

本邦において小型肝細胞癌に対する通常の治療技術として受け入れられ広く普及した。より高い抗腫瘍効果と安全性を追及し維持していくためには、技術の標準化が必須であるが、現状はまだ満足できるものではない。より超音波断層像画像上で明瞭で安定して標的部位を描出できる超音波モード、および電極針を誘導することに適した超音波プローブの開発、人工胸水法など適応拡大のための補助技術、治療効果判定法の標準化、合併症・禁忌症例の情報共有化などが今後確立されていくことが望まれる。

●文献

- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov; 42:1208-1236
- 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 他. 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. *肝臓* 1983; 24: 920
- Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994 Aug 1; 74: 817-825
- Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiology* 1993; 8: 97-103
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999 Mar; 210: 655-661
- 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小尾俊太郎, 他. Cool-tip 型電極を用いた経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌の治療. *肝臓* 2000; 41: 24-30
- 大崎往夫, 木村 達, 喜多竜一, 他. 肝細胞癌に対する経皮的ラジオ波熱凝固療法(RFA)の検討. *肝臓* 2001; 42: 22-28
- Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009 Feb; 49: 453-459
- 日本肝臓学会. 肝癌診療マニュアル第2版. 東京: 医学書院, 2010
- Shiina S. Japanese experience in ablation therapies for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007 Sep; 37 Suppl 2: S223-229
- 木村 達, 大崎往夫. 動画でわかる肝癌ラジオ波凝固療法の実践テクニック, RFA 適応と禁忌. 東京: 中山書店, 2008
- 西島規浩, 大崎往夫, 喜多竜一, 他. 肝細胞癌に対するRFAにおける効果判定基準の提唱—局所再発率の検討から. *肝臓* 2008; 49: 192-199(J-STAGE)
- 池田敦之, 木村 達, 坂本 梓, 他. ソナゾイド造影超音波による肝細胞癌のRFA後治療効果判定—造影CTとの比較. *肝臓* 2009; 50: 362-370(J-STAGE)
- 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 他. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004-2005). *肝臓* 2010; 51: 460-484(J-STAGE)
- 大崎往夫, 杉之下与志樹, 木村 達, 他. 肝細胞癌に対するIVR, RVSを用いたラジオ波熱凝固療法の有効性. *Medix* 2005; 42: 15-20
- 工藤正俊, 畑中綱世, 鄭浩柄, 他. 肝細胞癌治療支援におけるSonazoid 造影エコー法の新技术の提唱: Defect Re-perfusion Imagingの有効性. *肝臓* 2007; 48: 299-301
- Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, et al. Ultrasound-guided treatments under low acoustic power contrast harmonic imaging for hepatocellular carcinomas undetected by B-mode ultrasonography. *Liver Int* 2009 May; 29: 708-714
- Minami Y, Kudo M, Hatanaka K, et al. Radiofrequency ablation guided by contrast harmonic sonography using perfluorocarbon microbubbles (Sonazoid) for hepatic malignancies: an initial experience. *Liver Int* 2010 May; 30: 759-764
- Teratani T, Yoshida H, Shiina S, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006 May; 43: 1101-1108.
- 片山和宏, 柄川悟志, 前山晋吾, 他. 横隔膜直下肝細胞癌に対する診断と治療の新しいアプローチ法 人工胸水法(Artificial pleural effusion method)による検討. *肝臓* 1999; 40: 268
- Uehara T, Hirooka M, Ishida K, et al. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with artificially induced pleural effusion and ascites. *J Gastroenterol* 2007 Apr; 42: 306-311
- 木村 達, 大崎往夫. 動画でわかる肝癌ラジオ波凝固療法の実践テクニック, 気腹針による作成法, artificial pleural effusion method. 東京: 中山書店, 2008
- Kondo Y, Yoshida H, Shiina S, et al. Artificial ascites technique for percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 2006 Oct; 93: 1277-1282
- 木村 達, 大崎往夫. 動画でわかる肝癌ラジオ波凝固療法の実践テクニック, 気腹針による作成法, artificial ascites method. 東京: 中山書店, 2008
- 大崎往夫, 坂本 梓, 恵荘裕嗣, 他. RVSの進歩とGd-EOB-MRI時代における新しい臨床応用. *MEDIX* 2011; 54: 8-11

<症例報告>

A型急性肝炎により誘導されたII型自己免疫性肝炎の1例

金 秀基^{1)*} 東條 正英²⁾ 早雲 孝信³⁾ 栗山 勝利⁴⁾
 安村 聡樹⁴⁾ 平本 秀二⁴⁾ 長谷川和範⁴⁾ 近藤 雅彦⁴⁾
 西川 浩史⁴⁾ 三宅 直樹⁴⁾ 大崎 往夫⁵⁾

要旨：症例は63歳の日本人男性、インドネシア在任中にA型急性肝炎に罹患し、入院した。経過観察にて一定の改善を認めたものの、トランスアミナーゼ値は正常化せず、肝障害の遷延を認めた。A型肝炎が沈静化している一方でIgGの上昇、抗LKM-1抗体の上昇を確認したため、肝生検を施行した。この時点で国際診断基準ではII型自己免疫性肝炎疑診例に相当し、肝障害遷延の原因になっていると考えられた。ステロイド内服治療を開始したところ著効し、トランスアミナーゼ値の正常化を認めた。A型肝炎により誘導された自己免疫性肝炎の報告例は非常に少ないが、さらに本症例は病型がII型であった、きわめて稀な1例と考えられたため報告した。

索引用語： A型肝炎 II型自己免疫性肝炎 抗LKM-1抗体 国際診断基準
 ステロイド

はじめに

ウイルス感染が自己免疫性肝炎発症の契機となることは知られているが、依然その発症機構は解明されていない。A型急性肝炎を契機に診断された自己免疫性肝炎の報告例は少なく、II型自己免疫性肝炎の本邦報告例自体も稀である。今回我々はA型急性肝炎により誘導されたと考えられたII型自己免疫性肝炎の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：63歳男性。

