

おけるスコアリング, 抗核抗体測定に関する検討:  
第18回日本消化器関連学会週間 シンポジウム

(研究分担者)

滝川 一 (原発性胆汁性肝硬変分科会)

1. 論文発表

- ・ Tanaka, A, Takikawa H. Geoepidemiology of primary sclerosing cholangitis: A critical review. *J Autoimmunity*, 46:35-40, 2013.
- ・ 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. Jan*;21(1):43-50, 2014.
- ・ 田中篤, 田妻進, 岡崎和一, 坪内博仁, 乾和郎, 滝川一. 硬化性胆管炎の全国調査. *胆道*, 27:2:176-187, 2013.
- ・ 田中篤. UDCA 不応例の対策. *日本消化器病学会雑誌*, 2013;110:16-21.

2. 学会発表

- ・ Atsushi Tanaka, Junko Hirohara, Yasuni Nakanuma, Hirohito Tsubouchi, Hajime Takikawa. Long-term outcome of bezafibrate administration for patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA. *AASLD, 2013 (Hepatology, 58:4(suppl) , 791A, 2013)*
- ・ 田中 篤, 廣原淳子, 滝川 一: ベザフィブラートの長期予後改善効果の検討 ~全国調査の結果から~。第49回日本肝臓学会 シンポジウム 3, *AIH・PBC の最近の進歩 (肝臓, 54:suppl(1), A38, 2013)*
- ・ 田中篤, 田妻進, 岡崎和一, 坪内博仁, 乾和郎, 滝川一. 硬化性胆管炎における免疫グロブリン値. 第50回日本消化器免疫学会総会 シンポジウム 1. *肝胆道疾患と免疫*. 東京, 2013.8.1.
- ・ 田中篤, 田妻進, 滝川一. 若年・高齢発症原発性硬化性胆管炎の比較. 第49回日本胆道学会学術集会. 千葉, 2013.9.20.
- ・ 田中篤, 田妻進, 滝川一. IgG4関連硬化性胆管炎と高齢発症原発性硬化性胆管炎の比較. 第17回日本肝臓学会大会 ワークショップ9. 自己免疫性肝胆疾患の非定型例に対する対応と課題. 東京, 2013.10.10.
- ・ 田中篤, 中村稔, 滝川一. PBC に対する薬物治療方針の現状 ~アンケート調査の結果から~ 第99回日本消化器病学会 パネルディスカッション 8. 自己免疫性肝疾患の現状と問題点. 鹿児島, 2013.3.22.
- ・ 田中篤, 滝川一. 本邦における硬化性胆管炎の現状 ~全国調査の結果から~. 第99回日本消化器病学会総会 ワークショップ11, 硬化性胆管炎の現状と問題点. 鹿児島, 2013.3. 22
- ・ 田中篤, 滝川一. 硬化性胆管炎の全国調査. 第48回

日本胆道学会 シンポジウム 1, 硬化性胆管炎をめぐる諸問題. 東京, 2012.9.21.

(研究分担者)

國土 典宏 (肝移植)

1. 論文発表

- ・ Kokudo T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Pitfall of right lateral sector graft procurement: supraportal right posterior hepatic artery. *Transplantation*. 2013 Dec
- ・ Tanaka T, Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakamura M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Chronologic changes of explanted liver volume and the use of ursodeoxycholic acid in patients with end-stage primary biliary cirrhosis. *Hepato Res*. 2013 Dec 2
- ・ Tanaka T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Yamashiki N, Kokudo N. Living donor liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A single center experience. *Hepato Res*. 2013 Jul 9
- ・ Kawaguchi Y, Sugawara Y, Ishizawa T, Satou S, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Identification of veno-occlusive regions in a right liver graft after reconstruction of vein segments 5 and 8: application of indocyanine green fluorescence imaging. *Liver Transpl*. 2013 Jul
- ・ Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. De novo malignancies after adult-to-adult living-donor liver transplantation with a malignancy surveillance program: comparison with a Japanese population-based study. *Transplantation*. 2013 May 15;95(9):1142-7
- ・ Harada N, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. New-onset diabetes mellitus developing in Asian adult living donor liver transplant recipients: a single-center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Apr
- ・ Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, Sakamoto Y, Aoki T, Hasegawa K, Kokudo N. Quality of life after adult living donor liver transplantation: A longitudinal prospective follow-up study. *Hepato Res*. 2013;43(10):1052-63
- ・ Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N. Small-for-size syndrome and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transpl* 2012 Nov 21.
- ・ Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Koike K, Kokudo N. Living-donor liver transplantation for autoimmune hepatitis and

- autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Hepatol Res* 2012 Oct;42(10):1016-23.
- Shindoh J, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Donor hepatectomy using hanging maneuvers: Tokyo University experiences in 300 donors. *Hepatogastroenterology* 2012 Sep;59(118):1939-43.
  - 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 Sep;18(9):1069-77.
  - Ohkubo T, Sugawara Y, Takayama T, Kokudo N, Makuuchi M. The risk factors of fungal infection in living-donor liver transplantations. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012 Jul;19(4):382-8.
  - Kazama S, Hongo K, Sunami E, Sugawara Y, Kokudo N, Kitayama J. Six cases of primary colorectal cancer after living-donor liver transplantation: a single-institution experience in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2012 Jul;42(7):586-90.
  - Sugawara Y, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Preemptive antiviral treatment for hepatitis C virus after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2012 Apr;44(3):791-3.
  - Shindoh J, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yamashiki N, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for patients immunized against human leukocyte antigen. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012 Mar 10.
  - Shindoh J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Yamashiki N, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Thrombotic microangiopathy after living-donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2012 Mar;12(3):728-36.
  - Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Nojiri K, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Koike K, Kokudo N. Model for end-stage liver disease and model for end-stage liver disease-Na scores predict both before-listing and wait-list mortality. *Transplant Proc* 2012 Mar;44(2):389-92.
  - Waki K, Sugawara Y, Mizuta K, Taniguchi M, Ozawa M, Hirata M, Nozawa M, Kaneko J, Takahashi K, Kadowaki T, Terasaki PI, Kokudo N. Predicting Operational Tolerance in Pediatric Living-Donor Liver Transplantation by Absence of HLA Antibodies. *Transplantation* 2012 Dec 10.
  - Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. Long-term outcome of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transpl Int* 2012;25:7-12.
  - Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yoshida H, Aoki T, Hasegawa K, Akahane, M, Ohtomo K, Fukayama M, Koike K, Kokudo N. Diagnostic accuracy of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in screening for hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Hepatol Res* 2011;41:1199-1207.
  - Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, Aoki T, Hasegawa K, Beck, Y, Makuuchi, M, Kokudo N. Donor quality of life after living donor liver transplantation: a prospective study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:263-267.
  - Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Japanese experience. *Oncology*. 2011;81 Suppl 1: 111-115.
  - Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N. Liver transplantation in HCV/HIV positive patients. *World J Gastrointest Surg*. 2011;3: 21-28.
  - Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Iida T, Mihara M, Makuuchi M, Koshima I, Kokudo N. Single artery reconstruction in left liver transplantation. *Surgery* 2011;149:841-845.
  - Sugawara Y, Miyata Y, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. Once-daily tacrolimus in living donor liver transplant recipients. *Biosci Trends* 2011;5:156-158.
- ## 2. 学会発表
- 山敷宣代, 菅原寧彦, 田村純人, 金子順一, 青木琢, 長谷川潔, 野尻佳代, 小池和彦, 國土典宏, 理想的な肝移植チームの在りかた 脳死肝移植を支える移植チームおよびかかりつけ医療機関との協調, 第29回日本肝移植研究会, 仙台, 2011年7月
  - 田村純人, 山敷宣代, 野尻佳代, 金子順一, 菅原寧彦, 國土典宏, 原疾患の背景の差異により生じているわが国の肝移植の特殊性 (PSC, PBC) PSC, PBC に対する生体肝移植移植, 第29回日本肝移植研究会, 仙台, 2011年
  - 堤俊之, 石井俊哉, 田村知大, 中津智子, 足立香代, 根岸龍二郎, 小林稔, 村尾命, 野尻佳代, 山敷宣代, 國土典宏, 佐藤明, 脳死肝移植にて救命し得た自己免疫性肝炎による亜急性型劇症肝炎の1例, 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011年
  - 山敷宣代, 菅原寧彦, 田村純人, 金子順一, 青木琢, 長谷川潔, 野尻佳代, 國土典宏 移植医療における内科医と外科医との連携 脳死肝移植時代に向けての移植チーム医療の課題, 第47回日本移植学会総会, 仙台, 2011年
  - 田村純人, 山敷宣代, 野尻佳代, 金子順一, 菅原寧彦, 國土典宏 移植医療の新展開 改正臓器移植法施行後1年を経過して 改正脳死法案施行後1年を経過して, 第47回日本移植学会総会, 仙台, 2011年
  - 山敷宣代, 菅原寧彦, 田村純人, 金子順一, 青木琢,

長谷川潔, 別宮好文, 野尻佳代, 小池和彦, 國土典宏 肝移植 現状と今後の課題 脳死肝移植における適応評価の現状と改善策, 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011年

- ・山敷宣代, 菅原寧彦, 國土典宏 急性肝不全の治療戦略と移植医療 劇症肝炎に対する肝移植の適応と問題点, 第97回日本消化器病学会総会, 東京, 2011年
- ・菅原寧彦, 國土典宏 急性肝不全の肝移植をめぐる諸問題 術後ウイルス対策 (B型肝炎とC型肝炎) 第36回日本急性肝不全研究会, 山形, 2010年

(研究分担者)

上本 伸二 (肝移植)

