

3. Mikio Zeniya, Takashi Wada: Immunosuppressive therapy for primary biliary cirrhosis: Do we need in future? *Hepatology Res*44;935-936(2014)

4. Mikio Zeniya, Takashi Wada: The therapeutic effect of UDCA is a factor in determining the prognosis of primary biliary cirrhosis. *J Gastro*49; 1438-1439(2014)

5. Yasuhiro Miyake, Kazuhide Yamamoto, Hiroshi Matsushita, Masanori Abe, Atsushi Takahashi, Takeji Umemura, Atsushi Tanaka, Makoto Nakamura, Yasunari Nakamoto, Yoshiyuki Ueno, Toshiji Saibara, Hajime Takikawa, Kaname Yoshizawa, Hiromasa Ohira, Mikio Zeniya, Morikazu Onji, Hirohito Tsubouchi and Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group of Japan: Multicenter validation study of anti-programmed cell death-1 antibody as a serological marker for type 1 autoimmune hepatitis *Hepatology Res* 44; 1299-1307(2014)

6. Shuichi Katoh, Markku Peltonen, Takashi Wada, Mikio Zeniya, Yoichi Sakamoto, Kazunori Utsunomiya, Jaakko Tuomilehto: Fatty liver and serum cholinesterase are independently correlated with HbA1c levels Cross-sectional analysis of 5384 people. *J of I Medi Res*42, 542-553(2014)

7. 高野啓子, 高橋宏樹, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 小池和彦, 田尻久雄, 銭谷幹男: 原発性胆汁性肝硬変の性差による発症時臨床像・治療反応性・予後の差異の検討, *医学と薬学* 70 巻 3 号 494(2013)

8. 高野啓子, 佐伯千里, 銭谷幹男:【消化器薬-新時代の治療指針】肝胆膵疾患 自己免疫性肝胆疾患, *Medicina*51 巻 1 号 76-80(2014)

9. 中川良, 銭谷幹男:【肝臓病診療のアップデート】原発性胆汁性肝硬変, 診断と治療 102 巻 11 号 1707-1713(2014)

2. 学会発表

1. 水野雄介, 石川智久, 石田仁也, 天野克之, 穂苅厚史, 銭谷幹男, 田尻久雄, 小中原康子, 湯浅愛: 肝硬変症例の栄養学的不均衡と潜在性脳症, 第 48 回日本成人病(生活習慣病)学会 東京(2014)

2. 高橋宏樹, AssisDavid, 高野啓子, 中川良, 小幡和彦, 石田仁也, 中野真範, 佐伯千里, 国安祐史, BoyerJames, 銭谷幹男: MIF-173 遺伝子多型は人種差を越えて自己免疫性肝炎の疾患活動性に関与する, 第 50 回日本肝臓学会総会 東京(2014)

3. 高野啓子, 高橋宏樹, 中川良, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 小池和彦, 田尻久雄, 銭谷幹男: 原発性胆汁性肝硬変の治療前 ALT 値は ALP 値、治療反応性とともに重要な予後規定因子である, 第 50 回日本肝臓学会総会 東京(2014)

4. 高野啓子, 高橋宏樹, 中川良, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 小池和彦, 田尻久雄, 銭谷幹男: 原発性胆汁性肝硬変に対する副腎皮質ステロイド治療の効果および適応症例の検討, 第 50 回日本肝臓学会総会 東京(2014)

5. 中川良, 高橋宏樹, 室山良介, 高野啓子, 後藤覚, 中野真範, 佐伯千里, 松原康郎, 加藤直也, 銭谷幹男: 原発性胆汁性肝硬変の CD4+T 細胞における発現遺伝子の網羅的解析, 第 50 回日本肝臓学会総会 東京(2014)

6. 佐伯千里, 中川良, 銭谷幹男: 自己免疫性肝障害の病態と治療をめぐる問題点 肝内、末梢血 CD4 細胞の網羅的 miRNA 発現 プロファイル解析結果に基づく自己免疫性肝疾患の病態解析, 第 50 回日本肝臓学会総会 東京(2014)

7. 石田仁也, 原田徹, 石川智久, 穂苅厚史, 銭谷幹男, 二上敏樹, 竿代丈夫, 羽野寛, 田尻久雄: 原発性胆汁性肝硬変の診断時組織学的所見と治療反応性の検討, 第 18 回日本肝臓学会大会 神戸(2014)

8. 中川良, 加藤直也, 銭谷幹男: 自己免疫性肝胆疾患 病態解析と治療の工夫 自己免疫性肝炎における CD4+T 細胞の mRNA と長鎖 non-codingRNA の発現の解析, 第 18 回日本肝臓学会大会 神戸(2014)

9. 鈴木義之: 自己免疫性肝炎に対する免

疫抑制剤の至適用量設定のための検討,
第18回日本肝臓学会大会 神戸 (2014)

3. 刊行 (書籍)

1. H Takahashi, N Watanabe, A Ikeda, K Yoshizawa, A Matsumoto, T Umemura, K Harada, M Zeniya, M Abe, M Onji, Y Miyake, T Arinaga-Hino, T Ide, M Sata, T Fujisawa, A Takahashi, K Abe, H Ohira, T Umemura, S Shimoda, M Nakamura, Y Moritoki, Y Ueno, J Hirohara, T Nakano, T Seki, K Okazaki, K Harada, H Ishibashi, Y Nakanuma, H Tsubouchi, Y Kakuda, K Harada, A Komori, A Tanaka, S Iwasaki, K Moritoki, Y Ueno, J Hirohara, T Nakano, T Seki, K Okazaki, K Harada, H Ishibashi, Y Abe, A Takahashi, H Ohira, T Genda, T Ichida : Diagnosis of Autoimmune Hepatitis, springer, com 2014

2. 鈴木義之, 大平弘正, 坂井田功, 竹原徹郎, 持田智: 難治性肝疾患の診療を極める, 文光堂, 2014

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

表 1

コホート 1 岩手医科大学 39 例

性別	男性:11例、女性:28例
転帰	死亡:3例(肝不全死:1例、非肝不全死:2例) 生存:34例 不明:1例、未記載:1例
臨床病型	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
検討項目	臨床検査所見のみ (臨床兆候や画像検査所見は評価不能)

表 2

コホート 2 埼玉医科大学 42 例

性別	男性:11例、女性:31例
年齢	平均53.6歳, 中央値58.5歳(1-81歳)
転帰	死亡:6例, 移植:2例, 生存:34例
検討項目	臨床検査所見と画像検査所見 (臨床兆候は判定不能)

治療法			
ステロイド	有:41例, 無:1例	GI	有:0例, 無:41例, 不明:1例
抗凝固療法	有:6例, 無:35例, 不明:1例	IFN	有:0例, 無:40例, 不明:2例
PI	有:3例, 無:38例, 不明:1例	PGE	有:0例, 無:40例, 不明:2例
HD	有:3例, 無:37例, 不明:2例		
CyA	有:2例, 無:38例, 不明:2例		
核酸アナログ	有:1例, 無:39例, 不明:2例		

