

Figure 7: Anti-donor T cell responses are enhanced in recipients of DAP12^{-/-} liver allografts. (A) CD4⁺ and CD8⁺ T cell proliferative responses to donor alloAg determined by CFSE-MLR, 5 days posttransplant. (B) IFN γ production by host splenocytes. Results are means \pm 1 SD from groups of three to five transplanted animals; * p < 0.05. Ag, antigens; CFSE, carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester; DAP12, DNAX-activating protein of 12 kDa; MLR, mixed leukocyte reaction.

Rejection of liver allografts from DAP12^{-/-} donors correlates with enhanced anti-donor effector T cell responses and reduced regulatory T cells

To investigate the mechanistic basis of loss of tolerance/allograft rejection in recipients of DAP12^{-/-} livers, we measured levels of IFN γ and pro-inflammatory cytokines in serum and allograft tissue. Serum and intragraft levels of IFN γ and expression of pro-inflammatory cytokines within the graft were significantly higher in DAP12^{-/-} liver recipients (Figure 6A and B). Although the incidence of CD8⁺IFN γ ⁺ T cells in the WT and DAP12^{-/-} grafts were similar, the intensity of IFN γ expression in CD8⁺/CD8⁺IFN γ ⁺ T cells was significantly higher in DAP12^{-/-}

grafts (Figure 6C). To measure anti-donor immune responses, we recovered spleen cells from recipient mice on Day 5 posttransplant. Recipient splenocytes were re-stimulated with T cell-depleted donor (normal B6) splenocytes for 5 days to evaluate anti-donor T cell proliferation. As shown in Figure 7A, compared with animals given WT livers, those given DAP12^{-/-} grafts displayed significantly enhanced anti-donor CD4⁺ and CD8⁺ T cell proliferative responses in CFSE-MLR. Moreover, DAP12^{-/-} liver recipient splenocytes produced significantly higher amounts of IFN γ in response to donor alloAg stimulation in *ex vivo* MLR (Figure 7B). There is evidence that "spontaneous" mouse liver transplant

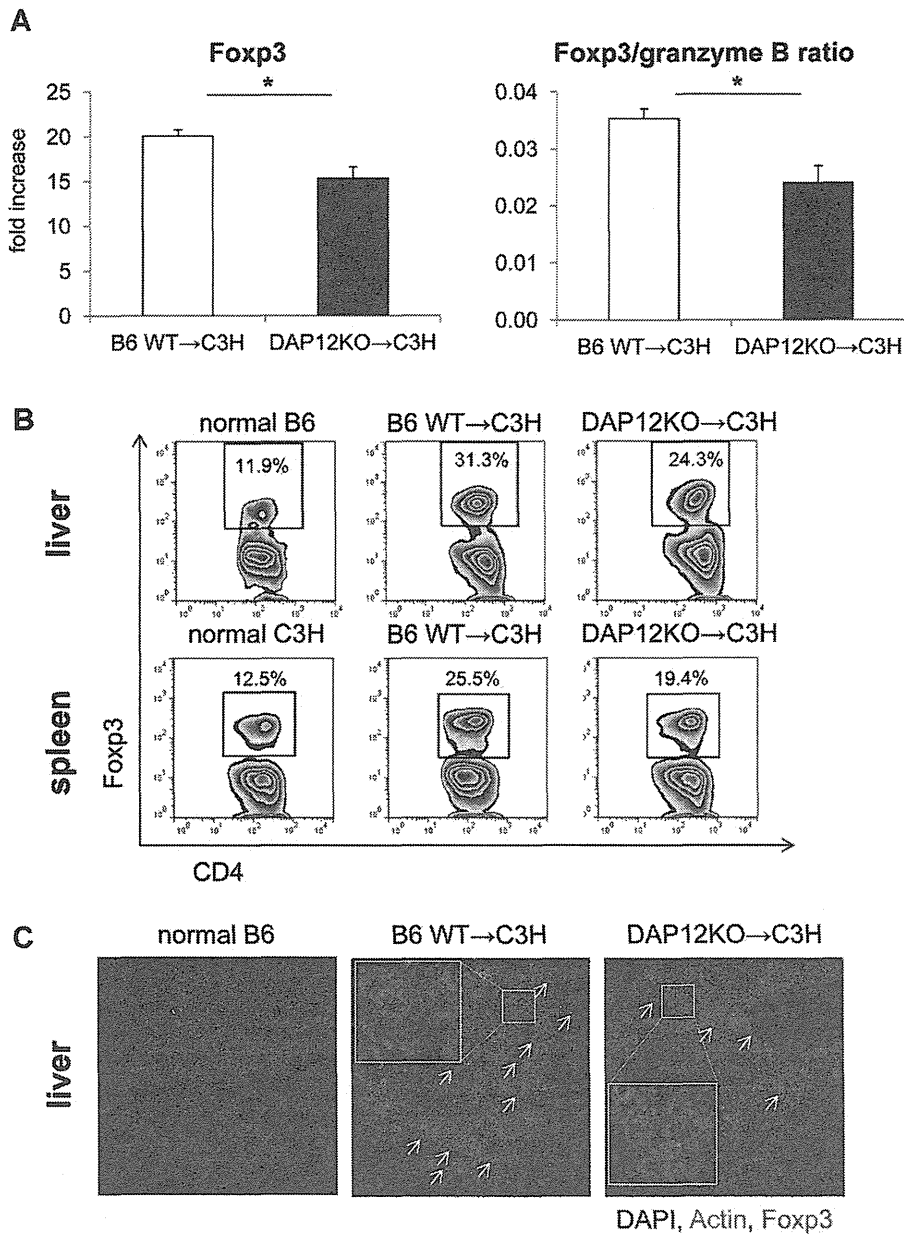


Figure 8: Fcpx3 gene expression in allograft tissue and Fcpx3+ T cells in livers and spleens are reduced in recipients of DAP12^{-/-} livers. (A) Fcpx3 expression in allografts determined by reverse-transcription polymerase chain reaction; * p < 0.05. (B) Incidences of Fcpx3⁺CD4⁺ T cells in recipients of WT or DAP12^{-/-} liver grafts determined by flow cytometry. Data are representative of results obtained from three animals in each group. (C) Immunofluorescence staining of Fcpx3⁺ (arrowed) cells in normal and allografted livers (5 days posttransplant). Insets show higher-power views of Fcpx3⁺ cells. DAP12, DNAX-activating protein of 12 kDa.

tolerance is dependent on host CD4⁺Fcpx3⁺ regulatory T cells (Treg) (66). Examination of the incidence of CD4⁺Fcpx3⁺ Treg, which rose progressively posttransplant (Day 5) in both liver grafts and host spleens, revealed a reduction (determined by flow cytometry and immunofluo-

rescence microscopy) in recipients of DAP12^{-/-} compared with WT grafts. This was consistent with the significant reduction in Fcpx3 expression in whole liver tissue (Figure 8). Overall, these data indicate that loss of tolerance in recipients of DAP12-deficient liver grafts is associated

with enhanced anti-donor proliferative and effector T cell responses and a reduction in intra-graft and systemic Treg.

Discussion

The surgically demanding mouse orthotopic liver transplant model (1) has provided valuable insights into factors that underlie the development of experimental transplant tolerance to donor alloAg in the absence of immunosuppressive therapy (65,66,68,69). These observations include findings that implicate donor-derived hematopoietic cells, particularly DC (32,70) and host Treg (66) in the promotion of tolerance. Few studies, however, have identified molecular pathways by which these innate or adaptive immune regulatory cells may contribute to liver transplant tolerance.

DAP12, the molecule central to this study, is a highly conserved, ITAM-bearing signaling immuno-adaptor protein expressed mainly by APC, such as DC and macrophages, in association with several receptors (47,49,50,71). These receptors include TREM-1 and -2, which belong to a family of activating and inhibitory isoforms encoded by a gene cluster linked to the MHC locus (52). DAP12-associated receptors recognize both host-encoded ligands and those encoded by microbial pathogens, and it seems likely that DAP12 has been preserved to provide important functions for the innate and adaptive immune systems (47). Indeed, DAP12 appears to be critical for the function of mononuclear phagocytes (72).