#### 1. 論文発表

- ・Raut V, Mori A, Kaido T, Ogura Y, Iida T, Nagai K, Sasaki N, Endo K, Hata K, Yagi S, Egawa H, Uemoto S. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. *Transplantation* 93: 99-105, 2012.
- ・Ohe H, Waki K, Yoshitomi M, Morimoto T, Nafady-Hego H, Satoda N, Li Y, Zhao X, Sakaguchi S, Uemoto S, Bishop GA, Koshiba T. Factors affecting operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation: impact of early post-transplant events and HLA match. *Transpl Int* 25: 97-106, 2012.
- ・Yano I, Masuda S, Egawa H, Sugimoto M, Fukudo M, Toshida Y, Hashi S, Yoshizawa A, Ogura Y, Ogawa K, Mori A, Kaido T, Uemoto S, Inui K. Significance of trough monitoring for tacrolimus blood concentration and calcineurin activity in adult patients undergoing primary living-donor liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 68: 259-266, 2012.
- ・Horikoshi Y, Itoh H, Kikuchi S, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Mori A, Uemoto S. Successful living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure that manifested immediately after cesarean delivery. *ASAIO J* 174-176, 2012.
- ・Hori T, Uemoto S, Gardner LB, Sibulesky L, Ogura Y, Nguyen JH. Left-side grafts for living-donor liver transplantation and split grafts for deceased-donor liver transplantation: their impact on long-term survival. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36: 47-52, 2012.
- ・Kaido T, Mori A, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, Yagi S, Uemoto S. Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition* 28: 1104-1108, 2012.
- ・Ohe H, Li Y, Nafady-Hego H, Kayo W, Sakaguchi S, Wood K, Calne R, Uemoto S, Koshiba T. Minimal

but essential doses of immunosuppression: a more realistic approach to improve long-term outcomes for pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2011.

- ・Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, Uemoto S, Chin K. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011 ;17(2):144-8.

#### 2. 学会発表

- ・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, 内田洋一朗, 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6月。
- ・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, 内田洋一朗, 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7月。
- ・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, 内田洋一朗, 富山浩司, 上本伸二, 原発性胆汁性肝硬変に対する生体肝移植後の中長期成績, 第29回日本肝移植研究会, 仙台, 2011年7月。

(研究分担者)

井戸 章雄 (劇症肝炎分科会)

#### 1. 論文発表

- ・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. *Hepatol Res*. 2013;43(2):97-105.
- ・Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res*.2012;42(7): 627-36
- ・Tanoue S, Uto H, Kumamoto R, Arima S, Hashimoto S, Nasu Y, Takami Y, Moriuchi A, Sakiyama T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Liver regeneration after partial hepatectomy in rat is more impaired in a steatotic liver induced by dietary fructose compared to dietary fat. *Biochem Biophys Res Commun*.2011; 407(1): 163-8
- ・Oda K, Ido A, Tamai T, Matsushita M, Kumagai K, Mawatari S, Saishoji A, Kure T, Ohno K, Toyokura E, Imanaka D, Moriuchi A, Uto H, Oketani M, Hashiguchi T, Tsubouchi H. Highly sensitive lens

- culinaris agglutinin-reactive  $\alpha$ -fetoprotein is useful for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Oncol Rep.* 2011;26(5): 1227-33
- ・ Ido A, Moriuchi A, Numata M, Murayama T, Teramukai S, Marusawa H, Yamaji N, Setoyama H, Kim ID, Chiba T, Higuchi S, Yokode M, Fukushima M, Shimizu A, Tsubouchi H. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety. *J Transl Med.*2011;9:55
  - ・ 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. 劇症肝炎の現状と治療 *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
  - ・ 桶谷 眞, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁: ウイルス肝炎と免疫 (1)B 型肝炎と免疫 b.de novo B 型肝炎 *臨床消化器内科* 26:1531-1536, 2011
  - ・ 桶谷 眞, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁: 免疫抑制療法に伴う de novo B 型肝炎 *リウマチ科* 46:427-433, 2011
  - ・ 桶谷 眞, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁: オカルト HBV 感染と対策 - 消えたはずの B 型肝炎ウイルスがよみがえる - *日本病院薬剤師会雑誌* 47:1241-1245, 2011
  - ・ 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: II 肝臓 8. 劇症肝炎の現状 *Annual Review 消化器* 2011:160-165, 2011
  - ・ 井戸章雄, 桶谷 眞, 坪内博仁: II 肝臓 6. 劇症肝炎の現状と治療 *Annual Review 消化器* 2012:127-133, 2012
  - ・ 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: II 肝臓 8. 劇症肝炎の現状 *Annual Review 消化器* 2011:160-165, 2011
2. 学会発表
- ・ Kumagai K, Ido A, Tabu K, Kure T, Mawatari S, Ohno K, Oda K, Saishoji A, Imanaka D, Tamai T, Moriuchi A, Uto H, Oketani M, Tsubouchi H. Osteoactivin is expressed in CD68-positive macrophage exhibiting phagocytosis, and possibly stimulates repair progresses in the injured liver. *AASLD The Liver Meeting 2011 San Francisco*
  - ・ 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
  - ・ 小田耕平, 宇都浩文, 大野香織, 榎 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, 榎 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: モガムリズムマブ投与によって 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
  - ・ 内木隆文, 桶谷 眞, 坪内博仁, 森脇久隆: 新劇症肝炎肝移植ガイドラインの最近の検証ならびに治療効果判定への応用。第48回 日本肝臓学会総会 ワークショップ1 金沢
  - ・ 中村 稔, 西田奈央, 川嶋実苗, 田中 篤, 中牟田誠, 太田 肇, 竿代丈夫, 高野弘嗣, 吉沢 要, 小森敦正, 梅村武司, 銭谷幹男, 恩地森一, 橋本悦子, 大平弘正, 山本和秀, 金子周一, 山際 訓, 中尾一彦, 市田隆文, 滝川 一, 前原喜彦, 上本伸一, 國土典宏, 坪内博仁, 溝上雅史, 徳永勝士, 中沼安二, 石橋大海: 日本人原発性胆汁性肝硬変のゲノムワイド解析。第48回 日本肝臓学会総会 ワークショップ 14 金沢
  - ・ 熊谷公太郎, 井戸章雄, 榎 一晃, 大野香織, 小田耕平, 最勝寺晶子, 今中 大, 馬渡誠一, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 桶谷 眞, 坪内博仁: 障害肝の修復期に発現する肝マクロファージの欠損は肝障害を遷延化させる。第48回 日本肝臓学会総会 金沢
  - ・ 吉永 遥, 熊谷公太郎, 榎 一晃, 大野香織, 小田耕平, 最勝寺晶子, 今中 大, 馬渡誠一, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 当科における高齢発症自己免疫性肝炎の検討。第48回 日本肝臓学会総会 金沢
  - ・ 吉永 遥, 熊谷公太郎, 榎 一晃, 大野香織, 小田

耕平, 最勝寺晶子, 今中 大, 馬渡誠一, 呉 建,  
玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 桶谷 眞, 井戸章  
雄, 坪内博仁: 当科における高齢発症自己免疫性肝  
炎の検討。第48回 日本肝臓学会総会 金沢

- ・小田耕平, 熊谷公太郎, 馬渡誠一, 梶 一晃, 最勝  
寺晶子, 今中 大, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博,  
宇都浩文, 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 当科で  
経験した de novo B 型肝炎の現状と今後の課題。第  
48回 日本肝臓学会総会 金沢
- ・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

## G. 知的所有権の取得状況

### 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

なし

### 3. その他

なし

## II. 分担研究報告

# 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)

## 総合研究報告書

### 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

**研究要旨：**自己免疫性肝炎の診療実態を明らかにすると共に、その病因、発症機序を解明することを目的として研究を行った。①自己免疫性肝炎の診断指針、治療指針の改訂を行った。②自己免疫性肝炎診療ガイドラインおよび患者・家族のためのガイドブック作成を行った。③病態解析・診断・治療のワーキンググループによる検討と個別研究では、特に診療上問題となりうる点を中心に基礎的・臨床的解析が行われた。

#### 研究分担者

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 教授

#### 研究協力者

青柳 豊 新潟大学大学院消化器内科 教授  
海老沼浩利 慶應義塾大学消化器内科 講師  
大平 弘正 福島県立医科大学消化器・リウマチ膠  
原病内科 教授  
鈴木 義之 虎の門病院分院臨床検査部 部長  
中本 安成 福井大学医学部第二内科 教授  
森實 敏夫 日本医療機能評価機構 客員研究主幹  
山本 和秀 岡山大学大学院消化器・肝臓内科 教  
授  
吉澤 要 国立病院機構信州上田医療センター地  
域医療教育センター 部長  
渡部 則彦 京都大学大学院消化器内科 非常勤講  
師

#### A. 研究目的

本研究班では、自己免疫性肝炎(AIH)の実態を明らかにする共に、その病因、発症機序を解明し、診断法の確立、治療指針の作成を行うことを目的としている。具体的には、各研究者による個別研究に加えて、3つのワーキンググループに分けての作業を行った。また、3つのワーキンググループ合同で、1)診断指針・治療指針の見直し、2)診療ガイドラインの作成、3)患者・家族のためのガイドブックの作成を行った。

#### B. 研究方法

自己免疫性肝炎の臨床像や治療法について調査・解析を行うとともに、疾患モデル動物などを用いた病態解析を行った。

(倫理面への配慮)

各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。疾患モデル動物の使用にあたっては、動物愛護の精神を尊重する。

#### C. 研究結果およびD. 考察

1) 全体研究 および ワーキンググループ

- ① 全国調査および最近の知見を反映した AIH の診療指針・治療指針の改訂を行い、発表した。(肝臓 54: 723-725, 2013.; Hepatol Res (in press))
- ② 一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医等、AIH の診療に携わる医師を対象として、我が国の実態や実情を考慮したガイドライン作成を行った。
- ③「患者・家族のための自己免疫性肝炎ガイドブック」を作成し、東京肝臓友の会会員の意見も参考にしながら取りまとめた。
- ④ AIH の長期予後を明らかにする目的で、班内調査を実施した。AIH は肝硬変に至る前に診断し、適切な治療を行えば予後良好な疾患であることが明らかとなった。また、症例を選択すれば UDCA 単独でもステロイドと同等の予後が得られる可能性が示唆された。
- ⑤ 急性肝炎発症 AIH の診療指針を作成する目的で、班内調査を実施した。急性肝炎期例では急性増悪期例に比し、血清 IgG が高値を示さない、あるいは自己抗体が陰性・低力価の例が多く、診断困難で予後不良な症例が存在する。より適切な診断・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。
- ⑥ AIH の病態解析に関するサブワーキンググループを作成し、2回の会合を行った。

