

200731025A

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19年度 総括・分担研究報告書

平成20(2008)年4月

主任研究者 大西 三朗

# 序

本調査研究班の研究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。

本年度は3年計画の3年目を迎え、対象疾患である自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、劇症肝炎（FH）、および原発性胆管炎（PSC）について全国疫学調査、他の研究班との共同研究、個別研究の成果が報告された。

AIHでは病理所見を除いた簡便な3因子ロジスティックモデルの診断有用性、全染色体領域のマイクロサテライト解析により同定した疾患感受性、および疾患抵抗性マーカーと臨床経過との関連が報告された。PBCは改定診断基準に基づいて13回全国調査が実施された。症候性PBCの生存率が少し改善され、治療ではUDCAとBezafibrate併用症例が増加し、班研究の成果を反映していると思われる。予後の更なる改善には、無症候性の一部から症候性に進展する群を早期に判別し、より有効な治療を開発する事が必要である。本年度は、抗gp210抗体とMDR遺伝子多型が予後因子として有用である事が報告され、更に検討したい。病態に関与する自然免疫、T細胞免疫およびトランスポーターの研究も格段に発展した。また、新しいPBCの病期および活動度分類が提案され、今後の評価に期待したい。PSCは「特定疾患の疫学に関する研究班」との全国調査により、患者数は約1,200人と推定された。「難治性膵疾患に関する調査研究」班とのWGはPSCと自己免疫性膵炎に合併する胆管狭窄との鑑別診断指針を作成し、わが国独自のPSC診断基準を作成する基礎ができたと考えている。

FHでは2006年の全国調査、「特定疾患の疫学に関する研究班」との共同研究による広範な全国調査、および小児劇症肝炎の全国調査が実施された。成人FHの肝移植非実施例における亜急性型の救命率は依然として不良であり、特にB型肝炎ウイルスキャリアの劇症化は全例救命されていない。これらの問題に対して、初年度に立ち上げた2つのワーキンググループは劇症肝炎、急性肝不全の概念の改変について検討を進めており、本年度に肝移植適応ガイドラインの改訂、データマイニング解析による予後予測アルゴリズム、および臨床試験プロトコル「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早期免疫抑制療法の有効性評価」を作成することが出来た。成因の最多を占めるB型肝炎ウイルスによる症例には免疫抑制・化学療法によるreactivation、いわゆるde novo B型肝炎が含まれ、大いに注意を喚起する必要がある。

肝炎重症化の規定要因については、急性肝不全モデルを用いた研究、FHの患者血清のプロテノミクスによる検索、および東北グループからは重症化例を予知式により判別し、集中治療を行っている医療の実践も報告された。新規治療として注目される組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験も進捗している。

以上の成果より、最終年度は今後の解決すべき問題点を明らかにし、その方策を提起することが出来たと考えている。

最後に、3年間に亘り、研究にご協力を頂いた分担研究者、研究協力者の皆様に厚く御礼を申し上げる。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20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 .....	10
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. 自己免疫性肝疾患におけるTr1, Th17の動態 .....	13
東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学 消化器内科 銭谷 幹男	
2. 自己免疫性肝炎における遺伝子多型と病態および臨床応用に関する検討 .....	15
兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 西口 修平	
3. 自己免疫性肝炎におけるTreg及びTh17の動態 .....	17
慶應義塾大学医学部 消化器内科 日比 紀文	
4. 自己免疫性肝疾患における免疫応答関連遺伝子のDNA多型の解析 .....	19
昭和大学医学部 第二内科 井廻 道夫	
5. 多変量モデルによる自己免疫性肝炎診断の検証研究 .....	20
神奈川歯科大学附属病院 内科 森實 敏夫	
6. 自己免疫性肝炎非定型例に対する治療の検討 .....	24
虎の門病院 臨床検査部 鈴木 義之	
7. 自己免疫性肝炎治療と肝組織所見の変化について－複数回生検所見の検討－ .....	26
国立病院機構相模原病院 消化器科 渡部 幸夫	
8. 小児期発症自己免疫性肝疾患の実態 .....	29
済生会横浜市東部病院 こどもセンター 藤澤 知雄	

9. 自己免疫性肝炎の経過と遺伝的素因 .....	30
	信州大学医学部 内科学第二 吉澤 要

### III - 2. 原発性胆汁性肝硬変分科会

10. 原発性胆汁性肝硬変全国調査 (第28報) .....	33
	関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子
11. 抗gp210抗体測定による原発性胆汁性肝硬変の予後予測 .....	41
	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
12. ①門脈圧亢進症性PBCの臨床像と病態 .....	44
②制御性樹状細胞とPBC治療	
	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
13. 沖縄県のPBCの遺伝および環境要因についての検討 .....	46
	琉球大学医学部 佐久川 廣
14. PBCの分子疫学 .....	48
	高知大学医学部 消化器内科学 大西 三朗
15. PBCにおける脂質代謝の検討: <i>in vivo</i> における核内レセプター活性評価方法の検討 .....	50
	東京医科大学霞ヶ浦病院 消化器内科 松崎 靖司
16. PBC患者肝の胆汁酸トランスポーターの変化とその相関-FXR, SHP, LXR, CYP7A1 .....	52
	福岡大学医学部 消化器内科 向坂彰太郎
17. 原発性胆汁性肝硬変症例の末梢血単核球遺伝子発現解析 .....	54
	金沢大学大学院医学系研究科 恒常性制御学 金子 周一
18. 原発性胆汁性肝硬変の重症度に関連する遺伝子の同定と予後診断への応用 .....	56
	県立長崎シーボルト大学看護栄養学部 栄養健康学科 大曲 勝久
19. フェニルブチレートによるトランスポーター安定化作用機構の解析 .....	58
	東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学 杉山 雄一
20. PBCにおける自己抗原反応性T細胞の解析 (健常者での自己抗原反応T細胞との比較) .....	60
	九州大学大学院医学研究院臨床医学部門 病態修復内科学 下田 慎治
21. PBCの病態形成に関わる自然免疫異常の研究 .....	62
	帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科 宮川 浩

22. 原発性胆汁性肝硬変におけるCpG DNA結合蛋白の解析 .....	63
福島県立医科大学医学部 内科学第二講座 大平 弘正	
23. ①原発性胆汁性肝硬変の新しい病期および活動度分類の提唱 .....	65
②原発性胆汁性肝硬変の胆管病変の免疫病理学的解析	
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二	
24. PBCの病態形成における細胞傷害性T細胞の研究 .....	69
高知大学医学部 免疫学 宇高 恵子	
25. 胆汁うっ滞性肝疾患の新規バイオマーカーの探索 .....	70
東北大学病院 消化器内科 上野 義之	
26. PBCにおけるコレステロール代謝関連遺伝子発現の検討 .....	72
国立病院機構九州医療センター 消化器科 中牟田 誠	
27. ①PSC患者におけるイムノプロット法を用いたp-ANCAの検出 .....	74
②PBC患者の疲労度・QOLの国際比較	
③PSCの全国疫学調査	
帝京大学医学部 内科 滝川 一	
28. 高齢発症の硬化性胆管炎の病態 .....	78
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 小俣 政男	
29. 生体肝移植後PSC再発のリスク調査 .....	81
京都大学医学部附属病院 臓器移植医療部 江川 裕人	

