

症例をさらに集積し、AIH患者におけるCLDQの整合性の検証（クロンバックの α 係数）も不可欠である。

E. 結論

AIH患者では健常人に比しQOLが低下している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Autoimmune hepatitis: recent advances in the pathogenesis and new diagnostic guidelines in Japan. Ohira H, Abe K, Takahashi A, Watanabe H. Intern Med. 2015; 54(11):1323-8.

2) 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. 2015; 45(6):638-44.

2. 学会発表

なし

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

急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見

研究分担者 原田 憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学 教授

研究要旨：急性肝炎期の自己免疫性肝炎(AIH)の診断指針(組織診断基準)を作成すべく、国内症例を対象に病理学的検討を遂行している。本年度は急性肝炎期 AIH に出現する組織学的所見を選定し、13 例について検討を行った。その結果、急性肝炎期 AIH で高頻度にみられる実質内の炎症所見が存在するが、薬物性肝障害と酷似する所見でもあり疾患(病態)特異性についてさらに検討する必要がある。また、発症から肝生検施行時までの時間と門脈域の線維化が関連することが明らかとなり、門脈域の線維化を指標とした急性発症と急性増悪との鑑別には注意を要することが示唆された。

研究分担者・研究協力者・共同研究者
吉澤要, 高橋敦史, 鹿毛政義, 中野雅行,
阿部雅則, 姜貞憲, 高木章乃夫, 鳥村拓
司, 銭谷幹男, 大平弘正

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)の基本的病理像は慢性活動性肝炎であり、ウイルス性慢性肝炎の組織像に類似する。稀に急性肝炎期様の臨床および病理像を呈する AIH が存在するが、抗核抗体陰性、IgG 正常の症例も多く、通常の古典的 AIH とは臨床および病理像を異にし、特異的な診断法もない。現時点では、急性肝炎期 AIH 診断は、ウイルス性肝炎や薬物性肝障害を除外し、臨床データおよび病理組織を組み合わせた基準で下す必要がある。しかし、急性肝炎期 AIH の組織像について詳細な組織学的解析がなされておらず、また 診断価値のある特徴的または特異的な組織所見が存在するのかも不明である。さらに、急性の病態であるため、臨床像と平行して組織像も経時的に変化すると推測されるが、どのよ

うな組織学的推移を辿るのかは不明である。本研究では、急性発症 AIH および古典的 AIH からの急性増悪の組織学的鑑別を含め、急性肝炎期 AIH の診断指針(組織診断基準)を作成すべく、本年は臨床的に急性肝炎期 AIH と診断された肝組織像について検討した。

B. 研究方法

- 1) 急性 AIH 病理検討会の開催。2015 年 8 月 28 日、金沢市において、病理医および内科医が集い病理意見交換および症例検討を行い、急性肝炎期 AIH の組織学的評価所見として次の項目を設定した。
門脈域：門脈域炎(0～3+)，Interface 肝炎(0～3+)，形質細胞浸潤(0～3+)，胆管傷害(0～3+)，門脈域周囲の肝細胞ロゼッタ形成(-，+)，門脈域線維化(F0～F4)。小葉内：centrozonai necrosis(-，+)，小葉中心部うっ血，出血(-，+)，中心静脈の内皮障

害/内皮炎(-, +), perivenular necroinflammatory activity(-, +), 実質内壊死/炎症 [CZN は含まず] (0~3+), 肝細胞敷石状配列 (0~3+), 肝細胞敷石状配列部のロゼッタ形成(-, +), 色素貪食細胞 [CZN (-, +), 小葉内(-, +), 門脈域内(-, +)], 実質内の形質細胞浸潤 (0~3+), 小葉中心部線維化 (0~3+)。なお、emperipolesis は観察対象外とした。

- 2) 肝生検の評価。久留米大学, 岡山大学, 愛媛大学, 信州大学, 東京慈恵会医科大学, 福島県立医科大学にて臨床的に急性肝炎期 AIH 症例を後視的に収集。肝組織の HE 染色およびアザン染色等の特殊染色標本をバーチャルスライド化し、それらのデジタルデータを病理医 3 名に供し組織学的評価を行った。
- 3) 倫理面への配慮。肝組織標本については各施設事の病理番号が付記されているが、上記バーチャルスライドデータ内には患者名等の個人を特定できる情報は含まれていない。

C. 研究結果

本年度は久留米大学 13 症例について解析を行った。年齢分布は 16~71 歳、男女比 3:10, 発症から肝生検の間隔 9-172 日、抗核抗体 陽性:陰性=11:2、抗ミトコンドリア抗体 (AMA) /M2 陽性:陰性=4:9。

