

2015/0049A

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 27 年度 総括・分担研究報告書

平成 28 (2016) 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」は、平成 26 年度から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、それまで行ってきた難治例の病態解明に関する研究が対象外となり、各疾患の診療ガイドラインの作成・改訂が目標となった。今年度は 3 年間の研究の 2 年目に当たるが、初年度から継続して自己免疫性肝炎 (AIH)・原発性胆汁性胆管炎 (PBC、旧称: 原発性胆汁性肝硬変)・肝内結石症および硬化性胆管炎 (PSC)・劇症肝炎 (FH)・門脈血行異常症 (特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群、肝外門脈閉塞症)に関する全国疫学調査および実態調査を継続している。これらの調査結果および科学的根拠に基づいて最終年度には診断基準および重症度分類、診療ガイドラインの作成および改訂を行い、難治性肝・胆道疾患の医療水準の向上と医療経済の効率化への貢献を図ることを目的としている。

本研究班が対象としている疾患の中にはいまだ診療ガイドラインが作成されていない疾患もあり、既に作成されている疾患もある。いずれにせよ、現在得られているエビデンスはガイドライン作成および臨床上のさまざまな疑問 (臨床的クエスチョン) に応えるには不十分であり、全国疫学調査によって横断的な情報を幅広く得ると同時に、重要な疑問であるにもかかわらず現時点でエビデンスが得られていない問題について個別の研究を行い、徐々に成果が得られている。また、平成 27 年 1 月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」では、PBC、AIH、PSC、特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群の 5 疾患が指定難病とされているが、医療費助成要件となる重症度分類も本研究班によって作成され、現在広く使用されている。これらの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にも、この場を借りて心よりお礼を申し上げます。

本研究班の成果が、診療ガイドラインなどを通して、広く社会に還元され、わが国の健康福祉の更なる向上に貢献できる事を期待したい。

平成 28 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. 総括研究報告

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. 分担研究の概要

1. 自己免疫性肝炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正
2. 原発性胆汁性肝硬変に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
帝京大学医学部内科学講座 田中 篤
3. 肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
広島大学病院総合内科・総合診療科 田妻 進
4. 急性肝不全（劇症肝炎）に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
5. 門脈血行異常症に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 森安 史典
6. 難治性の肝胆道疾患に対する肝移植に関する研究・・・・・・・・・・・・ 23
東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 國土 典宏

III. 分担研究報告

III-1. 自己免疫性肝炎分科会

1. A I H患者におけるQ O L調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正
2. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32
金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学 原田 憲一
3. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針作成のための分科会調査・・・・・・・・ 38
信州大学消化器内科 国立病院機構信州上田医療センター 吉澤 要
4. 全国調査からみた自己免疫性肝炎重症度判定基準の妥当性・・・・・・・・ 41
虎の門病院分院臨床検査部 鈴木 義之
慶應義塾大学医学部内科学（消化器） 中本 伸宏
東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科 小池 和彦

5. 自己免疫性肝炎全国調査の集計結果報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53
 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 鳥村 拓司

Ⅲ－２． 原発性胆汁性肝硬変分科会

1. 原発性胆汁性肝硬変全国調査（第36報）
 ー全国調査における肝移植症例の検討ー・・・・・・・・・・・・・・・・ 56
 関西医科大学内科学第三講座 廣原 淳子
2. 肝不全に至ったPBC症例の調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 61
 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻肝臓病学講座
 中村 稔
3. 大西班登録PBC症例の追跡調査（2）・・・・・・・・・・・・・・・・ 65
 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 松崎 靖司
4. 原発性胆汁性肝硬変の臨床病理学的検討
 ー肝不全進行例、高齢症例を中心にー・・・・・・・・ 69
 東京女子医科大学消化器内科 橋本 悦子
5. PBCにおける胆管細胞破壊に関与する細胞集団の階層性研究・・・・・・・・ 78
 九州大学大学院病態修復内科学 下田 慎治
6. ベザフィブラート投与PBC症例におけるUDCA投与量の検討・・・・・・・・ 81
 新潟大学大学院消化器内科学分野 山際 訓
7. 日本人PBC患者における生活の質の検討・・・・・・・・・・・・・・・・ 84
 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤

Ⅲ－３． 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

1. 肝内結石症コホート調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 91
 杏林大学医学部外科 森 俊幸
2. 肝内結石診療ガイドライン策定・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 95
 広島大学病院総合内科・総合診療科 田妻 進
 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 露口 利夫
3. 原発性硬化性胆管炎 2015年全国調査・・・・・・・・・・・・・・・・ 99
 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤
4. 原発性硬化性胆管炎診断基準の改訂案・・・・・・・・・・・・・・・・ 107
 名古屋第二赤十字病院消化器内科第一消化器内科 中沢 貴宏

