

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

平成 26 年度～平成 28 年度 総合研究報告書

平成 29 (2017) 年 3 月

研究代表者 滝川 一

序

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の歴史は古く、昭和 47 年の「難治性の肝炎調査研究班」の設立までさかのぼる。以来、厚生省あるいは厚生労働省からの補助金により、それぞれの時代における国内トップレベルの臨床家・研究者が集まり、難治性の肝疾患・胆道疾患の基礎・臨床研究に携わってきた。平成の時代に入り、それまでは実態が分からなかった非 A 非 B 型肝炎の本態が C 型肝炎ウイルス感染であることが明らかになって本研究班の対象から外れ、新たに「難治性の肝疾患に関する調査研究」班として、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎を中心に基礎・臨床研究が続けられた。平成 17 年からは原発性硬化性胆管炎も新たに研究対象とし、現在の「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班という名称に変更された。

一方、門脈血行異常症を研究対象とする「特発性門脈圧亢進症調査研究」班は昭和 50 年に設立され、昭和 59 年「門脈血行異常症調査研究」班と名称が変更されている。また、肝内結石症を研究対象とする「肝内胆管障害研究」班は昭和 53 年に設立、昭和 56 年に「肝内結石症調査研究」班となった。これらの研究班も長年にわたり調査研究を続けてきたが、肝臓・胆道分野の研究班の統合を求める厚生労働省の方針により、「門脈血行異常症調査研究」班は平成 26 年から、「肝内結石症調査研究」班は平成 20 年から、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班とそれぞれ合同し、現在に至っている。

私が研究代表者として「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の取りまとめを行うようになった平成 26 年度は、本研究班の活動が大きく変革を迫られた年であった。すなわち、事業名がそれまでの「難治性疾患克服研究事業」から「難治性疾患政策研究事業」に変更となり、それまで本研究班で行ってきた病態解明に関する研究は、新たに設立された「国立研究開発法人 日本医療研究開発機構」(AMED)によって行われることとなった一方、本研究班における最大の研究目標は各疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成・改訂であると規定された。当初はこの方針転換になじめず、本研究班の長い歴史の中で様々にご協力いただいた各先生方にご迷惑をおかけする結果ともなってしまった。この場を借りて深くお詫びを申し上げたい。しかしその一方で、研究分担者・研究協力者の先生方のご尽力により、肝・胆道系の指定難病である自己免疫性肝炎(AIH)・原発性胆汁性胆管炎(PBC、旧称:原発性胆汁性肝硬変)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群、以上 5 疾患のうち、AIH、PBC、特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群の 4 疾患については、かねてより作成されていた診断基準・重症度分類、診療ガイドラインの見直しを行い、最新のエビデンスに基づき改訂あるいは追補を行うことができた。また未作成であった PSC についても、新たに診断基準・重症度分類、診療指針を作成した。また、こ

れらについて関連学会(日本肝臓学会、日本門脈圧亢進症学会、日本胆道学会)のご協力を得、各学会の承認を得た。指定難病ではないものの、劇症肝炎や肝内胆石症についても、順調に研究を継続している。

また、肝・胆道疾患の中には小児期に発症する疾患が数多く存在し、患児の成長に伴い成人担当医への円滑な移行が現在問題となっている。これについても、平成28年度から「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班(研究代表者:東北大学小児外科教授 仁尾正記先生)と連携し、小児期発症希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療についての研究を開始し、実態調査および診療ガイドブック作成に着手した。

さらに、これらの多様な研究の成果を医師など専門家のみがアクセスし理解できる冊子体として記録するだけでは不十分であると考え、東京肝臓友の会・PBC・AIH・PSC部会の協力を得て、平成28年10月に本研究班のホームページを作成した(<http://www.hepatobiliary.jp>)。ここでは医療従事者を対象とした各疾患についての解説も記載されているが、主な読者を医療知識のない一般人と想定し、難治性の肝・胆道疾患についての分かりやすい説明を載せ、一般からの質問も受け付けている。IT社会の現在、病院で主治医から病名を告げられた時に患者・家族がまず情報源としてアクセスするのはインターネットであろうが、ネット上にはあまりにも多くの情報が氾濫し、患者・家族が必要不可欠な情報にたどり着くのは容易ではない。このホームページはそのような患者・家族、心ならずも肝臓・胆道の難病とともに生きることを強いられている人々のために設けたものであり、一人でも多くの方に活用されることを期待している。

最後に、これらの研究成果は言うまでもなく分科会長はじめ研究分担者、研究協力者のご尽力によるものであり、深くお礼を申し上げたい。あわせて、本研究班の目的をご理解いただき、調査票の記入など各種調査研究に快くご協力いただいた各疾患の患者の方々、東京肝臓友の会・PBC・AIH・PSC部会の方々にも、この場を借りて心よりお礼を申し上げます。

平成29年3月

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

研究代表者 滝川 一

目 次

序

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 滝川 一

I. 総合研究報告

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
帝京大学医学部内科学講座 滝川 一

II. 分担研究報告

1. 自己免疫性肝炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
福島県立医科大学消化器内科 大平 弘正
2. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 原田 憲一
3. 原発性胆汁性胆管炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
帝京大学医学部内科学講座 田中 篤
4. 肝内結石・硬化性胆管炎分科会・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
広島大学病院総合内科・総合診療科 田妻 進
5. 門脈血行異常症に関する調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 40
九州大学大学院先端医療医学講座 橋爪 誠
6. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の実態（2010-15年）
- 平成 23-28 年度全国調査 - ・・・・・・・・ 43
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
7. 急性肝不全の新規予後規定因子の探索に関する研究・・・・・・・・ 63
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座
消化器疾患・生活習慣病学 井戸 章雄

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 平成 26 年度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 66
2. 平成 27 年度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 71
3. 平成 28 年度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 82

IV. 資料

AIH ガイドライン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 90
PBC ガイドライン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 146

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
総合研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授

研究要旨：平成 26 年度～28 年度における原発性胆汁性胆管炎（PBC）分科会の研究目的は、まず、本分科会における研究成果、および最近発表された国内外のエビデンスに基づいて、平成 25 年度に作成した診療ガイドラインを改訂すること、および、2015 年に欧米で PBC の病名が変更されたのを受け、本邦でも実態にそぐわないとの批判があった原発性胆汁性「肝硬変」という病名を変更・周知することであった。診療ガイドラインの改訂については、2015 年に第 16 回 PBC 全国調査を施行して実態を把握し、あわせてベザフィブラート投与例、肝不全・肝移植例などの重症例、QOL 調査などを通してエビデンスを蓄積し、2016 年に診療ガイドライン追補版 2017 を作成した。また病名変更については、日本語での新たな病名として原発性胆汁性胆管炎を確定し、日本肝臓学会・日本消化器病学会へ病名変更を要望し、両学会および日本医学会で決議・承認された。

A. 研究目的

本研究班は肝・胆道領域における指定難病、すなわち自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）、原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、およびその他の難治性疾患（劇症肝炎、肝内結石症、肝外門脈閉塞症）、以上 8 疾患を研究対象とし、長年研究を継続している。これらの疾患について適宜全国調査を行い、本邦における実態を把握して現状における問題点を抽出するとともに、研究成果の医療従事者や一般市民に対する周知を図ってきた。

平成 26 年度～28 年度においては、以下の 3 点を目的とした。

(1) 指定難病である AIH、PBC、PSC、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症の 5 疾患のうち、すでに診断基準・重症度

分類・診療ガイドラインが作成されている AIH、PBC、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症についてはこれを改訂、PSC についてはあらたに作成し、関連学会の承認を得ること。

(2) 小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患について、「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班（研究代表者：仁尾正記）と連携し、シームレスな移行期医療の推進を図ること。

(3) これらの研究結果をひろく医師・一般に周知し、難治性の肝・胆道疾患の理解や予後の改善に寄与すること。

B. 研究方法

(1) AIH：全国調査を実施し、結果を解析し公表する。また現在行っている重症度判定基準の妥当性検証の結果を踏まえ判定基準の見直しを行う。急性肝炎様に発症

する AIH の診断指針を策定する。さらに従来解析されてこなかった小児 AIH、および患者の QOL 調査結果を解析する。これらの結果を踏まえて AIH 診療ガイドラインを改訂する。

(2) PBC：全国調査を実施する。また、患者の QOL 調査、ことに QOL を著しく阻害しうる皮膚搔痒感についての実態調査を行う。現在の第 1 選択薬であるウルソデオキシコール酸の治療効果不良例に対して投与されることの多いベザフィブラート使用例についての成績をまとめる。肝不全・肝移植例などの重症例について症例を集積する。これらの結果を踏まえて PBC 診療ガイドラインを改訂する。さらに欧米の動向にあわせて本邦でも病名の変更する(原発性胆汁性肝硬変→原発性胆汁性胆管炎)とともに、関連学会および行政への働きかけを行う。

(3) 肝内結石症・硬化性胆管炎：両疾患についての全国調査を実施するとともに、その結果を踏まえ重症度分類を含む診断基準を策定・改訂し、肝内結石症および硬化性胆管炎の診療ガイドラインを作成する。

(4) 門脈血行異常症：全国調査を実施し、結果を解析する。日本医療研究開発機構 (AMED) 「門脈血行異常症に関する調査研究」で行われている定点モニタリングによる疫学調査を日本門脈圧亢進症学会の評議員施設まで拡大して行う。これらの結果を踏まえて Minds ガイドラインに沿った門脈血行異常症診療ガイドラインを作成する。

(5) FH：各年度に発症した症例の全国調査を行う。これら長年に亘る全国調査の成績を基に、人工肝補助療法、免疫抑制療法

などの標準化を図り、平成 28 年度には肝移植適応基準を最新化することを目指すとともに、欧米で問題となっている Acute-on-Chronic に関して我が国における位置付けを明確にする。

(6) 関連学会と連携し、小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患に罹患した患児・患者が、現在どの診療科でどのように診療されているかについての実態調査を行う。あわせて、成人を診療している医師向けの小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患診療ガイドブックを作成する。

(7) 研究成果周知のため、一般向け・医師向けのホームページを作成する。また、若手医師を対象とした難治性の肝・胆道疾患の研修会を開催する。

C. 研究結果・考察

1. 自己免疫性肝炎 (AIH) (大平研究分担者、原田研究分担者)

(1) 診療ガイドラインの改訂
本研究班が作成した自己免疫性肝炎診療ガイドライン (2013 年) を再度見直し、内容を一部追記し、自己免疫性肝炎診療ガイドライン (2016) を作成した。2013 年と同様に、エビデンスとなる文献については、1993/01/01~2015/12/31 の間に発表された文献を PubMed-Medline 及び Cochrane Library 医学中央雑誌、厚生労働省班会議報告書等で検索した。作成案は作成委員会で頻りに意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する班員全員に送付してコメントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。

(2) AIH 全国調査のサブ解析
本邦における 2009 年以降の AIH の臨床像

と治療状況を明らかとすることを目的に全国調査を行い、105施設から1682例の症例が集積された。昨年報告した主要な解析結果に引き続き、本年度は1) 高齢発症・若年発症, 2) 男性, 3) 脂肪肝合併例, 4) ステロイド無効例, 5) 再燃例の特徴を明らかにすべくサブ解析を行った。その結果、高齢発症例は薬物服用歴が多く、悪性腫瘍発生が多いこと、若年発症例は病理学的に急性肝炎が多く、自己免疫性疾患の合併が多いこと、男性は改訂版 AIH スコアが低く、飲酒歴が多いこと、脂肪肝合併例は15.6%ありALP値が低いこと、ステロイド無効例にHLA-DR4陽性例はいなかったこと、再燃例はIgG値が高く予後が不良であることが示され、AIHの臨床学的な特徴が明らかになった。

(3) 急性肝炎期 AIH の臨床・病理評価と新規診断指針の策定

AIH分科会施設を中心に急性肝炎期AIHの症例を86症例集積し、臨床・病理評価を施行した。病理評価においては中野雅行先生(湘南藤沢徳洲会病院)にも評価を頂いた。臨床データでは、急性型AIHと臨床的に診断された症例ではANA陰性、IgG正常例もあり、診断基準(とくにsimplified criteria)の適応は困難である。ほとんどの例でステロイドが投与され、寛解が得られていた。再燃を認める例もあったが、ANA、IgGと再燃は関連しなかった。組織所見では、4名の病理医の統一見解として急性AIHで比較的特徴的とされた所見(centrilobular zonal necrosis、perivenular necroinflammatory activity、実質内の炎症、cobble stone appearance、plasma cell infiltration、emperipolesis)があげられた。しかし、AIHに

特徴とされる臨床所見を欠く症例においても組織像に大きな差はなかった。

(4) 重症度判定基準の評価と改訂

これまでの調査データ(画像所見も含め)と予後調査から本基準の妥当性を検証し、判定基準の改訂案を作成した。「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の厚労省研究班調査データ、岩手医科大学での急性肝不全調査データを提供頂き、重症度判定基準の妥当性について解析を行った。解析結果から、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、現行の重症度判定は急性肝不全例については、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。一方、慢性症例の重症度評価も対応できるように、臨床検査所見においてASTまたはALT>200 U/lあるいはビリルビン>5mg/dlに拘わらずPT<60%単独で重症と判定できるものとした。

(5) 患者 QOL 調査の解析

AIHのQOL調査についてはこれまで実施されたことがなく、AIH患者275例、対照としてC型慢性肝炎患者88例、健常人97例に対してChronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)とSF36 v2を用いて解析を実施した。CLDQ、SF36共にAIH患者では健常人に比べQOLの低下が認められた。AIH患者において、検査値では血小板数がQOLと関連し、肝硬変や合併症の存在、さらにはステロイド使用がQOL低下に関与することが確認された。AIH患者の生活の質は健常人に比べ低下しており、病態や合併症さらにはステロイド使用に留意した診療が患者QOL向上の観点で必要と考えられた。

2. 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) (田中研究分担者、国土研究分担者)

(1) 名称変更

現在多くの PBC 患者は組織学的に肝硬変ではなく、旧称である原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis) という病名は多くの PBC 患者の病状とは乖離していた。このため、2015 年欧米では本症の病名が primary biliary cholangitis に変更されたが、本研究班 PBC 分科会および AIH 分科会でも 2014 年に班員に対しアンケート調査を行い、原発性胆汁性肝硬変という病名変更についての意識調査を行った。その結果、病名変更には 100% の同意が得られた。これを受け、2015 年 12 月に日本消化器病学会・日本肝臓学会に対し、研究班として PBC の病名変更 (原発性胆汁性「肝硬変」から原発性胆汁性「胆管炎」) についての提言を行った。その結果、両学会、およびその後日本医学会でも原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis) への病名変更が正式に決定され、厚生労働省をはじめとする行政でも新病名が使用されるに至っている。

(2) 第 16 回原発性胆汁性胆管炎全国調査

本邦における PBC 全国調査は、当班に所属する関西医科大学の廣原研究協力者らにより、1980 年から継続して 15 回実施されている。この全国調査によって本邦における PBC 患者多数例の実態および経過が明らかになり、指定難病である PBC に対する政策立案に大きく貢献している。第 16 回 PBC 全国調査を行い、既登録症例 2762 例と新規登録 1415 例の報告が得られ、総登録症例は 9919 例となった。5 年生存率は無症候性-PBC98.1%、症候性-PBC82.2%、

10 年生存率は各々 94.6%、69.8%、20 年生存率は各々 85.7%、57.1% と前回調査時に比較して各病期で予後は改善している。経過中肝移植が施行された症例は 159 例あり、移植後生存率は 5 年生存率 86.4%、10 年生存率 83.9%、15 年生存率 78.9% であった。

(3) 日本人 PBC 患者における生活の質の検討

原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis; PBC) 患者の自覚症状の有無は重症度分類にも使用されており、その実態を明らかにすることは重要である。われわれは PBC 特異的 QOL 評価尺度である PBC-40、および疲労度評価尺度 FFSS を用いて、外来通院中の日本人 PBC 患者 496 例を対象として日本人 PBC 患者の自覚症状を解析した。その結果、疲労・皮膚掻痒・乾燥それぞれの症状について 15%、29%、50% の PBC 患者が中等度以上という評価をしており、すべての症状に対して「なし」、あるいは軽度という評価をしたのは全体の 30% のみであった。皮膚掻痒感は進行例・非進行例のそれぞれ 47%、28% で自覚されており、診断後経過年数、ALP、アルブミン、PT-INR と有意に関連していた。

(4) 早期 PBC 症例に対する治療待機の妥当性

本研究班より発行された PBC 診療ガイドラインでは、PBC 症例に対する治療開始時期について、胆道系酵素が正常値の 1.5 倍以上上昇がみられた時、AST、ALT が異常値を呈する時、または肝組織像にて肝炎性の変化を確認した時点が推奨されている。しかしながら、PBC と診断後のウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与時期に関しては必ずしもコンセンサスは得られていない。

PBC 診断後の治療待機症例について検討することを目的とし、新潟県内の多施設共同研究に登録された PBC 症例中、PBC と診断後 1 年以上治療待機された 28 例について臨床背景と経過などを解析した。28 例中、13 例は平均 3.0 年間の無治療後に UDCA を開始されていたが、平均 8.9 年間の経過観察後の ALP 値は正常値に改善しており、治療待機による UDCA 治療反応性への影響は無いと考えられた。また、15 例は平均 5.7 年間、肝障害は軽度のまま無治療で経過観察されていた。以上より、胆道系酵素が低値であり、AST、ALT が異常値を呈していない PBC 症例では、無治療での経過観察も治療選択として妥当と考えられた。

(5) 大西班において登録されたベザフィブラート投与 PBC 症例の追跡調査
2001-2004 年に大西班で行われた UDCA と BF の比較投与試験症例の追跡調査を行った。大西班登録症例における治療開始 1 年間の効果を、近年海外で報告された GLOBE Score と UK-PBC Risk Score を用いて再評価すると、いずれのスコアでも UDCA 単独投与に比べて UDCA+BF で有意に死亡リスクが低いとの結果が得られた。UDCA 投与群の約半数は、研究期間終了後に BF が併用されていたが、それらは必ずしもリスクの高い症例ではなく、主治医の考え方の影響が大きいと考えられた。

(6) 肝不全に至った PBC 症例の調査研究
UDCA 治療により PBC の予後は改善しつつあるが、未だ肝不全に進行し肝移植が必要となる症例が少なからず存在するため、これらの症例の重症化機構の解明は、PBC 研究に残された重要な課題のひとつである。国内 PBC 症例のコホート研究から、①黄疸・肝不全に至った PBC 症例の約 70%は

治療開始時に既に総ビリルビンが 1.5mg/dl 以上の進行症例であること、②黄疸・肝不全に至った PBC 症例の約 80%は gp210 抗体陽性であること、③gp210 抗体陽性症例でも、発症早期から治療が開始されて服薬コンプライアンスの良好な症例の予後は良好であることが示された。また、肝移植時の摘出肝には腫大肝と委縮肝があり、残存胆管の程度もまちまちであり、黄疸・肝不全に至る過程には、胆管と肝細胞障害に関連した様々な因子が heterogeneous に関与していることが示唆された。

(7) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植の前向き長期予後

本邦の原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の生体肝移植後長期予後に関する後ろ向き他施設研究で生命予後と再発の危険因子を明らかにしたが、症例蓄積期間が 15 年と長く術式や周術期管理の多様性が大きいこと、病理学的検証と抗ドナー抗体検査の画一性が担保されていないことが問題点となった。それらの問題点を修正し多施設前向き研究でその妥当性を検証し、成績向上を目指す。

(8) 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の診療ガイドライン追補版 2017 の作成

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の診療ガイドライン改定として、同追補版 2017 の作成を行った。今回の改定は、1. 病名の変更とともに、2. 2011 年版発行後 A) エビデンス総体の変化があり見直しが必要なクリニカルクエスション (CQ)、B) 新たに追加が必要な CQ、計 5 個を選定し、2011 版を追補する形式で行われた。具体的には UDCA 治療の効果判定、ならびに効果が得られない場合の対応について、さらに病理診断につ

いて、旧 CQ に対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定している。また本邦で保険収載された新しい止痒剤についての CQ も追加した。

3. 肝内結石・硬化性胆管炎（田妻研究分担者、国土研究分担者）

（1）肝内結石

1）コホート研究

1998 年全国調査に登録された肝内結石症例に対しコホート調査を解析して予後不良因子、結石再発危険因子、胆管炎・肝膿瘍の危険因子、肝硬変の危険因子、肝内胆管癌発生の危険因子を抽出し、コホート研究を立案・継続遂行した。

2）肝内結石診療ガイドライン・治療フローチャート・重症度分類策定

2016 年に日本消化器病学会より改訂版が刊行された胆石症診療ガイドライン 2016

（日本消化器病学会編、南江堂、東京）に肝内結石に関する Clinical Question(CQ)と診療フローチャートが記載されており、これを原案としてその不足領域を補う手法で「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班としてガイドラインの策定を進め、さらに治療フローチャート・重症度分類を策定した。

（2）原発性硬化性胆管炎（PSC）

1）診断基準・重症度分類作成

本研究班が行った 2015 年の全国アンケート調査の結果に基づいて PSC 診断基準を作成するとともに、2012 年の全国調査結果から本邦 PSC196 症例の予後決定因子を解析し、重症度分類を作成した。

2）原発性硬化性胆管炎の診療指針策定
研究班の肝内結石・硬化性胆管炎分科会のメンバーから担当者を選んで作成委員

会・Delphi 法による専門家委員会・評価委員会下を構成し、PSC の診療指針を作成した。評価委員会は胆道学会学術委員会に依頼し、海野倫明理事長にも加わって頂いた。

エビデンスの少ない分野でもあり、診療指針の作成にはエキスパートの意見を反映させやすい Delphi 法を用いることとした。

必要と思われるクリニカルクエスチョン

（CQ）を作成し、作成委員間でまずはメール審議。割り当てられた CQ を各担当者が推奨文、推奨度、エビデンスレベル、解説文を作成した。その際に行った文献検索方法は PubMed, Cochrane library、医学中央雑誌にて基本検索ワード「原発性硬化性胆管炎」、「Primary sclerosing cholangitis」、「PSC」と、各 CQ で定めた個々の検索キーワードを記載することとした。

各担当者が作成した推奨文、推奨度、エビデンスレベル、解説文をメール審議で修正後、face to face meeting 2 回で討論、内相を吟味して修正した。そのようにしてできた指針案を専門家委員会にてメールで採点した。定められた平均点をクリアするまで修正、討論、採点を繰り返すスタイルであるが、今回は全 CQ とも一回クリアした。その時に出了修正点をさらに修正。出来上がった指針案を評価委員会で評価。今回は胆道学会学術委員会を評価委員会として評価を行い、修正した。胆道学ホームページ上でパブリックコメントを受けて、完成に至る予定である。なお、作成した診療指針をわかりやすくするためにフローチャートを作成する予定である。

4. 門脈血行異常症（橋爪研究分担者）

(1) 門脈血行異常症の診療ガイドライン大改訂版と英文版ガイドラインの作成
ガイドラインスコープの作成、クリニカル
クエスションの抽出、システムチックレビ
ュー、推奨度作成を H26, H27 年度と行って
きたが、H28 年度は外部評価を依頼し、そ
の査読作業での指摘部位を修正する作業
をおこなった。外部評価については、日本
門脈圧亢進症学会の学術委員に依頼した。
指摘部位に対する修正作業を現在行って
おり、本年度中に大改訂作業が終了する見
通しである。また、H28 年度には、旧ガイ
ドライン (2013 年度版) の英文版の投稿
作業については、英訳し、英文誌
Hepatology Research 誌へ投稿した。アク
セプトされ、2017 年に掲載予定である。

(2) 門脈血行異常症に関する全国疫学調
査
一次調査の結果、2014 年の年間受療患者
数 (95%信頼区間) は、IPH: 1000 人 (95%
信頼区間, 810-1300 人)、EHO: 770 人
(610-930 人)、BCS: 410 人 (300-530 人)
と推定された。過去に実施した全国疫学調
査の結果 (1999 年、2005 年) と比較する
と、IPH、EHO の患者数は同様であるが、
BCS の患者数は増加傾向にある可能性が
示唆された。男女比、好発年齢、症状、検
査所見、転帰は最近 15 年間に大きな変化
を認めなかった。

(3) バッド・キアリ症候群に対する直達
手術有用性についての検討
未だ有効な治療法のないバッド・キアリ症
候群において、國吉らの開発している肝静
脈形成術は有効な治療法であることが報
告されてきたが、術中に超音波血管内エコー
を使用することで、その治療成績の向上
がえられることが報告された。

(4) 個人調査表からみたバッド・キアリ
症候群の臨床像の検討
バッド・キアリ症候群の個人調査票への新
規登録症例は毎年 15 例程度であった。更
新症例は年 100 例程度を認め、疫学班の受
療者数のべ 400 人程度と比較すると少な
い者であった。これは治療介入の必要な症
例だけがその年度に申請しているためと
考えられた。発症年齢や男女比については
疫学班と同じ傾向であり、治療介入の種類
においては血管カテーテル治療が最多で
あった。今回調査票において、2007 年と
2012 年においては、下大静脈型と肝静脈
閉塞型との頻度は同等であった。

5. 急性肝不全 (持田研究分担者、井戸研
究分担者)

(1) 急性肝不全、LOHF の全国調査
わが国における急性肝不全の診断基準に
準拠して、2015 年に発症した急性肝不全
および LOHF の全国調査を実施した。急性
肝不全 262 例 (非昏睡型 152 例, 急性型
64 例, 亜急性型 46 例) と LOHF 3 例登録
され、肝炎症例は 211 例 (非昏睡型 117
例, 劇症肝炎急性型 48 例, 亜急性型 43
例, LOHF 3 例), 肝炎以外の症例が 54 例
(非昏睡型 35 例, 急性型 16 例, 亜急性型
3 例, LOHF 0 例) であった。肝炎の症例は
前年までと同等であったが、肝炎以外の症
例が減少していた。

病型別では、急性型におけるウイルス性症
例の比率が低下する傾向が 2010 年以降
2015 年まで続いていた。一方、亜急性型
は 2014 年になってウイルス性症例が減少
したが、2015 年は増加に転じていた。2014
年になって免疫抑制・化学療法による再活
性化例が、HBs 抗原陽性キャリア、既往感

染例ともに減少したが、2015年にはともに再増加したことが、その要因であった。医原病であるB型肝炎の再活性化による死亡例は、2014年には血液領域では見られなくなったが、2015年には再び登録されており。すべての領域での啓発活動が必要になっている。

内科的治療による救命率は、全体では前年までと同程度で、1998年以降は明らかな変化が認められていない。2014年には肝炎以外の非昏睡型症例、薬物性と自己免疫性の肝炎症例で予後が向上する動向が見られたが、2015年にはこれら成因の症例の救命率も低下していた。治療法に関して、肝移植の実施状況に前年までと大きな変化は見られていない。

以上の動向に関して、2016年以降の症例でも検討を重ね、予後向上に寄与する対策法を確立することが今後の課題と考えられた。

(2) WG-1 研究報告

WG-1はわが国におけるacute-on-chronic liver failure (ACLF)の概念、診断基準の作成に着手した。パイロットスタディとして、WG構成員の8施設9診療科で、APASL基準、中国医学会基準(CMA)およびEASL-CLIF Consortium基準のgrade 1-3に該当するACLFの症例数を調査する。平成28年度は多施設共同研究として、に2011年1月1日から2014年12月31日までの4年間に入院した116例の慢性肝疾患症例を対象とした調査が完了した。その成因は、欧米および他のアジア諸国と異なっており、アルコール性以外にC型、NASH、自己免疫性なども多く、多彩であることが判明した。また、急性増悪の原因もアルコール多飲以外に、APASL基準では除外している

食道胃静脈瘤の破裂が重要であることが明らかになった。これらの成績を基に、平成29年度にはわが国独自のACLF診断基準を作成する予定である。

(3) WG-2 研究報告

急性肝不全、LOFの全国調査に登録された2004~2014年以降発症のB型症例を対象に、副腎皮質ステロイドの投与状況を予後との関連を解析した。キャリアの急性増悪による急性肝不全では、核酸アナログと副腎皮質ステロイドの併用によって合併症の増加は認めず、予後不良例では年齢、病型、総ビリルビン濃度などを考慮して、早期より投与すべきとの結論を得た。また、同研究では、横須賀研究協力者も個別の検討を進めており、Pro-/anti-inflammatory cytokinesの血清濃度を測定することで、副腎皮質ステロイドの有用性を提示した。

(4) WG-3 研究報告

井上研究協力者を中心に、on-line HDFを中心とする人工肝補助療法の標準化を図る作業を継続している。まず、問題点を集約するために、医療従事者の人工肝補助に関する理解度を調査し、マニュアル作成に際しての想定質問の一覧を考案した。スタッフ教育を念頭においた、臨床の現場で有用なマニュアル作成を進めている。

6. 小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患 (田中研究分担者、大平研究分担者、持田研究分担者)

現在、小児期発症慢性疾患患者の継続診療にあたって、小児期医療から個々の患者にふさわしい成人期医療への移行変わり(移行期医療)が重要な課題となっている。これは肝・胆道疾患においても例外ではなく、小児期に発症した希少難治性肝胆道疾患

患者が成人した後もそのまま小児科医が診療を継続する 경우가多く、本来成人期の患者を診察すべき肝臓専門医が診療を担当しているケースは例外的と思われる。これにはさまざまな事情があるものと推察されるが、一つの理由として、肝臓専門医が小児期発症希少難治性肝・胆道疾患の診療に慣れておらず、小児科医としても患者を紹介しにくいことがあると考えられる。このような問題意識に立ち、以下の研究に着手した。

(1) 日本肝臓学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝胆膵外科学会、日本小児外科学会と連携し、小児期に発症する希少肝・胆道疾患患者が、現在どの施設・どの診療科で、どのように診療されているかについての実態調査を行う。これらの希少肝・胆道疾患患者の実態は現在明らかになっておらず、成人した患者がどのような身体的・社会的な問題を抱えているかについて把握することは緊喫の課題である。本調査は、まず一次調査としてこれらの症例の診療を行っているかどうかについてお伺いし、行っているとの回答があった施設に対して二次調査を行う予定としている。

(2) 本研究班および「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班合同による「小児期発症希少難治性肝胆道疾患移行期・成人期診療ガイドブック」(仮称)作成、および作成に向けたワーキンググループを設立する。先に述べたように、小児期に発症した肝・胆道疾患の診療には不慣れでよく分からない、というのが多くの肝臓専門医の本音だろう。また、成因不明の肝硬変を診た時にどのような代謝性疾患を思い浮かべ、どのような検査を

行うべきか、包括的に教えてくれるリソースは少ない。現在、両研究班では日本小児栄養消化器肝臓学会・日本肝臓学会に対し、小児期に発症し成人した希少難治性肝・胆道疾患患者を診療するための、また成人期に肝疾患・肝硬変の原因となりうる代謝性肝疾患やフォンタン手術後など様々な原因を列記し、鑑別診断・診療をすすめるためのガイドブックの作成、および作成ワーキンググループ設立を要望している。このようなガイドブックを肝臓専門医に提供できれば、小児期に発症する肝・胆道疾患のシームレスな移行期・成人期診療の実施に大きく貢献するものと期待される。ワーキンググループとして、内科側からは谷合麻紀子(東京女子医大・日本肝臓学会推薦)、菊地健太郎(帝京大学溝口病院)、田中篤の3名、小児科側からは窪田満(国立成育医療研究センター)、乾あやの(済生会東部病院)、佐々木英之(東北大学)、熊谷秀規(自治医大:日本小児栄養消化器肝臓学会推薦)の4名、計7名を予定している。

(3) 上記の行動計画を日本肝臓学会和文誌「肝臓」へ投稿した(58:3:168-169, 2017)(添付資料1)

7. その他

(1) 研究班ホームページ作成

本研究班が研究対象としている疾患のうちAIH、PSC、PBC、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症の5疾患は指定難病であり、これら5疾患をふくめた各疾患についての研究成果や知識の一般、及び医療従事者への周知・普及を目的として、2016年秋に研究班ホームページを立ち上げた

(<http://www.hepatobiliary.jp>)(添付資料2)。ここでは一般向けに各疾患の分か

りやすい解説や指定難病制度についての説明を記載し、加えて医療従事者向けの専門的な説明、一般向けの講演会の案内も掲載している。

(2) School of AutoImmune Liver Diseases (SAIL) 開催 (添付資料 3 : 同報告書、日本肝臓学会和文誌「肝臓」58:2:135-136, 2017)

本研究班が研究対象としている疾患のうち、AIH、PBC は自己免疫が病因に関与する自己免疫性肝疾患である。これら 2 疾患に対する若手医師の知識や研究への意欲を向上させ、我が国における診療レベルの向上を目的として、日本肝臓学会の後援を得て、2017 年 1 月 7 日～8 日に School of AutoImmune Liver Diseases (SAIL) を開催した。国内各施設から 40 歳以下の医師 34 名の参加を得て、東京大学アレルギーリウマチ科・山本一彦教授による特別講演「ヒトの免疫システムをいかに解析するか」、さらに自己免疫性肝疾患の免疫・遺伝学・病理的側面、胆汁酸や内科治療、移植治療などについての講演、さらには 2 回の分科会セッションに分かれ参加者にも発表をお願いし interactive な場を設け、有意義な時間を持つことができた。

(3) 新聞取材

2017 年、指定難病である PSC、AIH、PBC 疾患を広く一般市民に周知することを目的として、研究班として読売新聞の取材を受けた。取材結果は、「からだの質問箱」(2017 年 1 月 22 日、読売新聞) (添付資料 4) および「自己免疫性肝疾患 ～難病の正しい情報発信」(2017 年 2 月 15 日、読売新聞) (添付資料 5) として掲載された。

D. 研究発表

(研究分担者、分科会長)

大平 弘正

1. 論文発表

- ・大平弘正、特集 自己免疫性肝炎 up to date 「自己免疫性肝炎の診断」、Modern Physician、37(3)、239-242、2017
- ・阿部和道、藤田将史、今泉博道、林学、岡井研、高橋敦史、大平弘正、特集 エキスパートオピニオン: 超高齢者の肝胆膵診療 超高齢者の自己免疫性肝疾患、肝胆膵、74(3)、405-411、2017
- ・岡井 研、阿部和道、高橋敦史、大平弘正、特集 肝硬変を理解する一分子機構から実臨床に至るまで「特殊治療(自己免疫性肝炎に伴う肝硬変)」、肝胆膵、73(6)、1109-1114、2016
- ・大平弘正、阿部和道、高橋敦史、特集 肝胆膵の指定難病を整理する「自己免疫性肝炎」、肝胆膵、72(4)、611-616、2016
- ・Abe K, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H.、Interleukin-21 plays a critical role in the pathogenesis and severity of type I autoimmune hepatitis.、Springerplus、5(1)、777、2016

2. 学会発表

- ・高橋敦史、有永照子、大平弘正、自己免疫性肝炎全国調査からみた急性肝炎例の推移と特徴、第 41 回日本肝臓学会東部会、東京、2016 年 12 月 8 日
- ・高橋敦史、有永照子、大平弘正、自己免疫性肝炎全国調査、第 20 回日本肝臓学会大会、神戸、2016 年 11 月 3 日

(研究分担者)

原田 憲一

1. 論文発表

- Sakamoto M, Harada K, et al. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Pathol Int.* 2017 Jan;67(1):1-7.
- Effendi K, Harada K, et al. Pathological Findings of NASH and NAFLD. *Hepatol Res.* 2017 Jan;47(1):3-10.
- Hisamoto S, Harada K, et al. Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis. *J Autoimmun.* 2016 Aug 31.
- Inaba Y, Harada K, et al. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice. *Hepatology.* 2015 Apr;61(4):1343-56. doi: 10.1002/hep.27619. Epub 2015 Feb 23.
- Nakanuma Y, Harada K, et al. Autophagy and senescence in fibrosing cholangiopathies. *Journal of Hepatology* 2015 62; 934-945
- Sato Y, Harada K, et al. Altered intrahepatic microcirculation of idiopathic portal hypertension in relation to glutamine synthetase expression. *Hepatol Res.* 2015 doi: 10.1111/hepr.12506
- Nakamura M, Harada K, et al. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2015 ; 45: 846-855
- Shimoda S, Harada K, et al. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2015 Aug 11. doi: 10.1002/hep.28122.
- 原田憲一ら. 特集 自己免疫性肝炎 up to date 自己免疫性肝炎の診断と治療 自己免疫性肝炎の病理学的特徴 *Modern Physician* 2017;37(3):247-250
- 原田憲一. 特集Ⅱ NASH—基礎と臨床—NASH/NAFLDの病理診断 消化器・肝臓内科 2017 1(2): 190-197
- 原田憲一. 特集 肝臓Ⅰ:肝病理診断のポイント-びまん性肝疾患- 自己免疫性肝疾患病理と臨床 2017; 35(3): 218-225
- 持田智、原田憲一ら. PBCの病名変更～「肝硬変」から「胆管炎」へ 肝臓 2016;57(10): 527-537
- 原田憲一. 特集 肝良性腫瘍および類似病変の病理・画像診断 update 肝良性腫瘍の病理診断 画像診断 2015;35(2):148-157
- 原田憲一. 胆道における自然免疫 病理と臨床 2015;33(3):324-326
- 原田憲一. 特集 胆道疾患の画像診断—基本から最近の進歩まで 臨床病理 画像診断 2015;35(6):637-648
- 原田憲一ほか(分担執筆) NASH・NAFLDの診療ガイド 2015 日本肝臓学会編 日本肝臓学会 NASH 診断 WG 病理医協議会 文光堂 2015年、総ページ数:54頁
- 原田憲一. 癌診療指針のための病理診断 プラクティス 肝・胆・膵腫瘍 中山書

- 店 2014年、総ページ数：384 頁
- ・原田憲一ら. 胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト 南江堂 2015年、総ページ数：304 頁
2. 学会発表
- ・Kimura K, Harada K, et al. Single-Centre, Dose Escalation, Open-Label Phase 1 Trial of PRI-724 in patients with Hepatitis C virus-related Cirrhosis. AASLD John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center 2016.11.11
 - ・Shimoda S, Harada K. Hydrophobic Bile Acids Suppress Expression of Ae2 in Biliary Epithelial Cells and Induce Bile Duct Inflammation in Primary Biliary Cholangitis. AASLD John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center 2016.11.11
 - ・Ikura Y, Harada K, et al. A possible contribution of occult hepatitis B virus infection to hepatocarcinogenesis in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. AASLD John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center 2016.11.11
 - ・原田憲一. 初学者のための病理 School of AutoImmune Liver Disease (SAIL) セミナーハウス クロス・ウェーブ幕張 平成29年1月7日
 - ・下田慎治、原田憲一. 胆管細胞での anion exchanger2 (AE2) 発現低下は酸化ストレス・細胞老化を誘導し PBC 胆管炎を模倣する 第41回日本肝臓学会東部会 京王プラザホテル平成28年12月8日
 - ・原田憲一. 肝胆道系疾患の多様性 2016年 IAP 日本支部病理学教育セミナー 病理診断講習会 金沢大学宝町キャンパス 十全講堂 2016年11月12日
 - ・原田憲一. 肝臓フォーラム「名医のおはなし-肝臓-」: 肝臓のはたらき 平成28年度公益財団法人ウイルス肝炎研究財団 市民公開講座 福井県県民ホール 2016年10月23日
 - ・原田憲一. 原発性胆汁性胆管炎の病態慶應大学医学部 病理学教室セミナー 慶應大学医学部孝養舎 2016年10月14日
 - ・原田憲一. 教育講演: 肝臓の病理 平成28年度日本肝臓学会教育講演会 グランキューブ大阪 大阪国際会議場 2016年8月7日
 - ・下田慎治, 原田憲一. 肝細胞微小免疫環境の解明に基づく疾患研究一動的平衡の維持と破綻のメカニズム 胆管細胞での AE2 発現低下は PBC 胆管炎を誘導する一方、酸化ストレスの抑制が炎症を制御する 第23回肝細胞研究会 大阪大学中之島センター 平成28年7月7日
 - ・下田慎治, 原田憲一. 胆管細胞での anion exchanger 2 (AE2) 発現低下は酸化ストレス・細胞老化を誘導し PBC 胆管炎を模倣する 第12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 平成28年6月25日
 - ・原田憲一. 特別講演: 原発性胆汁性胆管炎の最近の知見 第43回臨床医のための神奈川肝臓病理研究会 ローズホテル横浜 2016年3月19日
 - ・下田慎治、原田憲一ら 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 平成27年7月4日

- ・原田憲一. シンポジウム 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、長崎大学医学部良順会館・ポンペ会館 平成27年9月18日
- ・Y. Ikura, K. Harada, et al. International Session (workshop)1 (JSH・JSGE) Pathological features of nonalcoholic steatohepatitis. 第19回日本肝臓学会大会 JDDW 2015 グランドプリンスホテル新高輪 平成27年10月8日
- ・原田憲一. 特別講演「IgG4 組織反応-胆道系疾患を中心に-」 Total Care Management Forum これからの地域医療を考える 金沢都ホテル 2015年2月20日
- ・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年4月18日
- ・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 松本 2015年6月6日
- ・原田憲一. 教育講演 「肝胆道系疾患の病態生理とその治療戦略」第17回大学院医学研究セミナー 金沢医科大学大学院医学研究科 金沢医科大学医学教育棟 2015年10月27日
- ・原田憲一. 特別講演 「原発性胆汁性肝硬変の病態および診断に関する最近の話題」第7回福島県自己免疫性肝疾患研究会 ホテルサンルートプラザ福島 2015年11月7日

(研究分担者、分科会長)

田中 篤

1. 論文発表

- ・Tanaka A, Anti-mitochondrial autoantibodies - milestone or byway

to PBC?, Ann Translational Med, in press, 2017

- ・田中 篤, School of AutoImmune Diseases (SAIL) レポート、肝臓、58(3)、135-136、2017
- ・田中 篤、乾あやの、小児期に発症する肝・胆道疾患 ～肝臓専門医への円滑なトランジションを～、肝臓、58(3)、168-169、2017
- ・下田慎治、田中 篤、PBC-“cirrhosis”から” cholangitis”へ、日本消化器病学会雑誌、113(1)、36-37、2016
- ・田中 篤、三浦幸太郎、八木みなみ、菊池健太郎、上野義之、大平弘正、銭谷幹男、滝川 一、日本人原発性胆汁性胆管炎患者の自覚症状および患者報告アウトカムの評価、肝臓、57(9)、457-467、2016

(研究分担者、分科会長)

田妻 進

1. 論文発表

- ・Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan 19. pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28111336.
- ・Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based

- clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol.* 2017 Mar;52(3):276-300. doi:10.1007/s00535-016-1289-7. Review. PubMed PMID: 27942871.
- Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H. *Wisteria floribunda* agglutinin-sialylated mucin core polypeptide 1 is a sensitive biomarker for biliary tract carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 2017 Feb;52(2):218-228. doi: 10.1007/s00535-016-1230-0. PubMed PMID: 27358229; PubMed Central PMCID: PMC5281651.
 - Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Inui K, Takikawa H. No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Jan 19. doi: 10.1002/jhbp.432. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28103424.
 - Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S, Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, Mori T, Takikawa H. The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2016 Dec 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27921168.
 - Yamamoto R, Tazuma S, Kanno K, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, Tsuyuguchi T, Ryoza S. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016 Feb;23(2):132-6. doi: 10.1002/jhbp.316. Epub 2016 Jan 26. PubMed PMID: 26705893.
 - Kishikawa N, Kanno K, Sugiyama A, Yokobayashi K, Mizooka M, Tazuma S. Long-term administration of a Niemann-Pick C1-like 1 inhibitor, ezetimibe, does not worsen bile lithogenicity in dyslipidemic patients with hepatobiliary diseases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016 Feb;23(2):125-31. doi:10.1002/jhbp.313. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26692575.
 - Mayumi T, Yoshida M, Tazuma S, Furukawa A, Nishii O, Shigematsu K, Azuhata T, Itakura A, Kamei S, Kondo H, Maeda S, Mihara H, Mizooka M, Nishidate T, Obara H, Sato N, Takayama Y, Tsujikawa T, Fujii T, Miyata T, Maruyama I, Honda H, Hirata K. Practice Guidelines for Primary Care of Acute Abdomen 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016 Jan;23(1):3-36. doi: 10.1002/jhbp.303. Epub 2015 Dec 21. PubMed PMID: 26692573.
 - Tazuma S, Nakanuma Y. Clinical features of hepatolithiasis: analyses of multicenter-based surveys in Japan. *Lipids Health Dis.* 2015 Oct 17;14:129. doi:10.1186/s12944-015-0130-2. PubMed PMID: 26475606; PubMed Central PMCID: PMC4609120.
 - Miyazaki M, Ohtsuka M, Miyakawa S,

- Nagino M, Yamamoto M, Kokudo N, Sano K, Endo I, Unno M, Chijiwa K, Horiguchi A, Kinoshita H, Oka M, Kubota K, Sugiyama M, Uemoto S, Shimada M, Suzuki Y, Inui K, Tazuma S, Furuse J, Yanagisawa A, Nakanuma Y, Kijima H, Takada T. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition. JHBPS 2015 Mar;22(3):181-96. doi:10.1002/jhbp.211. Epub 2015 Feb 17.
- Tazuma S, Kanno K, Kubota K, Tsuyuguchi T, Kamisawa T, Isayama H, Nakagohri T, Inui K; The Academic Committee of the Japan Biliary Association. Report on the 2013 national cholelithiasis survey in Japan. JHBPS 2015 Jan 18. doi: 10.1002/jhbp.206. [Epub ahead of print]
 - Gooijert KE, Havinga R, Wolters H, Wang R, Ling V, Tazuma S, Verkade HJ. The mechanism of increased biliary lipid secretion in mice with genetic inactivation of bile salt export pump. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2015 Mar 1;308(5):G450-7. doi: 10.1152/ajpgi.00391.2014. Epub 2014 Dec
 - Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. JHBPS 2015 Mar;22(3):230-6. doi: 10.1002/jhbp.194. Epub 2014 Nov 19.
 - Tazuma S, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, Tsuyuguchi T, Ryozaawa S; BTI Therapy Research Group. Clinical efficacy of intravenous doripenem in patients with acute biliary tract infection: a multicenter, randomized, controlled trial with imipenem/cilastatin as comparator. J Gastroenterol. 2015 Feb;50(2):221-9. doi:10.1007/s00535-014-0960-0. Epub 2014 May 3.
 - Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 21(4): 1049-1370 2015.
 - Uemura S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, et al Autoimmune pancreatitis presenting a short narrowing of main pancreatic duct with subsequent progression to diffuse pancreatic enlargement over 24 months. JOP 15(3):261-265, 2014.
- ## 2. 学会発表
- Tazuma S, Nakazawa T, Notohara K, Isayama H, Tsuyuguchi T, Serikawa M et al. APASL February 23 2016 Tokyo Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S Amendments of the clinical diagnostic criteria for sclerosing cholangitis. JDDW 2015, October 8, 2015, Tokyo
 - Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S Amendments of the clinical diagnostic criteria for sclerosing cholangitis. 第51回日本胆道学会 September 17 Utunomiya.
 - Naitoh I, Nakazawa T. The efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related

procedure in the diagnosis of
IgG4-related sclerosing cholangitis
JDDW 2015 Tokyo October 9 Tokyo

- 鈴木裕、森敏行、松木亮太、小暮正晴、横山政明、中里徹矢、松岡弘芳、阿部展次、正木忠彦、露口利夫、田妻進、滝川一、杉山政則：肝内結石症コホート調査登録18年後の解析。第52回日本胆道学会学術集会（横浜、2016.9.30）

（研究分担者、分科会長）

橋爪 誠

1. 論文発表

- Tsutsumi N, Tomikawa M, Akahoshi T, Kawanaka H, Ota M, Sakaguchi Y, Kusumoto T, Ikejiri K, Hashizume M, Maehara Y. fibrin glue and polyglycolic acid felt on prophylaxis of postoperative complications. *Am J Surg.* 212, 882-888, 2016
- Kawano T, Murata M, Hyodo F, Eto H, Kosem N, Nakata R, Hamano N, Piao JS, Narahara S, Akahoshi T, Hashizume M. Noninvasive mapping of the redox status of dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis using in vivo dynamic nuclear polarization-magnetic resonance imaging. *Sci Rep.* 2016 Sep 2;6:32604. doi:10.1038/srep32604.
- Kotani K, Kawabe J, Morikawa H, Akahoshi T, Hashizume M, Shiomi S Comprehensive Screening of Gene Function and Networks by DNA Microarray Analysis in Japanese Patients with Idiopathic Portal Hypertension. *Mediators of Inflammation* 2015, Article ID 349215, 10 pages. doi.org/10.1155/2015/349215h

- Akahoshi T, Tomikawa M, Tsutsumi N, Hashizume M, Maehara Y. Merits of prophylactic sclerotherapy for esophageal varices concomitant unresectable hepatocellular carcinoma: Prospective randomized study. *Dig Endosc.* 26(2):172-7, 2014
 - Akahoshi T, Uehara H, Tomikawa M, Kawanaka H, Hashizume M, Maehara Y Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted laparoscopic devascularization of the upper stomach and splenectomy for treatment of esophageal and gastric varices: A single-center experience. *Asian J Endosc Surg.* 7(2):138-44, 2014
 - 赤星朋比古、橋爪 誠：バッド・キアリ症候群（BCS）。『肝胆膵』72（4）643-645, 2016
 - 赤星朋比古、橋爪 誠：腹腔鏡下脾臓摘出術。『消化器外科』39（5）850-856, 2016
 - 橋爪 誠、赤星朋比古：門脈圧亢進症はなぜ起こるのか？『肝胆膵』72（2）：185-190, 2016
 - 赤星朋比古、富川盛雅、橋爪 誠：特発性門脈圧亢進症。『小児外科』47（3）273-276, 2015
 - 橋爪 誠：基礎知識編 第Ⅲ章 病態生理 13 門脈圧亢進症の病態。肝臓専門医テキスト・日本肝臓学会編 南江堂 68-72, 2013（分担執筆）
- #### 2. 学会発表
- 長尾吉泰、赤星朋比古、橋爪 誠 他、シャント性肝性脳症 門脈体循環短絡を伴う肝硬変症例における肝性脳症に対するB-RT0の長期治療成績（パネルディスカッション）神戸国際会議場、第23回日本門

脈圧亢進症学会総会、2016年9月10日
・赤星朋比古、長尾吉泰、橋爪 誠 他、門
亢症外科治療の現状と未来予測肝硬変患
者における脾摘が肝機能に及ぼす影響に
ついての検討と今後の展望（パネルディスカ
ッション）神戸国際会議場、第23回日本
門脈圧亢進症学会総会、2016年9月9日

（研究分担者、分科会長）

持田 智

1. 参考文献

- ・持田 智, et al. 肝臓 52: 393-398, 2011.
- ・Mochida S, et al. Hepatol Res 2011; 41: 805-812.
- ・持田 智, et al. 肝臓 2014; 55: 132-135.
- ・Mochida S, et al. Hepatol Res 2014; 44: 365-367.
- ・持田 智, et al. 肝臓 2015; 56: 453-460.
- ・Mochida S, et al. Hepatol Res 2016; 46: 369-371.
- ・Sugawara K, et al. J Gastroenterol 2012; 47: 849-861.
- ・持田 智. 日本消化器病学会雑誌 2015; 112: 813-821.
- ・Mochida S, et al. J Gastroenterol 2016; 51: 999-101.
- ・持田 智. 日本内科学会雑誌 2016; 105: 1463-1471.
- ・持田 智. 平成27年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」, 平成27年度報告書, 2016; pp116-135.

・持田 智. 平成28年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」, 平成28年度報告書, 2017; 印刷中.

・Fujiwara K, et al. Hepatol Res 2008; 38: 646-657.

・Oketani M, et al. Hepatol Res 43: 97-105, 2013.

2. 論文発表

- ・Mochida S, et al. Revised criteria for classification of the etiologies of acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan in 2015 Hepatol Res 2016; 46: 369-371.
- ・Mochida S, et al. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. J Gastroenterol 2016; 51: 999-101.
- ・持田 智. 医学と医療の最前線: わが国における急性肝不全の実態. 日本内科学会雑誌 2016; 105: 1463-1471.

（研究分担者）

井戸 章雄

1. 論文発表

- ・Taida T, et al. The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study. J Gastroenterol. 52. 113-122. 2017
- ・Mochida S, et al. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. J

- Gastroenterol. 51. 999-1010. 2016
- Mochida S, et al. Revised criteria for classification of the etiologies of acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-biliary Diseases Study Group of Japan in 2015. Hepatol Res. 46. 369-371. 2016.
 - Kumagai K, et al. Glycoprotein Nonmetastatic Melanoma B (Gpnmb)-Positive Macrophages Contribute to the Balance between Fibrosis and Fibrolysis during the Repair of Acute Liver Injury in Mice. PLoS One. 10. e0143413. 2015.
 - Yoshimine Y, et al. Hepatic expression of the Sptlc3 subunit of serine palmitoyltransferase is associated with the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. Oncol Rep. 33. 1657-66. 2015

(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

2. 学会発表

- 森内昭博 他. 急性肝障害患者における PT60%は積極的な治療介入の指標であり、治療目標となりうる. 第 20 回日本肝臓学会大会. 神戸. 2016 年 11 月 4 日
- 森内昭博 他. 急性肝障害患者における治療介入の指標並びに治療目標としての PT 値の意義. 第 42 回日本急性肝不全研究会. 千葉. 2016 年 5 月 18 日
- 森内昭博, 坪内博仁, 井戸章雄. 急性肝炎発症後の PT(%)の経過と予後に関する検討. 第 101 回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015 年 4 月 25 日

E. 知的財産権の出願・登録状況

<特別寄稿>

小児期に発症する肝・胆道疾患～肝臓専門医への円滑なトランジションを～

田中 篤^{1)*} 乾 あやの²⁾

小児期に発症する肝・胆道疾患は大きく小児特有の疾患と成人でみられる疾患に分けられる。たとえば多くの先天性代謝異常症は前者であり、ウイルス性肝炎は後者である。近年、病態の解明や肝移植の普及により小児期の肝疾患の予後は著しく改善し、多くの患児が治療を続けながら、あるいは移植後免疫抑制剤を内服しながら成人期に達するようになった。当然、小児期には小児期独特の、そして成人期には成人期に特有の、さまざまな身体的・社会的問題がある。成人患者の場合、生活習慣病、虚血性心疾患、脳梗塞など、小児科医が診る機会の少ない疾患の合併を常に念頭に置くべきであるし、悪性腫瘍の発症も稀ではない。さらに、女性の場合は妊娠・出産の管理も必要となる。したがって、小児期に発症した肝・胆道疾患は、成人期に達した際は、通常、成人を診ている消化器・肝臓専門医が小児科医からシームレスにバトンタッチしていただく、あるいは小児科医と連携して診療を行うのが本来あるべき姿である。2014年、日本小児科学会は「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」を行い、小児期に発症した疾患を有する患者が成人期に向かうにあたり、円滑な移行期医療（トランジション）、すなわち、小児期医療から成人期医療へ移行する間で、これら2つの医療の担い手が連携してシームレスな医療を提供することが期待される、と述べている¹⁾。

しかし実際には、患児が成人した後も小児科医がそのまま診療を継続している場合が多い。これには多くの理由が推測されるが、主に成人の診療を担当している肝臓専門医としてまず胸に手を当てて考える必要があるのは、小児期に発症する肝・胆道疾患、ことに希少疾患を見慣れていない、どう診療してよいか分からない、ということだろう。厚労省研究班「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療

ガイドライン作成に関する研究」(研究代表者：東北大学小児外科 仁尾正記教授)が研究対象としている疾患をTable 1に示す。これらの多くは希少疾患であり、全国でも患者数が100例に満たない疾患もある一方、ウィルソン病や先天性胆道拡張症のようにかなりの症例数が想定される疾患もある。これらの患児が長じて成人し、小児科医から紹介されてきた場合、多くの肝臓専門医は今後のフォローアップをどのようにすべきなのか戸惑うだろうし、戸惑うだけにとどまらず、受け入れに難色を示しているケースさえあると思われる。本号の「肝臓」には「小児肝臓病学の現在と未来」と題する座談会記事が掲載されているが、ここでも「稀で難しく親御さんもついて来るような疾患を診るのは、迷惑とは言いませんけれど、それに近いことを(成人診療科の医師に)言われてしまい、(小児科医は)現状としてはみんな困っている」という小児科医の発言が紹介されている。

さらに肝臓専門医として念頭に置く必要がある小児期発症肝・胆道疾患は、座談会でも触れられている代謝性肝疾患やフォンタン手術後の肝障害である。これらについては座談会でも強調されており、ここでは割愛するが、これらの疾患についても肝臓専門医は十分な知識を備えておく必要があるし、さらに、とすると、成因不明でNASH由来だろうか、と片付けがちな肝硬変の中に、脂肪肝を呈することがある先天代謝異常症が潜んでいる可能性には十分注意すべきである。

それでは今後、小児期に発症する肝・胆道疾患患者について、小児科医から肝臓専門医へのシームレスなトランジションを進めるため、私たち肝臓専門医はどうすればよいのだろうか。筆者(田中・乾)は二人とも小児・成人を対象とした厚労省難治性肝・胆道疾患の研究班(前述の仁尾班、および「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」, 研究代表者: 帝京大学内科 滝川 一主任教授)に属しており、この両研究班で今後の具体的なアクションプランを立案した。

まず、日本肝臓学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝胆膵外科学会、日本小児外科学会のご協力をい

1) 帝京大学医学部内科

2) 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科

*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

Table 1 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患 (文献²⁾より)

・胆道閉鎖症
・先天性胆道拡張症
・アラジール症候群
・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
・ウィルソン病
・遺伝性膵炎
・カロリ病
・先天性肝線維症
・肝内胆管減少症
・原因不明肝硬変症
・成因不明門脈圧亢進症
・先天性門脈欠損症 (低形成)
・新生児ヘモクロマトーシス
・先天性高インスリン血症

ただし、小児期に発症する希少肝・胆道疾患患者が、現在どの施設・どの診療科で、どのように診療されているかについての実態調査を行う。これらの希少肝・胆道疾患患者の実態は現在明らかになっておらず、成人した患者がどのような身体的・社会的な問題を抱えているかについて把握することは緊喫の課題である。本調査は、まず一次調査としてこれらの症例の診療を行っているかどうかについてお伺いし、行っているとの回答があった施設に対して二次調査を行う予定としている。調査票が到着した際には是非ともご協力をお願いしたい。

次に、日本小児栄養消化器肝臓学会・日本肝臓学会合同による「小児期発症希少難治性肝胆膵疾患移行期・成人期診療ガイドブック」(仮称)作成、および作成に向けたワーキンググループの設立である。先に述べたように、小児期に発症した肝・胆道疾患の診療には不慣れでよく分からない、というのが多くの肝臓専門医の本音だろう。また、成因不明の肝硬変を診た時にどのような代謝性疾患を思い浮かべ、どのような検査を

行うべきか、包括的に教えてくれるリソースは少ない。現在、両研究班では日本小児栄養消化器肝臓学会・日本肝臓学会に対し、小児期に発症し成人した希少難治性肝・胆道疾患患者を診療するための、また成人期に肝疾患・肝硬変の原因となりうる代謝性肝疾患やフォンタン手術後など様々な原因を列記し、鑑別診断・診療をすすめるためのガイドブックの作成、および作成ワーキンググループ設立を要望している。このようなガイドブックを肝臓専門医に提供できれば、小児期に発症する肝・胆道疾患のシームレスな移行期・成人期診療の実施に大きく貢献するものと期待している。

さらに、2017年8月29日に開催される日本肝臓学会教育講演会(単独開催)では、会長の持田智教授(埼玉医科大学)のご厚意により、「小児肝疾患の移行期医療」が取り上げられ、本稿の筆者である乾が講演を行うことが決定している。

これらの取り組みにより、肝・胆道領域では今までも必ずしも十分とは言えなかった小児科医と肝臓専門医との連携、円滑なトランジションがより一層進展し、患児・患者への適切な医療の提供が促進されることを願っている。

文 献

- 1) 日本小児科学会 移行期の患者に関するワーキンググループ. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. http://www.jpedsorjp/modules/guidelines/index.php?content_id=54. 2014
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業. 「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究 平成26年度～27年度 総合研究報告書」2016, p1-41

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

添付資料2 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班ホームページ
(http://www.hepatobiliary.jp)

厚生労働省
難治性疾患
政策研究事業

難治性の肝・胆道疾患 に関する調査研究

English

お問い合わせ サイト内検索

HOME | 私たちは | 対象とする病気 | 研究の成果 | 医療専門家の方へ 会員専用ログイン

肝臓・胆道の難病と ともに生きるあなたへ

i Information

2016年11月15日 NEW
ご質問・コンサルテーションを受け付けます

2016年10月14日
ホームページを開設しました

2016年10月14日
かながわ難病相談・支援センター主催「自己免疫性の肝臓病」講演会開催のお知らせ

2016年10月14日
（医療従事者限定）School of AutoImmune Diseases (SAIL) 開催のお知らせ

お知らせ一覧

Q&Aコーナー

指定難病制度とは

疾患ガイドブック

事務局

リンク > サイトマップ > サイトポリシー

帝京大学医学部 内科学講座
〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1

School of AutoImmune Liver Diseases (SAIL) レポート

帝京大学医学部内科学講座
厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」
班事務局
田中 篤

2017年1月7日(土)~8日(日)の2日間にわたり、厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(研究代表者:滝川 一帝京大学内科主任教授)の主催で、千葉県・幕張で“School of AutoImmune Liver Diseases (SAIL)”を開催しました。開催にあたりましては日本肝臓学会から後援をいただき、和文誌「肝臓」や学会ホームページでも案内を掲載していただきました。ここに厚くお礼を申し上げますとともに、この場をお借りしてSAILのご報告をいたします。

SAILは今回がはじめての試みです。自己免疫性肝疾患には自己免疫性肝炎(AIH)、2015年病名が変更された原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)がありますが、いずれも厚労省が指定難病としており、肝臓専門医にとっては重要な疾患です。しかし、長年この領域で臨床・研究を行っている私たちは、学会などでもいつも同じ顔ぶればかりが集まり、若手の参入がない、という、他の疾患や領域でもありがちな悩みを抱えておりました。そこで、厚労省研究班主催・日本肝臓学会後援という枠組みで、お付き合いのあるメーカーさんに協賛をお願いし、原則40歳以下の医師を対象として、国内一級級の医師・研究者の

講演と分科会での議論を中心とするスクール、SAILを開催することにしました。とはいえ、どの程度参加者や協賛金が集まるかかなり不安ではあったのですが、ふたを開けてみれば国内各施設から定員を超える34名の参加申し込みがあり、加えて想定以上の協賛金をいただくこともでき、1月7日・8日のSAIL開催にこぎつけることができました。集まったのは「いつもの」メンバーだけではなく、初めてお目にかかる若い参加者がとても多かったのが本当に嬉しいことでした。

7日から8日まで24時間にわたるプログラムは、東京大学アレルギーリウマチ科の山本一彦教授による特別講演「ヒトの免疫システムをいかに解析するか」、さらにベテランの先生方による、自己免疫性肝疾患の免疫・遺伝学・病理的側面、さらに胆汁酸や内科治療、移植治療などについての講演、さらには2回の分科会セッションに分かれ参加者にも発表をお願いしinter-activeな場を設けるなど、盛りだくさんの内容でした。しかし、私の見る限りほとんど居眠りをしている参加者はおられず、分科会では時間が足りないほど熱心な議論がなされました。また、今回のSAILでは自己免疫性肝疾患に関わるすべての人間が一堂に会して議論することを目指し、医師だけではなく患者団体の代表の方、製薬企業の方からのご講演も依頼しました。患者の立場からの発言には身が引き締まる思いがしましたし、今後治験を始めようとしている製薬企業の方からのお話もとても興味深い内容でした。7日の夜は懇



