

研究要旨：PBC発症の性差に関する基礎的研究として、胆管細胞におけるエストロゲンの影響について検討した。培養ヒト胆管細胞はエストロゲン受容体を発現していたが、エストロゲン存在下で明らかな細胞増殖の亢進は認めなかった。また、エストロゲン存在下ではBcl-2ファミリー分子の発現がアポトーシス促進へと変化し、Bcl-2阻害剤によるアポトーシスが誘導された。エストロゲンは、ヒト胆管細胞の増殖を亢進することではなく、むしろアポトーシス誘導への感受性を亢進させ、胆管消失を来しやすい因子として作用していることが示唆された。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（PBC）は、中年女性に好発し、胆管細胞を標的とする自己免疫性疾患で、胆管消失を特徴とする。胆管消失の機序として胆管細胞のアポトーシス促進が考えられており、傷害胆管におけるFasやBcl-2などのアポトーシス関連分子の発現異常が報告されている。また、発症率に明らかな性差が存在することよりエストロゲンなどのホルモンの関与が示唆されており、ラット胆管細胞でのエストロゲン受容体（ER）の発現とエストロゲンによる細胞増殖活性の亢進が報告されている（Alvaroら、Gastroenterology, 2000）。ERはER α とER β のホモまたはヘテロダイマーを形成し、ER α は細胞増殖、ER β はアポトーシス促進や分化促進に作用する。ER α の細胞増殖機序として、エストロゲン応答分子であるestrogen-responsive finger protein（Efp）が細胞周期を負に調節する14-3-3 sigma（G2期にcdc/cyclinB1複合体と結合し、複合体の細胞質から核への移行を阻止し不活性化させる）を分解することが明らかとなった。今回、ヒト培養胆管細胞を用いて、ERの発現とエストロゲン作用による細胞増殖およびアポトーシスに関する細胞動態について検討した。

B. 研究方法

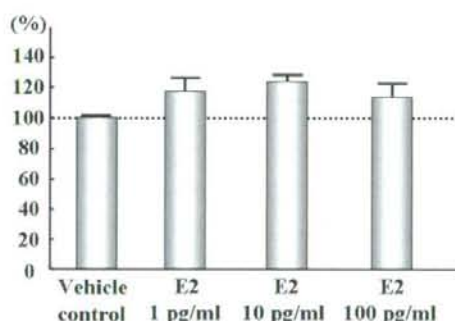
PBCおよび肝内結石症の末梢肝より樹立したヒト培養胆管細胞を用いた。血清およびフェノール赤不含有の培養液で1日培養後、17 β -Estradiol（E2, 100pg/ml）、Bcl-2阻害剤、Pan-caspase阻害剤（Z-VAD-FMK）存在下における胆管細胞の増殖活性をDNA合成量にて評価した。また、エストロゲン受容体（ER α , ER β ）、14-3-3 Sigma, Efp, アポトーシス関連分子としてBcl-2ファミリー分子のmRNA発現をRT-PCRで検出し、さらにE2刺激による発現の変化をリアルタイムPCRで定量した。

また、PBC 8例（全例女性）およびC型慢性肝炎10例（男：女 = 6：4）の肝組織を用いて、ER β , EFP, 14-3-3 sigmaの免疫染色を施行し、小葉間胆管における発現を検討した。

C. 研究結果

- 1) 培養ヒト胆管細胞はER β mRNAを発現しており、軽微ながらER α も発現していた。しかし、E2刺激による明らかな細胞増殖活性の亢進は認めなかった（図1）。また、胆管細胞はEfp, 14-3-3 Sigmaを恒常的に発現しており、E2刺激にてEfp発現は 0.9 ± 0.1 倍（平均 \pm 標準誤差）と有意な変化を示さなかったが、14-3-3 sigmaは 2.7 ± 0.6 倍と有意に発現が亢進した。

図1 エストロゲンによる細胞増殖活性の変化



- 2) ヒト胆管細胞の細胞増殖活性はBcl-2阻害剤単独でやや低下したものの、E2で1日前処置した後にBcl-2阻害剤を添加すると、添加後2日目には増殖活性が44%にまで有意に低下し、この低下はpan-caspase阻害剤で抑制された（図2）。E2刺激によるBcl-2ファミリー分子の発現を検討した結果、アポトーシス促進分子であるBad, Bax, Bidの発現が有意に亢進した（図3）。
- 3) 肝組織の小葉間胆管はER β , EFP, 14-3-3 sigmaを恒常的に発現していた。胆管におけるER β の発現は主として細胞質内に軽度発現し、明らかな核発現は認めなかった（図4）。EFP, 14-3-3 sigmaの発現も細胞質に見られ、EFPは強い発現、14-3-3 sigmaは弱い発現であったが、ともに恒常的に発現しており、明らかな男女差や疾患群間での相違は認めなかった（図5）。

図2 エストロゲン+Bcl-2阻害剤による細胞増殖活性の変化

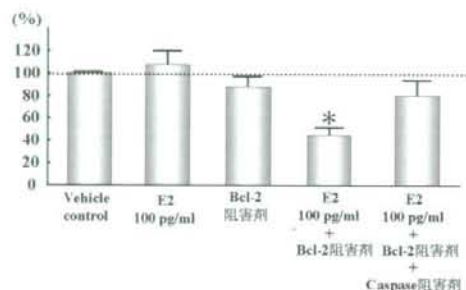


図3 エストロゲンによるアポトーシス関連分子の変化

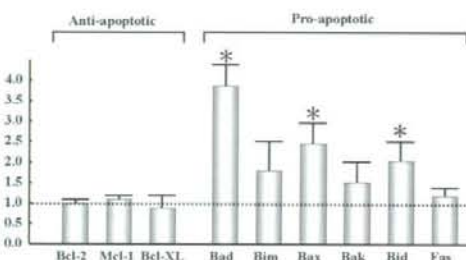


図4 ERβの免疫染色

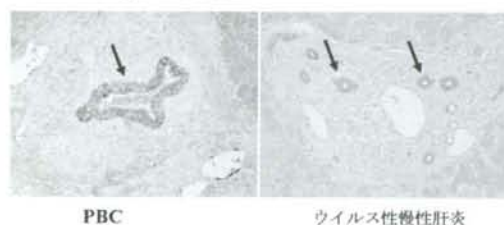
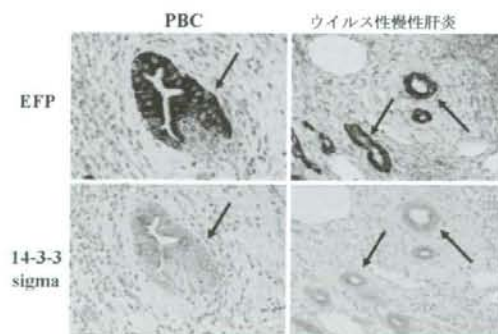


図5 EFP, 14-3-3 sigmaの免疫染色



D. 考察

PBCが女性に好発する一因として、古くよりエストロゲンの作用が想定され、エストロゲンはPBCの病態を悪化させる因子とも考えられていた。しかし、近年、Alvaroらはラットを用いた検討にて胆管細胞

はERα、ERβともに発現し、エストロゲン作用にて細胞増殖活性が亢進することを報告し(Gastroenterology, 2000)、エストロゲン欠乏によるPBC病態の発生、さらにはエストロゲン補充治療が病態を軽減するとの見方も示している。しかし、今回のヒト胆管細胞を用いた検討では、ヒト胆管細胞はERβを発現していたが、ERαの発現は極めて軽微な発現であり、またエストロゲン刺激にて明らかな増殖活性の亢進を示さなかった。同じ臓器でもゲッシ動物とヒトとではERα、ERβの発現は異なるとの報告があり、エストロゲンに対する胆管細胞の反応性の相違はER、特にERα発現の違いに起因しているのかもしれない。