図 1

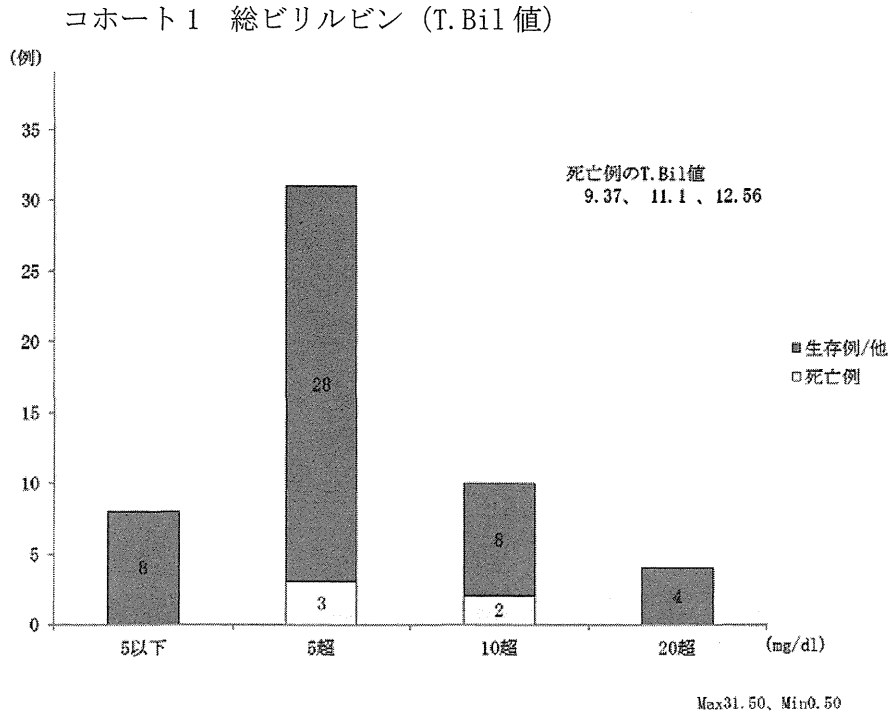


図 2

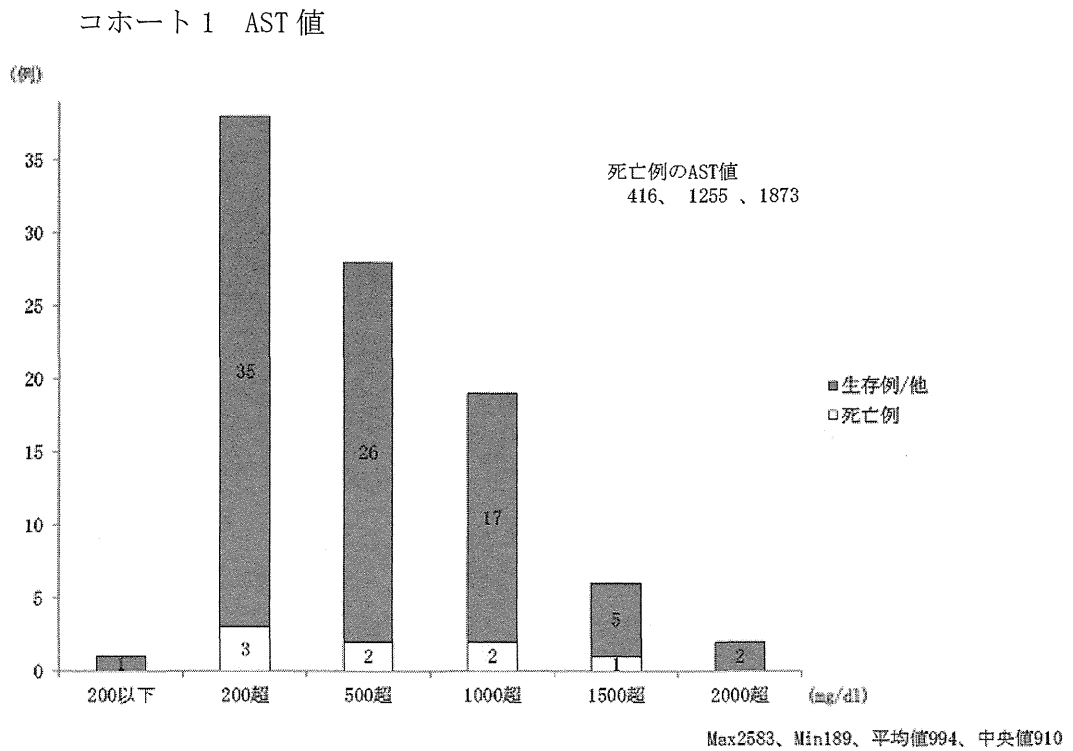


図 3

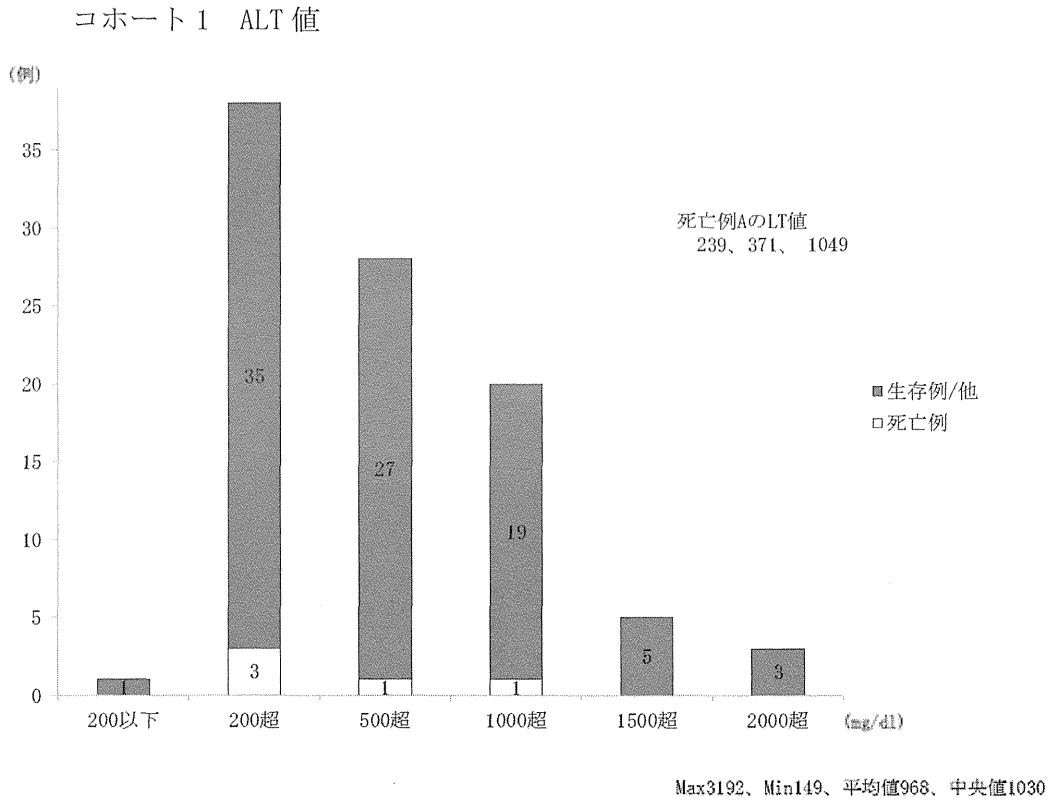


図 4

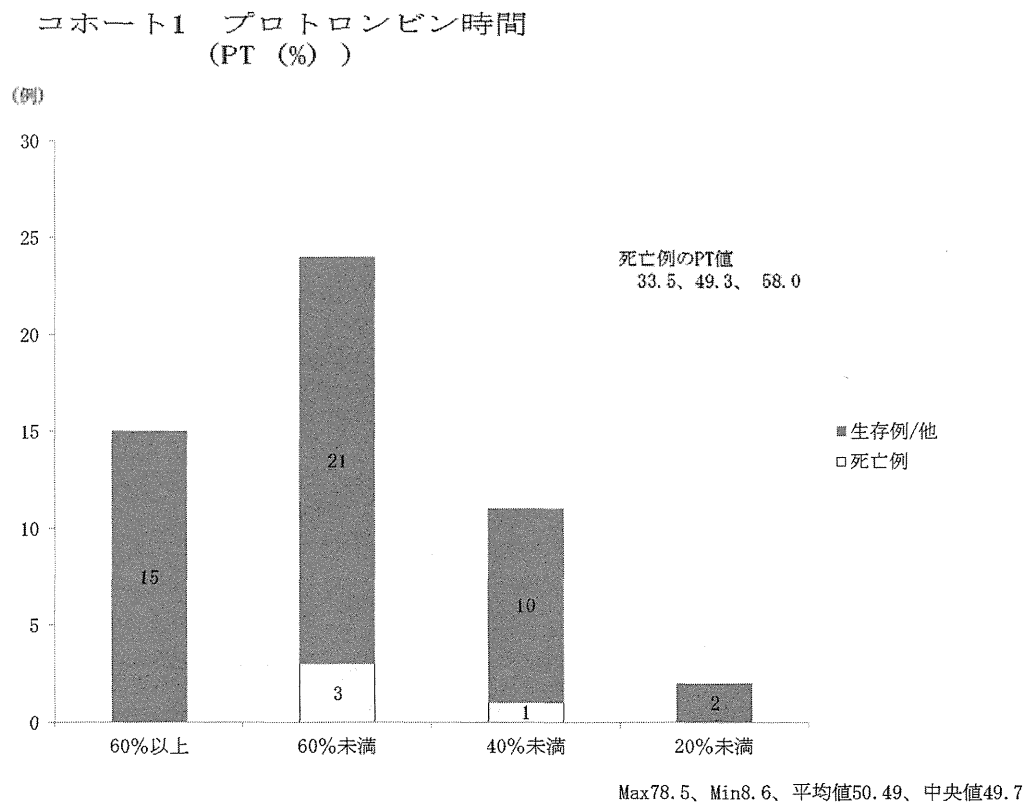