### III - 3. 劇症肝炎分科会

30. ①劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF:late onset hepatic failure) の全国集計 (2006年) .....	83
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相臨床試験 .....	95
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 坪内 博仁	
31. 臨床調査個人票に基づく劇症肝炎の臨床疫学像 .....	97
札幌医科大学医学部 公衆衛生学教室 森 満	
32. 小児劇症肝炎 (急性肝不全) の全国調査に基づく治療ガイドライン作成の検討 .....	105
国立成育医療センター 松井 陽	

33. ①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討	110
②劇症肝炎、急性肝不全の概念の改変	
③肝移植適応ガイドラインの改訂	
	埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智
34. 肝性脳症モデルにおける脳内神経性アミノ酸のリアルタイム解析	114
	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
35. G-CSFの肝再生抑制効果：IL-1 $\beta$ の役割	117
	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
36. 急性肝障害劇症化の予知・予防に関するプロスペクティブスタディー	120
	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アディポネクチン血症の関与—その脂肪酸代謝の障害について	125
	大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 林 紀夫
38. 劇症肝不全の成因に関する臨床研究（Ⅱ）	128
	順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 市田 隆文
39. ラミブジン導入以降のB型重症肝炎の診断と治療	130
	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肝移植の現状と今後の展開	133
	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学 前原 喜彦
41. 劇症肝炎に対する生体部分肝移植	135
	日本赤十字社医療センター 幕内 雅敏
<b>IV. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	139
<b>V. 班員名簿</b>	147
<b>VI. 平成19年度班会議総会プログラム</b>	149

# I. 総括研究報告

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 総括研究報告書

### 難治性の肝・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：自己免疫性肝炎（AIH）では病理所見を除いた3因子ロジスティックモデルの診断有用性と、AIHの再燃に關与する治療前の臨床/病理所見が報告された。全染色体領域のマイクロサテライト解析により同定したAIHの疾患感受性、および疾患抵抗性マーカーと臨床経過との関連は認めなかった。病態に關与するTreg細胞とTh17細胞の動態と、FoxP3とCOX-2の遺伝子多型が報告された。原発性胆汁性肝硬変（PBC）の第13回全国調査（総登録6,676症例）では、無症候性と症候性PBCの10年生存率は各々92.9%、64.8%、肝細胞癌の15年累積発癌率は約4.7%であった。6種類の病理所見を半定量的に評価する新しいPBCの病期および活動度分類が提案された。予後因子として抗gp210抗体とMDR遺伝子多型の意義が新たに報告され、更に検証する。病態に關与する自然免疫、T細胞免疫およびトランスポーターの研究が格段に発展した。原発性硬化性胆管炎（PSC）は「特定疾患の疫学に関する研究班」との全国調査により、患者数は約1,200人と推定された。「難治性膵疾患に関する調査研究」班とのWGはPSCと自己免疫性膵炎に合併する胆管狭窄との鑑別診断指針を作成した。劇症肝炎（FH）では2006年の全国調査でFH73例（急性型37例、亜急性型36例）、LOHF 1例が登録された。成因はウイルス性46%（うちB型が最多）、薬物性8%、自己免疫性15%、成因不明例31%で、肝移植非実施症例における救命率は急性型50%、亜急性型13%、LOHF 0%であった。B型キャリアからの劇症化例には免疫抑制・化学療法によるde novo B型肝炎が含まれ、注意を要する。生体部分肝移植が急性型19%、亜急性型33%に実施され、救命率は急性型86%、亜急性型67%であった。「特定疾患の疫学に関する研究班」との共同全国調査では2003～2006年に登録された702例の解析結果と、小児急性肝不全の治療ガイドラインの作成状況が報告された。WG1から劇症肝炎と急性肝不全の概念の改変についての現況、肝移植適応ガイドラインの改訂が報告された。データマイニング解析による予後予測アルゴリズムも作成された。WG2はB型肝炎ウイルスキャリアの劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性を評価する臨床試験プロトコルを作成した。肝炎重症化の規定要因について、急性肝不全モデルでの研究、FHの患者血清を用いた研究が報告され、劇症化を予測する東北グループの予知式の妥当性が検証された。医師主導治験による組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験の経過が報告された。

#### 分担研究者

井廻 道夫 昭和大学医学部 第二内科  
小俣 政男 東京大学大学院医学系研究科  
消化器内科学  
杉山 雄一 東京大学大学院薬学系研究科  
分子薬物動態学  
滝川 一 帝京大学医学部 内科  
坪内 博仁 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  
中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科  
形態機能病理学  
幕内 雅敏 日本赤十字社医療センター  
松井 陽 国立成育医療センター

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。

#### 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

#### C. 研究結果と D. 考察

##### 1. 自己免疫性肝炎（AIH）

診断・治療：森實研究協力者は2003年の全国調査で登録された自己免疫性肝炎症例と非自己免疫性肝炎症例を用い作成された7因子ロジスティックモデル（血清ALP/基準上限値比、血清ALT値、抗ミトコンドリア抗体、肝生検組織における胆管障害、胆管消失、ロゼット形成、小葉性肝炎）から肝組織所見を除いた3因子



ロジスティックモデルの診断有用性について新規症例を対象に検証し、3因子モデルは7因子モデルと共に高い診断能であり、更にロジスティックモデルの係数により重み付けしたスコア加算システムはAIHとPBCの鑑別に有用であると報告した。藤澤研究協力者は小児期発症PSCでは病初期に自己免疫現象が出現し、AIHとの鑑別が困難な事があるが、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、IgE高値、好酸球増多が認められる場合にはPSCがより疑われると報告した。

渡部研究協力者は、AIHでは発症年齢が若年ほど(40歳以下)、治療初期の肝組織所見はinterface hepatitisが強いほど早期に再燃しやすく、lobular hepatitisが強いほど再燃しにくいと報告した。鈴木研究協力者は、AIH非定型例ではステロイド投与中止後1年間の再燃は急性発症群で低く、PBC overlap症例ではUDCA併用によりステロイドの減量が可能であり、HCV陽性例では治療によるHCV陰性化に伴い、自己免疫現象が改善する症例がある事を報告した。

