

- 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

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
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)

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)に関する全国・班内疫学調査を行い、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。

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。

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 ~ のいずれかを満たす者

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

改訂版国際診断基準・スコアリングシステム

簡易型国際診断基準・スコアリングシステム

自己免疫性肝炎(AIH)調査個人票

施設名:		記載者氏名	
担当科名: 1.内科 2.消化器内科 3.消化器科 4.小児科 5.その他()		記載年月日 2015年 月 日	
この票は真摯把握のためのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又はご記入下さい。			
性別: 1.男 2.女	生年月日: 西暦 年 月 現在 歳	住所	都道府県・不明
家系内両病者	両病者: 1.なし 2.あり【続柄: ()】 3.不明		
確定発症年月)年()月()日 確定診断年月()年()月()日		
既往歴	肝疾患 1.なし 2.あり→ 病名:a.肝炎(1.本型 2.別型 3.C型 4.その他())		
	3.不明 病名:b.肝硬変 c.その他() 診断時期:()年()月()日		
生活歴	飲酒 1.なし 2.あり(1日 合× 年間) 3.不明		
	薬物投与 1.なし 2.あり(製剤名:) 3.不明		
検査食品摂取	1.なし 2.あり(製剤名:) 3.不明		
	ALT(U/L)	AST(U/L)	T-bil(mg/dl)
初診時	γ-GTP(U/L)	γ-GluT(U/L)	
現在			
臨床検査	ANA (検査:有・無)	ASMA (検査:有・無)	LKM-1抗体 (検査:有・無)
初診時	HLA-DR4(++)	AMA(+++未測定)	AMA(+++未測定)
現在	HLA-DR2(++)		
臨床検査	ELISA()	ELISA()	その他()
肝実のウイルスマーカー	1. HBs抗原(++) 2. HBs抗体(++++未測定) 3. HBs抗体(+抗体価(測定法())) 4. HCV抗体(++) 5. HCV-RNA(+Serotype/genotype())		
肝生検(あり/なし)	診断: 1.慢性肝炎 2.肝硬変 3.急性肝炎 4.その他() 所見: Interfacial肝炎(なし、軽微、明瞭、不明) 門脈硬化(なし、F1, F2, F3, F4, 不明) 胆管傷害(なし、あり、不明) 胆管細胞死(なし、軽微、明瞭、不明) centrilobular necrosis(なし、あり、不明) 脂肪変性(++) その他()		
脂肪肝	1.なし 2.あり(a.組織診断あり b.画像診断のみ c.その他())		
他の自己免疫疾患の合併	1.なし 2.あり(a.シネーグレン症候群 b.慢性甲状腺炎 c.関節リウマチ d. Raynaud 現象 e. SLE f. 強皮症 g. その他())		
悪性腫瘍の合併	1.なし 2.あり(a.肝細胞癌 b.その他()) 3.不明		
治療	1.未使用 2.使用【効果:a.なし b.あり】 → 初期投与量:()mg 継続期間:()週 維持投与量:()mg 期間:()ヶ月		
ステロイドの中止/中断	1.なし 2.あり(ステロイド投与中の再燃/急性増悪)		
その他の治療	1.なし 2.あり(a.アザチオプリン b.LDCA c.インターフェロン d.その他())		
治療計画(医師の意見)	1.現在の治療で経過観察 2.変更予定(具体的に:)		

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

功、竹原徹郎、持田 智 編集、
文光堂 pp58-61、2014

6. 大平弘正 自己免疫性肝炎 消化器病診療 一般財団法人日本消化器病学会 監修、「日本消化器病診療(第2版)編集委員会」編集、医学書院 pp156-159、2014
7. 阿部和道、高橋敦史、大平弘正. 自己免疫性肝疾患(PBC/AIH/PSC)の研究の進歩. Medical Science Digest.40(9):443-446, 2014
8. 大平弘正、阿部和道、高橋敦史. 自己免疫性肝炎. 肝臓病診療のアップデート、診断と治療 102(11):1715-1720, 2014
9. 大平弘正、阿部和道、高橋敦史. 自己免疫性肝炎 急性肝炎様発症 AIHを整理する. 肝胆膵診療の New Horizon、肝胆膵 69(6):917-921, 2014

