

**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**

**平成 29 年度 総括・分担研究報告書**

**平成 30 (2018) 年 3 月**

**研究代表者 滝川 一**

## 序

平成 26～28 年度に引き続き、平成 29～31 年度にも厚生科学研究費補助金 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」班の取りまとめを行うこととなった。本年度も過去 3 年間に引き続き、肝・胆道系指定難病の 5 疾患、すなわち自己免疫性肝炎 (AIH)・原発性胆汁性胆管炎 (PBC、旧称：原発性胆汁性肝硬変)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群、および劇症肝炎 (急性肝不全)、肝内結石症、肝外門脈閉塞症の 8 疾患について、研究を継続している。

本研究班の重要なタスクの一つとして要請されているのは言うまでもなく各疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成であるが、指定難病 5 疾患に対しては既にこの課題を達成することができた。今後はその後集積されたエビデンスに基づきガイドラインを改訂していく必要があるものの、もちろん本研究班の研究活動はそれにとどまるものではない。現在、疫学班の協力を得て AIH、PBC、PSC の全国疫学調査に着手しており、平成 30 年度にはほぼ 10 年ぶりに各疾患の国内患者総数および有病率が把握でき、大きな成果が期待できる。この疫学調査は小児科も対象としており、従来ともすると十分ではなかった各疾患小児例の実態も明らかになる。さらに、長年にわたって行われてきた各疾患の全国調査・定点モニタリングも本年度から来年度にかけて継続されるが、PBC および門脈血行異常症については紙ベースによる調査票記入ではなくウェブベースの EDC システムへ移行する。また、軽症例における QOL 調査、および最重症例である移植例の後ろ向き・前向き登録も行っている。さらに、新たな試みとして骨粗鬆症合併 PBC に対する臨床試験も計画されている。本研究班のホームページ (<http://www.hepatobiliary.jp>) ではこれらの研究成果を周知するとともに一般・医療従事者からの質問も受け付けている。

これらの研究成果は言うまでもなく分科会長はじめ研究分担者、研究協力者のご尽力によるものであり、深くお礼を申し上げたい。あわせて、本研究班の目的をご理解いただき、調査票の記入など各種調査研究に快くご協力いただいた各疾患の患者の方々、および患者会である東京肝臓友の会 (PBC・AIH・PSC 部会) の方々にも、この場を借りて心よりお礼を申し上げます。

平成 30 年 3 月

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**

# 目次

## 序

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 滝川 一

## 総括研究報告

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 1  
帝京大学医学部内科学講座 滝川 一

## 分担研究の概要

1. 自己免疫性肝炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 7  
福島県立医科大学消化器内科学講座 大平 弘正
2. 原発性胆汁性胆管炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 9  
帝京大学医学部内科学講座 田中 篤
3. 原発性硬化性胆管炎および肝内結石症に関する研究・・・・・・・・ 11  
広島大学病院総合内科・総合診療科 田妻 進
4. 門脈血行異常症に関する調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 15  
九州大学大学院 橋爪 誠
5. 急性肝不全（劇症肝炎）に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 18  
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智

## 分担研究報告

### - 1. 自己免疫性肝炎分科会

1. 自己免疫性肝炎患者（AIH）全国調査・生活の質（QOL）調査・・・・・・・・ 21  
福島県立医科大学消化器内科学講座 大平 弘正
2. 急性発症 AIH の組織学的鑑別・・・・・・・・・・・・・・・・ 24  
金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 原田 憲一
3. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の臨床像・・・・・・・・・・・・・・・・ 28  
信州大学消化器内科 国立病院機構信州上田医療センター 吉澤 要
4. 自己免疫性肝炎重症度判定基準改定案の検討・・・・・・・・・・・・・・・・ 31  
慶應義塾大学医学部消化器内科 中本 伸宏  
虎の門病院肝臓内科 鈴木 義之  
東京慈恵会医科大学第三病院 小池 和彦
5. 重症自己免疫性肝炎の治療指針策定に向けての取り組み・・・・・・・・ 34  
愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学 阿部 雅則

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| 6 . 小児自己免疫性肝炎全国調査 (最終報告) . . . . . | 36    |
| 福島県立医科大学消化器内科学講座                   | 大平 弘正 |
| 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科                 | 十河 剛  |
| 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科                 | 乾 あやの |
| 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科                 | 藤澤 知雄 |

## - 2 . 原発性胆汁性胆管炎分科会

|  |       |
|--|-------|
| 1 . 原発性胆汁性胆管炎全国調査 (第 38 報)   |       |
| - 診断年代別予後解析 - . . . . .  | 38    |
| 関西医科大学内科学第三講座  | 廣原 淳子 |
| 2 . 日本人 PBC 患者における生活の質の検討 ~ ことに皮膚掻痒感について ~ . . . . .               | 44    |
| 帝京大学医学部内科学講座   | 田中 篤  |
| 3 . 新潟県内における高齢者 PBC に対する診療実態 . . . . .                             | 49    |
| 新潟大学大学院消化器内科学分野  | 山際 訓  |
| 4 . PBC患者へのベザフィブラート投与によるGLOBE, UK-PBCスコア<br>および長期予後の改善効果 . . . . . | 52    |
| 東京医科大学茨城医療センター消化器内科  | 松崎 靖司 |
| 5 . 原発性胆汁性胆管炎における UDCA 治療反応性と組織学的進展の関連 . . . . .                   | 55    |
| 奈良県立医科大学第三講座   | 吉治 仁志 |

## - 3 . 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| 1 . 原発性硬化性胆管炎および肝内結石症に関する研究 . . . . . | 57    |
| 広島大学病院総合内科・総合診療科                      | 田妻 進  |
| 2 . 小児期の原発性硬化性胆管炎の特徴 . . . . .        | 61    |
| 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科                    | 藤澤 知雄 |
| 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科                    | 梅津守一郎 |
| 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科                    | 十河 剛  |
| 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科                    | 乾 あやの |
| 3 . 原発性硬化性胆管炎に対する肝移植 . . . . .        | 63    |
| 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学                  | 長谷川 潔 |

## - 4 . 門脈血行異常症分科会

|  |       |
|--|-------|
| 1 . 門脈血行異常症 (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<br>診療ガイドライン大改訂版の作成 . . . . . | 68    |
| 東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野  | 古市 好宏 |

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 2 . 門脈血行異常症に関する全国疫学調査 . . . . . | 73    |
| 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学             | 大藤さとこ |
| 九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座            | 橋爪 誠  |
| 東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野             | 古市 好宏 |
| 久留米大学先端癌治療センター                  | 鹿毛 政義 |
| 福島県立医科大学消化器内視鏡先端医療支援講座          | 小原 勝敏 |
| 琉球大学大学院医学研究科胸部心臓血管外科学講座         | 國吉 幸男 |
| 奈良県立医科大学第三講座                    | 吉治 仁志 |
| 大分大学                            | 北野 正剛 |

## - 5 . 劇症肝炎分科会

|   |       |
|---|-------|
| 1 . 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2016 年)     |       |
| - 平成 29 年度全国調査 - . . . . .                        | 85    |
| 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科                                  | 持田 智  |
| 帝京大学医学部内科学講座                                      | 滝川 一  |
| 2 . 我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) |       |
| の診断基準確立を目指した多施設共同調査 . . . . .                     | 105   |
| 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科                                  | 持田 智  |
| 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                     | 井戸 章雄 |
| 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学                             | 坂井田 功 |
| 船橋中央病院  | 横須賀 收 |
| 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野                              | 滝川 康裕 |
| 新潟大学消化器内科学分野                                      | 寺井 崇二 |
| 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学                               | 清水 雅仁 |
| 昭和大学藤が丘病院消化器内科                                    | 井上 和明 |
| 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科                               | 玄田 拓哉 |
| 帝京大学医学部内科学講座                                      | 滝川 一  |
| 3 . 急性肝炎重症化予測因子としてのプロトロンビン時間の有用性の検討 . . . . .     | 109   |
| 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                     | 井戸 章雄 |
| 4 . 急性肝障害患者における重症化予測精度向上を目指した検討 . . . . .         | 112   |
| 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野                              | 滝川 康裕 |
| 5 . 新規発症急性自己免疫性肝炎の組織診断と長期経過 . . . . .             | 117   |
| 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学                                | 加藤 直也 |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| 6 . 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 . . . . .            | 128        |
| 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科    玄田 拓哉          |            |
| 7 . 人工肝補助療法の標準化に向けて . . . . .         | 130        |
| 昭和大学藤が丘病院消化器内科    井上 和明               |            |
| <br>                                  |            |
| <b>. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .</b>     | <b>137</b> |
| <br>                                  |            |
| <b>. 班員名簿 . . . . .</b>               | <b>153</b> |
| <br>                                  |            |
| <b>. 平成 29 年度班会議總會プログラム . . . . .</b> | <b>156</b> |

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  $\gamma$ -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5.0mg/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

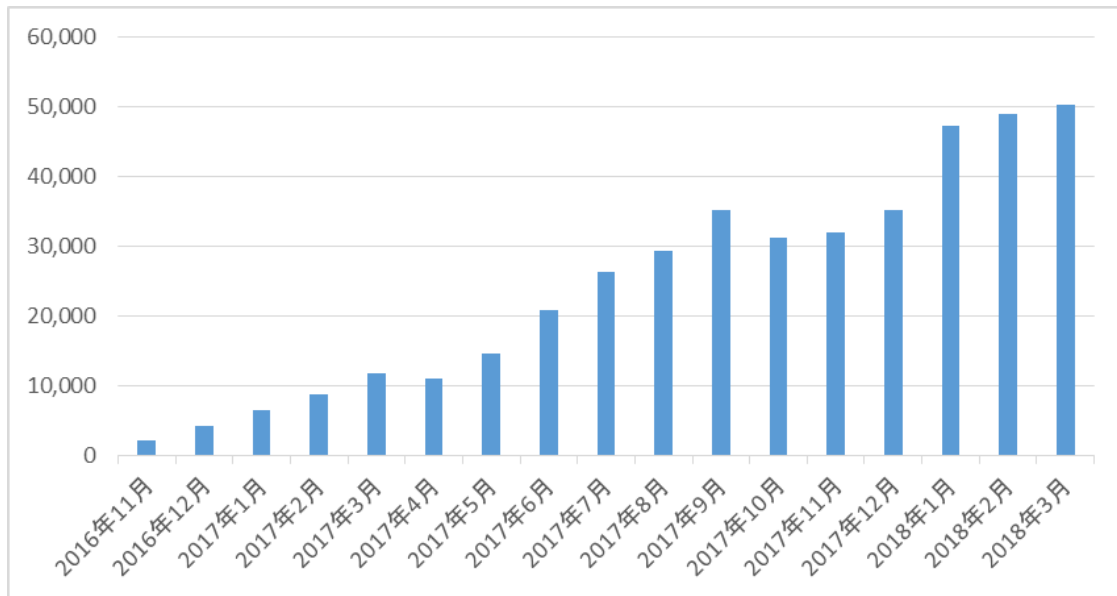
本研究班が研究対象としている疾患のうち AIH、PSC、PBC、パッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症の 5 疾患は指定難病であり、これら 5 疾患をふくめた各疾患についての研究成果や知識の一般、及び医療従事者への周知・普及を目的として、2016 年秋に研究班ホームページを立ち上げた

(<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



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  
分科会総括研究報告書

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

A. 研究目的

当分科会では、自己免疫性肝炎（AIH）に関する全国・班内調査結果および科学的根拠に基づいて診断指針、重症度判定、診療ガイドラインの改訂を行うことを目的とする。分科会では以下の5項目について調査研究を予定する。

- 1) 全国疫学調査および全国実態調査（成人および小児）（田中篤、藤澤知雄、大平弘正）
- 2) 急性肝炎期 AIH の診断指針の策定（吉澤要、姜貞憲、原田憲一、常山幸一、鹿毛政義、中野雅行）
- 3) 重症度判定基準の再評価（鈴木義之、中本伸宏、小池和彦、銭谷幹男）
- 4) 重症 AIH の治療指針の策定（阿部雅則、高木章乃夫、鳥村拓司）
- 5) AIH の QOL 調査（大平弘正）

B. 研究方法

全国疫学調査については、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・回収する。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。

急性肝炎期 AIH の診断指針作成については、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および班内で実施する。

重症度判定基準の再評価については、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検討する。

重症 AIH の治療指針の策定においては、劇症肝炎分科会データを供与頂き、現状の治療実態を把握し、方向性を検討する。

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、ステロイド治療に伴う骨粗しょう症、サルコペニアの実態調査を分科会・班内で予定する。

（倫理面への配慮）

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

C. 研究結果

全国疫学調査については、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。

急性肝炎期 AIH の診断指針作成については、臨床上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、エンペリボレーシス、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。重症度判定基準の再評価については、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。重症 AIH の治療の現状については、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。

他の調査研究においても、調査票の作成と倫理委員会の申請を行った。

#### D．考察と結論

今後も他分科会との調整も図りながらデータを集積し、最終的なガイドラインの改定に向けて解析を進めていく予定である。

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  
分科会総括研究報告書

原発性胆汁性胆管炎に関する研究

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎分科会では、既に原発性胆汁性胆管炎（PBC）の診療指針・重症度判定基準・診療ガイドラインの作成を行い、2017 年にはガイドラインの改訂を行った。今年度はこれらの成果の下、最新のエビデンスの構築およびそれに基づくガイドラインの更なる改訂を目的として研究を行った。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（廣原淳子、仲野俊成）
- 2) PBC 患者における生活の質の検討（田中篤、八木みなみ）
- 3) 新潟県内の高齢発症 PBC に対する診療実態（山際訓、高村昌昭）
- 4) ベザフィブラート使用例の長期予後（本多彰、松崎靖司、田中篤）
- 5) UDCA 治療反応性と組織学的進展の関連（浪崎正、藤永幸久、吉治仁志）

B. 研究方法

以上の研究はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究である。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、3、4）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（5）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。

（倫理面への配慮）

いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査

及び承認を得ている。

C. 研究結果

1) PBC 全国調査（診断年代別予後解析）  
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 とも 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  
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・皮膚掻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）とが強い皮膚掻痒と、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 -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。

#### D. 考察と結論

以上の結果を今後 PBC 診療ガイドライン改訂に反映させる予定である。

#### E. 研究発表

各分担研究の項を参照。

#### 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



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  
分科会総括研究報告書

原発性硬化性胆管炎および肝内結石症に関する研究

研究分担者 田妻 進 広島大学病院総合内科・総合診療科 教授

研究要旨：原発性硬化性胆管炎および肝内結石症分科会は原発性硬化性胆管炎および肝内結石症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成、小児期発症硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎のオーバーラップならびにその移行期医療についての研究を進めるために、3年間で、硬化性胆管炎の全国調査（継続および新規）診断基準（病理診断と重症度分類）診療ガイドライン策定、小児PSCに関する実態調査とガイドライン作成、肝移植の成績調査（前向き）肝内結石症の疫学調査・実態調査、画像診断基準・重症度分類および診療ガイドライン（改訂）作成を立案・遂行することとした。

A．研究目的

原発性硬化性胆管炎および肝内結石症分科会は原発性硬化性胆管炎および肝内結石症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成、小児期発症硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎のオーバーラップならびにその移行期医療についての研究を進める

B．研究方法

1．硬化性胆管炎

従来の硬化性胆管炎の全国調査（継続および新規）をもとに手法を踏襲して調査を継続してレジストリ作成を目指すとともに、既報の診断基準（病理診断と重症度分類）の改訂とGRADEシステムとDelphi法による診療指針を策定した。一方、小児PSCに関する実態調査とそれに基づく診療指針の作成、ならびに肝移植の成績・後ろ向き調査および前向き調査を立案・遂行した。

2．肝内結石症

肝内結石症の疫学調査・実態調査（Cohort）、画像を主体とする診断基準・重症度分類および診療ガイドライン（改訂）作成を立案・遂行することとした。

（倫理面への配慮）

疫学調査については、帝京大学、広島大学、東京大学、杏林大学、東京女子医科大学、長崎大学など関係機関の倫理審査を経

て多施設研究を開始した。

C．研究結果

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、国土典宏、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、国土典宏、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ローチャートを含

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

確定: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。

## D. 考察

硬化性胆管炎の全国調査(継続および新規)は原発性およびIgG4関連の両者について引き続き定期的な調査を継続して、わが国の実態を明らかにするとともに、当班から提唱された診断基準、重症度、診療指針の妥当性を評価して改訂の要否を検討する必要がある。従って班会議Webサイトを活用してパブリックコメントを集積してannual reviewを進めることになる。さらに、小児PSCについてもHigh volume center(済生会東横浜市東部病院)と連携して実態調査を行い、その集計をもとに診療指針の提案を検討することとした。加えて、肝移植の成績調査(前向き)も東京大学ならびに東京女子医科大学を中心に進められている。PSCに対する再発のリスクについて調査が進み今後の診療指針が示されることが期待される。

肝内結石症の疫学調査・実態調査については杏林大学を中心にコホート研究が進行している。それらの成果は画像診断基準

や診療指針の作成に役立てられるものと期待される。現在、肝内結石症の(画像)診断基準・重症度分類については関西医科大学、千葉大学、広島大学の症例を中心にその妥当性が検証されており、次年度中には成果報告される予定である。また、それらをもとに日本消化器病学会から発表されている診療ガイドライン(改訂)における肝内結石症診療関連分に関する修正を加えて班会議から診療指針を報告する予定である。

## E. 結論

以上、原発性硬化性胆管炎および肝内結石症分科会は原発性硬化性胆管炎および肝内結石症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成、小児期発症硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎のオーバーラップならびにその移行期医療についての研究を順調に進めている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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;24(4):217-225.

2. Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryoza 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;52(3):276-300.

3. 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;52(2):218-228.

4. 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 20. pii: S1542-3565(17)30055-1.

5. Yokobayashi K, Kawachi I, Kondo K, Kondo N, Nagamine Y, Tani Y, Shirai K, Tazuma S; JAGES group. Association between Social Relationship and Glycemic Control among Older Japanese: JAGES Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2017 6;12(1):e0169904.

6. Tazuma S. Bile acid and gallstones: Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis, and management. In Tazuma S and Takikawa H (ed). *Bile acid in gastroenterology.* Springer, Tokyo, 2017.

7. Tazuma S: Bile acid and gallstone. In Wang DQ (ed) *Gallstones: Recent advance in epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management.* NOVA, 2016 (In press)

## 2. 学会発表

1. Sugiyama A, Mino M, Kanno K, Ono J, Kishikawa N, Kobayashi T, Kobayashi T, Ohdan H, Tazuma S. Periostin promotes malignant potential by induction of epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. The 118th AGA meeting (May 6-9, 2017, Chicago, Illinois) *Gastroenterology*, Vol. 152, Issue 5, S803.

2. Kodama M, Kanno K, Tazuma S. Altered

Bile Acid Synthesis Pathway in Hypertension-associated Non-Alcoholic Steatohepatitis Animal Model. The 118th AGA meeting (May 6-9, 2017, Chicago, Illinois) *Gastroenterology*, Vol. 152, Issue 5, S686.

3. Sugiyama A, Kanno K, Kishikawa N, Nishimichi N, Yakosaki Y, Tazuma S. Periostin promotes liver fibrosis by activating hepatic stellate cell via interacting integrins. The 25th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Feb 20-24, 2016, Tokyo) *Hepatol Int.* 2016;10 (Suppl 1):S81.

4. Arizumi Toshihiko, Atsushi tanaka, Susumu Tazuma, Takahiro Nakawaza, Hiroyuki Isayama, Yoshio Tsuyuguchi, Kazuo Inui, Hajime Takikawa, Japan PSC Study Group. The occurrence rate of clinical events in Japanese PSC cohort -a potential role as surrogate endpoints for clinical trials- AASLD2017 (Oct 20-24, 2017, Washington, DC) 357. *HEPATOLOGY*, Vol. 66, Issue S1.

5. Akiko Suaivama, Keishi Kanno, Susumu Tazuma, Nobusuke Kishikawa, Kao Jinde, Toshikazu Ohigashi, Tomoki Kobayashi; Hiroshima University Hospital

Protective effect of phosphatidylcholine against lysophosphatidylcholine-induced cytotoxicity in cholangiocytes: a potential therapeutic target in cholangiocarcinoma. AASLD2017 (Oct 20-24, 2017, Washington, DC) 1746. *HEPATOLOGY*, Vol. 66, Issue S1.

司会 田妻 進 松崎 靖司 矢野 博

久.ワークショップ10 “難治性胆管道疾患(PBC/PSC/AIH)診療の進歩と今後の課題” . 第53回日本肝臓学会総会(2017年6月9日,広島)

司会 田妻 進. “胆膵疾患診療の最前線膵癌診療ガイドラインの改訂をめぐって” 日本消化器病学会中国支部第25回教育講演会(2017年6月18日,広島)

座長 田妻 進. シンポジウム4(日本消化器病学会合同シンポジウム)  
“動脈硬化・脂質異常と消化器疾患診療～ガイドラインを解く～” 第49回日本動脈硬化学会 総会・学術集会(2017年7月6日,広島)

座長 田妻 進  
田妻 進 松村 俊二 池尻 好總 小林 知貴 松原 知康. 共同企画4「病院総合診療医に必要な診療スキルを学ぶ」 第15回日本病院総合診療医学会学術総会(2017.9.15,千葉)

座長 田妻 進. シンポジウム4 「治療可能な希少疾患を見逃さないために」 第16回日本病院総合診療医学会学術総会(2018.3.2,大分)

特別発言 田妻 進. パネルディスカッション1 「救急腹症診療ガイドラインの評価」 第51回日本腹部救急医学会総会(2018.3.8,東京)

田妻 進. “胆石症の診断と治療 update～診療ガイドライン2016改訂第2版の概要と活用～” JDDW2017 福岡 教育講演6(2017年10月15日,福岡)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(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

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  
分科会総括研究報告書

門脈血行異常症に関する調査研究

研究分担者 橋爪 誠 九州大学大学院 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。現時点では食道静脈瘤などの門脈圧亢進症に対する治療も対症療法に留まっている。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。H29 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へ大改訂の最終作業を行った。現在、外部査読員からの査読作業を経てガイドラインの草案を作成した。また、本ガイドラインを世界に発信するため、英文版ガイドラインの作成を行い、H29 年度は英文誌での掲載まで達成することができた。また、疫学調査では、2015 年調査を集計および解析し、これまでおこなってきた 1999 年調査と 2005 年調査を比較検討した。BCS は有病率が上昇傾向であることが明らかにされた。一方 3 疾患のいずれにおいても、症状と予後において、以前の調査とくらべての変化は認めなかった。今後は、当分科会で作成したガイドラインをもちいた診断と治療の臨床での整合性について疫学班とともに調査を行う予定である。

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。また疫学調査も実施し、診断と治療のガイドラインが実際の診療に沿ったものであるのかを検討することも目的とした。

B．研究方法

古市らを中心に Minds ガイドラインに沿った診療ガイドラインの作成を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班の班員全員の協力により行った。疫学調査においては、「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（研究代者：中村好一）」と共同で行った。解析は大阪市立大学公衆衛生学講座で実施した。また、有用な治療法については、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。

また疫学調査では、1999 年以降に実施した門脈血行異常症（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）の全国疫学調査データを用いて、最近 15 年間の患者数および臨床疫学像の変遷を検討した。

1999 年、2005 年、2015 年に実施した全

国疫学調査は全国疫学調査マニュアルに従い同一プロトコールによって実施している。一次調査の対象診療科は、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。調査内容は、調査前年の1年間に、IPH、EHO、BCSの各疾患で受診した患者数（男女別）である。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。

（倫理面への配慮）

本ガイドライン大改訂作業に関しては文献検索が主となるため、倫理面へ配慮する事象は生じない。ただし、全国疫学調査も並行して実施するため、それに関しては東京医科大学倫理委員会の承認を得たのち、本疫学調査を実施する旨をポスター掲示し、周知徹底した。また、疫学調査に当たっては、個人名などの個人情報には完全に秘匿し、割り付け番号のみでの回答とし、他人に一切漏れることが無いよう配慮した。

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10月6日承認）

C．研究結果

### **門脈血行異常症（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年度のシステムチェックレビュー、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、ガイドライン大改訂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。

### **門脈血行異常症（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。

D．考察

ガイドラインの大改訂作業は3箇年計画で平成26年度よりスタートしたが、草案も完成しており、パブリックコメント募集を4月末日まで行う見込みである。従って、計画通り作業が進んでいる状況である。今後、このガイドラインを用いて臨床の場においての有用性について検討を行う予定である。これに関しては、これまでおこなってきた疫学調査班の研究が期待される。本年度の2014年度における疫学調査の結

果では、1999年調査および2005年調査と比較すると、BCSの有病率は上昇傾向にあるが、IPHおよびEHOの有病率は同様であると考えられた。主要症状や予後などの臨床疫学特性は、いずれの疾患も大きな変化を認めていない。死因としては、疾患関連死亡が約半数であり、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。また、少なからず3疾患のなかには、移植手術を行った症例もあると考えられ、今後の調査の必要性があるものと考えられる。前向きに登録した患者の定点モニタリングの必要性があると考えられた。

#### E. 結論

本分科会で最初の目的とした門脈血行異常症ガイドライン大改訂作業は本年度の計画をほぼ達成できた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Moriyasu F, Furuichi Y, et al. Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics: The Aberrant Portal Hemodynamics Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Hepatol Res. 2017; 47: 373-386.

富川盛雅、橋爪 誠 他。腹腔鏡下血行遮断術にて止血がえられた出血性直腸静脈瘤の一例

手術 2017 71(11) 1575 - 1579

赤星朋比古、橋爪 誠

門脈血行異常症(肝内血行異常): 門脈圧亢進、でも肝硬変ではなさそう (特集 肝臓を診る: 肝臓病のキモ) Internal medicine: 臨床雑誌 119(6), 1155-1162, 2017

##### 2. 学会発表

長尾吉泰、赤星 朋比古、橋爪誠  
EVL 私はこうしている 標準化を目指して 当科における食道静脈瘤に対する EVL 第 24 回日本門脈圧亢進症学会総会 2017 年 9 月 15 日

赤星朋比古、橋爪 誠 他。本邦におけるバッドキアリ症候群の病態と治療の現状 個人調査票からの検討 第 24 回日本門脈圧亢進症学会総会 2017 年 9 月 15 日

長尾吉泰、赤星朋比古、橋爪 誠 他  
特発性門脈圧亢進症に対し脾臓摘出術を施行した 11 症例の長期成績 第 72 回日本消化器外科学 2017 年 7 月 21 日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

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  
分科会総括研究報告書

急性肝不全（劇症肝炎）に関する研究

|       |       |                  |      |
|-------|-------|------------------|------|
| 研究分担者 | 持田 智  | 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 | 教授   |
| 同     | 井戸 章雄 | 鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病 | 教授   |
| 研究協力者 | 坂井田 功 | 山口大学消化器内科学       | 教授   |
| 同     | 横須賀 収 | 千葉大学消化器・腎臓内科     | 名誉教授 |
| 同     | 滝川 康裕 | 岩手医科大学消化器内科肝臓分野  | 教授   |
| 同     | 清水 雅仁 | 岐阜大学消化器病態学       | 教授   |
| 同     | 玄田 拓哉 | 順天堂大学静岡病院消化器内科   | 准教授  |
| 同     | 寺井 崇二 | 新潟大学消化器内科学分野     | 教授   |
| 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：**全体研究では、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，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。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，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。WG研究としては，「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5.0mg/dL以上を示す肝障害」と定義する，わが国におけるacute-on-chronic liver failure（ACLF）の診断基準を作成した。On-line HDFを中心とした人工肝補助の標準化，重症化予測におけるプロトロンビン時間やアシアロシンの有用性，地域拠点病院の急性肝障害の実態，肝移植待機例の実態などに関する検討が，WG研究ないし個別研究として実施された。

共同研究者  
中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・  
肝臓内科 准教授

らに，個別研究としては急性肝障害の重症化予測，肝移植の検討などの臨床研究を行った。

A. 研究目的

劇症肝炎分科会は，2011年に完成した「急性肝不全の診断基準」に準拠して，「急性肝不全およびLOHFの全国調査」を平成23年以降実施している。平成29年度は2016年の発症例を集計し，肝炎以外の症例および非昏睡型も含めて，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，acute-on-chronic liver failure（ACLF）の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

B. 研究方法と成績

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例が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 基準とは異なっており、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  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -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後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。

### C. 結 論

わが国の急性肝不全、LOHF ではウイルス性症例、特に B 型症例が減少しているが、2016 年は亜急性型で顕著であった。免疫抑制・化学療法による再活性化例が未だキャリア例の半数以上を占めており、医原病が減少する兆しはない。また、増加する自己免疫性症例、薬物性症例、成因不明例の実態を更に解析し、引き続き、副腎皮質ステロイド治療、人工肝補助の標準化を図る必要がある。また、わが国の ACLF の診断基準に基づき、前向き研究でこの妥当性を検証することが今後の課題である。

### D. 健康危険情報

2016 年に発症した急性肝不全、LOHF には薬物性症例、免疫抑制・化学療法による再活性化症例など、医原病と見なされる症例が含まれていた。

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

自己免疫性肝炎患者（AIH）全国調査・生活の質（QOL）調査

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

研究要旨：2009-2013年発症の自己免疫性肝炎（AIH）の全国調査では、急性発症型では慢性肝炎と違った病理組織像を示すことが明らかとなった。2014年以降の本邦におけるAIHの臨床的特徴と治療状況を明らかとし、今後のAIH診療に活用する目的でAIH全国調査を計画した。また、前年度の調査研究でAIH患者では健常人と比べ生活の質（QOL）が低下していた。QOLに影響するサルコペニアと骨粗鬆症に着目し、AIH患者におけるその実態調査を計画した。

研究協力者、共同研究者

銭谷幹男 国際医療福祉大学  
吉澤要 国立病院機構 信州上田医療センター  
阿部雅則 愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科  
高木章乃夫 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器、肝臓内科学  
鈴木義之 虎の門病院  
藤澤知雄 済生会横浜市東部病院こどもセンター小児肝臓科  
鳥村拓司 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門  
姜 貞憲 手稲溪仁会病院消化器内科  
中本伸宏 慶応義塾大学医学部消化器内科  
小池和彦 東京慈恵会医科大学附属第三病院  
田中 篤 帝京大学内科学講座  
高橋敦史 福島県立医科大学消化器内科

とし、今後のAIH診療に活用すること。

（生活の質の調査）： AIH患者における骨粗鬆症、サルコペニアのそれぞれの頻度やAIHの病態や治療を含めた患者背景との関わりについて明らかとし、今後のAIH診療、QOL向上に活用することである。

B．研究方法

自己免疫性肝炎患者を対象として以下の2つの調査を実施する。

（全国調査）

全国の肝疾患専門施設への調査票（以下）の配布・回収後にデータ処理および解析を行う。

調査票の内容

性別、生年月日、身長、体重、家族歴、既往歴、生活歴、服薬・飲酒歴、AIHスコア（改訂版、簡易版）、臨床検査所見（診断時および最終観察時のトランスアミナーゼ、自己抗体、血清中免疫グロブリン値、プロトロンビン時間、肝組織病理）、発症様式、臨床徴候（肝性脳症、肝濁音界の縮小・消失）、画像検査所見（肝サイズ縮小、肝実質の不均一化）、合併症、治療薬剤（ステロイドホルモン

A．研究目的

（全国調査）：2014年以降の本邦におけるAIHの臨床的特徴と治療状況を明らか

剤、ウルソデオキシコール酸、アザチオプリン) 治療経過、肝発癌の有無、転帰

(生活の質調査)

共同研究分担施設への調査票(以下)の配布・回収後にデータ処理および解析を行う。調査票の内容

性別、生年月日、身長、体重、家族歴、既往歴、生活歴、服薬・飲酒歴、AIHスコア(改訂版、簡易版) 臨床検査所見(トランスアミナーゼ、自己抗体、血清中免疫グロブリン値、プロトロンビン時間、骨密度、肝組織病理) 発症様式、臨床徴候(肝性脳症、肝濁音界の縮小・消失) 握力、筋肉量、画像検査所見(肝サイズ縮小、肝実質の不均一化) 治療薬剤(ステロイドホルモン剤、ウルソデオキシコール酸、アザチオプリン) 治療期間、肝発癌の有無、転帰、骨粗鬆症の有無および治療内容、サルコペニアの有無、その他の合併症、生活の質(QOL) アンケート(Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ))

・サルコペニアは握力測定とCTまたは体組成計で評価する。

(倫理面への配慮)

本研究については福島県立医科大学倫理委員会の承認を受けている。  
全国調査(福島医大倫理委員会 整理番号 一般 29182)  
生活の質の調査(福島医大倫理委員会 整理番号 一般 29187)

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H, Japan AIH Study Group

(JAIHSG). Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis. JGH OPEN (in press) 2018

2) Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG). Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. J

Gastroenterol. [Epub ahead of print] 2018

3) Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, Takikawa H; Japan AIH Study Group (JAIHSG). Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide survey. Hepatol Res. 48(4):286-294.2018;

4) Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Yoshizawa K, Takahashi A, Abe M, Kang JH, Koike K, Inui A, Fujisawa T, Takaki A, Arinaga-Hino T, Torimura T, Suzuki Y, Fujiwara K, Zeniya M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. J Clin Pathol. 70(11):961-969. 2017

## 2. 学会発表

1) Teruko Arinaga-Hino, Atsushi Takahashi, Takuji Torimura, Hiromasa Ohira, Mikio Zeniya, Masanori Abe, Kaname Yoshizawa, Akinobu Takaki, Yoshiyuki Suzuki, Jong-Hon Kang, Nobuhiro Nakamoto, Tomoo Fujisawa,

Atsushi Tanaka, Hajime Takikawa; Japan AIH Study Group (JAIHSG). Autoimmune Hepatitis nationwide survey in Japan – subanalysis report. AASLD. Washington. 2017. October20-24

2)高橋敦史、阿部和道、大平弘正 再燃予防からみた自己免疫性肝炎治療 . 第 53 回日本肝臓学会総会 . 広島 . 2017 年 6 月 9 日

3) A. Takahashi, H. Ohira. Autoimmune hepatitis in Japan: Trends in a nationwide survey and Health Related Quality of Life in patients with autoimmune hepatitis 第 59 回 JDDW International session (Autoimmune diseases in Asia) .福岡 . 2017 年 10 月 12 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  
なし
3. その他  
なし

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

急性発症 AIH の組織学的鑑別

研究分担者 原田 憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 教授

研究要旨：急性発症の自己免疫性肝炎(AIH)の診断指針(組織診断基準)を作成すべく、最も重要な鑑別疾患である薬物性肝障害(DILI)との組織学的鑑別について検討した。昨年度までに集積解析した急性発症 AIH 94 症例に加え、自験例 DILI 34 例を対象に組織学的所見の異同について検討した。その結果、DILI 症例の 70%以上の症例で出現した所見として実質炎、門脈域炎、色素貪食細胞があったが、これらの所見は急性発症 AIH 症例でも同程度の出現率であった。また急性発症 AIH で高頻度に見られるものの、DILI では出現率が低い所見として、emperipolesis、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。これらの所見は、急性発症 AIH のみで出現する特異的な所見ではないが、DILI との組織学的鑑別の際に有用な所見であることが示唆された。