In the present study, we found that compared with normal mouse liver mDC, which are weak stimulators of allogeneic T cells and resistant to maturation (23,24,38,73), DAP12^{-/-} liver mDC secreted elevated levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF α) following TLR ligation. This is consistent with the evidence that macrophages from DAP12-deficient mice are hyper-responsive, exhibit enhanced phagocytic capacity (50) and produce elevated levels of TNF α , IL-12 and IL-6 when stimulated with TLR ligands (54,74). In addition, we (42) and others (75) have shown that lack of DAP12 reduces APC IL-10 production and that blockade of IL-10 prevents the ability of DAP12-competent APC to suppress Th1 cell activation (75). We also observed in this study that DAP12^{-/-} liver mDC expressed enhanced levels of cell surface co-stimulatory molecules and IL-12/IL-23p40 secretion, together with increased allogeneic T cell stimulatory ability, both *in vitro* and *in vivo*. These findings are consistent with and extend our previous observations using siRNA to inhibit DAP12 expression in liver mDC (42). They are also in keeping with the enhanced migration we observed in the current study of freshly isolated DAP12^{-/-} liver mDC or of mDC from DAP12^{-/-} liver grafts to secondary lymphoid tissue of allogeneic hosts. The more mature phenotype of DAP12-incompetent cells is also consistent with the ability of these DAP12^{-/-} cells to induce increased cell-mediated immunity (DTH responses) to donor alloAg.

The acute rejection, in the absence of DAP12 on donor cells, of MHC mismatched liver allografts (that are normally accepted without immunosuppressive therapy) is consistent with the enhanced migration that we observed of donor mDC able to induce augmented host anti-donor Th1 cell responses and both local and systemic IFN γ production. Our findings are also consistent with the evidence of enhanced immunity in DAP12-deficient mice that control *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* infection better than WT mice (54,74). In a recent study, Jeyanathan et al (75) found that lack of DAP12 reduced APC IL-10 production, and increased their Th1 cell-activating ability, resulting in enhanced protection of mice against *M. tuberculosis* infection. Thus, DAP12 has been identified as an important, novel immune regulatory molecule that acts via APC to control the level of antimicrobial type-1 T cell activation and immunopathology (54). We cannot, however, ascribe the loss of liver transplant tolerance solely to absence of DAP12 on donor-derived mDC. Other innate immune cells in DAP12^{-/-} liver grafts could also contribute to play an important role in the loss of tolerance. These could include liver macrophages (Kupffer cells), NK cells and other DC subsets. Thus, DAP12 has been implicated in regulation of mouse pDC function (48,76) and we show that DAP12^{-/-} liver pDC have enhanced T cell allostimulatory activity. Loss of DAP12 signaling in donor liver pDC could, therefore, conceivably contribute to loss of allograft tolerance. Direct demonstration that the absence of DAP12 solely in donor liver mDC is responsible for the switch from liver transplant tolerance to acute rejection would require transplantation of chimeric liver allografts in which only the mDC in the donor hematopoietic cell population were either DAP12^{-/-} or WT control.

The present findings suggest a regulatory of DAP12 in liver DC maturation that may be mediated via inhibitory co-receptors. DAP12 associates with several activating and inhibitory receptors on innate immune cells. However, the role of these DAP12-associated receptors in regulation of immunity and in transplantation has yet to be elucidated. It has been reported recently that TREM-1 inhibition leads to reduced differentiation and proliferation of IFN γ -producing Th1 cells and prolongation of heart allograft survival (77). By contrast, blockade of TREM-2 exacerbates experimental autoimmune encephalitis (78). Thus, both TREM-1 and -2 appear to play important roles in the control of T cell-mediated inflammatory responses. Further studies are required to ascertain the functional inter-relationships between the function of these co-receptors and the expression of DAP12.

Studies by Hall et al (79), using a mouse model of type-1 diabetes, have suggested that signaling through a DAP12-associated receptor on APC could facilitate activation of Treg in pancreatic LNs and thereby contribute to the maintenance of peripheral tolerance to pancreatic β cell-derived Ags. In the present study, we could demonstrate

modest reductions in the incidence of Treg in DAP12^{-/-} liver allografts and host spleens posttransplant. Thus, it appears that DAP12 expression may not play a major role in the control of Treg responses during the induction of mouse liver transplant tolerance. Nevertheless, there is evidence that recipient Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ Treg may be necessary for “spontaneous” acceptance of mouse liver allografts via mechanisms that involve cytotoxic lymphocyte Ag-4 and IL-4 signaling and apoptosis of graft-infiltrating T cells (66). Acute rejection of mouse liver allografts (that is dependent on interventional strategies to precipitate rejection) has been ascribed to Th1/Th17 polarization and anti-donor CD8⁺ cytotoxic lymphocyte activities (58,65,80,81). In the present study, rejection of allografts lacking DAP12 was associated with enhanced anti-donor effector CD8⁺ T cell responses, consistent with previous reports implicating these cells in the rejection process.

Recently, based on the use of blocking mAb or KO mice, it has been suggested that up-regulated expression of the co-regulatory molecule B7-H1 on NPC of the allograft tissue may contribute to mouse liver transplant tolerance by promoting the apoptosis of graft-infiltrating T cells (65). Conceivably, DAP12 and B7-H1 may act in concert/sequentially to down-modulate the early induction (DC-induced) and effector phases (T cell-mediated), respectively, of the anti-donor T cell response. Overall, our data suggest that the novel immune regulatory molecule DAP12 plays a key role in the induction of mouse liver transplant tolerance and that “spontaneous” liver allograft acceptance is dependent on donor cell expression of DAP12, that can negatively regulate the allostimulatory function of donor-derived liver mDC.

Acknowledgments

The work was supported by National Institutes of Health grant P01AI81678 (AWT). OY was supported by an American Society of Transplantation Basic Science Fellowship and by a nonconcurrent NIH T32 AI74490 postdoctoral fellowship (AWT). BMM was supported by NIH T32 AI89443 P A Morel. We thank Dr. A. Jake Demetris for expert assessment of graft histology, Dr. Tina L. Sumpter for valuable discussion, Dr. Donna Stolz for advice on immunofluorescence staining and Miriam Freeman for excellent administrative support.

Disclosure

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*.

References

1. Qian S, Demetris AJ, Murase N, Rao AS, Fung JJ, Starzl TE. Murine liver allograft transplantation: Tolerance and donor cell chimerism. *Hepatology* 1994; 19: 916–924.
2. Kamada N. The immunology of experimental liver transplantation in the rat. *Immunology* 1985; 55: 369–389.