#### 2) 個別研究

①病態解析：各種サイトカインやケモカイン・ケモカイン受容体、microRNA やリンパ球抑制マーカー発現と AIH の病態について解析を行った。また、抗 HLA 抗体の病態への関与についても解析を行った。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。

疾患動物モデルでの解析では、マクロファージ、ヘルパー T 細胞、樹状細胞、骨髄由来抑制細胞等の免疫担当細胞および転写因子やサイトカインなどの病態への役割について解析した。

②診断：急性発症あるいはオーバーラップなどの非典型例の診断を中心に、本研究班で作成されたロジスティックモデルや国際診断基準の有用性を解析した。また、新たな自己抗体の候補として抗 PD-1抗体、抗 PCK-2抗体が提唱され、その有用性も示された。

③治療：副腎皮質ステロイドや UDCA の長期予後改

善効果，再燃に関与する因子について解析した。また，小児例での治療法と予後についても示された。疾患動物モデルでの解析では，脾臓が新たな治療標的となることが報告された。

#### E. 結 論

本研究班の3年間の研究成果により，我が国のAIHの診療や病態に関する重要な知見を得ることができ，診断指針・治療指針の改訂および診療ガイドラインの作成を行った。AIH患者の予後およびQOL改善に寄与することが期待される。



# 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）

総合研究報告書

## 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

**研究要旨：**原発性胆汁性肝硬変（PBC）の第15回全国調査（総登録数8509）が施行され、PBCに関する近年の病態および予後に関する傾向が示された。PBC 診療ガイドライン（日本語版および英語版）、患者さんおよびご家族のためのガイドブックを作成した。PBC 薬物治療についてのアンケート調査を行い、本邦におけるUDCA およびベザフィブラート治療の現状の把握と問題点を明らかにした。また、抗gp210抗体測定の有用性、長期予後予測のためのバイオマーカー、さらにGWAS解析も施行され、疾患感受性遺伝子に関する新規候補遺伝子が同定された。また、フラクタルカインを分子標的とする治療法の基礎的解析、PBCの病因と病態、胆管障害機序、ウルソデオキシコール酸およびフィブレート系の薬物作用機序、肝移植後の再発、予後および再移植の原因についての研究も格段に発展した。原発性硬化性胆管炎（PSC）に関しては、自己免疫性膵炎を合併していないIgG4関連硬化性胆管炎とともに全国のアンケート調査が行われ、本邦におけるPSCの特徴とIgG4関連硬化性胆管炎との病態の異同について明らかにされた。また、PSCに対する肝移植の現状について、予後を中心に解析がなされた。

### A. 研究目的

難治性胆道系疾患である原発性胆汁性肝硬変（PBC）および原発性硬化性胆管炎（PSC）について、我が国の疫学調査による実態を把握し、時代にあった診断基準の策定、病因・病態の解明、新しい治療法の開発と肝移植に関する研究を通じて、患者の予後向上と医療経済への効率化への貢献を目的とする。

### B. 研究方法

全国調査、臨床症例、疾患モデルを用いて、診断基準や治療方策、バイオマーカー、疾患感受性遺伝子、病態解析、治療の作用機序、肝移植についての解析を行った。

（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、個人情報の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。疾患モデル動物の使用にあたっては、動物愛護の精神を尊重する。

### C. 研究結果とD. 考察

#### 1) PBC

**疫学：**廣原研究協力者は2012年8月に実施した第15回PBC全国調査の集計を行い既登録症例2480例と新規登録1145例の報告があり総登録症例が8509例となったことを報告した。また、5年生存率は無症候性-PBC 97.9%、症候性-PBC80.3%、10年生存率は各々93.7%、66.7%、20年生存率は各々84.2%、52.1%で各病期で予後は改善していることを明らかにした。さらに、経過中肝移植が施行された症例は141例あり、移植後生存率は5年生存率86.4%、10年生存率82.0%であることを明らかにした。また、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、北海道におけるPBCの空間疫学的検討を行い、北海道におけるPBCの罹患率、有病割合は全国に比べやや高く、双方がともに高い地域あるいはともに低い地域が存在することを明らかにした。また、国際的データとの比較により、罹患率、有病割合ともに各国のPBC集団とのある程度の同等性が示された。さらに、2003年から2012年までの10年間の各都道府県のPBC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。

中沼分担研究者は、PBCとIgG4関連疾患の合併についてアンケート調査を行い、合併の可能性がある症例11例を登録した。

**診断と治療：**石橋分担研究者は、我が国におけるPBC診療の標準化を目指し、我が国の一般内科医、消化器、肝臓専門医向けの診療ガイドライン、さらに英語版PBC診療ガイドラインを作成した。特に、診療ガイドラインはEBM普及推進事業医療情報サービスMinds選定委員会の評価選定のうえ、Mindsホームページに収載された。また、患者さんの療養に役立つような患者向け診療ガイドブックを作成し、治療法、長期予後、生活における留意事項などが詳細に記

載された患者さんのみならず、医師の日常診療にも有用である内容となった。

滝川分担研究者は、PBC 治療の現状を知るための PBC 薬物治療についてのアンケート調査を行い、PBC に対する UDCA の投与開始基準、初期投与量については本邦の肝専門医の間ではほぼコンセンサスが得られているが、投与効果判定の時期、および効果不十分と判断した際の治療方針については見解が分かれていることを明らかにした。また、UDCA 効果が不十分な PBC への対策として、UDCA にベザフィブラート (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を出した。

宮川研究協力者は、PBC と自己免疫性肝炎 (AIH) の overlap 例の 10 年以上の長期観察例 6 例を解析した。その結果、ステロイド治療により ALT の持続正常化例は半数に過ぎず、肝炎の活動性の強い例では通常の AIH と同様にステロイド治療に加え、アザチオプリンの併用治療が必要であったことから、本疾患は臨床的に AIH の subtype として位置づけて対応することが妥当と結論した。

松崎研究協力者は、PBC 患者において高コレステロール血症と共にしばしば認められる高中性脂肪血症のメカニズムを明らかにするために、患者血清中の脂肪酸代謝に関する分析を行い、PBC 患者では脂肪酸合成の亢進、脂肪酸  $\beta$  酸化の低下していることを明らかにした。また、ベザフィブラートは血清中性脂肪を有意に低下させたが、脂肪酸の合成と  $\beta$  酸化のマーカには明らかな変化を認めなかったことを明らかにした。

向坂研究協力者は、PBC のステージを Gd-EOB-DTPA MRI 法を用いて評価することを目的とし、EOB の取り込み関わるトランスポーター OATP1B3 mRNA の発現は進行した PBC 肝では減弱し、また PBC 肝硬変患者の RE 値は正常者に比べて有意に低下していることを報告した。さらに、OATP1B3 は肝細胞の類洞側細胞膜に局在し、特に PBC 肝硬変患者では中心静脈周囲の OATP1B3 発現が消失していることを明らかにし、EOB-MRI 検査は PBC の病期評価に有用であることを示唆した。

中沼分担研究者は、フラクタルカイン (FRK) が PBC の慢性炎症を制御するケモカインであり、PBC 患者血清中の FRK 値が、UDCA 治療反応性と相関すること、またその機序として UDCA は血管内皮細胞に作用し、自然免疫応答性 FRK 産生を抑制的に制御し、血清中 FRK 値低下に関与している事を示唆した。さらに UDCA 等の現時点の治療不応 PBC 症例の約 1/3 症例が FRK 治療効果が期待される症例であることを明らかにした。

疾患感受性・予後予測：中村稔分担研究者は、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。

石橋分担研究者は、欧米人の GWAS で PBC 疾患感受性遺伝子として報告された遺伝子多型 (*IL12A*, *IL12RB2*, *IRF5*, 17q12-21 領域) や胆汁酸代謝関連分子 (*OCT1*) と PBC の発症・進展・自己抗体産生との関連について検討し、日本人でも 17q12-21 領域の遺伝子多型が PBC の発症と関連することが明らかとなるとともに、*OCT1* の遺伝子多型が PBC の黄疸型進行と関連することを明らかにした。また、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も明らかにした。また、日本人で初めて明らかとなった PBC 疾患感受性遺伝子 *TNFSF15* の遺伝子産物である *TL1A* の病態形成への関与について検討した結果、*TL1A* が PBC 病変局所で産生され PBC の病態形成・維持に関与していること、PBC 患者血清中の *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示唆した。

滝川研究協力者は、PBC 患者より樹立された自己抗原 PDC-E2 特異的 T 細胞クローンを解析し、側副刺激なしで自己抗原に应答する T 細胞は転写因子 *CEBPA*, *CEBPB*, *MEIS1*, *TGIF1* で制御されており、さらに上流に位置する遺伝子 *ADAM10* と *PTPN2* が PBC の疾患感受性遺伝子または自己応答性 T 細胞の責任遺伝子である可能性を示唆した。

病因、病態：宮川および菊池研究協力者は、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。その結果、wild type と比較し 5、12 番目のイソロイシン、15 番目のグルタミン酸をアラニン置換した peptide に対し PBC 患者血清の AMA の反応性は減弱したことから、AMA の反応性には PDC-E2 の立体構造が重要であることを明らかにした。