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi A, Abe K, Ohira H. Part 1 Autoimmune hepatitis. Nonalcoholic steatohepatitis-autoimmune hepatitis overlap. Ohira H, eds. Autoimmune Liver Diseases. Springer, pp127-136, 2014.
2. Abe K, Takahashi A, Ohira H. Part 2 Primary biliary cirrhosis. Management of the patients with feature of autoimmune hepatitis. Ohira H, eds. Autoimmune Liver Diseases. Springer, pp277-286, 2014.
3. 大平弘正. 自己免疫性肝炎 今日の治療指針 山口徹、北原光夫、監修、医学書院 pp517-518、2014
4. 大平弘正. 自己免疫性肝炎を合併したC型肝炎~診断と治療のポイント~HEPATOLOGY PRACTICE VOL 3、C型肝炎の診療を極める 榎本信幸、竹原徹郎、持田 智 編集、文光堂 pp218-222、2014
5. 大平弘正. AIHの診断 HEPATOLOGY PRACTICE VOL 4、難治性肝疾患の診療を極める 大平弘正、坂井田

2. 学会発表

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

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どのように鑑別診断するか、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。

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。

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

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は 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 1 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, 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. Multicenter validation study of anti-programmed cell death-1 antibody as a serological marker for type 1 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 1 autoimmune hepatitis in Japan. 28th 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

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)

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。

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。

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

(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超に死亡例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%)と高率に認められた。(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

1. 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)

2. 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)

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 Nakamuta, 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

