

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

門脈血行異常症に関する全国疫学調査

研究協力者	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准教授
研究分担者	橋爪 誠	九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座	教授
研究協力者	古市 好宏	東京医科大学消化器内科	講師
研究協力者	鹿毛 政義	久留米大学先端癌治療センター	教授
研究協力者	小原 勝敏	福島県立医科大学消化器内視鏡先端医療支援講座	教授
研究協力者	國吉 幸男	琉球大学大学院医学研究科胸部心臓血管外科学講座	教授
研究協力者	吉治 仁志	奈良県立医科大学第三内科	教授
研究協力者	北野 正剛	大分大学	学長

研究要旨：「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）」と共同で、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）の全国疫学調査を実施した。

一次調査の結果、2014年の年間受療患者数（95%信頼区間）は、IPH：1000人（95%信頼区間、810-1300人）、EHO：770人（610-930人）、BCS：410人（300-530人）と推定された。うち診断から1年以内の新患は、IPH：10%、EHO：12%、BCS：21%であった。男女比はIPH 0.39：1、EHO 1.33：1、BCS 1.47：1、発症時の平均年齢はIPH：44.7歳、EHO：25.2歳、BCS：38.3歳であった。BCSでは喫煙習慣、飲酒習慣を有する者が多く、疾患の発症に関与している可能性がある。主要症候については、食道静脈瘤および脾腫を3疾患共に高頻度で認めた。診断時の重症度を検討したところ、重症度Ⅲ以上の患者はIPH：63%、EHO：58%、BCS：44%を占めた。静脈瘤に対する治療内容は内視鏡的治療が主流であったが（食道静脈瘤治療の約9割、胃静脈瘤治療の約5割）、胃静脈瘤に対してはIVR治療も増加傾向にある。脾機能亢進症に対しては手術治療が3/4、IVR治療が1/4であった。BCSの閉塞パターンは下大静脈閉塞型21%、肝静脈閉塞型22%、混合型58%であり、閉塞・狭窄部位に対する治療としてはIVR治療が圧倒的に優位であった。転帰として「悪化・死亡」を報告した者はIPH、EHOの約1割、BCSの約2割であり、死因の内訳は肝不全や肝がんが約半数を占めた。

過去に実施した全国疫学調査の結果（1999年、2005年）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、好発年齢、症状、検査所見、転帰は最近15年間に大きな変化を認めなかった。

A. 研究目的

我々は、これまでに、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）の臨床疫学特性を明らかにするため、臨床調査個人票や定点モニタリングシステム、全国疫学調査

を用いた検討を実施してきた。しかし、臨床調査個人票はBCSのみに適用されているシステムでありIPHやEHOに関するデータはないという限界点を有する。また、定点モニタリングシステムは2012年度から開始した登録システムであり、未だ患者数の登録が限られ

ているという限界点がある。一方、全国疫学調査は全国の医療機関を対象に行う調査であるため頻回に実施するのは困難であるが、門脈血行異常症の臨床疫学特性に関して最も精度の高い情報が得られる手法である。我々はこれまでも約10年に1回の頻度で全国疫学調査を実施しており、直近で実施したのは2005年である。そこで、2015年、門脈血行異常症の全国疫学調査を行ない、当該疾患の年間受療患者数を推計するとともに、臨床疫学像の変遷を検討したので報告する。

B. 研究方法

「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¹⁾に従って実施した。

全国疫学調査は、一次調査と二次調査で構成される。一次調査では、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、小児科、および小児外科を標榜する全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院99床以下：5%、100-199床：10%、200-299床：20%、300-399床：40%、400-499床：80%、500床以上：100%、大学病院：100%とした。特に患者が集中すると考えられる6医療機関は、特別階層として100%の抽出率で調査対象に含めた。一次調査の調査内容は、2014年1月1日から2014年12月31日の期間に、IPH、EHO、BCSの各疾患で受診した患者数（男女別）である。2015年1月に一次調査を開始した。同年2月、一次調査に未回答の診療科に対し、再依頼状を送付した。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、人数分の調査個人票を送付し、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集した。調査内容は、基本特性（性別、生年月、病名、発症日、診断日）、家族歴、既往歴、診断時の症状、検査所見（血液、内視鏡、画像、組織）、診断後の治療、転帰、などである。2015年7月に二次調査を開始し、同年10月、二次調査に未回答の診療科に対し、再依頼状を送付した。調査項目に記入漏れがある場合は、情報の精度を確保するため、記入漏れ項目の補完に関する再依頼を行なった。

