

成因不明の急性肝不全・高齢者の急性肝不全の解析、および  
急性肝不全に対する免疫抑制療法ガイドラインの作成に向けた解析

研究分担者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 教授

研究要旨：急性肝不全の病態把握、予後改善のためには多面的な検討が必要である。今年度、成因不明の急性肝不全、高齢者の急性肝不全の解析および急性肝不全に対する免疫抑制療法ガイドライン作成に向けた解析を行った。成因不明の急性肝不全の解析では、臨床的に自己免疫性、薬物性が否定的な症例でも組織学的に自己免疫的機序、薬物性が疑われる症例が存在した。高齢者の急性肝不全の解析では65歳以上の高齢群は64歳以下の若年群に比して内科的治療による救命率が低く予後不良であった。急性肝不全に対する免疫抑制療法ガイドライン作成に向けた解析では劇症肝炎・遅発性肝不全に関する感染性合併症の検討を行い、診断時から感染性合併症発生までの期間は約2週間であった。

共同研究者

藤原慶一 千葉大学大学院医学研究院  
消化器・腎臓内科学  
安井 伸 千葉大学大学院医学研究院  
消化器・腎臓内科学

合いが重要となる。急性肝不全の診療における内科的治療の治療反応性評価を行う至適期間を探るため感染性合併症に関する検討を行った。

A. 研究目的

(1) 成因不明例の急性肝不全の解析

急性肝不全成因不明例は全国集計で30-40%を占めており予後不良とされているが、その実態は明らかにされておらず急性肝不全の治療戦略を考える上でその病態解明は急務であり、そのため自験例において急性自己免疫性肝炎を適切に除外した成因不明の急性肝不全に関する検討を行った。

(2) 高齢者の急性肝不全の解析

高齢者の急性肝不全は予後不良との報告がある。高齢者は年齢から肝移植療法適応外となるため若年者とは異なる急性肝不全に対する治療戦略を要し、その実状の把握が必要である。そのため自験例における高齢者の急性肝不全の検討を行った。

(3) 急性肝不全に対する免疫抑制療法ガイドラインの作成に向けた解析

急性肝不全の診療において活動性感染症は肝移植療法の妨げとなるため免疫抑制療法など内科的治療の治療反応性評価を行う期間は感染性合併症発生との兼ね

B. 研究方法

(1) 成因不明例の急性肝不全の解析

2000年から2013年の期間に当科で診療を行った急性肝炎重症型、劇症肝炎を対象に成因不明例と他の成因(ウイルス性、自己免疫性、薬物性)の臨床的比較および成因不明例の病理組織学的評価を行った。

(2) 高齢者の急性肝不全の解析

2000年から2013年の期間に当科で診療を行った急性肝炎重症型、劇症肝炎を対象として、65歳以上を高齢者、64歳以下を若年者と定義して両群間における比較検討を行った。

(3) 急性肝不全に対する免疫抑制療法ガイドラインの作成に向けた解析

2007年から2014年までに当科で診療を行った劇症肝炎、遅発性肝不全を対象に感染性合併症の発生頻度、発生時期を検討した。

C. 研究結果

(1) 成因不明例の急性肝不全の解析

対象期間内の急性肝炎重症型・劇症肝炎106例が対象となった。成因はウイルス性51例、自己免疫性19例、薬物性12例、

成因不明 24 例であった。

成因不明例の平均年齢は 46.1±16.9 歳で急性肝炎重症型 17 例、劇症肝炎 7 例(急性型 3 例、亜急性型 4 例)であった(表 1)。検査成績の平均値は AST 4506±5738 U/l、ALT 2820±2900 U/l、LDH 2819±3987 U/l、T-Bil 13.9±11.9 mg/dl、D-Bil 9.8±9.4 mg/dl、PT 29±18%であった(表 2)。IgG の平均値は 1280±416 mg/dl、抗核抗体は 18 例(82%)で陽性(40 倍以上)であった。17 例が内科的治療で回復し、2 例で肝移植が施行され、5 例が死亡した。成因不明例と他の成因との比較では内科的治療による救命率はウイルス性、薬物性と差はなく、自己免疫性と比較すると全体の救命率は高率であり(p=0.026)、発症から入院までの期間もウイルス性、薬物性と差はなく、自己免疫性と比較すると、自己免疫性の方がより長期の経過を経て入院となっていた(p=0.011)。AST、ALT、LDH は自己免疫性がより低値(p=0.0027、p=0.0011、p=0.0075)で、IgG はウイルス性、自己免疫性でより高値であった(p=0.019、p<0.001)。抗核抗体陽性率は成因間で差を認めなかった。自己免疫性との AIH スコア(治療前)の比較ではスコアの平均値は成因不明例 7.6±3.3、自己免疫性 16.4±3.0 で成因不明例でより低値であった(p<0.001)。

病理組織学的検査は成因不明 24 例中 15 例で行われ、全例で急性肝炎像を認めた他、centrilobular necrosis/collapse、plasma cell accumulation(図 1, 2)などの自己免疫的機序を疑わせる所見や、炎症はごく軽度で hepatocanicular cholestasis(図 3)、coagulative central necrosis(図 4)など薬物性を疑わせる病理組織学的所見が認められる症例が存在した。

#### (2) 高齢者の急性肝不全の解析

対象期間内の急性肝炎重症型・劇症肝炎 105 例が対象となった。14 例が高齢群、91 例が若年群に分類された。高齢群で女性が多く(p=0.0073)、成因は高齢群で B 型肝炎急性感染例が有意に少なかった

(p=0.044)他に両群間で差を認めなかった(表 3)。検査成績では高齢群で AST、LDH

が低値であった(p=0.011、p=0.010)他に差を認めなかった(表 4)。高齢群における内科的治療による救命率は全体で 36%、急性肝炎重症型で 71%であり、劇症肝炎では救命例は認められず、若年群と比較して全体、急性肝炎重症型で有意に低率であった(p=0.024、p<0.001)(表 3)。高齢群の 70%は基礎疾患を有し、57%で入院後合併症を併発していた。

#### (3) 急性肝不全に対する免疫抑制療法ガイドラインの作成に向けた解析

対象期間内の劇症肝炎・遅発性肝不全 32 例が対象となった。男性 13 例、平均年齢は 51±15 歳で、成因は A 型肝炎 1 例、B 型肝炎急性感染例 6 例、B 型肝炎ウイルス無症候性キャリア急性増悪 3 例、自己免疫性 11 例、薬物性 6 例、成因不明 3 例であった。検査成績は ALT 1796±2833 U/l、T-Bil 19.0±9.2mg/dl、PT 20±12%であった。25 例(78%)で免疫抑制療法(ステロイド)が施行され、6 例(19%)が内科的治療で救命された。32 例中 25 例(78%)で全経過中に計 45 の合併症が認められ、内 17 例が感染性合併症であった。初回感染性合併症発生までの平均期間は急性肝不全診断日から 21±21 日、当院入院から 17±17 日、ステロイド投与例(13 例)ではステロイド開始から 16±11 日であった。

