

C. 研究結果

新基準と旧基準の関係

旧基準治療前スコアと新基準スコアとの関係を直線回帰で見ると、両者間に有意な相関 (R-square 0.175, P<0.0001) が認められたが、相関係数は低値であった (図1)。

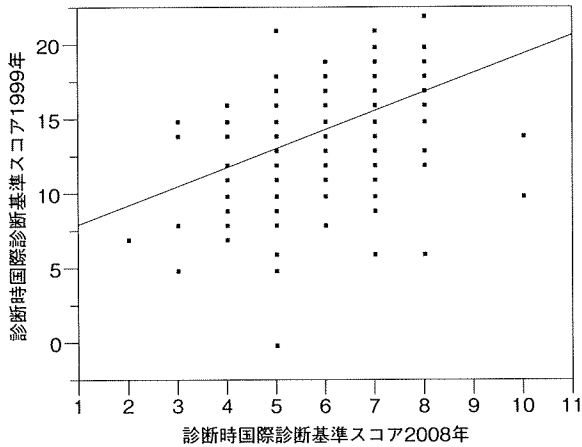


図1. 旧基準治療前スコアと新基準スコアとの関係

旧基準治療後スコアと新基準スコアとの関係を直線回帰で見ても、両者間に有意な相関 (R-square 0.097, P<0.0001) が認められたが、相関係数はさらに低値であった (図2)。

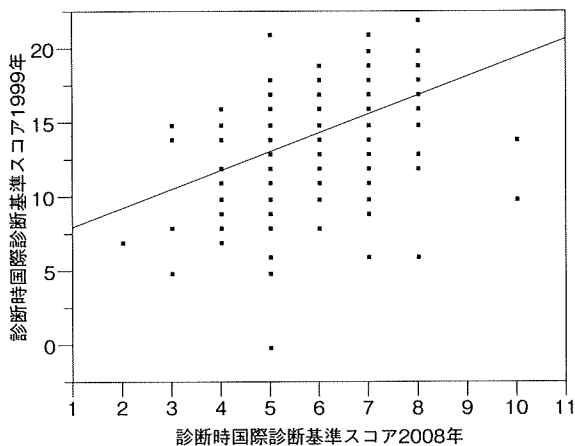


図2. 旧基準治療後スコアと新基準スコアとの関係

さらに、 κ スコアを算出すると、旧基準治療前診断と新基準診断の間で0.263と低値であった (表3)。

表3. 旧基準治療前診断と新基準診断の相関

度数 (行%)	D-AIH	P-AIH	Undefined	計
D-AIH	72 (60%)	44 (37)	4 (3)	120
P-AIH	14 (31)	30 (67)	1 (2)	45
Undefined	11 (19)	33 (56)	15 (25)	59
計	97	107	20	224

旧基準治療後診断と新基準診断の間でも0.152と低値であった (表4)。

表4. 旧基準治療前診断と新基準診断の相関

度数 (行%)	D-AIH	P-AIH	Undefined	計
D-AIH	28 (29%)	61 (63)	7 (7)	96
P-AIH	6 (15)	28 (68)	7 (17)	41
Undefined	3 (7)	24 (56)	16 (37)	43
計	37	113	30	180

旧基準治療前のスコアで見ると、旧基準で Definite AIH が新基準で Definite AIH と診断される率74%、旧基準で Probable AIH が新基準で Probable AIH と診断される率28%、旧基準で Definite or Probable AIH が新基準でいずれかに診断される率78%で、全体としての新基準の感度は78%と考えられた。

旧基準治療後のスコアで見ると、旧基準で Definite AIH が新基準で Definite AIH と診断される率76%、旧基準で Probable AIH が新基準で Probable AIH と診断される率25%、旧基準で Definite or Probable AIH が新基準でいずれかに診断される率82%で、全体としての新基準の感度は82%と考えられた。

3因子モデルおよび7因子モデルによる診断と旧基準による診断の関係

3因子モデルおよび7因子モデルによる診断と旧基準による診断の関係を表5, 6に示す。

表5. 3因子モデルによる診断

1999年版診断基準による診断					
3因子モデル診断	度数 (行%)	D-AIH	P-AIH	Undefined	計
AIH	39 (39%)	55 (55)	6 (6)	100	
Non-AIH	14 (37)	21 (55)	3 (7)	38	
計	53	76	9	138	

感度74% 72% (73%)

表6. 7因子モデルによる診断

1999年版診断基準による診断					
7因子モデル診断	度数 (行%)	D-AIH	P-AIH	Undefined	計
AIH	49 (41%)	65 (53)	7 (6)	121	
Non-AIH	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3	
計	49	68	7	124	

感度100% 96% (97%)

3因子モデルでは、Definite AIHがAIHと診断される率74%、Probable AIHがAIHと診断される率72%、Definite or Probable AIHがAIHと診断される率73%で全体として、感度は73%と考えられた。

7因子モデルでは同様に、Definite AIHがAIHと診断される率100%、Probable AIHがAIHと診断される率96%、Definite or Probable AIHがAIHと診断される率97%で感度は97%と考えられた。

D. 考 察

新基準のスコアと旧基準のスコアの相関はそれほど高くなく、診断の一致率もそれほど高いとは言えない。旧基準の診断をゴールドスタンダードとした場合の感度はおよそ80%であり、新基準のみで診断すると、20%以上の見落としが生じる可能性がある。特に疑診の感度が低い。

今回の検討では、自己免疫性肝炎以外の疾患を対象として調べていないため、特異度について解析していない。したがって、感度についてしか言及できず、診断能を議論することはできない。

感度の点からは、7因子モデルが最も高かった。3因子モデルも7因子モデルはウイルス肝炎や胆道疾患、NAFLD、腫瘍性疾患等が除外された症例、そのほとんどがPBCまたはAIHである症例の多重ロジスティック解析に基づいて作成されたものである。日常診療では、疾患有病率の点からも、一般的な診断のプロセスになじむものと考えられる。3因子モデルで感度は約73%、7因子モデルでは97%と実用的なレベルと考えられる。

今後、自己免疫性肝炎以外の対象疾患における疑陽性率、特異度も検討のうえ、実用的でなおかつ正診率の高い診断基準の作成が望まれる。

E. 結 論

1. 国際自己免疫性肝炎グループの1999年度版診断基準と2008年度版診断基準の一致率は、我が国の症例で検討した場合、それほど高くはなかった。1999年度版診断基準（治療前）をゴールドスタンダードとするとAIHの診断に対する新診断基準の感度は78%であった。
2. 1999年度版診断基準（治療前）をゴールドスタンダードとするとAIHの診断に対する3因子モデルの感度は73%、7因子モデルの感度は97%であった。

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 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

文献

- (1) Alvarez F, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929-938.
- (2) Hennes EM, et al: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169-76.
- (3) 森實敏夫：自己免疫性肝炎の診断。平成20年度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。

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

小児自己免疫性肝炎の診断 新スコアシステムの検討

研究協力者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院こどもセンター部長

研究要旨：2008年に国際自己免疫性肝炎研究グループから発表された新しい AIH の国際診断基準（新基準）の小児における有用性を検討した。新基準では IgG 値が正常値以下の症例や、抗核抗体或いは抗平滑筋抗体が40倍以下の症例では新基準を満たさない可能性がある。特に急性発症型は新基準で AIH と診断できない可能性がある。

共同研究者

日衛嶋栄太郎 済生会横浜市東部病院こどもセンター
十河 剛 済生会横浜市東部病院こどもセンター
小松 陽樹 済生会横浜市東部病院こどもセンター
乾 あやの 済生会横浜市東部病院こどもセンター

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）を早期に診断し、治療を開始して救命率を上げるという目的で、簡素化された AIH の国際診断基準が2008年（E. M. Hennes et al. : Hepatology, 48 ; 169- 176）に発表されたが、小児における有用性についてはまだ検討がなされていない。我々は2008年に発表された新しい AIH の国際診断基準（新基準）の小児における有用性を検討した。

B. 研究方法

1999年の診断基準（F.Alvarez et al. : J Hepatology, 31; 929-38）をもとに診断した、小児期発症の AIH 20 例 について、1999年に発表された治療前のスコアリングシステム（旧基準）と新基準を用いて、判定し、診断結果の相違点を検討した。

