

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

総括研究報告書

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：本研究班の重要な課題は肝・胆道の指定難病である自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、バッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症についての診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成することであり、これらは前年度までにすでに達成した。今年度は(1)AIH・PBC・PSC各疾患の疫学調査、(2)AIH・PBC・PSC・門脈血行異常症、および肝内結石症・急性肝不全(劇症肝炎)についての全国実態調査・定点モニタリングの継続、(3)従来十分に明らかになってこなかったAIH・PBC・PSC小児発症例の検討、(4)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(仁尾班、研究代表者：仁尾正記)と連携した実態調査、および(5)これらの研究結果を広く医師・一般に周知するためのホームページ作成・更新、および難病講演会への講師派遣を行った。

研究分担者：

橋爪 誠

九州大学大学院医学系研究院先端医療医学講座災害救急医学分野

田妻 進

広島大学病院総合内科・総合診療科

仁尾 正記

東北大学大学院医学系研究科小児外科

江川 裕人

東京女子医科大学消化器外科

井戸 章雄

鹿児島大学学術研究院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学

持田 智

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

大平 弘正

福島県立医科大学医学部消化器内科学講座

田中 篤

帝京大学医学部内科学講座

原田 憲一

金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学

長谷川 潔

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工臓器・移植外科

A．研究目的

(1) AIH・PBC・PSC各疾患の国内患者総数を把握する。

(2) AIH・PBC・PSC・門脈血行異常症、および肝内結石症・急性肝不全(劇症肝炎)の各研究対象疾患について、国内の実態を把握する。

(3) 全国疫学調査の結果を活用して、従来十分に明らかになってこなかったAIH・PBC・PSC小児発症例の実態を把握する。

(4) 小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患については、「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(仁尾班、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。

(5) これらの研究結果を広く医師・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。

B．研究方法

(1) AIH・PBC・PSCの国内患者総数および男女比を把握するため、難治性疾患等政策研究事業・疫学班リエゾン(森 満北海道リハビリテーション大学学長)の協力を得て、全国から抽出した成人及び小児診療施設を対象とした全国疫学調査を実施する。

(2) AIH・PBC・PSC・門脈血行異常症、お

よび肝内結石症・急性肝不全（劇症肝炎）の各研究対象疾患について、従来行ってきた全国実態調査ないし定点モニタリングを継続する。PBC、門脈血行異常症については従来の紙ベースによる調査からウェブによる EDC を用いた調査へ移行する。

・AIH と PBC については、前年までに行った QOL 調査の結果のサブ解析により軽症例の QOL について検討を行う。

・PBC・PSC 移植例に関しては多施設共同研究により症例登録を行い、臨床情報・検体を収集して実態を把握する。

（3）全国疫学調査において対象となった小児診療施設から得られた調査票を解析して、AIH・PBC・PSC 小児発症例の実態を把握する。

（4）日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝臓学会と連携し、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。

（5）一般向け・医師向けのホームページを作成・更新し、研究成果を周知するとともに疾患についての質問をメールで受け付ける。また、各自治体が行っている難病講演会へ講師を派遣し、本研究班の研究成果の一般への周知に努めるとともに、さまざまな疑問や質問に直接答える場を設ける。

（倫理面への配慮）

本調査研究は介入を伴わない疫学研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。研究代表者・研究分担者、および研究協力者の所属する施設の倫理委員会および利益相反管理委員会へ研究計画を申請し、承認を受けた上で実施する。

C．研究結果とD．考察

1．自己免疫性肝炎（AIH）

（1）全国疫学調査（田中研究分担者、藤澤研究協力者、大平研究分担者）

調査担当施設である帝京大学において倫理委員会での承認を得たのち、一次調査票を作成、発送・回収し、2次調査票を作成、発送予定である。実態調査も倫理委員会の承認が得られ、2次調査に併せて、調査票を送付予定である。

（2）急性肝炎期 AIH の診断指針作成（吉澤研究協力者、姜研究協力者、原田研究分担者、常山研究協力者、鹿毛研究協力者）

臨床上的の特徴として慢性の AIH 例と比較して ALT が高値、抗核抗体陰性、IgG 基準値内の

症例がみられ、胆道系酵素が高い症例で再燃が多いことが示唆されている。また、病理学的所見では急性発症 AIH で高頻度に見られるものの、薬物性肝障害では出現率が低い所見として、エンペリポレーシス、形質細胞浸潤、肝細胞敷石様配列、肝細胞腫大変性、多核肝細胞が挙げられた。