親の場を設け、全員で大いに盛り上がり、お互いの思いや悩みなどを語り合いながら楽しい時間を持つことができました。

SAIL 終了後、参加者にアンケートをお願いし、感想を伺いました。34名中22名から回答をいただきましたが、嬉しかったのは「次回 SAIL の企画があった場合あなたは参加されますか」という設問に対し、22名中なんと21名の方が「参加する」と回答してくださったことです。今後も何らかの形で SAIL を継続し、若手・ベテランの医師、内科・外科・病理・小児科、また患者団体の方や製薬企業の方などにお集まりいただき、お互いの立場を超えて、自己免疫性肝疾患について共に語り合う場を設けて行きたいと思っています。

最後に一つ宣伝です。厚労省研究班では昨年秋にホームページを開設しました (URL: <http://www.hepatobiliary.jp/>)。ここでは肝・胆道領域の指定難病の解説だけでなく、診断の難しい症例に遭遇した際に相談できるコーナーを設けています。病理診断に悩んだ場合も専門の病理医にコンサルトできます。ぜひご利用ください。

(第3種郵便物認可)

2017年(平成29年)1月22日(日曜日)

40歳女性 原発性胆汁性肝硬変



40歳の娘が「原発性胆汁性肝硬変」と診断されました。どんな病気でしょうか。今後たどる経過、治療法、生活の注意点を教えてください。子どもが3人おり、心配です。(70歳女性)

田中 篤

帝京大学病院

内科教授

(東京都板橋区)

「原発性胆汁性肝硬変」は肝臓の病気です。肝臓は胆汁という食物の消化を助ける消化液を作っており、胆汁は胆管という管を通して流れ、食物と混ざります。この胆管が壊れ、胆汁の流れが悪くなる病気です。

原因はまだ十分に分かりませんが、外からの病原体から体を守っている免疫系が誤って自らの身体を攻撃してしまう、自己免疫疾患の一つと考えられています。40〜60歳ぐらいの女性に多いのが特徴です。自覚症状がなく血液検査で見つかる人が多い一方、強い皮膚のかゆみ、口や目の濁きを訴える人もいます。以前は肝臓の状態が悪化し、肝硬変に進行するものが多かったのですが、現在そのようなことは少なくなり、「肝硬変」とつく病名は実態にそぐわなくなりました。そのため2016

完治難しいが服薬で日常生活

年、「原発性胆汁性胆管炎」という病名に変更されました。完全に治すのは難しいため、国は指定難病としています。ただし、ウルソデオキシコール酸という薬がよく効き、多くの患者さんはこの薬を飲み続けながらごく普通に日常生活を送ることができます。お子さんに遺伝することもありません。進行したケースを除いては、特別な生活上の注意も不要です。肥満に注意し、適度な運動を行うことを心がけましょう。厚生労働省研究班のホームページ (<http://www.hepatobiliary.jp>) は、この病気を含む肝臓・胆道の難病についての情報がまとめられていますので、参考してください。

からだの質問箱

自己免疫性肝疾患

難治性の自己免疫性肝疾患の中には、薬の服用などで病と共存し、普通の生活を送れるものもある。厚生労働省の研究班は昨秋、対象とする肝臓・胆道の8疾患の情報を網羅したホームページを作成。専門医による医療相談コーナーも設けた

研究班が対象とする難治性の肝・胆道疾患

- 原発性胆汁性胆管炎 (PBC)
- 原発性硬化性胆管炎 (PSC)
- 自己免疫性肝炎 (AIH)
- 慢性肝炎
- 肝内結石症
- パッドキアリ症候群
- 特発性門脈圧亢進症
- 肝外門脈閉塞症

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」のホームページ
<http://www.hepatobiliary.jp/>
 研究班の専門医による相談窓口 (メールアドレス)
info@hepatobiliary.jp
 東京肝臓友の会による相談窓口
 ☎03-5982-2150
 火～土曜 午前10時～午後4時

自己免疫性肝炎 (AIH)

【患者数】約1万人。40～60代の女性が多い
 【症状】肝臓の細胞が壊れ、炎症を起こす。免疫系の異常が原因として指摘され、妊娠・出産で悪化するケースもある
 【診断法】肝機能数値の上昇、肝生検
 【治療に使われている薬】糖質皮質ステロイド薬

原発性硬化性胆管炎 (PSC)

【患者数】約500人。10～20代、60代の男性が多い
 【症状】肝臓の内外の太い胆管が壊れ、胆汁の流れが滞る。遺伝性大腸炎など炎症性腸疾患との合併も目立つ
 【診断法】胆道造影による画像診断
 【治療に使われている薬】ウルソデオキシコール酸、ベザフィブラート(保険適用外)

原発性胆汁性胆管炎 (PBC)

【患者数】6万～7万人。40～50代の女性が多い
 【症状】肝臓内の細い胆管が壊れ、胆汁の流れが滞る。症状がない患者も多い
 【診断法】抗ミトコンドリア抗体検査
 【治療に使われている薬】ウルソデオキシコール酸、ベザフィブラート(保険適用外)

自己免疫性肝疾患 難病の正しい情報発信

免疫の異常が発症と関連していると言われる肝臓病「自己免疫性肝疾患」。完全に治せる治療法がなく、難病に指定されているが、薬の服用や移植など、生活習慣によって病と共存し、生活を問題なく過ごせる人も多い。専門医のグループは昨秋、正しい情報の普及を自指し、難治性肝疾患に関するホームページ (HP) を開設した。(佐々木 幸)

HPは、専門医でつくる「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」が作成。原発性胆汁性胆管炎 (PBC)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、自己免疫性肝炎 (AIH)、慢性肝炎、肝内結石症、パッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症の8疾患について、特徴や検査・治療法などを解説している。

慢性肝炎、肝内結石症、肝外門脈閉塞症以外は国の指定難病で、いずれも比較的まれな病気だ。患者らの「病気や治療法の正確な情報を得るのが難しい」という声を受け、HPが企画された。

患者数が比較的多いPBC、PSC、AIHの三つは、免疫系が自分の体を攻撃してしまっ自己免疫性肝疾患と総称される。症状がない時期で、健康診断の血液検査で偶然見つかることが多い。いずれも悪化すると肝硬変に進行する恐れがあり、早期発見し、適切な治療を続けることが大切だ。

PBCは、肝臓の中を走る細い胆管が壊れて胆汁の流れが滞り、肝臓の働きが悪くなる病気。血液検査で「抗ミトコンドリア抗体」が陽性ならば診断が確定する。約7割の人に肝機能を保つ飲み薬「ウルソデオキシコール酸」(ウルソ)が効き、服用を続ければ通常の生活を送れる。

長らく「原発性胆汁性肝硬変」と呼ばれていたが、検査の普及で早期発見が可能になり、肝硬変に至る症例が減ったため昨年、「原発性胆汁性胆管炎」に改題された。

PSCは太い胆管が壊れるのが特徴。約4割が潰瘍性大腸炎やシロイン病などの炎症性腸疾患を合併し、若い患者にその傾向が目立つ。画像診断で病気を確定する。

治療にはウルソなどが使われるが、効かない人も多い。肝硬変に進行し、肝移植が必要になる人も少なくなく、新たな治療薬の臨床試験(治験)が実施されている。

AIHは肝臓の細胞が壊される病気。40～60歳の女性に多く、肝臓組織を採取する肝生検で診断する。副腎皮質ステロイド剤が効きやすく、服薬を続ければ生活に支障のない人も多い。

ただし、ステロイド剤を長期服用すると、副作用による骨密度低下が懸念される。薬の量が多いと顔がむくむ症状も出やすく、肝機能の状態を見ながら服薬を目指す。服薬をやめると肝炎が再燃するため、自己判断で薬をやめることは禁物だ。

帝京大学内科教授の田中忠さんはいきなり難病と告知され、思い悩む患者さんも多いが、症状がない状態で生涯を過ごせる人も珍しくない。必ず一度、専門医を受診し、病気を正しく理解した上で治療に臨んでほしいと勧告する。

田中さんから専門医のグループは今後、HPを通じて情報発信やメールでの相談対応のほか、市民向けの講座など、啓発に力を入れる。患者会「東京肝臓友の会」も電話相談や情報提供を行っている。

「思い悩まないで」専門医のグループがHP

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
総合研究報告書

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）分科会においては、AIHに関する全国・班内調査結果および科学的根拠に基づいて診断指針、重症度判定基準、診療ガイドラインの作成と改訂を行なうことを目的とした。全国調査においては、105施設から1682例の調査票が回収され、新規診断された（2009.1～2013.12）症例の解析を行った。急性肝炎期AIHについては、AIH分科会施設を中心に86症例を集積し、臨床・病理学的な解析を行い、病理所見の特徴を明らかにし、現状での診断指針案を作成した。重症度判定基準は、これまで急性期症例が主たる対象となっていたが、慢性期症例にも対応できるように変更した。診療ガイドラインは、先に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」班で作成された自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2013年）に、新たなエビデンスを追加し自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016）を作成した。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）分科会においては、全国・班内調査を実施し、調査結果および科学的根拠に基づいて診断指針、重症度判定基準、診療ガイドラインの作成と改訂を行うことを目的とした。

研究活動として、以下の6項目を実施した。

- 1) AIH 全国調査
- 2) 急性肝炎期AIHの臨床・病理評価と新規診断指針の策定
- 3) 重症度判定基準の評価と改訂
- 4) 患者QOL調査
- 5) 診療ガイドラインの改訂

B. 研究結果・考察

- 1) AIH 全国調査（担当：鳥村拓司、藤澤知雄、大平弘正）

本邦における2009年以降のAIHの臨床像と治療状況を明らかにすることを目的

に全国調査を行い、105施設から1682例の症例が集積された。初診時平均年齢は60.0 ± 13.8歳で男女比は1 : 6.7で女性に多く、60歳代が最も高頻度であった。診断時の血液検査成績（平均値）はAST348.5 U/L、ALT 386.5 U/L、ALP 505.3 U/L、TB 3.5mg/dl、IgG 2352 mg/dlであった。ALTが100 U/L以下は1672例中520例（31.1%）IgGが1700 mg/dl以下は1279例中348例（27.2%）であった。抗核抗体の中央値は160倍で1650例中1540例（93.3%）が40倍以上であり、HLADR4は295例中198例（67.1%）だった。肝病理組織所見は1208例中、慢性肝炎1160例（80%）、急性肝炎171例（12%）、肝硬変98例（7%）であった。治療内容は、ステロイド治療は1664例中1336例（80.3%）で実施、初期導入量の中央値は30mg/日、97.7%で効果を認め23.5%で再燃を認めた。ステロイド以外の治療薬ではウルソデオキシコール酸（UDCA）が1208例中1086例

(89.9%)、アザチオプリンが146例(12.1%)で投与されていた。ステロイド治療のない328例ではUDCAが276例(84.1%)で投与されていた。自己免疫性疾患の合併は1659例中401例(24.5%)で、主な疾患は慢性甲状腺炎125例(7.5%)、シェーグレン症候群95例(5.7%)、原発性胆汁性胆管炎(PBC)60例(3.6%)であった。一方、悪性疾患の合併は1646例中108例(6.6%)で、肝細胞癌30例(1.8%)、乳癌20例(1.2%)、胃癌13例(0.8%)の順で多い結果であった。

さらにサブ解析を行い、1)高齢者、2)男性、3)脂肪肝合併例、4)ステロイド無効例、5)再燃例の特徴を明らかにすることとした。その結果、高齢、男性、脂肪肝合併はいずれも改訂版AIHスコアが低く、高齢では自己免疫疾患合併率が低かった。今回の解析ではステロイド無効の因子はHLA-DR4陰性、再燃の因子はIgG高値であることが示された。

2) 急性肝炎期 AIH の臨床・病理評価と新規診断指針の策定

(担当：吉澤要、原田憲一、鹿毛政義、常山幸一、阿部雅則、高木章乃夫、姜貞憲)

急性肝炎様発症するAIHは稀ではなく、特に非典型例である急性肝炎期AIHの診断は現状困難である。また、一部では急性肝不全へ進行し予後不良となる。これら症例の診断および治療指針を策定することを目的としている。AIH分科会施設を中心に症例を集積し、臨床・病理評価施行した。病理評価においては中野雅行先生(湘南藤沢徳洲会病院)にも評価を頂いた。AIH分科会施設を中心に86症例を集積した。臨床データでは、急性型AIHと臨床的に診断さ

れた症例ではANA陰性、IgG正常例もあり、診断基準(とくにsimplified criteria)の適応は困難である。ほとんどの例でステロイドが投与され、寛解が得られていた。再燃を認める例もあったが、ANA、IgGと再燃は関連しなかった。

組織所見では、4名の病理医の統一見解として急性AIHで比較的特徴的とされた所見(centrilobular zonal necrosis、perivenular necroinflammatory activity、実質内の炎症、cobble stone appearance、plasma cell infiltration、emperipolesis)があげられた。しかし、AIHに特徴とされる臨床所見を欠く症例においても組織像に大きな差はなかった。

これらのことを踏まえ、現状での急性期AIHの診断指針(案)が示された。

3) 重症度判定基準の評価と改訂(担当：鈴木義之、中本伸宏、小池和彦、銭谷幹男)

現在のAIH診療ガイドラインで採用した重症度判定基準については、その有用性について十分な検証がなされていない。これまでの調査データ(画像所見も含め)と予後調査から本基準の妥当性を検証し、判定基準を改訂することを目的とした。「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の厚労省研究班調査データ、岩手医科大学での急性肝不全調査データを提供頂き、重症度判定基準の妥当性について解析を行った。解析結果から、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。したがって、現行の重症度判定は急性肝不全例については、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。

一方、慢性症例の重症度評価も再考された。そこで、重症の判定基準を見直し、臨床検査所見においてASTまたはALT>200 U/l あるいはビリルビン>5mg/dl に拘わらずPT<60%単独で重症と判定できるものに変更した。

4) 患者 QOL 調査 (担当 ; 大平弘正)

AIHのQOL調査についてはこれまで実施されたことがなく、現在のわが国における実態を把握する必要がある。AIH患者275例、対照としてC型慢性肝炎患者88例、健常人97例に対してChronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)とSF36 v2 (36-Item Short-Form Health Survey version 2)を用いて調査を実施した。CLDQ、SF36共にAIH患者では健常人に比べQOLの低下が認められた。AIH患者において、検査値では血小板数がQOLと関連し、肝硬変や合併症の存在、さらにはステロイド使用がQOL低下に関与することが確認された。AIH患者の生活の質は健常人に比べ低下しており、病態や合併症さらにはステロイド使用に留意した診療が患者QOL向上の観点で必要と考えられた。

5) 診療ガイドラインの改訂 (担当 : 阿部雅則、大平弘正)

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 (研究代表者 坪内博仁、自己免疫性肝炎分科会長 恩地森一)で作成された自己免疫性肝炎診療ガイドライン (2013年)を再度見直し、内容を一部追記し、自己免疫

性肝炎診療ガイドライン (2016) を作成した。2013年と同様に、エビデンスとなる文献については、1993/01/01~2015/12/31の間に発表された英語の原著論文をPubMed-Medline及びCochrane Libraryにてキーワード検索した。さらに、キーワード検索で選択されなかった文献や検索対象期間以前の文献についても重要と思われるものは採用可能とした。諸外国 (特に欧米) と日本ではAIHの臨床像、特に疫学や治療について種々の相違を認めることが多くの報告で明らかにされていることから、医学中央雑誌、厚生労働省班会議報告書等で検索した日本語文献も適宜追加した。作成案は作成委員会で頻繁に意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する班員全員に送付してコメントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。本診療ガイドラインは、医療の進歩とともに定期的に改訂する必要がある。

(資料)

C. 結論

AIH分科会では、AIH全国調査結果、急性期AIHの診断指針案、重症度判定基準の改訂、患者QOL調査結果、自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2016) を成果として作成した。

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

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人体病理学 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、平成27年～28年にかけて国内症例を対象に病理学的検討を遂行した。平成27年度は13例を検討し、急性肝炎様の臨床症状を呈したAIHに出現する組織学的所見を選定した。平成28年度は、成人例94例、小児例13例を対象に、選定した組織学的所見の有無および程度について検討した。病理学的に急性肝炎様期AIH以外の病態が示唆された症例や肝硬変症例等を除いた症例で検討した結果、急性肝炎様のAIHで高頻度にみられる所見として、古典的AIHの特徴でもある形質細胞浸潤とemperipolesisに加え、小葉中心部における壊死炎症性変化(centrozoal necrosisを含む)、形質細胞浸潤、肝細胞敷石状配列が挙げられた。これらの所見は、臨床的に急性肝炎様を呈するAIH症例の肝生検診断に有用な所見であることが示唆された。

研究分担者・研究協力者

吉澤要, 高橋敦史, 鹿毛政義, 中野雅行,
常山幸一, 阿部雅則, 姜貞憲, 高木章乃夫,
鳥村拓司, 有永照子, 乾あやの, 藤澤知雄,
小池和彦, 藤原慶一, 鈴木義之, 銭谷幹男,
大平弘正

A. 研究目的

慢性の経過を示す古典的な自己免疫性肝炎(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。稀に急性肝炎様の臨床経過を示すAIH症例が存在するが、先行する慢性AIHからの急性増悪に加えて、先行する肝疾患のない急性発症のAIH症例が存在する。後者の急性肝炎期AIHでは自己抗体陰性、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、本邦より集積した成人および小児例を対象に病理所見について検討した。

B. 研究方法

1) 対象

急性肝炎様を呈したAIH症例のHE標本および特殊染色を本邦の8施設(久留米大学, 岡山大学, 愛媛大学, 信州上田医療センター, 東京慈恵会医科大学, 福島県立医科大学, 手稲溪仁会病院, 済生会横浜市東部病院)より成人例94例, 小児例13例を後視的に収集し、病理学的解析を施行した。なお、臨床病理学的に先行する古典的AIH等の肝疾患の存在が明らかな症例、組織学検討にて他疾患の併存が明らかなとなった症例、肝硬変症例、染色不良により評価不能症例を除いた成人例87例、小

児 12 例をデータ解析用の評価対象とした。

2) 急性 AIH 病理検討会の開催。

平成 27 年 8 月 28 日、また平成 28 年 8 月 5～6 日、金沢市において病理医 4～5 名が集い、平成 27 年度には急性肝炎様期 AIH で出現する病理所見の選定、平成 28 年度には各病理所見の有無および程度について、すべての収集症例について評価した。

3) 倫理面への配慮。

肝組織標本については施設ごと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

1) 病理所見の選定

久留米大学症例 13 例を用いて、急性肝炎様期 AIH に出現する病理所見として下記の所見を選定した。

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(0～2+)，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：centrozonal necrosis(CZN)(-，+)，小葉中心部うっ血，出血(-，+)，中心静脈の内皮障害/内皮炎(-，+)，中心静脈周囲壊死炎症活性(-，+)，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+)，emperipolesis(-，+)。

2) 成人例での解析結果

平均年齢 54.5 歳、男/女=75/12、肝生検までの平均期間 21 日、ANA 40 倍以上症例 74.4%、ASMA 40 倍以上症例 8.8%、AMA 40 倍以上症例 1.3%、AMA M2 陽性症例 3.6%であった。各所見の陽性症例、または 1+以上と評価した症例の頻度を表 1、表 2 に示す。門脈域では炎症、形質細胞浸潤が 80%以上の症例に認められ、小葉内では小葉炎、emperipolesis、形質細胞浸潤、肝細胞敷石様配列が高頻度であった。CZN は 57%の出現率であった。また、門脈域およ

び小葉内の所見を合わせると形質細胞浸潤は 96.4%、色素貪食細胞の出現は 84.5%、CZN を含めた中心静脈周囲壊死炎症活性の頻度は 81.4%であった。門脈域の線維化は F0/F1/F2/F3/F4 = 28/36/20/2/0 であり、全く線維化を認めない F0 症例は 32%のみであった。

表 1 成人例 門脈域の所見

所見	症例数(頻度)
門脈域炎 +1 以上	78/84 (92.9%)
形質細胞浸潤 +1 以上	76/83 (91.6%)
Interface 肝炎 +1 以上	63/84 (75.0%)
門脈域線維化 F1 以上	58/86 (67.4%)
色素貪食細胞 (+)	47/84 (56.0%)
胆管障害 +1 以上	42/84 (50.0%)
門脈域周囲のロゼッタ形成(+)	34/83 (41.0%)

表 2 成人例 小葉内の所見

所見	症例数(頻度)
小葉炎 +1 以上 (CZN を除く)	84/86 (97.7%)
Emperipolesis (+)	75/84 (89.3%)
形質細胞浸潤 +1 以上	72/84 (85.7%)
肝細胞敷石様配列 +1 以上	71/86 (82.6%)
中心静脈周囲壊死炎症活性(+)	66/84 (78.6%)
色素貪食細胞 (+)	65/84 (77.4%)
CZN 部の色素貪食細胞 (+)	40/84 (47.6%)
中心静脈内皮障害/内皮炎 (+)	58/84 (69.0%)
小葉中心部線維化 +1 以上	52/84 (61.9%)
小葉中心部うっ血/出血+1 以上	50/84 (59.5%)
Centrozonal necrosis (CZN) (+)	49/86 (57.0%)
CZN type: collapse (+)	34/86 (39.5%)
CZN type: lytic (+)	37/84 (44.0%)
肝細胞敷石状部ロゼッタ形成 (+)	44/84 (52.4%)

3) 小児例での解析結果

小児例の年齢分布は 10 ヶ月～14 歳で、男/女=7/5 であった。各所見の陽性症例、または 1+以上と評価した症例の頻度を表 3、表 4 に示す。門脈域では形質細胞浸潤を伴う炎症が 80%以上で確認され、小葉内では小葉炎、emperipolesis が全例に見られた。また、成人に較べて中心静脈周囲壊死炎症活性や CZN の出現率がやや低

い傾向があった。線維化の程度は F0/F1/F2/F3/F4 = 4/8/0/0/0 であり、線維化が目立つ症例はなかった。

表 3 小児例 門脈域の所見

所見	症例数(頻度)
門脈域炎 +1 以上	12/12 (100%)
Interface 肝炎 +1 以上	9/12 (75%)
形質細胞浸潤 +1 以上	10/12 (83%)
胆管障害 +1 以上	6/12 (50%)
門脈域周囲のロゼット形成 (+)	7/12 (58%)

表 4 小児例 小葉内の所見

所見	症例数(頻度)
Centrozonal necrosis (CZN) (+)	3/12 (25%)
CZN type: collapse (+)	3/12(25%)
CZN type: lytic (+)	0/12 (0%)
emperipolesis	12/12 (100%)
小葉中心部うっ血/出血+1 以上	6/12 (50%)
中心静脈内皮障害/内皮炎 (+)	5/12 (42%)
中心静脈周囲壊死炎症活性(+)	7/12 (58%)
小葉炎 +1 以上 (CZN を除く)	12/12 (100%)
肝細胞敷石様配列+1 以上	8/12 (67%)
肝細胞敷石状部ロゼット形成 (+)	7/12 (58%)
色素貪食細胞	
CZN 部	2/12 (17%)
小葉内	9/12 (75%)
門脈域内	1/12 (8%)
形質細胞浸潤 +1 以上	5/12 (42%)
小葉中心部線維化+1 以上	1/12 (8%)

成人例での経時的な線維化を検討した結果を図 1, 2 に示す。門脈域および中心静脈周囲ともに線維化が目立つ症例では発症から肝生検までの期間が長かった。

図 1 発症から生検までの期間と門脈域線維化との関連

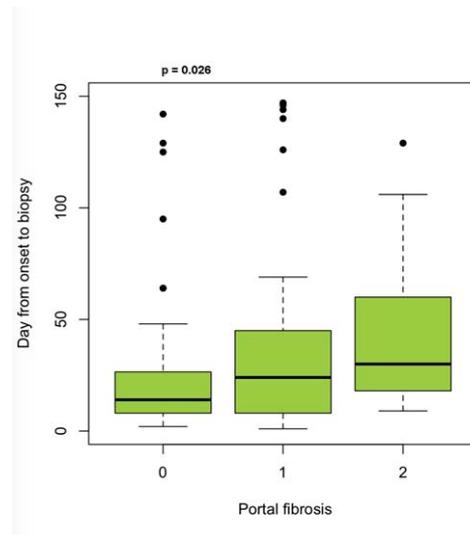
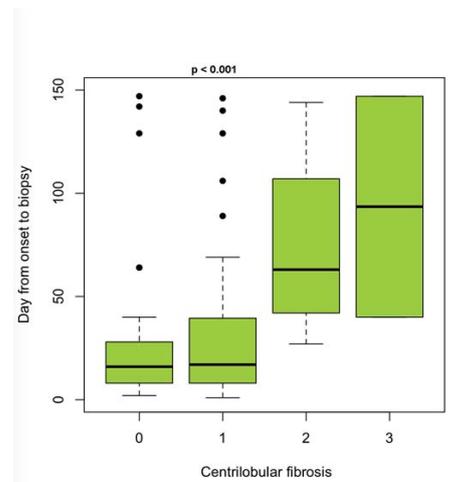


図 2 発症から生検までの日数と中心静脈周囲線維化との関連



D. 考察

臨床的に急性肝炎様の病態で発症する AIH があるが、これらの症例の多くは慢性肝炎を呈する古典的 AIH から急性増悪を来した症例である。しかし、先行する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の AIH がある。急性発症の症例は自己抗体や免疫グロブリン高値等の AIH の臨床像を欠く症例が多い為、汎用されている AIH 診断基準では診断されない症例が多く、病理像も全く異なる。したがって診断

に際し、肝生検による病理検索が有用であり、zone 3 領域のCZNが組織学的特徴の一つとして報告されている。しかし、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所見であり、CZNのみに注目した診断は避けるべきである。また今回の急性肝炎様期AIHの本邦症例を用いた組織学的検討では、CZNの出現頻度は成人例で57%、小児例で25%程度であり、決して高い出現率ではなかった。

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の病理像は不明な点が多い。今回の検討で、急性肝炎様期AIHで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。特に成人例では古典的AIHの特徴である形質細胞浸潤とemperipolesisに加え、中心静脈周囲壊死炎症活性を伴う小葉炎、色素貪食細胞、肝細胞敷石状配列があり、病理学的診断に有用な所見と考えられた。しかし、これらの所見が薬物性肝障害との鑑別に有用な所見であるかは、今後更に検討する必要があるが、急性肝炎様期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、組織学的鑑別の一法としては、肉芽腫や胆汁うっ滞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、病理学的にも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および中心静脈周囲の線維化が進展することが明らかとなり、これらの領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。なお、今回の検討では古典的AIHからの急性増悪と急性発症型AIHとの鑑別を厳密に行わずに、急性肝炎様期のAIHとして検討した。両者の鑑別は治療方針を含めた実臨床の現場においてあまり問題とされないが、AIHの自然経過を解析するには重要な病態であり、今後

さらに検討すべき課題である。

E. 結論

急性肝炎様期AIHに高頻度にみられる実質内の炎症所見として形質細胞浸潤とemperipolesis、中心静脈周囲壊死炎症活性を伴う小葉炎、色素貪食細胞、肝細胞敷石状配列があり、病理診断に際してこれらの所見の存在を詳細に検索する必要がある。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および小葉中心部の線維化が進展することが明らかとなり、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。

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
総合研究報告書

原発性胆汁性胆管炎に関する研究

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：平成 26 年度～28 年度における原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 分科会の研究目的は、まず、本分科会における研究成果、および最近発表された国内外のエビデンスに基づいて、平成 25 年度に作成した診療ガイドラインを改訂すること、および、2015 年に欧米で PBC の病名が変更されたのを受け、本邦でも実態にそぐわないとの批判があった原発性胆汁性「肝硬変」という病名を変更・周知することであった。診療ガイドラインの改訂については、2015 年に第 16 回 PBC 全国調査を施行して実態を把握し、あわせてベザフィブラート投与例、肝不全・肝移植例などの重症例、QOL 調査などを通してエビデンスを蓄積し、2016 年に診療ガイドライン追補版 2017 を作成した。また病名変更については、日本語での新たな病名として原発性胆汁性胆管炎を確定し、日本肝臓学会・日本消化器病学会へ病名変更を要望し、両学会および日本医学会で決議・承認された。

A. 研究目的・方法

平成 26 年度～28 年度における本研究班における原発性胆汁性胆管炎 (旧称：原発性胆汁性肝硬変) (PBC) 分科会の目的は、本分科会における研究成果、および最近発表された国内外のエビデンスに基づいて、平成 25 年度に作成した診療ガイドラインを改訂することである。また、2015 年に欧米で PBC の病名が変更されたのを受け、本邦でも実態にそぐわないとの批判があった原発性胆汁性「肝硬変」という病名を変更することも重要な課題となった。

これらの目的を達成するため、この 3 年間には主として以下の活動を行った。

1. 第 16 回 PBC 全国調査の施行・解析
2. 原発性胆汁性肝硬変から原発性胆汁性胆管炎への病名変更の周知
3. PBC 診療ガイドライン (2012 年作成) の改訂
4. 早期 PBC 症例に対する治療待機の妥当

性

5. 大西班において登録されたベザフィブラート投与 PBC 症例の追跡調査
6. 肝不全に至った PBC 症例の調査研究
7. 日本人 PBC 患者における生活の質の検討
8. 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植の前向き長期予後

B. 研究結果・考察

1. 第 16 回原発性胆汁性胆管炎全国調査 (廣原研究協力者)

本邦における PBC 全国調査は、当班に所属する関西医科大学の廣原研究協力者らにより、1980 年から継続して 15 回実施されている。この全国調査によって本邦における PBC 患者多数例の実態および経過が明らかになり、指定難病である PBC に対する政策立案に大きく貢献している。2015 年に第 16 回 PBC 全国調査を行い、既登録

症例2762例と新規登録1415例の報告が得られ、総登録症例は9919例となった。5年生存率は無症候性-PBC98.1%、症候性-PBC82.2%、10年生存率は各々94.6%、69.8%、20年生存率は各々85.7%、57.1%と前回調査時に比較して各病期で予後は改善している。経過中肝移植が施行された症例は159例あり、移植後生存率は5年生存率86.4%、10年生存率83.9%、15年生存率78.9%であった。

2. 原発性胆汁性肝硬変から原発性胆汁性胆管炎への病名変更の周知

本疾患の旧称である「原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis)」という病名は、この疾患が発見された当時はそのほとんどの症例が肝硬変まで至った状態で発見されていたため、妥当な病名であったと考えられる。しかし、その後抗ミトコンドリア抗体など診断技術の進歩、ウルソデオキシコール酸の導入により、現在はいっと手前、無症候性の段階で診断がつき、進行も阻止できるため、実際には肝硬変まで進展していない症例がほとんどである。すなわち、原発性胆汁性「肝硬変」という病名は、多くの患者の病状とは乖離しているのが実情であった。このため、2015年欧米では本症の病名がPrimary Biliary Cholangitisに変更されたが、本研究班PBC分科会およびAIH分科会でも2014年に班員に対しアンケート調査を行い、原発性胆汁性肝硬変という病名変更についての意識調査を行った。その結果、病名変更には100%の同意が得られた。これを受け、2015年12月に日本消化器病学会・日本肝臓学会に対し、研究班としてPBCの病名変更（原発性胆汁性「肝硬変」から原発性胆

汁性「胆管炎」）についての提言を行い、両学会、および日本医学会で2016年に病名変更が了承された。

3. PBC診療ガイドライン（2012年作成）の改訂（小森研究協力者）

原発性胆汁性胆管炎（PBC）の診療ガイドライン改定として、同追補版2017の作成を行った。今回の改定は、1. 病名の変更とともに、2. 2011年版発行後A)エビデンス総体の変化があり見直しが必要なクリニカルクエスチョン(CQ)、B)新たに追加が必要なCQ、計5個を選定し、2011版を追補する形式で行われた。具体的にはUDCA治療の効果判定、ならびに効果が得られない場合の対応について、さらに病理診断について、旧CQに対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定している。また本邦で保険収載された新しい止痒剤についてのCQも追加した。

4. 早期PBC症例に対する治療待機の妥当性

本研究班より発行されたPBC診療ガイドラインでは、PBC症例に対する治療開始時期について、胆道系酵素が正常値の1.5倍に上昇がみられた時、AST、ALTが異常値を呈する時、または肝組織像にて肝炎性の変化を確認した時点が推奨されている。しかしながら、PBCと診断後のウルソデオキシコール酸(UDCA)投与時期に関しては必ずしもコンセンサスは得られていない。PBC診断後の治療待機症例について検討することを目的とし、新潟県内の多施設共同研究に登録されたPBC症例中、PBCと診断後1年以上治療待機された28例について臨床背景と経過などを解析した。28例

中, 13例は平均3.0年間の無治療後にUDCAを開始されていたが, 平均8.9年間の経過観察後のALP値は正常値に改善しており, 治療待機によるUDCA治療反応性への影響は無いと考えられた。また, 15例は平均5.7年間, 肝障害は軽度のまま無治療で経過観察されていた。以上より, 胆道系酵素が低値であり, AST, ALTが異常値を呈していないPBC症例では, 無治療での経過観察も治療選択として妥当と考えられた。

5. 大西班において登録されたベザフィブラート投与PBC症例の追跡調査(松崎研究協力者)

2001-2004年に大西班で行われたUDCAとBFの比較投与試験症例の追跡調査を行った。大西班登録症例における治療開始1年間の効果を, 近年海外で報告されたGLOBE ScoreとUK-PBC Risk Scoreを用いて再評価すると, いずれのスコアでもUDCA単独投与に比べてUDCA+BFで有意に死亡リスクが低いとの結果が得られた。UDCA投与群の約半数は, 研究期間終了後にBFが併用されていたが, それらは必ずしもリスクの高い症例ではなく, 主治医の考え方の影響が大きいと考えられた。

6. 肝不全に至ったPBC症例の調査研究(中村研究協力者)

UDCA治療によりPBCの予後は改善しつつあるが, 未だ肝不全に進行し肝移植が必要となる症例が少なからず存在するため, これらの症例の重症化機構の解明は, PBC研究に残された重要な課題のひとつである。国内PBC症例のコホート研究から, ①黄疸・肝不全に至ったPBC症例の約70%は治療開始時に既に総ビリルビンが

1.5mg/dl以上の進行症例であること, ②黄疸・肝不全に至ったPBC症例の約80%はgp210抗体陽性であること, ③gp210抗体陽性症例でも, 発症早期から治療が開始されて服薬コンプライアンスの良好な症例の予後は良好であることが示された。また, 肝移植時の摘出肝には腫大肝と委縮肝があり, 残存胆管の程度もまちまちであり, 黄疸・肝不全に至る過程には, 胆管と肝細胞障害に関連した様々な因子がheterogeneousに関与していることが示唆された。

7. 日本人PBC患者における生活の質の検討(田中研究分担者)

原発性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis; PBC)患者の自覚症状の有無は重症度分類にも使用されており, その実態を明らかにすることは重要である。われわれはPBC特異的QOL評価尺度であるPBC-40, および疲労度評価尺度FFSSを用いて, 外来通院中の日本人PBC患者496例を対象として日本人PBC患者の自覚症状を解析した。その結果, 疲労・皮膚掻痒・乾燥それぞれの症状について15%, 29%, 50%のPBC患者が中等度以上という評価をしており, すべての症状に対して「なし」、あるいは軽度という評価をしたのは全体の30%のみであった。皮膚掻痒感は進行例・非進行例のそれぞれ47%, 28%で自覚されており, 診断後経過年数, ALP, アルブミン, PT-INRと有意に関連していた。

8. 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植の前向き長期予後(江川研究協力者)

本邦の原発性胆汁性胆管炎(PBC)の生体肝移植後長期予後に関する後ろ向き他

施設研究で生命予後と再発の危険因子を明らかにしたが、症例蓄積期間が15年と長く術式や周術期管理の多様性が大きいこと、病理学的検証と抗ドナー抗体検査の画一性が担保されていないことが問題点となった。それらの問題点を修正し多施設前向き研究でその妥当性を検証し、成績向上を目指す。

D. 結論

以上、本研究班が目的としていた診療ガイドラインの改訂(診療ガイドライン追補版2017の作成)、および病名の変更・周知をこの3年間で達成することができた。

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

肝内結石・硬化性胆管炎分科会

研究分担者 田妻 進 広島大学病院総合内科・総合診療科 教授

研究要旨：肝内結石・硬化性胆管炎分科会は、①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、②肝内結石診療ガイドライン策定、③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行、④硬化性胆管炎診断基準改定、⑤硬化性胆管炎の診療指針の提案を目標として3年間の研究活動により、肝内結石症に関するコホート調査とそれらに基づく肝内結石診断基準ならびに治療ガイドライン策定、硬化性胆管炎の全国調査結果の総括とそれに基づく原発性硬化性胆管炎（PSC）診断基準作成、PSC 診療指針案の作成を行った。

研究協力者

伊佐山浩通（順天堂大学）
露口利夫（千葉大学）
中沢貴宏（名古屋第二赤十字病院）
能登原憲司（倉敷中央病院）
森 俊幸、鈴木 裕（杏林大学）
芹川正浩、菅野啓司、大屋敏秀（広島大学）
田中 篤（帝京大学）
滝川 一（帝京大学・研究代表者）

A. 研究目的

①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、②肝内結石診療ガイドライン策定、③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行、④硬化性胆管炎診断基準改定、⑤硬化性胆管炎の診療指針を3年間で完了する。

B. 研究方法

①肝内結石疫学調査（コホート）

1998年～2010年4度の全国調査・コホート調査を解析して予後不良因子、結石再発危険因子、胆管炎・肝膿瘍の危険因子、肝硬変の危険因子、肝内胆管癌発生の危険因子を抽出し、新規コホート研究を立案・継続遂行した。

②肝内結石診療ガイドライン策定

日本消化器病学会胆石症診療ガイドライン（初版・改訂）の肝内結石診療に関するClinical Question（CQ）と診療フロー

チャートと、本研究班から提案したガイドラインをもとに研究班Working Groupによる校正、CQの補足をおこなった。

③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と新規調査の立案・遂行

2012年に続き、2015年にも全国調査結果から本邦PSCの予後決定因子を解析し、年次的な継続調査を立案・遂行した。

④硬化性胆管炎診断基準改定

全国調査結果をもとに硬化性胆管炎分科会によるPSCの診断基準を作成し、その有用性をHigh volume centerにてIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）と比較評価した。

⑤硬化性胆管炎の診療指針策定

硬化性胆管炎全体の診療指針の一環としてPSC診療指針案を作成し、日本胆道学会の評価を得た。

C. 研究結果

①肝内結石疫学調査

死亡例は118例（25.1%）であった。最も多い死因は肝内胆管癌であった（21.2%）。年齢65歳以上、フォローアップ中の持続性黄疸、肝内胆管癌、肝硬変が有意な予後不良因子であった。また、肝内胆管癌の危険因子は年齢65歳以上とフォローアップ中の胆道狭窄であり、肝硬変の危険因子は診断時黄疸とフォローアップ中の持続性黄疸であった。予後不良因子を大項目（肝内胆管癌、

肝硬変)と小項目(年齢 65 歳以上、持続性黄疸)に分け、小項目・大項目の有無に応じ Grade1~3 に重症度を分類した。重症度分類の各 Grade は予後に相関した。胆道狭窄と黄疸の早期改善が肝内結石の予後を改善すると思われた。

②肝内結石診療ガイドライン策定

本研究班における過去の報告書から診断・重症度診断基準を以下に提案した。

1. 肝内結石の診断基準

● 確定：肝内胆管*に結石が存在する**ことが確認されたものを肝内結石、それを有する状態を肝内結石症と定義する。

● 疑診：肝内結石症が疑われるが、結石の存在が確認されていないものを疑診とする。

*：本規約では左右肝管を肝内胆管として扱い、術後の 2 次性肝内結石を含める。

**：腹部超音波検査、CT、MRI、直接胆道造影などの画像検査で肝内胆管内腔に存在する結石を確認できたもの。

2. 肝内結石の画像診断

画像診断の進め方として、各種検査法における確診所見、疑診所見を参考にして診断を進める。複雑な肝内結石症の解剖と病態に配慮し、必要十分な検査法と撮像法を用いるべきである。ただし、被曝や経済効率に配慮し、十分な存在診断と部位診断がつけば不要な画像検査は避けることが望ましい。

3. 肝内結石症治療フローチャート

胆石症診療ガイドライン 2016 に準拠する。1) 胆道再建術の既往の有無、2) 肝萎縮・肝内胆管癌合併の有無、3) 胆管狭窄の有無で治療法を選択する。治療法としては肝切除、経口および経皮的内視鏡治療があげられる。1), 2), 3)とも満たさず無症状であれば経過観察となるがいずれかに該当すれば治療介入が必要となる。

4. 重症度診断

本研究班で提唱された既存の重症度診断基準(本研究班報告書 1990 年)を治療介入の必要性を明示できるよう改訂案(表)を作成した。改訂案では Grade2 以上を治療介入が必要な病態としている。

表 改訂案

重症度	
Grade1	無症状
Grade2	腹痛発作 一過性の黄疸 胆道再建術の既往
Grade3	胆管炎 1 週間以上持続する黄疸
Grade4	重症敗血症 胆管癌

2016 年 1 月に日本消化器病学会による改訂ガイドラインが発表された。これを踏まえて、肝内結石症の疫学、診断基準、重症度判定基準を追補すればる形で肝内結石症ガイドラインを策定した。

③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行

本邦の PSC 症例 196 例のうち、 2.7 ± 2.0 年の平均観察期間中、死亡あるいは肝移植施行例は 43 例 (22%) 存在し、5 年生存率は 71.5%であった。多変量解析によって、診断時症状の有無(なし) (HR 4.05、95%CI 1.78-9.23、 $p=0.001$)、診断時血清アルブミン値 (≥ 3.5 g/dl) (HR 2.95、95%CI 1.45-5.99、 $p=0.003$)、診断時 ALP 値 (基準値上限 2 倍以内) (HR 3.35、95%CI 1.46-7.67、 $p=0.004$) の 3 因子が肝移植なし生存に有意に関与していることが明らかになった。診断時症状・合併症がないこと、血清アルブミン値 3.5 g/dl 以上、ALP 正常上限 2 倍未満、の 3 因子が肝移植なし生存に有意に関与していた。引き続き年次的な調査を継続して我が国の実態把握を継続する必要性が認められた。

④硬化性胆管炎診断基準改定

PSC 基準案として以下を策定した。

1. 肝内肝外胆管の進行性胆管狭窄病変
2. 血液所見上持続性胆汁うっ滞
3. I g G 4 関連硬化性胆管炎、2 次性硬化性胆管炎、悪性腫瘍の除外
4. 画像診断にて特徴的な胆管所見
5. 炎症性腸疾患の合併
6. 病理学的所見
 - a. 病理学的に他の肝、胆道疾患否定

b. 次のいずれかの肝生検所見

1) onion skin lesion または小葉間胆管の線維性消失

2) 慢性胆汁うっ滞所見（細胆管増生および線維化）

1, 2, 3 + 4 ~ 6 a, b の 2 項目以上確診

1, 2, 3 + 4 ~ 6 b の 1 項目準確診

1, 2, 3 + 6 a のみ 疑診

上記を英文化して公表した。

⑤硬化性胆管炎の診療指針策定

原発性硬化性胆管炎の診療指針の原案を作成した。Small duct PSC の取り扱いを含めて IgG4 関連硬化性胆管炎ガイドライン、生体肝移植ガイドラインと整合性をとりつつ作成作業が継続された。原発性硬化性胆管炎の診療指針の原案については今後、評価委員会での評価を受けて、修正して日本胆道学会ホームページ上でパブリックコメントを受けて、完成させる予定である。

D. 考察と結論

肝内結石・硬化性胆管炎分科会は、①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、②肝内結石診療ガイドライン策定、③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行、④硬化性胆管炎診断基準改定、⑤硬化性胆管炎の診療指針の提案の 5 項目を目標に掲げて 3 年間の研究活動を遂行した。今後も継続的な疫学調査とその解析による診療指針・診療ガイドラインの策定・改訂が継続的にブラッシュアップされることが期待された。

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

門脈血行異常症に関する調査研究

研究分担者 橋爪 誠 九州大学大学院先端医療医学講座 教授

研究要旨：門脈血行異常症は、門脈血行動態の異常を来たす原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者の QOL を著しく低下させる難治性疾患である。本疾患は 1975 年より厚生省特定疾患として、約 40 年間調査研究されてきた。しかし、これら疾患はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていないのが現状である。現時点では食道静脈瘤などの門脈圧亢進症に対する治療も対症療法に留まっている。そのため、病因病態を解明し、新規治療の開発及び、臨床診断・治療に有用なガイドラインを作成することが必要とされている。また、ガイドラインを作成するには、最新の治療情報や疫学的検討も必要である。平成 26 年度から 28 年度においては、門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッドキアリ症候群：BCS）診療ガイドラインを Minds ガイドラインに沿ったガイドラインへ大改訂を行った。また、本ガイドラインを世界に発信するため、英文版ガイドラインの作成を行い英文誌での掲載まで達成した。

A. 研究目的

本研究では、稀少疾患であるバッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症の診断と治療のガイドラインを作成し、3 疾患の患者の予後と QOL の改善をすることを目的とする。

B. 研究方法

古市らを中心に Minds ガイドラインに沿った診療ガイドラインの作成を日本医療研究開発機構（AMED）門脈血行異常症に関する調査研究班の班員全員の協力により行った。疫学調査においては、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（研究代者：中村好一）」と共同で行った。解析は大阪市立大学公衆衛生学講座で実施した。また、有用な治療法については、治療ガイドラインに積極的に組み入れてゆくこととした。

（倫理面への配慮）

・検体保存センターに集積された検体の遺

伝子解析に関する研究に関しては、九州大学大学院の倫理審査委員会の承認を得ている（ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会：平成 23 年 12 月 5 日承認番号 475-00）。

・疫学調査「定点モニタリング」に関しては、大阪市立大学の倫理審査委員会の承認を受けている。（「特定大規模施設における門脈血行異常症の記述疫学に関する研究（定点モニタリングシステム）」平成 23 年 10 月 6 日承認）

C. 研究結果

1. 門脈血行異常症の診療ガイドライン大改訂版と英文版ガイドラインの作成

平成 26 年度からおこなっているガイドラインの大改訂作業は、平成 26 年度では、スコープの作成、クリニカルクエスチョン

の抽出を行った。平成 27 年度は、システムチックレビュー、推奨度作成を行った。H28 年度は外部評価を依頼し、その査読作業での指摘部位を修正する作業をおこなった。外部評価については、日本門脈圧亢進症学会の学術委員に依頼した。指摘部位に対する修正作業を現在行っており、本年度中に大改訂作業が終了する見通しである。旧ガイドライン（2013 年度版）英文版の投稿作業については、英訳し、英文誌 Hepatology Research 誌へ投稿した。アクセプトされ、2017 年に掲載予定である。

2. 門脈血行異常症に関する全国疫学調査

一次調査の結果、2014 年の年間受療患者数（95%信頼区間）は、IPH：1000 人（95%信頼区間、810-1300 人）、EHO：770 人（610-930 人）、BCS：410 人（300-530 人）と推定された。過去に実施した全国疫学調査の結果（1999 年、2005 年）と比較すると、IPH、EHO の患者数は同様であるが、BCS の患者数は増加傾向にある可能性が示唆された。男女比、好発年齢、症状、検査所見、転帰は最近 15 年間に大きな変化を認めなかった。

3. Budd-Chiari 症候群に対する直達手術有用性についての検討

未だ有効な治療法のない Budd-Chiari 症候群において、國吉らの開発している肝静脈形成術は有効な治療法であることが報告されてきたが、術中に超音波血管内エコーを使用することで、その治療成績の向上がえられることが報告された。

4. 個人調査表からみた Budd-chiari 症候群の臨床像の検討

Budd-chiari 症候群の個人調査票への新規登録症例は毎年 15 例程度であった。更

新症例は年 100 例程度を認め、疫学班の受療者数のべ 400 人程度と比較すると少ない者であった。これは治療介入の必要な症例だけがその年度に申請しているためと考えられた。発症年齢や男女比については疫学班と同じ傾向であり、治療介入の種類においては血管カテーテル治療が最多であった。今回調査票において、2007 年と 2012 年においては、下大静脈型と肝静脈閉塞型との頻度は同等であった。

D. 考察

平成 26 年よりスタートしたガイドラインの大改訂作業は 3 箇年での計画を策定したが、草案も完成しており、現在修正作業を残すのみので、3 月末（本年度中）で完成する見込みである。従って、予定通り計画が進んでいる状況である。尚、2 月 28 日現在の達成率は 98 パーセントである。英文版ガイドラインについては既に Hepatology Research 誌に掲載されており、当初の目的を達成した。

疫学調査においては、これまでには、1984 年、1999 年、2005 年に「門脈血行異常症の全国疫学調査」を行っており、このうち、1999 年、2005 年調査は今回と同様の手法により実施している。今回の調査結果を、1999 年および 2005 年調査の結果と比較すると、IPH、EHO の患者数は同様であるが、BCS の患者数は増加傾向にある可能性が示唆された。今回、併存病変や家族内発症についても把握することが、以前よりできるようになり、病因との関係の解析が待たれる。また個人調査表との比較においても、発症年齢や、病型において差は認めず、疫学調査班のデータが実情を反映しているものと考えられた。個人調査表にお

いては予後も把握できるようなシステム作りが必要と考えられた。

E. 結論

門脈血行異常症ガイドライン大改訂版を作成し、日本版ガイドラインを英語論文化した。今後、これらのガイドラインにより我が国における門脈血行異常症の診療ならびにその予後の向上が期待される。

厚生労働省科学研究費補助金（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
総合研究報告書

我が国における急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の実態（2010-15年）
- 平成 23-28 年度全国調査 -

研究分担者 持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授
研究代表者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授
前研究代表者 坪内 博仁 鹿児島市立病院 院長

研究要旨：本研究班が2011年に発表した急性肝不全の診断基準に準拠して、2010-15年に発症した急性肝不全およびLOHFの全国調査を平成23-28年度に実施し、6年間の症例の動向を検討した。急性肝不全1,556例（非昏睡型833例，急性型407例，亜急性型316例）とLOHF49例の計1,605例が登録され，肝炎症例は1,282例（非昏睡型643例，劇症肝炎急性型304例，亜急性型289例，LOHF46例），肝炎以外の症例が323例（非昏睡型190例，急性型103例，亜急性型27例，LOHF3例）であった。1998-2009年に発症した肝炎症例と比較すると，各病型ともに高齢化し，生活習慣病，悪性腫瘍，精神疾患などの基礎疾患を有する症例が増加していることが明らかになった。また，成因に関しては，ウイルス性症例の比率が低下し，薬物性，自己免疫性の症例および成因不明例が増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと予後不良で，特にB型キャリア例での救命率が低かった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は，HBs抗原陽性例，陰性例ともに根絶できておらず，免疫抑制療法による症例が増加していた。肝炎以外の症例は大部分が循環不全による症例で，その予後は肝炎症例よりも不良であった。高齢化と基礎疾患の増加によって，肝移植実施例の比率は2009年まで同程度であり，これらも含めた全症例での救命率にも向上は見られない。

共同研究者

中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・
肝臓内科 准教授

A. 研究目的

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は2011年に「我が国における急性肝不全の診断基準」を2011年に発表した[1,2]。同基準ではプロトロンビン時間INR1.5以上の症例を急性肝不全と診断しており，劇症肝炎から除外していた肝炎以外の症例と非昏睡型症例も含まれることになった。平成23~28年度はこの新診断基準と付随して作成された成因分類に準拠して[3-6]，2010~2015年に発症した急性肝不全と遅発性肝不全(LOHF)の全国集計を実施した[5,7-12]。これら6年間の症例を集計し，1998-2009年に発症した劇症肝炎，LOHFと比較することで[13,14]，わが国における急性肝不全，LOHFの動向を検討した。

B. 方法

日本肝臓学会，日本消化器病学会の評議員，役員が所属する552診療科および日本救急医学会の会員が所属する657診療科からなる788施設を対象として，前年1月1日~12月31日に発症した急性肝疾患に関して，厚労省研究班の発表した急性肝不全ないしLOHFの診断基準に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を，平成23-28年度に毎年実施して行った。865診療科（回収率51.7%）から回答があり，症例のあった419診療科の計2,670症例を対象に，その背景，臨床像，治療法と予後に関する2次調査を実施した。同調査では290診療科（71.9%）から86症例の重複を除くと計1,835症例の登録があった。記載内容に不明点がある714症例に関して3次調査を実施して，1,835例でデータベースが確定した。その結果，205例が基準に合致せず*，これらと病態の異なる1歳未満の25症例を除外した計1,605例に関して，病型別にその実態を解析した。なお，本研究は埼玉医科大学の倫理委員会の承

認の基に実施した。

*B型慢性肝 14例, C型慢性肝疾患 26例, アルコール性肝疾患 58例, その他の慢性肝炎 24例, その他 83例。

C. 成績

1. 病型分類 (図 1, 2)

診断基準に合致した 1,605 例は, 急性肝不全 1,556 例 (96.9%) と LOHF 49 例 (3.1%) で, 急性肝不全は非昏睡型 833 例 (53.5%) と昏睡型 723 例 (46.5%) に分類され, 昏睡型は急性型 407 例 (56.3% : 急性肝不全の 26.2%) と亜急性型 316 例 (43.7% : 急性肝不全の 20.3%) に区分された (図 1)。一方, 急性肝不全は肝炎症例 1,236 (79.4%) と, 肝炎以外が成因の 320 例 (20.6%) に区分され, 肝炎症例は非昏睡型 643 例 (52.0%), 急性型 304 例 (32.2%), 亜急性型 289 例 (18.6%) に, 肝炎以外の症例は非昏睡型 190 例 (59.4%), 急性型 103 例 (29.6%), 亜急性型 27 例 (8.4%) に分類された。なお, LOHF は 46 例 (93.9%) が肝炎症例, 3 例 (6.1%) が肝炎以外の症例であった。従って, 非昏睡型, 急性型, 亜急性型, LOHF の頻度は, 全体ではそれぞれ 51.9%, 25.4%, 19.7%, 3.1%, 肝炎症例では 50.2%, 23.7%, 22.5%, 3.6%, 肝炎以外の症例では 58.8%, 31.9%, 8.4%, 0.9% であった (図 2)。また, 従来 of 劇症肝炎, LOHF に相当するのは 639 例 (39.8%) で, その病型は急性型 304 例 (47.6%), 亜急性型 289 例 (45.2%), LOHF 46 例 (7.2%) であった。

2. 背景因子 (表 1)

肝炎症例は非昏睡型と急性型は男が多かったが (男:51.5%と 52.3%), 亜急性型と LOHF は女が多かった (41.9%と 45.7%)。肝炎以外の症例はいずれの病型も男が多かった, 非昏睡型で特に顕著であった (65.3%)。

患者年齢に関しては, 肝炎症例は平均 (SD) が急性型の 49.4 (20.9) 歳が最低であったが, 非昏睡型の 50.0 (18.1) 歳と同程度で, 亜急性型の 53.3 (19.0) 歳, LOHF の 59.8 (12.5) 歳の順に高くなった。肝炎以外の症例は非昏睡型が 55.1 (21.7) 歳で最低, LOHF が 61.0 (8.7) 歳で最高であったが, 病型間の際は明らかでなかった。

B型キャリアの頻度は, 肝炎症例では非昏

睡型が 6.0%, 急性型が 7.8%, 亜急性型が 11.1%, LOHF が 6.7%で, 亜急性型が特に効率であった。一方, 肝炎以外の症例は非昏睡型と急性型が 1.1%, 亜急性型と LOHF は 0%で何れも低率であった。

生活習慣病, 精神疾患, 悪性腫瘍などの基礎疾患の頻度は, 肝炎症例では最低が非昏睡型の 50.2%, 最高が LOHF の 71.7%で, 何れの病型も高率であった。また, 肝炎以外の症例も, 非昏睡型は 75.4%, 急性型, LOH とともに 66.7%, 亜急性型は 63.0%で, 何れも高率であった。薬物歴も同様で, 肝炎症例, 肝炎以外の症例とともに高率であった。

3. 成因 (図 3, 4)

非昏睡型 (833 例) はウイルス性が 239 例 (28.7%) で, その内訳は A 型が 79 例 (9.5%), B 型が 129 例 (15.5%), C 型, E 型などその他のウイルス性が 31 例 (3.7%) であった。薬物性は 115 例 (13.8%), 自己免疫性は 83 例 (10.0%) で, 成因不明が 190 例 (22.8%) であり, 分類不能例が 16 例 (1.9%) 存在した。肝炎以外の症例は 190 例 (22.8%) であった。

急性型 (407 例) はウイルス性が 133 例 (32.7%) で, A 型 15 例 (3.7%), B 型 98 例 (24.1%), その他ウイルス 20 例 (4.9%) に分類された。薬物性は 47 例 (11.5%), 自己免疫性は 14 例 (3.4%), 成因不明は 92 例 (22.6%) で, 評価不能が 18 例 (4.4%), 肝炎以外の症例は 103 例 (25.3%) であった。

亜急性型 (316 例) はウイルス性が 76 例 (24.1%) で, A 型 8 例 (2.5%), B 型 64 例 (20.3%), その他ウイルス性 4 例 (1.3%) であった。薬物性は 54 例 (17.1%), 自己免疫性は 43 例 (13.6%) で, 成因不明が 110 例 (43.5%), 評価不能が 6 例 (1.9%), 肝炎以外の症例が 27 例 (8.5%) であった。

LOHF (49 例) にはウイルス性が 15 例 (30.6%) で, その内訳は A 型 1 例 (2.0%), B 型 11 例 (22.4%), その他ウイルス性 3 例 (6.1%) であった。薬物性は 4 例 (8.2%), 自己免疫性が 12 例 (24.5%), 成因不明例が 15 例 (30.6%), 肝炎以外の症例が 3 例 (6.1%) であった。

以上より, 肝炎症例 (1,282 例) に限定すると (図 4), その成因はウイルス性 463 例 (36.1%), 薬物性 220 例 (17.2%), 自己免疫

性152例(11.9%), 成因不明例407例(31.7%), 評価不能40例(3.1%)となる。肝炎症例を病型別に成因の比率を見ると、非昏睡型(643例)ではウイルス性37.2%, 薬物性17.9%, 自己免疫性12.9%, 成因不明29.5%, 急性型(304例)では夫々43.8%, 15.5%, 4.6%, 30.3%, 亜急性型(289例)では26.3%, 18.8%, 14.9%, 38.1%, LOHF(46例)では32.6%, 8.7%, 26.1%, 32.6%であった。

4. 臨床所見

画像検査による肝萎縮の有無を肝炎症例で検討すると(表2), 非昏睡型における頻度は15.1%と低率であるが、急性型は47.9%で、亜急性型は74.5%, LOHFは84.8%と高率であった。なお、肝萎縮の頻度を予後別に見ると、救命例では非昏睡型が10.8%, 急性型が22.1%であったのに対して、亜急性型は59.2%, LOHFは100%と高率であった。一方、死亡例は非昏睡型38.6%, 急性型53.0%, 亜急性型75.4%, LOHF82.9%で、LOHF以外は救命例よりも高率であった。また、肝移植例では何れの病型でも80.0%以上と高率であった。

肝炎症例における合併症の頻度は(表3), LOHFも含む昏睡型全体では感染症が35.9%, 脳浮腫が16.7%, 消化管出血が14.3%, 腎不全が42.8%, DICが45.9%, 心不全が8.1%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ13.3%, 3.3%, 5.0%, 15.9%, 11.2%, 2.1%で、何れの合併症も低率であった。一方、肝炎以外の症例では、腎不全が58.1%, DICが55.7%, 感染症が39.5%, 心不全が33.4%の症例で合併していたが、消化管出血と脳浮腫は低率で、腎不全以外は非昏睡型と昏睡型での頻度の差異が明らかでなかった。

なお、肝炎症例における合併症数を見ると(表4), 非昏睡型は0ないし1の症例が89.3%を占めており、これらの内科的治療による救命率は94.2%と高率であった。一方、合併症数が2以上の症例では、内科的治療による救命率は35.8%と低率であった。急性型も合併症数が0ないし1の症例が53.0%を占めており、これらの救命率は59.0%であったが、2以上の症例では22.3%と低率であった。亜急性型でも合併症なしは50.0%, ありは18.8%と差異が認められた。LOHFでは合併症数と予後は関連がなかった。肝炎以外の症例では、内科的治療による救命率が合併症なしは82.8%で、数が1の61.7%から4以上の

25.0%へと、多くなるに従って低率になった。

5. 治療法(表5)

肝炎症例における治療法を表5に示す。血漿交換と血液濾過透析は、急性型では77.9%と75.4%, 亜急性型では76.5%と73.4%, LOHFでは54.3%と66.4%で実施されていた。一方、非昏睡型における実施頻度はそれぞれ17.0%と10.2%と低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の59.4%, 亜急性型の76.3%, LOHFの62.2%で投与され、非昏睡型でも60.2%と高率であった。核酸アナログによる抗ウイルス療法は非昏睡型では18.4%, 急性型では31.2%, 亜急性型では23.0%, LOHFでは24.4%で実施されていた。また、抗凝固療法は非昏睡型では21.8%, 急性型では36.3%, 亜急性型では35.5%, LOHFでは38.6%で行われていた。一方、グルカゴン・インスリン療法、特殊組成アミノ酸、プロスタグランジン製剤、インターフェロン製剤、サイクロスポリンAによる治療の頻度は、何れの病型でも低率であった。

肝移植は肝炎症例では急性型56例(18.4%), 亜急性型84例(29.1%), LOHF10例(21.7%)で施行され、非昏睡例でも10例(1.6%)で行われていた。また、肝炎以外の症例では、非昏睡型4例と急性型と亜急性型の各3例の計10例(3.1%)で肝移植が行われていた。

6. 予後(表6, 7)

肝炎症例における内科治療による救命率は、非昏睡型が88.0%, 急性型が39.9%, 亜急性型が25.9%, LOHFが2.8%であった(表6)。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型が100%, 急性型が80.4%, 亜急性型が84.5%, LOHFが60.0%で、これらも含む全症例での救命率は非昏睡型が88.2%, 急性型が47.4%, 亜急性型が42.9%, LOHFが15.2%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科治療による救命率は非昏睡型が67.2%, 急性型が27.0%, 亜急性型が20.8%, LOHFが0%であった。肝移植を実施した症例は亜急性型の1例以外は救命され、全症例での救命率は非昏睡型が67.9%, 急性型が29.1%, 亜急性型が25.9%, LOHFが0%であった。

成因と内科的治療による救命率の関連を見ると(表7), 非昏睡型はウイルス性95.6%,

薬物性(肝炎のみ)86.8%,自己免疫性87.7%,
成因不明例83.5%で、何れも高率であった。
一方、昏睡型では、ウイルス性症例の救命率
が急性型は34.5%,亜急性型が11.3%,LOHF
が0%で、急性型と亜急性型での内訳はA型
が69.2%と33.3%,B型が26.5%と9.3%であ
った。急性型のB型は急性感染例が33.9%,
キャリア例が8.3%,亜急性型のB型はそれ
ぞれ30.0%と4.9%であり、特にキャリア例の
予後が不良であった。一方、薬物性(肝炎)
は救命率が急性型55.6%,亜急性42.5%,LOFH
0%,自己免疫性はそれぞれ27.3%,28.1%,
9.1%で、何れの病型も予後不良であった。成
因不明例は急性型が41.8%,亜急性型が
27.9%,LOHFが0%であった。肝炎以外の症例
は非昏睡型でも67.2%と死亡例が多く、急性
型は27.0%,亜急性型は20.8%,LOHFは0%で
あった。