## D. 考察

### (1) 成因不明例の急性肝不全の解析

急性自己免疫性肝炎が除外できれば成因不明例には大きな成因 cluster は存在せず、稀な成因の mixture から成ると考えられる。病早期に治療ができれば成因不明急性肝不全の予後は良好であった。従来、予後不良とされていた原因として、未診断の自己免疫性肝炎が半数ほど含まれていたこと(自験および US Acute Liver Failure Study Group)、成因治療が優先され病態治療が遅れたことなどが推測される。

臨床的に自己免疫性、薬物性が否定的な症例でも、組織学的に自己免疫的機序、薬物が想定される症例が存在する。このことから薬物使用歴の詳細な検討や全国レベ

ルでの組織学的検討が必要であると考え  
る。

#### (2) 高齢者の急性肝不全の解析

高齢者の急性肝不全は若年者に比して  
予後不良である。高齢者では臓器予備能の  
低下、併存疾患・合併症の増加によって十  
分な治療ができないこととともに、肝炎と  
しての症状が不明瞭で医療機関受診・診断  
が遅れるため、若年者より肝不全が進行し  
ている傾向があることが予後不良の一因  
と考えられる。

#### (3) 急性肝不全に対する免疫抑制療法ガ イドラインの作成に向けた解析

劇症肝炎・遅発性肝不全における感染性  
合併症発生までの期間は約2週間であり、  
その間に内科的治療への反応性評価も可  
能である。

### E. 結論

#### (1) 成因不明例の急性肝不全の解析

成因不明例に関しては組織学的に自己  
免疫的機序、薬物が想定される症例が存在  
しており、薬物使用歴の詳細な検討および  
全国レベルでの組織学的検討が必要であ  
る。そのためには急性自己免疫性肝炎の理  
解・除外が大前提である。

#### (2) 高齢者の急性肝不全の解析

高齢者の急性肝不全の予後は不良であ  
る。高齢者は肝移植適応にはなり難く、心  
肺機能の低下から強力な人工肝補助には  
困難が伴うことも多いため、なおさら重症  
化・劇症化させないことが重要である。今  
後更なる高齢化社会を迎える本邦では予  
防可能な成因に対しては予防する(ユニバ  
ーサル・ワクチン等)という基本的な姿勢  
が必要である。

#### (3) 急性肝不全に対する免疫抑制療法ガ イドラインの作成に向けた解析

劇症肝炎・遅発性肝不全の診療におい  
ては内科的治療の反応性を評価しつつ肝移  
植の準備を進め、不応時には2週間以内に  
移植を施行できるようにすべきである。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Fujiwara K, Yasui S, Nakano M,

Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Fukuda  
Y, Oda S, Yokosuka O. Severe and  
fulminant hepatitis of indeterminate  
etiology in a Japanese center. *Hepatol  
Res*. 2015 Jan 12. [Epub ahead of print]

2) Fujiwara K, Oda S, Abe R, Yokosuka  
O. 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*.  
2015 Jan 7. [Epub ahead of print]

3) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y,  
Arai M, Kanda T, Nakano M, Oda S,  
Yokosuka O. Fixed point observation of  
etiology of acute liver failure  
according to the novel Japanese  
diagnostic criteria. *J Hepatobiliary  
Pancreat Sci*. 2014 Oct 22. [Epub ahead  
of print]

4) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y,  
Arai M, Kanda T, Nakano M, Oda S,  
Yokosuka O. Importance of the poor  
prognosis of severe and fulminant  
hepatitis in the elderly in an era of  
a highly aging society: Analysis in a  
Japanese center. *Hepatol Res*. 2014 Sep  
19. [Epub ahead of print]

5) Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M,  
Miyamura T, Yonemitsu Y, Mikata R,  
Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S,  
Yokosuka O. Virological efficacy of  
combination therapy with  
corticosteroid and nucleoside  
analogue for severe acute  
exacerbation of chronic hepatitis B.  
*J Viral Hepat*. 22(2):92-100; 2015

6) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O.  
Historical, present, and future  
significance of corticosteroid in the  
treatment of acute liver failure.  
*Hepatology*. 60(4):1447-8; 2014.

#### 2. 学会発表

1) 石神秀昭、安井伸、新井誠人、神田達  
郎、横須賀収. 内科的治療により救命し

- 得た自己免疫性遅発性肝不全の一例. 第 40 回日本肝臓学会東部会. 京王プラザホテル. 2014 年 11 月 27 日
- 2) 安井伸、藤原慶一、横須賀收. 予後向上を目指した B 型キャリア重症化の定義と核酸アナログ・ステロイド併用療法. 第 18 回日本肝臓学会大会ワークショップ. 神戸国際会議場. 2014 年 10 月 23 日.
- 3) 藤原慶一、横須賀收、坪内博仁. 急性肝不全に対する最善の人工肝補助療法とは. 第 18 回日本肝臓学会大会ワークショップ. 神戸国際会議場. 2014 年 10 月 23 日.
- 4) 安井伸、藤原慶一、石神秀昭、新井誠人、神田達郎、横須賀收. 内科的治療により救命し得た自己免疫性遅発性肝不全の一例. 第 4 回東京神奈川劇症肝炎研究会. 日本赤十字社医療センター. 2014 年 8 月 30 日
- 5) 小関寛隆、安井伸、中村昌人、新井誠人、神田達郎、今関文夫、大塚将之、宮崎勝、横須賀收. Acute-on-chronic liver failure に対して生体肝移植を施行し救命し得た一例. 日本消化器病学会 第 330 回関東支部例会. 海運クラブ. 2014 年 7 月 26 日
- 6) 安井伸、神田達郎、小関寛隆、中村昌人、新井誠人、横須賀收. 感染性心内膜炎を合併した高齢者の薬物性急性肝不全の一例. 第 17 回日本高齢消化器病学会総会. ANA クラウンプラザホテル宇部. 2014 年 7 月 12 日
- 7) 安井伸、藤原慶一、横須賀收. 急性発症型自己免疫性肝炎重症例における単純 CT による肝壊死の評価と病理組織所見の検討. 第 50 回日本肝臓学会総会. ホテルニューオータニ. 2014 年 5 月 29 日
- 8) 安井伸、藤原慶一、中村昌人、新井誠人、神田達郎、横須賀收. B 型急性肝不全急性感染例に対する免疫抑制・抗ウイルス併用療法. 第 40 回日本急性肝不全研究会. ホテルニューオータニ. 2014 年 5 月 28 日
- 9) 藤原慶一、織田成人、井上和明、荒田慎寿、安部隆三、滝川康裕、井戸章雄、横須賀收、持田智、坪内博仁. 急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言. 第 40 回日本急性肝不全研究会ワークショップ. ホテルニューオータニ. 2014 年 5 月 28 日
- 10) 安部隆三、渡邊栄三、大島拓、服部憲幸、高橋和香、松村洋輔、安井伸、藤原慶一、横須賀收、織田成人. 急性肝不全に対する人工肝補助療法の血液浄化量から見た臨床効果の検討. 第 40 回日本急性肝不全研究会ワークショップ. ホテルニューオータニ. 2014 年 5 月 28 日
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

