

- inactivation of bile salt export pump. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 Mar 1;308(5):G450-7. doi: 10.1152/ajpgi.00391.2014. Epub 2014 Dec
- Kishikawa N, Kanno K, Sugiyama A, Yokobayashi K, Mizooka M, Tazuma S. Clinical evaluation of ezetimibe on bile lithogenicity in humans: Use of transnasal endoscopy for bile sampling. *Hepatol Res.* 2014 Aug 8. doi: 10.1111/hepr.12402. [Epub ahead of print]
- Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. *JHBPS* 2015 Mar;22(3):230-6. doi: 10.1002/jhbp.194. Epub 2014 Nov 19.
- Yokobayashi K, Matsushima M, Watanabe T, Fujinuma Y, Tazuma S. Prospective cohort study of fever incidence and risk in elderly persons living at home. *BMJ Open.* 2014 Jul 9;4(7):e004998. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004998.
- Tazuma S, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, Tsuyuguchi T, Ryoza S; BTI Therapy Research Group. Clinical efficacy of intravenous doripenem in patients with acute biliary tract infection: a multicenter, randomized, controlled trial with imipenem/cilastatin as comparator. *J Gastroenterol.* 2015 Feb;50(2):221-9. doi: 10.1007/s00535-014-0960-0. Epub 2014 May 3.
- Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S, Morita H, Ukimura A, Mishima N, Otsuka F, Ohyama Y, Nara N, Murakami K, Mashiba K, Akazawa K, Yamamoto K, Senda S, Yamanouchi M, Tazuma S, Hayashi J. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open.* 2013 Dec 20;3(12):e003971. doi:10.1136/bmjopen-2013-003971.
- 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. *JHBPS* 2014 Jan;21(1):43-50. doi: 10.1002/jhbp.50. Epub 2013 Oct 29.
- Tsuyuguchi T, Miyakawa K, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Sakamoto D, Nakamura M, Yasui S, Mikata R, Yokosuka O: Ten-year long-term results after non-surgical management of hepatolithiasis, including cases with choledochenterostomy. *JHBPS* 21: 795-800, 2014
- Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *JGH* in press.
- Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 21(4): 1049-1370 2015.
- Umamura S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, et al Autoimmune pancreatitis presenting a short narrowing of main pancreatic duct with subsequent progression to diffuse pancreatic enlargement over 24 months. *JOP* 15(3):261-265, 2014.
- Yamashita H, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, et al. A

comparison of the diagnostic efficacy in type 1 autoimmune pancreatitis based on biopsy specimens from various organs. *Pancreatology* 14(3):186-192, 2014.

Nakazawa T, Itaru Naitoh, Kazuki Hayashi, Hitoshi Sano, Katsuyuki Miyabe, Shuya Shimizu, Takashi Joh. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: A distinct entity? *World J Gastroenterol* 2014 March 28; 20(12): 3245-3254

Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, et al. Comparison study of the immunohistochemical stainings for the diagnosis of Type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Aug 10. [Epub ahead of print]

Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, et al. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 49(4):715-726, 2014.

Nakazawa T, Naitoh I, Ohara H. IgG4-related sclerosing cholangitis P101-110. *Autoimmune pancreatitis*, Springer 2015.

## 2. 学会発表

田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦における PSC と IgG4 関連硬化性胆管炎に対する内科的治療の実態」 第 18 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション 4 「自己免疫性肝胆疾患：病態解明と治療の工夫」 (神戸、2014. 10. 23)

田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦における原発性硬化性胆管炎の予後 ～全国調査の結

果から～」 第 50 回日本胆道学会学術集会. (東京、2014. 9. 26)

田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「IgG4 高値の原発性硬化性胆管炎の検討」 第 100 回日本消化器病学会総会 (東京、2014. 4. 26)

G. 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  
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、2013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 264 例（非昏睡型 127 例，急性型 65 例，亜急性型 72 例）と LOHF 12 例の計 276 例が登録され、これら症例の解析から、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 1998 年以降変化が認められないが、昏睡型では特に B 型の予後が不良であり、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い。一方、自己免疫性症例、薬物性症例、成因不明例は特に亜急性型で救命率が向上した。しかし、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。WG-1 は急性肝不全の成因と LOHF の診断基準を改訂した。WG-2 は副腎皮質ステロイドのパルス療法、WG-3 は on-line HDF を中心とした人工肝補助の標準化を進めている。また、個別研究として劇症肝炎の診断、予後予測、肝移植などに関する臨床研究が報告された。

## 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。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 26 年度は 2013 年の発症例を集計し、肝炎以外の症例および非昏睡型も含めて、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 が活動を続けている。さらに、個別研究としては劇症肝炎の診断、予後予測、肝移植の検討などの臨床研究を行った。

## 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、2013 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 264 例（非昏睡型 127 例，急性型 65 例，亜急

