

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
分担研究報告書

門脈血行異常症に関する調査研究

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ー 名誉教授

研究要旨：門脈血行異常症は、門脈血行動態の異常を来た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 年より厚生省特定疾患として、約 40 年間調査研究されてきた。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を作成することが必要とされている、平成 26 年度から 29 年度においては、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）診療ガイドラインを Minds ガイドラインに沿ったガイドラインの作成と英文版ガイドラインも作成した。また、この門脈血行異常症診療ガイドラインは、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の HP にも記載され、難病センター HP ともリンクし、臨床医だけでなく広く一般の方々にも利用できるものとなった。平成 30 年度においては、作成したガイドラインを元に診断・治療した症例を登録し、予後まで評価する体制づくり、定点モニタリングの症例増加、門脈血行異常症患者のデータベース化(EDC 化)を行った。令和元年度は、EDC データベースの周知を全国の専門施設に行い症例登録を行った。各専門施設での倫理委員会の認可等を行い症例の蓄積ができています。また本年度からは、厚生労働省の持つ臨床データの個人票をもとに、門脈血行異常症の診療ネットワークの構築を図ることとした。本研究により、本症の診断と治療を行える施設は限られており、今後は、特殊な診断技術、治療技術をもつ施設への症例の集約を行う必要があることを認識するとともに、広く HP 等で公開することが必要と考えられた。

A．研究目的

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。

B．研究方法

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。

(倫理面への配慮)

・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、九州大学大学院の倫理審査委員会の承認を得ている(ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会：平成23年12月5日承認番号475-00)。今後の利用においては、引き続き新規の倫理委員会の承認を得てゆく。

・疫学調査「定点モニタリング」に関しては、大阪市立大学の倫理審査委員会の承認を受けている。(「特定大規模施設における門脈血行異常症の記述疫学に関する研究

(定点モニタリングシステム)」平成23年より承認)

C. 研究結果

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。

D. 考察

平成 26 年よりスタートしたガイドラインの大改訂も終了し、平成 29 年度には、難病センターホームページからもアクセスできるようになり、広く医療従事者にも使用できるものとなった。また、HP 上からも一般市民からもアクセスでき、疾患の概要、公費助成等の有無が確認できるようになり、患者・家族にも大きな利益になると考えられた。今後は、以前より門脈血行異常症調査研究班で行っている疫学調査に加え、より治療介入と予後が把握できる定点モニタリングの EDC 化をおこなうことにより、関係協力施設のさらなる症例登録が期待される。また、改定したガイドラインの実臨床との整合性をみてゆくことも当研究班の役目でもある。新しい診断技術と治療技術の革新がすすんでいる近年においては、3 年ないしは 5 年ごとのガイドラインの改定作業も必要と考えられる。

E. 結論

定点モニタリングの EDC 化をおこなうことにより我が国における門脈血行異常症の診療ならび治療の現状を把握するシステムを構築した。新しい診断法、治療法の変化に合わせた今後のガイドライン等の改定に寄与するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohfuji S, Furuichi Y, Akahoshi T, Kage M, Obara K, Hashizume M, Matsuura T, Fukushima W, Nakamura Y. Japanese periodical nationwide epidemiologic survey of aberrant portal hemodynamics. *Hepatol Res.* 49(8) 890-901. 2019

2. 学会発表

なし

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

なし

3. その他

なし