.3歳、PSCと診断されてから胆管癌を合併するまでの罹病期間は2.6年だった。炎症性腸疾患を合併した症例は14例中2例であった。膵炎合併、ないしステロイド効果ありと報告された症例のうち胆管細胞癌を合併した症例は皆無であった。

D. 考 察

通常、PSCに対してはUDCAなどが投与されるがその効果は限定的であり、進行例に対しては肝移植が唯一の治療となる。これに対し、本全国調査でその存在が示唆されているIgG4関連硬化性胆管病変ではステロイドが著効することが知られている。したがって、通常のPSCと硬化性胆管病変とを治療前に鑑別することの臨床的意義はきわめて高い。この観点からわれわれは硬化性胆管病変を鑑別するための診断指針を確立することを目的として全国の施設にアンケートを行っているが、残念ながらその回答率および臨床検体の提供はきわめて低いレベルにとどまっているのが現状である。今後アンケートの方式や内容を改善するとともに、各施設にさらに働きかけを行って、さらに多数の臨床検体の提供が得られるよう努めていきたい。

本邦のPSC患者の予後を検討するうえで興味深いのは胆管細胞癌の頻度が3.6%と比較的少ないことである。本調査では全症例の平均観察期間が5.3年と少なく、欧米諸報告に比べて短期間であり、これが見かけ上の低頻度を結果している可能性は十分に考えられる。しかし、本全国調査対象に混入している硬化性胆管病変ではそもそも胆管細胞癌の合併が少ないという可能性もある。対象PSC症例から硬化性胆管病変を正確に抽出する手段はなく、この群における胆管細胞癌の合併頻度は知りえない。しかし、仮に「ステロイド効果が良好」かつ「高齢者」の2項目を硬化性胆管病変の条件と仮定した場合、この2項目を満たす症例は37例存在するが、このうち胆管細胞癌を合併した症例はみられず、この群では胆管細胞癌がやはり少ないのかも知れない。その一方、欧米で報告されたPSCに類似していると考えられる炎症性腸疾患を合併したPSCは125例存在したが、このうち胆管細胞癌を合併したの

は2例にとどまっており、観察期間が短いことを加味してもこの数字はかなり少ない。いずれにせよ、本邦のPSCにおける胆管細胞癌の合併について論ずるには今後更なる長期間の経過観察が必要である。

E. 結 論

PSC症例からステロイド効果が良好の硬化性胆管病変を抽出するため、現在全国各施設に対して臨床検体の提供を依頼中である。しかし集積状況はいまだ不十分であり、今後さらに働きかけを行っていききたいと考えている。また、本邦でのPSCでは胆管細胞癌の合併が少ない可能性が示唆された。これについても今後長期にわたるさらなる経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 滝川一：原発性硬化性胆管炎の診断と治療。Modern Physician 26 : 1334-1336, 2006.
- 2) 滝川一：原発性硬化性胆管炎。内科 97 : 1038-1039. 2006.
- 3) 滝川一：原発性硬化性胆管炎。北村聖総編集，臨床病態学。122-124，ヌーヴェルヒロカワ，東京，2006.
- 4) 滝川一：原発性硬化性胆管炎。井廻道夫，日比紀文，編。消化器内科学テキスト。338-340，中外医学社，東京，2006.
- 5) 滝川一：わが国における原発性硬化性胆管炎の実態と治療戦略。戸田剛太郎，沖田極，門田守人，編集主幹。肝臓病の最新治療。292-294，先端医療技術研究所，東京，2006.

2. 学会発表

- 1) 田中篤，滝川一，戸田剛太郎：原発性硬化性胆管炎(PSC)全国二次調査の結果から。第92回日本消化器病学会総会，シンポジウム，北九州，2006.
- 2) 田中篤，滝川一，戸田剛太郎：原発性硬化性胆管炎(PSC)死亡例の検討ー全国調査の結果からー。第48回日本消化器病学会，第10回日本肝臓学会大会，パネルディスカッション，札幌，2006.
- 3) Takikawa H : Characteristics of PSC in Japan. The 5th JSH Single Topic Conference, symposium, Nagasaki, 2006.

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

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に合併する腸管病変に関する検討

研究協力者 栗山 茂樹 香川大学医学部 消化器・神経内科 教授

研究要旨：欧米においては、原発性硬化性胆管炎に腸管病変が合併する頻度は80%~100%と極めて高率であり、その大半が潰瘍性大腸炎であると報告されている。本邦の原発性硬化性胆管炎に合併する腸管病変の特徴を検討するために、自験例を対象として全大腸内視鏡検査を施行したところ、腸管病変の合併率は10例中5例（50%）であり、5例すべてが男性で、消化器症状を訴えた症例は認めなかった。潰瘍性大腸炎を合併した症例は1例のみで、3例が分類不能型腸炎、1例が好酸球性腸炎であった。また、腸管病変は右側結腸に限局あるいは右側結腸優位であった。さらに、腸管病変の存在は、原発性硬化性胆管炎の活動性と関連性を有し、予後不良の原発性硬化性胆管炎であることを示す所見であることが示唆された。