研究分担者・研究協力者：吉澤要，高橋敦史，鹿毛政義，中野雅行，常山幸一，阿部雅則，姜貞憲，高木章乃夫，鳥村拓司，有永照子，乾あやの，藤澤知雄，小池和彦，藤原慶一，鈴木義之，銭谷幹男，大平弘正

A．研究目的

慢性の経過を示す古典的な自己免疫性肝炎(AIH)の基本的病理像は慢性活動性肝炎であり、ウイルス性慢性肝炎の組織像に類似する。稀に急性肝炎様の臨床経過を示す AIH 症例が存在するが、先行する慢性 AIH からの急性増悪に加えて、先行する慢性肝疾患のない急性発症の AIH 症例が存在する。急性発症 AIH では自己抗体陰性で IgG 正常の症例も多く、古典的 AIH とは臨床および病理像を異にし、疾患特異的な診断法もない。現在、急性発症 AIH の診断はウイルス性肝炎や薬物性肝障害を除外し、臨床データおよび病理組織を組み合わせた基準で下す必要がある。昨年度まで、我々は急性発症 AIH の肝生検を解析し、その組織所見について明らかにしてきた。しかし、これらの組織所見が急性発症 AIH の診断価値のある疾患特異的な所見であるか否かは不明である。本年度、我々は急性発症 AIH との鑑別が重要な肝炎型薬物性肝障害(DILI)を解析し、両疾患の組織学的鑑別について検討した。

B．研究方法

1) 急性肝炎様を呈した AIH 症例の HE 標本および特殊染色を本邦の 7 施設(久留米大学、岡山大学、愛媛大学、信州上田医療センター、東京慈恵会医科大学、福島県立医科大学、手稲溪仁会病院)からの成人例 94 例を後視的に収集し、すべての染色標本をバーチャルスライド用に画像データ化した。なお、前年度までに解析した組織所見のデータを本年度も使用した。

2) 金沢大学附属病院および人体病理教室にて臨床病理学的に診断された DILI 症例 34 例を新規対象とした。病理学的観察はガラス標本にて行い、急性肝炎期 AIH の観察時に使用した病理所見に加え、DILI で出現する所見も追加し、下記の所見について評価した。

門脈域：門脈域炎(0～3+)、Interface 肝炎(0～3+)、形質細胞浸潤(0～3+)、胆管傷害(0～2+)、門脈域周囲の肝細胞口ゼッタ形成(-,+)、門脈域線維化(F0～F4)。

小葉内：centrozonal necrosis (CZN) (-,+), 小葉中心部うっ血出血(-,+), 中心静脈の内皮障害/内皮炎(-,+), 中心静脈周囲壊死炎症活性(-,+), 実質内壊死/炎症[CZN は含まず](0～3+), 肝細胞敷石状配列(0～3+), 肝細胞敷石状配列部の口ゼッタ形成(-,+), 色素貪食細胞 [CZN (-,+), 小葉内(-,+), 門

門脈域内(-,+)], 実質内の形質細胞浸潤(0~3+), 小葉中心部線維化(0~3+), 肉芽腫(-,+), emperipolesis(-,+), 胆汁うっ滞(-,+), 好酸球浸潤(0~3+)。

3) 倫理面への配慮。本年度、新たに追加した金沢大学保有症例は、当施設の病理番号が付記されている状態で評価し、患者名等の個人を特定できる情報は含まれていない。

表 1 急性発症 AIH(A-AIH)と薬物性肝障害(DILI)における組織所見の発現頻度

|  | A-AIH | DILI |
|--|-------|------|
| <b>Lobular changes</b>   |       |      |
| Lobular necrosis/inflammation (Not include CN), score $\geq 1$ | 97.7  | 96.1 |
| Emperipolesis (+)  | 89.3  | 23.5 |
| Lobular plasma cells, score $\geq 1$                           | 85.7  | 35.3 |
| Cobblestone appearance of hepatocytes, score $\geq 1$          | 82.6  | 47.1 |
| Perivenular necroinflammatory activity, score $\geq 1$         | 78.6  | 67.6 |
| Centrilobular fibrosis, score $\geq 1$                         | 61.9  | 48.5 |
| Centrilobular endothelial injury/endotheliitis (+)             | 69.0  | 50.0 |
| Centrilobular congestion/hemorrhage (+)                        | 59.5  | 38.2 |
| Centrilobular necrosis (CN) (+)                                | 57.0  | 47.1 |
| Clear hepatocellular changes/hydropic swelling ( $\geq 50\%$ ) | 46.4  | 21.2 |
| Multinucleated giant hepatocytes                               | 36.0  | 8.8  |
| <b>Portal/periportal changes</b>                               |       |      |
| Portal inflammation, score $\geq 1$                            | 92.9  | 85.3 |
| Portal plasma cells, score $\geq 1$                            | 91.6  | 39.4 |
| Interface hepatitis, score $\geq 1$                            | 75.0  | 23.5 |
| Portal-based fibrosis, stage $\geq 1$                          | 67.4  | 20.6 |
| Bile duct injury, score $\geq 1$                               | 50.0  | 29.4 |
| <b>Pigmented macrophages (+)</b>                               |       |      |
| <b>Eosinophils, score <math>\geq 1</math></b>                  | 67.4  | 47.1 |
| <b>Hepatic rosettes (+)</b>                                    | 60.5  | 27.3 |
| <b>Cholestasis</b>   | 14.0  | 28.4 |
| <b>Hepatocellular cholestasis</b>                              | 9.2   | 26.5 |
| <b>Granuloma</b>   | 0     | 5.9  |

### C. 研究結果

急性肝炎期 AIH については昨年度解析と同様に、評価不適症例を除く 87 例のデータを使用した。また、新規症例の DILI でのデータを表 1 に示す。DILI の 70% 以上の症例で出現した所見として、実質炎、

門脈域炎、色素貪食細胞があったが、これらの所見は急性発症 AIH 症例でも高頻度にみられた。しかし急性発症 AIH で高頻度(70%以上)に見られるものの、DILI では出現率が低い所見として、emperipolesis, 実質内および門脈域内の形質細胞浸潤, interface 肝炎, 肝細胞敷石様配列があり、また急性発症 AIH での頻度は高くないが、DILI では稀な所見として肝細胞腫大変性, 肝細胞ロゼット, 門脈域線維化, 多核肝細胞が挙げられた。逆に DILI での出現頻度は高くないが、急性発症 AIH で稀な所見として胆汁うっ滞, 肉芽腫が挙げられた。

### D. 考察

先行する明らかな慢性像を伴わずに急性かつ高度の肝細胞傷害が見られる急性発症型や劇症発症型の AIH は、自己抗体や免疫グロブリン高値等の AIH の特徴的な臨床像を欠く症例が多い。したがって、汎用されている AIH 診断基準では診断できない症例が多く、肝生検による病理検索が有用である。特に、zone 3 領域の小葉中心性帯状壊死が組織学的特徴の一つとして報告されているが、同様な壊死パターンは肝炎型の薬物性肝障害でも高頻度に見られる。今回の検討でも小葉中心性帯状壊死の出現率は急性発症 AIH で 57%、DILI で 47%と大差はなく、小葉中心性帯状壊死の有無で両疾患の鑑別は不可能であることが示唆された。

肝炎型 DILI で 70% 以上の高頻度で出現する所見として、実質炎、門脈域炎、色素貪食細胞があった。これらの所見は肝炎性に変化に付随する非特異的な所見であり、急性発症 AIH 症例でも同程度に高頻度に見られる所見である。これらの肝炎性変化を反映する所見は、両疾患の病態の違いを示唆する所見でないことが示唆された。逆に急性発症 AIH で高頻度に見られるものの、DILI では出現率が低い所見として、emperipolesis, 実質内および門脈域内の形質細胞浸潤, interface 肝炎, 肝細胞敷石様配列が見られた。これらの所見は、高度な肝炎性変化および肝細胞再生に加えて、AIH 病態を反映した免疫介在性変化を反映しているものと考えられる。したがって

急性発症 AIH を示唆する所見として有用な組織所見ではあるが、DILI でも 20～50%程度に出現する所見であり、総合的に鑑別するための有用な所見と考えられた。さらに出現頻度は高くないが、急性発症 AIH を示唆する所見として肝細胞腫大変性、肝細胞口ゼット、門脈域線維化、多核肝細胞、逆に DILI を示唆する所見として胆汁うっ滞、肉芽腫が挙げられた。

今回の検討にて、急性発症 AIH と肝炎型 DILI との間に出現頻度の異なる組織所見が存在することが明らかとなった。しかし、単一の組織所見にて鑑別することは不可能であり、複数の組織所見の有無や組み合わせにて鑑別精度を上げることが必要である。また、今回解析した DILI のデータは単一施設症例での検討の為、多施設症例での検討を追加する予定である。

#### E . 結論

昨年度までの多施設急性発症 AIH 症例の組織学的データに加え、自験例の DILI 症例を検討した結果、両疾患の間に出現頻度が異なる組織所見が複数存在した。これらの組織所見を用いることにより、両疾患の組織学的鑑別が可能になると考えられた。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tsutsui A, Harada K, et al., Clinicopathological Study of Autoimmune Hepatitis Cases That Were Difficult to Differentiate from Drug-Induced Liver Injury. *Dig Dis.* 2017;35(6):506-514.

2) Harada K. Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity. *Pediatr Surg Int* 2017 DOI 10.1007/s00383-017-4154-8

3) Harada K, Hiep NC, Ohira H. Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatol Res.* 2017 Sep;47(10):963-971.

4) Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H,

Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Harada K, et al. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2017 26(3):650-659.

5) Hiep NC, Harada K, et al. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. *J Clin Pathol.* 2017 Apr 20. pii: jclinpath-2016-204271. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204271.

6) Harada K. Chapter 10 Immunopathology of Biliary Atresia. *Pathology of the Bile Duct* Springer 2017 P121-137 Springer 総ページ数 : 212 ページ

7) 原田憲一、大内啓史 原発性胆汁性胆管炎の病理学的特徴 *消化器・肝臓内科* 2017 1(6): 628-634

8) 原田憲一 AIH の病理 *肝胆膵* 2017 74(6): 899-906

9) 原田憲一 自己免疫性肝疾患 病理と臨床 2017;35(3):218-225

10) 原田憲一 佐藤保則 自己免疫性肝炎の病理学的特徴 *Modern physician* 2017;37(3):247-250

##### 2. 学会発表

1) Hiep NC, Ouchi H, Sato Y, Tsutsui A, Harada K. A cute presentation of autoimmune hepatitis in adults and children: histological Spectrum and features distinguishing it from drug-induced liver injury and acute Viral hepatitis. *AASLD The Liver Meeting 2017 Washington, DC , USA, Walter E. Washington Convention Center* 2017, 10/20-24

2) Aiba Y, Ito M, Nakamura H, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Yatsuhashi H, Nakamura M, Harada K, et al. Increased expression and altered localization of cathepsin Z is associated with progression to jaundice-stage in primary biliary cholangitis. *AASLD The Liver Meeting 2017*



Washington,DC , USA, Walter E. Washington Convention Center) 2017, 10/20-24

3) 筒井朱美、常山幸一、原田憲一 自己免疫性肝炎と薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討 第42回日本肝臓学会西部会 ヒルトン福岡シーホーク 2017.11.30-12.1

4) 原田憲一 教育講演 「自己免疫性肝炎の病理」 第45回「Liver Disease Working Group(基臨の会)」 帝京大学医学部 平成29年11月9日

5) 原田憲一 教育講演 「自己免疫性肝疾患のトピック」 第125回日本消化器病学会北陸支部例会 第38回教育講演会 石川県地場産業振興センター 平成29年11月5日

6) 大内啓史、原田憲一 原発性胆汁性胆管炎の障害胆管における非古典的HLA発現 第49回日本臨床分子形態学会総会 じゅうろくプラザ 岐阜市 平成29年9月15日 - 16日

7) 高橋健太、原田憲一 原発性胆汁性胆管炎におけるCD68/IgM 共陽性細胞の意義 第49回日本臨床分子形態学会総会 じゅうろくプラザ 岐阜市 平成29年9月15日 - 16日

8) 原田憲一、佐藤保則 急性肝炎様発症を呈した自己免疫性肝炎の病理像 第53回日本肝臓学会総会 広島国際会議場、リーガロイヤルホテル広島 2017.6.8-9

9) 原田憲一、下田慎治 原発性胆汁性胆管炎における胆管細胞の老化と病態形成 第17回日本抗加齢医学会総会 東京国際フォーラム 2017.6.2-4

10) Harada K. Mechanisms of the sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: Association with biliary innate immunity. 第7回胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム ISSBA シンポジウム 2 Etiology and Pathophysiology 仙台国際センター 平成29年5月12日

11) 原田憲一 硬化性胆管炎の病態と診断 第106回日本病理学会総会 京王プラザホテル 平成29年4月27日-29日

(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

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

急性肝炎期自己免疫性肝炎の臨床像

研究協力者 吉澤 要 信州大学消化器内科 特任教授  
 国立病院機構信州上田医療センター 院長

研究要旨：自己免疫性肝炎(AIH)は、抗核抗体陽性、IgG 高値で、肝の慢性活動性炎症所見を特徴とする疾患であるが、急性に発症し、組織学的にも急性肝炎像を呈する急性肝炎期 AIH の存在が明らかになった。本研究では、急性期 AIH の臨床像を明らかにすることを目的とした。7 施設で急性期肝炎 AIH と臨床的に診断した 86 症例を 4 名の病理医による検討をふくめ、その臨床像を解析した。臨床データでは、抗核抗体陰性、IgG 正常域症例を認め、国際診断基準のうち、簡易版では診断困難例が多くあることが示された。また、ステロイドには良好に反応するが再燃もみられた。gGTP、ALP 高値例で再燃する傾向がみられたが、再燃と ANA、IgG との相関はみられなかった。急性肝炎期 AIH の診療指針の策定、検証が必要であり、また、今後、原因・発症機序の解明、特異的な診断法の開発が待たれる。

共同研究者

大平弘正（福島医科大学）  
 AIH 分科会 班員  
 梅村武司（信州大学消化器内科准教授）  
 城下 智（信州大学消化器内科助教）

A．研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)は、抗核抗体陽性、IgG 高値で、肝の慢性活動性炎症所見を特徴とする疾患である。しかし、急性に発症し、組織学的にも急性肝炎像を呈する急性肝炎期自己免疫性肝炎の存在が明らかになった。本研究では、急性肝炎期 AIH の臨床像を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

愛媛大学、岡山大学、東京慈恵会医科大学、福島医科大学、信州大学・信州上田医療センター、手稲溪仁会病院、久留米大学の 7 施設、86 症例を 4 名の病理医により検討し、急性肝炎期 AIH と診断、その臨床像を解析した。

（倫理面への配慮）

個々の症例に関しては、匿名性は保たれている。

C．研究結果

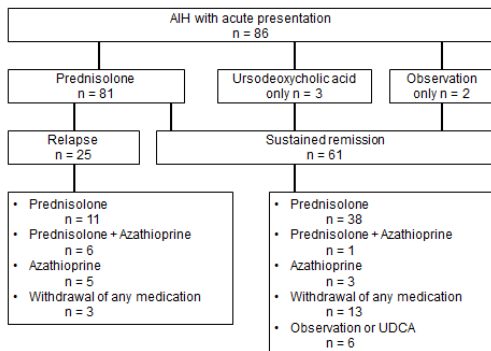
年齢は 10-86 歳で各年齢層にわたって発症が見られた。中央値は 55 歳と典型例よりは若年であった。抗核抗体は 27% で陰性であり、IgG は中央値で 1671 mg/dL であった。このため、国際診断基準のうち、簡易版では診断困難例が多くあることが示された。抗核抗体陽性例では IgG が高く、他の自己免疫疾患の合併率が高かった。

抗核抗体有無での比較

|  | ANA-negative<br>N=22 | ANA-positive<br>N=64 | P value |
|--|----------------------|----------------------|---------|
| Age  | 57                   | 54                   | N.S.    |
| Gender (female)                                | 82%                  | 89%                  | N.S.    |
| Laboratory data                                |                      |                      |         |
| Albumin (g/dL)                                 | 3.5                  | 3.8                  | N.S.    |
| T-bilirubin (mg/dL)                            | 5.6                  | 3.7                  | N.S.    |
| AST (U/L)                                      | 600                  | 566                  | N.S.    |
| ALT (U/L)                                      | 999                  | 727                  | N.S.    |
| GGT (U/L)                                      | 207                  | 165                  | N.S.    |
| ALP (U/L)                                      | 540                  | 459                  | N.S.    |
| IgG (mg/dL)                                    | 1,418                | 1,822                | <0.001  |
| IgM (mg/dL)                                    | 112                  | 135                  | N.S.    |
| Platelet count $\times 10^4/\mu\text{L}$       | 20.5                 | 19.7                 | N.S.    |
| Prothrombin time, %                            | 79                   | 80                   | N.S.    |
| ASMA   | 23%                  | 30%                  | N.S.    |
| AMA-M2   | 14%                  | 12%                  | N.S.    |
| Scoring  |                      |                      |         |
| IAIHG score                                    | 14                   | 16                   | 0.004   |
| Simplified score                               | 4                    | 6                    | <0.001  |
| Duration between onset and liver biopsy (days) | 29                   | 20                   | N.S.    |
| Pathological findings                          |                      |                      |         |
| Fibrosis 0/1/2                                 | 32/36/32             | 33/48/19             | N.S.    |
| Rosette formation                              | 44%                  | 56%                  | N.S.    |
| Central zone necrosis                          | 64%                  | 52%                  | N.S.    |
| Perivascular necroinflammatory activity        | 77%                  | 78%                  | N.S.    |
| Lobular necrosis/inflammation 0/1/2/3          | 5/41/36/18%          | 2/56/33/8%           | N.S.    |
| Cobblestone appearance 0/1/2/3                 | 27/59/19/5%          | 14/44/27/16%         | N.S.    |
| Plasma cell infiltration 0/1/2/3               | 14/73/3/4%           | 16/65/15/4%          | N.S.    |
| Emperipolesis                                  | 82%                  | 91%                  | N.S.    |
| Clinical outcomes                              |                      |                      |         |
| Relapse  | 26%                  | 30%                  | N.S.    |
| Prognosis (death)                              | 4.5%                 | 2.0%                 | N.S.    |
| Complication of other autoimmune diseases      | 9%                   | 25%                  | 0.006   |

副腎皮質ステロイドは 81 例で投与され、寛解後 25 例で経過中再燃している。再燃例では gGTP、ALP の高値であった。（ロジスティック回帰分析では、年齢、性別で補

正すると gGTP $\geq$ 200 でハザード比 2.98 (95% CI 1.01-8.77), p=0.047, ALP $\geq$ 500 でハザード比 3.20 (95% CI 1.12-9.10), p<0.030)



#### 再燃・非再燃群の比較

|  | Relapse (N=26) | Non-relapse (N=60) | P value |
|--|----------------|--------------------|---------|
| Age  | 52             | 57                 | N.S.    |
| Gender (female)                                | 89%            | 87%                | N.S.    |
| Laboratory data                                |                |                    | N.S.    |
| Albumin (g/dL)                                 | 3.8            | 3.8                | N.S.    |
| T-bilirubin (mg/dL)                            | 3.3            | 3.1                | N.S.    |
| AST (U/L)                                      | 674            | 487                | N.S.    |
| ALT (U/L)                                      | 857            | 657                | N.S.    |
| GGT (U/L)                                      | 249            | 154                | 0.039   |
| ALP (U/L)                                      | 615            | 445                | 0.008   |
| IgG (mg/dL)                                    | 1,822          | 1,636              | N.S.    |
| IgM (mg/dL)                                    | 164            | 126                | N.S.    |
| Platelet count $\times 10^4/\mu\text{L}$       | 21.0           | 19.0               | N.S.    |
| Prothrombin time, %                            | 90             | 84                 | N.S.    |
| ANA $\geq 40$                                  | 76             | 72                 | N.S.    |
| ASMA   | 35%            | 25%                | N.S.    |
| AIHA-M2  | 20%            | 10%                | N.S.    |
| Scoring  |                |                    |         |
| AIHG score                                     | 14             | 15                 | N.S.    |
| Simplified score                               | 5              | 5                  | N.S.    |
| Duration between onset and liver biopsy (days) | 31             | 18                 | N.S.    |
| Pathological findings                          |                |                    |         |
| Fibrosis 0/1/2                                 | 9/12/4         | 20/26/15           | N.S.    |
| Rosette formation                              | 50%            | 52%                | N.S.    |
| Central zone necrosis                          | 44%            | 59%                | N.S.    |
| Perivascular necroinflammatory activity        | 84%            | 70%                | N.S.    |
| Lobular necrosis inflammation 0/1/2/3          | 4/40/40/16%    | 3/56/33/5%         | N.S.    |
| Cobblestone appearance 0/1/2/3                 | 8/49/24/20%    | 23/49/21/5%        | N.S.    |
| Plasma cell infiltration 0/1/2/3               | 8/68/12/12%    | 18/67/19/21%       | N.S.    |
| Emphyseal                                      | 96%            | 85%                | N.S.    |

#### D . 考察

臨床的に急性肝炎期 AIH とされた多数例での臨床データの検討を行ったが、AIH に特徴とされる抗核抗体陽性や IgG 高値といった所見を欠く症例においても病理像に大きな差はなく、また、再燃においても差がなかった。このように、確実な診断はなく、やはり、除外診断を原則とし、組織所見を参考に診断し、ステロイド治療を行う必要があると考える。

#### E . 結論

急性肝炎期 AIH は、慢性の AIH と比較して、ALT 高値で抗核抗体陰性、IgG 基準値内の症例が存在する。経過中再燃する症例があり、ALP、gGTP 高値例はより

注意する必要がある。原因、発症機序の解明、特異的な診断法の開発が待たれる。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H; Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. J Gastroenterol. 2016 Oct 8. [Epub ahead of print] J Gastroenterol. 2017 May;52(5):631-640.

2) Umemura T, Joshita S, Hamano H, Yoshizawa K, Kawa S, Tanaka E, Ota M. Association of autoimmune hepatitis with Src homology 2 adaptor protein 3 gene polymorphisms in Japanese patients. J Hum Genet. 2017 Nov;62(11):963-967.

3) Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsushashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. PLoS One. 2017 Oct 31;12(10):e0187325.

4) Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Yoshizawa K, Takahashi A, Abe M, Kang JH, Koike K, Inui A, Fujisawa T, Takaki A, Arinaga-Hino T, Torimura T, Suzuki Y, Fujiwara K, Zeniya M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. *J Clin Pathol.* 2017 Nov;70(11):961-969.

5) Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG). Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2018 Feb 23. doi: 10.1007/s00535-018-1444-4. [Epub ahead of print]

## 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

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

自己免疫性肝炎重症度判定基準改定案の検討

研究協力者 中本 伸宏 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師  
鈴木 義之 虎の門病院肝臓内科 部長  
小池 和彦 東京慈恵会医科大学第三病院 講師

**研究要旨:**2013年に本調査研究班で作成された自己免疫性肝炎診療ガイドラインにおいて、遅滞なく治療の導入がなされることを目的に重症度判定基準が策定された。本重症度判定基準は有用である一方科学的根拠が乏しく、当ワーキンググループでその妥当性について検証を行ってきた。昨年度の検討において、2014年の急性肝不全全国集計から得られた25例を対象とした重症化判定基準改定案の妥当性の検証の結果、本基準(改定案)が適切であると判断された。今年度は2011-2015年の急性肝不全全国集計135例(ALF-AIH コホート)、および単一肝移植施設30例(中本職員自験例; Keio-AIH コホート)を対象に本基準(改定案)の妥当性を再検証した。**目的:**生命予後をエンドポイントにし、自己免疫性肝炎の重症度判定基準(改定案)の妥当性を検証する。**成績:**本基準(改定案)の7項目(「肝性脳症」、「濁音界縮小または消失」、「ASTまたはALT>200IU/L」、「ビリルビン>5 mg/dl」、「PT%<60%」、「肝萎縮」、「肝実質の不均質化」)のうち、いずれのコホートにおいても「肝性脳症」、「肝萎縮」、「PT%」について妥当性が検証され、「ビリルビン」についてはALF-AIHコホートにおいて妥当性が検証された。一方、「ASTまたはALT>200IU/L」、「肝実質の不均質化」において生命予後との関連は乏しかった。**考案:**ALF-AIHコホート、Keio-AIHコホート症例を用いた再検討の結果、本基準(改定案)は適切であり、重症例と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医・専門機関への相談を検討する必要があると考えられた。一方で、「年齢」や「感染症を含めたが合併症の有無」など他因子も重症度、予後に寄与する可能性があり、今後は前向き観察研究による検討が望まれる。

共同研究者

緒 柏松 慶應義塾大学医学部  
消化器内科 助教

昨年度までの3回の検証についてまとめた上で改訂を行った重症度判定基準改定案(表1)の妥当性について検証を行った。

A. 研究目的

本研究班が策定した自己免疫性肝炎診療ガイドライン中の自己免疫性肝炎の重症度判定基準の重症度分類の改定が妥当であるか否かの検討を、2012-2015年の急性肝不全全国集計135例(ALF-AIHコホート)および肝移植施設である慶應義塾大学病院で経験した30例(Keio-AIHコホート)の二つのコホートを対象にし、生命予後(内科治療で生存/内科治療で死亡・肝移植)をエンドポイントにし本基準(改定案)の妥当性を明らかにする。

・ALF-AIHコホート:2011-2015年の本研究班急性肝不全分科会(班長 埼玉医科大学 持田 智先生)による全国集計より自己免疫性肝炎と診断され急性肝不全、およびLOHFの診断基準に合致する135例を用いた(表2-4)。本コホートの症例背景:全例PT%<40%ないしPT-INR>1.5を満たす急性肝不全症例。内科治療で軽快76例(56%);内科治療で死亡42例(31%);肝移植で生存17例(13%)。国際AIH診断基準10点(疑診)以上:85%。急性肝不全昏睡型61例(45%);非昏睡型74例(55%)。

B. 研究方法

・Keio-AIHコホート:2007年より慶應義塾大学病院で入院加療を要した急性発

症型 AIH 症例 30 例を用いた (表 5, 6)。本コホートの症例背景: 本基準 (改定案) 重症に当たる症例 26 例; 中等症 4 例。内科治療で軽快 22 例 (73%); 内科治療で死亡 3 例 (10%); 肝移植で生存 5 例 (17%)。国際 AIH 診断基準 10 点 (疑診) 以上: 87%。

#### (倫理面への配慮)

いずれのコホートも症例連結不可能かつ侵襲を伴わない既存データを用いた研究であり、ALF-AIH コホートの急性肝不全症例は埼玉医科大学; Keio-AIH コホートは慶應義塾大学医学部それぞれの倫理委員会の承認のもとに実施され、ガイドライン改定の再検討は福島県立医科大学の倫理委員会の承認のもとに行われた。

#### C. 研究結果

・ALF-AIH コホート: 昏睡・非昏睡を含む 135 例を対象とした単変量解析では内科的死亡症例 (移植例を含む) は高齢であり、肝萎縮、II 度以上の肝性脳症、感染症の合併が有意に高率であった (表 2)。一方、画像上肝実質の不均質化 (地図状変化) の有無は予後に寄与しなかった。昏睡型を呈した 61 例に限定した単変量解析の結果、年齢以外に予後に寄与する背景因子を認めなかった (表 3)。血液検査の各項目のうち、単変量解析では総ビリルビン (T-Bil)、PT%、MELD score が有意な予後規定因子として抽出された。一方、AST または ALT 値は両群間に有意差を認めなかった。PT% (cut-off 27) の特異度が高い一方、T-Bil (cut-off 10.8)、MELD (cut-off 27) は感度に優れていた (表 4)。以上の三項目に加えて年齢を含んだ 4 項目を用いた多変量解析では、年齢、MELD が生命予後に寄与する因子として抽出された。

・Keio-AIH コホート: 症例背景の検討では、内科的死亡症例 (移植例を含む) において有意に肝不全、脳症、肝萎縮の合併率が高く、ALF-AIH コホートと同様、画像上肝実質の不均質化 (地図状変化) の有無は予後に寄与せず、感染症を合併した症例が予後不良であった (表 5)。血液検査の各項目を用いた単変量解析では PT% (または PT-INR) および MELD において両群間で

有意差を認めた (表 6)。

#### D. 考察

本基準 (改定案) の 7 項目 (表 1; 「肝性脳症」, 「濁音界縮小または消失」, 「AST または ALT > 200IU/L」, 「ビリルビン > 5 mg/dl」, 「PT% < 60%」, 「肝萎縮」, 「肝実質の不均質化」) について、いずれのコホートにおいても「肝性脳症」, 「肝萎縮」, 「PT%」について妥当性が検証され、「ビリルビン」については ALF-AIH コホートにおいて妥当性が検証された。「AST または ALT > 200IU/L」, 「肝実質の不均質化」において生命予後との関連は乏しかった。以上の結果から本基準 (改定案) は適切な基準と考えられ、重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医・専門機関への相談を考慮する必要がある。一方、本検討の limitation として今回のコホートのいずれにおいても重症例が多く含まれた集団であり、「PT%」, 「ビリルビン」, 「AST または ALT」の cut-off の妥当性の検証 (重症や中等症症例の拾い上げも含めて) が不十分である点あげられる。また、「年齢」や「感染症を含めたが合併症の有無」などの他の因子も重症度、予後に寄与する可能性があり、今後は前向き観察研究による検討が望まれる。

#### E. 結論

自己免疫性肝炎診療ガイドラインにおける重症度判定基準 (改定案) を提示し、ALF-AIH コホート、Keio-AIH コホート症例を用いた再検討し、本基準 (改定案) の妥当性が確認された。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表

尾城啓輔、中本伸宏ら. 急性肝不全を呈する急性肝炎様自己免疫性肝炎の予後予測因子についての解析. 第 53 回日本肝臓学会総会.

#### 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

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

重症自己免疫性肝炎の治療指針策定に向けての取り組み

研究協力者 阿部 雅則 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学 准教授

研究要旨：自己免疫肝炎(AIH)の重症例では肝移植も考慮して診療にあたる必要があるが、ステロイドパルス療法や肝補助療法などの特殊治療が効果を示す場合がある。ただし、これらの治療についてのエビデンスは確立されていない。本年度は、治療の現状の把握をする目的で、本研究班劇症肝炎分科会の全国調査に登録された2010年～2015年の急性肝不全、LOHFのうち成因がAIHであった152例を対象として解析した。ほとんどの症例で副腎皮質ステロイド治療が行われ、mPSLパルス療法も約70%の症例で行われていた。また、昏睡や肝萎縮、プロトロンビン活性の著明な低下などが出現する以前の早期からmPSL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。今後はさらに調査を進め、重症型AIHの治療指針の策定を目指したい。

研究分担者・研究協力者・共同研究者  
高木章乃夫 岡山大学病院消化器内科  
鳥村 拓司 久留米大学内科学講座消化器内科部門  
持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科  
中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

本研究班劇症肝炎分科会の全国調査に登録された2010年～2015年の急性肝不全、LOHFのうち成因がAIHであった152例を対象とした。(非昏睡型83例、急性型14例、亜急性型43例、LOHF12例)。調査票に記載のあった治療法と臨床像、予後との関連を解析した。

C. 研究結果

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)では診断確定と同時に重症度を判定することが肝要である。重症と判断された症例では、肝移植も視野に入れた治療方針の検討が必要であるが、ステロイドパルス療法や肝補助療法などの特殊治療が効果を示す場合もある。(自己免疫性肝炎の診療ガイドライン(2016))。ただし、これらの治療についてのエビデンスは確立されていない。

本研究の目的は重症型AIHの治療指針を作成することであるが、本年度は治療の現状の把握をする目的で、本邦の急性肝不全を呈したAIHの治療の現状、とくにmPSLステロイドパルス療法について解析した。

B. 研究方法

1. 急性肝不全、LOHFを呈したAIHでは97.4%(148/152例)で副腎皮質ステロイドの投与が行われていた。また、mPSLパルス療法は72.5%(100/138例)で行われていた。
2. mPSLパルス療法は、非昏睡型73.1%、急性型63.6%、亜急性型74.4%、LOHF70.0%で施行されていた。
3. mPSL施行例(100例)は非施行例(38例)に比し、血清ALTが有意に高値であった。
4. mPSL施行例と非施行例では予後に差はなかった。
5. 非昏睡例に限ると、mPSL施行例(57例)では生存51例(89.5%)、死亡5例、肝移植1例であった。mPSL非施行例(21例)では生存16例(76.2%)、死亡5例で



あった。

6. 非昏睡例で mPSL 療法を行うも死亡・肝移植に至った症例(6例)は生存例に比べて、肝萎縮を示す症例が多く、プロトロンビン活性が低かった。

#### D. 考察

今回の検討で、急性肝不全、LOHF の病像を呈する AIH に対する治療の現状が明らかとなった。mPSL パルス療法が多くの症例で行われ、とくに肝炎の活動度の高い症例で mPSL パルスが選択されていた。

一方、今回の検討は本邦の急性肝不全の定義を満たす重症例(プロトロンビン時間 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上)のレトロスペクティブな解析のために、治療効果や予後については結果の解釈は困難と考えられるが、昏睡や肝萎縮、プロトロンビン活性の著明な低下などが出現する以前の早期から mPSL 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。

#### E. 結論

本研究班劇症肝炎分科会の全国調査から急性肝不全 AIH の治療の現状を明らかにした。今後はさらに調査を進め、重症型 AIH の治療指針の策定を目指したい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, Nakamura Y, Imai Y, Yukimoto A, Kumagi T, Takeshita E, Ikeda Y, Hiasa Y. Comparison between real-time elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Res*, 47: 1252-1259, 2017.

2) 阿部雅則: 自己免疫性肝炎 up to date 自己免疫性肝炎の疫学 *Modern Physician* 37: 235-237, 2017.

3) 阿部雅則: 自己免疫性肝・胆管疾患の病態 急性肝炎様発症 AIH の臨床病理

肝胆膵 74: 885-890, 2017.