評価を行った病理医 2 名のうち 1 人も + または +1 以上と評価した症例を陽性

として解析した結果を表 1、表 2 に示す。いずれの所見も 50% 以上の高頻度で見られる所見であり、特に perivenular necroinflammatory activity と称される中心静脈周囲の壊死炎症性変化は全例に認められた。また、perivenular necroinflammatory activity の重症型とも言える centrozonal necrosis、病態に関連すると推察される中心静脈の内皮障害/内皮炎や小葉中心部のうっ血、出血も高頻度に認められた。一方、肝細胞再生を反映した所見と考えられる肝細胞敷石状配列や同部位での肝細胞ロゼッタ形成も高頻度に認められた。

一般的に慢性肝疾患の指標とされている門脈域の線維化に関して、肝硬変を呈した症例はいなかったが、有意な線維を欠く症例 (F0) は 1 例のみで、F2~F3 相当の線維化を呈した症例が各 4 例であった。

表 1

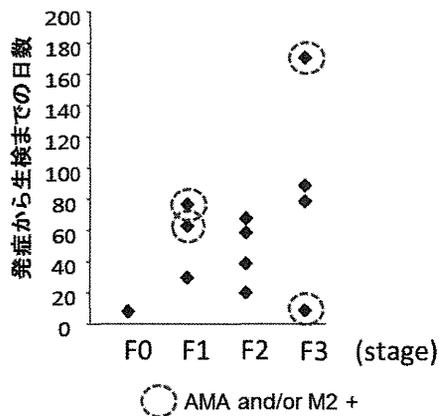
門脈域病変	1 人でも + 1 以上	
門脈域炎	92%	(12/13)
Interface 肝炎	77%	(10/13)
形質細胞浸潤	92%	(12/13)
胆管傷害	77%	(10/13)
門脈域周囲の肝細胞ロゼッタ形成	62%	(8/13)
門脈域線維化	F0/F1/F2/F3=1/4/4/4	

表 2

小葉内病変	1 人でも + 1 以上	
Centrozonal necrosis	85%	(11/13)
小葉中心部うっ血,	85%	(11/13)

出血		
中心静脈の内皮障害/ 内皮炎	54%	(7/13)

図1 急性期AIH発症から生検までの日数と線維化との関連



Perivenular necro-inflammatory activity	100%	(13/13)
実質内壊死/炎症	100%	(13/13)
肝細胞敷石状配列	92%	(12/13)
肝細胞敷石状配列部のロゼッタ形成	85%	(11/13)
色素貪食細胞		
CZN	85%	(11/13)
小葉内	77%	(10/13)
門脈域内	85%	(11/13)
実質内の形質細胞浸潤	92%	(12/13)
小葉中心部線維化	85%	(11/13)

急性肝炎発症から生検までの日数と線維化との関連を図1に示す。原発性胆汁性胆管炎(PBC)の存在が示唆されるAMA, M2陽性例を除くと、臨床的な急性肝炎発症時から肝生検施行時までの日数と線維化の程度がよく相関していた。

D. 考察

臨床的に急性肝炎様の病態で発症するAIHがある。これらの症例の多くは慢性活動性肝炎(古典的AIH)から急性増悪を来した症例であるが、明らかな慢性像を伴わずに急性かつ高度の肝細胞傷害が見られる急性発症型や劇症発症型AIHがある。診断には肝生検による病理検索が有用であり、中心静脈周囲性のzonal necrosis(zone 3 necrosis, centrozonal necrosis)が特徴であるが、同様な壊死パターンは肝炎型の薬物性肝障害でも特徴的に見られる。また、古典的AIHの特徴である形質細胞浸潤および門脈域炎も他の成因の急性肝炎に比べて高度であるが、門脈域の変化の乏しい症例もあり、急性肝炎期のAIHの臨床病理像は不明な点が多い。

今回、急性肝炎期AIHの13例を用いた検討では、急性肝炎期AIHに特徴的かつ高頻度にみられる実質内の炎症所見が存在することが明らかとなったが、薬物性肝障害像と類似した所見であることから疾患(病態)特異性についてさらに検討する必要がある。すなわち急性肝炎期AIHの組織学的診断の際には臨床的に薬物性肝障害の可能性をできるだけ否定すべく、患者からの十分な情報を得る必要がある。また、組織学的鑑別の一方としては、肉芽腫などのその他の薬物性肝障害を示唆する所見の有無を詳細に検討し、病理学的に薬物性肝障害の可能性の有無を検討する必要がある。

また、今回の検討より臨床的に肝炎が発症した時期から肝生検施行時までの時間についても検討した結果、肝炎発症からの時間の経過とともに門脈域の線維化が進展することが明らかとなり、門脈域の線維