旧基準（治療前）では10～15点を疑診例、16点以上を確定例、新基準では6点を疑診例、7点以上を確定例とした。

C. 研究結果

患者は20名、男：女 = 1：1、年齢1 - 15歳（中央値 7.5歳）。結果を表1に示した。旧基準では9例（45%）が疑診例、11例（55%）が確定例であった。一方、新基準では9例（45%）が5点以下で AIH と診断されず、3例（15%）が疑診例、8例（40%）が確定例であった。新基準で AIH と診断されなかった9例に着目すると、旧基準で疑診例だったものが7例であり、IgG and/or 自己抗体の点数が0 - 1点というものがすべてだった。

また、肝組織学的に線維化が軽度（新犬山分類 F0 もしくは F1）で、小葉内の変化が高度なものを急性発症型と定義すると、全体では9例みられたが、そのうち7例が新基準で AIH と診断されなかった。

D. 考 察

本邦での小児発症 AIH では急性発症型が多く、新

基準では AIH と診断できないことが示唆された。今までの成人での報告同様に急性発症型 AIH は IgG が 高く ない 症 例 や 自 己 抗 体 が 検 出 さ れ ない 症 例 も 多 く、スコアの点数を下げる要因となった。

一方で小児期発症の原発性硬化性胆管炎（PSC）は病初期には自己免疫現象が強くみられるため、新基準では AIH と診断されてしまう可能性がある。

E. 結 論

IgG 値が正常値以下の症例や、抗核抗体或いは抗平滑筋抗体が40倍以下の症例では新基準を満たさない可能性がある。特に急性発症型は新基準で AIH と診断できない可能性があるため、新基準の小児への適応については今後更に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

表1. 新旧スコアシステム

新基準スコア	旧基準スコア	急性発症型	新スコア 各パラメーター			
			自己抗体	IgG	肝生検	ウィルス陰性
3	14	+	0	0	1	2
4	13	+	0	0	2	2
4	14	+	0	0	2	2
4	15	+	0	0	2	2
5	12	-	2	0	1	2
5	14	-	1	1	1	2
5	15	+	1	0	2	2
5	16	+	1	0	2	2
5	17	-	1	0	2	2
6	16	+	2	0	2	2
6	17	-	2	0	2	2
6	14	+	0	2	2	2
7	14	-	2	2	1	2
7	20	-	2	2	1	2
8	18	-	2	2	2	2
8	18	-	2	2	2	2
8	18	-	2	2	2	2
8	19	-	2	2	2	2
8	19	-	2	2	2	2
8	21	-	2	2	2	2

G. 研究発表

1. 論文発表

小児の自己免疫性肝炎. 藤澤知雄, 十河剛, 小松陽樹, 乾あやの. 肝・胆・膵59:67-75,2009」

自己免疫性肝炎. 十河剛, 日衛嶋栄太郎, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. 小児内科41:1588-1591, 2009

2. 学会発表

小児期発症自己免疫性肝炎の診断における新国際診断基準の有用性について. 日衛嶋栄太郎, 十河剛, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. 第36回日本小児栄養消化器肝臓学会, 札幌, 2009

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

自己免疫性肝炎の病態と予後の解明

研究協力者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部 消化器内科 教授

研究要旨：我々は、前回までに自己免疫性肝炎患者（特に急性発症型）の肝組織と末梢血単核球において、FOXP3陽性細胞の低下とIL-17陽性細胞の増加が観察されたことから、自己免疫性肝炎の発症に制御性T細胞とTh17細胞のバランスが重要であることを報告してきた。今回は、血清中のサイトカイン/ケモカイン濃度を測定、急性発症型の自己免疫性肝炎で血清中IL-17濃度の増加を確認したことに加え、MIP-1a, MIP-1b濃度が自己免疫性肝炎で増加していた。また、自己免疫性肝炎モデルと言われているConA肝炎において、その発症にマクロファージが関与していたことから、自己免疫性肝炎においても自然免疫と獲得免疫のクロストークが重要であると考えられた。さらに、当大学関連施設の自己免疫性肝炎の調査と併せてここに報告する。

共同研究者

海老沼浩利	慶應義塾大学医学部	消化器内科
尾城 啓輔	慶應義塾大学医学部	消化器内科
中本 伸宏	慶應義塾大学医学部	消化器内科
山岸 由幸	慶應義塾大学医学部	消化器内科
碓井 真吾	慶應義塾大学医学部	消化器内科
楮 柏松	慶應義塾大学医学部	消化器内科
梅田瑠美子	慶應義塾大学医学部	消化器内科
金井 隆典	慶應義塾大学医学部	消化器内科
斎藤 英胤	慶應義塾大学医学部	消化器内科

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（以下AIH）は、抗核抗体等の自己抗体が陽性で血清中の免疫グロブリン高値を特徴とする肝炎で、肝細胞に存在する自己抗原に対する免疫反応が原因と推測されているが、実際にはその全容は未だ解っていない。そのため、我々はAIHの病態と予後の解明を目指して、前回より長期的な研究計画を立て、研究を続行している。

- (1) 慶應義塾大学関連病院におけるAIHの診断と治療成績
- (2) AIH患者の免疫動態の解析
- (3) 自己免疫性肝炎モデル投与マウスを用いた自然免疫・獲得免疫の研究

本年度は、その中でも(1)慶應義塾大学関連病院AIH症例における新旧診断基準(scoring system)による診断(2)AIH患者血清中サイトカイン/ケモカインの解析(3)ConA肝炎におけるMyD88依存性シグナル伝達的重要性に焦点をあてて研究を行った。

B. 研究方法

- (1) 慶應義塾大学関連病院AIH症例における新旧診断基準(scoring system)による診断

慶應義塾大学医学部消化器内科関連病院にてAIHと診断された172症例(AIH 140例, AIH疑16例, AIH+原発性胆汁性肝硬変(PBC)overlap症候群16例)につき、アンケート方式でOriginal scoring system¹⁾、及び新たに提唱されたSimplified scoring system²⁾に

適合させ、その診断を検証した。

- (2) AIH患者血清中サイトカイン/ケモカインの解析

自己免疫性肝炎(n=15; 急性発症型 n=7, 慢性型 n=8), C型肝炎(n=31; 慢性肝炎 n=16, 肝硬変 n=15), 急性ウイルス性肝炎(n=13), アルコール性肝炎(n=4), 健常人(n=4)の血清中の27種のcytokine/chemokine濃度をBio-Plex Human Cytokine Group I 27-Plex (Bio-Rad Laboratories, Inc. Tokyo)にて測定、比較検討した。

- (3) ConA肝炎におけるMyD88依存性シグナル伝達的重要性

Wild type及びMyD88 knockout C57/6J mouseに対して、ConA 20mg/kgを尾静脈より投与、10時間後の血清ALT値、肝組織像、肝臓内炎症性サイトカイン濃度、及び肝臓内免疫担当細胞の比較検討を行った。

C. 研究結果

- (1) 慶應義塾大学関連病院AIH症例における新旧診断基準(scoring system)による診断

Original法では感度69%, 特異度49%, Simplified法では感度65%, 特異度58%と、どちらの診断基準を利用しても、その診断は十分なものでなかった。一方同時に解析した森實らが提唱する3因子法、7因子法³⁾では、それぞれ感度83%, 特異度50%, 感度92%, 特異度33%と感度が高かった。その理由としては、肝生検が施行されていない、また施行されていたとしても個々の因子の有無の記載が不十分であったことが一因と考えられる。また、Original法とSimplified法との一致率を検討すると、29例がOriginal法で診断されたがSimplified法で診断できなかった一方、2例がSimplified法で診断されたがOriginal法で診断できなかった。この理由としては、女性や他の自己免疫性疾患の合併、ALP/AST比といった項目で加算されていた可能性があると考えられた。

- (2) AIH患者血清中サイトカイン/ケモカインの解析
昨年までに、我々は急性発症型のAIHにおいて、

末梢血単核球の flowcytometry ならびに肝組織の免疫組織染色により制御性 T 細胞の頻度の低下, ならびに Th17細胞の頻度の増加が観察されたことから, AIH の発症に制御性 T 細胞と Th17細胞のバランスが関与するのではないかと報告してきた。そこで, 今回血清中 IL-17に注目したところ, IL-17は他の肝疾患と比較し, AIH で高値であった。また, 急性発症型の AIH では, 慢性型と比較してより高値であった。さらに, 他に AIH に特異的に高いサイトカイン/ケモカインを探索したところ, MIP (Macrophage Inflammatory protein) -1a と MIP-1b が挙げられた。