年間受療患者数の推計は、調査プロトコル¹⁾に従い、各層における報告患者数を回収率および抽出率で除した後、（1-二次調査のデータから得られた重複率：同一患者が複数の診療科から報告される割合）を乗じることにより層別患者数を推計した。さらにこの層別推計患者数を合計して2014年の年間受療患者数を算出した。二次調査の集計では、基本統計量の算出を行なった。血液検査データはSRL基準値²⁾に基づき、減少、正常、上昇に分類した。欠損値はその項目の集計から除外した。解析にはSAS Version 9.3（SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA）を用いた。（倫理面への配慮）

一次調査は受診患者数、性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。

二次調査では診療録から臨床情報を収集するため、個人情報保護の観点より配慮する必要がある。従って、二次個人調査票には氏名および施設カルテ番号を記載せず、本調査独自の調査対象者番号のみ記載し、施設カルテ番号と調査対象者番号の対応表は各診療科で厳重に保管することを依頼した。なお、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によると、二次調査は「匿名化された既存情報のみを用いる観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、参加施設の外来および病棟に「特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッド・キアリ症候群の患者様へのお知らせとお願い」というポスターを掲示することにより行う。

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。

C. 研究結果

15,115診療科から4,001診療科（26.5%）を抽出し、一次調査の調査依頼を行なった。その結果、2,442診療科から回答が得られ、回収率は61.0%に達した。2,442診療科のうち、「患者あり」と回答した診療科は299であり、報告患者数は合計920人（IPH：388人、EHO：354人、BCS：178人）であった。二次調査では、合計176診療科から調査票の返送が得られ（回収率：59.0%）、合計602

人 (IPH : 279 人、EHO : 211 人、BCS : 112 人) の臨床情報を得た。

二次調査のデータから得られた重複率 (IPH : 0.0071、EHO : 0.0186、BCS : 0.0261) を考慮し、2014 年の年間受療患者数 (95%信頼区間) を推計した結果、IPH : 1000 人 (810-1300 人)、EHO : 770 人 (610-930 人)、BCS : 410 人 (300-530 人) という結果を得た。有病率 (人口 10 万対年間) は、IPH 0.77、EHO 0.61、BCS 0.33、男女比は IPH 0.39 : 1、EHO 1.33 : 1、BCS 1.47 : 1 であった。

発症時の年齢が推定できた者は全体の 59.8% であり、発症時の平均年齢は IPH : 44.7 歳、EHO : 25.2 歳、BCS : 38.3 歳であった。

確定診断を受けている患者は、IPH 74%、EHO 93%、BCS 86% であり、確定診断時の平均年齢は IPH : 47.0 歳、EHO : 33.1 歳、BCS : 40.5 歳であった。EHO に関しては、10 歳未満と 40 歳代に 2 峰性のピークを認め、IPH では 50 歳代、BCS では 20~40 歳代が多かった (図 1)。

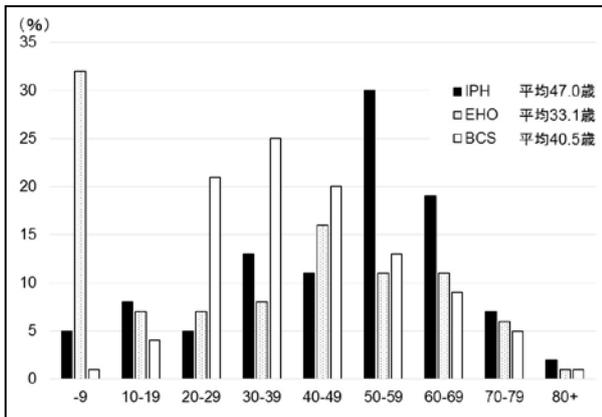


図 1. 確定診断時の年齢

診断から調査時までの期間が 1 年以内の者 (新患と定義) は、IPH 10%、EHO 12%、BCS 21% であった。

家族歴は IPH で 4 人、EHO で 3 人に認め、その内訳としては父親が多かった (表 1)。

表 1. 家系内発症

	IPH	EHO	BCS
あり	4 (2%)	3 (2%)	0 (0%)
内訳			
父	1 (33%)	2 (66%)	
兄弟		1 (33%)	
姉妹	2 (66%)		
未記載	1		