5. 原発性硬化性胆管炎診断基準 ― 病理から ― 111
 倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司

Ⅲ－4. 劇症肝炎分科会

1. 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 (2014 年)
 - 平成 27 年度全国調査 - 116
 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
2. Acute on chronic liver failure (慢性肝不全の急性増悪) の
 多施設共同調査 136
 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消化器疾患・生活習慣病学
 井戸 章雄
 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 坂井田 功
 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 横須賀 收
 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 滝川 康裕
 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学 清水 雅仁
 昭和大学藤が丘病院消化器内科 井上 和明
 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 玄田 拓哉
3. 急性肝不全における HGF 測定の意味 142
 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消化器疾患・生活習慣病学
 井戸 章雄
4. 薬物性肝障害の重症化要因ならびに適正治療開始時期に関する検討 145
 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 滝川 康裕
5. ワーキンググループ (WG) - Ⅲ
 アンケート最終報告：劇症肝炎の全国症例分布から導かれること 154
 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 横須賀 收
6. 急性肝不全における感染性合併症の検討：全国集計データを含めた検討 161
 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 横須賀 收
7. 劇症肝炎患者の脳死肝移植待機登録状況と
 移植実施率、待機死亡に関する調査 170
 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 玄田 拓哉
8. 急性肝不全治療におけるオンライン血液濾過透析標準化に向け
 有害事象からみた問題点 173
 昭和大学藤が丘病院消化器内科 井上 和明

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
診療ガイドライン大改訂版の作成と全国疫学調査の実施・・・ 178
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・・・ 190
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤さとこ
東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 森安 史典
久留米大学病院病理診断科・病理部 鹿毛 政義
福島県立医科大学消化器内視鏡先端医療支援講座 小原 勝敏
奈良県立医科大学第三内科 吉治 仁志
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これまでと今後・・・ 194
九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 橋爪 誠
-
- IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・ 197
 - V. 班員名簿・・・ 208
 - VI. 平成 27 年度班会議総会プログラム・・・ 210

I. 總括研究報告

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。原発性胆汁性胆管炎（PBC、旧称：原発性胆汁性肝硬変）では肝移植・肝不全症例について検討するとともに、臨床現場におけるUDCA・ベザフィブラート投与の実態、患者QOLの調査を行った。肝内結石・硬化性胆管炎では、肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、肝内結石診療ガイドライン策定、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、硬化性胆管炎診断基準改定、硬化性胆管炎の診療指針を3年間で完了するべく研究を進めている。劇症肝炎では急性肝不全、LOHFの全国調査を継続するとともに、ACLFの診断基準作成、治療における副腎皮質ステロイド・on-line HDFの検討、および肝不全症例における血清HGF濃度・感染症、脳死肝移植の状況について解析した。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案を完成させるとともに、門脈血行異常症に関する全国疫学調査・定点モニタリングを行っている。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。肝移植としてはPSC・PBCの国内肝移植症例を登録し、検体・臨床情報を収集して実態を把握するための国内多施設共同研究を開始した。

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 広島大学病院総合内科・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学講座
原田 憲一 金沢大学医薬保健研究域医
学系形態機能病理学
國土 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 鹿児島大学学術研究院医歯
学総合研究科消化器疾患・
生活習慣病学

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。また、PBC・PSCの国内移植症例を登録し、その実態および問題点を把握する。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

①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、これらの結果を通して現在の各疾患の本邦における状況を把握する。

②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。

③PBC・PSC移植例に関しては他施設共同研究により症例登録を行い、臨床情報・検体を

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

収集して実態を把握する。

④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。

⑤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「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) 急性肝炎期 AIH の診断指針の策定 (担当: 吉澤研究協力者、阿部研究協力者、高木研究協力者、姜研究協力者)

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。今年度、症例解析のための研究計画に関する倫理審査を分科会各施設にて認可を得た。臨床データと標本を集積し、肝組織評価のため3名の病理医による評価を施行中である。研究協力者の吉澤らは、臨床データを中心に80症例で検討し、急性肝炎を自己免疫性肝炎と診断することは臨床データのみでは困難で、組織学的な診断は必須であることを再確認した。

2) 重症度判定基準の評価・見直し (鈴木研究協力者、中本研究協力者、銭谷オブザーバー)

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。「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および厚労省研究班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ている。

