

201324028A (別刷2分冊有)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

平成26(2014)年3月

研究代表者 坪内 博仁

序

本年度は、「難治性の肝・胆道疾患の調査研究」班の3年計画の最終年度にあたり、ワーキンググループ（WG）を中心に研究の総括が行われた。自己免疫性肝炎は、診断指針、治療指針がまとまり、診療ガイドラインが完成した。診断指針は国際的な診断基準と整合性をとりながら、わが国の実態に即したものに改訂された。治療指針は、PSL、AZA、UDCAの使用指針を示し、より実践的な内容となっている。診療ガイドラインには、急性発症例、重症例、PBCとのオーバーラップ症候群、肝移植適応などの診療指針が掲載された。肝臓友の会の意見も取り入れて作成された「自己免疫性肝炎のガイドブック」は、今後疾患の啓蒙に大いに役立つであろう。PBC診療ガイドラインは、英語版が作成され、国際的にも発信されることになった。PSCにおいては、IgG4陽性硬化性胆管炎の臨床的特徴が明らかにされ、IgG4関連疾患調査研究班、日本胆道学会と合同で硬化性胆管炎とIgG4陽性硬化性胆管炎の診断指針が作成された。劇症肝炎は、2011年に作成した「我が国における急性肝不全」の診断基準に続き、成因分類に関する診断基準が完成した。On-line HDFの高い意識覚醒効果が明らかになり、急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言が行われた。既に発表した肝移植の適応基準と合わせ、急性肝不全の治療指針がほぼ完成したことになる。肝内結石症においては、日本消化器病学会、日本胆道学会との協力を得て、新規 modality を含んだ診療ガイドラインの改訂が進んでいる。肝内結石症の診療ガイド、肝内結石症の画像アトラスも刊行された。以上の成果から、本研究班の当初の目的であった診断指針、治療指針、診療ガイドラインの作成はほぼ達成されたものと思っている。研究面でも、各分科会において病態解析、新規治療に関連する多くの成果が報告された。有用な診断マーカーが探索され、それらの一部は既に実用化されている。胆管癌の前癌/早期癌病変としての胆管上皮層内腫瘍（BiIN）と胆管内乳頭状腫瘍（IPNB）の病理学的診断基準は国際的にも高い評価を受けている。PBC-GWASでは、欧米中心であったPBCの遺伝学的研究において、疾患感受性遺伝子の人種間での相違と disease pathway としての共通性を明らかにし、研究の進展に大きく寄与した。肝移植の分野でも、優れた移植成績とともに移植後再発に関連する重要な知見が発表された。

昨年度の報告書にも述べたように、難病対策事業は大きな転換点を迎えている。平成26年度より、診療ガイドラインなどを作成する政策部門、病態解明を行う研究部門、創薬を進める部門などの領域毎に再編される見込みである。来年度以降、本研究班がどのように継承されるかは現時点で不確定であるが、本研究班は難治性の肝・胆道疾患を研究対象とする唯一の研究班であり、今後もその重要性は変わらない。今後、優れた研究成果をあげる為には、各領域が連携することが重要である。平成20年度から6年間に亘り研究代表者を務め、WGを中心にした全体研究を通して多くの成果を上げることができた。これも分科会長をはじめとする研究分担者、研究協力者のご尽力のおかげであり、心より感謝申し上げたい。本研究班の成果が、今後の難治性の肝・胆道疾患の診療や研究に広く活用され、今後の難病対策の礎となれば幸いである。

平成26年 3月

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班
研究代表者 坪内博仁

目 次

序

研究代表者 鹿児島市立病院 坪内 博仁

I. 総括研究報告

- 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究..... 1
鹿児島市立病院 坪内 博仁

II. 分担研究の概要

1. 自己免疫性肝炎に関する研究..... 7
済生会今治医療福祉センター 恩地 森一
2. 原発性胆汁性肝硬変に関する研究..... 8
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二
3. 劇症肝炎に関する研究.....11
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智
4. 肝内結石症に関する研究.....15
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二

III. 分担研究報告

III-1. 自己免疫性肝炎分科会

【ワーキンググループ研究報告】

1. 病態解析ワーキング.....17
福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正
2. 診断ワーキング 診断ガイドライン作成について.....18
東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学 銭谷 幹男
3. 治療指針の作成ワーキング
自己免疫性肝炎の診療ガイドラインの作成：治療指針・治療管理について.....21
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学 山本 和秀

【分担研究報告】

1. 急性発症型自己免疫性肝炎の臨床像.....23
済生会今治医療福祉センター 恩地 森一
2. 自己免疫性肝炎の再燃を繰り返す人為的因子の解析.....25
国立病院機構信州上田医療センター 吉澤 要
3. 自己免疫性肝炎における miRNA, mRNA 発現動態の検討27
東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学 消化器内科 銭谷 幹男
4. 自己免疫性肝炎例における抗 PCK2抗体に関する研究30
福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正
5. 自己免疫性肝炎診断における複数検査間の共分散調整感度およびエビデンス統合モデルの検討.....32
(公益財団法人) 日本医療機能評価機構 森實 敏夫
6. 自己免疫性肝炎の病態と治療への応用.....37
慶應義塾大学医学部 消化器内科 海老沼浩利
7. 肝細胞での MHC クラス II 分子発現と肝傷害41
新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科 青柳 豊
8. 自己免疫性肝炎の診断における抗 PD-1抗体の有用性44
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学 山本 和秀
9. 自己免疫性肝疾患における転写抑制因子に関する研究.....46
福井大学医学部 第二内科 中本 安成

10. 新たに確立した動物モデルを用いた自己免疫性肝炎の病態解明と新規治療法の開発	48
京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 渡部 則彦	
11. 小児期発症自己免疫性肝炎の長期的経過	50
済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 藤澤 知雄	
12. 自己免疫性肝炎に対する UDCA 療法の解析	52
虎の門病院分院 臨床検査部 鈴木 義之	

Ⅲ-2. 原発性胆汁性肝硬変分科会

【ワーキンググループ研究報告】

1. 疫学ワーキング	57
関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子	
2. 病因・病態ワーキング	59
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二	
3. 治療ワーキング	
PBC に対するベザフィブラート投与症例の長期予後（全国調査の結果から）	63
帝京大学医学部 内科 滝川 一	
4. PBC 診療ガイドラインワーキング	
英語版ガイドラインの作成	65
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ワーキング	
原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子による病態の解明～日本人 PBC-GWAS 共同研究～	68
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34報－門脈圧亢進症先行型原発性胆汁性肝硬変の病態と予後－	72
関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子	
2. 臨床調査個人票を活用した原発性胆汁性肝硬変の疫学的研究	76
札幌医科大学医学部 公衆衛生学講座 森 満	
3. 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植症例における予後因子の調査研究：全国集計	88
東京女子医科大学 消化器外科 江川 裕人	
4. 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	89
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. 硬化性胆管炎全国調査の二次調査	93
帝京大学医学部 内科 滝川 一	
6. 原発性胆汁性肝硬変の障害胆管でのエネルギー代謝	96
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二	
7. PBC における自然免疫から獲得免疫に至る胆管破壊の機序	99
九州大学大学院医学系研究院 病態修復内科学 下田 慎治	
8. PBC 患者肝におけるトランスポーターの変化	102
福岡大学医学部 消化器内科 向坂彰太郎	
9. PBC 病態形成における Organic Cation Transporter 1 (OCT1) の関与	105
国立病院機構九州医療センター 消化器内科 中牟田 誠	
10. PBC における脂質代謝の検討 (7)：UDCA 投与時のコレステロール・胆汁酸代謝	108
東京医科大学茨城医療センター 松崎 靖司	
11. 当科における原発性胆汁性肝硬変 (PBC) に対する肝移植の現状	110
東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 國土 典宏	
12. 肝移植後原発性胆汁性肝硬変の再発機序解明	112
九州大学大学院 消化器・総合外科学 前原 喜彦	

13. PBCにおけるmiRNA発現の網羅的検討のための基礎検討	113
	山形大学内科学第二講座 上野 義之
14. PDC-E2アミノ酸置換 peptide に対する AMA 反応性	115
	帝京大学溝口病院第四内科 菊池健太郎
15. 原発性胆汁性肝硬変患者に対する肝移植後再発についての臨床解析	116
	京都大学肝胆膵・移植外科 上本 伸二
16. 原発性胆汁性肝硬変における Kupffer 細胞の活性化とその制御	118
	高知大学医学部 消化器内科学 西原 利治

Ⅲ-3. 劇症肝炎分科会

【ワーキンググループ研究報告】

1. ワーキンググループⅠ 急性肝不全における成因分類の診断基準	121
	埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智
2. ワーキンググループⅡ	
B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究(後ろ向き研究)	127
	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
3. ワーキンググループⅢ	
急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言: OLHDF, HFCHDF による覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性	128
	千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 横須賀 収