**免疫調節:** 井廻分担研究者は制御性T細胞のマスター制御遺伝子であるFoxP3遺伝子と炎症に関与するCOX-2遺伝子の遺伝子多型の解析を行ない、自己免疫性肝炎ではウイルス性肝炎と比べ、FoxP3遺伝子多型には有意差はないが、COX-2遺伝子の多型-1265Gが有意に多い事を明らかにした。日比研究協力者はAIH肝組織の免疫組織染色を行い、Th17細胞(IL17陽性)の浸潤は少ないが、急性発症型ではTh17細胞数/制御性T細胞(FoxP3陽性)数は慢性型に比して大きい傾向にあり、AIHの発症に制御性T細胞とTh17細胞の動態が関与している可能性を報告した。

**遺伝因子:** 吉澤研究協力者は、AIH症例について全染色体領域のマイクロサテライト解析により同定した7ヶ所の疾患感受性マーカー、および17ヶ所の疾患抵抗性マーカーと臨床経過との関連は認めない事を報告した。西口研究協力者は免疫調節に関与するCD45のC77G遺伝子多型は欧米と異なり、日本人AIHでは健常者との間に差は認めなかった。

**原発性胆汁性肝硬変 (PBC):** 疫学調査: 廣原研究協力者から、2007年の第13回全国調査では、新規登録954例を併せた総登録は6,676症例となり、治療薬物(記載のあった3,021症例)はUDCA単独が61.6%、UDCAとBezafibrate併用が14.8%であり、併用例の増加が見られた。無症候性PBCと症候性PBCの10年生存率は各々92.9%、64.8%であり、症候性PBCの予後は前回調査より、やや改善が見られるが、診断基準の改定を反映していると考えられた。HCCの発症は組織学的病期の進展例で有意に高く、PBC診断後15年の累積発症率は約4.7%であった。肝移植103例の5年、10年の生存率は77%、72%であった。滝川分担研究者から、PBCの症候性を規定する疲労について、PBC-40, Fatigue Impact Scale, SF-36などの評価尺度を用いて、本邦初の多施設共同研究が実施され、疲労のみを症状とするPBC症例が存在する可能性が示された。

**予後予測:** 石橋研究協力者から抗gp210抗体の高値持続例は黄疸を呈する肝不全型に移行しやすく、予後予

測に有用である事が報告された。今後、研究班WGでその臨床的意義を検討する。大曲研究協力者はMDR3遺伝子多型(rs31658, rs31672, rs1149222)のhaplotype/diplotypeがPBC重症化と相関する事を初めて示し、注目される。恩地研究協力者はCT画像による肝容積(LV)/脾容積(SV)が予後に関与すると報告した。大西主任研究者は胆汁酸の腸肝循環に関わるOATP, PEMT, FXRの遺伝的多型を解析し、いずれの遺伝子もコントロール群とPBC群の間に有意差は認めないと報告した。佐久川研究協力者は沖縄のPBC症例におけるFXR遺伝子変異について同様の報告をした。**診断・治療:** 中沼分担研究者は6種類の病変を半定量的に評価する新しいPBCの病期および活動度分類を提案した。国際的な評価に注目したい。PBCの新しい治療として期待されているBezafibrateとUDCAの併用療法は2年以上の治療症例を集積し、組織学的改善と生存予後を検討中である。

**病因:** 宇高研究協力者はPBC患者の末梢血ではPDC-E2由来のHLA-A結合性ペプチドの刺激によるIFN- $\gamma$ 産生単核細胞の増加傾向を認める事を報告した。さらに、マウスのモデル抗原を用いて、組織抗原特異的CTLの血管から組織への浸潤する分子メカニズムを明らかにした。下田研究協力者はPBC患者由来の側副刺激依存性にPDC-E2に反応するT細胞クローンを側副刺激分子がない環境で、PDC-E2の変異抗原を用いて刺激することにより、T細胞をアナジーに誘導し、負の免疫調節能を有するT細胞に変換しうる事を報告した。恩地研究協力者は自己免疫性胃炎の動物モデルを用いて制御性樹状細胞が自己免疫性疾患の治療に有用である可能性を示した。これらの知見は自己免疫疾患の免疫学的治療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では胆管細胞は自然免疫応答を介してTh1細胞の誘導/維持をするサイトカイン(IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23)を発現し、胆管周囲に浸潤するTh17細胞の分化、誘導に関与する事を報告した。大平研究協力者はCpG DNA結合蛋白質として新たにヌクレオリンを同定し、J774細胞を用いてヌクレオリンとCpG DNAの共局在する事を免疫染色により証明した。PBC患者の末梢血単核球のCpG DNAに対する高反応性にヌクレオリンが関与する可能性が示唆された。2) トランスポーター: 中牟田研究協力者はPBCの肝組織を用いて、コレステロール代謝に関連する遺伝子群、胆汁酸生成・分泌に関連する遺伝子群、リン脂質分泌に関連するMDR3遺伝子の発現を系統的に解析し、肝細胞内のコレステロールは貯留の方向にあるが、胆汁酸の生成・分泌は変化がなく、MDRを介したリン脂質の胆汁中への分泌は亢進している事を示した。向坂研究協力者はPBCの肝組織では胆汁酸のトランスポーター(NTCP, FXR, CYP7A1, BSEPなど)のmRNAの発現はいずれも増加しているが、進行症例ではCYP7A1 mRNAの発現が低下すると報告した。共に、PBCは進行例でも、胆汁酸の取り込みや排泄などに関わるトランスポーターは保たれ、胆汁うっ滞に対する防御機構が作動している

事を示唆する成績と考えられる。

**探索的研究：**杉山分担研究者は4-phenylbutyrate (4PBA) が肝細胞内から胆汁中への胆汁酸排泄を担うBSEPの毛細胆管側膜上における発現量増加させるメカニズムを解析し、細胞膜上からのBSEPの分解抑制が関与する事を証明した。松崎研究協力者はヒトin vivoにおける核内レセプター活性を反応産物の測定により推定する方法を開発した。これらの研究は胆汁うっ滞に対する創薬への応用が期待される。上野研究協力者はIFN- $\gamma$ により誘導される新規のバイオマーカー、Annexin A2が胆汁のpHなどの制御に関与している可能性を示した。金子研究協力者はPBCの末梢単核球を用いて、遺伝子発現プロファイルの階層クラスター解析を行い、PBCではミトコンドリアの酸化的リン酸化、プロテアソーム、カスパーゼ、IL-10、IL-18、上皮間葉移行、TCAサイクルに関わるパスウェイの活性化が認められる事を報告した。