(3) ConA 肝炎における MyD88依存性シグナル伝達の重要性

ConA 投与により, 肝炎が惹起され, 血清 ALT 値の上昇, 炎症性サイトカインの増加がみられたが, MyD88 knockout マウスではその増加は少なかった。また, flowcytometry を用いた解析では, MyD88 knockout マウスにおいて, CD11b+CD11c- cells の増加が少なかったことから, 肝臓内マクロファージの ConA 肝炎における重要性が考えられた。(投稿中)

D. 考 察

AIH は, まだその機序が解明されていない難治性肝疾患である。特に, その診断には難渋するケースが多く, International Autoimmune Hepatitis Group が提唱した scoring system が用いられてきた。しかし, 診断に要する項目が多岐にわたっていることから, 2008年に Simplified scoring system が提唱された。今回, 当大学の関連施設を交えて, これらの scoring system を用いた正診率を検討したが, 予想以上に低い結果となった。その理由として, 病理所見の把握が十分でないことが考えられ, 今後の更なる調査が必要と考えられる。

また, AIH の病態に関与する目的で, 血清中サイトカイン/ケモカインの解析を測定したが, 既報告と同様, 急性発症型の AIH において IL-17の関与が疑われた。さらに, ここで注目すべきことは, AIH において MIP-1a, MIP-1b の濃度が高値であったことから, マクロファージの活性化が重要である可能性も考えられ, この結果は ConA 肝炎の基礎実験結果とも合致した。今後は, AIH においても自然免疫と獲得免疫の両者のクロストークをテーマに研究を続けていく必要があると考えられる。

E. 結 論

AIH は依然として臨床診断に難渋する成因不明の疾患であるが, 急性発症型の AIH には IL-17が関与していると考えられた。また, AIH の病態にマクロファージが重要な役割を担っている可能性があり, 今後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

1) Yamagishi Y, Saito H, Ebinuma H, Kikuchi M, Ojiro K, Kanamori H, Tada S, Horie Y, Kato S, Hibi T. A new prognostic formula for adult acute liver failure using computer tomography-derived hepatic volumetric analysis. J Gastroenterol. 2009; 44 (6) : 615-23 (劇症肝炎の分野として)

2) 海老沼浩利, 齋藤英胤, 日比紀文. C型慢性肝疾患患者における制御性 T 細胞・Th17細胞の動態とその意義. シンポジウム9「ウイルス肝炎・肝癌に対する生体防御」消化器病学の進歩－原点から未来への情報発信－第94回日本消化器病学会総会記念誌 II. 肝胆膵領域 第94回日本消化器病学会総会会長 飯田三雄編 財団法人日本消化器病学会発行 2009; pp67-71

2. 学会発表

1) 当院急性肝不全患者における新ガイドラインによる治療の標準化についての検討. 山岸由幸, 海老沼浩利, 尾城啓輔, 日比泰造, 篠田昌宏, 尾原秀明, 河地茂行, 田辺稔, 北川雄光, 齋藤英胤, 日比紀文. 「シンポジウム1: 急性肝不全治療の標準化: いつ肝移植を考えるか?」第35回日本急性肝不全研究会 2009年6月, 神戸

2) 当院患者における急性肝不全肝移植適応ガイドラインの問題点と見直しについての検討. ワークショップ8「劇症肝炎: 診療ガイドラインの作成の現状と問題点」山岸由幸, 海老沼浩利, 尾城啓輔, 若林寛二, 齋藤英胤, 日比紀文. 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月, 神戸 (以上, 劇症肝炎の分野として)

3) マウス自己免疫性肝炎モデルにおける TLR シグナルを介した Kupffer 細胞の初期関与の可能性. 尾城啓輔, 海老沼浩利, 若林寛二, 中本伸宏, 楮柏松, 碓井真吾, 梅田瑠美子, 山岸由幸, 金井隆典, 齋藤英胤, 日比紀文. 第46回日本消化器免疫学会総会 2009年7月, 松山

4) マウス自己免疫性肝炎モデルにおける TLR シグナルを介した Kupffer 細胞, 樹状細胞の初期関与の可能性. 尾城啓輔, 海老沼浩利, 日比紀文. ワークショップ3. 「免疫担当細胞異常からみた肝疾患の病態」第51回日本消化器病学会大会 2009年10月, 京都

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

参考文献

- 1) Alvarez F, Berg PA, Bianchi L, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune

- hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938
- 2) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176
 - 3) Zeniya M, Watanabe F, Morizane T, et al. Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1148-1154

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性肝炎の予後に関わる宿主要因の検討

研究協力者 鈴木 義之 虎の門病院分院 臨床検査部部长

研究要旨：自己免疫性肝炎（Autoimmune hepatitis :AIH）患者に対する治療の第一選択は免疫抑制剤である。本邦における AIH は免疫抑制療法を行うことで欧米の症例に比して組織学的改善が得られ、予後が良好であるが、実際のどの程度の改善がえられているかは明らかではない。また、治療反応性によりその差がどの程度あるのかは不明である。我々はこれまでに免疫抑制剤の指摘量を設定するパラメーターや中止基準について検討を行ってきた。長期投与による弊害を考え、なるべく少量で病勢のコントロールを行うための指標となるべき組織の変化を、治療効果別に比較することで、より有効な宿主側の要因を見いだすことを目標とした。

A. 研究目的

免疫抑制療法を行うこと目的は AIH 患者の肝臓の炎症を消退させ、組織学的進展（主に線維化の進行）を改善し、患者の予後の向上を図ることである。このために我々は、治療効果の上がる方法の中で至適量を設定する検討や、中止基準につきこれまで報告してきた。そこで今年度は自己免疫性肝炎として経過観察中であった症例の肝組織を再度採取し、その組織学的変化をもとに、治療反応性により治療法が適正であったかどうかを解析すると共に、これに関わる宿主要因の検討を行った。その上で、今後の治療指針を検討し、各個人にあった治療法を見出すことを目的とした。

B. 研究方法

1979年から2007年までの28年間に当院で type- I の AIH と診断された症例は118例存在する。このうち78例（66%）は、1999年の国際診断基準の scoring で definite と診断され、残る40例（34%）が probable であった。このうち、48例につき複数回の肝生検を行いその組織学的変化を検討するとともに、全例 HLA のタイピングを行った。治療反応性については CR, PR, NR, relapse の4群に分けて以下の検討を行った。効果判定基準は CR: プレドニン10mg/日以下の維持量で肝酵素が正常域で安定している群, PR: プレドニン10mg/日を超えた量でのみ肝酵素の正常化を維持できる群, NR: プレドニン20mg/日を超えているにも関わらず肝酵素の正常化が維持できない群, relapse: プレドニンを漸減すると肝酵素の再上昇が認められる群とした。組織学的変化については、銀染色と D-PAS 染色を行った標本を HAIScore を用いて評価し、2point 以上の改善を改善例とし、0-1point を不変、点数が増加した症例を悪化とした。また、抗核抗体は間接蛍光抗体法（Hep-2細胞）、抗平滑筋抗体は間接蛍光抗体法、抗 LKM1抗体は蛍光抗体法、HBs 抗原は CLEIA 法、HCV 抗体は EIA（第3世代）、HCV-RNA は RT-PCR 法、HLA typing は血清学的方法（判定困難な場合 PCR-MPH 法）を用いて測定した。

C. 研究結果

48例の症例の血液生化学的反応性と組織学的変化を

宿主因子である HLA 別に評価した。HLA-DR 抗原の頻度は図1に示す如くである。DR4は32例（67%）に認められ、以下 DR8は9例（19%）、DR14は11例（23%）、DR15は16例（33%）であった。DR 抗原別にみた治療反応性を表1に示すと、DR14陽性例では10/11（91%）が CR となっているのに対して、DR14を持っていない37例では CR は10/37（27%）となっている。（ $p<0.001$ ）この治療反応性から組織学的変化を HAIScore でみると改善42例（87.5%）、不変2例（4.2%）、悪化4例（8.3%）であり、免疫抑制療法が奏功している症例では、組織学的に改善が認められた。表2に示すように NR 例と relapse 例からはそれぞれ2例ずつの悪化例が認められた。最後に HLA 抗原別にみた組織学的変化の関連をみると、DR4をもっている症例の改善度が最も悪く、DR14を有している症例は治療反応性、組織学的改善度とも良好であった。