主訴：全身倦怠感、黄疸。

既往歴：胃癌で幽門側胃切除術（48歳）。

生活歴：機会飲酒。喫煙なし。

現病歴：毎年健診を受けているが肝機能障害を指摘

されたことは無かった。5年前より仕事でインドネシアに居住していた。2007年12月の初め頃から全身倦怠感を自覚し、その後38℃台の発熱と黄疸を認めるも放置していた。しかし倦怠感と黄疸が持続するため2008年1月2日に現地の病院を受診し緊急入院となった。入院時血液検査でAST 169 IU/L ALT 317 IU/L T-Bil 29.2 mg/dl D-Bil 22.9 mg/dl Alb 2.6 g/dl (Globulin 1.6 g/dl)と肝機能異常を認め、1月7日の採血でIgM-HA抗体が陽性であったためA型急性肝炎と診断された。入院後ビリルビン値は低下傾向にあったもののトランスアミナーゼ値は上昇を認め、自覚症状の改善も乏しかったため、1月18日に帰国し精査加療を目的に同日当院に入院した。

入院時現症：意識清明。身長169 cm、体重56 Kg。体温35.3℃。脈拍70回/分。血圧110/80 mmHg。眼球結膜に黄染あり。眼瞼結膜に貧血なし。心音・呼吸音に異常なし。腹部は膨隆し、波動を認めた。肝脾触知せず。腸蠕動音正常。圧痛なし。下腿に浮腫を認めず。

血液生化学検査 (Table 1)：AST 714 IU/L ALT 477 IU/L γ GTP 79 IU/L ALP 591 IU/L T-Bil 14.6 mg/dl Alb 2.6 g/dl PT 53%と高度の肝障害を認めた。また、IgM-HA抗体上昇を認め、A型急性肝炎と考えられた。さらに、HBs抗原陰性、HBc抗体、HBe抗体

1) 京都大学大学院医学研究科消化器内科学

2) 東條内科

3) 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野

4) 大津赤十字病院消化器科

5) 大阪赤十字病院消化器科

*Corresponding author: m00w0307@yahoo.co.jp

<受付日2011年04月15日><採択日2011年05月27日>

Table 1 Laboratory data on 1/18 (admission)

Peripheral blood		Blood chemistry		Virus marker	
WBC	7300 / μ l	TP	6.6 g/dl	IgM HA-Ab	5.85 S/CO
RBC	344×10^4 / μ l	Alb	2.6 g/dl	HA-Ab	8.13 S/CO
Hb	12.1 g/dl	AST	714 IU/l	HBs-Ag	(-)
Ht	36.2 %	ALT	477 IU/l	HBc-Ab	(+)
Plt	33.1×10^4 / μ l	LDH	271 IU/l	HBe-Ag	(-)
		ALP	591 IU/l	HBe-Ab	(+)
		γ -GTP	79 IU/l	HCV-Ab	(-)
<u>Coagulation</u>		T.Bil	14.6 mg/dl	HCV-RNA	(-)
PT	53 %	D.Bil	12.4 mg/dl		
APTT	43.0 sec	AMY	99 IU/l	<u>Immunology</u>	
		BUN	12.2 mg/dl	ANA	< $\times 40$
<u>Serology</u>		Cre	0.65 mg/dl	AMA	(-)
IgG	2481 mg/dl	Na	138 mEq/l		
IgA	531 mg/dl	K	4.0 mEq/l	<u>Tumor marker</u>	
IgM	468 mg/dl	Cl	108 mEq/l	AFP	18.0 ng/ml
HGF	0.62 ng/ml	NH3	26 μ g/dl	AFP-L3	9.4 %
		CRP	2.5 mg/dl	PIVKA-II	3930 mAU/ml

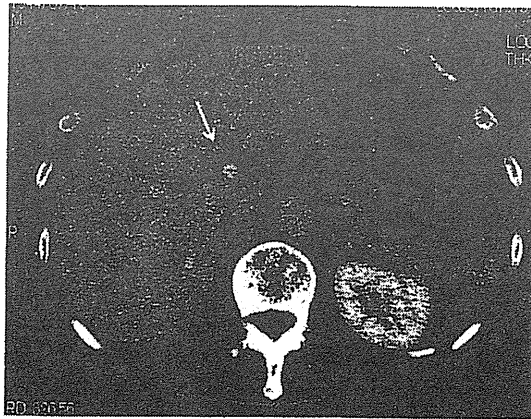


Fig. 1 CT (plain) on admission showed hepatomegaly, periportal collar sign and ascites.

陽性より B 型肝炎感染の既往を確認した。また、IgG、IgA、IgM の上昇を認めたものの抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体は陰性であった。また、PIVKA-II 3930 mAU/ml と著明な上昇を認めた (ワルファリンカリウム内服歴なし)。

画像検査 (Fig. 1) : 肝 dynamic CT にて軽度肝腫大、門脈周囲領域の肥厚、少量の腹水貯留を認めた。

入院後経過 : 入院後ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 内服、グリチルリチン製剤 (SNMC) およびアルブミン

製剤点滴などの対症療法を行った。経過観察にて自覚症状および血液検査データの改善を認めたものの (入院時著明高値であった PIVKA-II も 23 mAU/ml まで低下した)、2 月中頃以降は AST、ALT とともに 100 IU/L 前後で推移し、それ以上の改善を認めなかった (Fig. 2)。但し、IgM-HA 抗体価は経時的に低下、(IgG)HA 抗体価が上昇してきており、A 型急性肝炎は沈静化しつつあると考えられた。一方で IgG 値は経時的に上昇しており、総グロブリン値も 1 月には 1.6 g/dl であったが、3 月には 4.0 g/dl まで著明に増加していることを確認した。またこの時点での自己抗体検査では抗核抗体は陰性であったものの抗平滑筋抗体は 40 倍とわずかに上昇し、抗肝腎マイクロゾーム-1 (LKM-1) 抗体 Index 値も 2 月に 51、3 月に 97 と明らかな上昇を認めた (Table 2)。これらの結果から肝障害遷延の原因として自己免疫性肝炎の関与を疑った。2 月 8 日に肝生検を行ったところ、肝組織像ではリンパ球、形質細胞浸潤を伴う中等度の interface hepatitis 像を認め、肝小葉では強い壊死炎症反応を呈していた。また、門脈域周囲に肝細胞のロゼット配列を確認した (Fig. 3)。自己免疫性肝炎国際診断基準 (1999 年) に照合すると総合点数は 12 点 (①男性 : 0 点 ②ALP : AST 比 = 0.76 : +2 点 ③IgG の正常上限との比 = 1.79 : +2 点 ④抗 LKM-1 抗体 > 1 : 80 : +3 点 ⑤AMA 陰性 : 0 点 ⑥肝炎ウイルスマーカー