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）は、病因不明の慢性胆汁うっ帯をきたす疾患で、病理組織学的には肝内、肝外のびまん性の胆管周囲の輪状線維化を特徴としている。通常進行性で胆管炎を繰り返しながら、最終的には肝不全に至る予後不良の難治性疾患である。また、PSCには炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis; UC）が合併に高率し、欧米の報告では80%~100%とされており、PSCの診断基準にも炎症性腸疾患の存在が含まれている。そこで、10例の自験例PSCを対象に全大腸内視鏡検査を施行し、本邦のPSCにおける腸管病変の特徴を検討した。

B. 研究方法

PSCの診断は、直接胆管造影所見、組織学的所見および血液生化学所見よりおこなった。限局性PSCは検討から除外した。1985年から2006年の間に当科でPSCと診断された症例のうち1年以上経過を観察した10例を対象として、全例に全大腸内視鏡検査を施行した。また、経過観察中に3例が肝不全で死亡（1例は部分生体肝移植後にPSCの再発を認め肝不全により死亡）した。これら3例（死亡群）と生存例7例（生存群）との間で、腸管病変の合併に差違があるかを検討した。

C. 研究結果

10例（男性6例、女性4例）のPSC症例の診断時における背景を表1に示す。診断時の年齢は21歳~83歳（平均年齢53.6歳）で、血清アルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン活性などの肝予備能は全例正常であり、組織学的な検索を施行しえた8例では、Ludwig分類のstage I~IIに相当する早期のPSC症例である。また、全例ともに、直接膵管造影において自己免疫性膵炎を疑う膵管所見を認めず、血清IgG4値を測定しえた8症例においては、全例が一般的にIgG4のcut off値と考えられている135mg/dl以下であった。症例1~3が死亡群、症例4~6が生存群である。なお、死亡群と生存群の平均観察期間は、それ

ぞれ76.7ヶ月と82.6ヶ月であり、両群の観察期間には有意差を認めなかった。腸管病変は10例中5例（50%）に認め、全例が男性例であった。腸管病変の合併を認めた5例においても、経過観察期間を通じて消化器症状の訴えは無く、重症度は軽症であり治療の必要性を認めず、内視鏡検査において腸管病変の存在が確認された。腸管病変の合併は、生存群に比し死亡群において有意に高率（29%vs100%）であった。

腸管病変の合併を認めたPSC症例5例の罹患部位、内視鏡および注腸所見を表2に示す。症例1~3が死亡群、症例4および5が生存群である。死亡群の症例1~3においては、回腸末端から上行結腸に限局した腸管浮腫とびらん形成を認め、分類不能型腸炎と診断した。生存群の症例4では、回盲部に限局したびらんを認め、病理診断において好酸球性腸炎と診断された。UCと診断したのは症例5のみであった。この症例における罹患部位は全て大腸であったが、右側結腸に優位な炎症所見を認め、通常のUCとは異なる内視鏡像を呈した。

死亡群の症例1においては、肝不全の進行を認めたため、父親がドナーとなって部分生体肝移植が施行された。肝移植後の大腸内視鏡検査では、腸管病変の消失を認めたが、移植後約2年でPSCの再発を認めた後に施行した大腸内視鏡検査では、回盲部から上行結腸にかけてびらん形成がみられ腸管病変（分類不能型腸炎）の再発を認めた。

D. 考察

欧米においては、PSCにおける腸管病変の合併率は80%~100%と報告されており、Mayo Clinicグループが提唱し世界的にも広く用いられているPSCの診断基準には、腸管病変の存在が盛り込まれている。また、PSCの腸管病変の大半はUCであるとされているが、炎症の程度は右側結腸に優位であったとの報告もなされている。本邦においては、1995年と2003年に全国アンケート調査が滝川らによって行われ、388例のPSCを対象とした検討が報告されている。本邦のPSCにおける腸管病変の合併率は388例中125例（32%）であり、

自覚症状が軽微な症例が多いとされている。大腸内視鏡検査が施行された206例に限れば、腸管病変の合併は206例中125例(61%)に上昇し、欧米の報告を下回るものの高率となる。自験例のPSC症例10例を対象に、全例に全大腸内視鏡検査を施行したところ、5例(50%)に腸管病変の合併を認めしたが、消化器症状を訴えた症例は認めなかった。本邦の全国アンケート調査におけるPSCに合併した腸管病変の分類では、UCが125例中99例(79%)と大半を占めるものの、右側結腸優位な非典型例が多かったとされている。われわれのPSC症例においても1例をUCと診断したが、右側結腸優位な非典型例であった。3例を分類不能型腸炎、1例を好酸球性腸炎と診断したが、5例全例において病変部位は右側結腸に限局あるいは右側結腸優位であった。したがって、PSCに合併する腸管病変には典型的なUCは少なく、右側結腸優位なUCあるいは右側結腸優位な分類不能型腸炎が多数を占めると考えられた。

さらに、自験例による今回の検討において、腸管病変とPSCの病勢には関連性があり、腸管病変の存在は予後不良のPSCを示唆する所見であることが示された。

E. 結 論

本邦におけるPSCに合併する腸管病変は、男性例に多く自覚症状に乏しい右側結腸優位の分類不能型腸炎の頻度が高く、PSCの活動性と関連性を有し、予後不良のPSCであることを示す所見であることが示唆された。

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) 内田尚仁, 筒井邦彦, 栗山茂樹: 原発性硬化性胆管炎(PSC)の病態と治療法. 第48回日本消化器病学会大会, パネルディスカッション, 札幌, 2006.

