

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

肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究

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年間の研究活動を開始して2年目の今年度は①コホート調査、②肝内結石診断と治療ガイドライン、③原発性硬化性胆管炎 (PSC) 診断基準案、④PSC 診療指針案を作成した。

研究協力者

伊佐山浩通 東京大学消化器内科
露口 利夫 千葉大学医学研究院
消化器・腎臓内科
中沢 貴宏 名古屋第二赤十字病院
消化器内科
能登原憲司 倉敷中央病院
森 俊幸 杏林大学外科
田中 篤 帝京大学内科
滝川 一 帝京大学内科・研究代表者

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 の補足をおこなう。

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、年次の継続調査を立案・遂行する。

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) と比較評価する。

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診療指針案を作成する。

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・継続遂行する。

②肝内結石診療ガイドライン策定

C. 研究結果

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捕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 3.5 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。

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年間の研究活動を開始し、初年度に続き2年目の活動を本項に総括した。次年度は疫学調査の継続とその解析による診療指針・診療ガイドラインの策定が詳細に進むことが期待された。

E. 研究発表

1. 論文発表

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.

Umemura 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

1. Tazuma S, Nakazawa T, Notohara K, Isayama H, Tsuyuguchi T, Serikawa M et al. APASL February 23 2016 Tokyo

2. Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S Amendments of the clinical diagnostic criteria for sclerosing cholangitis. *JDDW* 2015, October 8, 2015, Tokyo

3. 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.

4. 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

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

急性肝不全 (劇症肝炎) に関する研究

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：全体研究としては、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例の計280例が登録され，これら症例の解析から，急性型のみならず亜急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し，薬物性症例，成因不明例および肝炎以外の症例が増加していることが明らかになった。内科的治療による救命率は全体では1998年以降変化が認められず，昏睡型では特にB型の予後が不良であった。B型キャリアおよび既往感染の再活性化例は前年に比して減少していたが，免疫抑制薬が誘因の症例の予後が特に不良であり，この領域での啓発活動が必要と考えられた。WG研究としては，わが国におけるacute-on-chronic liver failure (ACLF)の診断基準を確立するために，APSL基準に合致する症例の後ろ向き調査を埼玉医科大学が開始した。今後，他施設でも倫理委員会の承認を得て，同様の検討を開始する予定である。また，副腎皮質ステロイド投与方法と人工肝補助の標準化，感染症と薬物性症例への対策，HGFの検査法としての意義，肝移植待機例の実態などに関する検討が，WG研究ないし個別研究として実施された。

研究分担者

井戸 章雄 鹿児島大学消化器疾患・
生活習慣病 教授

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

研究協力者

坂井田 功 山口大学消化器病態内科 教授
横須賀 収 千葉大学消化器・腎臓内科
教授

滝川 康裕 岩手医科大学消化器内科
肝臓分野 教授

清水 雅仁 岐阜大学第一内科 教授
玄田 拓哉 順天堂大学静岡病院消化器内科
准教授

A. 研究目的

劇症肝炎分科会は、2011年に完成した「急性肝不全の診断基準」に準拠して、「急性肝不全およびLOHFの全国調査」を平成23年以降実施している。平成27年度は2014年の発症例を集計し，肝炎以外の症例および非昏睡例も含めて，わが国における急性肝不全の実態を検討した。また，ワーキンググループ(WG)としては，診断基準を検討するWG-1，副腎皮質ステロイドの意義を検討するWG-2，人工肝

補助療法を標準化するWG-3が活動を続けている。さらに，個別研究としては劇症肝炎の診断，予後予測，肝移植の検討などの臨床研究を行った。

B. 研究方法と成績

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。ウ

ウイルス性症例の減少は、B型症例の減少によるもので、2014年はキャリア例の減少が、亜急性型におけるウイルス性症例の減少の要因であった。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。また、これら症例の原疾患は悪性リンパ腫が2例、関節リウマチが3例で、リツキシマブを含む化学療法が誘因の2例は救命されたが、免疫抑制療法を実施した3例は何れも死亡した。血液領域に比して、リウマチ領域における再活性化の啓発活動が遅れていることを反映した結果と見なされる。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。