（3）重症度判定基準の再評価（鈴木研究協力者、中本研究協力者、小池研究協力者）

現在項目に含まれる肝実質の不均質化、AST、ALT は予後との関連が乏しいことが示唆された。一方で高齢者、MELD スコア、感染症の合併の有無が予後と関連している。

（4）重症 AIH の治療の現状（阿部研究協力者、高木研究協力者、鳥村研究協力者）

多くの症例で副腎皮質ステロイド治療が行われステロイドパルス療法も約 70% の症例で行われていた。また、昏睡出現前の早期からステロイドパルス療法などの適切な治療を行うことが重要である可能性が示唆された。

（5）AIH の QOL 調査（大平研究分担者）

前年度行った AIH 患者に対する QOL 調査のサブ解析によって軽症 AIH 患者の QOL の実態を明らかにした。

2．原発性胆汁性胆管炎（PBC）

（1）PBC 全国調査（診断年代別予後解析）（廣原研究協力者）

2015 年 12 月に実施した第 16 回 PBC 全国調査の総登録症例 9919 例のうち 8242 例について、診断年代別予後解析を行った。年代群別にみた生存率では a-PBC、s-PBC とともに 1989 年までに診断された群（P-1）、1990 年～1999 年に診断された群（P-2）、2000 年以降に診断された群（P-3）間に有意差が認められ、予後は明らかに改善していた。また診断時 a-PBC の 78.7% の症例は最終確認時まで無症候のまま推移しその 99.2% は予後良好であった。

（2）PBC 患者における生活の質の検討（田中研究分担者）

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、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。疲労・皮膚搔痒と各種臨床情報や血液生化学検査値との関連についてさらに多変量解析によって検討したところ、性別（女性）、診断時年齢（若年）、血清アルブミン値（低値）が強い疲労度と、また診断後年数（長期）と血清アルブミン値（低値）とが強い皮膚搔痒と、それぞれ関連していることが判明した。

3) 高齢者 PBC に対する診療実態
診断時 65 歳以上の症例は 99 例(女性 79 例、年齢の中央値 69 (65-82) 歳)、65 歳未満の症例は 260 例 (女性 234 例、52 (28-64) 歳) であり、症候性の比率、診断時 ALP 値と γ -GT 値などに有意差は認めなかったが、診断時 Alb 値と血小板値は 65 歳以上で有意に低下していた。治療選択では、UDCA とベザフィブラート (BF) 併用例は 11 例 (11.1%) vs. 71 例 (27.3%) と高齢者で有意に少なかった。治療反応性は、UDCA 単独投与例、UDCA+BF 併用例ともに良好であり、UK-PBC risk score にも有意差は認めなかった。PBC 診断時 65 歳以上の症例では、BF を併用された症例が有意に少なかったが、診断時の検査所見や治療反応性、長期予後は 65 歳未満の症例と同等であった。

4) ベザフィブラート使用例の長期予後
多施設共同後ろ向き研究により、UDCA 単独で 1 年以上、その後 UDCA+ベザフィブラート (BF) の併用投与が 1 年以上行われた 120 症例を対象として検討した。予後を予測する GLOBE および UK-PBC スコアは、いずれも UDCA+BF 投与前に比べて、UDCA+BF 投与後のほうが有意に良好であった。また、実際の長期予後も、UDCA+BF 投与前に推測された長期予後よりも良好であった。以上より、BF は UDCA 不応例の PBC 患者に対して有効な第 2 選択薬であると考えられた。

5) UDCA 治療反応性と組織学的進展の関連
UDCA 反応、不応例の比較で、Scheuer 組織分類悪化の割合が UDCA 反応例に比べ、不応例で有意に高く ($p < 0.01$)、また Nakanuma 病期分類改善の割合が UDCA 不応例に比べ、反応例で有意に高かった ($p < 0.01$)。比較的進行例が多かったため、UDCA 反応性と不応例の間に Nakanuma 胆管消失スコアに有意差は見られたが、Nakanuma 病期分類に有意差は見られなかった。以上より PBC において Nara 基準を指標とした UDCA 反応性が組織学的進展の予測因子となり得る可能性が示唆された。

3. 肝内結石・硬化性胆管炎 (伊佐山研究協力者、露口研究協力者、中沢研究協力者、能登原研究協力者、森研究協力者、田中研究分担者)

