

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
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 帝京大学医療技術学部 学部長

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・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、(2)従来十分に明らかになってこなかったAIH・PSC小児発症例の検討、および(3)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

九州大学先端医療イノベーションセンタ

一

田妻 進

JA 広島厚生連尾道総合病院

仁尾 正記

東北大学大学院医学系研究科小児外科学
分野

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域医学系消
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) 自己免疫性肝炎分科会：

分科会では以下の1)~5)について調査研
究を行い、ガイドラインの改訂に反映させる。

1) 成人および小児AIH全国実態調査(藤澤
知雄、大平弘正)

2) 急性肝炎期AIHの臨床、病理所見の評価
臨床評価(吉澤要、姜貞憲)

病理評価(原田憲一)

3) 重症度判定基準の見直し(鈴木義之、中
本伸宏、小池和彦、銭谷幹男)

4) 重症AIHの治療の現状評価(阿部雅則、
高木章乃夫、鳥村拓司)

5) AIHのQOL調査(大平弘正)

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会：
具体的な研究テーマは以下のとおりである。

1) PBC 全国調査第 40 報 肝発癌の背景因子に関する検討(廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一)

2) 原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の発生リスク因子の検討(高村昌昭、薛徹、高綱将史、寺井崇二)

3) 原発性胆汁性胆管炎における症候化予測因子の検討(吉治仁志、浪崎正、藤永幸久)

4) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討：ゾレドロン酸との無作為化比較試験 (DELTA Study)(荒瀬吉孝)

5) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究(江川裕人、小木曾智美)

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会：
硬化性胆管炎と肝内結石症の疫学調査の遂行と解析による診断基準改定と診療ガイドライン策定を目的として、令和元年度は、1) PSC レジストリ構築、2) IgG4-SC 診療指針立案、3) 小児 PSC 実態調査、4) 肝内結石全国疫学調査を行う。

(4) 門脈血行異常症分科会：

本研究では、稀少疾患であるバッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症の診断と治療のガイドラインを作成し、3 疾患の患者の予後と QOL の改善をすることを目的とする。

(5) 劇症肝炎分科会

平成 30 年度は 2017 年の発症例を集計し、肝炎以外の症例および非昏睡例も含めて、わが国における急性肝不全の実態を検討した。また、ワーキンググループ (WG) としては、診断基準を検討する WG-1、副腎皮質ステロイドの意義を検討する WG-2、人工肝補助療法を標準化する WG-3 が活動を続けている。さらに、

個別研究としては劇症肝炎の診断、予後予測、肝移植の検討などの臨床研究を行った。

(6) 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) 自己免疫性肝炎分科会：

成人および小児 AIH の全国実態調査については、調査票を作成するとともに、調査担当施設である福島県立医科大学および関連施設倫理委員会において調査についての承認を得る。成人の AIH については、2014 年 1 月から 2017 年 12 月 (4 年間) の新規診断症例を対象とする。送付先は日本肝臓学会理事、評議員、滝川班班員の 138 施設とする。2018 年 9 月から調査を開始し、2019 年 1 月 18 日を締め切りとした。前回調査項目と比べると、重症度判定、診断スコア、合併症 (高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症など)、治療経過 (6 か月、1 年後の検査結果) を新たに追加している。小児 AIH については、2018 年実施した疫学調査で抽出された対象施設 34 施設、59 症例を対象として 2 次調査として実施する。

急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の特徴については、AIH 以外の急性肝炎例の臨床データおよび肝組織所見について集積を分科会内施設で実施する。

重症度判定基準の見直しについては、全国調査 (調査票に新たに PT-INR を追加する) および急性肝不全データを踏まえて改訂する。

重症 AIH の治療の現状評価においては、劇症肝炎分科会データ、全国調査データから現状の治療実態を評価する。

AIH の QOL 調査のサブ解析では、前回調査データも参考として、AIH 患者 50 例、SVR 後の

C型慢性肝炎患者38例、PBC患者48例を対象とし、CLDQ、患者情報、体組成、握力、骨密度を測定しQOLとの関連を分科会内施設で評価する。

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会：
原発性胆汁性胆管炎分科会の研究のうち、1～3はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究、4は介入を伴う前向き研究、5は介入を伴わない前向き研究である。いずれも帝京大学、およびそれぞれの調査担当施設において倫理委員会へ申請、審査・承認を得たのち、多施設共同研究(1、2、5)においては各施設へ調査票を送付し回収解析したのち結果を解析した。また単施設の研究(3)では自施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。4は多施設共同前向き研究である。