3. Sun J, McCaughan GW, Gallagher ND, Sheil AG, Bishop GA. Deletion of spontaneous rat liver allograft acceptance by donor irradiation. *Transplantation* 1995; 60: 233–236.
4. Calne RY, Sells RA, Pena JR, et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969; 223: 472–476.
5. Lerut J, Sanchez-Fueyo A. An appraisal of tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1774–1780.
6. Sanchez-Fueyo A, Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology* 2011; 140: 51–64.
7. Benseler V, McCaughan GW, Schlitt HJ, Bishop GA, Bowen DG, Bertolino P. The liver: A special case in transplantation tolerance. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 194–213.
8. Crispe IN, Giannandrea M, Klein I, John B, Sampson B, Wuensch S. Cellular and molecular mechanisms of liver tolerance. *Immunol Rev* 2006; 213: 101–118.
9. Crispe IN. Liver antigen-presenting cells. *J Hepatol* 2011; 54: 357–365.
10. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 753–766.
11. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147–163.
12. Sumpter TL, Abe M, Tokita D, Thomson AW. Dendritic cells, the liver, and transplantation. *Hepatology* 2007; 46: 2021–2031.
13. You Q, Cheng L, Kedl RM, Ju C. Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells. *Hepatology* 2008; 48: 978–990.
14. Schurich A, Berg M, Stabenow D, et al. Dynamic regulation of CD8 T cell tolerance induction by liver sinusoidal endothelial cells. *J Immunol* 2010; 184: 4107–4114.
15. Limmer A, Ohl J, Wingender G, et al. Cross-presentation of oral antigens by liver sinusoidal endothelial cells leads to CD8 T cell tolerance. *Eur J Immunol* 2005; 35: 2970–2981.
16. Dangi A, Sumpter TL, Kimura S, et al. Selective expansion of allogeneic regulatory T cells by hepatic stellate cells: Role of endotoxin and implications for allograft tolerance. *J Immunol* 2012; 188: 3667–3677.
17. Sumpter TL, Dangi A, Matta BM, et al. Hepatic stellate cells undermine the allostimulatory function of liver myeloid dendritic cells via STAT3-dependent induction of IDO. *J Immunol* 2012; 189: 3848–3858.
18. Burghardt S, Erhardt A, Claass B, et al. Hepatocytes contribute to immune regulation in the liver by activation of the notch signaling pathway in T cells. *J Immunol* 2013; 191: 5574–5582.
19. Ohnmacht C, Pullner A, King SB, et al. Constitutive ablation of dendritic cells breaks self-tolerance of CD4 T cells and results in spontaneous fatal autoimmunity. *J Exp Med* 2009; 206: 549–559.
20. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 685–711.
21. Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 610–621.
22. Castellana A, Sumpter TL, Chen L, Tokita D, Thomson AW. NOD2 ligation subverts IFN-alpha production by liver plasmacytoid dendritic cells and inhibits their T cell allostimulatory activity via B7-H1 up-regulation. *J Immunol* 2009; 183: 6922–6932.
23. Lu L, Woo J, Rao AS, et al. Propagation of dendritic cell progenitors from normal mouse liver using granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and their maturational development in the presence of type-1 collagen. *J Exp Med* 1994; 179: 1823–1834.
24. De Creus A, Abe M, Lau AH, Hackstein H, Raimondi G, Thomson AW. Low TLR4 expression by liver dendritic cells correlates with

- reduced capacity to activate allogeneic T cells in response to endotoxin. *J Immunol* 2005; 174: 2037–2045.
25. Xia S, Guo Z, Xu X, Yi H, Wang Q, Cao X. Hepatic microenvironment programs hematopoietic progenitor differentiation into regulatory dendritic cells, maintaining liver tolerance. *Blood* 2008; 112: 3175–3185.
 26. Goubier A, Dubois B, Gheht H, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. *Immunity* 2008; 29: 464–475.
 27. Zhang M, Ueki S, Kimura S, et al. Roles of dendritic cells in murine hepatic warm and liver transplantation-induced cold ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2013; 57: 1585–1596.
 28. Henning JR, Graffeo CS, Rehman A, et al. Dendritic cells limit fibroinflammatory injury in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2013; 58: 589–602.
 29. Jiao J, Sastre D, Fiel MI, et al. Dendritic cell regulation of carbon tetrachloride-induced murine liver fibrosis regression. *Hepatology* 2012; 55: 244–255.
 30. Bamboat ZM, Ocuin LM, Balachandran VP, Obaid H, Plitas G, Dematteo RP. Conventional DCs reduce liver ischemia/reperfusion injury in mice via IL-10 secretion. *J Clin Invest* 2010; 120: 559–569.
 31. Yoshida O, Kimura S, Jackson EK, et al. CD39 expression by hepatic myeloid dendritic cells attenuates inflammation in liver transplant ischemia-reperfusion injury in mice. *Hepatology* 2013; 58: 2163–2175.
 32. Lu L, Rudert WA, Qian S, et al. Growth of donor-derived dendritic cells from the bone marrow of murine liver allograft recipients in response to granulocyte/macrophage colony stimulating factor. *J Exp Med* 1995; 182: 379–387.
 33. Khanna A, Morelli AE, Zhong C, Takayama T, Lu L, Thomson AW. Effects of liver-derived dendritic cell progenitors on Th1- and Th2-like cytokine responses in vitro and in vivo. *J Immunol* 2000; 164: 1346–1354.
 34. Matta BM, Raimondi G, Rosborough BR, Sumpter TL, Thomson AW. IL-27 production and STAT3-dependent upregulation of B7-H1 mediate immune regulatory functions of liver plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2012; 188: 5227–5237.
 35. Rastellini C, Lu L, Ricordi C, Starzl TE, Rao AS, Thomson AW. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-stimulated hepatic dendritic cell progenitors prolong pancreatic islet allograft survival. *Transplantation* 1995; 60: 1366–1370.
 36. Diehl L, Schurich A, Grochtmann R, Hegenbarth S, Chen L, Knolle PA. Tolerogenic maturation of liver sinusoidal endothelial cells promotes B7-homolog 1-dependent CD8⁺ T cell tolerance. *Hepatology* 2008; 47: 296–305.
 37. Banshodani M, Onoe T, Shishida M, et al. Adoptive transfer of allogeneic liver sinusoidal endothelial cells specifically inhibits T-cell responses to cognate stimuli. *Cell Transplant* 2013; 22: 1695–1708.
 38. Bamboat ZM, Stableford JA, Plitas G, et al. Human liver dendritic cells promote T cell hyporesponsiveness. *J Immunol* 2009; 182: 1901–1911.
 39. Lian ZR, Xu YF, Wang XB, Gong JP, Liu ZJ. Suppression of histone deacetylase 11 promotes expression of IL-10 in Kupffer cells and induces tolerance following orthotopic liver transplantation in rats. *J Surg Res* 2012; 174: 359–368.
 40. Chen Y, Liu Z, Liang S, et al. Role of Kupffer cells in the induction of tolerance of orthotopic liver transplantation in rats. *Liver Transpl* 2008; 14: 823–836.
 41. Tokita D, Shishida M, Ohdan H, et al. Liver sinusoidal endothelial cells that endocytose allogeneic cells suppress T cells with indirect allospecificity. *J Immunol* 2006; 177: 3615–3624.
 42. Sumpter TL, Packiam V, Turnquist HR, Castellana A, Yoshida O, Thomson AW. DAP12 promotes IRAK-M expression and IL-10 production by liver myeloid dendritic cells and restrains their T cell allostimulatory ability. *J Immunol* 2011; 186: 1970–1980.
 43. Aoki N, Kimura S, Takiyama Y, et al. The role of the DAP12 signal in mouse myeloid differentiation. *J Immunol* 2000; 165: 3790–3796.
 44. Yim D, Jie HB, Lanier LL, Kim YB. Molecular cloning, gene structure, and expression pattern of pig immunoreceptor DAP12. *Immunogenetics* 2000; 51: 436–442.
 45. Lanier LL, Corliss BC, Wu J, Leong C, Phillips JH. Immunoreceptor DAP12 bearing a tyrosine-based activation motif is involved in activating NK cells. *Nature* 1998; 391: 703–707.
 46. Tomasello E, Vivier E. KARAP/DAP12/TYROBP: Three names and a multiplicity of biological functions. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1670–1677.
 47. Lanier LL. DAP10- and DAP12-associated receptors in innate immunity. *Immunol Rev* 2009; 227: 150–160.
 48. Sjolín H, Robbins SH, Bessou G, et al. DAP12 signaling regulates plasmacytoid dendritic cell homeostasis and down-modulates their function during viral infection. *J Immunol* 2006; 177: 2908–2916.
 49. Turnbull IR, Colonna M. Activating and inhibitory functions of DAP12. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 155–161.
 50. Hamerman JA, Ni M, Killebrew JR, Chu CL, Lowell CA. The expanding roles of ITAM adapters FcR γ and DAP12 in myeloid cells. *Immunol Rev* 2009; 232: 42–58.
 51. Tessarz AS, Cerwenka A. The TREM-1/DAP12 pathway. *Immunol Lett* 2008; 116: 111–116.
 52. Paradowska-Gorycka A, Jurkowska M. Structure, expression pattern and biological activity of molecular complex TREM-2/DAP12. *Hum Immunol* 2013; 74: 730–737.
 53. Chu CL, Yu YL, Shen KY, Lowell CA, Lanier LL, Hamerman JA. Increased TLR responses in dendritic cells lacking the ITAM-containing adapters DAP12 and FcR γ . *Eur J Immunol* 2008; 38: 166–173.
 54. Divangahi M, Yang T, Kugathasan K, et al. Critical negative regulation of type 1 T cell immunity and immunopathology by signaling adaptor DAP12 during intracellular infection. *J Immunol* 2007; 179: 4015–4026.
 55. Kaifu T, Nakahara J, Inui M, et al. Osteopetrosis and thalamic hypomyelination with synaptic degeneration in DAP12-deficient mice. *J Clin Invest* 2003; 111: 323–332.
 56. Takai T, Li M, Sylvestre D, Clynes R, Ravetch JV. FcR γ chain deletion results in pleiotropic effector cell defects. *Cell* 1994; 76: 519–529.
 57. Schmittgen TD, Zakrajsek BA, Mills AG, Gorn V, Singer MJ, Reed MW. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction to study mRNA decay: Comparison of endpoint and real-time methods. *Anal Biochem* 2000; 285: 194–204.
 58. Qian S, Lu L, Fu F, et al. Donor pretreatment with Flt-3 ligand augments antidonor cytotoxic T lymphocyte, natural killer, and lymphokine-activated killer cell activities within liver allografts and alters the pattern of intragraft apoptotic activity. *Transplantation* 1998; 65: 1590–1598.
 59. Ueki S, Castellana A, Yoshida O, et al. Hepatic B7 homolog 1 expression is essential for controlling cold ischemia/reperfusion injury after mouse liver transplantation. *Hepatology* 2011; 54: 216–228.
 60. Demetris A, Batts KP, Dhillon AP, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658–663.
 61. Turnquist H, Raimondi G, Zahorchak AF, Fischer RT, Wang Z, Thomson AW. Rapamycin-conditioned dendritic cells are poor stimulators of allogeneic CD4⁺ T cells, but enrich for antigen-