3) 小児 AIH 全国調査 (藤澤研究協力者、大平研究分担者)

わが国において、小児例について多数例での解析はこれまで行われていなかった。従来報告では男女比は成人と異なり、ほぼ同数で、半数近くは急性肝炎として発症し、一部は劇症肝炎として発症するとされる。実態把握のため、平成27年3月から全国調査を開始し回収が終了した。全体で40例が集積さ

れ、平成28年度は回収された調査結果を解析している。小児の急性肝炎期例については、成人と同様に病理評価を実施する予定である。

4) AIH 全国調査 (大平研究分担者、鳥村研究協力者)

AIH の全国調査はこれまで不定期に実施されていたが、長期予後、治療効果、疫学動向などわが国の実態をより詳細に把握するためには継続的な調査が必要である。平成27年2月から全国調査を開始し回収が終了した。研究協力者の鳥村らは、105施設からの1682人の情報をもとに集計解析し、診断時平均年齢は60.0歳で初めて60歳を超えた。急性肝炎は12%となり前回に比べ更に1.1%増加した。

5) 患者 QOL 調査 (大平研究分担者、田中研究分担者)

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。新規事業として今年度に CLDQ を用いて患者会、AIH 分科会施設で調査を行い回収中である。平成28年度は回収された調査結果を解析し、公表していく。

6) 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン改訂 (阿部研究協力者、大平研究分担者)

上記の成果を踏まえて、2013年作成の診療ガイドラインの改定を今後行う予定。

2. 原発性胆汁性胆管炎 (PBC)

1) PBC 全国調査に基づく全国調査における肝移植症例の検討 (廣原研究協力者)

本邦における PBC 全国調査は1980年から継続して15回実施されている。今年度は、全国調査によって登録された8,509例の PBC 症例中、141例の肝移植例に焦点を当て検討を行った。その結果、本邦における PBC の肝移植は適切な時期に実施され良好な成績を納めていることが明らかとなった。これは現在移植時期の判定に用いられている判定基準の妥当性を裏付けるものである。

2) 肝不全に至った PBC 症例の調査研究 (中村研究協力者)

肝不全・肝移植に至った PBC 症例を解析した結果、その特徴として、経過観察開始時から既に総ビリルビンが1.5mg/dl以上と進行している症例が多いこと(71.8%)が明らかとなった。これは、PBC を発症していても、早期に発見・診断され、適切な治療を受けることなく経過し、進行してからはじめて PBC と診断される症例が肝不全・肝移植に至る可

能性が高いことを意味する。また、gp210 抗体陽性、UDCA 治療に対する ALT 反応性不良であることが、肝不全・肝移植の危険因子（順に OR 10.1, 13.9）であることが確認された。さらに、GWAS の解析から黄疸・肝不全進行に関連した疾患関連遺伝子 *protein X* を同定した。

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)

過去の当研究班 (大西班) で行われた多施設共同無作為化臨床試験にて、PBC 患者に対する短期的効果が確認されている。本研究では、同臨床試験において UDCA と BF の比較投与試験が行われた症例の追跡調査を行っている。本年度は、血清 ALP の低下効果は BF のほうが UDCA より強く、UDCA 単独より UDCA+BF のほうが長期にわたり低く維持される傾向があることを見出した。一方、 γ GTP の低下効果は UDCA のほうが BF より強く、UDCA 単独と UDCA+BF で差がない可能性が示唆された。PBC 関連死亡例は、試験開始時点で既に肝・胆道系酵素が高値で、いずれも治療によってトランスアミナーゼが正常化しない症例であった。

4) 肝不全進行例、高齢症例を中心とした PBC の臨床病理学的検討 (橋本研究協力者)

また、他の high volume center において、肝不全進行例・超高齢者症例の検討を行った。その結果、生体肝移植した PBC では、PBC 再発を認めるが組織学的進行は stage 2 までに留まり、注意すべき病態は、脂肪肝、de Novo AIH、他臓器癌などの合併であった。オーバーラップ例でもステロイドは約 80% 著効し、著効例の予後は良好であった。超高齢 PBC 群の死因では肝細胞癌非合併肝不全が減少し、高齢者に伴いやすい疾患による死亡が増加した。

5) PBC における胆管細胞破壊に関与する細胞集団の階層性研究 (下田研究協力者)