## 2 PSC

**疫学調査：**滝川分担研究者は「特定疾患の疫学に関する研究班」との共同全国疫学調査により、PSC患者の推定総数は1,211人（男性513人、女性698人）であると報告した。

**診断：**アンケート調査により、わが国のPSCにはPSCに類似する自己免疫性膵炎（AIP）に合併する肝内胆管狭窄症例が混在する可能性があり、独自の診断基準作成が必要である。研究最終年度に、厚生省「難治性膵疾患に関する調査研究」班（大槻主任研究者）とのWGは両者の鑑別診断指針を作成することが出来た。

**病態：**滝川分担研究者はWB法を用い、PSC症例の3分の1に好中球の細胞質抽出物である50kD蛋白に対するp-ANCAが検出される事を報告した。臨床応用が期待される。小俣分担研究者はPSCの若年発症と高齢発症との病態を比較し、両群では臨床病態に差異が見られる事を指摘した。

**肝移植：**江川研究協力者から、PSCに対する生体部分肝移植の成績は欧米での脳死肝移植の成績に比し不良である事が初めて報告され、移植後の再発とグラフト不全に関与する因子が示された。

## 劇症肝炎（FH）

**全国調査：**昨年度に引き続き改訂した調査票を用い、2006年に発症した劇症肝炎73例（急性型37例、亜急性型36例）、LOHF 1例が登録された。平均年齢は高齢化し、例年と同様に生活習慣病などの基礎疾患、薬物歴を有する割合は高率であった。成因はウイルス性が全体の46%を占め、薬物性は8%、自己免疫性は15%、成因不明例は31%を占めた。ウイルス性はB型が最多で、A型5例、E型1例であった。急性型ではウイルス性が65%、薬物性は5%、自己免疫性は8%、成因不明は22%を占め、亜急性型ではウイルス性は28%、薬物性は11%、自己免疫性は19%、成因不明は42%を占めた。肝移植非実施症例における救命率は急性型50%、亜急性型13%、LOHF0%であり、亜急性型の救命率は低下した。B型キャリア6例からの発症は救命例が

なく、免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化、いわゆるde novo B型肝炎に注意を要する。

「特定疾患の疫学に関する研究班」との共同全国疫学調査では、平成15～18年度に劇症肝炎702例が登録され、平均発症年齢は48歳であった。成因ではウイルス性36%のうちB型肝炎が86%と最も多く、成因不明は全体の46%を占めた。肝移植は全体の6.4%に施行された。本研究班の全国調査と比べ、男女比や移植率などが異なるが、調査対象の違いを反映しているものと考えられた。松井分担研究者は小児急性肝不全の全国調査を実施し、データベースを用いて治療ガイドラインの作成準備状況を報告した。

市田研究協力者はFHと同様の病態を呈するB細胞リンパ腫関連血球貪食症候群（B-LAHS）など悪性腫瘍の肝浸潤例などを提示した。

## 2. ワーキンググループ1活動報告

### 1) FHの診断基準

わが国の診断基準であるプロトロンビン時間（PT）のINR表記への変更は、多種類のPT測定キットの使用による施設間での%表記とINRの関連性の差異が予想され、更に検討を要する。

### 2) 劇症肝炎、急性肝不全の概念の変更

本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。対象は血清ALT値が300IU/l以上に上昇し、発症から24週以内に肝性脳症の発症、あるいはPT50%以下またはINR1.5以上になった急性肝不全のうち、劇症肝炎およびLOHFに分類されない症例とした。2006年発症の急性肝不全51例の成因は従来の劇症肝炎とほとんど同じであった。今後、消化器内科以外の全診療科を対象に実態調査を検討する。

### 3) 肝移植適応ガイドラインの改訂

1998～2003年に発症した劇症肝炎648例、LOHF64例のうち肝移植非実施例の556例（救命208例、死亡348例）を対象に肝移植適応ガイドラインを新たに作成した。多変量解析を用い、6つの指標（①発症から昏睡までの日数、②PT（%）、③総ビリルビン濃度（mg/dl）、④直接/総ビリルビン濃度比、⑤血小板数、⑥肝萎縮の有無）を0～2点でスコア化し、合計点が5点以上の場合を死亡予測として肝移植を推奨する内容である。システムの正診率は74%であった。また、データマイニングの手法を用いた解析も進め、予後予測アルゴリズムを作成した。

## 3. ワーキンググループ2活動報告

劇症化すれば極めて予後不良であるHBVキャリアからの重症肝炎の予後の改善を目指して、臨床試験プロトコル「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早期免疫抑制療法の有効性評価」を作成した。臨床試験は倫理委員会で承認され次第、開始される。

### 2. 肝炎重症化を規定する要因

坂井田研究協力者は急性肝不全モデルを用い、異常行動の出現時に脳内の興奮性アミノ酸（Glu, Asp）の上昇とastrocyteの形態変化が認められと報告した。林研究協力者は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過程に肝細胞増殖の遅延、肝内脂肪蓄積の増加が見られ、これには脂肪酸β酸化の障害によるATP産生低下が関与している可能性を示した。森脇研究協力者はDMN急性肝不全モデルにG-CSFを投与し、G-CSFで誘導されるIL-1が重要な肝再生抑制因子の一つであることを示した。前原研究協力者は劇症肝炎に対する生体肝移植の成績と、移植後経時的に採取した血清サンプルを用いて、プロテオーム解析による劇症肝炎発症マーカーの探索結果を報告した。

### 3. FH, LOHFの治療

#### 1) ラミブジン

与芝研究協力者はB型FH70例、および与芝の予知式により劇症化が予測されたB型重症肝炎12例を対象に、ラミブジン投与による予後を検討し、急性感染例、キャリア例とともに、IFN単独群、IFN+ラミブジン併用群間で生存率に有意差はみられず、予後に影響する独立因子は先行病変の有無、総ビリルビン値、PT値の早期改善である事を報告した。B型ではウイルス学的改善より肝機能の早期改善が重要である事を示した。

#### 2) 生体部分肝移植

2006年には肝移植が急性型19%、亜急性型33%に実施され、救命率は急性型86%、亜急性型67%であった。急性肝不全研究会の肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会:1996年）の肝移植適応の決定における有用性が肝移植非施行の55症例を対象に検討された。亜急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が88%、5日後の再評価時が87%であり、急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が78%、5日後の再評価では79%であった。いずれも昨年に比べ正診率が高かった。

幕内分担研究者は生体部分肝移植を施行した劇症肝炎36例を対象に、適応と治療成績を報告した。術前の予後予測では36例中29例は死亡または肝移植適応と判断され、移植後の平均観察期間49ヶ月の累積生存率は91%であった。

#### 3) 新規治療法

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相臨床試験がコホート1（4例）の安全性が確認され、投与量が2倍となるコホート2への移行が承認され、現在は被験者をリクルート中であると報告した。