表 1 成因別の臨床的特徴

	ウイルス性 <sup>1)</sup>	自己免疫性 <sup>2)</sup>	薬物性 <sup>3)</sup>	成因不明 <sup>4)</sup>	P
					1) 2) 3) vs 4)
N	51	19	12	24	
性別(男性/女性)	30 / 21	5 / 14	3 / 9	12 / 12	0.47, 0.11, 0.15
年齢(歳)	46.6 ± 14.2	51.2 ± 17.1	39.5 ± 20.2	45.1 ± 18.9	0.89, 0.33, 0.31
病型					
急性肝炎重症型	25	5	6	17	0.076, 0.0037, 0.22
劇症肝炎	26	14	6	7	
急性型	13	0	4	3	0.73, 0.0082, 0.39
亜急性型	13	14	2	4	
発症から入院までの期間(日)	10.1 ± 8.0	33.2 ± 30.0	8.0 ± 8.4	12.8 ± 12.3	0.33, 0.011, 0.23
転帰					
回復(肝移植なし)	32	7	8	17	0.49, 0.026, 0.50
死亡(肝移植なし)	18	9	4	5	
肝移植	1	3	0	2	
回復(肝移植なし)					
急性肝炎重症型	24	5	6	16	0.78, 0.58, 0.54
劇症肝炎	8	2	2	1	0.38, 1.00, 0.42
急性型	5	0	2	1	0.87, -, 0.68
亜急性型	3	2	0	0	0.26, 0.42, -

表 2 成因別の臨床検査成績

	ウイルス性 <sup>1)</sup>	自己免疫性 <sup>2)</sup>	薬物性 <sup>3)</sup>	成因不明 <sup>4)</sup>	P
					1) 2) 3) vs 4)
N	51	19	12	24	
AST (U/l)	4494 ± 5911	571 ± 591	4141 ± 5404	4506 ± 5728	0.97, 0.0027, 0.86
ALT (U/l)	4158 ± 3810	573 ± 584	2537 ± 3256	2820 ± 2900	0.13, 0.0011, 0.79
LDH (U/l)	3097 ± 6005	427 ± 228	2597 ± 3480	2819 ± 3583	0.81, 0.0076, 0.87
T-Bil (mg/dl)	10.8 ± 8.5	17.3 ± 9.6	12.9 ± 9.9	13.9 ± 11.9	0.26, 0.32, 0.60
D-Bil (mg/dl)	7.4 ± 6.5	11.9 ± 6.9	9.5 ± 8.3	9.8 ± 9.4	0.27, 0.42, 0.93
PT (s)	28 ± 15	29 ± 13	25 ± 16	29 ± 18	0.73, 1.00, 0.52
AFP (ng/ml)	185.5 ± 395.0	138.7 ± 263.9	36.4 ± 55.2	125.2 ± 272.4	0.44, 0.87, 0.14
HGF (ng/ml)	4.92 ± 6.81	3.43 ± 4.42	4.95 ± 3.56	3.33 ± 2.64	0.13, 0.93, 0.16
IgG (mg/dl)	1819 ± 633	2543 ± 924	1497 ± 458	1312 ± 445	0.019, <0.001, 0.25
ANA					
< 1:40	4	0	4	4	0.30, 0.062, 0.26
1:40	5	1	5	8	0.019, 0.025, 0.82
1:80	18	4	2	8	0.68, 0.37, 0.29
> 1:80	20	14	1	2	0.0032, <0.001, 1.00
APF score	-	16.4 ± 3.0	-	7.6 ± 3.3	<0.001

表 3 若年者と高齢者の臨床的特徴の比較

	全体	若年群 <sup>1)</sup>	高齢群 <sup>2)</sup>	P
				1) vs 2)
N	105	91	14	
性別(男性/女性)	50 / 55	48 / 43	2 / 12	0.0073
年齢(歳)	46.7 ± 16.2	42.9 ± 13.9	71.0 ± 4.1	<0.001
病型				
急性肝炎重症型	52	45	7	0.97
劇症肝炎	53	46	7	0.97
急性型	21	19	2	0.57
亜急性型	32	27	5	0.55
成因				
A型肝炎	12	10	2	0.32
自覚肝炎急性感染	21	21	0	0.014
HIVキヤリア急性増悪	15	14	1	0.41
急性C型肝炎	1	0	1	0.13
E型肝炎	2	2	0	0.58
自己免疫性	19	16	4	0.27
薬物性	12	10	2	0.72
成因不明	23	19	4	0.52
転帰				
回復(内科的治療)	66	61	5	0.024
死亡	25	26	9	0.0083
肝移植	3	3	0	0.49
不明	1	1	0	0.82

表 4 若年者と高齢者の臨床検査成績の比較

	全体	若年群 <sup>1)</sup>	高齢群 <sup>2)</sup>	P
				1) vs 2)
N	105	91	14	
AST (U/l)	3694 ± 5412	4015 ± 5670	1607 ± 2530	0.011
ALT (U/l)	3010 ± 3427	3216 ± 3520	1675 ± 2442	0.12
LDH (U/l)	2648 ± 4844	2792 ± 5155	998 ± 1122	0.010
T-Bil (mg/dl)	13.1 ± 9.9	12.9 ± 10.1	13.9 ± 8.9	0.73
D-Bil (mg/dl)	9.0 ± 7.8	9.0 ± 7.8	9.6 ± 9.3	0.27
PT (s)	27 ± 16	27 ± 16	26 ± 13	0.82
Cre (mg/dl)	1.18 ± 1.16	1.20 ± 1.21	1.07 ± 0.73	0.55
AFP (ng/ml)	149.9 ± 327.2	147.9 ± 232.5	156.0 ± 299.6	0.93
HGF (ng/ml)	4.31 ± 5.35	4.39 ± 5.37	3.80 ± 5.42	0.70

図 1 Centrilobular necrosis and collapse (30 歳女性、劇症肝炎急性型、成因不明例)

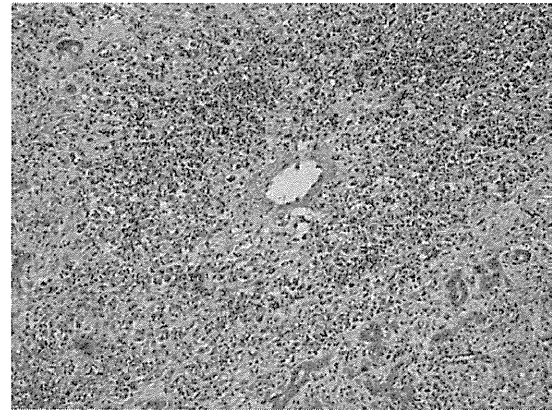


図 2 Centrilobular collapse and plasma cell accumulation (図 1 と同症例)