7. A型とE型症例の特徴(図5)

糞口感染例はA型103例(81.7%),E型
23例(18.3%)の計126例が登録され、急性
肝不全,LOHF全症例の7.9%,肝炎症例の9.8%
を占めていた。年別では2010年がA型16例,
E型4例,2011年がそれぞれ15例と5例,
2012年が10例と3例,2013年が7例と5
例,2014年が34例と4例,2015年が21例
と2例であり、A型は2014年から2015年
にかけて多かった。登録症例の施設所在地を
見ると、A型は東京都17例,千葉県9例,
埼玉県8例,神奈川県7例,広島県7例,
福岡県6例,鹿児島県6例と首都圏に多く、E
型は北海道8例,岩手県5例,埼玉県2例で
北海道,東日本に集中していた。

糞口感染症全体では、男84例(66.7%),
女42例(33.3%)で、A型は男65例,女38
例,E型は男19例,女4例であった。年齢
はA型が22~84歳,E型が18~79歳に分布
しており、全体では60歳未満が76例(60.3%),
60~69歳が42例(33.3%),70歳以上が8例
(6.3%)であった。病型は非昏睡型が97例
(76.0%),急性型17例(13.5%),亜急性型
が10例(7.9%),LOHFは2例(1.6%)であ
った。合併症は43例(34.1%)で認められた。
110例(87.3%)が内科治療で救命され、A
型の9例とE型の3例が死亡、A型の4例は
肝移植を受けたが、1例は術後に死亡した。従
って、救命率は内科治療では全体では90.2%
でA型90.9%,E型87.0%,肝移植例も含め

ると全体では89.7%でA型90.3%,E型が
87.0%であった。

8. B型症例の特徴(図6,7)

B型は302例で全体の18.8%,肝炎症例の
23.6%に相当した。感染形式は急性感染176
例(58.3%)とキャリア118例(39.1%)およ
び判定不能8例(2.6%)に分類された(図6)。
急性感染例は非昏睡型が90例(51.1%),急
急性型が69例(39.2%),亜急性型が15例(8.5%),
LOHFが2例(1.1%)であった。一方、キャ
リア例は非昏睡型が37例(31.4%)で、急性
型が26例(22.0%),亜急性型が46例(39.0%),
LOHFが9例(7.6%)であった。

急性感染例では、非昏睡型90例中86例
(95.6%)が内科的治療で救命されたが、2
例が死亡し、2例で肝移植が実施されて、何れ
も救命された。従って、内科治療による救命
率は97.7%(86/88),肝移植実施例も含めた
全体での救命率は97.8%(88/90)となる。一
方、急性型は69例中19例(27.5%)が救命
され、37例が死亡、13例は肝移植を受けて
6名が救命された。救命率は内科治療例が
33.9%(19/56),全体では36.2%にある(25/69)。
亜急性型は15例中3例(20.0%)が救命
され、7例が死亡、5例は肝移植を受けて3
例が救命された。救命率は内科治療例が
30.0%(3/10),全体では40.0%(6/15)に
ある。LOHFは1例が死亡、1例は肝移植で
救命されたことから、救命率はそれぞれ0%
(0/1)と50.0%(1/2)であった。

一方、キャリア例は非昏睡型37例のうち
23例(62.2%)が内科的治療で救命され、
11例が死亡、3例が肝移植を受けて何れも
救命された。救命率は内科治療例が67.6%
(23/34),全体では70.3%(26/37)になる。
急性型は26例中2例(7.7%)が救命され、
2例が死亡、2例は肝移植を受けて何れも
救命された。救命率はそれぞれ9.2%(2/24)
と15.4%(4/26)である。亜急性型は46
例中2例(4.3%)が救命され、39名が死亡
し、5例が肝移植を受けて3名が救命され
たことから、救命率は4.9%(2/41)と10.9%
(5/46)であった。LOHFは9例全例が死
亡して肝移植例はなかった。

従って、急性感染例の救命率は、内科治
療例が67.5%(108/160)が、全体では68.2%
(120/176)であった。一方、キャリア例の
救命率はそれぞれ25.0%(27/108)と29.7%

(35/118)であった。病型別では判定不能例も加えると、非昏睡型は88.7% (110/124)と89.1% (115/129)、急性型は26.5% (22/83)と30.6% (30/98)、亜急性型は9.3% (5/54)と17.2% (11/64)、LOHFは0% (0/10)と9.1% (1/11)であった。

キャリア118例のうち86例(71.7%)は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち53例(61.6%)は誘因がなく、33例(38.4%)は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、32例(28.3%)はHBs抗原陰性の既往感染からの再活性化例で、うち1例(3.1%)は誘因がなく、32例(96.9%)は免疫抑制化学療法による再活性化例であった。従って、B型キャリア例の内訳は、「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」が53例(44.9%)、「HBs抗原陽性キャリア例における免疫抑制・化学療法による再活性化例」が33例(28.0%)、「誘因なしの既往感染例」が1例(0.8%)、「免疫抑制・化学療法による既往感染の再活性化例」が31例(26.3%)で、計64例(54.2%)が医原病に相当した(図7)。

「HBs抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は33例中10例(30.3%)が非昏睡型、8例(24.2%)が急性型、15例(45.5%)が亜急性型で、5例(15.2%)が救命され、26例が死亡し、2例で肝移植が実施されて、何れも救命された(図8)。救命率は内科的治療例が16.1% (5/31)、全体で21.2% (7/33)になる。誘因はリツキシマブを含めた化学療法が1例(3.0%)、その他の化学療法が10例(30.3%)、免疫抑制療法が22例(66.7%)であった。

一方、「免疫抑制・化学療法による既往感染からの再活性化例」は31例中5例(16.1%)が非昏睡型、6例(19.4%)が急性型、14例(38.7%)が亜急性型、6例(19.4%)がLOHFで、3例(9.7%)が救命され、28例が死亡し、1例は肝移植を実施したが死亡した。従って、救命率は内科的治療例が10.0% (3/30)、全体では9.7% (3/31)であった。誘因としては、リンパ腫に対するリツキシマブを用いた化学療法が17例(54.8%)、リツキシマブ以外の化学療法が4例(12.9%)、関節リウマチ、膠原病、潰瘍性大腸炎、間質性肺炎などに対する免疫抑制療法が10例(32.3%)であった。

9. 薬物性症例の実態 (図9)

薬物性は247例で全体の15.4%を占めており、そのうち肝炎症例は220例(89.1%)で、肝炎症例の17.2%に相当した。

肝炎症例は非昏睡型が115例(52.3%)、急性型が47例(21.4%)、亜急性型が54例(24.5%)、LOHFが4例(1.8%)、肝炎以外の薬物中毒症例は非昏睡型が14例(51.9%)、急性型が12例(44.4%)、亜急性型が1例(3.7%)であった。従って、全体では各病型はそれぞれ129例(52.2%)、59例(23.9%)、55例(22.3%)、4例(1.6%)になる。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、37例(16.8%)ではサプリメント、健康食品、漢方製剤などが含まれていた。分子標的薬は6例のうち5例はレゴラフェニブ、生物学的製剤と2例の登録があった。また、肝炎症例における診断根拠は、臨床経過が129例(58.6%)、D-LSTが76例(34.5%)、偶然の再投与が3例(1.4%)、肝生検などが2例(0.9%)であった。

一方、肝炎以外の中毒性症例は27例(10.9%)で、原因薬物はアセトアミノフェンが15例で55.6%を占めていた。中毒性のその他は抗炎症薬ないし抗精神薬の大量内服、エチレングリコール、蛇毒などであった。

中毒性も加えた全247症例では161例(65.2%)が救命され、内科的治療を実施した227例の救命率は70.9%、肝移植を実施した20例は2例が死亡したため、全体での救命率は72.5%であった。肝炎症例は救命141例(64.1%)、死亡60例(27.3%)で内科的治療による救命率が70.1%、19例で肝移植が実施されたが、亜急性型とLOHFの各1例が死亡して、全体での救命率は71.8%であった。一方、中毒性の症例は20例が救命、6例が死亡で内科治療による救命率は76.9%、肝移植を実施した1例は救命され、全体での救命率は77.8%であった。

病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が88.3%、急性型が55.4%、亜急性型が41.5%、LOHFが0%で、肝移植実施例も加えた全症例での救命率は非昏睡型が88.4%、急性型が57.6%、亜急性型が54.5%、LOHFが25.0%であった。

10. 自己免疫性症例の実態 (図10)

自己免疫性症例は152例で、全体の9.5%、肝炎症例の11.9%を占めていた。その内訳は、

非昏睡型 83 例 (54.6%), 急性型 14 例 (9.2%), 亜急性型 43 例 (28.3%), LOHF 12 例 (7.9%) であった。

国際診断基準のスコアは 116 例 (76.3%) で評価されており, 9 点以下は 17 例 (14.7%), 10~15 点は 65 例 (56.0%), 16 点以上は 34 例 (29.3%) であった。血清 IgG 濃度は最低 619 mg/dL, 最大 4,970 mg/dL で, 2,000 mg/dL 以上は 89 例 (58.6%), 1,870 mg/dL 以上は 102 例 (67.1%) であった。一方, 抗核抗体は 134 例 (88.2%) が 40 倍以上の陽性例で, 160 倍以上の症例は 76 例 (50.0%) であった。

治療としては 147 例 (96.7%) で副腎皮質ステロイドが投与されており, 経口投与が 37 例 (25.2%), 静脈内大量投与が 110 例 (74.8%) であった。152 例中 84 例 (55.3%) が救命され, 51 例 (33.6%) が死亡, 17 例 (11.2%) が肝移植を受けてその全例が救命された。従って, 救命率は内科治療例が 62.2%, 肝移植実施例も含む全例では 66.4% であった。病型別では, 内科的治療による救命率は非昏睡型が 87.7%, 急性型が 27.3%, 亜急性型が 28.1%, LOHF は全て 9.1% であった。肝移植を施行したのは非昏睡型 2 例, 急性型 3 例, と亜急性型 11 例, LOHF 1 例で, これも加えて全体での救命率は, それぞれ 88.0%, 42.9%, 46.5%, 16.7% であった。

11. 成因不明例の特徴 (図 11)

成因不明例は 407 例で, 全体の 25.4%, 肝炎症例の 31.7% を占めていた。その病型は非昏睡型が 190 例 (46.7%), 急性型が 92 例 (22.6%), 亜急性型が 110 例 (27.0%), LOHF が 15 例 (3.7%) であった。

成因不明例の 204 例 (50.1%) が救命され, 129 例 (31.7%) が死亡, 74 例 (18.2%) は肝移植を受けたが, 61 例 (82.4%) が救命された。従って, 救命率は内科的治療例が 63.5% で, 肝移植実施例も含めると 65.1% であった。病型別に内科的治療による救命率を見ると, 非昏睡型は 83.5%, 急性型は 41.8%, 亜急性型は 27.9%, LOHF は 0% であった。肝移植は非昏睡型 2 例, 急性型 25 例, 亜急性型 42 例, LOHF 5 例で実施され, 急性型 3 例, 亜急性型 7 例, LOHF 3 例が死亡した。このため全症例における救命率は, 非昏睡型が 83.7%, 急性型が 54.3%, 亜急性型が 49.1%, LOHF が 13.3% であった。

12. 肝炎以外の症例の特徴 (図 12)

肝炎以外が成因の症例は 323 例で, 急性肝不全, LOHF 全体の 20.1% を占めており, その病型は非昏睡型が 190 例 (58.8%), 急性型が 103 例 (31.9%), 亜急性型が 27 例 (8.4%), LOHF が 3 例 (0.9%) であった。性別は男 196 例 (60.7%), 女 127 例 (39.3%) であり, 男の比率は非昏睡型が 65.3%, 昏睡型が 54.1% であった。年齢は 1~96 歳に分布し, 30 歳以下は 50 例 (15.5%), 31~60 歳が 110 例 (34.1%), 61 歳以上が 163 例 (50.5%) であった。

成因は循環不全が 213 例 (65.9%) で最も多かった。循環不全の症例には心疾患以外に, 敗血症性ショック, 熱中症, 術後肝不全, VOD, Budd-Chiari 症候群などが含まれていた。次いで多かったのは代謝性 38 例 (11.8%), 悪性腫瘍の肝浸潤 29 例 (9.0%) で, 薬物などの中毒は 28 例 (8.7%) であった。

肝炎以外の症例では, 原疾患に対する治療が中心となるが, 血漿交換は 96 例 (30.4%), 血液濾過透析は 148 例 (47.1%) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では 22.2% と 37.3%, 昏睡型では 42.0% と 61.2% で, 昏睡型でも肝炎症例よりも低率であった。

肝炎以外では, 157 例 (48.6%) が救命され, 156 例 (48.3%) が死亡し, 肝移植は Wilson 病 5 例, 薬物中毒 1 例, HELLP 症候群 1 例, Budd-Chiari 症候群 1 例, アミロイドーシス 1 例, 悪性リンパ腫の肝浸潤 1 例の計 10 例で実施され, Wilson 病の 1 例以外は救命された。従って, 救命率は内科的治療例では 50.2% (157/313), 肝移植実施例も含む全例では 51.4% (166/323) であった。病型別に見ると, 内科治療例は非昏睡型が 67.2%, 急性型が 27.0%, 亜急性型が 20.8%, LOHF が 0%, 全症例ではそれぞれ 67.9%, 29.1%, 25.9%, 0% であった。

D. 考案

「わが国における急性肝不全の診断基準」と「急性肝不全の成因分類」に従って [1-6], 急性肝不全および LOHF の全国調査を実施し, 2010~2015 年の 6 年間に発症した 1,605 例が登録された。これらのうち, 従来の劇症肝炎と LOHF に相当する症例は 593 例 (急性型 304 例, 亜急性型 289 例) と 46 例, 急性肝炎重症型は 643 例, 肝炎以外の症例は 323 例であった。1998~2003 年は劇症肝炎 634 例 (急性

型 316 例, 亜急性型 318 例) と LOHF 64 例が [12], 2004~2009 年はそれぞれ 460 例 (227 例, 233 例) と 28 例が登録された [13]。従って, 2010 年以降の肝炎症例の数は, 1998~2009 年と同等であると考えられる。一方, 肝炎以外の症例の登録数は 2010 年以降増加していたが, 2012-2014 年を最大として, 2015 年には減少していた (図 13)。

肝炎症例の背景は, 非昏睡型と急性型が男, 亜急性型と LOHF が女の比率が高かったが, これは 2009 年までと同様の傾向である [12, 13]。また, 全ての病型で高齢化が進んでおり, 基礎疾患と薬物歴の頻度が高くなっている。劇症肝炎急性型, 亜急性型, LOHF の患者年齢 (歳: 平均±SD) は, 1998~2003 年がそれぞれ 45.1±16.6, 47.8±17.1, 51.9±15.0 [12], 2004~2009 年が 48.8±16.9, 53.4±16.7, 58.0±14.4 [13], 2010~2015 年が 49.4 ± 20.9, 53.3 ± 19.0, 59.8 ± 12.5 であった。また, 生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患などの基礎疾患を有する症例の比率は, 1998~2003 年がそれぞれ 32.7%, 41.5%, 51.6% [12], 2004~2009 年が 40.0%, 52.6%, 50.0% [13], 2010~2015 年が 58.4%, 53.7%, 71.7% で, 薬物歴も同様に期間ごとに高率になっていた。

一方, 肝炎以外の症例は, 非昏睡例は男が多いが, 昏睡型では性差は明らかでなく, 平均年齢はその病型も肝炎症例よりも高かった。しかし, 肝炎症例では非昏睡型と急性型よりも亜急性型, さらに LOHF の平均年齢が高いが, 肝炎以外の症例ではこの傾向は顕著でなかった。また, 肝炎以外の症例は肝炎症例よりも HBV キャリアの比率が低く, 一方, 基礎疾患および薬物歴を有する頻度は何れも肝炎症例と同等に効率であった。

急性肝不全の成因は, 2010 年以降に変化が見られている。1998~2009 年の症例では, 劇症肝炎急性型におけるウイルス性の比率が 67.4% であったのに対して [12, 13], 2010~2015 年は急性肝不全急性型の 32.7%, 肝炎症例に限定しても 43.8% に減少していた。また, 劇症肝炎亜急性型におけるウイルス性の頻度は 2009 年までは 30.9% [12, 13] であったが, 2010~2015 年は急性肝不全亜急性型全体では 24.1%, 肝炎症例では 26.3% とやや低率になっていた。これは A 型, B 型の急性感染例が, 昏睡型の中で減少していることに

起因している。一方, B 型キャリア例の動向に関しては, 2016 年以降の症例で検証する必要がある。

一方, 成因不明例の比率は上昇している。2009 年までは急性型が 19.0%, 亜急性型は 40.8% であった [12, 13]。しかし, 2010~2015 年は急性型と亜急性型における成因不明例の比率が, 全体で 22.6% と 34.8%, 肝炎症例では 30.3% と 38.1% で, 特に急性型での増加が顕著である。薬物性の比率は, 1998~2009 年が劇症肝炎急性型では 9.0%, 亜急性型では 13.1% [12, 13] であったが, 2010~2015 年は肝炎症例に限定すると 15.5% と 18.8% であり, 何れの病型でも増加している。一方, 自己免疫性症例は急性型, 亜急性型における比率が, 1998~2009 年は 1.8% と 12.2% に対して [12, 13], 2010~2015 年は肝炎症例に限定すると 4.6% と 14.9% で, 亜急性型のみならず, 急性型でも増加していた。

ウイルス性のうち B 型に関しては, 2004 年以降になって HBs 抗原陰性既往感染からの再活性化例が登録されるようになり, 2006~2007 年をピークとして, 2008 年以降は減少する傾向が見られていた (図 13) [13]。しかし, 2010 年には既往感染の再活性化症例が 9 例と増加し [7], その後も登録が続いて, 2015 年も 4 例と根絶に至っていない。なお, 2013 年は HBs 抗原陽性のキャリアから免疫抑制・化学療法で再活性化した症例が 11 例登録されたが, これが 2014 年は 1 例と減少していた [11]。しかし, 2015 年は 5 例に増加しており, 同様に根絶には至っていない。

これら再活性化例の病態は, 2010 年以降になって変化している。2009 年までは既往感染の再活性化例は大部分が亜急性型でリツキシマブを含む化学療法が誘因の症例がほとんどであった [13]。しかし, 2010 年以降は病態が多彩となっている [9], 2010-2015 年は 32 例中 5 例が非昏睡型, 6 例が急性型, 14 例が亜急性型, 6 例が LOHF で, 亜急性型以外の症例が過半数になっている。また, 免疫抑制療法による再活性化例が増加しており, 関節リウマチ, 膠原病, 潰瘍性大腸炎, 間質性肺炎の症例が登録されている。また, HBs 抗原陽性キャリアの再活性化例も免疫抑制療法が誘因の症例が 66.7% を占めている。

HBV 再活性化例の予後に関しては、内科的治療での救命例が既往感染例では 3 例 (9.4%), HBs 抗原陽性キャリアでは 5 例 (15.2%) であり、何れも不良であった。しかし、肝移植を実施する症例も現れており、HBs 抗原陽性キャリアの 2 例は何れも救命されたが、既往感染の 1 例は死亡した。従って、全体での救命率は HBs 抗原陽性例が 21.2%, 既往感染例が 9.4% であり、*de novo* B 型肝炎症例の予後は特に不良であることが裏付けられた。なお、2014 年は既往感染例でリツキシマブが誘因の 2 例は、何れも非昏睡型で救命されたが [11], 2015 年の同様症例は 2 例ともに死亡していた。免疫抑制療法の領域で、啓発活動を続ける必要があるが、血液領域でも注意が緩慢になっている可能性があり、同様の対策を講ずることが求められる。

2010-2015 年に発症した急性肝不全と LOHF のうち肝炎症例に関しては、肝萎縮、合併症などの臨床所見および治療法に関して、2014 年までの症例と大きな差異は見られていない。亜急性型と LOHF では肝萎縮の頻度が高いこと、昏睡型と肝炎以外の症例では感染症、腎不全、DIC などの合併症の併発例が多く、これが予後を規定していた。一方、肝炎症例の治療では、非昏睡型でも血漿交換、血液濾過透析などの人工肝補助がそれぞれ 17.1% と 10.4% で実施されており、治療の標準化に関しする啓発活動が今後も必要と考えられた。副腎皮質ステロイド、核酸アナログなどの抗ウイルス療法の実施状況に関しては、2010-2015 年は 2009 年までと著変は見られない。しかし、抗凝固療法に関しては 1998~2009 年は急性型の 57.3%, 亜急性型の 60.0% で実施されていたが [12, 13], 2010 年以降は徐々に低率となり [10], 2010-2015 年全体では、それぞれ 35.7%, 35.4% になっていた。DIC の頻度には差異は生じていないことから、これら治療法の動向に関しては、原因をさらに検討する必要がある。肝移植の実施頻度は急性型が 22.1%, 亜急性型が 28.7%, LOHF が 21.7% で、2009 年以前と比して明らかな増加傾向は見られていない。患者の高齢化、基礎疾患の頻度増加などが、肝移植実施例の増加を妨げる要因になっていると推定される。

予後に関しては、内科治療による救命率が 1998~2003 年は劇症肝炎急性型が 53.7%, 亜急性型が 24.4%, LOHF が 11.5% [12],

2004~2009 年はそれぞれ 48.7%, 24.4%, 13.0% であったのに対して [13], 2010~2015 年の肝炎症例ではそれぞれ 39.9%, 25.9%, 2.8% で、むしろ低下していた (図 15)。成因別に内科的治療による救命率を見ると、B 型キャリア例と自己免疫性症例の予後が特に不良であった。しかし、年ごとに見ると、自己免疫性、薬物性ともに 2014 年までは救命率が向上する傾向が見られており (表 8), 予後を規定する要因に関してはさらなる検討が必要である。

肝炎以外の症例は、循環不全が成因として最も多く、アセトアミノフェンによる薬物中毒、代謝性疾患など欧米に多い成因の症例は少なかった。また、内科的治療による救命率は非昏睡型であっても 67.2% であり、肝炎症例よりも低率であった。また、急性型は 27.0%, 亜急性型は 20.8%, LOHF は 0% と予後が不良で、基礎疾患が多いため肝移植実施例も少なく、その対策法の確立も今後の課題である。

E. 結 語

2010-2015 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査によって、最近では A 型、B 型症例の減少によって、ウイルス性症例が減少していること、一方、薬物性と自己免疫性の症例および成因不明例が増加していることが確認された。しかし、B 型キャリア例に関して、既往感染の再活性化例は根絶できず、HBs 抗原陽性キャリアの再活性化例も再増加していることから、さらなる啓発活動が必要である。また、増加傾向にあった肝炎以外の症例は 2015 年には減少していた。これらの動向に関しては、2016 年以降の症例で、検証する必要がある。

表1.急性肝不全，LOHFの背景因子（2010~2015年：1,605例）

肝炎 (n=1,282)	非昏睡型 (n=643)	急性型 (n=304)	亜急性型 (n=289)	LOHF (n=46)
男：女	331：312	158：146	121：168	21：25
年齢(平均±SD)	50.0 ± 18.1	49.4 ± 20.9	53.3 ± 19.0	59.8 ± 12.5
HBV carrier (%)	6.0 (36/596)	7.8 (21/269)	11.1 (29/262)	6.7 (3/45)
基礎疾患 (%)	50.2 (321/640)	58.4 (173/296)	53.7 (154/287)	71.7 (33/46)
薬物歴 (%)	59.6 (371/623)	66.2 (186/281)	67.9 (188/277)	70.5 (31/44)
肝炎以外 (n=323)	非昏睡型 (n=190)	急性型 (n=103)	亜急性型 (n=27)	LOHF (n=3)
男：女	124：66	55：48	14：13	3：0
年齢(平均±SD)	55.1 ± 21.7	57.5 ± 20.4	54.2 ± 21.1	61.0 ± 8.7
HBV carrier (%)	1.1 (2/182)	1.1 (1/95)	0 (0/26)	0 (0/3)
基礎疾患 (%)	75.4 (141/187)	66.7 (73/96)	63.0 (17/27)	66.7 (2/3)
薬物歴 (%)	60.1 (104/173)	77.9 (74/95)	65.2 (15/23)	50.0 (1/2)

表2.急性肝不全，LOHF（肝炎症例）における画像診断（2010~2015年：1,282例）

肝萎縮の頻度 (%)	肝炎			
	非昏睡型 n=643	急性型 n=304	亜急性型 n=289	LOHF n=46
全症例	15.1 (93/614)	47.9 (135/282)	74.5 (199/267)	84.8 (39/46)
救命例	10.8 (58/535)	22.1 (21/95)	59.2 (29/49)	100 (1/1)
死亡例	38.6 (27/70)	53.0 (70/132)	75.4 (104/138)	82.9 (29/35)
移植例	88.9 (8/9)	80.0 (44/55)	82.5 (66/80)	90.0 (9/10)

表3. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2010~2015年: 1,605例)

49

合併症の頻度 (%)	肝 炎				肝炎以外 n=323
	非昏睡型 n=643	急性型 n=304	亜急性型 n=289	LOHF n=46	
感 染	13.3 (83/623)	31.1 (87/280)	37.6 (106/282)	57.1 (24/42)	39.5 (117/296)
脳浮腫	3.3 (2/615)	22.7 (61/269)	11.2 (29/258)	12.2 (5/41)	2.2 (6/275)
消化管出血	5.0 (19/633)	14.5 (41/282)	13.8 (39/282)	15.2 (7/46)	13.1 (40/306)
腎不全	15.9 (101/636)	46.6 (137/294)	36.6 (104/284)	56.5 (26/46)	58.1 (183/315)
DIC	11.2 (70/623)	45.5 (131/288)	41.5 (113/272)	54.3 (25/46)	55.1 (166/301)
心不全	2.1 (13/628)	10.0 (28/281)	7.2 (20/278)	2.3 (1/43)	33.4 (99/296)

表4. 急性肝不全, LOHFにおける合併数と内科治療による救命率 (2010~2015年: 1,605例)

	肝 炎								肝炎以外 n=323	
	非昏睡型 n=643		急性型 n=304		亜急性型 n=289		LOHF n=46			
	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	460	97.1 (440/453)	88	69.5 (41/59)	89	50.0 (25/50)	7	0 (0/2)	61	82.8 (48/58)
1	114	82.3 (93/113)	73	58.3 (28/58)	72	32.6 (15/46)	11	10.0 (1/10)	64	61.7 (37/60)
2	34	44.1 (15/34)	49	31.0 (13/42)	55	10.9 (5/46)	10	0 (0/7)	86	47.1 (40/85)
3	23	19.0 (4/21)	52	20.0 (10/50)	52	16.7 (7/42)	13	0 (0/13)	72	31.4 (22/70)
4以上	12	41.7 (5/12)	41	15.8 (6/38)	21	4.8 (1/21)	5	0 (0/4)	40	25.0 (10/40)

表5. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における治療 (2010~2015年 : 1,282例)

	非昏睡型 n=643	急性型 n=304	亜急性型 n=289	LOHF n=46
副腎皮質ステロイド	60.2 (382/635)	59.4 (177/298)	76.3 (222/291)	62.2 (28/45)
GI療法	2.4 (15/628)	8.9 (26/292)	9.5 (27/283)	6.7 (3/45)
特殊組成アミノ酸	4.8 (30/622)	16.2 (46/284)	18.2 (51/280)	25.0 (11/44)
血漿交換	17.0 (108/637)	77.9 (232/298)	76.5 (221/289)	54.3 (25/46)
血液濾過透析	10.2 (64/626)	75.4 (227/301)	73.4 (210/286)	66.4 (31/46)
プロスタグランジン	0.8 (5/626)	1.0 (3/294)	2.5 (7/284)	4.5 (2/44)
インターフェロン	3.3 (21/632)	8.1 (24/297)	5.9 (17/287)	4.5 (2/44)
サイクロスポリン	1.9 (12/632)	3.7 (11/296)	5.3 (15/284)	0 (0/43)
核酸アナログ	18.4 (117/637)	31.2 (93/298)	23.0 (66/287)	24.4 (11/45)
抗凝固療法	21.8 (138/632)	36.3 (106/292)	35.5 (100/282)	38.6 (17/44)
肝移植	1.6 (10/643)	18.4 (56/304)	29.1 (84/289)	21.7 (10/46)

表6. 急性肝不全, LOHFの予後 (2010~2015年 : 1,605例)

肝炎症例の 救命率 (%)	非昏睡型 (n=643)	急性型 (n=304)	亜急性型 (n=289)	LOHF (n=46)
内科治療	88.0 (557/633)	39.9 (99/248)	25.9 (53/205)	2.8 (1/36)
肝移植	100 (10/10)	80.4 (45/56)	84.5 (71/84)	60.0 (6/10)
全 体	88.2 (567/643)	47.4 (144/304)	42.9 (124/289)	15.2 (7/46)
肝炎以外の症例の救 命率 (%)	非昏睡型 (n=190)	急性型 (n=103)	亜急性型 (n=27)	LOHF (n=3)
内科治療	67.2 (125/186)	27.0 (27/100)	20.8 (5/24)	0 (0/3)
肝移植	100 (4/4)	100 (3/3)	66.7 (2/3)	—
全 体	67.9 (129/190)	29.1 (30/103)	25.9 (7/27)	0 (0/3)

表7. 急性肝不全, LOHFの成因と内科的治療による救命率 (2010-15年: 肝移植非実施の1,435例)

	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
ウイルス性	95.6 (219/234)	34.5 (38/110)	11.3 (7/62)	0 (0/13)
A 型	100 (79/79)	69.2 (9/13)	33.3 (2/6)	0 (0/1)
B 型	88.7 (110/124)	26.5 (22/83)	9.3 (5/54)	0 (0/10)
急性感染	97.7 (86/88)	33.9 (19/56)	30.0 (3/10)	0 (0/1)
Carrier	67.6 (23/34)	8.3 (2/24)	4.9 (2/41)	0 (0/9)
薬物性	86.8 (99/114)	55.6 (25/45)	42.5 (17/40)	0 (0/2)
自己免疫性	87.7 (71/81)	27.3 (3/11)	28.1 (9/32)	9.1 (1/11)
成因不明	83.5 (157/188)	41.8 (28/67)	27.9 (19/68)	0 (0/10)
肝炎以外	67.2 (125/186)	27.0 (27/100)	20.8 (5/24)	0 (0/3)

表8. ウイルス性以外の肝炎症例における内科的治療による救命率

救命率 (%)		1998-2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
自己免疫	非昏睡	-	88.9	66.7	100	87.5	85.7	100
	急性	38.5	-	0	50.0	50.0	100	0
	亜急性	21.7	0	14.3	66.7	50.0	33.0	0
	LOHF	13.3	0	0	0	33.3	0	0
薬物	非昏睡	-	75.0	84.2	84.2	78.9	93.8	88.0
	急性	53.1	50.0	87.5	75.0	57.1	25.0	29.0
	亜急性	25.5	0	50.0	60.0	50.0	44.4	0
	LOHF	0	0	0	-	-	-	-
不明	非昏睡	-	80.8	88.6	96.8	80.0	84.6	90.9
	急性	57.3	38.5	35.2	54.5	55.6	42.9	40.0
	亜急性	27.7	33.3	28.6	16.7	41.7	16.7	25.0
	LOHF	10.0	0	0	-	0	0	0

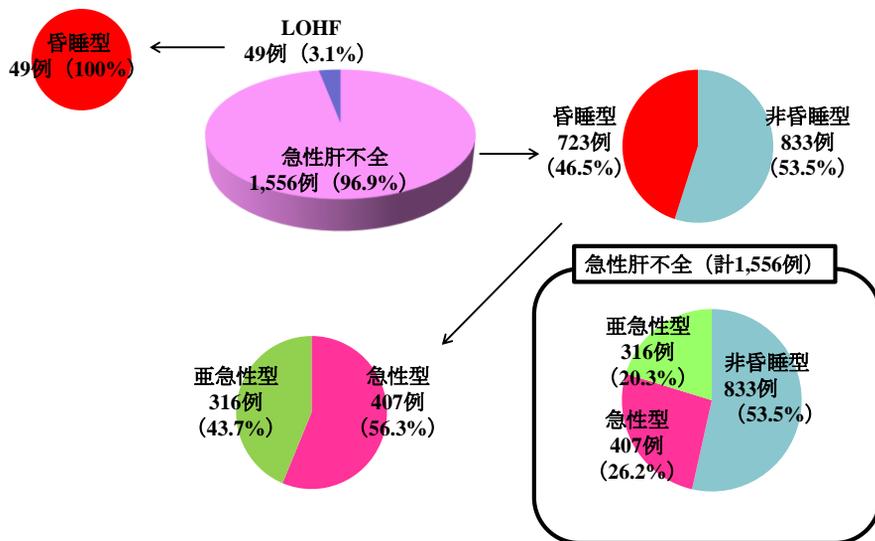


図1. わが国の急性肝不全, LOHF : 昏睡の有無 (2010~2015年 : 1,605例)

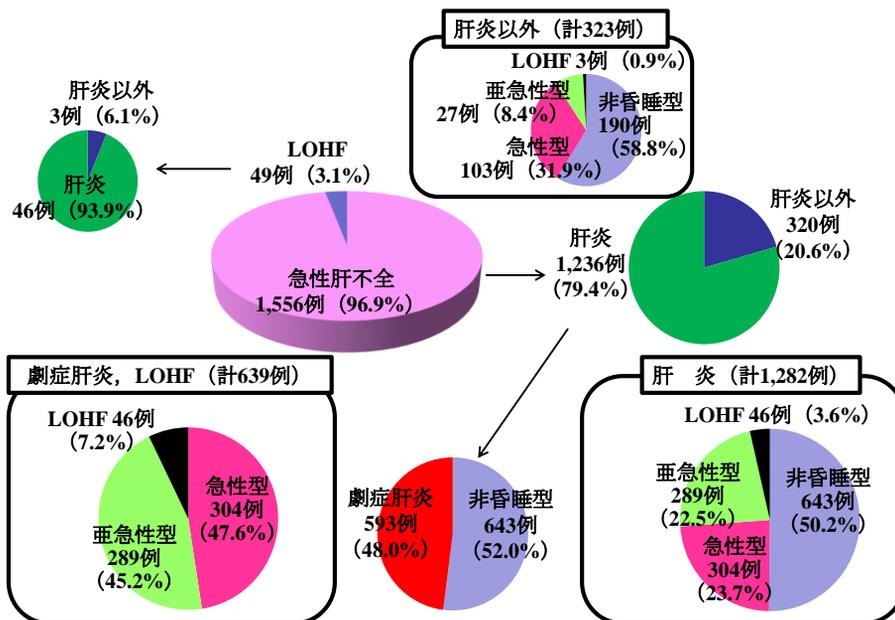


図2. わが国の急性肝不全, LOHF : 肝炎の有無 (2010~2015年 : 1,605例)

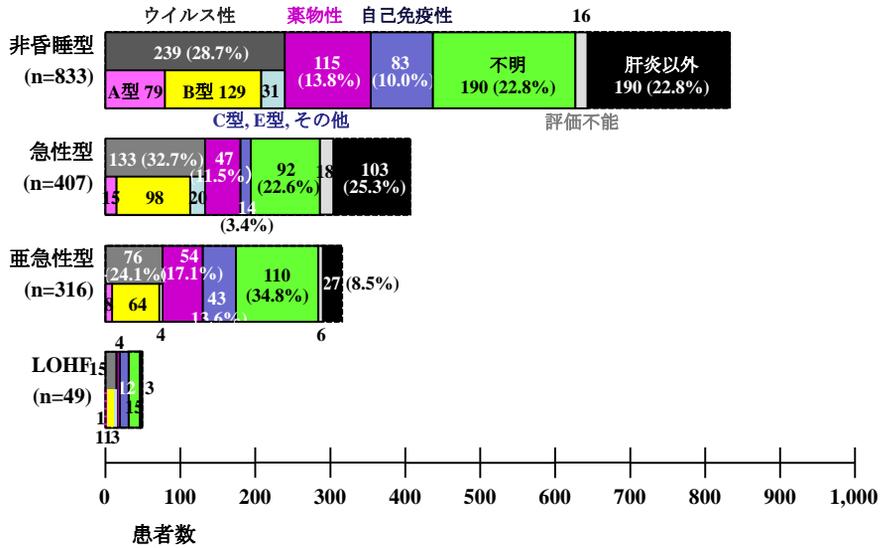


図3. わが国の急性肝不全, LOHF: 全症例での成因 (2010~2015年: 1,605例)

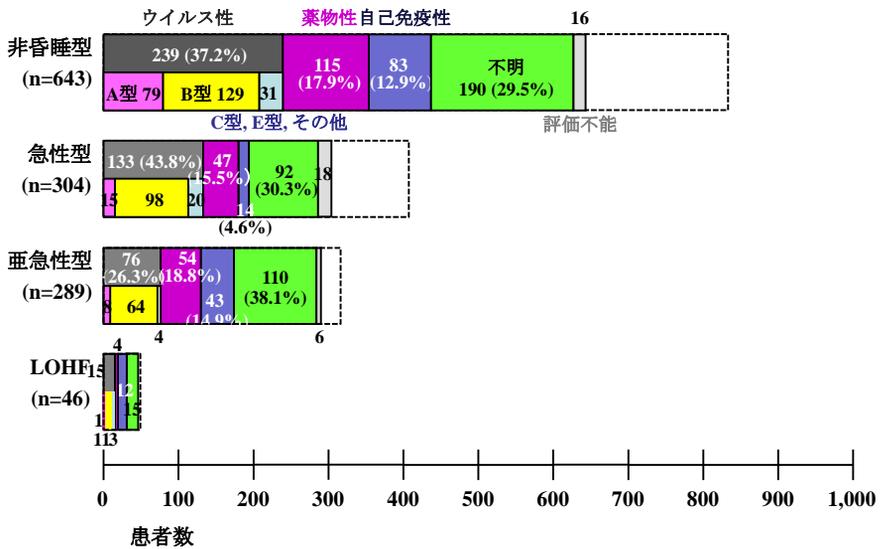


図4. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎症例での成因 (2010~2015年: 1,282例)

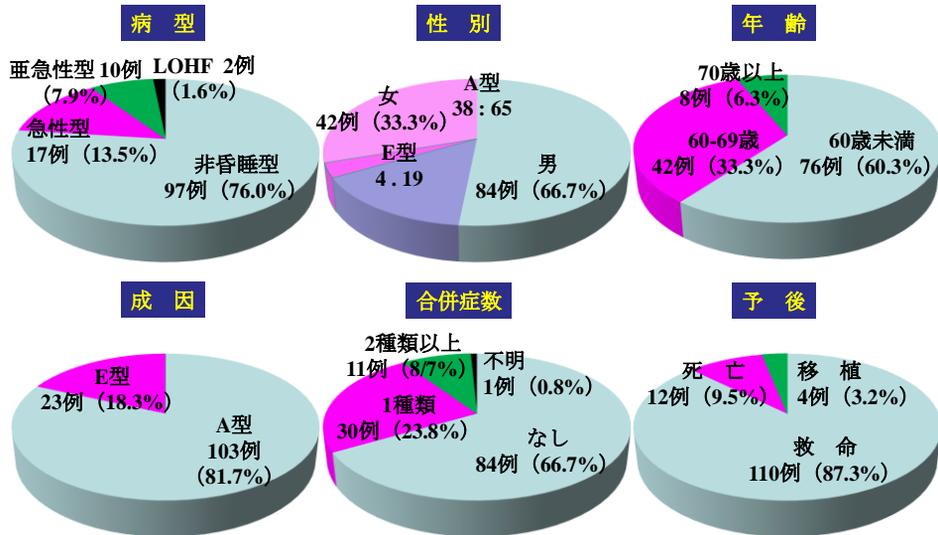


図5. 糞口感染による肝炎症例 (A, E型) の特徴 (2010~15年 : 126例)



図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2010~2015年 : 302例)

HBs抗原陽性：86例（71.7%）

HBs抗原陰性：32例（28.3%）

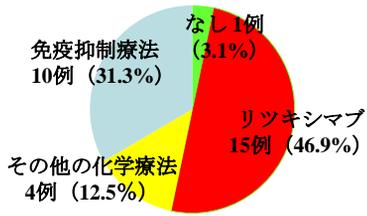
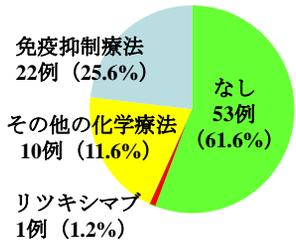


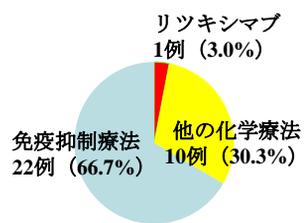
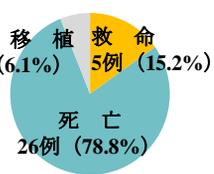
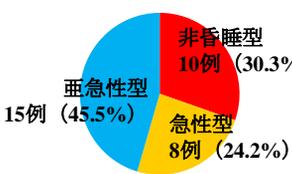
図7. HBVキャリアと肝障害の誘因（2010~2015年：118例）

病型

予後

誘因

- HBs抗原陽性：33例



- HBs抗原陰性（de novo B型肝炎）：31例

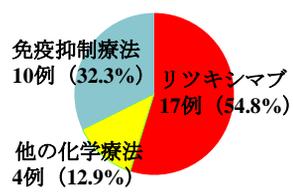
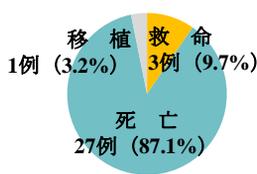
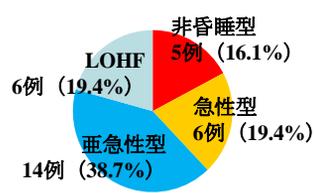


図8. 免疫抑制・化学療法によるHBVの再活性化（2010-15年：64例）

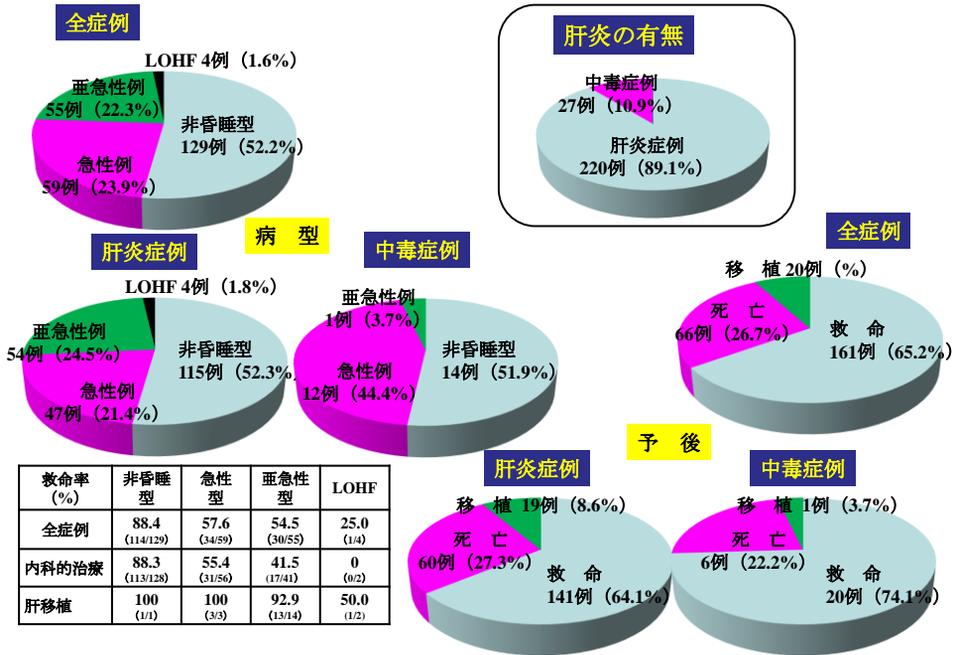


図9. 急性肝不全, LOHFにおける薬物性症例 (2010~2015年: 247例)

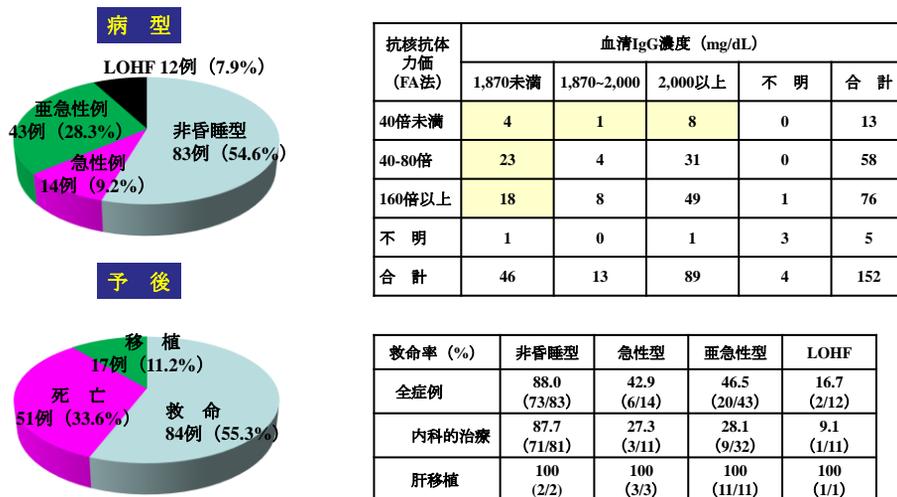


図10. 急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2010~2015年: 152例)

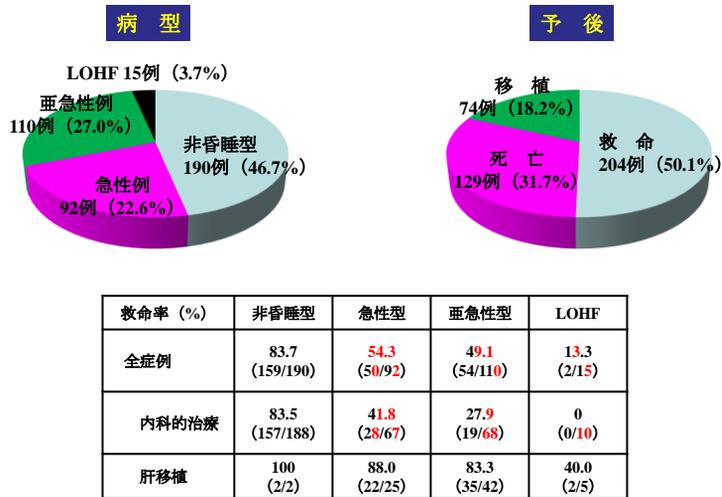


図11. 急性肝不全, LOHFにおける成因不明例 (2010~2015年: 407例)

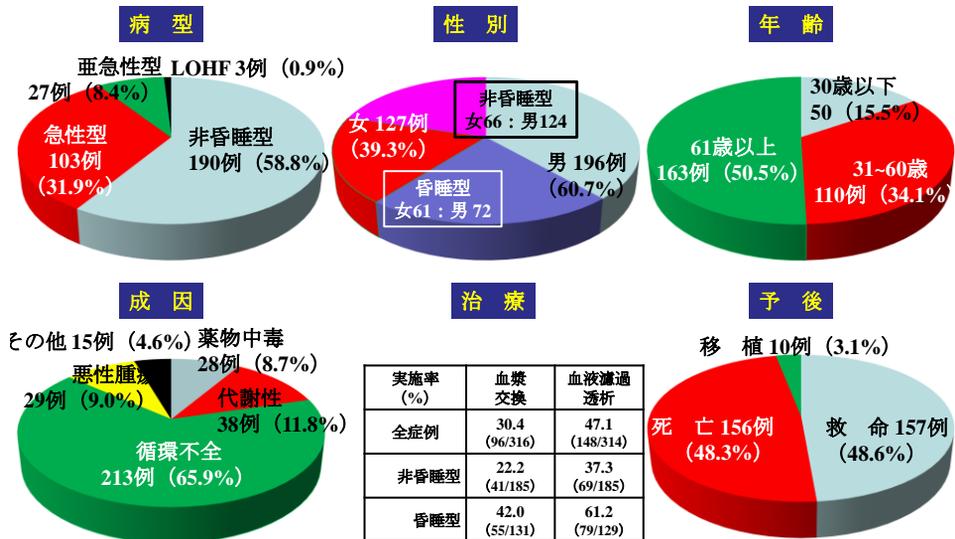


図12. 肝炎以外の急性肝不全, LOHF (2010~2015年: 323例)

症例数（人）



図13.急性肝不全，LOHFの登録患者数（2010~2015年：1,605例）

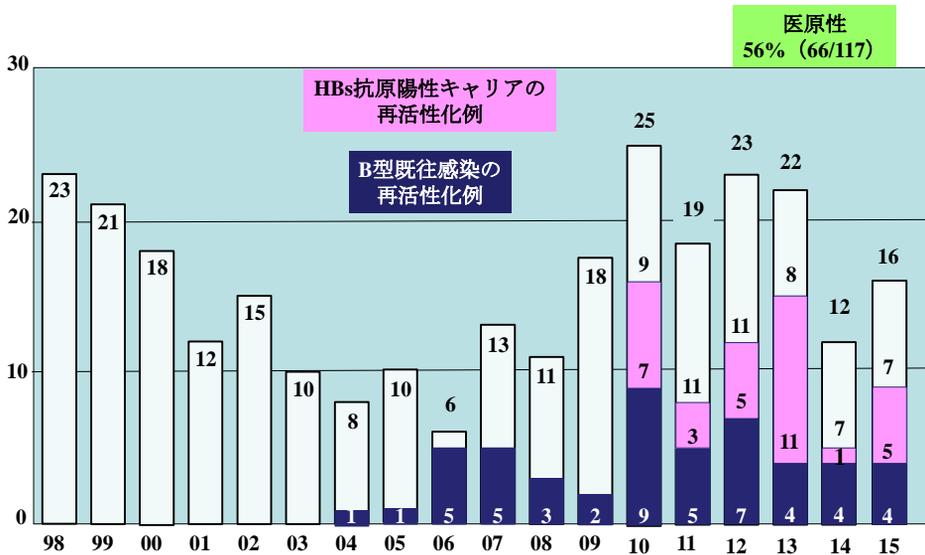


図14.急性肝不全，LOHFにおけるHBVキャリア例（1998~2015年） - 2010年以降は非昏睡型も含む -

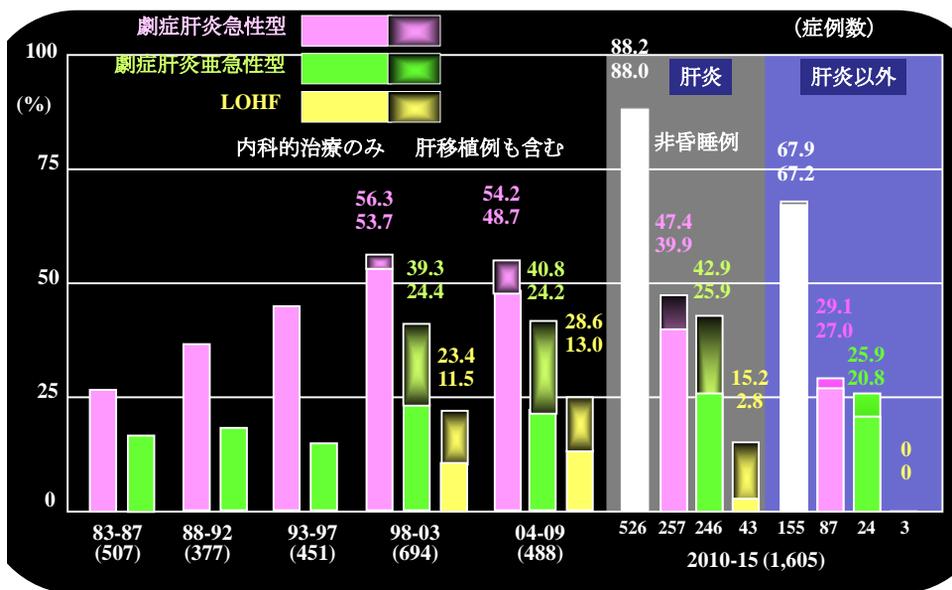


図15.急性肝不全, LOHFの登録患者数 (1983~2015年: 4,122例)

急性肝不全の新規予後規定因子の探索に関する研究

研究分担者 井戸 章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻
人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：劇症肝炎は、肝移植以外に予後を改善する確立された治療法がない予後不良の疾患である。特に高齢者は肝移植の適応が乏しく、内科的治療法の開発が待たれている。現在、我々は新規治療法として組換えヒト HGF による肝再生療法を計画しているが、治療介入時の代替エンドポイントに成りうる新規の予後規定因子を探索する目的で検討を行った。本研究により、急性肝不全においても、血清 HGF 値は予後や重症度と相関することが明らかになった。また、急性肝炎において PT \geq 60%の維持は生死以外の代替エンドポイントに成り得ると考えられた。

A. 研究目的

劇症肝炎は、肝移植以外に予後を改善する確立された治療法がなく、依然として予後不良の疾患である。2010 年以降、新しい急性肝不全の診断基準が制定され、非昏睡型や非肝炎例も全国集計され、データが集積されるようになった。一方、血清 HGF 値は急性肝炎の劇症化の予知や、劇症肝炎の予後予測に有用な因子として、臨床で利用されているが、急性肝不全における HGF 測定の意義は明らかにされていない。また、我々は劇症肝炎に対する新規治療法として組換えヒト HGF による肝再生療法を計画しているが、急性肝炎を治療対象とした場合、急性肝炎の発症早期に予後を予測する指標が無く、対象症例の選択が問題になる。本研究の目的は、急性肝不全に治療介入する場合において、生死以外の代替エンドポイントに成りうる新規の予後規定因子を明らかにすることである。

B. 研究方法

H26 年度：急性肝炎を対象に PT (%) の経過に関する検討を行った。2004 年 1 月から 2014 年 8 月までに当院および関連 3 施設で加療し、PT $<$ 80%となり、以後 2 回以上 PT が測定された急性肝炎患者 104 例 (年齢は 11~89 歳、男性 44 名) を対象とした。PT $<$ 80%となった日を day 1 (PT $<$ 80) とし PT

の推移と転帰 (生存、肝移植または死亡) を比較した。また、PT $<$ 60%となった 80 症例について、PT $<$ 60%となった日を day 1 (PT $<$ 60) とし PT の推移を検討した。さらに PT が 60%以上に改善した時点で、生存予測とした場合の感度、特異度を検討した。H27 年度：急性肝不全における血清 HGF 値を検討した。対象は本研究班における、急性肝不全の全国集計 2010 年~2013 年の 1062 症例で、血清 HGF を比較検討した。また、急性肝不全の診断時に HGF が高値 (10ng/ml 以上) にも関わらず生存した症例や、脳症発現時に HGF 低値 (2ng/ml 未満) で予後不良となった、HGF 値と転帰が解離している症例について、その特徴を検討した。

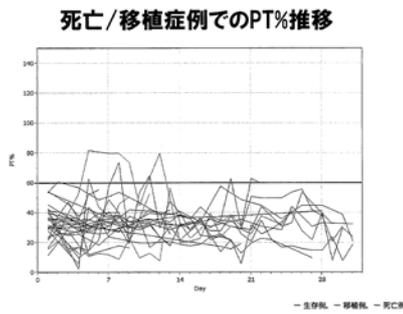
H28 年度：高齢化している劇症肝炎患者の特徴を明らかにすることで、特に新規治療法の必要性について検討した。対象は本研究班における、急性肝不全の全国集計 2010 年~2014 年の 1342 症例。劇症肝炎の内科的治療による救命率と被肝移植率を年齢別に検討した。さらに、肝移植適応の乏しいと考えられる 66 歳以上の高齢群について、65 歳以下の若年群と肝移植適応ガイドラインの各項目 (発症-昏睡の期間、PT (%), 総ビリルビン値、直接/総ビリルビン比、血小板数、肝萎縮の有無) およびガイドラインのスコアについて比較した。

(倫理面への配慮)

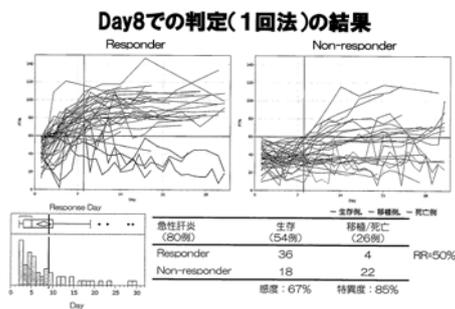
研究に先立って、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院の臨床研究倫理審査委員会において、研究内容を審査され、了承されている。集計されたデータは連結可能匿名化されており、研究分担者が個人を特定することは不可能である。

C. 研究結果

H26年度：病型の内訳は急性肝炎 43 例、急性肝不全非昏睡型 36 例、昏睡型 24 例、遅発性肝不全は 1 例であり、成因はウイルス性 45 例、薬物性 23 例、自己免疫性 9 例、成因不明 27 例であった。Day 1 (PT<80) に PT≥60%であった 36 例は全例生存した。一度も PT<60%とならなかった 24 例を除いた 80 例については、移植または死亡群の PT は観察期間中 60 未満で推移することが多かった (図 1)。



PT≥60%となった時点で生存と予測した場合、day 8 (PT<60) の判定で、感度 67%、特異度 85%であった (図 2)。



H27年度：急性肝不全診断時には、予後不良群でHGFが有意に高値であり (P=0.0004)、非昏睡型と急性肝不全の診断時に昏睡を来していなかった昏睡型との比較では、昏睡前でも昏睡型のHGFが有意に高値であっ

た (P<0.0001) (図 3)。さらに、昏睡型に

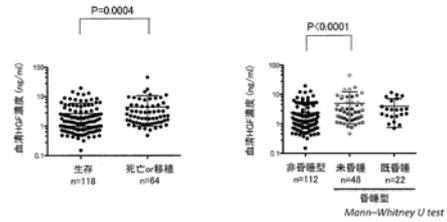


図3) 急性肝不全診断時におけるHGF値

おいては、予後不良群において脳症発現時のHGFが有意に高値であった (P=0.0039)。一方、急性型と亜急性型間ではHGF値に有意差を認めなかった (P=0.1781)。

H28年度:15歳以下の小児例では内科的治療での生存率は21.4%と低かったが、被肝移植率が71.4%と高率であった。内科的治療での生存率は16~25歳の44.4%が最高で、高齢化に伴って低下し、56~65歳、66~75歳、76歳以上ではそれぞれ18.0%、9.9%、20.8%と低率であった。成人例の被肝移植率は30%前後であったが66~75歳、76歳以上ではそれぞれ11.0%、0.0%であり極めて低率であった (図 4)。

肝移植ガイドラインの評価項目では、高齢群でD/T比が高く、血小板が低く、スコアには差を認めなかった (表 1)

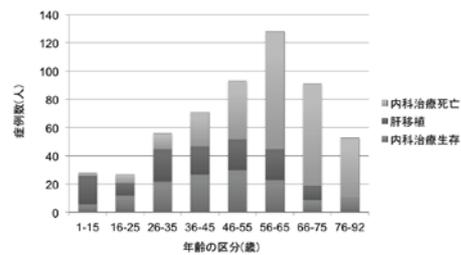


図4) 劇症肝炎の年齢別、内科治療の生存率と被移植率

	65歳以下 n=278	66歳以上 n=90	p値
A/SA/LOHF*	131 / 123 / 24	33 / 48 / 9	0.221
生/死/移*	85 / 108 / 85	10 / 74 / 6	<0.001
男/女*	124 / 154	48 / 42	0.149
発症-音種**	20.7±23.5	24.6±25.5	0.182
PT(%)**	26.4±12.7	29.2±14.3	0.085
T-Bi**	13.9±9.1	15.5±9.2	0.140
D/T比**	0.62±0.14	0.66±0.11	0.023
血小板**	12.9±8.5 (n=276)	10.4±5.6 (n=89)	0.010
肝萎縮(有/無)*	174 / 104	58 / 32	0.751
スコア**	4.8±2.1	5.1±2.0	0.128

表1) 高齢者の背景と移植適応ガイドライン項目の比較 *p<0.05, **p<0.05, ***p<0.001

D. 考察

急性肝不全においても、HGFは予後や重症度と相関すると考えられた。また、急性肝炎においてPT<60%となった症例は積極的に治療介入すべきと考えられた。一方、重症化した症例においてもPT≥60%が達成できれば予後良好と考えられ、治療介入しその有効性を確かめる場合には、PT≥60%の維持は生死以外の代替エンドポイントに成り得ると考えられた。

E. 結論

高齢化が進んでいる急性肝不全の予後を改善するためには、高齢者の予後を改善する必要があり、侵襲が少なく、高齢者に施行可能な内科的治療法の開発が急務であると考えられた。組換えヒトHGFによる肝再生療法は高齢者にも施行可能な可能性が高く、その臨床応用が待たれる。

研究成果の刊行に関する一覧表(平成26年度)

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
<u>Moriyasu F</u>	Micro-and nanobubbles: Fundamentals and applications, 9 Medical field, 9.2 Contrast-enhanced ultrasound using microbubble contrast agent	Editor: Tsuge H	Pan Stanford publishing Pte.Ltd.	Pan Stanford publishing Pte.Ltd.	singapore	262-287	2014
<u>古市好宏、森安史典</u>	難治性肝疾患の診療を極める ～基本から最前線まで～, その他の肝疾患編: 門脈血行異常症 I 基本編 1 特発性門脈圧亢進症	編: 大平弘正*, 坂井田功*, 竹原徹郎*, 持田 智	Hepatology Practice 第4巻	文光堂	東京	292-297	2014
<u>森安史典</u>	肝臓の診療を極める～基本から最前線まで～, II. 診断編 A. 肝細胞癌編 1. 超音波検査	編: 金子周一*, 竹原徹郎*, 持田 智	Hepatology Practice 第5巻	文光堂	東京	36-40	2014
<u>杉本勝俊、森安史典</u>	超音波 造影エコー (肝臓) の進歩	監: 谷口信行*, 依籐史郎*	臨床病理レビュー 特集第151号 そこが知りたかった! 一生理機能検査 最新の動向一	克誠堂出版	東京	103-111	2014
<u>中山伸朗、持田 智</u>	予後予測のデータマイニング	大平弘正ほか	Hepatology Practice Vol. 4, 難治性肝疾患	文光堂	東京	247-251	2014
<u>Takahashi A, Abe K, Ohira H</u>	Nonalcoholic steatohepatitis-autoimmune hepatitis overlap.	Ohira H	Autoimmune liver Diseases	Springer	Tokyo	127-136	2014
<u>Abe K, Takahashi A, Ohira H</u>	Management of the patients with feature of autoimmune hepatitis.	Ohira H	Autoimmune liver Diseases	Springer	Tokyo	227-286	2014
<u>大平弘正</u>	自己免疫性肝炎	山口 徹、北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	517-518	2014
<u>大平弘正</u>	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～	榎本信幸、竹原徹郎、持田 智	HEPATOLOGY PRACTICE VOL 3、C型肝炎の診療を極める	文光堂	東京	218-222	2014
<u>大平弘正</u>	AIHの診断	大平弘正、坂井田功、竹原徹郎、持田 智	HEPATOLOGY PRACTICE VOL 4、難治性肝疾患の診療を極める	文光堂	東京	58-61	2014

<u>大平弘正</u>	自己免疫性肝炎	日本消化器病 診療 (第2版) 編集委員会	消化器病診療	医学書院	東京	156- 159	2014
Hiromasa Ohira	Diagnosis of Autoimmune Hepatitis	H Takahashi, N Watanabe, A Ikeda, K Yoshizawa, A Matsumoto, T Umemura, K Harada, <u>M Zeniya</u> , M Abe, M Onji, Y Miyake, T Arinaga- Hino, T Ide, M Sata, T Fujisawa, A Takahashi, K Abe, H Ohira, S Shimoda, M Nakamura, Y Moritoki, Y Ueno, J Hirohara, T Nakano, T Seki, K Okazaki, H Ishibashi, Y Nakanuma, H Tsubouchi, Y Kakuda, A Komori, A Tanaka, S Iwasaki, K Moritoki, Y Abe, T Genda, T Ichida	Autoimmune Liver Diseases	springer, com	German y	67-81	2014
<u>鈴木義之</u>	AIHはウルソデオキシ コール酸単独治療でコ ントロール可能か	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	東京都	111- 113	2014
<u>Abe M</u> , <u>Onji M</u>	Acute presentation of autoimmune hepatitis.	Ohira H	Autoimmune Liver Disease in Japan.	Springer	Tokyo	83-94	2014
<u>阿部雅則</u>	AIHの疫学	大平弘正、 坂井田功、 竹原徹郎、 持田 智	Hepatology Practice vol.4 難治性肝疾患の診 療を極める.	文光堂	東京	31-34	2014