##### 2. 学会発表

1) Yoshida O, Abe M, Yukimoto A, Imai Y, Nakamura Y, Watanabe T, Hirooka M, Hiasa Y. Validation of the GLOBE Score and UK-PBC Risk Score in Japanese patients. AASLD Liver Meeting 2017. (Washington DC, 2017 年 10 月 20 日)

2) 阿部雅則、吉田理、日浅陽一. 原発性胆汁性胆管炎に対するベザフィブレート投与が UK-PBC スコア、GLOBE スコアに及ぼす影響. 第 53 回日本肝臓学会総会ワークショップ(広島市、2017 年 6 月 9 日)

3) 吉田理、阿部雅則、日浅陽一. 自己免疫性肝炎の病態における抗菌ペプチド LL-37 の役割の検討. 第 53 回日本肝臓学会総会(広島市、2017 年 6 月 8 日)

4) 小泉洋平、廣岡昌史、阿部雅則. PBC 症例の線維化診断および門脈圧亢進症の評価における Elastography の有用性の検討. 第 42 回日本肝臓学会西部会シンポジウム(福岡市、2017 年 11 月 30 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 なし
3. その他 なし

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

小児自己免疫性肝炎全国調査（最終報告）

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科学講座 主任教授  
研究協力者 十河 剛 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 副部長  
研究協力者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長  
研究協力者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 顧問

研究要旨：平成 21 年 1 月 1 日～平成 25 年 12 月 31 日に新規に診断された 15 歳以下の自己免疫性肝炎症例のアンケート方式による全国調査を実施した。35 例を解析し、成人症例および海外からの報告との異同を検討した。

共同研究者

高橋 敦史 福島県立医科大学消化器内科学講座 准教授

A．研究目的

本邦における小児期発症自己免疫性肝炎の特徴を明らかにすること。

B．研究方法

日本肝臓学会、日本小児科学会など（小児科系・内科系）の先生方の所属施設（372 施設）へアンケートを発送し、郵送にてアンケートを回収した。平成 21 年 1 月 1 日～平成 25 年 12 月 31 日に新規に診断された 15 歳以下の自己免疫性肝炎（AIH）症例を調査した

（倫理面への配慮）

アンケートは匿名化されたデータの身を回収した

C．研究結果

54 施設から回答あり（回収率 14.5%）、成人での調査からの症例を含めて対象となる症例 35 例（男 14 例、女 21 例）（12 施設）であった。発症年齢中央値 10 歳（3 か月～15 歳）、AIH の家族歴があるのは 1 例のみ、自己免疫性疾患の家族歴があるのは 1 例のみであった。男女比は 10 歳未満では有意に男児が多かった（ $p=0.034$ ）。無症状が 13 例（37%）ある一方で、黄疸がみられたのは 15 例（43%）あった。5（14%）は

肝性昏睡 2 度以上であった。肝組織学的には慢性肝炎 20 例（57%）、急性肝炎 8 例（23%）、肝硬変 4 例（11%）であった。血液検査では総ビリルビン値、可溶性 IL-2 レセプターが急性肝炎群では他と比較して有意に高かった。抗核抗体、抗平滑筋抗体は 3 群間で有意差はなかった。HLA-DR4 は検査した 23 例中 12 例が陽性であったが、DR-2 陽性例はいなかった。胆道造影は 20 例で実施されており、1 例は原発性硬化性胆管炎（PSC）とのオーバーラップと診断されていた。PSC 以外の自己免疫性疾患の合併は 4 例にみられた。32 例（91%）にステロイド薬が投与されており、25 例はアザチオプリン併用、29 例（83%）はメチルプレドニゾロンパルス療法を選択していた。32 例中 27 例（84%）はステロイド薬が有効であった。急性肝炎の 7 例では血漿交換とシクロスポリン A 持続静注が行われており、うち 4 例は急性肝不全昏睡型であり、高流量持続ろ過透析を施行し、全例肝移植無しで救命できた。身長 Z スコアは治療前後で有意に低下していたが、体重 Z スコアは治療前後で有意差はなかった。

D．考察

小児 AIH では PSC との鑑別、PSC とのオーバーラップが問題になるが、胆道造影で除外されている症例は 20 例であり、これらが含まれている可能性が示唆された。

AIH 症例では急性肝炎のみならず、可溶性 IL-2 レセプターが上昇しており、病態に T 細胞活性化が関与していることが示唆された。

#### E . 結論

本邦の小児 AIH は本邦成人とも欧米小児 AIH と異なる特徴を有している。急性肝不全で発症した症例でも、病態に応じた治療が適切に行われれば、肝移植なしでの救命が可能である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, Takikawa H; Japan AIH Study Group (JAIHSG). Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide survey. Hepatol Res. 48(4) 2018:286-294, 2018

##### 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

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

原発性胆汁性胆管炎全国調査（第 38 報）  
- 診断年代別予後解析 -

研究協力者 廣原 淳子 関西医科大学内科学第三講座 准教授

研究要旨

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。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。

共同研究者

仲野 俊成

関西医科大学

大学情報センター 医療情報部

關 壽人、岡崎和一

関西医科大学 内科学第三講座

（男女比：1135:7107 例、診断時平均 56.8 歳、平均観察期間：88.2 ヶ月）を診断日をもとに、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）の 3 群に分けて診断時年代別に検討した。予後解析の検討では、生存率は Kaplan-Meier 法により解析し、統計学的解析には SAS JMP Ver.10 を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

A. 研究目的

本邦における原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis, PBC）の全国調査は当班により 1980 年から継続して実施され、その集計・解析を行ってきた。本症の病態および長期予後に関わる要因分析により本邦における PBC 患者の予後改善に寄与することが本研究の目的である。今回は、2015 年 12 月に実施した第 16 回 PBC 全国調査をもとに診断年代別の長期予後について解析した。

A. 方法

1. 研究方法

第 16 回 PBC 全国調査までに登録された 9919 例のうち、患者情報、診断時病期、最終病期、予後が明らかに観察期間 1 か月以上の 8242 例

2. 個人情報の管理

第 13 回～第 15 回調査では「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示第 2 号、平成 14 年 6 月 17 日付）および「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（厚生労働省、平成 16 年 12 月 24 日付）に則り、研究グループ外に個人情報管理者を設置した個人情報管理システムを構築し個人情報漏洩等について十分な配慮を行っていたが、第 16 回調査では平成 27 年 4 月 1 日施行「人を対象と

する医学系研究に関する倫理指針」を遵守するため、個人情報 は匿名化し既存情報の提供を依頼する方法に変更した。各登録施設の協力により同指針を遵守しかつ円滑に調査は実施された。

## C. 研究結果

### 1. 診断年代別予後解析

- 1) 年代群別の診断時臨床所見を表 1 に示す。性別、年齢、総 Bil 値、総コレステロール値、肝組織学的分類、ウルソデオキシコール酸使用有無の因子において各群間で有意差を認めた。
  - 2) 年代別の診断時臨床病期 (図 1): 改訂された診断基準(肝臓 46:232-233、2005)に基づく診断時臨床病期における無症候性 asymptomatic PBC : aPBC) の占める割合は、1989 年までに診断された群(P-1)では 57.5%であったが、その後増加し 1990 年~1999 年に診断された群(P-2)では 73.9%、2000 年以降に診断された群(P-3)では 74.4%と大きな変化はなかった。
  - 3) 診断年代群別の生存率: 診断時 aPBC、症候性 PBC (symptomatic PBC : sPBC) 双方とも 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た (図 2)
- ### 2. 無症候性 PBC の長期予後
- 1) 診断時無症候性 PBC の臨床病期の推移別にみた生存率(図 3): 診断時 aPBC のうち最終確認時まで無症候の病態で推移した例は 78.7%であり、そのうちの 99.2%は最終確認時まで生存していた。一方、sPBC に進展した 21.3%の群の 10 年生存率は 85.7%、20 年生存率は 67.5%、30 年生存率は 36.2%であった。
  - 2) 無症候性 PBC から症候性 PBC への累積移行率は 10 年で 17.4%、20 年で

37.3%であった (図 4)。

## D. 考察

第 16 回までの PBC 全国調査登録症例の長期予後について年代別に解析を行った。診断時年齢は年代を経るごとに有意に高齢化しており、男女比では男性比率が微増傾向にある。総 Bil 値、総コレステロール値は低値となっており、進行した組織学的病期の割合が減少し、ウルソデオキシコール酸の使用率が上昇していた。1990 年以降に診断される症例の約 74%は無症候性であり最近までその割合に変化はない。診断年代群別にみた生存率では診断時臨床病期にかかわらず年代を経るごとに予後は有意に改善していた。近年、予後良好な群の占める割合が aPBC の大部分を占めるようになったことやウルソデオキシコール酸をはじめとする内科的治療および一般的な肝不全に対する治療また消化管出血に対する内視鏡的治療などの相乗的効果が、各臨床病期において生命予後の改善に寄与しているものと推測される。無症候性 PBC の長期予後について解析したところ、約 79%の症例は最終確認時まで無症候のまま推移しそのほとんどは予後良好な群である。これら予後の良好な群に対するウルソデオキシコール酸を含む内科的治療薬物の投与期間についてのエビデンスはなく、原則として終生投与すべきとされている。一方、症候性 PBC に進展する約 21%の群は予後不良であり、これらの群の生存率を改善する新たな治療薬物のエビデンスが集積されることを期待する。

## E. 結論

第 16 回 PBC 全国調査までに集積された登録症例のうち 8242 例を解析し、

診断年代群別にみた生存率では a-PBC、s-PBC とも 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。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 廣原淳子、仲野俊成、関壽人、岡崎和一、田中篤、滝川一：原発性胆汁性胆管炎病名変更後の動向：わが国における 原発性胆汁性胆管炎の実態、消化器・肝臓内科、2017；1：623-627

##### 2. 学会発表

- 1) 廣原淳子、仲野俊成、田中篤：シンポジウム 6 成人慢性肝内胆汁うっ滞の病態と治療：本邦における原発性胆汁性胆管炎の疫学的動向 全国調査結果から -、第 59 回日本消化器病学会大会、福岡、2017

#### H 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：無し
2. 実用新案登録：無し
3. その他：無し

表1 年代群別の診断時臨床所見

|                               | P1             | P2              | P3              | p       |
|-------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|---------|
| N                             | 1213           | 2590            | 4439            |         |
| Sex (M:F)                     | 130:1083       | 328:2262        | 677:3762        | <0.0001 |
| Age (Mean±SD)                 | 52.5±10.8      | 55.3±11.2       | 58.9±11.8       | <0.0001 |
| T-Bil. (Mean±SD)              | 1.91±3.73      | 1.16±2.00       | 0.99±1.45       | <0.0001 |
| Alb (Mean±SD)                 | 4.00±0.59      | 4.00±0.53       | 4.00±0.52       | 0.8513  |
| T-cho (Mean±SD)               | 243.8±112.4    | 217.5±71.0      | 213.9±83.9      | <0.0001 |
| Histology (I / II / III / IV) | 377/314/170/69 | 973/633/279/101 | 1475/925/328/95 | <0.0001 |
| Use of UDCA (%)               | 50.9           | 88.1            | 97.5            | <0.0001 |

図1 年代群別の診断時臨床病期

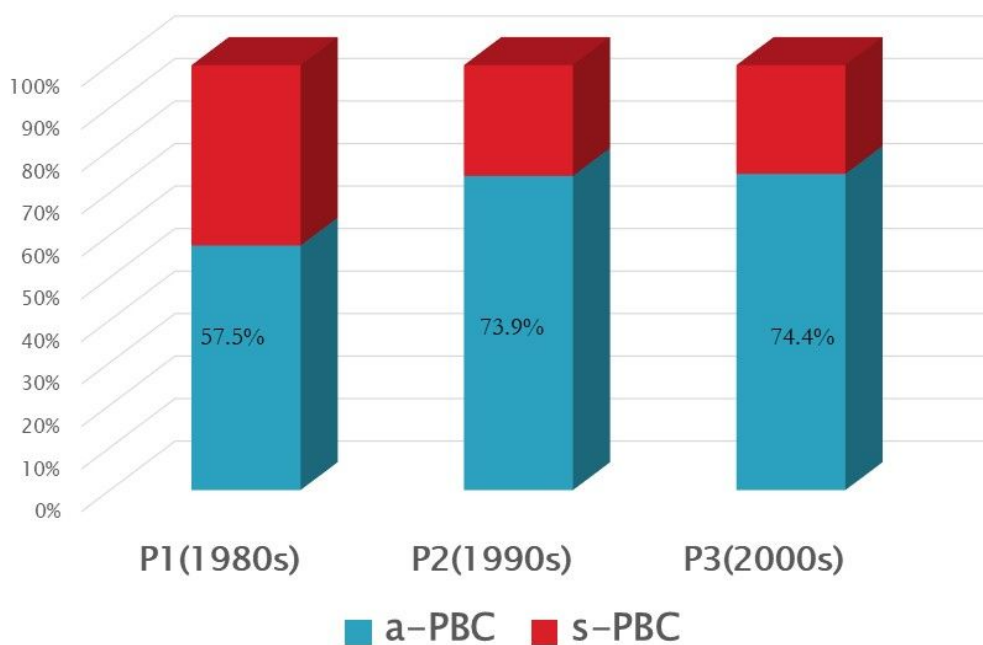


図2 診断年代群別の生存率

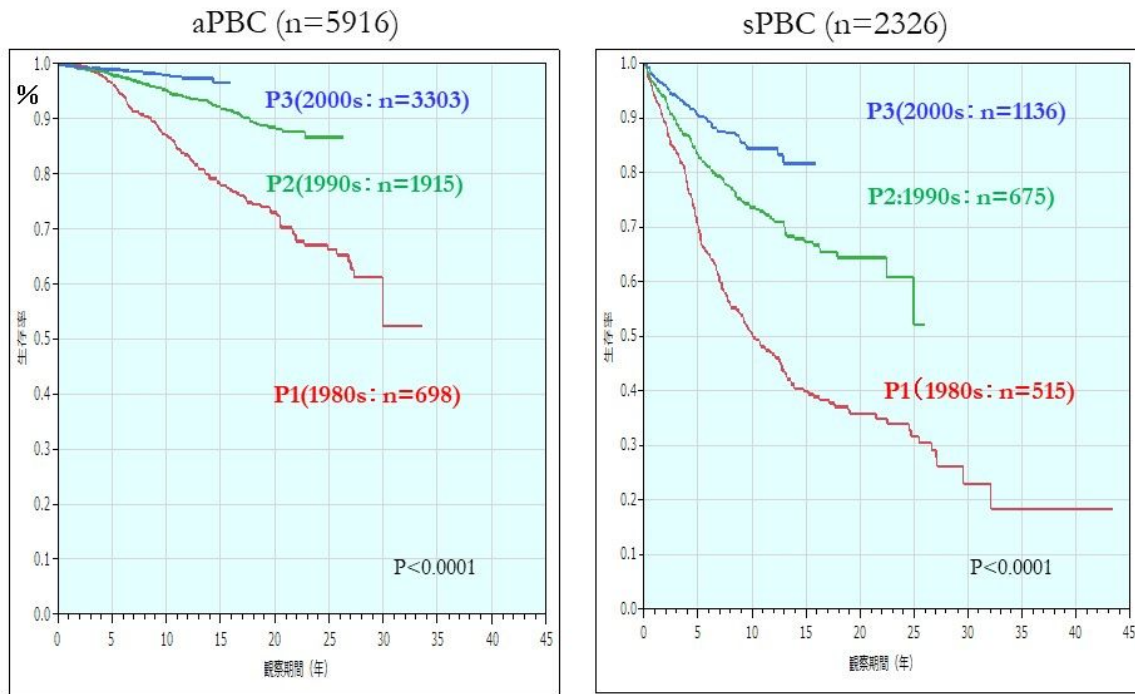


図3 診断時無症候性PBCの最終病期別に見た生存率

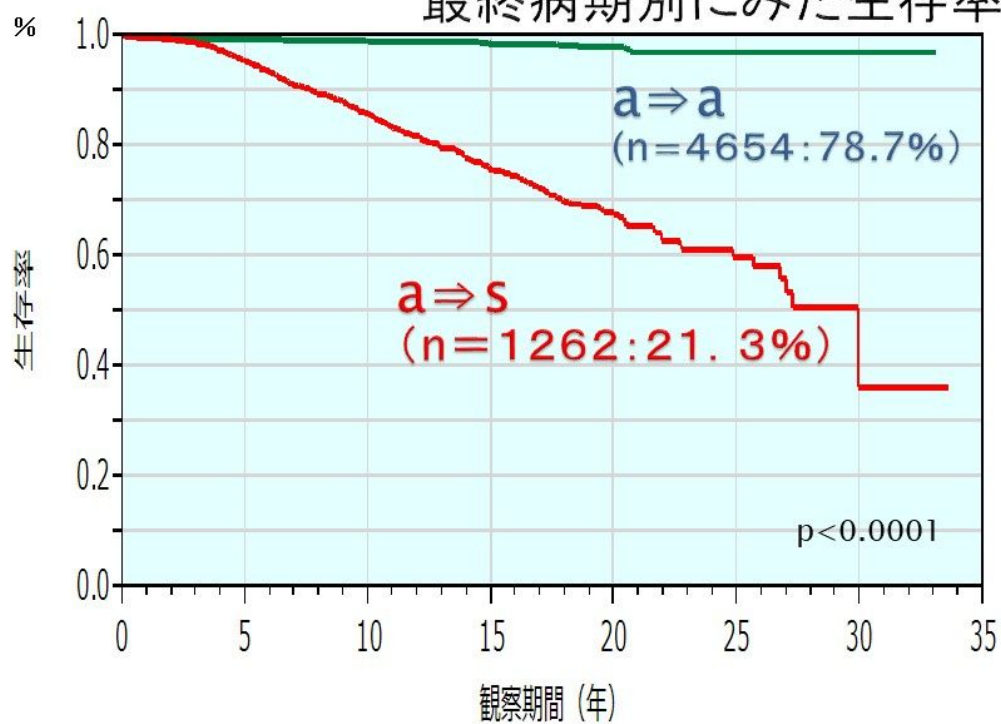
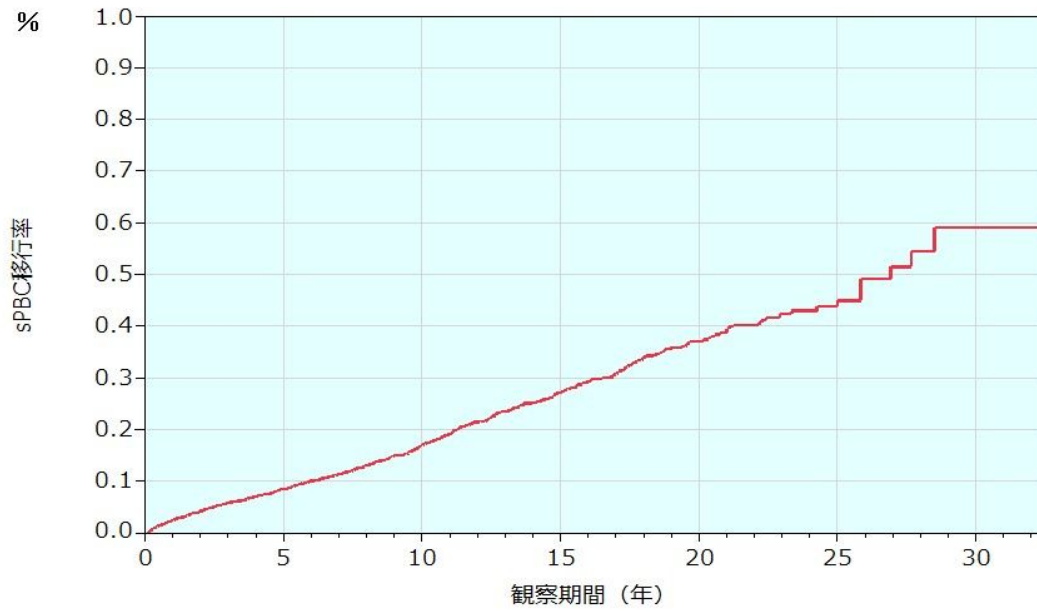




図4 無症候PBCから症候性PBCへの累積移行率



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

日本人 PBC 患者における生活の質の検討  
～ ことに皮膚掻痒感について～

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：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、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、昨年度報告を行った。今回、疲労・皮膚掻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）とが強い皮膚掻痒と、それぞれ関連していることが判明した。

共同研究者  
八木みなみ 帝京大学医学部内科学講座

A．研究目的

以前より本研究班で行われている原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）全国調査によれば、本邦の PBC 患者の 70%は無症候性であるとされている。しかしこれは医師の記載に基づくものであり、患者の自覚症状を正確に捉えている保証はない。われわれはイギリスで開発された PBC に特化した客観的 QOL 評価基準であり、以前われわれが日本語版を作成した自記式調査票である PBC-40 を用いて PBC 患者の皮膚掻痒など自覚症状や生活の質（QOL）についての検討を重ねてきた。今回われわれはこの PBC-40 日本語版を使用し、PBC 多数例を対象として、日本人 PBC 患者の生活の質（QOL）、ことに皮膚掻痒感についての

検討を行い昨年の本研究班報告書で報告を行ったが、今回はさらに多変量解析によって疲労・皮膚掻痒と各種臨床情報や血液生化学検査値との関連を検討した。

B．研究方法

本研究は多施設共同観察研究であり、参加施設・団体は以下の通りである（五十音順）。

- ◆ 愛媛大学医学部消化器・内分泌・代謝内科
- ◆ 岡山大学消化器内科
- ◆ 帝京大学医学部第 4 内科
- ◆ 帝京大学医学部内科
- ◆ 東京医科大学茨城医療センター消化器内科
- ◆ 東京肝臓友の会
- ◆ 長崎医療センター
- ◆ 奈良県立医科大学第 3 内科
- ◆ 新潟大学消化器内科

◆ 福島県立医科大学付属病院消化器内科

◆ 山形大学内科学第二（消化器内科）

対象は外来通院中の PBC 患者とし、入院中の患者は調査対象から除外した。患者の外来受診時に主治医から本研究について口頭および文書により説明し、参加につき了解が得られた患者に対して PBC-40 調査用紙を配布した。当日ないし翌日にこれらの質問に対する回答を記入の上、返信用封筒によって速やかに返送するよう依頼した。あわせて、調査票を記入した参加者について、第 16 回 PBC 全国調査の調査票の送付を依頼した。また、今回は疲労度および皮膚掻痒感と、第 16 回 PBC 全国調査時に主治医によって記載された年齢・性別、血液検査結果、黄疸や浮腫、腹水など肝関連症状の有無などを統計学的に比較した。

自覚症状とカテゴリカルデータとの関連は Mann-Whitney 検定を用い、連続データとの関連の検討には Spearman の順位相関係数を求めた。以上の統計学的解析は SPSS 22.0 Statistics (IBM Inc.) を用いて行った。

（倫理面への配慮）

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、帝京大学倫理委員会の審査・承認を得ている。

### C . 研究結果

合計 496 例の患者が登録された。男性は 10.7%、平均年齢は 66.0 歳であった。診断後の平均経過年数は 6.2 年であった。これらの患者は外来通院中であったが、1 つ以上の臨床症状（黄疸、腹水、浮腫、肝性脳症、食道または胃静脈瘤、

肝細胞癌）を持つ患者が 49 人 (11.8%) であった。UDCA 及びベザフィブラートによる治療を受けている患者はそれぞれ 384 人 (88.3%) 及び 100 人 (23.0%) であった。

次に、PBC 患者の HRQOL を著しく損なう疲労と皮膚掻痒に焦点を当て、これら 2 つの症状の強度に関連する各種臨床情報や血液生化学検査値についての検討をおこなった。解析した変数は性別、診断時年齢、診断後年数、参加時年齢、AST、ALT、ALP、ビリルビン、アルブミン、臨床症状の有無、UDCA 治療の有無、ベザフィブラート治療の有無である。

ロジスティック回帰モデルを用いて多変量解析を行ったところ、疲労に関しては、性別（女性）、診断時年齢（若年）、血清アルブミン値 (<3.5 g/dl) が同定された。また、皮膚掻痒については診断後年数 (10 年以上)、血清アルブミン値 (<3.5 g/dl) が同定された（表 1）。

図 1 に疲労度と性・診断時年齢・血清アルブミン値との関連、および皮膚掻痒と診断後経過年数、血清アルブミン値、診断時年齢の相関を示した。

### D . 考察

PBC 患者の自覚症状および QOL についてはイギリスにおける研究が先行しており、性別と診断時年齢が自覚症状の重症度に独立して関与するという報告がなされている。しかし、自覚症状には主観的要素も強いという社会的・心理的因子も関与するため、異なる文化圏から報告された結果をそのままわが国へ外挿することはできず、日本人 PBC 患者の自覚症状に関与する因子を明らかにするためには日本人 PBC 患者を対象とした検討を行う必

要がある。

このような観点から、われわれは496例の日本人PBC症例を対象とした検討を行い、自覚症状に関連する臨床的パラメータを探索した。その結果、疲労度については女性・診断時若年・低アルブミン血症、皮膚搔痒については長期の診断年度数及び低アルブミン血症が独立していることが判明した。この結果はイギリスにおける結果と酷似しており、遺伝的・社会的・文化的背景が異なるにもかかわらず、PBCの自覚症状を引き起こすメカニズムは同一であることが示唆された。

#### E . 結論

昨年の検討においてわれわれはPBC患者の自覚症状について報告したが、今回この中で疲労度と皮膚搔痒感に注目し、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。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori K, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda

A, Matsuzaki Y, Takikawa H; Tokyo Hepatitis Association and Japan PBC Study Group (JPBCSG). Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. (submitted)

##### 2. 学会発表

Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki Y, Takikawa H. Pruritus, dryness, fatigue and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. AASLD (2017.10.20, Washington DC).

八木 みなみ、田中 篤、滝川 一  
「原発性胆汁性胆管炎患者の自覚症状および皮膚搔痒感の検討」 第52回日本成人病（生活習慣病）学会（2018.1.14、東京）

#### 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

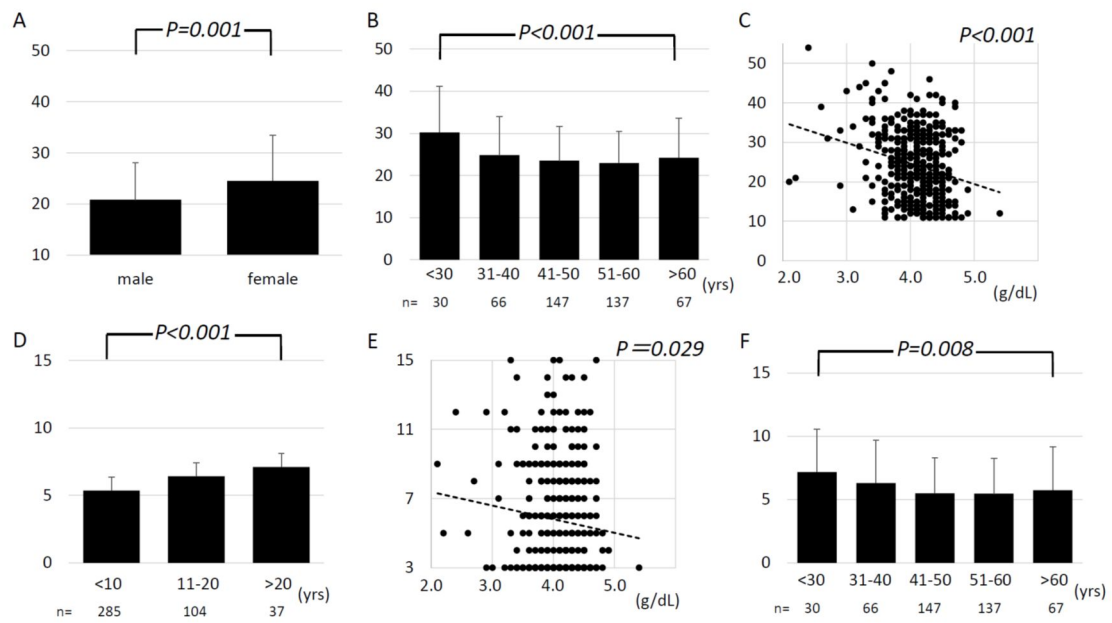
##### 3. その他

なし

表 1 疲労、皮膚掻痒感に対して独立して関与する因子

|                            | $\beta$ (SE) | Adjusted OR (95% CI) | <i>P</i> |
|----------------------------|--------------|----------------------|----------|
| 疲労                         |              |                      |          |
| 性別 (女性)                    | 1.42 (0.59)  | 4.13 (1.31-13.0)     | 0.016    |
| 診断時年齢 (x10 年)              | -0.40 (0.13) | 0.67 (0.52-0.87)     | 0.002    |
| 血清アルブミン値( $\leq 3.5$ g/dL) | 1.50 (0.54)  | 4.48 (1.57-12.8)     | 0.005    |
| 皮膚掻痒                       |              |                      |          |
| 診断後経過年数 (>10 年)            | 0.34 (0.15)  | 1.41 (1.04-1.90)     | 0.025    |
| 血清アルブミン値( $\leq 3.5$ g/dL) | 0.88 (0.42)  | 2.41 (1.05-5.53)     | 0.037    |

図 各種パラメータと疲労、皮膚掻痒感との関連



疲労度と性別 (A)・診断時年齢 (B)・血清アルブミン値 (C), および皮膚掻痒感と診断後経過年数 (D)・血清アルブミン値 (E)・診断時年齢 (F) との関連

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

新潟県内における高齢者 PBC に対する診療実態

研究協力者 山際 訓 新潟大学大学院消化器内科学分野 准教授

研究要旨：高齢発症の原発性胆汁性胆管炎（PBC）症例は増加傾向にあるが，高齢発症 PBC と若年発症 PBC との比較や，治療方針とその治療反応性の相違については十分に検討されていない．本研究は，高齢発症 PBC に対する診療実態の検討を目的とした．新潟県内の多施設による治療介入を行わない観察研究であり，治療方針は主治医の判断により決定された．（1）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  $\gamma$ -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．（2）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．（3）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と考えられた．

研究協力者・共同研究者

寺井崇二 新潟大学大学院医歯学総合  
研究科 消化器内科学分野 教授  
高村昌昭 新潟大学医歯学総合病院  
消化器内科 講師

症した高齢者と 65 歳未満での非高齢者との比較を中心に解析した．  
（倫理面への配慮）  
本学倫理審査委員会承認済である．

A．研究目的

高齢者人口の増加に伴うように高齢発症の原発性胆汁性胆管炎（PBC）症例は増加傾向にある．しかしながら，高齢発症 PBC と若年発症 PBC との比較や，治療方針とその治療反応性の相違については十分に検討されていない．本研究は，高齢発症 PBC に対する診療実態の検討を目的とした．

B．研究方法

多施設による治療介入を行わない観察研究であり，治療方針は主治医の判断により決定された．2015 年度までに本研究に登録され，継続的に経過観察が可能であった PBC 359 例を対象とし，65 歳以上で発

C．研究結果

（1）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（16% vs. 20%）（表 1），診断時 ALP 値（456（196-2738）vs. 487（169-3446）IU/l）と  $\gamma$ -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（20.1（7.3-43.6）vs. 23.0（2.5-49.6） $\times 10^4/\mu l$ ）は 65 歳以上で有意に低下していた（表 2）．

（2）治療選択は，無治療での経過観察例が 4 例（4%）vs. 17 例（6.5%），UDCA 単独投与が 81 例（81.8%）vs. 171 例（65.7%）と有意差は認めなかったが，UDCA とベザフィブラート（BF）併用例は

11 例 (11.1%) vs. 71 例 (27.3%) と高年齢者で有意に少なかった (表 3)。

表 1. 臨床背景

| Factors (Median) (range) (n)                | < 65 y.o.                | ≥ 65 y.o.              | p value |
|---|--------------------------|------------------------|---------|
| n   | 260                      | 99                     | -       |
| Gender (Male / Female)                      | 26 / 234 (90%)           | 20 / 79 (79.8%)        | 0.013   |
| Age (years)                                 | 52 (28-64)               | 69 (65-92)             | -       |
| Male (years)                                | 55 (38-64)               | 69 (65-92)             | -       |
| Female (years)                              | 52 (35-64)               | 70 (65-79)             | -       |
| Family history of PBC (+ / - / unknown)     | 7 (2.6%) / 235 / 18      | 4 (4.0%) / 87 / 8      | 0.678   |
| mother, daughter / sister, brother / father | 4 / 2 / 1                | 2 / 2 / 0              | -       |
| Symptoms (+ / -)                            | 52 (20%) / 208           | 16 (16%) / 83          | 0.453   |
| itching / jaundice / ascites / edema / EV   | 45 / 5 / 7 / 7 / 2       | 15 / 1 / 5 / 9 / 7     | -       |
| s1-PBC / s2-PBC                             | 47 / 5 (1.9%)            | 15 / 1 (1.0%)          | 1.000   |
| Other autoimmune diseases (+ / -)           | 89 (34.2%) / 171         | 29 (29.2%) / 70        | 0.450   |
| SjS / Thyroiditis / RA / SLE                | 40 (15.3%) / 20 / 12 / 3 | 15 (15.1%) / 3 / 3 / 0 | -       |
| AIH / CREST / PSS / Myositis / Others       | 8 (3%) / 5 / 7 / 3 / 11  | 3 (3%) / 4 / 0 / 1 / 3 | -       |
| Malignancies (+ / -)                        | 24 (9.2%) / 236          | 14 (14.1%) / 85        | 0.187   |
| HCC / Colon / Gastric / MMK / Lung / Others | 2 / 6 / 3 / 6 / 2 / 5    | 1 / 5 / 3 / 3 / 0 / 3  | -       |

表 2. 診断時血液検査所見

| Factors (Median) (range)   | < 65 y.o.         | ≥ 65 y.o.         | p value |
|----------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| TP (g/dl)                  | 7.7 (6.0-9.8)     | 7.6 (5.8-9.0)     | 0.210   |
| Alb (g/dl)                 | 4.3 (2.5-5.1)     | 4.2 (2.3-4.9)     | <0.001  |
| AST (IU/l)                 | 45 (13-367)       | 40 (20-883)       | 0.636   |
| ALT (IU/L)                 | 49 (8-589)        | 32 (11-1058)      | 0.308   |
| LDH (IU/l)                 | 208 (104-596)     | 220 (127-486)     | 0.522   |
| ALP (IU/l)                 | 487 (169-3446)    | 456 (196-2738)    | 0.762   |
| γ-GTP (IU/l)               | 191 (11-2842)     | 145 (10-2040)     | 0.416   |
| T.Bil (mg/dl)              | 0.6 (0.2-8.2)     | 0.7 (0.2-3.6)     | 1.000   |
| Cre (mg/dl)                | 0.60 (0.11-2.61)  | 0.67 (0.45-1.43)  | 0.008   |
| IgG (mg/dl)                | 1714 (840-3806)   | 1625 (837-3035)   | 0.331   |
| IgM (mg/dl)                | 334 (40-1468)     | 283 (46-1355)     | 0.133   |
| WBC (/μl)                  | 5300 (2200-18300) | 5200 (2500-15000) | 0.885   |
| PLT (x10 <sup>4</sup> /μl) | 23.0 (2.5-49.6)   | 20.1 (7.3-43.6)   | 0.002   |
| PT (%)                     | 97.0 (47.0-149.2) | 91.0 (74.0-127.0) | 0.039   |

表 3. 治療選択

|               | < 65 y.o.   | ≥ 65 y.o.  | p value |
|---------------|-------------|------------|---------|
| n             | 260         | 99         |         |
| Treatment (-) | 17 (6.5%)   | 4 (4.0%)   | 0.457   |
| UDCA alone    | 171 (65.7%) | 81 (81.8%) |         |
| 900mg/day     | 1 (0.3%)    | 3 (3.0%)   | 0.065   |
| 600mg/day     | 130 (50%)   | 60 (60.7%) | 0.076   |
| 450mg/day     | 8 (3.0%)    | 2 (2.0%)   | 0.737   |
| 400mg/day     | 1 (0.3%)    | 1 (1.0%)   | 0.476   |
| 300mg/day     | 29 (11.1%)  | 14 (14.1%) | 0.468   |
| 150mg/day     | 2 (0.7%)    | 1 (1.0%)   | 1.000   |
| UDCA + BF     | 71 (27.3%)  | 11 (11.1%) | 0.001   |
| BF alone      | 0           | 3 (3.0%)   | 0.020   |

(3) 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, 1 年後の Alb., ALP, γ-GT 値などに有意差は認めなかった。

(4) 肝移植と肝関連死との関連による長期予後について, 高齢者と非高齢者の間で有意差は認めず, 高齢者・非高齢者とも BF 併用例の予後が良かったものの, 両群とも BF 非併用例と比較して有意差は認めなかった。

## D. 考察

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と考えられた。

## E. 結論

高齢者 PBC 症例に対する治療方針は, 長期予後も考慮して再検討すべき課題であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kimura N, Yamagiwa S, Sugano T, Setsu T, Tominaga K, Kamimura H, Takamura M, Terai S. Possible involvement of chemokine C-C receptor 7- programmed cell death-1<sup>+</sup> follicular helper T-cell subset in the pathogenesis of autoimmune hepatitis. J. Gastroenterol. Hepatol. 33(1): 298-306, 2018.

