

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：EH0、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、EH0、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、EH0、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）、EH0：770 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、EH0 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、EH0 1.43：1、BCS 1.43：1 であり、最近 10 年間に大きな変化を認めていないと考えられた。

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・費用が多額であり、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、EH0：8 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、EH0：5 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%、EH0：20%、BCS：56%、診断時の平均年齢は IPH：48.9 歳、EH0：42.8 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、EH0:3 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。