さて、14-3-3シグマは細胞増殖の負の制御因子であるが、EFPはエストロゲン応答性にこの14-3-3 sigmaを分解し、細胞増殖を誘導する。今回のヒト胆管細胞を用いた検討では、胆管細胞はEFP、14-3-3 sigmaを恒常的に発現していた。したがって、ヒト胆管細胞は14-3-3 sigmaにて細胞増殖が負に制御された状態であり、エストロゲン刺激により細胞増殖が亢進すると推測される。しかし、ヒト胆管細胞はエストロゲン刺激にて細胞増殖を示さなかったが、その原因として、前述の如く細胞増殖にかかわるERαの機能的発現がない事他に、細胞増殖を抑制する機能が存在することが想定される。そこで、エストロゲン存在下におけるEFPと14-3-3 sigmaの発現の挙動を検討した結果、EFPは明らかな発現の変化を示さなかったが、14-3-3 sigmaはエストロゲン刺激にて発現が亢進した。すなわち、エストロゲン応答性にEFPが14-3-3 sigmaを分解するが、同時にエストロゲンは14-3-3 sigma産生を亢進し、エストロゲン誘導性細胞増殖亢進の抑制機構として作用していると推測された。また、ヒト小葉間胆管におけるEFP、14-3-3 sigma発現に明らかな男女差や疾患群間での相違を認めなかったことも、14-3-3 sigmaの発現がフィードバック的に維持されていることを示唆する所見と考えられた。

PBCの胆管消失の機序として、Bcl-2やFasに関連した胆管細胞アポトーシスの亢進が報告されている。ヒト胆管細胞を用いた今回の検討にて、Bcl-2阻害剤単独では有意な細胞増殖の低下は認めなかったが、エストロゲン存在下でBcl-2阻害すると細胞増殖が有意に低下した。また、このエストロゲン+Bcl-2阻害剤による低下はpan-caspase阻害剤で抑制され、アポトーシス促進による細胞増殖低下と示唆された。その機序を解析するため、E2刺激によるBcl-2ファミリー分子の発現を検討した結果、アポトーシス抑制因子であるBcl-2、Mcl-1、Bcl-XLの発現は変化しなかったが、アポトーシス促進として作用するBad、Bim、Bax、Bak、Bid、FasのうちBad、Bax、Bidの発現が亢進した。すなわち、エストロゲンはアポトーシス誘導への感受性を亢進させることが示唆された。

E. 結論

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と考えられ、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が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Harada K, Nakanuma Y, et al. Induction of innate immune response and absence of subsequent tolerance to dsRNA in biliary epithelial cells relate to the pathogenesis of biliary atresia. *Liver Int.* 2008 May;28(5): 614-21.
- 2) Takeda K, Harada K, Nakanuma Y, et al. Death receptor 5 mediated-apoptosis contributes to cholestatic liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Aug 5;105(31): 10895-900.
- 3) Harada K, Nakanuma Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia. *J Pathol (in press)*.

2. 学会発表

- 1) Harada K, Nakanuma Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia. 59th Annual Meeting, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
- 2) Harada K, Nakanuma Y, et al. Biliary innate immunity contributes Th17 dominant milieu and constitutive chronic cholangitis in primary biliary cirrhosis. 59th Annual Meeting, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
- 3) 原田憲一, 中沼安二ら。原発性胆汁性肝硬変および薬物性肝障害にみられる胆管病変と Th17 型環境との関連性。第12回日本肝臓学会大会
- 4) 原田憲一, 中沼安二ら。原発性胆汁性肝硬変の病態形成における胆道系自然免疫と Th17 細胞の関与。第44回日本肝臓学会総会
- 5) 原田憲一, 中沼安二。原発性胆汁性肝硬変に見られる類上皮肉芽腫の病理学的意義。第97回日本病理学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

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

PBCの病態形成に関わる自然免疫異常の研究

研究協力者 宮川 浩 帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科 非常勤講師

研究要旨: PBCの高IgM血症にB cell activating factor (BAFF) が果たす役割を検討する。今回は基礎的検討として、健常人の末梢血単核球細胞 (PBMC) を用いた。CpG-B 刺激により BAFF は産生され、単球およびB細胞自体からの産生を考えた。BAFF レセプターの block によりB細胞の活性化、Toll-like receptor 9の発現が減弱し、BAFF のB細胞に対する影響が明らかになった。PBCにおいてBAFFの異常が高IgM血症を導くことが示唆され、今後検討を続ける。

共同研究者

菊池健太郎 帝京大学医学部附属溝口病院
第四内科 講師

B細胞のCD38、TLR9発現はBAFFレセプターのblockにより減弱した。

A. 研究目的

我々はPBCの高IgM血症の原因として細菌に対する自然免疫反応の亢進が関与していると報告してきた (Gastroenterology, 2005)。非メチル化CpG DNAで末梢血単核球細胞 (PBMC) を刺激した際、B細胞のToll-like receptor 9 (TLR9) 発現増強、IgM産生を特にPBCで認めたが、その効果は単離したB細胞へは乏しく、B細胞に影響する他の因子の存在が考えられた。そこで今回B cell activating factor (BAFF) に着目した。

BAFFはTNFファミリーに属する分子で単球などの細胞膜上に発現し、可溶性として分泌され、B細胞の生存、抗体産生などに役割を果たす。SLEやRA、Sjogren症候群などで血清中BAFFの上昇が報告されていることから自己免疫性疾患との関連が示唆されている。

今回、CpG刺激によるB細胞のTLR9発現増強、IgM産生にBAFFが関わり、PBCはBAFFの影響で高IgM血症をきたすと仮説し、基礎的検討を行った。

B. 研究方法

健常人3名のPBMCを2 μ MのCpG-Bで4日間刺激の後、上清中の可溶性BAFF (sBAFF) 濃度をELISAで測定し、単球、B細胞膜上のBAFF (mBAFF) をフローサイトメーターで測定した。次いでCpG-B刺激下で単離した単球とB細胞の共培養の有無でB細胞の活性化を比較した。さらにPBMCのCpG-B刺激下、BAFFレセプターのblockによりB細胞の活性化、TLR9発現の変動を調べた。

C. 研究結果

CpG-B刺激によりPBMCはsBAFFを産生した。B細胞膜上のmBAFF発現は刺激により増強し、単球では減弱した。B細胞の活性化としてCD38の発現は、単離B細胞のみを刺激した場合より、単球と共培養した方が増強し、sBAFFの効果が示唆された。

D. 考察

今回は基礎的検討として健常人のPBMCを用いたが、PBCは細菌のDNA刺激によりB細胞のmBAFFの増強が生じ、内因的に自己反応性が亢進し、また単球などの細胞表面からcleaveされたsBAFFが誘因となり、高IgM血症が生じる可能性が示唆された。今後、PBC患者と健常人の単球、B細胞のmBAFF発現、B細胞のBAFFレセプターの発現を比較検討する予定である。

E. 結論

CpG-B刺激によるB細胞の活性化、TLR9発現の増強にBAFFが関わることを明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

未定

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

- ① PSC の全国調査
- ② PBC 患者の疲労度・QOL の国際比較

研究協力者 滝川 一 帝京大学医学部内科 教授

研究要旨: ① PSC の全国調査: 特定疾患の疫学に関する研究班による疫学調査により、本邦における PSC 患者 253 例を集計し、その実態を検討した。年齢層には 20 歳台と 60 歳台との 2 つのピークがみられた。ALP が正常である症例も 44 例存在した。IBD・膵炎合併例はそれぞれ 102 例、15 例であった。抗核抗体、p-ANCA の陽性率はそれぞれ 37.3%、2.4% であった。ステロイド効果ありとされた症例が 29 例みられたがその臨床像はさまざまであり、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考えられた。

② PBC 患者の疲労度・QOL の国際比較: 本邦における PBC 患者の疲労症状の実態を明らかにするため多施設共同研究を行った。対象は PBC 患者 180 例、PBC 以外の肝疾患患者 129 例、および健康人あるいは肝疾患を有さない患者 127 例である。疲労症状を客観的に評価する FFSS スコアの総得点を見ると、PBC 群中にも高得点の症例が多く存在した。しかし PBC 群における総得点は対照群と同等であり、年齢・性別や肝硬変の有無などとも関連がなかった一方、不安や抑うつ指標である HADS スコアとの相関がみられた。以上より、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が明らかとなった。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科

1. PSC の全国疫学調査

A. 研究目的

従来、原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis; PSC) は本邦には比較的稀な疾患と考えられていたが、近年は増加傾向にあると推定されている。本調査では、特定疾患の疫学に関する研究班による疫学調査により、本邦における PSC の現状を把握することを目的とする。また、われわれが前回行った PSC の全国調査により、高齢者の PSC 症例にはステロイドが著効する「IgG4 関連硬化性胆管病変」が混入している可能性が示唆されており、本調査によってこのような症例の特徴を抽出することを第 2 の目的とする。