性型 72 例）と LOHF 12 例登録され、肝炎症例は 219 例（非昏睡型 104 例，劇症肝炎急性型 40 例，亜急性型 64 例，LOHF 11 例），肝炎以外の症例が 57 例（非昏睡型 23 例，急性型 25 例，亜急性型 8 例，LOHF 1 例）であった。

病型および肝炎の有無で区分した場合の比率は前年度とほぼ同等であった。また、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する傾向が、前年度までと同様に観察された。内科的治療による救命率は、全体で前年までと同程度で、1998 年以降は明らかな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た。一方、従来、予後不良であった自己免疫性の救命率は、2012 年の症例から向上したが、この傾向は 2013 年の症例でも続いていた。また、薬物性と成因不明例の救命率も向上してきている。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、2014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に関して、B型キャリア例の分類を改訂した。また、同診断基準の注記に記されているLOFHの診断基準を改訂した。今後はわが国におけるacute-on-chronicの概念、診断基準の作成に着手する予定である。

## 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」を実施しているが、登録症例の増加がなく、十分な検討が困難となっている。このため、急性肝不全、LOFの全国調査に登録された2010年以降に発症したB型症例を対象として、副腎皮質ステロイドの投与状況を予後との関連を解析し、その標準化を図る予定である。

## 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、わが国における人工肝補助療法の標準化を図る作業を継続して行っている。

## 5. 分担研究

井戸研究分担者は急性肝炎症例のプロトロンビン時間の経過を解析し、治療介入時期として60%を基準とすることを提唱した。滝川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」の登録例を基に、副腎皮質ステロイド投与の開始時期として、プロトロンビン時間50%台が適切であることを発表した。両研究で同様の開始基準が報告され、WG-2でもこれを参考とした解析を行うことになる。

一方、横須賀研究協力者は成因不明ないし高齢者の急性肝不全症例を解析した。また、免疫抑制療法実施中における感染症の実態を調査することで、治療法の標準化に向けた臨床情報を集積している。

森脇研究協力者は劇症肝炎の予後予測に

用いるスコアリングを再評価し、その継時的観察の意義を、肝移植症例の予後との関連で解析した。一方、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法およびこれらを複合したハイブリッド型統合モデルを試験運用してきたが、これをスタンド/アローン型からブラウザー/サーバー型に移行することに成功した。何れの予後予測システムも、2010年以降の最近の症例を基に、validationする時期を迎えており、次年度の課題となる。

## C. 結 論

非昏睡例、肝炎以外の症例も含めた急性肝不全、LOHF症例の実態が明らかになってきた。また、成因分類とLOHFの診断基準を改訂し、治療の標準化も進んでいる。次年度は各種の予後予測システムを最近の症例を基に再評価することが最大の課題となる。

## D. 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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分科会総括研究報告書

門脈血行異常症に関する研究

研究分担者 森安史典 東京医科大学消化器内科学分野 主任教授

A. 研究目的・方法

門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッドキアリ症候群：BCS）は、門脈血行動態の異常を来たす原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者のQOLを著しく低下させる難治性疾患である。本疾患は1975年より約40年間にわたり、厚生省特定疾患として調査研究が行われてきた。2013年度までは、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業として、①病因病態の究明、②新しい治療法の開発、③診療ガイドラインの作成、④全国疫学調査の研究が厚生労働省の管轄の元で行われてきたが、平成26年度からは上記研究のうち、①と②は厚生労働科学研究委託費・難治性疾患等実用化研究事業（鹿毛班）へ委託研究され、③と④が厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」として継続されている。

平成26年度において、門脈血行異常症分科会は以下の活動を行った。

1. Mindsガイドラインに沿った診療ガイドラインの作成
2. 全国疫学調査
3. 厚生労働科学研究委託費研究事業「門脈血行異常症に関する調査研究」の班員が所属する施設における定点モニタリングによる疫学調査
4. 検体保存センターにおける症例登録

B. 研究結果・考察

1. Mindsガイドラインに沿った診療ガイドラインの作成（森安研究分担者・分科会長、および門脈血行異常症分科会全員、厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）門脈血行異常症に関する調査研究班（鹿毛班：久留米大学）の班員全員

の協力による）

門脈血行異常症はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていないのが現状である。現時点では食道静脈瘤などの門脈圧亢進症に対する治療も対症療法に留まっている。そのため、病因病態を解明し、新規治療の開発及び、臨床診断・治療に有用なガイドラインの作成が求められている。すでに2013年、門脈血行異常症の改訂ガイドラインが公表されたが、本研究班では最新のエビデンスに基づきこのガイドラインの改訂作業に着手した。基本方針は以下の通りである。

（1）前年度（2013年度改訂）のガイドラインを基本とする。

（2）疾患別（IPH、EHO、BCS）の作成を目指す。

（3）Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠する。

（4）海外と本邦で3疾患の定義や治療法が異なることも多いため、文献に基づく推奨度やエビデンスレベルにとらわれ、本邦での検査・治療とかけ離れることのないよう、十分議論する。

