

反応として、未治療でも既にこれらのトランスポーター活性が亢進していることが示されており、UDCAの効果はトランスポーター活性をさらに活性化することによるのか疑問点が指摘されていた。今回の我々の結果は症例数が少なく、最終的な結論には追加調査が必要であるが、PBC患者に対するUDCAの抗胆汁うっ滞、抗炎症効果は、各種排泄トランスポーターの活性化や胆汁酸合成の抑制によるものではない可能性が高いと考えられた。

UDCAは通常のヒト胆汁酸(CA, CDCA, DCA, LCA)と比較して極めて親水性であり、細胞傷害性が低い。UDCAによる抗胆汁うっ滞、抗炎症作用の機序としては、細胞傷害性の強い通常の胆汁酸に対するreplacement作用が重要であると考えられた。それによって、免疫的な異常によって傷害を受けた肝細胞、胆管細胞において傷害の進行が抑制され、治療効果を発揮するものと推測された。

E. 結 論

UDCA投与は、PBC患者の肝において、トランスポーター発現や胆汁酸合成酵素活性に有意な変化を与えることなく抗胆汁うっ滞、抗炎症作用を示した。このことより、UDCAの主な作用機序として、細胞傷害性の強い通常の胆汁酸に対するreplacement作用が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Saito Y, Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013;57:1931-1941.

2. 学会発表

本多 彰, 池上 正, 岩本淳一, 宮崎照雄, 国府島庸之, 中牟田誠, 松崎靖司. 消化器疾患における末梢血胆汁酸分画測定. 第35回胆汁酸研究会 2013年10月, 札幌.

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

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

研究分担者 國土 典宏 東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 教授

研究要旨: 原発胆汁性肝硬変 (PBC) の進行例は予後不良であり、肝移植が未だ唯一の根治的治療であると広く認識されている。東京大学における PBC に対する成人生体肝移植自験例 (n=85) を検討した。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が示唆された。また、当科で肝移植を施行した85例は5年生存率89%と非 PBC 症例と比しても概ね良好であった。PBC 再発を認めたのは1例のみで、再発によるグラフト不全は現時点では経験していないが、今後も慎重に経過観察が必要であると考えられた。また、脳死肝移植を施行された症例は全体の3.5% (3/85) にとどまっており、今後さらなる脳死肝移植件数の増加が期待される。

共同研究者

菅原 寧彦 東京大学医学部 人工臓器移植外科
田村 純人 東京大学医学部 人工臓器移植外科
赤松 延久 東京大学医学部 人工臓器移植外科
田中 智大 東京大学医学部 臓器移植医療部

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は、自己免疫性胆管破壊・消失によって肝内胆汁鬱滞が持続進行し、進行例では食道静脈瘤破裂ないしは肝不全を来すなど予後不良なため、根治的治療として肝移植が選択肢の一つとなる。移植術後の PBC 再発も報告されているが、その発症頻度や臨床的意義ははまだ議論の余地がある。また、再発阻止のための薬物療法 (ウルソデオキシコール酸 [UDCA] の是非や免疫抑制剤の役割など) についても未だその意義は明らかとなっていない。そこで、当院における PBC に対する肝移植の現状を検討した。

B. 研究方法

1996年から2013年3月までの間、PBC に対して肝移植を施行され当科でフォローされた全症例を解析の対象とした。

- (1) 移植に至った症例の移植時期別の特徴について解析した。
- (2) 移植後の予後 (生存率・再発率) について検討を行った。

C. 研究結果

1996年から2013年3月までに当院にて520例の肝移植 (生体肝移植502例, 脳死肝移植18例) が施行された。そのうち PBC に対して肝移植を施行された症例は85例 (生体肝移植82例, 脳死肝移植3例) であった。患者背景については、女性が72%を占め、年齢は51 ± 7歳であった。自己免疫性肝炎, 肝細胞癌, HCV 陽性の合併をそれぞれ4例, 5例, 3例に認めた。移植時の MELD スコアは19 ± 5.9, Updated Mayo risk score は9.4 ± 1.5だった。ドナーの背景については、女

性が46%を占め、年齢は35 ± 12歳で、84%が血縁者からのドネーションであった。血液型は全例で一一致または適合だった。

(1) 当科にて PBC の進行により肝移植に至った症例を、移植が施行された年代別にグループ化した [Group 1 (1997-2001, n=29), Group 2 (2001-2005, n=29), Group 3 (2006-2012, n=27)]。3つのグループ間で、レシピエントの年齢・性別、さらには MELD score や updated Mayo risk score に有意差を認めなかった (p=ns)。一方で、Group 1の患者は他の2群よりも食道静脈瘤の合併率が低かった (p=0.019)。更に、過去の移植症例ほど、標準肝容積に対する摘出肝容積の比 (摘出肝容積 / 標準肝容積比) が有意に大きく (p=0.03)、完成した肝硬変像を呈した症例 (Scheuer 分類 IV 期) の割合が低かった (p=0.03)。また UDCA の投与期間は過去の症例ほど有意に短かった (p < 0.001)。摘出肝容積 / 標準肝容積比と UDCA の投与期間の間には負の相関を認めた (r²=0.151, p=0.001) が、UDCA の投与量との間には有意な相関関係は無かった (p=ns)。

(2) PBC に対する肝移植後の5年・10年生存率はそれぞれ89%・84%と、非 PBC に対する生存率 (5年82%, 10年79%) と比して遜色なかった (P=0.5)。Cox hazard model を用いた解析にて、術前の患者背景からは、肝移植後の予後に影響を及ぼす因子は抽出されなかった (何れも p=ns)。肝移植後の入院期間は平均54日だった。免疫抑制剤は、タクロリムスペース (± MMF and/or Steroid) が70例 (82%)、シクロスポリンベース (同) が15例 (18%) だった。フォロー期間中、29例 (34%) の症例で急性拒絶反応 (Biopsy-proven) を認めたが、全例が内科的治療 (免疫抑制剤の追加など) により沈静化した。

また、PBC の再発を認めたのは1例のみであった (移植後4.8年, Scheuer 分類 Stage1)。再発が確認された後、UDCA が増量された (600mg → 1200mg/日)。この1例はグラフト不全には至っておらず、フォロー終了時点で生存中だった (直近の肝生検: 移植後8.4年, Scheuer 分類