- specific Foxp3⁺ T regulatory cells and promote organ transplant tolerance. *J Immunol* 2007; 178: 7018–7031.
62. Pillarisetty VG, Shah AB, Miller G, Bleier JI, DeMatteo RP. Liver dendritic cells are less immunogenic than spleen dendritic cells because of differences in subtype composition. *J Immunol* 2004; 172: 1009–1017.
 63. Lunz JG III, Specht SM, Murase N, Isse K, Demetris AJ. Gut-derived commensal bacterial products inhibit liver dendritic cell maturation by stimulating hepatic interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 activity. *Hepatology* 2007; 46: 1946–1959.
 64. Thomson AW, Lu L, Subbotin VM, et al. In vitro propagation and homing of liver-derived dendritic cell progenitors to lymphoid tissues of allogeneic recipients. Implications for the establishment and maintenance of donor cell chimerism following liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 544–551.
 65. Morita M, Fujino M, Jiang G, et al. PD-1/B7-H1 interaction contribute to the spontaneous acceptance of mouse liver allograft. *Am J Transplant* 2010; 10: 40–46.
 66. Li W, Kuhr CS, Zheng XX, et al. New insights into mechanisms of spontaneous liver transplant tolerance: The role of Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells. *Am J Transplant* 2008; 8: 1639–1651.
 67. Thomson AW, Lu L. Are dendritic cells the key to liver transplant tolerance? *Immunol Today* 1999; 20: 27–32.
 68. Qian S, Lu L, Fu F, et al. Apoptosis within spontaneously accepted mouse liver allografts: Evidence for deletion of cytotoxic T cells and implications for tolerance induction. *J Immunol* 1997; 158: 4654–4661.
 69. Li W, Lu L, Wang Z, et al. IL-12 antagonism enhances apoptotic death of T cells within hepatic allografts from Flt3 ligand-treated donors and promotes graft acceptance. *J Immunol* 2001; 166: 5619–5628.
 70. Starzl TE, Murase N, Thomson A, Demetris AJ. Liver transplants contribute to their own success [comment]. *Nat Med* 1996; 2: 163–165.
 71. Underhill DM, Goodridge HS. The many faces of ITAMs. *Trends Immunol* 2007; 28: 66–73.
 72. Otero K, Turnbull IR, Poliani PL, et al. Macrophage colony-stimulating factor induces the proliferation and survival of macrophages via a pathway involving DAP12 and beta-catenin. *Nat Immunol* 2009; 10: 734–743.
 73. Khanna KV, Yu XF, Ford DH, Ratner L, Hildreth JK, Markham RB. Differences among HIV-1 variants in their ability to elicit secretion of TNF-alpha. *J Immunol* 2000; 164: 1408–1415.
 74. Hamerman JA, Tchao NK, Lowell CA, Lanier LL. Enhanced Toll-like receptor responses in the absence of signaling adaptor DAP12. *Nat Immunol* 2005; 6: 579–586.
 75. Jeyanathan M, Damjanovic D, Shaler CR, et al. Differentially imprinted innate immunity by mucosal boost vaccination determines antituberculosis immune protective outcomes, independent of T-cell immunity. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 612–625.
 76. Blasius AL, Cella M, Maldonado J, Takai T, Colonna M. Siglec-H is an IPC-specific receptor that modulates type I IFN secretion through DAP12. *Blood* 2006; 107: 2474–2476.
 77. Schiechl G, Brunner SM, Kesselring R, et al. Inhibition of innate co-receptor TREM-1 signaling reduces CD4(+) T cell activation and prolongs cardiac allograft survival. *Am J Transplant* 2013; 13: 1168–1180.
 78. Piccio L, Buonsanti C, Mariani M, et al. Blockade of TREM-2 exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 2007; 37: 1290–1301.
 79. Hall HT, Sjolín H, Brauner H, et al. Increased diabetes development and decreased function of CD4⁺CD25⁺ Treg in the absence of a functional DAP12 adaptor protein. *Eur J Immunol* 2008; 38: 3191–3199.
 80. Li W, Zheng XX, Kuhr CS, Perkins JD. CTLA4 engagement is required for induction of murine liver transplant spontaneous tolerance. *Am J Transplant* 2005; 5: 978–986.
 81. Ye Y, Yan S, Jiang G, et al. Galectin-1 prolongs survival of mouse liver allografts from Flt3L-pretreated donors. *Am J Transplant* 2013; 13: 569–579.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Figure S1: DAP12^{-/-} liver pDC secrete more IFN α and induce greater allogeneic T cell proliferation. (A) Flow cytometric analyses of the surface phenotype of B6 WT or DAP12^{-/-} liver pDC cultured overnight in the absence or presence of CpG. Gray profiles indicate isotype controls. (B) IFN α secretion by B6 WT or DAP12^{-/-} liver pDC with/without overnight CpG stimulation, determined by ELISA. CM, culture medium; *p < 0.01. (C) Extent of CD3, CD4 and CD8 allogeneic (BALB/c) T cell proliferation induced by B6 WT or DAP12^{-/-} liver pDC at a DC:T cell ratio of 1:5 in 5-day culture determined by CFSE-MLR. Data are representative of two independent experiments.

Figure S2: Yield of mDC from BM of DAP12^{-/-} mice is unaffected. DC were generated from B6 WT or DAP12^{-/-} BM using r mouse GM-CSF and IL-4. DC numbers were counted at Days 3, 5, 7 and 10. Data are from n=5 independent experiments.