【分担研究報告】

1. ①我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態(2012年)	
ー平成25年度全国調査ー	131
②劇症肝炎における予後予測ハイブリッド型統合モデルの有用性	147
	埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智
2. 急性肝不全における Prothrombin index slope の有用性	150
	鹿児島市立病院 坪内 博仁
3. 早期搬送システム確立後の肝炎重症化要因の検討	152
	盛岡大学 栄養科学部 鈴木 一幸
4. リツキシマブ投与によるB型肝炎ウイルス再活性化の実情	160
	岐阜大学大学院医学研究科 消化器病態学 森脇 久隆
5. 脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状	163
	順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 市田 隆文
6. B型急性肝不全に対する免疫抑制療法	166
	千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 横須賀 収
7. Fas型劇症肝炎におけるBcl-2ファミリー蛋白の意義	171
	大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 竹原 徹郎
8. 障害肝の再生・修復機構の解明	174
	鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 井戸 章雄
9. ヒトiPS細胞の肝細胞分化誘導	176
	鳥取大学大学院 遺伝子医療学 汐田 剛史
10. 骨髄由来および脂肪由来間葉系幹細胞の違いに関する研究	178
	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
11. 急性肝不全治療標準化にむけて(人工肝補助療法・ステロイドパルス)	179
	昭和大学藤が丘病院 消化器内科 井上 和明
12. HBV感染妊婦の肝不全に対するon-line HDFの有用性と遺伝子変異について	181
	横浜市立大学 荒田 慎寿

13. 急性肝不全における肝内および血中 ADAMTS13の動態	182
	奈良県立医科大学 第三内科 福井 博

Ⅲ-4. 肝内結石症分科会

【ワーキンググループ研究報告】

1. 疫学・予後調査ワーキング 肝内結石症全国調査－新規横断調査－	185
	杏林大学医学部 消化器・一般外科学 森 俊幸
2. 診断治療ワーキング	190
	広島大学病院 総合内科・総合診療科 田妻 進
3. 発癌ワーキング 肝内結石症からの発癌－遺伝子異常の検討－	192
	金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二
4. 発癌予知（画像）ワーキング－肝内結石症に合併する肝内胆管癌の診断－	196
	自治医科大学 消化器一般外科 佐田 尚宏

【分担研究報告】

1. 肝内結石症に対する腹腔鏡下肝切除術の有効性	198
	大阪医科大学 一般・消化器外科 内山 和久
2. 胆道再建の手術既往を有する肝内結石症の検討	200
	名古屋大学大学院医学研究科 腫瘍外科学 椰野 正人
3. 上五島地区における肝内結石症例の発症率の変化について	202
	長崎県上五島病院 外科 八坂 貴宏
4. 肝内胆管癌偽陽性症例の調査研究	205
	杏林大学医学部 消化器・一般外科学 森 俊幸
5. 胆道再建術後肝内結石症に対する内視鏡的治療	206
	千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 露口 利夫
6. 胆道癌の発癌・進展とオートファジーに関する分子病理学的検討	208
	金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二
7. 胆汁中リゾリン脂質の胆管上皮細胞に対する細胞障害と発癌に関する検討	212
	広島大学病院 総合内科・総合診療科 田妻 進
8. 胆管癌の新規糖蛋白質マーカーの開発と簡易測定キットによる測定	213
	筑波大学医学医療系 医療科学 正田 純一
9. 胆汁中の遺伝子発現解析と胆道系悪性腫瘍における発現プロファイルの検討	216
	金沢大学大学院 病態検査学講座 本多 政夫
10. 胆汁酸刺激と細胞保護～細胞内グルタチオン動態の解析	219
	東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学 海野 倫明

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	221
--------------------	-----

V. 班員名簿	247
---------	-----

VI. 平成25年度班会議総会プログラム・公開成果報告会プログラム	249
-----------------------------------	-----

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 坪内 博仁 鹿児島市立病院 院長

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）では、病態解析・診断・治療 WG により AIH の診断指針、治療指針が改訂された。AIH の診療ガイドライン、患者・家族向けのガイドブック（Q&A 形式）を作成した。GWAS 研究は、解析に必要な検体を集積中である。個別研究では、急性肝炎期 AIH、小児 AIH の長期予後、AIH の再燃要因、国際診断基準の有用性、UDCA の有用性について報告した。AIH におけるサイトカインプロファイル、抗 HLA 抗体、PCK2、PD-1 抗体に関する研究成果が報告された。原発性胆汁性肝硬変（PBC）では、疫学調査 WG により全国調査症例のデータベース化がなされた。病因・病態 WG によりフラクタルカインの治療薬としての有用性が検討された。治療 WG によりベザフィブラートの有用性が報告された。診療ガイドライン WG により PBC 診療ガイドライン（2011）の英語版が作成された。個別研究では、門脈圧亢進症先行型 PBC の長期予後、臨床調査個人票による PBC の実態、PSC および IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床像、肝移植後の PBC 再発危険因子が明らかになった。病因および病態に關与するコリントランスポーター遺伝子多型、NK 細胞、クッパー細胞、Gd-EOB-DTPA MRI の信号強度、UDCA の作用機序、胆管細胞におけるエネルギー代謝、AMA 反応性の研究成果を報告した。劇症肝炎（FH）では、2012 年全国調査までに集積した急性肝不全の実態が明らかになった。WG I により急性肝不全の成因分類が策定された。WG III により急性肝不全に対する人工肝補助療法の提言が行われた。劇症化予知と早期搬送システム、プロトロンビン index slope、ハイブリッド型統合モデル、B 型急性肝不全に対する免疫抑制療法、血液濾過透析の有用性を報告した。リツキシマブによる de novo B 型肝炎、脳死肝移植の実態を明らかにした。急性肝不全の病態とオステオアクチビン、ADAMTS13、Bak/Bax 非依存性のアポトーシスとの関連性を示した。iPS 細胞の肝細胞への分化誘導、間葉系細胞を用いた肝再生療法に関する研究成果を報告した。肝内結石症では、疫学・予後調査 WG により多施設全国調査結果の解析が行われた。診断・治療 WG により診療ガイドラインの改訂が進められた。画像 WG により肝内結石症画像アトラスが作成された。発癌 WG により BiIN と IPNB における KRAS、GNAS 遺伝子変異が明らかにされた。個別研究では、肝内胆管癌偽陽性例、胆道再建術後例、腹腔鏡下肝切除例の解析結果を報告した。胆管癌診断における WFA-MUC1 の有用性、胆管癌におけるオートファジー、胆道系腫瘍特異的 miRNA、胆汁酸による酸化ストレス、lysoPC の胆管上皮細胞に対する細胞障害性に関する研究成果を報告した。

研究分担者

中沼 安二	金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
石橋 大海	国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
恩地 森一	済生会今治医療福祉センター
國土 典宏	東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学
持田 智	埼玉医科大学消化器・肝臓内科
銭谷 幹男	東京慈恵会医科大学大学院医学研究科器官病態・治療学 消化器内科学
滝川 一	帝京大学医学部内科
上本 伸二	京都大学大学院医学研究科外科学
井戸 章雄	鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）・原発性胆汁性肝硬変（PBC）・原発性硬化性胆管炎（PSC）などの肝内胆管障害・劇症肝炎・肝内結石症に関する全国調査と臨床試験をもとに、診断基準および治療指針の作成および

改訂を行う。難治例に対する基礎的、臨床的研究を通じて、新規医薬品の開発を進める。国民の健康福祉の向上と医療経済の効率化への貢献を目的とする。

B. 研究方法

①対象疾患に関する全国調査を実施し、最新の実態を把握する。調査結果に基づき、診断指針、治療指針、診療ガイドラインを策定または改訂する。急性型、重症型、治療抵抗例、小児例、肝移植例などに対する診療ガイドラインを作成する。

②ゲノムワイド関連解析、microRNA（miRNA）解析などにより難治例の病態を解析する。疾患モデル動物や細胞を用いた基礎研究および骨髄由来細胞やヒト肝細胞増殖因子を用いた臨床応用研究を推進する。

③有用性が期待できる治療法および新規治療薬の臨床試験を行う。臨床試験により得られたエビデンスを診療ガイドラインに反映させる。

（倫理面への配慮）

上記研究の遂行においては、インフォームドコンセントに基づき、患者の人権擁護を尊重し、個人情報秘匿については、定められた倫理指針、倫理規定を遵守する。動物愛護の精神を尊重する。

C. 研究結果

1. 自己免疫性肝炎 (AIH)

病態解析 WG (恩地研究分担者), 診断 WG (代表: 銭谷研究協力者), 治療 WG (代表: 山本研究協力者) は, 合同で AIH の診断指針, 治療指針を改訂して発表した。また, エビデンスの強さと推奨度の分類は GRADE システムに順じ, 「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」(2014年) に沿った形で AIH の診療ガイドラインを作成した。さらに, 肝臓友の会などの意見を反映し, 患者・家族向けのガイドブック (Q&A 形式) を作成した。GWAS 研究は, 班所属の施設以外にも協力を得て検体を集積中である。