図 5

コホート1
AIH重症度判定基準 (臨床検査所見)

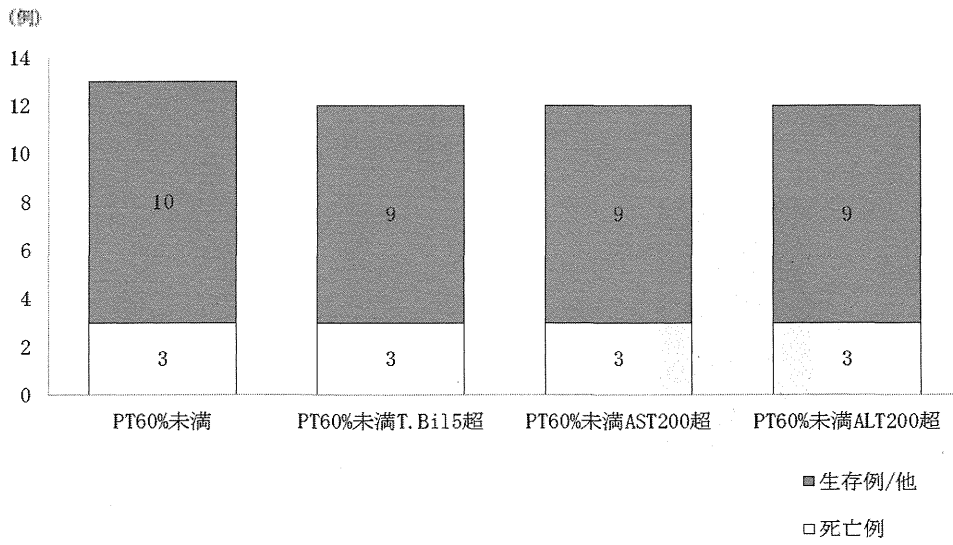


図 6

コホート2 肝萎縮 (全42例)

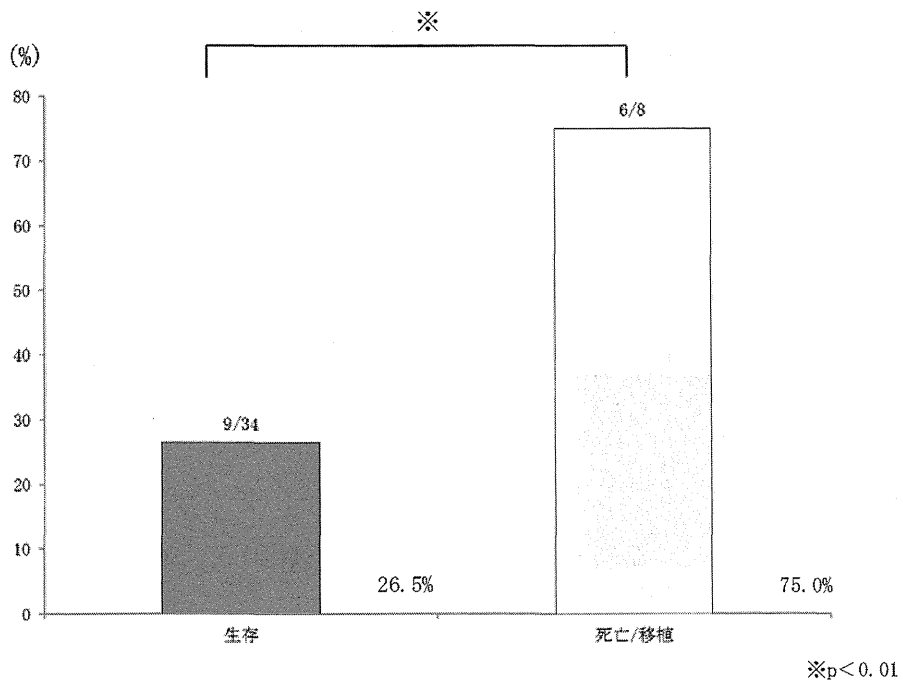


図 7

コホート2 T.Bil値 (死亡/移植6例、生存30例での検討)