23 慢性肝炎

症 例

病歴

63歳男性。43歳時にC型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性を指摘され当院を受診。60歳時にインターフェロン(IFN)治療を行ったが、副作用のため治療中断。その後、ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン注射による肝庇護療法を行っていたが、AST、ALT高値が持続し、改善しないため、治療方針の検討を開始。

家族歴

父：C型肝炎、肝細胞がんで死亡。

既往歴

とくになし。

嗜好歴

喫煙：20歳から10本/日、飲酒：20歳からビール350mL/日。

生活歴

外食1～2回/週。

摂取栄養素

摂取エネルギー2,580kcal、リン120g、鉄15mg、亜鉛11mg。

現 症

身長168cm、体重82.4kg、BMI29.2kg/m²、血圧128/76mmHg、脈拍68/分。
肝・脾を触知せず。下肢浮腫(-)。

主要検査所見

• WBC $3.8 \times 10^3/\mu\text{L}$	• RBC $538 \times 10^4/\mu\text{L}$	• Hb 14.2mg/dL	• Ht 46.8%
• Plt $13.2 \times 10^4/\mu\text{L}$	• TP 7.8g/dL	• Alb 4.0g/dL	• T-Bil 0.4mg/dL
• D-Bil 0.1mg/dL	• ChE 482U/L	• AST 82U/L	• ALT 94U/L
• LDH 173U/L	• ALP 261U/L	• γ -GTP 42U/L	• BUN 18mg/dL
• Cr 0.8mg/dL	• T-Chol 134mg/dL	• TG 212mg/dL	• HDL-C 58mg/dL
• LDL-C 142mg/dL	• CRP 0.98mg/dL	• Fe 186 $\mu\text{g}/\text{mL}$	• フェリチン 386ng/mL
• 空腹時血糖値 101mg/dL	• HbA1c 6.3%	• 空腹時インスリン値 14.0 $\mu\text{U}/\text{mL}$	
• HOMA-IR 3.5	• 腹部超音波検査：中等度の脂肪肝あり		



病態～どのような異常なのか～

慢性肝炎は、6カ月以上にわたり肝機能異常が持続した状態です。原因としてはウイルス性が多く、とくにC型肝炎によるものが最も多い状況です。慢性肝炎では、ほとんどの症例が自覚症状なく経過します。従来は、肝硬変に進展してから、たんぱく質・糖質・脂質の代謝異常が出現すると考えられていましたが、最近では、慢性肝炎でも線維化の程度に応じて代謝異常を合併することがわかってきました。

C型肝炎は、ほかの慢性肝炎に比べて代謝異常の合併頻度が高いことが知られています。これはC型肝炎ウイルス(HCV)のタンパク質や遺伝子が代謝経路に直接作用するためです。糖質代謝にはインスリン抵抗性が強く関係しています。C型肝炎患者に75g経口糖負荷試験(75g OGTT)を行うと、線維化進展とともに耐糖能異常を示す割合が増加していきます。とくに肝硬変患者では半数以上に耐糖能異常を合併します。また、HCVは自身のコアタンパク質を介して脂質代謝にも作用するため、C型肝炎患者は健常人よりも脂肪肝の合併頻度が高くなります。

C型肝炎では肝臓を中心とした鉄の過剰沈着を生じやすいことが知られています。これは、肝臓におけるヘプシジンの分泌不全が起これ、腸管からの鉄吸収が亢進するためです。肝臓での鉄の過剰沈着は酸化ストレスを誘導して、肝細胞障害を増強します。

インスリン抵抗性、血中脂質、鉄などの代謝因子は、C型肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療の効果、肝細胞がんの発生にも関与しています。これらの代謝異常を診断し、介入することが重要とされています。

C型肝炎による脂肪肝、インスリン抵抗性、鉄過剰による酸化ストレスが同時に生じることで、糖代謝異常の合併頻度が増加します。肥満や脂質異常などの代謝因子は病態形成にかならずしも必要ではありませんが、C型肝炎の進展を促進する増悪因子となり、肝線維化の進展や肝細胞がん発生に影響します(図23-1)。

疾患別



病態の読み方

血小板数は、C型肝炎における肝線維化を反映し、本症例の血小板数(Plt) $13.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ からは中等度の肝線維化が予想されます。ALTは肝細胞壊死の程度を反映し、ALT高値が持続することで肝線維化が進行します。そのため、ALTを低く(30U/L未満)に保つことが、肝硬変に進行させないために必要と考えました。本来であれば、肝炎の原因を除去できるた

本症例のPoint!

- 糖質・脂質代謝異常を含めた慢性肝炎の合併症を評価する
- 血小板数などを含めた肝線維化の進展度を評価する
- サプリメントおよび栄養補助食品を含めた食習慣と生活環境をチェックする
- 体重管理、鉄制限食、運動療法の実践をすすめる

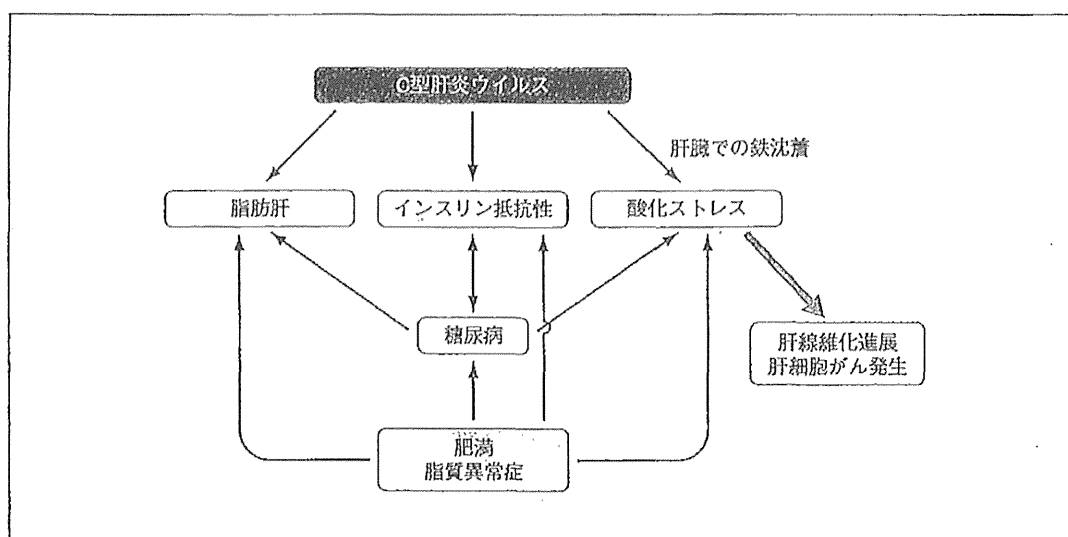


図23-1 C型肝炎で生じる代謝異常

め IFN 治療によるウイルス排除を考えるとありますが、本症例では副作用により IFN 治療は選択できません。そのため、やむをえず肝庇護療法を選択していましたが、ALT 高値が持続しており、他の治療を検討する必要があると考えました。

本症例は軽度の肥満(BMI 29.2 kg/m²)、インスリン抵抗性(HOMA-IR 3.5)、鉄過剰状態(フェリチン386ng/mL)といった代謝異常をともなっていました。また、腹部超音波検査で脂肪肝の合併もありました。脂肪肝、肥満は C 型肝炎によるインスリン抵抗性や酸化ストレスを増悪させる因子です。また、鉄過剰状態によって酸化ストレスが誘導され、結果として肝細胞障害につながります。したがって、鉄過剰状態を改善することが肝細胞障害の抑制につながると考え、除鉄および鉄制限の検討を行いました。C 型肝炎では瀉血療法が保険適応となっているため、本症例では除鉄の方法として2週間に1回200 mL の瀉血を選択しました。瀉血を行うと、鉄の吸収は亢進するため、並行して鉄制限食の指導を栄養士から行いました。