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会：
1) PSC レジストリ構築
多施設共同レジストリ研究として、1) 各研究機関の長の許可、2) 被登録者候補の同意、3) 患者情報の登録、4) 各研究機関からの試料(検体)の送付、5) 研究登録内容の確認、6) 血清バイオマーカーおよびゲノム解析の実施、および7) 評価項目： 死亡・肝移植の有無、胆管癌・大腸癌発症の有無、およびそれらによる入院の有無、胆管炎、黄疸など臨床的イベント、およびそれらによる入院の有無、肝線維化の進展、EQ-5D-5L 調査とした。

2) IgG4-SC 診療指針立案
本研究班と岡崎班との共同作業として、Delphi 法、エビデンスレベルと推奨度は Grade system に準じて IgG4-SC 診療ガイドラインを作成した。各 CQ に A) Accept completely、B) Accept with some revision、C) Accept with major revision、D) Reject with revision、E) Reject completely の 5 段

階で評価を行い、A+B が全体の 80% を超えるまで討論修正を繰り返した。

3) 小児 PSC 実態調査
単施設後方視的研究として 1992 年 4 月～2017 年 3 月診療録、肝病理組織所見、胆管造影所見から小児期発症 PSC の長期予後および予後関連因子を検討した。

4) 肝内結石全国疫学調査
Retrospective study として 2017 年 1 月から 12 月の 1 年間、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の合計 2,228 施設に対して一次調査(本調査参加の意思確認、肝内結石症症例の有無と症例数)二次調査(個々の症例の詳細な調査)を行った。

(4) 門脈血行異常症分科会：
前年度までに当分科会にて求められた門脈血行異常症の診断と治療のガイドラインをもとに今年度からは H24 年度より進めている門脈血行異常症の定点モニタリング調査の EDC 化を行うこととした。また、疫学調査においては、大阪市立大学公衆衛生学講座にて、引き続き、大規模疫学調査を実施してもらい、本邦における門脈血行以上と生活歴等についての報告がなされた。また、報告がなされている有用な診断法・治療法については、次回の治療ガイドラインに積極的に組み入れてゆくこととした。検体保存センターにおいては、引き続き、協力施設の倫理委員会の承認の後、希少疾患の病因・病態の解明につながる研究ができるよう登録検体の確保を行なう。

(5) 劇症肝炎分科会：
2018 年に発症した急性肝不全および LOHF の全国調査を実施し、その結果を解析する。また、2018 年に発表した我が国における Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) の

診断基準に準拠して 2018 年に発症した症例の全国調査を実施し、同じくその結果を解析する。さらにワーキンググループにおいて、全国調査及び単施設のデータを用い、診断基準の検討、副腎皮質ステロイド薬の意義の検討、人工肝補助療法の標準化を行う。

(6) 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)

本調査研究のほとんど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

(1) 自己免疫性肝炎 (AIH)

成人の AIH 全国調査では、54 施設、884 例の調査票が回収された。前回調査(2009-2013 年発症 AIH 調査)と比べ男性、50 代の頻度が増加し、急性肝炎が 11.7%から 21.5%へと増加していた。

小児の AIH 全国調査では、14 施設、35 症例が集積された。男女比 1:3.5、年齢(中央値)7 歳(8 か月~14 歳)、AIH の診断指針による判定では、典型 16 例、非典型 8 例、不明 11 例であった。初診時抗核抗体陰性 14 例、急性肝炎例 13 例と頻度が多いことが示された。治療においてはアザチオプリンが 31 例で多数例で使用されていた。これら調査結果

から、成人と小児では臨床像および治療法に違いがあることが改めて確認された。

急性肝炎期 AIH の臨床的特徴として抗核抗体陰性、IgG が高値でないことから、改定版国際診断基準や簡易型診断基準スコアでは確定診断できない症例が認められた。AIH では特異的な診断法がなく、急性肝炎の原因検索で他疾患の除外が重要であることをガイドラインに追記した。また、病理学的所見では、急性発症 AIH はびまん性の肝細胞障害を示す急性肝炎像で特徴付けられ、特に中心静脈周囲炎から領域性の壊死である小葉中心性帯状壊死(centrilobular necrosis)を来す症例が多いこと、慢性肝炎 AIH でも出現する形質細胞浸潤、肝細胞口ゼット、emperipolesis を認める症例も多いこと、診断に肝生検が有用であるが、臨床経過と共に組織像も随時変化することが診断を困難にすること、類似の組織像を呈する薬物性肝障害(DILI)との鑑別が困難な症例もあることをガイドラインに追記した。