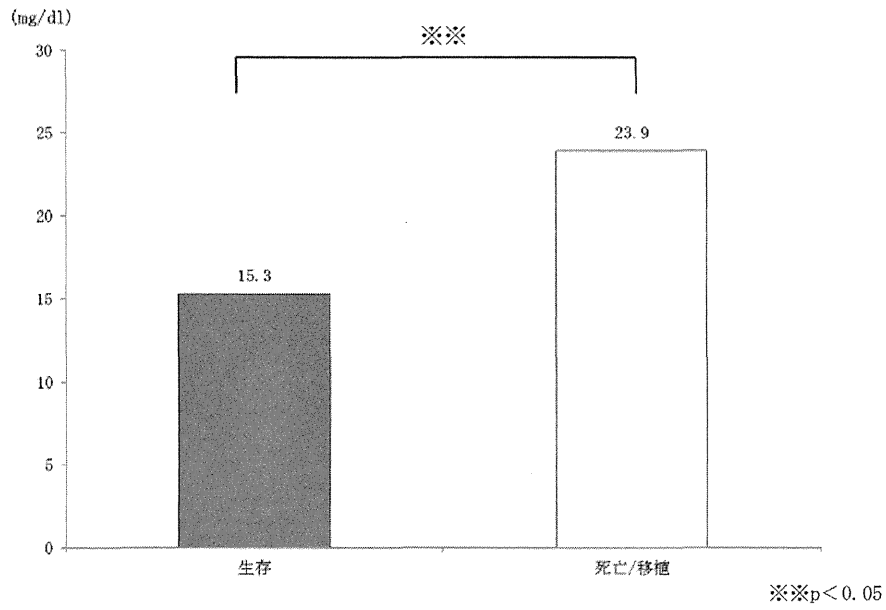


図 8

コホート2 D/T比 (死亡/移植6例、生存27例での検討)

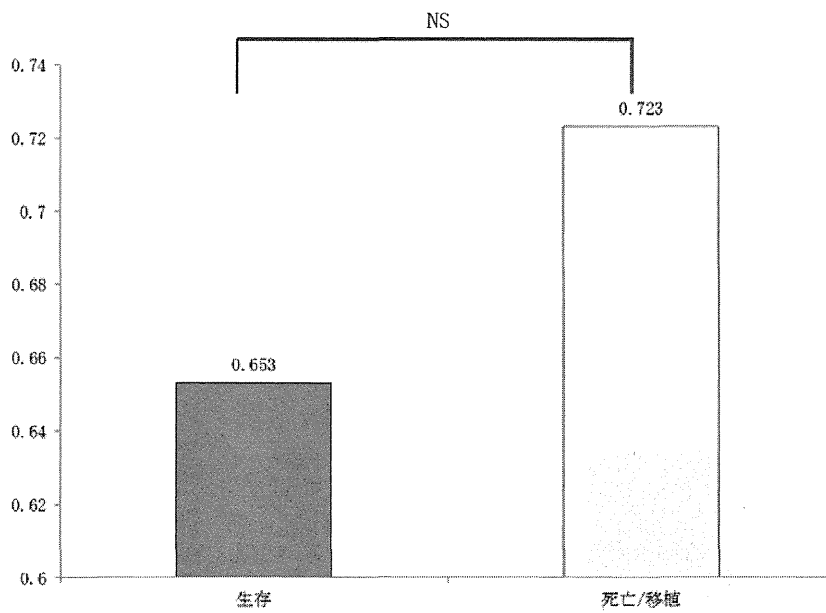


図 9

コホート2 AST値 (死亡/移植6例、生存30例での検討)

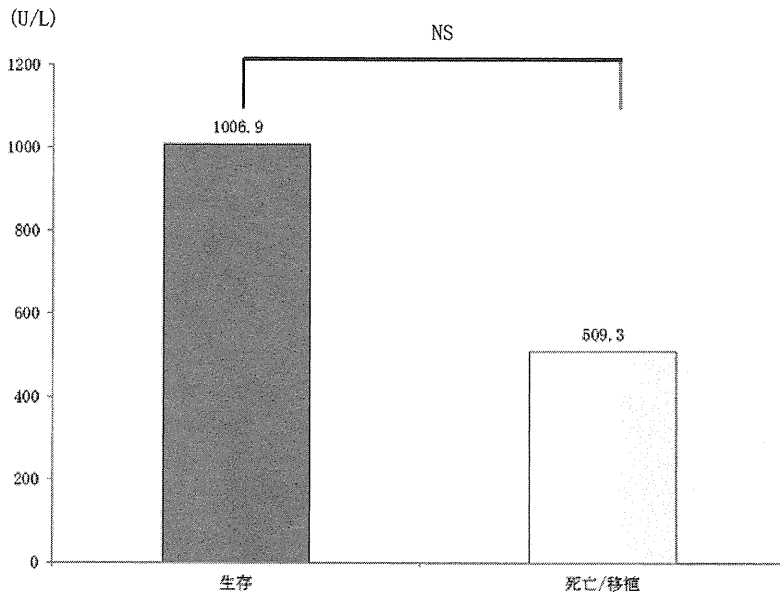


図 10

コホート2 ALT値 (死亡/移植6例、生存30例での検討)