（5）エビデンスレベルが低くてもガイドラインとして重要と考えれば取り入れる。

（6）厚生労働科学研究委託費調査研究班（鹿毛班）の研究成果を十分踏まえる。

平成26年度には、厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）門脈血行異常症に関する調査研究班（鹿毛班：久留米大学）の班員全員の協力を得て、当初219項目のクリニカルクエスチョンを抽出し、これらを班員全員の協議によって再検討し、最終的に100項目のクリニカルクエスチョンを作成した。平成28年度までのガイドライン改訂を目標としている。

2. 全国疫学調査（大藤研究協力者、お

よび門脈血行異常症分科会全員)

門脈血行異常症に関する全国調査は過去1999年、2005年に行われており、今回はほぼ10年ぶりに全国調査を行う。本調査は「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班(研究代表者:中村好一)」において確立されている調査プロトコールに従って実施され、1999年および2005年に実施した全国疫学調査と同様の手法をとっており、経年的な比較検討が可能である。また、全国の診療科を層化無作為抽出した標本に基づくことから、高い確度の疫学情報を得ることができると期待される。

本研究の実施にあたっては、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会および東京医科大学倫理委員会の承認を得た。

今年度、一次調査の対象として、内科(消化器担当)、外科(消化器担当)、小児科、小児外科を標榜する全国の医療機関(15,167科)から、病床規模別に層化無作為抽出法にて、4,053科(26.7%)を選定した。一次調査の調査内容は、2014年1月1日から12月31日の期間に受診したIPH、EHO、BCSの患者数(男女別)とした。

来年度に予定している二次調査は、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、人数分の調査票を送付することにより実施する。

### 3. 厚生労働科学研究委託費研究事業「門脈血行異常症に関する調査研究」の班員が所属する施設における定点モニタリングによる疫学調査(大藤研究協力者、および門脈血行異常症分科会全員)

門脈血行異常症の臨床疫学特性について、上記の全国疫学調査を用いた検討を行うことにより最も精度の高い結果が得られる。しかしその一方で調査にかかる労力・費用が多額であり、頻繁に実施することは不可能である。

そこで、平成24年度より、門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングする新たな手法として、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設を「定点」とし、門脈血行異常症の新患例・手術例・死亡例を継続的に登録するシステム(定点モ

ニタリングシステム)を開始した。「門脈血行異常症に関する調査研究班(研究代表者:鹿毛 政義)」の班員が所属する施設および関連病院を「定点」とし、各「定点」医療機関において、門脈血行異常症の新患例・手術例・死亡例に遭遇した場合、所定の調査票を記載して、調査事務局(大阪市立大学公衆衛生学)に郵送することにより、患者情報の登録を行っている。

本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。また、班員の所属施設においても必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

平成24(2012)年より登録を開始し、平成26年10月末日時点までに登録された新患例は合計49人(IPH:22人、EHO:8人、BCS:19人)であった。このうち、平成21(2009)年以降に診断された患者38人(IPH:17人、EHO:5人、BCS:16人)を対象に臨床疫学特性に関する集計解析を行った。男性の比率は、IPH:41%、EHO:20%、BCS:56%、診断時の平均年齢はIPH:48.9歳、EHO:42.8歳、BCS:44.5歳であった。飲酒歴を有する者が、BCSで多く(57%)、飲酒歴がBCSの発症に関与している可能性がある。診断時の主要な症状として、脾腫、吐下血、腹水、などが挙げられる。また、食道静脈瘤を約8割、胃静脈瘤を約半数に認めた。経過中、IPHの6人(35%)、BCSの8人(50%)では手術療法を施行されていた。経過中の死亡例は認めなかった。

門脈血行異常症は患者数が非常に少ないため、登録数の蓄積には時間を要する。しかし、今後のさらなる登録蓄積により、門脈血行異常症の実態をあらわす、貴重なデータベースとなることが期待できる。

### 4. 検体保存センターにおける症例登録(橋爪研究協力者)

平成18年3月、門脈血行異常症の臨床検体を保存し、ガイドライン作成や病態解析などに活用するための検体保存センターが設立され、九州大学大学院医学研究院倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会により承認された。厚

生労働省の倫理指針に沿って、検体提供施設、検体保存施設、検体解析施設それぞれにおける倫理審査委員会の設置・承認が行われ、平成 26 年 12 月現在で九州大学、長崎大学、大阪市立大学、大分大学、琉球大学、昭和大学、久留米大学医学部、東京医科大学、名古屋大学、山口大学の各施設において倫理審査委員会の承認を得ている。

対象疾患は門脈血行異常症だけでなく、健常人、肝硬変、非肝硬変肝疾患患者の検体も対照群として登録している。採取される試料の種類と量は、血液（30ml 以下）、肝組織（ホルマリン・凍結：肝切除症例、3g 以下）脾組織（ホルマリン・凍結：脾摘症例、3g 以下）で、現在の登録状況は 75 症例（内 IPH:11 例、EHO:3 例、BCS:27 例）である。今後も登録症例の増加が見込まれ、本センターのシステムは門脈血行異常症のガイドラインや重症度分類の作成に大きく寄与するものと考えられる。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に対する肝移植に関する研究