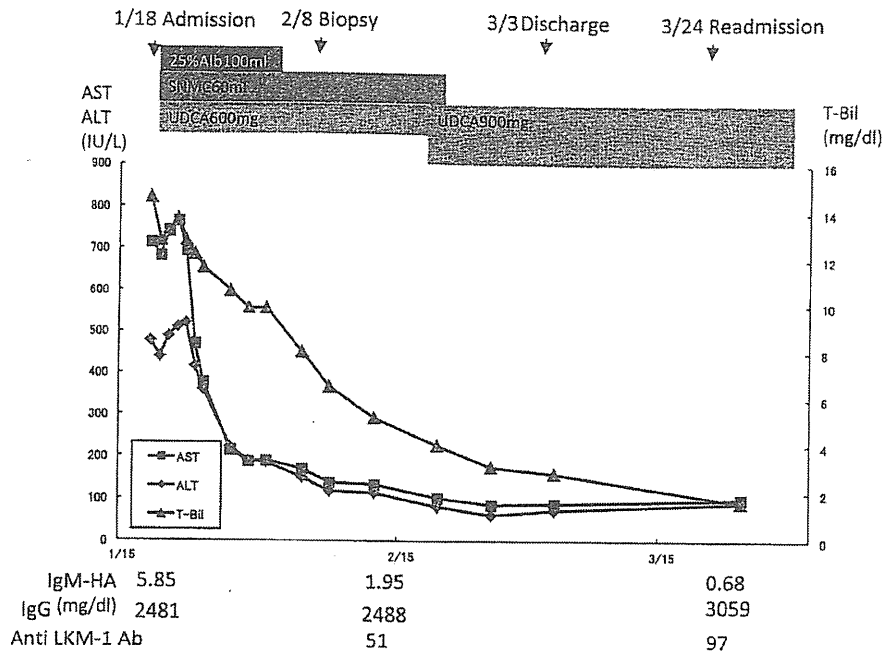


Fig. 2 Clinical course 1.

Table 2 Laboratory data on 3/24 (two months after admission)

Blood chemistry		Blood chemistry		Virus marker	
TP	7.9 g/dl	AST	100 IU/l	IgM HA-Ab	0.6 S/CO
Alb	3.3 g/dl	ALT	91 IU/l	HA-Ab	10.3 S/CO
Globulin	4.0 g/dl	T.Bil	1.6 mg/dl	<u>Immunology</u>	
IgG	3059 mg/dl	D.Bil	1.4 mg/dl	ANA	< ×40
IgA	281 mg/dl			ASMA	×40
IgM	570 mg/dl			Anti LKM-1 Ab	97

陽性(IgM-HA 抗体)；-3点, ⑦薬物投与歴陰性；+1点⑧平均アルコール摂取量<25g；+2点⑨肝組織所見；interface hepatitis +3点, リンパ球形質細胞浸潤；+1点, ロゼット形成；+1点⑩他の自己免疫疾患なし⑪付加項目なし)となり, 自己免疫性肝炎疑診例に相当した。また, 新国際診断基準 (Simplified Diagnostic Criteria) でも6点でやはり疑診例に相当した。A型肝炎によるウイルスマーカー陽性分の減点が確診例に至らない原因となった。因みにHLAはDR14, DR15であった。

以上よりA型急性肝炎は軽快してきた一方で, II型自己免疫性肝炎が発症したことにより肝障害が遷延

したと考えられた。また, II型自己免疫性肝炎は, 他の自己免疫性疾患, 白斑などの皮膚病変の合併症を伴うことが少なくないが, 本例ではそのような付随疾患を認めなかった。

自己免疫性肝炎の治療として3月27日からプレドニゾロン (PSL) 30mgより内服を開始したところ, 4月末の時点でトランスアミナーゼ値は正常化した。また, 抗LKM-1抗体は漸減し, 7月の時点で15まで低下し, 陰性化したと考えられた (cut-off値は17)。以後外来にてPSLを漸減し, 10月にはUDCA 900mg, PSL 5mgでコントロール良好となった (Fig. 4)。治療効果確認のため10月1日に肝生検を施行した。肝組織像で

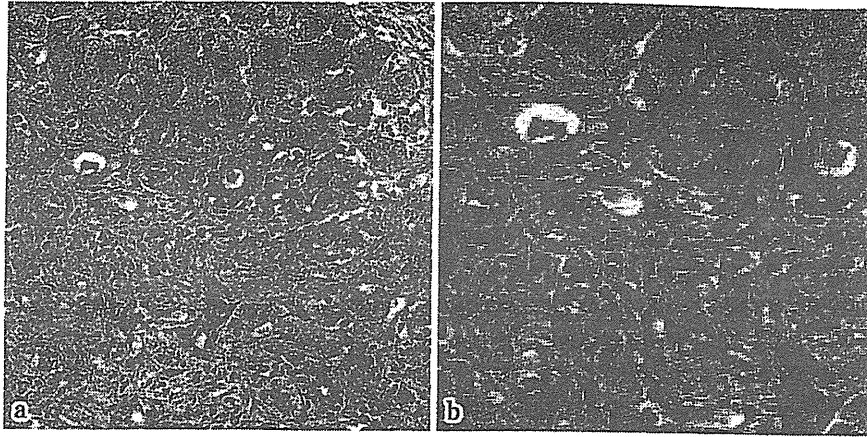


Fig. 3 Histopathological findings before steroid treatment; (a) × 200 (b) × 400. Liver tissue showed chronic active hepatitis with interface hepatitis, rosetting of liver cells and predominantly lymphoplasmacytic infiltrate.