以上の動向に関して、2015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 (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。パイロットスタディとして、WG構成員の7施設8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。平成28年度が、他施設でのIRB承認を待って、急性増悪の原因が消化管出血の症例も含めて集計し、その臨床像を更に詳細に検討する予定である。

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。人工肝補助を実施している施設の分布をみると、年間に複数症例を治療する施設は19施設のみであり、これらで全国症例の50%を診療していることが判明した。また、重症例はこれら19施設に局在していた。従って、人工肝補助の標準化に際しては、on-line HDFのhigh volume centerである2施設が案を作成し、他の17施設でvalidationを行うことが適切と考えられた。

5. 分担研究

井戸研究分担者は急性肝不全、LOHF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。全国調査に登録された2010~13年発症の症例を基に、病態、予後との関連を解析し、昏睡型症例の昏睡出現前の値は、非昏睡型で回復する症例より高値であることを明らかにした。滝川研究協力者も薬物性急性肝不全を対象に同様に解析を行った。今までの北東北地域における病診連携に関する検討で、早期搬入が実現しても、薬物性症例の予後は改善していなかった。薬物性症例はプロトンポンプ阻害剤投与時間60%の時点で副腎皮質ステロイドを投与しても、救命には至っていないことが、重症化例では早期から血清HGF濃度が高値であることが示された。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。

C. 結 論

わが国の急性肝不全, LOHF ではウイルス性症例、特にB型症例が減少していることが明らかになった。免疫抑制・化学療法による再活性化例が減少し、啓発活動の効果が顕著になってきた。しかし、リウマチ領域では未だ十分でなく、免疫抑制療法の実施例に対する対策が、今後も必要である。また、増加する薬物性症例、肝炎以外の症例の実態を更に解析し、副腎皮質ステロイド治療、人工肝補助の標準化を図る必要がある。また、わが国独自のACLFの診断基準を確立することも今後の課題である。

D. 健康危険情報

2014年に発症した急性肝不全, LOHF には薬物性症例、免疫抑制・化学療法による再活性化症例など、医原病と見なされる症例が含まれていた。

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
分科会総括研究報告書

門脈血行異常症に関する研究

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

A. 研究目的・方法

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）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年より約40年間にわたり、厚生省特定疾患として調査研究が行われてきた。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が、平成26年度からは上記研究のうち、①と②は日本医療研究開発機構門脈血行異常症に関する調査研究班（鹿毛班）へ委託研究され、③と④が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」として継続されている。

平成27年度において、門脈血行異常症分科会は以下の活動を行った。

1. Minds ガイドラインに沿った診療ガイドラインの大改訂版の作成
2. 全国疫学調査
3. 日本医療研究開発機構「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
4. 検体保存センターにおける症例登録

B. 研究結果・考察

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、日本医療研究開発機構・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）

門脈血行異常症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の作成が求められている。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。基本方針は以下の通りである。

（1）前年度（2013年度改訂）のガイドラインを基本とする。

（2）疾患別（IPH、EHO、BCS）の作成を目指す。

（3）Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠する。

（4）海外と本邦で3疾患の定義や治療法が異なることも多いため、文献に基づく推奨度やエビデンスレベルにとらわれ、本邦での検査・治療とかけ離れることのないよう、十分議論する。

（5）エビデンスレベルが低くてもガイドラインとして重要と考えれば取り入れる。

（6）日本医療研究開発機構・門脈血行異常症調査研究班（鹿毛班）の研究成果を十分踏まえる。

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（約二年）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）

門脈血行異常症に関する全国調査は過去 1999 年、2005 年に行われており、今回ほぼ 10 年ぶりに全国調査を行う。本調査は「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（研究代表者：中村好一）」において確立されている調査プロトコールに従って実施され、1999 年および 2005 年に実施した全国疫学調査と同様の手法をとっており、経年的な比較検討が可能である。また、全国の診療科を層化無作為抽出した標本に基づくことから、高い確度の疫学情報を得ることができると期待される。