Stage2~3)。

D. 考 察

より過去に肝移植を施行されたPBCの症例は、近年の症例と比較して、食道静脈瘤の合併率が低く、肝萎縮（および線維化）に乏しく、UDCA治療の期間が短いという特徴があった。更に、UDCAの投与期間が長いほど摘出肝のサイズが小さい（＝肝萎縮が強い）という関係があった。従って、UDCAの早期導入と長期間投与により、肝腫大を伴って比較的急速に進行するタイプの肝不全（＝過去に肝移植を施行された群の臨床的特徴）の進行は抑制されるが、長期間のUDCA投与にも関わらず肝萎縮・肝線維化・門脈圧亢進を伴って肝不全化する症例（＝近年の移植症例の臨床的特徴）も存在する可能性が示唆された。これは、近年指摘されているPBCの病型パターン（Hepatic failure tipe vs Portal hypertension type, Nakamura et al, Hepatol Res 2007）の違いを反映している可能性があると考えられる

一方で、PBCに対する生体肝移植の長期成績は良好であり、術前予後予測式や患者・ドナー因子が予後に及ぼす影響は認めなかった。PBC再発を1例認めしたが、フォロー終了時点で生存中であった。PBC再発に起因するグラフト不全は現時点では経験していないが、今後も慎重に経過観察が必要である。

E. 結 論

PBCに対する生体肝移植の成績は良好であり、確立された治療法である。内科的治療にもかかわらず肝不全/非代償性肝硬変へ進行する症例については、救命のための肝移植が現在のところ妥当な治療である。引き続き我が国のデータを蓄積し、本邦におけるPBCの臨床的特徴や肝移植のタイミング・成績について包括的な評価を続ける必要がある。また生体肝移植でのドナーの負担は決して小さいものではなく、本邦における脳死肝移植のさらなる発展が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- (1) Pitfall of right lateral sector graft procurement: supraportal right posterior hepatic artery. Kokudo T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Transplantation. 2013 Dec
- (2) Chronologic changes of explanted liver volume and the use of ursodeoxycholic acid in patients with end-stage primary biliary cirrhosis. Tanaka T, Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakamura M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Hepatol Res. 2013 Dec 2
- (3) Living donor liver transplantation for non-

alcoholic steatohepatitis: A single center experience. Tanaka T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Yamashiki N, Kokudo N. Hepatol Res. 2013 Jul 9

- (4) Identification of veno-occlusive regions in a right liver graft after reconstruction of vein segments 5 and 8: application of indocyanine green fluorescence imaging. Kawaguchi Y, Sugawara Y, Ishizawa T, Satou S, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Liver Transpl. 2013 Jul
- (5) De novo malignancies after adult-to-adult living-donor liver transplantation with a malignancy surveillance program: comparison with a Japanese population-based study. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. Transplantation. 2013 May 15;95 (9) :1142-7
- (6) New-onset diabetes mellitus developing in Asian adult living donor liver transplant recipients: a single-center experience. Harada N, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 Apr
- (7) Quality of life after adult living donor liver transplantation: A longitudinal prospective follow-up study. Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, Sakamoto Y, Aoki T, Hasegawa K, Kokudo N. Hepatol Res. 2013 Oct;43 (10) :1052-63

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 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

肝移植後原発性胆汁性肝硬変の再発機序解明

研究協力者 前原 喜彦 九州大学 消化器・総合外科 教授

研究要旨：移植後 PBC の再発の実態を検討し、長期成績における臨床・病理学的予後因子を明らかにすることを目的とした。九州大学において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がある。

共同研究者

調 憲 九州大学 消化器・総合外科

A. 研究目的

移植後 PBC の再発の実態を検討し、長期成績における臨床・病理学的予後因子を明らかにするとともに、PBC 再発のグラフト・ロスに及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

九州大学消化器・総合外科において生体肝移植を受けた55例の長期予後を明らかにする目的で、グラフト生存率を検討し、移植後1年以降のグラフト・ロスの5例の生検の病理学的な経時的な変化を検討した。

C. 研究結果

生体肝移植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・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がある。

D. 考 察

1年以降のグラフト・ロス5例のうち、生検にともなう血腫を契機に死亡した1例を除いた4例はいずれも摘出肝の最終病理像の検討では生検像にて PBC の再発を認めた症例においても PBC の再発像は明らかではなかった。グラフト・ロスの危険因子として免疫学的な因子が推測される一方、静脈閉塞性疾患、門脈閉塞疾患、PBC 再発などの多彩な病理像の混在、経時的な変化は拒絶の表現型としての PBC 再発像の可能性を示唆するものであった。

E. 結 論

肝移植後の PBC 再発はグラフト・ロスの直接の原因ではなかったものの、拒絶の表現型の可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙 (研究成果の刊行に関する一覧表) 参照

2. 学会発表

中川原英和, 池上徹, 調憲, 池田哲夫, 副島雄二, 内山秀昭, 吉住朋晴, 山下洋市, 戸島剛男, 吉屋匠平, 木村光一, 松本佳大, 相島慎一, 前原喜彦 原発性胆汁性肝硬変に対する生体肝移植後の予後因子および晩期死因に関する検討 第31回日本肝移植研究会 熊本 2013 優秀演題賞

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

研究要旨: PBC は、肝内胆管の進行性破壊と消失を特徴とする原因不明の疾患である。その病因の詳細は不明であり、一定の見解を得るに至っていない。近年様々な遺伝子の発現を制御するマイクロ RNA (miRNA) について肝疾患でも報告されているが、PBC での意義は不明である。そのため、より感度が高く定量性にもすぐれている次世代シーケンサーを用いて、PBC に特徴的に発現される血清内の遊離 miRNA についてその特徴的な発現プロファイルを検討した。少数例での探索的検討では、血清内の遊離 miRNA を次世代シーケンサーで大量解析することで、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が判明した。この解析法が、PBC の病態解析にも有用である可能性が示唆され、今後さらに様々な病型についても解析を進める。

A. 研究目的

PBC は、肝内胆管の進行性破壊と消失を特徴とする原因不明の疾患で、その病因は未だ不明である。近年次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現の超大量解析が進んでおり、肝疾患領域でも次世代シーケンサーを用いた解析、とりわけマイクロ RNA の報告が散見されている。マイクロ RNA (以下 miRNA) は短鎖 RNA であり、標的となる分子の発現を調整する多彩な役割を有している。肝疾患では慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎でそれぞれ発現が特徴的な miRNA の報告がなされている。前年度は、PBC の患者の血清より得られた検体を用いて、血清内の遊離 miRNA を網羅的に検討した。本年度は、特に技術的な検討を行うために、PBC と他の肝疾患と比較することにより miRNA プロファイリングによる階層的クラスター分類が技術的に可能かということについて、少数例での端索的検討を行った。

