

修正版

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20年度 総括・分担研究報告書

平成 21 (2009) 年 4 月

研究代表者 坪内 博仁

序

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（大西三朗主任研究者）は平成20年度から向こう3年間継続が決まり、従来の自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆肝炎（PSC）、および劇症肝炎（FH）にこれまで「肝内結石症に関する調査研究」班で行っていた肝内結石症を新たに加え、組織を改変し再発した。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評価ならびに研究の方向性に関する研究」班の評価に基づき、他の研究班との連携を図りながら、研究を推進していく必要がある。

本研究班の目的は全国調査をもとに最適な診断および治療指針を作成し、国民の健康福祉の向上と医療経済の効率化へ貢献することである。また、難治例の背景因子に関する臨床および基礎的研究を通じて、移植医療の向上、新規治療法の開発、再生医療の臨床応用などに取り組むことが求められている。

自己免疫性肝炎（AIH）では新たに全国調査を実施し、集計されたデータをもとに3つのワーキンググループ（WG）により、①診断基準の見直しと国際基準との整合性の検討、②劇症化・重症化例の解析、③治療法の進歩と標準化に取り組み、診断と治療法のガイドライン作成を推進する。

原発性胆汁性肝硬変（PBC）では疫学調査、診断基準、診療ガイドライン作成、治療の4つのWGにより、新たな診断基準、治療指針の作成を図りたい。原発性硬化性胆管炎（PSC）ではステロイドの有効性評価、肝移植研究に取り組んでいく。

劇症肝炎（FH）では内科的治療成績の向上を図る必要がある。また免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化など新たな課題に対する対策も求められている。劇症肝炎の予後改善には早期予知方法を確立し、救命率を改善する効果的な治療を早期に実施することが重要である。これらの課題に2つのWGが引き続き取り組み研究を推進したい。

肝内結石症では疫学予後、診断治療、画像、発癌の4つのWGが発足され、多施設共同研究による診断および治療指針の確立、合併する肝内胆管癌の発癌機序の解明や早期発見スクリーニング法の確立を目指していきたい。

劇症肝炎ははじめ対象疾患の終末期には肝移植が現時点で唯一確立された治療法である。疾患毎の診断、治療ガイドライン作成に合わせ、よりの確な肝移植適応ガイドラインの作成、移植医療研究も推進する必要がある。

本研究班の成果が、わが国の健康福祉の向上に貢献できることを願っている。

平成21年4月

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班
研究代表者 坪内博仁

目 次

序

研究代表者 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁

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
鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁	

II. 分担研究の概要

1. 自己免疫性肝炎に関する研究	5
愛媛大学大学院 先端病態制御内科学 恩地 森一	
2. 原発性胆汁性肝硬変に関する研究	7
金沢大学医薬保健研究域医学系 形態機能病理学 中沼 安二	
3. 劇症肝炎に関する研究	9
鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁	
4. 肝内結石に関する研究	11
金沢大学医薬保健研究域医学系 形態機能病理学 中沼 安二	

III. ワーキンググループ (WG) 研究報告

III-1 原発性胆汁性肝硬変分科会

1. 診療ガイドラインの作成WG報告	13
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	

III-2 劇症肝炎分科会

1. 劇症肝炎WG I 報告	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	16
	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	
2. 劇症肝炎WG II 報告	B型肝炎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両方の有効性評価	19
	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-3 肝内結石症分科会

1. 疫学予防WG報告	21
杏林大学医学部 外科 森 俊幸	
2. 診断治療WG報告	24
広島大学病院 総合診療科 田妻 進	
3. 画像WG報告	26
自治医科大学 消化器一般外科 佐田 尚宏	
4. 発癌WG報告	29
金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学 中沼 安二	

IV. 分担研究報告

IV-1. 自己免疫性肝炎分科会

1. 自己免疫性肝炎における COX-2 遺伝子プロモーター領域多型の解析	33
昭和大学医学部 内科学講座消化器内科学部門 廣石 和正	

2. 自己免疫性肝炎モデルを用いた発症進展機序の解析	35
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 錢谷 幹男	
3. 自己免疫性肝炎におけるヌクレオソームの病態への関与	37
福島県立医科大学 内科学第二講座 大平 弘正	
4. 自己免疫性肝炎の診断	38
神奈川県医科大学附属病院 内科 森實 敏夫	
5. 自己免疫性肝炎の病態と予後の解明	41
慶應義塾大学医学部 消化器内科 日比 紀文	
6. 自己免疫性肝炎に対する治療介入が組織学的変化におよぼす影響について	44
虎の門病院分院 臨床検査部 鈴木 義之	
7. 自己免疫性肝炎におけるUDCA治療の評価	46
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓・感染症内科 山本 和秀	
8. IgG4関連自己免疫性肝炎の検討	48
信州大学医学部 内科学第二 吉澤 要	
9. 肝硬変の成因別実態からみた自己免疫性肝炎の位置づけ	50
愛媛大学大学院 先端病態制御内科学 恩地 森一	
IV-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29報)	53
関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子	
11. 臨床調査個人票と全国疫学調査結果の比較	56
札幌医科大学 公衆衛生学教室 森 満	
12. 原発性胆汁性肝硬変の長期予後予測のためのバイオマーカーの同定	58
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	
13. NOD C3 C4マウスにおける胆管障害について	60
東北大学病院 消化器内科 上野 義之	
14. PBC 肝臓におけるCX3CL1の産生	62
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	
15. PBC 患者における膜トランスポーターの発現	63
福岡大学医学部 消化器内科 向坂彰太郎	
16. PBC におけるMDR3の発現意義	65
国立病院機構九州医療センター 消化器科 中牟田 誠	
17. PBC における脂質代謝の検討(2):ステロールのメタボローム解析による病態の評価	67
東京医科大学霞ヶ浦病院 消化器内科 松崎 靖司	

18. 原発性胆汁性肝硬変におけるエストロゲン代謝	69
高知大学医学部 消化器病態学 西原 利治	
19. PBC の胆管破壊の免疫学的機序：エストロゲンの関与	70
金沢大学医薬保健研究域医学系 形態機能病理学 中沼 安二	
20. PBC の病態形成に関わる自然免疫異常の研究	73
帝京大学医学部附属病院溝口病院 第四内科 宮川 浩	
21. ①PSC の全国調査	74
②PBC 患者の疲労度・QOL の国際比較	
帝京大学医学部 内科 滝川 一	
22. 原発性硬化性胆管炎に対する生体部分肝移植	78
東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 國土 典宏	
23. 難治性肝疾患に対する肝移植後長期成績	80
京都大学医学部附属病院 臓器移植医療部 江川 裕人	
24. 肝移植後原発性胆汁性肝硬変再発の機序解明	81
九州大学大学院 消化器・総合外科学 前原 喜彦	
IV-3. 劇症肝炎分科会	
25. ①劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2007年)	83
②劇症肝炎に対する組換えヒト肝細胞増殖因子の第 I/II 相臨床試験	
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁	
26. 臨床調査個人票による劇症肝炎の臨床疫学像	96
劇症肝炎に続発する脳浮腫の疫学的考察	
札幌医科大学 公衆衛生学教室 森 満	
27. 小児期の劇症肝不全	98
済生会横浜市東部病院こどもセンター 藤澤 知雄	
28. 急性肝不全の予後予測：データマイニングによるアルゴリズムの作成	100
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智	
29. ①急性肝障害劇症化予知・予防に関する研究	103
②肝前駆細胞の生存、増殖シグナルに関する研究	
岩手医科大学 消化器・肝臓内科 鈴木 一幸	
30. 劇症化の予知と阻止について	109
昭和大学藤が丘病院 消化器内科 与芝 真彰	
31. 劇症肝不全の臨床研究	111
順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 市田 隆文	