UDCA 不応例に対する新規薬剤の開発が PBC に対する臨床研究の中心的課題の一つとなっている。臓器特異的自己免疫性疾患である PBC ではその病態に自然免疫と獲得免疫の両方が関与しており、両方に関わる分子あるいはパスウェイが今後の治療標的になる可能性が高いと考えられる。本研究では、胆管細胞を介した NK 細胞と自己反応性 T 細胞の反応は IFN- γ によって制御されていることが明らかとなり、IFN- γ およびその周辺の分子・パスウェイが新たな治療標的となる可能

性が示唆された。

6) ベザフィブラート投与 PBC 症例における UDCA 投与量の検討 (山際研究協力者)

本研究班より発行された PBC 診療ガイドラインでは、治療の第一選択として体重に関わらず UDCA 600 mg/day 投与が推奨され、効果不十分の場合には BF 追加投与前に 900 mg/day への増量が推奨されている。本研究における検討では、UDCA 600 mg/day では体重 1kg 当りの投与量が欧米のガイドラインで推奨されている下限値の 13 mg/kg BW/day 未満となる症例が多く、効果不十分な場合には 900 mg/day への増量を考慮した上で BF 投与の必要性について十分に検討する必要があると考えられた。

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)

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、外来通院中の日本人 PBC 患者 180 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 26%、31%、54% 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 32% であった。

8) PBC の病名変更についての提言 - 原発性胆汁性「肝硬変」から原発性胆汁性「胆管炎」へ

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis) という病名は、現在では多くの PBC 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った。

3. 肝内結石・硬化性胆管炎 (伊佐山研究協力者、露口研究協力者、中沢研究協力者、能登原研究協力者、森研究協力者、田中研究分担者)

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。

1) 肝内結石疫学調査

コホート調査における予後不良因子、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。UDCAは肝内胆管癌リスクを低下させる傾向が認められた。

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・重症度診断基準を提案した。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症例では、診断時症状・合併症がないこと、血清アルブミン値3.5g/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。引き続き年次の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診断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. IgG4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の準備を整えた。

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。

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、2014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274例(非昏睡型169例, 急性型61例, 亜急性型44例)とLOHF6例登録され、肝炎症例は209例(非昏睡型125例, 劇症肝炎急性型40例, 亜急性型39例, LOHF5例)、肝炎以外の症例が71例(非昏睡型44例, 急性型21例, 亜急性型5例, LOHF1例)であった。総数は前年までと同等であったが、肝炎症例、特に亜急性型の症例が減少し、肝炎以外の非昏睡型症例が増加していた。

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年以降続いているが、2014年は亜急性型でもこの傾向が見られるようになった。一方、薬物性症例と成因不明例が何れの病型でも増加していた。この年免疫抑制・化学療法による再活性化例は計5例で、HBs抗原陽性キャリアが2例、既往感染例が3例であった。前年は計15例であったことを考慮すると、医原病であるB型再活性化症例は、啓発活動の効果で減少に転じたと考えられる。なお、2014年はA型の流行年で38例が登録され、前年の7例を大きく上回っていた。60歳以上の高齢者も18例登録されていたが、非昏睡型が多く、合併症の見られない症例が多数であったため、死亡例は3例、移植例は1例に過ぎなかった。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。しかし、肝炎以外の症例では非昏睡型が81.8%と前年までより高値になっていた。肝炎症例では、薬物性と自己免疫性の症例の予後が向上する傾向も続いていた。一方、治療法に関して、非昏睡型における人工肝補助の実施頻度が低下していたが、肝移植など他の治療法に関しては、前年まで大きな変化は見られていない。

2) WG-1研究報告(持田研究分担者)

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。平成27年度は埼玉医科大学病院に2011年1月1日から2014年12月

31日までの4年間に入院した慢性肝疾患症例を対象とした調査が完了した。欧米および他のアジア諸国と異なって、アルコール性のみならずC型症例が多く、急性増悪の原因も感染症が過半数を占めることが判明した。また、APASL基準では除外している食道胃静脈瘤の破裂が誘因の症例も多いことが明らかになった。

3) WG-2 研究報告 (坂井田研究協力者)
急性肝不全、LOFの全国調査に登録された2010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ている。平成28年度には2014年発症例も含めた5年間の症例を基に、免疫抑制療法の標準化を図る予定である。

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2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いる。

5) 分担研究

井戸研究分担者、滝川研究協力者は急性肝不全・LOHF、薬物性急性肝不全における血清HGF濃度測定の意義を検討した。劇症肝炎における意義は明確になっていたが、非昏睡型および肝炎以外の症例における位置づけは不明である。血清HGF濃度は昏睡出現の予知に有用である可能性があり、更なる症例の集積が望まれる。