B. 研究方法

PBC 患者の血清内遊離 miRNA のプロファイリングを検討。血清より Trizol LS を用いて Total RNA を抽出、TruSeq small RNA sample prep kit を用いて、ライブラリーを作成し、シーケンシングを行った。疾患コントロールとして同数の慢性 B 型肝炎、同数の慢性 C 型肝炎、そして健常者からの検体を用いて検討した。ミスマッチの許容は 1 % で行い、ANOVA による有意差検討で統計学的さを認めたものについてはさらに定量的 PCR 法にて発現の多少を検討した。

C. 研究結果

PBC 患者血清 5 検体の血清内遊離 miRNA のプロファイリングを行い、B 型肝炎、C 型肝炎、健常者と多群比較シークエンシング ANOVA (分散分析) で $P < 0.05$ を抽出した。P-value が計算できたものは 670 個あり、解析の結果得られたものは、110 個の miRNA。110 個の miRNA について発現パターンによるクラスターリングを行い、ヒートマップを作成したところ、

PBC は一つの群を形成した。さらに定量的 PCR 法で発現を定量したところ、次世代シーケンサーで特徴的に低値であった miRNA は、本法でも低値であることが確認された。

D. 考察

血清内遊離 miRNA を解析することにより、疾患の新たな特徴を見い出せる可能性があり、発症原因の解明に迫ることができる。今後、さらに症例数を増やして PBC に特徴的な miRNA や新規 miRNA の同定を行う予定である。

E. 結論

次世代シーケンサーによる miRNA 解析は、PBC の発症に関係する miRNA の探索に有用であり、PBC の病因を解明する一つのツールになる可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Renzi A, DeMorrow S, Onori P, Carpino G, Mancinelli R, Meng F, Venter J, White M, Franchitto A, Francis H, Han Y, Ueno Y, Dusio G, Jensen KJ, Greene JJ, Jr., Glaser S, Gaudio E, Alpini G. Modulation of the biliary expression of arylalkylamine N-acetyltransferase alters the autocrine proliferative responses of cholangiocytes in rats. *Hepatology*. 2013;57(3):1130-41.
2. Ninomiya M, Kondo Y, Funayama R, Nagashima T, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Ueno Y, Nakayama K, Shimosegawa T. Distinct microRNAs expression profile in primary biliary cirrhosis and evaluation of miR 505-3p and miR197-3p as novel biomarkers. *PLoS one*.

2013;8(6):e66086.

3. Mancinelli R, Franchitto A, Glaser S, Meng F, Onori P, Demorrow S, Francis H, Venter J, Carpino G, Baker K, Han Y, Ueno Y, Gaudio E, Alpini G. GABA induces the differentiation of small into large cholangiocytes by activation of Ca(2+) /CaMK I-dependent adenylyl cyclase δ . *Hepatology*. 2013; 58(1):251-63.
4. 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.
2. 学会発表
 1. A.B. Graf, H.L. Francis, L. Hargrove, L. Kennedy, K.M. Hodges, J.F. Greene, Y. Ueno. The mast cell stabilizer, cromolyn sodium, reduces bile duct ligated-induced biliary hyperplasia: a novel role for the in vivo paracrine influence of mast cells on biliary proliferation. AASLD annual meeting, November 2013. Washington DC.
 2. A.B. Graf, H.L. Francis, L. Hargrove, L. Kennedy, K.M. Hodges, J.F. Greene, Y. Ueno. Knockout of the histidine decarboxylase (HDC) gene reduces biliary hyperplasia in cholestatic bile duct ligated (BDL) mice. AASLD annual meeting, November 2013. Washington DC.
 3. T. Katsumi, M. Ninomiya, T. Shimosegawa, K. Mizuno, K. Tomita, C. Sato, K. Okumoto, Y. Nishise, H. Watanabe, T. Saito, Y. Ueno, Ability of miRNA Profiling to Distinguish the Clinical Course of Patients with Primary Biliary Cirrhosis: Comprehensive Analysis with Deep Sequencing. AASLD annual meeting, November 2013. Washington DC.

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 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

PDC-E2アミノ酸置換 peptide に対する AMA 反応性

研究協力者 菊池 健太郎 帝京大学溝口病院第四内科 准教授

研究要旨：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。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 に対し PBC 患者血清の AMA の反応性は著明に減弱した。その原因として変異により PDC-E2の立体構造が変化していることが明らかになった。

共同研究者

宮川 浩 帝京大学溝口病院 第四内科
M Eric Gershwin : Professor, University of California at Davis

A. 研究目的

PBC の治療戦略上、B 細胞の解析は不可欠である。PBC の B 細胞は AMA を産生し、AMA の対応抗原はミトコンドリア内膜に存在するピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC-E2) とされている。その主要な epitope (LLAEIETDKATIGFEVQEE) のうち 5, 12番目のイソロイシン、15番目のグルタミン酸の変異により、PBC 患者血清の AMA の反応性が減弱することを昨年度の検討で確認した。今回、それらを組み合わせた複数の変異でさらに AMA の反応性が変わるか、またその変異は抗原構造に変化をもたらすのかを検討した。

B. 研究方法

上述のアミノ酸を 2～3 個ずつアラニン置換した recombinant peptide を作成し、それぞれに対する AMA の反応性を ELISA で確認した。試験血清は抗 PDC-E2抗体陽性の PBC60例を用い、対照として SLE 30例、クローン病20例、PSC28例、強皮症20例および健常人20例の血清を用いた。また4番目のグルタミン酸、13番目のグリシンをシステイン置換し、システイン間の距離を電子スピン共鳴で測定した。いずれの血清もカリフォルニア大学デービス校において説明と同意の上採取された。

C. 研究結果

5, 12番目のイソロイシンの変異により、PBC 患者血清の AMA の反応性は wild type に比較して著明に減弱した。この mutant peptide においてシステイン置換した距離を測定したところ、短縮していることが判明した。

D. 考察

現在、PBC の病因における xenobiotics 説を裏付けるように、PBC 動物モデルにはオクチン酸やプロモヘキサン酸などの xenobiotics 投与による獲得型が作成されており、AMA のみならず胆管炎の出現も認め

られているが、B 細胞 epitope の変異は立体構造の変化を来とし、xenobiotics による修飾にも影響を与える可能性が示唆された。

E. 結論

PDC-E2の中の主要な epitope である19アミノ酸のうち、5, 12番目のイソロイシンが AMA の認識に特に重要であることが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表 菊池 健太郎, 常山 幸一, M.Eric Gershwin. 抗ミトコンドリア抗体の産生に関わる PDC-E2の変異と修飾について。第49回日本肝臓学会総会。東京, 2013