### 4. 肝炎劇症化の予知

鈴木研究協力者は同グループが定めた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（2004.8～2007.12）では、予知式の判別効率は高かったが、アルコール、敗血症、循環障害などの成因では低く、これらの成因による予後評価には急性肝不全の評価法に加え、合併症の評価が必要と報告した。

## 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）

## 分科会総括研究報告書

### 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

2003年の本研究班の全国調査で登録された自己免疫性肝炎症例と非自己免疫性肝炎症例を用い作成された、血清ALP/基準上限値比、血清ALT値、抗ミトコンドリア抗体、肝生検組織における胆管障害、胆管消失、ロゼット形成、小葉性肝炎からなる7因子ロジスティックモデル、および肝生検組織所見を除いた3因子ロジスティックモデルの新規症例を対象とした検証、及びロジスティックモデルの係数により重み付けしたスコア加算システムの診断能の検討が森實研究協力者により報告された。7因子モデル、3因子モデル共に高い診断能を有することが確認され、更に、スコア加算システムは自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変が疑われる場合の診断法として有用であることが報告された。

藤澤研究協力者は小児期発症自己免疫性肝疾患の実態を自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎について検討した。小児の原発性硬化性胆管炎は病初期には自己免疫現象が強くみられ、自己免疫性肝炎との鑑別が困難なことがあること、しかし、潰瘍性大腸炎の合併頻度が高く、無症状でも大腸内視鏡検査で発見されることがあり、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、IgE高値、好酸球増多がみられる場合は原発性硬化性胆管炎がより疑われることが報告された。

自己免疫性肝炎の発症には様々な免疫応答を制御する因子の関与が考えられる。井廻分担研究者は制御性T細胞のマスター制御遺伝子であるFoxP3遺伝子と炎症に関与するCOX-2遺伝子の遺伝子多型の解析を行ない、自己免疫性肝炎ではウイルス性肝炎と比べ、FoxP3遺伝子の多型には有意な差はないが、COX-2遺伝子の多型-1265Gが有意に多いことを明らかにした。日比研究協力者は自己免疫性疾患の発症に関与していることが報告されているTh17細胞が産生し、そのマーカーでもあるIL-17とFoxP3の自己免疫性肝炎肝組織の免疫組織染色を行い、急性発症例の肝組織ではTh17細胞の浸潤が多く、FoxP3陽性細胞数は有意に少ないことを明らかにし、自己免疫性肝炎発症に制御性T細胞の誘導低下に加え、Th17細胞の誘導が関与している可能性を報告した。銭谷研究協力者からはTh17細胞と制御性T細胞の1つであるIL-10産生性制御性T細胞（Tr1）の動態を検討中であることが報告された。

吉澤研究協力者は、全染色体領域のマイクロサテライト解析により同定した7ヶ所の自己免疫性肝炎感受性を示すマーカー及び17ヶ所の疾患抵抗性を示すマーカーと臨床経過の関連を検討したが、関連はみられなかった。

西口研究協力者は欧米の自己免疫性肝炎で遺伝子多型の関与が報告されており、免疫調節に関与していることが知られているCD45のC77Gの検討を日本人の患

者でおこなった。欧米の患者と異なり、日本人患者では健常者との間に遺伝子多型の差はみられなかった。

鈴木研究協力者は、自己免疫性肝炎非定型例に対する治療の検討を行い、ステロイド投与中止後1年間の再燃は急性発症群で低く、原発性胆汁性肝硬変とのオーバーラップ症例ではUDCAとの併用でステロイドの減量が可能であること、HCV陽性例ではリバビリン併用によりHCV陰性化に伴い自己免疫現象が改善する症例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初期と経過中に再度の肝生検が行われた症例の初期の肝生検組織所見と肝機能成績を解析し、発症年齢は若年であるほど（40歳以下）、肝組織所見ではinterface hepatitisが強いほど早期に再燃しやすいこと、反対に小葉炎が強いほど再燃しにくいという結果を報告した。

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分科会総括研究報告書

### 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。平成17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19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：廣原研究協力者から、2007年に実施した第13回全国調査の解析結果が報告された。新規登録954例を併せた総登録は6,676症例となり、治療薬物（記載のあった3,021症例）はUDCA単独が61.6%、UDCAとBezafibrate併用が14.8%であった。5年生存率は無症候性PBC97.6%、症候性PBC79.2%、10年生存率は各々92.9%、64.8%であり、症候性PBCの予後は前回調査に比較して、やや改善が見られた。HCCの発症は組織学的病期の進展例で有意に高く、PBC診断後15年の累積発癌率は約4.7%であった。肝移植103例の5年、10年の生存率は77%、72%であった。滝川分担研究者から、PBCの症候性を規定する疲労について、PBC-40, Fatigue Impact Scale, SF-36などの評価尺度を用い、本邦初の多施設共同研究が実施され、疲労のみを症状とするPBC症例が存在する可能性が示された。

石橋研究協力者から抗gp210抗体の高値持続例は黄疸を呈する肝不全型に移行しやすく、予後予測に有用である事が報告された。今後は研究班WGでその臨床的意義を検討する。大曲研究協力者はMDR3遺伝子多型（rs31658, rs31672, rs1149222）のhaplotype/diplotypeとPBC重症化との相関解析を行い、Hap 1/Hap 1の患者は黄疸を伴う重症肝硬変へ進行せず、Hap 2/Hap 2の患者は黄疸を伴う重症肝硬変へ進行しやすい事を示した。多数例で検証する必要がある。大西主任研究者は胆汁酸の腸肝循環に関わるOATP, PEMT, FXRの遺伝的多型を解析し、いずれの遺伝子もコントロール群とPBC群の間に有意差は認めないと報告した。佐久川研究協力者はPBCにおけるFXR遺伝子変異は約半数の症例に見られるが、変異の有無による臨床像の差はなく、環境的要因として沖縄県に蔓延している糞線虫の保有率は対象群と比較して明らかに低い事を報告した。

診断・治療：中沼分担協力者は6種類の病変を半定量的に評価する新しいPBCの病期および活動度分類を提案した。国際的な評価に注目したい。恩地研究協力者はCT画像による肝容積（LV）、脾容積（SV）を計測し、多変量解析でLV/SP比と血清ビリルビン値が予後に関与すると報告し、また自己免疫性胃炎の動物モデ

ルを用いて制御性樹状細胞が自己免疫性疾患の治療に応用できる可能性も示した。PBCの新しい治療として期待されているBezafibrateとUDCAの併用療法は生化学的改善のみならず、組織学的改善について検討中である。