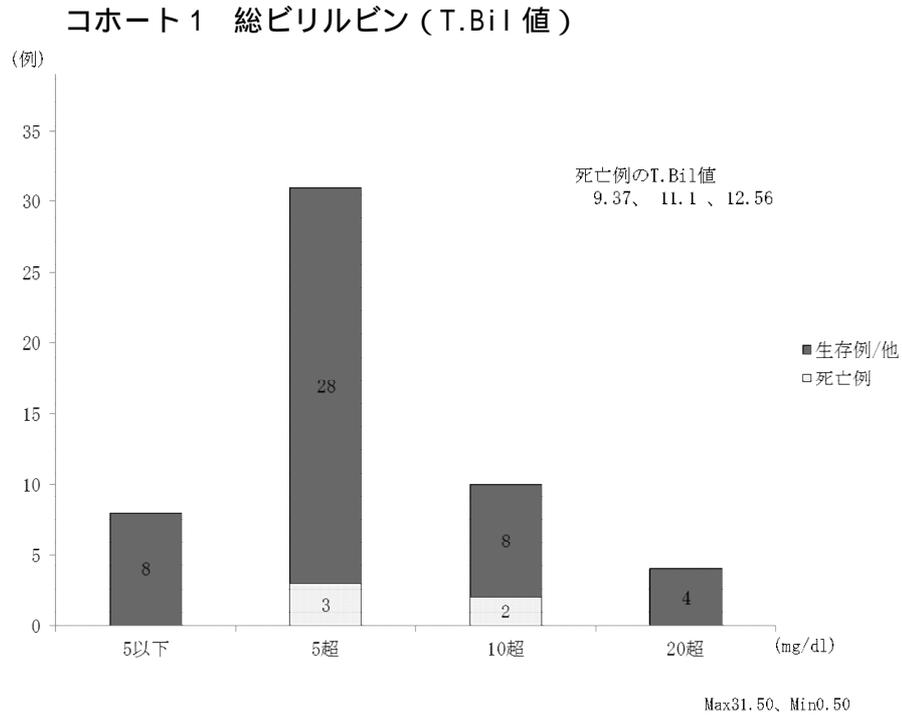


図 2

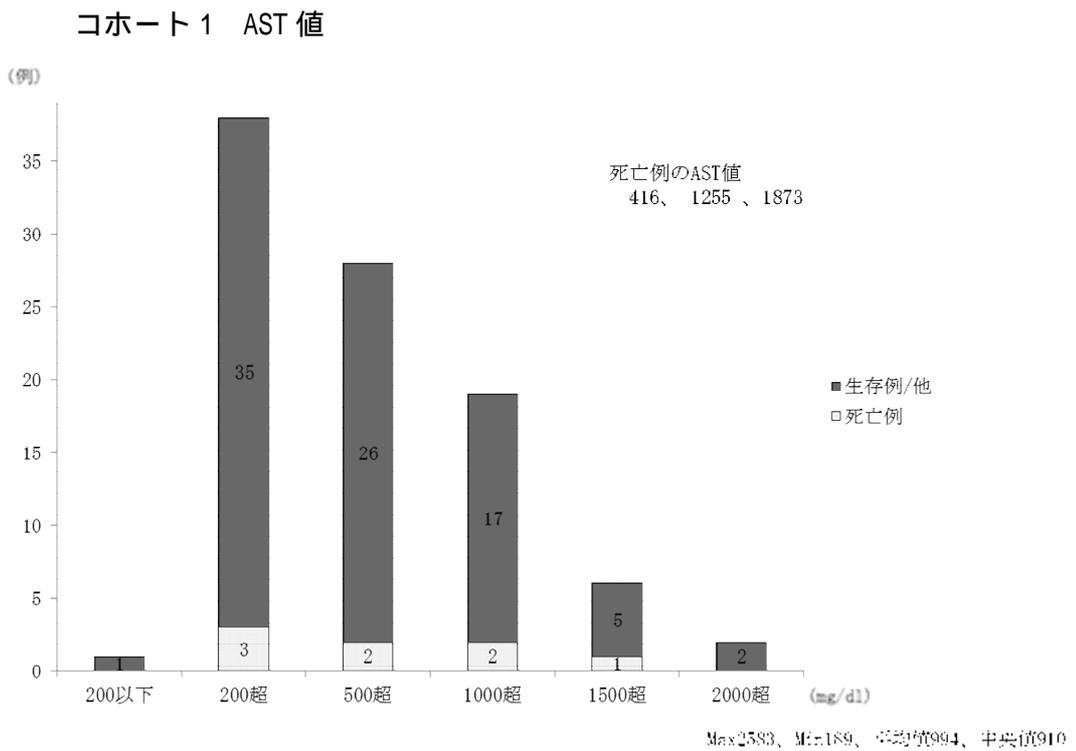


図 3

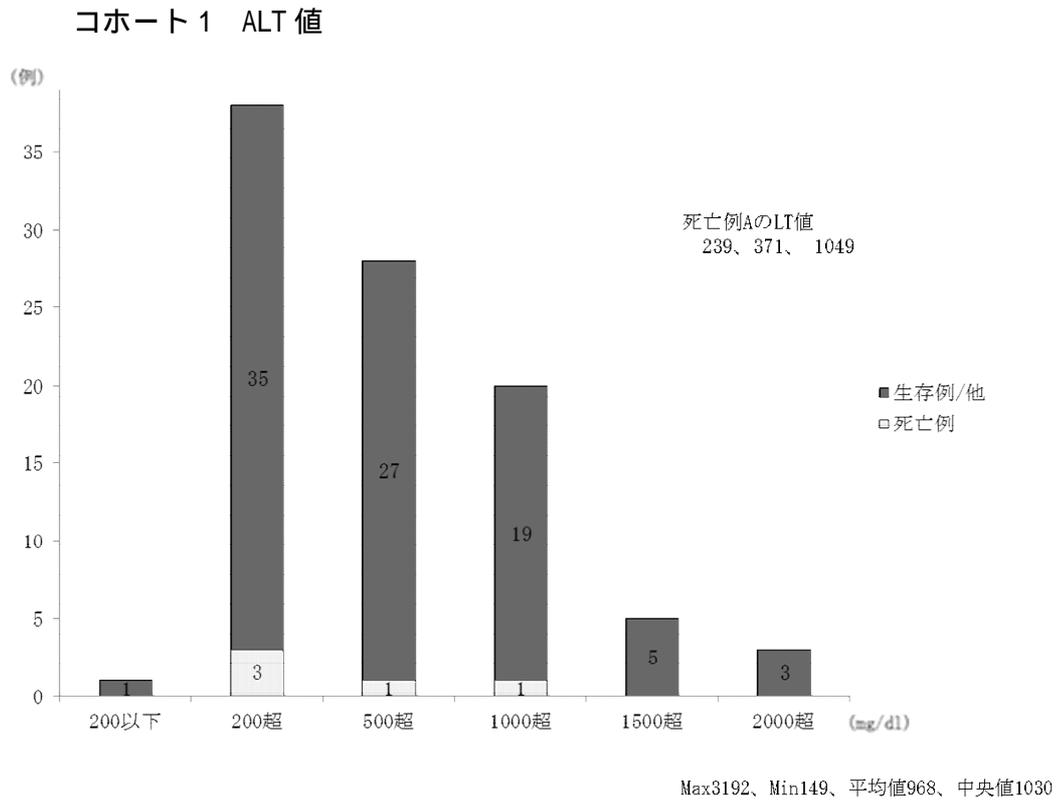