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：難治性肝胆道疾患のうち、末期の病像を呈するものはしばしば肝移植が適応となる。東京大学における PBC および PSC に対する成人生体肝移植自験例を検討した。生体肝移植後の成績は何れも 5 年生存率 80%以上と概ね良好であるが、脳死ドナーの不足ははまだ解決されていない大きな問題である。本邦における脳死肝移植のさらなる発展が待たれる。

共同研究者

菅原寧彦

(東京大学医学部 人工臓器移植外科)

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)

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。

A. 研究目的

下記 2 つの疾患について、肝移植実施施設の観点から検討を行った。

- ① 原発性硬化性胆管炎(以下PSC)：PSC は、胆管周囲の慢性炎症および線維化により肝内・肝外に狭窄を来す進行性胆汁うっ滞性疾患である。進行例では予後不良なため、根治的治療として肝移植が選択肢の一つとなるが、移植術後のPSC再発によりグラフト不全を来しうる。また、日本の生体肝移植(LDLT)例114例のうち26例(27%)で再発を認め、その69%はグラフトロスに至ったと報告されている(Egawaら、2011)。そこで、当院におけるPSCに対する肝移植の現状を検討した。
- ② 原発性胆汁性肝硬変(以下PBC)：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、い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

B. 研究方法

① PSC:

- (1)1996 年から 2014 年 6 月までの間、PSC 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。
- (2)当該症例のうち、当科で LDLT を施行した群の患者背景を検討し、その累積生存率・累積再発率について Kaplan・マイヤー法を用いて解析した。また、移植後に PSC の再発を認めた症例について詳細を検討した。
- (3)当院が脳死肝移植実施施設に認定された 2001 年以降 2014 年 6 月までの間に、当院にて肝移植適応を評価された PSC 症例の現状と経過を解析した。

② PBC:

- 1996 年から 2014 年 6 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

① PSC:



(1) 1996年から2014年6月までに当院にて成人に対する生体肝移植は451例施行された。そのうちPSCに対してLDLTを施行された症例は16例であった。また、他院でLDLTを施行された症例、当科で脳死肝移植(DDLT)を施行された症例、海外渡航しDDLTを施行された症例が各々1例ずつ当科にてフォローされていた。

(2) 当科にてPSCに対してLDLTを施行された16例に関して、年齢の中央値は42(19-61)歳、性別は男性8例(50%)、初発症状から移植までの年数は12(2-19)年、移植時MELDスコアは20(12-30)・Mayo PSC risk scoreは3.2(1.8-3.9)であった。16例中6例(38%)に潰瘍性大腸炎の合併を認め、4例(25%)に食道静脈瘤破裂の既往があった。当該16例の移植後観察期間の中央値は9.1(3-15.2)年で、累積生存率は5年94%、10年68%であり、現在の時点では非PSC症例の生存率と差を認めていない。肝移植後のPSC再発はGraziadeiらの基準(Hepatology 1999)に基づいて診断され、16例中7例(44%)に再発を認めた。7例のうち5例が一親等の親族(母3例・父2例)からの臓器提供を受けていた。PSCの移植後無再発生存率は5年72%、10年50%であった。再発までの期間の中央値は4.4(1.1-6.1)年だった。再発した7例のうち、期間中に5例が生存(内2例が脳死肝移植待機中)、2例が死亡(1例は海外渡航し再移植後に死亡、1例は脳死肝移植待機中に死亡)していた。尚、当科で脳死肝移植を施行された1例にもPSCの再発を認めたが、現在も生存中である。

## ② PBC:

当該期間中、PBCに対して肝移植を施行された症例は87例(生体肝移植84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47%を占め、年齢は35±12歳で、86%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(r<sup>2</sup>=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88%・83%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=0.46)。

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52日だった。免疫抑制剤は、タクロリムスペース(±MMF and/or Steroid)が72例(83%)、シクロスポリンベース(同)が15例(17%)だった。フォロー期間中、30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

- ① PSCについて、自験例を検討し、世界で初めてPSCが生体肝移植後高率に再発しうることを指摘した。PSCでは内科治療が奏功し安定した経過をたどる症例も有ることから、「移植適応時期」としての判断には慎重になるべきであると考え、積極的な生体肝移植の適応には躊躇する時期を経たが、移植し得なかった症例の予後を併せて対象とした今回の検討からは、生体肝移植のsurvival benefitが示された。
- ② PBCについて、移植年代別の患者の特徴をパターン化しえた。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