化が先行する古典的 AIH の組織学的証拠とはなり得ないことが示唆された。古典的 AIH からの急性増悪と急性発症型 AIH との鑑別が臨床的にどの程度の意義があるのかは不明であるが、今後さらに検討すべき課題である。

E. 結論

急性肝炎期 AIH に特徴的かつ高頻度に見られる実質内の炎症所見はあるが、薬物性肝障害像と類似した所見であることから疾患（病態）特異性についてさらに検討する必要がある。また、発症から肝生検施行時までの時間の経過とともに門脈域の線維化が進展することが明らかとなり、門脈域の線維化を指標とした急性発症と急性増悪との鑑別には注意を要することが示唆された

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Komura T, Sakai Y, Harada K, Kawaguchi K, Takabatake H, Kitagawa H, Wada T, Honda M, Ohta T, Nakanuma Y, Kaneko S. Inflammatory Features of Pancreatic Cancer Highlighted by Monocytes/Macrophages and CD4+ T cells with Clinical Impact. *Cancer Sci.* 106(6): 672-86 2015

2. Inaba Y, Furutani T, Kimura K, Watanabe H, Haga S, Kido Y, Matsumoto M, Yamamoto Y, Harada K, Kaneko S, Oyadomari S, Ozaki M, Kasuga M, Inoue H. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 61(4): 1343-56 2015

3. Yasuni Nakanuma, Motoko Sasaki, Kenichi Harada. Autophagy and senescence in fibrosing cholangiopathies. *Journal of Hepatology* 62: 934-945 2015

4. Tetsuro Tominaga, Takafumi Abo, Naoe Kinoshita, Tomonori Murakami, Yasunori Sato, Yasuni Nakanuma, Kenichi Harada, Junichi Masuda, Takeshi Nagayasu, Atsushi Nakashima. A variant of multicystic biliary hamartoma presenting as an intrahepatic cystic neoplasm. *Clin J Gastroenterol.* 45: 1323-1330 2015

5. Yasunori Sato, Kenichi Harada, Motoko Sasaki, and Yasuni Nakanuma. Altered intrahepatic microcirculation of idiopathic portal hypertension in relation to glutamine synthetase expression. *Hepatol Res.* doi: 10.1111/hepr.12506 2015

6. Minoru Nakamura, Hisayoshi Kondo, Atsushi Tanaka, Atsumasa Komori, Masahiro Ito, Kazuhide Yamamoto, Hiromasa Ohira, Mikio Zeniya, Etsuko Hasimoto, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Yoshiyuki Ueno, Kentaro Kikuchi, Shinji Shimoda, Kenichi Harada, Kuniaki Arai, Yasuhiro Miyake, Masanori Abe, Makiko Taniyai, Toshiji Saibara, Shotaro Sakisaka, Hajime Takikawa, Morikazu Onji, Hirohito Tsubouchi, Yasuni Nakanuma and Hiromi Ishibashi. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with

primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 45: 846-855 2015

7. Inoue K, Okubo T, Kato T, Shimamura K, Sugita T, Kubota M, Kanaya K, Yamachika D, Sato M, Inoue D, Harada K, Kawano M. IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: A rare manifestation of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* doi:10.3109/14397595.2015.1081743 2015

8. Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* doi: 10.1002/hep.28122. 2015

9. Zoshima T, Yamada K, Hara S, Mizushima I, Yamagishi M, Harada K, Sato Y, Kawano M. Multicentric Castleman Disease With Tubulointerstitial Nephritis Mimicking IgG4-related Disease: Two Case Reports. *Am J Surg Pathol.* 2015

10. 原田 憲一. 肝良性腫瘍の病理診断 画像診断 35(2): 148-157 2015

11. 原田 憲一. 胆道における自然免疫病理と臨床 33(3): 324-326 2015

12. 原田 憲一. 臨床病理 画像診断 35(6): 637-648 2015

13. 高田 昇、寺崎 修一、岩田 章、原田 憲一. B型慢性肝炎に合併した肝MALTリンパ腫の1例 日本消化器病学会雑誌 112: 880-887 2015

2. 学会発表

1. Y. Ikura, K. Harada, T. Okanoue. International Session (workshop)1 (JSH・JSGE) Pathological features of nonalcoholic steatohepatitis (NASHの病理学的特長) Cahges in the histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis: Historical perspective and future directions. 第19回日本肝臓学会大会 JDDW2015 グランドプリンスホテル新高輪 平成27年10月8日-11日

2. 原田憲一 胆道癌に出現するIgG4組織反応とその意義 第47回日本臨床分子形態学会 総会・学術集会 長崎大学医学部良順会館・ポンペ会館 平成27年9月18日-19日

