

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
総合研究報告書

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：平成 26 年度～28 年度における原発性胆汁性胆管炎（PBC）分科会の研究目的は、まず、本分科会における研究成果、および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、および、2015 年に欧米で PBC の病名が変更されたのを受け、本邦でも実態にそぐわないとの批判があった原発性胆汁性「肝硬変」という病名を変更・周知することであった。診療ガイドラインの改訂については、2015 年に第 16 回 PBC 全国調査を施行して実態を把握し、あわせてベザフィブラート投与例、肝不全・肝移植例などの重症例、QOL 調査などを通してエビデンスを蓄積し、2016 年に診療ガイドライン追補版 2017 を作成した。また病名変更については、日本語での新たな病名として原発性胆汁性胆管炎を確定し、日本肝臓学会・日本消化器病学会へ病名変更を要望し、両学会および日本医学会で決議・承認された。

A. 研究目的

本研究班は肝・胆道領域における指定難病、すなわち自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）、原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、およびその他の難治性疾患（劇症肝炎、肝内結石症、肝外門脈閉塞症）、以上 8 疾患を研究対象とし、長年研究を継続している。これらの疾患について適宜全国調査を行い、本邦における実態を把握して現状における問題点を抽出するとともに、研究成果の医療従事者や一般市民に対する周知を図ってきた。

平成 26 年度～28 年度においては、以下の 3 点を目的とした。

(1) 指定難病である AIH、PBC、PSC、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症の 5 疾患のうち、すでに診断基準・重症度

分類・診療ガイドラインが作成されている AIH、PBC、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症についてはこれを改訂、PSC についてはあらたに作成し、関連学会の承認を得ること。

(2) 小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患について、「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班（研究代表者：仁尾正記）と連携し、シームレスな移行期医療の推進を図ること。

(3) これらの研究結果をひろく医師・一般に周知し、難治性の肝・胆道疾患の理解や予後の改善に寄与すること。

B. 研究方法

(1) AIH：全国調査を実施し、結果を解析し公表する。また現在行っている重症度判定基準の妥当性検証の結果を踏まえ判定基準の見直しを行う。急性肝炎様に発症

する AIH の診断指針を策定する。さらに従来解析されてこなかった小児 AIH、および患者の QOL 調査結果を解析する。これらの結果を踏まえて AIH 診療ガイドラインを改訂する。

(2) PBC：全国調査を実施する。また、患者の QOL 調査、ことに QOL を著しく阻害しうる皮膚搔痒感についての実態調査を行う。現在の第 1 選択薬であるウルソデオキシコール酸の治療効果不良例に対して投与されることの多いベザフィブラート使用例についての成績をまとめる。肝不全・肝移植例などの重症例について症例を集積する。これらの結果を踏まえて PBC 診療ガイドラインを改訂する。さらに欧米の動向にあわせて本邦でも病名の変更する(原発性胆汁性肝硬変→原発性胆汁性胆管炎)とともに、関連学会および行政への働きかけを行う。

(3) 肝内結石症・硬化性胆管炎：両疾患についての全国調査を実施するとともに、その結果を踏まえ重症度分類を含む診断基準を策定・改訂し、肝内結石症および硬化性胆管炎の診療ガイドラインを作成する。

(4) 門脈血行異常症：全国調査を実施し、結果を解析する。日本医療研究開発機構 (AMED)「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を日本門脈圧亢進症学会の評議員施設まで拡大して行う。これらの結果を踏まえて Minds ガイドラインに沿った門脈血行異常症診療ガイドラインを作成する。

(5) FH：各年度に発症した症例の全国調査を行う。これら長年に亘る全国調査の成績を基に、人工肝補助療法、免疫抑制療法

などの標準化を図り、平成 28 年度には肝移植適応基準を最新化することを目指すとともに、欧米で問題となっている Acute-on-Chronic に関して我が国における位置付けを明確にする。

(6) 関連学会と連携し、小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患に罹患した患児・患者が、現在どの診療科でどのように診療されているかについての実態調査を行う。あわせて、成人を診療している医師向けの小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患診療ガイドブックを作成する。

(7) 研究成果周知のため、一般向け・医師向けのホームページを作成する。また、若手医師を対象とした難治性の肝・胆道疾患の研修会を開催する。

C. 研究結果・考察

1. 自己免疫性肝炎 (AIH) (大平研究分担者、原田研究分担者)

(1) 診療ガイドラインの改訂
本研究班が作成した自己免疫性肝炎診療ガイドライン (2013 年) を再度見直し、内容を一部追記し、自己免疫性肝炎診療ガイドライン (2016) を作成した。2013 年と同様に、エビデンスとなる文献については、1993/01/01~2015/12/31 の間に発表された文献を PubMed-Medline 及び Cochrane Library 医学中央雑誌、厚生労働省班会議報告書等で検索した。作成案は作成委員会で頻りに意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する班員全員に送付してコメントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。

(2) AIH 全国調査のサブ解析
本邦における 2009 年以降の AIH の臨床像

と治療状況を明らかとすることを目的に全国調査を行い、105施設から1682例の症例が集積された。昨年報告した主要な解析結果に引き続き、本年度は1) 高齢発症・若年発症, 2) 男性, 3) 脂肪肝合併例, 4) ステロイド無効例, 5) 再燃例の特徴を明らかにすべくサブ解析を行った。その結果、高齢発症例は薬物服用歴が多く、悪性腫瘍発生が多いこと、若年発症例は病理学的に急性肝炎が多く、自己免疫性疾患の合併が多いこと、男性は改訂版 AIH スコアが低く、飲酒歴が多いこと、脂肪肝合併例は15.6%ありALP値が低いこと、ステロイド無効例にHLA-DR4陽性例はいなかったこと、再燃例はIgG値が高く予後が不良であることが示され、AIHの臨床学的な特徴が明らかになった。

(3) 急性肝炎期 AIH の臨床・病理評価と新規診断指針の策定

AIH分科会施設を中心に急性肝炎期AIHの症例を86症例集積し、臨床・病理評価を施行した。病理評価においては中野雅行先生(湘南藤沢徳洲会病院)にも評価を頂いた。臨床データでは、急性型AIHと臨床的に診断された症例ではANA陰性、IgG正常例もあり、診断基準(とくにsimplified criteria)の適応は困難である。ほとんどの例でステロイドが投与され、寛解が得られていた。再燃を認める例もあったが、ANA、IgGと再燃は関連しなかった。組織所見では、4名の病理医の統一見解として急性AIHで比較的特徴的とされた所見(centrilobular zonal necrosis、perivenular necroinflammatory activity、実質内の炎症、cobble stone appearance、plasma cell infiltration、emperipolesis)があげられた。しかし、AIHに

特徴とされる臨床所見を欠く症例においても組織像に大きな差はなかった。

(4) 重症度判定基準の評価と改訂

これまでの調査データ(画像所見も含め)と予後調査から本基準の妥当性を検証し、判定基準の改訂案を作成した。「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た。解析結果から、死亡および移植に至った症例は全て重症度判定基準の重症に判別され、現行の重症度判定は急性肝不全例については、死亡に至る可能性のある症例を選別する上で有用であることが確認された。一方、慢性症例の重症度評価も対応できるように、臨床検査所見においてASTまたはALT>200 U/lあるいはビリルビン>5mg/dlに拘わらずPT<60%単独で重症と判定できるものとした。

(5) 患者 QOL 調査の解析

AIHのQOL調査についてはこれまで実施されたことがなく、AIH患者275例、対照としてC型慢性肝炎患者88例、健常人97例に対してChronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)とSF36 v2を用いて解析を実施した。CLDQ、SF36共にAIH患者では健常人に比べQOLの低下が認められた。AIH患者において、検査値では血小板数がQOLと関連し、肝硬変や合併症の存在、さらにはステロイド使用がQOL低下に関与することが確認された。AIH患者の生活の質は健常人に比べ低下しており、病態や合併症さらにはステロイド使用に留意した診療が患者QOL向上の観点で必要と考えられた。