横須賀研究協力者は急性肝不全症例における合併症としての感染症の意義を検討した。自己免疫性症例で、副腎皮質ステロイドの投与を開始して、感染症を併発するまでの期間は中央値が2週であった。従って、副腎皮質ステロイドの投与期間は2週以内が適切であり、WG-2における標準化の作業でも、この成績を参考すべきと考えられた。

井上研究協力者は自験例を基にon-line HDF施行時の有害事象を解析した。電解質および酸塩基平衡の異常などが出現することから、肝不全用の透析液の開発が望まれた。また、安定したブラッドアクセスと体液管理の指針も必要であり、これらはWG-3における標準化作業の参考になると考えられた。

玄田研究協力者は脳死肝移植の登録状況と移植実施率、待機死亡を調査した。劇症肝炎は登録患者の13%を占め、法改正の2010年以降は登録後1, 2週で累積8.4%, 19.2%で移植が実施されていた。2009年以前と比較して移植実施率は改善しているが、未だ待機死亡者の比率が28%であり、十分な恩恵は受けられていないことが判明した。

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、および門脈血行異常症分科会全員)

すでに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27年度は、班員全員の協力と同意を得、ガイドライン組織を編成し、各担当部署を決定した。その後、ガイドライン作成のロードマップにのっとり、協力者全員でクリニカルクエスションの抽出を行った。得られたクリニカルクエスションは全部で219項目であった。最終的に必要なクリニカルクエスション数は100項目となった。それらのクリニカルクエスションに対し、計3000以上の海外国内文献を検索し、推奨度・エビデンスレベル、解説、文献検索式を作成した。平成26年度からスタートした大改訂作業であったが、本年度(約2年)で草案が仕上がった。

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。

合計2,409診療科から調査票の返送が得られ(返送率:59.4%)、うち門脈血行異常症の「患者あり」と回答したのは299診療科であった。2014年1年間の受療患者数(95%信頼区間)は、IPH:980人(780-1200人)、EHO:770人(610-920人)、BCS:420人(300-540人)と推計された。過去2回の調査(1999年、2005年実施)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。男女比は、IPH 0.37:1、EHO 1.43:1、BCS 1.43:1であり、最近10年間に大きな変化を認めないと考えられた。

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の

臨床疫学特性をモニタリングする新たな手法として、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、門脈血行異常症の新患例・手術例・死亡例を継続的に登録するシステム（定点モニタリングシステム）を開始した。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。飲酒歴を有する者が、BCS で多く（57%）、飲酒歴が BCS の発症に関与している可能性がある。診断時の主要な症状として、脾腫、吐血、腹水、などが挙げられる。また、食道静脈瘤を約 8 割、胃静脈瘤を約半数に認めた。経過中、IPH の 6 人（35%）、BCS の 8 人（50%）では手術療法を施行されていた。経過中の死亡例は認めなかった。

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（30 ml 以下）、肝組織（ホルマリン・凍結：肝切除症例、3 g 以下）脾組織（ホルマリン・凍結：脾摘症例、3 g 以下）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。

6. 肝移植

難治性肝胆道疾患のうち、原発性硬化性胆管炎（PSC）は比較的若年者に発症し、多くは末期肝硬変に移行し肝移植が適応となる。肝移植後も移植肝に高率に原病再発が起こるうえに、最近、近親ドナーからの生体肝移植においてその頻度が極めて高率であることが報告された。東京大学における PSC に対する生体肝移植自験例を検討した。また本邦における PSC に対する肝移植の現状を把握するため、また移植後 PSC 再燃の実態を解明する

ための多施設共同研究を開始することとした。また、原発性胆汁性胆管炎（PBC）についても国内の肝移植施行施設の協力を得て、前向きに移植症例を登録し臨床情報・検体を収集する研究計画を開始した。

II. 分担研究の概要

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
分科会総括研究報告書

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・リウマチ膠原病内科 主任教授

A. 研究目的

当分科会では、自己免疫性肝炎 (AIH) に関する全国・班内疫学調査を行い、調査結果及び科学的根拠に基づいて診断基準および重症度分類、診療ガイドラインの改訂を行い、難治性肝・胆道疾患の医療水準の向上と医療経済の効率化への貢献を図ることを目的とする。

最終的な目標成果物として以下の5項目を予定し解析を進めている。

- 1) 急性肝炎期 AIH の診断指針の策定
- 2) 重症度判定基準の評価と改訂
- 3) 小児 AIH 全国調査
- 4) AIH 全国調査
- 5) 患者 QOL 調査
- 6) 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン改訂