PSC・PBCに対する生体(および脳死)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、本邦における上記疾患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. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable Rare Dis Res.* 2015; 4: 33-8.
2. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res.* 2015; 4: 24-32.
3. Akamatsu N, Sugawara Y, Nakazawa A, Nishioka Y, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Hemostatic status in liver transplantation: Association between preoperative procoagulants/anticoagulants and postoperative hemorrhaging/thrombosis. *Liver Transpl.* 2015; 21: 258-65.
4. Akamatsu N, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Adult right living-donor liver transplantation with special reference to reconstruction of the middle hepatic vein. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2777-87.
5. Harada N, Tamura S, Sugawara Y, Togashi J, Ishizawa T, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Yamashiki N, Kokudo N. Impact of donor and recipient single nucleotide polymorphisms of IL28B rs8099917 in living donor liver transplantation for hepatitis C. *PLoS One.* 2014; 9: e90462.
6. Kawaguchi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Hamada T, Tanaka T, Ishizawa T, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Impact of early reoperation following living-donor liver transplantation on graft survival. *PLoS One.* 2014; 9: e109731.
7. Shindoh J, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T,

- Kokudo N. Evaluation methods for pretransplant oncologic markers and their prognostic impacts in patient undergoing living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2014; 27: 391-8.
8. 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. *Hepatol Res.* 2014; 44: E3-E10.
9. 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. *Hepatol Res.* 2014; 44: 993-9.
10. Kaneko J, Sugawara Y, Yamaguchi T, Harada N, Akamatsu N, Ishizawa T, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tamura S, Tanaka T, Kokudo N. Telaprevir-based triple therapy for hepatitis C null responders among living donor liver transplant recipients. *Biosci Trends.* 2014; 8: 339-45.

## 2. 学会発表

田中智大、國土典宏  
PD2:データマイニングを用いた肝移植後肝細胞癌再発の新たな予測モデルの構築

田中智大、國土典宏  
WS4:肝移植時期別にみた PBC の臨床像

田中智大、國土典宏  
WS5:非代償性肝硬変に対する肝移植の位置づけ—脳死肝移植登録評価の現状—

※以上、第50回肝臓学会総会（ホテルニ

ューオータニ東京、東京、2014年5月）

赤松延久、國土典宏  
S1-6 前治療のあるミラノ基準内肝細胞癌症例に対する東京大学での肝移植成績

田中智大、國土典宏  
S3-2 肝移植後の再発 C 型肝炎に対する治療の変遷と課題

田村純人、國土典宏  
S4-3 B 型肝炎に対する生体肝移植の経験

宮田陽一、國土典宏  
WS1-8 当院での左葉グラフト選択基準と成績

長田梨比人、國土典宏  
WS2-6 東京大学における高齢ドナーからの生体肝移植の成績

金子順一、國土典宏  
WS4-3 肝不全に対する再肝移植の適応と予後

野尻佳代、國土典宏  
WS6-7 東京大学医学部附属病院における肝移植希望患者の動向

※以上、第32回日本肝移植研究会(京王プラザホテル、東京、2014年7月)

菅原寧彦、國土典宏  
S6-3 脳死肝移植ドナーの基準

宮田陽一、國土典宏  
S10-4 当科における真菌感染症の早期診断と対策

田中智大、國土典宏  
S11-6 肝移植医療における消化器内科医の役割

金子順一、國土典宏  
S12-8 成人生体肝移植後の de novo がんに対するスクリーニング法と予後

### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

### Ⅲ－１． 自己免疫性肝炎分科会

#### 1. 自己免疫性肝炎全国調査

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. 急性肝炎期 AIH の診断指針作成のための分科会調査(肝組織評価も含めて)

信州大学医学部内科学第二 吉澤 要

金沢大学医学系研究科形態機能病理学 原田 憲一

#### 3. 自己免疫性肝炎の重症度分類の再評価

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

虎の門病院肝臓内科 鈴木 義之

#### 4. 高齢者自己免疫性肝炎の病態と診療実態

愛媛大学大学院消化器内分泌代謝内科学 阿部 雅則

#### 5. AIH 患者における QOL 調査

福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正

#### 6. 小児期発症自己免疫性肝炎全国調査

済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 藤澤 知雄



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

自己免疫性肝炎全国調査

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎 (AIH) 分科会では、AIH に関する全国調査を計画している。平成 21 年 1 月 1 日から 5 年間の新規 AIH 症例を対象として全国 437 施設へ調査票を配布した。平成 27 年度にこれら全国調査票の回収と解析を予定している。

共同研究者

銭谷幹男 東京慈恵会医科大学  
消化器内科  
吉澤 要 信州大学医学部内科第二  
山本和秀 岡山大学大学院医歯薬学総  
合研究科消化器・肝臓内科学  
阿部雅則 愛媛大学消化器・内分泌・  
代謝内科  
鈴木義之 虎の門病院分院臨床検査部  
藤澤知雄 済生会横浜東部病院・小児肝  
臓消化器科  
高橋敦史 福島県立医科大学消化器・リ  
ウマチ膠原病内科

方法：日本肝臓学会理事・東西支部評議員 (内科系・外科系) 所属施設 (437 施設) へ調査票を郵送し回収・データの解析を行う。

(倫理面への配慮)

本調査については福島県立医科大学倫理委員会の承認を受けている (福島医大倫理委員会 受付番号 2170)