松崎研究協力者は、PBC 患者において高コレステロール血症と共にしばしば認められる高中性脂肪血症のメカニズムを明らかにするために、患者血清中の脂肪酸代謝に関する分析を行い、PBC 患者では脂肪酸合成の亢進、脂肪酸  $\beta$  酸化の低下していることを明らかにした。また、ベザフィブラートは血清中性脂肪を有意に低下させたが、脂肪酸の合成と  $\beta$  酸化のマーカには明らかな変化を認めなかったことを明らかにした。

中沼分担研究者は、インターフェイシス肝炎を伴う

PBC と AIH の肝炎所見の相違について組織学的、免疫組織学的に検討し、AIH と比較して PBC では実質炎、ロゼット形成、エンペリポレーシスおよび炎症細胞浸潤の程度が軽度であること、門脈域周囲における形質細胞は AIH では IgG、PBC では IgM 優位であることを明らかにし、両疾患の形質細胞サブクラスの相違を示唆した。また PBC 門脈域における CD38+ 細胞の浸潤程度と AST との相関も明らかにした。

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。

下田研究協力者は、Toll like receptor (TLR) 3リガンドで刺激された単球が産生する IFN- $\alpha$  と、TLR4リガンドからの刺激とが相俟って NK 細胞が活性化され、自己胆管細胞を破壊することを見出し、PBC の病初期を模倣している系を確立した。また、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。さらに、PBC モデルマウスを用いて NK/NKT 細胞の関与を検討した結果、NK/NKT 細胞除去群はコントロールとした PBC 発症マウスと比較して、抗ミトコンドリア抗体の出現やミトコンドリア抗原に反応する T 細胞からのサイトカイン産生が遅れることを明らかにし、NK/NKT 細胞は PBC の病初期に抗体産生と T 細胞反応性といった獲得免疫系を亢進させ病態に積極的に関与していること、また獲得免疫が完成された後には NK/NKT 細胞は病態に関与していない可能性を示唆した。

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 $\alpha$  /ERR  $\alpha$  の核発現を特異的に認め、脂肪酸分解系酵素 (CPT2)、酸化ストレスマーカー (8-OHdG)、アポトーシス誘導分子 (Bak) も亢進していることを明らかにした。PBC の障害胆管では、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考えられた。

中牟田研究協力者は、PBC におけるコリン〜フォスファチジルコリン合成およびコリンの取り込みに関与するトランスポーター OCT1につき検討し、① PBC 肝細胞ではフォスファチジルコリンの過剰消費のために細胞内コリンが枯渇していること、②血清コリン値は PBC 症例で上昇していることを明らかにした。また、コリンのトランスポーターである OCT1 の 4 つの SNPs (rs683369, rs2282143, rs622342, 1443844) 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、その SNP と OCT (rs683369, rs622342) の遺伝子ならびに蛋白発現との関連について検討を行い、OCT1 の遺伝子発現はドミナント (非進行型)、バリエーション (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ではドミナントフォームに比べて著明に低下していることを明らかにした。進行型のバリエーションの 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・進行することが推測された。

西原研究協力者は、エストロゲン肝障害における肝細胞膜トランスポーターの動態をマウスモデルを用いて検討し、肝細胞膜トランスポーター (NTCP, OATP1b, MRP2) の発現低下、胆汁酸産生系酵素 (FXR  $\alpha$ , SHP) の発現亢進を来すことを示し、妊娠に伴う胆汁うっ滞の発生機序にはエストロゲンレセプターが必要であり、胆汁酸やビリルビンの取り込み抑制、さらに FXR  $\alpha$  を介する胆汁酸合成抑制が関与していることを示唆した。また、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。

薬物作用機序：松崎研究協力者はベザフィブラートの胆汁うっ滞改善機序を培養細胞系を用いて証明した。ベザフィブラートは peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) と pregnane X receptor (PXR) のデュアルリガンドであり、1) 主要な排泄トランスポーターの誘導、2) 内因性胆汁酸の合成抑制による UDCA 比率の増加、3) CYP3A4 の活性化による疎水性胆汁酸の親水化、の少なくとも 3 つの機序によって、抗胆汁うっ滞効果を発揮していることを明らかにした。また、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い、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。

肝移植：廣原研究協力者は PBC 全国調査で登録されている 120 例の肝移植症例を解析し、肝移植群は予測死亡率約 80% の段階で施術されており、移植時の余命は約 2~3 ヶ月であったと推定された。本邦における PBC の肝移植は適切な時期に実施されており、移植後 5 年生存率は 86.7%、10 年生存率は 84.5% と良好な成

績を納めていることを示した。また、本研究班による「PBCの診療ガイドライン（2011年）」における移植適応決定の推奨基準に相当する時期は実際の施術7～12ヶ月以上前であったが、移植医への紹介時期として妥当と結論付けた。

前原研究協力者は、PBC肝移植43例を解析し、術後肝生検20例、60回のうち3回、2例はPBC再発を疑われ、再移植に至った。また、4例の再移植症例の摘出肝の診断は、過小グラフト症候群、慢性拒絶、veno-occlusive disease、二次性胆汁性肝硬変であったことを明かにした。肝生検によるPBC再発の診断の困難性および少量ステロイド継続が再発予防に重要である可能性があることを示唆した。さらに、PBCに対する生体肝移植術後の予後因子・晩期死因に関する検討を行い、1) PBCに対する生体肝移植後グラフト死亡の危険因子はHLA mismatch数が4以上、男性ドナーであること、2) 移植後1年以上経過してグラフト死亡となった5症例中3例で慢性（線維形成性）炎症を中心とした多彩な病理像を示したこと、3) PBCに対する肝移植後の晩期グラフト死亡には、慢性免疫反応を背景とする慢性炎症性疾患症候群（CR, OPV, VOD）が関与していることを明かにした。

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。

上本分担研究者は、PBC肝移植症例を検討し、生存率はドナー年齢が50歳以上の場合に低い傾向あり、①抗ドナー抗体陽性症例はすべて女性で、9/64例、14%に認められたが、抗体関連拒絶反応による死亡は1例のみ、②再発率は肝移植後PBC症例では23%であり、50歳未満の症例に有意に高いことを明かにした。また、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再発率が高く、免疫抑制剤による再発率の相違はみられなかったことを明かにした。

江川研究協力者は、PBC生体肝移植後長期経過症例における死因調査を行い、①PBC移植後再発はグラフトロスが要因ではないこと、②2009年末までの517症例の検討では7年までは生存率はなだらかに低下した後10年目から再び急激に低下している事を明かにした。また、全国のアンケート調査結果より、③全症例患者生存率は5年76%、10年80%、15年53%、④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、⑤1年生存361例中67例（18.6%）に再発を認めたことを明かにした。また、再発は生存率に寄与せず、再発の危険因子はレシピエ

ント年齢52歳未満であった。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、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、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UDCA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った。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）にとどまっており、今後さらなる脳死肝移植件数の増加を期待した。

## 2) PSC

疫学調査：滝川分担研究者は、2005年以降に診断された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い、PSC 197例、IgG4-SC 43例が集計された。また、PSCと比較してIgG4-SCは有意に男性、高齢者に多いこと、PSCの年齢分布が前回全国調査と同様に若年者・高齢者に2つのピークがあること、IgG4-SCの診断に対する血清IgG4値の感度・特異度は89.5%・87.6%であることを明かにした。また、病変部位はPSCでは「肝内外」、IgG4-SCでは「肝内のみ」が最も多かった。PSCにおける炎症性腸疾患の合併は34%にとどまっており、前回全国調査同様比較的low率であった。また、PSCの3年生存率は85.0%、IgG4-SCの3年生存率は90.0%で、IgG4-SCの方が予後良好であることを明かにした。

さらに、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結果、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の合併が多かった。一方、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明かにした。

肝移植：国土分担研究者は、東京大学におけるPSCに対する成人生体肝移植自験例14例を検討し、欧米の脳死肝移植と異なり、血縁ドナー由来の肝移植では高率に再発する可能性を指摘した。また、14例中、移植後PSC再発を高頻度（43%）に認めるが、5年生存率は94%と非PSC症例と比しても概ね良好であった。しかし脳死肝移植待機・移植断念例の予後は不良で、再発のリスクを考慮しても肝移植は妥当な選択肢であることを示唆した。

## E. 結論

PBC, PSCに関する全国調査による実態の把握および研究成果により、ガイドライン、診断基準の作成に加え、疾患感受性、治療、病態に関する重要な知見を得ることができ、今後PBC, PSC患者の予後向上に大きく寄与すると期待された。

# 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）

総合研究報告書

## 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、2010～2012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757例（非昏睡型385例，急性型218例，亜急性型154例）と LOHF 28例の計785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年々増加していること，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。肝炎症例における内科的治療による救命率は，非昏睡型では高値であったが，昏睡型では1998～2009年の症例よりも低率であった。特に B 型キャリア例の予後が不良で，免疫抑制・化学療法による再活性化例は根絶できていない。また，肝炎以外の症例は循環不全が主体であり，非昏睡型，昏睡型ともに救命率が低率であった。肝移植は肝炎症例における救命率向上に寄与しているが，実施率は2009年以前の症例と同等で，その恩恵を浴する症例数は限られていた。これらの対策として，WG-1では急性肝不全における成因の診断基準し，WG-3では人工肝補助の標準化を目指した提言を発表した。また，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および後ろ向き研究で評価している。さらに個別研究として，劇症肝炎の診断，予後予測，肝移植成績の検討，急性肝不全の病態解析と新規治療法の開発に向けた基礎的研究を行っている。

### <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・肝臓内科 教授  
國土 典宏 東京大学 臓器病態外科学 教授  
井戸 章雄 鹿児島大学 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 教授  
横須賀 収 千葉大学 消化器・腎臓内科 教授  
織田 成人 千葉大学 救急集中治療 教授  
鈴木 一幸 盛岡大学 栄養科学 教授  
岡本 宏明 自治医科大学 感染・免疫学 教授  
井上 和明 昭和大学 藤が丘病院 准教授  
荒田 慎寿 横浜市立大学 救急救命 特任准教授  
藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化  
器科 顧問  
市田 隆文 順天堂大学 静岡病院 教授  
森脇 久隆 岐阜大学 消化器病態 教授  
竹原 敏郎 大阪大学 消化器内科 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 教授