B. 研究方法

本研究は札幌医科大学公衆衛生学森満教授および自治医科大学公衆衛生学中村好一教授 (特定疾患の疫学に関する研究班全国疫学調査事務局) によって実施された。全国の施設 (内科、小児科、消化器内科) に調査用紙を送付し、PSC 患者の有無およびその臨床像について調査を行なった。2007 年 3 月に一次調査用紙の発送開始、2007 年 5 月に一次調査の結果について督促、2007 年 5 月平行して二次調査用紙の発送開始、2007 年 11 月二次調査終了に伴い礼状を発送している。(二次調査終了)。2007 年 12 月末現在で一次調査の集計終了、2008 年 7 月に二次調査集計が終了した。

C. 研究結果

253 例の PSC 患者が集計された。性別は男性 152 例、

女性 101 例であった。診断時年齢の平均は 44.8 歳だが、年齢分布には 20 歳台と 60 歳台との二つのピークがみられた。この 60 歳台のピークは、のちに述べる膵炎合併例を差し引いてもなお明らかに存在していた。男女別にみると、男性では若年層のピークが目立つのに対し、女性では高齢層のピークが顕著であった。診断時の症状としては、何らかの症状を有していた症例が 117 例 (46.2%) であり、その内訳 (複数回答可) は黄疸 73 例 (28.9%)、皮膚癢痒感 45 例 (17.8%)、その他 55 例 (21.7%) であった。診断時の ALP 値をみると、正常上限の 2 倍を超えている症例は 130 例 (51.3%) にとどまっている一方で、正常上限を超えてはいるが 2 倍以内の症例が 64 例 (25.2%)、正常上限を超えていない症例が 44 例 (17.4%) 存在した。自己抗体では ANA、p-ANCA 陽性例が 79 例、3 例であり、測定されている症例中の陽性率はそれぞれ 37.3%、2.4% であった。

合併症では、炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease; IBD) 合併例が 102 例 (40.3%) であり、うち潰瘍性大腸炎 (UC) 合併と報告された症例が 76 例であった。UC の詳細は典型例 53 例 / 非典型例 10 例、右側型 / 左側型 / 全結腸型それぞれ 10 / 7 / 34 例であった。一方、膵炎合併、胆管癌合併と報告された症例はそれぞれ 15 例 (6.1%)、10 例 (4.0%) であった。IBD 合併例の年齢分布をみると、若年層に大きなピークがみられる一方、40-50 歳台にもなだらかなピークがみられ、ことに女性においてこのなだらかなピークが顕著であった。

治療に関しては UDCA 投与例が 232 例 (91.6%) に上っており、そのうち「効果あり」とされた症例は 114 例であった。一方、ステロイドを投与された症例は 61 例であるが、このうち膵炎を合併しているとされ

ている症例は4例のみであった。61例中「効果あり」とされた症例は29例であった。

この「ステロイド効果あり」とされた29例は25歳までの症例と40歳以上の症例の2群に分かれるため、IgG4関連硬化性胆管病変の症例が混入している可能性がある40歳以上の症例19例の特徴をさらに解析した。男女比は10例/9例、膵炎合併例は1例にとどまり、平均観察期間86.1カ月で17例は生存（2例は予後不明）であった。IgG4は5例で測定されており、そのうち3例で高値をとっていた。罹患胆管は肝内外/肝内/肝外それぞれ11例/7例/1例、組織学的な胆管病変は胆管周囲線維化が5例にみられた一方、胆管病変の存在しなかった症例が6例であった。ステロイドの最大投与量は10mg以下が7例、20mgが5例、30mgないしそれ以上が7例であった。

D. 考察

われわれは2003年に、388例を対象としてPSC患者の全国調査を行っている。今回も前回同様、年齢分布に20歳台・60歳台と2つのピークがみられている。カナダから2峰性の年齢分布が報告されている以外同様の報告は欧米からはみられず、この2峰性の年齢分布は本邦に特徴的と思われる。PSCの診断に関しては本邦では胆道造影を中心とした画像診断が多用されているためか、ALPが正常、ないし上昇していても比較的low値の症例が多いのも前回と同様であった。欧米では半数以上で陽性になると報告されているp-ANCAの陽性率が低いのは、以前報告したように本邦で主に用いられているELISA法の陽性率が低いことが原因と思われる。

前回の調査との主な相違点はIBD合併例の年齢分布である。前回調査では若年層に大きなピークがみられるものの高齢になるに従って徐々に減少していったが、今回は40歳台以降にも緩やかなピークがみられた。この高齢層のピークは特に女性で顕著であったが、これが何を意味するのかは今後さらに検討が必要と思われる。

先の全国調査では、PSC症例にステロイドの奏功するいわゆるIgG4関連硬化性胆管病変の症例が混入している可能性を指摘した。このような症例を治療前に的確に診断することは臨床上きわめて有用であることから、今回の調査でも高齢かつステロイド効果ありとされた19例の特徴を詳細に解析した。IgG4値が測定されればその両者を鑑別する上で有用と思われるが、IgG4が測定されている症例は5例にとどまった。一方、診断時の症状、血液検査値、組織学的胆管病変、罹患胆管、さらにステロイド最大投与量などいずれの臨床・病理像をみてもこの19例における共通項を見出すことは困難であった。したがって、そもそも何によってステロイド効果ありと診断されたのかという点に戻って追加調査を行い、何らかの共通指標によってステロイド効果の判定を行うことが必要と考えられた。

E. 結論

今回の全国調査により、本邦のPSC患者の年齢分布はやはり2峰性であること、ALPはさほど上昇していない症例も少なからずみられることなど、前回の全国調査の結果が概ね再確認された。一方、ステロイド効果ありとされた症例が29例存在したが、それらの症例の臨床像には共通項は乏しく、今後ステロイド効果ありと判断した基準などを含めさらなる追加調査が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka A, Takamori Y, Toda G, Ohnishi S, Takikawa H. The outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 28, 983-989, 2008
- 2) 西森 功, 西野隆義, 滝川 一, 全 陽, 正木康史, 佐伯敬子 自己免疫性膵炎の新展開. *日消誌* 105, 511-528, 2008

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

2. PBC患者の疲労度・QOLの国際比較

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis; PBC）の主要症状のひとつとして、疲労がしばしば挙げられている。しかし従来日本ではPBC患者の疲労症状について十分検討されていなかった。本研究ではイタリア・日本の両国において、PBC患者・他の肝疾患患者・健康人における疲労症状およびQOLを5種類の尺度を用いて客観的に評価し、さらに疲労症状と疾患の重症度など他の臨床データの関連を検討することを通じて、イタリア人PBC患者とも比較しつつ、日本人PBC患者の疲労症状を解析することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、日本では東北大学、福島県立医科大学、北里大学、東京慈恵会医科大学、杏林大学、帝京大学溝口病院、および帝京大学の多施設共同研究として行われた。疲労症状・QOLの客観的評価尺度として、① Fisk Fatigue Severity Score (FFSS)、② SF-36v2 日本語版（健康医療評価研究機構、使用許可済み）、③ Hospital anxiety and depression scale (HADS)（日本語版：日消誌93:884, 1996）、④ PBC-40、⑤ Illness

perception scale. 以上5種の評価尺度を用いた。対象としたのはPBC患者（PBC群）、他の肝疾患患者（C1群）、および健康人あるいは肝疾患を有さない患者（C2群）の3群である。PBCの診断は厚生労働省の診断基準に従った。PBC群には上記①～⑤のすべて、C1群には④を除いた4項目、C2群には④、⑤を除いた3項目の調査を行った。本研究は疫学研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省、平成14年6月17日）を遵守し、かつ研究者の所属している帝京大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている（平成19年11月14日付、07-054）。

C. 研究結果

本邦で調査対象とした症例はPBC群180例（男性23例・女性157例、平均年齢61.0歳）、C1群129例（男性56例・女性73例、平均年齢64.7歳）、C2群127例（男性16例・女性111例、平均年齢52.3歳）である。臨床的に肝硬変と診断した症例数は、PBC群で180例中17例（9.4%）、C1群で129例中25例（19.4%）であり、C1群で有意に肝硬変症例が多かった。

平成20年度の本報告では今回作成したFFSSおよびPBC-40日本語版の妥当性が検証されたことを報告したが、その後症例数を増やして検討した結果、PBC-40の想定しているモデルはわれわれの対象患者における調査内容とは適切に適合しない可能性が示唆され、現在より適合性の高いPBC-27を開発中である。したがって、今回はPBC-40の結果についての解析は行っていない。