2. 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) (田中研究分担者、国土研究分担者)

(1) 名称変更

現在多くの PBC 患者は組織学的に肝硬変ではなく、旧称である原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis) という病名は多くの PBC 患者の病状とは乖離していた。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。その結果、両学会、およびその後日本医学会でも原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis) への病名変更が正式に決定され、厚生労働省をはじめとする行政でも新病名が使用されるに至っている。

(2) 第 16 回原発性胆汁性胆管炎全国調査

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。第 16 回 PBC 全国調査を行い、既登録症例 2762 例と新規登録 1415 例の報告が得られ、総登録症例は 9919 例となった。5 年生存率は無症候性-PBC98.1%、症候性-PBC82.2%、

10 年生存率は各々 94.6%、69.8%、20 年生存率は各々 85.7%、57.1% と前回調査時に比較して各病期で予後は改善している。経過中肝移植が施行された症例は 159 例あり、移植後生存率は 5 年生存率 86.4%、10 年生存率 83.9%、15 年生存率 78.9% であった。

(3) 日本人 PBC 患者における生活の質の検討

原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis; PBC) 患者の自覚症状の有無は重症度分類にも使用されており、その実態を明らかにすることは重要である。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 496 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 15%、29%、50% 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 30% のみであった。皮膚掻痒感は進行例・非進行例のそれぞれ 47%、28% で自覚されており、診断後経過年数、ALP、アルブミン、PT-INR と有意に相関していた。

(4) 早期 PBC 症例に対する治療待機の妥当性

本研究班より発行された PBC 診療ガイドラインでは、PBC 症例に対する治療開始時期について、胆道系酵素が正常値の 1.5 倍に上昇がみられた時、AST、ALT が異常値を呈する時、または肝組織像にて肝炎性の変化を確認した時点が推奨されている。しかしながら、PBC と診断後のウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与時期に関しては必ずしもコンセンサスは得られていない。

PBC 診断後の治療待機症例について検討することを目的とし、新潟県内の多施設共同研究に登録された PBC 症例中、PBC と診断後 1 年以上治療待機された 28 例について臨床背景と経過などを解析した。28 例中、13 例は平均 3.0 年間の無治療後に UDCA を開始されていたが、平均 8.9 年間の経過観察後の ALP 値は正常値に改善しており、治療待機による UDCA 治療反応性への影響は無いと考えられた。また、15 例は平均 5.7 年間、肝障害は軽度のまま無治療で経過観察されていた。以上より、胆道系酵素が低値であり、AST、ALT が異常値を呈していない PBC 症例では、無治療での経過観察も治療選択として妥当と考えられた。

(5) 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
2001-2004 年に大西班で行われた UDCA と BF の比較投与試験症例の追跡調査を行った。大西班登録症例における治療開始 1 年間の効果を、近年海外で報告された GLOBE Score と UK-PBC Risk Score を用いて再評価すると、いずれのスコアでも UDCA 単独投与に比べて UDCA+BF で有意に死亡リスクが低いとの結果が得られた。UDCA 投与群の約半数は、研究期間終了後に BF が併用されていたが、それらは必ずしもリスクの高い症例ではなく、主治医の考え方の影響が大きいと考えられた。

(6) 肝不全に至った PBC 症例の調査研究
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ため、これらの症例の重症化機構の解明は、PBC 研究に残された重要な課題のひとつである。国内 PBC 症例のコホート研究から、①黄疸・肝不全に至った PBC 症例の約 70%は

治療開始時に既に総ビリルビンが 1.5mg/dl 以上の進行症例であること、②黄疸・肝不全に至った PBC 症例の約 80%は gp210 抗体陽性であること、③gp210 抗体陽性症例でも、発症早期から治療が開始されて服薬コンプライアンスの良好な症例の予後は良好であることが示された。また、肝移植時の摘出肝には腫大肝と委縮肝があり、残存胆管の程度もまちまちであり、黄疸・肝不全に至る過程には、胆管と肝細胞障害に関連した様々な因子が heterogeneous に関与していることが示唆された。

(7) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植の前向き長期予後

本邦の原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の生体肝移植後長期予後に関する後ろ向き他施設研究で生命予後と再発の危険因子を明らかにしたが、症例蓄積期間が 15 年と長く術式や周術期管理の多様性が大きいこと、病理学的検証と抗ドナー抗体検査の画一性が担保されていないことが問題点となった。それらの問題点を修正し多施設前向き研究でその妥当性を検証し、成績向上を目指す。

(8) 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の診療ガイドライン追補版 2017 の作成

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の診療ガイドライン改定として、同追補版 2017 の作成を行った。今回の改定は、1. 病名の変更とともに、2. 2011 年版発行後 A) エビデンス総体の変化があり見直しが必要なクリニカルクエスション (CQ)、B) 新たに追加が必要な CQ、計 5 個を選定し、2011 版を追補する形式で行われた。具体的には UDCA 治療の効果判定、ならびに効果が得られない場合の対応について、さらに病理診断につ

いて、旧 CQ に対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定している。また本邦で保険収載された新しい止痒剤についての CQ も追加した。

3. 肝内結石・硬化性胆管炎（田妻研究分担者、国土研究分担者）

（1）肝内結石

1）コホート研究

1998 年全国調査に登録された肝内結石症例に対し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、コホート研究を立案・継続遂行した。

2）肝内結石診療ガイドライン・治療フローチャート・重症度分類策定

2016 年に日本消化器病学会より改訂版が刊行された胆石症診療ガイドライン 2016

（日本消化器病学会編、南江堂、東京）に肝内結石に関する Clinical Question(CQ)と診療フローチャートが記載されており、これを原案としてその不足領域を補う手法で「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班としてガイドラインの策定を進め、さらに治療フローチャート・重症度分類を策定した。

（2）原発性硬化性胆管炎（PSC）

1）診断基準・重症度分類作成

本研究班が行った 2015 年の全国アンケート調査の結果に基づいて PSC 診断基準を作成するとともに、2012 年の全国調査結果から本邦 PSC196 症例の予後決定因子を解析し、重症度分類を作成した。

2）原発性硬化性胆管炎の診療指針策定
研究班の肝内結石・硬化性胆管炎分科会のメンバーから担当者を選んで作成委員

会・Delphi 法による専門家委員会・評価委員会下を構成し、PSC の診療指針を作成した。評価委員会は胆道学会学術委員会に依頼し、海野倫明理事長にも加わって頂いた。

エビデンスの少ない分野でもあり、診療指針の作成にはエキスパートの意見を反映させやすい Delphi 法を用いることとした。

必要と思われるクリニカルクエスチョン

（CQ）を作成し、作成委員間でまずはメール審議。割り当てられた CQ を各担当者が推奨文、推奨度、エビデンスレベル、解説文を作成した。その際に行った文献検索方法は PubMed, Cochrane library、医学中央雑誌にて基本検索ワード「原発性硬化性胆管炎」、「Primary sclerosing cholangitis」、「PSC」と、各 CQ で定めた個々の検索キーワードを記載することとした。

各担当者が作成した推奨文、推奨度、エビデンスレベル、解説文をメール審議で修正後、face to face meeting 2 回で討論、内相を吟味して修正した。そのようにしてできた指針案を専門家委員会にてメールで採点した。定められた平均点をクリアするまで修正、討論、採点を繰り返すスタイルであるが、今回は全 CQ とも一回クリアした。その時に出了修正点をさらに修正。出来上がった指針案を評価委員会で評価。今回は胆道学会学術委員会を評価委員会として評価を行い、修正した。胆道学ホームページ上でパブリックコメントを受けて、完成に至る予定である。なお、作成した診療指針をわかりやすくするためにフローチャートを作成する予定である。