### A. 研究目的

わが国における急性肝不全の代表疾患は劇症肝炎と遅発性肝不全（LOHF）である。これら疾患は病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する症例に限定しており，肝炎ウイルス感染，自己免疫性肝炎，薬物アレルギーなどがその成因である<sup>1,2)</sup>。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は劇症肝炎，LOHF から除外しているが，欧米ではこれらも含めて急性肝不全と診断している。また，劇症肝炎の診断では，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 表記が一般化しており，成績を比較するのが困難である。そこで，厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は欧米と整合性のとれた「我が国における急性肝不全の診断基準」を2011年に発表した<sup>3,5)</sup>。

同基準で急性肝不全は，「正常肝ないし肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ，初発症状出現から8週以内に，高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40% 以下ないしは INR 値1.5以上を示すもの」と定義され，肝炎像を呈さない症例も含めて診断することになった。急性肝不全は肝性脳症が認められない，ないしは昏睡度がⅠ度まで症例は「非昏睡型」と，昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を呈する症例は「昏睡型」に分類する。また，「昏睡型」は初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と11日以降56日以内の「亜急性型」に区分することとなった。なお，発症から56日以降6ヵ月以内に肝性脳症を併発する症例は，従来通り遅発性肝不全（LOHF）と診断するが，プロトロンビン時間の基準は急性肝不全と同様とし，肝炎像を呈さない症例も含めることとした。

そこで，平成23年度以降は新たな診断基準に従って，急性肝不全および LOHF の全国調査を実施し，非昏睡型症例および肝炎像を呈さない症例も含めて，わが国における実態を明らかにすることを目指した。なお，肝炎像を呈さない急性肝不全は肝臓病専門医のみならず，救急救命センターで診療する機会が多いため，今年度からは調査対象を日本救急医学会の会員施設にも拡大した。

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検討する 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を発足し，診療指針の作成を目指した。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実施した。

## B. 方法

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員などの役員が所属する525診療科および日本救急医学会の会員が所属する482診療科からなる計731施設を対象として、厚生省研究班の発表した急性肝不全ないしLOHFの診断基準に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を行った。症例が存在した診療科を対象に、その背景、臨床像、治療法と予後に関する2次調査を実施し、記載内容に不明点がある症例に関して3次調査を実施した。その結果、118例が基準に合致せず\*、これらと病態の異なる1歳未満の16症例を除外した計785例に関して、病型別にその実態を解析した。なお、本研究は埼玉医科大学の倫理委員会の承認の基に実施した。

\*B型慢性肝疾患8例、C型慢性肝疾患15例、アルコール性肝疾患33例、その他の慢性肝炎15例、基準値の逸脱など47例

## C. 成績

### 1. 病型分類 (図1, 2)

診断基準に合致した785例は、急性肝不全757例(96.4%)とLOHF 28例(3.6%)で、急性肝不全は非昏睡型385例(50.9%)と昏睡型372例(49.1%)に分類され、昏睡型は急性型218例(58.6%:急性肝不全の28.8%)と亜急性型154例(41.4%:急性肝不全の20.3%)に区分された(図1)。一方、急性肝不全は肝炎症例617例(81.5%)と、肝炎以外が成因の140例(18.5%)に区分され、肝炎症例は非昏睡型297例(48.1%)、急性型177例(28.7%)、亜急性型143例(23.2%)に、肝炎以外の症例は非昏睡型88例(62.9%)、急性型41例(29.3%)、亜急性型11例(7.9%)に分類された。なお、LOHFは27例(91.6%)が肝炎症例、1例(8.4%)が肝炎以外の症例であった。従って、非昏睡型、急性型、亜急性型、LOHFの頻度は、全体ではそれぞれ49.0%、22.8%、19.6%、3.6%、肝炎症例では46.1%、27.5%、22.2%、4.2%、肝炎以外の症例では62.4%、29.1%、7.8%、0.7%であった(図2)。また、従来の劇症肝炎、LOHFに相当するのは347例(44.2%)で、その病型は急性型177例(51.0%)、亜急性型143例(41.2%)、LOHF 27例(7.8%)であった。

### 2. 背景因子 (表1)

肝炎症例は非昏睡型と急性型は男、亜急性型では女が多かった。一方、肝炎以外の症例では、非昏睡型は男が多かったが、昏睡型は急性型でも女が多かった。しかし、これら差異は何れも有意ではなかった。

患者年齢に関しては、肝炎症例では非昏睡型に比して、亜急性型、LOHFは何れも有意に高齢であった。特にLOHFでは高齢者が多く認められ、他の全ての病型に比して有意に高齢であった。肝炎以外の症例で

は、病型による年齢の差異は見られなかった。

B型キャリアの頻度は、肝炎症例では亜急性型が10.2%で最も多かったが、非昏睡型、急性型、LOHFは何れも7%前後であった。肝炎以外の症例における頻度は非昏睡型が2.4%と低率で、昏睡型にはキャリアは存在しなかった。生活習慣病、精神疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患の頻度は、肝炎症例では最低が非昏睡型の48.8%、最高がLOHFの74.1%で、何れの病型も高率であった。また、肝炎以外の症例では、非昏睡例73.6%、急性型82.1%、亜急性型72.7%、LOHF 100%と高率に基礎疾患が認められた。薬物歴も同様で、肝炎症例、肝炎以外の症例ともに、全ての病型で高率であった。

### 3. 成因 (図3)

非昏睡型(385例)はウイルス性が117例(30.4%)で、その内訳はA型が31例(8.1%)、B型が69例(17.9%)、C型が2例(0.5%)、E型が9例(2.3%)、その他ウイルスが6例(1.6%)であった。薬物性は38例(9.9%)、自己免疫性は42例(10.9%)で、成因不明が93例(24.2%)であり、分類不能例が7例(1.8%)存在した。肝炎以外の症例は88例(22.9%)であった。

急性型(218例)はウイルス性が85例(38.9%)で、A型8例(3.6%)、B型63例(28.9%)、C型5例(2.3%)、E型2例(0.9%)、その他ウイルス7例(3.2%)に分類された。薬物性は25例(11.5%)、自己免疫性は5例(2.3%)、成因不明は53例(24.3%)で、分類不能は9例(3.7%)、肝炎以外の症例は41例(18.8%)認められた。

亜急性型(154例)はウイルス性が41例(26.6%)で、A型2例(1.3%)、B型37例(24.0%)、E型1例(0.6%)、その他ウイルス1例(0.6%)であった。薬物性と自己免疫性はとともに21例(13.6%)、成因不明が55例(35.7%)、分類不能例が5例(3.2%)認められ、肝炎以外の症例は11例(7.1%)であった。

LOHF(28例)はウイルス性が12例(42.9%)で、その内訳はB型10例(35.7%)、C型1例(3.6%)、その他ウイルス1例(3.6%)であった。薬物性は3例(10.7%)、自己免疫性と成因不明例はともに6例(21.4%)であった。分類不能例は認められず、肝炎以外の症例は1例(3.6%)であった。

以上より、肝炎症例(644例)に限定すると、その成因はウイルス性255例(39.6%)、薬物性87例(13.5%)、自己免疫性74例(11.5%)、成因不明例207例(32.1%)、分類不能21例(3.3%)となる。一方、昏睡型(400例)における成因は、ウイルス性138例(34.5%)、薬物性84例(21.0%)、自己免疫性74例(18.5%)、成因不明114例(28.5%)、評価不能14例(3.5%)、肝炎以外が53例(13.3%)であった。

### 4. 臨床所見 (表2-4)

肝炎症例における昏睡II出現時の身体所見および検査所見のうち、画像検査による肝萎縮の有無を検討すると表2のようになる。非昏睡型における頻度は15.0%と低率であるが、急性型は46.3%と有意に高率で、亜急性型は77.6%、LOHFは81.5%とさらに頻度が

高かった。なお、肝萎縮は死亡例と移植例では生存例に比して有意に高率であり、この差異は急性型で特に顕著であった。

肝炎症例における合併症の頻度は（表3）、劇症肝炎と LOHF、すなわち昏睡型全体では感染症が35.9%、脳浮腫が17.5%、消化管出血が14.6%、腎不全が46.6%、DICが47.0%、心不全が10.8%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ13.2%、0%、4.1%、16.9%、11.5%、1.7%で、何れの合併症も低率であった。なお、肝炎症例で予後との関連を検討すると、何れの合併症も死亡例は生存例および移植例に比して高率であった。一方、肝炎以外の症例では、腎不全（59.4%）、DIC（58.6%）、感染症（40.8%）心不全（33.6%）の合併頻度が高かった。

なお、肝炎症例における合併症数を見ると（表4）、非昏睡型では3以上、急性型では2以上の症例で予後が不良であったが、亜急性型と LOHF では予後との間に関連は見られなかった。肝炎以外の症例でも同様に合併症数が2以上の症例の救命率が低かった。

#### 5. 治療法（表5）

肝炎症例に限定すると。血漿交換と血液濾過透析は、急性型では80.6%と74.3%、亜急性型では75.5%と66.0%、LOHFでは何れも63.0%で実施されていた。一方、非昏睡型における実施頻度はそれぞれ15.6%と11.6%であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の58.7%、亜急性型の73.0%、LOHFの53.8%で投与され、非昏睡型における使用頻度も59.2%と高率であった。抗凝固療法および核酸アナログによる抗ウイルス療法は劇症肝炎、LOHFでは36.7%と31.6%で実施されており、病型による実施頻度に差異は明らかでなかった。しかし、非昏睡型における実施頻度は抗凝固療法が21.8%、抗ウイルス療法が20.4%であり、やや低率であった。グルカゴン・インスリン療法、特殊組成アミノ酸、プロスタグランジン製剤、インターフェロン製剤、サイクロスポリンAによる治療の頻度は、何れの病型でも低率であった。