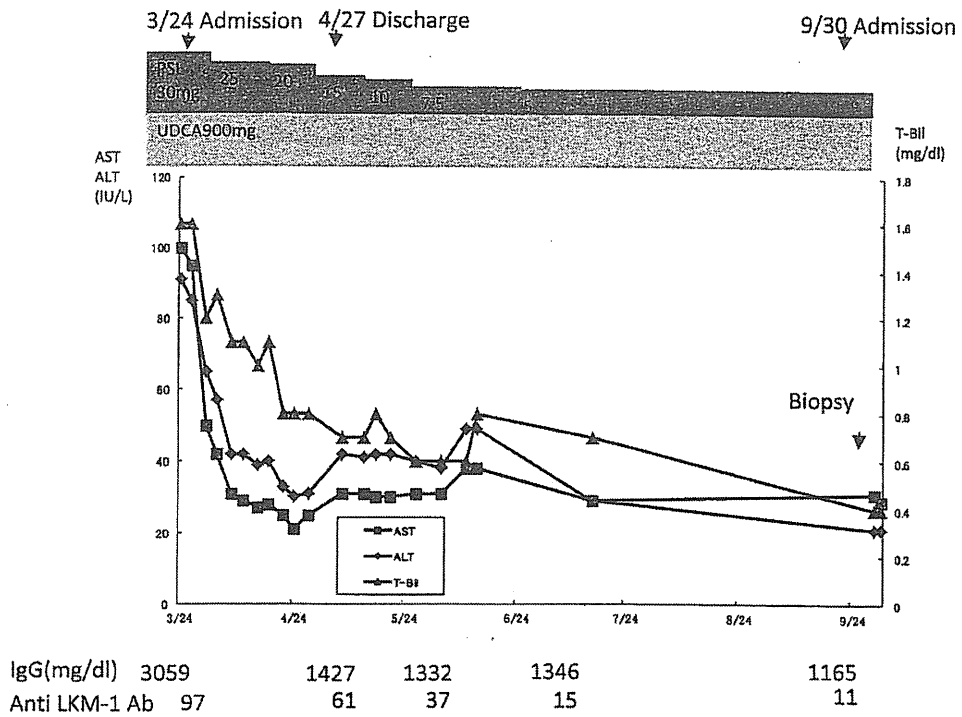


Fig. 4 Clinical course 2.

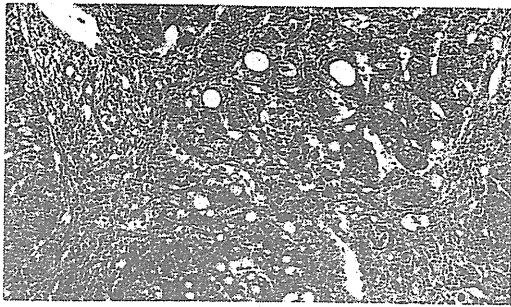


Fig. 5 Histopathological findings after steroid treatment; $\times 200$.
Necro-inflammatory reaction and fibrosis were markedly improved.

は壊死炎症所見は消退し、線維化も著明に改善しており、治療経過と矛盾しない結果であった (Fig. 5)。

考 察

本例は、当初急性A型肝炎と診断・加療を行っていたが、IgM-HA抗体価が低下し、A型肝炎が沈静化した後も肝障害が遷延したことから、他の要因の関与を疑い、II型自己免疫性肝炎の診断に至った。自己免疫性肝炎発症の時期に関しては、過去の血液生化学検査にて肝障害を指摘されておらず、また、A型肝炎罹患当時 (1月) Globulin 1.6 g/dlであったが、3月の時点で4.3 g/dlまで急増していることから自己免疫性肝炎はA型肝炎罹患後に発症したと考えられる。

自己免疫性肝炎はHLAや遺伝子多型などの遺伝素因を持つ個体に、スタチンなどの薬物、EBウイルス、ヘルペスウイルスといったウイルス感染などの環境要因のtriggerが加わることにより発症すると言われている¹⁷⁻¹⁹。本例のようにA型急性肝炎を契機に発症したと考えられる自己免疫性肝炎の症例は少ないながらも報告されている⁴¹⁻⁴³。

また、最近ではA型肝炎ワクチン接種に関連して発症したという報告例もあり¹⁰、A型肝炎感染と自己免疫性肝炎発症に何らかの関連性があると考えられるが、現時点で詳細な発症機構は解明されていない。なお、上記症例のようにA型肝炎感染が自己免疫性肝炎発症の契機となるだけでなく、自己免疫性肝炎が、A型肝炎の遷延¹¹や再燃¹²、IgM-HA抗体持続陽性¹³に関与していると考えられる報告例も散見され、A型肝炎診療の際に、肝障害遷延時には自己免疫性肝炎の関わりも

考慮しておく必要がある。

自己免疫性肝炎の病型は、自己抗体の種類により分類される。II型自己免疫性肝炎に特異的な自己抗体は抗LKM-1抗体であり、Cytochrome P 450 2D6を標的抗原とする^{14,15}。本例は抗平滑筋抗体陽性 ($\times 40$ 倍)ではあるが、むしろ抗LKM-1抗体が明らかな高値であることから (診断時点でELISA法 Index値で51であった。さらに経過観察期間中1カ月後に91まで上昇した。) II型自己免疫性肝炎と診断した。II型自己免疫性肝炎は日本では、報告の少ない^{16,20}稀な疾患である。一方、ヨーロッパでは100万人に5人程度の頻度で認め、若年者、女性に多い、自己免疫疾患を高頻度に合併する、劇症化する可能性が高い、高率に肝硬変に移行するなどの特徴があるとされている。