(1) 原発性硬化性胆管炎の診療指針策定
作成委員会 (委員長: 田妻 進、委員: 伊佐山浩通、國土典宏、田中 篤、露口利夫、中沢貴宏、能登原 憲司、作成協力者: 赤松 延久、芹川正浩、内藤 格、水野 卓) Delphi

法による専門家委員会 (委員長: 田中 篤、専門委員: 伊佐山浩通、國土典宏、田妻 進、露口利夫、中沢貴宏、能登原憲司) 評価委員会 (日本胆道学会学術委員会) 委員長: 廣岡芳樹、委員: 若井 俊文、糸井 隆夫、江畑 智希、岡庭 信司、神澤 輝実、川嶋 啓揮、菅野 敦、窪田 敬一、田端 正己、海野 倫明 (日本胆道学会理事長)

作成にはエキスパートの意見を反映させやすい Delphi 法を用いてクリニカルクエスチョン (CQ) 作成、推奨文、推奨度、エビデンスレベル、解説文を分担した。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した。日本胆道学会学術委員会を評価委員会として評価・修正、学会ホームページ上でパブリックコメントを受けてフォーチャートを含めて最終案を完成させた (現在 JG への投稿準備中)。

(2) 肝内結石症の疫学調査と診断基準

1) 疫学調査
第 8 期横断調査 (対象施設: 本研究班班員所属施設、日本胆道学会指導施設、日本消化器病学会認定施設、日本消化器外科学会認定施設、対象症例 2017 年 1 月 1 日 ~ 12 月 31 日に診療された肝内結石症例、方法: 診療録ベースの retrospective study として進行中である。

2) 診断基準・重症度分類
確診: 肝内胆管に結石が存在することが確認されたもの、疑診: 肝内結石症が疑われるが、結石の存在が確認されていないもの (注 1: 「肝内胆管」定義として本規約では左右肝管を肝内胆管として扱い、術後の 2 次性肝内結石を含める。注 2: 腹部超音波検査、CT、MRI、直接胆道造影などの画像検査により肝内胆管内腔に存在する結石を確認できたもの。) として、High volume center (関西医科大学、広島大学、千葉大学) にて妥当性を評価・検討中である。

4. 門脈血行異常症 (小原研究協力者、大藤研究協力者、鹿毛研究協力者、北野研究協力者、吉治研究協力者、國吉研究分担者、工藤研究分担者、古市研究分担者)

(1) 門脈血行異常症の診療ガイドライン大改訂版の作成
本ガイドライン大改訂作業は平成 26 年度からスタートしているが、H26 - 27 年度のシス

テマチックレビュー、推奨度作成。H28年度の日本門脈圧亢進症学会学術委員による外部評価と査読作業を経てきた。H29年度(本年度)は外部査読委員からの指摘部位に対する修正作業を完了し、ガイドライン大改定版の草案策定にいたった。また、現在、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の会員用ホームページに本ガイドライン草案をアップロードしており、H30年4月30日までパブリックコメントを募集している。ガイドラインは全176ページとなっている。

(2) 門脈血行異常症の疫学調査
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。

5. 急性肝不全

(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2016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286例(非昏睡型152例, 急性型65例, 亜急性型49例)とLOHF9例登録され, 肝炎症例は225例(非昏睡型130例, 劇症肝炎急性型42例, 亜急性型45例, LOHF8例), 肝炎以外の症例が70例(非昏睡型42例, 急性型23例, 亜急性型4例, LOHF1例)であった。2016年は肝炎症例, 肝炎以外の症例ともに非昏睡型が増加し, 登録症例数が2015年よりも多かった

各病型でウイルス性の比率が低下し, 薬物性, 自己免疫性および成因不明の症例が増加していた。特に2016年は, 亜急性型におけるウイルス性の比率は肝炎症例では11.1%であり, 2010~2010年の26.4%に比較しても, 大幅に低下していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと予後不良で, 特にB型キャリア例の肝移植非実施例は, 全例が死亡していた。免疫抑制・化学療法による再活性化例は, HBs抗原陽性が7例, 既往感染が4例で, キャリア20例の55%を占めており, HBs抗原陽性の2例以外は死亡していた。なお, 2016年の糞口感染例はA型19例, E型5例であったが, A型

の1例のみが急性型で, 他は全例が非昏睡型であることが特徴的であった。

合併症の頻度, 内科的治療に関しては, 2015年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡型が2例(2.3%), 急性型が9例(20.9%), 亜急性型が15例(33.3%), LOHFは1例(12.5%)で, 肝炎以外の症例では7例(10.0%)で行われ, 肝炎以外の症例での実施頻度が増加していた。