C. 研究結果

D. 考察

E. 結論

本研究は現在実施中で平成 27 年度内に解析結果を公表予定である。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎 (AIH) に関する全国・疫学調査を行い、この調査結果及び科学的根拠に基づいて診断基準および重症度分類、診療ガイドラインの作成および改訂を行う。これらを通じて、難治性肝・胆道疾患の医療水準の向上と医療経済の効率化への貢献を図ることを目的とする。

B. 研究方法

対象：平成 21 年 1 月 1 日～平成 25 年 12 月 31 日までに新規に診断された自己免疫性肝炎患者 (AIH 診断基準\*を満たした患者) 目標 1000 例

\*: 下記 AIH 診断基準①～③のいずれかを満たす者 ①厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の診断指針 ②改訂版国際診断基準・スコアリングシステム ③簡易型国際診断基準・スコアリングシステム



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

急性肝炎期 AIH の診断指針作成のための分科会調査 (肝組織評価も含めて)

研究協力者 吉澤 要 信州大学消化器内科 特任教授  
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

研究協力者 原田憲一 金沢大学医学系研究科形態機能病理学

研究要旨：急性に発症し、組織学的にも急性肝炎像を呈する自己免疫性肝炎は、特異的な診断法がなく、原因不明の急性肝炎の中からの鑑別診断するか、臨床所見、病理所見を含め、その診断指針が必要である。その診断指針を作成するための多施設での症例集積とその解析を目的とした。25 症例で検討し、臨床データでは抗核抗体陰性あるいは低力価、IgG 正常域症例が多いこと、このため国際診断基準のうち、簡易版では診断困難なことが示された。組織所見では、線維化はわずかで、典型例で特徴的な interface hepatitis, 形質細胞浸潤は少なかった。急性型に特徴的といわれる Zone 3 necrosis は半数、emperipolesis も 1/4 の症例にしか認められなかった。しかしながら、急性型 AIH の病理診断基準は、病理医間でも統一見解がなく、今後、複数の病理での組織診断基準の作成を行うこととし、臨床所見、病理所見を総合的に検討して診断指針を作成する。

研究協力者 山本和秀 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学  
阿部雅則 愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科  
大平弘正 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科  
島医科大学、信州大学・信州上田医療センター) で、急性型 AIH と考えられる症例の調査を行い、肝組織標本を金沢大学病理で下記の項目について病理診断を行った。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎 (AIH) は、抗核抗体陽性、IgG 高値で、肝の慢性活動性炎症所見を特徴とする疾患である。しかし、急性に発症し、組織学的にも急性肝炎像を呈するものが報告され、特異的な診断法がない中で、原因不明の急性肝炎の中からの鑑別診断は明確でない。本研究では、臨床所見、病理所見を含め、急性肝炎型 AIH の診断指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

AIH 分科会班員の 6 施設 (愛媛大学、岡山大学、慈恵会医科大学、虎の門病院、福

Interface 肝炎 (なし、軽微、明瞭、不明)・門脈域炎 (なし、軽微、明瞭、不明)・線維化 (なし、F1, F2, F3, F4, 不明)・胆管傷害 (なし、あり、不明)・形質細胞浸潤 (なし、軽微、明瞭、不明)・ロゼット形成 (なし、あり、不明)・実質内壊死/炎症 (なし、軽微、明瞭、不明)・zone 3 necrosis (なし、あり、不明)・emperipolesis (なし、あり、不明)・その他の所見 ( )

(倫理面への配慮)

臨床所見、組織標本の診断に関しては、匿名性は保たれている。

C. 研究結果

現在のところ 32 症例の臨床データ、病理所見を集積した。32 例中 25 例が組織学的に急性肝炎と診断され、7 例は acute on



chronic であった。年齢は 20-80 歳で平均 51.9 歳と典型例よりは若年であった。抗核抗体は 20% で陰性、x40 も 24% であり、IgG は平均 1686.5 mg/dL、60% で正常域内であった。国際診断基準のうち IAIHG score では、確診 40%、疑診 48% であったが、簡易版では確診 8%、疑診 12% で、後者では診断困難であった。ステロイドは 24 例中 23 例に投与され、全員寛解したが、5 例で再燃が見られた。組織学的検討では、線維化はないか、ごく軽度で、形質細胞浸潤も明瞭なもの 10 例 40% で、なしも 6 例 24% であった。ロゼット形成は 3 例のみに見られた。実質炎は大多数例に見られたが、Zone 3 necrosis は半数、emperipolesis は 25% のみであった。

#### D. 考察

国際診断基準のうち、簡易版で診断困難な理由は、抗核抗体陰性あるいは低力価、IgG 正常症例が多いためであった。組織学的な所見に関しては、典型的な所見である、interface hepatitis、形質細胞浸潤、ロゼット形成などは少なく、急性 AIH に特徴的とされる Zone 3 necrosis は半数、emperipolesis も 1/4 の症例にしか認められなかった。しかしながら、急性 AIH の組織所見に関しては、病理医間でも統一された見解が少ないのが現状である。複数の病理医での組織診断基準の作成が必要と考えられた。