重症度判定基準の見直しについては、PT60%について、急性肝不全・急性肝障害・ACLF 患者 121 例の検討から、INR 表記では 1.3 が妥当であることが示された。また、地図上変化は予後との関連が乏しく、肝濁音界縮小または消失についても客観性が乏しいことから項目から削除した。新たな基準では、臨床所見 2 項目、臨床検査所見 3 項目から重症度を判定するものに改訂した。さらに、60 歳以上の高齢者では予後が不良であることから、中等症においても専門機関への紹介を考慮する旨を註記に記載した。

重症 AIH の治療の現状評価では、全国調査で重症度の記載のあった 823 例のうち、軽症 313 例(38.0%)、中等症 361 例(43.9%)、重症は 149 例(18.1%)であった。重症例の性別は男性 35 例、女性 114 例で、診断時年齢

中央値は65歳(2-90歳)、重症例149例のうち14例(9.6%)が死亡・肝移植の転帰をとり、死因は肝関連死・移植が8例、感染が4例であった。重症例の治療では、ほとんどの症例でステロイドが投与されていた(138/147例: 94.6%)。また、約半数(65/136例: 47.6%)ではステロイドパルス療法が行われていた。アザチオプリンは18/137例(13.0%)、UDCAは87/140例(62.1%)に投与されていた。重症例の治療内容を生存例と死亡・移植例で解析すると、ステロイド、ステロイドパルス療法、アザチオプリン、UDCAの割合には差がなく、ステロイドの初期投与量にも差がなかったが、死亡または肝移植に至った症例でのPSLの治療効果は7/12例(58.3%)にしかみられなかった。

AIHのQOL調査では、寛解期のAIH患者のQOLは、SVR後のCHC患者より低下している一方で、PBCに比べては良好であることが示唆され、罹病期間が活動の質の低下に関連していた。

診療ガイドラインの改訂では、新たに重症度判定の改訂(項目の変更とプロトロンビン時間のINR表記)、急性肝炎期AIHの臨床所見・病理所見の特徴、ACLF、重症例の治療の現状、疫学調査に伴う推定患者数、有病率の変更、肝移植の一部記載の修正ならびに引用文献を見直し、ver 3としてガイドラインの改訂を行なった。

http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=14

(2) 原発性胆汁性胆管炎

1) PBC全国調査第40報 肝発癌の背景因子に関する検討(廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一)

本研究の目的は、原発性胆汁性胆管炎(PBC)全国調査の長期追跡症例の検討により、本邦におけるPBCの実態と予後の変遷を明らかに

することにある。第16回PBC全国調査までに集積された登録症例のうち経過中肝細胞癌発生の有無につき確認された3965例を対象として肝発癌の背景因子につき検討した。肝細胞癌発生例の予後は不良であり発癌に寄与する因子は男性・高齢・組織学的進展であった。累積発癌率は男性に高く、女性例ではPBC診断時の組織学的病期・臨床病期が発癌に寄与する因子と考えられたが、男性例では他の因子が発癌に寄与していることが示唆された。

2) 原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の発生リスク因子の検討(高村昌昭、薛徹、高綱将史、寺井崇二)

PBCでは肝硬変に至る前から食道・胃静脈瘤(EV/GV)が発生することはよく知られているが、発生リスク因子は未だ明らかにされていない。本研究では多施設共同研究によりPBCにおけるEV/GVの特徴を明らかにし、発生リスク因子を抽出することを目的とした。1985年から2018年の間に新潟大学医学部附属病院および関連施設で診断したPBC390例について、EV/GVの発生頻度、各種検査項目、肝組織所見、発生リスク因子を検討した。390例中59例(15.1%)にEV/GVを認めた。初診時にEV/GVを認めたものが27例、経過中に確認されたものが32例であった。EV/GV発生は、非PBC症例に比し、early stage (Scheuer分類I/II期)で発症する割合が多かった。EV/GV発生リスク因子として、搔痒・血清アルブミン低値、血小板低値が独立した発生リスク因子として抽出された。またEV/GVは、advanced stage (Scheuer分類III/IV期)やParis criteriaを満たす症例で発生頻度が有意に高かった($p<0.001$)。以上より、PBCのEV/GVは、早期から定期的な上部消化管内視鏡検査を行うことに加え、搔痒、血清アルブミン低値、血小板低値、Paris criteriaに

