

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

総括研究報告書

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：自己免疫性肝炎（AIH）では引き続き全国調査を施行するとともに、現在臨床において問題となっている急性肝炎期AIHの診断および治療指針の策定のため臨床・病理学的解析を行っている。また、現AIH診療ガイドラインで採用されている重症度判定基準の妥当性について解析を行った。さらに最近増加している高齢者AIH、実態が明らかになっていない小児AIHやAIH患者のQOLについての調査を進めた。原発性胆汁性肝硬変（PBC）ではガイドライン作成に資するエビデンス作成のため、年次別の症候性PBCへの移行率の推移、血清ALP低値症例の予後および治療介入の状況という観点から全国調査結果の解析を行うとともに、重症例、ベザフィブラートの長期予後改善効果、NASH合併例についてそれぞれ調査研究を行った。肝内結石・硬化性胆管炎では、まず肝内結石については疫学調査結果の解析および診療ガイドライン作成に向けての準備を行い、硬化性胆管炎では全国調査の結果を解析し予後決定因子を同定するとともに、診断基準案の改訂、診療ガイドライン原案の作成を行った。劇症肝炎では急性肝不全、LOHFの全国調査を継続している。また2011年に発表した「我が国における急性肝不全の診断基準」に準拠した成因分類法を改訂するとともに、人工肝補助療法の標準化作業を継続している。さらに、急性肝炎・急性肝不全症例におけるプロトンポンプ時間による治療介入時期の検討、成因不明ないし高齢者の急性肝不全症例の解析、劇症肝炎の予後予測システムの検討を行った。門脈血行異常症では2013年に作成した診療ガイドラインの改訂作業に着手するとともに、門脈血行異常症に関する全国調査を行うため一次調査を行った。門脈血行異常症患者が集積する「定点」医療機関における定点モニタリングを並行して行っている。さらに九州大学に設置された検体保存センターにおいて症例の臨床情報・検体を保存している。

研究分担者

森安 史典 東京医科大学臨床医学系  
消化器内科学分野  
田妻 進 広島大学総合内科・総合  
診療科  
持田 智 埼玉医科大学消化器内  
科・肝臓内科  
大平 弘正 福島県立医科大学消化器・リ  
ウマチ膠原病内科  
田中 篤 帝京大学医学部内科  
銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学  
院医学研究科器官病態・  
治療学 消化器内科学  
国土 典弘 東京大学大学院医学系研  
究科臓器病態外科学  
井戸 章雄 鹿児島大学医歯学総合研  
究科消化器疾患・生活習  
慣病学

A. 研究目的

AIH・PBC・PSC・肝内結石症・FH・門脈血  
行異常症の各疾患について、昨年まで本調査  
研究班・各分科会で作成した診断基準、治療  
指針、重症度判定基準の有用性・妥当性を検  
証し、改訂作業を行う。また、診断基準や治  
療指針が存在しない疾患については新たに  
策定する。

さらに、これらの研究結果をひろく医師・  
社会に周知し、難治性の肝・胆道疾患の理解  
や予後の改善に寄与する。

B. 研究方法

各疾患について今まで行ってきた全国  
疫学調査の結果を解析する。また新たに全国  
疫学調査を行う。さらに、これらの結果を通  
じて現在の各疾患の本邦における状況を把  
握する。

各疾患の特殊例（小児例、急性型・重症型、他疾患合併例など）に対する調査研究を行う。

これらを通じて、診療ガイドライン作成上重要なエビデンスを構築する。

研究成果周知のため、一般向けの研究成果公開報告会を行う。

（倫理面への配慮）

本調査研究は疫学研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、および「疫学研究に関する倫理指針」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。研究代表者・研究分担者、および研究協力者の所属する施設の倫理委員会および利益相反管理委員会へ研究計画を申請し、承認を受けた上で実施する。

C．研究結果とD．考察

## 1．自己免疫性肝炎（AIH）

### 1）AIH 全国調査（担当：大平研究分担者）

平成26年度に、平成21年1月1日～5年間の新規AIHを対象として全国437施設へ調査票を配布した。

**2）急性肝炎期 AIH の診断および治療指針の策定**（担当：吉澤研究協力者、原田研究協力者、山本研究協力者、阿部研究協力者）  
急性肝炎様に発症するAIHの診断および治療指針を策定することを目的として、25症例の臨床情報を集積し、それぞれの肝組織を金沢大学病理（原田憲一教授）で検討した。臨床データでは抗核抗体陰性あるいは低力価、IgG正常域症例が多く、このため国際診断基準のうち、簡易版では診断困難なことが示された。組織所見では、線維化はわずかで、典型例で特徴的なinterface hepatitis、形質細胞浸潤は少なかった。急性型に特徴的といわれる Zone 3 necrosis は半数、emperipolesisも1/4の症例にしか認められなかった。