4. 門脈血行異常症（橋爪研究分担者）

(1) 門脈血行異常症の診療ガイドライン大改訂版と英文版ガイドラインの作成
ガイドラインスコープの作成、クリニカル
クエスションの抽出、システムチックレビ
ュー、推奨度作成を H26, H27 年度と行って
きたが、H28 年度は外部評価を依頼し、そ
の査読作業での指摘部位を修正する作業
をおこなった。外部評価については、日本
門脈圧亢進症学会の学術委員に依頼した。
指摘部位に対する修正作業を現在行って
おり、本年度中に大改訂作業が終了する見
通しである。また、H28 年度には、旧ガイ
ドライン (2013 年度版) の英文版の投稿
作業については、英訳し、英文誌
Hepatology Research 誌へ投稿した。アク
セプトされ、2017 年に掲載予定である。

(2) 門脈血行異常症に関する全国疫学調 査

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。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。

(3) バッド・キアリ症候群に対する直達 手術有用性についての検討

未だ有効な治療法のないバッド・キアリ症
候群において、國吉らの開発している肝静
脈形成術は有効な治療法であることが報
告されてきたが、術中に超音波血管内エコー
を使用することで、その治療成績の向上
がえられることが報告された。

(4) 個人調査表からみたバッド・キアリ 症候群の臨床像の検討

バッド・キアリ症候群の個人調査票への新
規登録症例は毎年 15 例程度であった。更
新症例は年 100 例程度を認め、疫学班の受
療者数のべ 400 人程度と比較すると少な
い者であった。これは治療介入の必要な症
例だけがその年度に申請しているためと
考えられた。発症年齢や男女比については
疫学班と同じ傾向であり、治療介入の種類
においては血管カテーテル治療が最多で
あった。今回調査票において、2007 年と
2012 年においては、下大静脈型と肝静脈
閉塞型との頻度は同等であった。

5. 急性肝不全 (持田研究分担者、井戸研 究分担者)

(1) 急性肝不全, LOHF の全国調査
わが国における急性肝不全の診断基準に
準拠して、2015 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 262 例 (非昏睡型 152 例, 急性型
64 例, 亜急性型 46 例) と LOHF 3 例登録
され、肝炎症例は 211 例 (非昏睡型 117
例, 劇症肝炎急性型 48 例, 亜急性型 43
例, LOHF 3 例), 肝炎以外の症例が 54 例
(非昏睡型 35 例, 急性型 16 例, 亜急性型
3 例, LOHF 0 例) であった。肝炎の症例は
前年までと同等であったが、肝炎以外の症
例が減少していた。

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
2015 年まで続いていた。一方、亜急性型
は 2014 年になってウイルス性症例が減少
したが、2015 年は増加に転じていた。2014
年になって免疫抑制・化学療法による再活
性化例が、HBs 抗原陽性キャリア、既往感

染例ともに減少したが、2015年にはともに再増加したことが、その要因であった。医原病であるB型肝炎の再活性化による死亡例は、2014年には血液領域では見られなくなったが、2015年には再び登録されており。すべての領域での啓発活動が必要になっている。

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。2014年には肝炎以外の非昏睡型症例、薬物性と自己免疫性の肝炎症例で予後が向上する動向が見られたが、2015年にはこれら成因の症例の救命率も低下していた。治療法に関して、肝移植の実施状況に前年までと大きな変化は見られていない。

以上の動向に関して、2016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

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8施設9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28年度は多施設共同研究として、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116例の慢性肝疾患症例を対象とした調査が完了した。その成因は、欧米および他のアジア諸国と異なっており、アルコール性以外にC型、NASH、自己免疫性なども多く、多彩であることが判明した。また、急性増悪の原因もアルコール多飲以外に、APASL基準では除外している

食道胃静脈瘤の破裂が重要であることが明らかになった。これらの成績を基に、平成29年度にはわが国独自のACLF診断基準を作成する予定である。

(3) WG-2 研究報告

急性肝不全、LOFの全国調査に登録された2004~2014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た。キャリアの急性増悪による急性肝不全では、核酸アナログと副腎皮質ステロイドの併用によって合併症の増加は認めず、予後不良例では年齢、病型、総ビリルビン濃度などを考慮して、早期より投与すべきとの結論を得た。また、同研究では、横須賀研究協力者も個別の検討を進めており、Pro-/anti-inflammatory cytokinesの血清濃度を測定することで、副腎皮質ステロイドの有用性を提示した。

(4) WG-3 研究報告

井上研究協力者を中心に、on-line HDFを中心とする人工肝補助療法の標準化を図る作業を継続している。まず、問題点を集約するために、医療従事者の人工肝補助に関する理解度を調査し、マニュアル作成に際しての想定質問の一覧を考案した。スタッフ教育を念頭においた、臨床の現場で有用なマニュアル作成を進めている。

6. 小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患 (田中研究分担者、大平研究分担者、持田研究分担者)

現在、小児期発症慢性疾患患者の継続診療にあたって、小児期医療から個々の患者にふさわしい成人期医療への移行変わり(移行期医療)が重要な課題となっている。これは肝・胆道疾患においても例外ではなく、小児期に発症した希少難治性肝胆道疾患

患者が成人した後もそのまま小児科医が診療を継続する 경우가多く、本来成人期の患者を診察すべき肝臓専門医が診療を担当しているケースは例外的と思われる。これにはさまざまな事情があるものと推察されるが、一つの理由として、肝臓専門医が小児期発症希少難治性肝・胆道疾患の診療に慣れておらず、小児科医としても患者を紹介しにくいことがあると考えられる。このような問題意識に立ち、以下の研究に着手した。

(1) 日本肝臓学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝胆膵外科学会、日本小児外科学会と連携し、小児期に発症する希少肝・胆道疾患患者が、現在どの施設・どの診療科で、どのように診療されているかについての実態調査を行う。これらの希少肝・胆道疾患患者の実態は現在明らかになっておらず、成人した患者がどのような身体的・社会的な問題を抱えているかについて把握することは緊喫の課題である。本調査は、まず一次調査としてこれらの症例の診療を行っているかどうかについてお伺いし、行っているとの回答があった施設に対して二次調査を行う予定としている。

(2) 本研究班および「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班合同による「小児期発症希少難治性肝胆道疾患移行期・成人期診療ガイドブック」(仮称)作成、および作成に向けたワーキンググループを設立する。先に述べたように、小児期に発症した肝・胆道疾患の診療には不慣れでよく分からない、というのが多くの肝臓専門医の本音だろう。また、成因不明の肝硬変を診た時にどのような代謝性疾患を思い浮かべ、どのような検査を

行うべきか、包括的に教えてくれるリソースは少ない。現在、両研究班では日本小児栄養消化器肝臓学会・日本肝臓学会に対し、小児期に発症し成人した希少難治性肝・胆道疾患患者を診療するための、また成人期に肝疾患・肝硬変の原因となりうる代謝性肝疾患やフォンタン手術後など様々な原因を列記し、鑑別診断・診療をすすめるためのガイドブックの作成、および作成ワーキンググループ設立を要望している。このようなガイドブックを肝臓専門医に提供できれば、小児期に発症する肝・胆道疾患のシームレスな移行期・成人期診療の実施に大きく貢献するものと期待される。ワーキンググループとして、内科側からは谷合麻紀子(東京女子医大・日本肝臓学会推薦)、菊地健太郎(帝京大学溝口病院)、田中篤の3名、小児科側からは窪田満(国立成育医療研究センター)、乾あやの(済生会東部病院)、佐々木英之(東北大学)、熊谷秀規(自治医大:日本小児栄養消化器肝臓学会推薦)の4名、計7名を予定している。

(3) 上記の行動計画を日本肝臓学会和文誌「肝臓」へ投稿した(58:3:168-169, 2017)(添付資料1)

7. その他

(1) 研究班ホームページ作成

本研究班が研究対象としている疾患のうちAIH、PSC、PBC、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症の5疾患は指定難病であり、これら5疾患をふくめた各疾患についての研究成果や知識の一般、及び医療従事者への周知・普及を目的として、2016年秋に研究班ホームページを立ち上げた