<u>Kaname Yoshizawa,</u> Akihiro Matsumoto, Takeji Umemura	Part I Autoimmune hepatitis 3 Epidemiology and natural history in Japan.	Hiromasa Ohira	Autoimmune Liver Diseases	Springer	Tokyo	37-44	2014
吉澤 要	自己免疫性肝炎	福井次矢、 高木 誠、 小室一成	今日の治療指針 2015	医学書院	東京	541- 542	2015
<u>Komori A.</u>	Autoantibodies in Primary Biliary Cirrhosis.	Hiromasa Ohira	Autoimmune Liver Diseases: Perspectives from Japan	Springer	Tokyo	233- 247	2014
<u>Nakamura M.</u>	Genetic analysis of primary biliary cirrhosis.	Hiromasa Ohira	Autoimmune Liver Diseases. Perspectives from Japan	Springer	Tokyo	157- 169	2014

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
Honjo M, <u>Moriyasu F</u> , Sugimoto K, Oshiro H, Sakamaki K, Kasuya K, Nagai T, Tsuchida A, Imai Y	Relationship between the liver tissue shear modulus and histopathologic findings analyzed by intraoperative shear wave elastography and digital microscopically assisted morphometry in patients with hepatocellular carcinoma	J Ultrasound Med	33(1)	61-71	2014
Sugimoto K, <u>Moriyasu F</u> , Saito K, Yoshiara H*, Imai Y	Kupffer-phase findings of hepatic hemangiomas in contrast-enhanced ultrasound with sonazoid	Ultrasound Med Biol	40(6)	1089-109	2014
Takara K, Saito K, Saguchi T, Sugimoto K, Taira J, Imai Y, <u>Moriyasu F</u> , Akata S, Tokuyue K	Is diffusion-weighted imaging a significant indicator of the development of vascularization in hypovascular hepatocellular lesions?	Clin Imaging	38(4)	458-463	2014
Sugimoto K, Oshiro H, Ogawa S, Honjo M, Hara T*, <u>Moriyasu F</u>	Radiologic-pathologic correlation of three-dimensional shear-wave elastographic findings in assessing the liver ablation volume after radiofrequency ablation	World J Gastroenterol	20(33)	11850-11855	2014
Kakutani H*, Sanada J*, Nakayama D*, <u>Moriyasu F</u>	Catheter-retaining balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices	J Nippon Med Sch	81(5)	298-304	2014
Sugimoto K, Saguchi T, Saito K, Imai Y, <u>Moriyasu F</u>	Hemodynamic changes during balloon-occluded transarterial chemoembolization (B-TACE) of hepatocellular carcinoma observed by contrast-enhanced ultrasound	J Med Ultrason	41	209-215	2014
Sugimoto K, Kondo F*, Furuichi Y, Oshiro H, Nagao T, Saito K, Yoshida H*, Imai Y, Fukusato T*, <u>Moriyasu F.</u>	Focal nodular hyperplasia-like lesion of the liver with focal adenoma features associated with idiopathic portal hypertension	Hepatol Res	44(10)	E309-315	2014
Sugimoto K, <u>Moriyasu F</u> , Kobayashi Y, Imai Y	Assessment of irreversible electroporation ablation zone using Kupffer-phase contrast-enhanced ultrasound images with Sonazoid	J Med Ultrasonics	41(4)	531-532	2014
河合 隆、佐藤丈征、八木健二、福澤誠克、草野央、後藤田卓志、 <u>森安史典</u>	新しい画像強調内視鏡：第二世代画像強調内視鏡の臨床的意義 第二世代 NBI 有用性と使用方法のコツ 細径経鼻内視鏡観察	消化器内視鏡	26(5)	691-697	2014
古市好宏、河合 隆、 <u>森安史典</u>	経鼻内視鏡を用いたアルゴンプラズマ凝固法による集学的食道静脈瘤治療	消化器内視鏡	26(11)	1919-1925	2014
<u>森安史典</u>	肝腫瘍へのアプローチ	INNERVISION	29(8)	107-110	2014
古市好宏、 <u>森安史典</u>	門脈圧亢進症の治療法の選択とその成績：肝機能温存を目的とした集学的食道静脈瘤治療	消化器内科	59(2)	171-175	2014
阿部和道、高橋敦史、 <u>大平弘正</u>	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

大平弘正、阿部和道、高橋敦史	肝臓病診療のアップデート 自己免疫性肝炎	診断と治療	102(11)	1715-1720	2014
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	69(6)	917-921	2014
Takahashi A, <u>Ohira H</u> , Abe K, Miyake Y, Abe M, Yamamoto K, Suzuki Y, Onji M, Tsubouchi H	Rapid corticosteroid tapering: Important risk factor for type 1 autoimmune hepatitis relapse in Japan.	Hepatol Res	45(6)	638-44	2014
Abe K, Takahashi A, Nozawa Y, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, Watanabe H, <u>Ohira H</u> .	The utility of IgG, IgM, and CD138 immunohistochemistry in the evaluation of autoimmune liver diseases.	Med Mol Morphol	47(3)	162-8	2014
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, <u>Ohira H</u> , Zeniya M, Onji M, Tsubouchi H	Multicenter validation study of anti-programmed cell death-1 antibody as a serological marker for type 1 autoimmune hepatitis.	Hepatol Res	44(13)	1299-307	2014
Katsushima F, Takahashi A, Sakamoto N, Kanno Y, Abe K, <u>Ohira H</u>	Expression of micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cells from primary biliary cirrhosis patients.	Hepatol Res	44(10)	E189-97	2014
Monoe K, Takahashi A, Abe K, Kanno Y, Watanabe H, <u>Ohira H</u>	Evaluation of nail fold capillaroscopy findings in patients with primary biliary cirrhosis.	Hepatol Res	44(10)	E129-36	2014
Kanno Y, Watanabe H, Takahashi A, Abe K, <u>Ohira H</u>	Anti-phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 antibody in patients with autoimmune hepatitis	Hepatol Res	44(9)	1019-25	2014
Nakamura M, Kondo H, <u>Tanaka A</u> , Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Taniai M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H	Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis	Hepatol Res	45(8)	846-55	2014
Oikawa T, Kamiya A, <u>Zeniya M</u> , 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(4)	1469-1483	2013
<u>Mikio Zeniya</u> , Takashi Wada	Immunosuppressive therapy for primary biliary cirrhosis: Do we need in future?	Hepatology Res	44	935-936	2014
<u>Mikio Zeniya</u> , Takash Wada	The therapeutic effect of UDCA is a factor in determining the prognosis of primary biliary cirrhosis	J Gastro	49	1438-1439	2014

研究成果の刊行に関する一覧表（平成27年度）

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
森安 史典	第6章 マイクロバブル・ナノバブルの応用 7.2 マイクロバブルを使った造影超音波診断	監： 柘植 秀樹	マイクロバブル・ナノバブルの最前線<<普及版>>	シーエムシー出版	日本	232-249	2015
古市 好宏、 森安 史典	第I章 門脈圧亢進症の病態、診断 6. 造影超音波		門脈圧亢進症診療マニュアル―食道・胃静脈瘤の診かたと治療―	南江堂	日本	27-30	2015
大平 弘正、 阿部 和道、 高橋 敦史	自己免疫性肝疾患の現況	竹原 徹郎、 家内 隆典、 下瀬川 徹、 島田 光生	Annual Review 消化器 2015	中外医学社	東京	91-98	2015
大平 弘正	自己免疫性肝炎	金澤 一郎、 永井 良三	今日の診断指針（第7版）	医学書院	東京	787-790	2015
大平 弘正	自己免疫性肝炎	門脇 孝、 小室 一成、 宮地 良樹	診療ガイドライン UP-TO-DATE2016-2017	メディカルビュー社	東京	321-324	2016
原田 憲一 ほかNASH診断WG病理医協議会	NAFLDの病理所見	日本肝臓学会	NASH/NAFLDの診療ガイド2015	文光堂	日本	36-45	2015
原田 憲一	慢性胆管炎 3-2 その他二次性の慢性胆管炎・硬化性胆管炎	中沼 安二	胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト	南江堂	日本	120-125	2015
原田 憲一、 佐藤 保則、 斉川 邦和 ほか	胆汁細胞診 擦過細胞診	中沼 安二	胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト	南江堂	日本	274-279	2015
Hashizume M, Tomikawa M, Akahoshi T	Laparoscopic Gastric Devascularization and Splenectomy for Portal Hypertension.	Michel Gagner, MD/Daniel B. Jones, MD	Atlas of Laparoscopic Hepato-Pancreato-Biliary Surgery.	Cine-Med	U. S. A.	490-499	2015
阿部 雅則	自己免疫性肝炎	宮坂 信之	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ34 免疫症候群	日本臨床社	東京	359-363	2015
鈴木 義之	自己免疫性肝炎	山口 徹	今日の治療指針	医学書院	東京	586-587	2015
鈴木 義之	ウイルスマーカーの読み方(B型肝炎)		新ウイルス性肝炎学	日本臨床社	大阪	501-505	2015
鈴木 義之	ウイルスマーカーの読み方(C型肝炎)		新ウイルス性肝炎学	日本臨床社	大阪	225-229	2015
鈴木 義之	新規治療薬GSK548470(テノホビル)		新ウイルス性肝炎学	日本臨床社	大阪	448-452	2015

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
Fujiwara K, Yokosuka O, Inoue K, Yasui S, Abe R, Oda S, Arata S, Takikawa Y, Ido A, Mochida S, Tsubouchi H, <u>Takikawa H</u>	Distribution of core hospitals for patients with fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan	Hepatol Res	46	10-12	2016
Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Tani M, Saibara T, Sakisaka S, <u>Takikawa H</u> , Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H	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
Tanaka A, Hirohara J, Nakanuma Y, Tsubouchi H, <u>Takikawa H</u> .	Biochemical responses to bezafibrate improve long-term outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA	J Gastroenterol	50	375-682	2015
田中 篤、 <u>滝川 一</u>	特集：肝胆膵の指定難病を整理する。原発性硬化性胆管炎。	肝胆膵	72(4)	587-592	2016
廣原淳子、仲野俊成、關 壽人、岡崎和一、田中 篤、 <u>滝川 一</u>	特集：肝胆膵の指定難病を整理する。原発性胆汁性肝硬変。	肝胆膵	72(4)	593-602	2016
Ogawa S, <u>Moriyasu F</u> , Yoshida K, Oshiro H, Kojima M, Sano T, Furuichi Y, Kobayashi Y, Nakamura I, Sugimoto K	Relationship between liver tissue stiffness and histopathological findings analyzed by shear wave elastography and compression testing in rats with non-alcoholic steatohepatitis.	J Med Ultrason	43	355-360	2016
Sugimoto K, Shiraishi J, Tanaka H, Tsuchiya K, Aso K, Kobayashi Y, Iijima H, <u>Moriyasu F</u>	Computer-aided diagnosis for estimating the malignancy grade of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced ultrasound: An ROC observer study	Liver Int	36(7)	1028-32	2016
Itoi T, Ishii K, Ikeuchi N, Sofuni A, Gotoda T, <u>Moriyasu F</u> , Dhir V*, Teoh AY*, Binmoeller KF*	Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass (EPASS) for malignant gastric outlet obstruction	Gut	65	193-195	2016
Fruichi Y, Imai Y, Miyata Y, Sano T, Taira J, Ando M, Kobayashi Y, Nakamura I, <u>Moriyasu F</u>	Branched-chain amino acid-enriched nutrient increases blood platelet count in patients after endoscopic injection sclerotherapy	Hepatol Res.	46	1129-1136	2016
Nakamura I, Asano T*, Asabe S*, Ando M, Sano T, Miyata Y, Taira J, Sugimoto K, Imai Y, <u>Moriyasu F</u> , Imawari M*	Restoration of natural killer cell activity by pegylated interferon-alpha/ribavirin therapy in chronic hepatitis C patient	Hepatol Res	45	107-112	2015
Sugimoto K, <u>Moriyasu F</u> , Kobayashi Y, Kasuya K, Nagakawa Y, Tsuchida A, Hara T, Iobe H, Oshiro H	Assessment of various types of US findings after irreversible electroporation in porcine liver: comparison with radiofrequency ablation	J Vasc Interv Radiol	26	279-287	2015

Sugimoto K, <u>Moriyasu F</u> , Kobayashi Y, Saito K, Takeuchi H, Ogawa S, Ando M, Sano T, Mori T, Furuichi Y, Nakamura I	Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: initial clinical experience in Japan	Jpn J Radiol	33	424-432	2015
Imai Y, Taira J, Okada M, Ando M, Sano T, Miyata Y, Sugimoto K, Nakamura I, <u>Moriyasu F</u>	The close linkage between the elasticity modulus measured by real-time mapping shear wave elastography and the presence of hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response to interferon for chronic hepatitis C	J Med Ultrasonics	42	341-347	2015
Kasai Y, <u>Moriyasu F</u> , Saito K, Hara T, Kobayashi Y, Nakamura I, Sugimoto K	Value of shear wave elastography for predicting hepatocellular carcinoma and esophagogastric varices in patients with chronic liver disease	J Med Ultrasonics	42	349-355	2015
Sugimoto K, <u>Moriyasu F</u> , Takeuchi H, Ando M, Sano T, Mori T, Furuichi Y, Kobayashi Y, Nakamura I	Case study to assess the safety of irreversible electroporation near the heart	Springerplus	4	74	2015
<u>森安 史典</u> , 糸井 隆夫、氷川 裕一、土田 明彦	膵インターベンションの最前線：膵癌のIRE (Irreversible electroporation) 治療	膵臓	30	210-218	2015
<u>森安 史典</u>	第2章 肝臓の研究・診断・治療の発展と肝臓学会の貢献 肝線維化研究の進歩と治療の展望 超音波診断の進歩	日本肝臓学会創立50周年記念誌	-	205-211	2015
佐野 隆友、 <u>森安 史典</u>	肝臓の治療 内科的治療 局所凝固療法 我が国における肝臓HIFU治療の現在	日本臨床	73巻増刊1	627-630	2015
八木 直子、後藤田 卓志、鈴木 翔、河野 真、岩塚 邦生、 <u>森安 史典</u>	消化器内視鏡診療における適切な鎮静法—新ガイドラインの正しい理解・運用のために：高齢者を対象とした内視鏡診療における適切な鎮静法	臨牀消化器内科	30	565-570	2015
杉本 勝俊、 <u>森安 史典</u>	肝胆膵イメージング 画像が映す分子病理：肝疾患 超音波Elastography いかなるマイクロ所見を反映するのか？	肝胆膵	70(4)	559-566	2015
杉本 勝俊、竹内 啓人、小川 沙織、安藤 真弓、佐野 隆友、平良 淳一、小林 功幸、今井 康晴、中村 郁夫、齋藤 和博、 <u>森安 史典</u>	食事による肝硬度の変化 shear wave elastographyによる検討	肝臓クリニカルアップデート 1	1	115-117	2015
Yamamoto R, <u>Tazuma S</u> , Kanno K, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, Tsuyuguchi T, Ryoza S.	Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	23(2)	132-6	2016
Kishikawa N, Kanno K, Sugiyama A, Yokobayashi K, Mizooka M, <u>Tazuma S</u> .	Long-term administration of a Niemann-Pick C1-like 1 inhibitor, ezetimibe, does not worsen bile lithogenicity in dyslipidemic patients with hepatobiliary diseases.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	23(2)	125-31	2016

Mayumi T, Yoshida M, <u>Tazuma S</u> , Furukawa A, Nishii O, Shigematsu K, Azuhata T, Itakura A, Kamei S, Kondo H, Maeda S, Mihara H, Mizooka M, Nishidate T, Obara H, Sato N, Takayama Y, Tsujikawa T, Fujii T, Miyata T, Maruyama I, Honda H, Hirata K.	Practice Guidelines for Primary Care of Acute Abdomen 2015.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	23(1)	3-36	2016
<u>Tazuma S</u> , Nakanuma Y.	Clinical features of hepatolithiasis: analyses of multicenter-based surveys in Japan. Lipids Health Dis.	Lipids Health Dis.	14	129	2015
Miyazaki M, Ohtsuka M, Miyakawa S, Nagino M, Yamamoto M, Kokudo N, Sano K, Endo I, Unno M, Chijiwa K, Horiguchi A, Kinoshita H, Oka M, Kubota K, Sugiyama M, Uemoto S, Shimada M, Suzuki Y, Inui K, <u>Tazuma S</u> , Furuse J, Yanagisawa A, Nakanuma Y, Kijima H, Takada T.	Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition.	JHBPS	22(3)	181-96	2015
<u>Tazuma S</u> , Kanno K, Kubota K, Tsuyuguchi T, Kamisawa T, Isayama H, Nakagohri T, Inui K; The Academic Committee of the Japan Biliary Association.	Report on the 2013 national cholelithiasis survey in Japan.	JHBPS	22(5)	392-5	2015
Gooijert KE, Havinga R, Wolters H, Wang R, Ling V, <u>Tazuma S</u> , Verkade HJ.	The mechanism of increased biliary lipid secretion in mice with genetic inactivation of bile salt export pump.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	308(5)	G450-7	2015
Tanaka A, <u>Tazuma S</u> , Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H.	Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly.	JHBPS	22(3)	230-6	2015
<u>Tazuma S</u> , Igarashi Y, Inui K, Ohara H, Tsuyuguchi T, Ryoza S; BTI Therapy Research Group.	Clinical efficacy of intravenous doripenem in patients with acute biliary tract infection: a multicenter, randomized, controlled trial with imipenem/cilastatin as comparator.	J Gastroenterol	50(2)	221-9	2015
<u>Nakazawa T</u> , Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, et al.	Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis.	World J Gastroenterol	21(4)	1049-1370	2015
<u>Satoshi Mochida</u> , Nobuaki Nakayama, Akio Ido, Yasuhiro Takikawa, Osamu Yokosuka, Isao Sakaida, Hisataka Moriwaki, Takuya Genda and Hajime Takikawa	Revised criteria for classification of the etiologies of acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan in 2015	Hapatol Res	46	369-371	2016

Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M, Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H, Mizokami M.	Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies.	J Gastroenterol	51	999-1010	2016
大平 弘正	本邦における自己免疫性肝炎の現状と課題	肝臓	56(5)	167-178	2015
Takahashi A, <u>Ohira H</u> , Abe K, Miyake Y, Abe M, Yamamoto K, Suzuki Y, Onji M, Tsubouchi H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan.	Rapid corticosteroid tapering: Important risk factor for type 1 autoimmune hepatitis relapse in Japan.	Hepatol Res	45(6)	638-644	2015
<u>Ohira H</u> , Abe K, Takahashi A, Watanabe H	Recent advances in the pathogenesis and new diagnostic guidelines in Japan	Intern Med	54(11)	1323-1328	2015
田中 篤、滝川 一	硬化性胆管炎の疫学	胆道	30(2)	304-311	2015
Komura T, Sakai Y, <u>Harada K</u> , 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
Inaba Y, Furutani T, Kimura K, Watanabe H, Haga S, Kido Y, Matsumoto M, Yamamoto Y, <u>Harada K</u> , 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
Yasuni Nakanuma, Motoko Sasaki, <u>Kenichi Harada</u> .	Autophagy and senescence in fibrosing cholangiopathies	Journal of Hepatology	62	934-945	2015
Tesuro Tominaga, Takafumi Abo, Naoe Kinoshita, Tomonori Murakami, Yasunori Sato, Yasuni Nakanuma, <u>Kenichi Harada</u> , 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
Yasunori Sato, <u>Kenichi Harada</u> , Motoko Sasaki, and Yasuni Nakanuma.	Altered intrahepatic microcirculation of idiopathic portal hypertension in relation to glutamine synthetase expression	Hepatol Res.	45(13)	1323-30	2015
Inoue K, Okubo T, Kato T, Shimamura K, Sugita T, Kubota M, Kanaya K, Yamachika D, Sato M, Inoue D, <u>Harada K</u> , 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.	18	1-5	2015
Shimoda S, Hisamoto S, <u>Harada K</u> , 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	62(6)	1817-27	2015

Zoshima T, Yamada K, Hara S, Mizushima I, Yamagishi M, <u>Harada K</u> , Sato Y, Kawano M.	Multicentric Castleman Disease With Tubulointerstitial Nephritis Mimicking IgG4-related Disease: Two Case Reports.	Am J Surg Pathol.	40(4)	495-501	2016
<u>原田 憲一</u>	肝良性腫瘍の病理診断	画像診断	35(2)	148-157	2015
<u>原田 憲一</u>	胆道における自然免疫	病理と臨床	33(3)	324-326	2015
<u>原田 憲一</u>	臨床病理	画像診断	35(6)	637-648	2015
高田 昇、寺崎 修一、岩田 章、 <u>原田 憲一</u>	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
Abe S, Akamatsu N, Hoshikawa M, Shirata C, Sakamoto Y, Hasegawa K, <u>Kokudo N.</u>	Ectopic Jejunal Variceal Rupture in a Liver Transplant Recipient Successfully Treated With Percutaneous Transhepatic Coil Embolization: A Case Report.	Medicine (Baltimore).	94(47)	e2151	2015
Akamatsu N, Sugawara Y, Kanako J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, <u>Kokudo N.</u>	Low Platelet Counts and Prolonged Prothrombin Time Early After Operation Predict the 90 Days Morbidity and Mortality in Living-donor Liver Transplantation.	Ann Surg.	265(1)	166-172	2016
Akamatsu N, Sugawara Y, <u>Kokudo N.</u>	Asunaprevir (BMS-650032) for the treatment of hepatitis C virus.	Expert Rev Anti Infect Ther.	13(11)	1307-17	2015
Akamatsu N, Sugawara Y, <u>Kokudo N.</u>	Budd-Chiari syndrome and liver transplantation.	Intractable Rare Dis Res.	4(1)	24-32	2015
Ito D, Akamatsu N, Ichida A, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K, et al.	Possible efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of thrombotic microangiopathy after liver transplantation.	Liver Transpl.	22(5)	689-92	2016
Ito D, Tanaka T, Akamatsu N, Ito K, Hasegawa K, Sakamoto Y, <u>Kokudo N.</u> et al.	Recurrent Acute Liver Failure Because of Acute Hepatitis Induced by Organic Solvents: A Case Report.	Medicine (Baltimore).	95(1)	e2445	2016
Ito K, Akamatsu N, Tani K, Ito D, Kaneko J, Arita J, <u>Kokudo N.</u> et al	The reconstruction of hepatic venous tributary in right liver living-donor liver transplantation: The importance of the inferior right hepatic vein.	Liver Transpl.	22(4)	410-9	2016
Kawaguchi Y, Akamatsu N, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, <u>Kokudo N.</u> et al.	Evaluation of hepatic perfusion in the liver graft using fluorescence imaging with indocyanine green.	Int J Surg Case Rep.	14	149-51	2015
Kokudo T, Hasegawa K, Arita J, Yamamoto S, Kaneko J, Akamatsu N, <u>Kokudo N.</u> et al.	Use of a right lateral sector graft in living donor liver transplantation is feasible, but special caution is needed in respect of the liver anatomy.	Am J Transplant.	16(4)	1258-65	2016
Kokudo T, Hasegawa K, Uldry E, Matsuyama Y, Kaneko J, Akamatsu N, <u>Kokudo N.</u> et al	A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight.	J Hepatol.	63(4)	848-54	2015
Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, <u>Kokudo N.</u> et al	Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases.	Clin J Gastroenterol.	9(1)	32-7	2016

Tanaka T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Hasegawa K, <u>Kokudo N</u> , et al.	Daclatasvir and Asunaprevir for Recurrent Hepatitis C following Living-Donor Liver Transplantation with Human Immunodeficiency Virus Coinfection.	Hepatol Res.	46	829-832	2016
Tanaka T, Akamatsu N, Sakamoto Y, Inagaki Y, Oshiro Y, Ohkohchi N, <u>Kokudo N</u> , et al.	Treatment with ribavirin for chronic hepatitis E following living donor liver transplantation: A case report.	Hepatol Res.	46(10)	1058-1059	2016
Togashi J, Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tanaka T, <u>Kokudo N</u> , et al	One-year extended, monthly vaccination prophylaxis combined with hepatitis B immune globulin for hepatitis B after liver transplantation.	Hepatol Res.	46(3)	E51-9	2016
Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, Sugawara Y, Tsukada K, Kaneko J, <u>Kokudo N</u> , et al.	Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement.	Liver Transpl.	22(3)	366-70	2016
Kotani K, Kawabe J, Morikawa H, Akahoshi T, <u>Hashizume M</u> , Shiomi S	Comprehensive Screening of Gene Function and Networks by DNA Microarray Analysis in Japanese Patients with Idiopathic Portal Hypertension.	Mediators Inflamm.	2015	ID349215	2015
Tang WP, Akahoshi T, Piao JS, Narahara S, Murata M, Kawano T, Hamano N, Ikeda T, <u>Hashizume M</u>	Splenectomy enhances the therapeutic effect of adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion on liver cirrhosis rats.	Liver Int.	36(8)	1151-9	2016
Tang WP1, Akahoshi T, Piao JS, Narahara S, Murata M, Kawano T, Hamano N, Ikeda T, <u>Hashizume M</u>	Basic fibroblast growth factor-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion to ameliorate liver cirrhosis via paracrine hepatocyte growth	J Gastroenterol Hepatol.	30(6)	1065-1074	2015
赤星 朋比古、富川 盛雅、 <u>橋爪 誠</u>	特発性門脈圧亢進症.	小児外科	47(3)	273-276	2015
赤星 朋比古、 <u>橋爪 誠</u>	皮下脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた肝硬変に対する新しい治療法の確立のための実験的検討.	別冊BIO Clinica	4(4)	145-147	2015
Naitoh I, <u>Nakazawa T</u> , Okumura F, Takada H, Hirano A, Hayashi K, et al.	Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis	J Gastroenterol Hepatol.	30	1104-1109	2015
<u>Nakazawa T</u> , Naitoh I, Ohara H.	IgG4-related sclerosing cholangitis.	Auimmune pancreatitis	Springer	101-110	2015
中沢 貴宏、清水 周哉、林 克己、山田 智則、日下部 篤宣、蟹江 浩、他	特集 難治な胆道良性疾患の対処法を考える E R C Pによる直接胆道造影	肝胆膵	71	381-388	2015
中沢 貴宏、大原 弘隆	IgG4-関連疾患との関連、IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に	日本膵臓学会誌 膵臓	30	107-115	2015
<u>能登原 憲司</u>	IgG4関連疾患の病理	Modern Physician	35(11)	1301-1305	2015
Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Fukuda Y, Nakano M, Oda S, <u>Yokosuka O</u>	Analysis of infectious complications and timing for emergency liver transplantation in autoimmune acute liver failure.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	23	212-219	2016

Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, <u>Yokosuka O</u>	High level of persistent liver injury is one of clinical characteristics in treatment-naïve acute onset autoimmune hepatitis: experience in a community hospital.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	23	174-180	2016
Fujiwara K, Yasui S, <u>Yokosuka O</u>	Corticosteroid and nucleoside analogue for hepatitis B virus-related acute liver failure.	World J Gastroenterol.	28;21(36)	10485-6	2015
Fujiwara K, Yasui S, <u>Yokosuka O</u>	Appropriate diagnostic criteria for fulminant autoimmune hepatitis.	Eur J Gastroenterol Hepatol.	27(10)	1230-1	2015
Fujiwara K, Yasui S, Nakano M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Fukuda Y, Oda S, <u>Yokosuka O</u> .	Severe and fulminant hepatitis of indeterminate etiology in a Japanese center.	Hepatol Res	45	E141-149	2015
Fujiwara K, Oda S, Abe R, <u>Yokosuka O</u> .	On-line hemodiafiltration or high-flow continuous hemodiafiltration is one of the most effective artificial liver support devices for acute liver failure in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	22	246-247	2015
Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Nakano M, Oda S, <u>Yokosuka O</u> .	A fixed point observation of etiology of acute liver failure according to the novel Japanese diagnostic criteria.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	22	225-229	2015
Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Nakano M, Oda S, <u>Yokosuka O</u> .	Importance of the poor prognosis of severe and fulminant hepatitis in the elderly in an era of highly aging society: Analysis in a Japanese center.	Hepatol Res	45	863-871	2015
Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M, Miyamura T, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S, <u>Yokosuka O</u> .	Virological efficacy of combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B.	J Viral Hepat	22	92-100	2015
安井 伸、藤原 慶一、 <u>横須賀 収</u>	「急性肝不全の現状と課題」治療の現状と課題	日本消化器病学会雑誌	112	829-839	2015
Kakisaka K, Kooka Y, Suzuki A, Oikawa K, Kuroda H, Kasai K, <u>Takikawa Y.</u>	Bimodel peaks of liver stiffness in a case of drug-induced liver injury.	Hepatol Res	45	343-348	2015
Kuroda H, Kakisaksa K, Oikawa T, Miyamoto Y, Sawara K, Endo R, Suzuki K, <u>Takikawa Y.</u>	Liver stiffness measured by ARFI elastography reflects the severity of liver damage and prognosis in patients with acute liver failure.	Hepatol Res	45	571-577	2015
<u>滝川 康裕</u> 、片岡 晃二郎	急性肝不全の現状と課題 急性肝障害の劇症化(昏睡発現)予知.	日本消化器病学会雑誌	112	822-828	2015
Kakisaka K, Kataoka K, Kuroda H, <u>Takikawa Y.</u>	Predictive formula for acute liver failure is useful for predicting the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure.	Hepatol Res.	46	459-467	2015
Kakisaka K, Kataoka K, Onodera M, Suzuki A, Endo K, Tatemichi Y, Kuroda H, Ishida K, <u>Takikawa Y.</u>	Alpha-fetoprotein:A biomarker for the recruitment of prongenitor cells in the liver in patients with acute liver injury or failure.	Hepatol Res	45	E12-20	2016
<u>井上 和明</u> 、与芝 真彰	重症肝障害に対する人工肝補助療法の適応と実践	肝胆膵	70(5)	669-676	2015

市田 隆文、小路 久敬、織田 成人、井上 和明	肝胆膵領域におけるApheresisのインパクト(座談会)	肝胆膵	70(5)	767-775	2015
阿部雅則、日浅陽一	肝癌の危険因子と発癌機序 自己免疫性肝炎	日本臨床	73 (Suppl1)	126-129	2015
阿部 雅則	自己免疫性肝炎	アニムス	82	26-29	2015
阿部 雅則、恩地 森一	リウマチ医に必要な消化器疾患の最新知識 自己免疫性肝炎	リウマチ科	53	441-446	2015
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	Randomized comparison of Daclatasvir+Asunaprevir versus Telaprevir+Peginterferon/Ribavirin in Japanese HCV patients.	J Gastrol	31(1)	14-22	2016
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 genotype1b.	J Med Virol	87	609-618	2015
Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Relationships between serum asunaprevir concentration and alanine aminotransferase elevation during daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection.	J Med Virol	88(3)	506-11	2015
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 Microbiol53(9): 3039-3041	53(9)	3039-3041	2015
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
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	コハス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(1)	21-23	2015
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(9)	477-481	2015

Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, <u>Yoshizawa K</u> , 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	12:8(1)	777	2015
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, <u>Yoshizawa K</u> , Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsuhashi H.	Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis.	PLoS One	Nov17;10(11)	e0136908	2015
Seki H, Ikeda F, Nanba S, Moritou Y, Takeuchi Y, Yasunaka T, Onishi H, Miyake Y, Takaki A, Nouse K, Iwasaki Y, <u>Nakamura M</u> , Yamamoto K	Abberant expression of keratin 7 in hepatocytes as a predictive marker of rapid progression to hepatic failure in aPBC	Actamedica Okayama	69(3)	137-44	2015
Hitomi Y, Kawashima M, Aiba Y, Nishida N, <u>Nakamura M</u> , Tokunaga K	Human primary biliary cirrhosis susceptible allele of rs4979462 enhances TNFSF15 expression by binding with NF-1	Hum Genet	134(7)	737-47	2015
Aiba Y, Yamazaki K, Nishida N, Kawashima M, Hitomi Y, Komori A, Fuyuno Y, Takahashi A, Kawaguchi T, Takazoe M, Suzuki Y, Motoya S, Matsui T, Ezaki M, Kubo M, Tokunaga K, <u>Nakamura M</u>	Disease susceptibility genes shared by primary biliary cirrhosis and Crohn' s disease in Japanese population	J Hum Genet	60(9)	525-531	2015
稲嶺 達夫、 <u>中村 稔</u> 、塚元 和弘	CYP7A1遺伝子多型が影響する原発性胆汁性肝硬変進化メカニズムの解明	臨床薬理の進歩	36	91-99	2015
<u>中村 稔</u>	原発性胆汁性肝硬変の発症や予後を予測できるか？	分子消化器病	12(1)	49-57	2015
五十嵐 悠一、谷合 麻紀子、 <u>橋本 悦子</u> 、児玉 和久、小木 曾 智美、鳥居 信之、徳重 克年	経過中に自己免疫性肝炎の病像を合併した超高齢原発性胆汁性肝硬変の2例	肝臓	57(2)	97-105	2016
Honda A, Ikegami T, <u>Matsuzaki Y</u>	Anti-gp210 and anti-centromere antibodies for the prediction of PBC patients with an incomplete biochemical response to UDCA and bezafibrate	Hepatol Res	45(8)	827-828	2015

Shimoda S, Tanaka A	It is time to change PBC: new nomenclature from "cirrhosis" to "cholangitis", and upcoming treatment based on unveiling pathology.	Hepato Res	46(5)	407-15	2016
山際 訓、木村 成宏、本田 博樹、上村 博輝、高村 昌昭、寺井 崇二	【コランギオパチー】免疫介在性コランギオパチー 原発性硬化性胆管炎.	肝胆膵	71(5)	839-844	2015
恩地 森一、錢谷 幹男、山本 和秀、大平 弘正、青柳 豊、海老沼 浩利、鈴木 義之、中本 安成、森實 敏夫、吉澤 要、渡部 則彦、阿部 雅則、玄田 拓哉、十河 剛、高橋 敦史、高橋 宏樹、根本 朋幸、藤澤 知雄、三宅 康広、山際 訓、坪内 博仁、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究」班.	自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2013年).	肝臓	56(5)	217-266	2015
山際 訓、清水 幸裕、塚田 知香、市田 隆文、寺井 崇二	【肝胆膵領域におけるApheresisのインパクト】臨床(肝臓) 自己免疫性肝疾患に対するリンパ球除去療法.	肝胆膵	70(5)	717-723	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(平成28年度)

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
大平弘正	自己免疫性肝炎	門脇孝、小室一成、宮地良樹	診療ガイドライン UP-T0-DATE 2016-2017	メディカルレビュー社	東京	321-324	2017
大平弘正	自己免疫性肝炎	小池和彦、山本博徳、瀬戸泰之	消化器疾患最新の治療 2017-2018	南江堂	東京	330-333	2017
Kenichi Harada	IgG4-Related Diseases and the liver	Hiromasa Ohira	The Liver in Systemic Diseases	Springer	Tokyo	307-326	2016
Furuichi Y, Moriyasu F (Editor: Obara K*)	Chapter II Measurement of liver and spleen stiffness	Obara K.	Clinical investigation of portal hypertension	Springer		in press	in press
古市 好宏, 國分 茂博	画像診断 F. 内視鏡検査 (超音波内視鏡検査も含む)	佐々木 裕	プリンシプル消化器疾患の臨床 第2巻 ここまできた肝臓病診療	中山書店	日本	in press	in press
國吉幸男	Budd-Chiari症候群	安達秀雄、小野稔、坂本喜三郎、志水秀行、宮田哲郎	新心臓血管外科テキスト	中外医学社	東京都	783-788	2016
清水雅仁, 森脇久隆	第七章 薬物治療 3. 分岐鎖アミノ酸療法	日本肝臓学会	肝臓専門医テキスト改定第2版	南江堂	東京	389-391	2016
清水雅仁, 森脇久隆	第七章 薬物治療 8. 予防薬 c. 発癌予防薬	日本肝臓学会	肝臓専門医テキスト改定第2版	南江堂	東京	408-410	2016
清水雅仁, 森脇久隆	第八章 栄養療法 1. 肝硬変に対する栄養療法 a. 非蛋白呼吸商 (npRQ)	日本肝臓学会	肝臓専門医テキスト改定第2版	南江堂	東京	412-413	2016
白木 亮	5.B. 肝炎、肝硬変・肝臓癌	森脇久隆, 大村健二, 若林秀隆	治療をささえる疾患別リハビリテーション栄養 リハと栄養はベストカップル	南江堂	東京	207-213	2016
阿部雅則	原発性硬化性胆管炎	山口徹 北原光夫	今日の治療指針 2016年度版	医学書院	東京	589	2016
中村 稔	原発性胆汁性胆管炎	福井次夫 高木誠 小室一成	2017 今日の治療指針	医学書院	東京	529-531	2017

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
滝川 一	PBCと痒み	たんじゅうさん	15(1)	13	2016
田中 篤、滝川 一、持田 智、小池和彦、三輪洋人、下瀬川徹	PBCの病名変更：「原発性胆汁性肝硬変」から「原発性胆汁性胆管炎」へ	日本消化器病学会雑誌	113(7)	1165-1167	2016
田中 篤、滝川 一、三輪洋人、下瀬川徹、持田 智、小池和彦	PBCの病名変更：「原発性胆汁性肝硬変」から「原発性胆汁性胆管炎」へ	肝臓	57(7)	309-311	2016
田中 篤、滝川 一	硬化性胆管炎の診療の進歩	医学のあゆみ	261	113-118	2017
滝川 一	PBCの病名変更—「肝硬変」から「胆管炎」へ	日医雑誌	146	83	2017
Tanaka A, Takikawa H, Miwa H, Shimosegawa T, Mochida S, Koike K	Changing nomenclature for PBC from "Primary Biliary Cirrhosis" to "Primary Biliary Cholangitis"	Hepatol Res	46	725-726	2016
Tanaka A, Takikawa H, Mochida S, Koike K, Miwa H, Shimosegawa T	Changing nomenclature for PBC from "Primary Biliary Cirrhosis" to "Primary Biliary Cholangitis"	J Gastroenterol	51	748-749	2016
Tanaka A, Ma X, Yokosuka O, Weltman M, You H, Amarapurkar DN, Kim YJ, Abbas Z, Payawal DA, Chang ML, Efe C, Ozaslan E, Abe M, Mitchell-Thain R, Zeniya M, Han KH, Vierling JM, Takikawa H	Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region: Proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016	Hepatol Int	10	909-915	2016
Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.	Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population	Hum Mol Genet	26	650-659	2017

Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Inui K, <u>Takikawa H</u>	No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with, primary sclerosing cholangitis from Japan	J Hepatobiliary Pancreat Sci	24	217-225	2017
赤星朋比古, <u>橋爪 誠</u>	パッド・キアリ症候群 (BCS)	肝胆膵	72(4)	643-645	2016
赤星朋比古, <u>橋爪 誠</u>	腹腔鏡下脾臓摘出術	消化器外科	39	850-856	2016
<u>橋爪 誠</u> , 赤星朋比古	門脈圧亢進症はなぜ起こるのか?	肝胆膵	72(2)	185-190	2016
Tsutsumi N, Tomikawa M, Akahoshi T, <u>Hashizume M</u> , 他	Fibrin glue and polyglycolic acid felt on prophylaxis of postoperative complications.	Am J Surg.	212	882-888	2016
Kawano T, Murata M, Akahoshi T, <u>Hashizume M</u> , 他	Noninvasive mapping of the redox status of dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis using in vivo dynamic nuclear polarization-magnetic resonance imaging.	Sci Rep.	doi: 10.1038/srep32604.	in press	2016
Tanaka A, <u>Tazuma S</u> , Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H	Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis.	Clin Gastroenterol Hepatol.	in press	in press	2017
<u>Tazuma S</u> , Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T.	Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016.	J Gastroenterol.	52(3)	276-300	2017
Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, <u>Tazuma S</u> , Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H.	Wisteria floribunda agglutinin-sialylated mucin core polypeptide 1 is a sensitive biomarker for biliary tract carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study.	J Gastroenterol.	52(2)	218-228	2017
Nakazawa T, Notohara K, <u>Tazuma S</u> , Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, Mori T, Takikawa H.	The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis.	J Gastroenterol.	in press	in press	2016
Yamamoto H, Kanno K, Ikuta T, Arihiro K, Sugiyama A, Kishikawa N, <u>Tazuma S</u>	Enhancing hepatic fibrosis in spontaneously hypertensive rats fed a choline-deficient diet: a follow-up report on long-term effects of oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	23(5)	260-9	2016
Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, Izumi N, Tanaka E, Shinkai N, Yoshioka K, Nakamoto Y, Nishiguchi S, Tsuge M, Abe M, Sata M, Yatsushashi H, <u>Ido A</u> , Kita K, Azemoto R, Kitsukawa Y, Goto , Yokosuka O.	The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study.	Journal of gastroenterology	52(1)	113-122	2017
<u>大平弘正</u>	特集 自己免疫性肝炎up to date 「自己免疫性肝炎の診断」	Modern Physician	37(3)	239-242	2017
阿部和道, 藤田将史, 今泉博道, 林学, 岡井研, 高橋敦史, <u>大平弘正</u>	特集 エキスパートオピニオン: 超高齢者の肝胆膵診療 超高齢者の自己免疫性肝疾患	肝胆膵	74(3)	405-411	2017
岡井 研, 阿部和道, 高橋敦史, <u>大平弘正</u>	特集 肝硬変を理解する—分子機構から実臨床に至るまで「特殊治療(自己免疫性肝炎に伴う肝硬変)」	肝胆膵	73(6)	1109-1114	2016
<u>大平弘正</u> , 阿部和道, 高橋敦史	特集 肝胆膵の指定難病を整理する 「自己免疫性肝炎」	肝胆膵	72(4)	611-616	2016

Abe K, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, Watanabe H, <u>Ohira H.</u>	Interleukin-21 plays a critical role in the pathogenesis and severity of type I autoimmune hepatitis.	Springerplus	5(1)	777	2016
<u>Tanaka A</u>	Anti-mitochondrial autoantibodies - milestone or byway to PBC?	Ann Translational Med	in press	in press	2017
<u>田中 篤</u>	School of AutoImmune Diseases (SAIL) レポート	肝臓	58(3)	135-136	2017
<u>田中 篤</u> , 乾あやの	小児期に発症する肝・胆道疾患 ～肝臓専門医への円滑なトランジションを～	肝	58(3)	168-169	2017
下田慎治, <u>田中 篤</u>	PBC-“cirrhosis”から”cholangitis”へ	日本消化器病学会雑誌	113(1)	36-37	2016
<u>田中 篤</u> , 三浦幸太郎, 八木みなみ, 菊池健太郎, 上野義之, 大平弘正, 銭谷幹男, 滝川 一	日本人原発性胆汁性胆管炎患者の自覚症状および患者報告アウトカムの評価	肝臓	57(9)	457-467	2016
Sakamoto M, Tsujikawa H, Effendi K, Ojima H, <u>Harada K</u> , Zen Y, Kondo F, Nakano M, Kage M, Sumida Y, Hashimoto E, Yamada G, Okanou T, Koike K.	Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease.	Pathol Int	67(1)	1～ 7	2017
Effendi K, <u>Harada K</u> , Hashimoto E, Kage M, Koike K, Kondo F, Nakano M, Ojima H, Okanou T, Sakamoto M, Sumida Y, Tsujikawa H, Yamada G, Zen Y.	Pathological Findings of NASH and NAFLD.	Hepatol Res.	47(1)	doi: 10.1111/hepr.12847.	2017
Hisamoto S, Shimoda S, <u>Harada K</u> , Iwasaka S, Onohara S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K.	Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis.	J Autoimmun.	75	150-160	2017
<u>原田 憲一</u> , 佐藤 保則	特集 自己免疫性肝炎up to date 自己免疫性肝炎の診断と治療 自己免疫性肝炎の病理学的特徴	Modern physician	37(3)	247-250	2017
<u>原田 憲一</u>	特集Ⅱ NASH-基礎と臨床- NASH/NAFLDの病理診断	消化器・肝臓内科	1(2)	190-197	2017
<u>原田 憲一</u>	特集 肝臓Ⅰ: 肝病理診断のポイント-びまん性肝疾患- 自己免疫性肝疾患	病理と臨床	35(3)	218-225	2017
持田 智, <u>田中 篤</u> , <u>原田 憲一</u> , 津野 あけみ	PBCの病名変更～「肝硬変」から「胆管炎」へ	肝臓	57(10)	527-537	2016

Iwashita Y, Ohyama T, Honda G, Hibi T, Yoshida M, Miura F, Takada T, Han HS, Hwang TL, Shinya S, Suzuki K, Umezawa A, Yoon YS, Choi IS, Huang WS, Chen KH, Watanabe M, Abe Y, Misawa T, Nagakawa Y, Yoon DS, Jang JY, Yu HC, Ahn KS, Kim SC, Song IS, Kim JH, Yun SS, Choi SH, Jan YY, Sheen-Chen SM, Shan YS, Ker CG, Chan DC, Lee KT, Toyota N, Higuchi R, Nakamura Y, Mizuguchi Y, Takeda Y, Ito M, Norimizu S, Yamada S, Matsumura N, Shindoh J, Sunagawa H, Hasegawa H, Rikiyama T, Sata N, Kano N, <u>Kitano S</u> , Tokumura H, Yamashita Y, Watanabe G, Nakagawa K, Kimura T, Yamakawa T, Wakabayashi G, Endo I, Miyazaki M, Yamamoto M.	What are the appropriate indicators of surgical difficulty during laparoscopic cholecystectomy? Results from a Japan-Korea-Taiwan multinational survey.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	23(9)	533-47	2016
太田 正之, 猪股 雅史, <u>北野正剛</u>	内視鏡外科手術の安全性と技術認定制度	日本手術医学会誌	37(3)	179-84	2016
鹿毛 政義, 秋葉 純, 近藤礼一郎, 森安 史典, <u>古市好宏</u>	肝胆膵の指定難病を整理する: 平成27年1月1日施行の指定難病 特発性門脈圧亢進症	肝胆膵	72(4)	633-641	2016
Moriyasu F, <u>Furuichi Y</u> , et al.	Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics: The Aberrant Portal Hemodynamics Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.	Hepatol Res.	in press	in press	2016
<u>Furuichi Y</u> , Gotoda T, et al.	Dual red imaging (novel advanced endoscopy) can increase visibility and can predict the depth in diagnosing esophageal varices	J Gastroenterol.	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2016
Sugimoto K, Moriyasu F, Takeuchi H, Kojima M, Ogawa S, Sano T, <u>Furuichi Y</u> , Kobayashi Y, Nakamura I	Optimal injection rate of ultrasound contrast agent for evaluation of focal liver lesions using an automatic power injector: A pilot study	Springerplus	5	749	2016
Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, Okada Y, Yoshida Y, Kuroda H, <u>Takikawa Y</u> .	Necrotic cell death and suppression of T-cell immunity characterized acute liver failure due to drug-induced liver injury.	Cytokine	86	21-28	2016
Kakisaka K, Kuroda H, Abe T, Suzuki Y, Yoshida Y, Kataoka K, Miyamoto Y, Ishida K, <u>Takikawa Y</u> .	Hepatic Hemodynamics and Elevation of Liver Stiffness as Possible Predictive Markers of Late-onset Hepatic Failure.	Internal Medicine	55	1091-1095	2016
Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, <u>Shimizu M</u> .	Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis.	Hepatol Res	46	743-751	2016
Ohno T, <u>Shimizu M</u> , Shirakami Y, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Kubota M, Sakai H, Tanaka T, Moriwaki H.	Preventive effects of astaxanthin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in C57/BL/KsJ-ob/ob obese mice.	Hepatol Res	46	E201-E209	2016
末次 淳	C型肝炎ウイルスの最新治療	岐阜県医師会医学雑誌	29	45-48	2016

白木 亮, <u>清水雅仁</u>	特集 肝硬変のマネージメント 肝硬変とサルコペニア	Hepatology Foresight	1	4-5	2016
Yasui S, Fujiwara K, Haga Y, Nakamura M, Mikata R, Arai M, Kanda T, Oda S, <u>Yokosuka O</u>	Infectious complications, steroid use and timing for emergency liver transplantation in acute liver failure: Analysis in a Japanese center.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	23	756-762	2016
赤瀬太一、恩地森一、 <u>阿部雅則</u> 、竹治智、川崎敬太郎、村上貴俊、上原貴秀、山口朋孝、宮池次郎、大本昌樹	進行した肝硬変で診断に至った強皮症合併門脈圧先行性原発性胆汁性肝硬変の1例	愛媛医学	35(2)	94-98	2016
Ito A, <u>Yoshizawa K</u> , Fujimori K, Morita S, Shigeno T, Maejima T.	Autoimmune Hepatitis Associated with Immune Thrombocytopenic Purpura.	Intern Med.	56(2)	143-147	2017
<u>Yoshizawa K</u> , Joshita S, Matsumoto A, Umemura T, Tanaka E, Morita S, Maejima T, Ota M.	Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan.	Hepatol Res.	46	873-883	2016
Umemura T, Joshita S, Yamazaki T, Komatsu M, Katsuyama Y, <u>Yoshizawa K</u> , Tanaka E, Ota M.	Genetic Association of PTPN22 Polymorphisms with Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis in Japan.	Sci Rep. on line	11-Jul	6:29770/ doi:10.1038/srep29770	2016
Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, <u>Yoshizawa K</u> , Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsuhashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K.	Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1.	J Hum Genet. On line	15-Dec	doi:10.1038/jhg.2016.155	2016
Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, <u>Komori A</u> , Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsuhashi H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S.	Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population.	PLoS One.	11(1):e0146048.	e0146048	2016
Maeda Y, Nakane S, Higuchi O, Nakamura H, <u>Komori A</u> , Migita K, Mukaino A, Umeda M, Ichinose K, Tamai M, Kawashiri SY, Sakai W, Yatsuhashi H, Kawakami A, Matsuo H.	Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with autoimmune diseases including primary biliary cirrhosis.	Mod Rheumatol.	30(1)	001-005	2016
<u>小森敦正</u>	自己免疫性肝炎に伴う肝硬変。-特集:肝硬変を理解する-分子機構から実臨床に至るまで-	肝胆膵	73(6)	937-942	2016
Hashimoto S, Yatsuhashi H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Uchida S, Bekki S, Kugiyama Y, Nagata K, <u>Nakamura M</u> , Migita K, Nakao K.	Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment.	PLoS One.	11(9)	e0163644	2016

Sun Y, Irwanto A, Toyo-Oka L, Hong M, Liu H, Andiappan AK, Choi H, Hitomi Y, Yu G, Yu Y, Bao F, Wang C, Fu X, Yue Z, Wang H, Zhang H, Kawashima M, Kojima K, Nagasaki M, <u>Nakamura M</u> , Yang SK, Ye BD, Denise Y, Rotzschke O, Song K, Tokunaga K, Zhang F, Liu J.	Fine-mapping analysis revealed complex pleiotropic effect and tissue-specific regulatory mechanism of TNFSF15 in primary biliary cholangitis, Crohn's disease and leprosy.	Sci Rep. 2016 Aug	10(6)	31429	2016
Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, <u>Nakamura M</u> , Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M.	Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis.	Sci Rep.	19(6)	24767	2016
Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, <u>Nakamura M</u> , Ezaki H, Yatsuhashi H.	Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study.	Hepatol Res.	46(3)	E89-99	2016
中村 稔	ここまでわかったPBCの疾患感受性遺伝子	肝胆膵	74(2)	279-289	2017
本多 彰, 池上 正, <u>松崎靖司</u>	胆汁酸と原発性胆汁性胆管炎	細胞	48(10)	475-478	2016
山際 訓, 堀米亮子, 菅野智之, 寺井崇二.	【肝胆膵疾患とオートファジー】7. 自己免疫性肝炎とオートファジー.	肝胆膵	73(2)	215-220	2016
山際 訓, 寺井崇二.	自己免疫性肝炎 up to date】自己免疫性肝炎と自己抗体.	Modern Physician	37(3)	231-234	2017
<u>Egawa H</u> , Umeshita, Uemoto S	Optimal dosage regimen for Rituximab in ABO-incompatible living donor liver transplantation.	J Hepatobiliary Pancreas Sci.	10.1002/jhpb.419		2016
Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, <u>Egawa H</u> , et al. LTx-PET study group of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the Japanese Liver Transplantation Society.	Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: A Japanese multicenter study.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	10.1002/jhpb.412		2016
Soyama A, Eguchi S, <u>Egawa H</u>	Liver transplantation in Japan.	Liver Transpl	22(10)	1401-7	2016
Miura M, Masuda S, <u>Egawa H</u> , Yuzawa K, Matsubara K	Inter-laboratory Variability of Current Immunoassay Methods for Tacrolimus among Japanese Hospitals.	Biol Pharm Bull	39(8)	1331-7	2016

Eguchi S, Furukawa H, Uemoto S, Umeshita K, Imamura H, Soyama A, Shimamura T, Isaji S, Ogura Y, <u>Egawa H</u> , Kawachi S, Kasahara M, Nagano H, Ku Y, Ohdan H, Maehara Y, Sato S, Inomata Y.	Outcomes of Living Donor Liver Transplantation Alone for Patients on Maintenance Renal Replacement Therapy in Japan Results of a Nationwide Survey	Transplant Direct	2;2(6):e74		2016
<u>Egawa H</u> , et al	Long-term outcomes of living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a Japanese multicenter study	Am. J Transplant 2016	16(4)	1248-57	2016
Iguchi S, Hirai Y, Ainoda Y, Isoda N, Miura H, <u>Egawa H</u> , Yamamoto M, Kikuchi K.	Incidental diagnosis of oxyuriasis through a colonoscopy	IDCases.	7(4)	38-40	2016
赤松 延久, <u>江川 裕人</u> , 國土典宏	肝移植後における原発性胆汁性肝硬変・原発性硬化性胆管炎の再発	移植(0578-7947)	51(2-3)	84-91	2016
<u>江川 裕人</u>	感染症 臓器移植における感染症 肝移植を中心に	東京女子医科大学雑誌	86(3)	75-80	2016
小寺 由人, <u>江川 裕人</u> , 有泉俊一, 尾形 哲, 高橋 豊, 大森 亜紀子, 山下 信吾, 米田 五大, 片桐 聡, 山本 雅一	【イラストでみる最新の胆・膵消化管吻合術】胆管胆管吻合法 生体肝移植術における胆道再建	胆と膵	37(3)	221-225	2016
<u>江川 裕人</u>	【脳死肝移植の進展をいかに考えるべきか-脳死肝移植をもっと進展させなければ！-学会研究会の立ち位置を尋ねよう 日本移植学会はどのように脳死移植を推進すべきか?】	肝胆膵	72(3)	441-444	2016

自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2016年)

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

2017年3月

はじめに

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班では、現在、9つの疾患(自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、肝内結石症、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群)に関する全国疫学調査と実態調査を継続しています。これらの調査結果と科学的根拠に基づいて、各疾患の重症度分類、診療ガイドラインの作成および改定を行っています。

自己免疫性肝炎は中高年の女性に多く、血液検査でIgG増加と抗核抗体などの自己抗体が陽性になるのが特徴で、免疫抑制薬、特に副腎皮質ステロイドが良好な治療効果を示すことが多い疾患です。しかしながら、急性発症の症例やさらに急性肝不全に進行する症例、治療抵抗性で肝硬変に移行し肝細胞癌を合併する症例もあります。

自己免疫性肝炎分科会では分科会長の大平弘正教授を中心に、先に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(研究代表者 坪内博仁先生、自己免疫性肝炎分科会長 恩地森一先生)で作成された自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013年)を再度見直し、内容を一部追補し、自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2016)を作成しました。

今回の改訂では新たな論文のエビデンスを追加するとともに、これまで急性期症例が主たる対象となっていた重症度分類を慢性期症例にも対応できるように変更し、原発性胆汁性胆管炎とのオーバーラップの記載も変更しました。

本診療ガイドラインが、自己免疫性肝炎の診療にあたる一般医家や肝臓専門医を含めた消化器内科医の先生方のお役に立てば幸いです。

2017年3月

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
研究代表者 滝川 一

利益相反: 作業に関わった者は、本診療ガイドラインに関わる開示すべきCOIは有しない。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
(班長: 滝川一)

診療ガイドライン作成委員(2016)(五十音順)

自己免疫性肝炎分科会 (分科会長 大平弘正)

阿部雅則、大平弘正、姜貞憲、小池和彦、鈴木義之、高木章乃夫、鳥村拓司、中本伸宏、
原田憲一、藤澤知雄、吉澤 要

協力委員

有永照子、乾あやの、玄田拓哉、銭谷幹男、十河 剛、高橋敦史

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)

診療ガイドライン作成委員(2013)(五十音順)

自己免疫性肝炎分科会 (分科会長 恩地森一)

青柳 豊、海老沼浩利、大平弘正、恩地森一、鈴木義之、銭谷幹男、中本安成、森実敏夫、山本和秀、吉澤 要、渡辺則彦

作成作業部会

阿部雅則、玄田拓哉、十河 剛、高橋敦史、高橋宏樹、根本朋幸、藤澤智雄、三宅康宏、山際 訓

目次

1. 自己免疫性肝炎の疾患概念とその変遷
2. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針
3. 自己免疫性肝炎の診断
4. 自己免疫性肝炎患者の治療・管理
5. 自己免疫性肝炎診断、治療方針決定までの手順
6. 自己免疫性肝炎診断、治療方針決定までのサマリーシート
7. 自己免疫性肝炎診療の臨床的・クエスチョン
 - I. 基本的事項
 - QI-1 自己免疫性肝炎 (AIH)とはどのような疾患か？
 - QI-2 病因はどのように考えられているか？
 - QI-3 感染症や薬物投与が誘因となって発症することがあるか？
 - QI-4 患者は日本に何人くらい存在するか？
 - QI-5 どのような人が罹りやすいか？
 - QI-6 遺伝するか？
 - II. AIH の診断
 - QII-1 どのような症状が生じるか？
 - QII-2 臨床データの特徴は？
 - QII-3 診断における自己抗体の意義は？
 - QII-4 鑑別すべき疾患には何があるか？
 - QII-5 診断に肝生検は必要か？
 - QII-6 特徴的な肝組織像はあるか？
 - QII-7 診断に画像診断は必要か？
 - QII-8 診断は「自己免疫性肝炎の診断指針(2016年)」に沿って行うべきか？
 - QII-9 診断には改訂版国際診断基準が有用か？
 - QII-10 診断には簡易型国際診断基準が有用か？
 - QII-11 急性発症例の診断に何が有用か？
 - QII-12 原発性胆汁性胆管炎の病像を併せ持つ症例 (いわゆる“オーバーラップ症候群”)の診断には何が有用か？
 - III. AIH の薬物治療
 - QIII-1 どのような症例で治療が必要か？
 - QIII-2 治療目標は？
 - QIII-3 治療の第一選択薬は？
 - QIII-4 副腎皮質ステロイドの適切な開始量は？
 - QIII-5 治療開始後における副腎皮質ステロイドの減量法は？

- QIII-6 副腎皮質ステロイド治療によるリスク(副作用)は？
- QIII-7 副腎皮質ステロイド治療の中止が可能か？
- QIII-8 副腎皮質ステロイドの効果判定はどのようにしたらよいか？
- QIII-9 副腎皮質ステロイドで効果が得られない場合はどうしたらよいか？
- QIII-10 ウルソデオキシコール酸は有効か？
- QIII-11 ウルソデオキシコール酸投与によるリスク(副作用)は？
- QIII-12 アザチオプリンはどのような患者に投与したらよいか？
- QIII-13 アザチオプリン投与のリスク(副作用)は？
- QIII-14 治療により肝硬変は改善するか？
- QIII-15 急性発症例の治療は？
- QIII-16 原発性胆汁性胆管炎の病像を併せ持つ症例の治療で注意することは？
- QIII-17 原発性硬化性胆管炎の病像を併せ持つ症例の治療で注意することは？

IV. AIH 患者の経過観察

- QIV-1 何を指標に治療を行えばよいか？
- QIV-2 合併する自己免疫疾患にはどのようなものがあるか？
- QIV-3 経過観察で注意することは？
- QIV-4 肝細胞癌を合併することがあるか？
- QIV-5 AIH の経過観察に上部消化管内視鏡検査は必要か？
- QIV-6 妊娠診断時に使用していた薬剤が胎児に影響するか？
- QIV-7 妊娠により AIH の病状に影響を受けるか？
- QIV-8 肝臓専門医にいつ紹介するのがよいか？

V. 肝移植

- QV-1 肝移植の適応は？
- QV-2 肝移植の成績は？
- QV-3 脳死肝移植と生体肝移植で術後の成績に差があるか？
- QV-4 AIH は肝移植後に再発するか？
- QV-5 AIH の再発は予後に影響するか？

VI. 小児の AIH

- QVI-1 小児期にも発症するか？
- QVI-2 小児例の臨床像は成人例と異なるか？
- QVI-3 小児例の診断はどのように行うか？
- QVI-4 小児例を治療する場合に注意することは？
- QVI-5 小児例の経過観察で注意することは？

8. エビデンス統合: 評価シートの例

■本診療ガイドラインの作成法

本診療ガイドラインは、我が国の一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医等、自己免疫性肝炎(AIH)の診療に携わる医師を対象として作成した。

自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2013年)と同様に、エビデンスとなる文献については、1993/01/01～2015/12/31の間に発表された英語の原著論文をPubMed-Medline及びCochrane Libraryにてキーワード検索した。さらに、キーワード検索で選択されなかった文献や検索対象期間以前の文献についても重要と思われるものは採用可能とした。諸外国(特に欧米)と日本ではAIHの臨床像、特に疫学や治療について種々の相違を認めることが多くの報告で明らかにされていることから、医学中央雑誌、厚生労働省班会議報告書等で検索した日本語文献も適宜追加した。文献検索の結果は、キーワードによる検索(①)を行った後、アブストラクトで一次スクリーニング(②)を行った。その後、内容を吟味して二次スクリーニングを行い、CQに対する答え、推奨度、エビデンスの強さの根拠となった主な論文(③)を選択し、それぞれの文献数を(①→②→③)として示した。また、キーワードを用いた文献検索では検索し得なかったが採用した論文数を[]に示し、その論文には*を付記した。

海外では、すでに米国肝臓学会(American Association for the Study of Liver Diseases)、英国消化器病学会(British Society of Gastroenterology)、欧州肝臓学会(European Association for the Study of Liver)からAIHの診療ガイドラインが発表されており、それらを参考にしながら、我が国の実態や実情を考慮したガイドライン作成を行った。

作成案は作成委員会で頻繁に意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する班員全員に送付してコメントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。本診療ガイドラインは、医療の進歩とともに定期的に改訂する必要がある。

参考にした診療ガイドライン:

- 1) Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
- 2) Gleeson D, Heneghan MA. British Society Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 1611-29.
- 3) European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 971-1004.