D. 考 察

当院で長期に渡る観察を行った AIH48症例のその組織学的変化と宿主因子である HLA について検討を行った。免疫抑制療法が奏功し肝酵素の安定化が得られている症例においては、組織学的改善が認められその予後は他の慢性肝疾患に比べ良好であると思われる。治療反応性の良好な症例ほど組織学的改善がえられるのは当然の事ながら、そこに宿主因子である HLA による差があることは今後の治療方法を検討する上で興味深い事実である。つまり、今回の背景因子の検討で明らかとなったように、HLA の違いにより治療反応性に違いがあるとすれば、今後の免疫抑制療法の漸減法や治療開始のタイミング等につき検討されるべきと考える。また、再燃した症例を今後さらに詳しく検討することで、漸減していく過程で有力な情報となるような指標がないかについても解析していくことがより肝要と思われる。

E. 結 論

AIH 症例の予後を規定する組織学的変化は、治療反応性により異なることが明らかとなった。その重要な因子の一つとして HLA 抗原による治療反応性が重要な役割を持つことが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki Y, et al. Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci 2010 Epub ahead of print
- 2) 自己免疫性肝疾患 Year note 2009-2010 Selected Articles P201-213

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

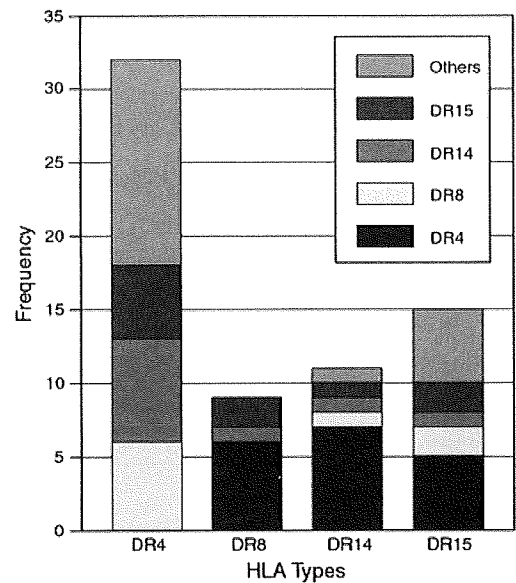


図1. 自己免疫性肝炎における HLA-DR 抗原の出現頻度

表1. HLA-DR 抗原別にみた治療反応性

HLA-DR	Number (n = 48)	Biochemical Response			Relapse
		Complete	Partial	None	
DR14	11 (23%)	10 (91%)*	1 (9%)	0	0
Non-DR14	37 (77%)	10 (27%)	11 (29%)	5 (14%)	11 (28%)
DR4	32 (67%)	11 (34%)	7 (22%)	3 (9%)	11 (34%)
DR8	9 (19%)	3 (33%)	2 (22%)	1 (11%)	3 (33%)
DR15	15 (31%)	6 (40%)	7 (47%)	1 (7%)	1 (7%)
Others	3 (6%)		1 (33%)	2 (67%)	

*P < 0.001 vs. non-DR14.

表2. 治療反応性からみた組織学的変化

Biochemical Response	Number (n = 48)	Histological Response		
		Marked	Moderate	Worsened
Response	32	31 (97%)	1 (3%)	0
Complete	20	19 (95%)	1 (5%)	0
Partial	12	12 (100%)	0	0
No Response	5	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
Relapse	11	9 (82%)	0	2 (18%)

Histology activity index (HAI) score decreased by ≥ 2 points in marked response and by 1 point in moderate response.

表3. HLA-DR 抗原別にみた組織学的変化

HLA-DR	Number	Histological Improvement		
		Marked	Moderate	Worsened
DR14	11 (23%)	10 (91%)	1 (9%)	0
Non-DR14	37 (77%)	32 (86%)	1 (3%)	4 (11%)
DR4	32 (67%)	27 (84%)	1 (3%)	4 (13%)
DR8	9 (19%)	8 (89%)	1 (11%)	0
DR15	15 (31%)	3 (93%)	0	1 (7%)
Others	3 (6%)	2 (67%)	0	1 (33%)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性肝炎におけるアルファ・フェトプロテイン（ α -fetoprotein; AFP）上昇に関する研究

研究協力者 青柳 豊 新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学 教授

研究要旨：急性発症の自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）18例，急性肝炎 38例，劇症肝炎 11例を対象とし，高感度測定法（ μ -TAS法）によりAFPおよびフコシル化AFP（AFP-L3）を測定し，AIH症例におけるAFP上昇に関して検討した。AIH症例においては，ALT値上昇が軽度で肝予備能が保たれていてもAFP，特にAFP-L3分画の上昇を認める症例が多く，AFP-L3分画の上昇の程度は，急性肝炎症例よりも高率であり劇症肝炎症例と同様であった。このような強い肝細胞障害の存在が示唆されることは，AIHの発症機序を考える上で重要と考えられた。

共同研究者

山際 訓 新潟大学大学院消化器内科学 助教
田村 康 新潟大学大学院消化器内科学 医員

A. 研究目的

当科におけるこれまでの経験上，自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）の急性発症時においてはアルファ・フェトプロテイン（ α -fetoprotein; AFP）の上昇，特にフコシル化AFP（AFP-L3）の上昇を認める症例が多いものの，その詳細は検討されていない。AFPは急性肝炎，劇症肝炎における肝再生時に上昇することが知られているが，AIHの急性発症時におけるAFP上昇に関しては文献的にも報告は認められない。本研究は，AIHの急性発症時におけるAFP上昇に関して明らかにし，急性肝炎・劇症肝炎症例と比較することにより，AIHにおける肝障害について検討することを目的とした。

B. 研究方法

2003年1月から2009年12月までに新潟大学医歯学総合病院にて診断および治療され，かつインフォームドコンセントが得られて発症時に保存されている血清が使用可能であったAIH 18例，急性肝炎（acute hepatitis; AH）38例，劇症肝炎（fulminant hepatitis; FH）11例を対象とし，保存血清（-20℃）を用いて従来法（LiBASys）と高感度法（ μ TAS, Micro-total analysis system；Wako 純薬工業株式会社）によりAFP，AFP-L3分画を測定した。

検討した生化学検査成績は血清保存時のものとし，統計解析はSPSS software（Ver. 15）を用いて，Fischer's exact testとMann-Whitney's U testにより検討した。

C. 研究結果

(1) 症例の背景

男：女比はAIH 2：16，AH 23：16，FH 5：6。平均年齢はAIH 55.8±17.2歳，AH 43.2±15.4歳，FH 45.5±19.3歳であった。

AHの原因はB型肝炎ウイルス（HBV）関連（急性肝炎，慢性肝炎急性増悪）17例と最多であり，次いで薬物性10例であった。FHの原因もHBV関連4例

と最多であり，次いで薬物性3例であった。

(2) 血液生化学検査

ALT値（Mean ± SD）はAIH 521.4±354.9 IU/l（range, 47-1088）に対し，AHでは2169.7±2184.2 IU/l（28-7530）と有意に高値であり（ $P=0.001$ ），FHも1648.6±2127.1 IU/l（54-6244）と高値であった（ $P=0.261$ ）。

総ビリルビン値はAIH 10.8±8.0mg/dl（range, 0.8-25.9）であり，AH 6.0±6.4mg/dl（0.7-24.1）と比較して有意に高値であったが（ $P=0.035$ ），FH 11.9±8.5mg/dl（4.1-27.2）と有意差は認めなかった。

プロトロンビン時間（PT）はINRがAIH 1.45±0.60（range, 0.99-2.72）に対し，AH 1.74±1.34（0.89-7.02）と有意差は認めなかったのに対し，FHは4.70±3.66（1.80-10.0）と有意に高値であった（ $P=0.004$ ）。

(3) AFPとAFP-L3分画

AFP値（Median, range）はAIH 12.9, 1.7-200ng/mlに対し，AH 2.3, 0.6-765.1ng/ml，FH 6.7, 0.6-119.5ng/mlであり，cut-off値を10ng/mlとした場合，陽性率はAIH 61.1%（11/18例）とAH 26.3%（10/38例）と比較して有意に高率であり（ $P=0.018$ ），FH 45.5%（5/11例）と比較しても高率であった（表1）。

AFP-L3分画は（Median, range）はAIH 15.3, 0.5-24.4%に対し，AH 0.5, 0.5-58.4%，FH 11.1, 0.5-42.4%であり，cut-off値を10%とした場合，陽性率はAIH 77.8%（14/18例）とAH 28.2%（11/39例）と比較して有意に高率であり（ $P<0.001$ ），FH 54.5%（6/11例）と比較しても高率であった（表1）。