今回用いた評価尺度のうち、疲労症状をもっとも直截に評価できるのはFFSSである。FFSSは疲労症状をcognitive, physical, socialの3位相・40質問項目によって評価し、0点から160点までの総得点によって表現しようとするもので、得点の高い方が疲労症状が強いと判断される。PBC群におけるFFSS総得点の中央値は31.0、C1/C2における中央値はそれぞれ34.5/28.0であり、3群の間に有意差はみられなかった（ $p=0.061$, Kruskal-Wallis test）。FFSSの得点と他のパラメーターとの相関を検討した結果、年齢との相関は全体においてもPBC/C1/C2各群のいずれにおいてもみられなかった（全体では $rs=0.133$ ）。男女の間でも有意差は存在しなかった（ $p=0.238$, Mann-Whitney test）。PBC群とC1群で肝硬変の有無とFFSSとの関連をみたが、やはり有意な関連はみられなかった（ $p=0.252$, Mann-Whitney test）。

一方、患者の疲労症状と抑うつ・不安状態との関連を評価するため、HADSスコアとの相関を検討した。HADSは14項目（抑うつ関連・不安関連それぞれ7項目）の質問から構成され、0点から42点までの総得点によって評価するものである。その結果、対象患者全体のFFSSとHADSの間には有意な相関がみられた（ $rs=0.617$, $p=0.000$ ）。PBC群のみに限定しても同様に相関が存在した（ $rs=0.692$, $p=0.000$ ）。PBC群において、抑うつ・不安のどちらとの相関が強いかをみたところ、相関係数はそれぞれ $rs=0.680$, $rs=0.596$

であり、抑うつとの相関の方がやや強いという結果であった。

D. 考察

今回の検討ではPBC患者におけるFFSSの得点は0点から156点まで広く分布していた。FFSSには疲労の有無を判定するための閾値は設けられていないため、疲労症状を有している人数を正確に決定することはできないが、少なからぬPBC患者が疲労症状を有していることは間違いないものと考えられる。しかし、FFSS得点をPBCとC1/C2群の間で比較しても有意差はみられず、年齢・性別、さらに肝硬変の有無によって代表される疾患の重症度とも関連がみられなかった。これらの結果は、疲労症状がPBCという疾患に特異的な症状とは考えにくいこと、すなわち疲労症状がPBCの病態に根ざした何らかの器質的な原因によって生じている可能性は低いことを強く示唆していると考えられる。その半面、抑うつ・不安といった心理的因子との強い関連がみられていることから、疲労症状は他の肝疾患や健康人をも含め、抑うつや不安といった心理的因子と強く関連しているものと推定される。この結果は日本独自のものではなく、共同研究を行ったイタリアでも同様の結論に達している（personal communication）。

従来、疲労症状はPBCの主要症状の一つであると考えられており、PBCに特異的に出現する症状であるという記載もみられるが、われわれの結果は少なくとも後者の見解には反するものと考えられる。しかし、日本でも疲労症状を訴えるPBC患者が少なからず存在することはおそらく確実である。また、疲労症状の程度が不安や抑うつと関連していることが明らかとなったことは重要であり、今後PBC患者の治療を行っていく上で有用であると思われる。

E. 結論

今回、日本とイタリアでの多施設共同研究により、本邦のPBC患者における疲労症状の客観的評価を行った。その結果、少なからぬPBC患者が疲労症状を訴えていることが判明した。しかしその一方、疲労症状の頻度は対照群と同等であり、その程度は不安や抑うつと相関がみられたことから、疲労症状はPBCという疾患に存在する器質的な原因によって生ずるものではなく、むしろ心理的因子と関連している可能性が高いことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中 篤, 滝川 一. Primary biliary cirrhosis (PBC). 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川 徹編集, Annual Review 消化器2008, P174-179, 中外医学社, 東京, 2008

2. 学会発表

- 1) 田中篤, 高橋宏樹, 根津佐江子, 上野義之, 菊池健太郎, Pietro Invernizzi, 滝川一「Fatigue Impact Score(FIS)およびPBC-40日本語版の妥当性の検証」第44回日本肝臓学会総会(2008.6.5, 松山)
- 2) 田中篤, 高橋宏樹, 根津佐江子, 菊池健太郎, 奥山秀平, 宮川浩, 上野義之, 大平弘正, 銭谷幹男, Lorenzo Montali, Pietro Invernizzi, 滝川一「疲労のみを症状とする「無症候性」原発性胆汁性肝硬変患者が存在する」第50回日本消化器病学会大会(2008.10.2, 東京)
- 3) 田中篤, 高橋宏樹, 根津佐江子, 菊池健太郎, 奥山秀平, 上野義之, 大平弘正, 銭谷幹男, 滝川一「慢性肝疾患患者は自らの病気をどのように認識しているか～Illness perception questionnairesを用いた解析～」第37回日本肝臓学会東部会(2008.12.4, 東京)

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対する生体部分肝移植

研究分担者 国土 典宏 東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 教授

研究要旨: 原発性硬化性胆管炎 (PSC) の終末像である肝硬変肝不全に対し、肝移植は唯一かつ極めて有効な治療法である。東京大学では PSC に対する成人生体肝移植自験例を検討し、欧米の脳死肝移植と異なり、血縁ドナー由来の肝移植では高率に再発する可能性を本邦で初めて指摘した。しかしながら再発は生存率に現在までの経過観察期間では大きな影響がなく、5年生存率は90%、グラフト生着率は81%であり、非 PSC 症例の生存率と差を認めていない。一方、移植適応とならなかった紹介症例の予後は5年生存率約50%であり、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考えられた。

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎 (PSC) に対する生体肝移植の再発の実態と、Survival benefit を検討する。

B. 研究方法

東京大学にて生体肝移植が検討された (PSC) の予後を検討した。

C. 研究結果

1996年から2007年の間に当院において11例の PSC に対する生体肝移植を施行。年齢は33 (19-59) 歳、男性4例女性7例。初回移植例10例、再移植例1例であった。潰瘍性大腸炎合併例は4例。移植術前における Mayo PSC risk score は3.2 (2.0-3.9) であった。

ドナーは全例血液型一致であり、続き柄は親5兄弟2子1非血縁3であった。HLA は非常に多様であり、共通点は見出せなかった。北欧から報告されている PSC に特異的とされる HLA B8-DR3 症例は認めなかった。

術後経過観察期間の中央値は5.0年。5年生存率は90%、グラフト生着率は81%であり、現在の時点では非 PSC 症例の生存率と差を認めていない。全体として生存率は良好である。4症例において、移植術後平均3.3年で PSC 再発 (rPSC) が Graziadei らの基準 (Hepatology 1999) に基づいて診断された。再発率は、3年、5年でそれぞれ20%、33%であった。再発例のうち生存する2例は rPSC による胆管炎にて入院を繰り返している。3例が移植後の経過中死亡。死因は PSC の再発 (rPSC) による肝不全2例、遅発型動脈閉塞1例であった。

PSC に対する生体肝移植の survival benefit を検討するため、2001年から現在までに医学的適応の評価を行ったが生体肝移植非適応となった患者16症例について検討した。非適応となった理由は、4例で内科的治療 (胆道ドレナージ) が奏功、4例では時期尚早と判断。時期尚早と判断された症例のうち1例は経過中胆道癌を発症し移植非適応となった。また紹介時の精査で胆道癌が診断された2例も適応外と判断された。その他7例のうち4例は移植断念、うち1例で経過中胆

道癌が疑われ、脳死登録を希望されるも適応外となった。その他2例は他院あるいは渡航にて移植を受け、1例は脳死登録し待機中死亡。以上、移植適応とならなかった16例の予後を見ると、5年生存率は約50%であり、移植を受けた後の生存率と比較すると不良であった。

D. 考察

PSC の臨床症状は、経過中の閉塞性黄疸や胆道感染症により消長があり、また胆道癌合併の診断も確定診断に難渋することが多く、肝移植の適応症例および時期の判断は容易ではない。

我々は自験例を検討し、世界で初めて PSC が生体肝移植後高率に再発しうることを指摘した。PSC では内科治療が奏功し安定した経過をたどる症例も有ることから、「移植適応時期」としての判断には慎重になるべきであると考え、積極的な生体肝移植の適応には躊躇する時期を経たが、移植し得なかった症例の予後を併せて対象とした今回の検討からは、生体肝移植の survival benefit が示された。

E. 結論

PSC に対する生体肝移植の成績は良好であり、確立された治療法である。内科的治療が無効な胆道感染症および末期肝不全の症例については救命のための肝移植が現在のところ妥当な治療である。今後は我が国のデータを蓄積し、本邦における PSC の特徴や生体肝移植のタイミングや成績について包括的に評価する必要がある。生体肝移植でのドナーの負担は決して小さいものではなく、本邦に於ける脳死肝移植のさらなる発展が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Akamatsu N, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Makuuchi M.

