

表 5 全国症例：感染症の有無による二群比較（ステロイド使用と感染までの期間）

	感染 (+)	感染 (-)	P
N	44	112	
ステロイド治療あり	33 (75.0)	86 (76.8)	0.81
なし	11 (25.0)	26 (23.2)	
ステロイド種類			
ステロイドパルス	27 (81.8)	59 (68.6)	0.37
プレドニン	4 (12.1)	16 (18.6)	0.44
その他	0 (0)	2 (2.3)	1.00
不明	2 (6.1)	9 (10.5)	0.73
II度脳症発症から感染までの期間			
平均	14.2 ± 26.2		
中央値	5.0 (3.0-18.5)		
ステロイド開始から感染までの期間			
平均	17.6 ± 31.3		
中央値	8.5 (5.0-22.0)		

表 6 全国症例：ステロイド投与の有無による二群比較（臨床的特徴）

	ステロイド (+)	ステロイド (-)	P
N	119	37	
年齢 (歳)	53.0 ± 17.8	58.5 ± 18.4	0.10
女性	71 (59.7)	14 (37.8)	0.02
急性型	45 (37.8)	25 (67.6)	0.00
亜急性型	74 (62.2)	12 (32.4)	
A型	3 (2.5)	1 (2.7)	1.00
B型急性感染	16 (13.4)	7 (18.9)	0.43
HBVキャリア再活性化	10 (8.4)	3 (8.1)	1.00
誘因なし	5 (4.2)	1 (2.7)	1.00
誘因あり	5 (4.2)	2 (5.4)	0.67
HBV de novo	4 (3.4)	0 (0)	0.57
HBV判定不能	1 (0.8)	0 (0)	1.00
C型	3 (2.5)	0 (0)	1.00
E型	0 (0)	1 (2.7)	0.24
薬剤アレルギー	25 (21.0)	9 (24.3)	0.65
自己免疫性	13 (10.9)	0 (0)	0.04
成因不明	40 (33.6)	15 (40.5)	0.44
分類不能	4 (3.4)	1 (2.7)	1.00
肝移植非施行 生存	36 (30.3)	13 (35.1)	0.69
死亡	56 (47.1)	18 (48.6)	1.00
肝移植施行	27 (22.7)	6 (16.2)	0.49

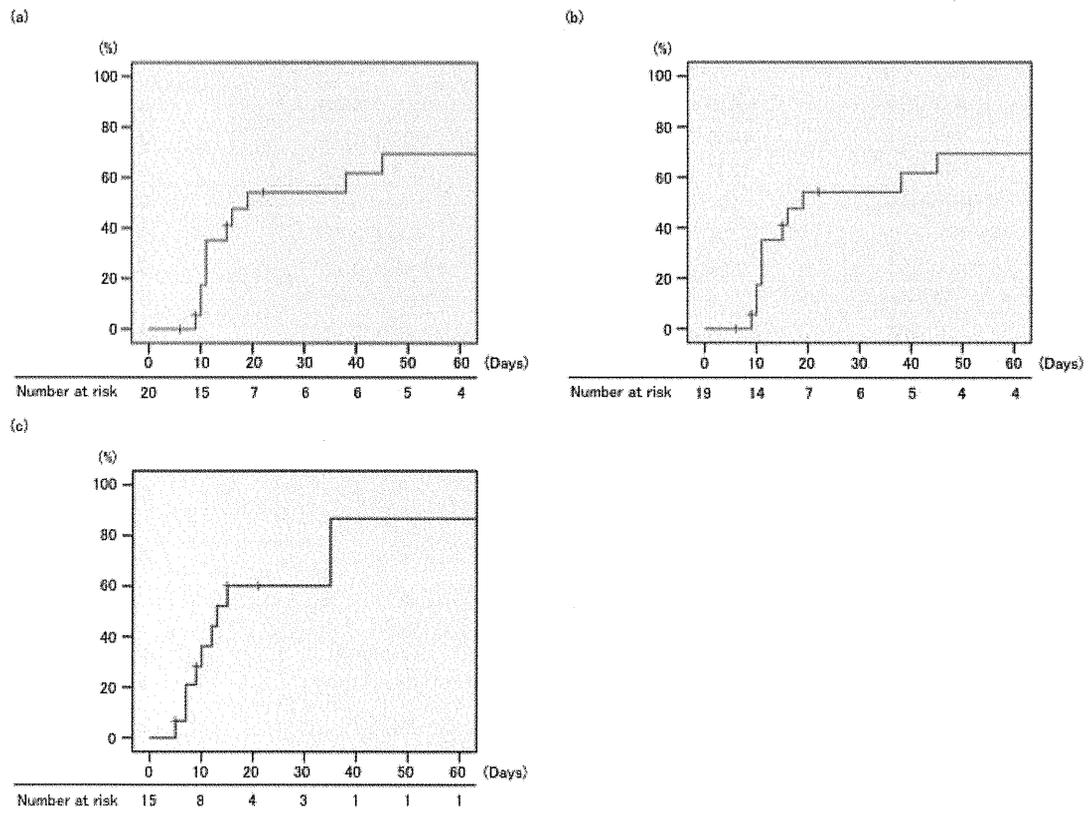
表 7 全国症例：ステロイド投与の有無による二群比較（臨床検査成績）

	ステロイド (+)		ステロイド (-)	P
N	119	37		
AST (IU/l)	1410 ± 2871	2918 ± 3588	0.02	
ALT (IU/l)	1400 ± 1990	1993 ± 2004	0.12	
LDH (IU/l)	1031 ± 2315	1975 ± 2760	0.07	
T-BIL (mg/dl)	13.3 ± 8.2	12.2 ± 9.7	0.52	
D-BIL (mg/dl)	9.1 ± 6.3	8.8 ± 7.7	0.86	
D/T比	0.62 ± 0.13	0.66 ± 0.13	0.15	
PT (%)	27.6 ± 13.2	23.4 ± 12.8	0.11	
PT-INR	2.94 ± 2.07	3.20 ± 1.73	0.52	
WBC (x10 ³ /μl)	10.8 ± 5.2	9.7 ± 4.5	0.29	
RBC (x10 ⁴ /μl)	395 ± 76	400 ± 88	0.79	
PLT (x10 ⁴ /μl)	13.7 ± 8.5	10.5 ± 5.6	0.01	
CRE (mg/dl)	1.16 ± 1.24	2.48 ± 2.20	0.00	
CRP (mg/dl)	1.5 ± 2.7	1.8 ± 1.8	0.55	
ALB (mg/dl)	3.1 ± 0.6	3.1 ± 0.5	0.43	
AFP (ng/ml)	70.3 ± 125.7	17.8 ± 24.1	0.26	
HGF (ng/ml)	4.70 ± 4.23			
肝萎縮あり	63 (52.9)	14 (37.8)	0.13	
なし	38 (31.9)	19 (51.4)	0.05	
不明	18 (15.1)	4 (10.8)	0.60	
ガイドラインスコア	4.7 ± 1.7	4.2 ± 2.3	0.35	