図 4

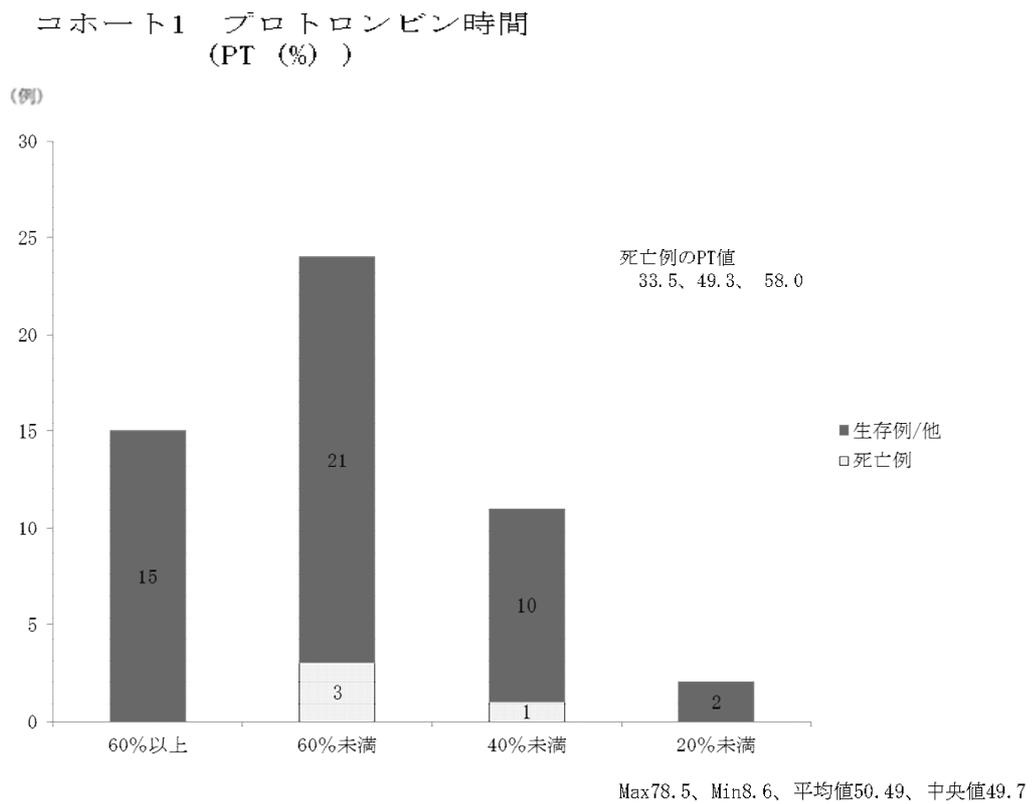


図5

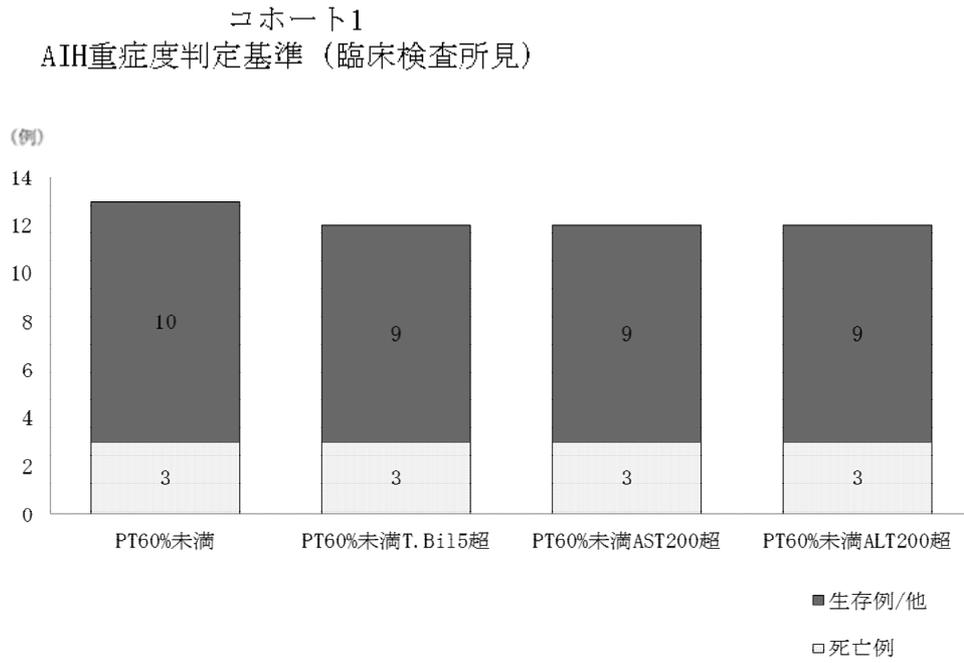


図6

コホート2 肝萎縮 (全42例)