32. 肝 oval cell の分化と HNF-4	113
岐阜大学大学院 消化器病態学 森脇 久隆	
33. 脂肪組織由来間葉系(幹)細胞(ADSC)を用いた肝再生療法開発へ向けた検討	115
大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 林 紀夫	
34. 自己骨髄細胞による肝硬変治療～脾摘の効果について～	117
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. 劇症肝炎に対する生体部分肝移植	119
東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 國土 典宏	

IV-4. 肝内結石症分科会

36. 肝内結石症の検討(疫学) - 胆管癌危険因子の解析 -	123
杏林大学医学部 外科 森 俊幸	
37. 上五島地区における肝内結石発症の地域分布調査	126
長崎県離島医療圏組合 上五島病院 八坂 貫広	
38. 肝内結石症の病理学的機序: 胆管上皮異型病変と HSP の発現	128
金沢大学医薬保健研究域医学系 形態機能病理学 中沼 安二	
39. 肝内結石症に発生する胆道癌の発生機序と、診断治療に関する基礎的臨床的研究	131
名古屋大学大学院 腫瘍外科学 柳野 正人	
40. 肝内胆管癌における新規腫瘍マーカー候補遺伝子の同定	133
金沢大学医薬保健研究域医学系 先端医療技術学講座 本多 政夫	
41. 肝内結石症の長期予後 - 予後危険因子について -	135
千葉大学医学部 腫瘍内科学 露口 利夫	
42. 肝内胆管障害の発症メカニズム～治療開発に向けて～	138
広島大学病院 総合診療科 田妻 進	
43. 肝内胆管癌に対する分子標的治療 - IL-4受容体標的サイトトキシンの有用性について	140
筑波大学大学院人間総合科学研究科 消化器病態医学 正田 純一	

V. 研究成果の刊行に関する一覧表	147
VI. 班員名簿	155
VII. 平成20年度班会議総会プログラム	157

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

研究代表者 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：自己免疫性肝炎（AIH）では10年ぶりに全国調査が進行中であることが報告された。3つのワーキンググループ（WG）により、①診断基準の見直しと国際基準との整合性の検討、②劇症化・重症化例の解析、③治療法の進歩と標準化により新たな診断と治療法のガイドライン作成が行われている。自己免疫性肝炎の中に血清IgG4高値で門脈域に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤のある症例の存在が報告され、IgG4関連自己免疫性肝炎という概念が提唱された。HLAと治療反応性、組織学的変化との関連では、DR8症例の治療反応性が最も悪く、DR14症例では治療反応性、組織学的改善ともに良好であった。原発性胆汁性肝硬変（PBC）では診断基準WGで、PBCの新しい病理学的病期、活動度分類の提唱が行われた。疫学調査WGでは、罹患者実数の把握、自然経過、肝不全死の実態、肝炎型PBC、ANA陽性PBCの予後調査が計画された。診療ガイドライン作成WGは、疫学班による全国調査登録症例のデータベースによる診療ガイドラインの作成が計画された。治療WGではオーバーラップ症候群の実態調査研究が計画されている。原発性硬化性胆管炎（PSC）では血縁ドナー由来の肝移植ではPSCが再発する可能性が高いが、生存率に大きな影響を与えないこと、また移植不適応例は予後不良であることが報告された。劇症肝炎（FH）では2007年の全国調査ではFH83例（急性型40例、亜急性型43例）、LOHF 5例が登録された。成因ではウイルス性48%（うちB型が最多）で、薬物性14%、自己免疫性8%、成因不明31%で、肝移植非実施症例における救命率は急性型51%、亜急性型24%で、LOHF 0%であった。免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化例、特にde novo B型例が増加傾向であった。生体部分肝移植が急性型8%、亜急性型33%に実施され、予後は良好であった。WG Iでは新しい肝移植適応ガイドライン、データマイニング解析による予後予測アルゴリズムの検証が行われた。WG IIでは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を評価する臨床試験が、2009年4月から実施される。医師主導治験による組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験の最終報告が行われた。肝内結石症では疫学予後WGで2006年度の肝内結石症全国疫学調査より新規発生症例が年間120-30例程度と推計され、全胆石症に占める割合は0.6%と過去調査に比し減少傾向であると報告された。診断治療WGでは新規の診断モダリティなどを用い、より実践的な診療ガイドライン策定する多施設共同研究が進行している。画像WGでは各施設の肝内胆管癌合併肝内結石症の検討を行い、MEDLINEの網羅的症例検索による症例プロファイルの抽出が試みられた。発癌WGでは、多施設共同研究により肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌機序の解明ならびに癌の早期発見スクリーニング法の確立、組織バンク（tissue bank）の構築などを行うこととなった。

研究分担者

中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
恩地 森一 愛媛大学大学院医学系研究科先端病態制御内科学
国土 典宏 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学
持田 智 埼玉医科大学消化器・肝臓内科
廣石 和正 昭和大学医学部内科学講座

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）、劇症肝炎（FH）および肝内結石症について、わが国における最新の实態調査にもとづき、適正な診断基準、肝移植適応基準および治療法の標準化を目指す。また、各疾患の病態解明により肝硬変へ

の進展あるいは劇症化を阻止する新規治療法の開発および肝移植に替わる再生医療の臨床応用を推進する。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各疾患の実態について全国調査を継続し、最新の結果に基づき、より適切な診断基準、治療方法を明らかにする。②各疾患の臨床症例、疾患モデルを用いた基礎的研究により病態を解析し、新規治療法の開発を行う。

（倫理面への配慮）

上記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. 研究結果とD. 考察

1. 自己免疫性肝炎（AIH）

10年間施行されていなかった自己免疫性肝炎の全国調査を実施し、3つのWGにより、①診断基準の見直しと国際基準との整合性の検討、②劇症化・重症化例の解析、③治療法の進歩と標準化に取り組み、診断と治療法のガイドラインを作成する。

診断・治療：全国集計は肝臓学会の本部および支部評議員の所属する全国462施設にアンケート用紙を送付し、4月末までの回収作業が進行している。恩地研究分担者は肝硬変の成因別調査を実施し、成因のうち自己免疫性肝炎が全体の1.9%（男性0.4%、女性4.3%）を占めることを報告した。また非アルコール性脂肪肝炎関連肝硬変では36.7%が抗核抗体陽性であった。森實研究協力者は多変量ロジスティックモデルにもとづく血清ALP/正常上限値比 <1.3 （1点）、血清ALT値 ≥ 120 （2点）、抗ミトコンドリア抗体 <20 倍（2点）の3因子スコア加算システムを用い、スコア3点以上で感度90%、特異度90%で自己免疫性肝炎を診断可能で、PBCとの鑑別にも有用であることを報告した。吉澤研究協力者は、自己免疫性肝炎と診断されている患者の中に血清IgG4高値で門脈域に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤のある症例を発見し、IgG4関連自己免疫性肝炎という概念を提唱した。山本研究協力者は、初期治療としてUDCA 300-600mg/日単剤投与を受けた症例の80%でトランサミンナーゼの基準値内化が得られ、効果持続例では予後良好であったと報告した。また、PSL漸減中のUDCA併用例では、PSL単剤投与群に比べて再燃時におけるPSL投与量が少量であり、再燃率も低率であった。肝予備能が良好で肝炎が軽度の症例ではUDCA単剤投与が有効であることが示唆された。