エビデンスの強さと推奨のグレード分類

エビデンスの強さと推奨度の分類はGRADEシステムに順じ、「Minds (<http://minds.jcqh.or.jp/>)診療ガイドライン作成の手引き」(2014年)に沿った形で記載した。

エビデンスの強さ:エビデンスの総体の強さを評価・統合
A(強)、B(中)、C(弱)、D(非常に弱い)の4段階で評価
推奨度:
1. (強い)、2. (弱い)の2段階で記載

本診療ガイドライン執筆にあたり開示すべき利益相反

全執筆者に本診療ガイドラインに関わる開示すべきCOIはありません。

1.自己免疫性肝炎の疾患概念とその変遷

自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis: AIH) は、中年以降の女性に好発し、通常は慢性、進行性に肝障害をきたす疾患である^{1)–6)}。本疾患の原因は依然として不明であるが、肝細胞障害の成立に自己免疫機序の関与が想定されている。診断にあたっては肝炎ウイルス、アルコール、薬物性肝障害および他の自己免疫疾患に基づく肝障害を除外することが重要である。治療については、免疫抑制剤、とくに副腎皮質ステロイドが奏効することを特徴とする。適切な免疫抑制療法が行われた症例では予後良好である。

最初の AIH 症例は、1950 年に Waldenström⁷⁾、1951 年に Zimmerman⁸⁾、Kunkel⁹⁾らにより報告された。1956 年に Mackay らが LE 現象陽性の慢性肝炎 7 例を報告し、その臨床像が全身性エリトマトーデスに類似していることから、lupoid hepatitis との病名が提唱された¹⁰⁾。また、1965 年には Mackay が、慢性活動性肝炎の病態形成には自己免疫現象が関与するとの立場から Autoimmune hepatitis という病名を提唱した¹¹⁾。その後、5 種類の肝炎ウイルスが発見されたが、いずれも AIH との直接の関連性はみられず、現在も独立した疾患として認識されている。

我が国の診断基準は、1979 年に作成され、その後に継続して行われた全国調査^{12)–17)}の結果に基づいて改訂が重ねられた。1996 年に AIH の国際診断基準を考慮した診断指針¹⁸⁾が策定され、2009 年に行われた全国調査および最近の研究結果に基づいて、2013 年に自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針が改訂された¹⁹⁾。国際診断基準としては、1993 年に国際 AIH グループ (IAIHG)により記述的クライテリアとスコアリングシステム²⁰⁾が提案され、1999 年に改訂²¹⁾がなされた。また、2008 年には、同グループからより日常診療に即した簡易型国際診断基準²²⁾が提唱されている。

最近では、AIH は急性肝炎様に発症 (急性発症) することが稀ではなく、それらには急性肝炎期と急性増悪期があることが提唱されている^{23), 24)}。急性発症例の一部は急性肝不全へと進行し、予後不良となる²⁵⁾。また、AIH でも肝細胞癌の合併が稀ではないことも報告されている²⁶⁾。さらに、血清中の IgG4 が高値を示し、肝内に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤がみられる“IgG4 関連 AIH”が我が国から提唱されており²⁷⁾、その疾患概念についても検討されている。

文献

- 1) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. 自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013年). http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/AIH-Guideline.pdf.
- 2) Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54–66.
- 3) Czaja A, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 58–72.
- 4) Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193–213.
- 5) Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611–29.
- 6) European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971–1004.
- 7) Waldenström J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweisse. *Dtsch Gesellsch Verd Stoffw* 1950; 15: 113–9.
- 8) Zimmerman HJ, Heller P, Hill RP. Extreme hyperglobulinemia in subacute hepatic necrosis. *N Engl J Med* 1951; 244: 245–9.
- 9) Kunkel HG, Ahrens EH Jr, Eisenmenger WJ, et al. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951; 30: 654.
- 10) Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; 271: 1323–6.
- 11) Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 124: 767–80.
- 12) Monna T, Kuroki T, Yamamoto S. Autoimmune hepatitis: the present status in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1985; 20: 260–72.
- 13) Onji M, Nonaka T, Horiike N, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28 Suppl 4: 134–8.

- 14) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with high rate of HCV infection. *J Hepatol* 1997; 26: 1207–12.
- 15) 戸田剛太郎、銭谷幹男、渡辺文時、ほか. 自己免疫性肝炎に関する第2次調査結果報告(平成9年度全国調査最終報告)厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班 平成 10 年度報告書 1999; p8-11.
- 16) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136–45.
- 17) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.
- 18) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎診断指針. *肝臓* 1996; 37: 298–300.
- 19) 恩地森一、銭谷幹男、山本和秀、ほか. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針(2013年) *肝臓* 2013; 54: 723–5.
- 20) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 988–1005.
- 21) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929–38.
- 22) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169–76.
- 23) Onji M, Autoimmune Hepatitis Study Group. Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. *Hepatol Res* 2011; 41: 497.
- 24) 恩地森一. 急性肝炎ないしは重症肝炎、急性肝不全として発症する自己免疫性肝炎の病態についての提唱. *肝臓* 2011; 52: 237.
- 25) Yamamoto K, Miyake T, Ohira H, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 2013; 43: 630–8.
- 26) Ohira H, Abe K, Takahashi A, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. *J Gastroenteol* 2013; 48: 109–14.
- 27) Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 2007; 56: 1471–2.

2. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針

自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針(2016)

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

I. 概念

自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis: AIH) は中年以降の女性に好発する原因不明の肝疾患で、その発症進展には遺伝的素因¹、自己免疫機序が関与することが想定されている。

臨床的には①抗核抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体陽性²、②血清 IgG 高値を高率に伴う。発症には急性、慢性のいずれも存在するが、無症候性で何らかの機会の血液検査で AST、ALT の上昇により発見されることがある。急性発症の場合には、①、②の特徴を示さず急激に進展、肝不全へと進行する場がある。

多くの症例では、副腎皮質ステロイド投与が極めて良く奏効し、多くは投与により AST、ALT は速やかに基準値内へと改善するが、治療開始が遅れた場合、有効性は低下する。また少数例では副腎皮質ステロイド抵抗性を示す。

組織学的には、典型例では慢性肝炎像を呈し、門脈域の線維性拡大、同部への単核球浸潤を認め、浸潤細胞には形質細胞が多いことが特徴である。肝細胞の、多数の巣状壊死、帯状、架橋形成性肝壊死もしばしばみられ、また肝細胞ロゼット形成も少なからずみられる。門脈域の炎症が高度の場合には胆管病変も伴うことがあるが、胆管消失は稀である。初診時既に肝硬変へ進展している症例もある。また、肝細胞癌を伴うこともある。

診断には上記の諸特徴に加え、肝炎ウイルスを含むウイルス感染、薬物性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎など既知の肝障害の原因を除外することが重要である。診断には国際自己免疫性肝炎グループ (International Autoimmune Hepatitis Group: IAIHG) の改訂版国際診断基準が有用で、副腎皮質ステロイド投与の可否については簡易型国際診断基準が参考になる。

註

1. 本邦では HLA-DR4 陽性症例が高頻度である
2. 核抗抗体、抗平滑筋抗体が共に陰性の場合には肝腎マイクロソーム抗体 1 型の測定が必要である。
なお、抗核抗体は培養 HEp-2 細胞を用いた免疫蛍光抗体法により判定する。

II. 診断

1. 他の原因による肝障害が否定される
2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
3. IgG 高値 (> 基準上限値 1.1 倍)
4. 組織学的に interface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる
5. 副腎皮質ステロイドが著効する

典型例

上記項目で 1 を満たし、2～5 のうち 3 項目以上を認める。

非典型例

上記項目で 1 を満たし、2～5 の所見の 1～2 項目を認める。

註

1. 副腎皮質ステロイド著効所見は治療的診断となるので、典型例・非典型例ともに、治療開始前に肝生検を行い、その組織所見を含めて診断することが原則である。ただし、治療前に肝生検が施行できないときは診断後速やかに副腎皮質ステロイド治療を開始する。
2. 国際診断基準のスコアが計算できる場合にはその値を参考とし、疑診以上は自己免疫性肝炎と診断する。
3. 診断時、既に肝硬変に進展している場合があることに留意する。

4. 急性発症例では、上記項目 2、3 を認めない場合がある。また、組織学的に門脈域の炎症細胞を伴わず、中心静脈域の壊死、炎症反応と形質細胞を含む単核球の浸潤を認める症例が存在する。
5. 診断が確定したら、必ず重症度評価を行い、重症の場合には遅滞なく、中等症では病態に応じ専門機関へ紹介する。なお、1のみを満たす症例で、重症度より急性肝不全が疑われる場合も同様の対応をとる。
6. 簡易型国際診断基準で疑診以上の場合は副腎皮質ステロイド治療を考慮する。
7. 抗ミトコンドリア抗体が陽性であっても、簡易型国際診断基準で疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する。自己免疫性肝炎での抗ミトコンドリア抗体陽性率は約 10%である。
8. 薬物性肝障害 (Drug-induced liver injury: DILI) の鑑別には DDW-J 2004 薬物性肝障害診断スコアリングおよびマニュアルを参考にする。
9. 既知の肝障害を認め、この診断指針に該当しない自己免疫性肝炎も存在する。

III. 自己免疫性肝炎の重症度判定

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
① 肝性脳症あり	① AST または ALT > 200 U/l	① 肝サイズ縮小
② 肝濁音界縮小または消失	② ビリルビン > 5mg/dl	② 肝実質の不均質化
	③ プロトロンビン時間 < 60%	
重症: 次の 1, 2, 3 のいずれかが見られる。1. 臨床徴候: ①または②, 2. 臨床検査所見: ③, 3. 画像検査所見: ①または②		
中等症: 臨床徴候: ①, ②, 臨床検査所見: ③, 画像検査所見: ①, ②が見られず, 臨床検査所見: ①または②が見られる。		
軽症: 臨床徴候: ①, ②, 臨床検査所見: ①, ②, ③, 画像検査所見: ①, ②のいずれも見られない。		

註

1. 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合、厚生労働省「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究班」劇症肝炎分科会で作成された劇症肝炎スコアリングシステム、MELD スコアも参考にする。
3. 中等症の症例で、黄疸高度の場合も専門機関への紹介を考慮する。

IV. 治療

1. 診断が確定した例では原則としてプレドニゾロンによる治療を行う。
2. プレドニゾロン初期投与量は充分量 (0.6mg/kg/日以上) とし、血清トランスアミナーゼ値と血清 IgG 値の改善を効果の指標に漸減する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の基準値範囲内への改善、維持をみて決定する。
3. ウルソデオキシコール酸 (600mg/日) は、プレドニゾロンの減量時に併用あるいは軽症例に単独投与することがある。
4. 再燃を繰り返す例や副作用のためプレドニゾロンを使用しにくい例では、アザチオプリン (保険未収載、50-100mg/日) の使用を考慮する。

3. 自己免疫性肝炎の診断

I. 診断指針・スコアリングシステム

AIH は、国際診断基準を参考に厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の診断指針に従って診断する。(推奨度:1、エビデンスの強さ:B)

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

2013年に厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班により AIH の診断指針が改訂された¹⁾。AIH では、人種により遺伝的背景、臨床像、治療反応性が少なからず異なる。この診断指針は、我が国における全国調査の結果も参照して作成されており、日本人の AIH の診断には有用と考えられる。なお、本診断指針では高齢者や肝不全症例など肝生検が困難な症例でも AIH の診断が可能であるが、本疾患の診断には肝組織所見が重要であるため、可能な限り肝組織学的検索を行う。

2. 改訂版国際診断基準・スコアリングシステム

我が国を含む世界各国の AIH の基礎、臨床研究者から構成される国際 AIH グループ (IAIHG) は、1999年に改訂版国際診断基準を発表した²⁾。この診断基準で提唱されたスコアリングシステムは13項目の検討項目について各々点数をつけ総合点で診断するもので、その診断感受性は97~100%と極めて高いことが国内外で検証されている。しかし、判定すべき項目数の多いことが日常診療で汎用するうえでの問題点である。また、この診断基準の作成目的は、AIH の病態、治療研究の対象となる症例の抽出であり、日常診療における利用を必ずしも念頭においたものではないことに留意する必要がある。したがって、日常診療での AIH 診断にあたっては、過度に本スコアに固執すべきではないと IAIHG も注意喚起を行っている。

3. 簡易型国際診断基準・スコアリングシステム

改訂版国際診断基準は検討項目数が多く日常診療での利便性に欠けるとの批判を受け、IAIHG は2008年に4項目からなる簡易型国際診断基準を作成した³⁾。本診断基準で疑診以上ならば、副腎皮質ステロイドなどによる免疫抑制療法の開始を考慮してもよい。簡易型国際診断基準は原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の鑑別能は低い、PBC であっても本診断基準により AIH の診断と診断される場合は副腎皮質ステロイド治療も考慮すべきである。一方、非定形的症例の診断の見落としが生じる可能性があることも示唆されている。なお、本診断基準では、肝組織の確認が必要である。

MEMO: 改訂版と簡易型国際診断基準・スコアリングシステムの使い分け

改訂版国際診断基準は診断感受性に優れ、自己抗体陽性、IgG 高値などの所見が目立たない非定形的症例をも拾い上げて診断することができる。一方、簡易型国際診断基準は診断特異性に優れ、AIH 類似症例と真の AIH 症例の鑑別に有用である。したがって、簡易型国際診断基準では非定形的症例を見落とす可能性があることを念頭におき、症例に応じて両診断基準を適宜使い分けることが肝要である⁴⁾。

II. 診断における重要な所見

我が国の診断指針に記載されているように、診断で重要なのは次の5点である。(推奨度:1、エビデンスの強さ:A)

1. 他の原因による肝障害の除外

肝炎ウイルス、アルコール、薬物、脂肪肝、他の自己免疫疾患に基づく肝障害の除外が診断の出発点となる。

2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性

AIH の疾患特異的自己抗体は未だ同定されていない。我が国の症例のほとんどは、抗核抗体または抗平滑筋抗体が陽性、あるいは両者とも陽性である。しかし、いずれの抗体も疾患特異性は低い。両者ともに陰性の場合、抗肝腎ミクロソーム (LKM)-1 抗体の測定が必要である。また、後述する急性発症例、重症例では自己抗体価が低値なことが少なくないため注意を要する。

3. IgG 高値 (> 基準上限値 1.1 倍)

AIH では血清 IgG 値が高値を示すことが特徴である。多くの場合 2.0g/dl を超える増加がみられるが、

我が国の最近の全国調査では 2.0g/dl 以下の症例も多くみられ(38.9%)⁵⁾、診断指針では基準上限値の 1.1 倍より高値を示すことを診断指標としている。また後述する急性発症例、重症例では IgG 値が低値なことが少なくないため注意を要する。

4. 病理組織学的にインターフェイス肝炎や形質細胞浸潤がみられる

下記の組織診断の項を参照されたい。

5. 副腎皮質ステロイドが著効する

本所見は治療的診断となるので、典型例・非典型例ともに、治療開始前に肝組織学的検索を行い、組織所見を含めて診断することが原則である。ただし、治療前に肝組織学的検索が施行できないときは診断後速やかに副腎皮質ステロイド治療を開始する。また、簡易型国際診断基準で疑診以上の場合は副腎皮質ステロイド治療を考慮する。

MEMO:1 型 (Type 1)、2 型 (Type 2) 自己免疫性肝炎

AIH は自己抗体の検出パターンにより 1 型、2 型に分類される。1 型は我が国で多く、抗核抗体または抗平滑筋抗体が陽性である。2 型は抗 LKM-1 抗体等が陽性で、欧米の特に若年例に多いが、我が国ではきわめて少ない。

MEMO: seronegative (autoantibody-negative) AIH (自己抗体陰性 AIH)

他の原因による肝障害が否定的で、複数回の測定で適切な検出方法を用いても既知の自己抗体が検出されないが、臨床像および組織像が典型的な AIH と類似した病態を呈する症例が存在する。また、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法も奏功する。診断には改訂版国際診断基準が有用であるが、本診断基準を満たさない症例も存在する。欧米では、AIH が疑われる場合には 3 か月間の副腎皮質ステロイド投与を行い、治療反応性をみることも提唱されている。

文献:

1) Czaja AJ. Dig Dis Sci 2012; 57: 610-24.

MEMO: 自己抗体の測定法

自己抗体の測定法としては、間接蛍光抗体法、ELISA 法が汎用されている。抗核抗体については、AIH に特異的核内抗原は同定されていないので既知の核内抗原を用いた ELISA 法での検出は適当でない。IAIHG が提唱する診断基準では、凍結ラット肝、腎、胃切片を用いた間接蛍光抗体法による検出を推奨しているが、この方法は研究室レベルでの検査であり、我が国では一般的ではない。樹立化培養細胞株である HEp-2 細胞を用いた間接蛍光抗体法による抗核抗体検出は、我が国の商業検査施設で汎用されており、ラット凍結切片を用いた場合とほぼ同等あるいはそれ以上の検出感度を有する。したがって、AIH における抗核抗体検出においては、間接蛍光抗体法を用いることが重要である。

抗平滑筋抗体も間接蛍光抗体法、アクチンに対する ELISA 法で検出可能である。我が国では保険収載がないが商業検査施設で測定可能である。

抗 LKM-1 抗体は抗核抗体、抗平滑筋抗体がともに陰性の場合に測定が必要である。間接蛍光抗体法、ELISA で測定できる。抗核抗体が陰性であるが、AIH が疑われる時に測定することが可能である。

MEMO: AIH の発症に関わる遺伝要因、環境要因

AIH の発症には、遺伝要因、環境要因の両方が関与すると考えられている。

遺伝要因として重要なのは、疾患感受性遺伝子である HLA-DR4 で、我が国の AIH の約 70% の症例が HLA-DR4 陽性である。一方、欧米での疾患感受性遺伝子である HLA-DR3 の我が国における陽性率はほぼゼロである。

環境要因としては、ウイルス感染、薬物等の関与が考えられており、EB、ヘルペス、A 型肝炎ウイルスなどの感染を契機に発症する症例、薬物性肝障害に引き続いて発症する症例が報告されている。そのため服薬歴(健康食品などを含む)や病歴聴取が重要である。また、妊娠・出産を契機に発症することもあり注意を要する。

III. 鑑別、除外診断

既知の肝障害を示す全ての病因による肝障害が鑑別対象になる⁶⁾。(推奨度:1、エビデンスの強さ:A)

- 肝炎ウイルス感染は血清ウイルスマーカーにより鑑別は容易であることがほとんどである。
- 代謝性肝疾患、特に Wilson 病との鑑別は銅代謝の検討により鑑別可能である。
- 薬物性肝障害は、薬物起因性 AIH も存在することからその鑑別は困難であり、服薬歴、使用している健康食品などを含めた病歴聴取が重要である。AIH を惹起する薬物としてはミノサイクリン、スタチン製剤などが知られている。鑑別には DDW-J 2004 薬物性肝障害診断スコアリングおよびマニュアルを参考にする。
- 非アルコール性脂肪性肝疾患ではしばしば抗核抗体陽性となるために AIH との鑑別が必要となることがあるが、組織学的検討により容易に鑑別できることがほとんどである。

IV. 特殊な病態とその診断

1. 急性発症例 (推奨度:1、エビデンスの強さ:B)

AIH は以前から慢性活動性肝炎を示す病態として報告され、組織学的にも慢性肝炎の特徴である門脈域の線維性拡大、同部への形質細胞を含む単核球の浸潤とインターフェイス肝炎像が特徴とされている。しかし、近年、このような慢性肝炎所見を伴わず急性肝炎様に発症する症例が報告されている⁷⁻⁹⁾。

急性発症例には慢性肝炎の急性増悪例と急性肝炎例がある。典型的な急性肝炎期の症例は門脈域の炎症所見を欠き、中心静脈域の壊死、炎症反応が特徴的で、同部への形質細胞の浸潤もみられる¹⁰⁾。臨床的には、急性発症例は自己抗体陽性、血清 IgG 高値などの所見がみられないことがあり、その診断は困難なことも多い。

MEMO:急性肝炎ないしは重症肝炎、急性肝不全として発症する自己免疫性肝炎の病態についての提唱

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

自己免疫性肝炎のなかに、臨床経過と肝機能検査のパターンから急性肝炎ないしは重症肝炎、急性肝不全(劇症肝炎・遅発性肝不全)として発症する症例(急性肝炎様発症:acute presentation)がある。黄疸や血清トランスアミナーゼ高値を示し、自己抗体(抗核抗体・抗平滑筋抗体)が陽性、血清 IgG が高値であることが多いが、非定型例も存在する。なお、急性ウイルス肝炎や薬物性肝障害の除外が必要である。

これらには、2つの病態が存在する。両者の正確な鑑別には肝組織診断を必要とする。

- 1) 病理組織学的に門脈域の線維化と高度な細胞浸潤があり、慢性肝疾患の経過中に急性増悪(acute exacerbation)として発症したと思われる症例。(急性増悪期:acute exacerbation phase)
- 2) 慢性肝疾患の病理組織所見がないか軽微で急性肝炎の病理所見が主体の症例で、血清 IgG が高値を示さないあるいは自己抗体が陰性・低力価のこともある。組織学的に慢性肝炎への移行期の所見を呈することもある。(急性肝炎期:acute hepatitis phase)

いずれも通常はステロイド治療が奏効する。しかし、急性肝炎期の症例では診断困難で、治療開始が遅れることがある。急性肝不全(劇症肝炎・遅発性肝不全)に移行するとステロイド治療抵抗性となり、きわめて予後不良である。肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要となる。

付記

- * 上記の2つの病期が混合していて鑑別困難な症例も存在する。
- * 従来、非 A-E 型急性肝炎の中にこれらの症例が含まれることに注意を要する。
- * 小児では急性肝不全例でも免疫抑制療法が効果的な例がある。
- * 重症化の程度とステロイド治療抵抗性との関連について、今後の検討が必要である。

2. 重症例 (推奨度:1、エビデンスの強さ:C)

重症例での診断・治療の遅れは予後不良の要因となるため、AIH の診断後には重症度判定を行うことが重要である。我が国での検討では、劇症肝炎または遅発性肝不全(LOHF)となった場合の救命率は極めて不良であることが明らかとなっている¹¹⁾。

重症例でも自己抗体陽性、血清 IgG 高値などの所見を欠き、診断が困難な症例が少なくない^{12,13)}。急性肝不全様に発症する AIH では単純 CT 検査にて不均一な低吸収領域像を呈することが多く、他の原因による急性肝不全との鑑別に有用であると報告されている¹⁴⁾。

また、重症例では通常の副腎皮質ステロイド治療以外に、副腎皮質ステロイドパルス療法、血漿交換などの肝補助療法が必要な場合も多い。したがって、原因不明で、重症度判定が重症、あるいは中等症で黄疸が高度の場合は、専門医への紹介を考慮することが重要である。

3. 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の病像を併せ持つ AIH (いわゆる“オーバーラップ症候群”) (推奨度: 1、エビデンスの強さ: C)

AIH と PBC の臨床像を併せ持つ“オーバーラップ症候群”の診断には、AIH の代表的な 3 つの臨床的特徴 (①ALT が基準値上限の 5 倍以上、②IgG が基準値上限の 2 倍以上または抗平滑筋抗体陽性、③組織学的に単核球浸潤を伴うインターフェース肝炎像がみられる)、および PBC の代表的な 3 つの臨床的特徴 (①ALP が基準値上限の 2 倍以上または γ -GTP が基準値上限の 5 倍以上、②抗ミトコンドリア抗体陽性、③組織学的に胆管病変を伴う) のそれぞれ 2 項目以上を満たすと基準 (Paris Criteria)¹⁵⁾ が用いられることが多い。

一方、IAIHG は AIH と PBC の病像を兼ね備えた病態は存在するが“オーバーラップ症候群”という独立した疾患概念は存在せず、いずれかの主たる病態に分類されるべきであるという position paper を発表している¹⁶⁾。我が国の全国アンケート調査に基づいて作成された AIH、PBC の判別式を用いると、AIH、PBC のどちらの病態が主体をなしているか数量的に評価できる¹⁷⁾。本調査でも“オーバーラップ症候群”と診断されている症例のほとんどは AIH または PBC の variant form として捉えられている。

Memo: “オーバーラップ症候群”の位置づけ

自己免疫性肝疾患 (AIH、PBC、原発性硬化性胆管炎 (PSC)) の各々の病態を重複して呈する患者が存在する。実際に、肝細胞障害と胆汁うっ滞の臨床像および肝組織像を呈し、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法とウルソデオキシコール酸の併用が有用な患者を経験する。

しかし、IAIHG¹⁶⁾はオーバーラップ症候群の定義は恣意的なものであり、独立した疾患概念とは考えられず、主たる病態に分類されるべきであると提唱している。また、本報告では改訂版国際診断基準をオーバーラップ症候群における診断に用いるべきではないことも提唱されている。(我が国の原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の診療ガイドラインも参照のこと。)

4. 肝炎ウイルス陽性例

我が国では、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) のキャリアが多く存在するため、肝炎ウイルスキャリアに AIH が合併する場合もある。肝炎ウイルスキャリアに対する免疫抑制薬の使用には問題があり、とくに HBV キャリアまたは既感染者ではウイルス再活性化に注意を払う必要がある。また、抗ウイルス治療薬であるインターフェロンは自己免疫反応を増悪する可能性があるが、最近では HCV に対する直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) により高率にウイルス排除が行われるようになった。

Memo: IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-associated autoimmune hepatitis)

AIH 患者の 3% 程度に、血清 IgG4 値が高値で、組織学的に門脈域に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられる症例が存在する。異時性に IgG4 関連硬化性胆管炎や 1 型自己免疫性膵炎を合併する症例もあり、肝固有の IgG4 関連疾患として IgG4 関連 AIH と呼ばれている。治療に関しては、AIH や他の IgG4 関連疾患と同様に副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法が第一選択である。なお、1 型自己免疫性膵炎でしばしば肝機能検査異常がみられ、組織学的に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う門脈域炎や胆管病変、小葉炎、胆汁うっ滞等がみられる。IgG4-hepatopathy と呼称され、IgG4 関連 AIH とは区別される。

文献

1) Umemura T, et al. Gut 2007; 56:1471-2.

- 2) Umemura T, et al. Hepatology 2007; 46:463-71.
- 3) Nakanuma Y, et al. Semin Liver Dis 2016; 36:229-41.

V. 症候・合併症

1. 症候

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、食欲不振など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、偶然に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。

ただし、中年以降の女性のみならず、男性例、小児発症例、高齢発症例も報告されている⁵⁾。また、急性発症例、診断時から浮腫、腹水などの症状を呈する重症例もあり、注意を要する。

2. 合併症

慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群、関節リウマチなどの他の自己免疫疾患を合併することが少なくない。

VI. 組織診断(推奨度:1、エビデンスの強さ:A)

組織学的には、典型例では慢性肝炎像を呈し、インターフェイス肝炎、肝細胞ロゼット形成、浸潤細胞に形質細胞が多い、emperipolesis などが AIH の組織所見の特徴とされるが¹⁸⁾、いずれの所見も疾患特異性は低く、組織所見のみで AIH を診断することは困難である。

しかし、AIH の診断では除外診断が基本となるため組織診断は重要であり、他疾患、特に抗核抗体陽性を示す非アルコール性脂肪性肝疾患との鑑別に有用である。門脈域の炎症が高度の場合には胆管病変を伴うこともあるが、胆管消失は稀である。

VII. 重症度分類

診断確定と同時に重症度を判定することが肝要である。判定は我が国の診断指針に記載されている判定表を用いて行う。(推奨度:1、エビデンスの強さ:C)

重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮するべきで、中等症でも高度の黄疸がある場合は専門機関への紹介を考慮する。

文献

- 1) 恩地森一、銭谷幹男、山本和秀、ほか. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針(2013年)肝臓 2013; 54: 723-5.
- 2) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31: 929-38.
- 3) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 169-76.
- 4) Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 1540-8.
- 5) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. J Gastroenterol 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.
- 6) Czaja AJ. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. Dig Dis Sci 2011; 56: 3421-38.
- 7) Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. J Hepatol 1994; 21: 866-71.
- 8) Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the 'acute' type. QJM 2004; 97: 407-12.
- 9) Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.
- 10) Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, et al. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a

- histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006; 59: 246–9.
- 11) Oketani M, Ido A, Nakayama N, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013; 43: 97–105.
 - 12) Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517–26.
 - 13) Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 897–914.
 - 14) Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 378–90.
 - 15) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296–301.
 - 16) Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374–85.
 - 17) Zeniya M, Watanabe F, Morizane T, et al. Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1148–54.
 - 18) Guindi M. Histology of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 577–90.

4. 自己免疫性肝炎患者の治療・管理

I. 基本方針

AIH は適切な治療が行われないと肝硬変や肝不全に進展する疾患であり、原則として副腎皮質ステロイドによる薬物療法が必要である^{1)~3)}。AIH では副腎皮質ステロイドが有効であり^{1,4,5)}、治療目標は血清トランスアミナーゼを持続的に基準値範囲内(ALT 30 U/l 以下)でコントロールすることである^{6)~8)}。副腎皮質ステロイドは長期にわたる投与が必要であり、十分な副作用対策を行う。治療により血清トランスアミナーゼが持続的に基準値範囲内で維持されている場合は予後良好であるが、血清トランスアミナーゼが異常値で推移する場合や再燃を繰り返す場合には病期の進展に十分な注意が必要である。

II. 患者指導

多くの患者では慢性的に発症し、慢性肝炎から肝硬変まで種々の病期が存在する。そのため病期に応じた生活指導が必要である。いずれの病期においても副腎皮質ステロイド治療は有効であり、適切な治療を受けた患者の予後は良好である²⁾。副腎皮質ステロイド治療を中断した症例では再燃する頻度が高いため^{9,10)}、長期にわたり治療を継続する必要がある、副腎皮質ステロイドの副作用や合併症に対する指導が重要である。

III. 薬物療法

- 副腎皮質ステロイドは AIH に対して有効であり、予後を改善することが確認されている。(推奨度1, エビデンスの強さ A)
- 副作用や合併症で副腎皮質ステロイドを使用できない例や副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な例では、アザチオプリンが有効である。(推奨度1, エビデンスの強さ B)。
- 軽症例ではウルソデオキシコール酸により血清トランスアミナーゼ値が改善する場合がある。(推奨度1, エビデンスの強さ C)。

1. 初回治療

1) プレドニゾロン(PSL)

副腎皮質ステロイドとしては、プレドニゾロンが主に使用される。プレドニゾロン導入量の目安は 0.6 mg/kg/日以上である¹¹⁾。中等症以上では、0.8 mg/kg/日以上を目安とする¹¹⁾。初期治療により血清トランスアミナーゼの改善を確認した後、漸減する。ただし、早すぎる減量は再燃の原因となるため¹²⁾、プレドニゾロン 5mg/1~2 週を減量の目安とする。プレドニゾロン投与量が 0.4 mg/kg/日以下では、2.5mg/2~4 週を目安に漸減する。なお、血清トランスアミナーゼが基準値範囲内(ALT 30 U/l 以下)に改善するまで、プレドニゾロン 0.2 mg/kg/日以上を継続する¹¹⁾。血清トランスアミナーゼを基準値範囲内に保つ最低量のプレドニゾロンを維持量として、長期(2 年以上)投与する¹⁰⁾。一般に、血清 IgG は治療効果を反映して低下し、多くの症例では基準値範囲内に改善する¹³⁾。

2) アザチオプリン(イムラン®)

副作用や合併症で副腎皮質ステロイドの使用が困難な例、副腎皮質ステロイドを投与してもトランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされない例にアザチオプリン 1~2 mg/kg/日の投与を行う¹⁴⁾。また、アザチオプリンを併用することにより、副腎皮質ステロイドの投与量を少なくすることができる。しかし、我が国では AIH に対するアザチオプリン投与は保険適用外である。

3) ウルソデオキシコール酸

一般的には、600mg/日を使用する^{15,16)}。ウルソデオキシコール酸のみでトランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされない場合は副腎皮質ステロイド投与を考慮する。また、副腎皮質ステロイド投与中にウルソデオキシコール酸を併用すると、副腎皮質ステロイドの減量を補助できることがあるが¹⁶⁾、エビデンスは確立されていない。

2. 再燃例

初回治療時に副腎皮質ステロイドへの治療反応性が良好であった例では、再燃時においても副腎皮質ステロイドの増量または再開が有効である^{13,17)}。繰り返し再燃する例では、アザチオプリン 1～2 mg/kg/日の併用または変更を考慮する^{14,18,19)}。

3. 治療終了時期について

副腎皮質ステロイド治療により2年間以上血清トランスアミナーゼとIgGが持続的に基準値範囲内で維持されている症例では、副腎皮質ステロイド治療の終了を検討することができる。しかし、副腎皮質ステロイド治療を終了した例のほとんどで3年以内に再燃がみられるため、治療終了後も十分な経過観察が必要である^{9,10)}。

4. 急性発症例

急性肝炎様に発症(急性発症)する症例においても通常のAIH同様に副腎皮質ステロイド治療を行う。しかし、プロトロンビン活性40%以下またはプロトロンビン時間国際標準比1.5以上を示す例は予後不良であり、肝移植も選択肢として考慮する^{20,21)}。

5. 重症例

重症度判定において重症と判断された症例では、肝移植を視野に入れた治療方針の検討が必要である。また、副腎皮質ステロイドパルス療法(例:メチルプレドニゾロン 125～1000mg/日、3日間)や肝補助療法(血漿交換や血液濾過透析)などの特殊治療が効果を示す場合がある。ただし、これらの特殊治療のエビデンスは確立されていない。また、副腎皮質ステロイドパルス療法を行う際には、真菌やサイトメガロウイルスなどによる感染症の合併に十分な注意が必要である。

6. 妊婦例

AIHの妊婦では、妊娠中はAIHの病状が安定するが、出産前後にAIHの増悪が高頻度に認められ、十分な注意が必要である^{22)~24)}。妊娠中はアザチオプリンの投与は禁忌であり、ウルソデオキシコール酸も投与しないことが望ましい。

IV. 副作用・合併症の対策

- 副腎皮質ステロイド長期投与に伴う副作用・合併症に対する予防、対処が必要となる。(推奨度1, エビデンスの強さC)
- 進行例では肝硬変に伴う症候が生じ、これらに対する対処が必要となる。(推奨度1, エビデンスの強さC)

1. 骨粗鬆症

AIHは中年以降の女性に好発し、副腎皮質ステロイド投与が長期となるため、骨粗鬆症の合併頻度が高い。骨塩定量を定期的に施行し、必要に応じて治療を行う。カルシウムやビタミンDの摂取とともに運動が推奨される。薬物療法として、ビスホスホネート製剤、活性型ビタミンD3製剤、ビタミンK製剤などが用いられる²⁵⁾。

2. 糖尿病

慢性肝障害、特に肝硬変では2型糖尿病を合併しやすい。さらに副腎皮質ステロイドを使用することにより糖尿病の合併頻度が上昇する。一般的な食事療法や運動療法に加え、必要に応じて薬物療法を行う。

3. 自己免疫疾患

他の自己免疫疾患を合併しやすい。慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群、関節リウマチなどが高頻度に見られる⁵⁾。

4. 食道・胃静脈瘤

他の慢性肝疾患と同様に、肝硬変例では食道・胃静脈瘤の出現に注意が必要であり、定期的に上部消化管内視鏡検査を行う²⁶⁾。食道・胃静脈瘤破裂のリスクがみられた場合には治療を行う。

5. 肝細胞癌

ウイルス性慢性肝炎に比べ頻度は高くないが、肝細胞癌の合併がみられる^{27)~29)}。特に肝線維化の

進展した肝硬変からの発癌に注意が必要であり、腫瘍マーカー検査と画像検査(エコー・CT・MRI)を定期的に行う。

V. 経過観察

- 肝炎の再燃、副作用・合併症の有無、肝細胞癌の合併などを早期に把握するために、定期的な検査を行い経過観察が必要である。

初期治療の開始後から維持療法に移行するまでは頻回な診察及び血液生化学検査が必要である。維持療法期間には、血清トランスアミナーゼとIgGを基準値範囲内でコントロールする。定期的な検査により、肝炎の再燃、副腎皮質ステロイドの副作用や合併症、肝細胞癌の合併などをチェックする。

VI. 肝移植の適応

- 肝不全に至った AIH では肝移植が適応になる。(推奨度1, エビデンスの強さ B)
- 日本における肝移植の 10 年生存率は 75%と良好であり、他の疾患と比較して同等の成績である。
内科的治療で十分な効果が得られず非代償性肝硬変に至った場合、もしくは急性肝不全として発症した場合には肝移植が有効な治療法となる。非代償性肝硬変では、Child-Pugh スコア 10 点以上で臓器移植ネットワークの脳死肝移植待機リストに登録が可能となる。急性発症例が劇症化あるいは遅発性肝不全に至った場合も肝移植が有効である。

我が国の AIH に対する肝移植の成績は 10 年生存率 75%と良好であり、他の疾患に対する移植成績と同等である³⁰⁾。また、脳死ドナーと生体ドナーの間で、肝移植の成績に明らかな違いはみられない^{30,31)}。肝移植後に AIH が再発する可能性があるが、通常の AIH と同様に内科的治療が有効である。

VII. 専門医への紹介

- 診断及び治療方針の決定、初期治療の開始時には、専門医への相談が望ましい。(推奨度1, エビデンスの強さ C)
- 急性発症の場合、早期に重症化する症例が存在し、専門医に相談することが望ましい。(推奨度1, エビデンスの強さ C)
- 維持療法中や寛解中においても、経時的に専門医のチェックが望ましい。(推奨度1, エビデンスの強さ C)

文献

- 1) Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010; 53: 191-8.
- 2) Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009; 29: 816-23.
- 3) Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42: 53-62.
- 4) Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 691-707.
- 5) Takahashi A, Arinaga T, Ohira H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.
- 6) Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012; 56: 668-76.
- 7) Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011; 140: 1980-9.

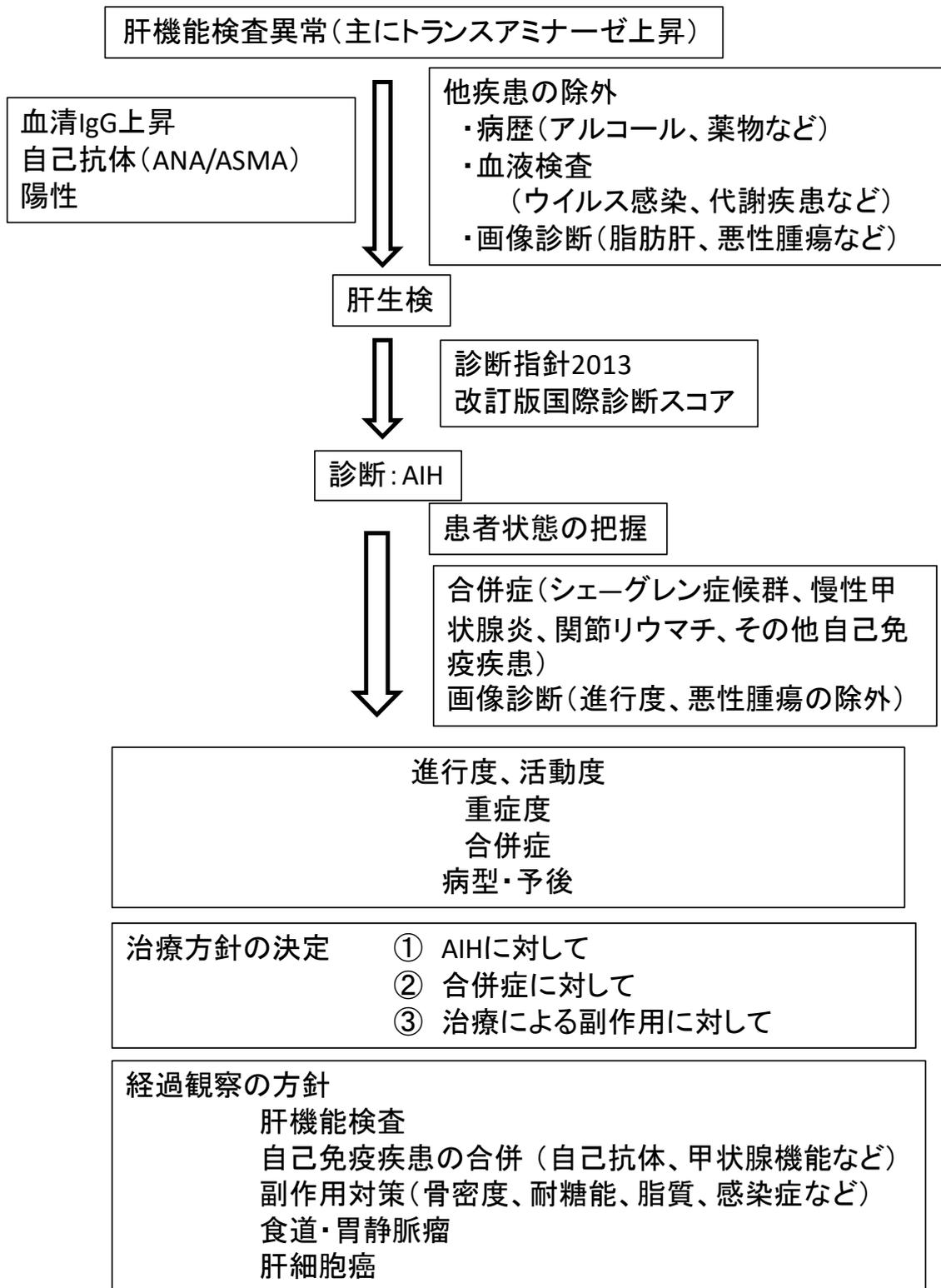
- 8) Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005; 43: 951-7.
- 9) van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013; 58:141-7.
- 10) Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
- 11) 山本和秀. 自己免疫性肝炎の薬物治療と予後に関する調査結果について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 平成 24 年度総括・分担研究報告書. p18-9.
- 12) Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al. Rapid corticosteroid tapering: Important risk factor for type 1 autoimmune hepatitis relapse in Japan. *Hepatol Res* 2015; 45: 638-44.
- 13) Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007; 27: 507-15.
- 14) Takenami T, Sakaguchi K, Nishimura M, et al. Therapeutic effects of azathioprine in combination with low-dose prednisolone in patients with intractable autoimmune hepatitis type 1. *Acta Med Okayama* 2001; 55: 341-7.
- 15) Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999; 30:1381-6.
- 16) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* 2009; 3: 556-62.
- 17) Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002; 35: 890-7.
- 18) Yokokawa J, Kanno Y, Saito H, et al. Risk factors associated with relapse of type 1 autoimmune hepatitis in Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 641-6.
- 19) Czaja AJ, Wang KK, Shiels MT, et al. Oral pulse prednisone therapy after relapse of severe autoimmune chronic active hepatitis. A prospective randomized treatment trial evaluating clinical, biochemical, and lymphocyte subset responses. *J Hepatol* 1993; 17: 180-6.
- 20) Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, et al. Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 255-8.
- 21) Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 2013; 43: 630-8.
- 22) Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, et al. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012; 38: J239-44.
- 23) Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, et al. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 350-6.
- 24) Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:556-60.
- 25) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 337-50.
- 26) Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1051-7.
- 27) Ohira H, Abe K, Takahashi A, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2013; 48: 109-14.
- 28) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 2012; 32: 837-44.
- 29) Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels

leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1197-205.

30) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2015; 50: 156-9.

31) Schramm C, Bubenheim M, Adam R, et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2010; 16: 461-9.

5. 自己免疫性肝炎診断、治療方針決定までの手順



6. 自己免疫性肝炎診断、治療方針決定までのサマリーシート

AIH 診断、治療方針決定のためのサマリーシート

基本的データ	
基本	性別:男・女 年齢__歳 T.Bil__mg/dl, AST__U/L, ALT__U/L ALP__U/L, \square GGTP__U/L, IgG __mg/dl 抗核抗体(陰性・陽性)__倍 抗平滑筋抗体(陰性・陽性)__倍、抗 LKM-1 抗体(陰性・陽性)
除外診断 (*とくに急性肝炎で測定が望ましい。)	薬物治療歴(なし・あり)、飲酒歴(なし・あり) HBs 抗原(陰性・陽性)、HBc 抗体(陰性・陽性) HCV 抗体(陰性・陽性)、HCV-RNA (陰性・陽性) 抗ミトコンドリア抗体・M2 抗体(陰性・陽性) 血清鉄 __ \square g/dl、フェリチン __ng/ml 血清銅 __ \square g/dl、セルロプラスミン __mg/dl *IgM-HA 抗体、*IgM-HBc 抗体、*IgA-HE 抗体、 *IgM-CMV 抗体、*IgM-EB VCA 抗体 画像診断:脂肪肝(なし・あり)、占拠性病変(なし・あり)
重症度	Alb __g/dl、PT __%、INR __ 黄疸(なし・あり)、腹水(なし・あり)、肝性脳症(なし・あり) 画像診断:肝萎縮(なし・あり)、肝実質の不均質化(なし・あり)
合併症	甲状腺機能低下症状(なし・あり)、乾燥症状(なし・あり) 関節痛(なし・あり)、free T4 __ \square g/dl、TSH __ \square U/dl 抗 TPO 抗体(陰性・陽性)、抗 SS-A 抗体(陰性・陽性) 抗 SS-B 抗体(陰性・陽性)、リウマトイド因子(陰性・陽性) 糖尿病(なし・あり)、HbA1c __% 骨粗鬆症(なし・軽度・高度)
その他	HLA-DR(DRB1) __ 血小板数 __万/ \square 、AFP__ng/dl、PIVKA-II __mAU/ml
病理所見	インターフェイス肝炎(なし・あり)、形質細胞浸潤(なし・あり) ロゼット形成(なし・あり)、emperipolesis(なし・あり) 肝実質の壊死・炎症(なし~軽度・中等度・高度) 中心静脈周囲の肝細胞壊死(なし・あり)、胆管病変(なし・あり)
特記事項	
診断	
診断指針 国際診断基準	典型例・非典型例 改訂版 AIH 診断スコア __点(確診・疑診・その他) 簡易型 AIH 診断スコア __点(確診・疑診・その他)
組織診断	Stage __, Grade __ 慢性肝炎・肝硬変・急性肝炎・その他
重症度	重症・中等症・軽症 Child-Pugh score __点(A・B・C) MELD score __点、肝移植適応ガイドラインスコア __点
合併症	食道胃静脈瘤(なし・あり)、浮腫・腹水(なし・あり) 肝性脳症(なし・あり)、肝細胞癌(なし・あり)
特記事項	

治療方針	
AIH	プレドニゾロン(その他: _____) ____mg/日 UDCA ____mg/日、アザチオプリン ____mg/日 ステロイドパルス療法 (なし・あり) その他:
合併症に対して	
専門医へのコンサルト	当面必要なし・必要性が高い
肝移植	当面必要なし・将来可能性大・ 移植専門医へのコンサルトが勧められる
特記事項	

7. 自己免疫性肝炎診療の臨床的・クエスチョン

I. 基本的事項

QI-1: 自己免疫性肝炎(AIH)とはどのような疾患か？

◆解説: 自己免疫性肝炎は英語では Autoimmune hepatitis と言い、頭文字をとって AIH と呼ばれる。血清学的には高 γ グロブリン血症や自己抗体の出現が高頻度にみられるが、これらの特徴は AIH に特異的なものではなく、診断には同様な病態を呈する他の疾患を除外する必要がある。臨床像は多彩であり、多くの症例は慢性の経過を辿るが、急性肝炎様に発症(急性発症)する例も存在する。急性発症例には急性肝不全へと進行する症例がある。また、診断時にすでに肝硬変に進展している症例もある。

AIH は自己抗体の出現パターンにより、抗核抗体、抗平滑筋抗体が陽性の 1 型と抗肝腎ミクロソーム(LKM)-1 抗体陽性の 2 型に分類される。本邦では 1 型がほとんどであり、2 型はきわめて稀である。

根拠となる文献

- 1) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. 自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013年). http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/AIH-Guideline.pdf.
- 2) Krawitt EL. N Engl J Med 2006; 354: 54-66.
- 3) Czaja A, et al. Gastroenterology 2010; 139: 58-72.

QI-2: 病因はどのように考えられているか？

A: 病因は不明であるが、自己免疫機序の関与が想定されている。

◆解説: AIH 発症の原因は現在なお不明であるが、抗核抗体などの自己抗体陽性、高 γ グロブリン血症、他の自己免疫疾患の合併、副腎皮質ステロイド治療に対する反応性などから、免疫寛容システムの破綻による自己免疫機序の関与が想定されている。肝内浸潤リンパ球は T 細胞優位であり、肝細胞に対する自己反応性 T 細胞の活性化とそれを抑制すべき免疫制御性 T 細胞の機能異常による細胞性免疫異常が肝細胞障害の主因と考えられている。特定の遺伝因子を持つ個体(遺伝要因)に、何らかの誘因(環境要因)が加わると発症すると推定されているが、肝細胞に対する自己免疫現象の標的抗原はいまだに同定されておらず、本疾患に特異的な自己抗体も同定されていない。

根拠となる文献

- 1) Muratori L, et al. J Autoimmun 2013; 46: 74-80.
- 2) Heneghan MA, et al. Lancet 2013; 382: 1433-44.
- 3) Liberal R, et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25: 653-64.
- 4) Czaja AJ. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2007; 1: 113-28.

QI-3: 感染症や薬物投与が誘因となって発症することがあるか？

A: ウイルス感染や薬物への暴露などが誘因となり発症することがある。

◆**解説:** ウイルス感染や薬物への暴露が誘因となり発症することが示唆されており、ウイルス感染や薬物代謝産物による自己成分の修飾や外来蛋白と自己成分との分子相同性 (molecular mimicry) などにより自己免疫の病態が誘導されると推定されている。しかし、高頻度に発症の契機となる特定のウイルスや薬物は発見されていない。ウイルス感染症では、A 型～C 型及び E 型肝炎ウイルス、Epstein-Barr (EB) ウイルス、麻疹ウイルス、サイトメガロウイルスなどが報告されており、薬物ではミノマイシン、イソニアジド、メチルドーパ、インターフェロン α 、アトルバスタチン、抗 TNF α 阻害薬などがある。薬物が誘因となる場合、もともと存在した AIH が薬物により顕在化したものや、自己免疫現象を伴う薬物性肝障害、AIH と薬物性肝障害とを合併したものなどの可能性が考えられ、鑑別は困難である。肝組織所見を含めて慎重に診断する必要がある。妊娠・出産を契機に AIH が発症・増悪することもあり、ホルモン環境も発症に関連する可能性がある。

根拠となる文献

- 1) Mieli-Vergani G, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 320-9.
- 2) Czaja AJ. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1224-31.
- 3) Björnsson E, et al. Hepatology 2010; 51: 2040-8.

QI-4: 患者は日本に何人くらい存在するか？

A: 1 万から 2 万人くらい存在していると推定される。

解説: 我が国の AIH の有病率、罹患率に関する詳細な疫学調査は行われていない。また、2015 年 1 月 1 日に厚生労働大臣が指定する指定難病となったが、対象は中等症、重症および肝硬変のみであることから実態は把握できない。2005 年に行われた全国疫学調査(層化無作為抽出法)によると 2004 年 1 年間の患者数は 9,533 人と推定され、以前の同調査と比較して増加している。また、最近 2 次医療圏で行われた疫学調査から推測すると、我が国には約 2 万人の 15 歳以上の患者が存在している可能性がある。また、同調査から年間約 2,000 人が発症している可能性も示唆されている。しかし、非典型例や診断困難例もあり、正確な患者数は明らかではない。

根拠となる文献

- 1) *大浦麻絵. 肝胆膵 2007; 54: 425-30.
- 2) *Yoshizawa K, et al. Hepatol Res 2016; 46: 878-83.

Memo: AIH の有病率についての海外の報告

世界においても全国規模での疫学調査は少ないが、全疾患の登録制度のあるオランダやデンマークでは、その登録データから、前者では有病率 18.3、罹患率 1.1、後者では有病率 23.9、罹患率 1.68 であった。また、住民対象の研究では、世界 10 数か国で一部地域に限った疫学調査が行われ、有病率は 4.0～42.9 とかなりばらつきがみられている。医療保険システムの違いや調査方法、用いられている診断基準の違いなどが原因とも考えられる。

根拠となる文献

- 1) van Gerven NM, et al. Scand J Gastroenterol 2014; 49: 1245-54.
- 2) Grønbaek L, et al. J Hepatol 2014; 60: 612-7.

QI-5:どのような人が罹りやすいか？

A:罹りやすい特定の遺伝因子(とくに HLA)を持つ人に多い。

◆解説:男女比は 1:6 と女性に多く、発症は 50～70 歳台が多いが小児期から高齢者まで全年齢で見られる。現在、罹りやすさに関連することが明らかなものは、特定の HLA を持った人である。我が国では、疾患感受性遺伝子として HLA-DR4 (DRB1*0405) が指摘されており、約 70% の症例が HLA-DR4 陽性である。欧米では HLA-DR3 あるいは DR4 どちらかを有する人に発症しやすいが、その機序は十分には解明されていない。また、関節リウマチ、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群などを合併することがあり、自己免疫疾患としての素因を持つ人の方が発症しやすい。現在、発症にかかわる網羅的遺伝子解析(ゲノムワイド遺伝子解析)が行われ、HLA-DR をはじめ複数の遺伝子が関与していると考えられている。

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ, et al. Gastroenterology 2010; 139: 58-72.
- 2) Yoshizawa K, et al. J Gastroenterol 2011; 46 Supplement: 42-7.
- 3) * Seki T, et al. Hepatology 1990; 12: 1300-4.
- 4) Yoshizawa K, et al. J Hepatol 2005; 42: 578-84.
- 5) de Boer YS, et.al. Gastroenterology 2014; 147: 443-52.

QI-6:遺伝するか？

A:遺伝するとは言えないが、かかりやすい遺伝要因はある。

◆解説:AIH の発症には特定の HLA との関連(我が国においては HLA-DR4、欧米においては DR3 と DR4)が示されており、遺伝的な要因は少なからずあるものと考えられている。しかし、同胞内での発症例は非常にまれであり、遺伝するとまではいえない。全国調査では同胞内発症は 1.0%にみられるのみであった。

根拠となる文献

- 1) Krawitt EL. N Engl Med 2006; 354: 54-66.
- 2) Donaldson PT. Semin Liver Dis 2002; 22: 353-64.
- 3) * Hodges S, et al. Gut 1991; 32: 299-302.
- 4) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.

II. AIH の診断

QII-1:どのような症状が生じるか？

A:AIH で特異的に認められる症状はない。

◆解説:しばしば全身倦怠感、易疲労感、食欲不振などの自覚症状を伴い、肝障害が著明な場合は黄疸などの他覚症状がみられる。一方、自覚症状を全く伴わず、偶然に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。また、診断時から浮腫、腹水などの肝硬変に伴う症状がみられることもある。

検索式:Search (((autoimmune hepatitis) AND symptom OR complaint OR characteristics)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication type]) (247→34→3)

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ. Liver Int 2009; 29: 816-23.
- 2) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.
- 3) Toda G, et al. J Hepatol 1997; 26: 1207-12.

QII-2:臨床データの特徴は？

A:ALT 優位の血清トランスアミナーゼ高値がみられ、抗核抗体、抗平滑筋抗体等の自己抗体陽性、血清 IgG 高値であることが特徴である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:A

◆解説:ALT 優位の血清トランスアミナーゼ高値がみられることが特徴的で、加えて抗核抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体陽性、血清 IgG 高値の所見がみられる。なお、近年は診断時の血清トランスアミナーゼ、IgG が比較的 low 値の症例が増加している。最近の全国調査では、ALT 値 100 U/l 以下の症例が全体の 34.2%、IgG 値 2000mg/dl 以下の症例が 38.9%を占めていた。多くの場合は ALP、γ GTP 等の胆道系酵素の著明な上昇はみられず、それらの著明な上昇を伴う場合は原発性胆汁性胆管炎 (PBC) や薬物性肝障害も疑うべきである。

検索式:Search (((autoimmune hepatitis) AND (symptom OR complaint OR characteristics)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (247→34→4) [1]

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ. Liver Int 2009; 29: 816-23.
- 2) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.
- 3) Toda G, et al. J Hepatol 1997; 26: 1207-12.
- 4) Miyake Y, et al. Dis Liver Dis 2010; 42: 51-4.
- 5) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.

QII-3: 診断における自己抗体の意義は？

A: 抗核抗体または抗平滑筋抗体の存在は診断に有用である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:A

◆解説: AIH の疾患特異的自己抗体は未だ同定されていないが、抗核抗体または抗平滑筋抗体陽性の症例が多い。最近の全国調査では、抗核抗体陽性率は 90.7%、抗平滑筋抗体陽性率は 40.9%で、抗核抗体陰性例の 50%は抗平滑筋抗体陽性であった。なお、欧米の AIH2 型で認められることが多い抗肝腎ミクロソーム(LKM)-1 抗体の我が国における陽性頻度は極めて低く、陽性であっても抗核抗体と同時に陽性の症例が多い。

また、自己抗体の検出およびその力価は経過中に変動することもあり、診断時には陰性であっても後に陽性となることもある。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND antibody OR ANA OR ASMA)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (1571→33→3) [1]

根拠となる文献

- 1) Efe C, et al. Scand J Gastroenterol 2013; 48: 504-8.
- 2) Mehendiratta V, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 98-103.
- 3) Zachou K, et al. J Autoimmune Dis 2004; 1: 2.
- 4) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.

QII-4: 鑑別すべき疾患には何があるか？

A: 肝障害をきたすあらゆる疾患との鑑別、除外が必要である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:A

◆解説: AIH の診断は基本的に除外診断であり、ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害、健康食品による肝障害を含む薬物性肝障害、脂肪性肝疾患、肝炎ウイルス以外のウイルス感染 (EB ウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルスなど) による肝障害などの他の原因をまず除外することが重要である。臨床的に鑑別が特に問題となるのは、薬物性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患である。両疾患とも抗核抗体などの自己抗体が陽性となる症例があり、鑑別に注意を要する。詳細な薬物摂取歴の聴取が重要で、組織学的検討が鑑別における重要な情報をもたらすことも少なくない。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND differential diagnosis)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (1147→9→4)

根拠となる文献

- 1) Efe C, et al. Scand J Gastroenterol 2013; 48: 504-8
- 2) Suzuki A, et al. Hepatology 2011; 54: 931-9.
- 3) Yatsuji S, et al. J Gastroenterol 2005; 40: 1130-8.
- 4) Umemura T, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 48-55.

QII-5: 診断に肝生検は必要か？

A: 診断、鑑別のためには施行するのが望ましい。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:B

◆解説: AIH との鑑別が問題となる薬物性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患との鑑別には、組織学的検討が重要である。また、急性発症例が、急性肝炎か慢性肝炎の急性増悪かを鑑別する際にも、組織学的検討は重要である。

血清トランスアミナーゼ上昇が軽度でも組織学的な活動性が高度な症例も少なくないため、活動性の把握のためにも組織学的検討は有用と考えられる。ただし、重症例などで肝生検の施行が困難な場合は、敢えて行う必要はない。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND liver biopsy)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])(1004→13→2)

根拠となる文献

- 1) Björnsson E, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 57-63.
- 2) Efe C, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36: 185-8.

QII-6: 特徴的な肝組織像はあるか？

A: 単核球、特に形質細胞の浸潤をともなうインターフェイス肝炎像は特徴的である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:B

◆解説: 単核球浸潤をともなうインターフェイス肝炎像は AIH に高頻度に認められる組織像で、形質細胞浸潤を伴うことが多い。また小葉内の肝細胞壊死、肝細胞ロゼット形成、emperipolesis なども少なからず観察される。他の肝障害をきたす原因が否定的である場合には、肝細胞ロゼット形成、emperipolesis は AIH としての診断上の有用性が報告されている。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND histology)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type]) (1014→21→4)

根拠となる文献

- 1) Guindi M. Clin Liver Dis 2010; 14: 577-90.
- 2) Carpenter HA, et al. Clin Liver Dis 2002; 6: 685-705.
- 3) Terracciano LM, et al. Am J Clin Pathol. 2000; 114: 705-11.
- 4) de Boer YS, et al. Histopathology 2015; 66: 351-62.

QII-7:診断に画像検査は必要か？

A:診断時の進行度の評価や急性肝不全様発症の診断には有用である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:D

◆解説:AIH に特異的な画像所見はない。しかし、急性肝不全様の発症様式を呈する AIH では単純 CT 検査にて不均一な低吸収領域像を呈することが多く、他の原因による急性肝不全との鑑別に有用であるとの報告がある。

検索式:Search(((autoimmune hepatitis) AND imaging)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (82→3→2)

根拠となる文献

- 1) Sahni VA, et al. Abdom Imaging 2010; 35: 75-84.
- 2) Yasui S, et al. Hepatol Res 2012; 42: 42-50.

QII-8:診断は「自己免疫性肝炎の診断基準 2016」に沿って行うべきか？

A:日本人症例の診断には有用である。

◆解説:AIH は人種により遺伝的背景、臨床像、治療反応性が少なからず異なる。「自己免疫性肝炎の診断指針(2016)」は、我が国における全国調査の結果も参照にして作成されたもので、日本人の AIH 診断には有用と考えられる。

QII-9:診断には改訂版国際診断基準が有用か？

A:診断感受性に優れており、特に非定型例の診断には有用である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:A

◆解説:日本を含む世界各国の AIH の基礎、臨床研究者から構成される国際 AIH グループ (IAIHG) は 1999 年に改訂版国際診断基準を発表した。この診断基準で提唱されたスコアリングシステムは 13 項目の検討項目について各々点数をつけ総合点で診断するもので、その診断感受性は 97~100%と極めて高いことが国内外で検証されている。特に非定型例の診断には有効である。しかし、判定すべき項目数の多いことが日常診療で汎用するうえでの問題点である。また、この診断基準の作成目的は AIH の病態、治療研究の対象となる症例の抽出であり、日常診療における診断での利用を必ずしも念頭においたものではないことに留意する必要がある。よって、日常診療での AIH 診断にあたっては、過度に本スコアに固執すべきではないと IAIHG も注意喚起を行っている。

検索式:Search (((autoimmune hepatitis) AND international AIH group)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (87→13→5)

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ. Hepatology 2008; 48: 1540-8.
- 2) Koay LB, et al. Dig Dis Sci 2006; 51: 1978-84.
- 3) Zeniya M, et al. J Gastroenterol 2005; 40: 1148-54.

- 4) Alvarez F, et al. J Hepatol 1999 ;31:929-38
- 5) Czaja AJ. Dig Dis Sci 1996; 41: 305-14.

QII-10: 診断には簡易型国際診断基準が有用か？

A: 診断特異性に優れており、特に副腎皮質ステロイド治療の判断には有用である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:B

◆解説:改訂版国際診断基準は検討項目数が多く日常診療における利便性に欠けるとの批判を受け、IAIHG は 2008 年に 4 項目からなる簡易型国際診断基準を作成した。この 4 項目は、我が国を含む世界 10 か国の AIH 359 例の統計学的解析から診断に寄与する独立因子として抽出されたものである。そのため、簡易型国際診断基準は感受性よりも特異性に優れているのが特徴であるが、同時に診断の見落としが生じる可能性があることも示唆されている。

すなわち、改訂版国際診断基準は診断感受性に優れ自己抗体陽性、IgG 高値などの所見が目立たない非定型的症例も拾い上げて診断することができる。一方、簡易型国際診断基準は診断特異性に優れ、AIH 類似症例と真の AIH 症例の鑑別に有用である。したがって、簡易型国際診断基準では急性発症例を含む非定型的症例を見落とす可能性があることを念頭におき、症例に応じて両診断基準を適宜使い分けることが肝要である。

検索式:Search (((autoimmune hepatitis) AND simplified criteria)) (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (33→7→5)

根拠となる文献

- 1) Fujiwara K, et al. Liver Int. 2011; 31:1013-20.
- 2) Czaja AJ. Gastroenterology 2011; 140: 1472-80.
- 3) Qiu D, et al. J Hepatol 2011; 54: 340-7.
- 4) Miyake Y, et al. Dig Liver Dis 2010; 42: 210-5.
- 5) Hennes EM, et al. Hepatology 2008; 48: 169-76.