表 8 全国症例：ステロイド投与の有無による二群比較（感染症）

	ステロイド (+)		ステロイド (-)	P
N	119	37		
感染症あり	33 (27.7)	11 (29.7)	0.81	
なし	86 (72.3)	26 (70.3)		
感染臓器				
呼吸器	12 (36.4)	2 (18.2)	0.46	
血流感染	5 (15.1)	3 (27.3)	0.39	
血液	4 (12.1)	1 (9.1)	1.00	
カテーテル	1 (3.0)	2 (18.2)	0.15	
消化管	1 (3.0)	2 (18.2)	0.15	
尿路	1 (3.0)	0 (0)	1.00	
その他	4 (12.1)	2 (18.2)	0.63	
不明	10 (30.3)	2 (18.2)	0.70	
感染症転帰				
治癒	9 (27.3)	3 (27.3)	1.00	
不変	8 (24.2)	2 (18.2)	1.00	
不明	16 (48.5)	6 (54.5)	1.00	
Ⅱ度脳症発症から感染までの期間				
平均	12.9 ± 27.8	17.8 ± 22.4	0.62	
中央値	5 (3.0-16.0)	7.0 (1.8-29.5)	0.75	

図1 自己免疫性急性肝不全における感染性合併症累積発生率



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

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2015年3月までの期間に脳死肝移植待機リストに登録された劇症肝炎患者は240例で登録患者の13%を占め、2番目に頻度の高い原疾患であった。2010年以降年間6~14例の劇症肝炎患者が脳死肝移植を受けていた。2010年以降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、2009年以前と比較して改善していた。最終転帰における待機死亡の割合も2010年以降で50%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行可能性を明らかにするために、脳死肝移植待機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2015年3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記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

者のうち劇症肝炎患者は240例で初回登録患者の約15%を占め、C型肝硬変に次ぐ2番目に頻度の高い原疾患であった(図1)。2011年度以降は年間40例程度の劇症肝炎患者が待機登録されていた(図2)。最も高い臓器配分優先権を与えられる9/10点登録例では、劇症患者が75%を占め、次いで肝移植後グラフト機能不全が18%を占めていた(図3)。

劇症肝炎患者の患者背景は、年齢は50歳以上が全体の47%を占め、男女比はおおむね1:1であった。脳症発症までの期間は0-10日が35%、11-56日が52%、56日以上が4%であった。治療は、70%に血液浄化療法、87%に血漿交換、36%にステロイド投与が行われていた。

劇症肝炎登録患者全体の待機死亡率は1週目6.7%、2週目16.7%、4週目41.7%であり、待機生存期間の中央値は35日であった(図4)。劇症肝炎患者に対する脳死肝移植の年間施行数は2010年以降増加し、年間6~14例が脳死肝移植を受けていた(図5)。累積脳死肝移植施行率は2009年度までは2週間で8.3%に留まっていたが、2010年度以降は26.9%に上昇していた(図6)。登録後の

最終転帰も、2009 年度までは待機死亡が 50%を占めていたが、2010 年度以降は 27.8%に減少した。(図 7)。

図 1

登録患者背景疾患

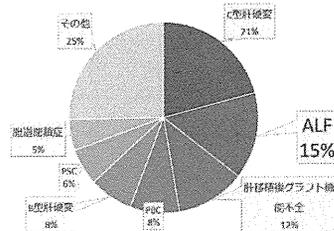


図 2

登録数年次推移

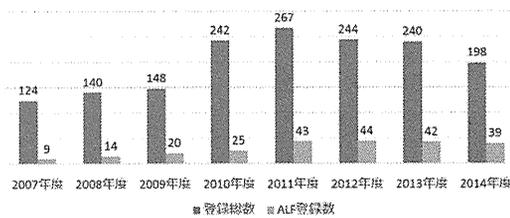


図 3

9,10点登録患者の背景疾患 (N=320)

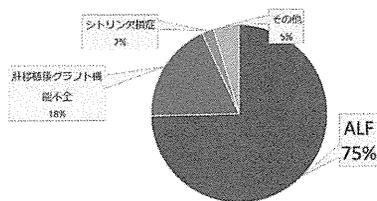


図 4

劇症肝炎患者：待機死亡率 (N=240)

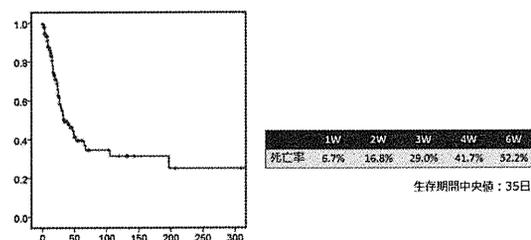


図 5

劇症肝炎患者：脳死肝移植数年次推移

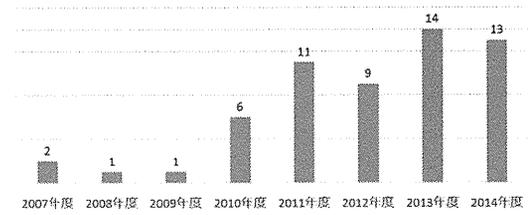


図 6

劇症肝炎患者：累積脳死肝移植施行率

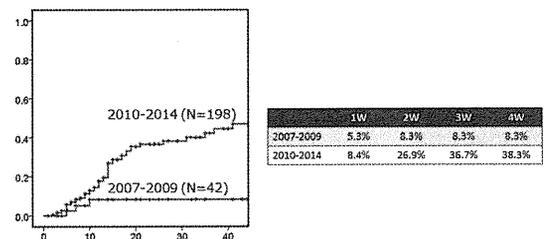
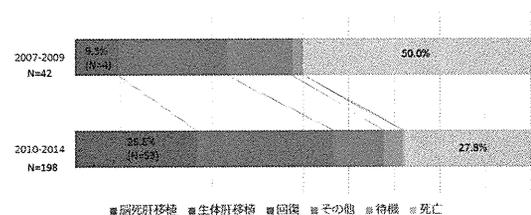


図 7

劇症肝炎患者：最終転帰



D. 考 察

2010 年の法改正施行後の脳死ドナー数増加により劇症肝炎患者に対する脳死肝移植施行率は上昇し、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行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. 脳死肝移植待機症例の現状. 第51回日本肝臓学会総会. 2015年5月21日, 熊本.