よる UDCA 治療反応性等の多角的因子により発生の予測が可能となるものと考えられた。

3) 原発性胆汁性胆管炎における症候化予測因子の検討(吉治仁志、浪崎正、藤永幸久) PBC における症候化(合併症発症)の予測因子について検討した。1991年1月から2017年12月に奈良医大消化器・代謝内科を受診した PBC 患者 307 例のうち、組織学的評価および各種肝線維化マーカー: Pro-C3、TIMP1、P-III-P、ヒアルロン酸(HA)、M2BPGi、4型コラーゲン 7S(4C7S)、ELF スコア、Fib4 index、APRI および血小板(Plt)の測定が可能であった 102 例を対象とし、線維化マーカーや Nara 基準を指標とした UDCA 反応性と搔痒感、食道静脈瘤、黄疸などの合併症発症との関係について検討を行った。PBC 患者 102 例の診断時の平均年齢は 61.0 ± 10.8 歳、男性 13 例、女性 89 例。組織学的病期は、SC(stage 1/2/3/4:33/51/17/1 例)、NC(stage 1/2/3/4: 6/38/53/5 例)、F スコア(score 0/1/2/3:19/60/22/1 例)、B スコア(score 0/1/2/3:9/36/39/18 例)であった。我々がこれまでに PBC の予後因子と報告している SC stage 3 および F score 2 以上を診断する各種線維化マーカーについての ROC 解析では、ELF スコアの AUROC が各々 0.81(Cut off 値 10.1 以上、感度 92.9%、特異度 66.7%) および 0.84(Cut off 値 10.0 以上、感度 90.0%、特異度 69.7%) で最も高かった。ELF スコア高値群(10.0 以上)は低値群(10.0 未満)に比べ、また UDCA 反応不良群は反応良好群に比べ、合併症発症率は有意に高かった。以上より、ELF スコアや Nara 基準を指標とした UDCA 反応性は症候性 PBC 発症の予測因子となる可能性がある。

4) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討:ゾレドロン酸との無作為化比較試験

(DELTA Study)(荒瀬吉孝)

PBC には高率に骨粗鬆症を合併するが、その治療手段は一定せず、十分なエビデンスが得られていない。本研究では原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性と安全性を、ゾレドロン酸との無作為化比較試験によって検証することを目的とする。2018年4月から2019年1月までに19例が登録された。薬剤内訳はデノスマブ9例、ゾレドロン酸10例である。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

5) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究(江川裕人、小木曾智美)

PBC に対する生体肝移植において、DSA 制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在 25 症例が登録された。自施設の 3 例で術前抗体強陽性であったが、リツキサン脱感作で抗体関連拒絶を回避しえた。これらの症例で抗ドナー抗体は消失した。そのうちの一例において、IgG のサブクラスを追跡したところ、クラス I は変化がなかったがクラス II は IgG 1 優勢から IgG 2 優勢に変化していた。

この脱感作・肝移植後のサブクラススイッチは脱感作の機序の一つとして興味深い知見であり、今後も前向き症例登録・経過観察を継続する。

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会:

1) PSC レジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として体制が整った。

2) IgG4-SC 診療指針立案

本研究班と岡崎班との共同作業として、Clinical practice guidelines for IgG4-SC を策定して論文発表した。加えて、2012 年に発表した診断基準の改訂が必要と考えられ、

同様に両班の合同作業として進めた。

3) 小児 PSC 実態調査

小児期発症 PSC 患者では、予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併であることが示唆された。

		Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Phenotype							
PSC	0						
PSC-AIH	1	5.202	2.392-7.814	<0.01	4.818	1.47-15.79	0.003
T.bil level at diagnosis							
T.bil ≤ 3.0	0						
T.bil > 3.0	1	3.780	1.050-13.605	0.042	1.446	0.347-6.018	NS

4) 肝内結石全国疫学調査

本調査において把握できた肝内結石症の特徴と診断、治療の現状は、症例数は横ばいで胆道再建既往の二次性の増加、腹部超音波検査、MRI/MRCP、ERC、バルン ERC、PTC、PTCS による描出率 80%、に内視鏡治療の増加が顕著であった。