**3）重症度判定基準の評価と改訂**（担当：銭谷研究分担者、鈴木研究協力者）

「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、現在のAIH診療ガイドラインで採用されている重症度判定基準の妥当性について解析を行った。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。自己免疫性肝炎診療ガイドラインで新たに示された重症度判定は死亡に至る可能性のある症例を選別する上で有用であることが確認さ

れた。

**4）高齢者 AIH の病態と診療実態**（担当；阿部研究協力者）

AIH全国調査（2009年）のデータを用いて本邦における高齢者AIHの特徴および診療実態を明らかにした。1）診断時年齢が75歳以上の症例が約15%を占めていた。2）血液生化学検査・自己抗体の陽性率は高齢者と非高齢者で差はなかったが、高齢者では肝硬変へ進展している症例が多かった。3）高齢者ではプレドニゾロンを使用している割合が低かったが、治療反応性は非高齢者と同等であった。4）高齢者ではウルソデオキシコール酸単独で治療されている症例が多い傾向があった。

**5）患者 QOL 調査**（担当；大平研究分担者）  
平成 27 度に AIH の QOL 調査を行うため準備を進めた。

**6）小児 AIH 全国調査**（担当：藤澤研究協力者、大平研究分担者）

小児と成人ではAIHの病態や特徴が異なる可能性があり、小児期に特化した項目も含めた調査が必要である。とくに原発性硬化性胆管炎（PSC）との鑑別が必要となる点やAIH/PSC オーバーラップに関しては小児の特徴とも言える。また、成長の問題も小児期に独特である。実態把握のため、平成 27 年 2 月に全国調査票を発送した。

## 2．原発性胆汁性肝硬変（PBC）

**1）PBC 全国調査に基づく無症候性 PBC から症候性 PBC への移行率に関する検討**（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 年から継続して実施されている。この全国調査の結果を用いて、年代別の無症候性 PBC から症候性 PBC への移行率を検討した。2001 年以降の診断時無症候性 PBC の 90%以上は症候性に進展せず無症状で推移しその予後は良好であった。無症候性 PBC から症候性 PBC への累積移行率の年代別検討では、1990 年以降に診断された症例群は以前に診断された群に比較して搔痒感・黄疸とも移行率が低下していた。

**2）肝移植に至った PBC 症例の調査研究**（中村研究協力者、上本研究協力者）

PBC 症例の中には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。PBC の重症化の実態を明らかにするため、“肝移植に至った PBC 症例の調査研究”班を組織し、

本邦で過去 20 年間に肝移植を施行された PBC 症例と今後 6 年間に肝移植を施行される PBC 症例の全国調査を行う。本年度はこの調査を行うための基盤整備を行った。

### 3)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)

PBC に対する UDCA の単独投与で生化学的改善が得られない症例が 20%程度存在する。このような症例に対するベザフィブラート (BF)の短期的効果はすでに当研究班(大西班)で行われた多施設共同無作為化臨床試験によって確認されている。本研究では、同臨床試験において UDCA と BF の比較投与と試験が行われた症例の追跡調査を行い、症例回収率 92.5%、施設回収率 86.4%が得られた。10 年以上追跡できた 51 症例のうち 9 例で臨床病期の悪化を認め、うち PBC が原因と考えられる死亡例は 5 例であった。

### 4)PBC・NASH 合併症例に関する臨床病理学的検討(橋本研究協力者)

原発性胆汁性肝硬変(PBC)と NASH 合併例(PBC・NASH)の病態を明らかにするため、PBC + NASH 自験例 32 例を PBC 単独例 250 例と臨床病理学的に比較検討した。PBC + NASH は PBC 単独に比し、年齢に差は無く、男性が多く、肥満・生活習慣病合併を高頻度に認めた。PBC+NASH と PBC 単独例の 10 年生存率はいずれも約 85%で有意差は無かった。PBC+NASH 例における性差では、男性例は女性例より若年で、女性例は全例 PBC 診断時に NASH を合併していたが、男性例は 50% (6 例中 3 例)が PBC と診断後 5-22 年の経過で体重増加した後 NASH 合併が診断され、病態に差異を認めた。