2) Setsu T, Yamagiwa S, Tominaga K, Kimura N, Honda H, Kamimura H, Tsuchiya A, Takamura M, Terai S. Persistent reduction of mucosal-associated invariant T cells in primary biliary cholangitis. J. Gastroenterol. Hepatol. 2017 Dec 21. [Epub ahead of print]

4) Yamagiwa S, Ishikawa T, Waguri N, Sugitani S, Kamimura K, Tsuchiya A, Takamura M, Kawai H, Terai S. Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C. Int. J. Med. Sci. 14(5): 403-411, 2017.

### 2. 学会発表

1) Kimura N, Yamagiwa S, Horigome R, Kamimura H, Takamura M, Terai S. Usefulness of follicular helper T cell subset frequencies in the diagnosis of autoimmune hepatitis. The 68th Annual Meeting of AASLD. Washington DC. 2017 年 10 月 22 日

2) Setsu T, Yamagiwa S, Tominaga K, Kimura N, Honda H, Kamimura H, Takamura M, Terai S. Persistent reduction of



mucosal-associated invariant T cells in primary biliary cholangitis. The 68th Annual Meeting of AASLD. Washington DC. 2017年10月20日

3) 菅野智之, 山際 訓, 堀米亮子, 木村成宏, 本田博樹, 高村昌昭, 寺井崇二. Programmed cell death 1 (PD-1) に着目した胆汁酸の免疫調節機構の解析. 第53回日本肝臓学会総会 広島市 2017年6月9日

4) 薛 徹, 山際 訓, 寺井崇二. 原発性胆汁性胆管炎における Mucosal-associated invariant T細胞の検討. 第103回日本消化器病学会総会 東京都 2017年4月20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  
なし
3. その他  
なし

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

PBC患者へのベザフィブラート投与によるGLOBE, UK-PBCスコア  
および長期予後の改善効果

研究協力者 松崎 靖司 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 教授

研究要旨：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症例で検討を行った。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。

研究分担者・共同研究者

本多 彰 東京医科大学茨城医療センター  
田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

A. 研究目的

PBC 患者に対するベザフィブラート (BF)の胆汁うっ滞改善効果は、10 年以上前から本邦より多数の報告が行われている。既に我が国では、UDCA 単独治療の効果が不十分で、高脂血症を合併する患者に対し広く使用されているが、BF の長期予後改善効果はいまだ証明されていないのが現状である。近年欧米で GLOBE Score と UK-PBC Risk Score という2つの長期予後を推測するスコアが報告されたため、本研究では、BF 投与前と投与後でこれらのスコアがどのように変化するか明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

PBC 全国調査参加施設へのアンケート調査で、必要な血液検査等の情報が得られた873例のうち、1985年から2014年の間に1年以上のUDCA単独投与と、その後1年以上のUDCA+BF併用投与が行われた症例(120例)について、レトロスペクティブな検討を行った。BF追加投与前(UDCA単独投与)と、BF追加投与(UDCA+BF併用投

与)後1年の患者データを、GLOBEスコアまたはUK-PBC Riskスコアの計算式に代入し、3, 5, 10, 15年後の予後予測を計算した。さらに、BF追加投与後の実際の転帰についてKaplan-Meierプロットを用いて評価し、GLOBEスコアおよびUK-PBC Riskスコアで推測された予後と比較した。

(倫理面への配慮)

本追跡調査は、帝京大学を中心とする多施設共同研究の形で行われ、帝京大学の倫理審査委員会における承認(帝倫15-104号)および東京医科大学茨城医療センターの倫理審査委員会における承認(整理番号16-002号)を経て施行された。

C. 研究結果

1) UDCA, BF 治療前後での臨床検査データ

図1にUDCA投与前、UDCA単独投与後

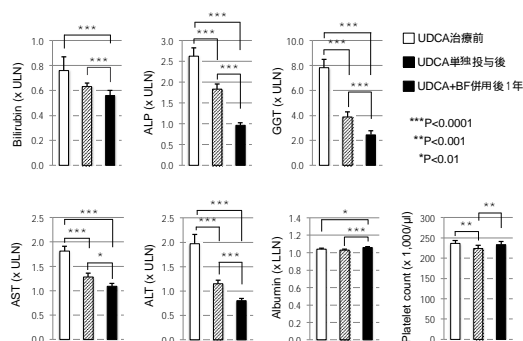


図1 UDCA, BF治療前後での臨床検査データ (n=120)

(BF 追加投与前), および BF 追加投与 (UDCA+BF 併用投与) 後 1 年の患者データを示す。棒グラフは平均±標準誤差を表し, 群間の統計解析は Wilcoxon signed-ranks test を用いた。UDCA 単独投与の期間は, 平均 3.6 年(1~20 年)であった。多くの肝・胆道系酵素は, UDCA 単独投与でも有意に改善を認めしたが, BF が追加投与されることによって, さらなる改善が認められた。また, 血清アルブミンや血小板は, UDCA 単独投与では改善を認めなかったが, BF の追加投与によって有意な改善を認めた。

## 2) GLOBE スコアによる評価

BF 追加投与前 (UDCA 単独投与後) と BF 追加投与 (UDCA+BF 併用投与) 後 1 年の患者データを用いて, それぞれ GLOBE スコア (Gastroenterology 2015; 149: 1804-1812) を計算した。GLOBE スコアは年齢と, 治療後の血清ビリルビン, ALP, アルブミン, 血小板数を用いて求められる。UDCA 単独治療 1 年以上のデータから得られたスコアによって, 3 年, 5 年, 10 年, 15 年後の生存確率を計算することができる。また, GLOBE スコアが 0.3 より大きいときに, UDCA 不応性と判定されるという。図 2 に示されるように, UDCA 単独投与時と比べて, UDCA+BF 併用投与を 1 年間行うと,

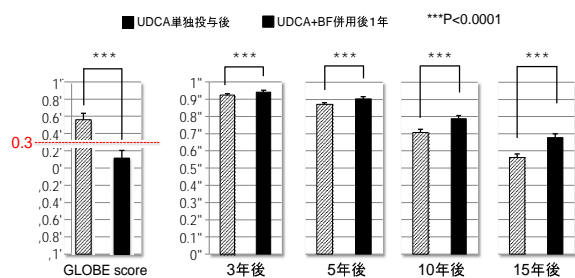


図2 BF追加投与前後でのGLOBEスコアおよび肝移植free生存確率の変化(n=120)

GLOBE スコアは有意に低下し, 3 年, 5 年, 10 年, 15 年後の生存確率も有意に改善した。また, UDCA 単独投与時には 60%の患者が UDCA 不応性の基準とされる GLOBE スコア > 0.3 であったが, UDCA+BF 併用投与 1 年後には, 38%に減少していた。

次に, BF 追加投与前 (UDCA 単独投与後) のデータから GLOBE スコアを用いて得

られた予後予測と, Kaplan-Meier プロットを用いた実際の転帰の比較を行った。図 3 に示されるように, 実際の移植 free 生存率は, BF 追加投与直前の GLOBE スコアから得られた予後予測よりも, Pearson's  $\chi^2$  test にて有意に良好との結果が得られた。

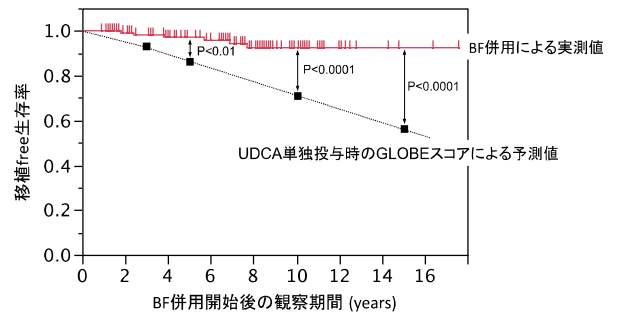


図3 Kaplan-Meier生存曲線 —GLOBEスコアによる予測との比較— (n=120)

## 3) UK-PBC Risk スコアによる評価

2)で GLOBE スコアによる予後予測を行った 120 症例について, UK-PBC Risk スコア (Hepatology 2016; 63: 930-950) でも同様に予後予測を行い, BF の追加投与前後での評価を行った。UK-PBC Risk スコアは, 治療後の血清ビリルビン, ALP, アルブミン, 血小板数, ALT を用いて求められる。UK-PBC Risk スコアによる 5 年, 10 年, 15 年後の肝移植または肝関連死発生確率を, UDCA 単独投与時と UDCA+BF 併用投与時で比較すると, 図 4 に示すように, UDCA 単独投与に比べて UDCA+BF の併用投与で, 発生確率の有意な低下が認められた。

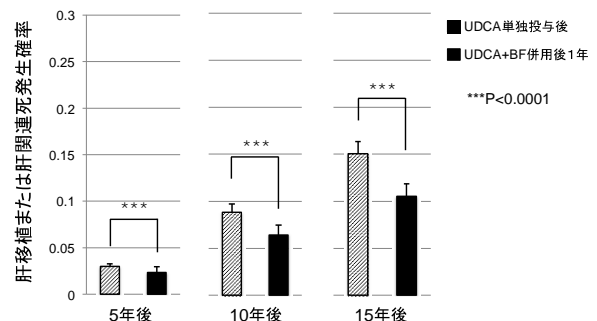


図4 BF追加投与前後でのUK-PBC Riskスコアによる肝移植または肝関連死発生確率の変化(n=120)

次に, BF 追加投与前 (UDCA 単独投与後) のデータから UK-PBC Risk スコアを用いて得られた予後予測と, Kaplan-Meier プロットを用いた実際の転帰

の比較を行った。図5に示されるように、実際の肝移植または肝関連死発生率は、BF追加投与直前のUK-PBC Riskスコアから推

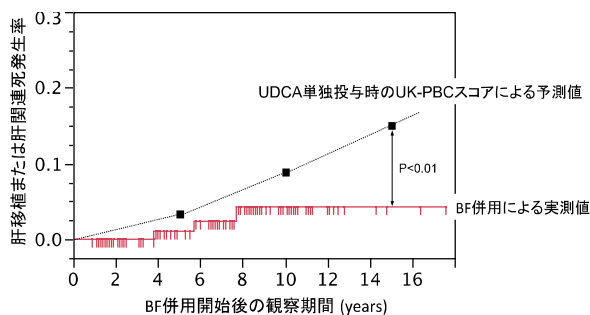


図5 Kaplan-Meier生存曲線 —UK-PBC Riskスコアによる予測との比較— (n=120)

測された予測よりも低い傾向があり、特に15年後ではPearson's  $\chi^2$  testにて有意に低いとの結果が得られた。

#### D. 考察

BF投与によるPBC患者の胆汁うっ滞改善効果は、わが国を中心に既に多くの報告がある。近年、欧米でもその効果に注目が集まり、プロスペクティブな臨床試験が開始されている。一方、BF投与がPBC患者の長期予後に与える影響については、欧米からはもちろんのこと、わが国からもほとんど報告がない。従って今回我々は、日本人のPBC患者で、UDCA単独投与に対するUDCA+BF併用投与の有効性を、長期予後の観点からレトロスペクティブに検討した。

近年海外で報告されたGLOBEスコアとUK-PBC Riskスコアを用いて評価したところ、UDCA単独投与に比べてUDCA+BF併用投与のほうが、PBC患者の長期予後を改善できる可能性が示唆された。また、UDCA単独投与時のGLOBEスコア、UK-PBC Riskスコアから求めた予後予測に比べて、BF併用後の実際のデータからKaplan-Meierプロットによって計算された予後のほうが有意に良好であり、BFの併用によって予後が改善された可能性が示唆された。

しかし、両スコアは主に欧米人を対象としたものであり、日本人にも同様に使用可能であるかどうかの検証が必要である。また、

今回はアンケート調査による後ろ向き研究であり、リコールバイアスが存在する可能性も否定できず、BF投与が長期予後を改善するとの結論を得るためには、さらなる検討が必要であると考えられた。

#### E. 結論

UDCA単独投与にBFを併用すると、肝機能検査値のみならず、GLOBEスコアおよびUK-PBC Riskスコアを用いて計算される長期予後予測も有意に改善した。また、UDCA単独投与時のGLOBEスコア、UK-PBC Riskスコアから求めた予後予測に比べて、BF併用後の実際のデータから計算された予後のほうが有意に良好であり、BF併用が予後を改善する可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

Honda A, Tanaka A, Komori A, Abe M, Inao M, Mochida S, Namisaki T, Yoshiji H, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ohira H, Kang J-H, Yamagiwa S, Joshita S, Umemura T, Sato K, Itakura J, Kaneko A, Kakisaka K, Takikawa Y, Kikuchi K, Takikawa H, Matsuzaki Y, Japan PBC Study Group (JPBCSG). Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis. AASLD The Liver Meeting 2017. Washington, DC Oct 22, 2017.

#### 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

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

原発性胆汁性胆管炎における UDCA 治療反応性と組織学的進展の関連

研究協力者 吉治 仁志 奈良県立医科大学第三講座 教授

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎において UDCA 治療反応性が組織学的進展の予測因子になり得る。

共同研究者

浪崎 正

藤永 幸久

奈良県立医科大学第三講座

A．研究目的

我々は、原発性胆汁性胆管炎(PBC)において、ウルソデオキシコール酸(UDCA)開始1年後の  $\gamma$ -GTP 改善率を指標としたUDCA反応性(Nara基準)が予後予測因子となることを報告してきた。今回は、UDCA反応性が組織学的進展の予測因子になり得るか検討した。

B．研究方法

対象は1991年1月から2014年12月に当科を受診したPBC患者287例のうち複数回の組織学的検査を施行した35例で、全例UDCAが投与されていた。Nara基準を用いたUDCA反応性と組織学的変化との関係を解析した。組織学的病期はScheuer病期分類(SC)及び中沼病期分類(NC)を使用し、NCは線維化(F) Scoreと胆管消失(B) Scoreの合計で評価した。

(倫理面への配慮)

すべて保険診療内で検査および投薬をした後ろ向き観察研究。

C．研究結果

35例中UDCA反応例14例、不応例21例で

あり、診断時SC(stage1/2/3/4:6/11/17/0例)、NC(stage1/2/3/4:0/7/23/4例)であった。経過中SC、

NC、F Score、B Scoreの改善/不変/悪化の内訳は各々2/21/12例、4/23/8例、

13/21/1例、3/23/9例であった。UDCA反応例14例の改善/不変/悪化例は各々SC

[7.1%(1)/78.6%(11)/14.3%(2)]、NC

[28.6%(4)/57.1%(8)/14.3%(2)]、F Score

[0%(0)/64.3%(9)/35.7%(5)]、B Score

[7.2%(1)/71.4%(10)/21.4%(3)]であった一方、UDCA不応例21例の改善/不変/悪化

例はSC [4.8%(1)/47.6%(10)/47.6%

(10)]、NC [9.5%(2)/71.5%(15)/19.0%(4)]、

F Score [4.8%(1)/57.1%(12)/38.1%(8)]、

B Score [9.5%(2)/61.9%(13)/28.6%(6)]であった。UDCA反応、不応例の比較で、

SC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NC改善の

割合がUDCA不応例に比べ、反応例で有意に高かった( $p < 0.01$ )。

D．考察

比較的進行例が多かったため、UDCA反応性と不応例の間に中沼胆管消失スコアに有意差は見られたが、中沼分類病期に有意差は見られなかった。

E．結論

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。

F . 研究発表

1. 論文発表

1: Namisaki T, Yoshiji H. Liver  
fibrosis progression predicts survival  
in patients with primary biliary  
cirrhosis. Hepatol Res.

47(3):E178-E186. 2017

2: Namisaki T, Yoshiji H. Clinical  
significance of the Scheuer  
histological staging system for primary  
biliary cholangitis in Japanese  
patients. Eur J Gastroenterol Hepatol.  
29(1):23-30. 2017

2. 学会発表

1: Namisaki T, Yoshiji H. Biochemical  
response to ursodeoxycholic acid  
predicts histologic primary biliary  
cholangitis progression. AASLD The  
Liver Meeting Washington convention  
center, October 20.2017

2: 浪崎正、守屋圭、吉治仁志 原発性胆  
汁性胆管炎において UDCA 治療反応性が組  
織学的進展の予測因子になり得る.第 25  
回日本消化器関連学会週間 福岡国際会  
議場 H29 年 10 月 14 日

3: 浪崎 正、守屋 圭、北出光輝、竹田  
幸祐、瓦谷英人、鍛冶孝祐、  
大倉康志、佐藤慎哉、西村典久、澤田保彦  
、関健一郎、下里直隆、  
古川政統、中西啓祐、久保卓也、才川宗一  
郎、吉治仁志 原発性胆汁性胆管炎(PBC)  
における Enhanced Liver Fibrosis (ELF)  
スコアの 肝線維化マーカーとしての有用  
性.第 53 回肝臓学会総会 広島国際会議  
場 H29 年 6 月 8 日

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3.その他 なし

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

原発性硬化性胆管炎および肝内結石症に関する研究

研究分担者 田妻 進 広島大学病院総合内科・総合診療科 教授

研究要旨：原発性硬化性胆管炎および肝内結石症分科会は原発性硬化性胆管炎および肝内結石症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成、小児期発症硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎のオーバーラップならびにその移行期医療についての研究を進めるために、3年間で、硬化性胆管炎の全国調査（継続および新規）診断基準（病理診断と重症度分類）診療ガイドライン策定、小児PSCに関する実態調査とガイドライン作成、肝移植の成績調査（前向き）肝内結石症の疫学調査・実態調査、画像診断基準・重症度分類および診療ガイドライン（改訂）作成を立案・遂行することとした。

研究協力者

伊佐山浩通（東京大学） 露口利夫（千葉大学） 中沢貴宏（名古屋第二赤十字病院） 能登原憲司（倉敷中央病院） 森俊幸、鈴木 裕（杏林大学） 芹川正浩、菅野啓司、（広島大学） 田中 篤（帝京大学） 滝川 一（帝京大学・研究代表者）

A．研究目的

原発性硬化性胆管炎および肝内結石症分科会は原発性硬化性胆管炎および肝内結石症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成、小児期発症硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎のオーバーラップならびにその移行期医療についての研究を進める

B．研究方法

1．硬化性胆管炎

従来の硬化性胆管炎の全国調査（継続および新規）をもとに手法を踏襲して調査を継続してレジストリ作成を目指すとともに、既報の診断基準（病理診断と重症度分類）の改訂とGRADEシステムとDelphi法による診療指針を策定した。一

方、小児PSCに関する実態調査とそれに基づく診療指針の作成、ならびに肝移植の成績・後ろ向き調査および前向き調査を立案・遂行した。

2．肝内結石症

肝内結石症の疫学調査・実態調査（Cohort）、画像を主体とする診断基準・重症度分類および診療ガイドライン（改訂）作成を立案・遂行することとした。（倫理面への配慮）

疫学調査については、帝京大学、広島大学、東京大学、杏林大学、東京女子医科大学、長崎大学など関係機関の倫理審査を経て多施設研究を開始した。

C．研究結果

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、国土典宏、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、国土典宏、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ロ  
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。

## D. 考察

硬化性胆管炎の全国調査（継続および  
新規）は原発性およびIgG4関連の両  
者について引き続き定期的な調査を継続  
して、わが国の実態を明らかにすると

もに、当班から提唱された診断基準、重  
症度、診療指針の妥当性を評価して改訂  
の要否を検討する必要がある。従って班  
会議Webサイトを活用してパブリック  
コメントを集積してannual reviewを進  
めることになる。さらに、小児PSCにつ  
いてもHigh volume center（済生会東横  
浜市東部病院）と連携して実態調査を行  
い、その集計をもとに診療指針の提案を  
検討することとした。加えて、肝移植の  
成績調査（前向き）も東京大学ならびに  
東京女子医科大学を中心に進められてい  
る。PSCに対する再発のリスクについて  
調査が進み今後の診療指針が示されるこ  
とが期待される。

肝内結石症の疫学調査・実態調査につ  
いては杏林大学を中心にコホート研究が  
進行している。それらの成果は画像診断  
基準や診療指針の作成に役立てられるも  
のと期待される。現在、肝内結石症の  
（画像）診断基準・重症度分類について  
は関西医科大学、千葉大学、広島大学の  
症例を中心にその妥当性が検証されてお  
り、次年度中には成果報告される予定で  
ある。また、それらをもとに日本消化器  
病学会から発表されている診療ガイドラ  
イン（改訂）における肝内結石症診療関  
連分に関する修正を加えて班会議から診  
療指針を報告する予定である。

## E. 結論

以上、原発性硬化性胆管炎および肝内  
結石症分科会は原発性硬化性胆管炎およ  
び肝内結石症の診断基準・重症度分類・  
診療ガイドラインの作成、小児期発症硬  
化性胆管炎と自己免疫性肝炎のオーバ  
ラップならびにその移行期医療について  
の研究を順調に進めている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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;24(4):217-225.

2. 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;52(3):276-300.

3. 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;52(2):218-228.

4. 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 20. pii: S1542-3565(17)30055-1.

5. Yokobayashi K, Kawachi I, Kondo K, Kondo N, Nagamine Y, Tani Y, Shirai K,

Tazuma S; JAGES group.. Association between Social Relationship and Glycemic Control among Older Japanese: JAGES Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2017 6;12(1):e0169904.

6. Tazuma S. Bile acid and

gallstones: Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis, and management. In Tazuma S and Takikawa H (ed). *Bile acid in gastroenterology.* Springer, Tokyo, 2017.

7. Tazuma S: Bile acid and gallstone. In Wang DQ (ed) *Gallstones: Recent advance in epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management.* NOVA, 2016 (In press)

## 2. 学会発表

1. Sugiyama A, Mino M, Kanno K, Ono J, Kishikawa N, Kobayashi T, Kobayashi T, Ohdan H, Tazuma S. Periostin promotes malignant potential by induction of epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. The 118th AGA meeting (May 6-9, 2017, Chicago, Illinois) *Gastroenterology*, Vol. 152, Issue 5, S803.

2. Kodama M, Kanno K, Tazuma S. Altered Bile Acid Synthesis Pathway in Hypertension-associated Non-Alcoholic Steatohepatitis Animal Model. The 118th AGA meeting (May 6-9, 2017, Chicago, Illinois) *Gastroenterology*, Vol. 152, Issue 5, S686.

3. Sugiyama A, Kanno K, Kishikawa N, Nishimichi N, Yakosaki Y, Tazuma S. Periostin promotes liver fibrosis by activating hepatic stellate cell via interacting integrins. The 25th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Feb 20-24, 2016, Tokyo) *Hepatol Int.* 2016;10 (Suppl 1):S81.

4. Arizumi Toshihiko, Atsushi tanaka,

Susumu Tazuma, Takahiro Nakawaza, Hiroyuki Isayama, Yoshio Tsuyuguchi, Kazuo Inui, Hajime Takikawa, Japan PSC Study Group.

The occurrence rate of clinical events in Japanese PSC cohort - a potential role as surrogate endpoints for clinical trials- AASLD2017(Oct 20-24, 2017, Washington,DC) 357. HEPATOROGY , Vol. 66, Issue S1.

5.

Akiko Suaivama, Keishi Kanno, Susumu Tazuma, Nobusuke Kishikawa, Kao Jinde, Toshikazu Ohigashi, Tomoki Kobayashi;Hiroshima University Hospital

Protective effect of phosphatidylcholine against lysophosphatidylcholine-induced cytotoxicity in cholangiocytes: a potential therapeutic target in cholangiocarcinoma. AASLD2017(Oct20-24,2017, Washington,DC) 1746. HEPATOROGY , Vol. 66, Issue S1.

司会 田妻 進 松崎 靖司 矢野 博久. ワークショップ10 “難治性胆管道疾患 (PBC/PSC/AIH) 診療の進歩と今後の課題” . 第53回日本肝臓学会総会 (2017年6月9日, 広島)

司会 田妻 進. “胆膵疾患診療の最前線 膵癌診療ガイドラインの改訂をめぐって”

日本消化器病学会中国支部第25回教育講演会 (2017年6月18日, 広島)

座長 田妻 進. シンポジウム4(日本消化器病学会合同シンポジウム)  
“動脈硬化・脂質異常と消化器疾患診療～ガイドラインを解く～” 第49回日本動脈硬化学会 総会・学術集会 (2017年7月6日, 広島)

座長 田妻 進  
田妻 進 松村 俊二 池尻 好總 小林

知貴 松原 知康. 共同企画4 「病院総合診療医に必要な診療スキルを学ぶ」 第15回日本病院総合診療医学会学術総会 (2017.9.15, 千葉)

座長 田妻 進. シンポジウム4 「治療可能な希少疾患を見逃さないために」 第16回日本病院総合診療医学会学術総会 (2018.3.2, 大分)

特別発言 田妻 進. パネルディスカッション1「救急腹症診療ガイドラインの評価」 第51回日本腹部救急医学会総会 (2018.3.8, 東京)

田妻 進. “胆石症の診断と治療 update～診療ガイドライン2016改訂第2版の概要と活用～” JDDW2017 福岡 教育講演6 (2017年10月15日, 福岡)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (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

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

小児期の原発性硬化性胆管炎の特徴

|       |        |                    |     |
|-------|--------|--------------------|-----|
| 研究協力者 | 藤澤 知雄  | 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 | 顧問  |
|       | 梅津 守一郎 | 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 | 医長  |
|       | 十河 剛   | 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 | 副部長 |
|       | 乾 あやの  | 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 | 部長  |

研究要旨：本邦における小児期発症 PSC の臨床的特徴および長期予後、および予後因子は不明である。我々は、本邦小児期発症の PSC について検討した。1986 年から 2017 年に当科で診断した PSC39 例を対象とした。男/女 = 22/17、診断時年齢：中央値 9 歳で、3 歳から 20 であった。観察期間：中央値 5.5 年[1-20.8]。IBD 合併 36/例 (94.7%)、PSC/AIH オーバーラップ 13 例 (33.3%)。診断時肝組織所見は Ludwig Staging 2 が 13 例で最も多く、3 が 11 例、4 が 3 例であった。診断時胆道造影所見では肝内病変を 18 例、肝内外病変が 16 例に見られ、small duct PSC を 3 例に認めた。治療では UDCA 全例に、免疫抑制剤治療 21 例 (58.3%) に施行した。最終観察時、肝関連合併症を 16 例に認めた。うち、肝移植施行例は 9 例であった。予後に有意に関連する因子として、小児では自己免疫性肝炎オーバーラップが同定された。免疫抑制剤の効果は限定的であった。今後、診断基準及び治療法の確立が必要である。

A．研究目的

PSC には有効性を示す内科的治療は存在せず、長期予後は不良な疾患である。成人を対象とした検討では、長期予後と有意な関連因子として、血清 ALP 値の有用性が報告されており、その他には非襲侵的線維化マーカー、肝組織所見、ビリルビン値が検討されている。一方、小児期発症 PSC 患者の予後予測因子について本邦で検討したものはない。

B．研究方法

調査対象期間：1986 年 4 月から 2017 年 3 月。当科で診療した PSC 患者 39 例を対象とし、診療録を元に後方視的検討を行った。患者背景 (性別、診断時年齢、症状)、診断時血液検査所見、IBD 合併の有無、自己免疫性肝炎オーバーラップ症候群の有無、診断時肝組織所見 (Ludwig staging, Ludwig grading)、診断時胆道造影所見、治療内容と、最終観察時肝関連合併症発症

の有無を検討した。

C．研究結果

PSC39 例の背景因子は、男女 = 22/17、診断時年齢：中央値 9 歳 [3-20]、観察期間：中央値 5.5 年 [1-20.8]。診断時血液検査中央値は、AST 109IU/mL、ALT 150IU/mL、ALP 1,760IU/mL、GGT 248IU/mL、T.bil 0.6mg/dL、Alb 4mg/dL、Plt 33.5 104/uL であった。

IBD 合併は高率に見られ、検査施行された 38 例中 36 例 (94.7%) で異常を認めた。潰瘍性大腸炎 23 例、IBD-unclassified 13 例。クローン病 0 例であった。

AIH とのオーバーラップは 13 例 (33.3%) に認めた。診断時肝組織所見は Ludwig からの PSC 組織分類では Staging 0 が 2 例、1 が 9 例、2 が 13 例、3 が 11 例、4 が 3 例であった。Grading 0 が 3 例、1 が 15 例、2 が 7 例、3 が 8 例、4 が 4 例。評価不能が 1 例。診断時における胆道造影所見は肝

内のみの病変が 18 例、肝外のみ病変が 2 例、肝内外病変が 16 例であった。胆道造影では異常を認めず、病理組織で PSC の所見を認めた、いわゆる small duct PSC は 3 例であった。Grading0/1/2/3/4/評価不能=3/15/7/8/4/1]。治療は全例に UDCA が投与された。20 例では、自己免疫性肝炎、あるいは炎症性腸疾患に対してプレドニゾロンかつ/またはアザチオプリンを使用した。

最終観察時肝関連イベント発症を 16 例に認めた。内訳は、反復性胆管炎 4 例 (10.3%)、食道静脈瘤 8 例 (20.5%)、肝肺症候群 5 例 (12.8%)、肝移植施行例は 9 例であった。

肝関連合併症発症なし生存率は 5 年で 73%であった。肝関連合併症発症と関連する因子は、単変量解析では、診断時 T.bil3.0 以上、AIH とのオーバーラップが、予後に有意に関連する因子として抽出され、多変量解析の結果、AIH とのオーバーラップが肝関連合併症発症に独立して影響する危険因子として同定された。治療内容、免疫抑制剤の使用は有意な因子では無かった。

#### D . 考察

小児 PSC 研究は過去欧米中心に行われ、OS は免疫抑制治療に反応することが多く予後は良好とされてきた。一方で、本邦の小児 PSC 患者では予後悪化予測因子として OS が同定され、異なる結果であった。この相違は、オーバーラップの確立された診断基準が無いことで、それぞれの検討で異なる疾患群を対象としている可能性も考えられる。小児 PSC に対して、IAIHG revised scoring system を適応する際に問題となることは、小児期は成長を反映して ALP が高値を示すため、GGT を代用する必要があること、飲酒に関する項目が基本加算されるため、probable 以上に該当しやすくなることがあげられる。今後、小児に対する診断基準を作成する事が必要と考えられる。

小児期発症 PSC 患者では、予後を想定する点から AIH とのオーバーラップの有無を評価する必要があり、肝生検での評価が重要であると考えられた。

#### E . 結論

小児期発症の PSC、および AIH とのオーバーラップ例に関する診断基準および治療法の確立が必要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T. Usefulness of serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol. Res.* 2017 (in Press).

2) Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M. Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 66(7): 1344-1346. 2017

##### 2. 学会発表

1. Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T. Usefulness of serum *Wisteria floribunda* agglutinin positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis. 2017 TSPGHAN. Taipei. 2017. 12. 2
2. 梅津守一郎、乾あやの、藤澤知雄. 小児肝胆道系疾患と Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer の検討. 第 53 回日本肝臓学会総会ワークショップ 10. 広島. 2017. 6. 9

#### 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

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

原発性硬化性胆管炎に対する肝移植

研究分担者 長谷川 潔 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 教授

研究要旨：難治性肝胆道疾患のうち、原発性硬化性胆管炎（PSC）は比較的若年者に発症し、多くは末期肝硬変に移行し肝移植が適応となる。肝移植後も移植肝に高率に原病再発が起こるうえに、東京大学における PSC に対する生体肝移植自験例を検討した。また本邦における PSC に対する肝移植の現状を把握するため、また移植後 PSC 再燃の実態を解明するための多施設共同研究を開始し、その中間報告を述べる

共同研究者  
赤松延久

（東京大学医学部 人工臓器移植外科）

I. 教室での原発性硬化性胆管炎（PSC）に対する肝移植症例の検討

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎（以下PSC）：PSCは、胆管周囲の慢性炎症および線維化により肝内・肝外に狭窄を来す進行性胆汁うっ滞性疾患である。進行例では予後不良なため、根治的治療として肝移植が選択肢の一つとなるが、移植術後のPSC再発によりグラフト不全を来しうる。また、日本の生体肝移植（LDLT）例114例のうち26例（27%）で再発を認め、その69%はグラフトロスに至ったと報告されている（Egawaら、2011）。そこで、当院におけるPSCに対する生体肝移植の現状を検討した。

B. 研究方法

(1)1996年から2016年12月までの間、PSCに対して肝移植を施行され当科でフォローされた全症例を解析の対象とした。  
(2)当該症例のうち、当科で肝移植を施行した群の患者背景を検討し、その累積生存率・累積再発率についてカプラン・マイヤー法を用いて解析した。また、移植後にPSCの再発を認めた症例について詳細を検討した。

C. 研究結果

(1) 1996年から2016年末までに当院にお

いて肝移植は595例施行された。そのうちPSC症例は30例（5%）であった。

(2) 当科にて肝移植を施行された30例に関して、年齢の中央値は31(19-61)歳、性別は男性22例(73%)、初発症状から移植までの年数は11(1-19)年、移植時MELDスコアは21(12-37)・Mayo PSC risk scoreは3.3(1.8-4.2)であった。30例中13例(43%)に潰瘍性大腸炎の合併を認めた。ドナーはきょうだい10名(32%)、両親が10名(32%)、子が3名(9%)、配偶者が3名(9%)、脳死肝移植を含むその他が4名であった。73%の症例で第一親等ドナーからのLDLTであった。当該30例の移植後観察期間の中央値は10.1(0.9-16)年で、累積生存率は5年92%、10年58%であり、現在の時点では非PSC症例の生存率と差を認めていない。肝移植後のPSC再発はGraziadeiらの基準（Hepatology 1999）に基づいて診断され、累積再発率は5年45%、10年45%であり30例中14例(45%)に再発を認めた。再発までの期間の中央値は4.4(1.1-6.1)年だった。再発した14例のうち、期間中に10例が生存(内2例が脳死肝移植待機中)、4例が死亡(1例は海外渡航し再移植後に死亡、1例は脳死肝移植待機中に死亡)していた。

D. 考察

教室では2007年に世界に先駆けてPSC再燃がPSCに対するLDLT後に高率に起こる可能性を示唆した（Tamuraら、2007）。引き続き本邦の全国調査（Egawaら、2011）が行われ、一親

等ドナーからのLDLTがPSC再燃の危険因子であることが示された。それ以降、本邦ではPSCに対するLDLTが手控えられる傾向があると思われるが、教室では一親等ドナーを容認しており、むしろ近年PSC症例数が増加していた。脳死ドナーの絶対的な数不足を考えると、当初はLDLTを手控え、脳死肝移植登録をするも、肝機能の悪化とともに、結局一親等ドナーからのLDLTに至る症例が多いことが予想される。PSCでは内科治療が奏功し安定した経過をたどる症例も有ることから、「移植適応時期」としての判断には慎重になるべきであると考え、積極的な生体肝移植の適応には躊躇する時期を経たが、移植し得なかった症例の予後を併せて対象とした今回の検討からは、生体肝移植の survival benefitが示された。

#### E. 結論

PSCに対する生体肝移植の成績は良好であり、確立された治療法である。内科的治療にもかかわらず肝不全/非代償性肝硬変へ進行する症例については、救命のための肝移植が現在のところ妥当な治療である。引き続き我が国のデータを蓄積し、本邦における上記疾患の臨床的特徴や肝移植のタイミング・成績について包括的な評価を続ける必要がある。また生体肝移植でのドナーの負担は決して小さいものではなく、本邦における脳死肝移植のさらなる発展が待たれる。

## II. 原発性硬化性胆管炎を罹患し肝移植を考慮、もしくは施行された患者に関する全国調査(多施設共同後ろ向き研究)の中間報告

### A. 研究目的

肝移植後PSC再発については、再発のリスクファクターや診断基準策定の試みはこれまでも複数なされてきているが、罹患率の低い病態であることも影響し、これまでに再発が確認された後の予後・治療法の検討についてまとまった報告は無いのが現状である。また、移植後PSC再発は比較的短期間の内にグラフト不全に至ることが知られており、再肝移植の適応となることが多いものの、既に生体移植を施行されている症例であることから、大半の症例が脳死肝移植登録を行っているのが本邦の現状であると思われるが、この点についてもこれまでにまとまった調査報告は無い。そこでわれわれは生体移植後のPSC再発が本邦における特徴的な問題であることが知

られるようになってからの、PSCに対する肝移植(およびその適応検討)の実態および肝移植後PSC再燃例における治療の解明を目的に、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究：移植分科会」および肝移植研究会の協力のもと、東京大学を主任施設とする多施設共同研究を進行中である。

### B. 中間報告

2018年2月現在までに17施設166症例のPSCに対する肝移植症例を集積した。患者背景としては、年齢：1~68歳(中央値:35歳,平均37歳)(小児:16例,成人150例)、性別：男性91例(55%)、MELDスコア：5~37(中央値:18,平均18)、IBD合併：39例(36%)であった。ドナーは両親が28%、子が19%、きょうだいが25%、配偶者が17%、それ以外が11%であり、依然として一親等ドナーが72%をしめた。移植後の情報としては、移植後経過期間:0~260ヶ月(中央値:72ヶ月)、累計PSC再発:44例(27%)、PSC再発に対する再移植:22例(50%)、大腸癌発症:4例(2%)、胆管癌発症:5例(3%)であった。5,10,15年患者生存率は83%,68%,52%であった。PSC無再発5,10,15年生存率は73%,60%,60%であった。一親等ドナーにおける無再発生存率はそうでない症例より悪い傾向があり( $p=0.099$ , Log-Rank)、また2011年を境として前期後期に分けると、前期の方が成績が悪い傾向を認めた( $p=0.147$ )。

### C. 結語

現段階では、生体ドナーにおいては近い血縁者(1親等)に頼らざるを得ない状態に変化はないが、一親等ドナーの予後に対する影響は軽減している可能性があり、またPSCの移植後の成績は近年良くなってきている可能性がある。PSCの予後因子(再発のリスクファクター)、再発前後の治療の変遷(胆道ドレナージ、免疫抑制剤、再移植)については、今後詳細に検討したい。

## III. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文論文

1. Abe S, Akamatsu N, Hoshikawa M, Shirata C, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Ectopic Jejunal Variceal Rupture in a Liver Transplant Recipient

Successfully Treated With Percutaneous Transhepatic Coil Embolization: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e2151.

2. Akamatsu N, Sugawara Y, Kanako J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Low Platelet Counts and Prolonged Prothrombin Time Early After Operation Predict the 90 Days Morbidity and Mortality in Living-donor Liver Transplantation. *Ann Surg*. 2016.
3. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Asunaprevir (BMS-650032) for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:1307-1317.
4. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4:24-32.
5. Ito D, Akamatsu N, Ichida A, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K, et al. Possible efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of thrombotic microangiopathy after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016.
6. Ito D, Tanaka T, Akamatsu N, Ito K, Hasegawa K, Sakamoto Y, et al. Recurrent Acute Liver Failure Because of Acute Hepatitis Induced by Organic Solvents: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2445.
7. Ito K, Akamatsu N, Tani K, Ito D, Kaneko J, Arita J, et al. The reconstruction of hepatic venous tributary in right liver living-donor liver transplantation: The importance of the inferior right hepatic vein. *Liver Transpl*. 2015.
8. Kawaguchi Y, Akamatsu N, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, et al. Evaluation of hepatic perfusion in the liver graft using fluorescence imaging with indocyanine green. *Int J Surg Case Rep*. 2015;14:149-151.
9. Kokudo T, Hasegawa K, Arita J, Yamamoto S, Kaneko J, Akamatsu N, et al. Use of a right lateral sector graft in living donor liver transplantation

is feasible, but special caution is needed in respect of the liver anatomy. *Am J Transplant*. 2015.

10. Kokudo T, Hasegawa K, Uldry E, Matsuyama Y, Kaneko J, Akamatsu N, et al. A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight. *J Hepatol*. 2015;63:848-854.
11. Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. *Clin J Gastroenterol*. 2015.
12. Tanaka T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Hasegawa K, et al. Daclatasvir and Asunaprevir for Recurrent Hepatitis C following Living-Donor Liver Transplantation with Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Hepatol Res*. 2015.
13. Tanaka T, Akamatsu N, Sakamoto Y, Inagaki Y, Oshiro Y, Ohkohchi N, et al. Treatment with ribavirin for chronic hepatitis E following living donor liver transplantation: A case report. *Hepatol Res*. 2016.
14. Togashi J, Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tanaka T, et al. One-year extended, monthly vaccination prophylaxis combined with hepatitis B immune globulin for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatol Res*. 2015.
15. Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, Sugawara Y, Tsukada K, Kaneko J, et al. Living-donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. *Liver Transpl*. 2015.

#### 和文論文

1. 赤松延久、長谷川潔 成人肝移植の現状と展望 外科 80 巻 2 号 138-143, 2018
2. 富樫順一、赤松延久、長谷川潔 生体お

よび脳死肝移植における肝動脈再建 手術  
71 巻 10 号 1395-1402, 2017

3. 赤松延久、長谷川潔 臓器移植の現状と  
課題 医学のあゆみ 262 巻 13 号 1188-  
1194, 2017

4. 赤松延久、國土典宏 【消化器内科医が  
知っておくべき肝臓移植】 日本の肝移植の  
現状 消化器肝臓内科 1 巻 5 号、499-506,  
2017

## 2. 学会発表

### 【国内学会】

長谷川潔

DB-04 生体肝移植ドナー肝グラフト採取術  
における Pringle 法 行う vs 行わない

赤松延久、長谷川潔

SY-9-4

左肝グラフトを用いた成人間生体部分肝移  
植

長田梨比人、長谷川潔

PS-208-3 肝移植後に偶発的に診断された  
肝内胆管癌ないし混合型肝癌症例の検討

以上、第 117 回日本外科学会定期学術集  
会 パシフィコ横浜、横浜、2017 年 4 月)

野尻佳代、長谷川潔

S1-4 東大病院におけるレシピエント移植  
コーディネーターの役割

富樫順一、長谷川潔

S2-6 東京大学における凍結保存静脈グラ  
フトを用いた肝静脈再建および バ  
ックテーブル手技上のさらなる工夫

富樫順一、長谷川潔

PD2-2 肝移植後ウイルス肝炎治療の進歩  
~ HCV 難治例および HBV 再発例を中心とした  
東京大学における現況 ~

長谷川潔

PD3-1 生体肝移植ドナーの適切な選択基準と  
は

金子順一、長谷川潔

K2-2 成人生体肝移植後門脈狭窄、肝静脈狭  
窄例に対する Expandable metallic stent  
留置の有用性

赤松延久、長谷川潔

0-002 後区域グラフトを利用した生体肝移植  
における knock & pitfalls

戸田健夫、長谷川潔

0-003 Budd-Chiari 症候群に対する生体部分  
肝移植での凍結同種下大静脈を用いた肝静  
脈再建

伊藤大介、長谷川潔

0-017 肝移植後の血栓性微小血管に対する遺  
伝子組換えトロンボモデュリンの有用性

阪本良弘、長谷川潔

0-026 生体肝移植後の血管腫の縮小

永井健、長谷川潔

0-034 成因不明の急性肝不全に対する緊急  
自己肝温存生体肝移植 (APOLT) 後 11 年に残  
肝自己肝に発症した de novo AIH の 1 例

以上、第 35 回日本肝移植研究会(大阪国  
際会議場、大阪、2017 年 6 月)

伊藤大介、長谷川潔

CSY2-4 当院における生体肝移植後血栓性  
微小血管障害の危険因子 と治療成績

富樫順一、長谷川潔

CWS4-5 肝移植後 C 型肝炎ウイルスの再発  
予防策の変遷

赤松延久、長谷川潔

CWS10-1 原発性硬化性胆管炎 (PSC) 対する  
肝移植 ~ 自験例報告と 全国調査について

三原裕一郎、長谷川潔

0-079 救命が可能であった肝移植後急性移植  
片対宿主病 (GVHD) の 1 例

戸田健夫、長谷川潔

0-083 生体肝移植後早期に発症した水痘・  
帯状疱疹ウイルス (VZV) による超急性型  
劇症肝炎の 1 例

長田梨比人、長谷川潔

0-017 当科で経験した生体肝移植後 De  
novo 悪性腫瘍 42 例の 検討

長谷川潔

0-065 生体部分肝移植ドナー手術におけ  
る流入血遮断法に関する 検討



斐成寛、長谷川潔

R02-3 当科における肝グラフト不全の原因  
と再移植の現況

伊藤橋司、長谷川潔

R04-6 当科における同時脾摘を伴う生体肝  
移植の術後成績

福田開人、長谷川潔

O-067 後区域グラフトによる生体肝移植後の  
右肝静脈閉塞の2例

以上、第53回日本移植学会総会（アート  
ホテル旭川他、旭川、2017年9月）

赤松延久、長谷川潔

外\_統合 4-9 肝移植後 C 型肝炎再燃に対  
する DAA 治療の成績

以上、第25回日本消化器関連学会週間（  
福岡国際会議場他、福岡、2017年10月）

#### IV . 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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（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  
診療ガイドライン大改訂版の作成

研究協力者 古市 好宏 東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 講師

**研究要旨：**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。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。現時点では食道静脈瘤などの門脈圧亢進症に対する治療も対症療法に留まっている。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。そのため、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へ大改訂することを目標とした。

**A．研究目的**

1 .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へ大改訂する。

特に本年度の目的は 外部査読委員からの指摘部分を修正する事と、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の研究分担者・研究協力者全員からのパブリックコメントを募集することである。

**B．研究方法**

診療ガイドライン作成における基本理念 5 項目を以下に示す。

1 . 旧ガイドライン(2013 年度改訂のガイドライン)を基本とする。

2 . それぞれ疾患別(IPH、EHO、BCS 別)で作成する。

3 . Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠する。

4 本疾患は海外と本邦では定義や治療法が異なることも多いため、推奨度やエビデンスレベルにとらわれ過ぎないように(本邦での検査・治療とかけ離れすぎないよ

う)に十分議論する。またエビデンスレベルが低くてもガイドラインとして重要と考えれば取り入れる。

5 .日本医療研究開発機構門脈血行異常症に関する調査研究班(旧 鹿毛班)の研究成果および、全国疫学調査の結果を十分ふまえる。

日本医療研究開発機構・門脈血行異常症に関する調査研究班(鹿毛班:久留米大学)の班員全員の協力と同意を得たのち、クリニカルクエスチョンを抽出し、協力者全員で文献検索し、推奨度・エビデンスレベル、解説、検索式を記載し、外部査読を経ることで、ガイドライン大改訂版の草案を作成することが本研究の目的及び方法である。

平成 28 年度(前年度)までにガイドライン改訂版草案が完成しており、外部査読委員(日本門脈圧亢進症学会学術委員)による査読も終了している。平成 29 年度(本年度)の計画は、【目的】この外部査読委員からの指摘部分を修正する事と、【目的】難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の研究分担者・研究協力者全員からのパブリックコメントを募集することで

あった。

(倫理面への配慮)

本ガイドライン大改訂作業に関しては文献検索が主となるため、倫理面へ配慮する事象は生じない。ただし、全国疫学調査も並行して実施するため、それに関しては東京医科大学倫理委員会の承認を得たのち、本疫学調査を実施する旨をポスター掲示し、周知徹底した。また、疫学調査に当たっては、個人名などの個人情報は完全に秘匿し、割り付け番号のみでの回答とし、他人に一切漏れることが無いよう配慮した。

### C . 研究結果

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おり、平成 26 年度はスコープの作成、クリニカルクエスションの抽出を行った。平成 27 年度は、システムチェックレビュー、推奨度作成を行った。平成 28 年度は日本門脈圧亢進症学会学術委員に外部評価を依頼し、その査読作業が主であった。平成 29 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させた(目的 達成)。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、4 月 30 日までパブリックコメントを募集している(目標 達成見込み)。ガイドラインは全 176 ページとなっている。その一部を抜粋した(図 2 参照)。

### D . 考察

1 .ガイドラインの大改訂作業は 3 箇年計画で平成 26 年度よりスタートしたが、草案も完成しており、パブリックコメント募集を 4 月末日まで行う見込みである。従って、計画通り作業が進んでいる状況である。尚、3 月 8 日現在の達成率は 98 パーセントである。

### E . 結論

門脈血行異常症ガイドライン大改訂作業は本年度の計画をほぼ達成できた。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

Furuichi Y, Gotoda T, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Itoi T. Role of dual red imaging to guide intravariceal sclerotherapy injection of esophageal varices (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2017 Jul 8. pii: S0016-5107(17)32081-3.

Furuichi Y, Gotoda T, Moriyasu F, Ogawa S, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sano T, Sugimoto K, Kawai T, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T. Dual red imaging (novel advanced endoscopy) can increase visibility and can predict the depth in diagnosing esophageal varices. *J Gastroenterol.* 2017; 52: 568-576.

Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Sugimoto K, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T. Narrow-band imaging can increase the visibility of fibrin caps after bleeding of esophageal varices: a case with extensive esophageal candidiasis. *Clin J Gastroenterol.* 2017; 10: 331-335.

Moriyasu F, Furuichi Y, et al. Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics: The Aberrant Portal Hemodynamics Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. *Hepatol Res.* 2017; 47: 373-386.

Yamaguchi H, Furuichi Y, et al. A case of severe stenosis of hepatic veins and inferior vena cava with stomal variceal bleeding induced by

oxalipatin-based chemotherapy. Clin J Gastroenterol. 2017 in press.  
Takeuchi H, Sugimoto K, Oshiro H, Iwatsuka K, Kono S, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Sakamaki K, Itoi T. Liver fibrosis: noninvasive assessment using supersonic shear imaging and FIB4 index in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Med Ultrason (2001). 2017 Nov 11. doi: 10.1007/s10396-017-0840-3.

## 2. 学会発表

Koyama Y, Kawai T, Kono S, Furuichi Y, Itoi T. Clinicopathological features of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor and association with the gastric mucosal atrophy: Single center consecutive cohort study. Digestive Disease Week 2017: ASGE (2017.5.6-2017.5.9) Chicago, USA.  
Nakamura I, Furuichi Y, Sugimoto K. The effect of interferon-free Direct-Acting Anti-virals combination therapy on innate immune responses(NK cell activity and frequency of CD56dim and CD56bright NK cell subset in peripheral blood) in chronic hepatitis C patients. AASLD The Liver Meeting 2017 (2017.10.20-2017.10.24) Washington, DC, USA  
古市 好宏, 後藤田卓志, 糸井 隆夫. Advanced Diagnostic Endoscopy(ADE) 最新の知見: Dual red imagingによるEIS穿刺成功率の向上(ワークショップ) 第103回日本消化器病学会総会(

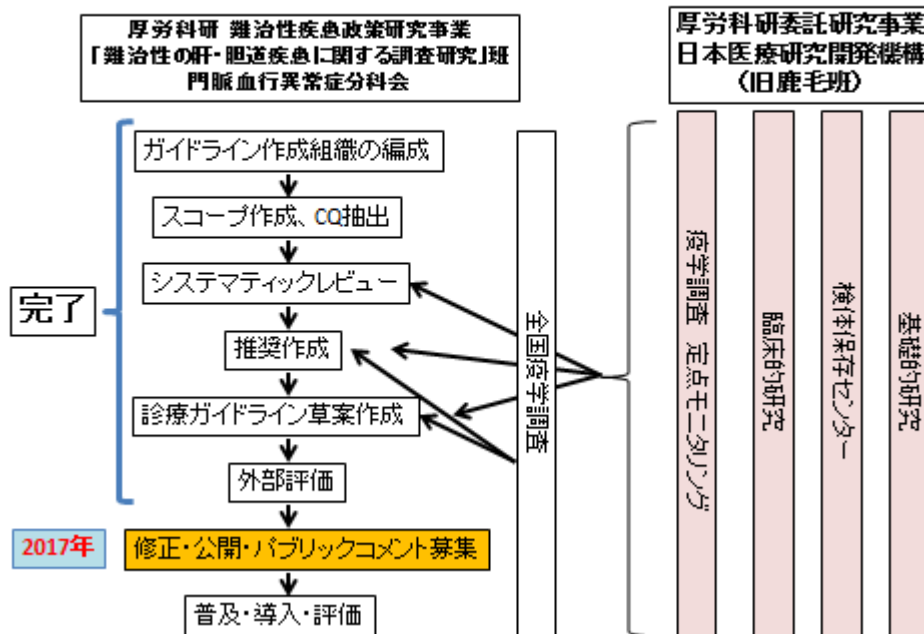
2017.4.20-2017.4.22) 東京  
古市 好宏, 杉本 勝俊, 糸井 隆夫. 肝線維化の評価法: 慢性C型肝炎患者に対するDAA治療後の肝・脾硬度および門脈血流量の改善(パネルディスカッション) 日本超音波医学会第90回学術集会(2017.5.26-2017.5.28) 宇都宮  
古市 好宏, 笠井 美孝, 吉益 悠, 竹内 啓人, 杉本 勝俊, 糸井 隆夫. 門脈圧亢進症に伴う血小板減少症に対する経口TPO製剤の使用経験: 経口TPO製剤に対し有効性・無効性を呈する疾患を探る(ワークショップ) 第24回日本門脈圧亢進症学会総会(2017.9.14-2017.9.15) 東京  
古市 好宏, 笠井 美孝, 吉益 悠, 竹内 啓人, 杉本 勝俊, 糸井 隆夫. EIS 私はこうしている: Dual red imagingによる食道静脈瘤治療(ビデオワークショップ) 第24回日本門脈圧亢進症学会総会(2017.9.14-2017.9.15) 東京  
古市 好宏, 後藤田卓志\*, 糸井 隆夫. 画像強調内視鏡診断の最新の知見: Dual red imagingによる食道静脈瘤治療成功率の上昇(シンポジウム) 第94回日本消化器内視鏡学会総会・第59回日本消化器病学会大会・第55回日本消化器がん検診学会大会合同(2017.10.12-2017.10.15) 福岡

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し
3. その他  
無し

図 1 .

## ガイドライン作りのロードマップ



### 外部評価委員

#### 日本門脈圧亢進症学会学術委員

- 於保和彦 先生（柳川病院）
- 小泉淳 先生（東海大学）
- 村島直哉 先生（三宿病院）
- 中野茂 先生（東邦大学）
- 小嶋清一郎 先生（東海大学八王子病院）
- 日高央 先生（北里大学）
- 榎原義之 先生（榎原医院）

図2 . 門脈血行異常症ガイドライン一例

A 【病理学的検査】

鹿毛先生

|  |
|--|
| クリニカルクエスション  |
| <b>CQA-1</b> 肝生検は特発性門脈圧亢進症の診断に有用か？   |
| ステートメント  |
| 特発性門脈圧亢進症の肝臓に特異的な病理組織所見は明らかにされていないが、特徴はある。したがって、特発性門脈圧亢進症に対する肝生検は他疾患との鑑別診断に有用である。  |
| Minds 2007   |
| 推奨グレード：C1<br>エビデンスレベル：海外-IVb、 日本-IVb   |
| GRADE (Minds 2014)   |
| 推奨度：2 (合意率 100%)<br>エビデンスレベル：C (Low)   |
| 解説   |
| 特発性門脈圧亢進症の肝病理組織所見の特徴は、肝内末梢門脈枝の潰れ・狭小化、肝内門脈枝の硬化症 1,2,3)および異常血行路 4)である。門脈域には緻密な線維化を認め、しばしば円形の線維性拡大 3)を呈する。肝細胞の過形成像がみられることがある 2)。  |
| 推奨 Minds2007   |
| 特発性門脈圧亢進症において、肝生検は診断の補助として有用である (レベル IVb、グレード C1)。   |
| 参考文献   |
| 1. Okuda K, Nakashima T, Okudaira K, Kage M, Aida Y, Omata M, Sugiura M, Kameda H, Inokuchi K, Bhushnurmah SR, Aikat BA. Liver pathology of idiopathic portal hypertension. Comparison with non-cirrhotic portal fibrosis of India. <i>Liver</i> 1982;2:176-192. (エビデンスIVb)<br>2. Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi K, Nonomura A, Kurumaya H, Harada A, Obata H. Histopathology of the liver in pathology. <i>Seminars in Liver disease</i> 2002;22:59-71. (エビデンスIVb)<br>4. Ohbu M, Okudaira M, Watanabe K, Kaneko S, Takai T. Histopathological study of intrahepatic aberrant vessels in cases of noncirrhotic portal hypertension. <i>Acta Hepatology</i> 1994;20:302-308. (エビデンスIVb) |
| 検索式  |
| [PubMed]<br>#1: "idiopathic portal hypertension"[All Fields]<br>#2: "pathology"[All Fields]<br>#3: #1 AND #2<br>[医中誌]<br>#1: 特発性門脈圧亢進症/AL<br>#2: 病理/AL<br>#3: #1 AND #2<br>[検索論文]英文 204、和文 211<br>[採用論文]英文 4、和文 0  |

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：1999年以降に実施した門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EH0、バッド・キアリ症候群：BCS）の全国疫学調査データを用いて、最近15年間の患者数および臨床疫学像の変遷を検討した。

1999年、2005年、2015年に実施した全国疫学調査は全国疫学調査マニュアルに従い同一プロトコールによって実施している。一次調査の対象診療科は、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。調査内容は、調査前年の1年間に、IPH、EH0、BCSの各疾患で受診した患者数（男女別）である。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。

2015年調査では、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）、EH0：770人（610-930人）、BCS：410人（300-530人）と推定され、年間有病率（人口100万対）はIPH：7.9、EH0：6.1、BCS：3.2であった。発症時の平均年齢はIPH：44.7歳、EH0：25.2歳、BCS：38.3歳であり、主要症状はいずれの疾患も食道静脈瘤および脾腫であった。診断時と比較した調査時の病状で「悪化・死亡」を報告した者はIPH：11%、EH0：14%、BCS：22%であり、死因の内訳は消化管出血、肝不全や肝がんが約半数を占めた。

2015年調査の結果を1999年調査および2005年調査と比較すると、BCSの有病率は上昇傾向にあるが、IPHおよびEH0の有病率は同様であると考えられた。主要症状や予後などの臨床疫学特性は、いずれの疾患も大きな変化を認めていない。死因としては、疾患関連死亡が約半数を占めているため、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。

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：EH0、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EH0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。我々はこれまでに約10年に1回の頻度で全国疫学調査を実施してきた。

そこで、これまでに実施した1999年、2005年、2015年の門脈血行異常症・全国疫学調査データを用いて、最近15年間の患者数および臨床疫学像の変遷を検討した。

## B. 研究方法

1999年、2005年、2015年に実施した全国疫学調査は同一プロトコールによって実施している。すなわち、厚生労働科学研究費補助金・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」によって作成された「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」<sup>1)</sup>に沿って実施したものである。

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、調査前年の1年間に、IPH、EH0、BCSの各

疾患で受診した患者数(男女別)である。IPH、EH0、BCSの診断基準は、本研究班が提唱するガイドラインに基づくものとした<sup>2)</sup>。

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、飲酒・喫煙・経口避妊薬の服用歴、既往歴、診断時の症状、検査所見(血液、内視鏡、画像、組織)、診断後の転帰、などである。

年間受療患者数の推計は、調査プロトコール<sup>1)</sup>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年間受療患者数を算出した。さらに、年間受療患者数を当該年の10月1日時点における日本の人口で除することにより、年間有病率(人口100万対)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<sup>3)</sup>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った。

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

2015年調査では、一次調査の対象として、全国の対象診療科（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た（回収率61.0%）、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、EH0：354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、EH0：211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、EH0：0.0186、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）、EH0：770人（610-930人）、BCS：410人（300-530人）という結果を得た（表1）。年間有病率（人口100万対）はIPH：7.9、EH0：6.1、BCS：3.2であった。二次調査で診断日の情報が得られた者のうち、IPHの10%、EH0の12%、BCSの21%は2014年に診断された新患

（Incident case）であった。従って、新患数はそれぞれIPH：100人、EH0：90人、BCS：90人と推定され、年間罹患率（人口100万対）はIPH：0.8、EH0：0.7、BCS：0.7と推計された。同様の手法により1999年調査、2005年調査の患者数を推計したところ、IPHおよびEH0の年間罹患率は1999年調査以降で減少傾向にあるが、年間有病率は大きな変化を認めなかった。一

方、BCSに関しては、年間罹患率、年間有病率ともに、1999年調査、2005年調査と比較すると、2015年調査で増加していた。

表2にIPHの臨床疫学特性をまとめた。男性は1/3を占め、確定診断例は約70%であり、これらの特性は1999年調査以降で大きな変化を認めていない。家族歴を有する者はほとんどなく、喫煙歴・飲酒歴の保有率は一般集団<sup>4)</sup>と同程度である。発症時・確定診断時の平均年齢は、それぞれ45歳、47歳であり、発症から診断までに約2年間が経過している。主要症状は脾腫および食道静脈瘤であり、それぞれ80%の患者に認めている。診断から約10年を経過した調査時点における転帰は、10%の患者で「悪化・死亡」を報告していた。疾患関連と思われる死亡は2015年調査では約45%であった。

表3にEH0の臨床疫学特性を示す。男女比はほぼ1：1であり、ほとんどの患者が確定診断例である。家族歴を有する者はほとんどなく、喫煙歴・飲酒歴の保有率は一般集団<sup>4)</sup>と同程度である。発症時・確定診断時の平均年齢は、2015年調査でそれぞれ25歳、33歳であった。主要症状は脾腫および食道静脈瘤であり、それぞれ60%の患者に認めている。診断から約10年を経過した調査時点における転帰は、10%の患者で「悪化・死亡」を報告していた。疾患関連と思われる死亡は2015年調査では約64%であった。

表4にBCSの臨床疫学特性をまとめた。2015年調査では、男性の割合が60%に増加していた。確定診断例は約90%であった。家族歴を有する者はなかったが、喫煙歴・飲酒歴の保有率は一般集団<sup>4)</sup>よりも高かった。発症時・確定診断時の平均年齢は、それぞれ38歳、40歳である。主要症状は脾腫および食道静脈瘤であり、それぞれ60%の患者に認めていた。IPH、EH0と異なり、BCSではビリルビン値が高値を示した者が40%前後に存在した。閉塞パターンとしては、下大静脈と肝静脈の両方が閉塞しているMixed typeが半数を占めた。診断から約10年を経過した調査時点における転帰は、20%の患者で「悪化・死亡」を報告しており、疾患関連と思われる死亡

は2015年調査では60%を占めた。

#### D. 考察

本研究の結果、1999年以降、IPH、EHOの年間有病率は同様であるが、BCSの年間罹患率および年間有病率は増加傾向にある可能性が示唆された。これまでのところ、IPHの罹患率および有病率を示したNational dataは報告されておらず、他研究との比較はできなかった。一方、EHOに関しては、イスラエルの小児を対象とした研究により、罹患率が人口100万対0.72であったことが報告されており<sup>5)</sup>、本研究結果と同様である。BCSに関しては、わが国の罹患率、有病率はイタリア<sup>6)</sup>や韓国<sup>7)</sup>よりは低く、スウェーデンやデンマーク、フランスと同程度である<sup>8,9)</sup>。また、1989年にわが国で実施された全国疫学調査では、BCSの年間有病率(人口100万対)が2.4、年間罹患率(人口100万対)が0.2と報告されており<sup>10)</sup>、1989年調査の結果と比較しても、BCSの年間罹患率および年間有病率が増加傾向にある可能性が示唆される。

BCSの患者数増加の要因については不明である。そもそも、BCSを含めた門脈血行異常症3疾患の原因は未だ解明されていない。しかし、本研究の結果、BCSにおける喫煙者の割合(40%)、飲酒者の割合(46%)が、一般集団<sup>4)</sup>と比較して高い傾向があり、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。一方、既往歴に関する過去の報告では、IPH:自己免疫異常との関連、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、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、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<sup>11)</sup>。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、1999年調査以降で大きな変化を認めていない。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る。しかし、死因として、疾患関連死亡の占める割合が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が重要であると考えられた。

#### E. 結論

1999年調査および2005年調査と比較すると、BCSの有病率は上昇傾向にあるが、IPHおよびEHOの有病率は同様であると考えられた。主要症状や予後などの臨床疫学特性は、いずれの疾患も大きな変化を認めていない。死因としては、疾患関連死亡が約半数であり、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。

#### 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) The aberrant portal hemodynamics study group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics. Hepatol Res

- 2017;47:373-386.
- 3) SRL 総合検査案内ホームページ  
(<http://test-guide.srl.info/>)
- 4) 厚生労働省 . 平成 26 年国民健康・栄養調査結果の概要 .
- 5) Weiss B, Shteyer E, Vivante A, Berkowitz D, Reif S, Weizman Z, Bujanover Y, Shapiro R. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol* 2010;16:4968-4972.
- 6) Ageno W, Dentali F, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Pagani G, Re R, Bonzini M. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. *Thromb Haemost* 2017;117:794-800.
- 7) Ki M, Choi HY, Kim KA, Kim BH, Jang ES, Jeong SH. Incidence, prevalence and complications of Budd-Chiari syndrome in South Korea: a nationwide, population-based study. *Liver Int* 2016;36:1067-1073.
- 8) Rajani R, Almer S. Incidence and prevalence rates in Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2009;58:889.
- 9) Rajani R, Melin T, Bjornsson E, Broome U, Sangfelt P, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, Svensson H, Loof L, Wallersterdt S, Almer S. Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival-an 18-year experience. *Liver Int* 2009;29:253-259.
- 10) Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. *J Hepatol* 1995;22:1-9.
- 11) 山口将平, 橋爪誠 : 消化器難病 . 臨床と研究 82 巻 7 号 (2005)
- F . 研究発表
1. 論文発表  
なし
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

表1．特発性門脈圧亢進症（IPH）、肝外門脈閉塞症（EHO）、Budd-Chiari症候群（BCS）の推定患者数：1999年・2005年。2015年の全国疫学調査結果

|     |                  | 1999年調査          | 2005年調査          | 2015年調査         |
|-----|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| IPH | 年間受療患者数 (95% CI) | 920 (710 - 1140) | 850 (640 - 1070) | 1000 (810-1300) |
|     | 年間有病率 (人口100万対)  | 7.3              | 6.7              | 7.9             |
|     | 新患の割合            | 31%              | 21%              | 10%             |
|     | 年間罹患者数 (95% CI)  | 290 (220 - 350)  | 180 (130 - 220)  | 100 (80 - 130)  |
|     | 年間罹患率 (人口100万対)  | 2.3              | 1.4              | 0.8             |
| EHO | 年間受療患者数 (95% CI) | 720 (540 - 1040) | 450 (340 - 560)  | 770 (610-930)   |
|     | 年間有病率 (人口100万対)  | 5.7              | 3.5              | 6.1             |
|     | 新患の割合            | 38%              | 28%              | 12%             |
|     | 年間罹患者数 (95% CI)  | 270 (210 - 400)  | 130 (100 - 160)  | 90 (70 - 110)   |
|     | 年間罹患率 (人口100万対)  | 2.1              | 1.0              | 0.7             |
| BCS | 年間受療患者数 (95% CI) | 280 (200 - 360)  | 270 (190 - 360)  | 410 (300-530)   |
|     | 年間有病率 (人口100万対)  | 2.2              | 2.1              | 3.2             |
|     | 新患の割合            | 28%              | 6%               | 21%             |
|     | 年間罹患者数 (95% CI)  | 80 (60-100)      | 16 (11-22)       | 90 (60 - 110)   |
|     | 年間罹患率 (人口100万対)  | 0.6              | 0.1              | 0.7             |