さらに、耐糖能異常、脂肪肝によっても肝細胞障害が生じるため、栄養指導・運動指導を行って、耐糖能異常、脂肪肝および肥満の改善を行う方針としました。



栄養食事指導

肥満合併 C 型肝炎、瀉血療法施行患者であることから、体重コントロールを含めた慢性肝炎、鉄制限食の食事療法を行います。本症例のように BMI 29.2 kg/m²、トリグリセリド(TG) 212 mg/dL と食事摂取過剰が疑われる場合は、食事療法の必要性をまずは説明し、生活歴の聴取とともに食事調査をするほか、体重変化について、指導前に把握しておく必要があります。肥満およびインスリン抵抗性をともなっていることから、摂取エネルギーは標準体重あたり 25 kcal/kg、たんぱく質 1.2 g/kg、鉄 6 mg 未満に設定します。日々の食事記録を行うことを推奨し、水、お茶以外に口にしたものを、摂取時間とともに記入、かつ毎日の体重記録をグラフにつけるように指導しました。食事記録から、会食などによる外食の機会

表23-1 経過表

区分		初回	1カ月目	2カ月目	3カ月目	4カ月目	5カ月目	6カ月目	
		瀉血療法 200mL/2週							
		低鉄食 6mg/日以下							
食生活 摂取量	体重(kg)	82.4	81.1	80.3	79.5	78.2	77.3	75.9	
	エネルギー(kcal)	2,580	2,110	1,900	1,760	1,750	1,780	1,680	
	たんぱく質(g)	120	98	80	77	70	75	68	
	Fe(mg)	15	10	7.2	6.5	6.2	6.5	6.1	
	Zn(mg)	11	8	7	8	7	7	8	
生化学 検査値	AST(U/L)	82	68	54	33	26	27	26	
	ALT(U/L)	94	78	66	42	28	29	30	
	Hb(mg/dL)	14.2	13.4	12.3	11.2	10.3	10.6	10.5	
	フェリチン(ng/mL)	386	196	890	65	30	35	32	

疾患別

が多く認められており、外食の回数や内容などを確認しておきます。鉄はたんぱく質摂取量にあわせて摂取されることが多いため、たんぱく質源の一食量と食生活から食材を確認し、鉄過剰につながる食材の変更について説明する必要があります。また、鉄制限食は亜鉛やセレンなどの摂取低下を招きやすく、注意を払う必要があります。さらに、食材ばかりでなく、鉄含有のサプリメントはとくに中止しますが、サプリメントを中止する場合は、含有されている抗酸化作用を有する微量栄養素の摂取低下も同時にともなうため、食事療法による改善が重要です。

運動療法においては、体重コントロールのために有酸素運動を推奨し、まずは3,000歩/回/日の速歩を目標とし、運動習慣をつけることをすすめます。運動習慣がない場合は運動習慣を測定するライフコーダを用いるなど、自己運動量の把握と推定消費カロリーがわかるようにして、自己コントロールに対する意識を高めるようにうながします。また、定期的な体組成の測定を行い、体重のみならず、体脂肪量(体脂肪率)、骨格筋量の変化を示すことにより、食事療法・運動療法の結果を評価し、治療の継続が行えるように結びつけていきます。

経過

2週間に1回、200 mL ずつ瀉血を行った結果、4カ月後には AST 26U/L、ALT 28U/L と改善しました。その際、フェリチン30ng/mL、Hb 10.3 mg/dL であったことから除鉄が十分にできたと判断し、瀉血は中止、食事療法のみとし、適正なエネルギーとたんぱく質の摂取ならびに鉄制限食を継続しました(表23-1)。また、鉄制限により亜鉛などの微量元素の不足が生じないように栄養食事指導を継続的に行っています。その後も、AST、ALT 30～40U/L を維持できており、退院後の経過も良好です。今後も食事療法を継続しながら、経過観察を行う予定です。

(徳本良雄 利光久美子 日浅陽一)

総論

肝臓疾患の最近のトピックス

KeyWords

- ◎慢性肝炎
- ◎急性肝炎
- ◎肝細胞がん
- ◎NASH
- ◎糖尿病

Author ひろさよついで
目浅陽一

愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学

Headline

1. 肝疾患の診療は近年著しく変化しており、治療効果が向上している。
2. 肝細胞がんの新しい局所治療デバイスとしてバイポーラーRFA針が登場し、複数の針を用いることでより広範囲の病変を焼灼できるようになった。
3. C型肝炎の新しい治療薬としてDAA (direct-acting antivirals) が登場し、治療効果が改善した。
4. B型肝炎の治療も核酸アナログ製剤の登場により大きく変化した。
5. 生活習慣の変化により、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の患者が増加し、新たな診療体制の確立が望まれる。

はじめに

肝臓疾患は、大きく急性肝疾患と慢性肝疾患に大別される。急性肝疾患は急性肝炎と劇症肝炎に分かれ、急性肝不全による生命の危機を乗り越えることが治療の目標となり、慢性肝疾患は原因を同定してその治療を行い、慢性肝炎から肝硬変、慢性肝不全への道程を阻止することが治療の目標である。そして慢性肝疾患、とりわけ肝硬変から高頻度に発生する肝細胞がんをスクリーニングし、早期発見して治療をすることが臨床の目標である。

肝疾患は多様であるが、そのように考えると、急性肝炎は予防が重要で、原因になる要因を避ける。一方、慢性肝疾患は原因を正確に把握してそれに基づいた治療を行い、肝細胞がんが発生すればなるべく根治的な方法で治療していく。このステップを着実に行うことでコントロールしうる疾患群とも考えられるが、言うは易く、行うは難い。

肝細胞がん診療のトピックス

肝疾患の死因の多くを占める肝細胞がんは、「がんの統計'13」によると部位別がん死亡数で肺がん、胃がん、大腸がんに次いで依然4位であり(表1)、肝がんは罹患数に比べて死亡数の多い病気であることから、予後はまだ悪いといえる¹⁾。その一方で、肝細胞がんに対する治療法は数年前に比べて格段に進歩しつつある。日本の肝細胞がん診療レベルは世界一であると我々肝臓専門医は自負しているが、その診療レベルを支えているのがラジオ波焼灼術 (radiofrequency ablation: RFA) を中心とした局所治療の技術である。肝臓にできた腫瘍を適切なルートで、正確に焼灼して治療する、RFAのプロフェッショナルである医師の育成は重要である。一方、比較的容易に適切なルートを見つけて、RFAの針先を適切に誘導するアシストシステムの開発が進み、RFAをより容易に施行しうるような試みがされている。また、デバイスの進歩としてバイポーラーのRFA針が開発され、モノポー

ラーのRFA針では十分な領域で焼灼しにくかった比較的大きな病巣に対して、複数のRFA針を穿刺することで広範囲に焼灼することが可能になってきた(図1)。さらに、病変を同定するための、各種画像診断法の進歩、腹部超音波検査などにおける造影剤の開発、肝動脈塞栓療法におけるカテーテル、塞栓物質の改良により、早期診断、治療成績の向上が期待される。肝細胞がんの質的画像診断法も試みられており、肝硬度をもとにした悪性度の診断や、従来肝がんには苦手とされてきたPET-CTのSUV max値の意味づけなどが検討されている。進行肝がんに対しては肝動注化学療法や、ソラフェニブをはじめとする分

子標的薬の開発が進みつつあり、肝がんを取り巻く診療技術は日進月歩が著しい。

しかし、その一方で、肝細胞がんはなかなか変わらないのはなぜか。それは肝がんをいくら治しても、その前がん病変である肝硬変など慢性肝障害が改善していないからである。この点、肝疾患の診療は他臓器とは大きく異なっている。

治療法が著しく変化するウイルス性慢性肝炎

現在、慢性肝障害の最も大きな原因は、国内最大の感染症といわれる肝炎ウイルスである。慢性化する肝炎ウイルスには、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus:HCV)とB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus:HBV)があるが、HCV感染者は約180万人、HBV感染者は約150万人いるといわれ、その多くが医療機関を受診していないと想定されている。6年前の全国集計において肝硬変の成因分類をみると、最も頻度の高い原因はC型肝炎で、60.2%²⁾。最近の当科の集計でも同様に6割近くを占めている(図2)。しかし、その「難治」の印象が強いこれらの肝炎ウイルス治療も近年大きく進歩し、今後さらに発展しようとしている。