嗜好品・薬物の使用歴については、BCS 患者で喫煙歴、飲酒歴を有する者が多かった (表 2)。また、経口避妊薬の使用歴も BCS 患者でのみ認めた。

表 2. 嗜好品・薬物の使用歴

	IPH	EHO	BCS
喫煙	36 (15%)	35 (18%)	37 (40%)
飲酒 (時々)	36 (15%)	34 (18%)	24 (26%)
飲酒 (毎日)	20 (8%)	24 (12%)	18 (20%)
経口避妊薬	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)

表 3. 既往歴

	IPH	EHO	BCS
新生児臍炎	0 (0%)	4 (2%)	0 (0%)
胆嚢胆管炎	7 (3%)	17 (9%)	2 (2%)
膵炎	1 (0%)	8 (4%)	0 (0%)
肝炎	18 (7%)	16 (8%)	11 (11%)
静脈血栓症	14 (6%)	5 (3%)	14 (15%)
うっ血性心不全	3 (1%)	9 (5%)	2 (2%)
膠原病	18 (7%)	2 (1%)	5 (5%)
血液疾患	25 (10%)	13 (6%)	6 (6%)
悪性腫瘍	27 (10%)	25 (12%)	9 (9%)
輸血歴	39 (17%)	32 (18%)	6 (7%)
腹腔内手術	41 (15%)	35 (17%)	15 (14%)
摘脾術既往	24 (9%)	12 (6%)	1 (1%)

既往歴としては、IPH や BCS に比べて、EHO では新生児臍炎、胆嚢胆管炎、膵炎、うっ血性心不全を有した者が多かった (表 3)。3 疾患全体でみた肝炎の内訳としては、B 型 41%、C 型 27%、アルコール 22%、その他 20% であり、疾患別でも同様の分布であった。BCS では、静脈血栓症を有する者が 15% 存在した。また、IPH では、膠原病や血液疾患を有する者が多いようであった。

表 4. 診断時の症状

	IPH	EHO	BCS
吐下血	85 (34%)	67 (35%)	12 (11%)
脾腫	202 (89%)	107 (63%)	59 (63%)
浮腫	31 (14%)	18 (10%)	34 (37%)
腹水	39 (17%)	33 (19%)	41 (41%)
黄疸	4 (2%)	13 (7%)	11 (11%)
肝不全	5 (2%)	3 (2%)	8 (8%)
肝性脳症	9 (4%)	6 (3%)	8 (8%)
下肢静脈瘤	6 (3%)	1 (1%)	17 (19%)
腹壁皮下静脈怒張	15 (7%)	9 (5%)	22 (25%)

診断時の症状としては、IPH と EHO の約 1/3 は吐下血を認め、脾腫は IPH の 89%、EHO、BCS の 63% に認めた (表 4)。BCS では腹水、浮腫を 1/3 強に認め、黄疸、肝不全、肝性脳症など肝疾患の進展が疑われる者が約 10% に存在することが推定された。

診断時の血液検査所見を表 5 に示す。白血球数が 3300 未満に低下した者は IPH で 42% と多かったが、EHO、BCS は 10% 前後であった。診断時の吐下血の影響を受けて、ヘモグロビン減少 (男: <13.7g/dL、女: <11.6g/dL) を認めた者は IPH や EHO で多かった。脾腫の影響を受けて、血小板減少 (15.8 万未満) を IPH の 83%、EHO、BCS の約 6 割に認めた。PT が 70% 未満に低下したものは BCS で半数であった。また、アルブミン減少 (<4.1g/dL) を 3 疾患とも約 6 割に認めた。ビリルビン値が 1.6mg/dL 以上に上昇した者は BCS で約 4 割、AST 上昇 (31IU/L 以上) を 4~5 割、ALT 上昇 (男: >42IU/L、女: >23IU/L) を 3 割前後に認めた。BCS ではアンモニア値の上昇 (67 μ g/dL 以上) を半数以上に認め、AFP 上昇 (11ng/mL 以上) を約 1/4 に認めた。