表 2 . 特発性門脈圧亢進症 (IPH) 患者の特性

| 特性                                     |           | 1999年調査<br>(N=169) | 2005年調査<br>(N=89) | 2015年調査<br>(N=279) |
|--|-----------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 性別                                     | 男性        | 40/167 (24%)       | 24 (27%)          | 83 (30%)           |
| 確定診断の有無                                | あり        | 120/166 (72%)      | 69/88 (78%)       | 203/275 (74%)      |
| 推定要因                                   |           |                    |                   |                    |
| 家族歴                                    | あり        | 3/142 (2%)         | 0/69 (0%)         | 4/213 (2%)         |
| 喫煙                                     | あり        | 27/162 (17%)       | 10/71 (14%)       | 36/246 (15%)       |
| 飲酒                                     | あり        | 51/164 (31%)       | 17/73 (23%)       | 56/245 (23%)       |
| 経口避妊薬                                  | あり        | 0/92 (0%)          | 0/60 (0%)         | 0/228 (0%)         |
| 既往歴                                    |           |                    |                   |                    |
| 新生児臍炎                                  |           | 0/81 (0%)          | 1/48 (2%)         | 0/198 (0%)         |
| 胆嚢・胆管炎                                 |           | NA                 | 4/69 (6%)         | 7/241 (3%)         |
| 肝炎                                     |           | 18/149 (12%)       | 7/78 (9%)         | 18/263 (7%)        |
| 血栓症                                    |           | NA                 | 1/72 (1%)         | 14/243 (6%)        |
| 膠原病                                    |           | 7 (4%)             | 2/84 (2%)         | 18/262 (7%)        |
| 血液疾患                                   |           | 2 (1%)             | 6/84 (7%)         | 25/263 (10%)       |
| 悪性腫瘍                                   |           | 7 (4%)             | 7/85 (8%)         | 27/265 (10%)       |
| 脾臓摘出術                                  |           | 24/167 (14%)       | NA                | 24/269 (9%)        |
| 発症時年齢 (歳) <sup>a</sup>                 | Mean ± SD | 44.7 ± 17.5        | 46.7 ± 17.0       | 44.7 ± 19.3        |
| 診断時年齢 (歳) <sup>b</sup>                 | Mean ± SD | 49.5 ± 16.4        | 48.6 ± 16.7       | 47.0 ± 19.1        |
| 発症からの期間 (年) <sup>c</sup>               | Mean ± SD | 3.6 ± 7.0          | 2.4 ± 5.5         | 1.7 ± 4.0          |
| 症状 (診断時)                               |           |                    |                   |                    |
| 食道静脈瘤                                  |           | 139/162 (86%)      | 73/84 (87%)       | 184/233 (79%)      |
| 胃静脈瘤                                   |           | 73/152 (48%)       | 44/79 (56%)       | 95/229 (41%)       |
| 腹水                                     |           | 18/169 (11%)       | 12/78 (15%)       | 39/236 (17%)       |
| 脾腫                                     |           | 133/169 (79%)      | 70/78 (90%)       | 202/228 (89%)      |
| 貧血                                     |           | 72/169 (43%)       | 40/74 (54%)       | 145/226 (64%)      |
| 消化管出血                                  |           | 57/153 (37%)       | 25/81 (31%)       | 85/247 (34%)       |
| 肝性脳症                                   |           | 12/169 (7%)        | 1/79 (1%)         | 9/239 (4%)         |
| 血液検査所見(診断時)                            |           |                    |                   |                    |
| 血小板数 $<15.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ |           | 123/154 (80%)      | 64/74 (86%)       | 189/228 (83%)      |
| アルブミン $<4.1\text{g/dl}$                |           | 62/149 (42%)       | 46/74 (62%)       | 128/219 (58%)      |
| 総ビリルビン $\geq 1.6\text{mg/dl}$          |           | 42/153 (27%)       | 6/73 (8%)         | 35/224 (16%)       |
| 調査時年齢 (歳) <sup>d</sup>                 | Mean ± SD | 55.9 ± 15.4        | 57.3 ± 16.4       | 57.2 ± 18.6        |
| 診断からの期間 (年) <sup>b</sup>               | Mean ± SD | 5.9 ± 6.6          | 8.0 ± 8.7         | 10.2 ± 9.0         |
| 調査時の転帰                                 |           |                    |                   |                    |
| 治癒                                     |           | 10 (6%)            | 1 (1%)            | 5 (2%)             |
| 改善                                     |           | 77 (46%)           | 37 (42%)          | 83 (30%)           |
| 不変                                     |           | 64 (38%)           | 41 (46%)          | 159 (58%)          |
| 悪化                                     |           | 14 (8%)            | 9 (10%)           | 18 (7%)            |

|    | 死亡               | 2 (1%) | 1 (1%) | 11 (4%) |
|----|------------------|--------|--------|---------|
| 死因 | 消化管出血            | 1      | 1      | 0       |
|    | 肝不全              | 0      | 0      | 4       |
|    | 肝がん              | 0      | 0      | 1       |
|    | その他 <sup>e</sup> | 1      | 0      | 6       |

NA, not applicable

<sup>a</sup> 108人 (1999年調査)、47人 (2005年調査)、171人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>b</sup> 157人 (1999年調査)、71人 (2005年調査)、250人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>c</sup> 107人 (1999年調査)、40人 (2005年調査)、161人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>d</sup> 169人 (1999年調査)、84人 (2005年調査)、279人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>e</sup> 1999年調査：乳癌 (1人)、2015年調査：敗血症 (2人)、胆管癌 (1人)、腹腔内出血 (1人)、間質性肺炎 (1人)、不明 (1人)

表3 . 肝外門脈閉塞症 (EHO) 患者の特性

| 特性                                  |           | 1999年調査<br>(N=97) | 2005年調査<br>(N=70) | 2015年調査<br>(N=211) |
|-------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 性別                                  | 男性        | 52 (54%)          | 45 (51%)          | 113 (54%)          |
| 確定診断の有無                             | あり        | 82 (85%)          | 67 (96%)          | 193/207 (93%)      |
| 推定要因                                |           |                   |                   |                    |
| 家族歴                                 | あり        | 3/88 (3%)         | 4/66 (6%)         | 3/193 (2%)         |
| 喫煙                                  | あり        | 21/92 (23%)       | 11/66 (17%)       | 35/192 (18%)       |
| 飲酒                                  | あり        | 35/92 (38%)       | 25/67 (37%)       | 58/193 (30%)       |
| 経口避妊薬                               | あり        | 0/38 (0%)         | 0/63 (0%)         | 0/188 (0%)         |
| 既往歴                                 |           |                   |                   |                    |
| 新生児臍炎                               |           | 1/54 (2%)         | 0/51 (0%)         | 4/162 (2%)         |
| 胆嚢・胆管炎                              |           | NA                | 10/64 (16%)       | 17/194 (9%)        |
| 肝炎                                  |           | 10/88 (11%)       | 4/69 (6%)         | 16/207 (8%)        |
| 血栓症                                 |           | NA                | 2/58 (3%)         | 5/191 (3%)         |
| 膠原病                                 |           | 1 (1%)            | 0/70 (0%)         | 2/206 (1%)         |
| 血液疾患                                |           | 4 (4%)            | 6/70 (9%)         | 13/207 (6%)        |
| 悪性腫瘍                                |           | 9 (9%)            | 5/70 (7%)         | 25/206 (12%)       |
| 脾臓摘出術                               |           | 12/92 (13%)       | NA                | 12/205 (6%)        |
| 発症時年齢 (歳) <sup>a</sup>              | Mean ± SD | 30.7 ± 26.5       | 32.0 ± 27.4       | 25.2 ± 25.3        |
| 診断時年齢 (歳) <sup>b</sup>              | Mean ± SD | 37.6 ± 23.9       | 32.7 ± 26.2       | 33.1 ± 24.9        |
| 発症からの期間 (年) <sup>c</sup>            | Mean ± SD | 2.4 ± 6.2         | 1.4 ± 3.0         | 1.8 ± 5.7          |
| 症状 (診断時)                            |           |                   |                   |                    |
| 食道静脈瘤                               |           | 69/92 (75%)       | 43/65 (66%)       | 110/164 (67%)      |
| 胃静脈瘤                                |           | 37/90 (41%)       | 31/64 (48%)       | 78/155 (50%)       |
| 腹水                                  |           | 18/97 (19%)       | 17/67 (25%)       | 33/178 (19%)       |
| 脾腫                                  |           | 56/97 (58%)       | 42/68 (62%)       | 107/170 (63%)      |
| 貧血                                  |           | 33/97 (34%)       | 37/62 (60%)       | 90/159 (57%)       |
| 消化管出血                               |           | 42/87 (48%)       | 30/69 (43%)       | 67/191 (35%)       |
| 肝性脳症                                |           | 4/97 (4%)         | 2/67 (3%)         | 6/179 (3%)         |
| 血液検査所見 (診断時)                        |           |                   |                   |                    |
| 血小板数 < 15.8 × 10 <sup>4</sup> / μ l |           | 48/91 (53%)       | 39/61 (64%)       | 92/160 (58%)       |
| アルブミン < 4.1 g/dl                    |           | 35/91 (38%)       | 35/52 (67%)       | 90/156 (58%)       |
| 総ビリルビン ≥ 1.6 mg/dl                  |           | 28/91 (31%)       | 12/61 (20%)       | 26/158 (16%)       |
| 調査時年齢 (歳) <sup>d</sup>              | Mean ± SD | 42.1 ± 22.8       | 38.7 ± 24.3       | 43.9 ± 23.1        |
| 診断からの期間 (年) <sup>b</sup>            | Mean ± SD | 4.2 ± 5.5         | 6.2 ± 7.2         | 9.8 ± 9.6          |
| 調査時の転帰                              |           |                   |                   |                    |
| 治癒                                  |           | 2 (2%)            | 1 (1%)            | 5 (2%)             |
| 改善                                  |           | 40 (42%)          | 38 (57%)          | 60 (29%)           |
| 不変                                  |           | 38 (40%)          | 21 (31%)          | 115 (55%)          |
| 悪化                                  |           | 4 (4%)            | 3 (4%)            | 19 (9%)            |

|    | 死亡               | 12 (13%) | 4 (6%) | 11 (5%) |
|----|------------------|----------|--------|---------|
| 死因 | 消化管出血            | 1        | 1      | 1       |
|    | 肝不全              | 7        | 1      | 3       |
|    | 肝がん              | 0        | 0      | 3       |
|    | その他 <sup>e</sup> | 4        | 2      | 4       |

NA, not applicable

<sup>a</sup> 53人 (1999年調査) 55人 (2005年調査) 122人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>b</sup> 92人 (1999年調査) 61人 (2005年調査) 189人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>c</sup> 52人 (1999年調査) 53人 (2005年調査) 114人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>d</sup> 97人 (1999年調査) 65人 (2005年調査) 210人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>e</sup> 1999年調査：悪性腫瘍 (1人) 脳卒中 (1人) 肺高血圧 (2人) 2005年調査：1人 (膵臓癌) 1人 (血栓性血小板減少性紫斑病) 2015年調査：胆管癌 (2人) 膵臓癌 (1人) 不明 (1人)



表4 . Budd-Chiari症候群 (BCS) 患者の特性

| 特性                                  |           | 1999年調査<br>(N=44) | 2005年調査<br>(N=33) | 2015年調査<br>(N=112) |
|-------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 性別                                  | 男性        | 17 (39%)          | 19 (22%)          | 67 (60%)           |
| 確定診断の有無                             | あり        | 44 (100%)         | 31 (94%)          | 96/111 (86%)       |
| 推定要因                                |           |                   |                   |                    |
| 家族歴                                 | あり        | 0/40 (0%)         | 0/32 (0%)         | 0/94 (0%)          |
| 喫煙                                  | あり        | 17/44 (39%)       | 6/31 (19%)        | 37/93 (40%)        |
| 飲酒                                  | あり        | 16/44 (36%)       | 7/31 (23%)        | 42/91 (46%)        |
| 経口避妊薬                               | あり        | 0/20 (0%)         | 1/30 (3%)         | 2/88 (2%)          |
| 既往歴                                 |           |                   |                   |                    |
| 新生児臍炎                               |           | 0/17 (0%)         | 0/24 (0%)         | 0/68 (0%)          |
| 胆嚢・胆管炎                              |           | NA                | 0/31 (0%)         | 2/88 (2%)          |
| 肝炎                                  |           | 4/41 (10%)        | 1/32 (3%)         | 11/100 (11%)       |
| 血栓症                                 |           | NA                | 1/32 (3%)         | 14/92 (15%)        |
| 膠原病                                 |           | 2 (5%)            | 0/32 (0%)         | 5/101 (5%)         |
| 血液疾患                                |           | 1 (2%)            | 1/31 (3%)         | 6/103 (6%)         |
| 悪性腫瘍                                |           | 5 (11%)           | 0/32 (0%)         | 9/101 (9%)         |
| 脾臓摘出術                               |           | 1 (2%)            | NA                | 1/107 (1%)         |
| 発症時年齢 (歳) <sup>a</sup>              | Mean ± SD | 43.0 ± 17.9       | 39.0 ± 15.8       | 38.3 ± 15.6        |
| 診断時年齢 (歳) <sup>b</sup>              | Mean ± SD | 48.6 ± 18.5       | 41.7 ± 16.8       | 40.5 ± 16.0        |
| 発症からの期間 (年) <sup>c</sup>            | Mean ± SD | 2.0 ± 3.6         | 1.6 ± 2.6         | 1.5 ± 3.9          |
| 症状 (診断時)                            |           |                   |                   |                    |
| 食道静脈瘤                               |           | 36/41 (88%)       | 21/29 (72%)       | 52/91 (57%)        |
| 胃静脈瘤                                |           | 9/40 (23%)        | 7/28 (25%)        | 21/90 (23%)        |
| 腹水                                  |           | 11/43 (26%)       | 13/31 (42%)       | 41/99 (41%)        |
| 脾腫                                  |           | 22/43 (51%)       | 23/29 (79%)       | 59/93 (63%)        |
| 貧血                                  |           | 6/43 (14%)        | 4/30 (13%)        | 34/88 (39%)        |
| 消化管出血                               |           | 4/38 (11%)        | 2/29 (7%)         | 12/105 (11%)       |
| 肝性脳症                                |           | 0/44 (0%)         | 3/30 (10%)        | 8/105 (8%)         |
| 血液検査所見 (診断時)                        |           |                   |                   |                    |
| 血小板数 < 15.8 × 10 <sup>4</sup> / μ l |           | 31/41 (76%)       | 22/30 (73%)       | 57/88 (65%)        |
| アルブミン < 4.1 g/dl                    |           | 17/38 (45%)       | 19/28 (68%)       | 52/87 (60%)        |
| 総ビリルビン ≥ 1.6 mg/dl                  |           | 21/40 (53%)       | 12/29 (41%)       | 34/88 (39%)        |
| 閉塞パターン                              |           |                   |                   |                    |
| 下大静脈のみ                              |           | 17/38 (45%)       | 7/29 (24%)        | 16/78 (21%)        |
| 肝静脈のみ                               |           | 1/38 (3%)         | 4/29 (14%)        | 17/78 (22%)        |
| 下大静脈 + 肝静脈                          |           | 20/38 (53%)       | 18/29 (62%)       | 45/78 (58%)        |
| 調査時年齢 (歳) <sup>d</sup>              | Mean ± SD | 55.3 ± 16.2       | 48.5 ± 17.8       | 50.4 ± 16.5        |
| 診断からの期間 (年) <sup>b</sup>            | Mean ± SD | 5.8 ± 5.7         | 6.7 ± 5.1         | 9.5 ± 8.8          |
| 調査時の転帰                              | 治癒        | 2 (5%)            | 1 (3%)            | 2 (2%)             |

|    |                  |          |          |          |
|----|------------------|----------|----------|----------|
|    | 改善               | 23 (52%) | 15 (45%) | 34 (31%) |
|    | 不変               | 14 (32%) | 10 (30%) | 51 (46%) |
|    | 悪化               | 2 (5%)   | 5 (15%)  | 14 (13%) |
|    | 死亡               | 3 (7%)   | 2 (6%)   | 10 (9%)  |
| 死因 | 消化管出血            | 0        | 0        | 1        |
|    | 肝不全              | 1        | 1        | 4        |
|    | 肝がん              | 1        | 0        | 1        |
|    | その他 <sup>e</sup> | 0        | 1        | 4        |

NA, not applicable

<sup>a</sup> 28人 (1999年調査) 21人 (2005年調査) 67人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>b</sup> 41人 (1999年調査) 31人 (2005年調査) 99人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>c</sup> 27人 (1999年調査) 21人 (2005年調査) 65人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>d</sup> 44人 (1999年調査) 31人 (2005年調査) 111人 (2015年調査) の情報から算出

<sup>e</sup> 2005年調査：不明 (1人) 2015年調査：脳卒中 (2人) 大腸癌 (1人) 肺炎 (1人)

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

我が国における急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の実態（2016年）  
- 平成29年度全国調査 -

研究分担者 持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授  
研究代表者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 教授

**研究要旨：**本研究班が2011年に発表した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例が登録され，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年の症例も2010~2015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。なお，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例が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。

< 共同研究者 >

中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科  
准教授

A. 研究目的

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は2011年に「我が国における急性肝不全の診断基準」を2011年に発表した[1,2]。同基準ではプロトロンビン時間INR1.5以上の症例を急性肝不全と診断しており，劇症肝炎から除外していた肝炎以外の症例と非昏睡型症例も含まれることになった。平成23~28年度はこの新診断基準と付随して作成された成因分類に準拠して[3-6]，2010~2015年に発症した急性肝不全と遅発性肝不全（LOHF）の全国集計を実施した。同調査には急性肝不全1,554例とLOHF49例が登録され，以下の知見が得られた[5, 7-

11]。(1)全ての病型でウイルス性症例の比率が低下し，薬物性，自己免疫性，成因不明例が増加している。(2)病型，成因を問わず，内科的治療による救命率が低下している。(3)ガイドラインを遵守せず，免疫抑制・化学療法によってHBV再活性化を生じた症例が根絶できていない。(4)肝炎以外の症例の成因は循環不全が最も多く，その予後は肝炎症例に比して低率である。これら動向を，2016年以降の症例で検証することが，今年度の課題となった。

そこで，平成29年度は2016年に発症した急性肝不全とLOHFの全国調査を実施し，我が国におけるこれら疾患の実態を明らかにし，これら症例の予後を向上させる対策法を検討した。

B. 方法

日本肝臓学会，日本消化器病学会の評議員，役員が所属する 508 診療科および日本救急医学会の会員が所属する 527 診療科からなる 783 施設の計 1,035 診療科を対象として，厚生省研究班の発表した急性肝不全ないし LOHF の診断基準に合致する症例の有無を確認する 1 次アンケート調査を行った。480 診療科（回収率 47.6%）から回答があり，症例のあった 154 診療科の 482 例を対象に，その背景，臨床像，治療法と予後に関する 2 次調査を実施した。同調査では 123 診療科（79.9%）から 26 症例の重複を除くと計 331 症例（72.6%）の登録があった。記載内容に不明点がある 189 症例に関して 3 次調査を実施して 331 例でデータベースが確定した。その結果，26 例が基準に合致せず\*，これらと病態の異なる 1 歳未満の 10 症例を除外した計 295 例に関して，病型別にその実態を解析した。なお，本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

\*B 型慢性肝疾患 1 例，C 型慢性肝疾患 4 例，アルコール性肝疾患 5 例，その他の慢性肝炎 4 例，基準値の逸脱など 7 例，その他 5 例。

## C. 成績

### 1. 病型分類（図 1, 2）

診断基準に合致した 295 例は，急性肝不全 286 例（96.9%）と LOHF 9（3.1%）で，急性肝不全は非昏睡型 172 例（60.1%）と昏睡型 114 例（39.9%）に分類され，昏睡型は急性型 65 例（57.0%：急性肝不全の 22.7%）と亜急性型 49 例（43.0%：急性肝不全の 17.1%）に区分された（図 1）。一方，急性肝不全は肝炎症例 217 例（75.9%）と，肝炎以外が成因の 69 例（24.1%）に区分され，肝炎症例は非昏睡型 130 例（59.9%）急性型 42 例（19.4%），亜急性型 45 例（20.7%）に，肝炎以外の症例は非昏睡型 42 例（60.9%），急性型 23 例（33.3%），亜急性型 4 例（5.8%）に分類された。なお，LOHF の 9 例は肝炎 8 例（88.9%）肝炎以外 1 例（11.1%）であった。従って，非昏睡型，急性型，亜急性型，LOHF の頻度は，全体ではそれぞれ 58.3%，22.0%，16.6%，3.1%，肝炎症例では 57.8%，18.7%，20.0%，3.6%，肝炎以外の症例では 60.0%，32.9%，5.7%，1.4%であった（図 2）。また，従来の劇症肝炎 LOHF に相当するのは 87 例（29.5%）で，その病型は急性型 42 例（44.2%），亜急

性型 45 例（47.4%），LOHF 8 例（8.4%）であった。

### 2. 背景因子（表 1）

肝炎症例は急性型で男が多く，非昏睡型と亜急性型で女が多かったが，肝炎以外の症例は急性型で男が多かったが，その他の病型では差異はなかった。

患者年齢に関しては，肝炎症例は非昏睡型（歳；平均±SD: 48.9±19.0）で最も若年で，急性型（52.2±21.0），亜急性型（53.3±21.2），LOHF（58.8±12.3）と昏睡までの期間が長いほど高齢になっていた。肝炎以外の症例も非昏睡型（51.7±23.0）に比して，急性型（53.8±26.2）と亜急性型（59.0±24.5）と順に高齢となった。

B 型キャリアの頻度は，肝炎症例では非昏睡型が 8.7%，急性型が 2.7%，亜急性型が 4.5%，LOHF が 25.0%であったが，肝炎以外の症例には認められなかった。生活習慣病，精神疾患，悪性腫瘍などの基礎疾患の頻度は，肝炎症例では非昏睡型が 57.4%，急性型が 53.7%，亜急性型が 57.8%，LOHF が 75.0%で，何れの病型も高率であった。肝炎以外の症例も非昏睡型が 64.3%，急性型が 71.4%，亜急性型が 66.7%，LOHF が 100%と同様に高率であった。薬物歴も同様で，肝炎症例，肝炎以外の症例ともに高率であった。

### 3. 成因（図 3, 4）

全 295 例の成因は，ウイルス性が 77 例（26.1%）で，その内訳は A 型 19 例（6.4%），B 型 49 例（16.6%），C 型 1 例（0.3%），E 型 5 例（1.7%），その他ウイルス 3 例（1.0%）であった。薬物性は 35 例（11.9%），自己免疫性は 43 例（14.6%），成因不明は 67 例（22.7%），評価不能は 3 例（1.0%），肝炎以外は 70 例（23.7%）であった。

病型別では，非昏睡型（172 例）はウイルス性が 51 例（29.7%）で，A 型 18 例（10.5%），B 型 25 例（14.5%），C 型 1 例（0.6%），E 型 5 例（2.9%），その他ウイルス 2 例（1.2%）であった。薬物性は 20 例（11.6%），自己免疫性は 25 例（14.5%）で，成因不明が 34 例（19.8%）であり，肝炎以外の症例は 42 例（24.4%）であった。

急性型（65 例）はウイルス性が 19 例（29.2%）で，A 型 1 例（1.5%），B 型 17 例

(26.2%), その他ウイルス1例(1.5%)に分類された。薬物性は7例(10.8%), 自己免疫性は2例(3.1%), 成因不明は12例(18.5%), 評価不能は2例(3.1%)で、肝炎以外は23例(35.4%)認められた。

亜急性型(49例)はウイルス性が5例(10.2%)で、全例がB型であった。薬物性は8例(16.3%), 自己免疫性は12例(24.5%)で、成因不明は19例(38.8%)で、評価不能が1例(2.0%), 肝炎以外が4例(8.2%)認められた。

LOHF(9例)はウイルス性が2例(22.2%)で、何れもB型であった。薬物性はなかったが、自己免疫性は4例(44.4%), 成因不明例は2例(22.2%)で、肝炎以外も1例(11.1%)認められた。

一方、肝炎症例(225例)に限定すると(図4), 各成因の比率はウイルス性34.2%, 薬物性15.6%, 自己免疫性19.1%, 成因不明例29.8%となる。肝炎症例を病型別に成因の比率を見ると、非昏睡型(130例)ではウイルス性39.2%, 薬物性15.4%, 自己免疫性19.2%, 成因不明26.2%, 急性型(42例)では夫々45.2%, 16.7%, 4.8%, 28.6%, 亜急性型(45例)では11.1%, 17.8%, 26.7%, 42.2%, LOHF(8例)では25.0%, 0%, 50.0%, 25.07%であった。

#### 4. 臨床所見(表2-5)

肝炎症例における昏睡 出現時の身体所見および血液検査所見を表2, 3に示す。

画像検査による肝萎縮の有無を肝炎症例で検討すると(表4), 非昏睡型における頻度は12.0%と低率であるが、急性型は43.6%, 亜急性型は63.9%, LOHFは87.5%と高率であった。なお、肝萎縮の頻度を予後別に見ると、救命例では非昏睡型が7.2%, 昏睡型が24.0%であったのに対して、死亡例は非昏睡型が45.5%, 昏睡型が63.4%と何れも高率で、移植例は全体で78.6%とさらに高かった。

肝炎症例における合併症の頻度は(表5), LOHFも含む昏睡型全体では感染症が32.6%, 脳浮腫が13.7%, 消化管出血が10.5%, 腎不全が41.1%, DICが37.9%, 心不全が5.3%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ15.4%, 1.5%, 4.6%, 16.9%, 6.9%, 0.8%で、何れの合併症も低率であった。

一方、肝炎以外の症例では、腎不全が52.9%, DICが42.9%, 感染症が38.6%, 心不全が28.6%, 消化管出血が17.1%の症例で合併していたが、脳浮腫は5.7%と低率であった。

なお、肝炎症例における合併症数を見ると(表6) 0ないし1の症例が168例で74.7%を占めており、これらの内科的治療による救命率は87.0%と高率であった。一方、合併症数が2以上の症例では、内科的治療による救命率は23.5%と低率であった。特に、急性型と亜急性型は、合併症のない症例は全例が内科的治療で救命された。亜急性型も合併症なしは77.5%であったが、ありは7.7%と差異が認められた。LOHFは全例に合併症が認められ予後は不良であった。また、肝炎以外の症例は内科的治療による救命率は、合併症数0が90.9%, 1が66.7%, 2が35.3%, 3が53.8%, 4以上が40%で、合併症ありではその数と予後の関連が明確でなかった。

#### 5. 治療法(表7)

肝炎症例における治療法を表7に示す。血漿交換と血液濾過透析は、急性型では72.1%と76.7%, 亜急性型では77.7%と73.3%, LOHFでは50.0%と75.0%で実施されていた。一方、非昏睡型における実施頻度はそれぞれ14.6%と10.8%であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の58.1%, 亜急性型の77.7%, LOHFの87.5%で投与され、非昏睡型における使用頻度も68.5%と高率であった。核酸アナログによる抗ウイルス療法は非昏睡型では16.9%, 急性型では32.6%, 亜急性型では11.1%, LOHFでは25.0%で実施されていた。また、抗凝固療法は非昏睡型では16.9%, 急性型では32.6%, 亜急性型では35.6%, LOHFでは0%で行われていた。一方、グルカゴン・インスリン療法, 特殊組成アミノ酸, インターフェロン製剤, サイクロスポリン A による治療の頻度は何れの病型でも低率で、プロスタグランジン製剤の投与例は見られなかった。

肝移植は肝炎症例では急性型9例(20.9%), 亜急性型15例(33.3%), LOHF1例(12.5%)で施行され、非昏睡例でも3例(2.3%)で実施されていた。また、肝炎以外の症例では非昏睡型2例, 急性型2例, 亜急性型2例, LOHF1例の計7例(10.0%)で肝

移植が行われていた。

## 6. 予後(表8,9)

肝炎症例における内科治療による救命率は、非昏睡型が89.8%、急性型が54.5%、亜急性型が16.7%、LOHFが26.8%であった(表8)。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型が100%、急性型が88.8%、亜急性型が93.2%、LOHFが100%で、全体では92.9%であった。従って、肝移植実施例も含めた全症例での救命率は、非昏睡型が90.0%、急性型が61.9%、亜急性型が42.2%、LOHFが37.5%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科治療による救命率は非昏睡型が72.5%、急性型が28.6%、亜急性型が0%であった。肝移植実施例の救命率は非昏睡型、亜急性型とLOHFが100%、急性型が50.0%で、全体では85.7%であった。肝移植例も含めた全体の救命率は非昏睡型が73.8%、急性型が30.4%、亜急性型が50.0%、LOHFが100%である。

成因と内科的治療による救命率の関連を見ると(表9)非昏睡型はウイルス性90.2%、薬物性(肝炎)80.0%、自己免疫性95.8%、成因不明例90.6%で、何れも高率であった。一方、昏睡型では、ウイルス性症例の救命率が急性型は50.0%、亜急性型が25.0%で、その内訳はA型が急性型1例で救命され、B型が41.7%と25.0%であった。B型は急性感染例が急性型62.5%、亜急性型50.0%であったが、キャリア例が急性型、亜急性型、LOHFともに全例が死亡した。一方、薬物性(肝炎)は救命率が急性型80.0%、亜急性型16.7%、自己免疫性は急性型50.0%、亜急性型16.7%、LOHF33.3%、成因不明例は急性型50.0%、亜急性型が14.3%、LOHF50.0%であった。肝炎以外の症例は非昏睡型でも72.5%と低率で、急性型は28.6%、亜急性型は0%であった。

## 7. A型とE型症例の特徴(図5)

2016年は糞口感染例としてA型19例、E型5例の計24例が登録され、急性肝不全、LOHF全症例の9.1%、肝炎症例の8.1%を占めていた。

A型は福岡県が3例、北海道、東京都、神奈川県、広島県が各2例、岩手県、栃木県、千葉県、京都府、奈良県、愛媛県、鹿児島県、沖縄県が各1例で、地域的偏りは見られなかった。一方、E型は北海道が4例、千葉県が

1例であった。

糞口感染症全体では、男18例(75.0%)、女6例(25.0%)で、A型は男13例、女6例であったが、E型症例は全例が男であった。年齢は25~70歳に分布しており、60歳未満が14例(58.3%)、60~70歳が10例(41.7%)で、A型は25~70歳、E型は35~68歳であった。病型は非昏睡型23例(95.8%)で、急性型はA型の1例(4.2%)のみであった。合併症は7例(29.2%)で認められ、1種類が5例、2種類が2例であった。急性型を含む全例が内科治療で救命され、肝移植実施例はなかった。

## 8. B型症例の特徴(図6,7)

B型は49例で全体の16.6%、肝炎症例の21.8%に相当した。感染形式は急性感染28例(57.1%)とキャリア20例(41.8%)に分類され、1例(2.0%)は判定不能であった(図6)。急性感染例は非昏睡型が12例(42.9%)、急性型が13例(46.4%)、亜急性型が3例(10.7%)であった。一方、キャリア例は非昏睡型が12例(60.0%)で、急性型が4例(20.0%)、亜急性型が2例(10.0%)、LOHFが2例(10.0%)であった。判定不能例は非昏睡例であった。

急性感染例では、非昏睡型12例全例(100%)が内科的治療で救命された。しかし、急性型は13例中5例(38.5%)、亜急性型は3例中1例(33.3%)で肝移植が実施されており、内科的治療例では急性型は5例が救命、3例が死亡、亜急性型は1例が救命、1例が死亡した。従って、急性感染例の昏睡型は、内科的治療による救命率は60.0%で、肝移植を実施した6例は全例が救命されており、全体での救命率は75.0%であった。一方、キャリア例は非昏睡型12例のうち9例(75.0%)が内科的治療で救命された。しかし、急性型、亜急性型、LOHFは8例すべてが内科的治療で死亡し、肝移植実施例は存在しなかった。

キャリア20例のうち16例(80.0%)は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち7例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、4例(25.0%)はHBs抗原陰性の既往感染からの再活性化例であった。従って、B型キャリア例の内訳は、「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」が9例(45.0%)、「HBs抗原陽性キャリア例における再活性化

化例」が7例(35.0%),「既往感染からの再活性化例」が4例(20.0%)で、計11例(55.0%)が医原病に相当した(図7)。

「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」は非昏睡型が8例(88.9%),亜急性型が1例(11.1%)で、肝移植実施例はなく、非昏睡型は8例中7例が救命されたが、亜急性型の1例は死亡した。このため救命率は77.8%であった。

「HBs抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は非昏睡型3例(42.9%),急性型1例(14.3%),亜急性型1例(14.3%),LOHF2例(28.6%)で、誘因はリンパ腫に対するリツキシマブを用いた化学療法が3例(42.9%),その他の化学療法が2例(28.6%),カリニ肺炎,アレルギー性肉芽腫で副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法を実施した症例が2例(28.6%)であった。これらのうち2例(28.6%)は救命されたが、5例が死亡し、肝移植を実施した症例はなかった。

「既往感染からの再活性化例」は1例(25.0%)が非昏睡型。3例(75.0%)が急性型で、全例(100%)が肝移植非実施で死亡した。誘因としては、リンパ腫に対するリツキシマブを用いた化学療法が3例(75.0%),関節リウマチに対してメトトレキサートが投与された症例が1例(25.0%)であった。

## 9. 薬物性症例の実態(図8)

薬物性は37例で全体の12.5%を占めており、そのうち肝炎症例は35例(94.6%)で、肝炎症例の15.6%に相当した。

肝炎症例は非昏睡型が20例(57.1%),急性型が7例(20.0%),亜急性型が8例(22.9%),肝炎以外の薬物中毒症例は非昏睡型と急性型が各1例(50.0%)であった。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、10例(28.6%)ではサプリメント、健康食品、漢方製剤などが含まれていた。分子標的薬としてはタルセバとセルボラフによる症例が登録されていた。また、肝炎症例における診断根拠は、D-LSTが15例(42.9%),再投与が2例(5.7%);1例はD-LSTも実施),肝組織所見が1例(2.9%)で、臨床経過のみであったのは18例(51.4%)であった。一方、肝炎以外の中毒性症例の原因薬物は蜂毒とアセトアミノフェンなどの薬物大量内服が各1例であった。

中毒性も加えた全37症例では26例(74.3%)が救命され、内科的治療を実施した33例の救命率は66.7%,肝移植を実施した4例は全例が救命された。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が81.0%,急性型が66.7%,亜急性型が16.7%で、肝移植実施例も加えた全症例での救命率は非昏睡型が81.1%,急性型が75.0%,亜急性型が37.5%であった。

## 10. 自己免疫性症例の実態(図9)

自己免疫性症例は43例で、全体の14.6%,肝炎症例の19.1%を占めていた。その内訳は、非昏睡型が25例(58.1%),急性型が2例(4.7%),亜急性型が12例(27.9%),LOHFが4例(9.3%)であった。

国際診断基準のスコアは35例(81.4%)で評価されており、10点未満は4例(9.3%)で、16点以上は11例(25.6%)であった。血清IgG濃度は最低1,119mg/dL,最大6,795mg/dLで、2,000mg/dL以上は32例(74.4%),1,870mg/dL未満は10例(23.3%)であった。一方、抗核抗体は40例(93.0%)が40倍以上の陽性例で、160倍以上の症例は18例(41.9%)であった。