以下、今年度の研究結果報告を述べる。

B. 研究結果・考察

- 1) 急性肝炎期 AIH の診断指針の策定 (吉澤要、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。今年度、症例解析のための研究計画に関する倫理審査を分科会各施設にて認可を得た。臨床データと標本を集積し、肝組織評価のため3名の病理医 (原田憲一先生、鹿毛政義先生、中野雅行先生) による評価を施行中である。研究協力者の吉

澤らは、臨床データを中心に 80 症例で検討し、臨床データでは、年齢は 10-86 歳と各年齢層に認められ、その中央値は 54 歳と典型的な自己免疫性肝炎に比して若年であった。抗核抗体陰性あるいは低力価、IgG 正常域症例が多いこと、このため国際診断基準のうち、簡易版では診断困難なことが示された。急性肝炎を自己免疫性肝炎と診断することは臨床データのみでは困難で、組織学的な診断は必須であることを再確認した。平成 28 年度は急性肝炎期の病理学的な特徴を明らかとし、調査票と併せてデータを解析し、急性肝炎期 AIH の診断指針を策定する予定である。

- 2) 重症度判定基準の評価・見直し (鈴木義之、中本伸宏、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。「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および厚労省研究班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ている。研究協力者の鈴木らは、現状の重症度分類では重症例の取りこぼしは無いが、軽症の症例も含まれており、さらに2回目の評価や画像評価の客観性について検討の必要性を考察している。平成 28 年度はこれら結果を踏まえ、判定基準の見直し

しと慢性化例の重症度判定基準策定を目指す。

3) 小児 AIH 全国調査 (藤澤知雄、大平弘正)

小児例については、わが国での多数例での解析はこれまで行われていなかった。従来の報告では男女比は成人と異なり、ほぼ同数で、半数近くは急性肝炎として発症し、一部は劇症肝炎として発症するとされる。実態把握のため、平成 27 年 3 月から全国調査を開始し回収が終了した。全体で 40 例が集積され、平成 28 年度は回収された調査結果を解析している。小児の急性肝炎期例については、成人と同様に病理評価を実施する予定である。

4) AIH 全国調査 (大平弘正、鳥村拓司)

AIH の全国調査はこれまで不定期に実施されていたが、長期予後、治療効果、疫学動向などわが国の実態をより詳細に把握するためには継続的な調査が必要である。平成 27 年 2 月から全国調査を開始し回収が終了した。研究協力者の鳥村らは、105 施設からの 1682 人の情報をもとに集計解析し、診断時平均年齢は 60.0 歳で初めて 60 歳を超えた。急性肝炎は 12% となり前回に比べ更に 1.1% 増加した。自己免疫性疾患の合併では前回に比べ PBC が 1.9% から 3.6% に増加していたことを報告し、平成 28 年度は回収された調査結果の解析をすすめる。

5) 患者 QOL 調査 (大平弘正、田中篤)

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。新規事業として今年度に CLDQ を用いて患者会、AIH 分科会施設で調査を行い回収中である。平成 28 年度は回収された調査結果を解析し、公表していく。

6) 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン改訂 (阿部雅則、大平弘正)

上記の成果を踏まえて、2013 年作成の診療ガイドラインの改定を今後行う予定。

C. 結論

AIH 分科会では、今年度は成人および小児全国調査票の回収が終了し、その解析が進められている。重症度判定基準の妥当性も明らかとなり、急性肝炎期 AIH 例の解析を次年度さらに進め、ガイドラインの改定を行う予定である。

原発性胆汁性肝硬変に関する研究

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

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いての原発性胆汁性肝硬変(PBC)分科会の目的は、まず、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り、あわせて現行のガイドラインに不足している箇所のエビデンスを新たに創出することである。続いて患者向けガイドラインの改訂を行う。

この目的を達成するため、平成27年度には以下の活動を行った。

1. PBC全国調査に基づく全国調査における肝移植症例の検討
2. 肝不全に至ったPBC症例の調査研究
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
4. 肝不全進行例、高齢症例を中心としたPBCの臨床病理学的検討
5. PBCにおける胆管細胞破壊に関与する細胞集団の階層性研究
6. ベザフィブラート投与PBC症例におけるUDCA投与量の検討
7. 日本人PBC患者における生活の質の検討