本研究の実施にあたっては、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会および東京医科大学倫理委員会の承認を得た。

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。

現在、二次調査を実施中であり、次年度は、門脈血行異常症の臨床疫学特性について解析を進める予定である。

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」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）

門脈血行異常症の臨床疫学特性について、上記の全国疫学調査を用いた検討を行うことにより最も精度の高い結果が得られる。しかしその一方で調査にかかる労力・費用が多大であり、頻繁に実施することは不可能である。

そこで、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。「門脈血行異常症に関する調査研究班（研究代表者：鹿毛 政義）」の班員が所属する施設および関連病院を「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。

本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。また、班員の所属施設においても必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

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、吐下血、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。

門脈血行異常症は患者数が非常に少ないため、登録数の蓄積には時間を要する。しかし、平成27年度より、日本門脈圧亢進症学会に協力を得、同評議員担当施設もモニタリング施設として加えることとなった。門脈血行異常症の実態をあらわす、貴重なデータベースとなることが期待できる。

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。厚生労働省の倫理指針に沿って、検体提供施設、検体保存施設、検体解析施設それぞれにおける倫理審査委員会の設置・承認が行われ、平成26年12月現在で九州大学、長崎大学、大阪市立大学、大分大学、琉球大学、昭和大学、久留米大学医学部、東京医科大学、名古屋大学、山口大学の各施設において倫理審査委員会の承認を得ている。

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(30ml以下)、肝組織(ホルマリン・凍結：肝切除症例、3g以下)脾組織(ホルマリン・凍結：脾摘症例、3g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。今後も登録症例の増加が見込まれ、本センターのシステムは門脈血行異常症のガイドラインや重症度分類の作成に大きく寄与するものと考えられる。

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

難治性の肝胆道疾患に対する肝移植に関する研究

研究分担者 國土 典宏 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 教授

研究要旨：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。

共同研究者

赤松 延久 東京大学医学部人工臓器
移植外科

(2) 当該症例のうち、当科で LDLT を施行した群の患者背景を検討し、その累積生存率・累積再発率について Kaplan-Meier 法を用いて解析した。また、移植後に PSC の再発を認めた症例について詳細を検討した。

I. 教室での原発性硬化性胆管炎 (PSC) に対する肝移植症例の検討

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎 (以下 PSC) : PSC は、胆管周囲の慢性炎症および線維化により肝内・肝外に狭窄を来す進行性胆汁うっ滞性疾患である。進行例では予後不良なため、根治的治療として肝移植が選択肢の一つとなるが、移植術後の PSC 再発によりグラフト不全を来しうる。また、日本の生体肝移植 (LDLT) 例 114 例のうち 26 例 (27%) で再発を認め、その 69% はグラフトロスに至ったと報告されている (Egawa ら、2011)。そこで、当院における PSC に対する生体肝移植の現状を検討した。

B. 研究方法

(1) 1996 年から 2015 年 12 月までの間、PSC に対して肝移植を施行され当科でフォローされた全症例を解析の対象とした。

C. 研究結果

(1) 1996 年から 2014 年 6 月までに当院にて成人に対する生体肝移植は 472 例施行された。そのうち PSC に対して LDLT を施行された症例は 22 例 (4%) であった。

(2) 当科にて PSC に対して LDLT を施行された 22 例に関して、年齢の中央値は 32 (19-61) 歳、性別は男性 14 例 (64%)、初発症状から移植までの年数は 11 (1-19) 年、移植時 MELD スコアは 21 (12-37) ・ Mayo PSC risk score は 3.3 (1.8-4.2) であった。22 例中 8 例 (36%) に潰瘍性大腸炎の合併を認め、8 例 (36%) に食道静脈瘤破裂の既往があった。ドナーはきょうだいが 9 名 (41%)、両親が 7 名 (32%)、子が 2 名 (9%)、配偶者が 2 名 (9%)、その他が 2 名であった。82% の症例で第一親等ドナーからの LDLT であった。当該 22 例の移植後観察期間の中央値は 10.1 (0.9-16) 年で、累