3. 小坂 一斗、蒲田 敏文、高村 博之、佐藤 保則、小林 聡、田島 秀浩、絹谷 正剛、原田 憲一、太田 哲生、松井 修. 末梢型腫瘍形成型胆管癌のFDG-PET 所見: bile ductular carcinoma と ductal carcinomaにおける比較 第51回日本胆道学会学術集会 ホテル東日本宇都宮 平成27年9月17日-19日

4. 下田 慎治、久本 仁美、原田 憲一. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)における標的細胞と攻撃細胞の階層的関係性 第11回広島肝臓プロジェクト研究センター シンポジウム ホテルグランヴィア広島 2015年7月4日

5. 原田憲一 教育講演 「胆道系腫瘍の病理学的多様性」 第33回日本消化器病学会甲信越支部教育講演会 信州大学医学部付属病院 2015年6月6日

6. 原田憲一 Pathology Update 「
Recent Pathological Concept of
Pancreaticobiliary Diseases」第74回
日本医学放射線学会総会「Pathology
Update 胆・膵」パシフィコ横浜 2015/4/18

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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

急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針作成のための分科会調査

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 副院長

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。80 症例で検討し、臨床データでは、年齢は 10-86 歳と各年齢層に認められ、その中央値は 54 歳と典型的な自己免疫性肝炎に比して若年であった。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。すなわち、このような急性肝炎を自己免疫性肝炎と診断することは臨床データのみでは困難で、原因不明の急性肝炎とせざるを得ない。やはり、組織学的な診断は必須と考えられた。劇症肝不全症例も存在し、ステロイドには良好に反応するが再燃もみられた。3 名の病理学者がある程度のコンセンサスを得て、すべての症例を組織学的に検討している。今後、個々の症例ごとに、臨床データと組織を突き合わせて急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針を作成し、治療指針の策定を目指す。

共同研究者

大平 弘正 福島医科大学
原田 憲一 金沢大学
阿部 雅則 愛媛大学
高木 章乃夫 岡山大学
姜 貞憲 手稲溪仁会病院
梅村 武司 信州大学消化器内科
准教授
城下 智 信州大学消化器内科助教

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、臨床所見から急性肝炎型 AIH の診断指針を作成するため、まず、臨床所見の特徴を解析することを目的とした。

B. 研究方法

愛媛大学、岡山大学、慈恵会医科大学、福島医科大学、信州大学・信州上田医療センター、手稲溪仁会病院、久留米大学、千

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、

葉大学の 8 施設で、急性型 AIH と考えられる 80 症例の臨床データを解析した。

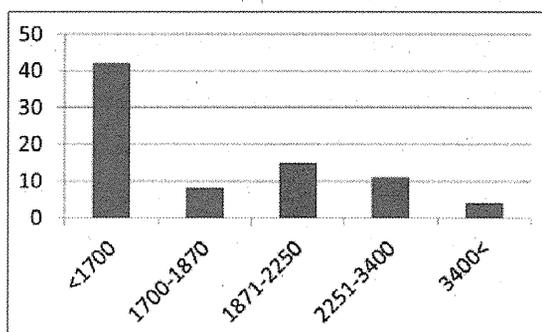
(倫理面への配慮)

個々の症例に関しては、匿名性は保たれている。

C. 研究結果

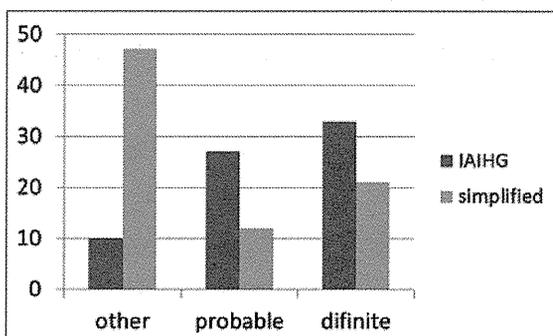
現在のところ 80 症例の臨床データを集積した。これらの症例は各施設で組織学的に急性肝炎と診断されている。年齢は 10-86 歳で各年齢層にわたって発症が見られた。中央値は 54 歳と典型例よりは若年であった。抗核抗体は 27.5% で陰性であり、IgG は中央値で 1638 mg/dL、1700 mg/dL を正常上限とすると 52.5% で正常域内であった (図 1)。

図 1. IgG 値 (mg)



国際診断基準のうち IAIHG score では、確診 41.3%、疑診以上で 75% であったが、簡易版では確診 26.3%、疑診以上で 41.3% と後者では診断困難な症例が多数であった (図 2)。PT<40% と重症例も 11 例 (13.8%) あり、劇症肝不全の死亡が 5 例に認められた。ステロイドは 80 例中 78 例に投与され、死亡例 5 例以外は寛解したが、24 例 (32%) で再燃が見られた。