(4) 門脈血行異常症分科会：

1. 門脈血行異常症定点モニタリングの EDC 化

平成 24 年度からおこなっている門脈血行異常症に関する定点モニタリング調査は、当初、研究班の班員所属施設で開始し、平成 27 年度からは門脈圧亢進症学会の評議員の先生方の協力を依頼し、症例登録を推進してきたが、いまだその症例数は、実際の症例数より少なく、大きな乖離がある。

全国からの症例の登録をよりスムーズに行うためには、データ入力から解析までが迅速におこなえるシステムが望まれる。

そこで東京医大の古市先生を中心に Viedoc4 というアプリケーションを用いた定点モニタリングの EDC 化をおこなった。現在、デモ版が完成し、協力会員のデモ操作にて問題ないことを確認し、各施設での倫理委員会承認の後、運用を開始する予定である。

2. 門脈血行異常症に関する全国疫学研究疫学研究としては前回 2015 年度調査の解析が報告され、1999 年、2005 年、2015 年の全

国調査での主要症状、臨床所見、予後には著変がないことが報告された。今回定点モニタリングと臨床調査個人票の査所見、転帰は最近 15 年間に大きな変化を認めなかった。また、BCS の特徴としては、飲酒歴、喫煙歴の高さが示された。またこれまで行われてきた定点モニタリングを EDC 化システムに登録することが報告された。2016 年以降に門脈血行異常症と診断された新患の登録を、協力施設からお願いする旨の発表があった。

3. Budd-Chiari 症候群に対する直達手術における MRI 血管イメージングの有用性についての検討

未だ有効な治療法のない Budd-Chiari 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。今回、稲福らは MRI を用いた多時相の血管イメージである 4D PCA(phase contrast angiography)の心血管病変の血行動態把握を行い、術前に適応と手術戦略を立てる上で有効であった症例を提示した。今後、この手法により手術の適応と治療戦略を決める上で有用な方法を考えられた。

4. IPH 脾摘症例の長期予後に関する研究

九州大学における特発性門脈圧亢進症患者の脾摘症例においてその長期予後の報告がなされた。汎血球減少および巨脾により難治性となった特発性門脈圧亢進症に起因する食道胃静脈瘤に対して、脾摘を行い 5 年以上の比較的長期経過例の報告であった。血小板、白血球数は脾摘後、長期に保たれており、門脈圧亢進症による難治性の食道胃静脈瘤も脾摘により、縮小あるいは消失し、長期的にも静脈瘤の再発は抑えられていた。しかしながら、長期経過の中では門脈血栓の再燃をきたす症例もあり、抗凝固療法が長期的にも必要な症例が認められた。今後、ガイドライン等にも付記する必要があると考えられる。

5. 門脈血行異常症における献体保存センターの現況と今後の展望

検体保存センターに集積された検体の遺伝子解析に関する研究に関しては、九州大学の倫理審査委員会の承認のもと、さまざまな研究を行ってきた。今後の利用においては、日本門脈圧亢進症学会にて研究内容を公募するとともに、そのニーズに合わせて新規の倫理委員会の承認を得てゆく予定であることが報告された。

(5) 劇症肝炎分科会：

1. 急性肝不全, LOHF の全国調査(持田研究分担者)

2018年に発症例の全国調査を実施し、急性肝不全 281例(非昏睡型 187例, 急性型 62例, 亜急性型 32例)と LOHF 5例が登録された。2018年の症例も 2010~2017年の症例と同様に、2009年までの肝炎症例に比較すると、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が、特に B 型キャリア例の減少が顕著であった。一方、A 型は非昏睡例で増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと内科治療による救命率が低率であった。肝炎以外の症例はどの病型も肝炎症例より予後不良であったが、前年までに比較すると、救命率は高率であった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は、HBs 抗原陽性が 1 例、既往感染が 2 例で、後者は何れもリツキシマブを含む化学療法が誘因であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2017年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が 2 例(1.2%)、急性型が 9 例(20.9%)、亜急性型が 9 例(32.1%)、LOHF が 2 例(40.0%)で、肝炎以外の症例は 2 例(4.3%)で行われていた。