積生存率は5年92%、10年64%であり、現在の時点では非PSC症例の生存率と差を認めていない。肝移植後のPSC再発はGraziadeiらの基準(Hepatology 1999)に基づいて診断され、累積再発率は5年45%、10年45%であり22例中10例(45%)に再発を認めた。再発までの期間の中央値は4.4(1.1-6.1)年だった。再発した10例のうち、期間中に8例が生存(内2例が脳死肝移植待機中)、2例が死亡(1例は海外渡航し再移植後に死亡、1例は脳死肝移植待機中に死亡)していた。

期間別にPSCに対するLDLT症例数をみると、1996-2000年4例、2001-2005年6例、2006-2010年3例、2011-2015年9例、と直近の5年間の症例数が最多であった。

D. 考察

教室では2007年に世界に先駆けてPSC再燃がPSCに対するLDLT後に高率に起こる可能性を示唆した(Tamuraら、2007)。引き続き本邦の全国調査(Egawaら、2011)が行われ、一親等ドナーからのLDLTがPSC再燃の危険因子であることが示された。それ以降、本邦ではPSCに対するLDLTが手控ええられる傾向があると思われるが、教室では一親等ドナーを容認しており、むしろ近年PSC症例数が増加していた。脳死ドナーの絶対的な数不足を考えると、当初はLDLTを手控え、脳死肝移植登録をするも、肝機能の悪化とともに、結局一親等ドナーからのLDLTに至る症例が多いことが予想される。PSCでは内科治療が奏功し安定した経過をたどる症例も有ることから、「移植適応時期」としての判断には慎重になるべきであると考え、積極的な生体肝移植の適応には躊躇する時期を経たが、移植し得なかった症例の予後を併せて対象とした今回の検討からは、生体肝移植のsurvival benefitが示された。

E. 結論

PSCに対する生体肝移植の成績は良好であり、確立された治療法である。内科的治療にもかかわらず肝不全/非代償性肝硬変へ進行する症例については、救命のための肝移植が現在のところ妥当な治療である。引き続き我が国のデータを蓄積し、本邦における上記疾患の臨床的特徴や肝移植のタイミング・成績について包括的な評価を続ける必要がある。また生体肝移植でのドナーの負担は決して小さいものではなく、本邦における脳死肝移植のさらなる発展が待たれる。

II. 原発性硬化性胆管炎を罹患し肝移植を考慮、もしくは施行された患者に関する全国調査(多施設共同後ろ向き研究)

肝移植後PSC再発については、再発のリスクファクターや診断基準策定の試みはこれまでも複数なされてきているが、罹患率の低い病態であることも影響し、これまでに再発が確認された後の予後・治療法の検討についてまとまった報告は無いのが現状である。また、移植後PSC再発は比較的短期間の内にグラフト不全に至ることが知られており、再肝移植の適応となることが多いものの、既に生体移植を施行されている症例であることから、大半の症例が脳死肝移植登録を行っているのが本邦の現状であろうと思われるが、この点についてもこれまでにまとまった調査報告は無い。そこでわれわれは生体移植後のPSC再発が本邦における特徴的な問題であることが知られるようになってからの、PSCに対する肝移植(およびその適応検討)の実態および肝移植後PSC再燃例における治療の解明を目的に、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究：移植分科会」および肝移植研究会の協力のもと、東京大学を主任施設とする多施設共同研究を行うこ

とした。現在東京大学倫理委員会において研究計画の審査を受けているところである。

III. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe S, Akamatsu N, Hoshikawa M, Shirata C, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Ectopic Jejunal Variceal Rupture in a Liver Transplant Recipient Successfully Treated With Percutaneous Transhepatic Coil Embolization: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2015 ; 94:e2151.
2. Akamatsu N, Sugawara Y, Kanako J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Low Platelet Counts and Prolonged Prothrombin Time Early After Operation Predict the 90 Days Morbidity and Mortality in Living-donor Liver Transplantation. *Ann Surg*. 2016.
3. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Asunaprevir (BMS-650032) for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:1307-1317.
4. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4:24-32.
5. 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*. 2016.
6. Ito D, Tanaka T, Akamatsu N, Ito K, Hasegawa K, Sakamoto Y, et al.