個別研究

恩地研究分担者は, 班内調査による多施設共同研究により, 急性肝炎期 AIH には診断困難で予後不良な症例が存在することを報告した。吉澤研究協力者は, ステロイド治療における早期の減量や中止が人為的な AIH の再燃要因であることを明らかにした。銭谷研究分担者は, AIH 患者の肝組織内では門脈域の CD4 陽性細胞に miR-155 が発現増強していること, 治療前後の末梢血 CD4 陽性細胞において発現レベルの変化が異なる 3 群の遺伝子群が存在することを報告した。大平研究協力者は, 正常ヒト肝細胞から非核成分を抽出し, AIH 患者血清と特異的に反応する抗原蛋白 phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 (PCK2) を同定し, AIH の疾患標識マーカーとしての有用性を報告した。森實研究協力者は, AIH の国際診断基準について診断法のメタアナリシスによる感度・特異度の統合を Bivariate Hierarchical Summary ROC 解析にて行い, 改訂版国際診断基準, 簡易型国際診断基準とも診断特異度は高いが, 簡易型で感度が低いことを報告した。海老沼研究協力者は, Con A 肝炎モデルでは, 投与 7 日後に肝内に IL-10, TGF- α を産生する conventional DC (cDC) が増加し, 制御性 T 細胞の誘導に関与していることより, 肝臓への cDC の誘導が免疫寛容の関与に重要であることを報告した。青柳研究協力者は, Con A 肝炎モデルでは, 抗 MHC class II 抗体投与により肝障害は抑制されたことから, AIH で検出される自己 HLA class II に対する抗体も肝障害に対して抑制的に作用する可能性を示唆した。山本研究協力者は, 多施設共同研究により, 血清抗 PD-1 抗体は AIH と薬物性肝障害との鑑別に有用であることを明らかにした。中本研究協力者は, Id2 のノックアウトマウスに ConA を投与すると, 野生型に比し肝障害の程度が抑制され, その機序として Th2 サイトカイン優位のプロファイルおよび抗炎症性サイトカインである IL-13 の増加が関与していることを報告した。渡部研究協力者は, 期胸腺摘除を施行した PD-1 遺伝子欠損マウスに HGF を投与すると肝炎が抑制され, 生存率が改善することを報告した。鈴木研究協力者は, AIH に対する UDCA 単独療法は, 比較的軽度の肝障害症例に使用され, 症例を選べば有用な治療法であり, PSL の減量・中止にも寄与できる可能

性を示唆した。藤澤研究協力者は, ステロイドパルス療法とアザチオプリン投与が行われた小児 AIH21 例の長期的経過を解析し, その有用性を報告した。

2. 原発性胆汁性肝硬変

疫学調査 WG (代表: 廣原研究協力者): 第15回 PBC 全国調査結果をデータベース (DB) 化し, これまでの DB と合わせ, 班員施設で共同利用した。

病因・病態 WG (代表: 中沼研究分担者): フラクタルカイン (FRK) の PBC 治療の分子標的としての妥当性を検討し, 治療不応症例の約 1/3 症例が FRK 治療効果が期待されることを報告した。PBC と IgG4 関連疾患の合併についてアンケート調査を行い, 合併の可能性のある症例 11 例を登録した。

治療 WG (代表: 滝川研究分担者): ベザフィブラート (BF) 投与症例の長期予後の検討を行い, UDCA に BF を追加投与した場合, 投与開始から 3 年以内に ALT が正常化した症例では, UDCA 単独投与例と同等の予後が期待でき, ALT が正常化しない症例では予後不良であることを報告した。

診療ガイドラインの作成 WG (代表: 石橋研究分担者): 英語版 PBC 診療ガイドラインを作成した。

抗 gp210 抗体の有用性を検討する gp210 WG (代表: 中村研究協力者): PBC 患者を対象にした GWAS により同定された日本人 PBC 発症に関わる 2 個の新規疾患感受性遺伝子を欧米で報告されたものと比較し, PBC の疾患感受性遺伝子には集団差を認めても共通した disease-pathway が存在することを報告した。

個別研究

疫学調査: 廣原研究協力者は PBC 全国調査の長期追跡症例を検討し, 門脈圧亢進症先行型 PBC は, ①症候性 PBC 全体の約 26% 程度を占めること, ②診断時年齢は緩徐進行型, 黄疸肝不全型に比較して有意に高齢で診断時組織学的病進行期の占める割合が高く, 肝細胞癌の合併率が高い傾向にあること, ③主な死因は肝不全で緩徐進行型より予後は明らかに不良, 黄疸先行型よりやや良好であることを報告した。

森研究協力者は, PBC の臨床調査個人票 (2003~2012年) を解析し, ①継続 28 都県の個人票の件数が 5,637 人から 10,096 人へ増加, ②男性, PBC 家族歴を有する者, 申請時年齢が 65 歳以上者, 発病時年齢が 50 歳以上者, 身体障害者手帳を有する者, 介護認定で要支援や要介護の認定者の割合が増加, ③皮膚搔痒感, 肝不全症状を有する者, s2PBC, AMA 陽性の割合が減少していることを報告した。

診断・治療: 石橋研究分担者は, コリンのトランスポーターである OCT1 の遺伝子多型が黄疸型進行に関連すること, 胆汁酸代謝に関連した分子 (CTP7A1, HNF4A, PPARGC1A) の遺伝子多型が PBC の進行に関連していることを報告した。向坂研究協力者は, PBC 患者における MRI 造影剤である EOB の取り込み (OATP1B) に関わるトランスポーターの発現の局在とその変化について検討し, OATP1B3 の発現消失が中心静脈周囲に起こっていることを報告した。松

崎研究協力者は、実験動物や培養肝細胞でみられるような UDCA の肝排泄トランスporter 促進作用は PBC 患者では認められず、UDCA による抗胆汁うっ滞、抗炎症作用の機序として細胞傷害性の強い通常の胆汁酸に対する replacement 作用が中心であると推測した。

病因・病態：滝川研究分担者は、PSC および自己免疫性膵炎を合併していない IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) の全国調査の二次調査から、①高齢 PSC (48歳以上) と比較して若年 PSC は、診断時 IgA が低値、IgM が高値、診断時病期が進行している傾向があり、IBD の合併が多いこと、②高齢 PSC と比較して IgG4-SC は男性に多く IgG・IgG4 が高値、IBD・胆道癌の合併はなく予後が良好であることを報告した。下田研究協力者は、CNSDC の ex vivo モデルを作成し、NK 細胞による胆管傷害により胆管由来の PDC-E2 タンパクが microparticle として細胞外に放出され、これを単球が貪食し、抗原提示細胞として機能する事で、自己反応性 T 細胞が活性化されることを明らかにした。中牟田分担研究者は、OCT1 の 4 つの SNPs を解析し、PBC の発症には rs683369、病態の進行 (黄疸の有無による比較) には rs683369、rs2282143、rs622342 が関与することを明らかにした。また、黄疸症例を肝移植症例に変えた replication study においても rs683369、rs622342 が関与していることを確認した。中沼研究分担者は、PBC の障害胆管では PGC-1 α /ERR α の核発現を特異的に認め、解糖系から脂肪酸分解系への偏位にともなって、酸化ストレスに起因するアポトーシス感受性も亢進し、胆管消失を来す要因となることを明らかにした。西原研究協力者は、PBC 肝組織におけるクッパー細胞を CD11b、CD68 の免疫染色にて検討し、CD11b 陽性細胞は小葉全体に分布するが、CD68 陽性細胞は CNSDC 周囲に多いことを報告した。菊池研究協力者は、PDC-E2 の主要な epitope を含む 19 アミノ酸の mutated recombinant peptide を作成し、ELISA で AMA の反応性を検討した結果、wild type と比較し 5、12 番目のイソロイシンをアラニン置換した peptide では PDC-E2 の立体構造が変化し、PBC 患者血清の AMA の反応性は著明に減弱することを明らかにした。

肝移植：上本研究分担者は、retrospective な解析から、肝移植時の年齢が 50 歳未満、移植前 IgM 高値、抗ミトコンドリア M2 抗体高値例で PBC 再発率が高く、免疫抑制剤による相違はないことを報告した。江川研究協力者は、28 施設 451 例の初回 PBC 肝移植を解析し、①生存率は 5 年 76%、10 年 80%、15 年 53%、②患者生存に対する危険因子は、HLA-A、B、DR ミスマッチ、レシピエント年齢 62 歳以上、ドナー年齢 50 歳以上、GRWR 0.8 未満、③ 1 年生存例の 18.6% に再発を認め、再発は生存率に寄与しない、④再発の危険因子はレシピエント年齢 52 歳未満、⑤長期経過例の死因は 10 年までは悪性疾患、以降は肝不全であることを報告した。國土研究分担者は、PBC に対する成人生体肝