2. WG-1 研究報告(持田研究分担者)

2018年に発症した acute-on-chronic liver

failure(ACLF)症例の全国調査を実施した。

同診断基準では INR 1.5 以上かつ総ビリルビン濃度 5.0 mg/dL 以上を肝不全の基準としているが、この何れかを満たす症例(拡大例)も別途集計した。また、急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが明確でない症例(疑診例)も集計した。その結果、確診 57 例、拡大 66 例、疑診 34 例、拡大疑診 16 例の計 173 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が確診例は 52.6%、拡大例は 48.5%、疑診例は 70.6%、拡大疑診例は 50.0%であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が確診例は 42.1%、疑診例は 64.7%、拡大疑診例 43.8%で最も多かったが、拡大例は 7.6%と少なく、消化管出血が 33.3%で最も多かった。内科的治療によって救命されたのは、確診例 43.9%、疑診例 69.7%、拡大例 55.9%、拡大疑診例 87.5%であった。以上の成績は 2017年の症例を対象とした前年の全国調査と同等であった。従って、わが国における ACLF の診断基準は、予後不良の症例を抽出するためには有用であるが、疑診例の扱いをどうするかを検討する必要があると考えられた。また、わが国の ACLF には重症アルコール性肝炎が多いことが確認されたが、これらは今後の全国調査でさらに検証する必要がある。

3. WG-2 研究報告(坂井田研究協力者, 加藤研究協力者)

坂井田研究協力者は 2010~15年に発症した急性肝不全と LOHF 症例のデータを用いて、肝移植症例における移植前副腎皮質ステロイド投与が予後に与える影響を検討し、投与によって肝移植後の死亡率は増悪しないことを明らかにした。しかし、感染症の合併率が高くなる傾向があり、感染症合併例では発症から肝移植までの期間とステロイド投与から肝移植までの期間および昏睡出現から

移植までの期間が長期であった。従って、肝移植前のステロイド投与は安全であるが、感染症の合併に留意する必要があることを明確にした。

加藤研究協力者は、2010～14年に発症した急性肝不全とLOHF症例のデータを用いて、自己免疫性症例における感染症の実態を副腎皮質ステロイドの投与状況との関連で解析した。感染症合併例では移植非実施での救命率が低かったが、ステロイドの投与率は感染症の有無で差異がなかった。また、ステロイドの投与期間としては、2週間までが妥当と考えられるが、昏睡例ではより早期に感染症を併発する場合があります、治療不応例に対してはより早期に肝移植を実施することを提唱した。

4. WG-3 研究報告（井上研究協力者）

WGで討議を重ね、on-line血液透析濾過（HDF）の方法を標準化し、経験の多い施設の方法を中心に診療ガイドとして公表することにした。On-line HDFはすでに一部の施設で施行され、90%以上の昏睡覚醒率が報告されているが、より多数例で有用性と安全性を評価することが今後の課題である。

5. 個別研究

井戸研究分担者は、急性肝障害患者を対象としたHGF臨床試験に際して、プロトロンビン時間INRを用いた治療開始時期と予後予測指標に関して検討を行い、いずれも1.3をカットオフとするのが妥当であることを報告した。

急性肝不全の診療における病診連携の重要性に関しては、滝川研究協力者と寺井研究協力者が検討している。滝川研究協力者は北東北地区での広域診療ネットワークを構築し、劇症化予知式を基に早期搬送・治療介入を行うことで、昏睡発現率を低下させることに成功している。今回はさらに、肝不全進展前の

ネットワーク登録することは、脳症発症までの全身管理期間を確保できことに繋がり、肝移植を念頭に治療においても予後改善に寄与する可能性を示した。また、寺井研究協力者は新潟県の病院ネットワークの登録ないし相談があったプロトロンビン時間70%未満の症例を対象に、その予後を検討し、早期相談によって転院搬送期間が短縮したこと、重症度が送別化され、不必要な転院による負担が軽減されたことを報告した。また、昏睡出現率は全国集計と比較すると低率であり、早期相談と介入によって昏睡発現を抑制している可能性を示した。

清水雅仁協力者は、2010年から2016年に集計された急性肝不全1,600症例を対象として、肝移植適応評価のスコアリングシステムを再検討し、4点以下の症例の救命率の低いことによって、正診率が低下していることを明らかにした。高齢、基礎疾患、合併症が救命率の低下の要因であり、肝移植適応を検討するには、多臓器不全を適切に評価することの重要性を提起した。

玄田研究協力者は脳死肝移植待機リストに登録された急性肝不全症例の肝移植実施率と待機死亡率を解析した。この解析により、臓器移植法改正後の肝移植施行率上昇と死亡転帰減少が明らかとなり、急性肝不全治療における脳死肝移植の現在の実行性が明らかとなった。

（6）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>)。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。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いる。

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5回講師を派遣した。