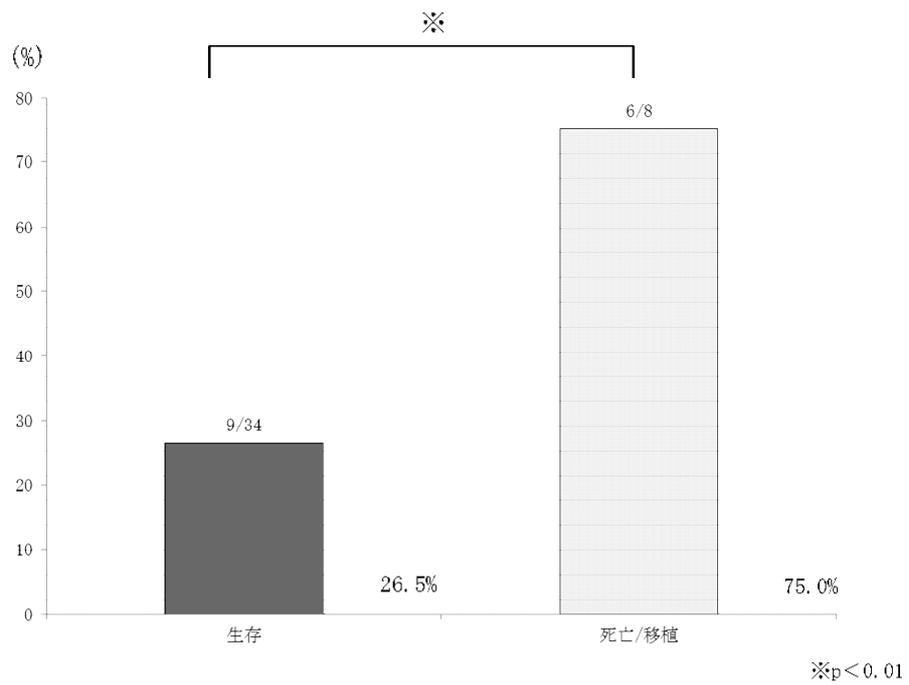


図 7

コホート2 T.Bil値 (死亡/移植6例、生存30例での検討)

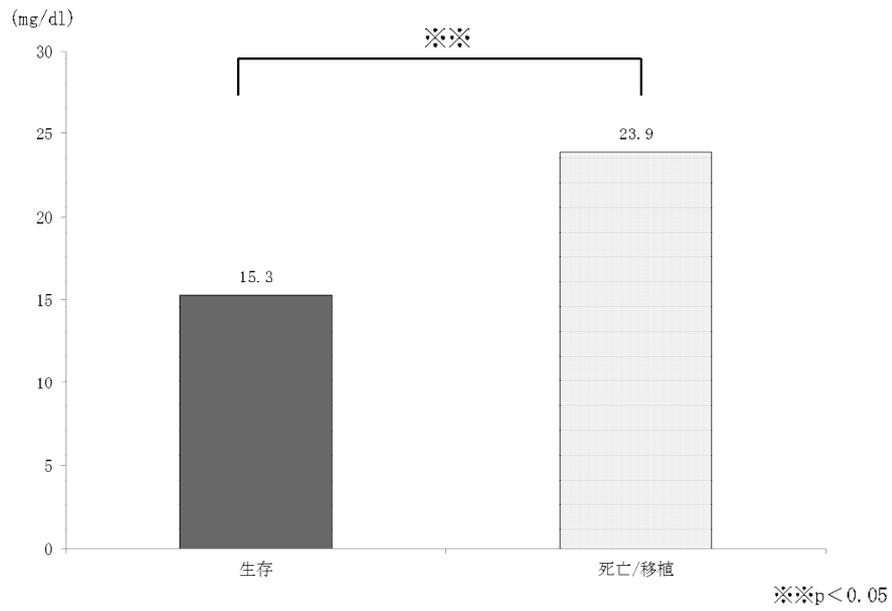


図 8

コホート2 D/T比 (死亡/移植6例、生存27例での検討)