### 5)PBC 全国調査に基づく血清 ALP 値低値の PBC に対する治療の検討(田中研究協力者、小森研究協力者、廣原研究協力者)

PBC 全国調査のデータを基に、診断後 6 か月以内に UDCA 治療が開始されなかった、AMA 陽性・無症候性・ALP が基準値上限の 1.5 倍以内・Scheuer stage I-II という”早期”PBC の経過および長期予後を検討した。集積症例のうち上記の条件を満たす症例は 86 例、平均観察期間は 6.6±5.7 年であった。86 例中 70 例(81%)では全経過観察中治療が行われず、16 例では UDCA 治療が開始されていた。86 例の 5 年および 10 年移植なし生存率は 98%、88%で、これは診断後 6 か月以内に UDCA 治療が開始された症例と同等であった。5 年および 10 年肝関連症状出現率は 5%、8%で、UDCA

治療例と比較し有意に低率であった ( $p < 0.001$ )。

## 3. 肝内結石・硬化性胆管炎

### 1)肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行(森研究協力者)

コホート調査結果の解析から肝内結石症に対する取扱いとして、結石除去のみでは結石再発や肝内胆管癌発生の危険が高く、その後の臨床経過に大きく影響する可能性が示唆された。さらに、経過中に発生した黄疸は長期化しないよう、早期の減黄処置が必要であると思われた。

### 2)肝内結石診療ガイドライン策定(露口研究協力者)

本研究班における過去の報告書から診断・重症度診断基準原案を作成した。

### 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(田中研究分担者)

2012 年全国調査の結果から、本邦の PSC 症例では、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。

### 4)硬化性胆管炎診断基準改訂(中沢研究協力者、能登原研究協力者、分科会班員全員)

PSC 診断基準案として以下を策定した。

- |   |     |
|---|-----|
| 1. 肝内肝外胆管に生じた進行性の胆管狭窄病変。                    |     |
| 2. 血液所見上持続性の胆汁うっ滞を認める。                      |     |
| 3. IgG4 関連硬化性胆管炎，原因が明らかな 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を認める。                      |     |
| 5. 炎症性腸疾患の合併                                |     |
| 6. 病理学的所見                                   |     |
| a. 病理学的検索により他の肝、胆道疾患が否定できること。               |     |
| 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+4~6b の 1 項目                           | 準確診 |
| 1,2,3+ 6a のみ                                | 疑診  |

### 5)硬化性胆管炎の診療指針策定(伊佐山研究協力者)

原発性硬化性胆管炎の診療指針の原案を

作成した。

#### 4. 劇症肝炎

##### 1) 急性肝不全, LOHF の全国調査 (持田研究分担者)

わが国における急性肝不全の診断基準に準拠して、2013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 264 例 (非昏睡型 127 例, 急性型 65 例, 亜急性型 72 例) と LOHF 12 例登録され, 肝炎症例は 219 例 (非昏睡型 104 例, 劇症肝炎急性型 40 例, 亜急性型 64 例, LOHF 11 例), 肝炎以外の症例が 57 例 (非昏睡型 23 例, 急性型 25 例, 亜急性型 8 例, LOHF 1 例) であった。

##### 2) WG-1 研究報告 (持田研究分担者)

WG-1 では 2011 年に発表した「我が国における急性肝不全の診断基準」に準拠した成因分類法に関して, B 型キャリア例の分類を改訂した。また, 同診断基準の注記に記載されている LOFH の診断基準を改訂した。

##### 3) WG-2 研究報告 (坂井田研究協力者)

前向き臨床試験に加えて開始した後ろ向き研究である「B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究」を実施している。

##### 4) WG-3 研究報告 (横須賀研究協力者)

On-line HDF を多数実施している 3 施設が中心となって, わが国における人工肝補助療法の標準化を図る作業を継続して行っている。

##### 5) 分担研究

井戸研究分担者は急性肝炎症例のプロトロンビン時間の経過を解析し, 治療介入時期として 60% を基準とすることを提唱した。滝川研究協力者は北東北における多施設共同研究として「劇症化予知式に基づいた昏睡発現予知, 早期搬送システム」の登録例を基に, 副腎皮質ステロイド投与の開始時期として, プロトロンビン時間 50% 台が適切であることを発表した。両研究で同様の開始基準が報告され, WG-2 でもこれを参考とした解析を行うことになる。