(<http://www.hepatobiliary.jp>)(添付資料2)。ここでは一般向けに各疾患の分か

りやすい解説や指定難病制度についての説明を記載し、加えて医療従事者向けの専門的な説明、一般向けの講演会の案内も掲載している。

(2) School of AutoImmune Liver Diseases (SAIL) 開催 (添付資料 3 : 同報告書、日本肝臓学会和文誌「肝臓」58:2:135-136, 2017)

本研究班が研究対象としている疾患のうち、AIH、PBC は自己免疫が病因に関与する自己免疫性肝疾患である。これら 2 疾患に対する若手医師の知識や研究への意欲を向上させ、我が国における診療レベルの向上を目的として、日本肝臓学会の後援を得て、2017 年 1 月 7 日～8 日に School of AutoImmune Liver Diseases (SAIL) を開催した。国内各施設から 40 歳以下の医師 34 名の参加を得て、東京大学アレルギーリウマチ科・山本一彦教授による特別講演「ヒトの免疫システムをいかに解析するか」、さらに自己免疫性肝疾患の免疫・遺伝学・病理的側面、胆汁酸や内科治療、移植治療などについての講演、さらには 2 回の分科会セッションに分かれ参加者にも発表をお願いし interactive な場を設け、有意義な時間を持つことができた。

(3) 新聞取材

2017 年、指定難病である PSC、AIH、PBC 疾患を広く一般市民に周知することを目的として、研究班として読売新聞の取材を受けた。取材結果は、「からだの質問箱」(2017 年 1 月 22 日、読売新聞) (添付資料 4) および「自己免疫性肝疾患 ～難病の正しい情報発信」(2017 年 2 月 15 日、読売新聞) (添付資料 5) として掲載された。

D. 研究発表

(研究分担者、分科会長)

大平 弘正

1. 論文発表

- ・大平弘正、特集 自己免疫性肝炎 up to date 「自己免疫性肝炎の診断」、Modern Physician、37(3)、239-242、2017
- ・阿部和道、藤田将史、今泉博道、林学、岡井研、高橋敦史、大平弘正、特集 エキスパートオピニオン: 超高齢者の肝胆膵診療 超高齢者の自己免疫性肝疾患、肝胆膵、74(3)、405-411、2017
- ・岡井 研、阿部和道、高橋敦史、大平弘正、特集 肝硬変を理解する一分子機構から実臨床に至るまで「特殊治療(自己免疫性肝炎に伴う肝硬変)」、肝胆膵、73(6)、1109-1114、2016
- ・大平弘正、阿部和道、高橋敦史、特集 肝胆膵の指定難病を整理する「自己免疫性肝炎」、肝胆膵、72(4)、611-616、2016
- ・Abe K, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H.、Interleukin-21 plays a critical role in the pathogenesis and severity of type I autoimmune hepatitis.、Springerplus、5(1)、777、2016

2. 学会発表

- ・高橋敦史、有永照子、大平弘正、自己免疫性肝炎全国調査からみた急性肝炎例の推移と特徴、第 41 回日本肝臓学会東部会、東京、2016 年 12 月 8 日
- ・高橋敦史、有永照子、大平弘正、自己免疫性肝炎全国調査、第 20 回日本肝臓学会大会、神戸、2016 年 11 月 3 日

(研究分担者)

原田 憲一

1. 論文発表

- Sakamoto M, Harada K, et al. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Pathol Int.* 2017 Jan;67(1):1-7.
- Effendi K, Harada K, et al. Pathological Findings of NASH and NAFLD. *Hepatol Res.* 2017 Jan;47(1):3-10.
- Hisamoto S, Harada K, et al. Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis. *J Autoimmun.* 2016 Aug 31.
- Inaba Y, Harada K, et al. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice. *Hepatology.* 2015 Apr;61(4):1343-56. doi: 10.1002/hep.27619. Epub 2015 Feb 23.
- Nakanuma Y, Harada K, et al. Autophagy and senescence in fibrosing cholangiopathies. *Journal of Hepatology* 2015 62; 934-945
- Sato Y, Harada K, et al. Altered intrahepatic microcirculation of idiopathic portal hypertension in relation to glutamine synthetase expression. *Hepatol Res.* 2015 doi: 10.1111/hepr.12506
- Nakamura M, Harada K, et al. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2015 ; 45: 846-855
- Shimoda S, Harada K, et al. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2015 Aug 11. doi: 10.1002/hep.28122.
- 原田憲一ら. 特集 自己免疫性肝炎 up to date 自己免疫性肝炎の診断と治療 自己免疫性肝炎の病理学的特徴 *Modern Physician* 2017;37(3):247-250
- 原田憲一. 特集Ⅱ NASH—基礎と臨床—NASH/NAFLDの病理診断 *消化器・肝臓内科* 2017 1(2): 190-197
- 原田憲一. 特集 肝臓Ⅰ:肝病理診断のポイント-びまん性肝疾患- 自己免疫性肝疾患病理と臨床 2017; 35(3): 218-225
- 持田智、原田憲一ら. PBCの病名変更～「肝硬変」から「胆管炎」へ *肝臓* 2016;57(10): 527-537
- 原田憲一. 特集 肝良性腫瘍および類似病変の病理・画像診断 update 肝良性腫瘍の病理診断 画像診断 2015;35(2):148-157
- 原田憲一. 胆道における自然免疫 病理と臨床 2015;33(3):324-326
- 原田憲一. 特集 胆道疾患の画像診断—基本から最近の進歩まで 臨床病理 画像診断 2015;35(6):637-648
- 原田憲一ほか(分担執筆) NASH・NAFLDの診療ガイド 2015 日本肝臓学会編 日本肝臓学会 NASH 診断 WG 病理医協議会 文光堂 2015年、総ページ数:54頁
- 原田憲一. 癌診療指針のための病理診断 プラクティス 肝・胆・膵腫瘍 中山書

- 店 2014年、総ページ数：384 頁
- ・原田憲一ら. 胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト 南江堂 2015年、総ページ数：304 頁
2. 学会発表
- ・Kimura K, Harada K, et al. Single-Centre, Dose Escalation, Open-Label Phase 1 Trial of PRI-724 in patients with Hepatitis C virus-related Cirrhosis. AASLD John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center 2016.11.11
 - ・Shimoda S, Harada K. Hydrophobic Bile Acids Suppress Expression of Ae2 in Biliary Epithelial Cells and Induce Bile Duct Inflammation in Primary Biliary Cholangitis. AASLD John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center 2016.11.11
 - ・Ikura Y, Harada K, et al. A possible contribution of occult hepatitis B virus infection to hepatocarcinogenesis in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. AASLD John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center 2016.11.11
 - ・原田憲一. 初学者のための病理 School of AutoImmune Liver Disease (SAIL) セミナーハウス クロス・ウェーブ幕張 平成29年1月7日
 - ・下田慎治、原田憲一. 胆管細胞での anion exchanger2 (AE2) 発現低下は酸化ストレス・細胞老化を誘導し PBC 胆管炎を模倣する 第41回日本肝臓学会東部会 京王プラザホテル平成28年12月8日
 - ・原田憲一. 肝胆道系疾患の多様性 2016年 IAP 日本支部病理学教育セミナー 病理診断講習会 金沢大学宝町キャンパス 十全講堂 2016年11月12日
 - ・原田憲一. 肝臓フォーラム「名医のおはなし-肝臓-」: 肝臓のはたらき 平成28年度公益財団法人ウイルス肝炎研究財団 市民公開講座 福井県県民ホール 2016年10月23日
 - ・原田憲一. 原発性胆汁性胆管炎の病態慶應大学医学部 病理学教室セミナー 慶應大学医学部孝養舎 2016年10月14日
 - ・原田憲一. 教育講演: 肝臓の病理 平成28年度日本肝臓学会教育講演会 グランキューブ大阪 大阪国際会議場 2016年8月7日
 - ・下田慎治, 原田憲一. 肝細胞微小免疫環境の解明に基づく疾患研究一動的平衡の維持と破綻のメカニズム 胆管細胞での AE2 発現低下は PBC 胆管炎を誘導する一方、酸化ストレスの抑制が炎症を制御する 第23回肝細胞研究会 大阪大学中之島センター 平成28年7月7日
 - ・下田慎治, 原田憲一. 胆管細胞での anion exchanger 2 (AE2) 発現低下は酸化ストレス・細胞老化を誘導し PBC 胆管炎を模倣する 第12回広島肝臓プロジェクト研究センター シンポジウム ホテルグランヴィア広島 平成28年6月25日
 - ・原田憲一. 特別講演: 原発性胆汁性胆管炎の最近の知見 第43回臨床医のための神奈川肝臓病理研究会 ローズホテル横浜 2016年3月19日
 - ・下田慎治、原田憲一ら 原発性胆汁性肝硬変(PBC)における標的細胞と攻撃細胞の階層的関係性 第11回広島肝臓プロジェクト研究センター シンポジウム ホテルグランヴィア広島 平成27年7月4日