#### E. 結論・今後の方針

急性型自己免疫性肝炎の診断指針を作成するためには、何を以て診断するか(自己抗体、病理組織、ステロイド治療反応性、他の自己免疫性疾患の合併など)を議論する必要がある。このためにはさらに症例数を増やし、組織学的所見の集積と臨床データとの対比が必要である。また、病理診断基準の作成は重要であり、複数の病理医による検討を行う予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Kimura T, Joshita S, Komatsu M,

Matsumoto A, Tanaka E, Ota M. Human leukocyte antigen class II haplotypes affect clinical characteristics and progression of type I autoimmune hepatitis in Japan. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100565.

2) Miyake Y, Yamamoto K, Matsushita H, Abe M, Takahashi H, Umemura T, Tanaka A, Nakamura M, Nakamoto Y, Ueno Y, Saibara T, Takikawa H, Yoshizawa K, Ohira H, Zeniya M, Onji M, Tsubouchi H, Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group of Japan. Multicenter validation study of anti-programmed cell death-1 antibody as a serological marker for type I autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2014; 44 (13) 1299-1307.

3) Joshita S, Umemura T, Nakamura M, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ishibashi H, Tanaka E, Ota M. STAT4 gene polymorphisms are associated with susceptibility and ANA status in primary biliary cirrhosis. *Dis Markers* 2014 Epub 2014 Feb 4.

4) Kaname Yoshizawa, Akihiro Matsumoto, Takeji Umemura. Part I Autoimmune hepatitis 3 Epidemiology and natural history in Japan. Hiromasa Ohira ed. *Autoimmune Liver Diseases*. Springer Tokyo pp 37-44 2014

5) 吉澤 要 自己免疫性肝炎 2015 今日の治療指針 医学書院 541-542 2015

##### 2. 学会発表

1) Umemura T, Ota M, Joshita S, Yoshizawa K, Tanaka E. HLA class II haplotype affect clinical characteristics and progression of type I autoimmune hepatitis in Japan. 28<sup>th</sup> European Immunogenetics and Histocompatibility Conference Stockholm 2014. 6. 5

2) 梅村武司、吉澤 要、田中榮司 自己免疫性肝炎の発症と病態進行に関連する HLA ハプロタイプの検討 第 40 回日本肝臓学会東部会 東京 2014. 11. 28

3) 吉澤 要、森田 進、沖山 洋 一地方都市の急性肝炎の実態 第 40 回日本肝

臓学会東部会 東京 2014. 11. 27

4) 吉澤 要、森田 進、梅村武司 2 次  
医療圏における自己免疫性肝炎の有病率  
・罹患率の解析 第 18 回日本肝臓学会大  
会 神戸 2014. 10. 24

5) 吉澤 要、梅村武司、城下智、松本晶  
博、田中榮司 自己免疫性肝炎の病態と抗  
アクチン IgG 抗体、抗 chromatin 抗体との  
関連 第 50 回日本肝臓学会総会 東京  
2014. 5. 29

#### G. 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 (難治性疾患等政策研究事業)  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

自己免疫性肝炎の重症度分類の再評価

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  
(消化器内科) 教授

研究協力者 鈴木 義之 虎の門病院 肝臓内科 部長

研究要旨:2013年に当調査研究班で作成された本邦の自己免疫性肝炎診療ガイドラインには、重症度判定基準が定められた。しかし、この重症度判定基準の妥当性については科学的根拠となるデータが明らかではないという欠点がある。目的:重症度判定基準の妥当性を検討する目的で、急性肝不全を対象に構築された劇症化予知式に基づき岩手医大で集積された症例、および劇症肝炎の登録システムにより集積された埼玉医大の症例について、本判定基準の妥当性を検証した。成績:死亡および移植に至った症例は全て重症度判定基準の重症に判別された。考案:自己免疫性肝炎診療ガイドラインで新たに示された重症度判定は死亡に至る可能性のある症例を選別する上で有用であることが確認された。しかし、重症化に至る症例では、既存肝疾患の程度、合併症など他の要因も存在することなども、考慮が必要であり、今後更なる検討による判定要素の再考も必要である。なお、慢性症例の急性増悪についても、重症度判定基準の検討が必要である。

共同研究者

小池 和彦 東京慈恵会医科大学  
第三病院講師

A. 研究目的

本研究班により提示された自己免疫性肝炎診療ガイドラインに含まれる自己免疫性肝炎の重症度判定基準の重症度分類の妥当性を前向きコホートにより集積された症例を用いて検証し、その妥当性を明らかにする。

B. 研究方法

対象:コホート1:急性肝不全の救命率改善の目的で岩手医大において構築された劇症化予知式に基づき集積された症例を用いた。すなわち、昏睡発現予知、早期搬送システムにより地域医療ネットワークから登録された症例のうち、病因として自己免疫性肝炎が診断可能な39例(男性:11例、女性:28例)を対象とした。転帰は死亡3例、生存34例、不明1例、未記載1例で、臨床病型は急性肝障害11例、急性肝不全非昏睡型13例、急性肝不