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

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

研究協力者 井上 和明 昭和大学藤が丘病院消化器内科 准教授

研究要旨：本邦では内科集中治療が中心として人工肝補助療法は独自の発展を遂げた。この人工肝補助療法の特徴は大量の緩衝液で血液を浄化し、体内分布容積の大きな水溶性の毒性物質も除去して、高率に患者の覚醒を得ることにある。現在最も注目されている方法はオンライン HDF 法である。オンライン法は前希釈法を用いて補充液を注入すれば、透析中のトラブルも少なく管理が容易で、かつ高い昏睡覚醒率を得ることが出来る。標準化に際し肝不全用の透析液の開発と安定した、具体的なブラッドアクセスと体液管理の指針が必要と考えられる。

A. 研究目的

人工肝補助療法は急性肝不全治療において必須の対症療法であり、患者の肝臓が再生して機能を回復するか、肝臓が再生しない場合は適切な臓器提供者が見つかるまで患者を覚醒させ安全な状態に維持しうる能力が求められる。もし人工肝補助療法の能力が不十分であれば、患者の覚醒は得られず、意識障害下では合併症を併発する可能性も高くなる。また脳浮腫の改善しない状態で肝移植を施行すれば、永続的な神経学的合併症を引き起こす可能性もある。本邦では内科集中治療を選択する場合でも、移植治療を選択する場合でも、臓器提供の少ない現状を考慮すると、人工肝補助療法には患者を確実に覚醒させ、10~20 日間は安全な状態に維持しうる能力が求められる。我が国の人工肝補助療法は、臓器移植のドナーが容易に見つかる欧米とは異なる医療環境のもとで独自の発展を遂げてきている。我々はこれまでも、血漿交換に

血液濾過透析(hemodiafiltration, 以下 HDF)を加えた人工肝補助療法で高率に患者を覚醒させうることを報告してきた。我々の用いている後希釈法による血液濾過透析は、効率が良く経済性にも優れた治療法であるが、実際に運用するにはかなりの習熟が必要である。従って劇症肝炎のように稀とはいえなくとも、一施設あたりの経験症例数が多くない疾患の標準治療として全国的に広めてゆく上では、より簡便な方法を模索する必要があった。現在より簡便な血液浄化療法として注目されている方式にオンライン法がある。オンライン法では中央配管から供給される純水で希釈された緩衝液が透析液であると同時に補充液としても使用される。この方法は 30 年近く前に考案され、腎臓領域では物質除去効率のいい治療法として次第に認知されつつある。従来は補充液としてサブラッド B 液[®] (扶桑薬品工業)を用いていたために、効率と経済性を考慮して後希釈法を用いていたが、オ

ンライン法では透析膜のトラブルが少なくより容易に施行できる前希釈法を採用することが可能となった。ただしこのオンライン法も従来の方法より施行は容易であるものの、標準治療として全国で施行するには、まだ尚検討の余地があり、我々の経験をもとに本論文ではその問題点を明らかにする。

B. 研究方法

今回は我々が2003年から10年間に経験したオンラインHDFを施行した劇症肝炎と遅発性肝不全を解析の対象とした。対象症例は39例で男性が26例、女性が13例であった。年齢の中央値は40歳で最年少が16歳、最高齢が69歳であった。劇症肝炎の診断は先行肝疾患のない肝臓に、急性肝障害により初発症状から8週以内に脳症II度、PT<40%以下を満たすものとした。発症から10日以内に脳症の出現する場合を急性型、それ以降8週までに脳症の出現した場合を亜急性型とそれぞれ診断した。8週以降24週までに脳症の出現した場合は遅発性肝不全(LOHF; late onset hepatic failure)と診断した。原因診断はA型はIgM-HA抗体により、B型の診断はHBs抗原、IgM-HBc抗体、HBc抗体200倍希釈、HBV DNAを用いて急性感染か持続感染かは既報の方法と臨床経過により判別した。HCVについてはHCV抗体陰性、HCV RNA陽性で以前に肝障害の無い場合にHCVの急性感染と診断した。HEVは病歴と血中のHEV RNA陽性をもとに判定した(13)。自己免疫性肝炎はInternational scoring systemをもとに臨床経過、画像を参考に診断した。薬剤性肝障害は臨床経過、服薬歴、DLSTをもとに判定した。上記のいずれにも該当しないものを成因

不明例とした。

対象症例の成因はA型肝炎ウイルス(HAV)の急性感染が3例、B型肝炎ウイルス(HBV)の急性感染が5例、HBV持続感染が5例、薬剤性肝障害が1例、自己免疫性肝炎が1例、及び成因不明例が24例であった。臨床病型は劇症肝炎急性型が19例、劇症肝炎亜急性型が16例、遅発性肝不全が4例であった。

血液浄化法

我々が施行した血液浄化療法は血漿交換に血液濾過透析を併用した方法である。血漿交換は血漿分離器を用いた通常の方法で血漿分離器にはプラズマキュア-PEシリーズまたはプラズマフローOPシリーズを用いた。新鮮凍結血漿は原則として40単位用いた。血漿交換には膜型血漿交換装置のKM-8800(クラレメディカル)か、KPS-8800Ce(川澄化学工業株式会社)を用いた。HDFはポリスルホン膜による血液濾過器(旭化成メディカル ABH-18Pなど)を用いて施行した。HDFの機器にはDBG-03(NIKKISO)を用いた。