Biliary complications in right lateral sector graft live donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2008 Apr;21 (4) :332-9. Epub 2007 Dec 5.

- 2) Inoue Y, Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Intraoperative ultrasound guided portal venous thrombectomy in living donor liver transplantation recipient surgery. *Transpl Int.* 2008 May;21 (5) : 428-33. Epub 2008 Jan 9.
- 3) Tamura S, Kokudo N. Donor evaluation and hepatectomy for living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15 (2) :79-91. Epub 2008 Apr 6.
- 4) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Bloodstream infection after living donor liver transplantation. *Scand J Infect Dis.* 2008;40 (6) :509-16.
- 5) Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Togashi J, Matsui Y, Makuuchi M. Heparin-induced thrombocytopenia after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008 Jun;40 (5) : 1518-21.
- 6) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Portal vein complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2008 Dec; 21 (12) :1136-44. Epub 2008 Sep 1.
- 7) Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Togashi J, Matsui Y, Yamashiki N, Kokudo N, Makuuchi M. Recurrence of cholestatic liver disease after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2008 Sep 7;14 (33) : 5105-9.
- 8) Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Systematic Grading of Morbidity After Living Donation for Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2008 Nov;135 (5) :1804. Epub 2008 Oct 7.
- 9) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Colonization and/or infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after living donor liver transplantation: a case control study. *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:155

2. 学会発表

- 1) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Kokudo N. Biliary complications in adult to adult living donor liver transplantation. 2008.7.10-12. In: The International Liver Transplantation Society (ILTS) 14th Annual Congress, Paris, France. Abstract available in *Liver Transplantation* 08 Vol.14 suppl, pS503.
- 2) Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Matsui Y, Nojiri K, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. 2008.12.13. In: 16th Post

Graduate Course of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. Athens, Greece.

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

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

難治性肝疾患に対する肝移植後長期成績

研究協力者 江川 裕人 京都大学医学部附属病院 臓器移植医療部 准教授

研究要旨： 原発性硬化性胆管炎（PSC）に対する血縁ドナーからの生体肝移植後再発が危惧されているが、10例を超える生体肝移植後PSC症例の長期成績はいまだかつて報告されたことはなく詳細は不明である。特に長期的生着率、生存率、原疾患の再発の状況、再発の危険因子を明らかにすることは今後の成績向上に重要である。本研究では多数の症例から収集されたデータを集計するので、統計的に信頼性のある結果が期待できる。我が国の成績向上のみならず、脳死者からの提供臓器不足のために生体肝移植が増加している欧米に対しても貴重な情報となる。

A. 研究目的

難治性肝疾患に対する生体肝移植後長期成績を明らかにし成績向上を図ること。

B. 研究方法

2006年までに日本で生体肝移植を受けたPSC全症例を調査する。

- 1) 肝移植研究会に登録された33施設124症例について各施設に調査票を送付。
- 2) データを集計し、長期成績と再発及び死亡に関する危険因子を明らかにする。

C. 研究結果

28施設116症例の報告をうけ、現在集計中である。

D. 考察

生体肝移植後PSC症例の10例を超える集計は、いまだ世界中にない。貴重な報告となるであろう。

E. 結論

未

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

肝移植後原発性胆汁性肝硬変再発の機序解明

研究協力者 前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科学 教授

研究要旨：肝移植後原発性胆汁性肝硬変再発の機序解明

原発性胆汁性肝硬変（PBC）に対する肝移植は有力な治療法であるが、移植後の再発が一つの問題であり、機序、診断、治療など未だ解明されていないことが多い。当科でのPBCに対する生体肝移植症例について、その成績（患者生存率、グラフト生存率、無再発生存率）や予後因子、課題を検討する。

A. 研究目的

肝移植後PBC再発の機序を解明する。

B. 研究方法

当科におけるPBCに対する生体肝移植症例38例の成績、予後を解析し、その危険因子を同定する。

C. 研究結果

患者生存率は5年74.2%、グラフト生存率は5年71.4%であった。再発は4例に認め、再発率は5年9.8%であった。血縁ドナー、HLA match、免疫抑制法などで予後に対する有意な危険因子は認めなかった。

D. 考察

移植後PBC再発の診断は容易ではなく、肝生検をもってしても鑑別は明確でない。特に慢性拒絶との鑑別は困難であるが、臨床重要である。

E. 結論

症例の蓄積により更に検討を要する。

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

IV-3. 劇症肝炎分科会

25. ①劇症肝炎及び遅発性肝不全(LOHF:lateonsethepaticfailure)の全国集計(2007年)
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.....
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.....
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.....
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.....
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.....
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.....
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 ovalcell の分化と HNF-4
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.....
大阪大学大学院医学系研究 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～.....
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.....
東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 國土 典宏

劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF:late onset hepatic failure）の全国集計（2007年）

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：全国608施設を対象としたアンケート調査により、2007年に発症した劇症肝炎83例（急性型40例、亜急性型43例）、LOHF 5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49歳、亜急性型50歳、LOHF67歳であった。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31%、亜急性型44%、LOHF80%、薬物歴を有する症例の割合はそれぞれ47%、67%、80%といずれも高率であった。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%)、キャリア例(15%)、判定不能例(7%)の割合で、急性感染例は急性型、キャリア例は亜急性型の割合が高率であった。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(60%)でその他はA型2例、C型が1例と少数であった。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(28%)であった。成因不明例は急性型の20%、亜急性型の40%を占め、LOHF 2例を含め全体では31%に相当した。また、薬物性は急性型の10%、亜急性型の16%、LOHF 1例を含め全体で14%、自己免疫性は急性型の3%、亜急性型の12%を占め、LOHF 1例を含めて全体では8%に相当した。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例に救命例はなかった。肝移植実施例は急性型3例(8%)、亜急性型14例(33%)であり、これらも含めた救命率は、急性型55%、亜急性型44%であった。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型キャリア例は予後不良で全体で8%の救命率であった。このB型キャリア13例中9例は免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化例で、このうち発症前のHBs抗原陰性が5例存在し、いわゆるde novo B型肝炎例と思われた。B型例に占めるHBV再活性化例、de novo B型例の割合は昨年より増加しており、その予後は昨年同様に極めて不良であった。

共同研究者

桶谷 真 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
井戸章雄 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 准教授
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

C. 研究成果

1. 患者背景と予後（表1）

88例のうち、劇症肝炎は83例（急性型40例、亜急性型43例）、LOHFは5例であった。急性型は男性の割合が高く、亜急性型、LOHFは女性の割合が高かった。患者平均年齢は急性型49歳、亜急性型50歳で、昨年と異なり両型の年齢差はあまりみられなかった。¹⁾ LOHFの平均年齢は67歳と高齢であり、2004～2006年の平均56歳よりさらに高かった。

HBVキャリアは劇症肝炎急性型の3.2%、亜急性型の18%、LOHFの20%を占めていた。2004～2006年と比べ亜急性型のキャリア率が高かった。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31%、亜急性型44%、LOHF80%、薬物歴を有する症例は急性型47%、亜急性型67%、LOHF80%に達しており、いずれも昨年同様高率であった。投与されている薬物としては、消化器疾患治療薬（17例）、抗炎症薬（11例）、抗菌薬など（11例）、循環器疾患治療薬（10例）、精神疾患治療薬（9例）、代謝疾患治療薬（8例）が多かった。また抗糖薬（7例）、免疫抑制薬（5例）が昨年に比べ多かった。

肝移植非実施例における救命率は、劇症肝炎全体では37%であり、急性型51%、亜急性型24%、LOHF0%と亜急性型、LOHFの救命率が急性型と比べ有意に低率であり、亜急性型、LOHFの予後が不良であった。肝移植は急性型3例、亜急性型14例で実施され、これら症例も含めた救命率は劇症肝炎全体47%（急性型55%、亜急性型44%）、LOHF 0%であった。