肝移植は急性型31例（17.5%）、亜急性型36例（25.24%）、LOHF 6例（22.2%）で施行され、昏睡型における肝移植実施率は21.0%であった。また、非昏睡例でも7例（2.4%）の実施例が存在し、肝炎以外の症例では5例（3.5%）で肝移植が行われていた。

#### 6. 予後（表6, 7）

肝炎症例における内科治療による救命率は、非昏睡型が89.3%、急性型が43.8%、亜急性型が24.0%、LOHFが0%であった（表6）。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型が100%、急性型が67.7%、亜急性型が72.2%、LOHFが83.3%で、全症例での救命率は非昏睡型が89.6%、急性型が48.0%、亜急性型が36.4%、LOHFが18.5%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科治療による救命率は非昏睡型が57.7%、急性型が22.5%、亜急性型が20.0%、LOHFが0%であった。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型と急性型が100%、亜急性型が

0%で、全症例での救命率は非昏睡型が59.1%、急性型が24.4%、亜急性型が18.2%、LOHFが0%であった。成因と内科的治療による救命率の関連を見ると（表7）、非昏睡型はウイルス性92.9%、自己免疫性85.0%、薬物性84.2%、成因不明例89.1%で、何れも高率であった。一方、昏睡型では、ウイルス性症例の救命率が急性型でも34.3%と低率で、A型でも57.1%、B型は急性感染例が35.3%、キャリア例が23.1%で、何れも予後が不良であった。亜急性型と LOHF もB型の救命率が6.1%と0%で、予後がさらに不良であった。また、自己免疫性は内科治療による救命率が急性型25.0%、亜急性型29.4%、LOHF 0%で、何れの病型でも予後不良であった。薬物性（アレルギー）の救命率は急性型が75.0%、亜急性型が46.7%と高く、成因不明例でも急性型は41.4%が救命され、亜急性型（26.3%）に比して予後が良好であった。

#### 7. A型とE型症例の特徴（図4）

A型41例、E型12例で、糞口感染例は計53例が登録され、急性肝不全、LOHF全症例の6.8%、肝炎症例の8.2%を占めていた。年別ではA型、E型は2010年がそれぞれ16例と4例、2011年が15例と5例、2012年が10例と3例で、2010～2011年にA型が多かったが、明らかな流行年は見られなかった。地域別では、A型は関東地方が26例（63.4%）で、その他の症例も近畿、中国、九州などの都心部が多かった。一方、E型は北海道が5例（41.7%）で最も多く、A型とは登録地域が異なっていた。

糞口感染症全体では、男42例（79.2%）、女11例（20.8%）で、比率はA型（33：8）とE型（9：3）で差異はなかった。年齢は22～72歳に分布しており、60歳未満が35例（66.0%）、60～69歳が16例（30.2%）、70歳以上が2例（3.8%）であった。病型は非昏睡型が40例（75.5%）、急性型が10例（18.9%）、亜急性型が3例（5.7%）であった。合併症は18例（34.0%）で認められた。A型の36例とE型11例は内科治療で救命され、肝移植を実施したのはA型の2例で、うち1例が救命された。従って、内科治療による救命率は92.2%で、肝移植例も含める90.6%が救命された。

#### 8. B型症例の特徴（図5, 6）

B型は179例で全体の22.8%、肝炎症例の27.8%に相当した。感染形式は急性感染105例（58.7%）とキャリア67例（37.4%）に分類され、7例（3.9%）は分類不能であった（図5）。急性感染例は非昏睡型と急性型が95例（90.5%）で大部分を占めていた。一方、キャリア例は非昏睡型が17例（25.4%）、急性型が15例（22.4%）、亜急性型が27例（40.3%）、LOHFが8例（11.9%）であった。

急性感染例では、非昏睡型50例中46例（92.0%）が内科的治療で救命された。しかし、急性型は45例中33例（73.3%）が死亡例ないし移植例で予後不良であった。このため急性感染例の昏睡型は、亜急性型と LOHF を含めても内科的治療で救命できたのは55例中14例（25.5%）に過ぎなかった。キャリア例も非昏睡型のうち11例（64.7%）が内科的治療で救命された

が、急性型、亜急性型、LOHFは50例中が内科的治療で救命されたのは3例(6.0%)であった。

キャリア例のうち46例(68.7%)は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち15例(32.6%)は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、21例(31.3%)はHBs抗原陰性の既往感染からの再活性化例であった。従って、B型キャリア例の内訳は、「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」が31例(46.3%)、「HBs抗原陽性キャリア例における再活性化例」が15例(22.4%)、「既往感染からの再活性化例」が21例(31.3%)であった(図6)。

「既往感染からの再活性化例」は非昏睡型と急性型が3例(14.3%)、亜急性型が8例(38.1%)、LOHFが7例(33.3%)で、非昏睡型の1例を除く20例は死亡し、内科的治療による救命率は4.8%であった。これらのうち20症例(95.2%)では誘因が認められ、11例は悪性リンパ腫の治療でリツキシマブが投与されていたが、うち1例が内科的治療で救命された。その他の免疫抑制・化学療法による再活性化例は9例で、潰瘍性大腸炎(副腎皮質ステロイド、アザチオプリン)が2名、MPO-ANCA血管炎(副腎皮質ステロイド、サイクロフォスファミド)、腎移植後(タクロリムス)、乳癌併発関節リウマチ(副腎皮質ステロイド、カペシタビン)、多発性骨髄腫(副腎皮質ステロイド)、悪性リンパ腫(多剤併用療法)が各1例、急性骨髄性白血病(多剤併用療法およびFK-506)が2例であった。また、誘因となる薬物の投与が全くない88歳、女性で、HBs抗原陰性から再活性化して、LOHFに進行した死亡例も登録された。

### 9. 薬物性症例の実態(図7)

薬物性症例は98例で急性肝不全、LOHFの12.5%を占めていた。このうちアレルギー性と見なされた症例は87例(88.8%)であり、肝炎症例の13.5%を占めていた。その内訳は非昏睡型が38例(43.7%)、急性型が25例(28.7%)、亜急性型が21例(24.1%)、LOHFが3例(3.4%)であった。肝炎以外の症例としては、薬物中毒が11例(11.2%:非昏睡型3例、急性型7例、亜急性型1例)登録されていた。このため薬物性全体では、病型分類は非昏睡型41例(41.8%)、急性型32例(32.7%)、亜急性型22例(22.4%)、LOHF3例(3.1%)となる。

肝炎症例における原因薬物は、抗菌薬、抗結核薬、抗炎症薬、抗悪性腫瘍薬、甲状腺治療薬、生活習慣病に対する薬物など多彩であったが、サプリメント、健康食品など医薬品以外および漢方製剤による症例が計19例(21.8%)と多かった。肝炎症例における薬物性の診断根拠は、のべ件数で臨床経過が53例(60.9%)、D-LSTが34例(39.1%)、肝生検が1例(1.1%)であった。一方、肝炎以外の中毒性症例の原因薬物でアセトアミノフェンの大量投与は5例(45.5%)であった。

中毒性も加えた全98症例では71例(72.4%)が救命され、内科的治療を実施した89例の救命率は79.7%、肝移植を実施した9例の救命率は88.9%ではあった。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が

87.8%、急性型が70.0%、亜急性型が43.8%、LOHFが0%であり、肝移植実施例を加えた全症例での救命率は非昏睡型が87.8%、急性型が71.9%、亜急性型が54.5%、LOHFが0%であった。

### 10. 自己免疫性症例の実態(図8)

自己免疫性症例は74例で、肝炎症例の11.5%、急性肝不全とLOHF全体の9.4%を占めていた。その内訳は、非昏睡型が42例(56.8%)、急性型が5例(6.8%)、亜急性型が21例(28.4%)、LOHFが6例(8.1%)であった。血清IgG濃度は最低619 mg/dL、最大4,970 mg/dLで、2,000 mg/dL以上は45例(60.8%)、正常上限の1.1倍に相当する1,870 mg/dL以上は51例(68.9%)であった。一方、抗核抗体は68例(91.9%)が40倍以上の陽性例で、160倍以上の症例は37例(50.0%)であった。

自己免疫性症例全体では47例(63.5%)が救命され、内科治療を実施した67例における救命率は59.7%であった。肝移植を実施した7例は全例が救命された。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が85.0%、急性型が25.0%、亜急性型が29.4%、LOHFが0%であった。肝移植を施行したのは非昏睡型2例、急性型1例、亜急性型4例で、これを加えた救命率は、非昏睡型が85.7%、急性型が40.0%、亜急性型が42.9%、LOHFが0%。

### 11. 成因不明例の特徴(図9)

成因不明例は207例で、肝炎症例の32.1%、急性肝不全、LOHF全体の26.4%を占めていた。その病型は非昏睡型が93例(44.9%)、急性型が52例(25.1%)、亜急性型が57例(27.5%)であった。

成因不明例の救命率は全体では63.7%で、内科的治療を実施した174例では62.6%、肝移植を実施した33例では69.7%であった。病型別に内科的治療による救命率を見ると、非昏睡型92例では89.1%、急性型40例では42.5%、亜急性型40例では25.0%、LOHF2例では0%であった。肝移植例の救命率は、非昏睡型が100%、急性型が75.0%、亜急性型が64.7%、LOHFが66.7%で、全症例における救命率はそれぞれ89.2%、50.0%、36.8%、40.0%であった。

### 12. 肝炎以外の症例の特徴(図10)

肝炎以外が成因の症例は141例で、急性肝不全、LOHF全体の18.0%を占めており、その病型は非昏睡型が88例(62.4%)、急性型が41例(29.1%)、亜急性型が11例(7.8%)、LOHFが1例(0.7%)であった。性別は男79例(56.0%)、女62例(44.0%)であり、非昏睡型は男、急性型は女が高率であった。年齢は11~85歳に分布し、30歳以下は25例(17.7%)、31~60歳が43例(30.5%)、61歳以上が73例(51.8%)で、高齢者が多かった。