精製水製造システム(日本ウォーターシステム MH253C-D)よりオンラインで供給される精製水を用いて2003年から2007年までは、キンダリーAF2号[®](扶桑薬品工業)を、2007年以降はカーボスター[®](味の素ファルマ)を希釈し、それを透析液と補充液として用いた。透析液の水質基準は日本透析医学会の基準に従った(ここに文献)。また低カリウム血症が認められる症例では、末梢からの点滴にKを加えて補正を試みた。

透析液と補充液併せて1分間に700mlの供給が行われるが、我々は濾過に使う液量を1時間あたり15リットル(250ml/分)とし、透析液は毎分450mlとした。ブラッドアクセスは原則として右内頸静脈

からダブルルーメンカテーテルを挿入した。

今回の検討では昏睡覚醒率と救命率に加えて、体外循環に関係する項目として、血圧低下、血圧上昇、かゆみ、しびれ、不整脈、皮疹、嘔気嘔吐、冷感、口渇、倦怠感、呼吸困難感なども検討した。

C. 研究結果

39 症例に合計で 322 回のオンライン HDF と 218 回の血漿交換を施行した。血漿交換は、全て HDF と併用で行われ、単独で施行した例はなかった。その結果 39 症例中 37 例が覚醒し、26 例が救命された。体外循環に関連した有害事象としては血圧上昇が 8 症例に合計 38 回(中央値 3 回(最小 1 回、最大 19 回) 認められた。血圧低下は 16 症例で合計 45 回(中央値 2 回(最小 1 回、最大 9 回)、かゆみは 1 症例で合計 1 回、しびれは 3 症例で合計 3 回、不整脈は 1 症例で合計 1 回、皮疹は 6 症例に合計 6 回、嘔気・嘔吐は 6 症例に合計 16 回(中央値 2.5 回(最小 1 回、最大 5 回)) 冷感 は 11 症例に 28 回(中央値 1 回(最小 1 回、最大 6 回))、口渇は 3 症例に合計 3 回、気分不快または倦怠感 は 6 症例に合計 9 回(1.5 回(最小 1 回、最大 2 回))認められた。呼吸困難感や胸痛を血液浄化療法中に訴えた症例は無かった。また透析膜の目詰まりが起こり、血液浄化を中断して膜の交換を 2 症例で合計 3 回施行した。

電解質異常については血液浄化療法終了時の血清カリウムの値が 3.5mEq/L 以下となる場合が 17 症例で 63 回認められた。血清カリウム値が 3mEq/ml 以下となる場合は 3 症例で 6 回認められた。

血液ガス所見で血液の pH が三回以上連続して 7.5 以上を示した症例が 1 例認め

られた。

D. 考 察

肝臓は代謝をはじめとした様々な機能を担っており、理想的な人工肝補助療法は肝臓の持つ様々な機能を過不足無く再現しうることがある。しかし現状では世界で施行されている、様々な人工肝補助療法を俯瞰しても、肝臓の持つ全ての機能を過不足無く代行しうるものは存在しない。オンライン HDF の人工肝補助療法としての目標は、大量の緩衝液で血液を浄化することにより、体内分布容積の大きな水溶性毒性物質を除去することにある。

劇症肝炎の標準治療は欧米では、肝移植であり、本邦のように内科集中治療と移植治療が共存している医療環境は他に類を見ない。

基本的に人工肝補助療法は肝臓が再生するか、適切な臓器提供者が現れるまでの期間に必須の対症療法である。アメリカのように 1-2 日で臓器提供者が見つかる地域では、劇症肝炎治療における人工肝補助療法の占める役割は小さく、refine された人工肝補助療法は非常に生まれにくい環境にある。一方で本邦のように臓器移植に登録しても臓器提供者が現れるまで時間を要する地域では、長期間患者を安定した状態に保持できる人工肝補助療法が開発されてきた。バイオ人工肝やアルブミン透析の変法である MARS (molecular absorbent recirculating system) や Prometheus などの昏睡覚醒効率が低いと予想される人工肝補助はそもそも急性肝不全患者の治療の現場に登場することも無かった。

水溶性で体内分布容積の大きな毒性物質の除去が可能な血液浄化療法として、大量の緩衝液で血液を浄化する方法が開発され、オンライン HDF はその中で最も効果的でかつ簡便な方法と考えられる。実際にこの方法で、脳浮腫との関連が推定される物質であるグルタミンの大量の除去が可能であることを報告した。従来の後希釈法の Conventional な HDF でも補充液として高価なサブラッド B 液を 40 リットルも使用する治療は劇症肝炎治療以外に無く、法外な治療法と考えられてきた。オンライン法では補充液と透析液は同じものを使用するので、そのような制約を受けることなく、前希釈法で 1 時間に 15 リットルの補充液で血液を希釈して水溶性の体内分布容積の大きな毒性物質の除去が可能となり、そのメリットとして透析膜のトラブルが少ない事もあげられる。今回の 300 セッション以上で透析膜の交換が必要となったのはわずか二回である。

現在が一番大きな問題は肝不全用の透析液が存在しないことである。われわれはかつて off line HDF を施行する場合は、透析液にキンダリー AF 2 号と補充液にサブラッド B 液を用いてきた。2000 年以前は、補充液側に手を加えずに透析液側を調節することにより、低カリウム血症と overalkalosis の対策を講じた。透析液の B 液の配合比を変えて HCO₃ 濃度を下げ、また A 液に KCl を混注してカリウム濃度を補正して血液浄化を施行していた。しかし今日では医療安全上の見地から、低カリウム対策として透析液にカリウムを混注することも、透析回路の返血ルートに KCl を持続点滴する方法も行わなくなっている。今回の検討ではメインルートに KCl を加えて低カリウム血

症の補正を行ったが、このような方法で血液浄化療法施行下の患者のカリウム濃度を補正する事は難しかった。

Over-alkalosis が問題となるような症例は、短期間に肝機能が殆ど廃絶し無肝状態に陥る症例で、今回の検討で三回連続 pH が 7.5 を越えたのも、そのような症例である。対策としてカーボスターの A 液と B 液の希釈倍率と配合比を変え、HCO₃ を 20mEq/l に下げることが理論上可能である。しかし安全性を考慮すると、まず K 濃度が高めで HCO₃ 濃度が低めに設定された肝不全用の補充液の開発は急務と考える。