表 5. 診断時の血液検査所見

	IPH	EHO	BCS
白血球減少	95 (42%)	23 (14%)	9 (10%)
ヘモグロビン減少	145 (64%)	90 (57%)	34 (39%)
血小板減少	189 (83%)	92 (58%)	57 (65%)
PT 低下	45 (24%)	52 (39%)	42 (54%)
アルブミン減少	128 (58%)	90 (58%)	52 (60%)
BiI 上昇	35 (16%)	26 (16%)	34 (39%)
AST 上昇	91 (40%)	73 (46%)	43 (49%)
ALT 上昇	64 (29%)	46 (30%)	24 (28%)
NH ₃ 上昇	32 (30%)	28 (39%)	27 (55%)
AFP 上昇	3 (3%)	7 (13%)	13 (25%)

肝組織所見により肝硬変と診断された者は IPH で 7 人 (2%)、EHO で 2 人 (1%)、BCS で 13 人 (12%) であった。また、画像所見により肝腫瘍を有した者は、IPH で 17 人 (7%)、EHO で 16 人 (9%)、BCS で 16 人 (17%) であった。

画像所見により BCS の閉塞パターンを検討したところ、下大静脈閉塞型 16 人 (21%)、肝静脈閉塞型 17 人 (22%)、混合型 45 人 (58%) であった。

表 6. 診断時の内視鏡所見

	IPH	EHO	BCS
食道静脈瘤	184 (79%)	110 (67%)	52 (57%)
F2 以上	120 (52%)	72 (44%)	28 (31%)
胃静脈瘤	95 (41%)	78 (50%)	21 (23%)
F2 以上	39 (23%)	39 (25%)	9 (10%)

食道・胃静脈瘤の保有状況を表 6 に示す。IPH の 8 割、EHO の 7 割、BCS の 6 割に食道静脈瘤を認め、うち半数強が F2 以上の静脈瘤であった。胃静脈瘤は EHO で半数に認めたが、BCS では 23% と少なかった。

診断時の重症度を検討したところ、重症度 III 以上の患者は IPH 63%、EHO 58%、BCS 44% を占めた (表 7)。

表 7. 診断時の重症度

	IPH	EHO	BCS
I	34(12%)	42(20%)	17(15%)
II	69(25%)	47(22%)	46(41%)
III	80(29%)	46(22%)	23(21%)
IV	9(3%)	6(3%)	8(7%)
V	87(31%)	70(33%)	18(16%)

診断後に、食道静脈瘤の治療を受けた者は、IPHの187人(68%)、EHOの124人(59%)、BCSの31人(28%)であり、治療内容の内訳は内視鏡治療が9割強、手術治療が1割であった。胃静脈瘤の治療を受けた者は、IPHの56人(21%)、EHOの49人(24%)、BCSの7人(6%)であり、治療内容の内訳は内視鏡治療が4~6割、手術治療が3割、IVR治療が2割であった。

診断後に、脾機能亢進症に対する治療を受けた者はIPHで119人(43%)、EHOで66人(32%)、BCSで8人(7%)であった。治療内容の内訳は手術治療が約3/4、IVR治療が約1/4を占めた。

BCS患者で、診断後に閉塞・狭窄部に対する治療を受けた者は52人(48%)であり、治療内容の内訳は手術治療が約15%、IVR治療が約7割、薬物治療が2割弱であった。

肝移植はEHOで1人、BCSで7人に施行されており、うち脳死肝移植は1人(BCS)のみで、生体肝移植がほとんどであった。

診断時と比較した現在の状況としては、3疾患とも約3割が改善・治癒を示した(表8)。悪化・死亡を報告した者はIPH、EHOでは約1割であったが、BCSでは約2割を占めた。2014年の1年間に死亡した者は、IPH:11人(4%)、EHO:11人(5%)、BCS:10人(9%)であった。死因としては、消化管出血がEHOの1人、BCSの1人のみであり、肝不全が3~4割、肝がんが1~3割を占めた。その他としては、IPHで肝門部胆管癌1人、敗血症2人、腹腔内出血1人、間質性肺炎1人、不明1人、EHOで肝門部胆管癌1人、胆管癌1人、膵癌1人、不明1人、BCSで横行結腸癌1人、脳卒中2人、肺炎1人、などであった。