免疫調節：廣石研究分担者はCOX-2遺伝子プロモーター領域の-1195A/Gと-765G/C多型の解析を行い、自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変はコントロールと比べ有意差がなかったと報告した。銭谷研究協力者は、樹状細胞と高分化型肝癌細胞の融合細胞とIL-12を投与した動物モデルを用い、肝炎の自然軽快に制御性T細胞が関与している可能性を報告した。日比研究協力者は、C型慢性肝炎では自己免疫性肝炎と異なり、制御性T細胞の増加とTh17細胞の減少が観察され、Th17/Tregバランスが制御性T細胞優位になっていることを報告した。大平研究協力者は、自己免疫性肝炎患者では、血清中抗スクレオソーム抗体価が対照群に比べ有意に高く、肝炎の活動性と有意な相関を示すことより、スクレオソームに対する免疫応答が自己免疫性肝炎の病因・病態進展に関与している可能性を明らかにした。鈴木研究協力者は、免疫抑制剤療法の奏功している症例では組織学的に改善がみられることを示した。HLAと治療反応性、組織学的変化との関連をみると、DR8を持つ症例の治療反応性が最も悪く、DR14を持つ症例は治療反応性、組織学的改善ともに良好であったと報告した。

2. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

WG 活動報告

PBC 診断基準 WG は中沼研究分担者を代表とし、

PBCの新しい病理学的病期、活動度分類の提唱を行なった。疫学調査WGは廣原研究協力者を代表とし、罹患者実数の把握、自然経過（無症候性から症候性への移行）、肝不全死の実態（肝移植実施の割合）、肝炎型PBC、ANA陽性PBCの予後調査を計画している。診療ガイドラインの作成WGは石橋研究分担者を代表に、クリニカルクエスチョンを挙げた文献的考察、厚労研究班疫学班による全国調査登録症例のデータベースによる診療ガイドラインの作成を目指している。治療WGは滝川研究協力者を代表とし、PBCの中でステロイド治療が必要な症例（いわゆるオーバーラップ症候群）の実態調査研究を計画している。

疫学調査：廣原研究協力者は、PBC全国調査（第1～13回）登録例の解析を行ない、①診断年次推移において男女比率に変化がない、②男性例は診断時年齢が比較的高齢で無症候性の占める割合がやや多い、③診断時に合併する自己免疫疾患は女性例に多く、悪性腫瘍の合併は男性例に多い、④予後解析により男性は女性に比較してやや予後不良であり、肝細胞癌累積発癌率はPBC診断20年後、男性で高率であるなどの結論を得た。また、坂内研究協力者は、2005年度の臨床調査個人票登録例と、2005年のPBC全国疫学調査の症候性PBC例を比較解析し、男女比や平均年齢の有意差はなかったが、全国調査では総ビリルビン値が高く、肝不全兆候を有する者の割合が多いことを報告した。

診断・治療：石橋研究分担者は、抗gp210抗体と抗セントロメア抗体の測定がPBCの病型分類や予後予測に有用であること、さらにPBCの進行を規定している遺伝的素因として黄疸型進行に関与するmultidrug resistance protein 3 (MDR3) 遺伝子多型を見出した。また、滝川研究協力者は、欧米と同様、本邦のPBC患者にも疲労症状を訴えている症例が少なからず存在するが、疲労症状はPBCに特異的な症状ではなく、心理的因子との関連が強いことを明らかにした。

病因・病態：1) 自然免疫応答：下田研究協力者は、PBC肝において血管内皮細胞が自然免疫応答にてCX3CL1を産生することを明らかにした。また、宮川研究協力者は、Toll-like receptor 9 (TLR9) を介した単球およびB細胞の自然免疫応答によるB cell activating factor (BAFF) の産生亢進とBAFFによるB細胞の活性化とTLR9発現の増強がPBC患者の高IgM血症に関与している可能性を示した。2) トランスポーター：向坂研究協力者は、胆汁取り込みに関わるトランスポーターOST α / β と転写因子であるFXRについて検討し、治療前のPBC患者ではFXR依存性にOST α / β の発現が早期より代償的に増強していることを明らかにした。また、中牟田研究協力者は、PBC肝において脂質代謝関連遺伝子のMDR3とLXR α (liver X receptor α) の発現が著明に亢進していることを明らかにし、PBCの病態形成や治療に深く関与している可能性を報告した。3) エストロゲン：西原研究協力者は、自己血中エストロゲ

ン代謝に関与する機能性遺伝子多型とPBCとの関連を見いだした。また、中沼研究分担者は、エストロゲンが胆管細胞のアポトーシス誘導への感受性を亢進させることを指摘し、PBC女性の胆管消失を来しやすい因子として作用している可能性を報告した。

動物モデル：上野研究協力者は、抗ミトコンドリア抗体産生と胆管病変を認めるNOD.C3C4雌マウス肝より内因性レトロウイルス遺伝子断片が検出されることを見出し、PBC発症へのレトロウイルス関与の可能性を報告した。

3. PSC

疫学：滝川研究協力者は、特定疾患の疫学に関する研究班による253例のPSC疫学調査より、①20歳台と60歳台との2つのピークがある、②ALPが正常である症例が44例も存在する、③IBD・膵炎合併例は各々102例、15例、④抗核抗体、p-ANCAの陽性率は各々37.3%、2.4%であることを示した。またステロイド反応例については今後ステロイド効果判定の基準を統一して再検討する必要性を報告した。

移植：国土研究分担者は、血縁ドナー由来の肝移植ではPSCが再発する可能性が高いが、再発の有無は生存率に大きな影響を与えないことを示した。さらに、移植不適応例は移植例に較べて明らかに予後が悪く、肝移植が妥当な治療であると報告した。また、江川研究協力者は、10例を超える生体肝移植後PSC症例の長期成績について明らかにするため、28施設116症例を収集し、集計・解析を行なっている。

4. 劇症肝炎

1. 劇症肝炎、LOHFの実態（全国調査、分担研究）

2007年に発症した劇症肝炎、LOHFに関する全国調査では劇症肝炎83例（急性型40例、亜急性型43例）、LOHF 5例が登録された。成因ではウイルス性48%（うちB型が最多）で、薬物性14%、自己免疫性8%、成因不明31%で、肝移植非実施症例における救命率は急性型51%、亜急性型24%で、LOHF 0%であった。例年同様に亜急性型B型キャリア例の予後が極めて不良で、このB型キャリア例の多くを免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化例、de novo B型例が占め、増加傾向にあった。森研究協力者は臨床調査個人票を基に平成16年度以降に発生した劇症肝炎の臨床疫学像の解析を行い、成因に関わらず男性より女性に脳浮腫の発生率が高いことを報告した。