AFP値とAFP-L3分画の相関に関しては，AHおよびFHではAFP高値となるとAFP-L3分画も上昇する傾向を認めるが，AIHにおいてはAFP値が比較的low値であってもAFP-L3分画が10%を超える陽性例が多く認められた（図1）。

D. 考察

フコシル化AFP（AFP-L3）は肝細胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）のスクリーニングおよび予後予測に用いられており，我々は以前より，HCC症例における治療前および治療後のAFP-L3測定の臨床的意義を報告してき

表1. AFP と AFP-L3分画

	AIH	急性肝炎	劇症肝炎
従来法			
AFP (ng/ml) Median (Range)	9.1 (0.8-221.1)	0.8 (0.8-730)	4.1 (0.8-116.5)
AFP 陽性率 (≥10ng/ml)	50.00% (9/18)	23.70% (9/38)	45.50% (5/11)
AFP-L3 (%) Median (Range)	3.6 (0.5-28.5)	24.9 (0.5-64.3)	33.9 (21-43.7)
AFP-L3陽性率 (≥10%)	16.70% (3/18)	15.40% (6/39)	45.50% (5/11)
高感度法			
AFP (ng/ml) Median (Range)	12.9 (1.7-200)	2.3 (0.6-765.1)	6.7 (0.6-119.5)
AFP 陽性率 (≥10ng/ml)	61.10% (11/18)	26.30% (10/38)*	45.50% (5/11)
AFP-L3 (%) Median (Range)	15.3 (0.5-24.4)	0.5 (0.5-58.4)	11.1 (0.5-42.4)
AFP-L3陽性率 (≥10%)	77.80% (14/18)	28.20% (11/39)*	54.50% (6/11)

*P<0.05 (compared to AIH)

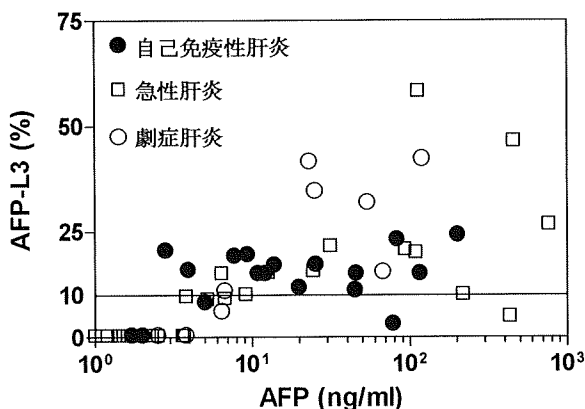


図1. AFP と AFP-L3分画の相関

た (Cancer. 1998; 83: 2076-82, Hepatol Res. 2002; 23: 287-295, 2003; 27: 280-288, 厚生労働科学研究費肝炎等緊急対策研究平成17~19年度研究報告)。また, AFP-L3の高感度測定法である μ -TAS法は, 従来法と比較し, 特異度を維持しつつHCC診断感度を上げることが可能であり, 特に, AFP 30ng/ml未満の低濃度AFP領域における大幅な診断感度の上昇を確認している (Dig Dis Sci 2009 (in press), 厚生労働科学研究費肝炎等緊急対策研究平成21年度研究報告)。

本研究では, 高感度測定法によるAFPおよびAFP-L3分画の測定により, AIH症例では, 急性肝炎症例と比較してAFP (cut-off: 10ng/ml) およびAFP-L3分画 (cut-off: 10%) の陽性率が有意に高いことが確認された。劇症肝炎との比較においても, 有意差は認めなかったものの, AFP, AFP-L3分画ともにAIH症例における陽性率が高かった。特に, AFP 30ng/ml未満の低濃度AFP領域においては, 急性肝炎および劇症肝炎と比較してAIHにおいてAFP-L3分画の陽性率が高いことが確認された。血液生化学検査

の比較からは, AIH症例のALT値は今回対象とした急性肝炎および劇症肝炎症例と比較して有意に低値であった。そして, 肝予備能も保たれていると考えられたにも関わらず, 劇症肝炎と同様のAFPおよびAFP-L3分画の陽性率を認めたことは, 強い肝障害の存在が示唆され, AIHの病態を理解する上で重要な所見と考えられた。

E. 結 論

AIH症例においては, ALT値上昇が軽度で肝予備能が保たれていてもAFP, 特にAFP-L3分画の上昇を認める症例が多く, AFP-L3分画の上昇の程度は, 急性肝炎症例よりも高率であり劇症肝炎症例と同様であった。このような強い肝細胞障害の存在が示唆されることは, AIHの発症機序を考える上で重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Soga K, Hirono H, Hasegawa K, Shibasaki K, Kawai H, Aoyagi Y. Features of hepatocellular carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2009; 15(2): 231-9
- 2) Tamura Y, Yamagiwa S, Aoki Y, Kurita S, Suda T, Ohkoshi S, Nomoto M, Aoyagi Y. Serum alpha-fetoprotein levels during and after interferon therapy and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci. 2009; 54(11): 2530-7.
- 3) Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka T, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, Aoyagi Y. Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. Dig Dis Sci. 2009 (in press).

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

自己免疫性肝疾患における新規自己抗体の探索

研究協力者 山本 和秀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学 教授

研究要旨：自己免疫性肝炎では疾患特異的なバイオマーカーが特定されていないために、その診断は各種診断基準に基づいて行われている。また、本疾患で肝炎が惹起されるメカニズムについても明らかにされていない。本研究では、診断や病態解明に有用な疾患特異的なバイオマーカーを同定する目的で、患者血清中のIgG分画に存在すると考えられる新規自己抗体を探索している。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎の診断や病態解明に有用な新規バイオマーカーの探索を行う。

B. 研究方法

ステロイド治療前の自己免疫性肝炎患者から採取・保存した血清と肝細胞抽出物を用いて免疫沈降を行う。その後、得られたサンプルを peptide mass fingerprinting により解析する。

C. 研究結果

ステロイド治療前の自己免疫性肝炎患者50例より得られた血清を用いて解析中である。

D. 考察

自己免疫性肝炎の診断に特異的なマーカーが特定されていないため、臨床現場における本疾患の診断は各種スコアリングシステムに基づいて行われている。しかし、近年では、抗核抗体陰性例や急性発症例など非典型例の報告が増加しており、非典型例における診断は各種スコアリングシステムを用いても容易ではない。よって、本疾患の診断に特異的なバイオマーカーの特定が重要と思われる。

また、自己免疫性肝炎では病勢と血清中 IgG 値が並行して変動することが知られており、本疾患患者の血清中 IgG には病態と深く係わる自己抗体が存在していると考えられる。

以上より、本研究により自己免疫性肝炎における診断や病態解明に有用な自己抗体の探索は重要な研究と考える。

E. 結論

本研究により自己免疫性肝炎の診断や病態解明に有用な新規自己抗体を同定することは、日常診療における本疾患の診療や新規治療薬の開発など様々な領域において重要なものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, et al. Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatol Res.* 2009;39(3):241-6.
- 2) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in adolescence and early adulthood. *Hepatol Res.* 2009;39(8):766-71.
- 3) 三宅康広, 松本和幸, 山本和秀. 自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎の overlap 症候群と考えられた一例 臨牀と研究 :86(11),1537-1540
- 4) 三宅康広, 高木章乃夫, 山本和秀. 自己免疫性肝炎の薬物治療 肝・胆・膵 :59(1), 109-115

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

Ⅲ－２．原発性胆汁性肝硬変分科会

【ワーキンググループ (WG) 研究報告】

1. 疫学 WG

関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子

2. 診断規準 WG

金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理 中沼 安二

3. 治療 WG AIH-PBC オーバーラップ症候群の実態調査

帝京大学医学部 内科 滝川 一

4. 診療ガイドラインの作成WG

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

5. 抗 gp210抗体の有用性の検証WG

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 肝臓病学講座 中村 稔

【分担研究報告】

1. 原発性胆汁性肝硬変 全国調査（第30報）－第14回原発性胆汁性肝硬変全国調査結果－

関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子

2. 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

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

3. PBC 肝臓における CX3CL1の産生機序

九州大学大学院 病態修復内科学 下田 慎治

4. 胆汁うっ滞におけるコレステロールの実態 -ABCA1トランスポーターの働き

福岡大学医学部 消化器内科 向坂彰太郎

5. PBC における MDR3の発現意義

国立病院機構九州医療センター 中牟田 誠

6. PBC における脂質代謝の検討 (3) : UDCA およびベザフィブラート治療の比較

東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 松崎 靖司

7. PBC の病期進展における CPT-2遺伝子多型の関与

高知大学医学部 消化器内科学 西原 利治

8. 胆汁うっ滞性肝疾患における内因性レトロウイルス遺伝子の関与の検討

東北大学大学院医学系研究科 消化器病態学 上野 義之

9. PBC の胆管破壊の免疫学的機序－胆管細胞におけるエストロゲン効果と病態形成への関与－
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二
10. PBC の病態形成に関わる自然免疫異常の研究
帝京大学医学部附属病院溝口病院 第四内科 宮川 浩
11. ① PSC のステロイド有効例の検討
②日本人 PBC 患者における疾患感受性遺伝子の検討
帝京大学医学部 内科 滝川 一
12. 原発性硬化性胆管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 国土 典宏
13. 原発性硬化性胆管炎肝移植後長期成績に関する全国多施設共同研究
朝日大学附属村上記念病院 外科 江川 裕人
14. 肝移植後原発性胆汁性肝硬変再発の機序解明
九州大学大学院 消化器・総合外科学 前原 喜彦