一方, 横須賀研究協力者は成因不明ないし高齢者の急性肝不全症例を解析した。また, 免疫抑制療法実施中における感染症の実態を調査することで, 治療法の標準化に向けた臨床情報を集積している。

森脇研究協力者は劇症肝炎の予後予測に用いるスコアリングを再評価し, その継時的観察の意義を, 肝移植症例の予後との関連で

解析した。一方, 持田研究分担者は劇症肝炎および LOHF の予後予測法として, データマイニングの手法である決定木法, RBF 法, BP 法およびこれらを複合したハイブリッド型統合モデルを試験運用してきたが, これをスタンド/アローン型からブラウザ/サーバー型に移行することに成功した。何れの予後予測システムも 2010 年以降の最近の症例を基に, validation する時期を迎えており, 次年度の課題となる。

#### 5. 門脈血行異常症

##### 1) Minds ガイドラインに沿った診療ガイドラインの作成 (森安研究分担者・分科会長, および門脈血行異常症分科会全員, 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) の班員全員の協力による)

2013 年, 門脈血行異常症の改訂ガイドラインが公表されたが, 本研究班では最新のエビデンスに基づきこのガイドラインの改訂作業に着手した。平成 26 年度には, 厚生労働科学研究委託費 (難治性疾患等実用化研究事業) 門脈血行異常症に関する調査研究班 (鹿毛班: 久留米大学) の班員全員の協力を得て, 当初 219 項目のクリニカルクエスチョンを抽出し, これらを班員全員の協議によって再検討し, 最終的に 100 項目のクリニカルクエスチョンを作成した。

##### 2) 全国疫学調査 (大藤研究協力者, および門脈血行異常症分科会全員)

今回ほぼ 10 年ぶりに門脈血行異常症に関する全国調査を行う。今年度, 一次調査の対象として, 内科 (消化器担当), 外科 (消化器担当), 小児科, 小児外科を標榜する全国の医療機関 (15,167 科) から, 病床規模別に層化無作為抽出法にて, 4,053 科 (26.7%) を選定した。一次調査の調査内容は, 2014 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の期間に受診した IPH, EHO, BCS の患者数 (男女別) とした。

##### 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」の班員が所属する施設における定点モニタリングによる疫学調査 (大藤研究協力者, および門脈血行異常症分科会全員)

平成 24 年度より, 門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設を「定点」とし, 各「定点」医療機関において, 門脈血行異常症の新患例・手術例・死亡例に遭遇した場合, 所定の調査票を記載して, 調査事務局 (大阪市立大学公衆衛生学) に郵送することにより,

患者情報の登録を行っている。

平成 24 (2012) 年より登録を開始し、平成 26 年 10 月末日時点までに登録された新患例は合計 49 人 (IPH : 22 人、EHO : 8 人、BCS : 19 人) であった。このうち、平成 21 (2009) 年以降に診断された患者 38 人 (IPH : 17 人、EHO : 5 人、BCS : 16 人) を対象に臨床疫学特性に関する集計解析を行った。男性の比率は、IPH : 41%、EHO : 20%、BCS : 56%、診断時の平均年齢は IPH : 48.9 歳、EHO : 42.8 歳、BCS : 44.5 歳であった。

#### **4 . 検体保存センターにおける症例登録 (橋爪研究協力者)**

平成 18 年 3 月、門脈血行異常症の臨床検体を保存し、ガイドライン作成や病態解析などに活用するための検体保存センターが設立され、九州大学大学院医学研究院倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会により承認された。

対象疾患は門脈血行異常症だけでなく、健常人、肝硬変、非肝硬変肝疾患患者の検体も対照群として登録している。採取される試料の種類と量は、血液、肝組織、脾組織で、現在の登録状況は 75 症例 (内 IPH:11 例、EHO:3 例、BCS:27 例) である。

#### **E . 結論**

各分科会の調査研究により、本邦における各疾患の最新の実態が明らかになり、ガイドライン作成・改訂に大きく寄与することが期待された。