Recurrent Acute Liver Failure Because of Acute Hepatitis Induced by Organic Solvents: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2445.

7. Ito K, Akamatsu N, Tani K, Ito D, Kaneko J, Arita J, 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*. 2015.
8. Kawaguchi Y, Akamatsu N, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, et al. Evaluation of hepatic perfusion in the liver graft using fluorescence imaging with indocyanine green. *Int J Surg Case Rep*. 2015;14:149-151.
9. Kokudo T, Hasegawa K, Arita J, Yamamoto S, Kaneko J, Akamatsu N, 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*. 2015.
10. Kokudo T, Hasegawa K, Uldry E, Matsuyama Y, Kaneko J, Akamatsu N, et al. A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight. *J Hepatol*. 2015;63:848-854.
11. Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, 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. 2015.

12. Tanaka T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Hasegawa K, et al. Daclatasvir and Asunaprevir for Recurrent Hepatitis C following Living-Donor Liver Transplantation with Human Immunodeficiency Virus Coinfection. Hepatol Res. 2015.

13. Tanaka T, Akamatsu N, Sakamoto Y, Inagaki Y, Oshiro Y, Ohkohchi N, et al. Treatment with ribavirin for chronic hepatitis E following living donor liver transplantation: A case report. Hepatol Res. 2016.

14. Togashi J, Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tanaka T, et al. One-year extended, monthly vaccination prophylaxis combined with hepatitis B immune globulin for hepatitis B after liver transplantation. Hepatol Res. 2015.

15. Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, Sugawara Y, Tsukada K, Kaneko J, et al. Living-donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver Transpl. 2015.

2. 学会発表

増田晃一、國土典宏

PD9-11 東京大学における急性肝不全に対する肝移植の現状

赤松延久、國土典宏

PD14-1 東京大学での経験からみる肝移植の現状と克服すべき課題

※以上、第 101 回消化器病学会総会(仙台国際センター、仙台、2015 年 4 月)

赤松延久、國土典宏

S3-5 東京大学における急性肝不全に対する肝移植の現状

田中智大、國土典宏

S1-5 再移植症例・高齢者に対する肝移植適応の検討

田中智大、國土典宏

PD3-6 肝移植後 C 型肝炎難治症例に対する direct acting antiviral の使用経験

白田力、國土典宏

PD4-4 教室での脳死分割肝移植 4 例における周術期合併症の検討と対策

富樫順一、國土典宏

O-20 特発性間質性肺炎を合併した B 型肝炎硬変に対し生体肝移植を施行した 1 例

金子順一、國土典宏

VP-01 成人生体移植術の胆管胆管再建における胆管ステント留置の有用性

野尻佳代、國土典宏

WS2-3 移植患者指導料算定における東大病院のレシピエント移植コーディネーターの役割

※以上、第 33 回日本肝移植研究会(ホテルオークラ神戸、神戸、2015 年 5 月)

國土貴嗣、國土典宏

CSY7-6 体重を用いない新しい標準肝容積の予測式の生体肝移植における有用性

富樫順一、國土典宏

CWS2-4 肝移植後 B 型肝炎関連レシピアエントに対する免疫グロブリン併用ワクチン再発予防

田中智大、國土典宏

CSY2-5 肝移植後 C 型肝炎 IFN 無効例に対する direct acting antiviral の効果

三原裕一郎、國土典宏

SWS4-4 家族性アミロイドポリニューロパチーを二次ドナーとしたドミノ肝移植 3 例の検討

赤松延久、國土典宏

O-107 当院での移植医療推進の取り組み～「東大病院移植医療シンポジウム」

阿部学、國土典宏

RO7-1 東京大学における肝移植後 IVR の検討

山本雅樹、國土典宏

P-179 門脈上上間膜静脈合併膵頭十二指腸切除における凍結保存同種静脈片移植の使用経験

長谷川潔、國土典宏

O-088 生体肝移植ドナーの安全性をいかに担保するか：チームとしての取り組み

真木治文、國土典宏

O-134 HCV/HIV 重複感染肝不全に対する生体肝移植-抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制と周術期抗ウイルス療法の戦略