血圧の変動は体外循環に伴う場合と除水と関係する時がある。体外循環そのものに関係する血圧の変動は肝不全固有の事象ではないが、安定した状態で体外循環を施行するためには、体外循環時に大量の除水を行うことは出来るだけ避けた方が望ましいので、患者の体液管理も含めて今後とも検討すべき課題である。

E. 結 論

本邦における人工肝補助療法は、独自の発展を遂げた。今日のオンライン HDF 法を用いれば、たとえ内科的に救命できなくとも肝性昏睡から患者を覚醒させ、かつ移植までの bridge は可能である。オンライン HDF の優れた効果は先進的な施設で経験されているが、施行上のいくつかの問題点を解決すれば多くの施設で施行可能になるであろう。

F. 健康危険情報

施行に伴う各種有害事象

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ezzikouri S, Nishimura T, Kohara M,

- Benjelloun S, Kino Y, Inoue K, Matsumori A, Tsukiyama-Kohara K. Inhibitory effects of Pycnogenol® on hepatitis C virus replication. *Antiviral Res.* 2015; 113:93-102.
2. Ezzikouri S, Kimura K, Sunagozaka H, Kaneko S, Inoue K, Nishimura T, Hishima T, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Serum DHCR24 Auto-antibody as a new Biomarker for Progression of Hepatitis C. *EBioMedicine* 2015; 2(6):604-612.
 3. 井上和明、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.* 2015;70(5):669-676.
 4. 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.* 2015;70(5):767-775.
 5. 井上和明、Mauvernay JYL, 小原道法. Host factor targeting therapy の今後の役割. *肝臓.* 2015;56(Suppl. 1):A316.
 6. 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 収、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. *肝臓.* 2015; 56(7):381.
 7. 高野祐一、井上和明、与芝真彰. 血漿交換と Online HDF の標準化に向けて 問題点と対策. *肝臓.* 2015; 56(7):381-382.
 8. 井上和明、与芝真彰. 危険な肝障害の見分け方. *肝臓.* 2015;56(7): 385.
 9. 井上和明、高橋 寛. オンライン HDF を劇症肝炎の標準治療にするのに何が必要か. *肝臓* 2015;56(Suppl. 3) A920.
 10. 吉田詠里加、井上和明. 劇症肝炎成因不明例をどう治療するか. *肝臓.* 2015; 56 (Suppl. 3):A922.
2. 学会発表
(発表誌名巻号・発行年も記入)
1. 井上和明、Mauvernay JYL, 小原道法. Host factor targeting therapy の今後の役割. 第 51 回日本肝臓学会総会. *肝臓.* 2015;56(Suppl. 1):A316.
 2. 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 収、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. *肝臓.* 2015; 56(7):381.
 3. 高野祐一、井上和明、与芝真彰. 血漿交換と Online HDF の標準化に向けて 問題点と対策. 第 40 回日本急性肝不全研究会. *肝臓.* 2015; 56(7):381-382.
 4. 井上和明、与芝真彰. 危険な肝障害の見分け方. 第 40 回日本急性肝不全研究会. *肝臓.* 2015;56(7): 385.
 5. 井上和明. 急性肝不全の治療戦略. 第 36 回日本アフェレシス学会学術大会. *日本 アフェレシス学会雑誌.* 2015; 34(Suppl.) 64.
 6. 井上和明、高橋 寛. オンライン HDF を劇症肝炎の標準治療にするのに何が必要か. 第 41 回日本肝臓学会西部会. *肝臓* 2015;56(Suppl. 3) A920.
 7. 吉田詠里加、井上和明. 劇症肝炎成因不明例をどう治療するか. 第 41 回日本肝臓学会西部会. *肝臓.* 2015; 56 (Suppl. 3):A922.
- H. 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

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
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
九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 橋爪 誠

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
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

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 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) 診療ガイドライン大改訂版の作成。
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 東京医科大学臨床医学系
消化器内科学分野
笠井 美孝 東京医科大学臨床医学系
消化器内科学分野

「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。

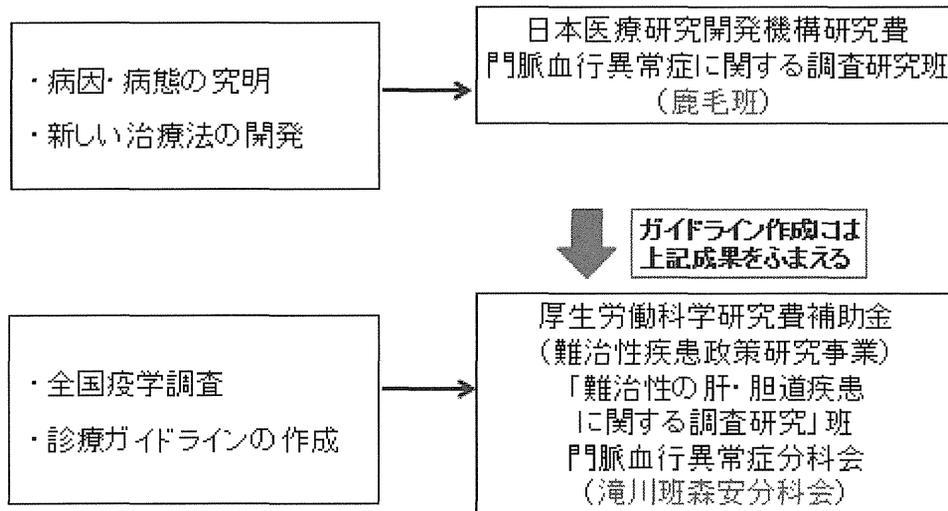
2013 年度までは、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業として、①病因病態の究明、②新しい治療法の開発、③診療ガイドラインの作成、④全国疫学調査の研究が厚生労働省の管轄の元で行われてきた。しかし、2014 年度からは上記研究のうち、①と②は厚生労働科学研究委託費・難治性疾患等実用化研究事業 (鹿毛班) へ委託研究されることになり、③と④が厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業として継続研究されることになった (図 1)。

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

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)



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。

・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」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。クリニカルクエスシ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 27 年度の目標】