- ・原田憲一. シンポジウム 胆道癌に出現する IgG4 組織反応とその意義 第47回日本臨床分子形態学会 総会・学術集会 長崎、長崎大学医学部良順会館・ポンペ会館 平成27年9月18日
- ・Y. Ikura, K. Harada, et al. International Session (workshop)1 (JSH・JSGE) Pathological features of nonalcoholic steatohepatitis. 第19回日本肝臓学会大会 JDDW 2015 グランドプリンスホテル新高輪 平成27年10月8日
- ・原田憲一. 特別講演「IgG4 組織反応-胆道系疾患を中心に-」 Total Care Management Forum これからの地域医療を考える 金沢都ホテル 2015年2月20日
- ・原田憲一. Pathology Update 「Recent Pathological Concept of Pancreaticobiliary Diseases」第74回日本医学放射線学会総会「Pathology Update 胆・膵」パシフィコ横浜 2015年4月18日
- ・原田憲一. 教育講演 「胆道系腫瘍の病理学的多様性」第33回日本消化器病学会甲信越支部教育講演会 松本 2015年6月6日
- ・原田憲一. 教育講演 「肝胆道系疾患の病態生理とその治療戦略」第17回大学院医学研究セミナー 金沢医科大学大学院医学研究科 金沢医科大学医学教育棟 2015年10月27日
- ・原田憲一. 特別講演 「原発性胆汁性肝硬変の病態および診断に関する最近の話題」第7回福島県自己免疫性肝疾患研究会 ホテルサンルートプラザ福島 2015年11月7日

(研究分担者、分科会長)

田中 篤

1. 論文発表

- ・Tanaka A, Anti-mitochondrial autoantibodies - milestone or byway

to PBC?, Ann Translational Med, in press, 2017

- ・田中 篤, School of AutoImmune Diseases (SAIL) レポート、肝臓、58(3)、135-136、2017
- ・田中 篤、乾あやの、小児期に発症する肝・胆道疾患 ～肝臓専門医への円滑なトランジションを～、肝臓、58(3)、168-169、2017
- ・下田慎治、田中 篤、PBC-“cirrhosis”から” cholangitis”へ、日本消化器病学会雑誌、113(1)、36-37、2016
- ・田中 篤、三浦幸太郎、八木みなみ、菊池健太郎、上野義之、大平弘正、銭谷幹男、滝川 一、日本人原発性胆汁性胆管炎患者の自覚症状および患者報告アウトカムの評価、肝臓、57(9)、457-467、2016

(研究分担者、分科会長)

田妻 進

1. 論文発表

- ・Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan 19. pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28111336.
- ・Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based

- clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol.* 2017 Mar;52(3):276-300. doi:10.1007/s00535-016-1289-7. Review. PubMed PMID: 27942871.
- Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H. *Wisteria floribunda* agglutinin-sialylated mucin core polypeptide 1 is a sensitive biomarker for biliary tract carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 2017 Feb;52(2):218-228. doi: 10.1007/s00535-016-1230-0. PubMed PMID: 27358229; PubMed Central PMCID: PMC5281651.
 - Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Inui K, Takikawa H. No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Jan 19. doi: 10.1002/jhbp.432. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28103424.
 - Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S, Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, Mori T, Takikawa H. The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2016 Dec 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27921168.
 - 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.
 - Uemura 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
- Tazuma S, Nakazawa T, Notohara K, Isayama H, Tsuyuguchi T, Serikawa M et al. APASL February 23 2016 Tokyo Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S Amendments of the clinical diagnostic criteria for sclerosing cholangitis. JDDW 2015, October 8, 2015, Tokyo
 - 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.
 - 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

- 鈴木裕、森敏行、松木亮太、小暮正晴、横山政明、中里徹矢、松岡弘芳、阿部展次、正木忠彦、露口利夫、田妻進、滝川一、杉山政則：肝内結石症コホート調査登録18年後の解析。第52回日本胆道学会学術集会（横浜、2016.9.30）

（研究分担者、分科会長）

橋爪 誠

1. 論文発表

- Tsutsumi N, Tomikawa M, Akahoshi T, Kawanaka H, Ota M, Sakaguchi Y, Kusumoto T, Ikejiri K, Hashizume M, Maehara Y. fibrin glue and polyglycolic acid felt on prophylaxis of postoperative complications. *Am J Surg.* 212, 882-888, 2016
- Kawano T, Murata M, Hyodo F, Eto H, Kosem N, Nakata R, Hamano N, Piao JS, Narahara S, Akahoshi T, Hashizume M. Noninvasive mapping of the redox status of dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis using in vivo dynamic nuclear polarization-magnetic resonance imaging. *Sci Rep.* 2016 Sep 2;6:32604. doi:10.1038/srep32604.
- Kotani K, Kawabe J, Morikawa H, Akahoshi T, Hashizume M, Shiomi S Comprehensive Screening of Gene Function and Networks by DNA Microarray Analysis in Japanese Patients with Idiopathic Portal Hypertension. *Mediators of Inflammation* 2015, Article ID 349215, 10 pages. doi.org/10.1155/2015/349215h

- Akahoshi T, Tomikawa M, Tsutsumi N, Hashizume M, Maehara Y. Merits of prophylactic sclerotherapy for esophageal varices concomitant unresectable hepatocellular carcinoma: Prospective randomized study. *Dig Endosc.* 26(2):172-7, 2014
 - Akahoshi T, Uehara H, Tomikawa M, Kawanaka H, Hashizume M, Maehara Y Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted laparoscopic devascularization of the upper stomach and splenectomy for treatment of esophageal and gastric varices: A single-center experience. *Asian J Endosc Surg.* 7(2):138-44, 2014
 - 赤星朋比古、橋爪 誠：バッド・キアリ症候群（BCS）。『肝胆膵』72（4）643-645, 2016
 - 赤星朋比古、橋爪 誠：腹腔鏡下脾臓摘出術。『消化器外科』39（5）850-856, 2016
 - 橋爪 誠、赤星朋比古：門脈圧亢進症はなぜ起こるのか？『肝胆膵』72（2）：185-190, 2016
 - 赤星朋比古、富川盛雅、橋爪 誠：特発性門脈圧亢進症。『小児外科』47（3）273-276, 2015
 - 橋爪 誠：基礎知識編 第Ⅲ章 病態生理 13 門脈圧亢進症の病態。肝臓専門医テキスト・日本肝臓学会編 南江堂 68-72, 2013（分担執筆）
- #### 2. 学会発表
- 長尾吉泰、赤星朋比古、橋爪 誠 他、シャント性肝性脳症 門脈体循環短絡を伴う肝硬変症例における肝性脳症に対するB-RT0の長期治療成績（パネルディスカッション）神戸国際会議場、第23回日本門

脈圧亢進症学会総会、2016年9月10日
・赤星朋比古、長尾吉泰、橋爪 誠 他、門
亢症外科治療の現状と未来予測肝硬変患
者における脾摘が肝機能に及ぼす影響に
ついての検討と今後の展望（パネルディスカ
ッション）神戸国際会議場、第23回日本
門脈圧亢進症学会総会、2016年9月9日

（研究分担者、分科会長）

持田 智

1. 参考文献

- ・持田 智, et al. 肝臓 52: 393-398, 2011.
- ・Mochida S, et al. Hepatol Res 2011; 41: 805-812.
- ・持田 智, et al. 肝臓 2014; 55: 132-135.
- ・Mochida S, et al. Hepatol Res 2014; 44: 365-367.
- ・持田 智, et al. 肝臓 2015; 56: 453-460.
- ・Mochida S, et al. Hepatol Res 2016; 46: 369-371.
- ・Sugawara K, et al. J Gastroenterol 2012; 47: 849-861.
- ・持田 智. 日本消化器病学会雑誌 2015; 112: 813-821.
- ・Mochida S, et al. J Gastroenterol 2016; 51: 999-101.
- ・持田 智. 日本内科学会雑誌 2016; 105: 1463-1471.
- ・持田 智. 平成27年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」, 平成27年度報告書, 2016; pp116-135.