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: 対象背景

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
性別	男	男	男	男	男	男	女	女	女	女
年齢	21	37	51	48	66	61	64	36	83	69
ALP	768	1257	1515	270	966	217	1320	311	488	721
病気 (Ludwing)	II	II	ND	I	ND	ND	II	I	I	II
罹患胆管	肝内外	肝内	肝内	肝内外	肝内外	肝内	肝内	small duct	肝内外	肝内
合併症	(-)	(-)	ITP	(-)	(-)	(-)	腎不全	橋本病	(-)	(-)
腸管病変	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
IgG4 (mg/dl) (N:4.8-105)	87.4	ND	ND	70.5	62.4	22.2	5.0	29.9	125	12.2
膵管像 (AIP像)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

表2: 当科におけるPSCに合併する腸管病変(5/10症例)

症 例	罹患部位	大腸内視鏡・注腸所見	診 断
1. 男(21歳)	回腸末端 上行結腸	びらん 大小不整な発赤, びらん ハウストラの不明瞭化	分類不能型腸炎
2. 男(37歳)	上行結腸	狭小化, ハウストラの不明瞭化(剖検にて壁の肥厚)	分類不能型腸炎
3. 男(51歳)	上行結腸	不整形の小発赤が散在 ハウストラの不明瞭化 血管透見像消失	分類不能型腸炎
4. 男(48歳)	回盲部	バウヒン弁上のびらん	好酸球性腸炎
5. 男(66歳)	全大腸(右側優位)	血管透見像消失, 易出血性, 粗造粘膜	潰瘍性大腸炎

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 教授 松井 陽	
34. ①劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF:late onset hepatic failure）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講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授 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 教授 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 教授 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 教授 林 紀夫	
38. ① 肝炎重症化を規定する宿主要因	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 教授 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 教授 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 教授 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 教授 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 教授 坂井田 功	

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

小児劇症肝炎（急性肝不全）の全国調査

分担研究者 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 教授

研究要旨：小児劇症肝炎の全国調査は、1979年から1994年まで厚生省研究班によって実施されたが、それ以降は中断されている。本研究では、小児急性肝不全の現状を明らかにするために、全国の小児科医（640施設）を対象に1995年から2005年までに発症した劇症肝炎と代謝性肝不全（あわせて急性肝不全と呼称）の調査を行った。劇症肝炎の診断基準と成因分類は、「難治性の肝疾患に関する調査研究班」2003年版と同一のものを使用した。1次（はがき調査）、2次（調査用紙郵送）、3次（WGメンバーによる病歴閲覧）の調査に基づいて、劇症肝炎77例、急性肝炎重症型20例、代謝性急性肝不全38例の計135例が集積された。小児急性肝不全は年間約10例発症しており、乳幼児例が多く、70%以上の症例で肝移植が実施されていた。救命率は1歳未満54%、1歳以上76%であった。急性肝不全の成因は、代謝性肝疾患（Wilson病、チロシン血症など）27%、ウイルス（EBウイルス、B型肝炎ウイルスなど）19%、薬剤9%、自己免疫性2%、成因不明44%であった。

共同研究者

日本小児肝臓研究会 小児急性肝不全WG
乾 あやの 横浜栄共済病院小児科
位田 忍 大阪府立母子医療センター
消化器・内分泌科 科長
須磨崎 亮 筑波大学大学院小児科学 教授
長田 郁夫 鳥取大学医学部
周産期小児医学 助教授
虫明聡太郎 大阪大学大学院小児科学 講師

A. 研究目的

小児劇症肝炎の全国調査は、1979年から1994年まで行われたが、それ以降は中断されている。現行の劇症肝炎の全国集計は主として内科系評議員を対象に実施されており、小児劇症肝炎は大部分が調査対象に含まれていない。一方、小児急性肝不全の病因は成人のそれとは異なるとされている。また、小児では生体肝移植がすでに定着しており、肝移植を前提とした劇症肝炎治療を考える上で、小児劇症肝炎の治療内容は成人例にとっても有用であろう。

本研究では、小児急性肝不全の現状を明らかにするために、以下の方針に基づいて全国調査を行った。1) 全国の主要な小児科診療施設をすべて調査対象に含めて、小児急性肝不全症例の全数把握をめざす。2) 成人劇症肝炎の全国集計と同じ基準を用いて調査し、比較を容易にする。3) 前回の小児劇症肝炎全国調査との比較も可能にする。4) 成因、年齢分布など小児急性肝不全の特徴を明確にできるよう工夫する。5) 生体肝移植、人工肝補助療法など治療の詳細を調べる。また、4)と5)の成果に基づいて6) 小児急性肝不全の治療ガイドライン策定に役立てられるように準備する。