治療としては41例(95.3%)で副腎皮質ステロイドが投与されており、経口投与のみは1例(2.3%),静脈内大量投与が38例(88.4%)であった。43例中29例(67.4%)が救命され、内科治療を実施した41例における救命率は65.9%であった。肝移植を実施した2例は何れも救命された。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が95.8%,急性型が50.0%,亜急性型が16.7%,LOHFは33.3%であった。肝移植を施行したのは非昏睡型とLOHFが各1例で、これを加えて救命率はそれぞれ96.00%と50.0%であった。

## 11. 成因不明例の特徴(図10)

成因不明例は67例で、全体の22.7%,肝炎症例の29.8%を占めていた。その病型は非昏睡型が34例(50.7%),急性型が12例(17.9%),亜急性型が19例(28.4%),LOHFが2例(3.0%)であった。

成因不明例の救命率は全体では74.6%で、内科的治療を実施した51例では70.6%,肝移植を実施した16例では87.5%であった。病型別に内科的治療による救命率を見ると、

非昏睡型は 90.6% , 急性型は 50.0% , 亜急性型は 14.3% , LOHF は 50.0% であった。肝移植は非昏睡型 2 例 , 急性型 2 例 , 亜急性型 12 例で実施され , 急性型と亜急性型の各 1 例以外は救命された。このため全症例における救命率は 非昏睡型が 91.2% , 急性型が 50.0% , 亜急性型が 63.2% , LOHF が 50.0% であった。

## 12. 肝炎以外の症例の特徴 (図 11)

肝炎以外が成因の症例は 70 例で , 急性肝不全 , LOHF 全体の 23.7% を占めており , その病型は非昏睡型が 42 例 (60.0% ) , 急性型が 23 例 (32.9% ) , 亜急性型が 4 例 (5.7% ) , LOHF が 1 例 (1.4% ) であった。性別は男 36 例 (51.4% ) , 女 34 例 (48.6% ) であり , 男の比率は非昏睡型が 47.6% , 昏睡型が 57.1% であった。年齢は 1~87 歳に分布し , 30 歳以下は 16 例 (22.9% ) , 31~60 歳が 24 例 (34.3% ) , 61 歳以上が 30 例 (42.9% ) であった。

成因は循環不全が 42 例 (60.0% ) で最も多かった。循環不全の症例には心疾患以外に , 敗血症性ショック , 熱中症 , 術後肝不全 , VOD , Budd-Chiari 症候群などが含まれていた。次いで多かったのは代謝性が 13 例 (18.6% ) で , うち 6 例は Wilson 病 , 3 例は神経性食指不振症 , 2 例は OTC 欠損症 , アミロイドーシス , 骨髄型プロトポルフィリン症が各 1 例であった。悪性腫瘍の肝浸潤が 4 例 (5.7% ) , 薬物などの中毒は 2 例 (2.9% ) , 肝切除後の肝不全が 2 例 (2.9% ) で , その他の 7 例は血球貪食症候群 (成人 Still 病の診断例も含む) が 6 例 , 多発性肝嚢胞が 1 例であった。

肝炎以外の症例では , 原疾患に対する治療が中心となるが , 血漿交換は 20 例 (28.6% ) , 血液濾過透析は 25 例 (35.7% ) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では 16.7% と 14.3% , 昏睡型で 46.4% と 67.9% で , 後者が高率であった。

肝炎以外では , 肝移植は循環不全 2 例 , アミロイドーシス 1 例 , Wilson 病 5 例の計 7 例 (10.0% ) で実施され , 病型別では非昏睡型 , 急性型 , 亜急性型が各 2 例 , LOHF が 1 例で , 急性型の Wilson 病以外は救命された。内科治療による救命率は , 全体で 55.6% で , 非昏睡型が 72.5% , 急性型が 28.6% , 亜急性型が 0% で , 肝移植実施例も含めた救命率はそれぞれ 73.8% , 30.4% , 50.0% , LOHF が 100%

であった。

## D. 考案

「わが国における急性肝不全の診断基準」と「急性肝不全の成因分類」に従って [1-6] , 急性肝不全および LOHF の全国調査を実施し 2016 年に発症した 295 例が登録された。これらのうち , 従来の劇症肝炎と LOHF に相当する症例は 87 例 (急性型 42 例 , 亜急性型 45 例) と 8 例 , 急性肝炎重症型は 130 例 , 肝炎以外の症例は 70 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 (図 12) 。 2010~2015 年の 6 年間は計 1,603 例が登録され , 劇症肝炎と LOHF に相当する肝炎例は 592 例 (急性型 304 例 , 亜急性型 288 例) と 46 例 , 急性肝炎重症型は 642 例 , 肝炎以外の症例は 323 例であった [11]。 1998~2003 年は劇症肝炎 634 例 (急性型 316 例 , 亜急性型 318 例) と LOHF 64 例が [12] , 2004~2009 年はそれぞれ 460 例 (227 例 , 233 例) と 28 例が登録されていた [13]。従って , 肝炎症例の総数は , 2004~2009 年はやや減少していたが , その後 , 2010 年以降は再び増加し , 2016 年も同等の状態が続いていると考えられた。

肝炎症例の背景は 2010~2015 年は非昏睡型と急性型で男 , 亜急性型と LOHF で女が多かったが [11] , 2016 年は非昏睡型で女が多くなっていた。非昏睡型の自己免疫性症例が増加したことが , その原因と考えられるが , その動向に関しては , 2017 年以降の症例で確認する必要がある。また , 1998 年以降は全ての病型で高齢化が進んでおり , 基礎疾患と薬物歴の頻度が年々高率になっているが [11-13] , この傾向は 2016 年の症例でも見られている。一方 , 肝炎以外の症例に関しては , 基礎疾患と薬物歴が高率であることは , 2015 年までと変わりなかった [11]。

急性肝不全の成因は , 2010 年以降に変化が見られており , これが 2016 年になっても続いている。1998~2009 年の症例では , 劇症肝炎急性型におけるウイルス性の比率が 67.4% であったのに対して [12, 13] , 2010~2015 年は急性型全体の 32.7% , 肝炎症例に限定しても 43.8% と低下し [11] , 2016 年はそれぞれ 29.2% と 45.2% と同様に低率であった。一方 , 劇症肝炎亜急性型におけるウイルス性の頻度は 2009 年までは 30.9% [12, 13] ,



2010~2015 年は亜急性型全体では 24.1% , 肝炎症例では 26.4% で低下は軽度であったが [11] , 2016 年はそれぞれ 10.2% と 11.1% と大幅に低下していた。また , 2010 年以降は A 型と E 型が , 昏睡型の中では減少しているが , 2016 年は A 型の 1 例を除くと全て非昏睡型であったことが注目される。

ウイルス性のうち B 型に関しては , 2004 年以降になって , 免疫抑制・化学療法による HBs 抗原陰性既往感染からの再活性化例が登録されるようになり [13] , 2015 年になっても根絶されていなかった ( 図 13 ) [11] 。また , 2010 年以降は HBs 抗原陽性キャリアの免疫抑制・化学療法による再活性化も区分するようになり [9] , 2015 年までの 6 年間で登録された B 型キャリア 117 例中 64 例 ( 50.4% ; HBs 抗原陽性 33 例 , 既往感染 31 例 ) が医源病であった [11] 。2016 年も免疫抑制・化学療法による再活性化例は 11 例 ( 55.0% ; 7 例と 4 例 ) であり , 医源病が減少する兆しはない。

これら再活性化例の病態は , 2010 年以降になって変化している。2009 年までは既往感染の再活性化例は大部分が亜急性型でリツキシマブを含む化学療法が誘因の症例が中心であった [12] 。しかし , 2010 年以降は病態が多彩となり , 誘因はリツキシマブを含む化学療法が計 18 例 ( 28.1% ; HBs 抗原陽性キャリア 1 例 , 既往感染例 17 例 ) と減少し , 免疫抑制薬が 32 例 ( 50.0% ; 22 例と 10 例と増加していた [9, 11] ) 。2016 年は再活性化の 11 例中 , リツキシマブを含む化学療法が HBs 抗原陽性キャリア , 既往感染例ともに 3 例の計 6 例 ( 66.7% ) であった。血液領域で HBV 再活性化の予防対策が緩慢になっている可能性があり , 注意を要する。なお , 免疫抑制療法による症例は計 3 例で , HBs 抗原陽性はカリニ肺炎とアレルギー性肉芽腫性血管炎とともに副腎皮質ステロイドが誘因 , 既往感染例は関節リウマチでメトトレキサートが誘因であった。HBV 再活性化例の予後に関しては , 既往感染例は 4 例全例が死亡したが , HBs 陽性キャリアは 7 例中非昏睡型の 2 例が救命され , 全体での救命率は 18.2% であった。肝移植実施例はなかった。

2010 年以降はウイルス性が減少する一方で , 薬物性 , 自己免疫性 , 成因不明例が増加しているが [11] , 2016 年の症例では特に自

己免疫性の増加が顕著になっている。2010~2015 年は非昏睡型の成因は , 自己免疫性が全体で 10.0% と肝炎症例では 12.9% であったが [11] , 2016 年はそれぞれ 14.5% と 19.2% と増加していた。一方 , 急性型は薬物性 , 自己免疫性 , 成因不明例とも , 2010~2015 年と 2016 年で比率に大差はない。しかし , 亜急性型では自己免疫性が 2010~2015 年は 13.7% と 14.9% であったが [11] , 2016 年は 24.5% と 26.7% と増加していた。

2016 年に発症した急性肝不全と LOHF のうち肝炎症例に関しては , 合併症などの臨床所見および治療法に関して , 2015 年までの症例と大きな差異は見られていない。亜急性型と LOHF では肝萎縮の頻度が高いこと , 昏睡型と肝炎以外の症例では感染症 , 腎不全 , DIC などの合併症の併発例が多く , これが予後を規定することなどが , 2016 年の症例でも確認された。また , 肝炎症例の治療も 2015 年までと大きな変化はない。高齢化と基礎疾患を高率に合併するなどの患者背景の変化によって , 血漿交換 , 血液濾過透析を実施しない症例が昏睡型であっても約 25% 存在し , 肝移植実施率は非昏睡型が 2.3% , 急性型が 20.9% , 亜急性型が 33.3% , LOH が 12.5% に過ぎなかった。

予後に関しては , 内科治療による救命率が 1998~2003 年は劇症肝炎急性型が 53.7% , 亜急性型が 24.4% , LOHF が 11.5% [12] , 2004~2009 年はそれぞれ 48.7% , 24.4% , 13.0% であったのに対して [13] , 2010~2015 年の肝炎症例ではそれぞれ 33.0% , 26.9% , 2.8% [11] で , 低下する傾向があった。2016 年はそれぞれ 54.5% , 16.7% , 28.6% で急性型と LOHF の予後が改善していた。非昏睡型に関しては , 内科的治療による救命率が 2010~2015 年が 88.0% [11] , 2016 年が 89.8% と変化は見られない。

成因別に内科的治療による救命率を見ると , 2016 年は糞口感染例が A 型の 1 例を除くと全例は非昏睡型で , 急性型の A 型症例も含めて , A 型 , E 型ともに全例が救命されたことが注目される。2015 年までは A 型症例が高齢化し , 合併症を併発して , 救命率が低下していたが [11] , その動向は , 2017 年以降の症例を対象に検討する必要がある。B 型はキャリア例では昏睡型が全例死亡しており 2015 年までと同様に予後不良である。

薬物性(肝炎),自己免疫性と成因不明例は,急性型がそれぞれ80.0%,50.0%,50.0%であったが,亜急性型はいずれの病型も10%代であり,2015年までに比して予後は急性型で向上,亜急性型では悪化していた。また,症例数は少ないがLOHFでも自己免疫性は33.3%,成因不明例は50.0%であり,例年よりも効率であった。これら病型の予後に関しても,2017年以降の動向を観察する必要がある。

肝炎以外の症例は,2016年も循環不全による症例は最も多かった。その他の成因ではなくWilson病などの代謝性症例と,血球貪食症候群など劇症肝炎とは診断しない症例が増加していることが注目された。また,救命率は肝炎症例よりも低率であることは,2010~2015年の症例と同様であった[11]。

## E. 結語

2016年に発症した急性肝不全,LOHFの全国調査によって,患者の高齢化,基礎疾患を有する症例の増加,A型,B型症例が減少する一方で,薬物性,自己免疫性の症例および成因不明例が増加といった成因の変化が,2010年以降は継続していることが確認された。また,B型キャリア例に関しては,既往感染のみならずHBs抗原陽性キャリアの再活性化例も根絶できず,一時は減少したリツキシマブを含む化学療法が誘因の症例が増加していることが判明した。これらの動向に関しては,2017年以降の症例で,検証する必要がある。

## F. 参考文献

1. 持田 智, et al. 肝臓 52: 393-398, 2011.
2. Mochida S, et al. Hepatol Res 2011; 41: 805-812.
3. 持田 智, et al. 肝臓 2014; 55: 132-135.
4. Mochida S, et al. Hepatol Res 2014; 44: 365-367.
5. 持田 智, et al. 肝臓 2015; 56: 453-460.
6. Mochida S, et al. Hepatol Res 2016; 46: 369-371.
7. Sugawara K, et al. J Gastroenterol 2012; 47: 849-861.
8. 持田 智. 日本消化器病学会雑誌 2015;

112: 813-821.

9. Mochida S, et al. J Gastroenterol 2016; 51: 999-101.
10. 持田 智. 日本内科学会雑誌 2016; 105: 1463-1471.
11. Nakao M, et al. J Gastroenterol 2017 Oct 13. doi: 10.1007/s00535-017-1394-2.
12. Fujiwara K, et al. Hepatol Res 2008; 38: 646-657.
13. Oketani M, et al. Hepatol Res 43: 97-105, 2013.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: analysis of the liver transplant registry in Japan. Hepatol Res 2017; 47: 1155-1164.

Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Yomiya T, Ido A, Sakaida I, Yoskosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. J Gastroenterol 2017 Oct 13. doi: 10.1007/s00535-017-1394-2.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

表1. 急性肝不全，LOHFの背景因子（2016年：295例）

| 肝 炎             | 非昏睡型<br>(n=130) | 急性型<br>(n=42) | 亜急性型<br>(n=45) | LOHF<br>(n=8) |
|-----------------|-----------------|---------------|----------------|---------------|
| 男：女             | 59：71           | 26：16         | 20：25          | 4：4           |
| 年齢(平均±SD)       | 48.9±19.0       | 52.2±21.0     | 53.3±21.2      | 58.8±12.3     |
| HBV carrier (%) | 8.7             | 2.7           | 4.5            | 25.0          |
| 基礎疾患 (%)        | 57.4            | 53.7          | 57.8           | 75.0          |
| 薬物歴 (%)         | 57.5            | 54.8          | 75.0           | 87.5          |

| 肝炎以外            | 非昏睡型<br>(n=42) | 急性型<br>(n=23) | 亜急性型<br>(n=4) | LOHF<br>(n=1) |
|-----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| 男：女             | 20：22          | 14：9          | 2：2           | 0：1           |
| 年齢(平均±SD)       | 51.7±23.0      | 53.8±26.2     | 59.0±24.5     | 44            |
| HBV carrier (%) | 0              | 0             | 0             | 0             |
| 基礎疾患 (%)        | 64.3           | 71.4          | 66.7          | 100           |
| 薬物歴 (%)         | 51.2           | 78.2          | 50.0          | 0             |

表2. 急性肝不全，LOHFの身体所見：肝炎症例：昏睡 度以上出現時

|                   | 劇症肝炎+LOHF<br>(n=95) |              |             | 急性型<br>(n=42) |  |       | 亜急性型<br>(n=45) |             |      | LOHF<br>(n=8) |                   |
|-------------------|---------------------|--------------|-------------|---------------|--|-------|----------------|-------------|------|---------------|-------------------|
|                   | (% )                |              |             | (% )          |  |       | (% )           |             |      | (% )          |                   |
|                   | 生存                  | 死亡           | 移植          | 生存            |  | 生存    | 死亡             | 移植          | 生存   | 生存            | 死亡                |
| 体温変動 <sup>a</sup> | 9/75 (12.0)         |              |             | 7/39 (17.9)   |  |       | 2/34 (5.9)     |             |      | 0/2 (0)       |                   |
|                   | 3/13                | 5/47         | 1/15        | 3/9           |  | 3/13  | 5/47           | 1/15        | 3/9  |               | 3/13 5/47         |
| 黄疸                | 78/88 (88.6)        |              |             | 37/46 (80.4)  |  |       | 39/40 (97.5)   |             |      | 2/2 (100)     |                   |
|                   | 10/15               | 49/52        | 19/21       | 5/10          |  | 10/15 | 49/52          | 19/21       | 5/10 |               | 10/15 49/52       |
| 腹水                | 45/79 (57.0)        |              |             | 17/41 (41.5)  |  |       | 27/36 (75.0)   |             |      | 1/2 (50.0)    |                   |
|                   | 2/13                | 29/46        | 14/20       | 1/9           |  | 2/13  | 29/46          | 14/20       | 1/9  |               | 2/13 29/46        |
| 痙攣                | 4/79 (5.1)          |              |             | 4/44 (9.1)    |  |       | 0/33 (0)       |             |      | 0/2 (0)       |                   |
|                   | 2/14                | 2/46         | 0/19        | 2/9           |  | 2/14  | 2/46           | 0/19        | 2/9  |               | 2/14 2/46         |
| 頻脈 <sup>b</sup>   | 33/78 (42.3)        |              |             | 22/41 (53.7)  |  |       | 11/35 (31.4)   |             |      | 0/2 (0)       |                   |
|                   | 6/13                | <b>19/47</b> | <b>8/18</b> | 5/9           |  | 6/13  | <b>19/47</b>   | <b>8/18</b> | 5/9  |               | 6/13 <b>19/47</b> |
| 呼吸促進 <sup>c</sup> | 23/33 (69.7)        |              |             | 17/21 (81.0)  |  |       | 6/12 (50.0)    |             |      | -             |                   |
|                   | 7/8                 | 12/18        | 4/7         | 6/6           |  | 7/8   | 12/18          | 4/7         | 6/6  |               | 7/8 12/18         |
| 肝濁音<br>界消失        | 19/55 (34.5)        |              |             | 7/31 (22.6)   |  |       | 11/23 (47.8)   |             |      | 1/1 (100)     |                   |
|                   | 1/11                | <b>11/32</b> | <b>7/12</b> | 0/7           |  | 1/11  | <b>11/32</b>   | <b>7/12</b> | 0/7  |               | 1/11 <b>11/32</b> |
| 羽ばた<br>き振戦        | 51/75 (68.0)        |              |             | 25/38 (65.8)  |  |       | 24/35 (68.6)   |             |      | 2/2 (100)     |                   |
|                   | 4/12                | 33/45        | 14/18       | 4/7           |  | 4/12  | 33/45          | 14/18       | 4/7  |               | 4/12 33/45        |
| 肝性口<br>臭          | 18/56 (32.1)        |              |             | 8/28 (28.6)   |  |       | 10/27 (37.0)   |             |      | 0/1 (0)       |                   |
|                   | 2/11                | 10/32        | 6/13        | 1/7           |  | 2/11  | 10/32          | 6/13        | 1/7  |               | 2/11 10/32        |
| 下腿浮<br>腫          | 36/72 (50.0)        |              |             | 16/38 (42.1)  |  |       | 20/33 (60.6)   |             |      | 0/1 (0)       |                   |
|                   | 5/13                | <b>23/41</b> | 8/18        | 4/9           |  | 5/13  | <b>23/41</b>   | 8/18        | 4/9  |               | 5/13 <b>23/41</b> |

<sup>a</sup> 体温: >38℃または<36℃, <sup>b</sup> 脈拍数:> 90/min, <sup>c</sup> 呼吸数:>20/min または PaCO<sub>2</sub>:<32Torr

表 3. 急性肝不全，LOHF の血液検査所見：肝炎症例：昏睡 度以上出現時

|                          | 劇症肝炎・LOHF (n=94) |                  |                  | 急性型(n=48)        |                 |                  | 亜急性型(n=43)       |                  |                 | LOHF (n=3)      |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|                          | 生存               | 死亡               | 移植               | 生存               | 死亡              | 移植               | 生存               | 死亡               | 移植              |                 |
| PT (sec)                 | 35.4±34.0        |                  |                  | 42.4±47.2        |                 |                  | 30.1±12.0        |                  |                 | 21.5±1.4        |
|                          | 33.3±31.5        | 39.0±41.0        | 29.9±11.8        | 37.5±37.6        | 48.1±55.1       | 25.7±11.3        | 23.6±5.6         | 30.4±13.0        | 31.6±12.1       |                 |
| PT (%)                   | 26.4±13.7        |                  |                  | 26.1±15.9        |                 |                  | 26.7±11.1        |                  |                 | 29.9±9.8        |
|                          | 32.6±18.9        | 25.3±12.3        | 25.4±12.1        | 31.2±22.2        | 24.6±13.7       | 25.8±17.2        | 35.1±12.4        | 25.8±10.6        | 25.3±10.9       |                 |
| PT-INR                   | 3.3±3.0          |                  |                  | 4.0±4.1          |                 |                  | 2.5±0.9          |                  |                 | 1.9±0.2         |
|                          | 3.4±3.7          | 3.4±3.3          | 2.8±1.6          | 4.1±4.4          | 4.0±4.3         | 3.6±3.1          | 1.9±0.3          | 2.7±1.0          | 2.5±0.9         |                 |
| HPT (%)                  | 18.4±11.4        |                  |                  | 16.7±10.8        |                 |                  | 20.0±12.6        |                  |                 |                 |
|                          | 29.0±19.8        | 16.7±11.3        | 16.4±8.1         |                  | 14.2±11.8       | 23.0±5.7         | 29.0±19.8        | 23.0±9.9         | 12.0±6.6        |                 |
| AT (%)                   | 49.1±26.6        |                  |                  | 45.7±27.2        |                 |                  | 55.2±27.0        |                  |                 | 30.0 ± 0        |
|                          | 53.3±19.2        | 46.2±30.3        | 56.3±22.5        | 55.0±10.9        | 40.2±33.3       | 52.5±15.5        | 50.0±38.2        | 53.9±27.3        | 59.5±28.1       |                 |
| albumin (g/dl)           | 3.0±0.6          |                  |                  | 3.1±0.6          |                 |                  | 2.9±0.7          |                  |                 | 2.7 ± 0.7       |
|                          | 3.3±0.6          | 2.9±0.6          | 3.1±0.5          | 3.2±0.6          | 3.0±0.6         | 3.3±0.4          | 3.5±0.7          | 2.7±0.7          | 3.0±0.6         |                 |
| T.Bil (mg/dL)            | 13.4±8.4         |                  |                  | 11.0±8.4         |                 |                  | 16.1±7.8         |                  |                 | 15.8±7.4        |
|                          | 6.6±6.4          | 15.5±8.9         | 13.5±5.9         | 5.9±7.6          | 13.1±8.5        | 9.4±5.5          | 8.2±3.4          | 19.3±8.7         | 14.9±5.6        |                 |
| D.Bil (mg/dL)            | 8.6±6.1          |                  |                  | 6.6±5.9          |                 |                  | 10.7±5.7         |                  |                 | 8.9±8.5         |
|                          | 4.9±5.6          | 10.0±6.6         | 7.9±4.5          | 4.8±6.7          | 7.5±5.9         | 5.1±3.9          | 5.3±2.5          | 13.6±5.9         | 8.8±4.4         |                 |
| D/T 比                    | 0.7±0.7          |                  |                  | 0.8±1.0          |                 |                  | 0.7±0.1          |                  |                 | 0.5±0.3         |
|                          | 0.7±0.1          | 0.8±0.9          | 0.6±0.1          | 0.7±0.2          | 0.8±1.2         | 0.6±0.2          | 0.7±1.1          | 0.7±0.1          | 0.6±0.1         |                 |
| AST (IU/L)               | 546 [35-17773]   |                  |                  | 1314 [50-17773]  |                 |                  | 307 [35-6188]    |                  |                 | 78[78-78]       |
|                          | 2756 [92-9787]   | 546 [41-10755]   | 327 [35-17773]   | 3894 [361-9787]  | 867 [50-10755]  | 5540 [93-17773]  | 708 [92-6188]    | 307 [41-4474]    | 249 [35-2513]   |                 |
| ALT (IU/L)               | 674 [13-13163]   |                  |                  | 1352 [50-13163]  |                 |                  | 400 [13-4999]    |                  |                 | 85 [ 80 -90]    |
|                          | 2418 [50-8781]   | 666 [13-7532]    | 432 [36-13163]   | 2951 [494±8781]  | 888 [50-7532]   | 2951 [370-13163] | 596 [50-4999]    | 317 [13-4358]    | 348 [36-4234]   |                 |
| LDH (IU/L)               | 454 [148-12297]  |                  |                  | 653 [215-12297]  |                 |                  | 292 [199-5199]   |                  |                 | 148 [148-148]   |
|                          | 3531 [224-12297] | 460 [148-7625]   | 257 [203-10233]  | 3954 [224-12297] | 624 [215-7625]  | 2048 [257-10233] | 554 [272-5199]   | 345 [199-4313]   | 246 [203-686]   |                 |
| CK (IU/L)                | 236.1±463.0      |                  |                  | 362.5±601.7      |                 |                  | 76.0±66.1        |                  |                 | 62.5±41.7       |
|                          | 105.2±74.3       | 211.9±388.2      | 475.2±843.5      | 128.1±78.8       | 324.1±500.7     | 1063±1164.4      | 53.5±20.3        | 79.5±70.9        | 83.3±80.1       |                 |
| BUN (mg/dL)              | 14.0 [0.8-100.0] |                  |                  | 14.0 [1.0-85.0]  |                 |                  | 13.6 [0.8-100.0] |                  |                 | 23.1 [7.1-39.0] |
|                          | 14.0 [3.2-55.0]  | 15.6 [2.0-100.0] | 10.0 [0.8-27.2]  | 16.5 [3.2-55.0]  | 13.7 [3.7-85.0] | 10.3 [1.0-27.2]  | 14.0 [4.0-44.0]  | 28.0 [2.0-100.0] | 10.0 [0.8-25.4] |                 |
| CRNN (mg/dL)             | 1.5±2.0          |                  |                  | 1.6±2.0          |                 |                  | 1.5±2.1          |                  |                 | 1.1±0.7         |
|                          | 1.7±2.3          | 1.8±2.3          | 0.8±0.4          | 1.9±2.5          | 1.7±2.0         | 0.4±0.1          | 0.7±0.1          | 2.1±2.8          | 0.9±0.4         |                 |
| CRP (mg/dL)              | 1.8±3.0          |                  |                  | 1.9±2.7          |                 |                  | 1.1±1.2          |                  |                 | 1.7±2.3         |
|                          | 2.1±2.9          | 1.8±2.1          | 0.6±0.7          | 2.7±3.3          | 1.9±2.5         | 0.3±0.3          | 0.9±1.1          | 1.6±1.4          | 0.6±0.8         |                 |
| AFP (ng/mL)              | 4.6 [0-481.0]    |                  |                  | 3.0 [0.8-379.8]  |                 |                  | 23.8 [0-481.0]   |                  |                 |                 |
|                          | 1.6 [0.8-2.5]    | 7.8 [0-481.0]    | 13.4 [2.0-163.0] | 1.6 [0.8-2.5]    | 3.2 [2.4-379.8] | 82.5 [2.0-163.0] |                  | 25.0 [0-481.0]   | 13.4 [3.0-23.8] |                 |
| NH3 (ng/dL)              | 164±95           |                  |                  | 178±111          |                 |                  | 150±77           |                  |                 | 132±7           |
|                          | 151±120          | 162±80           | 176±114          | 155±118          | 172±84          | 261±219          | 141±141          | 150±80           | 152±55          |                 |
| HGF (ng/mL)              | 6.8±7.6          |                  |                  | 13.2±14.6        |                 |                  | 4.2±4.3          |                  |                 |                 |
|                          |                  | 7.7±8.5          | 1.1±0            |                  | 13.2±14.6       |                  |                  | 5.0±4.5          | 1.1±0           |                 |
| 血小板 (万/mm <sup>3</sup> ) | 14.1±11.9        |                  |                  | 14.1±12.6        |                 |                  | 14.6±11.7        |                  |                 | 8.3±2.1         |
|                          | 24.3±20.0        | 12.8±11.3        | 12.6±5.1         | 19.8±14.0        | 12.7±13.3       | 13.0±4.5         | 42.3±37.8        | 13.5±8.8         | 12.5±5.5        |                 |
| 白血球 (千/mm <sup>3</sup> ) | 10.7±6.6         |                  |                  | 10.3±7.6         |                 |                  | 11.0±4.5         |                  |                 | 15.6±9.2        |
|                          | 11.5±10.1        | 10.8±6.0         | 10.2±3.7         | 13.1±11.5        | 9.6±6.5         | 9.2±3.6          | 8.3±6.0          | 12.0±4.7         | 10.6±3.7        |                 |
| 赤血球 (万/mm <sup>3</sup> ) | 385.2±68.4       |                  |                  | 393.4±68.5       |                 |                  | 379.1±70.2       |                  |                 | 365.0±12.7      |
|                          | 422.6±65.8       | 374.0±74.5       | 387.8±47.7       | 410.3±69.1       | 381.9±71.9      | 418.8±42.7       | 447.2±57.3       | 363.3±82.5       | 376.9±45.5      |                 |
| FDP (μg/mL)              | 31.1±33.9        |                  |                  | 33.5±33.6        |                 |                  | 21.8±16.2        |                  |                 | 18.8 ± 0.0      |
|                          | 57.2±49.0        | 22.4±20.1        | 26.5±17.3        | 57.2±49.0        | 24.8±22.7       | 27.0±28.5        | 0                | 19.9±18.1        | 26.2±10.8       |                 |
| D-dimer (μg/mL)          | 12.8±14.0        |                  |                  | 12.8±10.7        |                 |                  | 9.8±8.9          |                  |                 |                 |
|                          | 17.1±10.0        | 8.7±8.9          | 13.0±10.7        | 20.6±9.8         | 9.2±9.3         | 13.5±12.5        | 8.9±4.5          | 7.9±8.8          | 12.7±10.3       |                 |

平均±標準偏差，中央値[最小-最大]

表4. 急性肝不全，LOHF（肝炎症例）における画像診断（2016年：225例）

| 肝萎縮の頻度<br>（％） | 肝 炎              |                 |                 |               |
|---------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|
|               | 非昏睡型<br>n=130    | 急性型<br>n=42     | 亜急性型<br>n=45    | LOHF<br>n=8   |
| 全症例           | 12.0<br>(15/125) | 43.6<br>(17/39) | 63.9<br>(28/44) | 87.5<br>(7/8) |
| 救命例           | 7.2<br>(8/111)   | 22.2<br>(4/18)  | 20.0<br>(1/5)   | 50.0<br>(1/2) |
| 死亡例           | 45.5*<br>(5/11)  | 41.7*<br>(5/12) | 66.7<br>(16/24) | 100<br>(5/5)  |
| 移植例           | 66.7*<br>(2/3)   | 88.9*<br>(8/9)  | 73.3<br>(11/15) | 100<br>(1/1)  |

表5. 急性肝不全，LOHFにおける合併症（2016年：295例）

|       | 肝 炎           |             |              |             | 肝炎以外<br>n=70 |
|-------|---------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|       | 非昏睡型<br>n=130 | 急性型<br>n=42 | 亜急性型<br>n=45 | LOHF<br>n=8 |              |
| 感 染   | 15.4          | 35.7        | 22.2         | 75.0        | 38.6         |
| 脳浮腫   | 1.5           | 16.7        | 13.3         | 0           | 5.7          |
| 消化管出血 | 4.6           | 9.5         | 11.1         | 12.5        | 17.1         |
| 腎不全   | 16.9          | 50.0        | 28.9         | 63.5        | 52.9         |
| DIC   | 6.9           | 42.9        | 37.8         | 12.5        | 42.9         |
| 心不全   | 0.8           | 2.4         | 8.9          | 0           | 28.6         |

表6. 急性肝不全，LOHFにおける合併数と内科治療による救命率（2016年：295例）

|     | 肝 炎           |                 |             |                |              |               |             |               | 肝炎以外<br>n=70 |                 |
|-----|---------------|-----------------|-------------|----------------|--------------|---------------|-------------|---------------|--------------|-----------------|
|     | 非昏睡型<br>n=130 |                 | 急性型<br>n=42 |                | 亜急性型<br>n=45 |               | LOHF<br>n=8 |               |              |                 |
|     | 症例数           | 率<br>(%)        | 症例数         | 率<br>(%)       | 症例数          | 率<br>(%)      | 症例数         | 率<br>(%)      | 症例数          | 率<br>(%)        |
| 0   | 89            | 100<br>(89/89)  | 7           | 100<br>(5/5)   | 12           | 77.5<br>(3/4) | 0           | -             | 16           | 90.9<br>(10/11) |
| 1   | 28            | 84.0<br>(21/25) | 12          | 77.8<br>(7/9)  | 16           | 9.1<br>(1/11) | 4           | 33.3<br>(1/3) | 13           | 66.7<br>(8/12)  |
| 2   | 8             | 37.5<br>(3/8)   | 16          | 50.0<br>(6/12) | 14           | 8.3<br>(1/12) | 3           | 33.3<br>(1/3) | 18           | 35.3<br>(6/17)  |
| 3   | 4             | 25.0<br>(1/4)   | 6           | 0<br>(0/6)     | 2            | 0<br>(0/2)    | 1           | 0<br>(0/1)    | 13           | 53.8<br>(7/13)  |
| 4以上 | 1             | 0<br>(0/1)      | 1           | 0<br>(0/1)     | 1            | 0<br>(0/1)    | 0           | -             | 10           | 40.0<br>(4/10)  |

表7. 急性肝不全，LOHF（肝炎症例）における治療（2016年：225例）

|           | 非昏睡型<br>n=130 | 急性型<br>n=42 | 亜急性型<br>n=45 | LOHF<br>n=8 |
|-----------|---------------|-------------|--------------|-------------|
| 副腎皮質ステロイド | 68.5          | 58.1        | 77.7         | 87.5        |
| GI療法      | 1.5           | 4.7         | 2.2          | 0           |
| 特殊組成アミノ酸  | 6.2           | 11.6        | 8.9          | 0           |
| 血漿交換      | 14.6          | 72.1        | 77.7         | 50.0        |
| 血液濾過透析    | 10.8          | 76.7        | 73.3         | 75.0        |
| プロスタグランジン | 0             | 0           | 0            | 0           |
| インターフェロン  | 2.3           | 2.3         | 2.2          | 12.5        |
| サイクロスポリン  | 0.8           | 2.3         | 0            | 0           |
| 核酸アナログ    | 16.9          | 34.9        | 11.1         | 25.0        |
| 抗凝固療法     | 16.9          | 32.6        | 35.6         | 0           |
| 肝移植（症例数）  | 2.3(3)        | 20.9(9)     | 33.3(15)     | 12.5(1)     |