表 8. 診断時と比較した現在の状況

	IPH	EHO	BCS
治癒	5(2%)	5(2%)	2(2%)
改善	83(30%)	60(29%)	34(31%)
不変	159 (58%)	115 (55%)	51(46%)
悪化	18(7%)	19(9%)	14(13%)
死亡	11(4%)	11(5%)	10(9%)
【死因】			
消化管出血	0(0%)	1(9%)	1(10%)
肝不全	4(36%)	3(27%)	4(40%)
肝がん	1(9%)	3(27%)	1(10%)
その他	6(55%)	4(36%)	4(40%)

D. 考察

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。これまでには、1984年、1999年³⁾、2005年⁴⁾に「門脈血行異常症の全国疫学調査」を行っており、このうち、1999年、2005年調査は今回と同様の手法により実施している。今回の調査結果を、1999年および2005年調査の結果と比較すると、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る。(図2)。

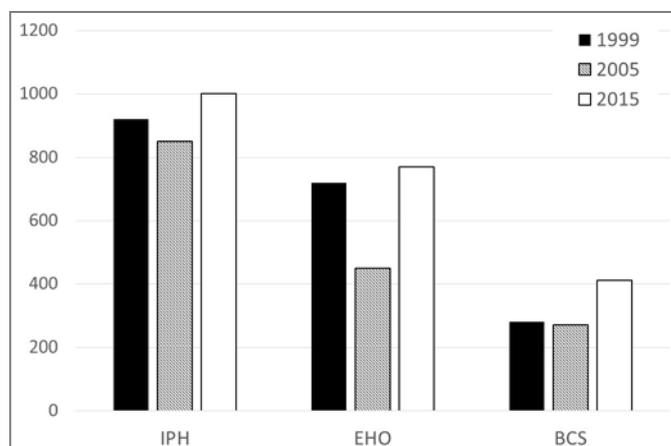


図 2. 推定患者数の推移

患者の中に占める新患・旧患の内訳を検討したところ、IPH、EHO では診断から1年以内の新患が減少傾向にあり、診断から10年以上経過した旧患が増加傾向にある(図3)。BCS においても診断から10年以上経過した旧患が増加傾向にあるものの、診断から1年以内の新患も約20%存在している(2015年調査)。従って、BCS では旧患が蓄積する一方で、新患もある程度存在することから、患者数の増加につながった可能性が考えられる。