図 2. Criteria



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。すなわち、このような急性肝炎を自己免疫性肝炎と診断することは臨床データのみでは困難といわざるを得ず、原因不明の急性肝炎とせざるを得ない。やはり、組織学的な診断は必須と考えられた。

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。2015 年 8 月、3 名の病理学者が一堂に会し、ある程度のコンセンサスを得て、すべての症例を組織学的に検討している。個々の症例ごとに、臨床データと組織を突き合わせて急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針を作成し、治療指針策定を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamuta M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsuhashi H. Lack of association

between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population. BMC Res Notes. 2015 Dec 12;8(1):777.

2) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H.

Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. PLoS One. 2015 Nov 17;10(11):e0136908.

2. 学会発表

1) 吉澤 要、原田憲一、大平弘正 急性型自己免疫性肝炎の病理所見を含めた診断指針の検討 第19回日本肝臓学会大会 ワークショップ 東京 2015.10.10

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

全国調査からみた自己免疫性肝炎重症度判定基準の妥当性

研究協力者	鈴木 義之	虎の門病院分院臨床検査部	部長
	中本 伸宏	慶應義塾大学医学部内科学（消化器）	専任講師
	小池 和彦	東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科	講師

研究要旨：本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おいて、重症度判定基準が策定されたのは 2013 年であった。しかしながら、この判定基準に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り、その妥当性について検証する必要があるがあった。昨年度はこれまでに構築された二つの大学の症例について検証を行ったが、今年度は全国集計により集積された数多くの症例を対象としその妥当性についての検討を行った。目的：昨年度検討を行った重症度判定基準の問題点を全国集計より再評価し基準が妥当であるか否か明らかにする。さらに既存疾患、既存肝疾患の病態を解析し、肝疾患の重症度に合併症を加えることの妥当性について検証を行う。その上で多数例の検討からより効率的で汎用可能な重症度判定基準を提唱する。成績：臨床検査所見として挙げられている AST、T. Bil.、PT で層別化した場合、死亡症例の囲い込みを可能とすることができた。昨年度の 81 例で検討した重症の設定は全国例 1682 例の解析からも妥当なものであると判断された。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。

A. 研究目的

本研究班が策定した自己免疫性肝炎診療ガイドライン中の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については昨年度埼玉医大、岩手医大の奨励を用いた前向きコホート研究で検証をおこなっている。今年度は、全国集計で集積された 1682 例の症例を用いてその妥当性を明らかにする。

B. 研究方法

昨年度の検証についてまとめた上でその問題点を明らかにし全国集計のデータからその妥当性について検証を行った。

昨年度の対象：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。（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。(表2)

今年度の対象：難知性の肝・胆道疾患調査研究班で実施した全国集計に基づいて集積された1682例を対象とした。(表3)
方法：背景因子、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。さらに死亡例について全死亡例と肝不全死奨励の特徴について検討し死亡に関する要因について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、今年度は福島県立医大の倫理委員会の承認のもとに行われた。

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。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1) これらの結果、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。

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。しかしながらプロトロンビン時間およびPT-INRの平均値は2群間に差異を認めなかった。(図2) 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3)

これらの結果を踏まえ今年度の症例1682例の解析を行った。まず死亡例の特徴を検討したが、男性例で死亡率が高く、高齢者の比率が高い傾向にあった。(図4.5) 臨床検査地のうち肝機能検査においては全死亡例でASTが高く、肝不全死亡例ではビリルビン値が高い傾向にあった。

(図6) 治療法別では有意な差異は見いだせなかったが、再燃をきたす症例に肝不全死が多い傾向が認められた。(図7) 欠損データを除いて生存と死亡を比較するとASTと総ビリルビンにおいて2群間に差が認められた。(表4)

さらに死亡率の高かった肝硬変進行例について検討を加えた。(図8) 全1682例中98例が肝硬変と診断されておりその背景因子、血液データを比較したが判定基準として取り上げる要因は今回の検討では見いだせなかった。

D. 考察

昨年度の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。今年度対象とした全国集計の死亡/移植例においてもAST、総ビリルビン、PT%で層別化した場合死亡症例の囲い込みが可能であることが示された。昨年度の81例で検討した重症化の設定は全国1682例の解析からも妥当なものであると判断された。昨年度の検討では画像検査所見では75%(6/8例)で肝萎縮が確認され、生存例に比して有意に高

率でありさらには死亡/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。今年度は全国集計を対象としたため、画像検査や臨床兆候を克明に解析することが困難であったが、肝性脳症などの臨床徴候の判定基準の項目以外の要因や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、可能な限り2次調査を実施し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。