QII-11: 急性発症例の診断に何が有用か？

A: 病理組織学的検討、画像診断が有用である。

◆推奨度:2, エビデンスの強さ:C

◆解説:急性発症例では自己抗体陰性、IgG 低値の症例も少なからずみられる。そのような症例では改訂版および簡易型国際診断基準で確診や疑診に至らないことがあるため、診断に難渋することもある。他の原因が否定された場合には、自己抗体陰性、IgG 低値でも AIH を疑うことが肝要である。

組織学的には小葉中心性壊死像を呈することが多い。また、急性肝不全様の発症様式を呈する AIH では単純 CT 検査にて不均一な低吸収領域像を呈することが多く、他の原因による急性肝不全との鑑別に有用であるとの報告がある。

検索式:Search (((autoimmune hepatitis) AND acute presentation)) NOT ((review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (68→7→5)

根拠となる文献

- 1) Abe K, et al. World J Hepatol 2012; 4:262-7.

- 2) Miyake Y, et al. Dig Liver Dis 2010; 42: 51-4.
- 3) Stravitz RT, et al. Hepatology 2011; 53: 517-26.
- 4) Abe M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 255-8.
- 5) Hofer H, et al. J Clin Pathol 2006; 59: 246-9.

QII-12:原発性胆汁性胆管炎の病像を伴う症例（いわゆる“オーバーラップ症候群”）の診断には何が有用か？

A:Paris Criteria が診断に用いられることが多い。

◆**推奨度:1, エビデンスの強さ:C**

◆**解説:**AIH と原発性胆汁性胆管炎(PBC)の両者の病像を併せ持つ、いわゆる“オーバーラップ症候群”の頻度については、PBC の 10%程度、AIH の 10~20%程度と報告されているが、確立された診断基準が存在しないために詳細は不明である。また、AIH と PBC のどちらか一方の病態が先行する症例と AIH と PBC の病態がほぼ同時に出現する症例が存在する。

“オーバーラップ症候群”の診断には、AIH の代表的な 3 つの臨床的特徴(①ALT が基準値上限の 5 倍以上、②IgG が基準値上限の 2 倍以上または抗平滑筋抗体陽性、③組織学的に単核球浸潤を伴うインターフェイス肝炎像がみられる)、PBC の代表的な 3 つの臨床的特徴(①ALP が基準値上限の 2 倍以上または γ GTP が基準値上限の 5 倍以上、②抗ミトコンドリア抗体陽性、③組織学的に胆管病変を伴う)のそれぞれ 2 項目以上を満たすとの基準(Paris Criteria)が用いられることが多い。一方、IAIHG は AIH と PBC の病像を兼ね備えた病態は存在するが、独立した疾患概念は存在せず、AIH あるいは PBC の主たる病態に分類されるべきであると提唱している。

検索式:Search((autoimmune hepatitis) AND overlap syndrome)) NOT ((review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (127→20→6)

根拠となる文献

- 1) Bonder A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 609-12.
- 2) Kuiper EM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 530-4.
- 3) Muratori P, et al. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1420-5.
- 4) Suzuki Y, et al. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 699-706.
- 5) Chazouillères O, et al. Hepatology 1998; 28: 296-301.
- 6) * Boberg KM, et al. J Hepatol 2011; 54: 374-85.

III. AIH の薬物治療

QIII-1: どのような症例で治療が必要か？

A: 血清トランスアミナーゼが異常値 (ALT >30 IU/l) を示す症例では、薬物治療が必要である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:A

◆解説: 治療が行われなかった場合、血清トランスアミナーゼが基準値上限の 10 倍以上の症例、または 5 倍以上かつ γ グロブリンが基準値上限の 2 倍以上を示す症例の 60% が 6 か月以内に死亡し、肝病理組織で架橋壊死や多小葉壊死がみられる症例の 45% が 5 年以内に死亡すると報告されている。また、海外で行われたコホート研究およびシステマティックレビューにより、診断時に無症状かつ血清トランスアミナーゼ上昇が軽度の症例においても、治療が行われなければ予後不良となることが示されている。したがって、血清トランスアミナーゼが異常値を示す症例は治療対象である。なお、脂肪性肝疾患や甲状腺疾患など他の原因による肝障害の症例、PBC や PSC の病態を併せ持つ症例も存在することから、治療開始前に組織学的検索による評価を行い、治療の選択をする必要がある。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND (natural OR untreated OR RCT OR RCTs)) NOT (case report OR case reports [Publication Type])) (374→15→4)

根拠となる文献

- 1) Lamers MM, et al. J Hepatol 2010; 53:191-8.
- 2) Czaja AJ. Liver Int 2009; 29:816-23.
- 3) Al-Chalabi T, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1389-95.
- 4) Feld JJ, et al. Hepatology 2005; 42:53-62.

QIII-2: 治療目標は？

A: 血清トランスアミナーゼを持続的に基準値範囲内 (ALT \leq 30 U/l) でコントロールすることである。

◆推奨度 1, エビデンスの強さ:B

◆解説: 我が国の AIH 症例の長期予後は 10 年生存率 95% 以上と良好であり、一般人口と差がないことが報告されている。また、血清トランスアミナーゼが基準値範囲内にコントロールされた症例では予後良好であるが、治療経過中に血清トランスアミナーゼが異常値で推移する症例や再燃を繰り返す症例では慢性肝不全への進展や肝発癌の頻度が高いことが示されている。したがって、予後を良好に保つためには、血清トランスアミナーゼを持続的に基準値範囲内でコントロールすることが必要である。ただし、血清トランスアミナーゼが基準値範囲内でも半数近くで組織学的に活動性があり、組織学的寛解に至ったものに比べ予後が不良であるため、組織学的な評価も必要である。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND therapy OR treatment)) AND prognosis) NOT (case reports OR case report OR review [Publication Type])) (441→43→5)

根拠となる文献

- 1) Yoshizawa K, et al. Hepatology 2012; 56: 668-76.
- 2) Hino-Arinaga T, et al. J Gastroenterol 2012; 47: 569-76.
- 3) Hoeroldt B, et al. Gastroenterology 2011; 140: 1980-9.
- 4) Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.
- 5) Dhaliwal HK, et al. Am J Gastroenterol 2015; 110:993-9.

QIII-3: 治療の第一選択薬は？

A: 副腎皮質ステロイドが第一選択薬である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:A

◆解説: AIH の病因が不明であるため根治的治療法は確立されておらず、副腎皮質ステロイドが第一選択薬となる。副腎皮質ステロイドとしては、プレドニゾロンが広く使用されている。我が国の最近の全国調査では、80%の症例でプレドニゾロン投与が行われている。また、プレドニゾロンで治療された症例の98%で血清トランスアミナーゼの改善が得られている。合併症や副作用のために副腎皮質ステロイドを使用できない症例では、アザチオプリンの投与を考慮する。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid)) AND (human OR patient OR patients) NOT (overlap OR overlaps)) NOT (de novo) NOT (letter OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (625→152→2) [1]

根拠となる文献

- 1) Lamers MM, et al. J Hepatol 2010; 53: 191-8.
- 2) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.
- 3) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.

QIII-4: 副腎皮質ステロイドの適切な開始量は？

A: プレドニゾロン換算で 0.6mg/kg/日以上を目安とする。なお、中等症以上では、0.8mg/kg/日以上が目安となる。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説: 我が国の AIH 症例は欧米の症例に比べて副腎皮質ステロイド治療に対する反応性が良好であり、プレドニゾロンで治療される症例の67.7%で開始量が30~50mg/日と欧米に比べて少量である。血清トランスアミナーゼを早期に基準値範囲内に改善させるためには、プレドニゾロン開始量として0.6mg/kg/日以上が必要であり、中等症以上の症例では、プレドニゾロン開始量として0.8mg/kg/日以上が必要である。AASLD の診療ガイドラインでは、プレドニゾロン 60mg/日またはプレドニゾロン 30mg/日とアザチオプリン 50mg/日(または1~2mg/kg/日)の併用療法による治療導入が推奨されている。また、EASL の診療ガイドラインではプレドニゾロン 60mg/日より開始し、3 週目以降にアザチオプリンを併用する治療法が推奨されている。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND (treatment OR therapy) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid)AND (initial)))) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (105→53→2) [2]

根拠となる文献

- 1) *厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 平成 24 年度総括・分担研究報告書 p18-9.
- 2) Takahashi A, et al. Hepatol Res 2015; 45: 638-44.
- 3) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.
- 4) * Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.

QIII-5: 治療開始後における副腎皮質ステロイドの減量法は？

A: 副腎皮質ステロイド治療による血清トランスアミナーゼ改善後の再燃をさけるためには、投与量の漸減法が重要である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説: 初期投与量を2週間程度続け、血清トランスアミナーゼの改善を確認した後、1~2週毎にプレドニゾロン換算で5mgを漸減する。血清トランスアミナーゼの改善が不十分であれば、2~4週毎にゆっくり減量する。プレドニゾロン投与量が0.4mg/kg/日以下では、2~4週毎に2.5mgを維持量まで漸減する。なお、血清トランスアミナーゼが基準値範囲内に改善する時点までの減量速度が早い症例、改善時のプレドニゾロン投与量が少ない症例が早期に再燃しやすいため、血清トランスアミナーゼが基準値範囲内に改善するまでは減量を慎重に行い、0.2mg/kg/日以上以上の投与を続ける。また、維持療法としてはプレドニゾロン5~7.5mg/日を投与されている症例が多く、ほとんどの症例でプレドニゾロン維持量は10mg/日以下である。AASLDの診療ガイドラインでは、プレドニゾロン60mg/日単独で開始した場合は4週目に30mgに、プレドニゾロン30mg/日とアザチオプリン50mg/日で治療開始した場合には4週目に15mgに減量することとされている。また、EASLの診療ガイドラインでは、治療開始後3週目以降にアザチオプリンを併用する事が原則で、60mgの初期投与量から4週目まで10mg/週で減量し、8週目まで5mg/週で減量、以後漸減するという方針になっている。

検索式: Search (((((((autoimmune hepatitis) AND (treatment OR therapy))) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid))) AND (taper or tapering))) NOT (case report OR case reports OR review OR editorial OR comments)) (23→13→2) [2]

根拠となる文献

- 1) *厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 平成24年度総括・分担研究報告書 p18-9.
- 2) Takahashi A, et al. Hepatol Res 2015; 45: 638-44.
- 3) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.
- 4) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.

QIII-6: 副腎皮質ステロイド治療によるリスク(副作用)は？

A: 下記の場合は、副腎皮質ステロイド投与が原則禁忌である: 有効な抗菌剤の存在しない感染症、消化性潰瘍、精神病、結核性疾患、単純疱疹性角膜炎、後囊白内障、緑内障、高血圧症、電解質異常、血栓症、最近行った内臓の手術創のある患者、急性心筋梗塞。
また、下記の発症に注意が必要である: 感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化管潰瘍、膵炎、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、緑内障、後囊白内障、血栓症、満月様顔貌、野牛肩、ざ瘡、多毛など。

◆解説: 骨粗鬆症の予防については、ガイドラインが作成されている。副腎皮質ステロイドを3か月以上使用中あるいは使用予定の患者で、既存骨折の有無、年齢、ステロイド投与量、腰椎骨密度からなる4つの危険因子スコアの合計が3以上のとき、薬物療法を開始する。薬物療法の第一選択はビスホスホネート製剤(アレンドロネート、リセドロネート)である。

根拠となる文献

- 1) 医薬品検索イーファーマ プレドニン錠添付文章
<http://www.e-pharma.jp/allHtml/2456/2456001F1310.htm>
- 2) Suzuki Y et al. J Bone Miner Metab. 2014; 32:337-50.

QIII-7: 副腎皮質ステロイド治療の中止が可能か？

A: 原則として、治療中止は困難である。ただし、維持療法(プレドニゾン換算で 10mg/日以下)により血清トランスアミナーゼと IgG が基準値範囲内に 24 ヶ月間以上維持されている症例では副腎皮質ステロイド治療の中止を検討することが出来る。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説: 副腎皮質ステロイド治療中止後に 50~90%で再燃し、再燃は中止後 12 か月以内で起こることが多い。再燃を繰り返すことが生命予後の悪化につながることから、原則として治療中止は困難である。しかし、治療中止時の血清 ALT が基準値上限の半分以下で血清 IgG が 1200mg/dL 以下の症例では再燃が少ないことが報告されている。血清トランスアミナーゼの基準値範囲内までの改善から肝組織における炎症所見の消失までには 3~8 ヶ月間の遅れがあることも考慮すると、血清トランスアミナーゼと IgG が基準値範囲内に改善してから 2 年間、または肝組織における炎症所見の消失から 18 か月間にわたり血清トランスアミナーゼと IgG が持続的に基準値範囲内に維持されている症例では治療中止を考慮することが可能と思われる。ただし、副腎皮質ステロイド中止後に寛解を維持できる症例は稀であり、中止後も生涯再燃のモニタリングが必要である。なお、経過中に再燃した症例のうち初期治療での副腎皮質ステロイドに対する治療反応性が良好であった症例の多くでは、再燃時においても副腎皮質ステロイド投与により治療効果が得られる。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND (relapse OR recurrence)) AND (treatment OR therapy)) NOT (case reports OR case report OR review [Publication Type]) (212→10→3)

根拠となる文献

- 1) Hartl J, et al. J Hepatol 2015; 62: 642-6.
- 2) van Gerven NM, et al. J Hepatol 2013; 58: 141-7.
- 3) Montano-Loza AJ, et al. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1005-12.

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND (relapse or recurrence)) AND (meta-analysis or systematic review)) AND corticosteroid) (45→5→2)

根拠となる文献

- 4) Czaja AJ. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39:1043-58.
- 5) Selvarajah V, et al. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 691-707.

QIII-8: 副腎皮質ステロイドの効果判定はどのようにしたらよいか？

A: 血清トランスアミナーゼと IgG 値を治療効果の指標とする。なお、可能な場合には、肝病理組織における炎症所見の消失を確認することが望まれる。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説: 血清トランスアミナーゼが持続的に基準値範囲内にコントロールされている症例では予後良好である。また、治療中止時の血清トランスアミナーゼ及び IgG が基準値範囲内の症例では再燃が少ないとされている。したがって、血清トランスアミナーゼと IgG の推移を指標に治療を行う。一方、血清トランスアミナーゼが基準値範囲内の症例においても、治療中の 55%、治療中止後の 20%で肝組織には炎症所見がみられることが報告されている。したがって、可能な症例では肝生検を施行して肝組織での炎症所見を確認することが望ましい。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND (therapy or treatment)) AND prognosis) NOT (case reports OR case report OR review [Publication type]) (476→5→1)

根拠となる文献

1) Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND (relapse OR recurrence)) AND (treatment OR therapy)) NOT (case reports OR case report OR review [Publication type]) (212→9→1)

根拠となる文献

2) Montano-Loza AJ, et al. Am J Gastroenterol 2007; 102:1005-12.

QIII-9: 副腎皮質ステロイドで効果が得られない場合はどうしたらよいか？

A: ①服薬コンプライアンス低下の有無を確認する。②服薬コンプライアンスが良好にもかかわらず効果が得られない場合は、アザチオプリンの併用(50mg/日)を考慮する。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説: 副腎皮質ステロイドの治療効果の判断にあたっては、副作用発現などによる服薬コンプライアンスの低下がないかを確認することが重要である。次に、副腎皮質ステロイドの服薬コンプライアンスが良好な症例では、アザチオプリンの追加投与を検討する。アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法は、初期治療としての寛解導入や寛解維持において副腎皮質ステロイド単剤治療と比べて同等以上に有効である。なお、我が国では AIH に対するアザチオプリン投与は保険適用外である。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND (steroid OR corticosteroid)) AND ((relapse OR non-response OR intractable)) NOT (case report OR case reports[Publication Type]) (155→35→4)

根拠となる文献

- 1) Lamers MM, et al. J Hepatol 2010; 53: 191-8.
- 2) Takenami T, et al. Acta Med Okayama 2001; 55: 341-7.
- 3) Johnson PJ, et al. N Engl J Med 1995; 333: 958-63.
- 4) Yokokawa J, et al. Hepatol Res 2011; 41: 641-6.

QIII-10: ウルソデオキシコール酸は有効か？

A: ウルソデオキシコール酸治療により血清トランスアミナーゼの改善が得られる症例が存在する。また、副腎皮質ステロイドの漸減時にウルソデオキシコール酸を併用することは再燃予防に有効である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説: 血清トランスアミナーゼの上昇が軽度の症例や高齢者、合併症などで副腎皮質ステロイド投与が困難な症例で使用されることがある。一部の症例ではウルソデオキシコール酸 (UDCA) 600mg/日投与により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内に改善することがある。また、血清トランスアミナーゼが改善した症例では、肝組織における炎症所見の改善もみられることが報告されている。しかし、副腎皮質ステロイド治療に比べて UDCA 単剤治療では治療開始から血清トランスアミナーゼの基準値範囲内までの改善に長期間を必要とするため、肝硬変例など速やかな血清トランスアミナーゼの改善が必要である症例では UDCA 単剤治療は推奨されない。また、UDCA 単剤治療で血清トランスアミナーゼが基準値範囲内に改善した症例においても、経過中に血清トランスアミナーゼの上昇を認める場合には可能な限り副腎皮質ステロイド治療が必要である。一方、副腎皮質ステロイド投与量の漸減中に UDCA 600mg/日を併用することにより、再燃予防や副腎皮質ステロイド維持投与量を少なくすることができる。UDCA は、AASLD

の診療ガイドラインでは Empiric therapy の一つとされ、EASL のガイドラインでは AIH の治療選択肢としては言及されていない。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND ursodeoxycholic acid) NOT (overlap OR overlaps) NOT (case report OR case reports OR review[Publication Type]) (42→3→3)

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ, et al. Hepatology 1999; 30: 1381-6.
- 2) Nakamura K, et al. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 490-5.
- 3) Miyake Y, et al. Hepatol Int 2009; 3: 556-62.

QIII-11:ウルソデオキシコール酸投与によるリスク(副作用)は?

A: 基本的に安全な薬剤であるが、まれに消化管機能障害(下痢、軟便、便秘)が出現することがある。

【禁忌】完全胆道閉塞のある患者、劇症肝炎の患者。

【慎重投与】重篤な膵疾患のある患者、消化性潰瘍のある患者、胆管に胆石のある患者。

【注意-妊産婦等】妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

根拠となる文献

- 1) 医薬品検索イーファーマ ウルソ錠 100mg 添付文章
<http://www.e-pharma.jp/allHtml/2362/2362001F2149.htm>

QIII-12:アザチオプリンはどのような患者に投与したらよいか?

A: ①副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な患者、②再燃した患者、③副腎皮質ステロイド治療に関連した副作用が懸念される患者。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:B

◆解説:アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法は、副腎皮質ステロイド単剤治療に比べて再燃例や寛解期の治療として有効である。また、アザチオプリン単剤による寛解維持療法の有効性も報告されている。我が国では、副腎皮質ステロイド治療により 90%以上で血清トランスアミナーゼの改善がみられること、AIH に対するアザチオプリン投与が保険適用外であることなどからあまり多く用いられていないのが現状であるが、副腎皮質ステロイド治療により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内にコントロールされない症例や治療中に再燃した症例にアザチオプリンを追加投与することで 90%以上に寛解が得られる。副腎皮質ステロイドの副作用は多岐にわたり、閉経後の女性や精神的に不安定な患者、コントロール不良の糖尿病患者、骨粗鬆症、肥満や高血圧を合併している患者では副腎皮質ステロイド治療による病状の悪化が懸念されるためアザチオプリンの投与が検討される。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND azathioprine) NOT (case reports OR case report [Publication Type]) (312→15→4)

根拠となる文献

- 1) Yokokawa J, et al. Hepatol Res 2011; 41: 641-6.
- 2) Lamers MM, et al. J Hepatol 2010; 53: 191-8.
- 3) Takenami T, et al. Acta Med Okayama 2001; 55: 341-7.
- 4) Johnson PJ, et al. N Engl J Med 1995; 333: 958-63.

QIII-13:アザチオプリン投与のリスク(副作用)は？

A:肝硬変患者では、血球減少や肝障害の副作用頻度が高いため慎重に投与する。

◆解説:アザチオプリンに関連した副作用はAIH患者の約10%で見られるが、最も頻度が多いのは血球系の副作用である。血球減少は約半数に見られるが、重度の白血球減少・血小板減少によるアザチオプリンの中止・減量率は6%以下である。致命的となるような重度の骨髄抑制はまれである。嘔気・嘔吐、皮疹、発熱、関節痛などの全身性副作用は通常軽度であり5%程度に見られる。なお、膵炎、胆汁うっ滞性肝炎、類洞閉塞症候群、消化管絨毛萎縮による吸収不良、結節性再生性過形成などの重篤な合併も報告されており、注意が必要である。アザチオプリンには代謝異常者が存在し、血中濃度上昇により胆汁うっ滞性肝障害の副作用がおこることがあるので、投与開始後の経過観察は慎重に行う必要がある。また、妊娠中のアザチオプリン使用は禁忌である。

根拠となる文献

- 1) 医薬品検索イーファーマ イムラン錠 50mg 添付文章
<http://www.e-pharma.jp/allHtml/3999/3999005F1059.htm>
- 2) Heneghan MA, et al. J Hepatol 2006; 45: 584-91.
- 3) Johnson PJ, et al. N Engl J Med 1995; 63: 333: 958.

QIII-14:治療により肝硬変は改善するか？

A:肝硬変であっても適切な治療により病状の改善が得られる。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:B

◆解説:副腎皮質ステロイドやアザチオプリンなど適切な薬物治療により長期間の寛解が得られた患者では、肝線維化や肝予備能の改善が得られる。治療開始時に肝硬変を呈する患者であっても、適切な治療により生命予後や肝線維化、肝予備能の改善が得られる。ただし、非代償期肝硬変症例における内科的治療の有用性のエビデンスは乏しい。

なお、肝硬変患者ではアザチオプリンによる副作用の発現頻度が高いため、注意が必要である。また、肝硬変は肝発癌の危険因子であるため、定期的な画像検査が必要である。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND (fibrosis OR cirrhosis)) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid OR azathioprine)) AND (regression OR improve OR improvement OR decrease)) NOT (case report OR case reports OR review[Publication Type]) (36→19→4)

根拠となる文献

- 1) Dhaliwal HK et.al. Am J Gastroenterol 2015; 110: 993-9
- 2) Mohamadnejad M, et al. Dig Dis Sci 2005; 50: 547-51.
- 3) Czaja AJ, et al. J Hepatol 2004; 40: 646-52.
- 4) Schvarcz R, et al. J Hepatol 1993; 18: 15-23.

Q III-15:急性発症例の治療は？

A:急性発症例においても副腎皮質ステロイド治療は有効である。一方、急性肝不全を呈する患者では、肝移植を考慮した治療方針の検討が必要である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説:急性発症する患者においても、副腎皮質ステロイド治療は有効である。しかし、治療開始時にプロトロンビン活性 40%以下またはプロトロンビン時間国際標準比 1.5 以上を示す患者の中には、副腎皮質ステロイド治療により血清トランスアミナーゼの改善は得られるが、肝不全状態からの回復が困難な症例も存在する。これらの患者における内科的救命率は 50%程度であるため、治療初期より肝移植を視野に入れた治療方針の検討が必要である。また、総ビリルビンが高値で抗核抗体が高力価の急性発症例は副腎皮質ステロイド治療への反応性が不良である。なお、肝不全状態の患者に副腎皮質ステロイド治療、特に副腎皮質ステロイドパルス療法を行う際には、感染症(特に、真菌感染やサイトメガロウイルス感染)の合併に細心の注意を払う必要がある。

検索式:Search (((((autoimmune hepatitis AND acute hepatitis)) AND (therapy OR treatment)) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid)) AND (human OR patient OR patients)) NOT (case report OR case reports [Publication Type]) (150→11→3)

根拠となる文献

- 1) Yamamoto K, et al. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.
- 2) Yeoman AD, et al. J Hepatol 2014; 61:876-82.
- 3) Abe M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 255-8.

QIII-16:原発性胆汁性胆管炎の病像を併せ持つ症例の治療で注意することは？

A:副腎皮質ステロイドとウルソデオキシコール酸の併用療法が有効である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説:AIH と原発性胆汁性胆管炎(PBC)のいわゆる“オーバーラップ症候群”(QII-12 参照)の治療としては、副腎皮質ステロイドまたはウルソデオキシコール酸(UDCA)の一方で治療された症例からの予後不良例が比較的多く報告されているため、副腎皮質ステロイドと UDCA の併用療法が推奨されている。AIH が強く疑われるにも関わらず抗ミトコンドリア抗体が陽性、または肝組織で胆管病変がみられる症例については、診断および適切な治療導入を行うために肝臓専門医への紹介が必要である。

検索式:Search (((autoimmune hepatitis AND (overlap OR overlaps)) AND (primary biliary cirrhosis OR primary biliary cholangitis)) NOT (case report OR case reports OR review OR editorial OR comment [Publication Type]) (125→27→5) [1]

根拠となる文献

- 1) *Ozaslan E, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12: 863-9.
- 2) Yoshioka Y, et al. Hepatol Res 2014; 44: 47-55.
- 3) Tanaka A, et al. Hepatol Res 2011; 41: 877-86.
- 4) Yokokawa J, et al. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 376-82.
- 5) Al-Chalabi T, et al. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 209-20.
- 6) Gheorghe L, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 585-92.

Memo:PBC-AIH オーバーラップ症候群でのステロイド投与のための診断指針

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班より、PBC と AIH のオーバーラップ症候群と考えられる症例において副腎皮質ステロイド治療の適応を判断する際に参考とする基準が作成されている。

「PBC-AIH オーバーラップ症候群と考えられる症例のうち、以下の2項目を同時に満たす症例に対しては、ウルソデオキシコール酸に加えて副腎皮質ステロイドの投与を推奨する。」

- 1) 厚生省の診断基準(平成 22 年度版)により PBC と診断される症例。
- 2) IAIHG の簡易型国際診断基準(2008)により probable または definite AIH と診断される症例。
ただし、病理(Liver histology)に関しては、中沼らによる PBC 病期分類(2009)の肝炎スコア(HA)を用い、肝炎スコア 0-1(HA 0-1)を 0 point、肝炎スコア 2(HA2)を 1 point、肝炎スコア 3(HA3)を 2 point として計算する。

根拠となる文献

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 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012年)

QIII-17:原発性硬化性胆管炎の病像を併せ持つ症例の治療で注意することは?

A:診断基準が確立されておらず、臨床的特徴についても不明な点が多い。

◆解説:我が国において原発性硬化性胆管炎(PSC)の病像を併せ持つ AIH については症例数も少なく不明な点が多い。改訂版国際診断基準と胆管造影所見、肝組織所見を参考に診断が行われることが多く、その頻度は AIH の 4~7%程度、PSC の 5~8%程度と報告されている。とくに、小児例では両疾患が重複する病態を呈することがあることに注意を要する(QVI-2,3,5 参照)。治療としては、UDCA 単剤治療の有効性は示されておらず、70%の症例で副腎皮質ステロイド単剤または副腎皮質ステロイドとアザチオプリンの併用療法により肝機能検査値の改善が得られると報告されている。しかし、PSC の病像を併せ持つ AIH は通常の AIH に比べて予後不良であるとの報告もある。したがって、AIH が強く疑われるにもかかわらず肝組織で胆管病変がみられる症例や画像検査で PSC を示唆する所見を呈する症例については、診断および適切な治療導入を行うために肝臓専門医への紹介が必要である。

検索式:Search (((autoimmune hepatitis) AND (overlap OR overlaps)) AND primary sclerosing cholangitis) NOT (case report OR case reports OR review OR editorial OR comment [Publication Type]) (62→16→4)

根拠となる文献

- 1) Kaya M, et al. J Hepatol 2000; 33: 537-42.
- 2) Gheorghe L, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 585-92.
- 3) Al-Chalabi T, et al. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 209-20.
- 4) Olsson R, et al. Eur J Intern Med 2009; 20: 190-6.

Memo: 海外で報告されている治療薬

AASLD, BSG, EASL のガイドラインでは、副腎皮質ステロイド、アザチオプリンに代わりうる薬剤としてシクロスポリン A、タクロリムス、ブデソニド、ミコフェノール酸モフェチルなどが記載されている。いずれの薬剤も我が国では AIH に対しては保険適用外である。

ブデソニド

副腎皮質ステロイドであるが、肝臓での初回通過効果が 90%と高いため全身性副作用が少ない。我が国では気管支喘息とクローン病の治療に用いられている。

海外で行われたランダム化対照試験では、プレドニゾンに比べて寛解導入率が高いにも関わらず、満月様顔貌やざ瘡など副腎皮質ステロイド特有の副作用が少なかったことが報告されている。ただし、肝硬変患者では、門脈-大循環シャントにより薬剤の一部が肝臓での初回通過効果を受けないため、非肝硬変患者に比べて血中濃度が上昇し副作用が増加する可能性がある。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND budesonide) Not (case report or case reports [Publication Type]) (70→10→1)

根拠となる文献

- 1) Manns MP, et al. Gastroenterology 2010; 139:1198-206

ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

プリン代謝を阻害することでリンパ球の増殖を抑制する免疫抑制剤である。我が国では、主に臓器移植後の拒絶反応の抑制に使用されている。

初回治療の患者に副腎皮質ステロイドとの併用で投与した場合、治療開始 3 か月以内に 69%の症例で肝機能検査値の改善が得られたと報告されている。また、副腎皮質ステロイド治療で寛解の得られない症例においても、MMF の内服を継続できた症例の 80%以上で寛解が得られたことも報告されている。なお、血球減少や消化器症状などの副作用に注意が必要である。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND mycophenolate) Not (case report or case reports [Publication Type]) (126→16→2)

根拠となる文献

- 1) Zachou K, et al. J Hepatol 2011; 55: 636-46.
- 2) Hlivko JT, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1036-40.

シクロスポリン A

カルシニューリンを阻害することで、T 細胞の活性化を抑制する免疫抑制剤である。小児では重症 AIH や副腎皮質ステロイドの副作用を避ける場合には、主に初期治療として用いられ、84-100%で肝酵素の改善が報告されている。成人でも副腎皮質ステロイド治療抵抗例に対して 80%以上の肝酵素の改善が報告されているが、症例数が少なく、長期的な効果は不明である。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND (cyclosporine OR cyclosporine)) Not (case report or case reports [Publication Type]) (143→44→1) [2]

根拠となる文献

- 1) Alvarez F, et al. J Hepatol 1999; 30: 222-7.
- 2) *Sherman KE, et al. J Hepatol 1994; 21: 1040-7.
- 3) *Fernandes NF, et al. Am J Gastroenterol 1999; 94: 241-8.

IV. AIH 患者の経過観察

QIV-1:何を指標に治療を行えばよいか?

A:血清トランスアミナーゼとIgGを基準値範囲内にコントロールすることを目標に治療を行う。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:B

◆解説: 血清トランスアミナーゼが持続的に基準値範囲内でコントロールされた症例では肝予備能や肝線維化が改善し予後も良好であるが、血清トランスアミナーゼが異常値で推移する症例や再燃を繰り返す症例は病期の進行が認められる。したがって、AIH では血清トランスアミナーゼを基準値範囲内にコントロールすることを指標に、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の投与量を調節することが重要である。治療効果や肝線維化の評価には肝組織像の確認が重要であり、AIH においても肝硬変は肝発癌の危険因子であるため、特に肝線維化の評価は重要である。肝組織が得られない症例では肝予備能や腹部超音波検査、 Fibrosキャン、血中肝線維化マーカー(ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S、P-III-P など)を参考に肝線維化の評価を行う。なお、治療経過中に血清トランスアミナーゼの上昇がみられた場合は、1) AIH の再燃、以外にも 2) 脂肪性肝疾患や薬物性肝障害、慢性甲状腺炎など他の原因に基づくもの、3) PBC やPSC など他の自己免疫性肝疾患の病態を重複して呈したもの、などの可能性が考慮される。AIH の再燃時には血清 IgG の上昇がしばしば認められるため、経時的に IgG を測定することは重要である。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND (therapy or treatment)) AND prognosis) NOT (case reports OR case report OR review[Publication Type]) (441→44→5)

根拠となる文献

- 1) Ohira H, et al. J Gastroenterol 2013; 48: 109-14.
- 2) Yoshizawa K, et al. Hepatology 2012; 56: 668-76.
- 3) Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.
- 4) Ngu JH, et al. Hepatology 2013; 57: 2399-406.
- 5) van Gerven NM, et al. J Hepatol 2013; 58 : 141-7.

QIV-2:合併する自己免疫疾患にはどのようなものがあるか?

A:約 30%の症例で自己免疫疾患の合併が認められ、慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群が高頻度である。

◆解説:我が国で行われた全国調査によると、AIH に合併する主な自己免疫疾患としては、慢性甲状腺炎(7.5%)、シェーグレン症候群(5.7%)、PBC (3.6%)、関節リウマチ(3.4%)、全身性エリテマトーデス(3.1%)などがある。

根拠となる文献

- 1) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.

QIV-3:経過観察で注意することは？

A:免疫抑制療法により寛解が得られている患者のほとんどでは、病期の進展はみられない。一方、寛解が得られない症例では肝不全への進展や肝発癌に注意が必要である。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:A

◆解説:慢性肝不全への進展や肝発癌の危険因子としては、経過中に再燃を繰り返すことや血清トランスアミナーゼが異常値で推移すること、治療開始時の肝硬変の存在、治療開始時の低アルブミン血症、若年者もしくは高齢者、治療開始から寛解までの期間が長いことなどが報告されている。したがって、病期の進展を予防するためには、免疫抑制療法による速やかな寛解導入と長期間の寛解維持を得ることが重要である。

検索式:Search (((autoimmune hepatitis) AND (therapy or treatment)) AND prognosis) NOT (case reports OR case report OR review [Publication Type]) (449→44→5)

根拠となる文献

- 1) Dhaliwal HK et.al. Am J Gastroenterol 2015; 110: 993-9.
- 2) Ngu JH et.al. Hepatology 2013; 57: 2399-406.
- 3) Ohira H, et al. J Gastroenterol 2013; 48: 109-14.
- 4) Yoshizawa K, et al. Hepatology 2012; 56: 668-76.
- 5) Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.

QIV-4:肝細胞癌を合併することがあるか？

A:AIH の約 1-5%で肝細胞癌を合併する。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説:我が国における検討では、AIH 患者の 1~5%が肝細胞癌を合併していた。肝細胞癌を合併した患者は、比較的高齢で、肝硬変例が 77.9%と大半を占めていた。AIH 診断時に肝硬変であることは肝細胞癌合併のリスクファクターである。AIH の肝硬変における肝発癌は年 1%であり、腹部超音波検査や CT、MRI による定期的な画像検査が必要である。

検索式:Search ((autoimmune hepatitis) AND hepatocellular carcinoma) NOT (case report[Publication Type] OR case reports[Publication Type] OR review[Publication Type]) (181→17→4) [1]

根拠となる文献

- 1) Ohira H, et al. J Gastroenterol 2013; 48:109-14.
- 2) Migita K, et al. Liver Int 2012; 32: 837-44.
- 3) Hino-Arinaga T, et al. J Gastroenterol 2012; 47:569-76.
- 4) Miyake Y, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24:1197-205.
- 5) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.

QIV-5: AIH の経過観察に上部消化管内視鏡検査は必要か？

A: 定期的に上部消化管内視鏡検査による食道・胃静脈瘤のチェックが必要である

◆**推奨度:1, エビデンスの強さ:C**

◆**解説:**他の慢性肝疾患と同様に、肝硬変患者では経過中に食道・胃静脈瘤が出現することがあり、一部は食道・胃静脈瘤破裂により予後不良となる。したがって、肝線維化進展例や肝硬変例では、定期的に上部消化管内視鏡検査が必要である。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND (varices OR varix)) NOT (case reports OR case report OR review [Publication Type]) (65→4→3)

根拠となる文献

- 1) Panayi V, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26: 640-5.
- 2) Floreani A, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1051-7.
- 3) Seela S, et al. Liver Int 2005; 25: 734-9.

QIV-6: 妊娠診断時に使用していた薬剤が胎児に影響するか？

A: 妊娠診断時に使用していた治療薬(副腎皮質ステロイド、アザチオプリン)による流産や出生率への影響はない。

◆**解説:**妊娠診断時に副腎皮質ステロイドやアザチオプリンによる治療を受けていた患者と無治療であった患者の間で流産率や出生率には差がないと報告されている。なお、妊娠中は、アザチオプリンは禁忌であり、ウルソデオキシコール酸も投与しないことが望ましい。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND (pregnant OR pregnancy)) NOT (case report OR case reports [Publication Type]) (120→13→4)

根拠となる文献

- 1) Westbrook RH, et al. J Autoimmun 2012; 38: J239-44.
- 2) Terrabuio DR, et al. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 350-6.
- 3) Schramm C, et al. Am J Gastroenterol 2006; 101: 556-60.
- 4) Heneghan MA, et al. Gut 2001; 48: 97-102.

QIV-7: 妊娠により AIH の病状が影響を受けるか？

A: 妊娠中には AIH の病状が安定する症例が多いが、出産前後では急性増悪に注意が必要である。

◆**推奨度:1, エビデンスの強さ:C**

◆**解説:**多くの症例で妊娠中は AIH の病状が安定する。しかし、10～20%の症例では妊娠中に、また 10～50%の症例では出産後、特に出産後 3 か月以内に AIH の再燃または増悪がみられる。したがって、妊娠を希望する症例または妊娠した症例では、専門医療施設での治療が必要である。なお、寛解から 1 年以上経過していない症例では、妊娠中または出産後における AIH の増悪に十分注意が必要である。

検索式: Search ((autoimmune hepatitis) AND (pregnant OR pregnancy)) NOT (case report OR case reports[Publication Type]) (115→13→4)

根拠となる文献

- 1) Westbrook RH, et al. J Autoimmun 2012; 38:J239-44.
- 2) Heneghan MA, et al. Gut 2001; 48: 97-102.
- 3) Terrabuio DR, et al. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 350-6.
- 4) Schramm C, et al. Am J Gastroenterol 2006; 101: 556-60.

QIV-8: 肝臓専門医にいつ紹介するのがよいか？

A: AIH を疑った症例については、診断及び治療方針を決定するために肝臓専門医への紹介が望ましい。また、重症例や急性発症例などの非定型例、再燃例、治療不応例は早期の紹介が望まれる。

◆推奨度: 1, エビデンスの強さ: C

◆解説: 重症度分類で重症と判定された症例、中等症で黄疸が高度な症例では、診断の遅れにより免疫抑制療法や肝移植など治療開始のタイミングを逃すと予後不良となる場合があるため、肝臓専門医への速やかな紹介が必要である。急性発症例では自己抗体陰性や IgG 低値の症例もあるため、診断は必ずしも容易ではない。

薬物投与後やウイルス感染後に発症する症例、他の自己免疫性肝疾患の病像を併せ持つ症例、抗ミトコンドリア抗体陽性の AIH など診断に苦慮する非典型例も存在する。また、非アルコール性脂肪性肝疾患では抗核抗体陽性例も多く存在するため、AIH との鑑別には組織診断を含めた判断が必要である。したがって、AIH を疑った場合には診断のみならず、病状把握、適切な治療導入のためにも肝臓専門医への紹介が望ましい。

また、再燃を繰り返す AIH の予後は不良であることから、再燃例や初期治療の反応不応例についても専門医への紹介が必要である。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND prognosis) AND (acute OR anti-mitochondrial OR overlap OR non alcoholic steatohepatitis)) NOT (case report OR case reports OR review) (159→12→5)

根拠となる文献

- 1) Mendizabal M, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015; 27: 644-8.
- 2) Yasui S, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 378-90.
- 3) Yamamoto K, et al. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.
- 4) Björnsson E, et al. Hepatology 2010; 51: 2040-8.
- 5) Yokokawa J, et al. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 376-82.

V. 肝移植

QV-1:肝移植の適応は？

A:非代償性肝硬変に至った場合と急性肝不全を発症した場合に肝移植が適応となる。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:B

◆解説:急性肝不全として発症した場合、または経過中に非代償性肝硬変に至った場合には肝移植が有効な治療法となる。非代償性肝硬変では Child-Pugh スコアや MELD (model for end-stage liver disease)スコアが予後予測に用いられる。肝移植により期待し得る生存が、これらの予後スコアで予測される生存を上回った場合が適切な移植時期と考えられるが、その値は Child-Pugh スコアで 7 点以上あるいは MELD スコアで 15 点以上とされている。我が国では Child-Pugh スコア 10 点以上で臓器移植ネットワークの脳死肝移植待機リストに登録が可能となる。一方、急性発症例が急性肝不全あるいは遅発性肝不全(late onset hepatic failure: LOHF) に至った場合も肝移植が有効な治療となる。急性肝不全を発症した場合、我が国では厚生労働省「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究班」劇症肝炎分科会で作成された劇症肝炎スコアリングシステムが予後予測に用いられる。

検索式:Search ((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (indication OR select OR patient)) AND (human) NOT (children) NOT (case report OR case reports OR review OR editorial OR comment [Publication Type]) (230→33→2) [1]

根拠となる文献

- 1) * Sanchez-Urdazpal L, et al. Hepatology 1992; 15: 215-21.
- 2) Vogel A, et al. Clin Transplant 2004; 18: 62-9.
- 3) Ichai P, et al. Liver Transpl 2007; 13: 996-1003.

QV-2:肝移植の成績は？

A:AIH に対する肝移植の 10 年生存率は 75%であり、他の疾患の成績と同等である。

◆エビデンスの強さ:C

◆解説:我が国における AIH に対する肝移植の成績 10 年生存率で 75%と良好であり、他の疾患の移植後生存率と差はない。米国の統計でも AIH の移植後 5 年でのグラフト生存率は 74%であり、PBC や PSC など他の自己免疫性肝疾患と同等である。一方、欧州肝移植登録の統計では AIH 患者の移植後 5 年生存率が 73%と、PBC の 83%と比較して不良であり、特に移植後 1 年以内に感染症合併例が多いことが指摘されている。以上から、報告により異なる点もあるが、現時点では AIH の移植成績が他疾患に比べて劣るとする明らかな根拠はないと判断される。

検索式:((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (outcome OR prognosis OR survival OR consequence OR mortality)) AND (human) NOT (children) NOT (case report OR case reports OR review OR editorial OR comment [Publication Type])(158→25→1) [2]

根拠となる文献

- 1) *日本肝移植研究会肝移植症例登録報告. 移植 2015; 50: 156-9.
- 2) *Futagawa Y, et al. Clin Transpl 2004; 315-29.
- 3) Schramm C et al. Liver Transpl 2010; 16: 461-9.

QV-3:脳死肝移植と生体肝移植で術後の成績に差があるか？

A:脳死肝移植と生体肝移植の間で、成績に明らかな違いはみられない。

◆エビデンスの強さ:C

◆解説:肝移植のドナーソースとして脳死ドナーと生体ドナーの二つがあるが、ドナーソースによる AIH の移植成績への影響を直接比較した報告はない。我が国では、脳死ドナー不足が深刻なため、肝移植の 99%が生体ドナーからの臓器提供により行われている。一方、欧米では脳死ドナーからの臓器提供による肝移植が基本であり、生体ドナーによる肝移植は限られている。生体移植が大多数を占める我が国の移植後 5 年生存率は約 75%である。一方、脳死移植を主体とする欧米の報告でも移植後 5 年生存率は 75%程度である。これらの成績を比較すると、間接的ではあるが、AIH に対する脳死肝移植と生体肝移植は同等の成績と考えられる。

根拠となる文献

- 1) *日本肝移植研究会肝移植症例登録報告. 移植 2015; 50: 156-9.
- 2) *Futagawa Y, et al. Clin Transpl 2004; 315-29.
- 3) Schramm C et al. Liver Transpl 2010; 16: 461-9.

QV-4:AIH は肝移植後に再発するか？

A:肝移植後に AIH が再発する場合がある。

◆エビデンスの強さ:C

◆解説:肝移植後の AIH 再発率は報告により様々だが、2006 年までの報告を用いたシステマティックレビューによれば、観察期間中央値 44 か月での AIH の移植後再発率は 22%と算出されている。AIH 再発の診断は、トランスアミナーゼ上昇、自己抗体の陽性化、高 γ グロブリン血症、組織学的インターフェイス肝炎、拒絶あるいはウイルス感染の除外、副腎皮質ステロイド治療の有効性などに基づくが、その基準は報告により異なる。また、組織学的再発が生化学的あるいは血清学的な再発に先行するとの報告もあり、プロトコール肝生検を行っているか否かによっても再発の頻度は異なると考えられる。このような点からも、AIH の移植後再発の頻度に関しては不明な部分が多い。

検索式:((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (recurrence OR relapse)) AND (human) NOT (case report OR case reports OR editorial OR comment [Publication Type]) (202→15→2)

根拠となる文献

- 1) Gautam M, et al. Liver Transpl 2006; 12: 1813-24.
- 2) Duclos-Vallée JC, et al. Gut 2003; 52: 893-7.

Memo:de novo AIH

AIH 以外の疾患に対して肝移植が施行された後に、自己抗体、高 γ グロブリン血症、組織学的インターフェイス肝炎像など AIH 類似の臨床的特徴を示す肝障害がグラフト肝に発症する場合があります、de novo AIH と称される。本病態の原因はいまだに不明であるが、副腎皮質ステロイドやアザチオプリンなど通常の AIH に対する治療が奏効する。

検索式:((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (de novo)) AND (human) NOT (review OR editorial OR comment[Publication Type]) (71→5→3)

根拠となる文献

- 1) Kerkar N, et al. Lancet 1998; 351: 409-13.
- 2) Heneghan MA et al. Hepatology 2001; 34: 464-70.
- 3) Salcedo M, et al. Hepatology 2002; 35: 349-56.

QV-5: AIH の再発は予後に影響するか？

A: 再発の有無は AIH の移植後の予後に影響しない。

◆エビデンスの強さ:C

◆解説: 肝移植後に再発する AIH の治療には、通常の AIH に対する治療と同様に副腎皮質ステロイドあるいはアザチオプリンが用いられ、その予後は再発を伴わない例と比較して差はみられていない。

検索式: ((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (recurrence OR relapse)) AND (human) NOT (case report OR case reports OR editorial OR comment[Publication Type]) (202→15→2)

根拠となる文献

- 1) Gonzáres-Koch A, et al. Liver Transpl 2001; 7: 302-10.
- 2) Molmenti EP, et al. Liver Transpl 2002; 8: 519-26.

VI. 小児の AIH

QVI-1:小児期にも発症するか？

A:好発年齢はなく、乳児期から思春期まで発症がみられる。

◆エビデンスの強さ:C

◆解説:国内外で小児期に発症した AIH の報告はある。発症年齢は国内外で差はなく、乳児期から思春期までどの年齢でも発症し、とくに好発年齢はみられない。

検索式: Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type]) (623→62→7)

根拠となる文献

- 1) Gregorio GV, et al. Hepatology 1997; 25: 541-7.
- 2) Bellomo-Brandão MA, et al. Arq Gastroenterol 2006; 43: 45-9.
- 3) Vitfell-Pedersen J, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55: 376-9.
- 4) Hiejima E, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 470-3.
- 5) Yeh SH, et al. Pediatr Neonatol 2009; 50: 65-9.
- 6) Oettinger R, et al. J Autoimmun 2005; 24: 79-84.
- 7) Jiménez-Rivera C, et al. Pediatrics 2015; 136: e1237-48.

QVI-2:小児例の臨床像は成人例と異なるか？

A1:重症例が多いが、治療反応性は良好である。

◆エビデンスの強さ:C

A2:原発性硬化性胆管炎との鑑別が難しく、オーバーラップ症例も多い。

◆エビデンスの強さ:C

A3:男女差は明らかではなく、男児例も多い

◆エビデンスの強さ:C

A4:急性発症例が多い

◆エビデンスの強さ:D

◆解説:我が国の小児例は、成人例と同様に抗核抗体または抗平滑筋抗体陽性の AIH1 型がほとんどで、抗 LKM-1 抗体陽性の AIH2 型はきわめてまれである。男女比は成人と異なり、ほぼ同数である。半数近くは急性肝炎として発症し、一部は急性肝不全として発症する。海外の報告では、1/4~1/2 が男児であり、約 40%が急性発症している。また、欧米では約半数が発症時に肝硬変に至っていたとの報告もあるが、我が国では肝硬変でみつけることはまれである。しかし、急性肝不全や肝硬変で発症しても治療反応性が良好であるため、早期の診断・治療により肝移植を回避できることが多い。免疫抑制療法の効果が不十分な症例や肝硬変で診断された症例では、原発性硬化性胆管炎 (PSC) との鑑別が必要である。

検索式: Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type]) (623→62→11)
[1]

医中誌; ((肝炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性肝炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文,会議録除く) not (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義) and (PT=症例報告除く) (22→2→1)

根拠となる文献

- 1) Gregorio GV, et al. Hepatology 1997; 25: 541-7.
- 2) Bellomo-Brandão MA, et al. Arq Gastroenterol 2006; 43: 45-9.
- 3) Vitfell-Pedersen J, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55: 376-9.
- 4) Hiejima E, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 470-3.
- 5) Yeh SH, et al. Pediatr Neonatol 2009; 50: 65-9.
- 6) *Maggiore G, et al. J Pediatr 1984; 104: 839-44.
- 7) Gregorio GV, et al. Hepatology 2001; 33: 544-53.
- 8) Sogo T, et al. Hepatol Res 2006; 34:187-92.
- 9) Cuarterolo ML, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 145-9.
- 10) Abdalla AF, et al. Fibrogenesis Tissue Repair 2009; 2: 2.
- 11) Oettinger R, et al. J Autoimmun 2005; 24: 79-84.
- 12) Ferreira AR, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 65-70.
- 13) 十河 剛, 他. 日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1558-64.

QVI-3:小児例の診断はどのように行うか？

A:成人と同様に行うが、改訂版国際診断基準でのスコアリングでは ALP を γ -GTP で代用する。但し、簡易型診断基準では急性発症型の診断は難しい。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説:小児例についても我が国の診断指針に従って診断する。なお、改訂版国際診断基準は小児においても適用できる。ただし、小児では年齢ごとに血清 γ グロブリンおよび IgG の基準値を用いて判断する必要がある。また、ALPは成長期にある小児では骨由来 ALP が多くを占めることから判定が難しいため、改訂版国際診断基準のスコアリングでは ALP を γ -GTP で代用する。簡易型国際診断基準を用いた場合、急性発症例のほとんどは AIH と診断されない。また、両診断基準ともに PSC が AIH と診断されてしまうことがあり、両者の鑑別のためには胆道造影が必要である。

検索式:Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment [Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type]) (623→62→3)

根拠となる文献

- 1) Hiejima E, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 470-3.
- 2) Ebbeson RL, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 935-40.
- 3) Mileti E, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 417-21.

QVI-4:小児例を治療する場合に注意することは？

A:成長への副腎皮質ステロイドによる影響を考慮し、副腎皮質ステロイド総投与量を減らすため、アザチオプリンの併用や副腎皮質ステロイドパルス療法を行う。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:C

◆解説:副腎皮質ステロイドの総投与量は成長障害と関連するため、小児例の治療にあたっては、副腎皮質ステロイドの総投与量を減量するための方策が必要である。海外のガイドラインなどでは、プレドニゾン 1~2mg/kg/日(最大 60mg/日)で開始し、アザチオプリン 1~2 mg/kg/日を併用しながら、6~8週で維持量(0.1~0.2mg/kg/日もしくは 5mg/日)に減量することが推奨されている。しかし、我が国の小児例をこの方法で治療すると副腎皮質ステロイド減量中に再燃を来すことがあるため、最終的に副腎皮質ステロイド総投与量が増加することとなり、成長障害が残ることも少なくない。

我が国では、アザチオプリン 1～2mg/kg/日を併用しながらメチルプレドニゾロンによるパルス療法(1クール 30mg/kg、3日間)を行い、その後プレドニゾロン 1mg/kg(最大 40mg/日)を投与する方法が普及している。この方法により、多くの症例で血清トランスアミナーゼは4か月以内に基準値範囲内に改善し、副腎皮質ステロイド治療による成長障害もみられない。

検索式 : Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type]) (623→62→2)[1]

根拠となる文献

- 1) Gregorio GV, et al. Hepatology 1997; 25: 541-7.
- 2) *Maggiore G, et al. J Pediatr 1984; 104: 839-44.
- 3) Sogo T, et al. Hepatol Res 2006; 34:187-92.
- 4) Cortez AP, et al. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 200-7.
- 5) Manns MP, et al. Hepatology 2010; 51: 2193-213.

QVI-5:小児例の経過観察で注意することは？

A:副腎皮質ステロイド治療で効果不十分な症例や再燃を繰り返す症例では、胆道造影により原発性硬化性胆管炎の鑑別を行う。

◆推奨度:1, エビデンスの強さ:D

◆解説:我が国の小児 AIH は肝硬変で診断されることは稀であり、副腎皮質ステロイド治療によく反応する。急性肝不全として発症した場合を除けば、通常は副腎皮質ステロイドパルス治療により血清トランスアミナーゼが 4 か月以内に基準値範囲内に改善し、怠薬しないかぎりプレドニゾロン 5mg/日程度の維持療法により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされることが多い。したがって、副腎皮質ステロイド治療で効果不十分な症例や副腎皮質ステロイド減量に伴い再燃を繰り返す症例では、PSC との鑑別のために胆道造影を行う必要がある。なお、AIH の治療経過中に PSC の病態を合併する症例もあるため、必要に応じて繰り返し胆道造影を行う必要がある。

検索式 : Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type]) (502→61→2) 医中誌; ((肝炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性肝炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文,会議録除く) not (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義) and (PT=症例報告除く) (22→2→1)

根拠となる文献

- 1) Gregorio GV, et al. Hepatology 2001; 33: 544-53.
- 2) 十河 剛, 他. 日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1558-64.
- 3) Sogo T, et al. Hepatol Res 2006; 34:187-92.

原発性胆汁性胆管炎(PBC)診療ガイドライン(2017年)

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

2017年3月

はじめに (2011 年版)

原発性胆汁性肝硬変(Primary biliary cirrhosis: PBC)は病因が未だ解明されていない慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。1851年にAddison & Gull 1)によって初めて記載され、1950年Ahrensら2)によって“Primary biliary cirrhosis”と命名された。病理組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis:CNSDC)と肉芽腫の形成を特徴とし、胆管上皮細胞の変性・壊死によって小葉間胆管が破壊・消滅することにより慢性進行性に胆汁うっ滞を呈する。胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、究極的には肝硬変から肝不全を呈する。臨床的には胆汁うっ滞に伴う瘙痒感、および自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体(Anti-mitochondrial antibody: AMA)の陽性化を特徴とし、中年以後の女性に多い。臨床症状も全くみられない無症候性PBCの症例も多く、このような症例は長年無症状で経過し予後もよい。本症は種々の免疫異常とともに自己抗体の一つであるAMAが特異的かつ高率に陽性化し、また、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。しかし、発症の契機となるものは何か、組織障害の機序は何であるのか、現在なお明らかにされていない。

治療薬として、いまだ完全寛解をもたらす薬物の開発はみられないが、ウルソデオキシコール酸(ursodeoxycholic acid; UDCA)が1980年代後半から使用し始められ、現在では第一選択薬となっている。PBCは稀少疾患であり、UDCAを対象とした臨床試験以外はエビデンスレベルが高いランダム化比較試験は多くは行われていない。UDCAのPBC治療への適応開始前と後では、PBC患者の予後も大きく変わった。2009年には、それを踏まえたPBC、あるいは慢性胆汁うっ滞性肝疾患の診療ガイドラインが、それぞれ米国肝臓学会AASLD、ヨーロッパ肝臓学会EASLより発表された。

本診療ガイドラインでは、我が国の実情も踏まえ、我が国の一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医がPBC患者の診療にあたって参考にすべき指針をまとめたものである。

2011年3月

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)

利益相反:作業に関わった者は、本診療ガイドラインに関わる開示すべきCOIは有しない。

**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)**

原発性胆汁性肝硬変分科会(分科会長:中沼安二)

石橋大海, 上野義之, 上本伸二, 江川裕人, 向坂彰太郎, 國土典宏, 下田慎治, 滝川 一,
中牟田誠, 西原利治, 廣原淳子, 前原喜彦, 松崎靖司, 宮川 浩

診断基準ワーキンググループ(グループ長:中沼安二)

西原利治, 滝川 一, 向坂彰太郎, 廣原淳子, 宮川 浩, 恩地森一

治療ワーキンググループ(グループ長:滝川 一)

上野義之, 宮川 浩, 西原利治, 松崎靖司

PBC 調査研究班分科会『診療ガイドラインの作成 WG』

(グループ長:石橋大海)

下田慎治, 上野義之, 向坂彰太郎, 銭谷幹男, 中牟田誠, 江川裕人, 前原喜彦

『診療ガイドラインの作成 WG』作業部会

石橋大海, 小森敦正, 下田慎治, 中村 稔, 上野義之, 向坂彰太郎, 竹山康章, 銭谷幹男, 小池和彦,
中牟田誠, 福嶋伸良, 江川裕人, 調 憲, 副島雄二, 原田憲一, 田中 篤, 森實敏夫

2017 追補にあたって

2016 年は原発性胆汁性胆管炎 (Primary biliary cholangitis: PBC) 元年となった。1950 年に命名された後、長らく原発性胆汁性肝硬変 (Primary biliary cirrhosis: PBC) として用いられた病名が、世界共通に変更されたためである。

今回の診療ガイドライン改訂はこの病名変更とともに、2011 年版発行後、A)エビデンス総体の変化があり見直しが必要なクリニカルクエスチョン(CQ)、B)新たに追加が必要な CQ、計5個を選定し、2011 版を追補する形式で行われた。具体的には UDCA 治療の効果判定、ならびに効果が得られない場合の対応について、さらに病理診断について、旧 CQ に対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定している。また本邦で保険収載された新しい止痒剤についての CQ も追加した。

2011 年版作成後、ガイドラインにおける推奨のエビデンスレベルとグレードの決定が、GRADE システムによって作成されることが世界標準となり、本研究班による AIH 診療ガイドライン (2014) も同システムで作成されている。今回の追補 CQ についてもこれを踏襲した結果、作成システムの異なる CQ と推奨形式がガイドラインの中で併存することとなったが、今後の改定に際しては、GRADE システムへの全変更を予定している。

UDCA で効果が不十分な PBC に対して、昨年 FDA が obetecholic acid を認可したことから、PBC 診療も新時代に入ることが予想される。数年の間に大きな変化が到来することも見据えた上で、PBC 診療ガイドライン全改定の橋渡しになる追補版であればと願っている。

2017 年 3 月

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
(班長: 滝川一)

利益相反: 作業に関わった者は、本診療ガイドラインに関わる開示すべき COI は有しない。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
(班長: 滝川一)

原発性胆汁性肝硬変分科会 (分科会長: 田中篤)

原田憲一 (研究分担者), 小森敦正, 向坂彰太郎, 下田慎治, 寺井崇二,
中村稔, 松崎靖司, 廣原淳子, 橋元悦子, 吉治仁志 (研究協力者)

『診療ガイドラインの作成 WG』作業部会

小森敦正, 下田慎治, 竹山康章, 田中篤, 谷合麻紀子
中村稔, 浪崎正, 松崎靖司, 廣原淳子, 橋元悦子, 原田憲一, 本田彰, 山際訓

目次

■ 原発性胆汁性胆管炎の診断基準

I. 診断・病態把握

1. 診断
2. 鑑別・除外診断
3. 症候・合併症の把握
4. 病理診断
5. 病期診断
6. 重症度診断
7. 病型・予後診断

II. 治療・患者管理

1. 基本方針
2. 患者指導
3. 薬物治療
4. 各種病態における治療
5. 肝移植
6. 症候・合併症の対策
7. 経過観察
8. 専門医への紹介のタイミング

■ PBC 診断, 治療方針決定のための手順

■ PBC 診断, 診療方針決定のためのサマリーシート

■ 原発性胆汁性胆管炎(PBC)診療の臨床的 クエスチョン

I. 基本的事項

- Q I -1: 原発性胆汁性胆管炎(PBC)とはどんな疾患か?
- Q I -2: 病因はどのように考えられているか?
- Q I -3: 患者は日本に何人くらいいるか?
- Q I -4: どのような人が罹りやすいのか?
- Q I -5: 遺伝するか?
- Q I -6: どのような症状が生じるか?
- Q I -7: PBC の臨床検査データの特徴は?
- Q I -8: どのような治療法があるか?
- Q I -9: どのような経過をたどるか?

II. PBC の診断

- Q II -1: PBC の診断における肝生検の意義は? 2017 追補
- Q II -2: PBC の診断に画像診断は必要か?