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

研究要旨：自己免疫性疾患であるPBCは、肝移植のよい適応疾患であり、現在、末期PBCに対する唯一の治療法は肝移植である。肝移植後の免疫抑制剤は各施設で工夫がされているが、長期経過におけるPBC再発の予測や治療法はいまだ確立されていない。今回、当院で肝移植術を受けたPBC患者をretrospectiveに解析し、再発危険因子を同定し、予測および治療に役立てられるかを検討した。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抗体高値例にPBC再発率が高かった。免疫抑制剤による再発率の相違はみられなかった。今後、PBC再発例に対する長期の経過観察と治療法の開発が必要である。

A. 研究目的

現在、末期PBCに対する唯一の治療法は肝移植である。欧米での脳死肝移植後PBC再発は9-35%であり、免疫抑制剤による相違も報告されている。日本において生体肝移植が開始され20年以上経過し、その約10%がPBC患者であり、中長期経過におけるPBC再発が注目されている。京都大学における肝移植後PBC再発について検討し、予測や予防の可能性を目指すとともにPBCの病態解明を行う。

B. 研究方法

1994年11月から2012年8月までに京都大学医学部附属病院において生体肝移植術を受けたPBC患者100例について臨床データを解析した。レシピエントの性別は、男性5例、女性95例、年齢は、 50.7 ± 8.3 歳、MELD scoreは、 21.5 ± 8.8 、観察期間中央値は5.4年、ドナーの性別は、男性71例、女性29例、年齢は、 41.3 ± 12.4 歳、血縁63例(親3例、同胞22例、子38例)、非血縁37例(夫31例、妻2例、ドミノ1例、脳死3例)であった。解析項目は、下記である。肝移植後生存率、再発率、肝移植時年齢、移植前IgM値、IgG値、抗ミトコンドリア抗体値、抗ミトコンドリアM2抗体値、ドナー血縁の有無、血液型適合性、HLAミスマッチ数、血縁の有無、術後ACR(Acute Cellular Rejection)の有無、脾摘の有無、免疫抑制剤の種類、PBC再発症例の予後死因。

C. 研究結果

PBC患者に対する肝移植症例の1年、5年、10年生存率は、70%、68%、61%であり、同時期の他疾患成人肝移植患者の生存率、76%、69%、63%と同等であった。肝移植後1年、3年、5年、10年再発率は、それぞれ4%、16%、34%、43%であり、肝移植後長期の再発が高率であった。特にレシピエントの年齢が50歳未満の場合に早期再発が多い傾向であった($P=0.09$)。肝移植前IgM値が500mg/dl以上の症例において再発が有意に高率であった($P=0.03$)。肝移植前抗ミトコンドリアM2抗体値が180以上の症例において再発が有意に高率であった($P=0.005$)。ドナー血縁の有無やHLAミスマッチ数はPBC再発と関連しな

かった。血液型適合性、脾摘の有無、肝移植後ACRの有無とPBC再発に有意差はなかった。免疫抑制剤では、カルシニューリンインヒビターであるタクロリムス投与例とシクロスポリン投与例において、PBC再発に有意差なく、代謝拮抗剤であるミコフェノレートモフェチルの投与有無やステロイドの投与期間とPBC再発にも有意差はなかった。移植後6年以降にPBC再発症例の生存率は低下する傾向があり、死因として肝不全と新規癌を認めた。PBC再発後、長期経過中、腹水貯留や消化管出血など門脈圧亢進症状が悪化し、再移植に至る症例も増加している。しかし、PBC再発単独による肝硬変が肝不全死の原因になることは少なく、慢性拒絶や感染症を伴うことが多かった。

D. 考察

当院におけるPBC症例に対する肝移植100例の解析により、肝移植後PBC再発は、

1. 組織学的診断は6ヶ月以降であり、10年で43%と高率であった。
2. 移植時レシピエントが50歳未満の症例に高率の傾向であった。
3. 肝移植前IgMやAMA-M2が高値の症例に高率であった。
4. ドナーの血縁有無やHLA mismatch数と相関は認めなかった。
5. 長期経過後、肝不全や新規悪性腫瘍による死亡症例が出現した。

以上から、PBCに対する肝移植において、

1. 移植後再発の早期診断にはプロトコール肝生検が有用である。
2. 移植前IgMやAMA-M2値が再発予測に有用である。
3. 若年で肝移植に至るまでに進行した症例は、移植後早期再発が起りやすい。
4. 組織学的再発率は高いが、進行は緩徐である。今後、長期経過中に肝不全や発癌に至る症例が増加する可能性がある。
5. 再発予防や再発後治療法の確立が課題である。

今後の展望

当院では成人生体肝移植術を年間約60例行っており、そのうちPBC症例は、4-8例である。これまで日本では肝移植症例の98%以上は生体ドナーで行われ、ドナー不足が最大の問題であったが、平成22年の臓器移植法改正以降、脳死ドナーが増加し、約10%になっている。今後、本邦におけるPBCの病態解析、病型分類、予後予測、新たな治療法の開発、さらに、肝移植後の再発や予後、生体ドナーと脳死ドナーの相違が明らかになることが期待できる。

E. 結 論

肝移植のよい適応疾患であると考えられているPBC患者において、肝移植後の経過を詳細に観察し、PBC再発の予防や予測、さらには治療法を確立し、長期予後の改善に繋げることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 森章, 吉澤淳, 八木真太郎, 伊藤孝司, 海道利実, 小倉靖弘, 小川晃平, 秦浩一郎, 内田洋一郎, 富山浩司, 上本伸二, 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植後の中長期成績, 第30回日本肝移植研究会, 福岡, 2012年。
2. 森章, 吉澤淳, 海道利実, 小倉靖弘, 秦浩一郎, 八木真太郎, 飯田拓, 内田洋一郎, 富山浩司, 上本伸二, 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の長期成績, 第67回日本消化器外科学会総会, 名古屋, 2011年。

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

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

研究協力者 西原 利治 高知大学医学部 消化器内科学 教授

研究要旨：原発性胆汁性肝硬変は代表的な自己免疫性肝疾患であり、その標的細胞は小葉間胆管である。今回我々は小葉間胆管に存在する自己抗原に対する免疫応答が肝内で常時生じていることを念頭に、どのような抗原提示細胞が自己抗原の提示に関与しているか検討した。代表的な抗原提示細胞である活性化 Kupffer 細胞は CD68 を持つ大型で貪食能の高いサブセットと CD11b を持つ小型で炎症惹起性の高いサブセットに分けることができる。そこで、肝内における両サブセットの分布を検討したところ、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 granuloma 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像が観察された。

A. 研究目的

代表的な自己免疫性肝疾患である原発性胆汁性肝硬変 (PBC) では胆汁の流路、特に小葉間胆管に局限した非化膿性破壊性胆管炎を生じ、破綻した胆管上皮細胞の tight junction から胆汁が胆管外に漏出して強い組織障害を惹起する。本症とされる症例の 9 割は疾患標識自己抗体として抗ミトコンドリア抗体を持つが、その対応抗原はほとんど全ての細胞が有するピルビン酸脱水素酵素の E2 コンポーネントを構成する蛋白質であり、なぜ小葉間胆管細胞が特異的に傷害されるかその機序は未だ明らかではない。