病因：宇高研究協力者はPBC患者の末梢血ではPDC-E2由来のHLA-A結合性ペプチドの刺激により、IFN- $\gamma$ 産生単核細胞が増加する事を報告した。さらに、マウスのモデル抗原系を用いて、リンパ球の血管から組織への浸潤には、血管内皮細胞のMHCクラスII分子に提示された組織抗原を認識するTh細胞が先に侵入し、IFN- $\gamma$ を分泌して血管内皮細胞にケモカインを産生させることにより、組織抗原特異的CTLを呼び込む事も明らかにした。下田研究協力者はPBC患者あるいは健康人由来のPDC-E2反応性T細胞は抗原提示細胞からの側副刺激依存性が異なる事を既に報告しているが、今回はPBC患者由来の側副刺激依存性のPDC-E2反応性T細胞クローンを側副刺激分子がない環境で、PDC-E2の変異抗原を用いて刺激することにより、T細胞をアナジーに誘導し、負の免疫調節能を有するT細胞に変換しうることを報告した。自己免疫疾患の免疫学的治療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では胆管細胞は自然免疫応答を介してサイトカイン（IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23）を発現し、胆管周囲に浸潤するTh17細胞の分化、誘導に関与する事を報告した。大平研究協力者はCpG DNA結合蛋白質として新たにヌクレオリンを同定し、ヌクレオリンのRGGドメインがCpG DNAの結合部位であり、J774細胞を用いた免疫染色でヌクレオリンとCpG DNAの局在が一致する事を証明した。PBC患者の末梢血単核球におけるヌクレオリンmRNA発現量は健康人より有意に増加しており、CpG DNAに対する高反応性にヌクレオリンが関与する可能性が示唆された。宮川研究協力者はPBC患者血清中のAMA対応抗原（PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E2）に対するIgGサブクラスを日米で比較し、共に主なサブクラスはIgG2であるが、米国の患者ではPDC-E2に対するIgG3の反応性が高かった。日本人PBC患者の末梢血単核球細胞をCpG刺激時にもIgG2が主に産生され、AMAの産生に自然免疫反応が関与している可能性が報告された。2) トランスポーター：中牟田研究協力者はPBCの肝組織を用いて、コレステロール代謝に関連する遺伝子（SREBP2, LDLレセプター, HMG-CoA還元酵素, MTP, ApoB 100など）、胆汁酸生合成・分泌に関連する遺伝子（PPAR $\alpha$ , CYP7A1, BSEP, FXRなど）、リン脂質分泌に関連するMDR3遺伝子の発現を詳細に解析し、肝細胞内のコ

レステロールは貯留の方向にあるが、胆汁酸の生合成・分泌は変化がなく、一方、MDRを介したリン脂質の胆汁中への分泌は亢進していると報告した。向坂研究協力者はPBCの肝組織では胆汁酸のトランスポーター（NTCP, FXR, SHP, LXRA, FTF, CYP7A1, BSEP）のmRNAの発現はいずれも増加しているが、進行症例ではCYP7A1 mRNAの発現が低下すると報告した。共に、PBCは進行例でも、胆汁酸の取り込みや排泄などに関わるトランスポーターは保たれ、胆汁うっ滞に対する防御機構が作動している事を示唆する成績と考えられる。

探索的研究：杉山分担研究者は肝細胞内から胆汁中への胆汁酸排泄を担うBSEPは4-phenylbutyrate (4PBA) 処理により、毛細胆管側膜上における発現量を増加させ、胆汁酸排泄機能を上昇させる事を既に報告している。今回は、ビオチンラベル法により細胞膜上からのタンパク質分解速度を解析し、4PBAは細胞膜上からのBSEPの分解を抑制する事を証明した。その際に、BSEP mRNA発現量、およびタンパク合成量、細胞膜へのtraffickingは変化しない事も示された。上野研究協力者はAnnexin A2がIFN- $\gamma$ により誘導される新規のバイオマーカーである可能性を報告している。今回は培養ヒト胆管上皮細胞を用いて、Annexin A2が胆汁のpHなどの制御に関与している可能性を示した。金子研究協力者はPBCの末梢単核球を用いて、遺伝子発現プロファイルの階層クラスター解析を行い、PBCは健常者と異なり、ミトコンドリアの酸化的リン酸化、プロテアソーム、カスパーゼ、IL-10, IL-18, 上皮間葉移行、TCAサイクルに関わるパスウェイの活性化が認められる事を報告した。松崎研究協力者はPBCに対する治療薬の開発を目的として、ヒトin vivoにおける核内レセプター活性評価法の開発を試み、FXR活性はCYP7A1の反応産物である血中C4, LXR活性はABCG5/8の基質である血中plant sterol, またPXR活性はCYP3A4の反応産物である血中4-hydroxycholesterolをLC-MS/MSで定量する事により推定できると報告した。

## 2. PSC

疫学調査：滝川分担研究者は「特定疾患の疫学に関する研究班」との共同全国疫学調査により、PSC患者の推定総数は1,211人（男性513人、女性698人）であると報告した。

診断：わが国のPSCは欧米と臨床像が異なり、独自の診断基準作成を目指してきた。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差異が見られる。研究の最終年度に、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はアンケート調査に基づき、両者の鑑別診断指針を作成することが出来た。（資料1）

病態：滝川分担研究者は好中球の細胞質分画を抗原に用いたWB法を用い、PSC症例の3分の1に好中球の細胞質抽出物である50kD蛋白に対するp-ANCAが検出

される事を報告した。臨床応用が期待される。小俣分担研究者はPSCの若年発症と高齢発症との病態を比較し、高齢群では血清IgE高値例が多く、肝不全死および移植や持続ドレナージを要する例が少なく、両群では病態に差異が見られる事を指摘した。

肝移植：江川研究協力者から、PSCに対する生体部分肝移植の成績は欧米での脳死肝移植の成績に比し不良である事が初めて報告された。生体部分肝移植では移植後の再発が高率であり、かつ再発後の進行も速く、短期間にグラフト不全となる。肝移植30症例の多変量解析により、移植後の再発に関与するのは術後のサイトメガロウイルス感染症、術後1年以内の胆管吻合部合併症、血縁ドナーの3因子であり、グラフト不全に関与する因子は症例の低年齢が唯一のリスクファクターである事が報告された。

資料1 原因不明の硬化性胆管炎の分類と治療の指針

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
 難治性膵疾患に関する調査研究（主任研究者：大槻 眞）  
 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）  
 硬化性胆管病変についての共同ワーキンググループ

1. 背景と目的

近年、自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）の異同が注目されている。現在、原発性硬化性胆管炎（PSC）に対し有効な治療法はなく、肝移植に至る症例もまれではない。一方、ステロイド治療に反応する硬化性胆管炎の多くは自己免疫性膵炎に合併するが、膵病変を認めない症例もある。本指針ではステロイド治療に対する反応性の観点より、二次性硬化性胆管炎を除く原因不明の硬化性胆管炎の分類と治療を示した。