2. WG活動報告

WG Iでは劇症肝炎の診断基準としてPT (%)からINR表記への変更が検討され、PT40%はINR2.0で一致していたが、40%未満ではキット間で差異がみられた。新しい肝移植適応ガイドラインを用い、2004～2005年の登録症例でその有用性を評価したところ、正診率68%、感度56%、特異度88%とほぼ良好な成績であった。WG IIでは「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」の臨床試験が、本研究班員が所属する内科系の全国29施設および関連施設において2009年4月から実施されることを報告した。

4. 劇症肝炎、LOHFの治療（全国調査、分担研究）

2007年の症例において、B型に対しては全体の95%で核酸アナログ投与が行われていたが、エンテカビル使用例がラミブジンを上回った。昨年同様にリツキシマブ、ステロイド併用療法により発症するde novo B型例の予後は極めて不良であった。藤澤研究協力者は小児劇症肝不全の治療について検討し、成人と同様に血漿交換と高流量持続ろ過透析を組み合わせた治療方法が効果的であることを報告した。

1) 生体部分肝移植

2007年の生体部分肝移植の実施頻度は、急性型が8%、亜急性型33%で、救命率はそれぞれ100%、86%であった。急性型の肝移植率は昨年より低下したが、全体の移植率は例年とほぼ同じであった。国土研究分担者は、右葉グラフトの使用により劇症肝炎例に対する適応が拡大しており、その累積生存率は89%と移植成績も良好であることを報告した。また、市田研究協力者は脳死肝移植では生体肝移植より急性肝不全に対する移植成績が不良である可能性を報告した。

2) 新規治療法

坪内研究代表者は組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験の最終報告において、観察された有害事象はいずれも軽度で、被験者において生存期間が延長する傾向が認められたが、症例数が少なく統計学的有意差はみられなかったことを報告した。鈴木研究協力者は、劇症肝炎血漿が正常血漿に比し、肝前駆細胞の増殖を有意に促進することを報告した。森脇研究協力者は、ラット2-AAF投与後部分肝切除モデルにおいてHNF-4遺伝子導入によるoval cellが肝細胞に分化誘導し肝再生不全を改善する可能性を報告した。林研究協力者は脂肪組織中に存在する間葉系幹細胞-ADSCがbFGFの存在下で肝細胞系細胞へと分化誘導可能であり、肝障害モデルマウスにおいてbFGF前処置ADSC移植の有効性を報告した。坂井田研究協力者はGFP/CC14モデルにおいて脾臓摘出により、肝臓への骨髄細胞の定着率が上昇し、肝機能や線維化が改善することを報告した。

5. 肝炎劇症化の予知と早期治療（分担研究）

持田研究分担者はニューラルネットワークによるクラスター解析結果から、決定木法とradial basis function (RBF)法による劇症肝炎の予後予測が有用であることを明らかにした。鈴木研究協力者は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有用性とN-アセチルシステイン (NAC)の効果に関し報告した。与芝研究協力者は与芝らの劇症化予知式に基づく劇症化予知と阻止の有効性を報告した。

5. 肝内結石症

WG活動報告

1. 疫学予後WG（代表：森研究協力者）では2006年度の通院加療例を対象に肝内結石症の全国疫学調査を施行し、過去5回の疫学調査結果と比較検討した。336例が集積され、新規発症症例は年間120～30例程度と推計された。全胆石症に占める割合は0.6%と過去調査に比し減少していた。症例平均年齢は63歳、男女

比は1:0.95であった。結石存在部位はI型が54.9%と優位であり過去の調査に比し増加し、また左葉型が49.3%と優位であった。結石診断法では、MRI (MRCP) の利用が増加していた。合併疾患としては、生活習慣病に加え肝胆腫瘍を38例(12%)、消化器腫瘍を49例(16%)で認めた。外科治療では肝切除術が103例と最も多かった。結石の遺残再発率は18.6%であり過去の調査と比べ、治療成績は向上していなかった。(2) 診断治療WG(代表:多妻研究協力者)では多施設研究による①肝内結石症診療の現状把握、②その問題点の拾い上げと診療指針の立案、③新規の診断モダリティと治療発掘・開発により実践的な診療ガイドライン策定を推進する。(3) 画像WG(代表:佐田研究協力者)では各施設の肝内胆管癌合併肝内結石症の検討を行い、MEDLINEの網羅的症例検索による症例プロフィール抽出を試みた。今後、より詳細なプロフィールを明らかにするために、研究班参加施設を対象として、症例調査を実施することとなった。(4) 発癌WG(代表:中沼研究分担者)では胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)と前癌病変である胆管上皮層内腫瘍(BiIN)に着目し、多施設共同研究により肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌機序の解明ならびに癌の早期発見スクリーニング法の確立を行う。同様の目的で、共同研究施設から肝内結石症症例の肝組織を収集し組織バンク(tissue bank)を構築し、研究用のサンプルとして共用することとなった。

疫学・予後:森研究協力者は、2006年に行われた第6期全国調査で登録された肝内結石症334例を対象に、胆管癌合併の危険因子の解析結果を報告した。単変量解析・多変量解析において、胆管癌の危険因子は胆道再建の既往例(オッズ比3.800)、肝萎縮例(オッズ比4.585)であった。胆道再建既往例については、吻合法(胆管十二指腸吻合vs胆管空腸吻合、側側吻合)と胆管癌合併との相関は認めなかった。また87.5%で萎縮肝と胆管癌発生部位が一致したことにより、萎縮肝が胆管癌発生母地であることを明らかにした。八坂研究協力者は、新上五島町全人口の0.8%に肝内結石症を認め、簡易水道の敷設が遅れた中部に2%以上の結石多発地域が認めたことを報告し、典型的な肝内結石症(肝葉萎縮を伴うIE型のピ系石症例)と衛生状態との関与を明らかにした。露口研究協力者は、1983年4月より2008年3月まで肝内結石症と診断された89人について長期予後を検討し、末梢肝管型より主肝管型において胆管細胞癌などの晩期合併症発現率が有意に高いことを明らかにした(相対危険度3.668, P値0.0427)。

診断・治療:田妻研究協力者は、疎水性胆汁酸が酸化ストレスを誘導することを明らかにし、胆汁酸による胆管障害による胆汁性肝硬変への進展、胆汁酸による酸化DNA傷害、修復による発癌との関与が示唆された。榑野研究協力者は、治療経験を有する肝内結石症203例のうち、肝内胆管癌合併例(22例)の治療成績を検討した。16例に対して肝内胆管癌に対する根治術が施行され、肝内胆管癌発生22例の5年生存率は

16%であった。

発癌・治療:中沼研究分担者は、BiIN、胆管癌と肝内結石症(BiIN・胆管癌非合併例)の大型胆管上皮では、正常肝と比較してHSP27の有意な発現亢進を認め、BiINでは肝内結石症(BiIN・胆管癌非合併例)よりHSP27発現が有意に亢進していたことより、HSP27の発現誘導は発癌に関連した早期の現象であることを報告した。正田研究協力者は、胆道癌においてIL-4受容体の発現が高率に認められ、IL-4受容体標的サイトキシンがin vitroおよび皮下腫瘍および腹腔播種モデルにおいて強い抗腫瘍効果を発揮することを明らかにし、新規分子標的治療薬としての有用性が示唆された。本多研究協力者は、Serial Analysis of Gene Expression (SAGE)法やreal-time RT-PCR法などの発現解析により、肝内胆管癌特異的な発現遺伝子biglycan, insulin-like growth factor-binding protein 5, claudin-4の3遺伝子を同定したことを報告した。また、3遺伝子のreal-time RT-PCR発現度によるICC判別式が肝癌鑑別診断における新規マーカーとして有用であることを明らかにした。