移植自験例を検討し、移植時期の違いにより移植に至った末期 PBC の臨床像が変化しており、その要因としてウルソデオキシコール酸の臨床導入の関与を示唆した。

3. 劇症肝炎

全国調査 (持田研究分担者)：急性肝不全 267 例 (非昏睡型 155 例、急性型 62 例、亜急性型 50 例) と LOHF 11 例が登録され、肝炎症例は 211 例 (非昏睡型 107 例、劇症肝炎急性型 49 例、亜急性型 45 例、LOHF 10 例)、肝炎以外の症例が 67 例 (非昏睡型 48 例、急性型 13 例、亜急性型 5 例、LOHF 1 例) であった。非昏睡型と肝炎以外の症例の増加、急性型におけるウイルス性症例の低下、薬物性症例と成因不明例の増加が報告された。昏睡型では B 型の予後が特に不良であり、その中にはキャリアおよび既往感染の再活性化例が未だ多く含まれていた。循環不全の症例は、非昏睡型、昏睡型ともに救命率が低かった。

WG-1 (持田研究分担者)：2004~2011 年に発症した症例のデータを基に、2011 年に発表した「我が国における急性肝不全の診断基準」に準拠した「急性肝不全における成因分類の診断基準」を確立した。日本肝臓学会の「HBV 診療ガイドライン」、日本リウマチ学会の「HBV 再活性化予防の提言」の作成に寄与した。

WG-2 (坂井田研究協力者)：後ろ向き研究「B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究」には 27 施設が参加し、10 施設から 41 症例が登録され、18 症例で評価可能であった。副腎皮質ステロイド投与例では、血清 ALT 値の低下が速やかに肝障害の抑制効果があると考えられたが、非投与群の症例数が少なく、統計学的解析には至らなかった。

WG-3 (横須賀研究協力者)：班員 3 施設が中心となって、「急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言：high-flow CHDF、on-line HDF による覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性」を作成した。

個別研究

急性肝不全の診断：鈴木研究協力者は、北東北における多施設共同研究として「劇症化予知式に基づいた昏睡発現予知、早期搬送システム」を構築した。プロトロンビン時間が 80% 以下に低下した急性肝疾患症例の昏睡出現率は 8.8% であり、予知式作成コホートにおける 20.5% に比して低値で、同システムの有用性を明らかにした。

劇症肝炎、LOHF の実態と予後予測：森脇研究協力者はリツキシマブを投与した悪性リンパ腫 338 症例を解析し、HBs 抗原陰性の既往感染例は男性および aggressive lymphoma の症例で高率で、その再活性化率は 5.2% であることを報告した。坪内研究代表者は肝性脳症出現時ないし急性肝不全診断時を起点としたプロトロンビン index slope (PIS) の意義を検討し、非昏睡型症例では PIS と予後との関連は見られなかったが、昏睡型症例では 3 日以降の PIS に救命例と死亡例では差異が認められ、急性肝不全における新規予

後予測因子となる可能性を示した。持田研究分担者は劇症肝炎および LOHF の予後予測法として、データマイニングの手法である決定木法、RBF 法、BP 法を利用した 4 種類の予後予測モデル（基本モデル）にこれらを複合して予測死亡率を算出する「ハイブリッド型統合モデル」を完成させ、その有用性を報告した。これらモデルの C プログラムを利用して、各医療機関が患者データを E-mail で登録し、埼玉医科大学のサーバーで 5 種類の予測死亡率を算出し、これを返却するスタンドアローン・システムを確立した。

内科的治療および肝移植の実態：横須賀研究協力者は B 型急性肝不全に対する免疫抑制療法の有用性を評価し、急性感染例およびキャリア例において早期に肝炎鎮静化および肝機能回復が得られることを明らかにした。井上研究協力者は、血漿交換は凝固因子の補充に意義があり、蛋白結合性毒性物質の除去には血液濾過透析が有用で、通常の方法も on-line 法と同等に高い昏睡覚醒を發揮できることを報告した。荒田研究協力者は、妊娠中に急性肝不全に至り、on-line HDF 後に軽快した症例の HBV 遺伝子解析から、妊娠による免疫応答の変化が急性増悪と関連する可能性を指摘した。市田研究協力者は 2013 年 3 月末までに脳死肝移植待機リストに登録された劇症肝炎 191 例の解析を行い、これら症例の待機生存期間は中央値が 30 日で、最近の症例に限定すると、その短縮は見られていないことを報告した。

新規治療法の開発に向けた基礎的研究：井戸研究分担者は、マウス四塩化炭素障害肝モデルを用いて経時的に単離したマクロファージにおける遺伝子発現解析を行い、浸潤マクロファージは M1 から M2 に形質転換し、Gpnmb（オステオアクチビン）がこれに関与する可能性を提唱した。福井研究協力者はガラクトサミンとエンドトキシンによるラット急性肝不全モデルにおいて、ADAMTS13 の血中での活性は肝不全の進行とともに低下するが、肝における mRNA 発現は増加し、肝および血中の抗原量は保持されていることを明らかにした。竹原研究協力者は Bak と Bax の両者を肝細胞特異的にノックアウトしたマウスでは遅発性の肝細胞死が出現するが、この過程はネクローシスではなく、Bak/Bax 以外のカスパーゼ活性に依存したアポトーシスが関与することを明らかにした。汐田研究協力者はヒト iPS 細胞を成熟した肝細胞へ分化誘導するアプローチを行い、28 種類のヒト iPS 細胞株から肝細胞分化指向性株を選択し、その分子機序として核内受容体の関与を明らかにした。坂井田研究協力者は肝再生医療に際して、供給源となる間葉系の細胞を選別するための基礎的検討を行い、脂肪組織由来の間葉系細胞は組織因子活性が高度であり、経静脈的投与により肺の微小循環障害から致死的経過を辿る場合があることを、マウスモデルで報告した。

4. 肝内結石症

疫学・予後調査 WG（代表：森研究協力者）：森研究協力者は、第 7 期全国調査の解析から、結石遺残例

22%、結石再発例 6%、胆道癌は 2.3% であることを報告した。肝内型の増加、ビリルビン結石の再増加、非手術的治療の増加、肝切除の短期成績が良好であるのに対し経乳頭の内視鏡的治療の短期成績は不良であり、内視鏡治療症例では経過中の胆道狭窄と胆道拡張が結石再発の有意な危険因子であることを報告した。診断・治療 WG（代表：田妻研究協力者）：2009 年に発表された日本消化器病学会の胆石症診療ガイドラインの活用動態に関する調査結果から、①肝内結石症の背景として胆道系の手術既往例が過半数を占め、②バルーン内視鏡を用いた十二指腸膵のアプローチによる治療例の増加が明らかであり、それらの実情を考慮した胆石症診療ガイドライン改訂の必要性を示した。また、肝内結石症の診療ガイドと IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準を作成した。

発癌予知（画像）WG（代表：佐田研究協力者）：従来型の modality（ERC、PTC（S）など）では肝内結石症に合併する肝内胆管癌の早期発見は不可能であり、新たな modality（MD-CT、FDG-PET、Diffusion MRI、Perfusion CT）の有効性評価も確立されていないことから、鑑別診断情報を提供することを目的に、肝内胆管癌合併/非合併の肝内結石症画像アトラスを作成した。

発癌 WG（代表：中沼研究分担者）：前癌/早期癌病変である BilIN と IPNB における KRAS、GNAS 遺伝子変異の検討から、肝内結石症からの発癌の約 1/3 は腺癌と同様に早期段階での KRAS 変異を経由すること、乳頭型異型病変の発生には腺癌と同様に GNAS 変異が関与する可能性を報告した。

個別研究

疫学・予後：森研究協力者は、肝内胆管癌偽陽性症例では、高齢男性・左葉例が約 70%、肝内結石合併例・胆道治療歴・肝萎縮・腫瘍マーカー異常例は 15~25%、生検施行例 6%、細胞診施行例 25%、葉切除が約 70%、肝不全等の重大な合併症や手術関連死亡は無いことを報告した。八坂研究協力者は、上五島地区の肝内結石症の全胆石症に占める割合は 2010 年~2013 年で 3.9% で減少傾向にあり、1970 年以降の生年者に肝内結石症新診断例がなく、今後有病率の低下が予測されることを報告した。

診断・治療：榎野研究協力者は、胆道再建術後の肝内結石症 27 例の検討により、治療後の平均観察期間 6 年（1-13 年）で 22% に結石が再発し、結石の局在、肝萎縮の有無、胆管狭窄の有無に配慮した治療により良好な治療経過が得られることを報告した。内山研究協力者は、肝内結石症に対する腹腔鏡下肝切除は従来の開腹手術よりも安全で低侵襲であることを明らかにした。露口研究協力者は、ダブルバルーン（DBE）内視鏡による ERCP の成績を検討し、結石除去には成功しているが再発、胆管炎を繰り返す症例があり、経皮経肝胆道鏡（PTCS）同様、根治性には難点が認められることを報告した。