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全国集計で集積された症例を対象として妥当性を再評価した。昨年度の自己免疫性肝炎81例の検討において、今年度の1682例の再評価では、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. Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Fujiyama S, Ito T, Itoh Y, Tamura E, Ueki T, Ishikawa H, Wenhua Hu, Fiona McPhee, Misti Linaberry, Eric Hughes. Randomized comparison of Daclatasvir+Asunaprevir versus Telaprevir+Peginterferon/Ribavirin in Japanese HCV patients. *J Gastroenterol* 8(7) In print 2015

2. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. Evolution of simeprevir-resistant variants in virological non-responders infected with HCV genotype 1b. *J Med Virol* (87): 609-618. 2015

3. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Sezaki H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Impact of mutations at amino acid 70 in HCV genotype 1b core region on hepatocarcinogenesis eradication of HCV RNA. *J Clin Microbiol* 53(9): 3039-3041 2015

4. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. HLA-DP genes polymorphisms HLA-DP genes polymorphisms associate with hepatitis B surface antigen kinetics and seroclearance during nucleot(s)ide analogue therapy. *Liver Int* (35): 1290-1302 2015

5. Fiona McPhee, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Min Lung Yu, Sang Hoon Ahn, Ishikawa H, Rafia Bhore, Nannan Zhou, Dennis Hernandez, Patricia Mendez, Kumada H. High Sustained Virologic Response to Daclatasvir Plus Asunaprevir in Elderly and Cirrhotic Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Without Baseline NS5A Polymorphisms. *Adv Ther* (32): 637-649 2015

6. Wada T, Zeniya M Background of the Fib-4 index in Japanese Non-Alcoholic Fatty liverdisease. *Int Med* 54 127-132 2015
 7. Nakanuma M, Zeniya M, et al. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis *Hep Res* 45 846-855
 8. Toyoda H, Zeniya M et al Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis *J Gastro DOI* 10.1007/s00535-016-1174-4
 9. Katoh S, Zeniya M et al. Analysis of the Japanese Diabetes Risk Score and Fatty liver markers for incident in a Japanese cohort *Prim Case Diabetes* 10 19-26
 10. 鈴木文孝、鈴木義之、芥田憲夫、瀬崎ひとみ、川村祐介、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、近藤雅紀、古谷茂之、坂倉康彦、小林万利子、熊田博光 コバスTaqMan HCV 「オート」 v2.0 の試薬性能検証と臨床的有用性の検討 *肝臓* (56 巻 1 号) 2015
 11. 保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、宗林祐史、國本英雄、藤山俊一郎、川村祐介、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木義之、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光 本邦における B 型慢性肝疾患からの肝発癌予測リスクスコアモデル (Japanese risk estimations of HBV-related HCC: JAB-HCC) の作成 *肝臓* (56 巻 9 号) 2015
 12. 銭谷幹男 DAA 時代における HCV 感染腎機能低下患者の実地マネジメント *Medical Practice* 32 460-463 2015
 13. 銭谷幹男 特殊な病態における C 型肝炎治療 透析症例 *日本臨床* 73 304-310
 14. 銭谷幹男 透析患者の C 型肝炎をどう治療するか *消化器の臨床* 18 603-607 2015
 15. 中川良、銭谷幹男 原発性胆汁性肝硬変 診断と治療
 16. 小池和彦、銭谷幹男 抗肝腎ミクロソーム-1 抗体 *Medicina* 52 424-425 2015
 17. 小池和彦、銭谷幹男 抗平滑筋抗体 *Medicina* 52 426-427 2015
2. 学会発表
 1. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H Prediction for poor virological response and clinical utility of resistance-associated variant detection in combination therapy with direct-acting antivirals for HCV genotype 1 AASLD 2015/11/15
 2. Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Fujiyama S, Kunitomo H, Sorin Y, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Saitoh S, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H Evaluation of the efficacy and safety to dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir in Japanese real-life settings AASLD 2015/11/15
 3. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M,

Fujiyama S, Kunimoto H, Sorin Y,
Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Akuta N,
Saitoh S, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K,
Kumada H Combined hepatitis B
core-related antigen and surface
antigen levels predict hepatocellular
carcinoma development in patients
treated with nucleos(t)ide

AASLD 2015/11/15

4. 鈴木義之、小林万利子、熊田博光 高齢
者自己免疫性肝炎に対する治療の検討
大 01 回消化器病学会総会 パネルディス
カッション 7 2015/4/24

5. 鈴木義之、小林万利子、熊田博光 自
己免疫性肝炎非定型例における新規治療
に対する反応性と予後 第 19 回日本肝臓
学会大会 ワークショップ 14

2015/10/10

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

全国調査からみた自己免疫性肝炎 重症度判定基準の妥当性

表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. 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		