Ⅱ. 分担研究の概要

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 恩地 森一 愛媛大学大学院医学系研究科先端病態制御内科学 教授

本研究班の初年度として、全体研究を全国調査と3つのワーキンググループに分けて、それぞれの課題を3年かけて結論を出すこととした。1) 10年間行われていなかった自己免疫性肝炎の全国集計の実施、2) 診断基準の見直しと国際基準との整合性の検討、3) 劇症化・重症化例の解析、3) 治療法の進歩と標準化を行い、診断と治療法のガイドラインを作成することを企画した。全国集計は2009年1月末に肝臓学会の本部および支部評議員の居る全国462施設にアンケート用紙を送付し、4月末までに回収を行う作業が進行している。ワーキンググループでの研究は班内研究として、各課題についてアンケート形式で該当する症例を提示していただき、集計と解析を行うこととし、本年度内にアンケートを送付する予定である。

恩地研究分担者は肝硬変の成因別調査を全国58施設、33379人で行った。肝硬変の成因のうち自己免疫性肝炎は1.9%（男性0.4%、女性4.3%）を占めていた。なお、原発性胆汁性肝硬変は2.4%、非アルコール性脂肪肝関連肝硬変は2.1%であった。早期の診断と治療による肝硬変への進展阻止が必要である。なお、非アルコール性脂肪肝関連肝硬変では36.7%が抗核抗体陽性であった。

広石研究分担者はCOX-2遺伝子プロモーター領域の多型が自己免疫性肝炎の病態に関与するかを検討するため、-1195A/Gと-765G/Cの多型を解析し、自己免疫性肝炎、ウイルス性肝疾患の各病態と比較検討した。自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変はコントロールと比べ有意な差がなく、自己免疫性肝疾患の病態との関連性もなかった。

銭谷研究協力者は、樹状細胞と高分化型肝癌細胞の融合細胞とIL-12を投与して作製した動物モデルを用いて、その免疫動態を解析した。このモデルでは肝炎誘導後に肝内炎症が自然経過により改善するが、肝内では炎症極期から制御性T（Foxp3陽性）細胞は増加し、肝炎の自然軽快に制御性T細胞が関与している可能性が示された。また、このモデルで誘導された肝炎は、ステロイド投与により改善した。

日比研究協力者は、末梢血単核球と肝組織の免疫組織染色とともに、C型慢性肝炎では自己免疫性肝炎と異なり、制御性T細胞の増加とTh17細胞の減少が観察された。すなわち、C型慢性肝炎ではTh17/Tregバランスが制御性T細胞優位になっていることが示唆され、自己免疫性肝炎とC型慢性肝炎とはその病態が異なっていた。

大平研究協力者は、自己免疫性肝炎患者でのスクレオソームに対する免疫応答を解析した。自己免疫性肝炎患者では、血清中抗スクレオソーム抗体価が対照群

に比べ有意に高く、ALT値と有意な相関を示した。また、治療による肝炎の活動性の低下とともにスクレオソーム抗体価が低下した。自己免疫性肝炎患者の末梢血単核球をスクレオソームで刺激すると、濃度依存性にIFN-gを産生した。これらの結果から、自己免疫性肝炎患者では、肝細胞でのアポトーシス亢進状態があり、出現したスクレオソーム抗原に対する免疫寛容が破綻し、スクレオソームに対する免疫応答は自己免疫性肝炎の病因・病態進展に関与している可能性が示唆された。

森実研究協力者は全国調査で収集されたウイルス性、腫瘍性、アルコール性、薬物性、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うち、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診断ゴールドスタンダードとした212例を対象として、多変量ロジスティックモデルにもとづく、2因子スコア加算システムの診断能を解析した。血清ALP/正常上限値比<1.3で1点、血清ALT値 ≥ 120 で2点、抗ミトコンドリア抗体<20倍で2点を加算し、スコア3点以上で、感度90%特異度90%で自己免疫性肝炎と診断することができた。問診、血液検査、腹部超音波検査など日常臨床で行われている検査で、ウイルス性肝炎などが除外された時点で、自己免疫性肝炎の疾患確率を設定し、3因子スコア加算システムを適用することによって、正診率約90%で自己免疫性肝炎の診断が可能であった。また、自己免疫性肝炎の事後確率が低い場合には、原発性胆汁性肝硬変が疑われる。自己免疫性肝炎診断法として3因子スコア加算システムは有用と考えられた。

吉沢研究協力者は、自己免疫性肝炎と診断されている患者の中に血清IgG4高値、門脈域に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤のある症例を発見し、IgG4関連自己免疫性肝炎という概念を提唱した。60例の自己免疫性肝炎の中に2例（3.3%）IgG4関連自己免疫性肝炎と考えられる症例があった。ステロイド治療が効果的であり、従来自己免疫性肝炎と診断、治療してきた症例の中にIgG4関連自己免疫性肝炎が混在している可能性が推測された。

山本研究協力者は、初期治療としてUDCA 300-600mg/日単剤投与を受けた症例の80%でトランサミンナーゼの基準値内化が得られ、その後もトランサミンナーゼの持続基準値内の得られた症例ではプレドニゾロン（PSL）の併用なしで予後良好であった。しかし、UDCA単剤投与ではPSL投与に比べてトランサミンナーゼ基準値内までに長期間を要した。また、PSL漸減中にUDCA併用投与を受けた症例では、再燃時におけるPSL投与量がPSL単剤投与群に比べて少量

であり、PSL 7.5mg/日以上の投与を受けていた期間における再燃率が低率であった。以上より、一部の症例でUDCA単剤投与は有効であるが、その適応は肝予備能が十分保たれ肝炎の程度が軽い症例と考えられた。

鈴木研究協力者は、治療介入と組織学的変化の関係を解析した。組織学的変化は、HAIscoreで見ると改善87.5%、不変4.2%、悪化8.3%であり、免疫抑制剤療法が奏功している症例では組織学的に改善していた。HLAを検索した症例で、治療反応性と組織学的変化の関連をみると、DR8を持つ症例の治療反応性が最も悪く、DR14を持つ症例は治療反応性と組織学的改善ともに良好であった。

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

研究分担者 中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理 教授

原発性胆汁性肝硬変（PBC）分科会は、PBCの疫学調査、診断基準の改訂、病因・病態の解明、新しい治療法の開発と肝移植の成績を検討課題とし、原発性硬化性胆管炎（PSC）も調査研究の疾患としている。本年度からは、疫学調査ワーキング、PBC診断基準ワーキング、診療ガイドラインの作成ワーキング、治療ワーキングの4つのワーキンググループを立ち上げ、3年間次計画について議論した。本年度は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

・ワーキンググループ

PBC診断基準ワーキング：中沼研究分担者を代表とするワーキンググループは、PBCの新しい病理学的病期、活動度分類の提唱を行い（2008年、「肝胆脾」に誌上発表）、Interobserver agreement studyにて軽度から中等度の一致率を確認し、今後、臨床病理面での応用を期待した。