表1 部位別がん死亡者数と推定罹患数

部位別がん	死亡数 (2012年)	罹患数 (2008年)
1位 肺がん	71,518人	97,275人
2位 胃がん	49,129人	122,910人
3位 大腸がん	47,276人	112,772人
4位 肝臓がん	30,690人	48,512人
5位 膵がん	29,916人	29,584人
6位 乳がん	20,146人	59,389人(女性)
7位 前立腺がん	12,529人	51,534人(男性)

(文献1)より)

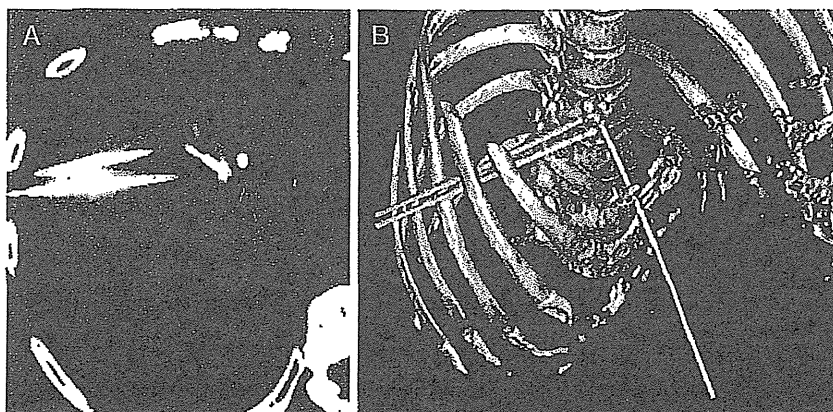


図1 バイポーラー針3本を用いたラジオ波焼灼術(RFA)
心窩部より1本、肋間より2本穿刺して、心臓近傍の肝細胞癌腫瘍を腫瘍を直接穿刺しないnon-touch ablationで焼灼

今や、C型肝炎は治療薬として直接作用型抗ウイルス薬 (direct-acting antivirals:DAA) が開発されたことで、80~90%の患者が治る時代になった。今後はさらに、インターフェロンとの併用治療のみならず、DAAを2剤以上組み合わせる治療により、副作用を軽減し、投与期間を短くして、高齢者、肝硬変などの肝線維化進行例においても治療成績が向上する内服治療法が模索されている。しかし、これらのDAA内服薬はウイルスに直接作用するため、少ない副作用で投与早期の強い抗ウイルス作用が観察されるが、その一方で薬剤耐性HCV株の出現など、新たな問題を抱えようとしている。

B型肝炎も核酸アナログ製剤の登場により治療法が一変し、内服薬の継続により肝炎の進行を食い止め、少ない副作用でコントロールしうる病気になりつつある。特に、最近発売されたテノホビルは、HBs抗原を消失しうる薬物として期待されている。しかし、HBVは抗ウイルス治療がどれだけ強力になろうとも、肝細胞から完全に排除できない。そのため、投薬中止による肝炎の再燃、劇症肝炎の誘発、また既往感染者に免疫抑制薬や抗腫瘍薬を投与した際に時折みられ、しかも重篤なde novo急性B型肝炎の発症など、医療の進歩とともに新たな問題を生じている。これらの問題をしっかりと認識し、啓発して、予防対策をどうするかが問われている。

C型肝炎、B型肝炎ともに、医療機関を受診していない患者が多数存在している原因は、自覚症状に乏しいことである。それは他の慢性肝疾患やアルコール性肝疾患についてもいえる。「沈黙の臓器」である肝臓の病気に今一度注意を促し、今後治療法が格段に進化してくるC型肝炎、B型肝炎の患者をいかに拾い上げて、専門医療機関の受診に結びつけるか。それには医療機関のみならず、行政を含めた取り組みが求められている。

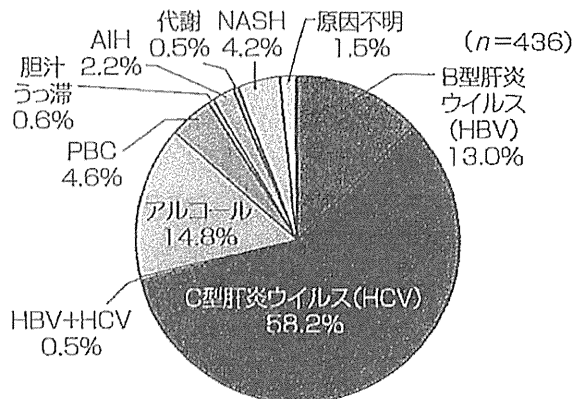


図2 肝硬変の成因別頻度 (2003~2012)
AIH:自己免疫性肝炎 NASH:非アルコール性脂肪性肝炎 PBC:原発性胆汁性肝硬変
(愛媛大学 消化器・内分泌・代謝内科学)

生活習慣の変化とともに増加する NASH

近年、生活習慣の変化とともに、肥満患者の増加、糖尿病患者の増加が社会問題になっている。肝疾患に関連することとして、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis:NASH) の増加が、解決を要する社会問題として注目されている。肝細胞がんもC型肝炎、B型肝炎によらない非B非C肝細胞がんの比率が増加してきており、その原因はNASHの増加によると推測されている。最近の全国集計でも、非B非C型肝硬変におけるNASHの割合はこの数年間で5.65%から13.9%と倍増している (図3)^{2,3)}。NASHは生活習慣病であり、糖尿病と強い関連がある。実際、糖尿病の側面よりみた場合、糖尿病患者の8人に1人 (約13.3%) は、肝疾患で死亡している。さらにいうと、糖尿病患者の死因の4位は肝がんであり、8位は肝硬変である⁴⁾。そしてその主因はNASHによるものではないかと推定される。糖尿病患者は現在も増加傾向であり、それに伴いNASHの患者数も増加するであろう。そして、実はそのNASH患者の多くは、肝硬変への進展や肝細胞がんの発生などのリスクを認識している肝

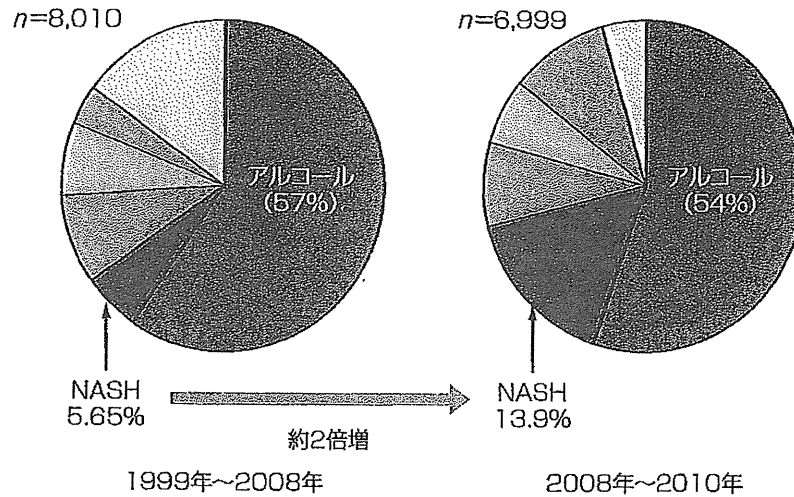


図3 非B非C肝硬変の成因別推移 (文献2, 3)より

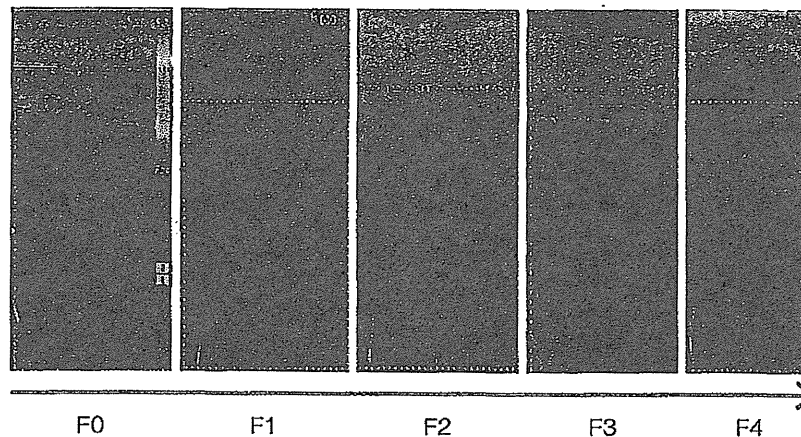


図4 real-time tissue elastography (RTE) による肝硬度診断

臓専門医ではなく、糖尿病専門医や実地医家の先生が診ているのではないかと考えられる。NASH患者をいかに囲い込むか、肝硬変への進展や肝細胞がんの発生のリスクを理解していただき、肝臓専門医によるフォロー体制をどのように確立するかが強く求められている。患者への正確な病識の啓発はいうまでもない。