2. 成因と予後（表2、10、11、12）

A. 研究目的

平成18年度より本研究班の劇症肝炎分科会ワーキンググループで作成した調査票を用いて劇症肝炎、LOHFの全国調査を実施している。本年度は2007年の発症例を対象に全国調査を実施し、解析を行った。

B. 対象と方法

日本消化器学会及び日本肝臓学会の評議員が所属する608施設を対象に1次調査を行い、2007年に発症した劇症肝炎およびLOHFの症例数を調査した。296施設(49%)から回答があり、78施設に131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、53施設(81%)から109症例が登録された（10症例が重複）。データに不明な点のあった105例（47施設）に対しては3次調査を行い、96例（40施設）から回答を得た。これらのうち21例（中毒性肝障害2例、自己免疫性慢性肝炎1例、B型慢性肝疾患2例、C型慢性肝疾患2例、アルコール性肝疾患3例、1歳以下1例、心不全2例、生体肝移植後1例、対象外2例、その他5例）を除外し、88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。

ウイルス性症例は全体の48%を占めており、その比率は急性型(68%)が最も高く、以下亜急性型(33%)、LOHF(20%)の順であった。ウイルス性は大部分がB型であり、急性型の60%を占め、その内訳は急性感染例が45%でキャリア例はなかった。一方、亜急性型では28%を占め、急性感染例はなかった。B型キャリア13例中9例は悪性リンパ腫をはじめとする血液悪性疾患に対する免疫抑制・化学療法後のHBV再活性化例であった。また9例中5例は発症前HBs抗原陰性で、いわゆるde novo B型肝炎例と考えられた。B型例全体に占めるHBV再活性化例およびde novo B型例の割合は昨年より増加していた。HBV再活性化例の背景は血液悪性疾患以外にも固形癌の化学療法やRAに対する免疫抑制療法など多様であったが、de novo B型例は5例中4例が悪性リンパ腫に対するR-CHOP例であり、リツキシマブとステロイド併用がde novo B型をはじめとするHBV再活性化の高リスク要因となっていた。B型以外のウイルス性は急性型ではA型2例、C型1例、亜急性型ではC型1例、E型1例であった。ウイルス性以外では全体で薬物性が14%、成因不明例が31%みられた。薬物性は急性型より亜急性型でその比率が高かった。成因不明例は亜急性型、LOHFで多くそれぞれ40%を占めていた。薬物性12例は抗菌薬、抗炎症薬、抗癌薬、抗結核薬、健康食品、漢方薬などによるもので、そのうち健康食品によるものが計3例で最も多かった。自己免疫性例は急性型1例、亜急性型5例、LOHF1例の全体で7例(8%)を占め、昨年より低率であった。

成因と予後の関連をみると、B型急性感染例の急性型は内科的治療で41%が救命されたが、亜急性型のキャリア例では8%の救命率であった。また免疫抑制療法・化学療法によるde novo B型5例をふくむHBV再活性化9例では亜急性型の1例しか救命されなかった。薬物性例では内科的治療の救命率は45%であった。成因不明例の急性型の救命率が50%であったのに対し、亜急性型では29%と低率であった。自己免疫性例は急性型1例、亜急性型2例が救命され、全体での内科的治療の救命率は50%と昨年より高かった。

3. 肝性脳症出現時の身体所見、画像所見及び血液検査成績

劇症肝炎、LOHF全体では、昏睡Ⅱ度以上出現時に96%で黄疸がみられた(表3)。全身性炎症性症候群(SIRS; systemic inflammatory response syndrome)の診断基準による高熱または低熱の体温変動14%、頻脈が48%、呼吸促進が58%で観察された。羽ばたき振戦は78%で、腹水が59%、肝濁音界消失38%、肝性口臭が48%、下腿浮腫が45%で観察された。肝濁音界消失は急性型に比して亜急性型で有意に高率であった。腹水と肝濁音界消失は肝移植非実施の亜急性型で救命例に比し死亡例では有意に高率であった。

腹部超音波またはCT検査における肝萎縮は、急性型の49%、亜急性型の68%、LOHFの100%で観察された(表4)。また急性型および劇症肝炎、LOHF全体での肝移植非実施の救命例に比して、死亡例では有意に高率であった。

血液検査成績では亜急性型は急性型に比して、総ビリルビン、直接ビリルビン濃度、AFPが高値、AT-Ⅲ、アルブミン、血清トランスアミナーゼ、LDH、CK、BUN、CRNN、アンモニア、FDP、D-dimerが低値であった(表5)。LOHFは急性型に比して直接ビリルビン濃度が高値、アルブミン、ALTが低値であった。また赤血球数は急性型、亜急性型いずれに対しても有意に低値であった。肝移植非実施の劇症肝炎では救命例に比して死亡例では、血清総ビリルビン、直接ビリルビン濃度が高値で、PT(%)が低値であった。また移植例では肝移植非実施の救命例に比して総ビリルビン、直接ビリルビン濃度、HGFが高値、トランスアミナーゼ、CRNNが低値、死亡例に比してAFP、HGFが高値、ALT、BUN、CRNN、CRPが低値であった。

4. 合併症

劇症肝炎およびLOHF全体における合併症の頻度は、腎不全38%、DIC37%、感染症32%の順で高かった。以下消化管出血22%、脳浮腫22%、心不全7%であった(表6)。消化管出血の頻度は急性型、亜急性型に比しLOHFで高値であった。脳浮腫、心不全の頻度は亜急性型に比しLOHFで高値であった。劇症肝炎、LOHF全体では心不全を除く全ての合併症の頻度は生存例に比し死亡例で有意に高く、死亡例に比し移植例は有意に低かった。

合併症の数と予後の関連を検討したところ(表7)、全体では合併症の認められない症例は79%が救命されたが、合併症数が増加するに従って救命率は低下した。合併症数が2以上の症例では救命率が30%以下であった。また亜急性型では合併症数1以上の症例の救命率は20%以下と低かった。

5. 治療法

劇症肝炎、LOHF全体では大部分の症例で血漿交換と血液濾過透析による人工肝補助が実施されていた(94%および66%)。副腎皮質ステロイドや抗凝固薬はそれぞれ72%、46%で投与されていた(表8)。成因に対する治療や肝保護療法は、急性型の15%、亜急性型の26%、LOHFの40%で、昏睡出現前から実施されていた(表9)。一方、人工肝補助が昏睡出現前から実施された症例は急性型15%、亜急性型26%であり、それぞれ53%、42%は昏睡出現日に開始されていた。

B型37例では15例にラミブジン、23例にエンテカビルが投与され(重複あり)、計35例(95%)で核酸アナログが使用されていた。うち急性感染例は18例(100%)、キャリア例は13例(100%)、判定不能例4例(67%)であった(表11)。自己免疫性症例は7例中6例でパルス療法を主とする副腎皮質ステロイドが投与されていたが、生存例は2例のみで移植例3例のほかは2例が死亡した(表12)。

肝移植の適応は、急性型76%、亜急性型71%及びLOHF100%で検討され、計17例で生体部分肝移植が実施された(表13)。肝移植が実施された頻度は、急性型が8%、亜急性型33%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45%、亜急性型68%、LOHF 1例であった²⁾。また、昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間が4日以内であったのは、肝移植実施例の59%であった(表14)。肝移植非施行の71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76%、5日後の再評価時が84%であり、急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が79%、5日後の再評価でも79%といずれも昨年とほぼ同等の成績であった(表15, 16)。

D. 考察

2007年の症例では全ての病型で昨年より症例数が増加していた。また発症平均年齢は昨年より急性型が上昇、亜急性型が低下し、両型間での年齢差はあまりみられなかった。LOHFは高齢女性の症例が多かった。また、基礎疾患を有する割合はいずれも昨年同様高率であった。薬物の内訳も抗炎症薬、抗菌薬、精神疾患、循環器疾患、消化器疾患治療薬が多くみられたが、昨年より免疫抑制剤の服用が多かった。成因別ではウイルス性が48%を占め、その大部分がB型でありB型の占める割合は昨年より増加していた。B型では急性感染例(21%)がキャリア例(15%)より多くみられ、昨年同様、亜急性型のB型急性感染例は減少し、2007年は1例もみられなかった。B型以外ではA型2例、C型2例、E型1例が登録された。昨年までの傾向と同様にこれらの発症は散発的であった。薬物性例は全体の14%で昨年より増加していた。成因不明例は全体の31%を占め、昨年と同じであった。自己免疫性例は8%で、亜急性型での割合が高く、昨年より低下していた。