また、自己免疫性肝炎の診断については、国際AIH group (the International Autoimmune Hepatitis Group: IAIHG) から2008年に新国際診断基準 (Simplified Diagnostic Criteria) が提示され^{21,22}、その妥当性について従来の国際診断基準 (1999年) と比較検討もなされている²³⁻²⁵。本例については、国際診断基準 (1999年)、新国際診断基準ともに疑診例に相当し、確診には至っていない。これはA型肝炎ウイルスマーカー陽性による減点 (新国際診断基準では0得点) が影響しており、現状の診断基準ではやむを得ないと考えられる。なお、国際診断基準上は、抗LKM-1抗体については蛍光抗体法による評価を前提としているが、現状日本国内ではEIA法あるいはELISA法でしか測定されていない²⁵。本例はELISA法による測定でIndex値が2月51、3月97であったが、判定基準 (Index値17未満:陰性 17以上50未満:± 50以上:陽性) では陽性となる。また、ELISAによる抗LKM-1抗体活性と蛍光抗体法力値の関係の検討^{26,27}を参考にすると、本例の抗LKM-1抗体Index値は明らかに蛍光抗体法において $>1:80$ に相当すると考えられたため、基準上+3得点 (新国際診断基準では+2得点) とした。

結 語

A型急性肝炎を契機に誘導されたと考えられたII型自己免疫性肝炎の1例を経験したので報告した。A型肝炎診療の際に肝障害が持続する場合、自己免疫性肝炎が関与している可能性も考慮する必要があると考えられた。

謝辞：本論文の執筆にあたり、病理組織診断においてご指導頂きました久留米大学病院病理部の鹿毛政義教授に深謝致します。

文 献

- 1) 高橋宏樹, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. Annual Review 消化器 2008; 167—173
- 2) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎とその周辺. 肝臓 2000; 41 : 151—162
- 3) 恩地森一, 古川慎哉. 自己免疫性肝炎. 日消誌 2005; 102 : 17—24
- 4) 押方慎弥, 宮永 修, 菊池郁夫, 他. 急性 A 型肝炎が自己免疫性肝炎誘発の原因と考えられた 1 症例. 肝臓 1996; 37 : 738—743
- 5) 田村俊明, 鈴木史朗, 大和明子, 他. 急性 A 型肝炎を契機に診断した自己免疫性肝炎の 1 例. 日消誌 2000; 97 : 1043—1047
- 6) Vento S, Garofano T, Di Perri G, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. Lancet 1991; 337: 1183—1187
- 7) Huoertz HJ, Treichel U, Gassel AM, et al. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. J Hepatol 1995; 23: 240—248
- 8) Rahman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am J Gastroenterol 1994; 89: 106—108
- 9) Singh G, Palaniappan S, Rotimi O, et al. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. Gut 2007; 56: 304
- 10) Berry PA, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2007; 13: 2238—2239
- 11) 上野由起子, 内藤あかり, 早川健彦, 他. 遷延した A 型急性肝炎の 2 症例. 日大医誌 2003; 62 : 669—672
- 12) 大橋洋平, 小笠原誠, 宮崎光一, 他. 自己免疫機序が関与したと考えられる A 型急性肝炎再燃の 1 例. 日内誌 1989; 79 : 122—123
- 13) 松下匡孝, 竹村俊樹, 今井義仁, 他. ウルソデオキシコール酸にて組織学的改善が得られた IgM-HA 抗体持続陽性の自己免疫性肝炎疑診例の 1 例. 日消誌 2008; 105 : 1367—1374
- 14) Manns MP, Johnson EF, Griffin LJ, et al. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. J Clin Invest 1989; 83: 1066—1072
- 15) Gueguen M, Boniface O, Bernard O, et al. Identification of the main epitope on human cytochrome P450IID6 recognized by anti-liver-kidney microsome antibody. J Autoimmun 1991; 4: 607—615
- 16) 石橋大海, 大黒 学. 自己免疫性肝炎の急性発症と II 型 AIH. 肝臓 2003; 44 : 431—434
- 17) 翁長正明, 加藤順也, 蓮池 悟, 他. 急性発症型の II 型自己免疫性肝炎の 1 例. 肝臓 2003; 44 : 460—464
- 18) 佐藤 勉, 加藤淳二, 佐藤康史, 他. CA19-9 が病勢に応じて変動した IIa 型自己免疫性肝炎の 1 例. 肝臓 2000; 41 : 654—659
- 19) 安村 敏, 樋口清博, 沖田英明, 他. 甲状腺機能亢進を伴った自己免疫性肝炎 IIa 型の 1 例. MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW 1996; 49 : 229—233
- 20) 横山知子, 松永敬一郎, 川井孝子, 他. 自己免疫性溶血性貧血を合併した抗 LKM-1 抗体陽性自己免疫性肝炎の 1 例. 臨床免疫 1994; 17 : 199—204
- 21) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 169—176
- 22) Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 1540—1548
- 23) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎の新診断スコア. 肝臓 2009; 50 : 615—617
- 24) 勝島史子, 阿部和道, 横川順子, 他. 新しい国際診断基準を用いた自己免疫性肝炎の再評価に対する検討. 肝臓 2009; 50 : 618—625
- 25) 金子 晃, 久保光彦, 山田涼子, 他. 自己免疫性肝炎の国際診断基準の検証. 日消誌 2010; 107 : 732—742
- 26) 細見直樹, 有馬啓治, 河野一実, 他. Recombinant CYP2D6 蛋白抗原を用いた ELISA 法による抗 LKM-1 抗体検出法. 肝臓 1998; 39 : 366—373
- 27) Miyakawa H, Kitazawa E, Abe K, et al. Detection of anti-LKM-1 (anti-CYP2D6) by an enzyme-linked immunosorbent assay in adult patients with chronic liver diseases. Autoimmunity 1999; 30: 107—114

A case of type II autoimmune hepatitis induced by hepatitis A virus infection

Soo Ki Kim^{1)*}, Masahide Tojo²⁾, Takanobu Hayakumo³⁾, Katsutoshi Kuriyama⁴⁾,
Satoki Yasumura⁴⁾, Syuji Hiramoto⁴⁾, Kazunori Hasegawa⁴⁾, Masahiko Kondo⁴⁾,
Koji Nishikawa⁴⁾, Naoki Miyake⁴⁾, Yukio Osaki⁵⁾

A 63-year-old Japanese businessman who had lived in the Republic of Indonesia for 5 years was infected with hepatitis A virus and admitted to our hospital. Liver damage improved spontaneously to some extent, but the aspartate transaminase and alanine transaminase levels remained abnormal. Despite amelioration of the hepatitis A virus infection, the high serum anti LKM-1 antibody titer and serum IgG levels persisted. A liver biopsy was performed and the patient was diagnosed with probable autoimmune hepatitis (AIH, type II) based on the scoring system of the International Autoimmune Hepatitis Group. He was started on 30 mg of prednisolone daily, which cured the AIH. This case was very rare, not only because AIH was induced by hepatitis A virus infection, but also because the AIH subtype was type II.