成因は肝不全など循環不全に分類される症例が92例(65.2%)で最も多く、その病型は非昏睡型が多かった。循環不全の症例には心疾患以外に、肝切除以外の術後肝不全、敗血症性ショック、熱中症、VOD、Budd-Chiari症候群が含まれていた。次いで多かったのは代謝性29例(13.5%)で、その内訳はWilson病が10例、



神経性食欲不振症が5例、アミロイドーシスが2例、甲状腺中毒が2例、ヘモクロマトーシスが1例であった。悪性腫瘍の肝浸潤は15例(10.6%)、薬物中毒は11例(7.8%)で、HPSも4例(2.8%)存在した。

肝炎以外の症例に対する治療としては、血漿交換は67例(32.6%)、血液濾過透析は68例(48.2%)で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では23.9%と36.4%、昏睡型では58.1%と67.9%であった。

肝炎以外の症例では肝移植が5例(3.5%)で実施され、うち1名が死亡したが、その他の4例を含む計64例(45.4%)が救命された。内科的治療による救命率は44.1%で、非昏睡型が55.7%、急性型が22.5%、亜急性型が20.0%、LOHFが0%、肝移植例も含む全体ではそれぞれ59.1%、24.4%、18.2%、0%であった。

#### D. 考案

2011年に発表した「わが国における急性肝不全の診断基準」に従って<sup>35)</sup>、急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施し、2010～2012年に発症した785例が登録された。これらのうち、肝炎が認められ、従来の劇症肝炎ないしLOHFに相当する症例は347例(急性型177例、亜急性型143例、LOHF27例)であった。平成11～22年度の全国集計では<sup>1,2)</sup>、1998～2003年の症例としては劇症肝炎634例(急性型316例、亜急性型318例)とLOHF64例、2004～2009年はそれぞれ460例(227例、233例)と28例が登録されていた。これら昏睡型の肝炎症例は、最近になって減少していないと考えられる。一方、平成23年度から集計を開始した「肝炎症例の非昏睡型」は、2010年の84例から2011年には106例まで増加し、2012年も107例で前年と同様に多かった<sup>6,8)</sup>。また、「肝炎以外の症例」も2010年が23例、2011年が52例、2012年が67例と徐々に増加していた<sup>6,8)</sup>。これら症例は、急性肝不全に含まれることが認識されるようになって、登録数が増加してきていると推定される。

肝炎症例の性別は、急性型では男、亜急性型では女が多いといった2009年までの症例と同様の傾向が続いていた。年齢は何れの病型でも1998～2003年に比して2004～2009年の症例が高齢化していたが<sup>1,2)</sup>、2010～2012年の症例ではこれがさらに顕著になっていた。特に2012年では2011年までに比して、急性型で高齢化する傾向が顕著になっている<sup>6,8)</sup>。また、基礎疾患、薬物歴を有する症例の頻度に関しては、以前の全国集計に比して高率になっているが、HBVキャリアの頻度はむしろ低下する傾向が認められた。

平成23年度以降の調査で明らかになった非昏睡例に関しては、肝炎症例の背景は急性型と類似していることが明らかになった。一方、肝炎以外の症例では、年齢は肝炎症例とほぼ同等であるが、性別は非昏睡型では男、昏睡型では女が多いといった差異が、2010年以降3年間に亘って続いている。

急性肝不全の成因は2010年以降に変化が見られている。劇症肝炎急性型におけるウイルス性の比率は1998～2009年の症例では67.4%であったのに対して<sup>1,2)</sup>、

2010年は急性肝不全「急性型」の46.8%、肝炎症例に限定しても53.6%に減少し<sup>5,6)</sup>、2011年はそれぞれ37.0%と47.9%<sup>7)</sup>、2012年は32.3%と40.8%とさらに低率になっていた<sup>8)</sup>。劇症肝炎亜急性型におけるウイルス性の頻度は2009年までは30.9%<sup>1,2)</sup>、2010年は急性肝不全全体では35.2%、肝炎症例では41.3%と増加したが<sup>5,6)</sup>、2011年は20.4%と20.8%で低下していた<sup>7)</sup>。しかし、2012年はそれぞれが34.0%と37.8%で<sup>8)</sup>、年による変動はあるものの、急性型のような一貫した動向は認められないようである。一方、成因不明例の比率は年々増加している。2009年までは急性型で19.0%、亜急性型で40.8%であったが<sup>1,2)</sup>、2010年は全体で急性型の27.9%、亜急性型の39.2%、肝炎症例ではそれぞれ32.1%と41.3%になり、特に急性型で増加していた<sup>5,6)</sup>。これが2011年には、前者が21.7%と33.3%、後者が28.2%と34.0%となった<sup>7)</sup>、2012年には24.7%と34.0%および30.6%と37.8%であり<sup>8)</sup>、急性型における比率の上昇は続いている。

なお、亜急性型で自己免疫性と薬物性の症例は1998～2009年が12.2%と13.1%であったが<sup>1,2)</sup>、2010年は肝炎症例における比率が6.5%と8.7%に低下したものの<sup>5,6)</sup>、2011年は14.1%と15.2%に再び増加していた<sup>7)</sup>。2012年はこれら比率がそれぞれ15.6%と13.3%であり<sup>8)</sup>、亜急性型における自己免疫性と薬物性の比率は2009年以前と著変はないと考えるべきであろう。しかし、薬物性は2012年の肝炎症例では急性型の24.5%を占めており<sup>8)</sup>、その著明な増加に関しては、2013年以降で動向を確認する必要がある。

また、ウイルス性のうちB型に関しては、2004年以降になって既往感染の再活性化例が登録されるようになり、2006～2007年をピークとして、2008年以降は減少する傾向が見られた<sup>2)</sup>。しかし、2010年には既往感染の再活性化症例が9例登録され、再び増加していたが<sup>5,6)</sup>、2011年は5例で減少に転じていた<sup>7)</sup>。しかし、2012年も7例のHBs抗原陰性の再活性化例が認められており、*de novo* B型劇症肝炎は根絶するに至っていない。また、HBs抗原陽性例で免疫抑制・化学療法による再活性化例も5例登録されていた。これら再活性化例は何れもガイドラインを遵守していない症例であり、再活性化予防のための啓発活動を継続する必要が未だ残っている。

HBs抗原陰性の既往感染例からの再活性化による急性肝不全は、2009年までの症例と比較して、病態に変化が見られている。2009年までは全例が亜急性型であったが<sup>2)</sup>、2010年以降は他の病型も見られるようになり、2012年はLOHFが最多で、非昏睡例がこれに次いでいた<sup>5,8)</sup>。但し、予後は不良であり、非昏睡例の1例を除いて全例が死亡していた。2004～2011年までに登録された*de novo* B型急性肝不全は31例で、その全例が死亡していた。しかし、2012年は救命例が初めて1例登録された。この症例はリツキシマブで治療していた悪性リンパ腫症例であるが、急性肝不全と診断される23日前から副腎皮質ステロイドが、14日前から核酸アナログ製剤が投与されていた、早期治療がリツ

キシマブによるHBV再活性化に対しても有用である可能性を示す貴重な症例である。また、誘因となる薬物にも変化が見られ、2012年はアザチオプリンを含む治療を実施していた潰瘍性大腸炎が2例登録されたことも注目された<sup>8)</sup>。2009年までは既往感染でリツキシマブ以外によって再活性化した症例は全例が悪性腫瘍の症例であったが<sup>2)</sup>、2010年以降は免疫抑制療法が起因の症例が増加している<sup>5-8)</sup>。

2012年にはHBs抗原陰性の既往感染からの再活性化例に、誘因となる薬物が認められない症例が存在した<sup>8)</sup>。同症例はHBc抗体が高力価であり、HBs抗原が陰性化した免疫監視期のキャリア症例と推定される。このような症例の存在に関しては、過去の登録症例に遡って精査し、急性肝不全における位置づけを明確にする必要がある。

2010～2012年に発症した劇症肝炎およびLOHFは、合併症などの臨床所見および治療法に関して、2009年までの症例と大きな差異が見られなかった。しかし、非昏睡型の症例では、血漿交換、血液濾過透析などの人工肝補助を実施する頻度が最近3年間でも増加しており<sup>5-8)</sup>、これの治療法に関する動向も2013年以降の症例で確認する必要がある。

一方、予後に関しては、内科治療による救命率が1998～2003年は劇症肝炎急性型が53.7%、亜急性型が24.4%、LOHFが11.5%<sup>1)</sup>、2004～2009年はそれぞれ48.7%、24.4%、13.0%であったのに対して<sup>2)</sup>、2010～2012年は43.3%、21.6%、0%と何れの病型でも低率になっていた(図11)<sup>5-8)</sup>。しかし、成因別では救命率に変化が見られ、今まで一貫して予後不良であった自己免疫性症例で内科治療による救命率が、2012年の症例では向上していた<sup>8)</sup>。一方、B型キャリア例は、昏睡型に関しては予後不良の状態が続いており、特に2010年以降は2009年以前に比して、内科的治療による救命率が低下する傾向が認められている。しかし、一方では、非昏睡型はB型キャリア例、自己免疫性症例ともに予後良好であることも明らかになった。これら従来から救命率が低値であった成因の症例の予後の変化に関しては、治療開始時期との関連で詳細に検討する必要がある。

肝炎以外の症例は循環不全が大部分を占めており、薬物中毒、代謝性疾患は比較的少ないことが確認され、欧米の急性肝不全との差異が明確になった。しかし、肝炎以外の症例は非昏睡型でも予後不良であり、その治療体系は原疾患の治療以外には確立されていない。2013年以降の症例も集積して、その実態をより明確にし、治療法の確立に繋げることが、今後の課題である。