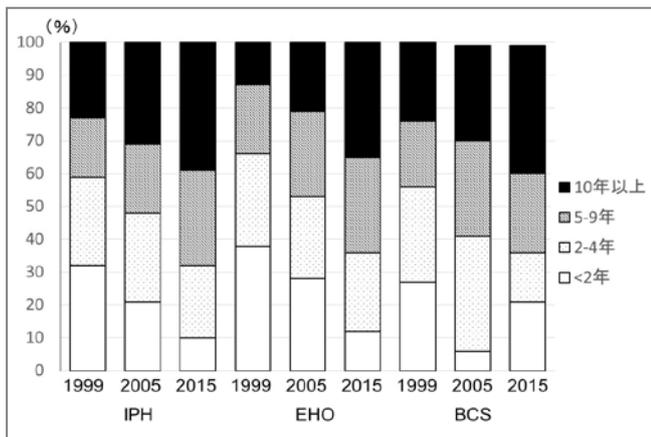


図3. 診断から調査時までの経過年数

男女比、発症時年齢、診断時年齢に関しては、過去2回の調査と比較し、大きな変化を認めていない。

各疾患の発症関連要因を検討するため、嗜好品・薬物使用歴および既往歴に関する情報を収集した。飲酒歴に関しては、BCSにおける喫煙者の割合(40%)、飲酒者の割合(46%)が、一般集団⁵⁾と比較して高い傾向があった。門脈血行異常症の定点モニタリング調査においても同様の傾向を認めており、BCSの発症に喫煙・飲酒習慣が関与している可能性が考えられる。既往歴に関する過去の報告では、①IPH: 自己免疫異常との関連、②一次性EHO: 新生児臍炎、乳幼児期の門脈系血管炎による血栓性静脈炎との関連、③二次性EHO: 腫瘍、血液疾患、胆嚢胆肝炎、膵炎、新生児臍炎、手術、薬剤との関連、④二次性BCS: 肝癌、転移性肝腫瘍、うっ血性心疾患との関連、などが示唆されている⁶⁾。今回の解析において、IPHに血液疾患、膠原病、静脈血栓症、悪性腫瘍、EHOに新生児臍炎、悪

性腫瘍、血液疾患、胆嚢胆管炎、膵炎、BCSでは悪性腫瘍、静脈血栓症、血液疾患を認め、Etiologyに関与している可能性がある。しかし、これらの既往歴を有しない症例はIPHで68%、EHOで64%、BCSで65%を占め、多くの症例で原因は未だ不明である。また、本研究はあくまでもcase seriesとしての検討であるため、発症関連要因を調査するためには症例・対照研究などの分析疫学研究手法による検討が必要である。

診断時の症状、検査所見、転帰に関しては、2005年調査時と比較し、大きな変化を認めていない⁴⁾。BCSの閉塞パターン(下大静脈閉塞型21%、肝静脈閉塞型22%、混合型58%)においても、2005年調査時(下大静脈閉塞型24%、肝静脈閉塞型14%、混合型62%)とほぼ同様である。一方、静脈瘤の治療内容については、内視鏡治療が主流になりつつある。また、胃静脈瘤に対する治療やBCSの閉塞・狭窄部に対する治療内容として、IVR治療の占める割合が増加傾向にある。内視鏡治療やIVR治療は、手術治療と比較すると、侵襲性が低く、今後、ますます普及していくものと考えられる。

転帰に関しては、「悪化・死亡」を報告した者はIPH、EHOの約1割、BCSの約2割であり、3疾患とも予後は比較的安定していると考えられ、この傾向は2005年調査時と同様である⁴⁾。死因として、消化管出血の占める割合は約1割であったが、肝不全・肝がんの占める割合は約半数であったことを考慮すると、門脈血行異常症の予後をさらに改善するには、消化管出血のコントロールのみならず、肝疾患の進展を抑制すること、肝がんの定期的なスクリーニングを行なうことが重要であると考えられた。

参考文献

- 1) 川村孝 編著: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究班」2006.
- 2) SRL 総合検査案内ホームページ (<http://test-guide.srl.info/>)
- 3) 田中隆, 廣田良夫, ほか: 門脈血行異常症全国疫学調査二次調査集計報告. 厚生

科学研究特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 12 年度研究業績集.

なし

3. その他

なし

- 4) 廣田良夫, 大藤さところ, ほか: 門脈血行異常症の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業) 門脈血行異常症に関する調査研究班 平成 18 年度報告書
- 5) 厚生労働省. 平成 26 年国民健康・栄養調査結果の概要.
- 6) 山口将平, 橋爪誠: 消化器難病. 臨床と研究 82 巻 7 号 (2005)

E. 結論

全国の医療機関を対象に、門脈血行異常症の全国疫学調査を実施した。本調査の結果、IPH、EHO の患者数は、最近 15 年で大きな変化を認めていないが、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、好発年齢、症状、検査所見、転帰は最近 15 年間に大きな変化を認めなかった。死因としては、肝不全や肝がんの占める割合が約半数であり、門脈血行異常症の予後をさらに改善するには、消化管出血のコントロールのみならず、肝疾患の進展を抑制すること、肝がんの定期的なスクリーニングを行なうことが重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

大藤さところ、福島若葉、中村好一・門脈血行異常症の全国疫学調査・第 27 回日本疫学会学術総会・ベルクラシック甲府・平成 29 年 1 月 27 日

大藤さところ、福島若葉、中村好一・門脈血行異常症の全国疫学調査・第 75 回日本公衆衛生学会総会・グランフロント大阪・平成 28 年 10 月 26 日

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