Key words: hepatitis A autoimmune hepatitis type II anti-LKM-1 antibody
international diagnostic criteria steroid

Kanzo 2011; 52: 503—509

-
- 1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto University
 - 2) Tojo Internal Medical Clinic
 - 3) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine
 - 4) Department of Gastroenterology and Hepatology, Otsu Red Cross Hospital
 - 5) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka Red Cross Hospital
- *Corresponding author: m00w0307@yahoo.co.jp

折戸 悦朗

名古屋第二赤十字病院 消化器内科部長

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野））
分担研究報告書

慢性肝炎・肝硬変・肝癌の病態解明と各病態および都市形態別で求められる医療を考慮した
クリティカルパスモデル開発のための研究

— B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療における有効性についての検討 —

研究分担者名 名古屋第二赤十字病院 消化器内科部長 折戸悦朗

研究要旨：B型慢性肝疾患に対し核酸アナログ製剤による治療が広く行われているが、その治療効果には症例によってばらつきがある。またHBV DNAが十分に低下しても、依然としてHBe抗原は陽性のままで、HBcr抗原やHBs抗原量が高値のままとなっている例も少なくない。B型慢性肝疾患に対する究極的な治療目標はHBs抗原の陰性化であり、肝発癌抑制であるが、今後これらをend-pointとして各病院でのデータを集積し、さまざまな背景因子との関連を検討していく予定である。今回は、予備的研究として、当院での今までの患者データを解析して、今後の解析の参考とした。その結果、治療前のHBV DNA量やHBcr抗原量よりも定量的なHBs抗原量が、その後の治療効果に大きく影響することが判明した。この予備的結果を基にして、今後データの収集と解析を進めていく予定である。

A. 研究目的

B型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ治療における、HBs抗原量を含めた各種マーカーの治療前後の変化と治療効果との関係についての予備的な検討を行った。

B. 研究方法

現在当院にて倫理委員会の承認を得てエンテカビル治療中の77例の内、治療1年未満の20例を除き、さらにHBV genotypeがC以外の7例を除いたHBV genotype Cのみの50症例を対象症例とした。治療前血清を用いてHBs抗原量の希釈定量（Abott Architect HBsAg QT）、HBcr抗原量、Pre-C、コアプロモーター変異の他、HBV DNA量、ALT値などの、治療反応性との関連性を検討した。

C. 研究結果

検討した50例の内、HBe抗原陽性群は26例、陰性群は24例であった。エンテカビル治療2年後のHBV DNA量を見ると、HBe抗原陰性群では全例3.0 log copies/ml以下に低下していたが、HBe抗原陽性群では42%がまだ3.0 log copies/ml以上で治療反応不良例となった。各症例の治療前血清での検討では、治療反応良好群に対し、不良群でHBV DNA量が高い傾向にはあったが有意差はなかった。またHBcr抗原量も差は見られなかった。しかしHBs抗原の定量値をみると、治療反応不良群では、4.57 log IU/mlで、良好群の3.63 log IU/mlと比

べ有意に高値であった。またALTにおいても治療不良群では中央値31 IU/Lで、良好群では131 IU/Lと有意差が見られた。

さらに、治療2年経過時点でのHBs抗原量も治療不良群では有意に高値であった。以上の結果から、エンテカビル治療の効果を予測したり、その後の効果を評価していく上では、いろいろなウイルスマーカーを測定するとともに、治療前、治療中のHBs抗原量を定量的に測定することが重要であることが示された。

D. 考察

今後、各研究協力施設において、核酸アナログ製剤投与例における治療効果の予測、治療中の評価、また究極の目標でもあるHBs抗原の陰性化がどのような症例で得られるのかを検討していく予定である。今回は、当院での症例を用いて、予備的な解析を行ったが、HBs抗原量を治療前、治療経過中で継時的に測定していくことが、今後の治療の反応性を見ていく上で重要であると考えられた。

また、治療中での肝発癌については、治療中にHBV DNAの低下が十分に見られても発癌してくる例は少なくなく、その場合にはHBs抗原量が十分に低下しているかどうかを、慎重に見極めていく必要があると考えられた。

E. 結論

今後の症例解析において、HBs抗原量を含めた各種ウイルスマーカーの追跡が、治療効果を判定する上でも、肝発癌を予測していく上でも重要である可能性があり、その点についての検討を今後多数例の解析によって進めて行く必要があると考えた。

G. 研究発表**1. 論文発表**

なし

2. 学会発表

1) 核酸アナログ長期投与における治療反応不良例の検討. 折戸悦朗、藤原圭、堀 寧、岩崎弘靖、梅村修一郎、蟹江浩、坂哲臣、山田智則、林克巳. 第47回日本肝臓学会総会、東京、平成23年6月2～3日

2) 当院における急性B型肝炎の検討
青木美帆、藤原圭、林克巳、山田智則、坂哲臣、蟹江浩、梅村修一郎、野村智史、岩崎弘靖、堀寧、伊藤清顕、溝上雅史、折戸悦朗. 第15回日本肝臓学会大会、福岡、平成23年10月20～21日

3) Characteristics of Slow-responders to Long-term Naïve-entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B Japanese Patients.

Etsuro Orito, Kei Fujiwara, Hiroshi Kanie, Tesshin Ban, Tomonori Yamada, Katsumi Hayashi. The Liver Meeting 2011, The 62nd AASLD, San Francisco, Nov. 4-8, 2011.