B. 研究方法

1. 1次調査

1995年1月1日から2005年12月31日の11年間に診療した15歳以下の劇症肝炎、急性肝炎重症型、遅発性肝不全（LOHF）、代謝性急性肝不全の症例について、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640施設）を対象としたはがきによるアンケート調査（1次調査）を行った。劇症肝炎の調査は、本研究班によって成人患者用に作製された診断基準2003年版に準拠しつつ、小児急性肝不全が全て把握できるような診断基準（別表1）に基づいて、実施された。具体的な変更点としては（注2）「肝臓の炎症を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。」を小児用に改めた。すなわち、小児に多い代謝性肝疾患やReye症候群、血球貪食症候群も調査対象に含めた。また、（注3）「肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類に基づく」は、乳幼児例の意識障害を正確に把握するために、犬山分類に準拠して作成された小児肝性昏睡の分類（別表1、1998年に第5回小児肝臓ワークショップで作成）を使用することとした。

この調査では症例の有無を記載していただき、さらに「症例有り」とすれば患者の年齢と性別、肝移植の有無、生死、2次調査への協力の可否をたずねた。

2. 2次調査

1次調査の結果に基づいて、2次調査用紙（別表2）を郵送した。急性肝不全の成因分類を一定の基準で行うために、「難治性の肝疾患に関する調査研究班」2003年に作成された劇症肝炎の成因分類ならびに、Wilson病、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症などの尿素サイクル異常症、RyeおよびRye様症候群、血球貪食症候群の診断基準を同封した。

3. 3次調査

肝移植の適応と移植後の予後を正確に把握するために、主要な肝移植施設（北海道、慶応、信州、名古屋、藤田保健衛生、京都、大阪、九州、熊本大学）を、小

児急性肝不全WGメンバーが直接訪問し、患者病歴を閲覧して調査した。

(倫理面への配慮)

患者情報を保護するために、1次調査の結果に基づいて事務局で患者をすべて番号化して、調査・解析を行った。この方法により、個人を特定できるような情報を調査から一切省き、本研究によって対象患者が不利益を被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49%、2次及び3次調査の回答率はあわせて56%であった。2次、3次調査では各症例ごとに移植施設など転院先を照合して、重複登録を防いだ。1～3次調査により、劇症肝炎77例、急性肝炎重症型20例、代謝性急性肝不全38例の計135例が収集された。

これら135症例の内訳を表1に示した。この表で「劇症肝不全」の欄は、劇症肝炎症例にプロトロンビン時間および肝性昏睡の重症度が劇症肝炎の診断基準を満たした代謝性肝疾患症例を加えた数字である。また「急性肝障害重症型」は、プロトロンビン時間が40%以下であったが、Ⅱ度以上の肝性昏睡をきたさなかった急性肝炎および代謝性肝障害の症例である。なお、遅発性肝不全(LOHF)は7例登録されたが、うち5例が代謝性肝疾患であった。遅発性肝不全の基礎疾患は、劇症肝不全のそれと大きな差がなかったため、遅発性肝不全を劇症肝不全に含めて解析した。最右欄の「米國小児」は、INR>2.0の急性肝不全症例のprospectiveな登録調査の集計である。対象症例の選択に、肝性昏睡の有無は問われていないので、ほぼ日本の劇症肝不全と急性肝障害重症型を合わせた症例に相当する。したがって「米國小児」欄は左側の「合計」欄と対比できる数字である。日米とも、1歳未満の乳児が小児急性肝不全の24%から35%を占めており、乳幼児に多い年齢分布を示している。成因別では両国とも成因不明例が最多で、小児急性肝不全の40%以上の症例で病因が特定できていない。日本ではウイルス性と代謝性疾患が、米国ではアセトアミノフェンなど薬剤性が多い傾向はみられるが、両国間でそれ程大きな差はみられていない。

表1：登録症例数：135例

症例数	劇症肝不全	急性肝障害重症型	合計 ('95~'05)	米國小児* ('99~'04)
105	30	135	348	
男：女	58：47	20：10	78：57	157：143
年齢 (<1歳)	5歳 (35%)	7歳 (33%)	(35%)	(24%)
成因% (代謝性肝疾患を除く劇症肝炎の成因%)				
代謝性	27	19	25	10
ウイルス	19 (26)	33	29	6
薬剤性	9 (12)	6	8	19
自己免疫	2 (2)	3	2	6
成因不明	44 (60)	37	42	49

(*J Pediatr 2006;148:652-8から引用)

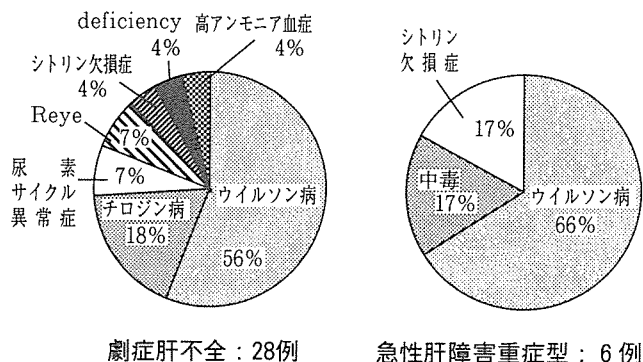
表2：小児劇症肝不全105例の予後 (1995-2005)