なお、これら全国調査と並行して、WGの研究として、「急性肝不全における成因の診断基準」が確立した<sup>9,10)</sup>。また、診療指針として、「人工肝補助に関する提言」を公表し<sup>11)</sup>、副腎皮質ステロイドのパルス療法の有用性を明らかにする多施設共同研究も継続している。さらに、個別研究として、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を行なわれている。

## E. 結語

2010～2012年に発症した急性肝不全、LOHFの全国調査によって、2010年以降はB型などのウイルス性症例が減少し、成因不明例および薬物性ないし自己免疫性の症例が増加していることが明確になった。また、肝炎以外の急性肝不全も増加しており、その多くは成因が循環不全であることも確認された。予後に関しては、自己免疫性症例では弧状が見られるものの、再活性化例を含むB型キャリア例と肝炎以外の症例では、不良な状況が続いている。これら症例の治療体系の確立に向けて、全国調査とWGの研究および個別研究を推進することが、来年度以降の課題となる。

## F. 文献

1. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan: Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed by the annual nationwide survey. *Hepatology Res* 2008; 38: 646-657.
2. Oketani M, Ide A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Mochida S, Ohnishi S, Tsubouchi H and the 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. *Hepatol Res* 2013; 43: 97-105
3. 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷 真, 内木隆文, 山岸由幸, 市田隆文, 坪内博仁. 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立: 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, ワーキンググループ-1, 研究報告. *肝臓* 2011; 52: 393-398.
4. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Tsubouchi H. Diagnostic Criteria of Acute Liver Failure: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
5. Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.
6. 持田 智. 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.
7. 持田 智. 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.

8. 持田 智. 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).
9. 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷 真, 内木隆文, 山岸由幸, 藤原慶一, 市田隆文, 坪内博仁. 急性肝不全の成因分類. 肝臓 (in press)
10. Mochida S, Takikawa Y, Nakatama N, Oektani M, Maiki T, Yamagishi Y, Fujiwara K, Ichida K, Tsubouchi H. Classification of the etiologies of acute liver failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* (in press)
11. 藤原慶一, 織田成人, 井上和明, 荒田慎寿, 安部隆三, 滝川康裕, 井戸章雄, 持田 智, 坪内博仁, 横須賀収. 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. 肝臓 (in press)

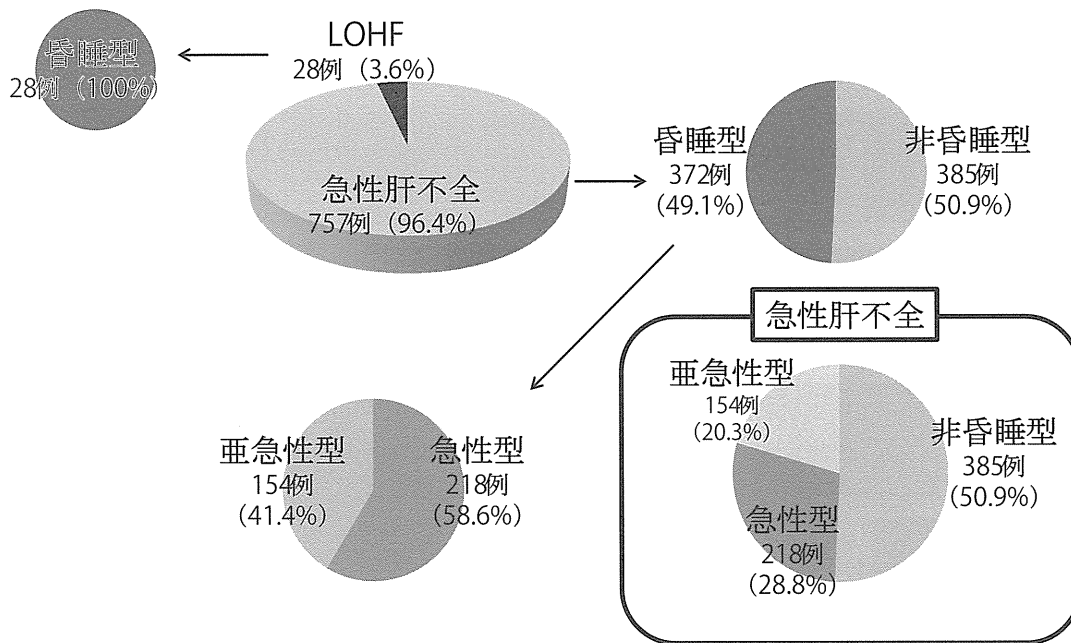


図1. 急性肝不全, LOHF の昏睡度による分類 (2010~12年 : 785例)

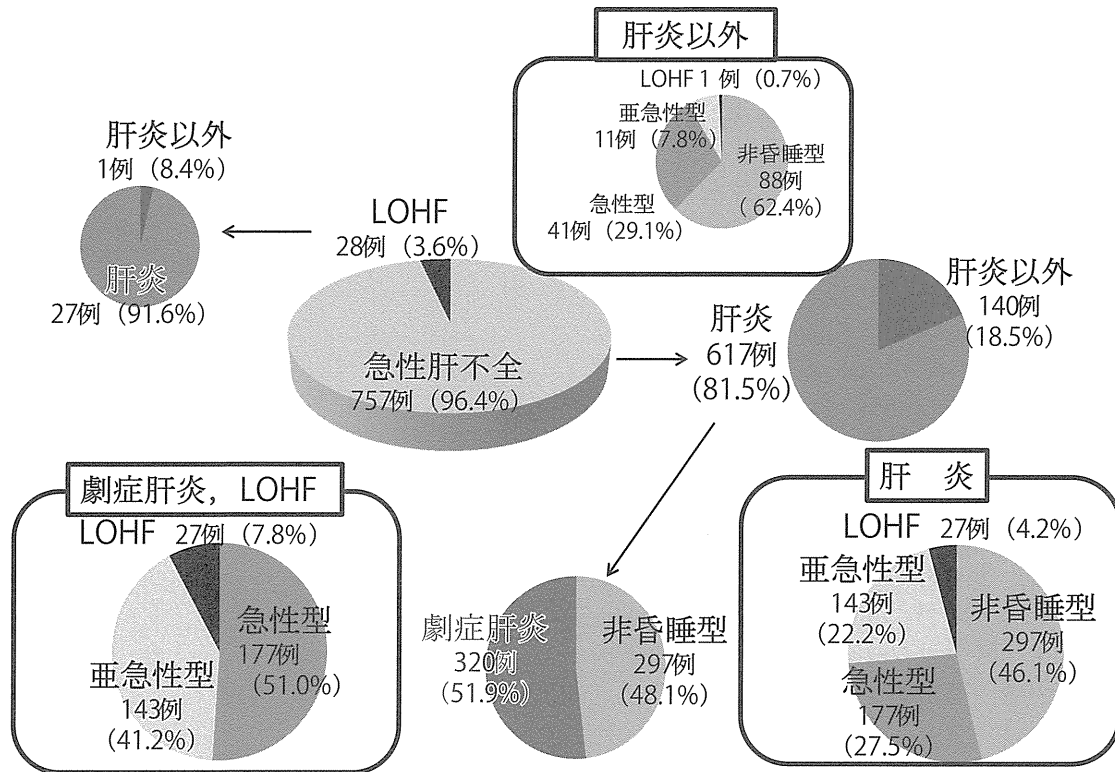


図2. 急性肝不全, LOHF の肝炎所見による分類 (2010~12年 : 785例)

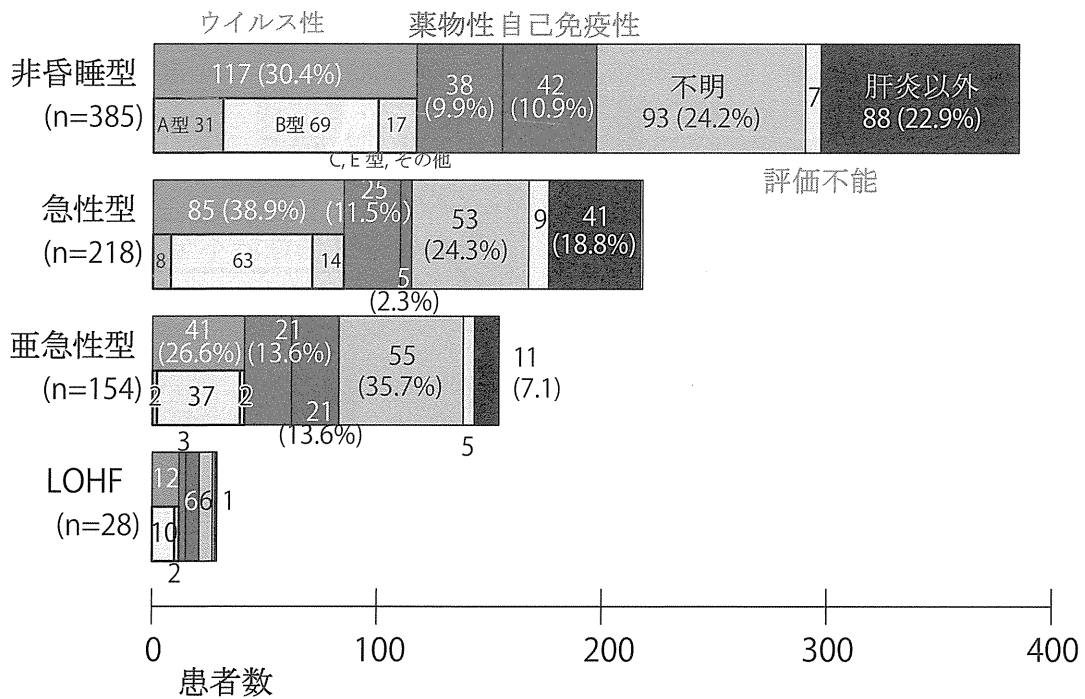


図3. 急性肝不全, LOHF の成因 (2010~12年 : 785例)