これらの動向に関して2017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)
当分科会ワーキンググループ構成員の8施設9診療科で, APASLクライテリアの肝不全基準, 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acute-on-chronic liver failure (ACLF)症例を対象としたパイロットスタディを実施し, これを基にわが国におけるACLFの診断基準を作成した。「Child-Pughスコアが5~9点の代償性ないし非代償性肝硬変に, アルコール多飲, 感染症, 消化管出血, 原疾患増悪などの増悪要因が加わって28日以内に高度の肝機能異常に基づいて, プロトロンビン時間INRが1.5以上ないし同活性が40%以下で, 総ビリルビン濃度が5.0 mg/dL以上を示す肝障害」とACLFと診断する。APASL基準とは異なって, 非肝硬変症例は対象から除外し, 増悪要因に消化管出血を加えている。また, その重症度はEASL-Clifコンソーシアム基準に準拠して, 肝, 腎, 脳, 血液凝固系, 循環器, 呼吸器の障害の程度に応じて4段階に分類することとなった。同診断基準の有用性は, 2018年度以降, 全国規模で前向き調査を実施して評価する。

(3) WG-2研究報告(坂井田研究協力者)
急性肝不全, LOHF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, 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なかったとの結果を得ているが, さらに解析対象を全成因に拡大して, 解析を進めている。

(4) WG-3研究報告(横須賀研究協力者)
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。医療従事者の人工肝補助に関する理解度を調査し, 考案した想定質問に基づき, 透析液の組成, 透析濾過の意義な

ど基礎的知識から、透析膜の選択なども詳細に記した臨床の現場で有用なマニュアルを来年度に出版することとなった。

(5) 分担研究

井戸研究分担者は南九州の地域連携施設から登録された急性肝障害 90 例を対象に、重症化予測因子としての PT-INR の有用性を検討した。PT-INR が 1.3 以下に低下しなければ、重症化する可能性が少ないことを明らかにした。滝川研究協力者も急性肝炎症例の重症化予測における 99mTc-GSA 肝受容体アシアロシンチの有用性を北東北ネットワークに登録の症例で検討した。入院 3 日以内の 99mTc-GSA 肝受容体アシアロシンチで肝受容体量 (LHL15) 低値は、死亡および肝移植の重症化予測に有用であるとの結果を得た。ただし、薬物性症例では、PT%が低下する前から、LHL15 が低下しており、原因の究明が課題である。寺井研究協力者は、佐渡の肝疾患診療の拠点施設において、急性肝障害の診療内容を解析し、循環障害などの非肝炎症例が少なからず含まれる地域診療の実態を明らかにした。

横須賀研究協力者は前年度に引き続き、自己免疫性症例の診断に関する問題点を検討した。肝組織像、臨床所見などの問題点を整理し、ALT 高値持続などの臨床経過を総合的に判定することの重要性を指摘した。清水研究協力者は 2010~15 年に発症した急性肝不全と LOHF のうち、65 歳以下の肝移植の対象となる症例に限定して、2008 年に発表した劇症肝炎の肝移植に際しての予後予測スコアリングシステムの再評価を課題として、研究を継続している。

玄田研究協力者は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を実施した。2007 年 3 月~2017 年 3 月までに脳死肝移植待機リストに登録された 18 歳以上の劇症肝炎 264 例は成人登録患者の 11%を占め、うち 60 歳以上が 23%で 2010 年以降は年間 6~14 例が脳死肝移植を受けており、施行率は約 40%であること、待機死亡率が徐々に減少して 10%程度であることなどを明らかにした。

6. 小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患
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り変わり(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、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て、小児期に発症する希少肝・胆道疾患患者が、現在の施設・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った。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。今年度一次・二次調査を終了した。次年度仁尾班を協力して結果を解析する。

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、パッドキアリ症候群、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。立ち上げ以来アクセス数は順調に増加している(資料)。また、ここでは一般および医療従事者からの質問をメールで受け付けており、今年度の質問件数は 28 件(月平均 2.3 件)であった。

(2) 難病講演会への講師派遣

各自治体の難病相談支援センターが主催する難病講演会へ研究班から講師を派遣し、肝胆道領域の指定難病についての講演を行っている。今年度は 2 回講師を派遣した。

資料 ホームページアクセス数