発癌・治療：田妻研究協力者は、胆汁中 lysoPC は胆管上皮細胞に対し酸化ストレスを誘導し、DNA 傷害

を惹起する可能性を示した。海野研究協力者は、胆汁酸刺激による肝細胞表現型の変化を LC-MS/MS 同時絶対定量法にて検討し、胆汁酸刺激によってもたらされる酸化ストレスが GSH 合成を促進させ、細胞保護作用をもたらす可能性を示した。中沼研究分担者は、TGF- β を投与した胆管癌細胞株においてオートファジー阻害剤添加群での EMT 関連遺伝子 (vimentin) の発現低下が有意に認められ、胆管癌手術検体において、オートファジー関連分子 ambra-1 と EMT 転写因子 snail の発現に有意な関連性を認めたことを報告した。正田研究協力者は、胆管癌検出に有用な糖タンパクマーカー、WFA-MUC1 の発見および簡易測定キットの開発に成功し、WFA-MUC1 と CA19-9 とのコンビネーション解析にて、胆管癌診断精度が向上することを確認した。本多研究協力者は、胆汁中に胆道系腫瘍に特異的な 2 つの miR-451 及び miR-486 を同定し、それぞれの機能解析結果を報告した。

D. 考察

全国調査により、AIH, PBC, PSC, FH, 肝内結石症の症例が蓄積され、長期予後、治療効果の解析も可能となった。肝炎以外の急性肝不全、IgG4-SC など新たな疾患概念に基づく症例が集積されつつあり、今後さらに解析が必要と考えられる。全国調査の結果を基にして、AIH の診断指針、治療指針および診療ガイドラインを作成できた。診断基準は、わが国の最新の実態に合わせて策定されているのみならず、海外の診断基準と整合性を図っており、治療成績を比較することが可能となった。PBC-GWAS 解析では、本邦患者に特異的な疾患感受性遺伝子を同定し、欧米患者との相違と disease pathway としての共通性を明らかにし遺伝学的研究の進展に寄与した。PBC に関しては、薬物治療や肝移植に対する予後不良症例の予測と対応が今後大きな問題であり、新規の薬物治療の開発が必要と考えられた。劇症肝炎および LOHF の予後予測法として、「ハイブリッド型統合モデル」を作成し、これを広く利用できるスタンドアロン・システムを確立した。FH では、再活性化例を含む B 型キャリア例と肝炎以外の症例は予後不良の状況が続いており、治療体系の確立が課題である。肝内結石症では肝内結石症診療ガイドに続いて肝内結石症画像アトラスを作成できた。診療ガイドラインの改訂も進められている。

疾患の啓蒙を目的として、PBC に続いて AIH について患者、家族用のガイドブックを作成できた。PBC 診療ガイドラインは Minds ホームページに収載され、難病対策ホームページにも掲載した。また、英語版を作成し、海外に発信した。公開成果報告会を開催し、本研究班の研究成果を広く一般に公開した。

E. 結論

各分科会の WG 研究により最新の実態調査結果に基づいて対象疾患の診断基準、治療指針、診療ガイドラインが作成および改訂された。対象疾患の解析により、疾患感受性、病態、診断、治療に関する重要な知

見を得ることができ、新規診断法および治療法の開発につながった。

F. 健康危険情報

2012年に発症した急性肝不全、LOHF には健康食品、サプリメントなどに起因する薬物性症例が含まれていた。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(1):43-50.

・Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, Nakanuma Y. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: national data from Japan. *Hepatology.* 2013;57(5):1942-9.

・Egawa H, Nakanuma Y, Maehara Y, Uemoto S, Eguchi S, Sato Y, Shirabe K, Takatsuki M, Mori A, Yamamoto M, Tsubouchi H. Disease recurrence plays a minor role as a cause for retransplantation after living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: A multicenter study in Japan. *Hepatology Res.* 2013;43(5):502-7

・Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M, Onji M, Tsubouchi H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatology Res.* 2013;43(6):630-8.

・Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Mochida S, Onishi S, Tsubouchi H; Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatology Res.* 2013;43(2):97-105.

・Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute Liver failure in Japan: Definition, Classification, and Prediction of the Outcome. *J Gastroenterol* 2012;47:849-861

・Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data-mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol.* 2012;47(6):664-77

・Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakayama N, Oketani M, Umeshita K, Uemoto S, Mochida S, Tsubouchi H, Kokudo N. Outcomes after living donor liver transplantation for acute liver failure in Japan: results of a nationwide survey. *Liver Transpl.* 2012;18(9):1069-77

・Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention

of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepato Res.*2012;42(7): 627-36

・ Nakayama N, Mochida S, Oketani M, Takikawa Y, Suzuki K, Tada SI, Ichida T, Moriwaki H, Tsubouchi H; Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan: Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation. *Hepato Res.*2012;42(1): 68-75

・ Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese Population. *Am J Hum Genet.*2012; 91(4): 721-728

・ Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*2012; 19(5): 536-42

・ 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 内分泌・代謝領域の「難病」とその克服に向けた取り組みの現状と展望 難治性の肝・胆道疾患の診療の進歩 内分泌・糖尿病・代謝内科 37 (5) :519-526, 2013

・ 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 自己免疫疾患・炎症性疾患の免疫異常 原発性胆汁性肝硬変と自己免疫性肝炎 *medicina* 50 (3) :450-453, 2013

・ 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 薬剤臓器障害とその対策 薬物による劇症肝炎の現状と対策 成人病と生活習慣病 43 (3) :406-410, 2013

・ 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: II 肝臓 6. 劇症肝炎と de novo B 型肝炎 *Annual Review 消化器* 2013:120-125, 2013

・ 井戸章雄, 坪内博仁: 肝細胞増殖因子 (HGF): 発

見から医薬品化へ 鹿児島大学医学部医師会雑誌 32:36-37,2012

・ 井戸章雄, 坪内博仁: 肝・胆・膵疾患 VIII -3 劇症肝炎 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013 :430-436, 2012

・ 井戸章雄, 桶谷 眞, 坪内博仁: II 肝臓 6. 劇症肝炎の現況と治療 *Annual Review 消化器* 2012:127-133, 2012

・ 井戸章雄, 坪内博仁: 劇症肝炎 消化器疾患診療のすべて: 248-249, 2012

2. 学会発表

・ 熊谷公太郎, 井戸章雄, 坪内博仁: 急性肝不全昏睡型に対する on-line HDF の有用性よ組み換えヒト HGF による新規再生医療。第40回日本肝臓学会西部会パネルディスカッション1 岐阜

・ 田中 篤, 坪内博仁, 滝川 一: 原発性硬化性胆管炎・IgG4関連硬化性胆管炎の全国調査。第49回日本肝臓学会総会ワークショップ4 東京

・ 小田耕平, 宇都浩文, 大野香織, 梶 一晃, 大野彰彦, 今中 大, 熊谷公太郎, 馬渡誠一, 玉井 努, 森内昭博, 桶谷 眞, 井戸章雄, 小原 隆, 河野 鉄, 坪内博仁: 自己免疫性肝炎患者における血清 Fractalkine 濃度。第49回日本肝臓学会総会 東京

・ 今中 大, 大野香織, 梶 一晃, 小田耕平, 大野彰彦, 熊谷公太郎, 馬渡誠一, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 桶谷 眞, 大納伸人, 池田大輔, 中野信亮, 宇都宮興, 井戸章雄, 坪内博仁: モガムリズマブ投与によって de novo B 型肝炎を発症した ATL の2症例。第49回日本肝臓学会総会 東京

・ 井戸章雄, 桶谷 眞, 坪内博仁: B 型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎の現状。第49回日本肝臓学会総会 パネルディスカッション14 東京

・ 森内昭博, 桶谷 眞, 井戸章雄: 劇症肝炎における内科的治療法の変遷と有効性に関する検討。第99回日本消化器病学会総会 鹿児島

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特許 (国内) 「肝内胆管癌の検出・判別方法」 筑波大知財第08-304号なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Ⅱ. 分担研究の概要

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

分科会総括研究報告書

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 恩地 森一 済生会今治医療福祉センター センター長

A. 研究目的・方法

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(2008年～2010年)では、全国アンケート調査を施行し、現在の本邦における自己免疫性肝炎(AIH)の病態および診療の実態を明らかにした。この結果および最近の知見を反映し、各ワーキンググループでは、①診断指針、治療指針、②診療ガイドライン、③患者・家族のためのガイドブック(Q&A)を作成することを目的とした。また、病態解析については、個別研究に加えて、GWAS解析を行った。

B. 研究結果・考察

1) AIHの診断指針、治療指針を改訂して発表した。(自己免疫性肝炎の診療指針・治療指針(2013年): 肝臓 54: 723-725, 2013)。また、同指針の英語版も作成した(Hepatol Res, in press)。