	<1歳	1歳以上	合計
症例数	37例	68例	105例
男/女	20/17	38/30	58/47
生存数	20	52	72
男/女	11/9	26/26	37/3
救命率 (%)	54%	76%	69%
肝移植無で生存	5	10	15
移植後生存	15	42	57
移植後の救命率 (%)	56%	82%	79%
移植数	27	51	7
移植率 (%)	73%	75%	74%
移植後の死亡	12	9	21

表2には、劇症肝不全の105症例について予後をとめた。70%以上の症例で肝移植が実施され、救命率は1歳未満時が56%、1歳以上で82%と乳児例の予後が有意に悪かった。

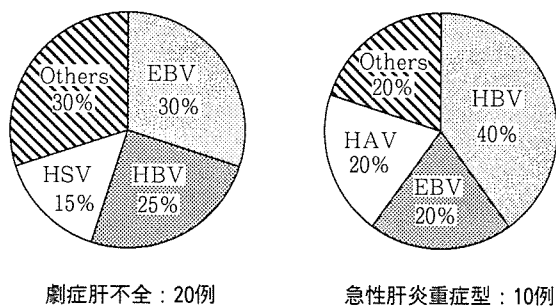
図1には代謝性肝疾患の内訳を示した。代謝性肝疾患の年齢分布では、ウイルソン病は年長児に、その他の疾患は乳児または乳幼児に多い傾向がみられる。

図1：代謝性肝疾患の内訳



ウイルス感染による劇症肝炎と急性肝炎重症型の内訳を、図2に示した。EBウイルスや単純ヘルペスなどヘルペス群ウイルスとB型肝炎ウイルスが多い。B型肝炎には、母子感染による乳児例と水平感染による年長児がほぼ同数含まれており、大部分が急性感染によるもので、明らかなキャリア発症例はいない。A型肝炎は肝性昏睡を伴わない比較的軽症例のみである。C型肝炎症例はなく、E型肝炎の調査はほとんど行われていない。

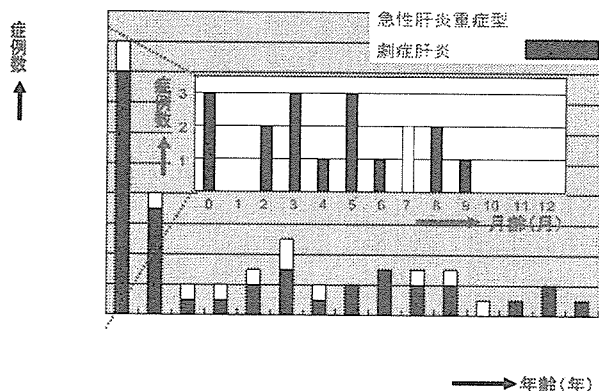
図2：ウイルス性肝炎の内訳



(Others: HHV6, CMV, TTV, ロタウイルス, ムンプスウイルス)

図3に成因不明例の年齢分布を示した。2歳未満の児が多い。この年齢分布は20年以上前の全国調査も同様である。

図3：成因不明例の年齢分布



D. 考 察

前回の小児劇症肝炎の調査は1979年から1994年まで実施されたので、その時の集計と今回の集計を比較する。ただし、前回の調査は毎年登録する形式をとっていたのに対して、今回の調査では各施設から11年分の症例をまとめて後方視的に報告していただいたので、特に昔の症例の捕捉率は低いと推測される。両調査間で、調査対象施設に大きな差異はない。

1. 小児急性肝不全の頻度について

登録症例の漏れが少ないと推測される最近の症例、すなわち2000年～2005年に発症した症例に限ってみると、小児急性肝不全の発生頻度は年間9.3例/年であった。本調査では日本全国の主要小児科診療施設を網羅しているので、わが国の小児急性肝不全の発生数は年間10例程度と推定される。このうち27%は代謝性疾患による急性肝不全であったので、狭義の劇症肝炎は5～10例程度であろう。今から28～13年前の前の全国調査と比較すると、前回の劇症肝炎発生数は19.1例/年であったので、劇症肝炎の頻度はほぼ半減したと考えられる。この劇症肝炎減少の大きな要因は、B型肝炎ウイルス (HBV) による

母子感染や輸血後感染の減少によるものである。1990年代になって、HBワクチンとHB免疫グロブリンによる母子感染予防処置の普及と献血ドナー検査へのHBc抗体の導入によって、母子感染例と水平感染例のHBV劇症肝炎が共に激減した。しかし、今回の調査でも未だ、HBV劇症肝炎は散発的には発生している。1999～2004年の米国小児劇症肝炎の統計では、HBV劇症肝炎が全くふくまれていない。この面からもuniversal vaccinationなどHBVワクチンのさらなる普及が求められる。

2. 予後ならびに年齢分布について

前回の劇症肝炎の調査は生体肝移植導入前の成績に相当する。前回の救命率は全体として30.7%であったのに対し、今回の救命率は69%であった。この救命率の大きな改善は、主として肝移植手術の導入によるものであろう。またこの時期には、小児急性肝不全にも血漿交換やCHDFなどの人工肝補助療法が導入された。これらの内科的治療法の進歩がどの程度、救命率の向上に寄与しているのか今後の検討課題である。