・持田 智. 平成28年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」, 平成28年度報告書, 2017; 印刷中.

・Fujiwara K, et al. Hepatol Res 2008; 38: 646-657.

・Oketani M, et al. Hepatol Res 43: 97-105, 2013.

2. 論文発表

- ・Mochida S, et al. Revised criteria for classification of the etiologies of acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan in 2015 Hepatol Res 2016; 46: 369-371.
- ・Mochida S, et al. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. J Gastroenterol 2016; 51: 999-101.
- ・持田 智. 医学と医療の最前線: わが国における急性肝不全の実態. 日本内科学会雑誌 2016; 105: 1463-1471.

（研究分担者）

井戸 章雄

1. 論文発表

- ・Taida T, et al. The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study. J Gastroenterol. 52. 113-122. 2017
- ・Mochida S, et al. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. J

- Gastroenterol. 51. 999-1010. 2016
- Mochida S, et al. Revised criteria for classification of the etiologies of acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-biliary Diseases Study Group of Japan in 2015. Hepatol Res. 46. 369-371. 2016.
 - Kumagai K, et al. Glycoprotein Nonmetastatic Melanoma B (Gpnmb)-Positive Macrophages Contribute to the Balance between Fibrosis and Fibrolysis during the Repair of Acute Liver Injury in Mice. PLoS One. 10. e0143413. 2015.
 - Yoshimine Y, et al. Hepatic expression of the Sptlc3 subunit of serine palmitoyltransferase is associated with the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. Oncol Rep. 33. 1657-66. 2015

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

2. 学会発表

- 森内昭博 他. 急性肝障害患者における PT60%は積極的な治療介入の指標であり、治療目標となりうる. 第 20 回日本肝臓学会大会. 神戸. 2016 年 11 月 4 日
- 森内昭博 他. 急性肝障害患者における治療介入の指標並びに治療目標としての PT 値の意義. 第 42 回日本急性肝不全研究会. 千葉. 2016 年 5 月 18 日
- 森内昭博, 坪内博仁, 井戸章雄. 急性肝炎発症後の PT(%)の経過と予後に関する検討. 第 101 回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015 年 4 月 25 日

E. 知的財産権の出願・登録状況

<特別寄稿>

小児期に発症する肝・胆道疾患～肝臓専門医への円滑なトランジションを～

田中 篤^{1)*} 乾 あやの²⁾

小児期に発症する肝・胆道疾患は大きく小児特有の疾患と成人でみられる疾患に分けられる。たとえば多くの先天性代謝異常症は前者であり、ウイルス性肝炎は後者である。近年、病態の解明や肝移植の普及により小児期の肝疾患の予後は著しく改善し、多くの患児が治療を続けながら、あるいは移植後免疫抑制剤を内服しながら成人期に達するようになった。当然、小児期には小児期独特の、そして成人期には成人期に特有の、さまざまな身体的・社会的問題がある。成人患者の場合、生活習慣病、虚血性心疾患、脳梗塞など、小児科医が診る機会の少ない疾患の合併を常に念頭に置くべきであるし、悪性腫瘍の発症も稀ではない。さらに、女性の場合は妊娠・出産の管理も必要となる。したがって、小児期に発症した肝・胆道疾患は、成人期に達した際は、通常、成人を診ている消化器・肝臓専門医が小児科医からシームレスにバトンタッチしていただく、あるいは小児科医と連携して診療を行うのが本来あるべき姿である。2014年、日本小児科学会は「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」を行い、小児期に発症した疾患を有する患者が成人期に向かうにあたり、円滑な移行期医療（トランジション）、すなわち、小児期医療から成人期医療へ移行する間で、これら2つの医療の担い手が連携してシームレスな医療を提供することが期待される、と述べている¹⁾。

しかし実際には、患児が成人した後も小児科医がそのまま診療を継続している場合が多い。これには多くの理由が推測されるが、主に成人の診療を担当している肝臓専門医としてまず胸に手を当てて考える必要があるのは、小児期に発症する肝・胆道疾患、ことに希少疾患を見慣れていない、どう診療してよいか分からない、ということだろう。厚労省研究班「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療

ガイドライン作成に関する研究」(研究代表者：東北大学小児外科 仁尾正記教授)が研究対象としている疾患をTable 1に示す。これらの多くは希少疾患であり、全国でも患者数が100例に満たない疾患もある一方、ウィルソン病や先天性胆道拡張症のようにかなりの症例数が想定される疾患もある。これらの患児が長じて成人し、小児科医から紹介されてきた場合、多くの肝臓専門医は今後のフォローアップをどのようにすべきなのか戸惑うだろうし、戸惑うだけにとどまらず、受け入れに難色を示しているケースさえあると思われる。本号の「肝臓」には「小児肝臓病学の現在と未来」と題する座談会記事が掲載されているが、ここでも「稀で難しく親御さんもついて来るような疾患を診るのは、迷惑とは言いませんけれど、それに近いことを(成人診療科の医師に)言われてしまい、(小児科医は)現状としてはみんな困っている」という小児科医の発言が紹介されている。

さらに肝臓専門医として念頭に置く必要がある小児期発症肝・胆道疾患は、座談会でも触れられている代謝性肝疾患やフォンタン手術後の肝障害である。これらについては座談会でも強調されており、ここでは割愛するが、これらの疾患についても肝臓専門医は十分な知識を備えておく必要があるし、さらに、とすると、成因不明でNASH由来だろうか、と片付けがちな肝硬変の中に、脂肪肝を呈することがある先天代謝異常症が潜んでいる可能性には十分注意すべきである。

それでは今後、小児期に発症する肝・胆道疾患患者について、小児科医から肝臓専門医へのシームレスなトランジションを進めるため、私たち肝臓専門医はどうすればよいのだろうか。筆者(田中・乾)は二人とも小児・成人を対象とした厚労省難治性肝・胆道疾患の研究班(前述の仁尾班、および「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」, 研究代表者: 帝京大学内科 滝川 一主任教授)に属しており、この両研究班で今後の具体的なアクションプランを立案した。

まず、日本肝臓学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝胆膵外科学会、日本小児外科学会のご協力をい

1) 帝京大学医学部内科

2) 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科

*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

Table 1 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患 (文献²⁾より)

・胆道閉鎖症
・先天性胆道拡張症
・アラジール症候群
・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
・ウィルソン病
・遺伝性膵炎
・カロリ病
・先天性肝線維症
・肝内胆管減少症
・原因不明肝硬変症
・成因不明門脈圧亢進症
・先天性門脈欠損症 (低形成)
・新生児ヘモクロマトーシス
・先天性高インスリン血症