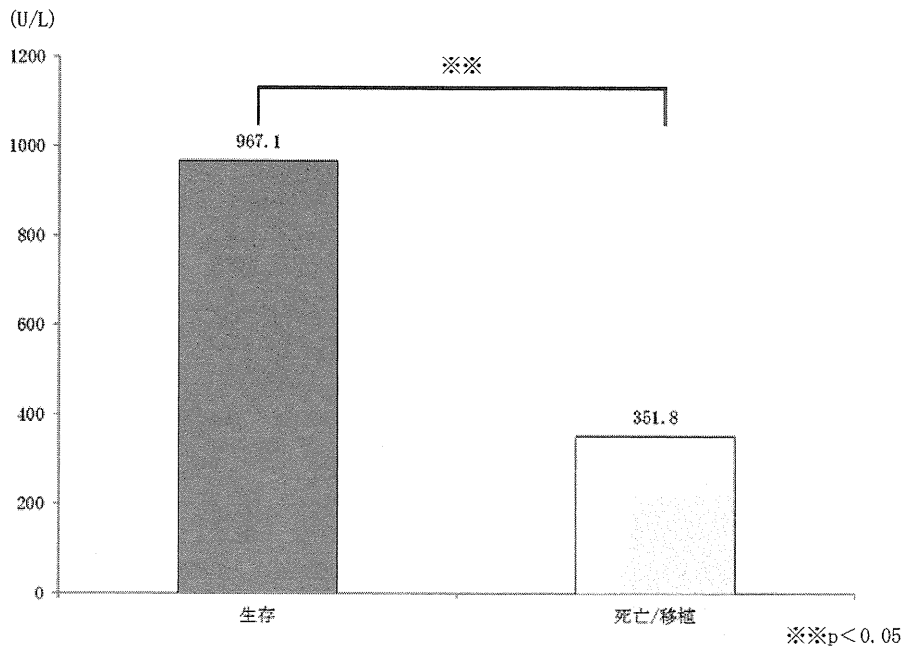
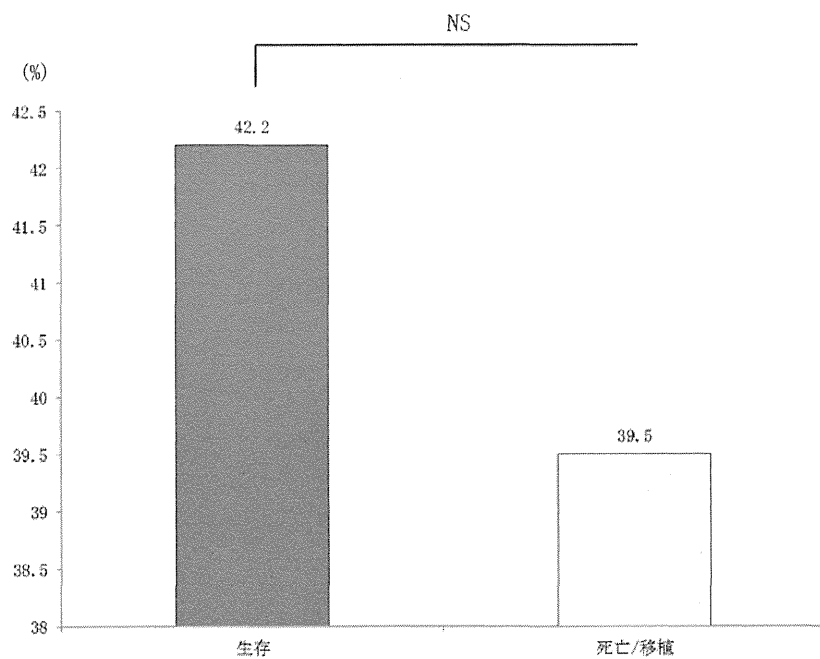


図 11

コホート2 PT値 (%) (死亡/移植6例、生存31例での検討)



コホート2 PT-INR (死亡/移植6例、生存28例での検討)

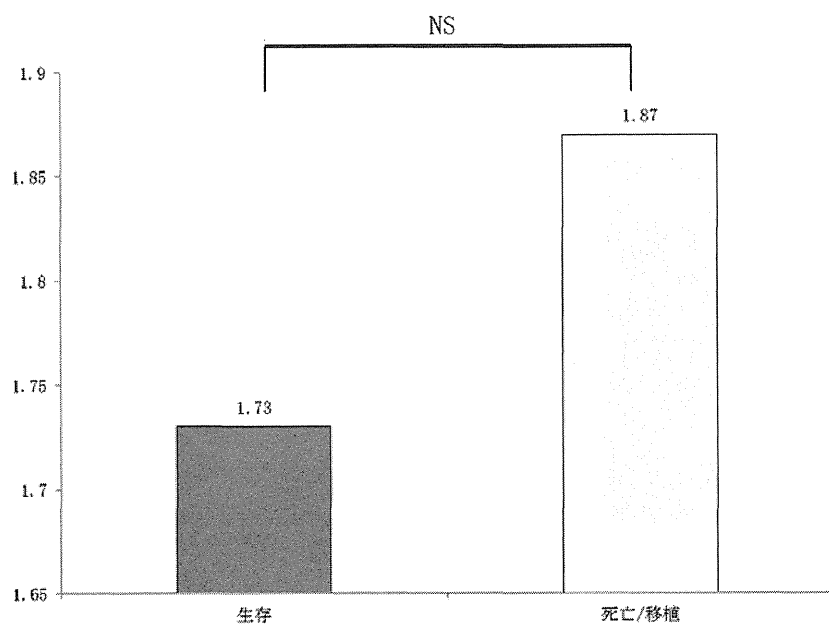


図 12

コホート2
AIH重症度判定基準（臨床検査所見）（死亡/移植6例、生存29例での検討）

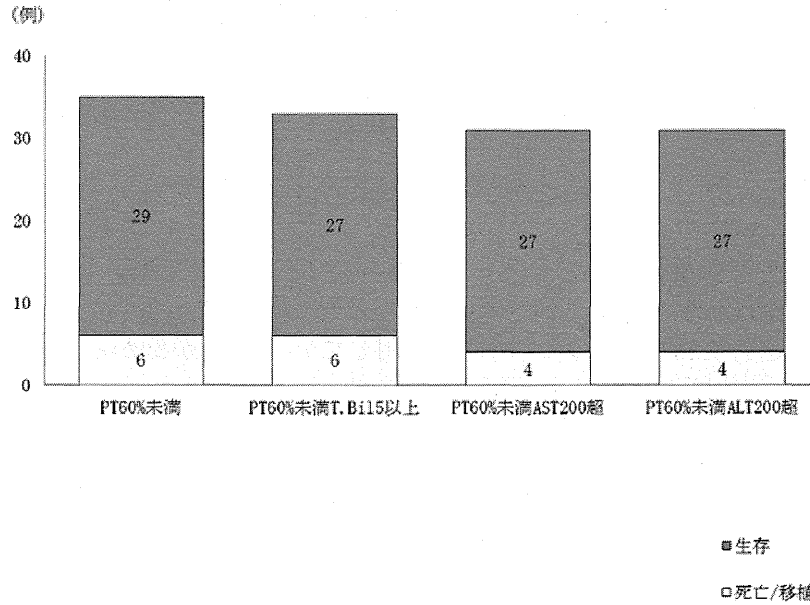
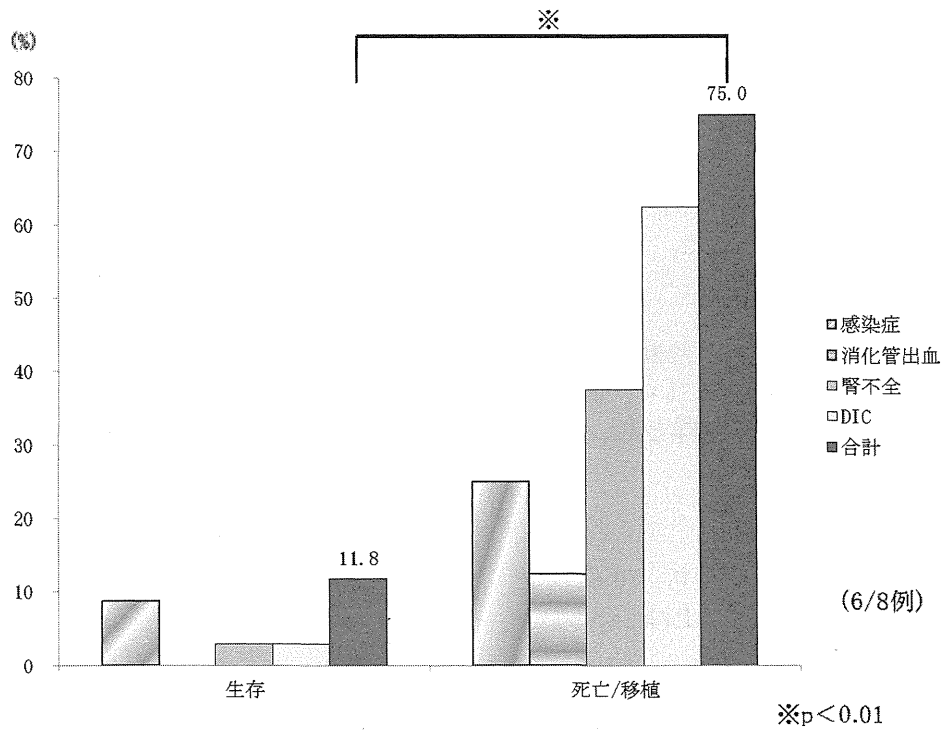