疫学調査ワーキング：廣原研究協力者を代表とするワーキンググループでは、罹患者実数の把握、自然経過（無症候性から症候性への移行）、肝不全死の実態（肝移植実施の割合）、肝炎型PBC、ANA陽性PBCの予後調査を計画している。また、若年発症型PBCにおける病期進展や予後の特徴についても現在解析中である。

診療ガイドラインの作成ワーキング：石橋研究分担者を代表とするワーキンググループは、診療ガイドラインの存在が望まれるクリニカルクエストを挙げて文献の考察を行ったが、高いエビデンスレベルの文献は極めて少ないことがわかった。今後、エビデンスの構築には、厚労研究班疫学班で蓄積されている全国調査の登録症例をデータベースとして用いて解析する必要があるとした。

治療ワーキング：滝川研究協力者を代表とするワーキンググループは、PBCの中でステロイド治療が必要な症例（いわゆるオーバーラップ症候群）の実態調査研究を計画しており、PBC全国調査データベースから抽出し検討する方法と協力施設における詳細な後向き調査をする方法の研究計画案を作成した。

・個別研究

疫学調査：廣原研究協力者は、PBC全国調査（第1～13回）登録例における性差による病像と予後の相違について検討し、①診断年次推移において男女比率に変化がないこと、②男性例は診断時年齢が比較的高齢で無症候性の占める割合がやや多いこと、③診断時

に合併する自己免疫疾患は女性例に多く、悪性腫瘍の合併は男性例に多いこと、④予後解析により男性は女性に比較してやや予後不良であり、肝細胞癌累積発症率はPBC診断20年後、男性で高率であるとの結論を得た。また、坂内研究協力者は、2005年度の臨床調査個人票（個人票）のうち検査成績を有する5,828人と、2005年に行われたPBC全国疫学調査（全国調査）の2次調査対象者のうち症候性PBCであった341人を集計解析した結果、個人票と全国調査の間に男女比や平均年齢の有意差はなかったが、全国調査では総ビリルビン値が高く、肝不全兆候を有する者の割合が多いことを指摘した。

診断・治療：石橋研究分担者は、PBCの予後良好群と不良群を鑑別するために有用なバイオマーカーについて検索し、抗gp210抗体と抗セントロメア抗体の測定がPBCの病型分類や予後予測に有用であること、さらにPBCの進行を規定している遺伝的素因として黄疸型進行に関与するmultidrug resistance protein 3（MDR3）遺伝子多型を見出した。また、滝川研究協力者は、本邦におけるPBC患者の疲労症状の実態を調査し、欧米と同様、本邦のPBC患者にも疲労症状を訴えている症例が少なからず存在するが、疲労症状はPBCに特異的な症状ではなく、心理的因子との関連が強いことを明らかにした。

病因・病態：1）自然免疫応答：下田研究協力者は、PBCの病態形成に関与するCX3CL1のPBC肝における産生機序について検討し、血管内皮細胞が自然免疫応答にてCX3CL1を産生することを明らかにし、今後、PBC胆管上皮細胞からのCX3CL1産生機序について更に検討を行う必要があることを指摘した。また、宮川研究協力者は、PBCの高IgM血症の機序として、Toll-like receptor 9（TLR9）を介した単球およびB細胞の自然免疫応答によるB cell activating factor（BAFF）の産生亢進とBAFFによるB細胞の活性化とTLR9発現の増強を明らかにし、PBC患者の高IgM血症にBAFFの異常が関与していることを示唆した。

2）トランスポーター：向坂研究協力者は、類洞側肝細胞膜に存在する胆汁取り込みに関わるトランスポーターで胆汁うっ滞時に増強するOSTa/bと転写因子であるFXRについて検討し、治療前のPBC患者ではFXR依存性にOSTa/bの発現が早期より代償的に増強していることを明らかにし、UDCA治療によるトランスポーター発現調節機序について今後更に検討を加えるとした。また、中牟田研究協力者は、脂質代謝関連遺伝子としてMDR3とLXR α （liver X receptor α ）について注目し、PBC肝ではこれらの

発現が著明に亢進していることを突き止め、これらの変化はPBCの病態形成や治療に深く関与している可能性を示唆した。

3) エストロゲン：西原研究協力者は、自己血中エストロゲン代謝に関与する機能性遺伝子変異とPBCとの関連について臨床例を用いて検討し、性ホルモンの代謝と関連する機能性遺伝子多型とPBCとの関連を見いだした。また、中沼研究分担者は、エストロゲンはヒト胆管細胞に対して細胞増殖を誘導することはなく、むしろアポトーシス誘導への感受性を亢進させることを指摘し、PBC女性の胆管消失を来しやすい因子として作用していることを示唆した。

動物モデル：上野研究協力者は、PBC発症への関与が示唆されているレトロウイルス感染症について解析するため、抗ミトコンドリア抗体産生と胆管病変を認めるNOD.C3C4マウスを検討した結果、雌のマウス肝より内因性レトロウイルス遺伝子断片が検出されることを見出し、今後この内因性遺伝子の機能解析について更に検討する必要があるとした。

2. PSC

疫学：滝川研究協力者は、特定疾患の疫学に関する研究班による疫学調査より、本邦におけるPSC患者253例を解析し、①20歳台と60歳台との2つのピークがあること、②ALPが正常である症例が44例も存在したこと、③IBD・膵炎合併例は各々102例、15例、④抗核抗体、p-ANCAの陽性率は各々37.3%、2.4%であることを指摘し、また「ステロイド効果あり」とされた症例が29例あったがその臨床像はさまざまであったことから、今後ステロイド効果判定の基準を統一して検討する必要があると示唆した。

移植：国土研究分担者は、東京大学におけるPSCに対する成人生体肝移植例を検討し、血縁ドナー由来の肝移植では再発する可能性が高いが、再発の有無は生存率に大きな影響を与えないことを示唆した。さらに、移植適応とならなかった症例は移植例に較べて明らかに予後が悪く、重篤な胆道感染症および末期肝不全例では再発のリスクを考慮しても肝移植が妥当な治療であると結論付けた。また、江川研究協力者は、10例を超える生体肝移植後PSC症例の長期成績について明らかにするため、28施設116症例を収集し、これらの症例のデータの集計・解析は成績向上への貴重な情報となると示唆した。

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

劇症肝炎に関する研究

研究代表者 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2007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最近の動向を明らかにした。共同研究では持田、坂井田両委員長よりワーキンググループ(WG) IおよびIIの活動報告がなされた。分担研究として、劇症肝炎の予知、早期治療、肝移植、肝細胞移植療法をはじめとする新規治療に関する基礎的、臨床的研究が報告された。

1. 劇症肝炎、LOHFの実態(全国調査、分担研究)

2007年に発症した劇症肝炎、LOHFに関する全国調査では劇症肝炎83例(急性型40例、亜急性型43例)、LOHF 5例が登録された。患者平均年齢は昨年と比べ亜急性型が低かったが、LOHFは高齢であった。成因はウイルス性が全体の48%を占めており、その内訳はB型(42%)が最多であった。B型では急性感染例(21%)がキャリア例(15%)より多くみられた。急性型に限定するとウイルス性は68%を占めていたが、そのほとんどはB型で、他はA型2例、C型1例であった。一方、亜急性型ではウイルス性は33%でC型1例、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20%、亜急性型の40%、LOHF 2例を含め全体の31%に相当した。また、薬物性は全体の14%、自己免疫性は全体の8%で昨年と比べ薬物性が高率、自己免疫性が低率であった。肝移植非実施症例における救命率は急性型51%、亜急性型24%で、LOHF 5例はいずれも救命されなかった。昨年と比べ亜急性型の救命率はやや上昇したものの依然として低率であった。成因と予後との関連では昨年と同様に亜急性型B型キャリア例の予後が極めて不良であった。このB型キャリア例の多くを免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化例、de novo B型例が占め、その割合はいずれも昨年より増加していた。森研究協力者は臨床調査個人票を基に平成16年度以降に発生した劇症肝炎の臨床疫学像の解析を行い、成因に関わらず男性より女性に脳浮腫の発生率が高いことを報告した。