Ⅲ. PBC の薬物治療

1. UDCA

QⅢ-1-1: UDCA の効果は確認されているか？

QⅢ-1-2: UDCA 投与のリスクは？

QⅢ-1-3: UDCA はいつからどのような患者に投与したらよいか？

QⅢ-1-4: UDCA はどのような量でいつまで投与したらよいか？

QⅢ-1-5: UDCA の効果判定はどのようにしたらよいか？ 2017 追補

QⅢ-1-6: UDCA で効果が得られない場合はどうしたらよいか？ 2017 追補

2. Bezafibrate 追加基準

QⅢ-2-1: Bezafibrate はどのような患者にどのように投与したらよいか？ 2017 追補

QⅢ-2-2: Bezafibrate 投与のリスクは？

3. 副腎皮質ステロイド

QⅢ-3-1: 副腎皮質ステロイド投与はどのような患者が適応となるか？

QⅢ-3-2: 副腎皮質ステロイド投与のリスクは？

QⅢ-3-3: 他の薬物で効果が確認されているものはあるか？

Ⅳ. 合併症の薬物治療

1. 皮膚掻痒症

QⅣ-1-1: Cholestyramine は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

QⅣ-1-2: 抗ヒスタミン薬は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

QⅣ-1-3: Rifampicin は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

QⅣ-1-4: Nalfurafin は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？ 2017 追補

2. 骨粗鬆症の治療

QⅣ-2-1: 骨粗鬆症に対する治療の開始時期は？

QⅣ-2-2: Bisphosphonate 製剤は PBC 患者の骨粗鬆症に有効か？

QⅣ-2-3: 活性型 vitaminD3 製剤や vitaminK2 製剤は PBC 患者の骨粗鬆症に有効か？

3. 乾燥症候群の治療

QⅣ-3-1: 塩酸 cevimeline と pilocarpine 塩酸塩は PBC 患者の口腔乾燥症に有効か？

Ⅴ. PBC 患者の経過観察

1. 経過観察項目

QⅤ-1-1: 患者の経過観察には何を指標としたらよいか？

QⅤ-1-2: 疾患の進展を把握するには何を指標としたらよいか？

QⅤ-1-3: 予想される合併症の把握のために注意すべきことは？

QⅤ-1-4: PBC 患者の経過観察で特に気を付けることは？

QⅤ-1-5: 妊娠を望む患者にはどう対応したらよいか？

QⅤ-1-6: 妊娠した患者の管理で注意すべきことは？

2. 専門医へのコンサルテーション時期

QV-2-1: 肝臓専門医への紹介時期はいつがよいか？

QV-2-2: 肝臓移植医へのコンサルテーション時期はいつがよいか？

VI. 肝移植適応基準

1. 肝移植の適応決定, 実施時期

QVI-1-1: 肝移植時期は何を指標としたらよいか？

QVI-1-2: 脳死移植と生体肝移植で移植時期が異なるか？

QVI-1-3: PBCに対する肝移植後の成績は他の疾患と比較して悪いか？

QVI-1-4: 脳死肝移植と生体肝移植で術後の成績に差があるか？

2. 肝移植後患者の管理

QVI-2-1: 術後の再発はどのような実態か？

QVI-2-2: 術後の再発を防ぐ方法はあるか？

QVI-2-3: PBC患者への移植後に特に注意することは何か？

QVI-2-4: PBC患者の予後を改善するための方法は？

■本診療ガイドラインの作成法(2011年版)

本診療ガイドラインは、我が国の一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医等、PBC 患者の診療にあたっている医師を対象として作成した。エビデンスとなる文献の検索については、PBC の治療、合併症の治療、経過観察、肝移植時期と移植医へのコンサルト時期については、PubMed-MEDLINE で Clinical Trial, RCT, Meta-Analysis, 01/1998~12/2009, “Primary biliary cirrhosis”とそれぞれの項目名で English 文献の検索を行った。その結果、UDCA に関する臨床試験を除いて、エビデンスレベル 1b 以上のものはみられなかった。特に日本からの論文はみられなかった。治療薬の UDCA については、1987 年の Poupon らの Lancet の論文を嚆矢に、多くのランダム化比較試験、メタアナリシスが行われた。その結果、血液生化学値の改善のみでなく、死亡、肝移植までの期間をエンドポイントとした予後の改善ももたらすとの結果が得られた。主要な論文は巻末に示した。実際に、UDCA の PBC 治療への適応開始前と後では、PBC 患者の予後も大きく変わった。2009 年には、それを踏まえた PBC、あるいは慢性胆汁うっ滞性肝疾患の診療ガイドラインが、それぞれ米国肝臓学会 AASLD、ヨーロッパ肝臓学会 EASL より発表された。本診療ガイドでは、それらのガイドラインも参考にしながら、よりエビデンスレベルが高い、より Impact Facotr が高い文献を参考にして、我が国の実情も考慮したガイドライン作りを行った。作成案は作業チーム間で頻繁に意見を交換し、コンセンサスを得て、最終案は研究班員全員に送付して、コメントを募り修正を加えてコンセンサスを得た。

本診療ガイドラインは、検査法、治療法の進歩と共に定期的に改定する必要がある。2,3年に1度は必要と考えられるが、大きく診療体系が変わるような時には、即刻改訂すべきである。

エビデンスレベルと推奨のグレード分類

- で示した推奨文の最後に記載のエビデンスレベルと推奨のグレード分類は下記の出典に拠った。
(医療情報サービス Minds(マインズ) <http://minds.jcqh.or.jp/>)

■エビデンスレベル

- 1a ランダム化比較試験のメタアナリシス
- 1b 少なくとも一つのランダム化比較試験
- 2a ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究(前向き研究)
- 2b ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
- 3 ケース・コントロール研究(後ろ向き研究)
- 4 処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究
- 5 症例報告、ケースシリーズ
- 6 専門家個人の意見(専門家委員会報告を含む)

■推奨のグレード分類

- グレード A : 行うよう強く勧められる
- グレード B : 行うよう勧められる
- グレード C1 : 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
- グレード C2 : 科学的根拠がないので、勧められない
- グレード D : 行わないよう勧められる

■2017年追補版の作成法

追補 CQ のエビデンスとなる文献については、PBC 診療ガイドライン(2011年)発行後、2011.4-2016.4 の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索した。文献検索の結果は、キーワードによる検索(①)を行った後、アブストラクトで一次スクリーニング(②)を行った。その後内容を吟味して二次スクリーニングを行い、CQ に対する答え、推奨度、エビデンスの強さの根拠となった主な論文(③)を選択した。

作成案は WG 作業部会で意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する班員全員に送付してコメントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。本診療ガイドラインは、医療の進歩とともに定期的に改訂する必要がある。

エビデンスの強さと推奨のグレード分類

エビデンスの強さと推奨度の分類は GRADE システムに順じ、「Minds (<http://minds.jcqhcc.or.jp/>)診療ガイドライン作成の手引き」(2014年)に沿った形で記載した。

エビデンスの強さ:エビデンスの総体の強さを評価・統合
A(強)、B(中)、C(弱)、D(非常に弱い)の4段階で評価
推奨度:
1. (強い)、2. (弱い)の2段階で記載

I. 診断・病態把握

1. 診断

原発性胆汁性胆管炎の診断基準(平成 27 年度)

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
原発性胆汁性胆管炎分科会

概念

原発性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, 以下PBC)は, 病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である. 中高年女性に好発し, 皮膚掻痒感で初発することが多い. 黄疸は出現後, 消退することなく漸増することが多く, 門脈圧亢進症状が高頻度に出現する. 临床上, 症候性(symptomatic)PBC(sPBC)と無症候性(asymptomatic)PBC(aPBC)に分類され, 皮膚掻痒感, 黄疸, 食道胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症など肝障害に基づく自他覚症状を有する場合は, sPBC と呼ぶ. これらの症状を欠く場合はaPBC と呼び, 無症候のまま数年以上経過する場合がある. sPBCのうち2mg/dl以上の高ビリルビン血症を呈するものをs₂PBCと呼び, それ未満をs₁PBCと呼ぶ.

1. 血液・生化学検査所見

症候性, 無症候性を問わず, 血清胆道系酵素(ALP, γ GTP)の上昇を認め, 抗ミトコンドリア抗体(antimitochondrial antibodies, 以下AMA)が約90%の症例で陽性である. また, IgMの上昇を認めることが多い.

2. 組織学的所見

肝組織では, 肝内小型胆管(小葉間胆管ないし隔壁胆管)に慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis, 以下CNSDC)を認める. 病期の進行に伴い胆管消失, 線維化を生じ, 胆汁性肝硬変へと進展し, 肝細胞癌を伴うこともある.

3. 合併症

慢性胆汁うっ滞に伴い, 骨粗鬆症, 高脂血症が高率に出現し, 高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴うことがある. シェーグレン症候群, 関節リウマチ, 慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある.

4. 鑑別診断

自己免疫性肝炎, 原発性硬化性胆管炎, 慢性薬物性肝内胆汁うっ滞, 成人肝内胆管減少症など

診断

次のいずれか1つに該当するものをPBC と診断する.

- 1) 組織学的にCNSDC を認め, 検査所見がPBC として矛盾しないもの.
- 2) AMA が陽性で, 組織学的にはCNSDC の所見を認めないが, PBC に矛盾しない(compatible)組織像を示すもの.
- 3) 組織学的検索の機会はないが, AMA が陽性で, しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの

●PBC の診断には表1に示す3項目が鍵となる(エビデンスレベル1)

表 1. PBC 診断の鍵となる3項目

- ① 血液所見で慢性の胆汁うっ滞所見 (ALP, γ -GTP の上昇)
- ② 抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性所見 (間接蛍光抗体法または ELISA 法による)
- ③ 肝組織学像で特徴的所見 (慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC), 肉芽腫, 胆管消失)

●診断は「原発性胆汁性胆管炎の診断基準(平成 27 年度)」にある「診断」に則って行う(エビデンスレベル1, 推奨度 A).

1. 肝組織像が得られる場合:
 - 1) 組織学的にCNSDC を認め, 検査所見がPBC として矛盾しないもの.
 - 2) AMA が陽性で, 組織学的にはCNSDC の所見を認めないが, PBC に矛盾しない (compatible) 組織像を示すもの.
2. 肝組織像が得られない場合:
 - 3) AMA が陽性で, しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの
すなわち, 表1に示される3項目のうち①②の2項目が揃う場合.

MEMO: 抗ミトコンドリア抗体(間接蛍光抗体法, ELISA 法)

抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 間接蛍光抗体法: PBC 症例の 90%以上に検出され, 診断的意義が高い. 検出は一般にはラットの胃壁・腎細胞の凍結切片を抗原とした間接蛍光抗体法が用いられる.

ELISA 法: AMA の対応抗原は局在や化学的性質などから, M1からM9の9つの亜分画に分類され, このうち M2 抗原が PBC に特異性が高い. M2 抗原はミトコンドリア内膜に存在し, イムノブロット法にて 70kDa, 50kDa, 47kDa, 40kDa の4つの蛋白が証明されている. この中で 70kDa の蛋白は M2 分画の大部分を占め, その本態はピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC: pyruvate dehydrogenase complex) の E2 component (PDC-E2) であることが明らかにされている. さらに, 2-acid dehydrogenase complex に属する分岐鎖アミノ酸脱水素酵素 (BCOADC-E2), オキシグルタル酸脱水素酵素 (OGDCE) も PBC に特異的な M2 抗体の対応抗原であり, 我が国では, 従来, ウシ心筋ミトコンドリア分画を抗原とした ELISA 法が用いられていた抗ミトコンドリア M2 抗体として測定されていたが, 現在は, 上記 3 つの主要対応抗原を含有した組み換え蛋白を抗原とした ELISA 法による測定が用いられている.

(Gershwin ME, et al. Molecular biology of the 2-oxo-acid dehydrogenase complexes and anti-mitochondrial antibodies. Prog Liver Dis 10:47-61, 1992.)

2. 鑑別・除外診断

●慢性の胆汁うっ滞性肝疾患および自己抗体を含む免疫異常を伴った疾患という観点から鑑別診断が挙げられる(表 2) (エビデンスレベル 1).

●画像診断(超音波, CT)で閉塞性黄疸を完全に否定しておくことが重要である(エビデンスレベル 1, 推奨度 A).

表 2. PBC の鑑別診断

1)	胆汁うっ滞性肝疾患	肝内胆汁うっ滞: 慢性薬物性肝内胆汁うっ滞, 原発性硬化性胆管炎, IgG4 関連硬化性胆管炎, 成人肝内胆管減少症 閉塞性黄疸
2)	免疫異常を伴う疾患	自己免疫性肝炎, 薬物性肝炎
3)	高 ALP, γ -GTP 血症	肝腫瘍性病変, 骨病変, 甲状腺機能亢進症, 脂肪性肝障害

□特殊な病態

●診断基準に示されるような典型的な所見は呈していないが、PBC の亜型と考えられる病態が存在する。典型例とは治療方針は異なる病態もあるので、認識して正しく診断する必要がある。

1) 早期 PBC (early PBC)

症状や血液生化学の異常が出現する以前から AMA は陽性を呈し、肝組織の病理学的変化も始まっていることが観察されており、早期 PBC と称されている。治療は必要とせず、経過観察を行う。

2) 自己免疫性胆管炎 (Autoimmune cholangitis, Autoimmune cholangiopathy: AIC)

臨床的には PBC の像を呈しながら AMA は陰性、抗核抗体 (ANA) が高力価を呈する病態に対し、1987 年に Brunner & Klinge* によって最初に Immunocholangitis という名称で提唱された。その後同様の病態に対し、autoimmune cholangiopathy*, primary autoimmune cholangitis, autoimmune cholangitis 等の名称で提唱されたが、現在では PBC の亜型とする考え方が一般的である。UDCA の効果がみられない場合は、副腎皮質ステロイドの投与が奏効する

3) AMA 陰性 PBC

AMA は陰性であるが、血液所見で慢性の胆汁うっ滞像がみられ、肝組織像で PBC に典型的な像が得られる場合は PBC と診断される。PBC の診断がなされた症例のうち約 10% は AMA 陰性である。AMA は陰性であるが、自己反応性 T 細胞はミトコンドリア抗原に反応しているとされる。PBC 典型例と同様に対処する。

4) PBC-AIH オーバーラップ症候群 (肝炎型 PBC)

PBC の特殊な病態として、肝炎の病態を併せ持ち ALT が高値を呈する本病態がある。副腎皮質ステロイドの投与により ALT の改善が期待できるため、PBC の亜型ではあるが、PBC の典型例とは区別して診断する必要がある。

3. 症候・合併症の把握

多く(7~8割)の症例は病初期の無症候の時期に診断され、無症候のまま長い期間経過する。症候性 PBC と呼ばれる病期に進展すると、種々の症候が生じる。PBC の症候は、1) 胆汁うっ滞に基づく症候、2) 肝障害・肝硬変およびそれらに随伴する病態、および 3) 免疫異常あるいは合併した他の自己免疫疾患に基づく症候に分けて考えられる(表 3)。

胆汁うっ滞に基づく皮膚掻痒は本症に特徴的である。胆汁うっ滞が持続すると、黄疸や、脂質異常症に伴う皮膚黄色腫、骨粗鬆症による骨病変や骨折が出現する。また、食道・胃静脈瘤等の肝硬変に伴う症候が出現する。PBC は他の原因による肝疾患と比較して、門脈圧亢進症状は肝硬変に至らずとも出現しやすい。他の自己免疫疾患の合併としては、シェーグレン症候群、慢性甲状腺炎、関節リウマチの合併が多い。合併した他の自己免疫性疾患が表面に出て、PBC 自体は無症候で隠れて存在する症例も多い。予後は合併する疾患に左右される症例もあるため、合併症の把握は重要である。

表 3. PBC の症候, 合併症

<u>PBC の症候</u>	<u>合併症</u>
1) 無症状	1) 胆汁うっ滞に基づく合併症
2) 全身倦怠感	・骨粗鬆症
3) 胆汁うっ滞に基づく症状	・高脂血症
・皮膚掻痒 (皮膚引っ掻き傷)	2) 肝障害・肝硬変に基づく合併症
・黄疸	・門脈圧亢進症 (食道静脈瘤、脾腫)
4) 肝障害・肝硬変に基づく症状	・肝細胞癌
・吐血・下血 (食道静脈瘤破裂)	・腹水
・腹部膨満	・肝性脳症
・意識障害	3) 免疫異常, 他の自己免疫疾患の合併
5) 免疫異常, 合併した他の自己免疫疾患に基づく症状	・シェーグレン症候群
・乾燥症候群, など	・関節リウマチ
	・慢性甲状腺炎 (橋本病), など

4. 病理診断

1) PBC の病理所見

◇自己免疫機序を反映する肝内胆管病変が PBC の基本的肝病理病変であり、肝内小型胆管が選択的に、進行性に破壊される。その結果、慢性に持続する肝内胆汁うっ滞性変化が出現し、肝細胞障害、線維化、線維性隔壁が2次的に形成される。

インターフェイス肝炎が種々の程度に多くの症例でみられ、PBC の壊死炎症反応を反映している。これに関連して肝細胞障害・壊死、肝線維化が加わる。そして、胆汁うっ滞性および肝炎性の肝細胞障害により、肝細胞壊死が進行し、進行性の門脈域や肝小葉内肝線維化、そして肝硬変へと進展すると考えられる。

①胆管病変:PBC の特徴的な胆管病変は、肝内小型胆管、特に小葉間胆管にみられる慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis; CNSDC)と進行性の胆管消失である。非乾酪化型の類上皮肉芽腫が門脈域内にしばしば見られる。肉芽腫を伴う胆管障害は肉芽腫性胆管炎と呼ばれ、PBC に診断価値が高い。

CNSDC では、障害胆管周囲に高度のリンパ球、形質細胞浸潤がみられ、胆管上皮層内にリンパ球の侵入がみられる。CNSDC の障害胆管の上皮は好酸性に腫大し、いわゆる細胞老化の所見がみられる。また、CNSDC とまでは言えないが、明瞭で軽度の慢性胆管炎や炎症所見は乏しいが胆管上皮の種々の障害像もしばしばみられる。胆管消失は、門脈域内で胆管と伴走している肝動脈枝を基準に観察すると判定量的に理解しやすい。病期の進行とともにほとんどの小葉間胆管は肝内から消失する。

②肝実質病変:PBC の初期では、肝実質に軽度の非特異的な肝炎性変化がみられる。次第にインターフェイス肝炎を伴う肝炎性の病変と慢性に経過する胆汁うっ滞性変化が出現する。

胆汁うっ滞性変化は不可逆性の胆管破壊・胆管消失が進行した結果として生じ、非定型的細胆管増生、銅顆粒やオルセイン陽性顆粒の沈着、胆汁栓、肝細胞の風船状の腫大(cholate stasis)、マロリー体、網状変性が発生し、胆汁性肝線維症および胆汁性肝硬変へと進展する。また、門脈域周辺部 zone 1 の肝細胞の小型化(small cell dysplasia に類似)もしばしばみられ、PBC の診断に役立つ。これと同時に、PBC の多くの症例で、インターフェイス肝炎や肝小葉炎などの自己免疫性肝炎に類似する慢性活動性肝炎様の変化が出現し、進行性の肝線維化や肝硬変への進展に関連する。

2) 組織学的病期分類

◇PBC の組織学的病期分類には Nakanuma らの分類が推奨される。

PBC では肝内の部位により病理組織像が異なることが知られている。そのため、肝針生検ではサンプリングエラーの問題が常につきまとい、従来使用されてきた Scheuer 分類、Ludwig 分類による病期分類には限界がある。そのため、病変の不均一な分布によるサンプリングエラーを最小限にするように工夫された中沼らによる新しい分類(2009年)(表 4,5,6)を使用することが望まれる。

表 4. PBC の組織病期

1期;Stage 1(S1) (no progression)

2期;Stage 2(S2) (mild progression)

3期;Stage 3(S3) (moderate progression)

4期;Stage 4(S4) (advanced progression)

非進行期;炎症性病変が門脈域に局限、軽度、中等度;中間的な段階、高度進行期;肝硬変。

表 5. PBC の組織学的病期分類(中沼安二ら, 2006, 厚労科研班会議, 2010)

表 5-1 PBC 組織病期評価のための組織病変とスコア

A. 線維化	Score	B. 胆管消失	Score
門脈域での線維化がないか、あるいは線維化が門脈域に限局	0	胆管消失がない	0
門脈域周囲の線維化、あるいは不完全な線維性隔壁を伴う門脈域線維化	1	1/3以下の門脈域で胆管消失をみる	1
種々の小葉構造の乱れを伴う架橋性線維化	2	1/3-2/3 の門脈域で胆管消失をみる	2
再生結節と高度の線維化を伴う肝硬変	3	2/3 以上の門脈域で胆管消失をみる	3

表 5-2 線維化(A)と胆管消失(B)スコアの合計による病期診断(Staging)

Stage	A. 線維化、B. 胆管消失 各スコアの合計
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1-2
Stage 3 (moderate progression)	3-4
Stage 4 (advanced progression)	5-6

※オルセイン染色がある場合は C.オルセイン陽性顆粒沈着の程度を評価に加える。

表 5-3 オルセイン染色の評価を加えた病期診断(Staging)

C. オルセイン陽性顆粒沈着	Score		
陽性顆粒の沈着なし	0		
1/3以下の門脈域の周辺肝細胞（少数）に陽性顆粒の沈着をみる	1		
1/3-2/3 の門脈域の周辺肝細胞（種々の程度）に陽性顆粒の沈着をみる	2		
2/3以上の門脈域の周辺肝細胞（多数）に陽性顆粒の沈着をみる	3		
Stage	A. 線維化、B. 胆管消失、 C. オルセイン陽性顆粒沈着 各スコアの合計		
Stage 1 (no progression)	0		
Stage 2 (mild progression)	1-3		
Stage 3 (moderate progression)	4-6		
Stage 4 (advanced progression)	7-9		

表 6. PBC の壊死炎症反応の活動度

表 8-1 胆管炎の活動度 Cholangitis activities (CA)

胆管炎がない、あるいは軽度の胆管上皮障害をみる	CA0 (no activity)
軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を1カ所にみる	CA1 (mild activity)
軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を2カ所以上にみる	CA2 (moderate activity)
CNSDC を少なくとも1カ所にみる	CA3 (marked activity)

表 6-2 肝炎の活動度 Hepatitis activities (HA)

インターフェイス肝炎がない. 小葉炎はないか、軽微	HA0 (no activity)
インターフェイス肝炎が 1/3 以下の門脈域の周辺肝細胞 (10 個以下) にみられる. 軽度～中等度の小葉炎をみる	HA1 (mild activity)
インターフェイス肝炎が 2/3 以上の門脈域の周辺肝細胞 (10 個前後) にみられる. 軽度～中等度の小葉炎をみる	HA2 (moderate activity)
半数以上の門脈域の多くの周辺肝細胞にインターフェイス肝炎をみる. 中等度～高度の小葉炎、あるいは架橋性、帯状の肝細胞壊死をみる	HA3 (marked activity)

(Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y, et al. Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. *Histopathology*. 2006;49:466-78.)

(Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 2010 Mar;60(3):167-74)

MEMO:PBC の病理所見と組織学的病期分類

□PBC の活動度・病期分類

1) **Scheuer 分類** : PBC に特徴的な肝・胆管病変を基に1~4期に分類されている.

1期; CNSDC, 2期; 非定型的細胆管増生, 3期; 線維化, 癍痕, 4期; 肝硬変期.

2) **Ludwig 分類** : 慢性肝炎の概念が病期分類に取り入れられている.

1期; 門脈域の炎症 (Portal hepatitis), 2期: インターフェイス肝炎 (Periportal hepatitis),

3期; 線維性隔壁形成, 架橋性壊死 Septal (Bridging) fibrosis, 4期; 肝硬変期 (Cirrhosis).

3) **Nakanuma らの分類** : PBC では肝内の部位により病理組織像が異なることが知られている. そのため, 肝針生検ではサンプリングエラーの問題が常につきまとうが, 本分類は, 活動度と病期の両方を取り入れた PBC の新しい病期・活動度分類である.

Scheuer の組織学的病分類 (Scheuer PJ, 1967)

I 期	Florid bile duct lesion	胆管周囲にはリンパ球, 形質細胞, 好酸球の浸潤がみられ, 胆管上皮は腫大し, 不整形となり, 好酸性を増す. 胆管腔も不整となり, 基底膜の断列像, 胆管の破壊像がみられる. また, 肉芽腫を認め, 特徴的な所見を呈する (florid bile duct lesion).
II 期	Ductular proliferation	胆管は消失し, 小胆管の増生を認める.
III 期	Scarring, septal fibrosis and bridging	門脈域からの線維の進展が認められる. piecemeal necrosis も認められるようになる.
IV 期	Cirrhosis	肝硬変期

(Scheuer PJ: Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med, 1967; 60; 1257-1260. Scheuer PJ. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc. 1998;73:179-83.)

Ludwig の組織学的病分類 (Ludwig et al, 1978)

I 期	Portal hepatitis	門脈域にはリンパ球の他, 好中球, 好酸球等の炎症細胞の浸潤がみられる. 小葉間胆管上皮には, 胆管の変性・破壊像, また肉芽腫が認められ, florid duct lesion という特徴的な所見を呈する. 肝実質の変化はないか, あっても軽微である.
II 期	Periportal hepatitis	炎症細胞浸潤はさらに増強し, 炎症所見は門脈周辺の肝実質まで及ぶ. 胆管は消失, 胆管上皮の増生をみとめる. 肉芽腫を伴った胆管炎所見はさらに高頻度にみられるようになる.
III 期	Septal (bridging) fibrosis	Stage 2 の所見は存続するが, 門脈域からの線維の進展像が明瞭になる. 肉芽腫を伴う胆管炎所見はむしろ減少するが, 胆管消失は増強する.
IV 期	Cirrhosis	胆汁性肝硬変の所見に特徴的な garland-shaped regenerative nodules と線維性隔壁がみられる. 高度の ductopenia は顕著となる. 肉芽腫を伴う胆管炎所見は軽減し, 門脈域は単に胆管消失の所見を呈するようになる.

(Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1978 22;379(2):103-12).

5. 病期診断

1) 臨床病期分類

◇PBCの臨床病期は肝障害に基づく自覚症状の有無によって無症候性PBC(aPBC)と症候性PBC(sPBC)に分けられ、sPBCはさらに、血清ビリルビン値が2.0mg/dl未満のs1PBCと2.0mg/dl以上の高ビリルビン血症を呈するs2PBCに分けられる(表7)。

表7. PBCの臨床病期

無症候性PBC(aPBC):肝障害に基づく自覚症状を欠く

症候性PBC(sPBC):肝障害に基づく自覚症状を有し、

s1PBC 総ビリルビン値2.0mg/dl未満のもの

s2PBC 総ビリルビン値2.0mg/dl以上のもの

*肝障害に基づく自覚症状:黄疸, 膚掻痒感, 食道胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症など

aPBCは非進行期(I期), sPBCは進行期(うちs1PBCは非黄疸進行期(II期), s2PBCは黄疸進行期(III期)とみなすことができる。

2) 組織学的病期分類

前項「PBCの組織診断」を参照。

6. 重症度診断

◇PBCは慢性に緩徐に経過し、急性障害は呈さないで長期に肝予備能が保たれる。そのため、重症度は症候性PBCに進展した場合に評価され、血清ビリルビン値(Bil)をPBC用に修正したChild-Pugh分類が用いられる(表8)。

表8. PBCの重症度分類

1) 無症候性PBC(aPBC)

2) 症候性PBC(sPBC) (PBC用Child-Pugh分類の適用)

PBC用Child-Pugh分類

Score	1	2	3
Bil (mg/dl)	1~4	4~10	>10
Alb (g/dl)	3.5<	2.8~3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40~70%	<40%
INR	<1.7	1.7~2.3	>2.3
腹水	なし	軽度	中等度
脳症	なし	Grade1~2	Grade3~4

Grade A: 5~6点

Grade B: 7~9点 Grade C: 10~15点

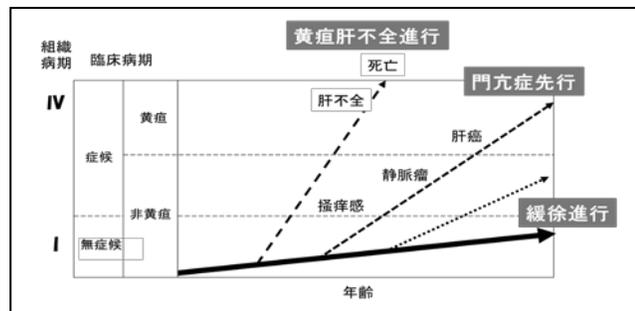
7. 病型・予後診断

◇PBCの進展は大きく緩徐進行型、門脈圧亢進症先行型、黄疸肝不全型の3型に分類される。

表9. PBCの経過からみた病型

- 1) 緩徐進行型
- 2) 門脈圧亢進症先行型
- 3) 黄疸肝不全型

図1. PBCの自然経過



PBCの進展は各人によって異なるが、大きく分けて3型に分類される(表9, 図1). 多くは長い期間の無症候期を経て徐々に進行するが(緩徐進行型), 黄疸を呈することなく食道静脈瘤が比較的早期に出現する症例(門脈圧亢進症型)と早期に黄疸を呈し, 肝不全に至る症例(黄疸肝不全型)がみられる. 肝不全型は比較的若年の症例にみられる傾向がある.

MEMO: 抗セントロメア抗体, 抗 gp210 抗体と PBC の PBC の生命予後

PBC では抗ミトコンドリア抗体のほか, 同時に抗セントロメア抗体, 抗核膜抗体(抗 gp210 抗体), 抗 multiple nuclear dot 抗体(抗 sp100 抗体)等数種の抗核抗体が陽性化する.

抗セントロメア抗体: 約 20~30%の PBC 症例に陽性となる. 陽性例はむしろ生命予後はよいが, 黄疸出現以前に門脈圧亢進症を呈する症例に高率に陽性化することが示されている.

抗 gp210 抗体: 核膜孔の構成成分のひとつである gp210 蛋白に対する自己抗体である. PBC の約 20~30%の症例で陽性化し, 疾患特異性が高い(特異度ほぼ 100%). 抗 gp210 抗体は PBC の臨床経過の予測因子として有用であることが複数の報告で示されている. 抗 gp210 抗体陽性症例は, 肝組織にて陰性症例と比べて interface hepatitis の程度が強く, 経過中あるいは UDCA による治療後も抗 gp210 抗体価が持続高値の症例は予後が不良であることが示された. しかし, まだ実用化はされておらず限られた研究機関でのみ測定可能である.

(Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. J Hepatol 42:386-392, 200, Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. Hepatology 45:118-127, 2007.)

◇血清総ビリルビン

予後予測因子としては最も重要な因子である.

Mayo の予後予測式(Updated 版)では, 年齢, 血清ビリルビン, アルブミン値, プロトロンビン時間, 浮腫・腹水の有無, 利尿薬の有無が, 日本肝移植適応研究会で作成された Logistic モデルでは血清総ビリルビン値(T. Bil), GOT/GPT 比が, また, MELD Score では血清クレアチニン値, 総ビリルビン値, プロトロンビン時間が重要な因子として計算式に取り入れられている. 共通して重要な因子は血清総ビリルビン値である.

血清総血清ビリルビン値が 2.0mg/dl になると約 10 年, 3.0mg/dl になると約 5 年, 6.0mg/dl 以上になると約 2 年以下の余命であるとされる. 血清総ビリルビンが 6.0mg/dl 以上になると肝移植が考慮される.

◇Mayo Clinic の予後予測式

PBC の予後予測に世界的に使用されている. Updated 版が初版の Natural History Model よりも短期予後を予測するには優れている.

MEMO: The Updated Natural History Model for PBC

年齢, 血清ビリルビン, アルブミン値, プロトロンビン時間, 浮腫の有無, 利尿薬の有無からなる予後予測式である.

$R=0.051(\text{age})+ 1.209 \log_e(\text{bilirubin})-3.304 \log_e(\text{albumin}) +2.754\log_e(\text{prothrombintime 秒})+0.675 \log_e(\text{edema})$

edema: 0=no edema without diuretics, 0.5=edema without diuretics therapy or edema resolved with diuretic therapy, 1=edema despite diuretic therapy

ホームページ上で 24 ヶ月後までの生存率が瞬時に計算可能である

(<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel2.html>).

(Grambsch PM, et al. Application of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model to Mayo liver transplant patients. Mayo Clin Proc 1989 64(6):699-704.

Murtaugh PA, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. Hepatology 1994 20(1 Pt 1):126-34.)

◇日本肝移植適応研究会で作成された回帰式

Logistic 回帰により得られた式より6ヵ月後の死亡確率を計算して、その値が 50%以上の症例を移植適応とする。

日本における脳死肝移植適応委員会の PBC の移植適応指針では、日本肝移植適応研究会で作成された Logistic モデルによって算出された「6ヵ月後の死亡確率」が 50%以上になったときに肝移植の適応時期とされている。

MEMO: 日本肝移植適応研究会の予後予測式

Logistic 回帰により得られた回帰式より6ヵ月後の死亡確率を計算して、その値が 50%以上の症例を移植適応とする。6ヵ月後の死亡確率の求め方はまず λ 値を求める。

$$\lambda = -4.333 + 1.2739 \times \log_e(\text{T. Bil 値}) + 4.4880 \times \log_e(\text{GOT/GPT})$$

この λ 値を Logistic 回帰式に代入する。

$$6\text{ヵ月後の死亡確率}(\%) = 1 / (1 + e^{-\lambda}) \times 100$$

なお、難治性食道・胃静脈瘤、高度の搔痒感など、著しく日常生活が阻害されている症例はその適応を急ぐ。

(木幡裕, 橋本悦子. 原発性胆汁性肝硬変における肝移植の適応. In: 市田文弘, 編集. 肝移植適応基準: 国際医書出版 1991; 13-25.)

◇ MELD (model for endstage liver disease)スコア

末期肝不全に用いられる。

末期肝不全の重症度の評価には Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score が用いられる。MELD Score は肝腎症候群があれば高値となり、肝移植術後の合併症にも関連するとされる。肝腎症候群の発生前に移植適応を決定することが望ましい。

MEMO: MELD (model for endstage liver disease)スコア

血清クレアチニン値、総ビリルビン値、プロトロンビン時間の INR 値によって計算される。

MELD Score = (0.957 * ln(Serum Cr) + 0.378 * ln(Serum Bilirubin) + 1.120 * ln(INR) + 0.643) * 10 透析有の場合は、クレアチニンが自動的に 4.0mg/dl と入力される。

上記 score 値が 25 以上の場合、緊急肝移植の適応とする報告がある。

Mayo Clinic のホームページにて計算可能である

(<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>) .

(Kamath PS, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001 Feb;33(2):464-70.)

II. 治療・患者管理

1. 基本方針

◇現在、UDCA が第一選択薬である。進行した症例では、肝移植が唯一の救命手段となる。

根治的治療法は確立されていない。現在、ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid; UDCA) の PBC 進展抑制効果が確認され第一選択薬であるが、進行した PBC では病勢の進展を止めることは難しい。治療で改善がなく、病態が進行すれば肝移植が唯一の治療手段となる。自己免疫性疾患、胆汁うっ滞、肝硬変に関連して生じる症候、合併症に対する予防・治療が必要である。

2. 患者指導

◇多く(70~80%)の患者は肝硬変には至っていない。

現在は早期に診断することができるようになり、また UDCA が進展を遅らせる効果もあることから、現在診断されている多く(70~80%)の患者は肝硬変には至っていない。無症候性 PBC の患者は、無症候性にとどまる限り予後は一般集団と変わらない。無症候性 PBC では日常生活に特別の制限はない。症候性 PBC では症候、今後起こりうる合併症、肝予備能に応じた生活指導、食事指導が必要となる。

3. 薬物治療

●UDCA が胆道系酵素の低下作用のみでなく、組織の改善、肝移植・死亡までの期間の延長効果が複数のランダム化二重盲検試験で確認されている(エビデンスレベル1a, 推奨度 A)。

●UDCA は、通常一日 600mg が投与される。効果が悪い場合は 900mg に増量できる(エビデンスレベル 2a, 推奨度 B)。

●UDCA 投与を投与されるも充分な生化学的治療反応が得られず、効果判定 score により生命予後が良好でないと予想される症例に対しては Fibrate 製剤(ベザフィブラート, フェノフィブラート)併用を検討してもよい(推奨度: 2, エビデンスの強さ C) 2017 追補

1)ウルソデオキシコール酸(ursodeoxycholic acid; UDCA)

1 日 600mg の投与が標準とされ、効果が少ない場合は 900mg まで増量できる。

2)ベザフィブラート(ベザトール®)

腎機能正常な UDCA 無効例に対して1日 400mg が併用投与される。ただし、現在、ベザフィブラートは高脂血症患者に対して用いることができるが PBC には保険適用外である(高脂血症に対して使用可)。

3)プレドニゾロン

通常の PBC に対する副腎皮質ステロイドの投与は、病態の改善には至らず、特に閉経後の中年女性においては骨粗鬆症を増強する副作用が表面に出てくるので、むしろ禁忌とされている。PBC-AIH オーバーラップ症候群で肝炎所見が優位である場合は、副腎皮質ステロイドが投与される。ただし、肝炎症状が安定化したら UDCA 単独切り替えることが望まれる。

4. 各種病態における治療

1. PBC に対する治療

1) 症候性 PBC

ウルソデオキシコール酸(UDCA)の有効性は複数のランダム対照試験(RCT)で確認されており、第一選択薬とされている(エビデンスレベル1a, 推奨度 A)。投与量は、欧米ではガイドラインでも体重 kg あたり 13~15mg/日の投与が推奨されているが、我が国では通常、成人 1 日 600mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg とする。通常、分3で投与するが、分1, 分2でも効果は変わらないとされており、1 日量として 600mg 以上投与されることが重要である。我が国で行われた臨床試験で、日本人 PBC 患者に UDCA600mg/日を 48~132 週間投与し肝機能改善効果の検討が行われた結果、「改善」以上の改善率は 81.8%(27/33 例)であったことから、体重にかかわらず、600mg が標準的な投与量とされている。(エビデンスレベル 2a, 推奨度 B)。UDCA は血液生化学データだけではな

く、肝組織像の改善をもたらし、肝移植/死亡までの期間を延長するという成績も得られているが、病期が進み、黄疸が高度になると効果はみられないとされている。究極的には肝移植が必要となる(エビデンスレベル 1, 推奨度 B)。

UDCA で効果が得られない場合は、①UDCA600mg の投与であれば 900mg に増量も可能である。②それでも効果が不十分な場合は、脂質代謝異常改善薬である Bezafibrate の併用を検討してもよい。併用により血液生化学検査(胆道系酵素)の改善が期待される。しかしながら長期予後改善に関しては未だエビデンスに乏しい。副作用として、Bezafibrate も Fenofibrate も横紋筋融解症がみられ、特に Fenofibrate では肝障害の発現頻度が高い。1日投与量は腎機能正常例では 400mg(例 ベザトール SR®, 一回 200mg, 1日2回)である。但し Bezafibrate, Fenofibrate ともに、脂質異常症に対しては保険適応があるが、PBC に対しては適応はない。③ALT が高値である場合は、PBC-AIH オーバーラップ症候群の診断が得られれば副腎皮質ステロイドを考慮する。

2) 無症候性 PBC

PBC の診断が確定したごく軽度の ALP の上昇の患者に対して治療を開始すべきか否かについてはエビデンスはなく、コンセンサスは得られていない。診断がついたら UDCA を直ぐに投与すべきであるとする考え方もある一方、患者の負担と医療費および少ないながらも副作用のことを考えるとある程度のレベルに達するまでは経過をみてよいのではないかとする考え方もある。ガイドラインでは、ALP が一定のレベル(正常上限の 1.5 倍)を超えている患者には直ぐに投与を開始し、それ以下の患者では3-4カ月に1度肝機能を測定し胆道系酵素がそのレベルに達した時点で投与を行うことが推奨されている(エビデンスレベル 6, 推奨度 C1)。また、AST, ALT が異常値を呈する症例は肝炎性の変化の可能性があり進行性であることが推測されるので、異常値がみられる時点で UDCA の投与を開始したがよいと思われる。

3) 早期 PBC

血液生化学の異常も表れていない時期であり、治療は必要とせず、1~2年に1度の経過観察を行う。PBC の病因が解明され、根本的な治療薬が開発されると、この時期で発症を予防することができるようになるかも知れない。

4) 自己免疫性胆管炎 (Autoimmune cholangitis, Autoimmune cholangiopathy: AIC)

UDCA の効果がみられない場合は、副腎皮質ステロイドの投与が奏効する。プレドニゾロンは漸減し、維持療法の段階では UDCA に切り替えることが望ましい。

5) AMA 陰性 PBC

肝組織の病理診断で PBC の診断が確定したら PBC 典型例と同様に対処する。

6) PBC-AIH オーバーラップ症候群の治療

●AIH の病態を併せ持つ PBC-AIH オーバーラップ症候群(診断基準参照)と診断され、「表 10. PBC-AIH オーバーラップ症候群—ステロイド投与のための診断指針」を満足すれば、ステロイド治療の適応と診断され、副腎皮質ステロイドの投与が推奨される(エビデンスレベル 2b, 推奨度 B)。

●肝炎症状が安定化したら UDCA 単独切り替えることが望まれる(エビデンスレベル 3, 推奨度 C1)。

表 10. PBC-AIH オーバーラップ症候群—ステロイド投与のための診断指針

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(2011年)

PBC-AIH オーバーラップ症候群と考えられる症例のうち、以下の2項目を同時に満たす症例に対しては、ウルソデオキシコール酸に加えて副腎皮質ステロイドの投与を推奨する。

- 1) 厚労省の診断基準(平成 22 年度版)により PBC と診断される症例.
- 2) IAIHG の simplified criteria(2008)により probable/definite AIH と診断される症例. ただし、病理(Liver histology)に関しては、中沼らによる PBC 病期分類(2009)の肝炎スコア(HA)を用い、肝炎スコア 0-1(HA 0-1)を 0 point、肝炎スコア 2(HA2)を 1 point、肝炎スコア 3(HA3)を 2 point として計算する。
(中沼らによる PBC 病期分類はその項を参照のこと)

MEMO:AIH 国際診断基準(簡易版)(2008)

Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis

Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	≥ 1 : 40	1
ANA or SMA or LKM or SLA	≥ 1 : 80 ≥ 1 : 40 positive	2
IgG	>Upper normal limit	1
	>1.1 times Upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
Total points	≥ 6 : ≥ 7 :	probable AIH definite AIH

(Hennes EM, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology. 2008 Jul;48(1):169-76.)

5. 肝移植

●胆汁うっ滞性肝硬変へと進展した場合は、もはや内科的治療で病気の進展を抑えることができなくなるため、肝移植が唯一の救命法となる(エビデンスレベル1, 推奨度 B)。

総ビリルビン値の持続的上昇がみられる症例、肝硬変が完成し難治性胸腹水や肝性脳症などがみられる症候性 PBC、食道胃静脈瘤破裂を繰り返す症例、皮膚掻痒が強く著しい QOL の低下を認める症例には移植が考慮される。ただし、脳死移植が少ない現在、生体肝移植で行われることが多いため、誰でも本治療を受けられるとは限らない。

肝移植適応時期の決定は、Mayo (updated)モデルや日本肝移植適応研究会のモデルが用いられている。UDCA の普及に伴い PBC の生命予後が延長している(病型・予後診断の項参照)。

□移植後の管理

免疫抑制薬を投与し、術後合併症、拒絶反応、再発、感染に留意し、経過を追う。移植後の PBC の再発はグラフト機能不全の重要な原因のひとつである。我が国の代表的施設における 5 年再発率は 0~33%とされている。

6. 症候・合併症の対策

●胆汁うっ滞, 合併する自己免疫性疾患, 肝障害・肝硬変に伴う症候が生じ, これらの症候・合併症の予防, 対処が必要となる(エビデンスレベル1, 推奨度 A).

1) 皮膚掻痒症

本症に最も特徴的な症候であり, 黄疸が出現する以前の時期にも出現する. 血清胆汁酸や内因性オピオイドの増加が原因として推測されているが, 明らかな機序は未だ不明である. 日中より夜間に増悪することが多く, 肝障害が進行するに従って軽減する例が多い.

掻痒の軽減にはコレスチラミン(コレスチミド), 抗ヒスタミン薬が用いられる. コレスチラミン(コレスチミド)投与の際は, ウルソ投与の前後に2~4時間空けることが望ましい.

ナルフラフィン[®]は PBC を含む慢性肝疾患に伴う皮膚掻痒症に対して保険適応のある新しい止痒剤である(推奨度: 2, エビデンスの強さ C) 2017 追補。

2) 骨粗鬆症

胆汁酸の分泌低下による脂溶性ビタミンの吸収障害に加え, 特に本症が中年以降の閉経後の女性に多く, 骨粗鬆症の合併率が高いため, 対応が必要とされる.

十分量のカルシウム(1000-1200mg/日)および Vitamin D(魚やキノコ類に豊富)の摂取と体重負荷運動が推奨され, その上で薬剤治療が開始される. 薬剤としては, ビスフォスフォネート製剤, 活性型 vitaminD3 製剤や vitaminK2 製剤が用いられる.

3) 脂質異常症

胆汁うっ滞のため高コレステロール血症を呈しやすい. 身体所見として, 眼瞼周囲に眼瞼黄色腫が見られる. PBCに伴う脂質異常症に特異な治療法はないが, ベザフィブラートはPBCに対する効果も同時に期待できる.

4) 乾燥症候群

シェーグレン症候群の合併は多いことから, SS-A 抗体, SS-B 抗体の測定や, 角膜びらんの有無のチェック, 口唇生検なども必要に応じて実施し診断を得る.

眼症状に対しては人工涙液をまず用い, 効果が見られない場合はピロカルピン塩酸塩, 塩酸セベメリンが眼科医の指導のもとで用いる. 口腔症状に対してはまず人工唾液を試みて, 効果がなければピロカルピン塩酸塩, 塩酸セベメリンを用いる.

7. 経過観察

●観察項目を定期的に測定し, 併発する病態把握, 合併症の予防, 門脈圧亢進症や肝癌等の合併症の早期の検出を心がける(表 11)(エビデンスレベル3, 推奨度 B).

表 11. PBC 患者の経過観察項目 (いずれも病期に応じて観察間隔は異なる)

1) PBC の活動度・進行度の評価	
① 肝機能検査 (Alb, T.Bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP, PT)	3~6 ヶ月毎
2) 合併症の評価	
② 甲状腺機能(TSH)	1 年毎
③ 骨密度測定	2~4 年毎
④ 上部消化管内視鏡検査	1~2 年毎
⑤ 腹部超音波検査と AFP 測定	12 ヶ月毎, 肝硬変では 3~6 ヶ月毎

無症候性 PBC は無症候性 PBC に留まる限りは予後は良いが, 10 年の経過で 25%は症候性へ移行する. 胆道系酵素が正常値の 1.5 倍を超える, あるいは ALT 値が異常値であれば UDCA を投与する. そうでなければ, 3~4 ヶ月に一度の経過観察にて胆道系酵素が正常値の 1.5 倍を超えるようであれば開始する. 活動性, 進行性の評価には胆道系酵素 (ALP, γ -GTP) と共に, 血清総ビリルビン値が重要である.

症候性 PBC では、胆汁うっ滞に伴う皮膚掻痒感、骨粗鬆症等の合併症対策が重要になる。シェーグレン症候群、慢性甲状腺や関節リウマチ、その他の自己免疫疾患を合併しやすいので、肝機能検査(3 ヶ月から6 ヶ月毎)とともに、甲状腺ホルモン(年毎)、骨密度測定(2~4 年毎)を行う。また、黄疸が出現しなくても食道胃静脈瘤が出現している可能性があるため、病期に応じて定期的(年に 1~2 度)の上部内視鏡検査が必要である。肝硬変の存在、もしくは疑われる場合は、腹部超音波検査と AFP の測定(6~12 ヶ月毎)。合併した他の自己免疫性疾患への対策もそれぞれの疾患に応じて行う。肝癌発生の高リスクは、肝硬変、高年齢、男性患者とされている。進行した症例では、肝癌の発生を念頭におき、腫瘍マーカーの測定と画像検査(エコー、CT)が必要である。

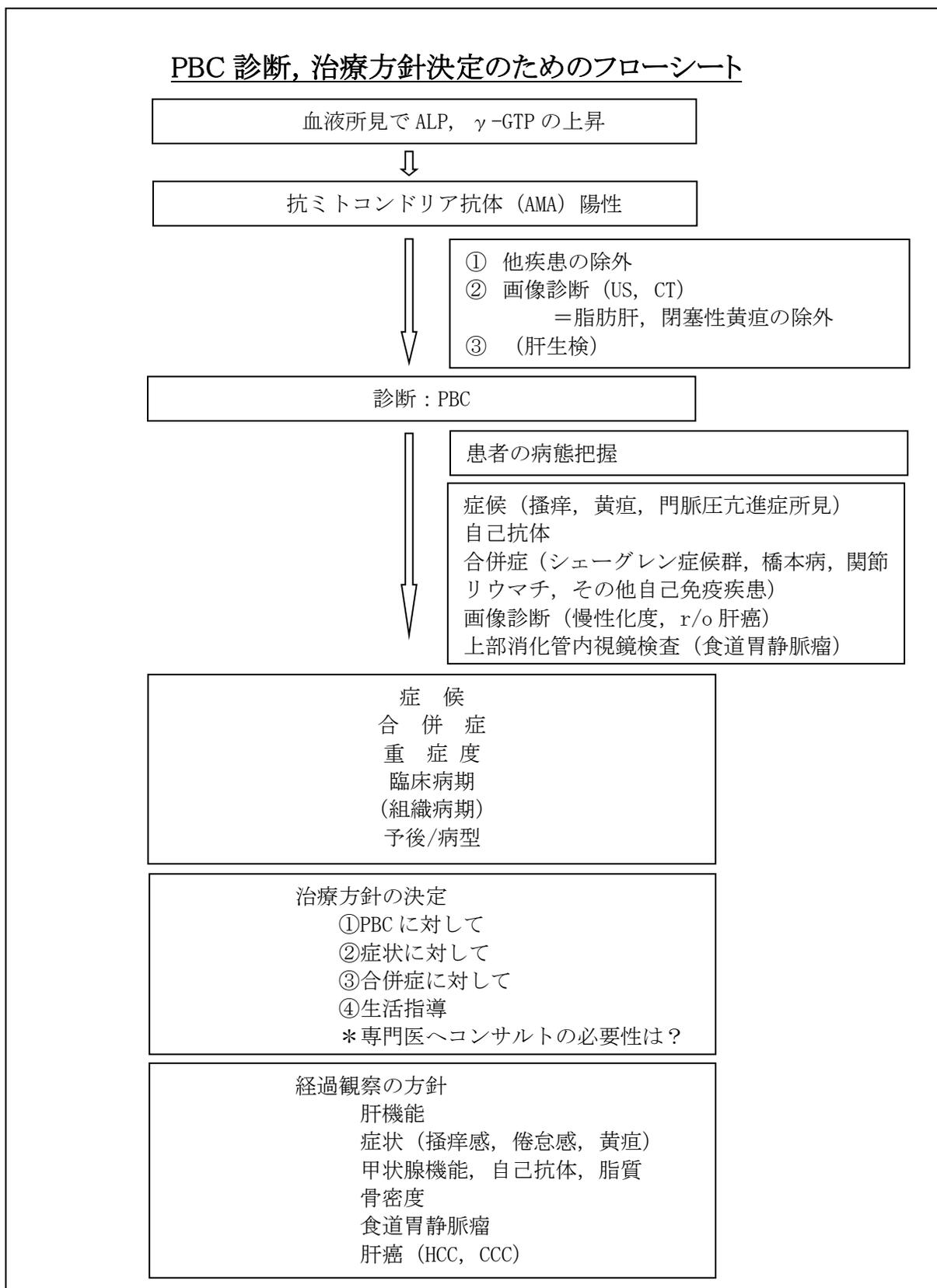
8. 専門医への紹介のタイミング

●専門的な判断や治療が必要な場合には肝臓専門医に相談することが望ましい(表 12)(エビデンスレベル 6, 推奨度 B)。

表 12. 専門医への相談が推奨される時

- 1) 最初の診断の確定、特に非定型例の診断および病態把握、病型診断
- 2) 治療方針の決定
- 3) UDCA の効果(ALP, γ -GTP の低下)が不十分なとき(投与開始後半年~1年後)
- 4) 症候性 PBC になった場合はその時点で一度
- 5) 総ビリルビン値が 5mg/dl 以上を呈した時点
(肝移植を考慮し肝移植専門医に相談する。患者自身の準備のためにも、時機を逸さない説明が必要である。)

■ PBC 診断, 治療方針決定のための手順



■ PBC 診断, 診療方針決定のためのサマリーシート

基本検査データ	
基本	性別: 男, 女. 年齢 ___ 歳
	T.Bil ___ mg/dl, ALP ___ IU/L, γ -GTP ___ IU/L
	AMA(陽性(___ 倍(IF)), 陰性, ___ 単位(ELISA))
重症度, 病型	Alb ___ g/dl, AST ___ IU/L, ALT ___ IU/L, PT ___ %, ___ (INR)
	抗核抗体(陰性, 陽性), 抗セントロメア抗体(陰性, 陽性), 抗 gp210 抗体(陰性, 陽性)
合併症	T.Chol ___ mg/dl, free T4 ___ μ g/dl, TSH ___ μ U/ml
	抗 SS-A 抗体(陰性, 陽性), 抗 SS-B 抗体(陰性, 陽性), RF(陰性, 陽性), 抗 TPO 抗体(陰性, 陽性),
症 候	AFP ___ ng/dl, PIVKA II ___ mAU/ml, CEA ___ ng/ml
	皮膚搔痒, 倦怠感, 皮膚黄色腫, 骨粗鬆症
	黄疸, 食道静脈瘤, 浮腫・腹水, 肝細胞癌, 脳症 乾燥症候群, 関節痛, 甲状腺機能低下症状
画像診断	閉塞性診断(なし, あり), 局所性病変(なし, あり)
病理診断	確実, compatible, 否定的
特記事項	
診 断	
PBC	確実, 疑い PBC-AIH Overlap 症候群
臨床病期	aPBC, s1PBC, s2PBC
組織病期	I 期, II 期, III 期, IV 期(Nakanuma, Scheuer)
重症度	Child-Pugh(PBC) Score(), Grade A, B, C
予後	Mayo リスクスコア(R)(), MELD スコア()
病型	1) 緩徐進行型, 2) 門脈圧亢進型, 3) 肝不全型
症 候	搔痒感(軽度, 中等度, 高度), 乾燥症状(軽度, 中等度, 高度)
	全身倦怠感(軽度, 中等度, 高度)
合併症	食道胃静脈瘤(軽, 中等, 高), 腹水(軽, 中等, 高), 脳症(軽, 中等, 高)
	脂質異常症(無, 軽度, 高度), 乾燥症候群(無, 軽度, 高度), 骨粗鬆症(無, 軽度, 高度), シェーグレン症候群, 橋本病, 関節リウマチ, その他()
特記事項	肝癌(HCC, CCC)
特記事項	
治療方針	
PBC	UDCA (600mg/日, 900mg/日), ヘキサフィレート (200mg/日, 400mg/日), PSL ___ mg/日
症状に 対して	
合併症に 対して	
肝移植	当面必要なし, 将来可能性大, 移植専門医へのコンサルトが勧められる
特記事項	

■ 原発性胆汁性胆管炎(PBC)診療の臨床的 クエスチョン

I. 基本的事項

Q I-1: 原発性胆汁性胆管炎(PBC)とはどんな疾患か？

◆解説: 原発性胆汁性胆管炎は慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。肝内小葉間の小胆管が免疫学的な機序により破壊され(胆管炎), このため, 胆汁が肝臓内にうっ滞するために胆汁中の成分であるビリルビンが血管内に逆流して全身の組織に黄色いビリルビンが沈着し, その結果, 黄疸が生じる。肝臓では, 炎症とうっ滞した胆汁により次第に肝細胞が破壊されて線維に置換され, 徐々に肝硬変へと進行する。典型的な症例では, 肝臓の働きの低下が高度に低下して, 黄疸, 腹水貯留, 意識障害(肝性脳症)を生じて肝不全の状態まで進行する。

本疾患は英語では Primary Biliary Cholangitis といい, 頭文字をとって PBC と呼ばれる。症候性 PBC と無症候性 PBC に分類され, 皮膚のかゆみ, 黄疸, 食道胃静脈, 腹水, 肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は症候性 PBC と呼び, これらの症状を欠く場合は無症候性 PBC と呼ばれる。

Q I-2: 病因はどのように考えられているか？

◆解説: 本疾患発症の原因はまだ不明であるが, 自己抗体の一つである AMA が特異的かつ高率に陽性化し, また, 慢性甲状腺炎, シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから, 病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。組織学的にも, 肝臓の門脈域, 特に障害胆管周囲は免疫学的機序の関与を示唆するような高度の単核球の浸潤がみられ, 胆管上皮細胞層にも単核球細胞浸潤がみられる。免疫組織学的に, 浸潤細胞はT細胞優位である。また, 小葉間胆管上皮細胞表面には HLA クラス II 抗原の異所性発現がみられ, クラス I 抗原の発現が増強している。さらに, 接着因子の発現がみられるとともに, AMA(抗 PDC-E2 抗体など)が認識する分子が小葉間胆管上皮細胞表面に存在するなど, 自己免疫反応を特徴づける所見が認められることより, 胆管障害機序には免疫学的機序, とりわけT細胞(細胞傷害性 T細胞)が重要な役割を担っていることが想定されている。

Q I-3: 患者は日本に何人くらいいるか？

◆解説: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国調査によると, 男女比は約1:7であり, 最頻年齢は女性 50 歳代, 男性 60 歳代である(図1)。1974 年わずか 10 名程度であった発症数が 1989 年以後 250~300 名前後を推移している(図 2)。年次別有病者数も年々増加し 2007 年には 5000 人弱となった(図 3)。特定疾患治療研究事業で医療費の助成を受けている PBC 患者数(症候性 PBC)は 2008 年度は約 16000 人であった(特定疾患医療受給者証交付件数, 平成 21 年 3 月 31 日現在)。これに基づくと, 無症候性の PBC を含めた患者総数は約 50,000~60,000 人と推計される。日本人総人口を 1 億3千万人(国勢調査)とすると, 人口 100 万対 600 人, 患者がみられる 20 歳以上(1億 3 百万人)のみを対象とすると人口 100 万人対 750 人となる。

図1. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者の年齢構成および性別

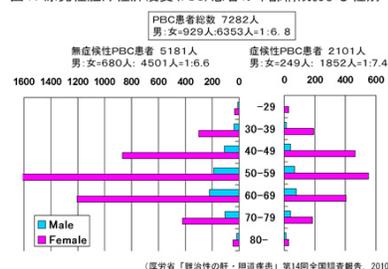


図2. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者 年次別発生数

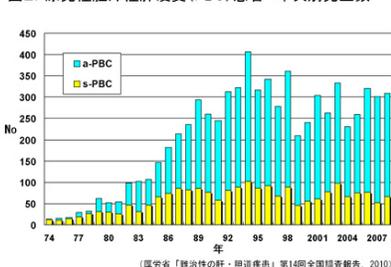
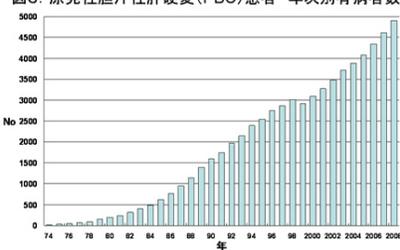


図3. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者 年次別有病者数



Q I-4: どのような人が罹りやすいのか？

◆解説: 男女比は約 1:7 で, 20 歳以降に発症し, 50~60 歳代に最も多くみられる. 中年以降の女性に多い病気である.

Q I-5: 遺伝するか？

◆解説: 通常はPBCの患者の子供が同じPBCになることはない. しかし, 同一親族内(親子, 姉妹等)にPBCの患者がみられるといういくつかの報告例がある. また, 一卵性双生児でも一方の児がPBCであれば他の児もPBCである確率が高いという研究があることから, 糖尿病や高血圧, がんがそうであるように, PBCも遺伝的背景をベースに環境因子が関与して発症する病気であると言われている.

Q I-6: どのような症状が生じるか？

◆解説: 現在PBCの診断を受けておられる多く(70~80%)の患者は自覚症状はなく, 無症候性PBCである. 表れる症状としては, 多くのPBC患者において皮膚掻痒感である. 患者まず皮膚に痒みが現れ, 数年後に黄疸が出現するようになる. 疲労感, 我が国ではあまり注目されていないが, 欧米ではPBCの最も一般的な症状と考えられており, 20~70%の症例が疲労症状を有していると報告されている. 疲労症状の程度は年齢・性別, PBCの進行度や黄疸の有無, 血液生化学検査値などとは関連がなく, むしろ心理的因子との関連が強いことが示唆されている.

病気が進行し黄疸が続き胆汁性肝硬変という状態になると, 他の原因(肝炎ウイルスやアルコール)による肝硬変と同様に, 浮腫・腹水や肝性脳症が生じるようになる. また本疾患は, 食道胃静脈瘤が他の原因による肝障害よりも生じやすく, この静脈瘤の破裂による吐血や下血ではじめてこの病気であることが分かることもある. また, 高齢の患者が多くなったこともあり, 肝がんの併発がみられることもある. 一方, PBCでは発熱や腹痛がみられることはまずない.

Q I-7: PBCの臨床検査データの特徴は？

◆解説: 本疾患の本態は画像では捉えることのできない細小な肝内小型胆管の障害である. したがって, ALP・γGTPなど胆道系酵素優位の肝機能障害パターンを示す一方, 画像検査上は胆管の拡張・狭窄がないこと, すなわち, 慢性胆汁うっ滞を反映した検査データが特徴的である. さらに, 自己抗体のひとつ, 抗ミトコンドリア抗体(antimitochondrial antibodies; AMA)はPBCに対する疾患特異性が極めて高いため, 上記の2点に加えてAMAが陽性であればPBCの診断はほぼ確定する. AMAの他, 抗セントロメア抗体(anticentromere antibodies; ACA)や抗核膜孔抗体(抗gp210抗体)等の抗核抗体が約50~60%の症例で陽性化する. さらに本症では, 免疫グロブリン分画のうちIgMが高値となり特徴的であるが, 診断における感度・特異度はさほど高くはない. 進行例では他の肝疾患同様γグロブリン分画が上昇する.

Q I-8:どのような治療法があるか？

◆解説:本疾患に対する治療は、PBC そのものに対する治療と、PBC に伴って生じる症状や合併症、およびPBC の進行に伴って生じる肝障害(肝硬変)によって生じる症候に対しての治療に大別できる。

PBC そのものに対する治療としては、まだ根治的治療法は確立されていないが、UDCA(ウルソ®)が進展を抑え、肝移植ないしは死亡までの期間を延長することが複数のランダム化2重盲検試験で証明されており、標準薬として使用されている。高脂血症に対して用いられているベザフィブラートも胆道系酵素の低下作用が認められている。

PBC の胆汁うっ滞によって生じる特徴的なかゆみに対しては、1)抗ヒスタミン薬、2)コレステラミン、コレステミドが使用される。本薬は胆汁成分を腸内で吸着する働きがある。ただし他の薬物の吸収が滞ることがあるので、服用時間を守る必要がある。ビタミンDの吸収障害による骨粗鬆症に対しては、活性化ビタミンDの他、現在多くの薬が開発されている。

本疾患が進行して肝硬変に至った場合は、他の原因による肝硬変に対する治療と基本的には同じである。食道胃静脈瘤が出血の危険性が高いと判断される場合は予防的に内視鏡下治療を行う。内科的治療を行ってもなおその効果がみられない場合、肝移植治療を検討する。我が国では脳死移植の機会はまだ限られているので、身内に肝臓提供者がいる場合は生体部分肝移植がなされる。肝臓提供者がいない場合は、脳死肝移植の登録が必要となる。

Q I-9:どのような経過をたどるか？

◆解説:歴史的には原因不明の胆汁性肝硬変として診断されていたので、2015年までは原発性胆汁性肝硬変と呼ばれていた。最近では診断するための検査の開発や病気についての知識が広まったために、症状がない、あるいは軽い時期に診断されることがほとんどであり、多くの患者は肝硬変には至らず胆管炎の状態に留まっている。このため2016年からは全世界で病名が原発性胆汁性胆管炎に変更された。しかしながら胆管の炎症は年余にわたって経過し、一部の患者では次第に皮膚搔痒感、黄疸が出現し、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症など、肝障害に基づく症状が出現する。このような肝障害に基づく症状を有している場合症候性PBCと呼び、それらの症候を欠く場合を無症候性PBCと呼ぶ。

同じ原発性胆汁性胆管炎という病名であっても、全ての患者が同じように進行していくわけではない。全く症状のない無症候性PBCの約70%以上の患者が10年以上病状が進行せず経過する。いったん黄疸が現れても、その進行の程度は緩やかで、高度の黄疸に至るまで数年を要する。ウルソがPBCに使用されるようになって、この病気の進行は以前に比べて明らかに改善している。

II. PBC の診断

Q II-1:PBC の診断における肝生検の意義は? (追補 2017)

A:診断基準を考慮すると、AMA 陰性 PBC など非定型例の診断と鑑別に肝生検は必要である。また、本邦から提唱されている Nakanuma 分類を用いることで活動度および病期診断と予後の推定も可能である。

推奨度: 2, エビデンスの強さ C (追補 2017)

◆解説: Nakanuma 分類による組織学的評価は PBC の病態を正確に判定でき、従来の Scheuer 分類, Ludwig 分類に較べて予後をよく判定できる有用な分類であることが確認されつつある。なお、正確な評価には HE 染色、線維染色の他に、あまり汎用されていないオルセイン染色による慢性胆汁うっ滞の程度を判定する必要がある。

根拠となる文献

1. Evaluation of histological staging systems for primary biliary cirrhosis: correlation with clinical and biochemical factors and significance of pathological parameters in prognostication.
Chan AW1, Chan RC, Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan HL, To KF.
Histopathology. 2014 Aug;65(2):174-86. doi: 10.1111/his.12384. Epub 2014 Mar 14.
2. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems.
Kakuda Y1, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, Okafuji H, Mizukoshi E, Terasaki S, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Kaizaki Y, Kaneko S, Nakanuma Y.
Hum Pathol. 2013 Jun;44(6):1107-17. doi: 10.1016/j.humpath.2012.09.017. Epub 2013 Jan 11.
3. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis.
Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, Nakanuma Y.
J Clin Gastroenterol. 2013 Feb;47(2):174-81. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827234e4.

Q II-2:PBC の診断に画像診断は必要か?