図 13

コホート2 合併症（全42例）



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

高齢者自己免疫性肝炎の病態と診療実態

研究協力者 阿部雅則 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学 准教授

研究要旨:2006年から2008年に自己免疫性肝炎(AIH)と診断された症例を対象に行われた全国集計結果から、高齢者 AIH の病態と診療実態を明らかにした。1) 診断時年齢が75歳以上の症例が約15%を占めていた。2) 血液生化学検査・自己抗体の陽性率は高齢者と非高齢者で差はなかったが、高齢者では肝硬変へ進展している症例が多かった。3) 高齢者ではプレドニゾロンを使用している割合が低かったが、治療反応性は非高齢者と同等であった。4) 高齢者ではウルソデオキシコール酸単独で治療されている症例が多い傾向があった。以上から、高齢者にみられる肝障害の診断にあたってはAIHも念頭に置く必要があると考えられた。また、高齢者 AIH においても免疫抑制療法は有用であり、ウルソデオキシコール酸については長期経過や予後との関連も含めて明らかにしていく必要がある。

A. 研究目的

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(班長:坪内博仁先生)では2009年に自己免疫性肝炎(AIH)の全国調査を行った。本調査でみられた特徴の一つに診断時年齢の高齢化(59.9±14.7歳)があった。今回、この調査データを用いて本邦における高齢者 AIH の特徴および診療実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2006年～2008年にAIHと診断された症例を対象に行われた調査において、診断時75歳であった症例を高齢者群とし、その病態と診療実態を解析した。

C. 研究結果

1) 全症例(1,039例)のうち、70歳以上は288例(27.7%)、75歳以上は148例(14.2%)であった。

2) 75歳以上(高齢者群)の男女比は1:5.7であり、75歳未満(非高齢者群)は1:6.1と差はなかった。

3) 血液生化学検査データでは総ビリルビン、AST、ALT、IgGは高齢者と非高齢者で差がなかった。高齢者群の抗核抗体、抗平滑筋抗体の陽性率は90.3%、54.0%であり、非高齢者群(88.9%、47.1%)と差がな

かった。

4) 肝生検組織診断は慢性肝炎 78.1%、肝硬変 11.4%、急性肝炎 10.5%であり、肝硬変の割合が非高齢者群(5.6%)に比し、高かった。

5) 肝細胞癌の合併は高齢者群8例(5.4%)、非高齢者群5例(0.5%)にみられた。

6) プレドニゾロン(PSL)は高齢者群の68.2%で使用されており、非高齢者群(76.2%)より少なかった。PSLの治療効果は非高齢者群と変わりなく良好であった。両群ともPSLの治療開始量は30～40mgが約70%を占めた。

7) ウルソデオキシコール酸(UDCA)は高齢者群の60.1%で使用されていた。UDCA単独で治療を行っている症例が25.7%にみられ、非高齢者群(19.3%)より多い傾向があった。

D. 考察

前回の調査では、過去の調査と比較して、男性比率の増加とともに診断時年齢の高齢化が特徴であった。その原因としては、疾患概念や診断基準が広く認知されたことにより、非定型例を含めて広く診断されるようになったことが考えられる。高齢者にみられる肝障害の診断においては、AIHも念頭に置く必要がある。

治療については、高齢者でも免疫抑制療法の有用性が確認された。ただし、高齢者群でPSL投与例が少なく、UDCA単独投与例が多かった。また、今回の調査で実際のPSL開始量、維持量をみてみると、高齢者では少ない投与量で開始、維持されている症例も多い。UDCA単独投与例が多いことも含めて、実際の臨床現場で高齢者AIHの診断や治療方針の決定に苦慮する症例も多いのではないかと推測される。また、今回の調査は3年間の新規症例のみの解析であることから、治療効果と肝病態の進行、発癌や予後との関連は不明であり、今後明らかにしていく必要がある。

E. 結論

高齢者AIHでは非高齢者と比較して肝硬変に進展している症例が多かった。PSLに対する治療反応性は良好であり、高齢者でも免疫抑制療法は有用と考えられた。UDCAの有用性については今後検証が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Abe M, Onji M: Acute presentation of autoimmune hepatitis. In: Autoimmune Liver Disease in Japan. Ohira H (Ed). pp. 83-94, Springer, Tokyo, 2014.

2) 阿部雅則: AIHの疫学. Hepatology Practice vol.4 難治性肝疾患の診療を極める. 大平弘正、坂井田功、竹原徹郎、持田智編. pp 31-34, 文光堂, 東京, 2014.

3) 阿部雅則、日浅陽一: 疾患と検査値の推移 自己免疫性肝炎. 検査と技術 42: 554-559, 2014.

4) 阿部雅則、日浅陽一: 最新肝癌学—基礎と臨床の最新研究動向— 自己免疫性肝炎. 日本臨床増刊号 73(Suppl. 1): 126-129, 2015.

2. 学会発表

1) 阿部雅則: 肝臓領域におけるステロイド治療～自己免疫性肝炎を中心に～. 第22回日本ステロイドホルモン学術集会、東京都、2014年11月3日

2) 阿部雅則、眞柴寿枝、恩地森一: 高齢

者自己免疫性肝炎の病態と診療実態. 第18回日本肝臓学会大会、神戸市、2014年10月23日

3) 砂金光太郎、多田藤政、徳本良雄、渡辺崇夫、越智裕紀、小泉洋平、横田智行、廣岡昌史、阿部雅則、日浅陽一: 急性肝炎期から慢性肝炎への進展を肝組織で確認しえた抗核抗体陰性自己免疫性肝炎の1例. 第101回日本消化器病学会四国支部例会、松山市、2014年6月25日

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

AIH 患者における QOL 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：自己免疫性肝炎が患者の QOL (Quality of Life; 生活の質) に与える影響に関しては不明である。本研究では、QOL に関するアンケート調査を行い、健常人や C 型慢性肝炎・肝硬変患者と比較し、自己免疫性肝炎が QOL にどのような影響を与えるかを明らかとすることを目的に調査準備を進めている。