※以上、第 51 回日本移植学会総会（ホテル日航熊本、熊本、2015 年 10 月）

真木治文、國土典宏

肝 PD4-10 急性肝不全に対する当院の現状

田中智大、國土典宏

消 W14-13 AIH-PBC に対する肝移植

赤松延久、國土典宏

外 PD16-1 当大学での肝移植長期予後の現状と予後改善のための対策

※以上、第 25 回日本消化器関連学会週間（グランドプリンスホテル新高輪、東京、2015 年 10 月）

IV. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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
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
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
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
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
久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 鳥村 拓司

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

AIH患者におけるQOL調査

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 教授

研究要旨：自己免疫性肝炎が患者のQOL (Quality of Life; 生活の質) に与える影響に関しては不明である。本研究では、QOLに関するアンケート調査を行い、健常人やC型慢性肝炎・肝硬変患者と比較し、自己免疫性肝炎がQOLにどのような影響を与えるかを明らかとすることを目的に調査準備を進めている。

共同研究者

銭谷 幹男 国際医療福祉大学
吉澤 要 信州大学医学部内科第二
高木章乃夫 岡山大学大学院医歯薬学総合
研究科消化器・肝臓内科学
阿部 雅則 愛媛大学消化器・内分泌・
代謝内科
鈴木 義之 虎の門病院分院 臨床検査部
藤澤 知雄 済生会横浜東部病院
小児肝臓消化器科
滝川 一 帝京大学内科学講座
田中 篤 帝京大学内科学講座
鳥村 拓司 久留米大学医学部内科学講座
消化器内科部門
姜 貞憲 手稲溪仁会病院消化器内科
中本 伸宏 慶応義塾大学医学部
消化器内科
吉治 仁志 奈良県立医科大学第三内科
高橋 敦史 福島県立医科大学消化器・
リウマチ膠原病内科

A. 研究目的

自己免疫性肝炎 (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、食欲不振等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、自他覚症状を

全く伴わず、偶然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。本研究ではAIHがQOL (Quality of Life; 生活の質) にどのように影響を及ぼしているかについて明らかにすること。

B. 研究方法

対象：自己免疫性肝炎患者 (AIH 診断基準*を満たした患者) 目標 300 例 *：下記AIH診断基準①～③のいずれかを満たす者 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 ②改訂版国際診断基準・スコアリングシステム ③簡易型国際診断基準・スコアリングシステム 対照群：健常人及びC型慢性肝炎・肝硬変の患者 目標 300 例

方法：AIH 患者及び対照群に対してアンケート調査を行う。アンケート調査表については福島医大病院および分担研究者施設に通院・入院しているAIH患者を対象として、本研究計画書に添付したアンケート調査票*、および回収のための投函用封筒を担当医が配布する。アンケート調査の趣旨・概要については、調査票のオモテ頁に記載するとともに、各担当医から口頭または文書にて同意を得ることとする。また尚、本アンケート調査

は任意かつ無記名式で行う。自己免疫性肝炎とC型慢性肝炎・肝硬変患者に関しては患者の臨床データ（経過、血液検査結果、治療内容）に関しても調査を行う。調査票は福島医大で回収し、統計解析を行う。

*アンケート調査：慢性肝臓病の方の生活の質 (Quality of Life) 実態調査アンケート調査は Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)と SF36 v2 の2つの調査票を用いて行う。CLDQ は慢性肝疾患患者の生活の質 (QOL) に関するアンケートで29項目に渡る質問で構成されており、10分間程度の時間が必要と想定している。一方、SF36 v2 は健康関連 QOL (HRQOL: Health Related Quality of Life) を測定する尺度である SF36 の改良版であり、8つの健康概念を測定するための複数の質問項目から成り立っており、10分間程度の時間が必要と想定している。