NASHの囲い込みのためには、NASHの正確な診断が必要である。しかし、その診断は肝生検によらざるを得ず、入院して検査をする必要がある。臨床の現場において、もともと病識の乏しいNASH疑いの患者さんを、入

院して肝生検するのはなかなか難しい。最近、肝生検以外の診断方法として注目されているのが、肝硬度の測定によって肝線維化の有無を評価しうる画像診断法である。とりわけ、外来で簡単に使用可能な超音波検査による肝硬度測定法が進歩し、試みられている。保険収載されたtransient elastographyの他、acoustic radiation force impulse (ARFI) を用いた測定法や、real-time tissue elastography (図4)などがNASHの診断に試みられている。当科では、real-time tissue elastographyを用いてNASHの診断に役立てており、算出されるelastic ratioによって、正確にNASHかどうか

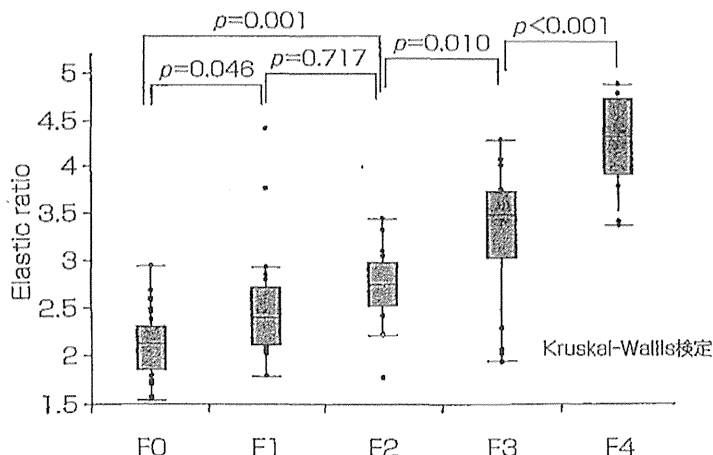


図5 腹部超音波エラストグラフィによるNASHの診断 (文献5より)

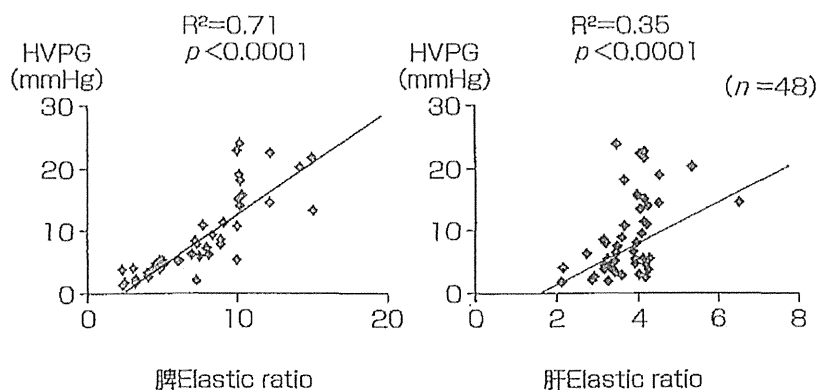


図6 肝・脾硬度とHVPGの相関 (文献6より)

の診断が、肝線維化の初期の病態から可能であることを報告している (図5)⁵⁾。また、NASHでは病初期より門脈圧亢進症を発症する。臨床的に門脈圧はHVPG (hepatic venous pressure gradient) で代用されるが、そのHVPGを最も反映するのが脾硬度 (脾臓のelastic ratio) であることを同定し (図6)⁶⁾、NASH患者の初期像においてHVPGが増加し、脾硬度の測定が食道静脈瘤のスクリーニングを必要とする患者群の囲い込みに有用であることを見出している⁵⁾。

おわりに

慢性肝疾患のみならず、急性肝疾患におい

ても、原因に基づいた治療法が模索されている。特にB型急性肝炎、劇症肝炎において抗ウイルス薬を用いた治療法をどうするかは大きな問題である。基本的には慢性肝炎と考えられている自己免疫性肝炎においても、急性肝炎の臨床像を示す症例が増加しており、病像の把握と、診断法の確立が早期のステロイド治療のために必要である。Wilson病も急性肝炎の臨床像を呈する症例が報告され、治療は酢酸亜鉛水和物製剤の登場により変わりつつある。

本特集では、「肝臓病診療のアップデート」と題して、近年著しく進歩する肝臓病診療について、幅広く、各方面の様々なエキスパー

トの先生方に原稿を執筆いただき、それをまとめてお届けする機会を得た。このような機会をいただいた編集委員の先生方に心よりお礼を申し上げたい。本企画は一般内科医をおもな対象として企画しているが、それにとど

まらず、研修医、学生、また最近の進歩を理解したいと思われる肝臓専門医、さらに外科医の先生にも、各領域のアップデートの一助としてご利用いただきたい。

- 文献 1) 公益財団法人がん研究振興財団：がんの統計'13. (http://ganjoho.jp/professional/statistics/backnumber/2013_jp.html) (2014年10月閲覧)
- 2) Michitaka K, et al.: Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 45:86-94, 2010
- 3) 青柳 豊, 他 (編): わが国における非B非C肝硬変の実態調査2011. 醫文社, 2012
- 4) 堀田 鏡, 他: アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991~2000年の10年間, 18,385名での検討—, 糖尿病50:47-61, 2007
- 5) Ochi H, et al.: Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. Hepatology 56:1271-1278, 2012
- 6) Hirooka M, et al.: Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension. Radiology 261:960-968, 2011

著者連絡先 (〒791-0295) 愛媛県東温市志津川
愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学 日浅陽一

次号予告 ● 診断と治療 Vol. 102-No. 12 ●

〔特集〕 病院と地域の診療所をつなぐ在宅医療

◆ 総論	
在宅医療の現状と未来	田城孝雄
医療連携	武藤真祐・他
実践的な在宅医療制度の基礎知識	永井康徳
病院から在宅医療への連携	松村幸子・他
◆ 在宅医療でよく見られる問題点	
摂食および嚥下の在宅医療におけるあり方	新田國夫
廃用症候群 (その原因としての転倒, 骨折)	木下朋雄
脳神経疾患	荻野美恵子
肺炎の在宅管理	平原佐斗司
心不全	弓野大
排尿障害	山脇泰秀
排便のコントロール	伊藤英樹・他
褥瘡	鈴木央
在宅および高齢者施設における感染症管理について	東陽一郎・他
高齢者虐待	和田忠志
◆ 在宅医療で行われる治療	
在宅における栄養補助療法	英裕雄
呼吸補助療法 (在宅酸素, 気管切開, 在宅人工呼吸療法など)	川畑雅照
腹膜透析療法	仁科良馬
口腔ケア	原龍馬
リハビリテーション	安部博史
緩和ケアと終末期医療	蘆野吉和