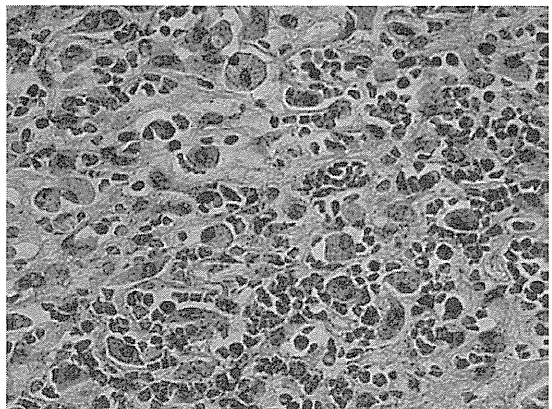


図 3 Hepatocanalicular cholestasis and minimal inflammation (39 歳男性、急性肝炎重症型、成因不明例)

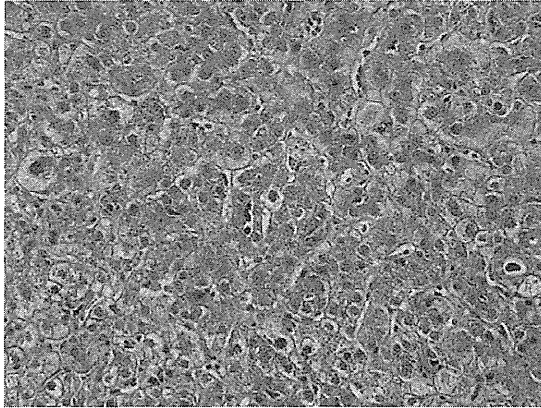
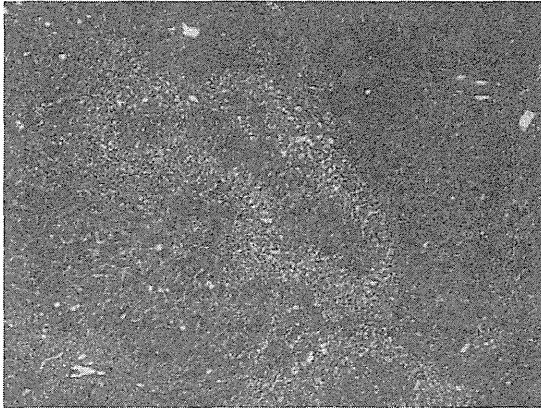


図 4 Coagulative central necrosis (37 歳男性、劇症肝炎亜急性型、成因不明例)



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」  
分担研究報告書

高精度の劇症肝炎予後予測モデルのオンライン化：  
ブラウザ/サーバー・システムの構築

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

**研究要旨：**劇症肝炎および LOHF の予後予測法として、我々はデータマイニングの手法である決定木法、RBF 法、BP 法を用いて、スコアリング法に比較して正診率の高い 4 種類の予後予測モデル（基本モデル）を作成した。さらにこれらを複合して予測死亡率を算出する「ハイブリッド型統合モデル」を開発し、スタンドアローン・システムのプロトタイプを構築し、試験的に臨床応用している。今年度はシステム本体を中央のサーバーに搭載し、各施設の PC 端末で入力した患者情報を直接にサーバーで受信し、算出した予後予測値を該当施設へ自動返信するブラウザ/サーバー・システムの開発を行った。記述言語のアンマネージ型スタンド/アローン・システムから、WEB 言語のマネージ型へと変換する互換化調整のラッピング処理に成功し、新しいシステムが完成した。平成 27 年度にはパスワードを配布した専門施設の医師がインターネット上でオンデマンドにアクセスする方式で、ブラウザ/サーバー・システムの運用を開始する予定である。

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

劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会）は最近の症例を対象とすると正診率が低下したため [1]、厚労省研究班は新たな予後予測法として多変量解析に基づくスコアリングシステムを発表した [2]。しかし、このシステムでスコアの合計が 4 点の場合、予測死亡率は 50~60%であり、肝移植適応の判断が困難であった。そこで、我々はデータマイニング手法である決定木法 [3]、その中でも neural network に相当する radial basis function (RBF) 法および back propagation (BP) 法を利用して、4 種類の予後予測モデルを作成した。また、4 種類の抽出 C プログラムモデルを複合して、予測死亡率を算出するハイブリッド型統合モデルも開発した。これらのモデルを実用化するため、E-mail により、端末とサーバーの間で症例データおよび計算値の授受を行うスタンド/アローンの予後予測モデル・システムを開発して、平成 25 年 3 月より限定的に運用を開始した。

同システムでは、まず、各施設の端末で 50 項目のデータを Excel 形式で入力し、これを添付ファイルとして中央施設に送付する。中央施設では同ファイルの情報をサーバーに入

力し、サーバーが 5 種類のモデルで算出した予後死亡率を、該当端末へ E-mail に添付して返信する形式をとっている。このためサーバー操作に人的労力を要することが問題であった。

今年度はシステム本体を中央のサーバーに搭載した上で、全国の登録施設の PC 端末でオンデマンドに入力した患者情報を、サーバーが直接受信し、算出した予後予測値を該当施設へ自動返信するブラウザ/サーバー・システムの開発を行った。

B. 方法

1) モデル・プログラムのアンマネージ型からマネージ型への変換

アンマネージ型 C 言語で開発したスタンド/アローン・システムには、データマイニングソフトの Intelligent Miner から、アンマネージ型 C プログラムで出力した予後予測モデルが組み込まれている。一方、ブラウザ/サーバー・システムの開発では、WEB 画面の開発のために、WEB 系言語の C#または VB（ビジュアル・ベーシック）を用いる必要があるが、アンマネージ型 C プログラムとの間に互換性がない。

そこで、開発済みアンマネージ型 C プログラムをマネージ型 C プログラムでラッピング処理し、互換化を調整した。システムに搭載するモデル・プログラムの構成を以下に示す。

## 1. 基本モデル

### 1) 決定木モデル

決定木－脳症発現時モデル (5 変数)

決定木－5 日後モデル (7 変数)

### 2) RBF 判別モデル

RBF 判別－脳症発現時モデル (45 変数)

RBF 判別－5 日後モデル (51 変数)

### 3) BP 判別モデル

BP 判別－脳症発現時モデル (45 変数)

BP 判別－5 日後モデル (51 変数)

### 4) BP 数値モデル

BP 数値－脳症発現時モデル (45 変数)

BP 数値－5 日後モデル (51 変数)

## 2. ハイブリッド型統合モデル

統合予後予測－発現時モデル (45 変数)

統合予後予測－発現時モデル (51 変数)

## 2) コントロール・プログラムのアンマネージ型からマネージ型への変換

スタンド/アローン・システムのコントロール・プログラム全般に対しても、モデル・プログラムと同様、アンマネージ型からマネージ型への変換を行い、ブラウザ/サーバー・システムのコントロール・プログラムとした。