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

原発性胆汁性肝硬変分科会

分担研究報告書

疫学WG報告

研究協力者 廣原 淳子 関西医科大学内科学第三講座 准教授

研究要旨：本研究の目的は、原発性胆汁性肝硬変（PBC）全国調査のデータベース（DB）を班に所属する研究機関内で共同利用し、効率的な活用を図ることで、本邦におけるPBCの病因・病態の解明および診断および治療指針の策定などの本研究班の課題達成に寄与することである。今回は2007年2月に実施した第13回PBC全国調査の集計結果をDB化したものを利用した。DBの対象総登録症例は既登録症例2,034例と新規登録954例を含む6,676例である。

共同研究者

仲野俊成 関西医科大学大学情報センター医療情報部
關 壽人 関西医科大学 内科学第三講座
岡崎和一 関西医科大学 内科学第三講座

A. 研究目的

本邦における原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis, PBC）の全国調査は1980年より継続的に実施されてきたが、集積データは全てデータベース（DB）化し保存されている。本研究の目的は、この長期間に亘るPBC全国調査のDBを共同利用し、効率的な活用を図ることで、本邦におけるPBCの病因・病態の解明および診断および治療指針の策定などの本研究班の課題達成に積極的に寄与することにある。

B. 方 法

1. 研究方法

PBCの全国調査は1980年より2年毎に実施されてきたが、調査実施機関の移行に伴い第1回から第5回までの調査で得られた集積情報を1991年にDBに移行した。

第6回目調査以降は全国調査実施機関で継続して一元管理されている。第13回PBC全国調査は、2007年2月に実施したが、全国480の既登録施設に対して2006年12月末までの既登録症例の予後調査と2004年1月から2006年12月末までに新たに診断された新規症例についてアンケート調査により報告を求めたものである。1980年に実施された第1回全国調査から第13回調査までの登録症例は6,676例におよびこれら全登録症例の集積データをDB化した。

2. 個人情報の管理

「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示第2号、平成14年6月17日付、平成19年8月16日改正）告示以降の本研究にあたっては同告示を遵守し、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（厚生労働省、平成16年12月24日付け）に則り、研究グループ外に個人情報管理者を設置することを含めた厳格な個人情報管理システムを構築し、研究対象とした登録症例の個人情報漏洩等について十分な配慮を行っている。第13回

調査は個人情報管理システム構築後に実施された。

3. DBの共同利用指針

同班平成21年度第1回総会において研究班内のDB利用についての申し合わせ事項が確認された。なお、提供するDBは既存資料から抽出された診療情報を収集・集計したものであるが資料は匿名化されており、その運用は「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示第2号、平成14年6月17日付、平成19年8月16日改正）第4の3の規定に則ったものである。

指針に基づき2009年6月に本研究班PBC分科会ワーキンググループ（WG）に所属する、治療WG（代表：帝京大学医学部内科 滝川一）および診断ガイドラインWG（代表：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）にDBを提供した。

C. 研究結果

結果は各々の各WGでの研究成果に反映されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 廣原淳子, 仲野俊成, 關壽人, 岡崎和一, 大西三朗：合併する自己免疫疾患別にみた原発性胆汁性肝硬変（PBC）の病態の相違－PBC全国調査結果から－. 消化器病学の進歩－原点から未来への情報発信. 飯田三雄編, pp251-254, 日本消化器病学会, 2009
- 2) 廣原淳子, 關壽人, 岡崎和一：原発性胆汁性肝硬変. 内科学症例図説. 杉本恒明, 小俣政男編, pp252-255, 朝倉書店, 2009

2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の取得状況

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）

原発性胆汁性肝硬変分科会

分担研究報告

診断基準WG報告

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

研究要旨：原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、IgG4関連硬化性胆管炎の診断基準の改訂を目的として、ワーキンググループ研究を行った。本年度は、現在提唱している新しいPBC病理学的病期と活動度分類を用いてPBC 166例を対象に分類した結果、応用可能であることを確認した。オーバーラップ型あるいは肝炎型PBCの診断基準の策定の為、現在41例の臨床データを解析中し、さらに病理学的解析の為の準備も進行中である。また、PBC診断基準の見直しを行い改訂案を作成した。

共同研究者

滝川 一 帝京大学内科
 恩地 森一 愛媛大学先端病態制御内科
 向坂彰太郎 福岡大学消化器内科
 西原 利治 高知大学消化器科
 石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター
 オブザーバー

A. 研究目的

本ワーキンググループでは、原発性胆汁性肝硬変（PBC）の組織学的病期分類およびPBC、原発性硬化性胆管炎（PSC）、IgG4関連硬化性胆管炎の診断基準の見直しおよび改訂を行うことを主眼として立ち上げたワーキンググループであり、下記の如く年度毎に目標を掲げ、3年を目処に完結することを目指している。

- 1年目：新しい病理学的病期、活動度分類の提唱
- 2年目：新しい病期分類、活動度分類の応用
 オーバーラップ型あるいは肝炎型PBCの診断基準の策定
- 3年目：PBC、PSC、IgG4関連硬化性胆管炎の診断基準の見直し

PBCの組織学的病期分類として、Scheuerらの分類およびLudwigらの分類が1960年代から汎用されていたが、PBCの病態解明および診断基準の改訂と共に時代のニーズにあった組織学的病期分類が必要とされている。昨年度、本ワーキンググループでは、PBCの新しい病理学的病期、活動度分類の提唱を行い（2006年「Histopathology」および2008年「肝胆膵」に誌上発表）、さらにInterobserver agreement studyにて軽度から中等度の一致率を確認した（2010年「Pathology International」に誌上発表予定）。本年度は、新しい病期分類、活動度分類を臨床病理面に応用し、その妥当性について検証した。

B. 研究方法

対象は、銭谷幹男先生（本研究班研究協力者、東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科 教授）からいた

だいた988例の臨床病理学的データを用いた（Zeniya M., et al. Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. J Gastroenterol. 2005）。なお、肝臓専門病理医2～3名（うち1名は研究分担者 中沼安二）による23項目の詳細な組織所見および病理診断が含まれている。

自己免疫性肝炎（AIH）、PBC、PBC-AIHオーバーラップ、PSCなど自己免疫性肝疾患として収集された症例のうち、臨床診断および病理診断が完全に一致した症例を各疾患のプロトタイプとして扱った。そのうちPBCプロトタイプを対象として、各症例の組織所見項目より新しい病理学的活動度分類（CA0-3、HA0-3）および病期（Stage 1-4）（図1、図2）に分類評価した。

図1 PBCの組織学的活動度

慢性胆管炎のスコア化 :Activities of cholangitis (CA)	
CA0 (no activities)	慢性胆管炎はないが、軽度の胆管上皮障害をみることがある。
CA1 (mild activities)	1/3以下の門脈域で種々の程度の慢性胆管炎（CNSDCを含む）をみる。
CA2 (moderate activities)	1/3～2/3の門脈域で種々の程度の慢性胆管炎（CNSDCを含む）をみる。
CA3 (marked activities)	2/3以上の門脈域で種々の程度の慢性胆管炎（CNSDCを含む）をみる。