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

テム

対照群：健常人及び C 型慢性肝炎・肝硬変の患者 目標 300 例

方法：AIH 患者及び対照群に対してアンケート調査を行う。アンケート調査表については福島医大病院および分担研究者施設に通院・入院している AIH 患者を対象として、本研究計画書に添付したアンケート調査票*、および回収のための投函用封筒を担当医が配布する。アンケート調査の趣旨・概要については、調査票のオモテ頁に記載するとともに、各担当医から口頭または文書にて同意を得ることとする。また尚、本アンケート調査は任意かつ無記名式で行う。自己免疫性肝炎と C 型慢性肝炎・肝硬変患者に関しては患者の臨床データ(経過、血液検査結果、治療内容)に関しても調査を行う。調査票は福島医大で回収し、統計解析を行う。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎 (AIH) は中年以降の女性に好発し、しばしば全身倦怠感、易疲労感、食欲不振等の肝障害による自覚症状を伴い、肝障害が著明な場合は黄疸などの他覚症状がみられることがある。一方、自覚症状を全く伴わず、偶然健康診断などで肝障害を指摘され受診することも少なくない。本研究では AIH が QOL (Quality of Life; 生活の質) にどのように影響を及ぼしているかについて明らかにすること。

B. 研究方法

対象：自己免疫性肝炎患者 (AIH 診断基準*を満たした患者) 目標 300 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

*アンケート調査：慢性肝臓病の方の生活の質 (Quality of Life) 実態調査アンケート調査は Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) と SF36 v2 の 2 つの調査票を用いて行う。CLDQ は慢性肝疾患患者の生活の質 (QOL) に関するアンケートで 29 項目に渡る質問で構成されており、10 分間程度の時間が必要と想定している。一方、SF36 v2 は健康関連 QOL (HRQOL: Health Related Quality of Life) を測定する尺度である SF36 の改良版であり、8 つの健康概念を測定するための複数の質問項目から成り立っており、10 分間程度の時間が必要と想定している。

過去2週間の間に、以下のようなことがどのくらいありましたか？
当てはまるものを一つ選んで○をつけてください。

例. 甘いものを食べたいと思うことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった
		○				

1. おなかが強った感じがして困ったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

2. 疲労感やだるさを感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

3. 身体の痛みを感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

4. 日中に眠気を感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

5. おなかの痛みを感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

6. 日常生活の中で息切れがひどかったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

7. 思うように食べられなかったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

8. 力がなくなて困ったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

9. 重いものを持ち運ぶのが大変だったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

10. 不安な気持ちになったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

11. 元気がないと感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

12. 幸せではないと感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

13. 腹がぼやっとしていて感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

14. 食事制限でうんざりしたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

15. イライラしたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

16. 寝られずに困ったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

17. おなかの不快感で悩まされたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

18. 自分の肝臓病のための家族に迷惑がかかっているのではと気になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

19. 気分の浮き沈みがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

20. 夜寝つきにくかったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

21. 手や足がつって痛かったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

22. 今の症状がこの先悪化するのではと心配になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにありました	ほとんどなかった	まったくなかった

23. 嘔が出にくいめ口の中が痛いことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

24. 薬物になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

25. 自分の状態がもっと悪くなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

26. 集中するのに苦労したことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

27. 身体のかゆみで悩まされたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

28. 病気がこれ以上よくなる見込みがなくなると心配になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

29. もし肝移植をしなければならなくなった場合肝臓がもたないのでは、と不安になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

(倫理面への配慮) ①本研究は、この研究についての説明を受け、参加することに同意した者のみを対象者とする。②同意を得た対象者が、本研究の開始後に参加を中止する旨の希望を申し出た場合、その意思を尊重する。③本研究への参加・不参加は、対象者(被験者)の自由意思によるものであり、参加に同意しない場合又は参加を中止した場合でも不利益は受けない。

C. 研究結果

D. 考察

E. 結論

本研究は現在計画中で平成 27 年度内に開始の予定。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Rapid corticosteroid tapering: Important risk factor for type 1 autoimmune hepatitis relapse in Japan. Takahashi A, Ohira H, Abe K, Miyake Y, Abe M, Yamamoto K, Suzuki Y,

Onji M, Tsubouchi H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Hepatol Res. doi: 10.1111/hepr.12397. [Epub ahead of print], 2014

2) The utility of IgG, IgM, and CD138 immunohistochemistry in the evaluation of autoimmune liver diseases. Abe K, Takahashi A, Nozawa Y, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H. Med Mol Morphol. 47(3):162-8.2014

3) Multicenter validation study of anti-programmed cell death-1 antibody as a serological marker for type 1 autoimmune hepatitis. Miyake Y, Yamamoto K, Matsushita H, Abe M, Takahashi A, Umemura T, Tanaka A, Nakamuta 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. Hepatol Res. 44(13):1299-307, 2014

4) Expression of micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cells from primary biliary cirrhosis patients. Katsushima F, Takahashi A, Sakamoto N, Kanno Y, Abe K, Ohira H. Hepatol Res. 44(10):E189-97, 2014

5) Evaluation of nail fold capillaroscopy findings in patients with primary biliary cirrhosis. Monoe K, Takahashi A, Abe K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H. Hepatol Res. 44(10):E129-36, 2014

6) Anti-phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 antibody in patients with autoimmune hepatitis. Kanno Y, Watanabe H, Takahashi A, Abe K, Ohira H. Hepatol Res. 44(9):1019-25, 2014

2. 学会発表

Takahashi A, Ohira H, Abe K, Miyake Y, Abe M, Yamamoto K, Suzuki Y, Onji M, Tsubouchi H, and Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan : Fast corticosteroid tapering and early fibrosis stages: important risk factors for type 1 autoimmune hepatitis relapse in Japan: 65th AASLD Nov 8 2014 Boston USA

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

小児期発症自己免疫性肝炎全国調査

研究協力者 藤澤知雄 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 顧問

研究要旨： 2015年に当研究班にて小児期発症自己免疫性肝炎の全国調査を計画している。小児期では自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎の区別が難しいことがあり、両疾患のオーバーラップも見られるため、成人とは異なる調査票を作成した。

研究協力者

十河 剛、岩澤堅太郎、梅津守一郎、角田知之、乾あやの
済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科

A. 研究目的

本邦における小児期発症自己免疫性肝炎（AIH）の全国規模の調査はない。成人では以前から全国規模の調査が行われているが、小児と成人では病態や特徴が異なる可能性があり、小児期に特化した項目も含めた調査が必要である。とくに原発性硬化性胆管炎（PSC）との鑑別が必要となる点や AIH/PSC オーバーラップに関しては小児の特徴とも言える。また、成長の問題も小児期に独特である。今回、小児期発症 AIH 全国調査の調査項目決定のために当科で診療した小児期発症 AIH の特徴を検討した。

B. 研究方法

①2007年より2012年の間に当院で加療した15歳未満に発症した AIH 23例 [男：女=11：12、発症年齢3か月 - 14歳（中央値 5歳）]、PSC 16例 [男：女=6：10、発症年齢2歳 - 14歳（中央値 7歳）] の臨床的特徴を後方視的に検討した。