表3. 今回検討を行った1682例の全体像

性別	男性217例、女性1459例	未記載6例
現在年齢(平均)	63.7歳 20歳未満5例	未記載22例
発症時年齢(平均)	63.7歳 20歳未満13例	未記載155例
確定時年齢(平均)	63.7歳 20歳未満17例	未記載63例
初診時data(平均)	AST 365.2 (200以上:783例)	未記載11例
	ALT 386.5 (200以上:832例)	未記載10例
	T.Bil 3.52 (5以上:292例)	未記載30例
現在のdata(平均)	AST 36.7 (200以上:11例)	未記載135例
	ALT 28.8 (200以上:11例)	未記載135例
肝生検	施行1492例 未施行186例	未記載6例
組織所見	肝硬変98例、その他1394例	未施行186例
治療法	パルス療法159例施行	
	再燃285例	
	PSL中断	
死亡	68例 (肝不全24例)	

表4.欠損データを除いた症例の検討

	生存	死亡	P
AST	184 (8-3555)	123 (7-2121)	0.026
T-bil	1.1 (0.2-38)	1.7 (0.3-44.5)	0.002
IgG	2159 (258-9530)	2553 (228-4202)	0.297
CS有:無	1151:281	50:16	

図1.死亡症例のT.Bil値とPT%

(岩手医大症例)