前回の小児劇症肝炎の全国集計では1歳未満の乳児例が44.9%、今回の調査では35% (表1)であり、いずれの調査でも小児急性肝不全の半数弱を乳幼児例が占めている。しかも救命率の1歳未満54%、1歳以上76% (表2) から明らかなように、乳児例の予後が悪い。肝移植率は共に70%以上で年齢差はない。したがって、患者年齢による予後の差は、移植手術や術後経過の違いによると推測される。実際、意識障害の判定困難な乳児例では肝移植手術が遅れがちなりやすいことや、乳児劇症肝炎の肝移植後に強い拒絶反応が起こりうるということが散発的に報告されている。今後これらの肝移植に関連した課題の解決が強く求められている。とくに乳児劇症肝炎では、移植後の救命率が56%と年長児や成人と比較して有意に低いことは重大である。小児科側から移植施設に転送する際には、保護者への説明にあたって、この点に十分配慮する必要がある。

3. 小児急性肝不全の成因について

小児劇症肝炎ではHBV感染症の減少に伴って、ウイルス性感染による劇症肝炎の割合が低下している。一方、ウイルス性疾患や代謝性疾患の分子診断が普及した今日でも、小児劇症肝炎の60%の原因が成因不明であることは重大である。この成因不明例は図3に示したように、乳幼児に多いという特徴がある。この年齢分布や劇症肝炎に占める成因不明例の割合は、約30年前の前の調査でも、欧米の調査でも全く一致している。すなわち、成因不明例には衛生環境の改善による変化や地域差が見られない事に注目する必要がある。この成因不明例がもし未知のウイルス感染によるとすれば、年代差や地域差のほとんどない、普遍的な感染症疫学を前提に考えなければならない。成人亜急性型劇症肝炎に多い成因不

明例とこの乳児に多い成因不明例が同一の病因によるか否かもまったく不明である。ただし成人劇症肝炎と異なり、小児急性肝不全の成因不明例では薬剤性の要因や自己免疫の存在を示唆する所見はない。

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

E. 結 論

小児急性肝不全では70%以上の症例で肝移植が実施され、全体の救命率は69%と大きく改善した。また、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎が著明に減少した。しかし、未だ44%の症例で成因が不明であり、特にこれらの成因不明例が乳幼児に多く、肝移植によっても救命率が低いことが今後の大きな課題である。

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) 長田郁夫, 位田忍, 乾あやの, 他: 「小児劇症肝炎(肝不全)の現状」-2005年全国調査結果をふまえて-。第23回日本小児肝臓研究会, パネルディスカッション, 大阪, 2006.

(別表1)

劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症出現後8週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が40%以下を示すものとする。そのうちには症状出現後10日以内に脳症が発現する急性型と、11日以降に発現する亜急性型がある。

- (注1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合には劇症肝炎から除外する。但し、B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。
- (注2) 肝性脳症の昏睡度分類は第5回小児肝臓ワークショップに基づく(表1)
- (注3) プロトロンビン時間が40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡Ⅰ度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症出現から8週以降24週以内に昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は遷延性肝不全(LOH)に分類する。
- (注4) ここで調査対象とする小児劇症肝不全には、上記の劇症肝炎以外に、高度の急性肝機能障害に加えて、血液凝固異常とⅡ度以上の意識障害をきたした全ての症例を含む。例えば、薬剤中毒、Wilson病などの代謝異常、新生児ヘルペスなど肝炎ウイルス以外のウイルス性感染症なども劇症肝炎(劇症肝不全)に含めて記載する。

表1. 第5回小児肝臓ワークショップによる肝性脳症の分類

意識障害(昏睡度)	年長児	乳 児
I	いつもより元気がない	声を出して笑わない
II	傾眠傾向でおとなしい 見当識障害がある	あやしても笑わない 母親と視線が合わない(3か月以降)
III		大きな声で呼ぶと辛うじて開眼する
IV		痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとする
V		痛み刺激にまったく反応しない

(別表2)

小児劇症肝炎(肝不全) 全国調査(二次個人調査票) A 劇症肝炎用

児童施設名 記入者 記載年月日

1. 登録症例 (個人情報の保護に配慮し本調査票用の登録IDを指定させていただきます(記入下さい)
 施設No. 病例No. 西暦で記入下さい

登録ID 一A 性別 男 女 生年月日 年 月 日
 貴院への初診年月日 年 月 日 初診時年齢 歳 カ月

病型
 劇症肝炎 急性型
 劇症肝炎 亜急性型
 遷延性肝不全 (LOHF)

初発症状発現日
 黄疸発現日
 昏睡印度^{*}以上発現日
 初期昏睡度 I II III IV V
*乳児(3歳未満)の肝性昏睡の分類は別紙をご参照下さい。

血液調剤使用前の 検体保存の有無	血清 <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 有り 血漿 <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 有り 尿 <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 有り	肝組織処理の有無 <input type="checkbox"/> 肝生検 <input type="checkbox"/> 移植臓器抽出 <input type="checkbox"/> 剖検肝 リホルマリン保存有り <input type="checkbox"/> 無し 肝組織の保存 <input type="checkbox"/> 凍結保存有り <input type="checkbox"/> 凍結保存無し <input type="checkbox"/> 不明
---------------------	---	--