## C. 成績

モデル・プログラムおよびコントロール・プログラムのアンマネージ型からマネージ型への変換に成功した。完成したブラウザ/サーバー・システムの各機能を列記する。

### 1) ブラウザー・サーバー・システムへのログイン機能

一般ユーザー名とパスワードを入力して、ログインする画面を表示する形式とした (図 1)。後述する登録施設に対して、一律に設定した初期パスワードを付与する。

### 2) パスワード更新機能

パスワード変更ボタンを押下すると、次のページにパスワード変更画面が表示される。この機能により、初回のログイン時に新たにパスワードを設定する仕様とした。

### 3) 予後予測システムの画面設計

ファイル選択ボタンを押下し、ファイルリスト・ウィンドウからエクセルに予め入力した対象症例のデータ・ファイルを選択する。またはデータ入力欄へキーボードから直接に入力することも可能な設計にした (図 2)。

担当医名の入力を必須項目とし、予測実行ボタンを押下すると、5 種類の予後予測モデルで算出した脳症発現時と 5 日後の予測死亡率が表示される (図 3)。

## 4) 登録施設と情報の管理

システムのセキュリティーを確保するため、予め急性肝不全の診療を実施している専門施設情報の登録を行い、施設毎にパスワードを発行して運用することにした。登録施設は急性肝不全の全国集計の調査対象と同一で、日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員など役員が所属する 519 診療科および日本救急医学会の会員が所属する 259 診療科からなる計 778 施設である。

登録施設情報は、システム管理者に限定して、専用の画面にログインして、更新や修正などの処理を可能にした。

## D. 考案

現在はスタンド/アローン・システムで、厚労省研究班の研究分担者、研究協力者を対象に予後予測モデルを限定的に試験運用している。

脳死肝移植適応評価委員会 (市田隆文委員長) の要請を受けて、2013 年 2 月から 2014 年 6 月に同委員会に申請のあった劇症肝炎 43 症例と Wilson 病の急性肝不全 1 症例を対象として、予後予測値を算出した。その転帰は脳死肝移植が 9 例、生体肝移植が 10 例、待機中死亡が 15 例、内科的治療で軽快による登録取消が 7 例、その他の理由で登録取り消しが 3 例であった。ハイブリッド型統合モデルの予測死亡率は、待機死亡例に 50%未満の症例が存在せず、その数値は内科治療での救命例より高値であった。また、脳死移植実施例は予測死亡率 50%以上が 6 例、50%未満が 3 例であった。

脳死肝移植適応の緊急性は、劇症肝炎症例では一律 10 点となるが、当予後予測モデルの予測死亡率を用いることで層別化が可能となる。実際の運用の是非に関しては、より多数例でシステムを検証した上で、十分な議論が必要であろう。

平成 27 年度内には、急性肝不全・全国調査の対象でもある専門施設に使用者の範囲を拡大して、ブラウザ/サーバー・システムの運用を開始する予定である。

当システムに搭載されている基本モデルは、1998 年から 2003 年に発症して全国集計に登録された劇症肝炎および LOHF 症例のデータを元に開発した。2004 年から 2008 年までに発症した劇症肝炎および LOHF 症例による検



証で良好な予後予測結果であることは、昨年度の報告書に記載した [4]。今後は、まず 2009 年から 2013 年に発症して、既に全国集計に登録されている症例でモデルの検証を行い、非肝炎症例での有用性も検討した上で、来年度以降、毎年、全国集計に登録される症例、さらにオンラインで予後予測モデルに登録される症例のデータも利用して、リアルタイムにモデルの更新を行うことが課題である。

## E. 結 語

データマイニング手法により開発した 4 種類の劇症肝炎予後予測モデルおよびこれらを組み合わせたハイブリッド型統合モデルが、ブラウザ/サーバー・システム化に成功して、オンラインでオンデマンドに利用することが可能になった。毎年、全国集計に登録される症例と、オンラインで予後予測モデルに登録される症例のデータも利用して、リアルタイムにモデルの更新を行うことが今後の課題である。

## F. 参考文献

1. Mochida S, *et al.* Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2008; 38: 970-979.

2. Naiki T, *et al.* Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation. *Hepatol Res* 2012; 42: 68-75.
3. Nakayama N, *et al.* Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol* 2012; 47: 664-677.
4. 持田 智, 中山伸朗, 桶谷 真ら. 劇症肝炎における予後予測ハイブリッド型統合モデルの有用性. 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班」平成 25 年度報告書, 2014; pp147-149.

## G. 研究発表

1. 論文発表
  - ・ 中山伸朗, 持田 智. 予後予測のデータマイニング. *Hepatology Practice* Vol. 4, 難治性肝疾患 大平弘正ほか編 文光堂, 東京, 2014; pp247-251.
2. 学会発表
  - ・ 中山伸朗, 持田 智. 肝移植を実施した急性肝不全例における予後予測: 新スコアリング法と決定木法での評価. 第 40 回日本肝臓学会東部会, 東京, 2014 年 11 月 27 日

## 劇症肝炎予測システム

### ログイン

ユーザー名

パスワード

ログイン

パスワード変更

図 1. ブラウザー・サーバー・システムのログイン画面

## 劇症肝炎予測システム

### 入力データ

施設番号	331	識別記号	98004	病型	2劇症肝炎	性別	1男	年齢	38	基礎疾患	0基礎疾患	HBV	0非HBV+	手術歴	0手術歴な
輸血歴	0輸血歴な	飲酒歴	0飲酒歴な	家族歴	0家族歴な	薬物歴	0薬物歴な	成因	8成因不明	発一黄日数	12	発一昏日数	27	黄一昏日数	15
発熱D0	0無	黄疸D0	1有	腹水D0	0無	麻痺D0	0無	頻脈D0	0無	頻呼吸D0	0無	肝濁音D0	1有	振戦D0	1有
口臭D0	1有	浮腫D0	0無	PTX-D0	32	Alb-D0	3.7	TB-D0	21	DB-D0	16.6	AST-D0	2590	ALT-D0	3945
NH3-D0	42	PLT-D0	12.3	WBC-D0	5.8	PTX-D5	61	昏睡度D5	1	昏睡度D0	2	肝萎縮D0	0無	肝萎縮D5	1有
感染症D0	0無	脳浮腫D0	0無	脳浮腫D5	0無	消出血D0	0無	消出血D5	0無	腎障害D0	0無	腎障害D5	0無	DICD0	0無
心不全D0	0無	その他D0	0無	D/T											

### EXCELファイル読み

ファイルを選択 | 選択されていません

データ読み

98004

データ設定

担当医名 河村

予測実行

EXIT

戻る

### 予測結果

	発現時予測(%)	5日後予測(%)		発現時予測(%)	5日後予測(%)
決定木モデルによる予後予測結果(死亡確率)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	①入力	<input type="text"/>	<input type="text"/>
RF判別モデルによる予後予測結果(死亡確率)	<input type="text"/>	<input type="text"/>		統合モデルによる予後予測結果(死亡確率)	
BP判別モデルによる予後予測結果(死亡確率)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	②押下(⇒予測結果が表示される)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
BP数値モデルによる予後予測結果(死亡確率)	<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>