2. WG I 研究報告

1) 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎の診断基準としてPT(%)からINR表記への変更が検討され、PT40%はINR2.0で一致していたが、40%未満ではキット間で差異がみられた。今後他のキットを含めた検討を行う予定である。

2) 劇症肝炎、急性肝不全の概念の改変

昨年に引き続き、劇症肝炎およびLOHFに分類されない急性肝不全症例を対象に調査が進行中である。

3) 肝移植適応ガイドラインの改訂

平成19年度に発表した新しい肝移植適応ガイドラインを用い、2004~2005年の登録症例でその有用性を評価したところ、正診率68%、感度56%、特異度88%とほぼ良好な結果であった。今後2006年以降の登録症例を含めた多数例で検討する予定である。

3. WG II 研究報告

平成19年度にデザインした「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」の臨床試験が、本研究班員が所属する内科系の全国29施設および関連施設において2009年4月から実施される予定である。

4. 劇症肝炎、LOHFの治療(全国調査、分担研究)

2007年の症例において、治療内容に大きな変化はみられなかった。B型に対しては全体の95%で核酸アナログ投与が行われていたが、昨年と異なり、エンテカビル使用例がラミブジンを上回った。昨年同様にリツキシマブ、ステロイド併用療法により発症するde novo B型例の救命例はなく、平成19年度に作成した「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」の周知とその検証が急務と思われた。藤澤研究協力者は小児劇症肝不全の治療について検討し、小児においても成人と同様に血漿交換と高流量持続ろ過透析もしくは高容量血液ろ過透析を組み合わせた治療方法が効果的であることを報告した。

1) 生体部分肝移植

2007年の生体部分肝移植の実施頻度は、急性型が8%、亜急性型33%で、救命率はそれぞれ100%、86%であった。急性型の肝移植率は昨年より低下したが、全体の移植率は例年とほぼ同じであった。国土研究分担者は劇症肝炎37例に対する生体部分肝移植の適応と成績について報告し、右葉グラフトの使用により劇症肝炎例に対する適応が拡大しており、その累積生存率は89%と移植成績も良好であることを報告した。また、市田研究協力者は脳死肝移植と生体肝移植では急性肝不全に対する移植成績が大きく異なることを報告し、今後の詳細な検討が必要と考えられた。

2) 新規治療法

坪内研究代表者は2008年6月に終了した医師主導治療による組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験結果を報告した。尿中アルブミン、血圧低下などの有害事象はいずれも軽度でその安全性が報告された。有効性に関しては、被験者において生存期間が延長する傾向が認められたが、統計学的有意差はみられなかった。鈴木研究協力者は、劇症肝炎血漿が正常血漿に比し、

肝前駆細胞の増殖を有意に促進すること、増殖が JNK 活性化を介して促進されている可能性を報告した。森脇研究協力者は、ラット 2-AAF 投与後部分肝切除モデルにおいて HNF4 遺伝子導入による oval cell が肝細胞に分化誘導し肝再生不全を改善する可能性を報告した。林研究協力者は脂肪組織中に存在する間葉系幹細胞-ADSC が bFGF の存在下で肝細胞系細胞へと分化誘導可能であることを見出した。また四塩化炭素による肝障害モデルマウスにおいて bFGF で前処置した ADSC 移植により肝機能と肝線維化の改善を認めたことを報告した。坂井田研究協力者は GFP/CCl4 モデルを用いて脾臓摘出術が自己骨髄細胞投与療法に与える影響について検討し、脾臓摘出により、肝臓への骨髄細胞の定着率が上昇し、肝機能や線維化が改善することを報告した。

5. 肝炎劇症化の予知と早期治療（分担研究）

持田研究分担者は1998～2003年の劇症肝炎、LOHF 例のニューラルネットワークによるクラスター解析結果から、決定木法と radial basis function (RBF) 法による予後予測法を発表した。昏睡出現時及びその5日後のデータベースに基づいた予測法による正診率は決定木法、RBF 法とも良好な成績であった。鈴木研究協力者は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から劇症肝炎成因例では良好な予測効果が得られたが、その他の成因では過剰予測の傾向がみられたことを報告した。並行して実施された N-アセチルシステイン (NAC) の効果に関する予備試験では NAC は7例に投与され、昏睡発現は1例 (14%) のみで、重篤な副作用発現例はみられなかった。与芝研究協力者は2002年から2006年の間に PT60% 以下となった重症肝炎例を対象に与芝らの劇症化予知式に基づく劇症化予知と阻止の有効性をプロスペクティブに検証した。予知式陽性例の生存率は88%、予知式陰性を含めた生存率は93%といずれも良好であり、予知式とそれに基づく阻止治療の有用性を報告した。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分科会総括研究報告書

肝内結石症に関する研究

研究分担者 中沼 安二 金沢大学医薬保健研究域医学系 形態機能病理学 教授

A. 研究目的

肝内結石症は良性疾患であるが、治療後も少なからず再発する難治性疾患である。合併する胆管炎により患者の社会生活に支障をきたすことも多い。特に肝内胆管癌は最も重大な合併症であり、肝内結石症患者の生命予後規定因子となっている。従来からの厚生労働省の肝内結石症に関する研究班を中心とした研究の成果により、肝内結石症の診断や治療成績は向上しつつあるが、その成因や肝内胆管癌の発生要因については依然として不明な点が多い。

本研究班では4つのワーキンググループ（疫学予後、診断治療、画像、発癌）を組織し、肝内結石症の現状把握、診断と治療成績の向上とそのガイドライン作製、発癌機序の解明と発癌予測を主な目的とした。

B. 研究成果

1. ワーキンググループ

(1) 疫学予後ワーキンググループ

（代表：研究協力者、森俊幸、杏林大）

2006年度に通院加療症例を対象とし、肝内結石症全国疫学調査を施行し、過去5回の疫学調査結果と比較検討した。2592施設に予備調査票を行い336例を集積した。新規発生症例は年間120-30例程度と推計され、全胆石症に占める割合は0.6%と過去調査に比し減少していた。症例平均年齢は63歳、男女比は1:0.95であった。結石存在部位はI型が54.9%と優位であり過去の調査に比し増加していた。また左葉型が49.3%と優位であった。結石診断法では、MRI (MRCP) の利用が増加していた。合併疾患としては、生活習慣病に加え肝胆膵悪性腫瘍を38例 (12%)、消化器腫瘍を49例 (16%) で認めた。外科治療では肝切除術が103例と最も多かった。結石の遺残再発率は18.6%であり過去の調査と比べ、治療成績は向上していなかった。本研究によって肝内結石症の臨床病理像、診療についての現状を把握しえた。今後の診療指針の改訂のためには、診断、治療における妥当性をさらに検証する必要があると思われる。