2. 原因不明の硬化性胆管炎の分類

本指針は原因不明の硬化性胆管炎を対象とする。すなわち、総胆管結石、胆管癌（硬化性胆管炎の診断後あるいは早期の胆管癌は除く）、外傷、胆道系手術の既往、先天性胆道系異常、腐食性胆管炎、虚血性胆管狭窄、動注化学療法による胆管障害、AIDS関連の胆管炎など、原因の明らかな二次性硬化性胆管炎は除外する。

硬化性胆管炎の診断名についての混乱を避けるため、本指針の分類ではステロイド治療効果に乏しい「古典的な原発性硬化性胆管炎」をtype 1とし、ステロイド治療効果の期待される硬化性胆管炎をtype 2とした。現在のところ両typeの鑑別におけるgold standardはなく、両者を総合的に鑑別するための臨床像の特徴を示した。

3. 原因不明の硬化性胆管炎の分類と臨床的特徴

臨床項目		Type 1	Type 2
概 念		古典的な原発性硬化性胆管炎	主に自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎（膵病変を合併しない硬化性胆管炎を含む）
発 症 年 齢		40歳を境に2峰性の分布を示す	ほとんど45歳以上で発症する
血液検査	血中ビリルビン	高値を示すことは少ない（80%で20mg/dl以下）	高値を示すことがある（40%で50mg/dl以上）
	IgG	2,500mg/dl以上を示すことは少ない（5%）	2,500mg/dl以上のことがある（26%）
	IgG4	多くは135mg/dl未満（84%）	多くは135mg/dl以上（86%）
画像検査	罹患胆管	肝内胆管に多い（90%）	下部（膵内）胆管に多い（89%）
	胆管像 *内視鏡的あるいは経皮経肝的な直接造影が望ましい	下記の所見は特異性が高い ① 帯状狭窄（長さ1～2mmの狭窄） ② 数珠状所見 ③ 枯れ枝状（肝内胆管分枝の減少） ④ 憩室様突出	特徴的な胆管像はないが、左記の所見のある場合、本typeは否定的である
	腹部エコー・CT	右記の所見を示すことはまれ（13～26%）	中部-下部胆管および胆嚢の壁肥厚を認めることが多い（45～85%）
病理	罹患胆管	肝内胆管に多い（89%）	下部（膵内）胆管に多い（63%）
	肝小葉間胆管の消失	みられることがある（24%）	極めてまれ（0%）
	胆管へのIgG4陽性形質細胞の浸潤	まれ	みられることが多く（89%）、通常多数
併存病変	自己免疫性膵炎	通常みられない	大部分の症例で合併
	炎症性腸疾患	多い（特に潰瘍性大腸炎）（40%）	通常みられない
	糖 尿 病	少ない（6%）	多い（55%）
	そ の 他	炎症性腸疾患以外の合併は通常みられない	唾液腺炎、肺門リンパ節の腫脹、後腹膜線維症、間質性肺炎を合併することがある
治療と予後	ステロイド治療	効果に乏しい	奏効する
	予 後	不良。肝移植が必要となることがある（13%）	比較的良好

（ ）内は研究班における調査結果（Type 1, n=63; Type 2, n=91）での陽性率



#### 4. 原因不明の硬化性胆管炎type 2の治療指針

上記3の鑑別点に照らし、type 2が疑われる硬化性胆管炎症例ではステロイド治療を考慮する。ステロイド治療は経口プレドニゾロン30-40mg/日から投与を開始し、臨床徴候の改善をみながら漸減する。ただし、胆道悪性腫瘍との鑑別がつかない時点で、安易にステロイド治療を行ってはならない。また、ステロイド治療の経過から腫瘍性病変が否定されない場合、胆道悪性腫瘍を念頭においた再評価を行う。

ステロイド治療の効果判定および再燃についての経過観察には、ビリルビン、肝胆道系酵素、 $\gamma$ グロブリンやIgG、IgG4などの血液生化学検査所見、胆管画像所見、黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。ステロイドの維持療法の方法や期間については今後の検討課題である。

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分科会総括研究報告書

### 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2006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報告された。ワーキンググループ1では持田委員長より、ワーキンググループ2では坂井田委員長よりこれまでの活動報告がなされた。また、劇症肝炎・LOHFの全国調査で、近年免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に発症するB型肝炎の劇症化例およびde novo B型肝炎例が増加していることが明らかになった。HBV再活性化によるB型肝炎の劇症化予防対策のため2つのワーキンググループと「B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班」が合同で「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎に対する診療ガイドライン案」を作成した。

#### 1. 劇症肝炎、LOHFの実態（全国調査、分担研究）

昨年度に引き続き改訂した調査票を用い、2006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73例（急性型37例、亜急性型36例）、LOHF1例が登録された。患者平均年齢は急性型46歳、亜急性型56歳で亜急性型は昨年より高齢化し、急性型と亜急性型の年齢差が大きくなった。例年同様、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46%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（19%）がキャリア例（8%）より多くみられた。急性型に限定するとウイルス性は65%を占めていたが、そのほとんどはB型でA型5例、E型が1例みられた。一方、亜急性型ではウイルス性は28%でE型1例のほかは全例B型であった。成因不明例は急性型の22%、亜急性型の42%、全体の31%に相当した。また、薬物性は急性型の5%、亜急性型の11%、全体の8%に相当した。自己免疫性例は急性型の8%、亜急性型の19%で、LOHFの1例を加え全体で15%を占めた。肝移植非実施症例における救命率は急性型50%、亜急性型13%、でLOHF1例も救命されなかった。例年より亜急性型の救命率が低下した。成因と予後との関連では亜急性型全体が予後不良であったが特にB型キャリア例は救命例がなく極めて予後不良であった。このB型キャリア6例中4例は免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化症例で、発症前のHBs抗原陰性が4例存在し、いわゆるde novo B型肝炎例と思われた。

森研究協力者は平成15～18年度に登録された劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票の解析を行い、その臨床疫学像を明らかにした。702例の検討では、男女

比は6:4、平均発症年齢は48歳であった。成因ではウイルス性36%のうちB型肝炎が86%と最も多く、成因不明は全体の46%であり、肝移植は全体の6.4%に施行されていた。先の劇症肝炎・LOHFの全国調査と比べ、男女比や移植率などが異なっており、調査対象者の違いを反映しているものと考えられた。市田研究協力者は劇症肝炎と同様の病態を呈するB細胞リンパ腫関連血球貪食症候群（B-LAHS）など悪性腫瘍の肝浸潤例などを提示し、適切な診断の必要性和現疾患の治療により予後の改善が期待できることを報告した。