②2007年より2013年の間に当院でメチルプレドニンパルス療法を施行した15歳未満発症の AIH 20例 [男：女=10：10、発症年齢3か月 - 14歳（中央値 9.5歳）] について、経時的トランスアミナーゼ値および身長・Body Mass Index(BMI)のZスコアを後方視的に検討した。

C. 研究結果

① 女差、発症時年齢、自己免疫性疾患の家族

歴に関しては AIH と PSC に有意差を認めなかったが、炎症性腸疾患(IBD)の合併率は PSC が有意に高かった。初発症状は AIH と PSC はともに偶然発見された肝機能異常が最も多く、その他の症状を含めて、両者に差はなかった。T-bil、D-bil、AST、ALT、LDH は AIH が有意に高く、 γ -GTP、ALP、総胆汁酸に有意差はみられなかった。末梢血好酸球数が PSC が高い傾向にあったが、有意差はなかった。IgG、IgA、IgM、自己抗体陽性率に両者に差は見られなかったが、AIH では HLA-DR4 陽性率が有意に高かった。また、有意差はみられなかったが、IgE は PSC が高い傾向にあった。可溶性 IL-2 レセプターおよび尿中 β 2-ミクログロブリンは AIH が有意に高かった。病理組織では Interface hepatitis, Plasma cells infiltration は両者に差はなかったが、AIH では Rossette formation および Giant cell formation が、PSC では Periductal fibrosis の頻度が有意に高かった。

② ステロイドパルス施行後、20例中18例では3か月以内にトランスアミナーゼ値が正常化した。身長 Z スコアは多くの症例で変化なし、あるいは上昇した。BMI は2例で25以上となったが、1例は特発性若年性関節炎を合併した症例でステロイド減量が出来なかった症例であり、もう一例はプレドニンを5mgの維持量とした後にも増加傾向にあり、ステロイドの合併症とは判断できなかった。

D. 考察

以上の結果から小児期発症 AIH 全国調査調査項目として、アレルギー歴、D-Bil、IgE、好

酸球数, 可溶性 IL-2 レセプター、その他のウイルスマーカー (EBV : VCA IgG VCA IgM EBNA Realtime PCR, CMV : IgG IgM Realtime PCR)、組織 (Interface hepatitis, Lymphoplasma, infiltration, Rosette formation, Emperipolesis, Centrilobular necrosis, 肝細胞巨細胞変性, 肝細胞 Ballooning), ERCP/MRCP 所見, 大腸内視鏡検査の有無と所見を成人 AIH の調査項目に加えて調査する必要があると考えられた。

E. 結 論

小児期発症 AIH では PSC と鑑別が困難な症例もあり、小児の特徴を考慮し、調査項目を設定する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

十河 剛, 乾 あやの, 藤澤 知雄. 急性肝不全予後向上を目指す新規治療法の展望 当院における小児急性肝不全治療プロトコール導入後の急性肝不全昏睡型の治療成績 小児急性肝不全治療標準化に向けて. JDDW2014, 神戸

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－２． 原発性胆汁性肝硬変分科会

1. 原発性胆汁性肝硬変全国調査（第35報）：－無症候性原発性胆汁性肝硬変から症候性原発性胆汁性肝硬変への移行率に関する検討－

関西医科大学内科学第三講座 廣原 淳子

2. 肝移植に至った PBC 症例の調査研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻肝臓病学講座

中村 稔

3. 大西班登録 PBC 症例の追跡調査（1）

東京医科大学茨城医療センター消化器内科 松崎 靖司

4. 原発性胆汁性肝硬変非アルコール性脂肪肝炎合併症例に関する臨床病理学的検討

東京女子医科大学消化器内科 橋本 悦子

5. 血清 ALP 値低値の原発性胆汁性肝硬変に対する治療

帝京大学医学部内科学講座 田中 篤

国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 小森 敦正

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

原発性胆汁性肝硬変全国調査（第35報）

—無症候性原発性胆汁性肝硬変から症候性原発性胆汁性肝硬変への
移行率に関する検討—

研究協力者 廣原 淳子 関西医科大学内科学第三講座 准教授

研究要旨：本研究の目的は、原発性胆汁性肝硬変（PBC）全国調査の長期追跡症例の検討により、本邦におけるPBCの実態と予後を明らかにすることにある。2001年以降の診断時無症候性PBCの90%以上は症候性に進展せず無症状で推移しその予後は良好であった。無症候性PBCから症候性PBCへの累積移行率の年代別検討では、1990年以降に診断された症例群は以前に診断された群に比較して掻痒感・黄疸とも移行率が低下していた。1990年以降にPBCの標準的治療として認知された種々の治療が症候性への病期進展を抑制したものと推測された。

共同研究者

仲野 俊成

関西医科大学

大学情報センター医療情報部

關 壽人、岡崎和一

関西医科大学 内科学第三講座

A. 研究目的

本邦における原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis, PBC）の全国調査は当班により1980年から継続して15回実施され、その集計・解析を行ってきた。本症の病態および長期予後に関わる要因分析により本邦におけるPBC患者の予後改善に寄与することが本研究の目的である。

近年本邦においてあらたに診断されるPBCの大部分は無症候性でありその多くが無症状の状態経過することが知られている。症候性PBCへ移行するのは一部であるが、その進展形式には緩徐進行型、門脈圧亢進症先行型、肝不全型がある。各進展形式別の病期進展移行率および予後解析を行い、加えて年代別累積生存率について検討した。

B 方法

1. 研究方法

PBC 全国調査登録症例中、2001年以

降に登録された症例において診断時に無症候性であったPBC1,972例（男性290例女性1,682例、平均年齢 58.5 ± 11.3 歳、平均観察期間42.4ヶ月）を解析対象とした。診断時から観察期間中肝疾患に基づく症状を呈さず経過した例を無症候型、皮膚掻痒感のみ発現した例を緩徐進行型、総ビリルビン値（T-Bil） 2mg/dl 未満かつ浮腫・腹水・食道胃静脈瘤・消化管出血のいずれかを発現した例を門脈圧亢進症先行型とし、T-Bil 2mg/dl 以上となった例を黄疸/肝不全型として各群別に比較検討した。

また年代別累積移行率の検討では1980年～1989年に診断された無症候性PBC780例（男性98例女性682例、平均年齢 54.6 ± 10.3 歳、平均観察期間39.8ヶ月）、1990年～2000年に診断された無症候性PBC466例（男性63例女性403例、平均年齢 55.3 ± 10.1 歳、平均観察期間78.5ヶ月）、2001年～2012年に診断された無症候性PBC1,972例（男性290例女性1682例、平均年齢 58.5 ± 11.3 歳、平均観察期間42.4ヶ月）について診断年代別に、緩徐進行型、黄疸/肝不全型への累積移行率を比較した。

累積移行率および生存率はKaplan-Meier法を、統計学的解析にはSAS-JMPVer10を用い、 $p < 0.05$ を有意