成因と予後との関連を検討すると、急性型ではB型急性感染例はじめ全体の救命率はほぼ同じであった。亜急性型では全ての病型で予後不良であったが特にB型キャリア例の内科的治療による救命率が8%と極めて低かった。昨年同様B型キャリア例の救命率の低下が明らかであった。その原因も昨年引き続きB型キャリア例での免疫抑制・化学療法後のHBV再活性化症例が増加しており、これらが救命率を引き下げたものと推測される。原因療法としてはリツキシマブ・ステロイド併用療法がほとんどであった。また発症前HBs抗原陰性、HBc抗体またはHBs抗体陽性のde novo B型肝炎例はHBV再活性化例の9例中5例を占め、昨年より更に増加傾向であった。B型に対しては全体の95%でラミブジンまたはエンテカビルの核酸アナログ投与が行われていたが、昨年と異なり、ラミブジンよりエンテカビル使用例が多かった。昨年と同様にHBV再活性化症例では、肝炎発症後に核酸アナログ治療を開始しても劇症化を阻止できていなかった。HBV再活性化対策として劇症肝炎分科会のワーキンググループでは厚生省の「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班と合同で「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」を作成し、発表した。

生体部分肝移植に関しては2007年の症例では、全体の19%で肝移植が実施され、昨年より移植率は低く、

急性型で8%、亜急性型で33%と急性型の移植例が減少していた。また昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間は、2007年は59%が昏睡出現4日以内であった。肝移植適応ガイドラインに関しては、昏睡出現時および5日後の再評価の正診率は昨年とほぼ同等であった。昏睡出現時の身体所見に関する検討では、肝萎縮が急性型の死亡例で高率に観察された。合併症に関しては、これまでの報告と同様、感染、腎不全、DICの合併が高率で、それらが予後と密接に関連していた。急性型では合併症が3つ以上の場合は救命例はなく、亜急性型については合併症が1つ以上の場合は救命率は20%以下と低値であった。急性型では合併症対策が重要な因子であったが、亜急性型については合併症対策だけでなく、成因に対する有効な治療法の探索が必要であると思われる。

E. 結論

2007年の全国調査においては、B型キャリア例に占める免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化例、de novo B型例の割合が昨年より増加し、これらは依然予後不良であった。B型キャリア例に比して自己免疫性例、薬物性例、成因不明例での予後は昨年よりやや良好であった。HBV再活性化による劇症肝炎対策には、「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」に準じた対応が重要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道他: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策-厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告-肝臓 2009;50:38-42.

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)

- (ア) 特許取得 なし
- (イ) 実用新案登録 なし
- (ウ) その他 なし

I. 参考文献

- 1) 坪内博仁, 桶谷真, 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計(2006年), 厚生労働省特定疾患対策事業「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, pp83-94 2008.
- 2) 杉本潤一, 内藤智雄, 石木佳英, et al. わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植の適応に関する多施設研究: 日本急性肝不全研究会 1996年肝移植適応ガイドライン策定の経緯, 肝臓 42:543-556, 2001.

表1 劇症肝炎、LOHFの背景因子と予後

		急性型 (n=40)	亜急性型 (n=43)	LOHF (n=5)
男:女		21:19	18:25	0:5
年齢 ^a		48.9±14.8	50.0±20.4	67.4±11.5*
HBV carrier (%)		3.2(1/31)	17.9(7/39)	20(1/5)
基礎疾患 ^b (%)		30.8(12/39)	44.2(19/43)	80(4/5)
薬物歴(%)		47.4(18/38)	66.7(28/42)	80(4/5)
救命率(%)	内科治療	51.4(19/37)	24.1(7/29)*	0(0/5)*
	肝移植	100(3/3)	85.7(12/14)	—
	全体	55.0(22/40)	44.2(19/43)	0(0/5)*

^a平均±標準偏差, ^bHBV carrier を含まない: 生活習慣病, 悪性疾患, 精神疾患など

*p<0.05 vs 急性型 by Student's t-test or Fisher's exact tests.

表2 劇症肝炎、LOHFの成因と予後

()は疑診例	急性型 (n=40)								亜急性型 (n=43)							
	全体		転帰				救命率(%)		全体		転帰				救命率(%)	
	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	27	67.5	12	14	1	0	46	48	14	32.6	2	12	0	0	14	14
A型	2	5.0	1	1	0	0	50	50	0	0	0	0	0	0	—	—
B型	24	60.0	10	13	1	0	43	46	12	27.9	1	11	0	0	8	8
急性感染	18(9)	45.0	7(2)	10(7)	1	0	41	44	0	0	0	0	0	0	—	—
キャリア	0	0.0	0	0	0	0	—	—	12(7)	27.9	1	11(7)	0	0	8	8
判定不能	6	15.0	3	3	0	0	50	50	0	0.0	0	0	0	0	—	—
C型	1	2.5	1	0	0	0	100	100	1	2.3	0	1	0	0	0	0
E型	0	0.0	0	0	0	0	—	—	1	2.3	1	0	0	0	100	100
その他(EBV)	0	0.0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
自己免疫性	1	2.5	1	0	0	0	100	100	5(5)	11.6	1(1)	1(1)	3(3)	0	50	80
薬物性	4	10.0	3	1	0	0	75	75	7	16.3	2	4	1	0	33	43
成因不明	8	20.0	3	3	2	0	50	63	17	39.5	2	5	8	2	29	59
評価不能	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
合計	40	100	19	18	3	0	51	55	43	100	7	22	12	2	24	44

	LOHF (n=5)								全体 (n=88)							
	全体		転帰				救命率(%)		全体		転帰				救命率(%)	
	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	1	20.0	0	1	0	0	0	0	42	47.7	14	27	1	0	34	36
A型	0	0	0	0	0	0	—	—	2	2.3	1	1	0	0	50	50
B型	1	20.0	0	1	0	0	0	0	37	42.0	11	25	1	0	31	32
急性感染	0	0	0	0	0	0	—	—	18(9)	20.5	7(2)	10(7)	1	0	41	44
キャリア	1	20.0	0	1	0	0	0	0	13(7)	14.8	1	12(7)	0	0	8*	8*
判定不能	0	0	0	0	0	0	—	—	6	6.8	3	3	0	0	50	50
C型	0	0	0	0	0	0	—	—	2	2.3	1	1	0	0	50	50
E型	0	0	0	0	0	0	—	—	1	1.1	1	0	0	0	100	100
その他(EBV)	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
自己免疫性	1	20.0	0	1	0	0	0	0	7(5)	8.0	2(1)	2(1)	3(3)	0	50	71
薬物性	1	20.0	0	1	0	0	0	0	12	13.6	5	6	1	0	45	50
成因不明	2	40.0	0	2	0	0	0	0	27	30.7	5	10	10	2	33	56
評価不能	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
合計	5	100	0	5	0	0	0	0	88	100	26	45	15	2	37	47

*p<0.05 and vs 急性感染 by Fisher's exact tests.

表3 劇症肝炎、LOHFにおける昏睡Ⅱ度以上出現時の身体所見と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 88)			急性型 (n= 40)			亜急性型 (n=43)			LOHF (n=5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
体温変動 ^a	9/65(13.8)			6/29(20.7)			3/33(9.1)			0/3(0)		
	3/15	4/37	2/13	3/13	3/14	0/2	0/2	1/20	2/11	0/0	0/3	0/0
黄疸	81/84(96.4)			37/39(94.9)			39/40(97.5)			5/5(100)		
	21/23	43/44	17/17	17/18	17/18	3/3	4/5	21/21	14/14	0/0	5/5	0/0
腹水	46/78(59.0)			17/36(47.2)			25/37(67.6)			4/5(80)		
	7/22	29/42 ^{##}	10/14 [#]	6/17	10/17	1/2	1/5	15/20 [#]	9/12	0/0	4/5	0/0
痙攣	2/83(2.4)			1/39(2.6)			1/40(2.5)			0/4(0)		
	2/23	0/43	0/17	1/18	0/18	0/3	1/5	0/21	0/14	0/0	0/4	0/0
頻脈 ^b	30/63(47.6)			12/28(42.9)			16/32(50.0)			2/3(66.7)		
	7/14	19/36	4/13	6/12	6/14	0/2	1/2	11/19	4/11	0/0	2/3	0/0
呼吸促進 ^c	15/26(57.7)			8/11(72.7)			6/13(46.2)			1/2(50)		
	3/4	9/14	3/8	3/4	5/7	0/0	0/0	3/5	3/8	0/0	1/2	0/0
肝濁音界消失	18/48(37.5)			4/23(17.4)			13/22(59.1)**			1/3(33.3)		
	2/16	12/24 [#]	4/8	2/12	2/10	0/1	0/4	9/11 [#]	4/7	0/0	1/3	0/0
羽ばたき振戦	61/78(78.2)			30/38(78.9)			29/36(80.6)			2/4(50)		
	18/21	30/41	13/16	15/17	13/18	2/3	3/4	15/19	11/13	0/0	2/4	0/0
肝性口臭	27/56(48.2)			10/25(40.0)			14/27(51.9)			3/4(75)		
	5/16	18/32	4/8	4/12	5/11	1/2	1/4	10/17	3/6	0/0	3/4	0/0
下腿浮腫	29/65(44.6)			10/29(34.5)			17/33(51.5)			2/3(66.7)		
	7/19	15/31	7/15	5/14	4/12	1/3	2/5	9/16	6/12	0/0	2/3	0/0