#### 2. ワーキンググループ1活動報告

##### 1) 劇症肝炎の診断基準

わが国では劇症肝炎の診断に際してプロトロンビン時間（PT）が40%以下であることが指標にされているが、国際的なINR表記への改変を検討した。しかし、PT測定には国内で多数のキットが使用されていることが明らかになり、施設間で%表記とINRの関連性に差異が予想され、今後更に検討することとなった。

##### 2) 劇症肝炎、急性肝不全の概念の改変

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。対象は血清ALT値が300IU/l以上に上昇し、発症から24週以内に肝性脳症を発症ないしはPTが50%以下またはINR1.5以上になった急性肝不全で、劇症肝炎およびLOHFに分類されない症例とした。2006年の発症例で急性肝不全51例が登録されたが、その成因のほとんどが従来の劇症肝炎と同じであり、今後消化器内科以外の全診療科を対象にした実態調査を検討することになった。

##### 3) 肝移植適応ガイドラインの改訂

1998～2003年に発症した劇症肝炎648例、LOHF64例のうち肝移植非実施例の556例（救命208例、死亡348例）を対象に新たに肝移植適応ガイドラインを作成した。多変量解析を用い、①発症から昏睡までの日数、②PT（%）、③総ビリルビン濃度（mg/dl）、④直接/総ビリルビン濃度比、⑤血小板数、⑥肝萎縮の有無を指標に0から2点でスコア化し、その合計が5点以上の場合には死亡予測として肝移植を推奨するシステムを開発した。このシステムの正診率は74%であった。またデータマイニングの手法を用いた解析も進め、決定木法を用いた解析では合併症数、治療開始5日後のPT（%）、肝萎縮などを指標とした予後予測アルゴリズムを作成した。

#### 3. ワーキンググループ2活動報告

劇症化すれば極めて予後不良であるHBVキャリアの急性増悪による重症肝炎を対象として、劇症化予防

における早期免疫抑制療法（ステロイドパルス療法）の有効性を明らかにするための臨床試験プロトコール「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早期免疫抑制療法の有効性評価」を作成した。研究デザインは（1）多施設パイロット試験（各施設で治療群を選択するregistry形式）（2）各施設で選択した治療以外で治療した場合にも登録、転帰調査を行うこととした。治療方法はⅠ．抗ウイルス療法単独群 ①エンテカビル0.5mg ②エンテカビル0.5mg+インターフェロン Ⅱ．免疫抑制療法併用群（抗ウイルス療法+免疫抑制療法）③エンテカビル0.5mg+ステロイドパルス療法 ④エンテカビル0.5mg+IFN+ステロイドパルス療法 ⑤エンテカビル0.5mg+IFN+ステロイドパルス療法+サイクロスポリン療法の計5群とした。本臨床試験は鹿児島大学倫理委員会にて承認され次第開始されることとなった。

#### 4. 肝炎重症化を規定する要因（分担研究）

坂井田研究協力者は急性肝不全モデルを作成し、異常行動を観察したうえで、リアルタイムに神経性アミノ酸の変化および脳の組織学的変化を検討した。異常行動の出現時に脳内の興奮性アミノ酸であるGlu, Aspの有意な上昇を認め、同時にastrocyteの形態変化が認められたことを報告した。林研究協力者はアディポネクチン欠損マウスにおける70%部分肝切除後の肝再生を検討し、このマウスでは肝細胞増殖の遅延、肝内脂肪蓄積の増加、再生肝内CPT-1, PPAR- $\alpha$ の遺伝子発現の低下がみられたことを報告した。アディポネクチン欠損により脂肪酸 $\beta$ 酸化の障害を介してATPなどのエネルギー産生障害が生じている可能性が示唆された。また、森脇研究協力者は急性肝不全におけるG-CSFの効果をDMN肝障害モデルを用いて解析した。G-CSFの投与は、予想と異なり肝細胞増殖を阻害し、DMN投与マウスの死亡率を有意に増加させた。G-CSF群の肝組織中ではIL-1 $\beta$  mRNAの発現が著明に増加しており、IL-1が部分肝切除後のDNA合成抑制に関与し、重要な肝再生抑制因子の一つであることを報告した。前原研究協力者は劇症肝炎に対する生体肝移植成績を示し、劇症肝炎発症メカニズムの解明とそれに基づいた治療法開発の必要性を示した。また新たな劇症肝炎発症マーカーを探索するため、プロテインチップシステムにより肝臓移植患者の移植手術経過日数ごとの血清サンプルを用いたプロテオーム解析を行い、その結果を報告した。

#### 5. 劇症肝炎、LOHFの治療（全国調査、分担研究）

##### 1) ラミブジン

与芝研究協力者はB型劇症肝炎70例、与芝の予知式により劇症化が予知された重症肝炎12例を対象にラミブジン投与開始前後での予後の差を検討した。急性感染例、キャリア例ともIFN単独群、IFN+ラミブジン併用群で生存率に有意差はみられず、予後に独立して影響する因子は先行病変の有無、総ビリルビン値、PT値の早期改善であり、B型劇症肝炎においてはウイル

学的改善より早期の肝機能の改善を目指す治療が重要であることを報告した。

##### 2) 生体部分肝移植

2006年に肝移植が実施された頻度は、急性型が19%、亜急性型33%であった。これらの救命率は急性型86%、亜急性型67%であった。肝移植適応の決定に急性肝不全研究会の肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会:1996年）を用いた症例は、急性型が62%、亜急性型69%、LOHF 1例であった。肝移植非施行の55症例を対象に、肝移植適応ガイドラインの有用性を検討した。亜急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が88%、5日後の再評価時が87%であり、急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が78%、5日後の再評価では79%といずれも昨年に比べ正診率が高かった。幕内分担研究者は生体部分肝移植を施行した劇症肝炎36例を対象に、その適応と治療成績を報告した。術前の予後予測では36例中29例は予測基準の過半数以上で死亡または肝移植適応と判断された。右葉グラフトの利用が18例、左葉グラフト16例、後区域グラフト2例であり、移植後の平均観察期間49ヶ月で累積生存率が91%であったことを報告した。

##### 3) 新規治療法

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相臨床試験がコホート1（4例）の安全性が確認され、投与量が2倍となるコホート2への移行が承認され、現在被験者リクルート中であることを報告した。

#### 6. 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2007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。これにより搬送基準を満たした55例中42例（76%）が重症化（PT40%以下）し、8例（15%）が昏睡を発現したが、搬送基準に満たない症例で昏睡が発現した例はなかった。予知効率は劇症肝炎成因例で高かったが、アルコール、敗血症、循環障害など対象以外の成因では低く、今後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肝不全の評価に加え、合併症の評価が必要であることを報告した。

### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告