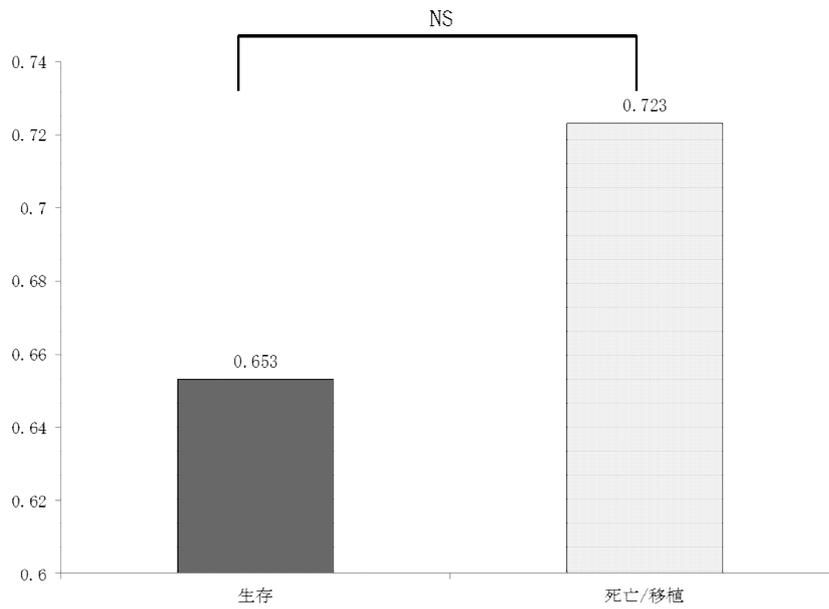


図 9

コホート2 AST値 (死亡/移植6例、生存30例での検討)

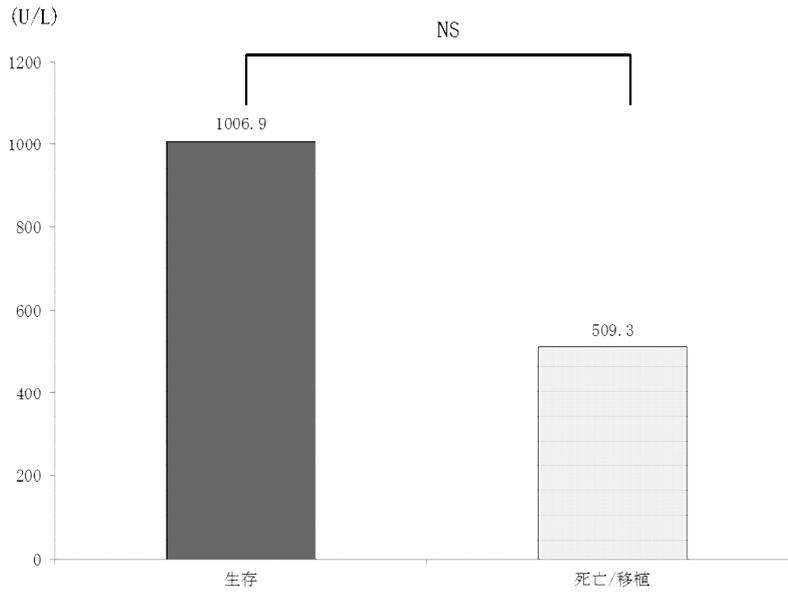


図 10

コホート2 ALT値 (死亡/移植6例、生存30例での検討)