CLDQ

最近2週間の間に、以下のようなことがどのくらいありましたか？
当てはまるものを一つ選んで○をつけてください。

例：甘いものを食べたいと思うことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
		○				

1. おなかが張った感じがして困ったことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

2. 疲労感やだるさを感じたことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

3. 身体の痛みを感じたことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

4. 日中に眠気を覚えたことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

5. おなかの痛みを感じたことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

6. 日常生活の中で急切れがひどかったことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

7. 思うように食べられなかったことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

8. 力が出なくて困ったことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

9. 重いものを持ち運ぶのが大変だったことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

10. 不安な気持ちになったことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

11. 元気がないと感じたことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

12. 幸せではないと感じたことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

13. 眠が浅く感じていると感じたことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

14. 食事制限でうんざりしたことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

15. イライラしたことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

16. 夜眠れずに困ったことがどのくらいありましたか？

	ほとんど 常にあった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった

17. おなかの不快感で悩まされたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

18. 自分の肝臓病のため家族に迷惑がかかっているのではと気がなつたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

19. 自分の歩き方などのくらしが変りましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

20. 夜寝つきにくくなったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

21. 手や足がつって痛くなったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

22. 今の症状がこの先悪化するのではと心配になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

23. 嘔が出にくいめ口の中が痛いたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

24. 憂鬱になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

25. 自分の状態がもっと悪くなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

26. 集中するのが苦しかったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

27. 身体のかゆみで悩まされたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

28. 病気がこれ以上よくなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

29. もし肝移植をしなければならなくなった場合肝臓がもたないのでは、と不安になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たぎりにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

(倫理面への配慮) ①本研究は、この研究についての説明を受け、参加することに同意

した者のみを対象者とする。②同意を得た対象者が、本研究の開始後に参加を中止する旨の希望を申し出た場合、その意思を尊重する。③本研究への参加・不参加は、対象者(被験者)の自由意思によるものであり、参加に同意しない場合又は参加を中止した場合でも不利益は受けない。

今回は中間解析として平成27年12月時点で回収されたAIH患者82例(男性9例、女性73例、平均年齢62歳)でのCLDQについて検討を行った。CLDQは6つのドメイン(①腹部症状、②疲労、③全身症状、④活動、⑤感情機能、⑥心配)ごとにスコアを加算後に、質問項目数で除したものを領域別スコアとした。全CLDQスコアと各領域別スコアを性別と70歳未満60例と70歳以上22例の2群で比較検討した。

C. 研究結果

AIH82例全体のCLDQ29項目での平均スコアは 5.3 ± 1.0 であった。男女別の平均スコアは男性 5.3 ± 1.1 女性 5.3 ± 1.0 と男女間で有意差はなく($p=0.94$)、年齢別でも70歳未満 5.3 ± 0.9 、70歳以上 5.1 ± 1.0 ($p=0.39$)で有意差を認めなかった。一方、各ドメインごとの比較において、男女間、年齢別での有意差は認めなかった。

D. 考察

AIHでのCLDQスコアは平均 5.3 ± 1.0 であった。現在、対照群の健常人及びC型慢性肝炎のアンケートを集積中であるが、既報では正常例は(男性 6.1 ± 0.5 、女性 5.9 ± 0.7)一方C型慢性肝炎では全体で 4.92 ± 1.12 との報告があり、CLDQからはAIHのQOLはC型慢性肝炎よりはよいものの、健常人と比し低下していることが推察された。今回のAIH患者では平均ALTが 24.8 ± 18.4 と加療により疾患活動性が落ち着いている症例が多いと今後疾患活動性や治療内容、合併症とQOLの関連の検討が必要と考えられる。また、