B. 研究結果・考察

1. PBC全国調査に基づく全国調査における肝移植症例の検討(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。

今年度は、全国調査によって登録された8,509例のPBC症例中、141例(男性10例 女性131例、移植時平均年齢51.3歳、

診断から移植までの平均期間67.2ヶ月、移植後観察期間63.9ヶ月)の肝移植例に焦点を当て検討を行った。その結果、年別検討では予測死亡率のやや高い症例に対して移植が施行される傾向にあり、肝移植群は予測死亡率約80%の段階で施術されており、移植時の余命は約2～3ヶ月であったと推定された。結論として、本邦におけるPBCの肝移植は適切な時期に実施されており、移植後5年生存率は86.4%、10年生存率は82.0%と本邦におけるPBCの肝移植は適切な時期に実施され良好な成績を納めていることが明らかとなった。これは現在移植時期の判定に用いられている判定基準の妥当性を裏付けるものである。

2. 肝不全に至ったPBC症例の調査研究(中村研究協力者)

ウルソデオキシコール酸(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。これらの症例の重症化機構の解明と新しい治療法の開発は、PBC研究に残された重要な課題のひとつである。肝不全・肝移植に至った症例を解析した結果、その特徴として、経過観察開始時から既に総ビリルビンが1.5mg/dl以上と進行している症例が多いこと(71.8%)が明らかとなった。これは、PBCを発症していても、早期に発見・診断され、適切な治療を受けることなく経過し、進行してからはじめてPBCと診断される症例が肝不全・肝移植に至る可能性が高いことを意味する。また、gp210抗体陽性、UDCA治療に対するALT反応性不良であることが、肝不全・肝移植の危険因子(順にOR 10.1, 13.9)であることが確認された。さらに、GWASの解析から黄疸・肝不全進行に関連

した疾患関連遺伝子 *protein X* を同定した。これらの結果から、PBC の早期診断の重要性、また PBC 症例の中でも重症化しやすい症例や UDCA 不応例に対する追加治療の必要性が改めて確認された。

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)

現在、ランダム化二重盲検比較試験で PBC に対する長期予後の改善効果が証明されている薬剤は UDCA のみであるが、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。ベザフィブラート (BF) は高脂血症治療薬であるが、PBC 患者の胆汁うっ滞を改善させることが本邦より多数報告され、過去の当研究班 (大西班) で行われた多施設共同無作為化臨床試験にて、PBC 患者に対する短期的効果が確認された (Iwasaki et al. *Hepatol Res* 2008; 38: 557-564)。しかし、その長期予後改善効果はいまだ明らかにされておらず、上記の多施設共同無作為化臨床試験に参加した症例のその後の転帰も不明である。

本研究では、同臨床試験において UDCA と BF の比較投与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。血清 ALP の低下効果は BF のほうが UDCA より強く、UDCA 単独より UDCA+BF のほうが長期にわたり低く維持される傾向があった。一方、 γ GTP の低下効果は UDCA のほうが BF より強く、UDCA 単独と UDCA+BF で差がない可能性が示唆された。PBC 関連死亡例は、試験開始時点で既に肝・胆道系酵素が高値で、いずれも治療によってトランスアミナーゼが正常化しない症例であり、ここでも UDCA (+BF) 不応例に対する追加治療の必要性が裏付けられた。

4. 肝不全進行例、高齢症例を中心とした PBC の臨床病理学的検討 (橋本研究協力者)

また、他の high volume center において、肝不全進行例・超高齢者症例の検討を行った。肝移植施行・登録例としては、未

期 PBC に対し生体部分肝移植施行 20 例 (移植時年齢中央値 50 歳、女性 19 例、肝移植後 6-180 ヶ月) と脳死肝移植登録した 1 例 (56 歳男性) 中、移植前に PBC+自己免疫性肝炎 (AIH) を合併したオーバーラップ例が 5 例 (全例 PBC と AIH が同時診断、診断時年齢中央値 42 歳、男性 2 例) が含まれ、最近 5 年の肝移植 5 例中 4 例がオーバーラップ例で、3 例が gp-210 抗体陽性であった。移植後 10 年以上経過した 10 例の肝組織では、5 例で PBC 再発を確認、4 例で PBC 再発に矛盾しない所見を認め、直近肝組織の Ludwig 分類は全例 Stage 1 か 2、であった。〈オーバーラップ例〉PBC 全 582 例のうち、オーバーラップ例でステロイド投与適応と判断されたのは 40 例で、実際にステロイドが投与された 27 例中 78% が著効した。ステロイド無効例の特徴は、ALP 高値、SMA 抗体陰性、gp210 陽性であり、ステロイド治療への反応性で予後が異なった。〈高齢 PBC の特徴〉PBC 全 582 例のうち、経過中 80 歳以上まで生存確認しえた超高齢群は 61 例で、超高齢群の肝病態は非高齢者と差異を認めないが、死因は異なり、肝細胞癌、心血管病変、他臓器悪性腫瘍、感染症が増加した。PBC+AIH オーバーラップ例には比較的若年で肝不全に進行する例がある。生体肝移植した PBC では、PBC 再発を認めるが組織学的進行は Stage 2 までに留まり、注意すべき病態は、脂肪肝、de Novo AIH、他臓器癌などの合併である。オーバーラップ例でもステロイドは約 80% 著効し、著効例の予後は良好であった。超高齢 PBC 群の死因では肝細胞癌非合併肝不全が減少し、高齢者に伴いやすい疾患による死亡が増加した。