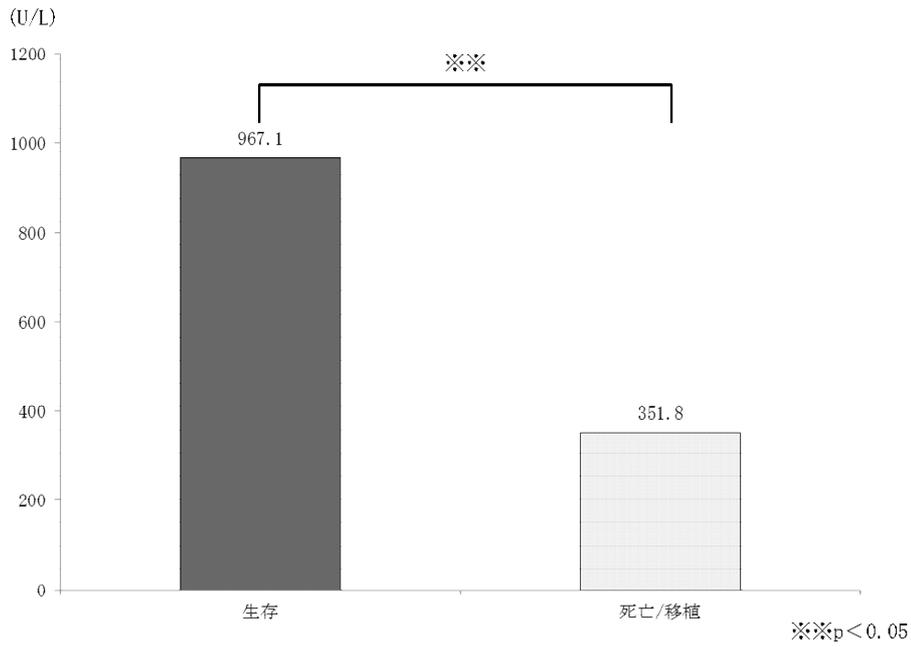
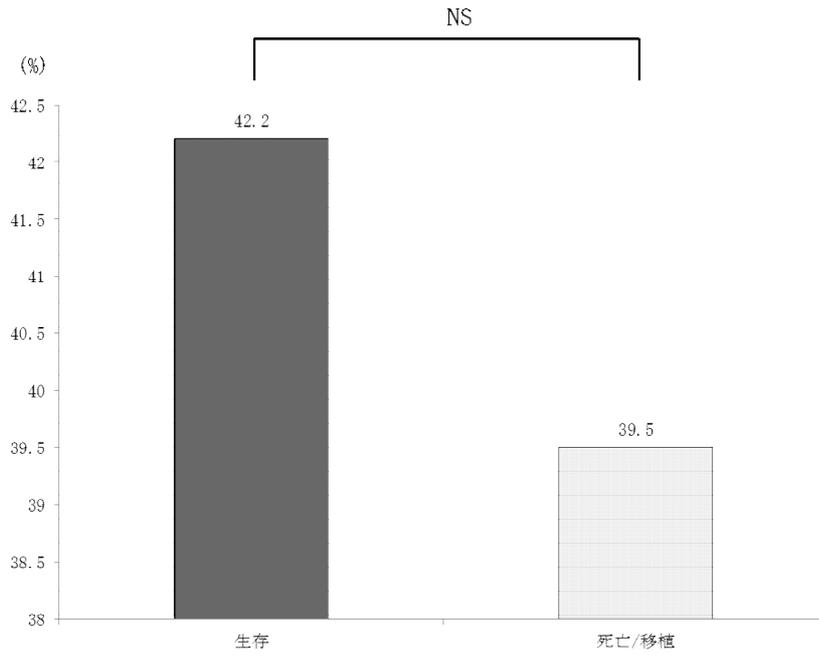


図 11

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)