操作マニュアルダウンロード

入力エクセルファイルダウンロード

図 2. 予後予測システムの症例データ入力画面

## 劇症肝炎予測システム

入力データ

施設番号	331	識別記号	98004	病型	2劇症肝炎	性別	1男	年齢	38	基礎疾患	0基礎疾患	HBV	0非HBV+	手術歴	0手術歴な
輸血症	0輸血症な	飲酒歴	0飲酒歴な	家族歴	0家族歴な	薬物歴	0薬剤歴な	成因	8成因不明	発一黄日数	12	発一昏日数	27	黄一昏日数	15
発熱D0	0無	黄疸D0	1有	腹水D0	0無	麻痺D0	0無	頻脈D0	0無	頻呼吸D0	0無	肝濁音D0	1有	振戦D0	1有
口臭D0	1有	浮腫D0	0無	PTW-D0	32	Ab-D0	3.7	TB-D0	21	DB-D0	16.6	AST-D0	2590	ALT-D0	3945
NH3-D0	42	PLT-D0	12.3	WBC-D0	5.8	PTW-D5	61	昏睡度D5	1	昏睡度D0	2	肝萎縮D0	0無	肝萎縮D5	1有
感染症D0	0無	脳浮腫D0	0無	脳浮腫D5	0無	消出血D0	0無	消出血D5	0無	腎障害D0	0無	腎障害D5	0無	DICD0	0無
心不全D0	0無	その他D0	0無	D/T											

### EXCELファイル読み

ファイルを選択 | 選択されていません

データ読み

98004

データ設定

担当医名 河村

予測実行

EXIT

戻る

### 予測結果

	発現時予測(%)	5日後予測(%)		発現時予測(%)	5日後予測(%)
決定木モデルによる予後予測結果(死亡確率)	89.01	76.76	統合モデルによる予後予測結果(死亡確率)	42.18	25.72
RBF判別モデルによる予後予測結果(死亡確率)	60.17	27.91			
BP判別モデルによる予後予測結果(死亡確率)	14.83	1.53			
BP数値モデルによる予後予測結果(死亡確率)	7.63	0.68			

[操作マニュアルダウンロード](#)
[入力Excelファイルダウンロード](#)

図 3. 予後予測システムにおける予後予測結果の表示

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

劇症肝炎スコアリングからみた臨床病態の再検討

研究協力者 森脇 久隆 岐阜大学学長

研究要旨：当研究で、①劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングのポイントの経過は、劇症肝炎に対する内科的治療効果にある程度相関すること、②肝移植症例において、ポイントの経過は、肝移植の予後に関与し、スコアリングの改善が乏しい症例は移植成績が悪い傾向が見られ、特に治療後5日目のデータに有意差を認めることを報告してきた。また臨床的バイオマーカーとして、IgGやLDHなどがスコアリングと相関もしくは逆相関することも明らかにしてきた。2010～2012年に発症した急性肝不全と遅発性肝不全(LOHF)の全国集計では、急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し、内科的治療による救命率が低下していることが判明した。近年の動向が異なってきたため、現状における急性肝不全のデータをもとに劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングポイントの見直しを行う必要がある。

共同研究者

末次 淳 内木隆文 清水雅仁

A. 研究目的

当班会議で2008年に発表した劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングシステムは多くの施設で臨床応用されており、肝移植判断時における有用な指標の一つになっている。本スコアリングの特徴は、脳症発症時のデータのみを評価する点にあるが、その後の検討よりスコアリングポイントの推移は、脳症発症以前および経過中における重症度評価としても有用であることが明らかになった。さらに、2004年から2009年までに鹿児島大学にて集積された当班会議の全国調査より、肝移植症例においてもスコアリングの推移を確認し、スコアリングポイントの経過を評価することで治療効果のある程度判断することが可能であり、その有用性を確認し、報告してきた。

一方、近年、急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し、内科的治療による救命率が低下してきているため、動向が異なってきた現存の状況をふまえ、急性肝不全のデータを整理し劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングポイントの見直しをする必要があると考えられる。

B. 研究方法

2010年以降に埼玉医科大学にて集積された当班会議でのアンケート(埼玉医大持田智教授、中山伸朗准教授の御協力)による全国調査より、肝移植症例におけるスコアリングの経過を再確認し、現状のスコアリングシステムの有用性を検討し、新たなスコアリングシステムを探索する。

C. 研究結果

当班会議の班員諸施設ならびに日本肝臓学会所属施設を対象とした急性肝不全全国集計のうち2010年以降に、埼玉医科大学にて集積された症例を用いる。

2004～2009年、鹿児島大学の全国データ集計における検討では、治療病日毎にスコアリングの推移を確認すると、治療開始翌日では移植生存および移植死亡群いずれの項目においても差は認められないものの、5日経過した時点では、プロトロンビン時間、ビリルビン値、血小板値に有意差をもって移植死亡例において悪化する傾向があること、またこれらの症例は内科的治療に反応が乏しい可能性が高いと証明された。

さらに臨床病態の検討ではスコアリングポイント毎に各種バイオマーカーを検討したところ、IgG、CRP、LDHなどがその

ポイントと相関または逆相関する傾向が認められた。

#### D. 考察

肝移植に至った症例においてもスコアリングポイントの経過を詳細に確認すると、肝移植前の内科的治療時の反応性がある程度移植成績に関与する可能性が示唆された。昨今、内科的治療における救命率の低下など動向が異なってきたため、現状の急性肝不全のデータをもとに劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングポイントの見直しをする必要があると考えられた。

#### E. 結論

スコアリングポイントの経過を追うことにより治療効果のある程度判断することが可能であると予想されるため、更なる検討が必要と思われる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Imai K, Takai K, Hanai T, Shiraki M, Suzuki Y, Hayashi H, Naiki T, Nishigaki Y, Tomita E, Shimizu M, Moriwaki H. Impact of serum chemerin levels on liver functional reserves and platelet counts in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2014;15:11294-11306.
2. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Naiki T, Moriwaki H. Free fatty acid as a marker of energy malnutrition in liver cirrhosis. *Hepato Res* 2014;44:218-228.
3. Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta S, Miwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi S, Kato A, Onji M, Takei Y, Kohgo Y, Seki T,

Tamano M, Katayama K, Mine T, Sata M, Moriwaki H, Suzuki K. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1012-1018.