(2) 診断治療ワーキンググループ

（代表：研究協力者、田妻進、広島大）

肝内結石症の診断モダリティの変遷や治療選択肢の拡充と変革を確認した。肝内結石症の診断と治療成績の向上を目的として、実践的な診療ガイドライン策定を目指す。その手法として、1) 肝内結石症診療の現状把握、2) その問題点の拾い上げと診療指針の立案、3) 新規の診断モダリティと治療発掘・開発を、多施設研究により推進することとした。

(3) 画像ワーキンググループ

（代表：研究協力者、佐田尚宏、自治医大）

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の診断には、直接造影法における胆汁細胞診・胆管生検、MRI検査の拡散強調画像、CT検査のsuper delay phase、胆汁中CEA値、PET検査などが有用であるとする報告もあるが、確立した画像診断法はない。画像ワーキンググループでは各施設の肝内胆管癌合併肝内結石症の検討を行い、MEDLINEの網羅的症例検索による症例プロフィール抽出を試みた。今後、より詳細に肝内胆管癌合併肝内結石症のプロフィールを明らかにするために、本年度研究班参加施設を対象として、症例調査を実施することとした。

(4) 発癌ワーキンググループ

（代表：研究分担者、中沼安二、金沢大）

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌機序の解明ならびに癌の早期発見が可能なスクリーニング法の確立を目的として、特に胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of bile duct, IPNB) と前癌病変である胆管上皮層内腫瘍 (biliary intraepithelial neoplasia, BiIN) に着目し、多施設共同研究を行う。今後の予定として、共同研究施設から肝内結石症症例の肝組織を収集し組織バンク (tissue bank) を構築する。さらに、肝内結石症と対照疾患 (悪性腫瘍、炎症性胆道疾患) の胆汁サンプルを収集し、これをモデル胆汁として研究協力者に配布する。組織バンクとモデル胆汁を用いて、癌関連遺伝子の発現動態を明らかにし、今後、肝内結石症からの発癌機序の解明ならびに癌の早期発見に有用なバイオマーカーを探索する。

2. 個別研究

(1) 疫学・予後

森研究協力者は、2006年に行われた第6期全国調査で登録された肝内結石症334例を対象に、胆管癌合併の危険因子を解析した。単変量解析・多変量解析において、胆管癌の危険因子は胆道再建の既往例 (オッズ比3.800)、肝萎縮例 (オッズ比4.585) であった。胆道再建既往例については、吻合法 (胆管十二指腸吻合 vs 胆管空腸吻合、側側吻合) と胆管癌合併との相関は認めなかった。一方、肝萎縮を認める胆管癌合併例を検討すると87.5%に萎縮肝と胆管癌発生部位が一致した。これより、萎縮肝は可能な限り切除すべきと考えられた。

八坂研究協力者は、上五島地区 (旧上五島町) における肝内結石症発症の地域分布調査を行い、地域別の発生頻度、生活状況、肝内結石症の特徴について比較

検討を行った。肝内結石症の新上五島町全人口に占める割合は0.8%であり、検診の進んでいる上五島地区では1.3%と高く、町内分布をみると、中部に2%以上の結石多発地域が認められた。この地域は、農業中心の半農半漁の集落が点在し、簡易水道の敷設は1961年以降と遅れていた。病型では、I E型、L型の頻度が高く、肝萎縮症例も多く、肝切除を中心とした治療が多く症例で行われていた。典型的な肝内結石症(肝葉萎縮を伴うI E型のピ系石症例)に、生活の衛生状態の関与が改めて示唆された。

露口研究協力者は、肝内結石症の長期予後を予後危険因子の観点から検討した。1983年4月より2008年3月まで肝内結石症と診断された89人について検討した結果(平均経過観察期間138.7ヶ月)、晩期合併症を24人に認めた。結石除去率は主肝管型で高いにもかかわらず、晩期合併症出現率は末梢肝管型より主肝管型において有意に高く認められた。相対危険度は3.668(P値0.0427)であった。合併症別では胆管炎、胆管細胞癌において主肝管型での出現率が有意に高かった。特に胆管細胞癌は主肝管型でのみ出現していた。このため主肝管型は結石除去が良好であっても、嚴重な経過観察が必要と考えられた。

(2) 診断・治療

田妻研究協力者は、肝内結石症の胆管障害を治療開発の観点から、その発症メカニズムについて検討した。その結果、疎水性胆汁酸が酸化ストレスを誘導することが明らかとなり、胆汁酸による胆管障害とそれに引き続く胆汁性肝硬変への進展が示唆された。さらに、胆汁酸による酸化DNA傷害、修復も判明し、その発癌性も示唆された。肝内結石症における胆管癌併発を阻止するためには、胆汁酸代謝の改善と酸化ストレスの軽減が肝要であると考えられた。

椰野研究協力者は、治療経験を有する肝内結石症203例のうち、肝内胆管癌合併例(22例)の治療成績を検討した。22例中、肝内結石症と肝内胆管癌の同時発症は17例で、肝内結石症の経過観察中に肝内胆管癌が発症したものが5例であった。過去に胆道系の手術既往を有するものが9例みられた。16例に対して肝内胆管癌に対する根治術を施行した。肝内結石症に発生した肝内胆管癌22例の5年生存率は16%であった。

(3) 発癌・治療

中沼研究分担者は、肝内結石症に合併したBiINと胆管癌におけるheat shock protein 27(HSP27)の発現を免疫染色で検討した。BiIN、胆管癌と肝内結石症(BiIN・胆管癌非合併例)の大型胆管上皮では、正常肝と比較してHSP27の有意な発現亢進を認めた。さらに、BiINでは肝内結石症(BiIN・胆管癌非合併例)よりHSP27発現が有意に亢進していた。以上の結果から、肝内結石症の大型胆管上皮におけるHSP27の発現誘導は、発癌に関連した早期の現象であることが示唆された。

正田研究協力者は、IL-4受容体を高発現する腫瘍細

胞に対して効率的な殺細胞効果・抗腫瘍効果が報告されているIL-4受容体標的サイトトキシン(IL-4 Pseudomonas Exotoxin, IL-4 PE)に着目し、胆道癌の臨床標本におけるIL-4受容体の発現と胆道癌細胞株に対するIL-4-PEの細胞障害性について検討した。胆道癌においては、IL-4受容体の発現が高率に認められること、また、IL-4-PEは肝内胆管癌細胞に対する細胞障害作用を有し、さらに、皮下腫瘍モデルおよび腹膜播種モデルにおいても強い抗腫瘍効果を発揮したことより、本サイトトキシンは肝内胆管癌に対する新規分子標的治療として有用であると考えられた。

本多研究協力者は、肝内胆管癌(ICC)16例を含む計74検体を用いてSerial Analysis of Gene Expression(SAGE)法やreal-time RT-PCR法などの発現解析を行い、ICC特異的な発現遺伝子としてbiglycan, insulin-like growth factor-binding protein 5, claudin-4の3遺伝子を同定した。3遺伝子のreal-time RT-PCR発現度によるICC判別式を作成したところ、ICCをより明確に判別することが可能であった。以上の結果より、今回同定した3遺伝子は肝癌の鑑別診断において有用な新規マーカーとなりうることが示された。