1. 新規診療ガイドライン作成のため、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ションを抽出し、それに関して研究協力者全員で文献検索し、推奨度・エビデンスレベル、解説、検索式を記載する。
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施する（一次調査：平成 27 年 1 月～4 月、二次調査：平成 27 年 5 月～9 月）

B. 研究方法

【新規診療ガイドライン作成について】
診療ガイドライン作成における基本理念を以下に示す。

1. 2013 年度改訂のガイドラインを基本（参考資料）とする。
2. それぞれ疾患別（IPH、EHO、BCS 別）での作成を目指す。
3. Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠する。
4. 3 疾患は海外と本邦では定義や治療法が異なることも多いため、推奨度やエビデンスレベルにとらわれ過ぎないように（本邦での検査・治療とかけ離れすぎないように）に十分議論する。また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。
5. 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）の研究成果を十分ふまえる。

平成 27 年度の計画は、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：久留米大学）の班員全員の協力と同意を得たのち、クリニカルクエスションを抽出し、協力者全員で文献検索し、推

奨度・エビデンスレベル、解説、検索式を記載することである。即ち、ガイドライン大改訂版の草案を作成する。

【全国疫学調査について】

背景：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。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。

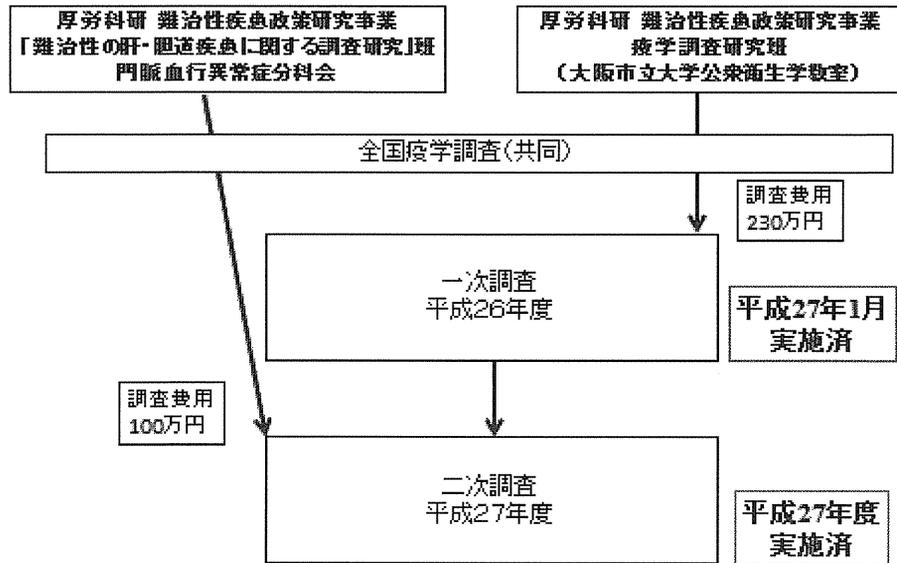
そこで、わが国では、定期的に全国疫学調査を行ない、有病者数や臨床疫学像を検討してきた。過去に行なわれた（厚生労働省難治性疾患克服研究事業）「門脈血行異常症の全国疫学調査」は、1984 年、1994 年、2005 年であり、約 10 年毎に同様の調査を行なっている。直近に行なわれた 2005 年の全国疫学調査によると、当該疾患の有病者数（95%信頼区間）は、IPH：850 人（640－1,070）、EHO：450 人（340－560）、BCS：270 人（190－360）と推定され、臨床疫学像として男女比は、IPH 1：2.7、EHO 1：0.6、BCS 1：0.7、確定診断時の平均年齢は IPH：49 歳、EHO：33 歳、BCS：42 歳、主要症候は 3 疾患とも食道静脈瘤および脾腫、治療内容は、食道静脈瘤に関しては内視鏡的治療が主流、胃静脈瘤に関しては内視鏡的治療と手術がほぼ同じ頻度、脾機能亢進症に対しては手術による治療が主流であったが、IVR（Interventional Radiology）例も一部に認められた、という結果が報告されている。

その後、10 年が経過した現時点において、当該疾患の有病者数を推定し、臨床疫学像の変化についての実態を把握することは、病因病態の解明のみならず、予後の向上のために必要な治療法について明らかにすることができ、きわめて有用である。

平成 27 年度の計画：

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業「疫学調査班」の協力の元（図 2）に、平成 27 年に全国疫学調査を実施した。

図2. 全国疫学調査



・一次調査（全国疫学調査）

平成 27 年 1 月に実施した。

データセンターから、対象医療機関の関連診療科責任者宛に、「一次調査のお願い」と「一次調査票」を送付した。対象医療機関では、2014 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの、当該疾患の受診者数を「一次調査票」に記入し、全国疫学調査事務局（大阪市立大学公衆衛生学）宛に送付していただいた。

・二次調査（全国疫学調査）

平成 27 年 5 月～9 月に実施した。

データセンターから、一次調査に回答した診療科の担当医宛に、「二次調査のお願い」と人数分の「二次調査個人票」を送付した。対象医療機関では、各患者の病態を「二次調査個人票」に記入し、全国疫学調査事務局（大阪市立大学公衆衛生学）宛に送付して頂いた。これまでの全国疫学調査の実績から症例数は約 600 例になると予想される。

（倫理面への配慮）

東京医科大学および大阪市立大学倫理委員会承認を得たのち、全国疫学調査の実施については前述したポスターで周知する。

C. 研究結果

【新規診療ガイドライン作成について】

診療ガイドラインの作成に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：久留米大学）の研究結果を踏まえる必要があるため、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業（滝川班・森安分科会）の研究協力者以外にも鹿毛班全員に協力を要請し承諾を得た。ガイドライン組織を編成し、各担当部署を決定した（図 3）。その後、ガイドライン作成のロードマップにのっとり（図 4）、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、約二年で草案が仕上がった。

図3. 厚生労働科学研究費補助金(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
門脈血行異常症分科会
(滝川班森安分科会)