しかし、厚生労働の行政的観点に立つと、本症は障害を受ける細胞やその標的抗原が明確であることから、新しい治療薬剤を開発する上でその成果の検証が可能で少数でない自己免疫性疾患であり、発症の機序を明確にすることができれば他の自己免疫性疾患の治療に直ちに適用できると期待される。

そこで、本研究ではその第一歩として自己抗原を提示する抗原提示細胞の特徴について検討した。

B. 研究方法

代表的な抗原提示細胞である活性化 Kupffer 細胞は CD68 を持つ大型で貪食能の高いサブセットと CD11b を持つ小型で炎症惹起性の高いサブセットに分けることができる。そこで、肝内における両サブセットの分布を両者に対するモノクローナル抗体を用いて病理組織学的に検討した。なお、対照群として、C 型慢性肝炎や自己免疫性肝炎症例についても同様の検討を行った。

(倫理面の配慮)

本検討は高知大学医学部倫理委員会の指導と承認のもとに、すでに保存されている検体を用いて行われた。

C. 研究結果

原発性胆汁性肝硬変の肝組織では、大型で CD68 を

持つ貪食能の高いサブセットと小型で CD11b を持つ炎症惹起性の高いサブセット共に、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強い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 granuloma 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 C 型慢性肝炎では観察できない極めて特異な慢性炎症像が観察された。

D. 考 察

強い免疫応答が生じている場所とされる granuloma では、CD68 陽性で大型で貪食能の高い Kupffer 細胞の浸潤が確認されたが、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像が観察され、両者の効率よい相互作用の欠如が、非化膿性破壊性胆管炎を通じて比較的緩徐に進展するという自己免疫性疾患では例外的である原発性胆汁性肝硬変の臨床像を特徴付けていると考えられた。

炎症は、CD68 陽性 Kupffer 細胞と CD11b 陽性 Kupffer 細胞の両者の相互作用によって強い免疫応答が惹起されるのが通常である。このため多くの自己免疫性疾患では急速に病変が拡大し、予後を損なうことが知られている。

従来、自己免疫性疾患にはステロイドが多用されてきた。しかし、今回の原発性胆汁性肝硬変における所見は、たとえ強い炎症性反応を伴う自己免疫性疾患でも 2 種類の Kupffer 細胞の相互作用を遮断すればその炎症の程度を軽減し得ることを示す一つの証左と考えることもでき、新しい治療法開発にとって示唆に富む所見であった。

E. 結 論

炎症の強い自己免疫性疾患に対して炎症惹起性の高い CD11b を持つ Kupffer 細胞サブセットを標的とした分子治療薬剤の開発の有用性を示唆する成績は、創

薬の面ばかりでなく厚生労働政策を策定するに当たって極めて重要な基本情報と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Osawa Y, Suetsugu A, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda I, Saibara T, Moriwaki H, Seishima M, Kozawa O. Liver acid sphingomyelinase inhibits growth of metastatic colon cancer. *J Clin Invest* 2013; 123: 834-843
- 2) Ue M, Ikebe N, Munekage K, Ochi T, Ono M, Saibara T. Hepatocyte destruction with enhanced collagen synthesis in the liver of chronic hepatitis C patients on hemodialysis. *J Viral Hepat* 2013; 20:350-357.
- 3) Osawa Y, Hoshi M, Yasuda I, Saibara T, Moriwaki H, Kozawa O. Tumor necrosis factor- α promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells. *PLoS ONE* 2013;8: e65251.
- 4) Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, Kohgo Y, Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanoue T, Nakajima A; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol* 2013;48:1051-60.
- 5) Saibara T, Enomoto N, Kaneko S, Chayama K, Sata M, Imawari M, Onishi S, Okita K. Clinical efficacy of combination therapy with ME3738 and pegylated interferon alpha-2a in patients with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatol Res.* 2013 Apr 19. doi: 10.1111/hepr.12139.
- 6) Ono M, Ogasawara M, Hirose A, Mogami S, Ootake N, Aritake K, Higuchi T, Okamoto N, Sakamoto S, Yamamoto M, Urade Y, Saibara T, Oben JA. Bofutsushosan, a Japanese herbal (Kampo) medicine, attenuates progression of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *J Gastroenterol* DOI 10.1007/s00535-013-0852-8
- 7) Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Shimizu Y, Kinoshita T, Kohsaki T, Nishimori I, Iwasaki S, Saibara T, Hosoda W, Yatabe Y. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2014; 46: 32-38
- 8) Taketani H, Sumida Y, Tanaka S, Imajo K, Yoneda M, Hyogo H, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Kanemasa K, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Saibara T, Fujimoto K, Nakajima A; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). The association of insomnia with gastroesophageal reflux symptoms in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2013 Aug 22.
- 9) Hashiba M, Ono M, Hyogo H, Ikeda Y, Masuda K, Yoshioka R, Ishikawa Y, Nagata Y, Munekage K, Ochi T, Hirose A, Nozaki-Fujimura Y, Noguchi S, Okamoto N, Chayama K, Suganuma N, Saibara T. Glycemic variability is an independent predictive factor for development of hepatic fibrosis in nonalcoholic Fatty liver disease. *PLoS One.* 2013;8:e76161.
- 10) Toda K, Hayashi Y, Yamashita A, Okabe M, Ono M, Saibara T. Aromatase-null mice expressing enhanced green fluorescent protein in germ cells provide a model system to assess estrogen-dependent ovulatory responses. *Transgenic Res.* 2013 Nov 22.
- 11) Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, Kawaguchi T, Imajo K, Aikata H, Tanaka S, Kanemasa K, Fujimoto K, Anzai K, Saibara T, Sata M, Nakajima A, Itoh Y, Chayama K, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2013 Nov 26.
- 12) Tanaka K, Hyogo H, Ono M, Takahashi H, Kitajima Y, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, Anzai K, Eguchi Y, Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). The upper limit of normal serum alanine aminotransferase levels in Japanese subjects. *Hepatology Research* Accepted manuscript online: 23 DEC 2013, DOI: 10.1111/hepr.12293
- 13) 越智経浩, 宗景玄祐, 小野正文, 西原利治: 非アルコール性脂肪肝 (NASH) の診療 臨床と研究 90:183-187,2013
- 14) 西原利治 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASH / NAFLD) 日本臨床内科医会会誌 28:11-17,2013
- 15) 西原利治, 羽柴基, 小野正文: 特集 糖尿病と脂質代謝異常の病態リンク 糖尿病と脂肪肝. *Diabetes Frontier* 24 : 408-411, 2013
- 16) 徳光敬太, 小野正文, 西原利治 NAFLD / NASH の疫学 臨床消化器内科 28:403-407,2013