5. PBC における胆管細胞破壊に関与する細胞集団の階層性研究 (下田研究協力者)

このように、UDCA 不応例に対する新規薬剤の開発が PBC に対する臨床研究の中心的課題の一つとなっている。しかし、PBC をはじめとする臓器特異的自己免疫疾患において、自然免疫の異常と獲得免疫の異常の両者の関係について明らかにした研究に乏しく、自然免疫と獲得免疫の両方に

関わる分子あるいはパスウェイが今後の治療標的になる可能性が高いと考えられる。このような視点から、胆管細胞での AE2 発現低下が胆管細胞に及ぼす影響、NK 細胞による胆管破壊が自然免疫ならびに獲得免疫に与える影響について、生体肝移植時の摘出肝由来の胆管細胞を用いて検討した。胆管細胞は疎水性胆汁酸刺激によってケモカインの産生を亢進させ、このケモカインによって誘導される NK 細胞は、NK 細胞/胆管細胞の比率が高い場合に胆管細胞を破壊し、破壊された胆管細胞からは抗ミトコンドリア抗体の対応自己抗原であるピルビン酸脱水素酵素 E2 コンポーネント (PDC-E2) を含むマイクロ粒子が放出された。このマイクロ粒子を貪食した抗原提示細胞は PDC-E2 反応性自己 T 細胞を活性化し T 細胞からの IFN- γ 産生を促した。一方、NK 細胞/胆管細胞の比率が低い場合には、NK 細胞は胆管細胞を破壊せず、IFN- γ を産生し、IFN- γ は胆管細胞での HLA class I 発現を亢進させ、以後の NK 細胞による胆管細胞傷害は回避された。

以上より、胆管細胞を介した NK 細胞と自己反応性 T 細胞の反応は IFN- γ によって制御されていることが明らかになった。

6. ベザフィブラート投与 PBC 症例における UDCA 投与量の検討 (山際研究協力者)

本研究班より発行された PBC 診療ガイドラインでは、治療の第一選択として体重に関わらず UDCA 600mg/day 投与が推奨され、効果不十分の場合には BF 追加投与前に 900mg/day への増量が推奨されている。BF 投与 PBC 症例における UDCA 投与の現状について解析し、BF 追加前の UDCA 増量の必要性や、BF 追加後の UDCA 減量の可能性について検討することを目的として、新潟県内の多施設共同研究に登録された PBC 359 例を対象として BF に併用されている UDCA 投与量別に臨床背景などを解析した。BF 併用により UDCA 投与量に関わらず ALP 値と γ -GTP 値の有意な低下が認められたが、UDCA 600mg/day では体重 1kg 当りの投与量が欧米のガイドラインで推奨されている下限値の 13mg/kg BW/day 未満となる症例が多く、効果不十分な場合には

900mg/day への増量を考慮した上で BF 投与の必要性について十分に検討する必要があると考えられた。

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)

PBC 患者は潜在的に様々な自覚症状を有しているが、日本人 PBC 患者におけるその実態は明らかになっていない。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 180 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 26%、31%、54% 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 32% であった。皮膚掻痒は肝硬変の有無と、乾燥は年齢との間に相関がみられた。

従来、本研究班の全国調査では、PBC 患者の自覚症状は医師による評価・報告に基づいて評価され、症状のない無症候性 PBC は全体の 70~80% を占めると報告されてきた。しかし、今回のように調査票を用いた患者の報告に基づく評価を行うと、症状のない患者は全体の 3分の1程度にとどまる。近年、QOL が重要なアウトカムであるという概念をより明確にするため、QOL に代わって「患者報告アウトカム

(patient-reported outcome; PRO)」という語句がしばしば用いられるが、PBC においても、医師によるのではなく、患者による自覚症状の評価 (PRO) はさらに重視されるべきであると思われる。

8. 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

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、現在はもっと手前、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った。