ただし、小児期に発症する希少肝・胆道疾患患者が、現在どの施設・どの診療科で、どのように診療されているかについての実態調査を行う。これらの希少肝・胆道疾患患者の実態は現在明らかになっておらず、成人した患者がどのような身体的・社会的な問題を抱えているかについて把握することは緊喫の課題である。本調査は、まず一次調査としてこれらの症例の診療を行っているかどうかについてお伺いし、行っているとの回答があった施設に対して二次調査を行う予定としている。調査票が到着した際には是非ともご協力をお願いしたい。

次に、日本小児栄養消化器肝臓学会・日本肝臓学会合同による「小児期発症希少難治性肝胆膵疾患移行期・成人期診療ガイドブック」(仮称)作成、および作成に向けたワーキンググループの設立である。先に述べたように、小児期に発症した肝・胆道疾患の診療には不慣れでよく分からない、というのが多くの肝臓専門医の本音だろう。また、成因不明の肝硬変を診た時にどのような代謝性疾患を思い浮かべ、どのような検査を

行うべきか、包括的に教えてくれるリソースは少ない。現在、両研究班では日本小児栄養消化器肝臓学会・日本肝臓学会に対し、小児期に発症し成人した希少難治性肝・胆道疾患患者を診療するための、また成人期に肝疾患・肝硬変の原因となりうる代謝性肝疾患やフォンタン手術後など様々な原因を列記し、鑑別診断・診療をすすめるためのガイドブックの作成、および作成ワーキンググループ設立を要望している。このようなガイドブックを肝臓専門医に提供できれば、小児期に発症する肝・胆道疾患のシームレスな移行期・成人期診療の実施に大きく貢献するものと期待している。

さらに、2017年8月29日に開催される日本肝臓学会教育講演会(単独開催)では、会長の持田智教授(埼玉医科大学)のご厚意により、「小児肝疾患の移行期医療」が取り上げられ、本稿の筆者である乾が講演を行うことが決定している。

これらの取り組みにより、肝・胆道領域では今までも必ずしも十分とは言えなかった小児科医と肝臓専門医との連携、円滑なトランジションがより一層進展し、患児・患者への適切な医療の提供が促進されることを願っている。

文 献

- 1) 日本小児科学会 移行期の患者に関するワーキンググループ. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. http://www.jpedsorjp/modules/guidelines/index.php?content_id=54. 2014
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業. 「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究 平成26年度～27年度 総合研究報告書」2016, p1-41

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

添付資料2 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班ホームページ
(http://www.hepatobiliary.jp)

厚生労働省
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

English

お問い合わせ サイト内検索

HOME | 私たちは | 対象とする病気 | 研究の成果 | 医療専門家の方へ 会員専用ログイン



肝臓・胆道の難病と ともに生きるあなたへ

i Information

2016年11月15日 NEW
ご質問・コンサルテーションを受け付けます

2016年10月14日
ホームページを開設しました

2016年10月14日
かながわ難病相談・支援センター主催「自己免疫性の肝臓病」講演会開催のお知らせ

2016年10月14日
（医療従事者限定）School of AutoImmune Diseases (SAIL) 開催のお知らせ

お知らせ一覧

> Q&Aコーナー

> 指定難病制度とは

> 疾患ガイドブック

事務局

リンク > サイトマップ > サイトポリシー

帝京大学医学部 内科学講座
〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1

School of AutoImmune Liver Diseases (SAIL) レポート

帝京大学医学部内科学講座
厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」
班事務局
田中 篤

2017年1月7日(土)~8日(日)の2日間にわたり、厚労省「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 一帝京大学内科主任教授)の主催で、千葉県・幕張で“School of AutoImmune Liver Diseases (SAIL)”を開催しました。開催にあたりましては日本肝臓学会から後援をいただき、和文誌「肝臓」や学会ホームページでも案内を掲載していただきました。ここに厚くお礼を申し上げますとともに、この場をお借りしてSAILのご報告をいたします。

SAILは今回が初めての試みです。自己免疫性肝疾患には自己免疫性肝炎(AIH)、2015年病名が変更された原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)がありますが、いずれも厚労省が指定難病としており、肝臓専門医にとっては重要な疾患です。しかし、長年この領域で臨床・研究を行っている私たちは、学会などでもいつも同じ顔ぶればかりが集まり、若手の参入がない、という、他の疾患や領域でもありがちな悩みを抱えておりました。そこで、厚労省研究班主催・日本肝臓学会後援という枠組みで、お付き合いのあるメーカーさんに協賛をお願いし、原則40歳以下の医師を対象として、国内一級級の医師・研究者の

講演と分科会での議論を中心とするスクール、SAILを開催することにしました。とはいえ、どの程度参加者や協賛金が集まるかかなり不安ではあったのですが、ふたを開けてみれば国内各施設から定員を超える34名の参加申し込みがあり、加えて想定以上の協賛金をいただくこともでき、1月7日・8日のSAIL開催にこぎつけることができました。集まったのは「いつもの」メンバーだけではなく、初めてお目にかかる若い参加者がとても多かったのが本当に嬉しいことでした。

7日から8日まで24時間にわたるプログラムは、東京大学アレルギーリウマチ科の山本一彦教授による特別講演「ヒトの免疫システムをいかに解析するか」、さらにベテランの先生方による、自己免疫性肝疾患の免疫・遺伝学・病理的側面、さらに胆汁酸や内科治療、移植治療などについての講演、さらには2回の分科会セッションに分かれ参加者にも発表をお願いしinter-activeな場を設けるなど、盛りだくさんの内容でした。しかし、私の見る限りほとんど居眠りをしている参加者はおられず、分科会では時間が足りないほど熱心な議論がなされました。また、今回のSAILでは自己免疫性肝疾患に関わるすべての人間が一堂に会して議論することを目指し、医師だけではなく患者団体の代表の方、製薬企業の方からのご講演も依頼しました。患者の立場からの発言には身が引き締まる思いがしましたし、今後治験を始めようとしている製薬企業の方からのお話もとても興味深い内容でした。7日の夜は懇



親の場を設け、全員で大いに盛り上がり、お互いの思いや悩みなどを語り合いながら楽しい時間を持つことができました。

SAIL 終了後、参加者にアンケートをお願いし、感想を伺いました。34名中22名から回答をいただきましたが、嬉しかったのは「次回 SAIL の企画があった場合あなたは参加されますか」という設問に対し、22名中なんと21名の方が「参加する」と回答してくださったことです。今後も何らかの形で SAIL を継続し、若手・ベテランの医師、内科・外科・病理・小児科、また患者団体の方や製薬企業の方などにお集まりいただき、お互いの立場を超えて、自己免疫性肝疾患について共に語り合う場を設けて行きたいと思っています。

最後に一つ宣伝です。厚労省研究班では昨年秋にホームページを開設しました (URL : <http://www.hepatobiliary.jp/>)。ここでは肝・胆道領域の指定難病の解説だけでなく、診断の難しい症例に遭遇した際に相談できるコーナーを設けています。病理診断に悩んだ場合も専門の病理医にコンサルトできます。ぜひご利用ください。

(第3種郵便物認可)

2017年(平成29年)1月22日(日曜日)

40歳女性 原発性胆汁性肝硬変



40歳の娘が「原発性胆汁性肝硬変」と診断されました。どんな病気でしょうか。今後たどる経過、治療法、生活の注意点を教えてください。子どもが3人おり、心配です。(70歳女性)

田中 篤

帝京大学病院

内科教授

(東京都板橋区)

「原発性胆汁性肝硬変」は肝臓の病気です。肝臓は胆汁という食物の消化を助ける消化液を作っており、胆汁は胆管という管を通じて流れ、食物と混ざります。この胆管が壊れ、胆汁の流れが悪くなる病気です。

原因はまだ十分に分かりませんが、外からの病原体から体を守っている免疫系が誤って自らの身体を攻撃してしまう、自己免疫疾患の一つと考えられています。40〜60歳ぐらいの女性に多いのが特徴です。自覚症状がなく血液検査で見つかる人が多い一方、強い皮膚のかゆみ、口や目の濁きを訴える人もいます。以前は肝臓の状態が悪化し、肝硬変に進行するものが多かったのですが、現在そのようなことは少なくなり、「肝硬変」とつく病名は実態にそぐわなくなりました。そのため2016