2. 患者プロフィール

基礎疾患 無し 有り

輸血歴 無し 有り 不明

既往症 無し 有り

先行感染 無し 有り 不明

薬剤歴 無し 有り
 成因との別報を問わず発症前1カ月以内に投与・施行された薬剤・ワクチンなどがあればご記入下さい。

家族歴 特記事項なし 有り
 家族内HBe抗原陽性者 無し 有り

3. 転帰

肝移植 施行済 施行済後死亡 移植前死亡 移植後死亡 移植後生存 死亡 不明

死亡の場合: 病状学的後遺症 無し 有り
 死亡の場合 移植前死亡 移植後死亡 不明

死因

(別表2)

4. 成因

1) ウイルス性 (確定 疑診)
 IIA型
 IIB型: HBV 急性感染 HBVキャリア例 (判定不能
)
)
 その他: HCV型 HE型 GBV-C/HGV TTV その他

2) 薬剤性 (確定 疑診)
 薬剤名:
 薬種: DD-IST 臨床経過 再投与 その他

3) 自己免疫性 (確定 疑診)
 自己抗体:

4) 代謝性 (確定 疑診)
 診断名:

★ 下記の疾患が疑われた症例については、別紙の「診断に関する質問事項」にご記入下さい。

- ・ウィルソン病 (Wilsonian fulminant hepatitis)
- ・オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症を中心とした尿素サイクル異常症
- ・Reye およびReye様症候群
- ・血球貪食症候群 (HPS)

★ ウイルス感染にのみで検査されたゲノムがございましたら、ご記入下さい。

HA V IgM 抗体 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明 (陽性の場合抗体価 <input type="text"/>)	HE V IgM 抗体 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明
IgM HE C 抗体 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明 (陽性の場合抗体価 <input type="text"/>)	HE V RNA <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明
HB S 抗原 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明	HE V 抗体 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明
HB S 抗体 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明	GB V-IgV RNA
HE C 抗体 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明	血液製剤使用前 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明
HE B 抗体 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明	血液製剤使用後 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明
HE B 抗体 (inhibitor ^{%)} x1: <input type="text"/> %	TT V DNA
HE B 抗体 (inhibitor ^{%)} x2: <input type="text"/> %	血液製剤使用前 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明
HE V DNA <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明	血液製剤使用後 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明
HE V 抗体 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明	その他: <input type="text"/>
HE V RNA <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 不明	

(別表2)

登録ID - A

5. 症状

初発症状 発熱 全身倦怠感 黄疸 下痢 腹痛 悪心嘔吐 腰痛 その他

その後に見られた症状 浮腫 頻脈 肝性口臭 腹水 呼吸促進 肝濁音鼻縮小 出血傾向 その他

6. 画像診断

最初に所見を得た日 年 月 日

腹水 無し 不明 有り → US CT 触診

肝萎縮 無し 不明 有り → US CT 触診

地図状メターン 無し 不明 有り → US CT

その他の画像所見 無し 不明 有り → US CT

7. 血液検査所見

	初診時	PT 40%未満時	昏睡 1度発現日	移植日	移植 (死亡) 前	最高 (最悪) 値
年月日						
PT (%)						
lPPT (%)						
Alb (g/dl)						
T.Bil (mg/dl)						
D.Bil (mg/dl)						
D/T 比						
AST (IU/L)						
ALT (IU/L)						
γ-GT (IU/L)						
AFP (ng/ml)						
NH3 (μg/dl)						
BUN (mg/dl)						
T.Chol (mg/dl)						
WBC (/μl)						
Hb (g/dl)						
PL (/μl)						

★ 肝移植または死亡前に以下の検査所見が出現しましたか？

検査項目	出現の有無	出現日	出現前の血漿交換
PT < 10%	有・無	年 月 日	有・無
総ビリルビン > 18 mg/dl	有・無	年 月 日	有・無
直接ビリルビン / 総ビリルビン比 < 0.67	有・無	年 月 日	有・無

(別表2)

★ 昏睡発現より前に顕性化が予測された所見・データがありましたら、レトロスペクティブなものも含めてご記入下さい。

トランスアミナーゼ値の急激な低下 その他*

腫大していた肝の急激な萎縮

PT値の低下 (血漿交換の効果が低い)

間接ビリルビン比の上昇 (D/T比の低下)

BUNの異常低下

8. 合併症

感染症 無し 有り → 感染部位

胸浮腫 無し 有り 消化管出血 無し 有り

腎障害 無し 有り DIC 無し 有り

心不全 無し 有り その他

9. 治療

ステロイド 無し 有り 投与方法 量 mg/kg 開始日 年 月 日

人工肝補助療法 無し 有り 交換輸血: 開始日 年 月 日 施行回数 回
血漿交換: 開始日 年 月 日 施行回数 回
血液濾過透析: 開始日 年 月 日 種類

グルカゴン-インスリン療法 無し 有り 開始日 年 月 日

特殊組成アミノ酸 無し 有り 開始日 年 月 日

抗凝剤療法 無し 有り 開始日 年 月 日 使用薬剤

PG-E1 無し 有り 開始日 年 月 日

インターフェロン 無し 有り 開始日 年 月 日

シクロスポリンA 無し 有り 開始日 年 月 日

γ-グロブリン 無し 有り 開始日 年 月 日 量 mg/kg

ラミブジン 無し 有り 開始日 年 月 日

その他 無し 有り 開始日 年 月 日

(別表2)