4. Shimizu M, Shirakami Y, Hanai T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Moriwaki H. Pharmaceutical and nutraceutical approaches for preventing liver carcinogenesis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid and branched-chain amino acids. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:124-135.
  5. 清水雅仁, 白木 亮, 森脇久隆. 基礎から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチ—分岐鎖アミノ酸製剤を用いた肥満・過栄養に関連した肝発癌の抑制臨床栄養 2014;125:148-154.
  6. 末次 淳, 森脇久隆: 劇症肝炎におけるTNF- $\alpha$ を介したNF- $\kappa$ B活性調節の細胞死および細胞生存シグナルへの影響肝胆膵 2014;68:513-518.
- ##### 2. 学会発表
1. 清水雅仁, 森脇久隆. ワークショップ8「生活習慣と肝病態の変遷: 明日の肝臓病学に向けて」生活習慣病治療薬を用いた肥満・糖尿病関連肝発癌の抑制 JDDW2014 (第18回日本肝臓学会大会) 2014年10月24日 神戸
  2. 白木 亮, 華井竜徳, 森脇久隆. パネルディスカッション11「肝硬変合併症の新しい治療戦略」肝硬変患者でのカルニチンの動態と肝性脳症への効果について. JDDW 2014 (第18回日本肝臓学会大会) 2014年10月24日 神戸
  3. 片山和宏, 森脇久隆, 鈴木一幸. ワークショップ9「肝障害における金属元素」肝硬変診療における亜鉛代謝の意義

に関する検討. 第 50 回日本肝臓学会  
総会 2014 年 5 月 29 日 東京

4. 白木 亮, 華井竜徳, 森脇久隆. シンポジウム「肝疾患の栄養アセスメントの現状と問題点」C型慢性肝疾患患者における肥満の検討 第37回日本栄養アセスメント研究会 2014年5月17日 盛岡
5. 白木 亮, 華井竜徳, 今井健二, 末次 淳, 高井光治, 清水雅仁, 森脇久隆. **Research Forum3**「肝炎の病態と内科治療」肝硬変患者でのカルニチンの動態と肝性脳症への効果について. 第 100 回日本消化器病学会総会 2014年4月24日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

## 脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状

研究協力者 玄田拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 先任准教授

研究要旨:2007年5月から2014年8月までの期間に脳死肝移植待機リストに初回登録されたレシピエント候補患者は1496例であり、そのうち劇症肝炎患者は200例、13%を占めていた。改正臓器移植法施行後の脳死ドナー数は年間45例前後、劇症肝炎患者登録数は年間40例前後で推移していた。改正法施行後の累積脳死肝移植施行率は登録後1週目、2週目でそれぞれ8.4%、19.2%であり、施行前と比較して増加していた。一方、最終転帰における待機死亡の割合は改正法施行前後で56%から28%に減少していた。

共同研究者

市田隆文 湘南東部総合病院 病院長

### A. 研究目的

劇症肝炎患者の治療選択肢としての脳死肝移植の実現性を明らかにするために、脳死肝移植待機リストに登録された劇症肝炎患者の現状を調査した。

### B. 研究方法

2007年5月から2014年8月の期間に日本脳死肝移植適応評価委員会において評価を受け、日本臓器移植ネットワークに脳死肝移植レシピエント候補として登録された劇症肝炎患者を対象とした。日本脳死肝移植適応評価委員会データベースに登録された適応評価時の臨床情報、検査成績と臓器移植ネットワークに登録された転帰を用いて、患者背景、待機生存率、脳死肝移植施行および最終転帰について調査を行った。

### C. 研究結果

当該期間に脳死肝移植待機リストに初回登録された脳死肝移植レシピエント候補患者は1496例であり、そのうち劇症肝炎患者は200例（13%）であった。成人例（18歳以上）と小児例（18歳未満）に分けた場合、成人例では劇症肝炎は12%を占め肝硬変の50%に次ぐ頻度であった。一方、小児例では25%を占め、先天性胆道閉鎖症の30%に次ぐ頻度であった（図1）。劇症肝炎患者と脳死ドナーの年間登録数を比較すると、両者とも2010年の改正臓器移植法施行以降増加し、脳死ドナー数は年間45例前後、劇症肝炎患者登録数は年間40例前後で推

移していた（図2）。劇症肝炎患者の年齢分布は、成人例では明らかな好発年齢は認められなかったが、小児例では0歳児が大多数を占めていた（図3）。病型は急性型、亜急性型、LOHFがそれぞれ全体の38%、58%、4%の割合であった。脳死肝移植待機リスト登録後の待機生存期間の中央値は41日で、累積待機死亡率は登録後1週目、2週目、4週目でそれぞれ8.4%、19.2%、38.7%であった。一方、改正法施行前の累積脳死肝移植施行率は登録後1週目、2週目、4週目でそれぞれ2.5%、8.8%、8.8%であったが、施行後はそれぞれ7.5%、22.4%、39.8%に増加していた（図4）。待機リスト登録抹消時の転帰における脳死肝移植施行の割合は改正法施行前後で9%から27%に増加する一方、待機死亡の割合は56%から28%に減少していた（図6）。

図1 脳死肝移植待機リスト登録患者の背景疾患

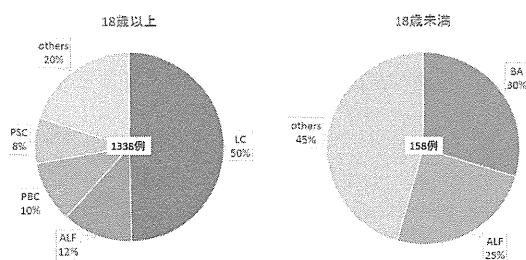


図2 脳死ドナー数と劇症肝炎患者登録数の年次推移

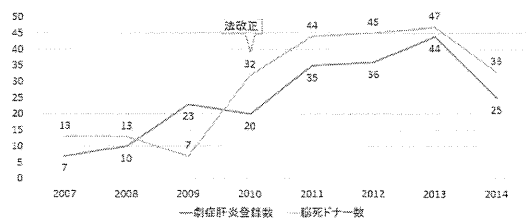


図3 劇症肝炎患者年齢分布

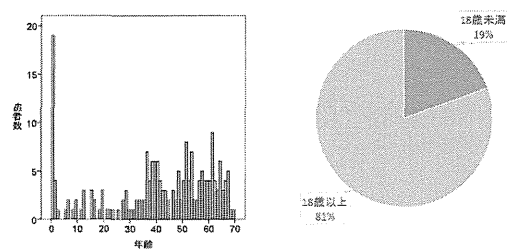


図4 累積脳死肝移植施行率

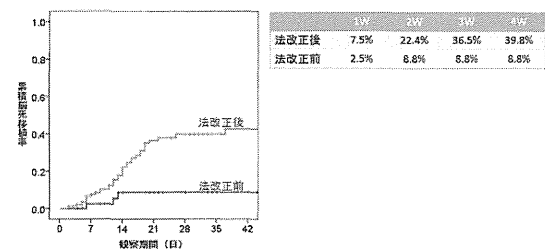
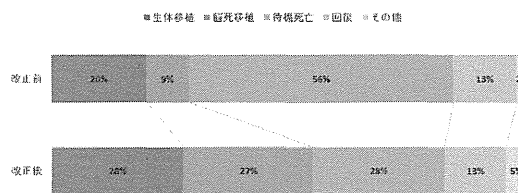


図5 最終転帰



#### D. 考 察

改正施行後の脳死ドナー数増加により脳最優先適応疾患である劇症肝炎患者に対する脳死肝移植施行率が増加した。この結果、脳死待機登録劇症肝炎患者の待機死亡の割合が減少したと考えられる。

#### E. 結 論

劇症肝炎患者に対する脳死肝移植は改正法実施後に実現性のある治療選択肢となった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機リストにおけるグラフト機能不全の現状. 第32回日本肝移植研究会. 2014年7月4日, 東京.
- 2) 玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機症例から見たわが国の肝移植後グラフト機能不全の現状. 第18回日本肝臓学会大会. 2014年10月25日, 神戸.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