- 17) 宮本敬子, 小野正文, 西原利治: 非アルコール性脂肪性肝疾患の疾患関連遺伝子 日本消化器病学会雑誌 110:1597-1601,2013
 - 18) 西原利治: 肥満症と脂肪肝, NASH 内分泌代謝学 中尾一和編 449-450頁, 診断と治療社, 東京, 2013
 - 19) 腰山裕一, 湯川晋弘, 西原利治: メタボ肝臓の高危険群① メタボ肝臓 小俣政男編 97-101頁, アークメディア, 東京, 2013
2. 学会発表
- 1) 小野正文, 羽柴基, 西原利治: NASH 肝線維化に影響を及ぼす耐糖能異常の病態解析, 第99回日本消化器病学会総会 シンポジウム3 「NAFLD/NASH の病態解明と治療への展開」 東京 2013/3/21-23

ガイドライン

NASH・NAFLD のガイドライン 日本消化器病学会 2013

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-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
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）
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
千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 横須賀 收

【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）
－平成25年度全国調査－
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
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
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
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
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
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
千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 横須賀 收
7. Fas型劇症肝炎におけるBcl-2ファミリー蛋白の意義
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

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

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

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)

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

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

奈良県立医科大学 第三内科 福井 博

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)

劇症肝炎分科会
分担研究報告書

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

分担研究者 持田 智 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

研究要旨：厚労省研究班は2011年に薬物中毒、循環障害、術後肝不全、妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全も加えて、プロトロンビン時間のINRも併記した「我が国における急性肝不全の診断基準」を発表した。このため平成23年度以降に実施している全国調査では、同基準に準拠して診断が確定した急性肝不全およびLOHFの症例を集計している。ワーキンググループ - Iは同基準を用いる際に利用する「成因分類の診断基準」の確立を目指して、平成23年度以降検討を重ねてきた。本年度は最終版が確定し、その英語版も作成した。今後はこれらのvalidationを行うことが課題となる。

ワーキンググループ - I

滝川 康裕 岩手医科大学 消・肝内科
藤原 慶一 千葉大学 腫瘍内科学
中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科
山岸 由幸 慶應義塾大学 消化器内科
市田 隆文 順天堂大学静岡病院 消化器内科
内木 隆文 岐阜大学 第一内科
桶谷 真 鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病学

A. 研究目的

わが国における劇症肝炎、遅発性肝不全 (LOHF) は、病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する急性肝不全に限定しており、その成因はウイルス性、薬物アレルギーおよび自己免疫性に限定している^{1,2)}。また、診断に際して、プロトロンビン時間 (PT) が40%以下であることを基準としているが、欧米ではINRが一般化しており、両者の成績を比較するのが困難である。そこで、厚労省研究班は2011年に薬物中毒、循環障害、術後肝不全、妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全も加えて、プロトロンビン時間のINRも併記した「我が国における急性肝不全の診断基準」を発表した^{3,4)}。厚労省研究班は平成23年度以降、同基準に準拠して急性肝不全の全国集計を実施し、平成25年度までに2010～2012年に発症した急性肝不全757例とLOHF28例の計785例が登録された^{4,8)}。その際には、共通した基準によって成因を診断することが求められ、2002年に厚労省研究班が発表した「劇症肝炎、LOHFの成因分類」を用いてきた¹⁾。しかし、急性肝不全には肝炎以外の症例も含まれ、また、2004年以降は*de novo* B型肝炎など新たな病態が明らかになっており、この成因分類の基準は見直す必要がある。

そこで、ワーキンググループ (WG-1) では、全国集計に登録された症例を基に、成因分類の見直しを行っている。平成23年度は2004～2009年、平成24年度は2010年以降の症例も解析対象に追加して、これら症例における成因の診断根拠を基に、現状に即した成因分類とその基準の確立を目指してきた。平成25年度は

これら作業が完了したので、その日本語版と英語版を提示する^{9,10)}。

B. 研究方法

厚労省研究班が平成17～22年度に実施した全国調査に登録された劇症肝炎460例 (急性型227例、亜急性型233例) とLOHF28例および平成23～24年の調査に登録された急性肝不全493例とLOHF16例を対象に、適切な成因分類を検討した。作成した成因分類 (ワーキンググループ案) は、同グループ構成委員以外の研究班研究分担者、研究協力者にも開示し、意見を集約して改訂した上で、最終版 (日本文および英文) とした。

C. 研究結果

「急性肝不全の成因分類」を表1に、その英文訳である「Classification of the Etiologies of Acute Liver Failure in Japan」を表2に示す。

D. 考察

今回作成した診断基準では、ウイルス性のうちB型は「無症候性キャリア (誘因なし)」, 「無症候性キャリア (誘因あり: 再活性化例)」および「既往感染の再活性化 (*de novo* B型肝炎)」に区分し、それぞれの診断に必要な血液検査所見などの患者情報を明記した。しかし、ウイルス検査指標の測定方法が多岐に亘り、同様の測定法を用い場合でもキットによって感度が異なるのが現状である。そこで、具体的な数値は記載せず、「高値」, 「低値」などの記述に留めて、その解釈は症例ごとに肝臓病専門医に委ねることとした。

自己免疫性症例では、わが国の自己免疫性肝炎の診断基準の改編に伴って¹¹⁾、血清IgG濃度の基準を2,000 mg/dLから「正常上限の1.1倍」に引き下げて、大部分の施設では1,870 mg/dLを指標として診断するようにした。2011～2012年に発症した急性肝不全およびLOHFの全国調査における検討では^{6,7)}、この改編によって成因不明例および薬物性の中に自己免疫性と診断される症例が発生する可能性はあることが判明しており、その評価を平成26年以降に実施する必要がある

る。

薬物性に関しては、急性肝不全ではD-LSTの実施頻度が低く、また、「DDW-J 2004薬物性肝障害ワークショップ」¹²⁾の利用にも問題があり、主として「臨床経過」を基に肝臓専門医が個別に診断することとした。肝炎以外の成因に関しても、同様に診断する体系になっている。

なお、上記の診断分類で問題となるのは、B型肝炎の扱いである。平成25年の全国調査では、免疫抑制・化学療法などの誘因なしに再活性化したHBs抗原陰性の既往感染例が登録されている⁷⁾。B型既往感染例には、一過性感染例とともに免疫監視期になってHBs抗原が陰性化したキャリア症例が含まれ、これらは自然経過でも再活性化して、急性肝不全を発症する可能性が想定される。今回発表した診断分類は図1のようにまとめられるが⁸⁾、平成26年度にはこれを図2のように改訂することも検討する必要がある。