肝炎のスコア化 :Activities of hepatitis (HA)	
HA0 (no activities)	明瞭なインターフェース肝炎はなく、肝小葉炎（巣状壊死）も殆どみられない。
HA1 (mild activities)	部分的で明瞭なインターフェース肝炎が一部の門脈域にあり、肝小葉に散在性の巣状壊死をみる。
HA2 (moderate activities)	複数の門脈域で中等度のインターフェース肝炎があり、肝小葉で種々の程度の巣状壊死があり、多発性の例もある。
HA3 (marked activities)	中等度～高度のインターフェース肝炎が多くの門脈域にみられる、あるいは肝小葉で葉状壊死、あるいは両方をみる。

図2 PBCの病期分類

病期 (Stage)	スコアの合計 (Sum of score)	
	胆管消失+線維化	胆管消失+線維化+銅顆粒沈着
Stage 1 (no progression)	0	0
Stage 2 (mild progression)	1-2	1-3
Stage 3 (moderate progression)	3-4	4-6
Stage 4 (advanced progression)	5-6	7-9

図3 PBC (prototype)症例の活動度分類

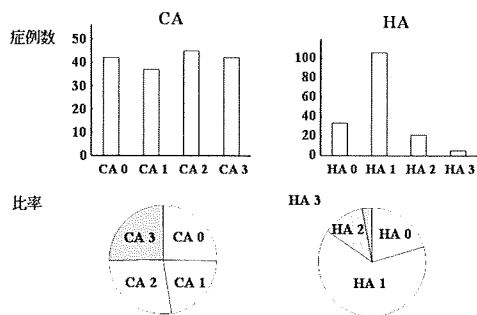
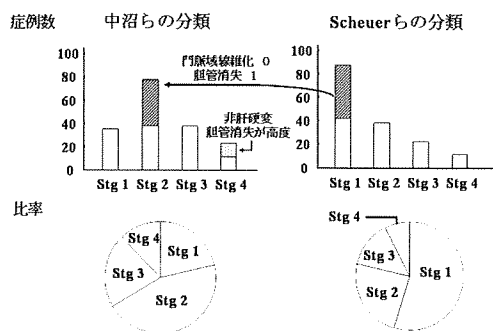


図4 PBC (prototype)症例の病期分類



C. 研究結果

自己免疫性肝炎988例のうちプロトタイプのパBCは166症例であり、これらの症例を新しい病理学的活動度分類 (CA0-3, HA0-3) および病期に適応した。その結果、慢性胆管炎スコア (CA) は図3の如く、ほぼ均一にCA0~CA3に分散していた。肝炎スコア (HA) については、HA0~HA1 (no - mild activities) が84%を占め、全体的に肝炎性のスコアは低い傾向が見られた (図3)。病期分類ではStage2 (mild progression) が45%を占め、その他はほぼ均一に分布していた (図4)。現在汎用されているScheuerらの分類と比較した結果、Scheuer分類Stage 1に分類される症例のうち「肝線維化の程度0」「胆管消失の程度1」の症例が新分類 (中沼らの分類) のStage 2に移行した。また、Scheuer分類Stage 4に分類される症例のうち「非硬変肝で、胆管消失が高度な症例」が新分類のStage 4に移行した。

D. 考 察

近年、PBCの原因および病態形成機序について明らかになりつつあり、またウルソデオキシコール酸やベザフィブラートなどの薬物治療に関するデータが蓄積されつつある。それに伴って、薬物治療の効果判定をする機会も多くなってきた。PBCの組織像は慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) を代表とする慢性胆管炎のみならず、門脈域炎や実質炎などの肝炎性の所見も同時に見られる。したがって新分類による「CA」「HA」の個別の評価は薬物治療効果判定に極めて有用な評価方法であり、今後さらには治療選択

(特にステロイド使用)の指標になる可能性もある。

さて、PBC、AIHも自己免疫機序による肝疾患であり、各々胆管細胞、肝細胞を標的とする。しかし、PBC-AIHオーバーラップ (PBC肝炎型) も存在し、PBCとAIHはスペクトラムを形成する疾患群とも解釈できる。今回の新分類による活動度の評価は、慢性胆管炎と肝炎を個別に評価でき、スペクトラムを形成する同疾患群を鑑別し治療法を選択する際に有用な評価方法になる可能性もある。今回、臨床病理学的にプロトタイプと考えられたPBC 166例を新分類に応用した結果、慢性胆管炎の程度はCA0~3とほぼ均等に分布し、肝炎の程度についてはHA0~1の程度の軽い症例が大半を占めた。PBCをAIHと比較して考えた場合、プロトタイプのパBCではHAスコアが低い傾向にあることは理にかなった結果と思われる。しかし、CAスコアについてはCA0-1とCA2-3の間に症例数の差異はなく、ほぼ均等に分布していた。PBCの慢性胆管炎はあらゆる程度を示しうることを示唆していると思われる。しかし、CA0-1には硬変肝など胆管自体が消失した症例も含まれており、胆管が消失した症例における慢性胆管炎の評価の意義および妥当性については今後の検討課題と思われる。つぎに、病期分類について新分類とScheuer分類との比較を行った結果、両者間で分布の違いが見られた。大きな要因としてScheuer分類でStage 1であった「線維化なし、胆管消失軽度」の症例が新分類でStage 2に分類され、また「非硬変肝で胆管消失が高度」の症例が新分類でStage 4に分類された。今後、病態の進行に伴う新病期分類での推移を確認し、さらには予後判定基準や移植時期の推定など臨床病理学的な有用性を確認し、新分類による病期分類の妥当性を検証する必要がある。

E. 結 論

現在提唱している新しいPBC病理学的病期と活動度分類を用いて、プロトタイプPBC 166例を分類した結果、慢性胆管炎および肝炎に関する活動度分類の有用性が確認できた。病期分類については、今後あらゆる観点から臨床病理学的に妥当性や有用性を検証する必要がある。

F. その他のプロジェクト

- ・オーバーラップ型あるいは肝炎型PBCの診断基準の策定：グループリーダー 滝川一 (帝京大学内科)。現在、協力施設から集積されたオーバーラップ症候群41例の臨床データを解析中である。さらに、病理学的解析を行うために病理組織プレパラートの収集を行っている。

- ・PBC診断基準の見直し：本ワーキンググループメンバーによりPBC診断基準の見直しを行い、改訂案を作成した。現在、コンセンサスを得るために、本班会議のメンバーに改訂案を配布し、意見を求めている。

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Hiramatsu K, Nakanuma Y, et al. Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. *Histopathology*. 2006; 49 (5) :466-78.
- ・ 中沼安二 他. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の新しい組織学的病期分類および活動度分類 - 肝針生検への応用 - 肝胆膵 2008 ; 57 : 1261-1270
- ・ Yasuni Nakanuma, et al. Application of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens -Interobserver agreement- *Pathol Int* (in press)

2. 学会発表 特になし

I. 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）

原発性胆汁性肝硬変分科会

分担研究報告書

治療WG報告

AIH-PBC オーバーラップ症候群の実態調査

研究協力者 滝川 一 帝京大学医学部内科 教授

研究要旨：AIHとPBCが同時に発症する症例（オーバーラップ症候群；OLS）は、比較的まれな病態であることもあり、その病態や診断基準、治療法が未だ確定されていない。今回われわれは、本研究班で以前より施行されてきたPBC全国調査のデータベースを利用してOLSの概略を把握し、同時に班員に依頼して各施設でOLSと診断された症例の詳細調査を行った。PBC全国調査（第6回－第13回）では5,358例のPBCが集積され、このうちPouponらのOLSの基準（SMA陽性＋ALT 150超）を満たす症例は43例であった。この43例を他のPBCと比較すると、有意に低年齢でT.Bilが高かった。一方、詳細調査では8施設から38例のOLS症例（全PBC症例の3.7%、全AIH症例の6.7%）が集積された。性別は男性3例・女性35例、診断時年齢は平均 55.2 ± 11.2 歳で、診断時症状であった症例は38例中12例（46%）と高率であった。平均観察期間は 7.1 ± 5.7 年で、最終確認時には38例中23例（61%）でUDCA+PSLの併用が選択され、38例中肝機能正常かつ無症状であった症例が30例（78.9%）であった。10年生存率は88%となり、本邦のOLS症例の予後は良好であることが確認された。今後病理組織所見の検討を行い、OLS診断基準の策定を行う予定である。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）と原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis; PBC）とはいずれも肝を標的臓器とする自己免疫性肝疾患である。AIHは肝細胞障害、PBCは胆汁うっ滞を主体とする肝障害が出現し、それぞれ副腎皮質ステロイド（以下PSL）、ウルソデオキシコール酸（以下UDCA）が第一選択となる。しかし、AIHとPBCの病像が同時に、あるいは異時性に出現することがあり、このような非典型的症例の病態および診断、ないし治療は未だ確立されていない。ことに、PBCの診断に際しては疾患特異性の高い抗ミトコンドリア抗体（AMA）が存在することもあり概ね問題がないが、AIHについては、Chazouilleres/Pouponらの診断基準を用いた報告（ALTが正常上限の5倍以上・IgGが正常上限の2倍以上ないし抗平滑筋抗体（SMA）陽性・severe-moderate periportal/periseptal lymphocytic piecemeal necrosisの3項目のうち2項目を満たすもの）、あるいはスコアリングシステムを用いたAIH国際診断基準を用いた報告の両者が混在しており、統一されていないのが現状である。