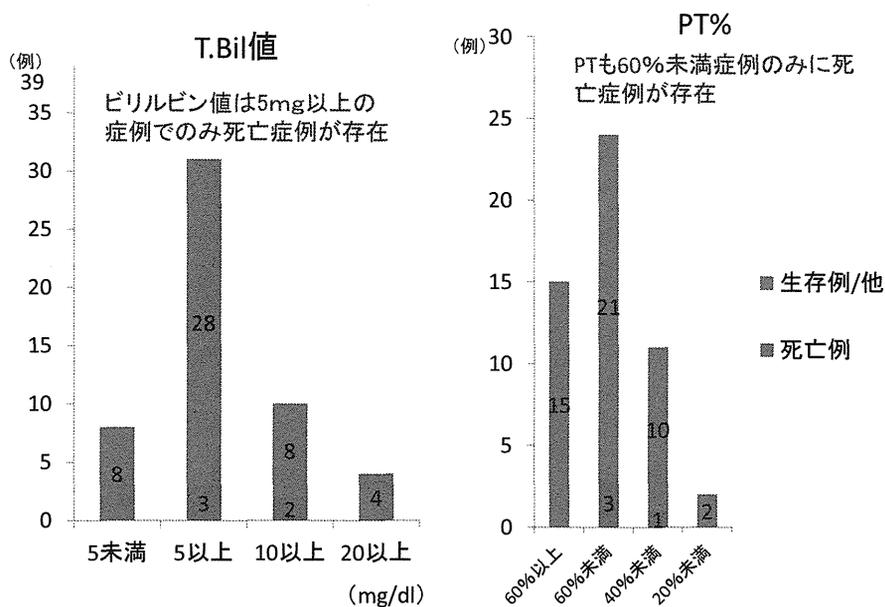


図2.肝萎縮とPT%からの検討 埼玉医科大学42例

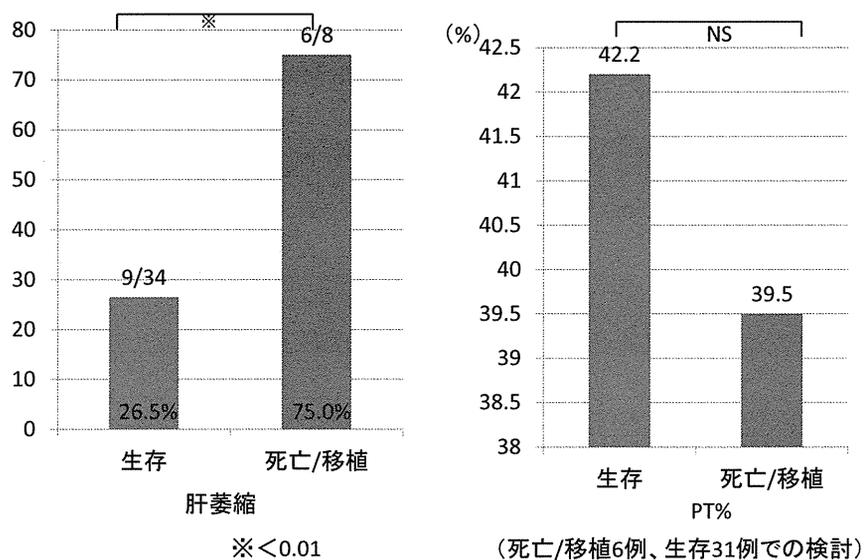
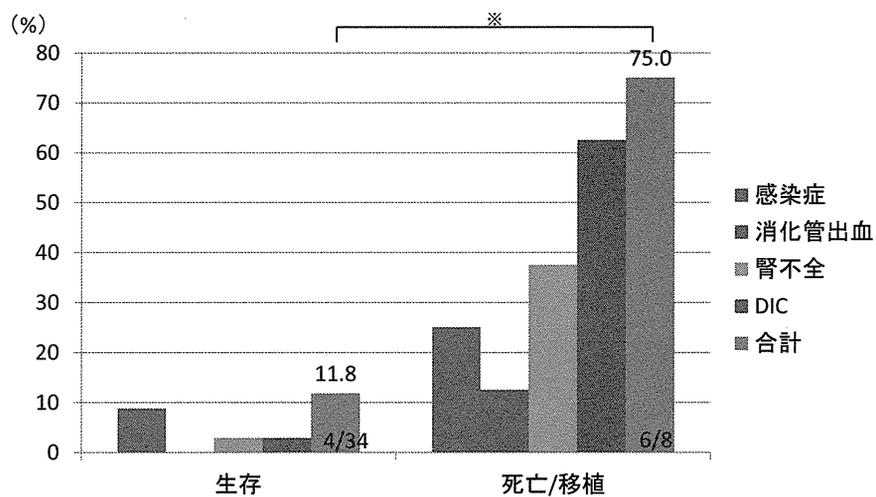
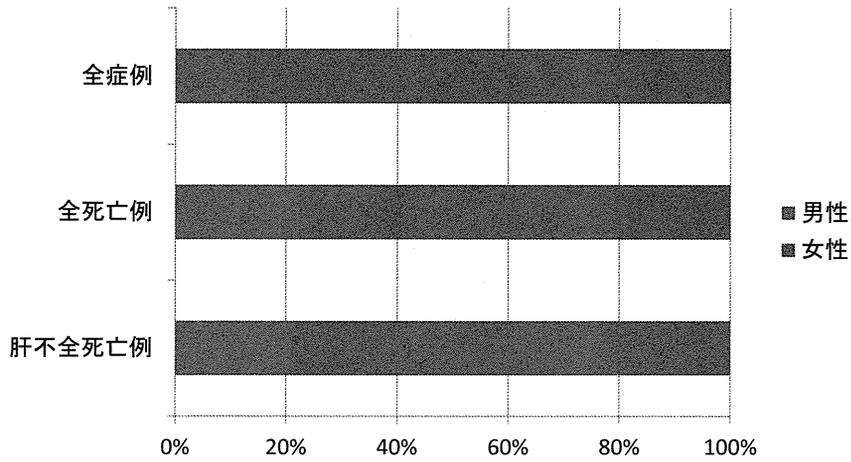


図3.死亡/移植症例の合併症の特徴 (全42例)



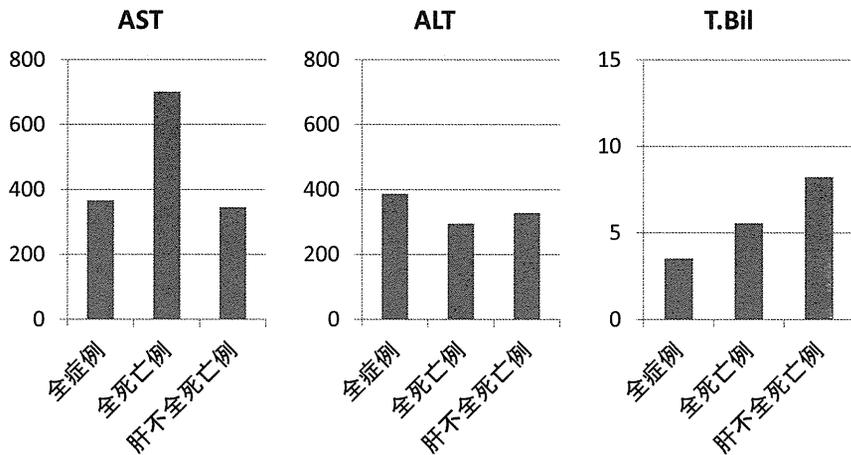
※ p < 0.01

図4.死亡症例の背景因子(男女比)



死亡症例では男性の比率が高い傾向にあった。

図5.死亡症例の肝機能検査値の比較
(初診時)



死亡症例ではASTが高値で
肝不全死亡例ではビリルビンの高い症例が多かった。