全昏睡型急性型1例、慢性肝不全急性増悪型13例、未記載1例であった。(表1)コホート2:本研究班劇症肝炎分科会による、研究班提唱の急性肝不全、ないしLOHFの診断基準に合致する登録症例のうち、病因として自己免疫性肝炎が診断可能な42症例(男性:11例、女性:31例)を対象とした。転帰は死亡6例、移植に至ったもの2例、生存34例であった。(表2)

方法:コホート1については臨床検査成績により自己免疫性肝炎の重症度を判定し、重症度判定基準の妥当性を検証した。コホート2については臨床検査所見および画像検査所見を用いてコホート1と同様に自己免疫性肝炎の重症度判定基準を行い、その妥当性を検証した。

(倫理面への配慮)

コホート1は岩手医科大学のコホート2は埼玉医科大学それぞれの倫理委員会の承認のもとに実施された。

C. 研究結果

コホート1の結果として、総ビリルビン値は重症度判定基準の5mg/dl超に死亡3例が含まれており、2例は10mg/dl超の高度黄疸例であった。(図1)AST値は重症度判定基準の200IU/L超に死亡3例が含まれ、2例は1000IU/L以上の高値であった。(図2)ALT値は重症度判定基準の200IU/L超に死亡3例が含まれていたが、2例は200IU/Lから300IU/L台と比較的低値であった。(図3)プロトロンビン時間は重症度判定基準の60%未満に死亡3例が含まれており、40%未満は1例のみであった。(図4)重症度判定基準の重症に分類されるプロトロンビン時間60%未満であり、総ビリルビン値5mg/dl超、またはトランスアミナーゼ値200IU/L超に死亡3例が含まれた。(図5)

コホート2は生存と死亡/移植例の2群間の検討を行った。結果として、肝萎縮は生存例では34例中9例(26.5%)であったが、死亡/移植例で8例中6例(75%)と高率に認めた。(図6)総ビリルビンの平均値は生存例が15.3mg/dlであったが、死亡/移植例では23.9mg/dlと有意に高値を示した。(図7)D/T比には2群間に差異を認めず。(図8)ASTの平均値は生存例が高値の傾向であったが2群間に差異を認めず。(図9)ALTの平均値は生存例が967.1IU/Lであり、死亡/移植例の351.8IU/Lに比して有意に高値であった。(図10)プロトロンビン時間およびPT-INRの平均値は2群間に差異を認めず。(図11)評価可能であった死亡/移植6例全例が重症度判定基準の重症に分類された。(図12)合併症の頻度は、生存例で34例中4例(11.8%)と低率であったが、死亡/移植例では8例中6例(75%)と高率であった。(図13)

#### D. 考察

2つのコホートにおいて死亡/移植例は全例が自己免疫性肝炎の重症度判定基準の重症に分類された。このことから重症に分類されるプロトロンビン時間60%未満であり、総ビリルビン値5mg/dl超、またはトランスアミナーゼ値200IU/L超は適切な基準と考えられた。画像検査所見では75%(6/8例)で肝萎縮が確認され、生存

例に比して有意に高率であった。臨床兆候については十分に評価できなかったが、死亡/移植例の75%(6/8例)でDICなどの合併症が確認され、生存例に比して有意に高率であった。このことから肝性脳症などの臨床徴候の判定基準の項目以外にDICなどの合併症の発生が予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。今後の課題として、今後多数例において、今回評価できなかった経時的な臨検所見の変化と予後の関係を考慮した解析も必要と考えられた。また、自己免疫性肝炎と診断され慢性の経過中に急性増悪した症例の重症度判定基準についても検討が必要である。

#### E. 結論

自己免疫性肝炎診療ガイドラインにおける重症度判定基準の重症度分類について再評価を行った。今回自己免疫性肝炎81例の検討において、重症度分類の設定は適切と考えられ、重症と判断された場合には、遅延なく肝臓専門医への相談を考慮することは妥当と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Oikawa T., Kamiya A., Zeniya M., Chikada H., Hyuck A.D., Yamazaki Y., Wauthier E., Tajiri H., Miller L.D., Wang X.W., Reid L.M., Nakauchi H.: Sal-like protein 4 (SALL4), a stem cell biomarker in liver cancers. *Hepatology* 57; 1469-1483(2013)
- Minoru N, Hisayoshi K, Atsushi T, Atsumasa K, Masahiro I, Kazuhide Y, Hiromasa O, Mikio Z, Etsuko H, Masao H, Shuichi K, Yoshiyuki U, Kentaro K, Shinji S, Kenichi H, Kuniaki A, Yasuhiro M, Masanori A, Makiko T, Toshiji S, Shotaro S, Hajime T, Morikazu O, Hirohito T, Yasuni N, Hiromi I: Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *HepatologyRes*(2014)