2) AIHの診療ガイドラインの作成を行った。エビデンスの強さと推奨度の分類はGRADEシステムに順じ、「Minds診療ガイドライン作成の手引き」(2014年)に沿った形で記載した。

3) 患者・家族向けのガイドブック(Q&A形式)の作成を行った。

4) GWAS研究は、班所属の施設以外にも協力を頂き検体を集積し、解析を継続中である。

5) 個別研究

班内調査による多施設共同研究で急性肝炎期AIHの臨床像を解析した。急性肝炎期AIHには診断困難で予後不良な症例が存在することが確認された。適切な診断・治療方針の決定のためには今後とも症例を追加して解析を継続していく必要がある。(恩地分担研究者)

AIHの再燃を繰り返す要因について解析した。ステロイド治療における早期の減量や中止が人為的な要因として挙げられ、ガイドラインに沿った適切な治療が必要と考えられた。(吉澤研究協力者)

AIH患者の肝組織内ではmiR-155の発現が増強し、門脈域のCD4陽性細胞に発現していた。また、治療前後の末梢血CD4陽性細胞のmRNA発現のプロファイル解析では、治療により発現が健常人レベルまで低下する遺伝子、改善するが健常人レベルまでは低下しない遺伝子、治療により増加する遺伝子の3群が存在していた。(銭谷分担研究者)

正常ヒト肝細胞から非核成分を抽出し抗原蛋白として利用し、AIH患者血清と特異的に反応する抗原蛋白としてphosphoenolpyruvate carboxykinase 2(PCK2)を同定した。抗PCK2抗体はAIH患者での特異度が高くAIHの疾患標識マーカーとなり得る可

能性がある。(大平研究協力者)

AIHの国際診断基準について診断法のメタアナリシスによる感度・特異度の統合をBivariate Hierarchical Summary ROC解析にて行った。改訂版国際診断基準、簡易型国際診断基準とも診断特異度は高かったが、簡易型で感度が低かった。(森實研究協力者)

Con A肝炎モデルでは、投与7日後に肝内にIL-10、TGF- β を産生するconventional DC(cDC)が増加し、制御性T細胞の誘導に関与していた。肝臓へのcDCの誘導が免疫寛容の関与に重要と考えられた。(海老沼研究協力者)

Con A肝炎モデルでは、抗MHC class II抗体投与により肝障害は抑制された。AIHで検出される自己HLA class IIに対する抗体も肝障害に対して抑制的に作用する可能性が示唆された。(青柳研究協力者)

AIHの診断における抗PD-1抗体の有用性について多施設共同研究を行った。血清抗PD-1抗体はAIHと薬物性肝障害との鑑別に有用であること、AIHの重症度および治療反応性との関連があることが明らかとなった。(山本研究協力者)

Id2のノックアウトマウスにConAを投与すると、野生型に比し肝障害の程度が抑制された。その機序として、Th2サイトカイン優位のプロファイルおよび抗炎症性サイトカインであるIL-13の増加がみられ、病態への関与が示唆された。(中本研究協力者)

劇症型AIHを発症する新生仔期胸腺摘除を施行したPD-1遺伝子欠損マウスにHGFの投与を行った。HGF投与によって肝炎が抑制され、生存率が改善したことから、新たな治療法になりうる可能性がある。(渡部研究協力者)

AIHに対するUDCA療法の有用性について解析した。UDCA単独療法は、比較的軽度の肝障害症例に使用されており、症例を選べば有用な治療法と考えられた。また、UDCAはPSLの減量・中止にも寄与できる可能性が示唆された。(鈴木研究協力者)

小児AIH 21例の長期的経過を解析した。全例でステロイドパルス療法とアザチオプリン投与が行われており、その有用性が示された。(藤澤研究協力者)

C. 結 論

全体研究、ワーキンググループおよび個別研究によって、AIHの診断指針・治療指針、診療ガイドラインなどの作成に至ったが、今後これらは定期的に見直していく必要がある。また、病因を含めた病態については十分に明らかにされたとは言いえず、引き続き症例集積と研究の継続が望まれる。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

分科会総括研究報告書

原発性胆汁性肝硬変に関する研究

研究分担者 中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 教授

原発性胆汁性肝硬変（PBC）分科会は、PBCの疫学調査、診断基準の改訂、病因・病態の解明、新しい治療法の開発と肝移植の成績を検討課題としている。個別研究の他に、疫学調査ワーキング、病因・病態ワーキング、治療ワーキング、診療ガイドラインワーキング、抗gp210抗体の有用性の検証ワーキングの5つのワーキンググループを立ち上げ、本年度の研究成果について議論し、以下に述べるワーキング研究および個別研究の成果が報告された。

・ワーキンググループ（WG）

疫学調査WG：廣原研究協力者を代表とした本WGでは、PBC全国調査のデータベース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を目的としている。2012年8月に実施した第15回PBC全国調査結果はDB化しており、本年度は原発性胆汁性肝硬変治療ワーキンググループと共同研究を行なった。

病因・病態WG：中沼分担研究者を代表とし、PBCの病因・病態を研究班全体で解析することを目的としたWGである。本年度は、フラクタルカイン（FRK）がPBC治療の分子標的としての妥当性の検討と現時点の治療不応症例の約1/3症例がFRK治療効果が期待される症例とした。また、PBCとIgG4関連疾患の合併についてアンケート調査を行い、合併の可能性のある症例11例を登録した。

治療WG：滝川分担研究者を代表とする本WGでは、UDCA効果が不十分なPBCへの対策を立案することを最終目的とし、昨年度に引き続いて全国調査の結果に基づき、PBCに対するベザフィブラート（BF）投与症例の長期予後の検討を行った。PBC全国調査で集積された症例のうち、1）本邦でBFが使用され始めた2000年以降に登録され、2）UDCAが投与され、3）診断後2年以上経過観察され、かつ4）予後が判明している1121例を対象とし、最終観察時の肝関連合併症の有無をエンドポイントとしてBFの影響を検討した。その結果、UDCAにBFを追加投与した場合、投与開始から3年以内にALTが正常化した症例では、UDCA単独投与例と同等の予後が期待でき、3年以内にALTが正常化しない症例では予後不良であるという結論が得られた。

診療ガイドラインWG：石橋分担研究者を代表とす

る本WGでは、我が国におけるPBC診療の標準化を目指し、我が国の一般診療医家向けの診療ガイドライン、患者さんおよびご家族のためのガイドブックに続き、本年度は英語版PBC診療ガイドラインを作成した。最終稿は日本肝臓学会英文誌であるHepatology Research 44巻補遺号（平成26年1月発行）に掲載された。

抗gp210抗体の有用性を検討するWG：中村稔分担研究者を代表とした本WGでは、国立病院機構肝ネットワーク研究班、厚生労働省難治性疾患克服研究事業“難治性の肝胆道疾患に関する調査研究班”に登録されたPBC患者を対象にGWASを実施し、日本人PBC発症に関わる新規疾患感受性遺伝子を2個（*TNFSF15*, *POU2AF1*）同定した。この2つの遺伝子は欧米人で報告されたPBCの疾患感受性遺伝子（*IL12A/IL12RB2*, *SPIB*）とは異なるものの、欧米人の疾患感受性遺伝子と同一のdisease-pathway（Tリンパ球のTh1への分化やBリンパ球の形質細胞への分化経路）に位置することが明らかとなり、PBCの疾患感受性遺伝子には集団差を認めても共通したdisease-pathwayが存在することを明らかにした。

・個別研究

疫学調査：廣原研究協力者はPBC全国調査の長期追跡症例の検討により、①PBCの進展病型のうち、門脈圧亢進症先行型PBCは症候性PBC全体の約26%程度を占めること、②門脈圧亢進症先行型の診断時年齢は緩徐進行型、黄疸肝不全型に比較して有意に高齢で診断時組織学的病進行期の占める割合が高く、肝細胞癌の合併率が高い傾向にあること、③門脈圧亢進症先行型PBCの主な死因は肝不全であり生命予後は緩徐進行型より明らかに不良で、黄疸先行型に比較してやや良好であることを明らかにした。

森研究協力者は、2003年から2012年までの10年間のPBCの臨床調査個人票を解析し、①継続28都県の個人票の件数が5,637人から10,096人へ増加していたこと、②男性、PBC家族歴を有する者、申請時年齢が65歳以上者、発病時年齢が50歳以上者、身体障害者手帳を有する者、および介護認定で要支援や要介護の認定者の割合が増加していること、③皮膚掻痒感、黄疸、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症を有する者、s2PBC、およびAMA陽性の割合が減少していることを明らかにした。