登録ID - A

1.0. 肝移植治療に関する調査 (移植非施行例も記入をお願い致します。)

- 1) 肝移植の施行を考慮されましたか
考慮しなかった 考慮した → 生体 臓死
考慮した時期 初診時 昏睡中度発現前 昏睡中度発現時 昏睡中度発現後
(移植を検討する必要性について、医師の方から提示されましたか、あるいは初めてにご家族の方から意思表示がありましたか: 医師の方から ご家族の方から)
- 2) 急性肝不全研究会の脳死移植適判定基準を用いましたか
用いなかった 用いた
- 3) 患者・家族に対する肝移植に関する最初の説明
無し 有り 説明日 年 月 日
- 4) 肝移植実施施設への連絡
無し 有り 連絡日 年 月 日
- 5) レンビエントに対するインフォームド・コンセント
無し 有り 施行日 年 月 日
- 6) ドナーに対するインフォームド・コンセント
無し 有り 施行日 年 月 日
- 7) 移植に際しての患者の移送
移送方法 _____
移送に伴う容態の変化 _____

- 8) 肝移植を考慮したが実施できなかった場合の理由。その他移植医療に対する主治医としてのご意見などがありましたらお書き下さい。

- 9) 紹介元、または転送先の病院が存在する場合、下欄にご記入下さい。
(患者名を匿名にしておりますので、重複登録を避けるため必ずご記入をお願いします。)

紹介元医療機関名: _____
主治医: _____先生
転送先医療機関名: _____
主治医: _____先生

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

劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF:late onset hepatic failure）の全国集計（2005年）

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

研究要旨：全国600施設を対象としたアンケート調査により、2005年に発症した劇症肝炎91例（急性型44例、亜急性型37例）、LOHF10例を集計し、その患者背景、臨床像、予後および治療法を解析した。性別では急性型は男性、亜急性型とLOHFは女性が多くみられた。患者平均年齢は急性型48歳、亜急性型53歳、LOHF54歳と急性型は他の病型に比べやや若く、全体的に例年と比べやや高齢であった。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40%、薬物歴を有する症例の割合は全体で約50%に達しており、いずれも高率であった。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、前者は急性型の頻度が高率であった。また判定不能例（9%）も存在した。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%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%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%を占め、全体では12%に相当し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、成因との関連では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。肝移植実施例は急性型7例（16例、亜急性型9例（24%）、LOHF3例（30%）であり、これらも含めた救命率は急性型57%、亜急性型41%、LOHF50%であった。

共同研究者

桶谷 真 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
消化器内科 講師
井戸 章雄 京都大学医学部附属病院
探索医療センター 助教授
宇都 浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師

A. 研究目的

平成17年度より、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の劇症肝炎分科会では、これまでの課題であった劇症肝炎の定義、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を目的に2つのワーキンググループが発足された。ワーキンググループ1では平成18年度に急性肝不全の全国調査を実施することに伴い、平成18年度の劇症肝炎・LOHFの全国調査では、新たな調査票を使用した。主な変更点は成因分類において薬物性肝障害診断スコア、自己免疫性肝炎診断スコアの記載、身体所見として体温、脈拍、呼吸数、PaCO₂測定値の記載、血液検査所見としてPT（秒）、PT-INR、LDH、CK、BUN、CRNN、赤血球の記載、合併症の診断基準の作成などである。

これらの調査項目をもとに劇症肝炎、LOHFの実態に関する最近の動向を明らかにするために、本年度は2005年の発症例を対象に全国調査を実施し、解析を行った。

B. 研究方法

日本消化器病学会及び日本肝臓学会の評議員が所属する600施設を対象に1次調査を行い、2005年に発症した劇症肝炎およびLOHFの症例数を調査した。260施設（43%）から回答があり、62施設に118の該当例が存在することが判明した。これらを対象に2次調査を実施し、55施設（88%）から97症例が登録された。データに不明な点のあった50例（31施設）に対しては3次調査を行い、46例（28施設）から回答を得た。これらのうち6例（自己免疫性慢性肝疾患1例、心不全1例、B型慢性肝疾患2例、PT40%以上1例、データ不足1例）を除外し、91例を対象に患者背景、成因、合併症、臨床検査成績、治療法及び予後に関する解析を行った。

C. 研究成果

1. 患者背景と予後（表1）

91例のうち、劇症肝炎は81例（急性型44例、亜急性型37例）、LOHFは10例であった。急性型は男性の割合が高く、亜急性型とLOHFは女性の割合が高かった。患者平均年齢は急性型48歳、亜急性型53歳、LOHF54歳で、急性型は他の病型に比べ若く、全体的に昨年同様、従来報告に比べ高齢であった。¹⁾²⁾

HBVキャリアは劇症肝炎急性型の8%、亜急性型の14%を占めていた。また、生活習慣病、悪性腫瘍、精神疾患などの基礎疾患を有する症例は、急性型37%、亜急性型40%、LOHF20%と高率であった。その大部分では薬物が投与されており、薬物歴を有する症例は急性型47%、亜急性型65%、LOHF70%