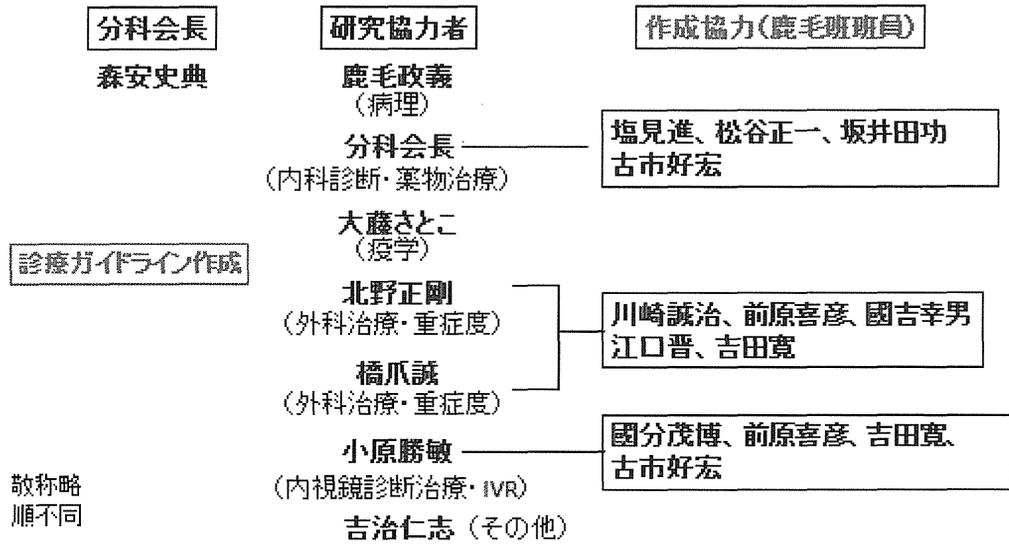
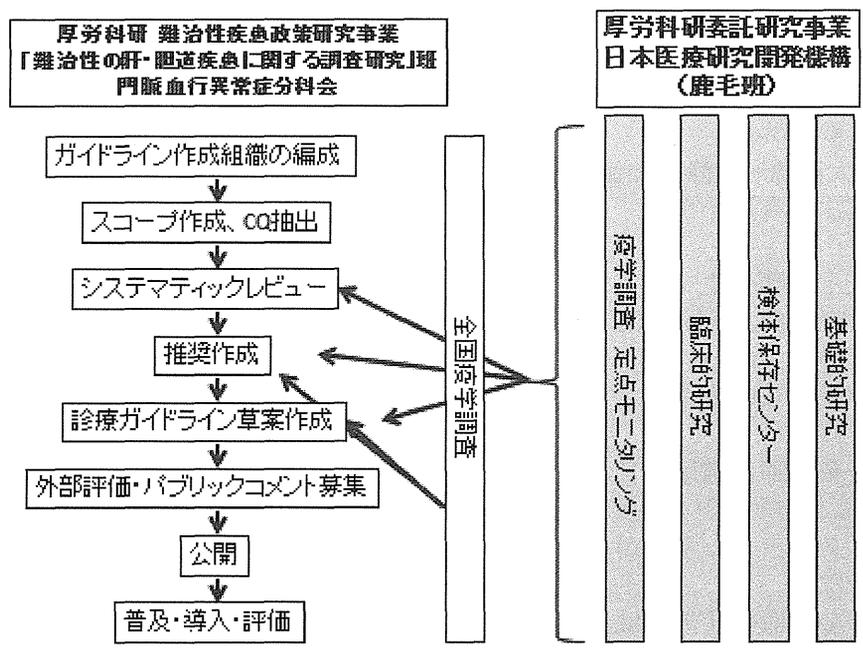


図4. ガイドライン作りのロードマップ



各施設から抽出されたクリニカルクエス
ションは以下の通りである。

「病理学的検査」主任：鹿毛先生

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バ
ッドキアリ症候群共通

1. 肝生検は、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断に
有用か？
2. 摘出された脾臓の病理学的検索は診断
に有用か？

「内科診断・薬物治療」主任：森安先生
(協力担当：塩見先生、小嶋先生、松谷先
生、坂井田先生)

・概念と症候

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バ
ッドキアリ症候群共通

1. 病因はなにか？

・内科診断

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バ
ッドキアリ症候群共通

1. 診断に腹部超音波検査は有用か？
2. 診断にCT検査は有用か？
3. 診断にMRI検査は有用か？
4. 診断に血管造影検査は有用か？
5. 診断に核医学検査は有用か？

・薬物治療

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バ
ッドキアリ症候群共通

1. 門脈・下大静脈・肝静脈の血栓に対す
る血栓溶解療法は有用か？

「疫学」主任：大藤先生

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バ
ッドキアリ症候群共通

1. 我が国の患者数の推移は？
2. 性差の推移は？
3. 発症の好発年齢と推移は？
4. (地域差はあるか？)
5. 発症リスク因子として何があるか？
6. 生命予後は？
7. 肝細胞がん発症のリスクはあるか？

「外科治療」主任：橋爪先生、北野先生
(協力担当：川崎先生、前原先生、國吉先
生、江口先生、吉田先生)

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症共通

1. 食道胃静脈瘤の治療として、手術療法
と内視鏡的治療とどちらが有効か？

2. 食道胃静脈瘤の治療として、シャント
手術と直達術のどちらが有効か？

3. 脾臓摘出術は有効か？

特発性門脈圧亢進症

4. 術後、門脈血栓に対する治療が必要
か？

バッドキアリ症候群

1. 肝静脈や下大静脈の閉塞・狭窄に対す
る治療と、症状としての食道胃静脈瘤の治
療のどちらを優先すべきか？

2. 肝静脈や下大静脈の閉塞・狭窄に対す
る治療としてどのようなものがあるか？

3. 肝移植は有効か？

4. 慢性のバッドキアリ症候群で、下大静
脈閉塞に対して、肝下部下大静脈-右心房
シャント手術の適応はあるか？

5. 急性発症の肝静脈閉塞に対する手術療
法は有効か？

「重症度分類」主任：北野先生、橋爪先
生

(協力担当：川崎先生、前原先生、國吉先
生、江口先生、吉田先生)

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バ
ッドキアリ症候群共通

1. どのような症状に対して治療が必要
か？

2. 重症度を規定する因子は何か？

3. 重症度を決定するために必要な検査は
何か？

バッドキアリ症候群

4. 肝移植の適応基準は何か？

「内視鏡診断治療・IVR」主任：小原
先生

(協力担当：前原先生、國分先生、吉田先
生、古市先生)