^a 体温: >38℃または<36℃, ^b 脈拍数:> 90/min, ^c 呼吸数: >20/min または PaCO₂<32Torr
 **p<0.01 vs 急性型, [#]p<0.05 and ^{##}p<0.01vs 生存例 by Fisher's exact tests.

表4 劇症肝炎、LOHFにおける肝萎縮の有無と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 88)			急性型 (n= 40)			亜急性型 (n=43)			LOHF (n=5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
肝萎縮	52/85(61.2)			19/39(48.7)			28/41(68.3)			5/5(100)		
	8/25	35/44 ^{##}	9/16	5/19	12/17 [#]	2/3	3/6	18/22	7/13	0/0	5/5	0/0

*p<0.05 vs 急性型, [#]p<0.05 and ^{##}p<0.01vs 生存例 by Fisher's exact tests.

表5 劇症肝炎, LOHF における昏睡Ⅱ度以上出現時の血液検査所見

	劇症肝炎(n= 83)			急性型(n= 40)			亜急性型(n=43)			LOHF (n=5)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	37.4±40.3	37.7±28.7	25.6±11.2 ¹	40.1±43.5	41.4±33.6	20.7±6.9	22.6±5.6	33.2±21.0	26.7±11.9	26.0±2.2
PT (%)	27.1±12.2	23.2±10.8	23.3±8.1	24.5±12.3	17.6±9.9	32.2±7.8 ⁵	34.1±9.4	23.1±10.1 ⁴	21.4±7.0 ⁶	26.9±4.4
PT-INR	2.88±1.35	3.77±2.44	3.40±1.35	3.06±1.49	4.31±3.07	2.38±0.16	2.30±0.56	3.25±1.48	3.58±1.40	2.35±0.52
HPT (%)	16.9±9.2	4.38±2.98 ⁷	16.0±9.4	16.9±9.2	15.9±8.3	—	—	14.7±7.1	11.7±4.7	28.0
ATⅢ (%)	45.9±13.8	38.7±18.9	35.8±10.4	45.7±17.3	49.4±20.2	—	46.2±7.4	33.1±16.0*	35.8±10.4	13.0
albumin (g/dl)	3.4±0.5	3.3±0.6	3.2±0.6	3.4±0.5	3.4±0.4	3.5±0.2	3.5±0.6	3.1±0.7*	3.1±0.6	2.8±0.5**
T.Bil (mg/dL)	7.1±4.7	13.0±8.0	17.0±6.5 ⁸	6.1±3.5	8.1±5.6	12.3±9.6 ⁹	9.9±6.6	17.4±7.3**	18.1±5.6 ¹⁰	13.3±4.7
D.Bil (mg/dL)	4.3±3.4	8.4±5.6	10.3±4.0 ¹¹	3.7±2.6	5.3±3.9	6.1±2.5	5.9±4.7	11.1±5.4**	11.3±3.7 ¹²	10.0±4.6*
D/T 比	0.59±0.16	0.62±0.13	0.60±0.12	0.59±0.19	0.63±0.16	0.61±0.22	0.59±0.07	0.62±0.11	0.6±0.09	0.71±0.07
AST (IU/L)	3,964[52-19,532]	629[52-19,532]	421[83-8,804] ¹³	2,494[150-19,532]	3,109[106-19,532]	353[106-8,804]	317[52-3,161]	317[52-5,500]**	425[83-1,520]	204 [69-2,180]
ALT (IU/L)	3,758[44-9,228]	1,066[41-9,840]	551[47-2,445] ¹⁴	2,960[170-9,228]	3,449[170-9,840]	563[208-2,445] ¹⁵	468[44-3,363]	426[41-5,140]**	489[47-2,055]	125 [28-1,331] *
LDH (IU/L)	1,870 [177-13,414]	443[177-18,335]	369[191-5,748]	1,232[177-13,414]	1,326[177-18,335]	255[224-5,748]	255[192-800]	369[191-1,044]**	398[191-874]	685 [363-1,008] *
CK (IU/L)	614[14-1,625]	87[4-2,278]	46[4-68]	129[14-1,625]	130[14-2,278]	31	42	46[4-251]**	54[4-68]	155 [106-204]
BUN (mg/dL)	18.9±21.6	18.9±19.1	8.1±5.1 ¹⁶	19.5±23.8	23.9±23.7	10.3±4.7	16.9±13.6	14.1±11.5*	7.7±5.2 ¹⁷	26.4±0.9
CRNN (mg/dL)	1.3±1.9	1.5±2.0	0.6±0.4 ¹⁸	1.5±2.2	2.1±2.6	0.6±0.1	0.5±0.1	0.9±1.0**	0.6±0.5	1.0±0.4
CRP (mg/dL)	1.6±1.9	1.8±2.1	0.6±0.7 ¹⁹	1.8±2.1	2.2±2.4	0.4±0.1	0.6±0.3	1.3±1.6	0.6±0.8 ²⁰	2.1±0.7
AFP (ng/mL)	7.4[2.5-475.2]	11.0[0.7-475.2]	210.8[11.0-461.8] ²¹	6.1[2.5-475.2]	5.1[0.7-475.2]	40.7	—	110.2[0.7-461.8]*	311.3[11.0-461.8]	5.8
NH3 (ng/dL)	127±63	160±141	140±48	136±69	193±188	147±64	98±34	129±63*	139±47	87±98
Fisher 比	1.00±0.28	2.11±2.56	5.93	1.00±0.28	0.84±0.34	—	—	5.93	5.93	1.32
BTR	2.46±0.81	2.07±0.68	1.62	2.46±0.81	2.33±0.62	—	—	1.44±0.26	1.62	1.84
HGF (ng/mL)	1.83[0.64-11.15]	3.81[0.64-56.91]	36.34[15.76-56.91] ²²	1.07[0.64-11.15]	2.07[0.64-21.59]	—	—	5.00[1.62-56.91]	36.34[15.76-56.91] ²³	4.50
血小板 (万/mm ³)	15.2±7.5	12.6±7.6	12.7±7.3	14.1±7.0	11.5±6.7	8.9±1.6	18.6±8.6	13.7±8.4	13.5±7.9	13.4±5.5
白血球 (千/mm ³)	8.8±4.3	9.5±5.1	9.8±4.9	7.8±3.4	9.1±5.8	5.9±2.7	11.9±5.6	9.9±4.3	10.6±4.9	9.9±9.8
赤血球 (万/mm ³)	423±61	412±71	431±65	424±56	425±60	473±14	420±85	400±79	421±69	303±74 ***24
FDP (μg/mL)	20.7±16.5	17.0±17.9	13.5±17.0	23.7±16.5	25.9±20.1	—	5.6±2.2	8.2±9.3**	13.5±17.0	22.0
D-dimer (μg/mL)	5.5±4.6	10.7±11.5	2.5±1.5	5.9±5.2	19.0±12.6	—	4.1	4.0±3.8**	2.5±1.5	12.4±5.4 ²⁵

平均±標準偏差, 中央値[最小-最大]

*p<0.05 and **p<0.01 vs 急性型 &p<0.05 and &&p<0.01 vs 亜急性型 ^Wp<0.01 劇症肝炎全体¹p<0.05 and ²p<0.01 vs 生存例, ³p<0.05 vs 死亡例 by Student's *t*-test or Mann-Whitney *u*-test.