### Ⅲ－５． 門脈血行異常症分科会

1. 門脈血行異常症（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）の新規診療ガイドラインの作成と全国疫学調査の実施

東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 森安 史典

2. 門脈血行異常症に関する全国疫学調査

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤さとし

東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 森安 史典

久留米大学医学部病理学 鹿毛 政義

福島県立医科大学内視鏡診療部 小原 勝敏

奈良県立医科大学第三内科 福井 博

九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 橋爪 誠

大分大学 北野 正剛

2. 門脈血行異常症に関する定点モニタリング（進捗報告）

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤さとし

東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 森安 史典

久留米大学医学部病理学 鹿毛 政義

福島県立医科大学内視鏡診療部 小原 勝敏

奈良県立医科大学第三内科 福井 博

九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 橋爪 誠

大分大学 北野 正剛

3. 検体保存センターの現状と課題

九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 橋爪 誠

「血液検査常規項目血種別」(表1-1)頁

表1-1 血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

血液検査常規項目血種別(血液検査常規項目血種別) 血液検査常規項目血種別

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

分担研究報告書

## 門脈血行異常症（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）の 新規診療ガイドラインの作成と全国疫学調査の実施

研究分担者 森安史典 東京医科大学消化器内科学分野 主任教授

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。門脈血行分科会の目的は以下の 3 項目である。

1. 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）の（Minds ガイドラインに沿った）診療ガイドラインの作成。
2. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業の一環として、門脈血行異常症（IPH、EHO、BCS）の全国疫学調査を行い、当該疾患の有病者数を推定するとともに、臨床疫学像を明らかにする。
3. 厚生労働科学研究委託費研究事業「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も随時取り入れ、ガイドライン作りに反映させる。

共同研究者

古市好宏

東京医科大学 消化器内科 講師

### A. 研究目的

1. 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）の（Minds ガイドラインに沿った）診療ガイドラインの作成

2. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業の一環として、門脈血行異常症（IPH、EHO、BCS）の全国疫学調査を行い、当該疾患の有病者数を推定するとともに、臨床疫学像を明らかにする。

3. 厚生労働科学研究委託費研究事業「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も随時取り入れ、ガイドライン作りに反映させる。

2013 年度までは、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業として、①病因病態の究明、②新しい治療法の開発、③診療ガイドラインの作成、④全国疫学調

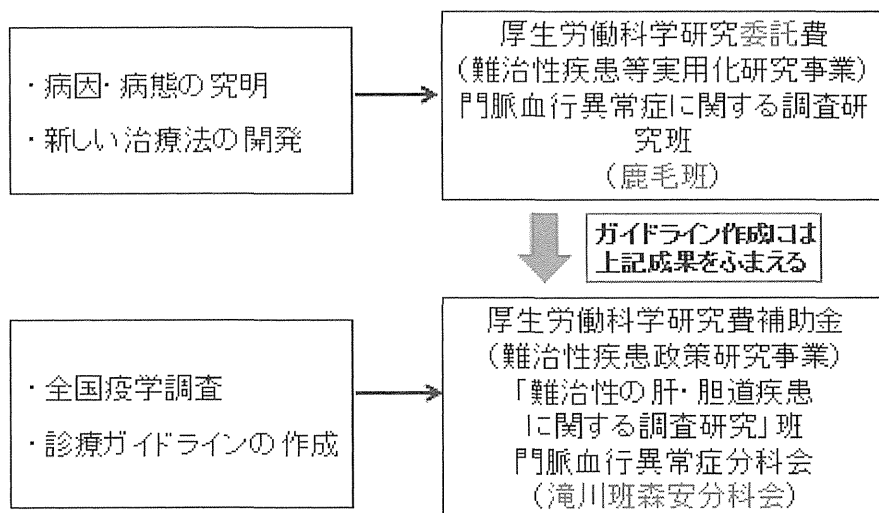
査の研究が厚生労働省の管轄の元で行われてきた。しかし、2014 年度（昨年度）からは上記研究のうち、①と②は厚生労働科学研究委託費・難治性疾患等実用化研究事業（鹿毛班）へ委託研究されることになり、③と④が厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業として継続研究されることになった（図 1）。

IPH は世界的に見ても稀であり、国外では病因病態に関する積極的な研究は行われていないのが現状である。そのため多角的なアプローチから研究を行うことは、極めて独創的であり意義があると思われる。特に本邦での IPH は、免疫学的な関与が指摘されているため、最先端の分子生物学的手法を用いた解析は、世界的にみても報告がなく、学術的にも極めて意義がある。従って、これらの研究結果を含めたガイドラインの作成が必要である。

また、EHO、BCS は欧米においては凝固系遺伝子異常の関与がいわれているが、本邦での病因は未だ明らかでない。本邦の EHO、BCS に関しては、その病型、病因が

# 図1. 門脈血行異常症の調査・研究

(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)



欧米諸国と異なるといわれており、EHO、BCS の国際間比較を行い、その違いをガイドラインとして明らかにすることは、本邦のみならず欧米諸国にとっても意義があると考えられる。

## 【独創的な点】

本研究の独創的な特徴を以下に挙げる。

- ・本邦での生体肝移植の普及に伴い、門脈血行異常症に対する生体肝移植の報告も散見される。門脈血行異常症に対する生体肝移植は国外では極めて稀であり、その術前後の血行動態の検討を含めたガイドライン作成は極めて独創的であると言える。
- ・本研究班が対象としている3疾患は比較的稀な疾患であり、これまで病因解明を難しくしていた背景を踏まえ、鹿毛班では検体保存センターを設立している。この登録症例を中心にIPH、EHO、BCSの研究を統括的に進めている。このようなシステムは非常に独創的であり、わが国の実態の解明と研究の促進に極めて有用なシステムであると考えられる。またその結果を取り入れガイドライン作りを行うことの意義は大きい。
- ・厚生労働科学研究委託費研究事業「門脈血行異常症に関する調査研究」では、定点

モニタリングシステムを用いた疫学的調査を平成23年度から行っている。研究班の班員所属施設を定点医療機関として、門脈血行異常症の新患を継続的に登録するシステムを構築した。このシステムを用いた疫学調査により、3疾患の臨床像や治療法などについて経年的な変化をいち早くとらえることが可能となる。またその研究結果をガイドライン作りに取り込むことの意義は大きい。

- ・本研究で作成するガイドラインはMindsガイドラインに準拠するため、実際の診療に大変有用なものになると思われる。クリニカルクエスチョンに対するステートメント、解説、推奨度レベルなどを記載する。

## 【平成26年度の目標】

1. 新規診療ガイドライン作成のため、厚生労働科学研究委託費(難治性疾患等実用化研究事業)門脈血行異常症に関する調査研究班(鹿毛班:久留米大学)の班員全員の協力と同意を得たのち、それぞれの担当部門を決める。さらにクリニカルクエスチョンを抽出し、それに関して研究協力者全員で検討する。
2. 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の全国疫学調査を実