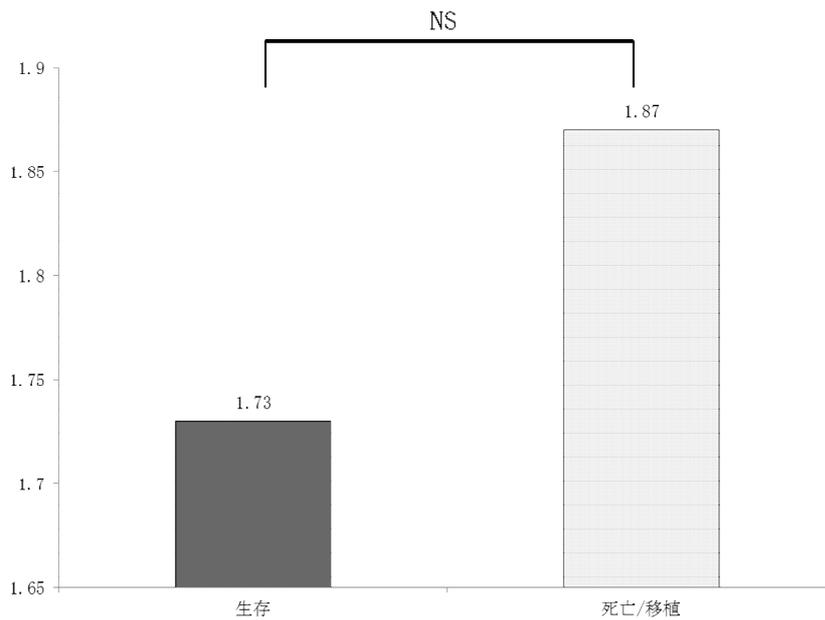


図 12

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）

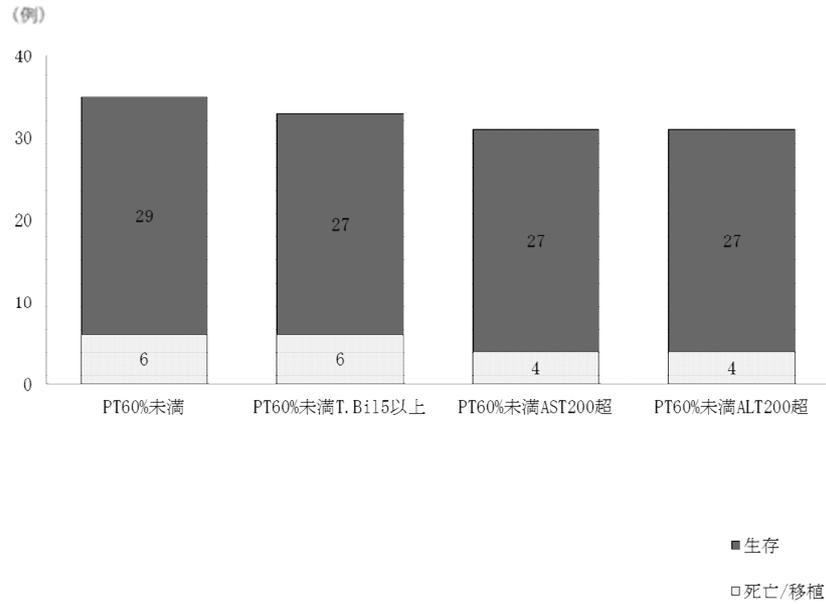
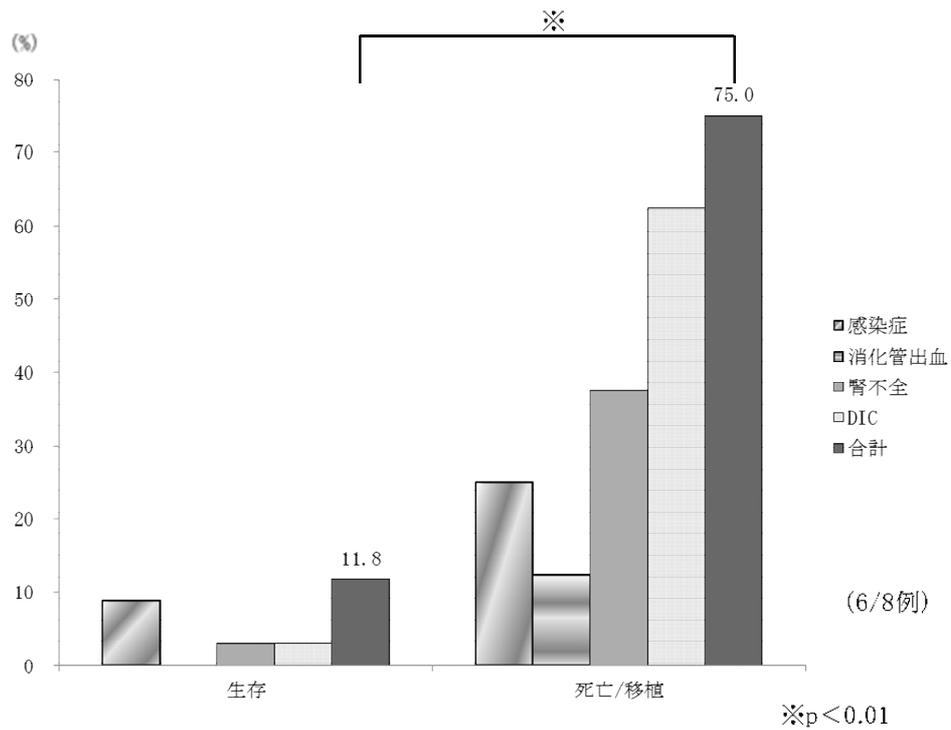


図 13

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 : 最新肝臓学 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

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

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

テーマ

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、自他
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 ~ のいずれかを満た
す者 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 改
訂版国際診断基準・スコアリングシステム
簡易型国際診断基準・スコアリングシス

* 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。

CLDQ

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	たまにあった	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	たまにあった	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	たまにあった	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	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

4. 日中に眠気を覚え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

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	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

6. 日常活動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	たまにあった	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	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

8. 力が出なく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	たまにあった	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	たまにあった	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	たまにあった	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	たまにあった	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	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

13. 頭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	たまにあった	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	たまにあった	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	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

16. 夜眠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	たまにあった	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

18. 自分の肝臓病のため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	たまにあった	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	たまにあった	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	たまにあった	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	たまにあった	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	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

23. 唾が出にくい、口の中が臭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

29. もし肝移植をしなければならなくなった場合、肝臓がもたらえないのでは、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) 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。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。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

2007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。

2007年より2013年の間に当院でメチルプレドニソロ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

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Rosette formationおよびGiant cell formationが、PSCではPeriductal fibrosisの頻度が有意に高かった。

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,Rossete 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。