診断・治療：石橋分担研究者は、PBCの予後予測や病型分類に、自己抗体、免疫関連分子や胆汁酸代

謝・肝線維化関連分子の遺伝子多型 (SNPs) がバイオマーカーとして有用であることを報告してきたが、本年度さらに日本人 PBC-GWAS 多施設共同研究より日本人 PBC 発症に関わる新規疾患感受性遺伝子を 2 個 (*TNFSF15*, *POU2AF1*) 同定した。また、コリンのトランスポーターである OCT1 の遺伝子多型が黄疸型進行に関連することや、胆汁酸代謝に関連した分子 (*CTP7A1*, *HNF4A*, *PPARGC1A*) の遺伝子多型が PBC の進行に関連していること、*TNFSF15* の遺伝子産物である TL1A が PBC 病変局所で産生され PBC の病態形成・維持に関与し、さらに PBC 患者血中の TL1A 測定が疾患活動性のバイオマーカーになる可能性のあることを明らかにした。

向坂研究協力者は、PBC 患者肝細胞の種々のトランスポーターが病状の進行につれて変化することを報告してきた。今回、PBC 肝硬変患者の代表的 MRI 造影剤である EOB の取り込み (OATP1B) に関わるトランスポーターの発現の局在とその変化について検討を行った結果、PBC 肝硬変患者における OATP1B3 の発現消失は、中心静脈周囲に起こっていることを明らかにした。

松崎研究協力者は PBC 患者における UDCA 治療前後の血清バイオマーカー分析と肝組織の遺伝子発現解析を行った結果、実験動物や培養肝細胞でみられるような UDCA の肝排泄トランスポーター促進作用は PBC 患者では認められず、UDCA による抗胆汁うっ滞、抗炎症作用の機序として細胞傷害性の強い通常の胆汁酸に対する replacement 作用が中心であると推測した。

病因・病態：滝川分担研究者は、2005 年以降に診断された原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; PSC)、および自己免疫性膵炎を合併していない IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC) を対象として、アンケートによる全国調査を行った。この結果 PSC 197 例、IgG4-SC 43 例が集計され、今回はこの全国調査の二次調査として若年 PSC (PSC の年齢中央値である 47 歳以下)・高齢 PSC (48 歳以上)、IgG4-SC の 3 群間の比較検討を行った。その結果、①高齢 PSC と比較して若年 PSC は、診断時 IgA が低値、IgM が高値、診断時病期が進行している傾向があり、IBD の合併が多いこと、②高齢 PSC と比較して IgG4-SC は男性に多く IgG・IgG4 が高値、IBD・胆道癌の合併はなく予後が良好である事を明らかにした。

下田研究協力者は、生体移植時の摘出肝より胆管細胞、NK 細胞、単球などを無菌的に選択し共培養する事で CNSDC の ex vivo モデルを作成してきた。今回 CNSDC に含まれる単球に着目して、NK 細胞による胆管傷害により胆管由来の PDC-E2 タンパクが microparticle として細胞外に放出され、これを単球が貪食し、抗原提示細胞として機能する事で、自己反応性 T 細胞を活性化させることが可能である事を明らかにした。

中牟田分担研究者は、PBC 肝細胞ではフォスファチジルコリン (PC) の過剰消費のために細胞内コリンが枯渇し、一方、血清コリン値は PBC 症例で上昇している機序を明らかにするため、コリンの SNP と OCT の遺伝子多型ならびに蛋白発現との関連について検討を行った。その結果、OCT1 の遺伝子発現はドミナント (非進行型)、バリエーションフォーム (進行型) いずれでも正常に比べて亢進していたが、一方、蛋白発現はバリエーションフォームではドミナントフォームに比べて著明に低下していた。以上のことは、進行型のバリエーションフォームの OCT1 をもつ場合に、OCT1 によるコリンの取り込みが不十分のために、細胞内コリン～PC の低下を来とし、さらに胆汁中の PC 低下とそれに伴う疎水性胆汁酸の親水化が低下し、疎水性胆汁酸による胆管障害が惹起・進行することを示唆した。

中沼分担研究者は、PBC の障害胆管では解糖系から脂肪酸分解系へのエネルギー代謝へと誘導する PGC-1 α /ERR α の核発現を特異的に認め、解糖系から脂肪酸分解系への偏位にともなって、酸化ストレスに起因するアポトーシス感受性も亢進し、胆管消失を来す要因となることを明らかにした。

西原研究協力者は、PBC 肝組織におけるクッパー細胞を CD11b, CD68 の免疫染色にて検討し、両者ともに門脈域を中心に散在性に分布し、特に小葉間胆管周囲への集積を呈することはなかった。また、強い免疫応答が生じている場所とされる肉芽腫では、大型で貪食能の高い Kupffer 細胞が CD68 を強く発現しており、CD11b を持つ小型で炎症惹起性の高いサブセットの浸潤は全く観察されないという極めて特異な慢性炎症所見を明らかにした。

菊池研究協力者は、PDC-E2 の主要な epitope を含む 19 アミノ酸の mutated recombinant peptide を作成し、ELISA で AMA の反応性を検討した結果、wild type と比較し 5、12 番目のイソロイシンをアラニン置換した peptide では PDC-E2 の立体構造が変化し、PBC 患者血清の AMA の反応性は著明に減弱することを明らかにした。

上野研究協力者は、PBC の原因として、ウイルスもしくはウイルス関連因子の関与を解析するため、次世代シーケンサーを用いて、直接ウイルス genome をシーケンスする方法を確立した。そして、PBC におけるマイクロ RNA (miRNA) について解析し、PBC では他のウイルス性肝疾患とは全く異なる発現プロファイルを持つことを明らかにし、今後、病型等の更なる解析の重要性を示唆した。

肝移植：上本分担研究者は、肝移植術を受けた PBC 患者を retrospective に解析し、肝移植時の年齢が 50 歳未満、移植前 IgM 高値、抗ミトコンドリア M2 抗体高値例で PBC 再発率が高かったが、免疫抑制剤による再発率の相違はみられないことを明らかにした。

前原研究協力者は、移植後 PBC の再発の実態を検討した結果、生体肝移植を受けた 55 例の 5 年グラフト

生存率は82.5%，10年は66.9%であった。長期生存率に及ぼす有意な予後不良因子はHLA ミスマッチ4以上，男性ドナーで，1年以降のグラフト・ロス症例の生検組織像は急性拒絶，慢性拒絶，PBC再発，静脈閉塞性疾患，閉塞性門脈症等の多彩な病理像を呈し，病理像が変化しながら最終的にグラフトロスに至った。移植後PBCの病理学的再発像は拒絶の一表現型である可能性を示唆した。

江川研究協力者は，28施設451例の初回PBC肝移植を解析し，①生存率は5年76%，10年80%，15年53%，②患者生存に対する危険因子は，HLA-A,B,DRミスマッチ，レシピエント年齢62歳以上，ドナー年齢50歳以上，GRWR0.8未満であること，③1年生存361例位中67例（18.6%）に再発を認め，再発は生存率に寄与しない事，④再発の危険因子はレシピエント年齢52歳未満であること，⑤長期経過例の死因では10年までは悪性疾患，10年以後は再発の寄与が示唆される肝不全であることを明らかにした。

国土分担研究者は，PBCに対する成人生体肝移植自験例を検討し，移植時期の違いにより移植に至った末期PBCの臨床像が変化しており，その要因としてウルソデオキシコール酸の臨床導入の関与を示唆した。また，5年生存率89%と非PBC症例と比しても概ね良好であり，PBC再発を認めたのは1例のみ。また，脳死肝移植を施行された症例は全体の3.5%（3/85）にとどまっていることを明らかにした。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

分科会総括研究報告書

劇症肝炎に関する研究

研究分担者 持田 智 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

研究要旨：全体研究としては、2012年に発症した急性肝不全および LOHF の全国調査を実施した。急性肝不全267例（非昏睡型155例，急性型62例，亜急性型50例）と LOHF 11例の計278例が登録され，これら症例の解析から，非昏睡型と肝炎以外の症例が増加していること，急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し，薬物性症例と成因不明例が増加していることが明らかになった。内科的治療による救命率は1998年以降変化が認められず，昏睡型では特にB型の予後不良であり，キャリアおよび既往感染の再活性化例も根絶できていなかった。また，循環不全が主体である肝炎以外の症例は，非昏睡型，昏睡型ともに救命率が低く，これら成因の症例の対策が今後の課題として残った。WG-1は急性肝不全における成因の診断基準を確立して，邦文および英文で日本肝臓学会の機関誌に発表した。WG-3は人工肝補助の標準化を目指して，その方法に関する指針を作成し，邦文で同様に機関誌に発表した。WG-2は副腎皮質ステロイドのパルス療法に関して，その有用性を前向き研究とともに，後ろ向き研究でも評価を続けている。また，個別研究としては劇症肝炎の診断，予後予測，肝移植成績の検討などの臨床的研究と，急性肝不全の病態解析と新規治療法の開発に関連した基礎的研究が報告された。