4) Analysis of a Novel “Replacement Mutation” in Core Promoter of Hepatitis B virus. Kei Fujiwara, Yasuhito Tanaka, Etsuro Orito, Achara SK, Takashi Joh, Robert D. Allison, Masashi Mizokami. The Liver Meeting 2011, The 62nd AASLD, San Francisco, Nov. 4-8, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
なし

黒崎 雅之

武蔵野赤十字病院 消化器科部長

C型慢性肝炎例のSVR後からの発癌例のデータマイニング解析

黒崎雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科部長

研究要旨： C型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療によりHCVが駆除される（ウイルス学的著効：SVR）と肝発癌率は有意に減少する。しかしながら、一部の症例では依然として低率ながら発癌が見られる。今回、全国の日本赤十字病院のネットワークを活用し、スケールメリットを生かして症例を集積し、SVR後に発癌する症例の特徴を分析した。総計789例のSVR症例（発癌例が92例、非発癌例が697例）を収集した。発癌と関連する因子の単変量クロス集計分析において、性別、年齢、BMI、飲酒歴、喫煙歴、食道静脈瘤、Activity、Fibrosis、IFN治療前AFP、IFN治療前Alb、IFN治療前PT活性、IFN治療前血小板数などが同定された。なかでも、IFN治療前血小板数、IFN治療前AFP、および、IFN治療終了後24週時点のASTは、それぞれSVR後の発癌と密接に関連していた。ROC解析によるAUROCは、治療開始前血小板数は0.708、治療開始前AFP値は0.704、治療終了後24週ASTは0.734であり、治療前の血小板数、AFP値によりSVR後の発がんリスクを事前に予測し、高リスク症例を囲い込むことができる可能性や、治療でHCVが駆除されるのみならず、ASTが基準値上限値よりもさらに低い26未満に低下することで、発癌が抑止される可能性が示唆された。このデータベースを基盤として、次年度はデータマイニング解析を行い、SVR後の発癌高リスク症例の囲い込み尾の具体的方策について示したい。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療によりHCVが駆除される（ウイルス学的著効：SVR）と肝発癌率は有意に減少する。しかしながら、一部の症例では依然として低率ながら発癌が見られる。SVR後の発癌のメカニズムは明らかではなく、またリスクが高い症例の囲い込み方法も確立していない。SVR後の発癌例は、個々の施設では少数例にとどまるが、多施設共同研究により症例を収集することで、臨床的特徴を明らかにできる可能性がある。今回、全国の日本赤十字病院のネットワークを活用し、スケールメリットを生かして症例を集積し、SVR後に発癌する症例の特徴を分析した。

B. 研究方法

全国の日本赤十字病院で、C型慢性肝炎に対してインターフェロン治療を行い、SVRが得られた症例の臨床データをレトロスペクティブに収集した。治療開始前、治療終了後24週時点のデータを収集し、SVR後の発癌に寄与する因子を解析するための、データベースを構築した。本年度は、次年度以降の解析のためのデータベース整備と、クロス集計解析による発癌傾向分析を行った。

C. 研究結果

総計789例のSVR症例を収集した。発癌例が92例、非発癌例が697例であり、粗発癌率は12%であった。インターフェロン単独療法が318例、インターフェロン・リバビリン併用療法が95例、ペグインターフェロン単独療法が64例、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が312例であった。

インターフェロン単独療法は主として1992年から2002年、インターフェロン・リバビリン併用療法は主として2002-2003年、ペグインターフェロン単独療法は主として2004-2005年、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法は主として2005年以降に施行されていた。

	1. IFN単独	2. IFN+RBV	3. PEGASYS単独	4. PEGIFN+RBV
1988	1	0	0	0
1990	1	0	0	0
1991	1	0	0	0
1992	28	0	0	0
1993	40	0	0	0
1994	23	0	0	0
1995	33	0	0	0
1996	21	0	0	0
1997	21	3	0	0
1998	35	4	0	0
1999	30	4	1	0
2000	21	1	2	0
2001	19	6	1	4
2002	27	52	2	22
2003	5	20	3	14
2004	5	2	20	16
2005	1	2	31	82
2006	3	0	1	52
2007	1	0	2	78
2008	0	0	0	41
2009	0	0	1	2
次掲	2	1	0	1

解析用の項目として、性別、年齢、身長、体重、BMI、飲酒歴、喫煙歴、糖尿病、脂肪肝、肝硬変、食道静脈瘤、Serotype(Genotype)、肝組織Activity、肝組織Fibrosis、肝組織Steatosis、IFN種類、治療期間、発癌、治療前と治療終了24週後、治療3年後のそれぞれの時点における、AFP、Alb、Alp、ALT、AST、PT活性(%)、T.Bil、血小板を収集した。入力率は平均85%であった。

データマイニング法を用いた、C型代償性肝硬変に対するペグインターフェロン アルファ-2a及び
リバビリン併用治療の効果予測因子の解析

高槻赤十字病院 消化器科 玉田 尚

研究要旨：C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は1992年の認可以来20年近くの間広く臨床応用され、治療効果は投与前のウイルスのジェノタイプやウイルス量に大きく依存することが分かった。2004年に認可されたペグインターフェロンとリバビリンの併用療法でようやく50%前後の治癒率になってきたが、従来C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する治療法は、国内では週3回投与のインターフェロン単独療法のみであり、ジェノタイプ1型で、かつ高ウイルス量（500KIU/mL以上）の患者については抗ウイルス治療が認められておらず、新たな治療の選択肢が求められていた。

平成23年7月1日に、ペグインターフェロン アルファ-2a及びリバビリン併用療法がC型代償性肝硬変に認可された。今回この新しい治療法の効果を左右する因子をデータマイニング法を用いて解析する。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野））
分担研究報告書

D. 考察

全国の日本赤十字病院のネットワークを活用し、スケールメリットを生かして症例を集積し、SVR後に発癌する症例の特徴を分析した。

本年度は、症例の集積とデータベースの構築を行い、基礎的な傾向性分析を行った。

本年度の解析結果は、IFN治療前の血小板数、AFP値により、SVR後の発がんリスクを事前に予測し、高リスク症例を囲い込むことができる可能性を示唆しており、また治療でHCVが駆除されるのみならず、ASTが基準値上限値よりもさらに低い26未満に低下することで、発癌が抑止される可能性が考えられる。