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バ
ッドキアリ症候群共通

1. 食道胃静脈瘤の治療適応は肝硬変患者
と同様で良いのか？

2. 食道胃静脈瘤破裂に対してS-Bチュ
ーブは有効か

3. 食道胃静脈瘤治療に対して内視鏡治療

は有効か？

4. 胃静脈瘤に対してB-RTOは有効か？
5. 胃静脈瘤破裂に対して cyanoacrylate 系薬剤注入法は有効か？
6. 補助療法としてのPSEは有効か？
肝外門脈閉塞症
7. 異所性静脈瘤破裂に対する cyanoacrylate 系薬剤注入法は有用か？
8. 閉塞門脈に対するステント挿入術は有効か？
バッドキアリ症候群
7. BCS に対して IVR ステント挿入術は有効か？

【全国疫学調査について】

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業「疫学調査班」の協力の元に、平成 27 年度に全国疫学調査を実施した。実施に先立ち、平成 26 年の時点で東京医科大学（門脈血行異常症分科会）と大阪市立大学（疫学調査班）の倫理委員会から承認を得た（東京医科大学受付番号 2832、大阪市立大学受付番号 2949）。平成 27 年 1 月に対象医療機関の関連診療科責任者宛に、「一次調査のお願い」と「一次調査票」を送付した。平成 27 年 5 月～9 月に二次調査を実施した。データセンターから、一次調査に回答した診療科の担当医宛に、「二次調査のお願い」と人数分の「二次調査個人票」を送付し回答を得た。

D. 考察

診療ガイドライン大改訂版作成に関しては、現時点で「草案」まで終了しており、来年度（平成 28 年度）は、このガイドラインに対して外部評価を依頼する予定である。外部評価委員として、日本門脈圧亢進症学会の学術委員に依頼を予定している。進捗状況は計画通りであり、マイルストーンは 100 パーセント達成できている。平成 26 年度より開始した作業であるが、平成 28 年度に完成する。

現在、旧ガイドライン（2013 年度版）（以下の添付ファイル参照）を英訳し、英文誌に投稿している。これに関しても、来年度中に出版を予定している。

全国疫学調査に関しては、平成 28 年度に解析を予定している。大阪市大の公衆衛生学教室が解析を担当する

E. 結論

診療ガイドライン大改訂版の作成作業は 3 年間で予定としていた。班員の多大な努力の結果、達成は確実な状況である。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン (2013 年)

門脈血行異常症の診断のガイドライン

特発性門脈圧亢進症診断のガイドライン

I. 概念と症候

特発性門脈圧亢進症とは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、門脈血栓などの症候を示す。通常、肝硬変に至ることはなく、肝細胞癌の母地にはならない。本症の病因は未だ不明であるが、肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説などが言われている。

II. 疫学

2004 年の年間受療患者数（有病者数）の推定値は 640～1070 人である（2005 年全国疫学調査）。男女比は約 1:2.7 と女性に多い。確定診断時の年齢は、40～50 歳代にピークを認め、平均は約 49 歳である。

III. 検査所見

1. 一般検査所見

- 1) 血液検査：一つ以上の血球成分の減少を示す。特に血小板の減少は顕著である。
- 2) 肝機能検査：軽度異常にとどまることが多い。
- 3) 内視鏡検査：しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2. 画像検査所見

- 1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査
 - (a) しばしば巨脾を認める。
 - (b) 肝臓は病期の進行とともに、辺縁萎縮と代償性中心性腫大を呈する。
 - (c) 肝臓の表面は平滑なことが多いが、大きな隆起と陥凹を示し全体に波打ち状を呈する例もある。
 - (d) 肝内結節（結節性再生性過形成や限局性結節性過形成など）を認めることがある。
 - (e) 著明な脾動静脈の拡張を認める。
 - (f) 超音波ドプラ検査で著しい門脈血流量、脾静脈血流量の増加を認める。
 - (g) 二次的に肝内、肝外門脈に血栓を認めることがある。
- 2) 上腸間膜動脈造影門脈相ないし経皮経肝的門脈造影
肝内末梢門脈枝の走行異常、分岐異常を認め、その造影性は不良である。時に肝内大型門脈枝、肝外門脈に血栓形成を認めることがある。
- 3) 肝静脈造影および圧測定
しばしば肝静脈枝相互間吻合と“しだれ柳様”所見を認める。閉塞肝静脈圧は正常または軽度上昇している。
- 4) 超音波エラストグラフィによる肝と脾の弾性測定で、肝の弾性の軽度増加と、脾の弾性の著しい増加を認めることが多い。

3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の内眼所見：肝萎縮のあるもの、ないものがある。肝表面では平滑なもの、波打ち状や凹凸不正を示すもの、さらには肝の変形を示すものがある。肝割面では、肝被膜下の肝実質の脱落をしばしば認める。肝内大型門脈枝あるいは門脈本幹は開存しているが、二次性の閉塞性血栓を認める例がある。また、過形成結節を呈する症例がある。肝硬変の所見はない。
- 2) 肝臓の組織所見：肝内末梢門脈枝の潰れ・狭小化や肝内門脈枝の硬化症、および異常血行路を呈する例が多い。門脈域の緻密な線維化を認め、しばしば円形の線維性拡大を呈する。肝細胞の過形成像がみられ、時に結節状過形成を呈する。ただし、周囲に線維化はなく、肝硬変の再生結節とは異なる。
- 3) 脾臓の内眼所見：著しい腫大を認める。
- 4) 脾臓の組織所見：赤脾髄における脾洞（静脈洞）増生、細網線維・膠原線維の増加や、脾柱における Gamna-Gandy 結節などを認める。

IV. 診断

本症は症候群として認識され、また病期により病態が異なることから一般検査所見、画像検査所見、病理検査所見によって総合的に診断されるべきである。確定診断は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされるべきである。診断に際して除外すべき疾患は肝硬変症、肝外門脈閉塞症、バッド・キアリ症候群、血液疾患、寄生虫疾患、肉芽腫性肝疾患、先天性肝線維症、慢性ウイルス性肝炎、非硬変期の原発性胆汁性肝硬変など