今回われわれは、当研究班治療ワーキンググループとして、AIHとPBCの病像が同時に出現した症例、いわゆるオーバーラップ症候群（Overlap syndrome; OLS）を集積し、その病態を明らかにするとともに、診断基準及び治療法を確立することを目的として、臨床研究を行った。

B. 研究方法

本研究は2通りの方法をとった。

まず、かねてより「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班において継続されているPBC全国調査の集積データを活用し、この中からPBCと同時にAIHの病像を呈しているOLS症例を抽出してその病態について検討した。PBC症例としては臨床情報が比較的揃っている第6回以降の症例を対象とした。全国調査データは関西医科大学内科学第三講座講師・廣原淳子先生、および同大大学情報センター医療情報部・仲野俊成先生からご供与いただいた。抽出する際の基準としては、PBC全国調査ではAIH国際診断基準を当てはめるのに十分な臨床情報が集積されておらず、Pouponらの基準に採用されているIgGや病理組織情報も得られていないため、Pouponらの基準のうちALTが正常上限の5倍を超え、かつSMA陽性の2項目のみを採用した。

続いて、本研究班の班員に依頼してOLSの詳細調査を行った。これは各施設においてOLSと診断されている症例を拾い上げていただき、それぞれの症例について診断時の状況・病理組織・治療内容及びその経過などにつき詳細な臨床情報をアンケートによって回収しようとするもので、班員のうち福島県立医科大学（大平弘正先生・横川順子先生）、信州大学（吉澤要先生）、慶應大学（海老沼浩利先生）、帝京大学溝口病院（菊池健太郎先生）、岡山大学（山本和秀先生・三宅康広先生）、愛媛大学（恩地森一先生・阿部雅則先生）、長崎医療センター（石橋大海先生・小森敦正先生）から症例をご提供いただいた。なお、本研究は帝京大学医学部倫理委員会において「ステロイド治療が奏功する原発性胆汁性肝硬変症例についての観察研究」として審査・承認されている（平成21年4月22日付、帝医

倫08-125号)。

C. 研究結果

まずPBC全国調査からの抽出結果を示す。第6回から第13回までに集積されたPBC症例は5,358例で、このうちSMAが測定され結果が記入されていたのは1,923例(36%)、陽性・陰性はそれぞれ312例(SMA測定例のうち16%)、1,611例(同83.8%)であった。SMA陽性者のALT値の分布を図1に示す。PouponらのOLSの基準ではALTが正常上限5倍を超えるとされているが、各施設でのALT正常上限値が不明であったため仮に150を超えるという値を採用し、SMA陽性かつALT値が150を超える症例が43例存在した(SMA測定PBC症例の2.2%)。なお、PBC全体でSMA陽性例とSMA陰性例とでALT値を比較すると、SMA陽性例においてALT 50-125程度の中等度上昇症例が多く、SMA陽性例は陰性例と比較して有意にALTが高いという結果となった($p < 0.001$, 図2)。

「SMA陽性+ALT150超」という条件を満たした43例について、それ以外のPBC症例($n=5,315$)と比較すると、年齢は有意に低く、総ビリルビン値が有意に高いものの、性別には差は見られず、血清アルブミン・γグロブリンも同等であるという結果であった(表1)。治療内容については必ずしも記載は十分でなく、詳細な検討は困難であったが、UDCA投与についてはあり・なし・不明がそれぞれ35例・5例・3例、PSL投与あり、ないしUDCA+PSL併用と記載されていた症例がそれぞれ5例・4例であった。この43例の平均観察期間は 7.1 ± 4.2 年であり、診断時・最終確認時において無症候性・症候性のいずれであったか、およびそれぞれの群においてPSL投与症例がどの程度存在したかをまとめたのが表2である。半数以上の27例は診断時・最終確認時ともに無症候性であり、このうちPSL投与症例は3例であった。一方診断時無症候性・最終確認時症候性で、PBCが悪化したと考えられる症例は4例みられ、うち1例にPSLが投与されていた。これらの結果からは、PSL投与症例数が少ないこともあり、PSL投与が予後の改善に寄与したという結論は得られなかった。

次に班員に依頼した詳細調査の結果について検討した。詳細調査を依頼した7施設および帝京大学から計38例のOLS症例が集積された。それぞれの施設のPBC・AIH症例数を集計しOLS症例の頻度を計算すると、全PBC症例の3.7%、全AIH症例の6.7%となった。性別は男性3例・女性35例、診断時年齢は平均 55 ± 11 歳であり、PBC全国調査によって集積されたPBC全体の診断時年齢の平均(56 ± 11 歳)と同等であった。自己免疫性疾患の合併については、本人では38例中11例にみられ、シェーグレン症候群6例、橋本病3例となっていた。家族での自己免疫性疾患合併は1例のみ(PBC)であった。診断時のBMIは 23 ± 4 kg/m^2 [18-34]であった。診断時症状であった症例は38例中12例(46%)と全PBCに比べて明らかに高

頻度であり、黄疸が7例、腹水5例、皮膚瘙痒感4例、胃食道静脈瘤2例となっていた。Scheuer分類による病期はI期10例、II期9例、III期6例、IV期2例であった。診断時ALT値の分布を図3に示す。中央値207 [19-1548]であり、各施設の正常上限値から計算した正常上限10倍以上の症例は11例(29%)存在した。IgG値の分布は図4のとおりであり、正常上限の2倍以上という症例が11例存在した。自己抗体のプロフィールをみると、AMA陽性、ANAあるいはSMA陽性という症例がそれぞれ32例、33例であり、両者とも陰性という症例はみられなかった(表3)。

初期治療をみると、UDCA単独17例、PSL単独7例、UDCA+PSL併用が12例(うち2例はさらにベザフィブラートないしアザチオプリン併用)となっていた。平均観察期間は 7.1 ± 5.7 年で、UDCA単独で治療開始された17例のうち7例でPSLが追加、またPSL単独で開始された7症例では4例でPSLが追加されており、最終的には38例中23例(61%)でUDCA+PSLの併用が選択されていた。最終確認時の予後を見ると、38例中33例が生存しており、うち肝機能正常かつ無症状であった症例が30例(全体の79%)であった。一方死亡症例は4例であり、肝不全死が3例、非肝疾患死が1例となっていた。生死不明が1例、肝移植を施行された症例はなかった。Kaplan-Meier法による生存曲線を図5に示す。10年生存率は88%と計算され、PBC全国調査における無症候性PBCの10年生存率93%よりはやや低いものの、症候性PBCの10年生存率65%に比較するとはるかに良好であった。

D. 考 察

OLSはいまだに決定的な診断基準が存在せず、その病態や治療についても意見の一致をみていない。その大きな理由はOLSが比較的まれな疾患であるため、症例の十分な集積が得られないことにあると思われる。このような観点から、今回われわれは、まず既存のPBC全国調査という膨大なデータベースにアクセスし、OLS症例の概略を把握すると同時に、班員に依頼して詳細な調査を行った。

全国調査のデータベースでは、病理組織やIgG値などOLSと診断するための情報が欠損しており、ALT値とSMAのみで検討したが、これのみでも43例が抽出された。SMA測定例がPBC全体の36%弱にとどまっているため、SMAの測定がより広く行われれば症例数が増える可能性がある。しかし、PBC症例においてOLS(AIHの合併)を疑っても、現在SMA測定は保険適応になっていないため、SMAを診断基準に取り入れることには問題があるかもしれない。一方、抗核抗体(ANA)はAIHの診断において保険適応となっており、その点の問題はない。今回の検討では全PBC患者のうち4,608例(86%)でANAが測定されており、うち陽性者は2,865例であった。ANA陽性者でALT150以上の症例を抽出すると209例(ANA測定PBC患者中4.6%)となっていた。今後、SMAのかわりにANAを使用する可能性についても