研究代表者

坪内 博仁 鹿児島市立病院 院長

研究分担者

持田 智 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

井戸 章雄 鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究協力者

坂井田 功 山口大学 消化器病態内科学 教授
横須賀 収 千葉大学 消化器・腎臓内科学 教授
織田 成人 千葉大学 救急集中治療医学 教授
鈴木 一幸 盛岡大学 栄養科学部 教授
岡本 宏明 自治医科大学 感染・免疫学講座 教授
井上 和明 昭和大学 藤が丘病院 准教授
市田 隆文 順天堂大学 静岡病院 教授
荒田 慎寿 横浜市立大学 救急救命 特任准教授
森脇 久隆 岐阜大学 消化器病態学 教授
竹原 徹郎 大阪大学 消化器内科学 教授
福井 博 奈良県立医科大学 第三内科 教授
汐田 剛史 鳥取大学 遺伝子医療学部門 教授

A. 研究目的

劇症肝炎分科会は平成22年度までは「劇症肝炎および遅発性肝不全 (LOHF) の全国調査」を行ってきたが，平成23年度以降は2011年に完成した「急性肝不全の診断基準」に準拠して，「急性肝不全および LOHF の全国調査」を実施している。平成25年度は2012年の発症例を集計し，肝炎以外の症例および非昏睡例も含めて，わが国における急性肝不全の実態を検討した。また，ワーキンググループ (WG) としては，診断基準を検討する WG-1，B型キャリア症例における副腎皮質ステロイドの投与方法を確立する WG-2，人工肝補助療法の実態調査を介してその標準化を図る WG-3 が活動をしている。さらに，個別研究としては劇症

肝炎の診断，予後予測，肝移植成績の検討などの臨床的研究と，急性肝不全の病態解析および新規治療法の開発に関連した基礎的研究を行った。

B. 研究方法と成績

1. 急性肝不全，LOHF の全国調査 (持田研究分担者)

わが国における急性肝不全の診断基準に準拠して，2012年に発症した急性肝不全および LOHF の全国調査を実施した。急性肝不全267例（非昏睡型155例，急性型62例，亜急性型50例）と LOHF 11例登録され，肝炎症例は211例（非昏睡型107例，劇症肝炎急性型49例，亜急性型45例，LOHF 10例），肝炎以外の症例が67例（非昏睡型48例，急性型13例，亜急性型5例，LOHF 1例）であった。

これら症例の解析から，非昏睡型と肝炎以外の症例が増加していること，急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し，薬物性症例と成因不明例が増加していることが明らかになった。内科的治療による救命率は，全体では前年までと同程度で，1998年以降は明らかに変化が認められていない。しかし，昏睡型ではB型の予後が特に不良であり，その中にはキャリアおよび既往感染の再活性化例が未だ多く含まれていることが判明した。一方，従来，予後不良であった自己免疫性の救命率は，今年の症例では向上していた。なお，非昏睡型の予後は肝炎症例では良好であったが，循環不全が主体である肝炎以外の症例は，非昏睡型，昏睡型ともに救命率が低かった。治療法に関して，非昏睡型で人工肝補助の実施頻度が増加していたが，肝移植など他の治療法に関しては前年まで大きな変化は見られない。

以上の動向に関して，2013年以降の症例でも検討を重ね，予後向上に寄与する施策を見出すことが今後の課題と考えられた。

2. WG-1研究報告 (持田研究分担者)

WG-1では2011年に発表した「我が国における急性肝不全の診断基準」に準拠した成因分類法の確立を目指して、2004～2011年に発症した症例のデータを基に検討を重ねた。自己免疫性症例に関しては自己免疫性肝炎分科会の恩地分科会長、薬物性症例は滝川研究分担者とも連携して検討を行い、「急性肝不全における成因分類の診断基準」を確立した。同基準は邦文と英文で論文化し、日本肝臓学会の機関誌である雑誌「肝臓」および「Hepatology Research」誌に発表予定である^{1,2)}。

3. WG-2研究報告 (坂井田研究協力者)

前向き臨床試験に加えて開始した後ろ向き研究である「B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究」には27施設が参加し、10施設から41症例が登録された。うち18症例で評価が可能であり、副腎皮質ステロイド投与例では、血清ALT値の低下が速やかで肝障害の抑制効果があると考えられた。しかし、非投与群の症例数が少なく、統計学的に解析するためには、登録症例数を増加して検討を継続する必要がある。

4. WG-3研究報告 (横須賀研究協力者)

On-line HDFを多数実施している3施設が中心となって、「急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言：high-flow CHDF, on-line HDFによる覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性」は完成し、雑誌「肝臓」に発表する予定である³⁾。同提言を基に、わが国における人工肝補助療法の標準化を図ることが今後の課題である。

5. 急性肝不全の診断

鈴木研究協力者は北東北における多施設共同研究として「劇症化予知式に基づいた昏睡発現予知、早期搬送システム」を構築し、その有効性を検証した。プロトロンビン時間が80%以下に低下した急性肝疾患378例における昏睡出現率は8.8%であり、予知式作成コホートにおける20.5%に比して低値で、同システムの有用性が明らかになった。昏睡出現率の低下は、HBVキャリア、自己免疫性肝炎および成因不明の症例で特に顕著であり、このシステムの解析によって、劇症化の阻止に関わる治療体系を確立することが、今後の課題である。

6. 劇症肝炎、LOHFの実態と予後予測

森脇研究協力者はリツキシマブを投与した悪性リンパ腫338症例を解析し、HBs抗原陰性の既往感染例は男性およびaggressive lymphomaの症例で高率で、その再活性化率は5.2%であることを報告された。持田研究分担者が実施している「急性肝不全およびLOHFの全国調査」では、2012年にはリツキシマブよりも免疫抑制療法による再活性化症例が増加しており、潰瘍性大腸炎の症例も新たに登録されるようになってきている。本分科会は日本肝臓学会の「HBV診療ガイドライン」⁴⁾、日本リウマチ学会の「HBV再活性化予防の提言」の作成にも寄与しており⁵⁾、その成果

で2013年以降の症例を対象として全国調査では、*de novo* B型肝炎症例が減少することが期待される。

坪内研究代表者は肝性脳症出現時ないし急性肝不全診断時を起点としたプロトロンビン index slope (PIS)の意義を、2010～2011年に発症した急性肝不全およびLOHFの508症例（内科治療救命256例、同死亡197例、肝移植実施55例）で検討した。非昏睡型症例ではPISと予後との関連は見られなかったが、昏睡型症例では3日以降のPISに救命例と死亡例では差異が認められ、急性肝不全における新規予後予測因子となる可能性が示された。

持田研究分担者は劇症肝炎およびLOHFの予後予測法として、データマイニングの手法である決定木法、RBF法、BP法を利用して、スコアリング法に比較して正診率の高い4種類の予後予測モデル（基本モデル）を発表したが⁶⁾、さらにこれらを複合して予測死亡率を算出する「ハイブリッド型統合モデル」を完成させた。2004～2008年に発症した劇症肝炎、LOHF症例のうち肝移植未実施である180例の成績を基に、これら5種類のモデルの有用性を検証したところ、基本モデルとともにハイブリッド型統合モデルを用いることで、より安定した予後予測が可能になることが明らかになった。これらを用いたスタンドアロン型の予後予測システムをブラウザ/サーバー型に進化させることが、今後の課題になっている。

7. 内科的治療および肝移植の実態

横須賀研究協力者はB型急性肝不全に対する免疫抑制療法の有用性を評価した^{7,8)}。急性感染18例およびキャリア13例における検討によって、早期に肝炎鎮静化および肝機能回復が得られることが明らかになった。また、キャリア例では副腎皮質ステロイドを投与しても、良好な抗ウイルス効果が得られることを確認した。この知見はWG-2でより多数例において検証する必要がある。

井上研究協力者は1986年以降に人工肝補助療法を実施した286例を検証し、血漿交換は昏睡覚醒効果が乏しいが、凝固因子の補充に意義があり、蛋白結合性毒性物質の除去には血液濾過透析が有用で、通常の方法もon-line法と同等に高い昏睡覚醒を発揮できることを報告した。しかし、その標準化に際しては、肝不全用透析液の開発、blood access管理の標準化、有害事象に関する情報の集積が必要であり、これら課題はWG-3で検証を重ねることになる。また、副腎ステロイドのパルス療法に関しても検証を行い、同療法は血清ALT値が高値の段階で可及的早期に実施することを提言した。また、荒田研究協力者は妊娠中に急性肝不全に至ったHBVキャリアの症例を報告した⁹⁾。同症例は7回のon-line HDF後に人工肝補助療法から離脱し、後遺症なく軽快した。HBVの遺伝子解析から、妊娠による免疫応答の変化が急性増悪と関連する可能性があることを指摘した。

市田研究協力者は2013年3月末までに脳死肝移植待機リストに登録された劇症肝炎191例の解析を行った¹⁰⁾。これら症例の待機生存期間は中央値が30日で、