E. 結論

全国の日本赤十字病院の多施設共同研究により、SVR後に発癌する症例の臨床像の一端が明らかになった。このデータベースを基盤として、次年度はデータマイニング解析を行い、SVR後の発癌高リスク症例の囲い込み尾の具体的方策について示したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kurosaki and Izumi et al. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. J Hepatol 2011 in press

2. 学会発表

本研究の成果の一部は、第48回日本肝臓学会で発表予定である

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特になし

刊行物一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosaki et al.	Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.	Journal of Hepatology	In press		2012

上甲 康二

松山赤十字病院 肝胆膵センター 部長

研究課題名
肝細胞癌治療後のペグインターフェロン単独とリバビリン併用の比較

研究分担者名 上甲康二 所属 松山赤十字病院 肝臓・胆のう・膵臓内科

研究要旨： 当院にて肝細胞癌の根治的治療施行後にIFN投与したC型肝炎20例について、実態調査を行った。SVRは20例中8例（40%）で達成され、SVR群ではnon-SVR群に比べ無再発生存期間や生存率が良好な傾向にあった。今後は、全国赤十字病院での後ろ向き事態調査を行うとともに、肝細胞癌治療後の症例をIL28B遺伝子多型により、ペグインターフェロン単独群とリバビリン併用群に分けての前向き研究を行い、肝細胞癌再発予防に必要な抗ウイルス療法のあり方について検討する予定である。

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）に対する根治的治療後にC型肝炎に対してインターフェロン（IFN）投与を行うことが、HCC再発抑制に効果的であるとする報告が多くみられる一方、否定的な研究報告も散見される。IFNの抗腫瘍効果は期待できるのか？リバビリン（RBV）併用などによりSustained Viral Response(SVR)を達成しなければ再発抑制効果はないのか？など、多くの疑問がいまだ解決されていない。これらの検討事項について、多施設共同で後ろ向きおよび前向き研究を行いたい。

B. 研究方法

①後ろ向き研究：C型肝炎合併HCC症例を集計し、HCC治療後の何%の症例にIFN投与されたか調査する。また、その予後や背景にある臨床的諸項目についても検討する。

②前向き研究

選択基準としては、①肝癌治療（外科手術、ラジオ波焼灼術、肝動脈塞栓術）によって根治しえたC型肝炎合併した肝細胞癌症例②年齢70歳以下③好中球 $1500/\mu\text{L}$ 以上、血小板 $7.5万/\mu\text{L}$ 以上、Hb 12g/dl 以上④治療終了3か月以降⑤Child-Pugh分類AまたはB⑥肝細胞癌stageⅢまで⑦PSE/脾摘症例を含むとした。以上の症例について、IL28Bの遺伝子多型を検索し、Major症例はpegylated(peg)IFNとRBV併用療法を、Minor症例はpegIFN単独投与を施行し、主要評価項目を再発率（or 累積再発率）と生存率とし、副次的評価項目はSVR率、AFP正常化率（or ALT正常化率）とした。

前向き研究は倫理委員会で審査中であるため、今回は当院での経験症例のみで後ろ向き研究を行った。

C. 研究結果

治療前の肝機能、genotypeやウイルス量は治療

反応性が良好な症例が選択されている傾向にあった。SVRは20例中8例（40%）で達成されていた。SVR群とnon-SVR群を比較すると、SVR群では無再発生存期間（図1）や生存率（図2）が良好な傾向にあった。

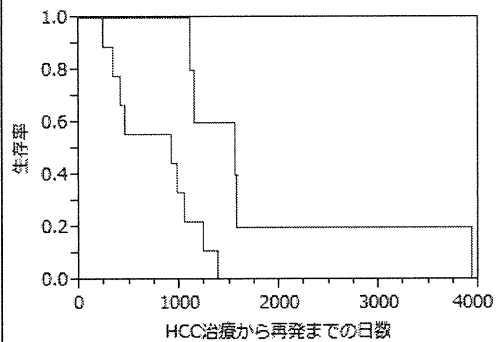


図1. 無再発生存期間

—SVR —Non-SVR P=0.0116

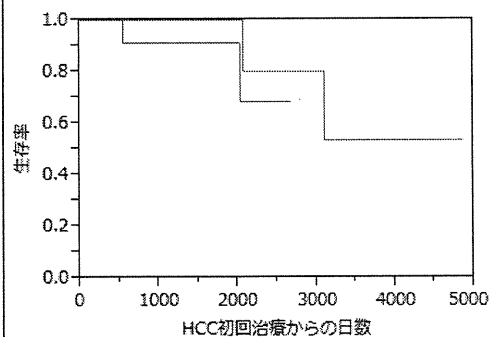


図2. 生存率

—SVR —Non-SVR P=0.4072

D. 考察

IFN投与はHCC治療後の再発抑制に有効との報告が多いものの、いまだに議論の多いところである。今回の検討でSVRを達成できれば再発抑制効果が

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野））
分担研究報告書

期待できるとの結果が得られたが、SVRが予後を改善するのではなく、SVRが可能なほど肝機能が良好な症例において予後が良い可能性も考えられる。また、ALT正常化のみでも再発抑制効果が期待できるかもしれないし、IFNの抗腫瘍効果のみでも投与する意義があるかもしれない。これらの疑問点を多数例の検討で解決する必要がある。PegIFN/RBVが肝硬変へ保険適応・助成金適応となり、今後HCC治療後の肝硬変に対して抗ウイルス療法を施行する機会の増加が予測される。しかし、進行した肝硬変に対する投与は重大な副作用が生じる可能性もあり、どのような症例にどのような抗ウイルス療法を施行するのか、詳細に検討する必要がある。

E. 結論

肝細胞癌治療後にIFN投与施行しSVRが得られれば再発抑制が期待できる可能性がある。C型肝炎に対する肝細胞癌再発抑制のための標準的な抗ウイルス療法のあり方については、多数例での検討や、前向き研究での検討が必要と考える。

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。）
なし

玉田 尚

高槻赤十字病院 消化器科部長