A:PBC に特異的な画像診断はないが、閉塞性黄疸および肝癌他の疾患の鑑別のために必要である。

◆解説:PBC に特異的な画像所見(超音波検査, CT, MRI)はなく, PBC の確定診断を行うために画像診断は必要としない。しかし, 胆汁うっ滞の原因としての閉塞性黄疸等の除外診断を行うには重要な検査であり, PBC の診断前には必ず施行する必要がある。

III. PBC の薬物治療

1. UDCA

QIII-1-1:UDCA の効果は確認されているか？

A:UDCA の効果はランダム化比較試験(RCT)を含む多くの臨床試験で確認されている。

◆エビデンスレベル 1a, 推奨度 A

◆解説:UDCA は肝機能検査値の改善とともに、複数の RCT で、組織学的にも進行を遅延させる効果が認められ、肝移植までの期間や死亡までの期間の延長が確認されている。しかし、進行した黄疸例での効果は期待しがたい。

メタアナリシスの一例

文献 30) Shi J, Wu C, Lin Y, et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol 2006;101(7):1529-38.

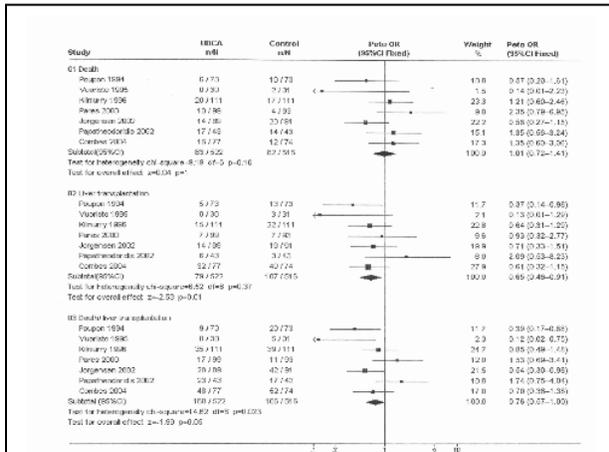


Figure 1. Effects of UDCA on clinical events in trials including extended follow-ups.

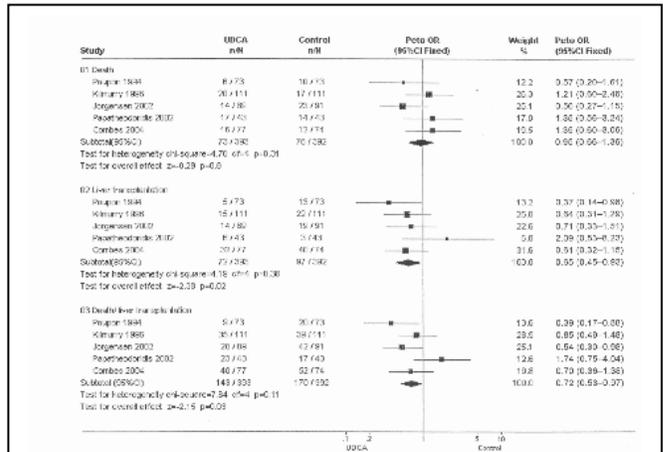


Figure 3. Effects of UDCA on clinical events in long-term trials.

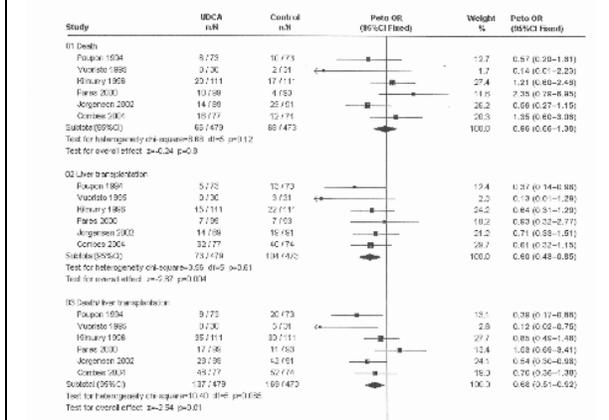


Figure 2. Effects of UDCA on clinical events in trials using placebo as control.

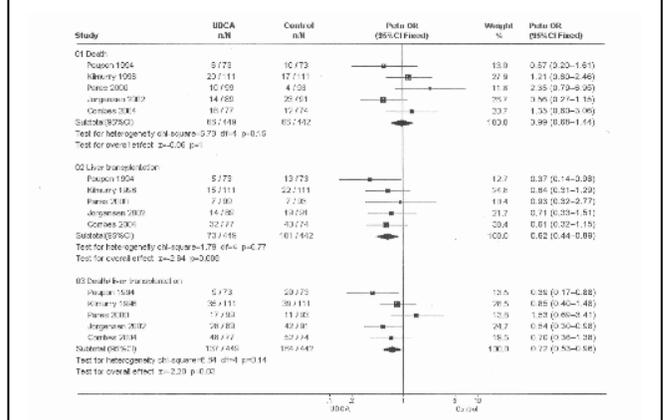


Figure 4. Effects of UDCA on clinical events in large size trials.

QⅢ-1-2:UDCA 投与のリスクは？

A:副作用としては、主に消化器症状(下痢、軟便、便秘、吐き気、嘔吐、腹痛、胃不快感、胸やけ、食欲不振)や過敏症(かゆみ、じんましん、発疹など)などであり、重篤なものは報告されていない。

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 A

◆解説:総症例数 6,495 例中 336 例(5.17%) 467 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 176 件(2.71%), そう痒 25 件(0.38%), 腹痛 24 件(0.37%), 悪心 23 件(0.35%), 発疹 21 件(0.32%), 便秘 20 件(0.31%), 胃不快感 19 件(0.29%), 胸やけ 16 件(0.25%), 嘔吐 8 件(0.12%), 食欲不振 8 件(0.12%), AST(GOT)上昇 8 件(0.12%), ALT(GPT)上昇 8 件(0.12%)等であった(C型慢性肝疾患における肝機能の改善に係る効能追加承認時。前記総症例中には次記に示す原発性胆汁性肝硬変, C型慢性肝疾患の効能追加承認時の症例を含む)。なお、添付文書には重大な副作用として間質性肺炎が記載されているが、頻度は不明である。

また、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいとされている[動物実験(ラット)で妊娠前及び妊娠初期の大量(2000mg/kg/日)投与により胎仔毒性(胎仔吸収)が報告されている]。

◆引用資料:

医薬品情報・検索 イーファーマ <http://www.e-pharma.jp/allHtml/2362/2362001F2149.htm>
ウルソ錠添付文書

QⅢ-1-3:UDCA はいつからどのような患者に投与したらよいか？

A:胆道系酵素(ALP, γ -GTP)が正常値の 1.5 倍に上昇がみられたとき, AST、ALT が異常値を呈するとき、または肝組織像にて肝炎性の変化を確認した時点から治療開始する。

◆エビデンスレベル 6, 推奨度 C1

◆解説:投与時期に関しては必ずしもコンセンサスは得られていない。診断がついたら UDCA を直ぐに投与すべきであるとする考え方もあるが、果たしてごく軽度の ALP の上昇の患者にも投与したがよいか長期的なエビデンスはない。患者の負担と医療費および少ないながらも副作用のことを考えるとある程度のレベルに達するまでは経過をみてよいのではないかとする考え方もある。ALP が一定のレベル(正常上限の 1.5 倍)を超えている患者には直ぐに投与を開始し、それ以下の患者では観察してそのレベルに達した時点で投与行うことがよいと思われる。しかし、AST、ALT が異常値を呈する症例は肝炎性の変化の可能性があり進行性であることが推測されるので、異常値がみられる時点で UDCA の投与を開始したがよいと思われる。

QⅢ-1-4:UDCA はどのような量でいつまで投与したらよいか？

A:通常、成人 1 日 600mg を 3 回に分割経口投与する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg とする。原則として終生投与する。

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 B

◆解説:通常、成人 1 日 600mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg とする。通常、分3で投与するが、分1、分2でも効果は変わらないとされており、1 日量として 600mg 以上投与されることが重要である。我が国で行われた臨床試験で、日本人 PBC 患者に UDCA600mg/日を 48~132 週間投与し肝機能改善効果の検討が行われた結果、「改善」以上の改善率は 81.8%(27/33 例)であったことから、体重にかかわらず、600mg が標準的な投与量とされている。欧米においては、ガイドライン等でも 13-15mg/kg の投与が勧められており、それに比較し日本人ではやや少ない投与量になっている。

投与期間についてのエビデンスはないが、原因に対する治療薬ではないため、原則として終生投与すべきものと思われる。

◆**根拠となる文献:**

戸田剛太郎 他:肝胆膵 1998;37(3):443-460

QIII-1-5:UDCA の効果判定はどのようにしたらよいか? (追補 2017)

A:UDCA 投与 1 年(前)後の臨床検査値と臨床背景を用いて効果(生化学的治療反応)を評価し、臨床経過および予後を予測することが望ましい。

◆**推奨度: 1, エビデンスの強さ A (追補 2017)**

◆**解説:**PBC の長期生命予後が、UDCA 投与後の臨床検査値および臨床背景と関連することが報告されている。UDCA 投与の生化学的治療反応は、Globe score や UK-PBC risk score (投与 1 年後)、Ehime score (投与 0.5 年後) 等を用いて判定することができる。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」でも、Globe score の有用性に関する多施設検証研究が進行中である。

検索式; primary biliary cirrhosis[Mesh] AND (therapy OR treatment) AND prognosis NOT (case reports OR case report OR Editorial OR Letter)

primary biliary cholangitis [Mesh] AND (therapy OR treatment) AND prognosis NOT (case reports OR case report OR Editorial OR Letter) (2011.4-2016.4)

根拠となる文献

1. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients with Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy.
Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al ; Global PBC Study Group.
Gastroenterology. 2015 Dec;149(7):1804-1812.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.061.
2. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis.
Carbone M, Sharp SJ, Flack S et al; UK-PBC Consortium.
Hepatology. 2016 Mar;63(3):930-50. doi: 10.1002/hep.28017.

QIII-1-6:UDCAで効果が得られない場合はどうしたらよいか? (追補2017)

A1: UDCA600mg の投与であれば,900mg に増量してもよい。

A2: UDCA を投与されるも十分な生化学的治療反応が得られず、効果判定 score により生命予後が良好でないと予想される症例に対して、Fibrate 製剤(Bezafibrate, Fenofibrate)併用を検討してもよい。

◆**推奨度: 2, エビデンスの強さ C (追補 2017)**

◆**解説:**併用により血液生化学検査(胆道系酵素)の改善が期待される。しかしながら長期予後改善に関してはエビデンスに乏しく、Bezafibrate による腎機能低下、Fenofibrate に関連する肝硬変非代償化も報告されている。したがって、組織学的進展度を考慮した導入、さらには導入後も併用治療の効果を判定した上で継続の是非を判断することが望ましい。UDCA に対して効果不十分な PBC 患者を対象とした新規臨床治験への参加も考慮すべきであろう。

本邦で Fibrate 製剤は高脂血症にのみ保険適応があるため、高脂血症を合併しない PBC に対しては、臨床研究として投与することが適切である。

検索式; primary biliary cirrhosis[Mesh] AND (Bezafibrate OR Fenofibrate) NOT (case reports OR case report OR editorial OR Letter) (2011.4-2016.4)

根拠となる文献

1. Systematic review and meta-analysis: bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis.
Yin Q, Li J, Xia Y, Zhang R, Wang J, Lu W, Zhou Y, Zheng Y, Abudumijiti H, Chen R, Chen K, Li S, Liu T, Wang F, Lu J, Zhou Y, Guo C.
Drug Des Devel Ther. 2015 Sep 30;9:5407-19. doi: 10.2147/DDDT.S92041. eCollection 2015. Review. Erratum in: Drug Des Devel Ther. 2015;9:5947. PMID: 26491252
2. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and **bezafibrate** in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia.
Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, Yanagisawa M, Hashizume H, Horiguchi N, Kakizaki S, Kusano M, Yamada M.
Am J Gastroenterol. 2015 Mar;110(3):423-31. doi: 10.1038/ajg.2015.20. PMID: 25732417
3. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis.
Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, Poupon R, Levy C.
Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015 Jun;39(3):296-306. Doi 10.1016/j.clinre.2015.02.011. PMID: 25882906
4. Biochemical responses to bezafibrate improve long-term outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA.
Tanaka A, Hirohara J, Nakanuma Y, Tsubouchi H, Takikawa H.
J Gastroenterol. 2015 Jun;50(6):675-82. doi: 10.1007/s00535-014-0998-z.
5. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes.
Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, Meza-Cardona J, Hirschfield GM, Janssen HL, Feld JJ.
Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jan;43(2):283-93. doi: 10.1111/apt.13465. PMID:26559762

A3:トランスアミナーゼ値が高値の場合は、AIH とのオーバーラップ症例の可能性を考慮し、2008 年の国際 AIH グループ (IAIHG) の Simplified criteria が高得点の場合には副腎皮質ステロイド併用を試みる。

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 B

◆解説:PBC-AIH オーバーラップ症候群の項で述べられているように、トランスアミナーゼ値が高値の場合は、AIH とのオーバーラップ症例の可能性を考慮し、診断を行うことが重要である。PBC-AIH オーバーラップ症例の診断が得られたら、肝炎としての活動性にもよるが、プロドニゾロン量で 20~40mg から始めて漸減する。UDCA も同時に始めて、UDCA は漸減することなく継続して投与する。

2. Bezafibrate 追加基準

QⅢ-2-1:Bezafibrate はどのような患者にどのように投与したらよいか？(追補 2017)

A:QⅢ-1-6 (追補 2017)を参照

◆推奨度: 2, エビデンスの強さ C (追補 2017)

◆解説:QⅢ-1-6 (追補 2017)を参照.

QⅢ-2-2:Bezafibrate 投与のリスクは？

A:妊婦は禁忌であり, 腎機能障害の患者には慎重投与する, 横紋筋融解症の発症に注意が必要である.

◆解説:注意したいのは横紋筋融解症である. まれな副作用であるが, とくに腎臓の悪い人, 高齢の人は注意が必要である. また, 別のスタチン系のコレステロール低下薬といっしょに服用すると起こりやすい. 足のふくらはぎなどにおける筋肉痛の出現, 手足のしびれ・けいれん, 手足の脱力, 歩行困難, 赤褐色尿に注意する. ほか, アナフィラキシー様症状(じんま疹, 全身発赤, 顔や喉の腫れ, 息苦しい(ゼーゼー)), 重い皮膚症状(高熱, 高度の発疹・発赤, 唇や口内炎, のどが痛い, 水疱, 目の充血), 腹痛, 吐き気, 食欲不振, 脱力感, 性欲の低下等が報告されている. また, 特異な副作用として胆石や肝障害も認められる. ワルファリン, フルバスタチン, グリベンクラマイドなどとの相互作用が報告されている.

3. 副腎皮質ステロイド

QⅢ-3-1:副腎皮質ステロイド投与はどのような患者が適応となるか？

A:PBC-AIH Overlap 症候群で UDCA や Bezafibrate で十分な効果が得られない症例で考慮される.

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 B

◆解説:PBC に対する副腎皮質ステロイドは肝機能検査値の改善は得られるものの, 副作用である骨粗鬆症の増悪・進展が危惧され, 単独では長期的な効果はむしろ禁忌とされている. しかし, 明らかな PBC-AIH オーバーラップ症候群への投与は ALT, AST の改善に有効である. PBC-AIH オーバーラップ症候群の診断は, 国際診断基準簡易版のスコアを参考にする. UDCA や Bezafibrate で十分な効果が得られない時点より投与を考慮する. このような症例では, 肝組織で実質炎が強く, トランスアミナーゼ値に変動がみられる. 副腎皮質ステロイドの投与量は, 当初は 1 日量 0.5mg/Kg 以下の少量投与が推奨されている.

QⅢ-3-2:副腎皮質ステロイド投与のリスクは？

A:感染症, 消化性潰瘍, 精神神経症状, 骨粗鬆症, 副腎機能不全等に注意する必要がある. 特に骨量の低下した症例では病的骨折の出現に注意が必要である.

◆解説:副腎皮質ステロイドの副作用のエビデンスレベルは高い. 満月様顔貌, 座瘡等を生じるため, 特に女性は美容的理由で服薬コンプライアンスが低下している可能性があり, 留意が必要である.

QⅢ-3-3:他の薬物で効果が確認されているものはあるか?

A:ランダム化2重盲検比較試験で効果が証明された薬物はない。

◆エビデンスレベル 2a, 2b, C 推奨度:C1

◆解説:エビデンスレベルは高くないが, Methotrexate 他下記の薬物が PBC に有効であるとの報告がなされている。比較的骨量に対する影響が少ないとされる Budesonide 併用療法の有用性が今後期待される。

- 1) Azathioprine
- 2) Budesonide
- 3) Chlorambucil
- 4) Colchicine
- 5) Ciclosporin
- 6) Methotrexate
- 7) Mycophenolate mofetil
- 8) Penicillamine
- 9) UDCA, prednisolone, azathioprine 併用

IV. 合併症の薬物治療

1. 皮膚掻痒症

QIV-1-1:Cholestyramine は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

A:Cholestyramine は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効であり、第一選択薬となりうる。

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 A

◆解説:非吸収性塩基性陰イオン交換樹脂末である Cholestyramine は PBC における掻痒症に対する第一選択薬となる。腸管内の胆汁酸を吸着することで掻痒感の改善をもたらすとされる。EBM の時代よりかなり前から広く使用されているため、エビデンス自体は乏しい。朝食前後の投与から開始する。ウルソ投与患者では、ウルソと Cholestyramine との結合による効果減弱を避けるため数時間の間隔を置く。本邦では、同じ陰イオン交換樹脂である Cholestimide も経験的に使用される。

QIV-1-2:抗ヒスタミン薬は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

A:夜間の不眠に対しては有効となる可能性がある。

◆エビデンスレベル 5, 推奨度 C1

◆解説:抗ヒスタミン剤は、その使いやすさから本邦では頻用される傾向にあるが、PBC の掻痒症に関する evidence は非常に乏しい。夜間の不眠に対しては、その鎮静作用により効果が期待される。

QIV-1-3:Rifampicin は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

A:Rifampicin は PBC 患者の皮膚掻痒症に対して効果が期待できる

◆エビデンスレベル 1a, 推奨度 B

◆解説:抗結核薬である rifampicin については、ふたつの metaanalyses により高いレベルで有効性が報告されている。しかし肝障害をはじめとする様々な副作用出現の可能性があり、使用には注意が必要である。150～300mg の2回投与が行われる。

QIV-1-4:Nalfurafine は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？(追補 2017)

A: ナルフラフィン、PBC を含む慢性肝疾患に伴う皮膚掻痒症に対して保険適応のある止痒剤である。ただし臨床治験における投与期間は 12 週であり、PBC 患者に対する長期効果は不明である。

◆推奨度: 2, エビデンスの強さ C

◆解説:PBC 患者の掻痒感に対する多施設前向き長期観察研究が AMED で進行中である。

検索式; primary biliary cirrhosis [Mesh] AND (Nalfurafine) (2011.4-2016.12)

根拠となる文献

1. Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial.

Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, Ando N, Oh T, Takamori K, Nakamoto H.
Hepatol Res. 2016 Oct 18. doi: 10.1111/hepr.12830. [Epub ahead of print]

2. 骨粗鬆症の治療

QIV-2-1:骨粗鬆症に対する治療の開始時期は？

A:骨密度測定における T score が-1.5 以下の場合は骨折予防のために治療開始が望ましい。

◆エビデンスレベル4, 推奨度 C1

◆解説:骨粗鬆症の評価については, 骨粗鬆症の予防と診療ガイドラインに準じて行う 6). 躯幹骨二重エックス線吸収法が骨密度測定法の中では最適な検査である. 骨密度測定は1年から5年に一度の定期的測定が望ましい。

骨粗鬆症の予防と診療ガイドラインにおいては, 以下の如く薬物治療開始基準が設定されている。

1. 脆弱性既存骨折がない場合

① 腰椎, 大腿骨, 橈骨, または中手指の骨密度がYAM(若年成人平均値) 70%未満

② YAM70%以上 80%未満の閉経後女性及び 50 歳以上の男性で, 現在の喫煙, アルコール多飲, 大腿骨頸部骨折の家族歴の 3 つのうち, いずれか 1 つを有する場合

2. 脆弱性既存骨折がある場合 (男女とも 50 歳以上)

このクリニカルクエスションの Answer では, 上記の基準より早めの治療開始を推奨となる 7)(T score -2.5 がほぼ YAM70%, T score -1.5 がほぼ YAM80%). 高齢, BMI 低値, 組織学的進行などの危険因子を持つ PBC 患者においては特に薬物治療の開始を考慮すべきであろう。

QIV-2-2:Bisphosphonate 製剤は PBC 患者の骨粗鬆症に有効か？

A:Bisphosphonate 製剤の alendronate は PBC 患者の骨密度改善に有効である。

◆エビデンスレベル1b, 推奨度 A

◆解説:Bisphosphonate 製剤の alendronate に関しては, placebo や etidronate よりも骨密度の改善をもたらしたことが示されている. しかし, 骨折を抑制したという結果は得られていない. 週 1 回投与が毎日投与よりも望ましい. 食道静脈瘤硬化療法などによる食道狭窄例には禁忌である。

QIV-2-3:活性型 vitaminD3 製剤や vitaminK2 製剤は PBC 患者の骨粗鬆症に有効か？

A:PBC 患者に関してのエビデンスは乏しいが, 骨粗鬆症に対して効果が期待できる。

◆エビデンスレベル 1b, 推奨度 C1

◆解説:活性型 vitaminD3 製剤や vitaminK2 製剤については PBC に関するデータは非常に乏しいが, 本邦ではこれまで PBC に対して頻用されている. 骨粗鬆症そのものには有効性が証明されており, 骨粗鬆症の予防と診療ガイドラインでは alendronate が推奨度 A に対して, 両薬剤は推奨度 B とされている。

3. 乾燥症候群の治療

QIV-3-1:塩酸 cevimeline と pilocarpine 塩酸塩は PBC 患者の口腔乾燥症に有効か？

A:PBC 患者の口腔乾燥症についてのエビデンスは無いが、口腔乾燥症自体への効果は期待できる。

◆エビデンスレベル 6, 推奨度 B

◆解説:塩酸 cevimeline と pilocarpine 塩酸塩は Sjögren 症候群の口腔乾燥症に対して保険適応となっており、発汗、消化器症状などといった副作用に注意しながら使用する。

V. PBC 患者の経過観察

1. 経過観察項目

QV-1-1: 患者の経過観察には何を指標としたらよいか？

A: PBC 患者の経過観察には①PBC 自体の観察と②PBC の合併症の観察が必要である。

II. 治療、患者管理の項で示しているように、以下の項目についての観察は共通に必要なものである。

- 1) 症候:PBC の進行、肝障害の進展、合併症の併発
- 2) 肝機能検査
- 3) 甲状腺機能(甲状腺ホルモン、TSH)
- 4) 骨粗鬆症の評価:骨密度測定
- 5) 食道・胃静脈瘤の評価:上部消化管内視鏡検査
- 6) 肝癌の早期発見:腹部超音波検査と AFP の測定

◆エビデンスレベル 3, 推奨度:グレード B

◆解説:PBC の長期予後を規定するものとして、肝臓自体の病態と、合併症の2点に留意する必要がある。前者の把握に関しては Mayo リスクスコアなどが有用である。また、合併症として特に生命予後に直接影響するものとして門脈圧亢進症と肝細胞癌があり、いずれも肝硬変となった場合は注意が必要である。アメリカ肝臓病学会の推奨は以下の通りである。

- | | |
|--|----------|
| 1) 肝機能検査 | 3～6 ヶ月毎 |
| 2) 甲状腺ホルモン(TSH) | 1 年毎 |
| 3) 骨密度測定 | 2～4 年毎 |
| 4) 総ビリルビンが 2.0 mg/dL 以上の場合、血中ビタミン A, D, K | 1 年毎 |
| 5) 肝硬変もしくは Mayo のリスクスコアが 4.1 以上の場合上部消化管内視鏡検査 | 1～3 年毎 |
| 6) 肝硬変の存在、もしくは疑われる場合は、腹部超音波検査と AFP の測定 | 6～12 ヶ月毎 |

◆参考論文:

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.

QV-1-2: 疾患の進展を把握するには何を指標としたらよいか？

A:PBC 自体の進展を把握するには、上記の肝病変と合併症に留意する必要があるが、肝病変自体の評価には前述の Mayo リスクスコアの算出に必要な①総ビリルビン、②プロトロンビン時間、③アルブミンが臨床検査として重要で、その他にも MELD スコアの算出に必要なクレアチニンも肝移植を検討する際には有用である。また、ウルソデオキシコール酸による治療後は①ALP、②総ビリルビン、③AST が重要である。

◆エビデンスレベル:2b(一部 2a), 推奨度:グレード A

◆解説:PBC の肝病変の予後の把握に関しては Mayo リスクスコアなどが有用でありその算出に必要な臨床検査は①総ビリルビン、②プロトロンビン時間、③アルブミンである。肝病変が進展した場合には、肝移植を考慮することになるが、その時期を判断する際には他の肝疾患同様に MELD スコアが有用である。その算出には①総ビリルビン、②プロトロンビン時間(INR)、③クレアチニン、が必要となる。一方、PBC の治療としてウルソデオキシコール酸が用いられるが、その治療に対する反応性を評価するものとして、①ALP が重要とされ、その追試験で①の他に②総ビリルビン、③AST の変化についても重要であるとされた。

◆参考論文:

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.

2)Pares A, Caballeria L, Rodes J. Gastroenterology 2006;130: 715-720

3)Cpechot C, Abenavoli L, et al. Hepatology 2008;48:871-877

QV-1-3:予想される合併症の把握のために注意すべきことは？

A:PBC には肝病変の進展に比して門脈圧亢進が強く出る病型もあり注意が必要である。特に自覚症状が生じない合併症の把握のためには前述の甲状腺ホルモン(TSH)、骨密度測定、血中ビタミン A, D, K の測定、上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検査と AFP の測定などが定期的に検査される必要がある。

◆**推奨度:**グレード A

◆**解説:**PBC の肝疾患の進展と無関係に合併症が全面に出る病型もあることが多く報告されており、PBC 患者では合併症の把握も重要である。特に、生命予後に直接影響する食道・胃静脈瘤と肝細胞癌については自覚症状が早期には出現しないために積極的なスクリーニング検査を定期的に行う必要がある。

◆**根拠となる論文:**

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.
- 2) EASL EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51: 237

QV-1-4:PBC 患者の経過観察で特に気を付けることは？

A:合併症は肝疾患の病期と無関係に生じる可能性があることを認識しておくこと。また、患者の QOL に著しく影響を与える搔痒感や、易疲労感は肝機能検査などでは評価しにくいことを理解すること。また、PBC の予後自体が非常に長期にわたることが多いため、病態の進展を把握しにくいことに留意する。さらに、PBC の長期にわたる合併症として留意すべきものとして、①搔痒感、②代謝性骨疾患、③吸収不良、④ビタミン欠乏症、⑤甲状腺機能低下症、⑥貧血、などがある。

◆**推奨度:**グレード A

◆**解説:**前述のようにPBCの予後規定因子としてはPBCの肝病変、PBCにまつわる合併症が重要であるが、それ以外にも患者のQOLに大きな影響を与える要素も考慮する必要がある。特に、搔痒感や易疲労感は通常の肝機能検査では評価できない。併存することが多い Sicca 症候群での乾燥症も QOL を大きく損なう。また、疾患自体が長期にわたることより、自覚症状が生じにくい合併症の検査も定期的に行われる必要がある。

◆**参考論文**

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.
- 2) EASL EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51: 237

QV-1-5:妊娠を望む患者にはどう対応したらよいか？

A:無症候性PBCの患者で妊娠を避ける必要はない。症候性PBCにおいては、搔痒感、黄疸の増強や食道静脈瘤の悪化・破裂の危険性が増す可能性がある。

◆**エビデンスレベル5, 推奨度:**グレード C1

◆**解説:**一般的に肝硬変患者では妊娠が成立しにくいとされているが、病期の早い PBC の場合は一般人と変わらず妊娠が成立すると思われる。無症候性 PBC の患者で妊娠を避けた方がよいとのエビデンスはない。症候性 PBC においては、黄疸の増強や食道静脈瘤の悪化、破裂の危険性が増すことが報告されており、控えた方がよい。

QV-1-6:妊娠した患者の管理で注意すべきことは？

A:妊娠している可能性のある婦人または特に妊娠の最初の時期ではUDCA, Bezafibrateのいずれも投与は中止する。3期では、胆汁うっ滞に対して必要であればUDCAは投与可能である。

妊娠によりPBCの胆汁うっ滞が増悪し、掻痒感が増強する可能性がある。進行した、あるいは既に肝硬変となっているPBC患者では、他の肝硬変患者同様のモニターを必要とし、妊娠第2期には食道・胃静脈瘤のスクリーニングのため上部消化管内視鏡検査の施行が望まれる。

◆エビデンスレベル5, 推奨度:グレードC1

◆解説:PBCの患者で妊娠が病気にどのように影響するかは定かではないが、PBC患者において妊娠が成立した場合、PBC自体が寛解したという報告と、増悪したという報告がある。また、エストロゲンが胆汁うっ滞を促進する可能性があり、実際PBC患者で妊娠により掻痒感が出現し出産後も持続したという報告もある。したがって、エビデンスレベルは定まっていないが、妊娠によりPBCの胆汁うっ滞が増悪する可能性があると認識しておく必要がある。

一方、妊娠が成立した場合には、他の肝硬変患者の妊娠と同様のモニターが必要で、とりわけ循環血漿量が増加する妊娠第二期以降には食道・胃静脈瘤の有無についてのスクリーニング検査が望まれる。門脈圧亢進症に対するβ遮断薬の使用は、妊娠したPBC患者におけるエビデンスレベルが高い研究はないものの安全と考えられている。分娩第2期はなるべく短くするように努める。

UDCAは妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいとされている[動物実験(ラット)で妊娠前及び妊娠初期の大量投与により胎仔毒性(胎仔吸収)が報告されている]。Bezafibrateについては、禁忌とされている。経過を十分に観察しながら対処することとなる。

◆参考論文:

- 1) Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology. 2000;31:1005-13.
- 2) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.

2. 専門医へのコンサルテーション時期

QV-2-1: 肝臓専門医への紹介時期はいつがよいか？

A: 確定診断を下す時,あるいは症候性 PBC になった場合は,その時点で一度コンサルトする. PBC-AIH オーバーラップ症候群症例などの非定型 PBC 症例は早めの紹介が望まれる.

◆エビデンスレベル:6 推奨度:グレード A

◆解説:AST, ALT が高い症例, UDCA 投与にても ALP の正常化がみられない非定型的な症例は専門医への紹介が望ましい. 症候性 PBC とは,皮膚掻痒感,骨粗鬆症,胃食道静脈瘤の出現である.

QV-2-2: 肝移植医へのコンサルテーション時期はいつがよいか？

A: 総ビリルビン値が 5mg/dl 以上を呈した時点で肝移植を考慮し肝移植専門医に相談する. 患者自身の心構えのためにも,時機を逸しない説明が必要である.

◆エビデンスレベル4, 推奨度:グレード B

◆解説:教科書では PBC に限らず肝移植時期として血清総ビリルビン値 10mg/dl が一般的であるが, 5mg/dl を超えると急速に上昇するので,コンサルテーション時期は 5mg/dl が適切と考えられる. ただし,ヨーロッパ肝臓病学会 (EASL)のガイドラインでは 6 mg/dl である. 肝性脳症, QOL の著しい低下などが加わるとコンサルトした方がよい. 肝肺症候群の合併患者は, PaO₂ が 50mmHg になると移植後の予後がきわめて悪くなるので, PaO₂ 60mmHg (動脈血酸素飽和度 90%)でのコンサルトが望ましい.

◆参考文献:

1) European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51:237-267,

VI. 肝移植適応基準

1. 肝移植の適応決定, 実施時期

QVI-1-1: 肝移植時期は何を指標としたらよいか?

A: 我が国においては, 下記の2方法が使用されている.

1) 次の (I), (II) いずれにも該当する時期に紹介するのが望ましい.

I. Child-Pugh 分類の合計点数が 8 点 以上の状態に至った場合.

II. (a~h)のうち, 1 項目以上が認められるもの.

- a) 血清総ビリルビン値が 5.0mg/dl 以上
- b) 肝性脳症
- c) 門脈圧亢進症による消化管出血
- d) 難治性胸腹水
- e) 特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群
- f) 肝癌合併
- g) 不眠を訴えるほどの強い掻痒感
- h) 高度の全身倦怠感, 骨そしょう症などによる QOL の著しい低下

2) スコア化された基準としては以下が推奨される.

- ① Mayo リスクスコア: 7.8 以上
- ② 日本肝移植適応研究会モデル 6 ヶ月後の死亡確率が 50%以上
- ③ MELD スコアが 15 以上

1) 一般的な肝移植適応基準

Child-Pugh 分類 B の後半すなわち合計点数 8 点以上に加え, 下記の所見がみられるとき.

- 1) 門脈圧亢進症による食道・胃静脈瘤出血などの合併.
- 2) 肝不全症状(5mg/dl をこえる黄疸, 難治性胸腹水や食道静脈瘤, 肝性脳症, 難治性腹水)や特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群などの合併.
- 3) 高度の全身倦怠感や皮膚掻痒が強く著しい QOL の低下.
- 4) 重篤な合併症のないこと. などが条件となる.

◆エビデンスレベル: 6 推奨度: グレード: A

◆解説: 一般的には Child C および, Child-Pugh 分類 B の後半すなわち合計点数 8 点以上に加え, 門脈圧亢進症による食道・胃静脈瘤出血などの合併や, 肝不全症状(5mg/dl をこえる黄疸, 難治性胸腹水や食道静脈瘤, 肝性脳症, 難治性腹水)や特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群などの合併所見がみられるときが移植の適応となる. しかし, 肝予備能の低下のみならず, 高度の全身倦怠感や皮膚掻痒が強く著しい QOL の低下も適応とみなされている. ただし, いずれも肺や腎臓等他臓器に臓器不全, 感染症や悪性腫瘍などの重篤な合併症のないことが条件である.

2) Mayo Clinic の予後予測式(The Updated Natural History Model for Primary Biliary Cirrhosis)が Mayo リスクスコア 7.8 を超えた状態

◆エビデンスレベル: 2b, 推奨度: グレード B

◆解説: PBC に関しては様々な予後予測式が報告されている. 最も代表的なものが Mayo の予後予測式(The Updated Natural History Model for Primary Biliary Cirrhosis)である. 年齢, ビリルビン, アルブミン, プ

プロトロンビン時間、浮腫から計算される。この Mayo リスクスコアが 7.8 を超えると肝移植後の生存率が低下し医療費も増大するので、Mayo リスクスコアが 7.8 になる前の移植が推奨されている。一方で、Mayo リスクスコアが 7.8 を超えても移植後成績は悪化しないが、保存的加療下の生存率は低下すると報告されている。移植医へのコンサルテーション時期としては Mayo リスクスコア 7.8 位が適切と考えられる。

3) 日本肝移植適応研究会モデル⁹ Logistic モデルによって算出された 6 ヶ月後の死亡確率が 50%以上になったときに肝移植の適応時期とされている。

◆エビデンスレベル:2b, 推奨度:グレード B

◆解説: 現在日本の脳死移植適応基準には日本肝移植適応研究会モデルが用いられている。これは、Logistic モデルによって算出された 6 ヶ月後の死亡確率が 50%以上になったときに肝移植の適応時期とするものである。日本の脳死肝移植の重症度評価(軽度から重症にかけて、1, 3, 6, 9 点に評価される)では、この 6 か月後の死亡確率 50%~70%が 3 点、70%以上が 6 点となっている。日本の脳死移植の現状では、6 点以上の重症症例に臓器が配分されている。生体肝移植では 50%以上になった時点で肝移植が可能である。したがって、6 か月後の死亡確率が 50%以上になったときにコンサルテーションの時期と考えてよい。

4) MELD スコアは 15 点以上

◆エビデンスレベル:2b, 推奨度:グレード B

◆解説: 米国では疾患の区別なく、肝移植時の肝不全重症度の評価に Model for End-Stage Liver Disease (MELD) スコアが用いられる。MELD スコアは総ビリルビン値とプロトロンビン時間 (INR) とクレアチン値から算出される (MEMO 参照)。肝不全だけでなく腎機能不全があれば MELD スコアが高値となる。MELD スコアが 20 点を超えると 1 年累積生存率が約 50%となる。また MELD スコアは移植成績に相関し、MELD スコアが高くなるほど移植後の予後は悪い。日本からの単施設からの報告では、25 以上で有意に成績が低下している。ヨーロッパ肝臓学会では MELD12 以上は肝移植のコンサルトが必要としている。一般的に生体肝移植症例の平均 MELD スコアは 15 程度であるので、コンサルテーション時期は MELD スコア 12 が適切であろう。

補足

●原則:遅いより早めが良い

移植患者の状態が重篤であれば移植手術が困難になり、肝移植後に感染症などの合併症が多くなり、成功率が低下するとともに医療費が高くなる。一方、肝移植の周術期死亡が少なからずあるのが現実である。したがって、移植時期は患者の QOL と予後予測と肝移植成績の兼ね合いで勘案される。生体肝移植であれば臓器提供候補者があれば迅速な移植が可能であるが、ドナーの安全を確保するための医学的準備だけでなくドナーの社会復帰に必要な社会的準備と移植施設における倫理委員会などの準備が必要にあるので、可能であれば、移植までに短くともおおむね 1 ヶ月の準備期間があることが望ましい。脳死移植であれば、脳死移植申請に必要な追加検査や申請手続きだけでなく、脳死臓器提供が少ない現状では待機期間を見越した早めの紹介が望ましい。

さらに、主治医が患者に肝移植のオプションを呈示する時期は、心の準備という点で、肝移植医へのコンサルテーション時期より早目がよい。

QVI-1-2:脳死移植と生体肝移植で移植時期が異なるか？

A:基本的には脳死肝移植と生体肝移植で移植時期に違いはない。

◆エビデンスレベル:6, 推奨度:グレードC

◆解説:本邦においては全肝移植の98.8%が生体肝移植という世界的に見て特殊な状況であり,脳死肝移植中心の欧米とは若干異なるアプローチが必要である。

・本邦では1997年の臓器移植法成立以来,脳死肝移植は2010年11月現在,85例にすぎないが,2010年7月に改正臓器移植法が施行され,8月から11月1日までの間に16例の脳死臓器提供があり,17例の肝移植がおこなわれた。年間80例程度まで増加するという試算もあり,生体肝移植が不可能な場合も脳死肝移植登録をすることで,肝移植の機会が増加する可能性がある。認定施設^{注1)}に受診をすすめ,脳死移植の登録することを考慮すべきである。

注1):2010年11月現在,21の脳死肝移植施行施設が認定されている(日本臓器移植ネットワーク・ホームページ <http://www.jotnw.or.jp/jotnw/facilities/04.html#c>)。

QVI-1-3:PBCに対する肝移植後の成績は他の疾患と比較して悪いか？

A:10年生存率72%と比較的良好である。他疾患と比較して変わらない。

◆エビデンスレベル:2b, 推奨度:グレードB

◆解説:日本におけるPBCに対する生体肝移植の成績は,1年生存率78%,3年生存率77%,5年生存率76%,10年生存率72%と比較的良好で安定している。図1に日本肝移植研究会2008年全国集計から引用した胆汁うっ滞性肝疾患の生体肝移植生存曲線を示す。

PBCの肝移植術後管理は基本的には肝移植共通のものである。つまり,1)一般的外科手術後侵襲に対する管理,2)免疫抑制(拒絶反应对策を含む),3)感染症対策である。PBC特有の管理としては術後再発を視野に入れた免疫抑制剤の使用方法和骨粗鬆症に対する対策であろう。

現時点では,カルシニユリン阻害剤ではプログラフよりサイクロスポリン使用例の方が,再発症例が少なく,プレドニンを維持した方が,再発が少ないとする報告がある。また再発を診断するためにはフォローアップ肝生検が必要であるが予後改善に貢献するエビデンスはない。

骨粗鬆症はQOLを低下させる深刻な合併症である。専門医への定期的受診がのぞましい。

QVI-1-4:脳死肝移植と生体肝移植で術後の成績に差があるか？

A:両者に差はない。

◆エビデンスレベル:2b, 推奨度:グレードB

◆解説:肝移植研究会の肝移植症例登録報告によれば2008年末までのPBC症例(n=463)の1年,5年,10年生存率は80.9%,76.5%,72.6%であった。死体肝移植(3例)では現在のところ生存率100%である。UNOS(United Network for Organ Sharing)のデータによれば,米国における胆汁うっ滞性疾患(n=823)の死体肝移植後の1年,5年,10年生存率は91.5%,81.6%,69.0%である。これらのデータをみると脳死肝移植の方が短期的には約10%良いが,長期的にはあまり差はない。施設によっては生体肝移植でも5年生存率85%と良好な成績を報告している例もあり,現時点では同等の成績と考えられる。

2. 肝移植後患者の管理

QVI-2-1:術後の再発はどのような実態か？

A:一般的に PBC の術後再発率は脳死肝移植では約 10%, 生体肝移植では術後 5 年で 5~20%, 10 年の累積再発率は 20~30%とされている。

◆エビデンスレベル:2b, 推奨度:グレード B

◆解説:PBC 再発の確定診断は, 組織学的診断であるが, 慢性拒絶などとの鑑別が難しく, 診断は容易でない。しかし, 例え再発がみられた場合も無症候性のことが多く, 予後に影響しないといわれている。

QVI-2-2:術後の再発を防ぐ方法はあるか？

A:現在のところ再発の予防および治療に有効な治療法は存在しない。

◆エビデンスレベル: 2b, 推奨度:グレード C

◆解説:再発後のウルソデオキシコール酸の投与について肝機能改善効果はあるが生存率には影響しないとする報告がある(2b, 推奨度:グレード C)。

免疫抑制剤では, サイクロスポリンの方がタクロリムスペースの免疫抑制より再発が少ないとする報告が多く, 比較的受け入れられている(2b, 推奨度:グレード B)。

ステロイドについては, 明確なエビデンスはないが, 少量長期投与することが多い。

QVI-2-3:PBC 患者への移植後に特に注意することは何か？

A:通常の免疫抑制剤以外特殊な管理は必要としないが, PBC 患者では以下の 2 点に特に注意が必要である。

- 1) PBC 再発
- 2) 骨密度の低下(病的骨折のリスク)

◆エビデンスレベル:1b, 推奨度:グレード B

◆解説:PBC 再発に関しては前述。PBC などの胆汁うっ滞性疾患患者では術前より, 骨粗鬆症・病的骨折などの骨病変を合併することも多い。骨粗鬆症の頻度は一般人口の 4.4 倍のリスクとされている。移植後はステロイドの影響も相まって病的骨折の発症に注意が必要である。骨密度は移植後 6 ヶ月間は術前よりさらに低下した後, 術後約 1 年で術前のレベルに復帰し, 以後漸増するため術直前から術後 1 年以内は特に注意が必要である。術後の骨粗鬆症に対するビスホスホネート等の予防投与効果についてはエビデンスがない。

QVI-2-4:PBC 患者の予後を改善するための方法は？

A:適切な移植時期の選択が最も重要と考えられる。

◆エビデンスレベル:2b, 推奨度:グレード B

◆解説:PBC の再発, 骨密度の低下などは直接的には移植成績には関連しないと考えられている。

■参考文献

I. PBCの全般的なガイドライン

1. 厚生労働省研究班研究成果

- 1) 戸田剛太郎, 大西三朗. 原発性胆汁性肝硬変の診断基準(平成16年度). 肝臓 2005; 46: 233.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班各年度研究報告書
- 3) 厚生労働省 難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/>

2. 海外のガイドライン

- 1) Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology 2000;31(4):1005-13.
- 2) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50(1): 291-308.
- 3) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines.: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatology 2009; 51: 237-267.

3. 代表的 Review

- 1) Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353(12):1261-73. Erratum in: N Engl J Med 2006 Jan 19;354(3):313.
- 2) Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. J Hepatol 2010;52(5):745-58.

II. 疾患概念

1. PBC

- 1) Ahrens EH Jr, Payne MA, Kunkel HG, et al. Primary biliary cirrhosis. Medicine (Baltimore). 1950;29:299-364.
- 2) Rubin E, Schaffner F, Popper H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. Am J Pathol. 1965;46:387-407.

2. 早期PBC

- 1) Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? Hepatology 1986; 6:1279-84.
- 2) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. Lancet 1996; 348:1399-402.

3. 自己免疫性胆管炎 (Autoimmune cholangitis, Autoimmune cholangiopathy: AIC)

- 1) Brunner G, Klinge O. A chronic destructive non-suppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies (immunocholangitis). Dtsch Med Wochenschr 1987 18;112(38):1454-8.
- 2) Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology. 1993;18(1):10-5.
- 3) Taylor SL, Dean PJ, Riely CA. Primary autoimmune cholangitis. An alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Am J Surg Pathol. 1994; 18(1):91-9.
- 4) Michieletti P, Wanless IR, Katz A, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. Gut 1994;35(2):260-5.

4. Overlap 症候群

- 1) Klöppel G, Seifert G, Lindner H, et al. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specificity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977; 373:143-60.
- 2) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28(2):296-301.
- 3) Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360-65.
- 4) Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, et al: Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078-84.
- 5) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(1):169-76.
- 6) Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(2):345-53.
- 7) Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, et al. Primary biliary cirrhosis - autoimmune hepatitis overlap syndrome: a rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan, submitted. 2011

III. 発症病理

1. 発症, 組織障害機序

- 1) Van de Water J, Turchany J, Leung PS, et al. Molecular mimicry in primary biliary cirrhosis. Evidence for biliary epithelial expression of a molecule cross-reactive with pyruvate dehydrogenase complex-E2. *J Clin Invest* 1993; 91:2653-64.
- 2) Tsuneyama K, Van De Water J, Van Thiel D, et al. Abnormal expression of PDC-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:1440-6.
- 3) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al. HLA DRB4 0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* 1995; 181:1835-1845.
- 4) Harada K, Ozaki S, Gershwin ME, et al. Enhanced apoptosis relates to bile duct loss in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26:1399-405.
- 5) Shigematsu H, Shimoda S, Nakamura M, et al. Fine specificity of T cells reactive to human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant autoantigen in primary biliary cirrhosis: implications for molecular mimicry and cross-recognition among mitochondrial autoantigens. *Hepatology* 2000; 32:901-909.
- 6) Harada K, Tsuneyama K, Sudo Y, et al. Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA gene in liver tissue of primary biliary cirrhosis: is *Propionibacterium acnes* involved in granuloma formation? *Hepatology*. 2001;33:530-6.
- 7) Matsumura S, Kita H, He XS, et al. Comprehensive mapping of HLA-A0201-restricted CD8 T-cell epitopes on PDC-E2 in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1125-34.
- 8) Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003;38:1250-7.
- 9) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al. Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124:1915-1925.
- 10) Kikuchi K, Lian ZX, Yang GX, et al. Bacterial CpG induces hyper-IgM production in CD27(+) memory B cells in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:304-12.

- 11) Mao TK, Lian ZX, Selmi C, et al. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:802-8.
- 12) Takii Y, Nakamura M, Ito M, et al. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 2005;85:908-20.
- 13) Sasaki M, Ikeda H, Yamaguchi J, et al. Telomere shortening in the damaged small bile ducts in primary biliary cirrhosis reflects ongoing cellular senescence. *Hepatology*. 2008;48:186-95.
- 14) Shimoda S, Miyakawa H, Nakamura M, et al. CD4 T-cell autoreactivity to the mitochondrial autoantigen PDC-E2 in AMA-negative primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2008 Sep;31(2):110-5.
- 15) Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, et al. The consequences of apoptosis in autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 31:257-262.
- 16) Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, et al. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49:871-879.
- 17) Shimoda S, Harada K, Niino H, et al. CX3CL1 (fractalkine): a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:567-75.

2. 遺伝因子と環境因子

- 1) Tsuji K, Watanabe Y, Van De Water J, et al. Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima. *J Autoimmun*. 1999;13(1):171-8.
- 2) Tanaka A, Borchers AT, Ishibashi H, Ansari AA, Keen CL, Gershwin ME. Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:8-15.
- 3) Leung PS, Quan C, Park O, et al. Immunization with a xenobiotic 6-bromoheptanoate bovine serum albumin conjugate induces antimitochondrial antibodies. *J Immunol*. 2003 May 15;170(10):5326-32.
- 4) Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology*. 2003 Nov;38(5):1250-7.
- 5) Abdulkarim, AS, Petrovic LM, Kim WR, et al. Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by *Chlamydia pneumoniae*? *J Hepatol* 2004; 40:380-4
- 6) Sood S, Gow PJ, Christie JM, et al. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations. *Gastroenterology*. 2004;127: 470-5.
- 7) Selmi C, Mayo MJ, Bach N, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004; 127:485-92.
- 8) Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, et al. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004;363:533-535.
- 9) Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the footprints to disease etiology. *Semin Liver Dis* 2005;25:265-280.
- 10) Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005; 42:1194-202.
- 11) Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, et al. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near superfund toxic waste sites. *Hepatology* 2006; 43:525-31.
- 12) Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology* 2006; 44:1564-71.
- 13) Leung PS, Park O, Tsuneyama K, et al. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization. *J Immunol* 2007; 179:2651-57.
- 14) Poupon R, Ping C, Chretien Y, et al. Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 49:1038-45.
- 15) McNally RJ, Ducker S, James OF. Are transient environmental agents involved in the cause of primary biliary cirrhosis? Evidence from space-time clustering analysis. *Hepatology* 2009; 50:1169-74.

- 16) Hirschfield GM, Liu X, Xu C, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009; 360:2544–555.
- 17) Hirschfield GM, Liu X, Han Y, et al. Variants at IRF5–TNPO3, 17q12–21 and MMEL1 are associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010; 42:655–57.
- 18) Liu X, Invernizzi P, Lu Y, et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010; 42:658–660.
- 19) Juran BD, Lazaridis KN. Update on the genetics and genomics of PBC. *J Autoimmun.* 2010 Nov;35(3):181–7.

3. 動物モデル

- 1) Wakabayashi K, et al. IL-2 receptor alpha(-/-) mice and the development of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1240–1249.
- 2) Irie J, et al. NOD.c3c4 congenic mice develop autoimmune biliary disease that serologically and pathogenetically models human primary biliary cirrhosis. *J Exp Med* 2006; 203: 1209–1219.
- 3) Oertelt S, Lian ZX, Cheng CM, et al. Anti-mitochondrial antibodies and primary biliary cirrhosis in TGF-beta receptor II dominant-negative mice. *J Immunol.* 2006 Aug 1;177(3):1655–60.

4. 抗ミトコンドリア抗体, 抗 gp210 抗体

- 1) Gershwin ME, Rowley M, Davis PA, et al. Molecular biology of the 2-oxo-acid dehydrogenase complexes and anti-mitochondrial antibodies. *Prog Liver Dis* 1992; 10:47–61.
- 2) Nishio A, Coppel R, Ishibashi H, et al. The pyruvate dehydrogenase complex as a target autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:535–47.
- 3) Worman HJ. Nuclear envelope protein autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2007;37 Suppl 3:S406–11

IV. 経過と予後予測

1. 経過

- 1) Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1986;6: 1279–1284.
- 2) Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994; 20:707–13.
- 3) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348:1399–402.
- 4) Mattalia A, Quaranta S, Leung PS, et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. *Hepatology* 1998; 27:656–661.
- 5) Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 94:47–53, 1999.
- 6) Nakano T, Inoue K, Hirohara J, et al. Long-term prognosis of primary biliary cirrhosis (PBC) in Japan and analysis of the factors of stage progression in asymptomatic PBC (a-PBC). *Hepatol Res.* 2002;22:250–260.
- 7) Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123:1044–1051.
- 8) Takeshita E, Kumagi T, Matsui H, et al. Esophagogastric varices as a prognostic factor for the determination of clinical stage in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2003;38(11):1060–5.
- 9) Lee YM, Kaplan MM. The natural history of PBC: has it changed? *Semin Liver Dis* 2005; 25(3):321–6.

- 10) Murata Y, Abe M, Furukawa S, et al. Clinical features of symptomatic primary biliary cirrhosis initially complicated with esophageal varices. *J Gastroenterol.* 2006;41(12):1220-6.
- 11) Abe M, Onji M. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2008;38:639-45.
- 12) Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136:1281-1287.

2. 肝組織の進展と発癌

- 1) Locke GR 3rd, Therneau TM, Ludwig J, et al. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:52-6.
- 2) Drebber U, Mueller JJ, Klein E, et al. Liver biopsy in primary biliary cirrhosis: clinicopathological data and stage. *Pathol Int* 2009; 59:546-54.
- 3) Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997; 26:1138-42.
- 4) Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, et al. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology* 1999; 29:1396-98.
- 5) Shibuya A, Tanaka K, Miyakawa H, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35:1172-78.
- 6) Suzuki A, Lymp J, Donlinger J, et al. Clinical predictors for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:259-64.

3. 予後予測

- 1) United Network for Organ Sharing. Annual Report <http://www.unos.org/>
- 2) Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10:1-7.
- 3) Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patients visits. *Hepatology* 1994; 20; 126-34.
- 4) Liermann Garcia RF, Evangelista GC, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: reterospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22-27.
- 5) Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, et al. Living donor living transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transplant Int* 2005; 18:794-799.
- 6) Cholongitas, E, Marelli L, Shusang V, et al. A systemic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver transplant* 2006; 12: 1049-61.
- 7) Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1236-45.
- 8) 日本肝移植研究会. 日本肝移植研究会症例登録(2008年). *移植* 2009; 44: 559-571.
- 9) Montano AJ, Wasilenko S, Bintner J, et al. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transpl* 2010; 10: 852-58.
- 10) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, et al. Risk Factors and Prediction of Long-term Outcome in Primary Biliary Cirrhosis. *Intern Med* 2011;50(1):1-10.

4. 自己抗体と予後

- 1) Muratori L, Granito A, Muratori P, et al. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis* 2008; 12:261-76; vii.
- 2) Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients

identify increased risk for liver failure? Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:1116-22.

- 3) Parveen S, Morshed SA, Nishioka M. High prevalence of antibodies to recombinant CENP-B in primary biliary cirrhosis: nuclear immunofluorescence patterns and ELISA reactivities. J Gastroenterol Hepatol 1995; 10:438-45.
- 4) Itoh S, Ichida T, Yoshida T, et al. Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13:257-65.
- 5) Invernizzi P, Podda M, Battezzati PM, et al. Autoantibodies against nuclear pore complexes are associated with more active and severe liver disease in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2001; 34:366-72.
- 6) Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 98:431-7, 2003.
- 7) Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H, et al. Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study. J Autoimmun 2003; 20:247-54.
- 8) Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2006; 43:1135-44.
- 9) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2005; 42:386-92.
- 10) Nakamura M, Takii Y, Ito M, et al. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. J Autoimmun 2006; 26:138-45.
- 11) Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. Hepatology 2007; 45:118-27.
- 12) Nakamura M, Komori A, Ito M, et al. Predictive role of anti-gp210 and anticentromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. Hepatol Res 2007; 37 Suppl 3:S412-9.
- 13) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, et al. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): The HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. Hepatol Res 2010; 40:494-50.

V. PBCの薬物治療

1. UDCA

- 1) 和田達郎、神代龍吉、谷川久一、他. 原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸の効果, 臨牀と研究 1987;64(8):2590
- 2) 和田達郎、神代龍吉、谷川久一, 原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸の長期投与による効果. TOKYO TANABE QUARTERLY 1989;臨時増刊:39-46
- 3) Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? Lancet 1987;1(8537):834-6.
- 4) Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Glud C, Burroughs AK. Ursodeoxycholic acid and primary biliary cirrhosis: EASL and AASLD guidelines. J Hepatol. 2009;51(6):1084-5
- 5) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin ME. Guidelines for Therapy of Autoimmune Liver Disease. Semin Liver Dis 2007; 27(2): 214-26

UDCA Randomized control study

- 6) Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med 1991; 324(22):1548-54.
- 7) Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med 1994;330(19):1342-7.

- 8) Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;19(5):1149-56.
- 9) Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106(5):1284-90.
- 10) Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995;22(3):759-66.
- 11) Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1996;110(5):1515-8.
- 12) Kilmurry MR, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, et al. Is the Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1996;23(5):1148-53.
- 13) Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(2):179-86.
- 14) Parés A, Caballería L, Rodés J, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000;32(4):561-6.
- 15) Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2063-70.
- 16) Combes B, Luketic VA, Peters MG, et al. Prolonged follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(2):264-8.
- 17) Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2647-50.
- 18) Chan CW, Gunsar F, Feudjo M, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):217-26.
- 19) Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128:297-303.
- 20) Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006 130(3):715-20.

UDCA Cohort study

- 21) van de Meeberg PC, Wolfhagen FH, Van Berge-Henegouwen GP, et al. Single or multiple dose ursodeoxycholic acid for cholestatic liver disease: biliary enrichment and biochemical response. *J Hepatol* 1996; 25(6):887-94.
- 22) van Hoogstraten HJ, Hansen BE, van Buuren HR, et al. Prognostic factors and long-term effects of ursodeoxycholic acid on liver biochemical parameters in patients with primary biliary cirrhosis. Dutch Multi-Centre PBC Study Group. *J Hepatol* 1999;31(2):256-62.
- 23) Poupon RE, Bonnand AM, Chrétien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 1999;29(6):1668-71.
- 24) Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128(2):297-303.
- 25) Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130(3):715-20.
- 26) ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):2044-50.

UDCA Meta-analysis

- 27) Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113(3):884-90.
- 28) Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999 25;354(9184):1053-60.
- 29) Glud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000551.
- 30) Shi J, Wu C, Lin Y, et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101(7):1529-38.
- 31) Gong Y, Huang Z, Christensen E, Glud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8):1799-807.

UDCA の投与量の設定

- 32) van de Meeberg PC, Wolfhagen FH, Van Berge-Henegouwen GP, et al. Single or multiple dose ursodeoxycholic acid for cholestatic liver disease: biliary enrichment and biochemical response. *J Hepatol* 1996;25(6):887-94.
- 33) 戸田剛太郎, 田中直見, 池田有成, 他:ウルソデオキシコール酸(UR-PBC 錠)の原発性胆汁性肝硬変に対する臨床効評価—用量設定試験, *肝胆膵* 1998; 37:443-60
- 34) Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999; 30(5):830-5.
- 35) Verma A, Jazrawi RP, Ahmed HA, et al. Optimum dose of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1069-76.
- 36) Angulo P, Jorgensen RA, Lindor KD. Incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: is a double dosage worthwhile? *Am J Gastroenterol* 2001;96(11):3152-7.

2. Bezafibrate, Fenofibrate

- 1) Nakai S, Masaki T, Kurokohchi K, et al. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a preliminary study. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):326-7.
- 2) Kurihara T, Niimi A, Maeda A, et al. Bezafibrate in the treatment of primary biliary cirrhosis: comparison with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2990-2.
- 3) Miyaguchi S, Ebinuma H, Imaeda H, et al. A novel treatment for refractory primary biliary cirrhosis? *Hepatogastroenterology* 2000;47(36):1518-21.
- 4) Ohmoto K, Mitsui Y, Yamamoto S. Effect of bezafibrate in primary biliary cirrhosis: a pilot study. *Liver*. 2001;21(3):223-4.
- 5) Itakura J, Izumi N, Nishimura Y, et al. Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2004;29(4):216-22.
- 6) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, et al; Study Group of Intractable Liver Diseases for Research on a Specific Disease, Health Science Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008;38(6):557-64.
- 7) Ohira H, Sato Y, Ueno T, Sata M. Fenofibrate treatment in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2147-9.
- 8) Dohmen K, Mizuta T, Nakamuta M, et al. Fenofibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2004;10(6):894-8.

3. その他の薬物

- 1) Neuberger J, Christensen E, Portmann B, et al. Double blind controlled trial of d-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985;26(2):114-9.
- 2) Dickson ER, Fleming TR, Wiesner RH, et al. Trial of penicillamine in advanced primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1985 18;312(16):1011-5.
- 3) Christensen E, Neuberger J, Crowe J, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985;89(5):1084-91.
- 4) Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, P et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91(6):1327-34.
- 5) Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1986;315(23):1448-54.
- 6) Wiesner RH, Ludwig J, Lindor KD, et al. A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1990;322(20):1419-24.
- 7) Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J Hepatol* 1992;15(3):336-44.
- 8) Lombard M, Portmann B, Neuberger J, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology*. 1993;104(2):519-26.
- 9) Wolfhagen FH, van Hoogstraten HJ, van Buuren HR, et al. Triple therapy with ursodeoxycholic acid, prednisone and azathioprine in primary biliary cirrhosis: a 1-year randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 1998;29(5):736-42.
- 10) Hendrickse MT, Rigney E, Giaffer MH, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999;117(2):400-7.
- 11) Battezzati PM, Zuin M, Crosignani A, et al. Ten-year combination treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: a double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(9):1427-34.
- 12) Gong Y, Gluud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004481.
- 13) Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41(4):747-52.
- 14) Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(2):168-71.
- 15) Combes B, Emerson SS, Flye NL, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42(5):1184-93.

4. Overlap 症候群の治療

- 1) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44(2):400-6.

VI. 合併症の薬物治療

1. 皮膚掻痒症

- 1) Van Itallie TB, Hashim SA, Crampton RS, et al. The treatment of pruritus and hypercholesteremia of primary biliary cirrhosis with cholestyramine. *N Engl J Med* 1961; 265:469-74.
- 2) Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966;50:323-32.
- 3) Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for the treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-

analysis of prospective randomized-controlled trial. *Liver Int* 2006;26:943-8.

- 4) Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agent, opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1528-36.
- 5) Rishe E, Azarm A, Bergasa NV. Itch in primary biliary cirrhosis: a patients' perspective. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):34-7.

2. 骨粗鬆症

- 1) 骨粗鬆症の予防と診療ガイドライン 2006年版 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 ライフサイエンス出版
- 2) Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50:i1-i9
- 3) Guañabens N, Perés A, Ros I, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-74.
- 4) Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis.: randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2004;126:A671.
- 5) Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138(7):2348-56.

3. 乾燥症候群

- 1) Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjögren Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:284-91.

VII. 肝移植

- 1) 小幡 裕, 橋本悦子. 原発性胆汁性肝硬変における肝移植の適応. In: 市田文弘, ed. 肝移植適応基準: 国際医書出版 1991; 13-25.
- 2) 日本肝移植研究会. 日本肝移植研究会症例登録(2008年). 移植 2009;44: 559-71.
- 3) UNOS. Annual Report.<http://www.unos.org>
- 4) Murray KF, Carithers RL Jr; AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology.* 2005 Jun;41(6):1407-32.
- 5) Markus BH, Dcikson E, Grambsch P, et al. Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1709
- 6) Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991;14: 296-300.
- 7) Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 1994;20: 126-34.
- 8) Kim WR, Wiesner RH, Therneau TM, et al. Optimal timing of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1998;28: 33-8.
- 9) Wiesner RH. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting outcomes with natural history models. *Mayo Clin Proc* 1998;73: 575-88.
- 10) Rust C, Rau H, Gerbes AL, et al. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis: risk assessment and 11-year follow-up. *Digestion* 2000;62: 38-43.
- 11) Lazaridis KN, Lindor KD. Management of primary biliary cirrhosis: from diagnosis to end-stage disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2: 94-8.
- 12) Angulo P, Dickson ER. The timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14: 657-68.
- 13) Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary

- cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001;33: 22-7.
- 14) Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, et al. Living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transpl Int* 2005;18: 794-99.
 - 15) Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 Jul;12: 1049-1061.
 - 16) Morioka D, Egawa H, Kasahara M, et al. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13: 80-90.
 - 17) Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13: 1236-45.
 - 18) Jacob DA, Bahra M, Schmidt SC, et al. Mayo risk score for primary biliary cirrhosis: a useful tool for the prediction of course after liver transplantation? *Ann Transplant* 2008;13: 35-42.
 - 19) Schreuder TC, Hubscher SG, Neuberger J. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transpl Int* 2009;22: 144-52.
 - 20) Montano-Loza AJ, Wasilenko S, Bintner J, Mason AL. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transplan* 2010;10: 852-8.