E. 結 論

わが国における急性肝不全の診断基準に対応した成因の診断基準（日本文、英文）が完成した。しかし、平成25年度全国調査の登録例を参照すると、HBs抗原陰性の再活性化例の扱いは改訂する必要がある、これは平成26年度以降の課題となる。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, *et al. Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
2. Oketani M, *et al. Hepatol Res* 43: 97-105, 2013.
3. 持田 智, *et al. 肝臓* 52: 393-398, 2011.
4. Mochida S, *et al. Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
5. 持田 智, *et al. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成23年度報告書, 2012; pp101-112.*
6. 持田 智, *et al. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成24年度報告書, 2013; pp108-124.*
7. 持田 智, *et al. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成25年度報告書, 2014; (in press).*
8. Sugawara K, *et al. J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.
9. 持田 智, *et al. 肝臓 (in press)*
10. Mochida S, *et al. Hepatol Res (in press)*
11. 恩地森一, *et al. 肝臓* 2013; 69: 723-725
12. 滝川 一. *肝臓* 2007; 48: 207-209.

表 1. 急性肝不全の成因分類

- I. ウイルス性：以下のウイルス検査等の基準を満たし、臨床経過から当該ウイルスが肝障害の原因と考えられる症例
- I-① A 型：IgM-HAV 抗体陽性
 - I-② B 型：HBs 抗原または IgM-HBc 抗体が陽性、HBV-DNA のみが陽性の場合もある*
 - I-②-1. 急性感染例：以下の 3 項目のうち、いずれかに該当する症例
 - ・発症前に HBs 抗原が陰性で 1 年以内に免疫抑制・化学療法の未実施例
 - ・IgM-HBc 抗体が高力価の症例
 - ・HBc 抗体が低力価の症例
 - I-②-2. キャリア例：以下の 4 項目のうち、いずれかに該当する症例
 - ・発症前に HBs 抗原が陽性の症例 (A)
 - ・IgM-HBc 抗体が低力価の症例 (B)
 - ・HBc 抗体が高力価の症例 (C)
 - ・発症前に HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性で、1 年以内に免疫抑制・化学療法を実施した症例 (D)
 - I-②-2- i. 無症候性キャリア (誘因なし)
 - 上記 A, B, C の何れかに該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法が未実施の症例
 - I-②-2- ii. 無症候性キャリア (誘因あり：再活性化例)
 - 上記 A, B, C の何れかに該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法の実施した症例
 - I-②-2- iii. 既往感染の再活性化例 (*de novo* B 型肝炎)
 - 上記 D に該当する
 - I-②-3. 分類不能例：・上記の何れにも該当しない症例
- * 肝炎発症時には原則的に HBV-DNA 量が高値であることを考慮して診断する
- I-③ C 型：HCV 抗体ないし HCV-RNA が陽性の症例
 - I-④ E 型：IgA-HEV 抗体ないし HEV-RNA が陽性の症例
 - I-⑤ その他のウイルス：EBV, CMV などの急性感染、再活性化を抗体ないし遺伝子検査で証明した症例
- II. 自己免疫性：国際診断基準を満たす症例、または抗核抗体陽性ないし血清 IgG 濃度が正常上限の 1.1 倍以上の症例 **
- ** 上記基準を満たさない成因不明例ないし薬物性症例にも自己免疫性肝炎が含まれている可能性を念頭において治療を開始する
- III. 薬物性：臨床経過から内服している薬物が肝障害の原因と考えられる症例
- III-① アレルギー性 (肝炎症例) ***
 - III-② 中毒性 (肝炎以外の症例) ***
- *** アレルギー性と中毒性は、肝生検未施行例では薬物の種類、量および臨床経過によって分類する
- IV. その他の肝炎以外の症例：臨床経過に基づいて以下の成因に分類する
- IV-① 循環障害 ****
 - IV-② 代謝性：Wilson 病, 神経性食欲不振症, 急性妊娠脂肪肝, Reye 症候群など
 - IV-③ 悪性腫瘍の肝浸潤
 - IV-④ 肝切除後ないし肝移植後肝不全
 - IV-⑤ その他
- **** 肝切除後ないし肝移植後以外の術後肝不全, 感染症ないし DIC に伴う肝不全, 熱中症などは循環障害の病態を呈する場合は多いことを考慮して分類する
- V. 成因不明：十分な検査を実施したにも拘らず、上記の何れにも分類されない症例
- VI. 評価不能：十分な検査を実施されていないため、上記の何れにも分類されない症例

表 2. 急性肝不全の成因分類 (英語版 : *Classification of the Etiologies of Acute Liver Failure*)

I. Viral infection; those satisfying the following criteria for laboratory data, showing clinical features consistent with viral infection.

I-① HAV: Positive test result for anti-HAV (IgM)

I-② HBV: Positive test result for either HBs-antigen or anti-HBc (IgM), but care should be exercised in rare cases in which the test result for serum HBV-DNA is positive whereas all of the serum markers for HBV are negative*

I-②-1. Transient HBV infection; when any of the following 3 situations is satisfied.

- Negative test result for HBs antigen preceding the onset of liver injury in the absence of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months
- High levels of anti-HBc (IgM)
- Low levels of anti-HBc (IgG)

I-②-2. Acute Exacerbation in HBV carriers; when any of the following 4 situations is satisfied.

- Positive test result for HBs antigen preceding the onset of liver injury (A)
- Low levels of anti-HBc (IgM) (B)
- High levels of anti-HBc (IgG) (C)
- Negative test result for HBs antigen, but positive test results for anti-HBc or anti-HBs preceding the onset of liver injury, in cases with a history of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous recent 12 months (D)

I-②-2.i. Asymptomatic or inactive HBV carriers without drug exposure; those satisfying A, B or C above in the absence of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months

I-②-2.ii. Reactivation in asymptomatic or inactive HBV carriers receiving immunosuppressive and/or anticancer drugs; those with a history of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months satisfying A, B or C above.

I-②-2.iii. Reactivation by immunosuppressant and/or anticancer drugs in patients with resolved HBV (de novo HBV hepatitis); those satisfying D

I-②-3. Indeterminate HBV infection; those with HBV infection, but not fulfilling the criteria shown in I-②-1 and I-②-2.

*To bear in mind that in general, hepatitis due to HBV is associated with high levels of serum HBV-DNA, except in HBe-antigen-positive asymptomatic carriers.