完治難しいが服薬で日常生活

年、「原発性胆汁性胆管炎」という病名に変更されました。完全に治すのは難しいため、国は指定難病としています。ただし、ウルソデオキシコール酸という薬がよく効き、多くの患者さんはこの薬を飲み続けながらごく普通に日常生活を送ることができます。お子さんに遺伝することもありません。進行したケースを除いては、特別な生活上の注意も不要です。肥満に注意し、適度な運動を行うことが心がけましょう。厚生労働省研究班のホームページ(<http://www.hepatobiliary.jp>)に、この病気を含む肝臓・胆道の難病についての情報がまとめられていますので、参考してください。

からだの質問箱

自己免疫性肝疾患

難治性の自己免疫性肝疾患の中には、薬の服用などで病と共存し、普通の生活を送れるものもある。厚生労働省の研究班は昨秋、対象とする肝臓・胆道の8疾患の情報を網羅したホームページを作成。専門医による医療相談コーナーも設けた

研究班が対象とする難治性の肝・胆道疾患

- 原発性胆汁性胆管炎 (PBC)
- 原発性硬化性胆管炎 (PSC)
- 自己免疫性肝炎 (AIH)
- 暴発肝炎
- 肝内結石症
- パッドキアリ症候群
- 特発性門脈圧亢進症
- 肝外門脈静脈症

「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」のホームページ
<http://www.hepatobiliary.jp/>
 研究班の専門医による相談窓口 (メールアドレス)
info@hepatobiliary.jp
 東京肝臓友の会による相談窓口
 ☎03-5982-2150
 火～土曜 午前10時～午後4時

主な自己免疫性肝疾患

原発性胆汁性胆管炎 (PBC)

【患者数】6万～7万人。40～50代の女性が多い
 【症状】肝臓内の細い胆管が壊れ、胆汁の流れが滞る。症状がない患者も多い
 【診断法】抗ミトコンドリア抗体検査
 【治療に使われている薬】ウルソデオキシコール酸、ベザフィブラート(保険適用外)

自己免疫性肝炎 (AIH)

【患者数】約1万人。40～60代の女性が多い
 【症状】肝臓の細胞が壊れ、炎症を起こす。免疫系の異常が原因として指摘され、妊娠・出産で悪化するケースもある
 【診断法】肝機能数値の上昇、肝生検
 【治療に使われている薬】糖質皮質ステロイド薬

原発性硬化性胆管炎 (PSC)

【患者数】約500人。10～20代。60代の男性が多い
 【症状】肝臓の内外の太い胆管が壊れ、胆汁の流れが滞る。遺伝性大腸炎など炎症性腸疾患との合併も目立つ
 【診断法】胆道造影による画像診断
 【治療に使われている薬】ウルソデオキシコール酸、ベザフィブラート(保険適用外)

自己免疫性肝疾患

難病の正しい情報発信

「約7割の人に肝機能を保つ飲み薬」ウルソデオキシコール酸(ウルソ)が効果的。服用を続けられれば通常の生活を送れる。

長らく「原発性胆汁性胆管炎」と呼ばれていたが、検査の普及で早期発見が可能になり、肝臓薬に至る症例が減ったため昨年、「原発性胆汁性胆管炎」改題された。PBCは太い胆管が壊れるのが特徴。約4割が潰瘍性大腸炎やシロイン病などの炎症性腸疾患を合併し、若い患者にその傾向が目立つ。画像診断で病気を確定する。治療にはウルソなどが使われるが、効かない人も多い。肝臓薬に進行し、肝移植が必要になる人も少なくなく、新たな治療薬の臨床試験(治験)が実施されている。

AIHは肝臓の細胞が壊される病気。40～60歳の女性に多く、肝臓組織を採取する肝生検で診断する。副腎皮質ステロイド剤が効果的。薬を続けられれば生活に支障のない人も多い。

ただし、ステロイド剤を長期服用すると、副作用による骨密度低下が懸念される。薬の量が多いと顔がむくむ症状も出やすく、肝機能の状態を見ながら薬量を目指す。服薬をやめると肝炎が再燃するため、自己判断で薬をやめることは禁物だ。

帝京大学内科教授の田中忠さんはいきなり難病と告知され、思い悩む患者さんも多いが、症状がない状態で生涯を過す人も珍しくない。必ず一度、専門医を受診し、病気を正しく理解した上で治療に臨んでほしいと勧告する。

田中さんから専門医のグループは今後、HPを通じて情報発信やメールでの相談対応のほか、市民向けの講座など、啓発に力を入れる。患者会「東京肝臓友の会」も電話相談や情報提供を行っている。

HPは、専門医をつくる「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」が作成。原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、自己免疫性肝炎(AIH)、暴発肝炎、肝内結石症、肝外門脈静脈症の8疾患について、特徴や検査・治療法などを解説している。

暴発肝炎、肝内結石症、肝外門脈静脈症以外は国の指定難病で、いずれも比較的まれな病気だ。患者らの「病気や治療法の正確な情報を得るのが難しい」という声を受け、HPが企画された。

患者数が比較的多いPBC、PSC、AIHの三つは、免疫系が自分の体を攻撃してしまっ自己免疫性肝疾患」と総称される。症状がない時期で、健康診断の血液検査で偶然見つかることが多い。いずれも悪化すると肝硬変に進行する恐れがあり、早期発見し、適切な治療を続けることが大切だ。

PBCは、肝臓の中を走る細い胆管が壊れて胆汁の流れが滞り、肝臓の働きが悪くなる病気。血液検査で「抗ミトコンドリア抗体」が陽性ならば診断が確定する。約7割の人に肝機能を保つ飲み薬

免疫の異常が発症と関連していると考えられる肝臓病「自己免疫性肝疾患」。完全に治せる治療法がなく、難病に指定されているが、薬の服用や適切な生活習慣によって病と共存し、生涯を問題なく過せる人も多い。専門医のグループは昨年、正しい情報の普及を目指し、難治性肝疾患に関するホームページ(HP)を開発した。(佐々木 文)

「思い悩まないで」専門医のグループがHP

「約7割の人に肝機能を保つ飲み薬」ウルソが効果的。服用を続けられれば通常の生活を送れる。

長らく「原発性胆汁性胆管炎」と呼ばれていたが、検査の普及で早期発見が可能になり、肝臓薬に至る症例が減ったため昨年、「原発性胆汁性胆管炎」改題された。PBCは太い胆管が壊れるのが特徴。約4割が潰瘍性大腸炎やシロイン病などの炎症性腸疾患を合併し、若い患者にその傾向が目立つ。画像診断で病気を確定する。治療にはウルソなどが使われるが、効かない人も多い。肝臓薬に進行し、肝移植が必要になる人も少なくなく、新たな治療薬の臨床試験(治験)が実施されている。

AIHは肝臓の細胞が壊される病気。40～60歳の女性に多く、肝臓組織を採取する肝生検で診断する。副腎皮質ステロイド剤が効果的。薬を続けられれば生活に支障のない人も多い。

ただし、ステロイド剤を長期服用すると、副作用による骨密度低下が懸念される。薬の量が多いと顔がむくむ症状も出やすく、肝機能の状態を見ながら薬量を目指す。服薬をやめると肝炎が再燃するため、自己判断で薬をやめることは禁物だ。

帝京大学内科教授の田中忠さんはいきなり難病と告知され、思い悩む患者さんも多いが、症状がない状態で生涯を過す人も珍しくない。必ず一度、専門医を受診し、病気を正しく理解した上で治療に臨んでほしいと勧告する。

田中さんから専門医のグループは今後、HPを通じて情報発信やメールでの相談対応のほか、市民向けの講座など、啓発に力を入れる。患者会「東京肝臓友の会」も電話相談や情報提供を行っている。