I-③ HCV: Positive for anti-HCV and/or HCV-RNA

I-④ HEV: Positive for anti-HEV (IgA) and/or HEV-RNA

I-⑤ Other viruses: Demonstration of transient infection or reactivation of EB virus, cytomegalovirus and other viruses through measurements of serological markers and viral genomes.

II. Autoimmune hepatitis; those satisfying “Criteria for Diagnosis of Autoimmune Hepatitis” proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group, or those positive for antinuclear antibody or serum IgG concentrations 1.1 times the upper limit of the normal range at each institution or greater**

**To bear in mind that patients with autoimmune hepatitis might be confused with those having drug-induced liver injuries or hepatitis of indeterminate etiology. Patients with the possibility of this condition should be treated as soon as possible as cases for autoimmune hepatitis.

III. Drug-Induced Liver Injuries; those consistent with drug-induced liver injury based on their clinical courses.

III-① Drug allergy-induced hepatitis***

III-② Drug toxicity-induced liver injury (excluded from hepatitis)***

***Differential diagnosis between drug allergy-induced hepatitis and drug toxicity-induced liver injuries is based on the types and doses of the drugs and the clinical features of the patients.

IV. Liver injuries without the histological findings of hepatitis; diagnosis is based on the clinical features of the patients.

IV-① Circulatory disturbance****

IV-② Metabolic diseases; Wilson’s disease, anorexia nervosa, acute fatty liver of pregnancy, Reye’s syndrome

and others.

IV- ③ Infiltration of the liver by malignant cells

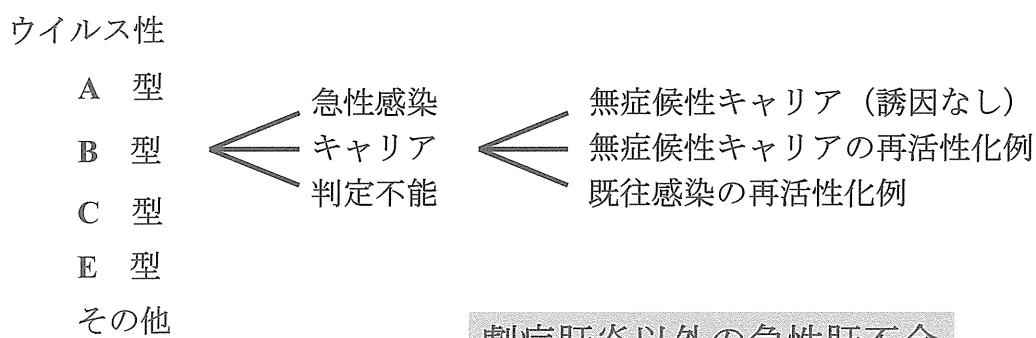
IV- ④ Liver injuries after liver resection and transplantation

IV- ⑤ Miscellaneous etiologies

****Liver injuries after operation other than liver resection and transplantation, those due to bacterial infection, DIC and heat stroke are in general classified as being caused by circulatory disturbance

V. Indeterminate etiology despite adequate examinations

VI. Unclassified due to inadequate examinations



劇症肝炎以外の急性肝不全

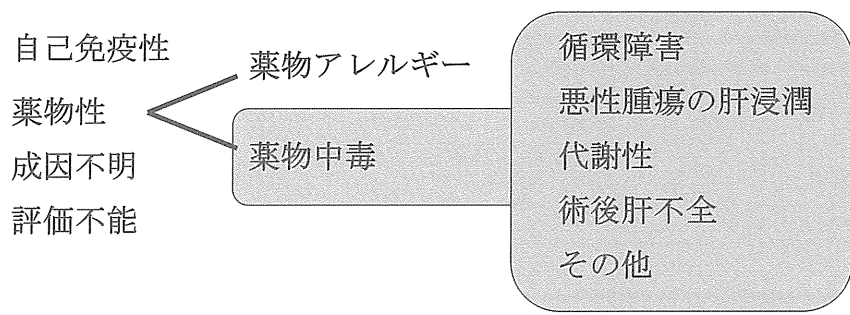


図1. 急性肝不全の成因分類（2013年）

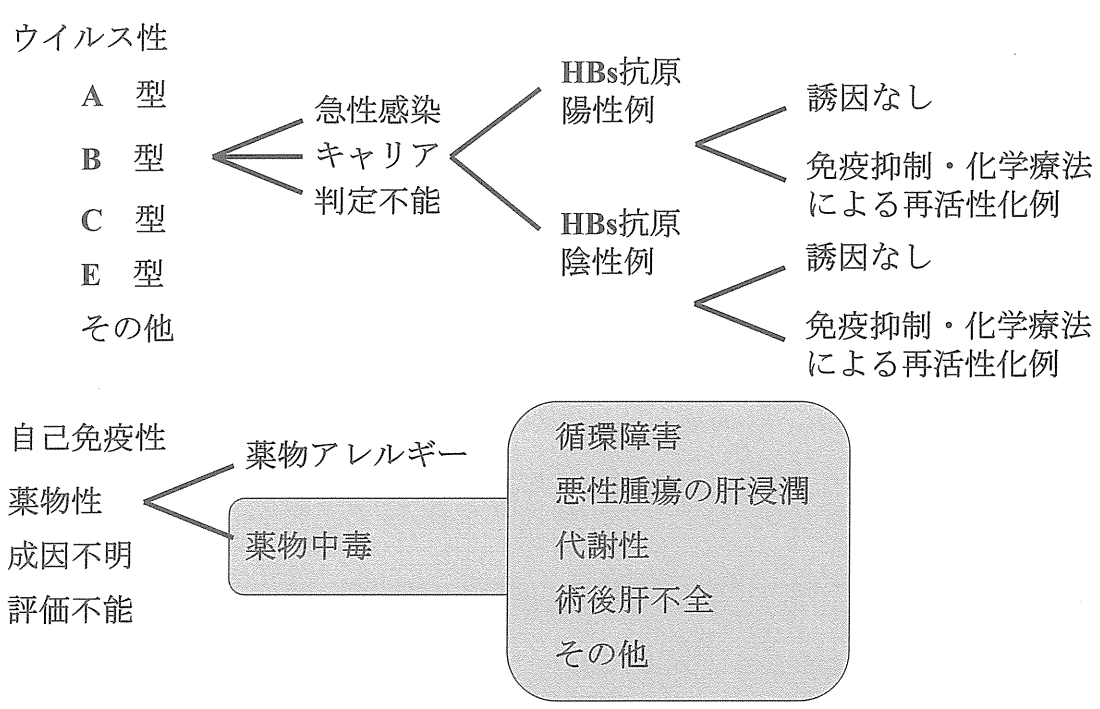


図2. 急性肝不全の成因分類（案：2014年以降）