表8. 急性肝不全，LOHFの予後（2016年：295例）

| 肝 炎  | 非昏睡型<br>(n=130)   | 急性型<br>(n=42)   | 亜急性型<br>(n=45)  | LOHF<br>(n=8) |
|------|-------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| 内科治療 | 89.8<br>(114/127) | 54.5<br>(18/33) | 16.7<br>(5/30)  | 28.6<br>(2.7) |
| 肝移植  | 100<br>(3/3)      | 88.8<br>(8/9)   | 93.3<br>(14/15) | 100<br>(1/1)  |
| 全 体  | 90.0<br>(117/130) | 61.9<br>(26/42) | 42.2<br>(19/45) | 37.5<br>(3/8) |
| 肝炎以外 | 非昏睡型<br>(n=42)    | 急性型<br>(n=23)   | 亜急性型<br>(n=4)   | LOHF<br>(n=1) |
| 内科治療 | 72.5<br>(29/40)   | 28.6<br>(6/21)  | 0<br>(0/2)      | -             |
| 肝移植  | 100<br>(2/2)      | 50.0<br>(1/2)   | 100<br>(2/2)    | 100<br>(1/1)  |
| 全 体  | 73.8<br>(31/42)   | 30.4<br>(7/23)  | 50.0<br>(2/4)   | 100<br>(1/1)  |

表9. 急性肝不全，LOHFの成因と内科的治療による救命率（2016年：肝移植非実施の260例）

|         | 非昏睡型         | 急性型         | 亜急性型        | LOHF       |
|---------|--------------|-------------|-------------|------------|
| ウイルス性   | 90.2 (46/51) | 50.0 (7/14) | 25.0 (1/4)  | 0 (0/2)    |
| A 型     | 100 (18/18)  | 100 (1/1)   | -           | -          |
| B 型     | 88.0 (22/25) | 41.7 (5/12) | 25.0 (1/4)  | 0 (0/2)    |
| 急性感染    | 100 (12/12)  | 62.5 (5/8)  | 50.0 (1/2)  | -          |
| Carrier | 76.9 (10/13) | 0 (0/4)     | 0 (0/2)     | 0 (0/2)    |
| 薬物性     | 80.0 (16/20) | 80.0 (4/5)  | 16.7 (1/6)  | -          |
| 自己免疫性   | 95.8 (23/24) | 50.0 (1/2)  | 16.7 (2/12) | 33.3 (1/3) |
| 成因不明    | 90.6 (29/32) | 50.0 (5/10) | 14.3 (1/7)  | 50.0 (1/2) |
| 肝炎以外    | 72.5 (29/40) | 28.6 (6/21) | 0 (0/2)     | -          |

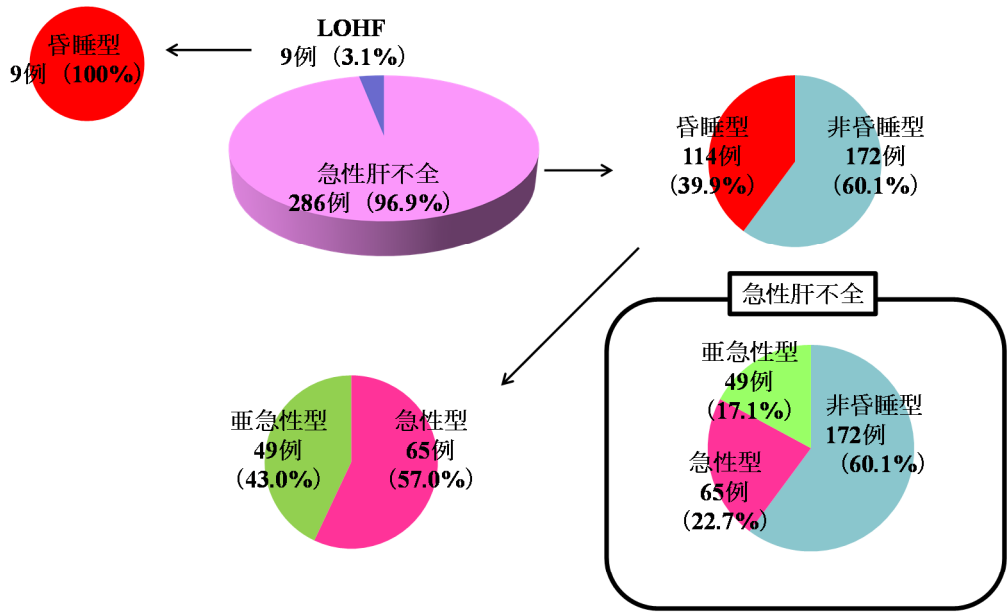


図1. わが国の急性肝不全, LOHF : 昏睡の有無 (2016年 : 295例)

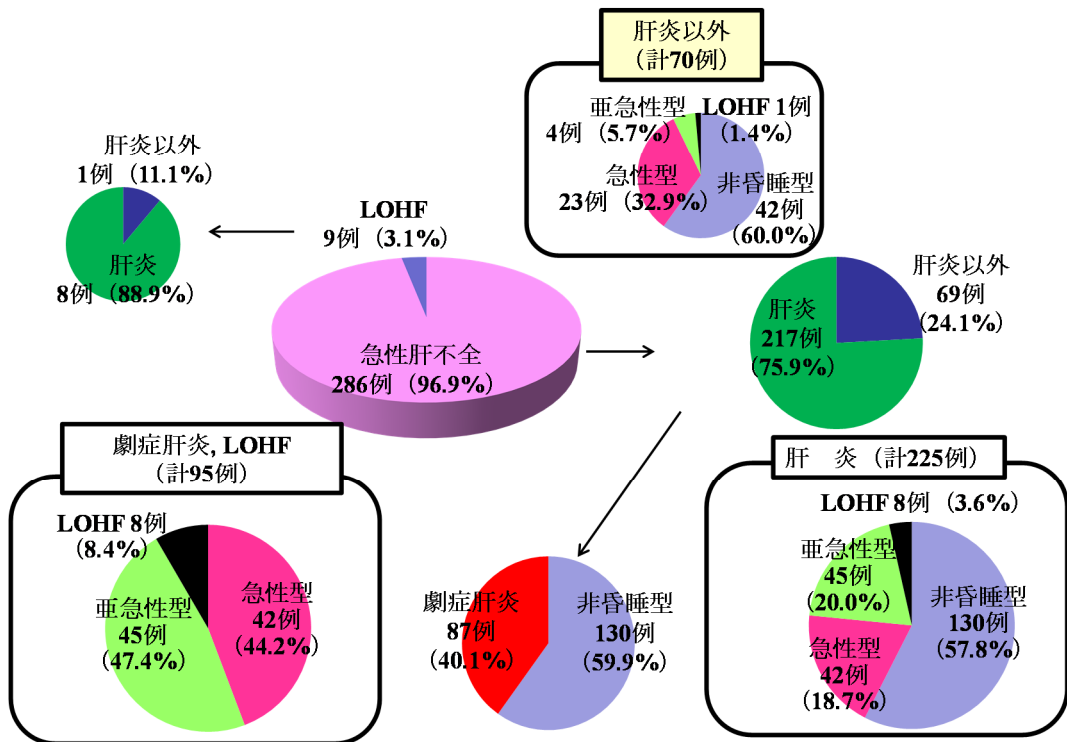


図2. わが国の急性肝不全, LOHF : 肝炎の有無 (2015年 : 295例)



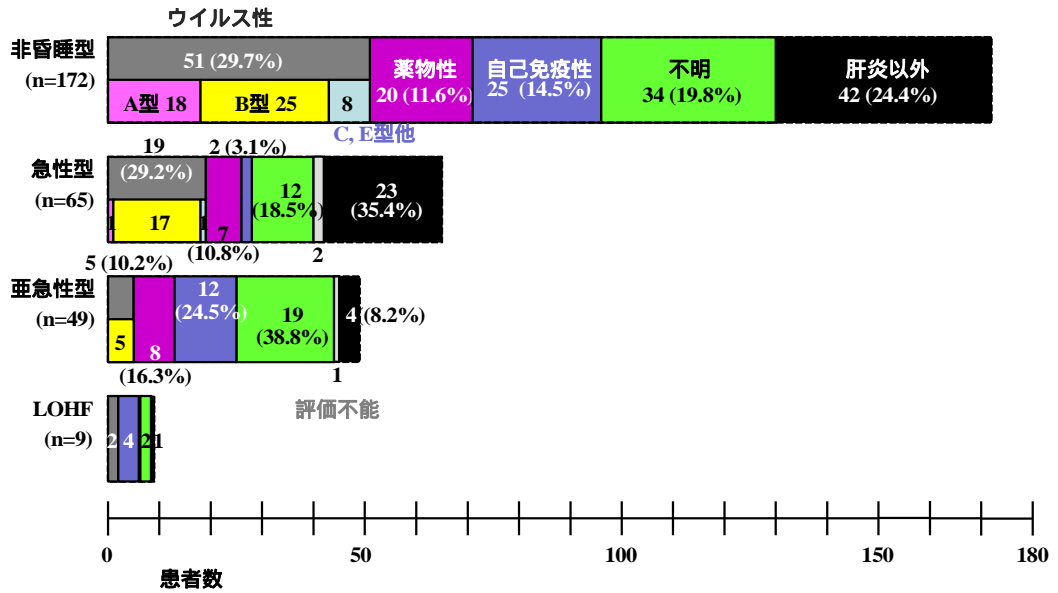


図3. わが国の急性肝不全，LOHF：全症例での成因（2016年：295例）

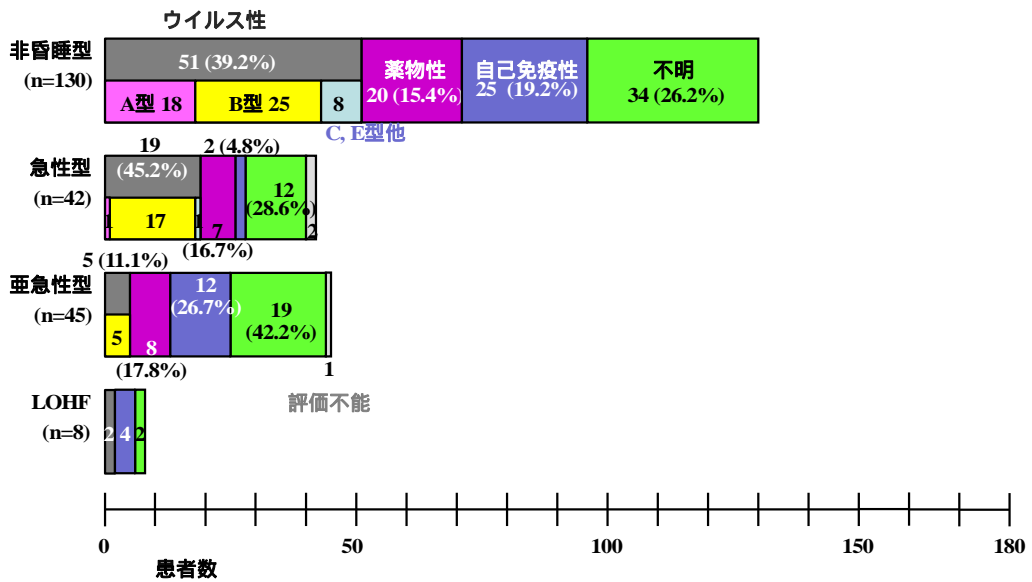


図4. わが国の急性肝不全，LOHF：肝炎症例での成因（2016年：225例）

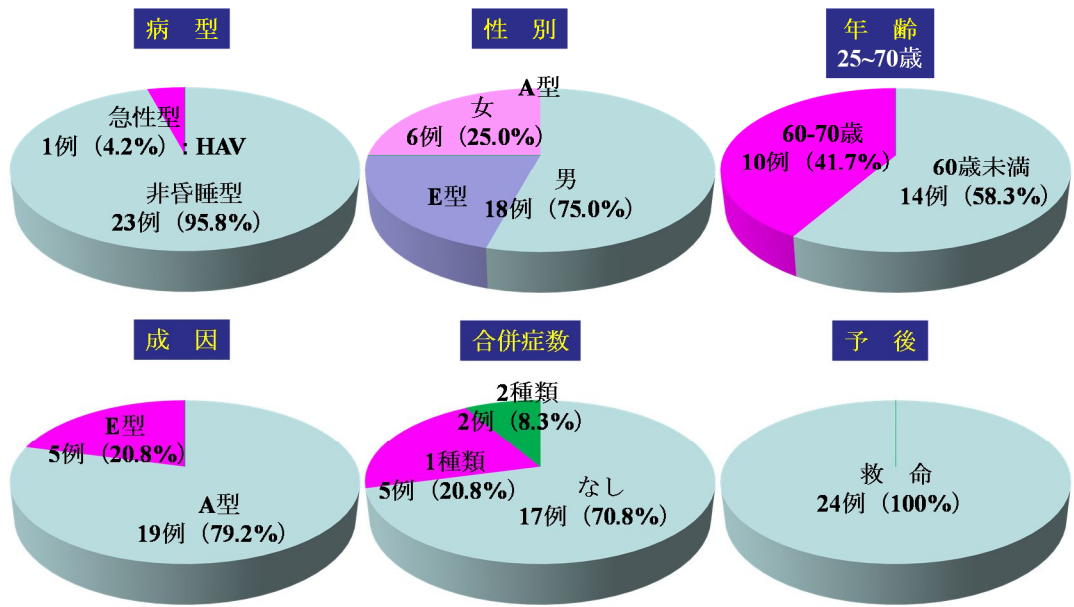


図5. 糞口感染による肝炎症例（A, E型）の特徴（2016年：24例）

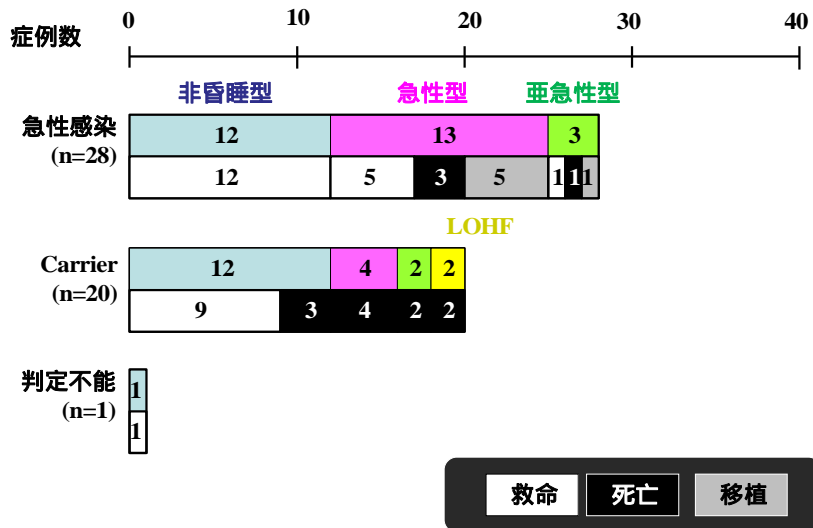


図6. 急性肝不全，LOHFにおけるHBV感染（2016年：49例）

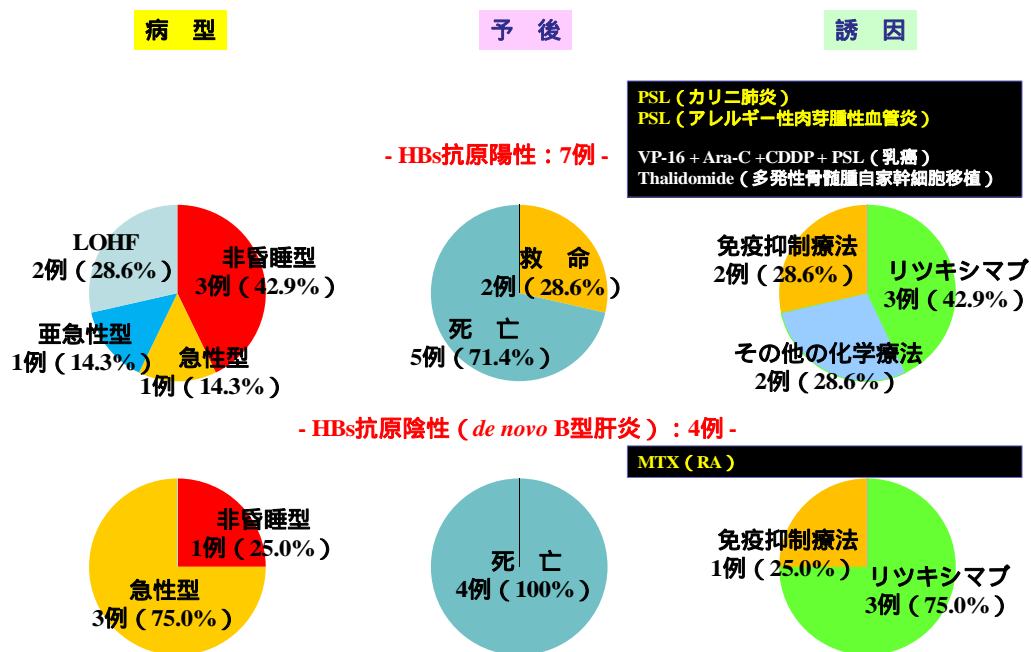


図7. 急性肝不全，LOHFにおけるHBV再活性化 (2016年：11例)

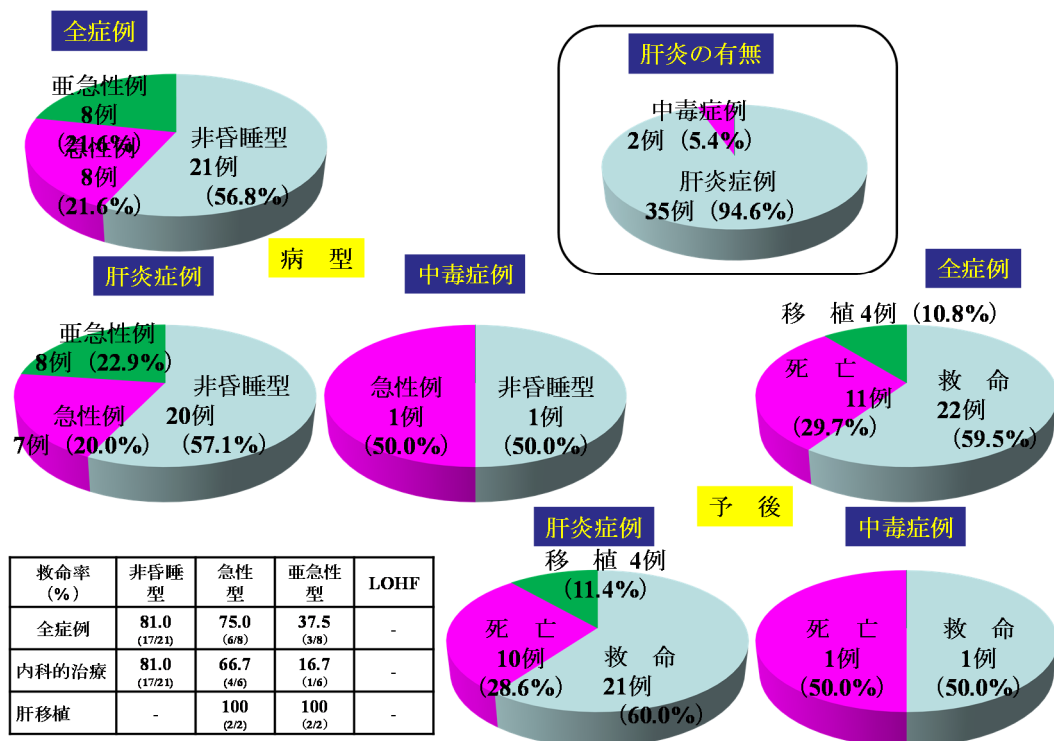
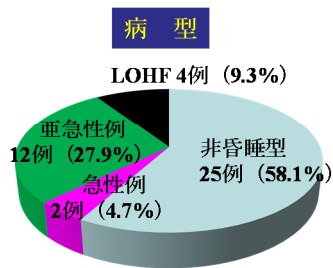
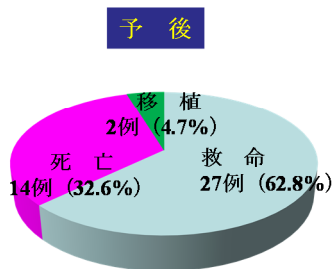


図8. 急性肝不全，LOHFにおける薬物性症例 (2016年：37例)

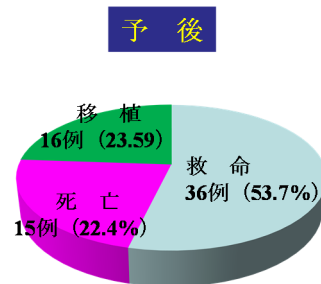
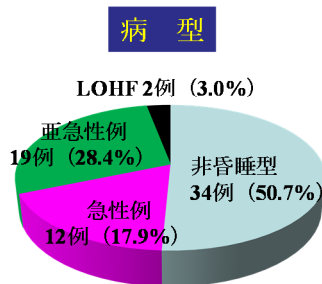


| 抗核抗体力価 (FA法) | 血清IgG濃度 (mg/dL) : 1,119~6,985 |             |         |    | 合計 |
|--------------|-------------------------------|-------------|---------|----|----|
|              | 1,870未満                       | 1,870~2,000 | 2,000以上 | 不明 |    |
| 40倍未満        | 2                             | 0           | 0       | 0  | 2  |
| 40-80倍       | 6                             | 1           | 15      | 0  | 22 |
| 160倍以上       | 2                             | 0           | 16      | 0  | 18 |
| 不明           | 0                             | 0           | 1       | 0  | 1  |
| 合計           | 10                            | 1           | 32      | 0  | 43 |



| 救命率 (%) | 非昏睡型            | 急性型           | 亜急性型           | LOHF          |
|---------|-----------------|---------------|----------------|---------------|
| 全症例     | 96.0<br>(24/25) | 50.0<br>(1/2) | 16.7<br>(2/12) | 50.0<br>(2/4) |
| 内科的治療   | 95.8<br>(23/24) | 50.0<br>(1/2) | 16.7<br>(2/12) | 33.3<br>(1/3) |
| 肝移植     | 100<br>(1/1)    | -             | -              | 100<br>(1/1)  |

図9. 急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2016年 : 43例)



| 救命率 (%) | 非昏睡型            | 急性型            | 亜急性型            | LOHF          |
|---------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|
| 全症例     | 91.2<br>(31/34) | 50.0<br>(6/12) | 63.2<br>(12/19) | 50.0<br>(1/2) |
| 内科的治療   | 90.6<br>(29/32) | 50.0<br>(5/10) | 14.3<br>(1/7)   | 50.0<br>(1/2) |
| 肝移植     | 100<br>(2/2)    | 50.0<br>(1/2)  | 91.7<br>(11/12) | -             |

図10. 急性肝不全, LOHFにおける成因不明例 (2017年 : 67例)

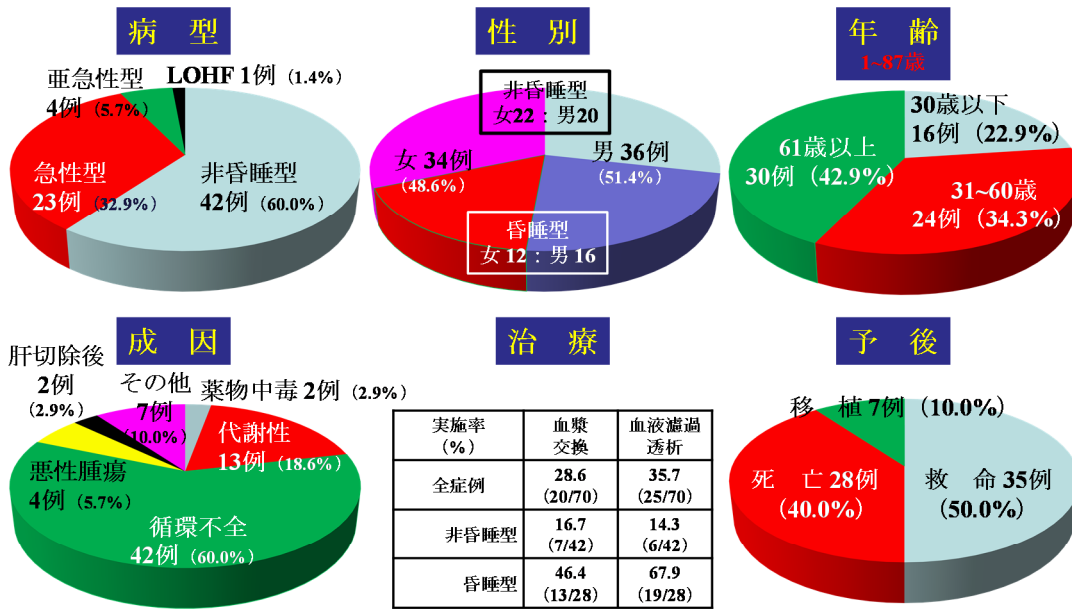


図11. 肝炎以外の急性肝不全, LOHF (2016年 : 70例)

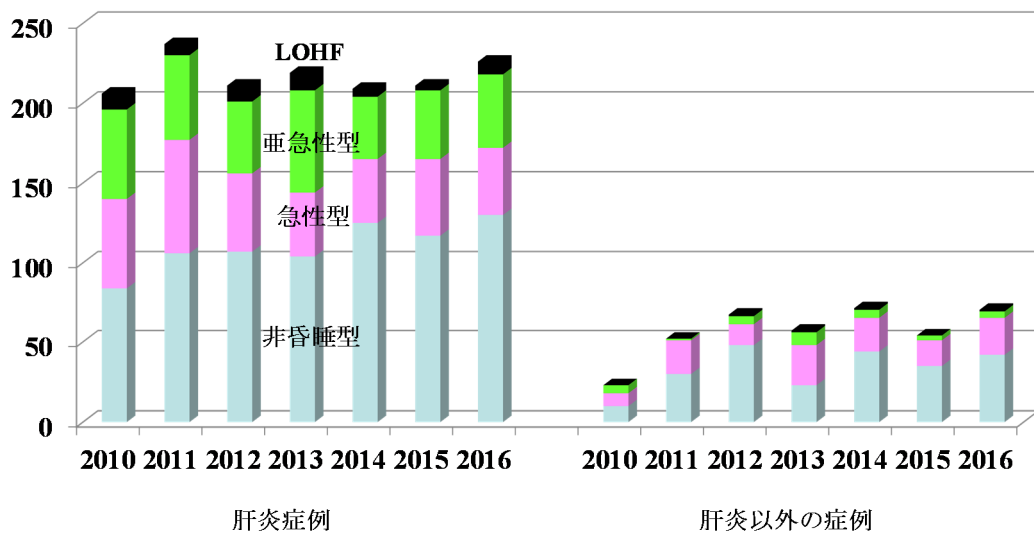


図12. 急性肝不全, LOHFの登録患者数 (2010~2016年 : 1,898例)

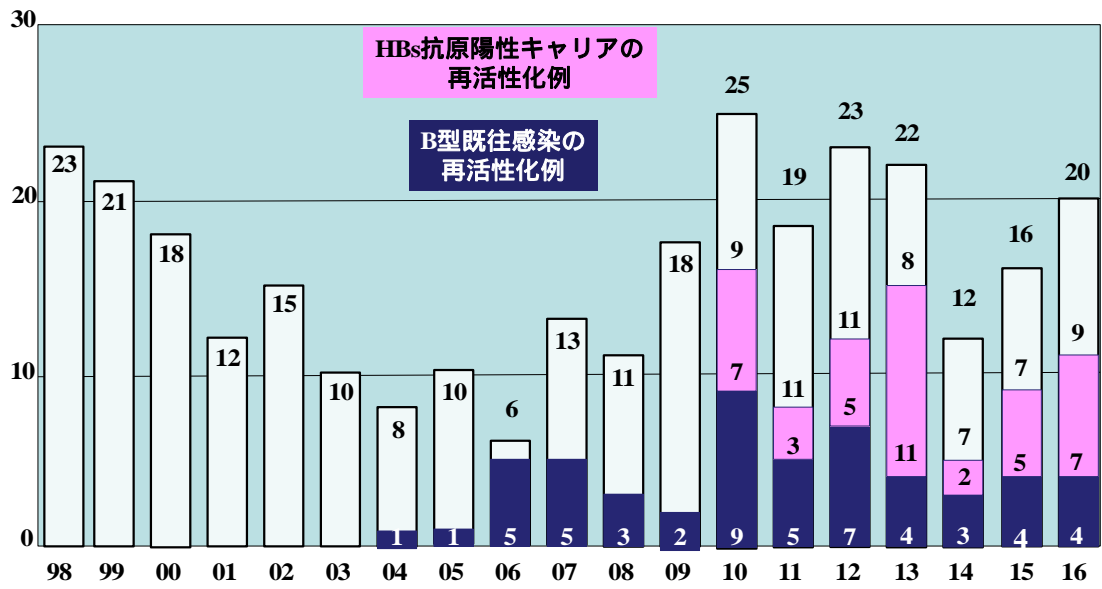


図13.急性肝不全，LOHFにおけるHBVキャリア例（1998~2016年）-2010年以降は非昏睡型も含む-

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

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF)  
の診断基準確立を目指した多施設共同調査

|       |       |                   |     |
|-------|-------|-------------------|-----|
| 研究分担者 | 持田 智  | 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 | 教授  |
| 同     | 井戸 章雄 | 鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病 | 教授  |
| 研究協力者 | 坂井田 功 | 山口大学 消化器病態内科      | 教授  |
| 同     | 横須賀 収 | 船橋中央病院            | 院長  |
| 同     | 滝川 康裕 | 岩手医科大学 消化器内科肝臓内科  | 教授  |
| 同     | 寺井 崇二 | 新潟大学 消化器内科学分野     | 教授  |
| 同     | 清水 雅仁 | 岐阜大学 第一内科         | 教授  |
| 同     | 井上 和明 | 昭和大学藤が丘病院 消化器内科   | 准教授 |
| 同     | 玄田 拓哉 | 順天堂大学静岡病院 消化器内科   | 准教授 |
| 研究代表者 | 滝川 一  | 帝京大学医学部内科学講座      | 教授  |

**研究要旨：**わが国では Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準が確立しておらず、その実態も不明である。診断基準を作成するための、劇症肝炎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 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、201年度以降、全国規模で前向き調査を実施して評価する。

共同研究者

中山伸朗 埼玉医大消肝内科准教授

植村隼人 埼玉医大消肝内科大学院生

国際的に統一されていない。欧州肝臓学会

(European Association for the Study of the

Liver: EASL) と米国肝臓学会 (the American

Association for the Study of Liver Diseases:

AASLD) が共同で EASL-AASLD consensus

definition を発表し [1], これを準拠して

EASL の慢性肝不全 (chronic liver failure: Clif)

委員会が、大規模な前向き研究である

CANONIC study を実施し、その結果を基に

ACLF の診断基準を提案した [2]。一方、ア

ジア太平洋肝臓学会 (the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: APASL) と

中国医学会 (Chinese Medical Association:

A. 研究目的

Acute on Chronic Liver Failure (ACLF: 慢性肝不全の急性増悪) は、慢性肝疾患、特に肝硬変を背景に発症する予後不良の病態であり、その病態解明と治療法の確立に向けて、海外では研究が進められている。しかし、ACLF の定義、診断基準は、未だ

CMA)は、それぞれ ACLF の診断基準を発表している [3-5]。わが国でも ACLF に相当する症例は決して稀ではないが、その診断基準は確立しておらず、その実態は不明である。

そこで、厚生労働省科学研究費補助金(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」班の劇症肝炎分科は、平成 27 年度にワーキンググループを立ち上げて、海外から発表された ACLF の診断基準を満たす症例の実態を調査することにした。9 施設から 112 例が登録され、以下の事項が明らかになった [6]。

(1) 109 例(97.3%)は APASL クライテリアの肝不全基準を満たし、CMA 基準のみを満たす症例はなく、EASL-Clif Consortium 基準のみを満たす症例は 2 例のみであった。

(2) APASL クライテリアでは除外する消化管出血が増悪要因の症例が 7 例存在した。

(3) APASL クライテリアの肝不全基準を満たす症例は、EASL-Clif Consortium 基準の grading で分類すると、救命率に差異が認められた。以上の結果を基に我が国における ACLF の診断基準を作成した。

## B. 診断基準

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、血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害を ACLF と診断する。

なお、その重症度に関しては、肝、腎、中枢神経、血液凝固、循環器、呼吸器の臓器機能障害の程度に応じて 4 段階に分類する(表 2)。

## C. 考案

パイロット研究で、わが国の ACLF の診断基準を満たした 109 例では、肝硬変の成因がアルコール性の症例が 59 例(54.1%)で、急性増悪要因はアルコール多飲が 50 例(45.9%)、細菌感染が 26 例(23.9%)であった。欧米の検討では、肝硬変の成因はアルコール性が 56.1%であるが、急性増悪要因はアルコール性が 24.1%に過ぎず、細菌感染が 32.7%を占めていた [2]。一方、中国

では、肝硬変の成因は B 型が 52.5%で、アルコール性は 37.1%。急性増悪要因はそれぞれ 25.0%と 17.4%、細菌感染が 43.5%であった [5]。わが国の ACLF は、欧米のみならず、アジア諸国ともその実態が異なり、重症型アルコール性肝炎が主体と考えられた。

## D. 結語

わが国における ACLF の診断基準を確立した。この基準によると、わが国の ACLF は重症型アルコール性肝炎が主体で、その実態は海外とは異なっている。2018 年度以降は全国調査を前向きに実施して、これら実態を検証する必要がある。

## F. 参考文献

1. Jalan R, *et al.* Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-1348.
2. Moreau R *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426-37.
3. Sarin SK *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int*. 2014; 8: 453-71.
4. Zheng SJ *et al.* Prognostic value of M30/M65 for outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 2403-11.
5. Zhang Q *et al.* Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PLoS One*. 2015 18; 10: e0122158. doi: 10.1371/journal.pone.0122158. eCollection 2015.
6. Nakayama N, *et al.* . A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018 Jan 17. doi: 10.1111/hepr.13064. [Epub ahead of print]

## G. 研究発表

1. 論文発表



Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H, Mochida S. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018 Jan 17. doi: 10.1111/hepr.13064. [Epub ahead of print]

Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018 Jan 23. doi: 10.1111/hepr.13066. [Epub ahead of print]

持田 智, 中山伸朗, 井戸章雄, 井上和明, 玄田拓哉, 滝川康裕, 坂井田功, 寺井崇二, 横須賀収, 清水雅仁, 滝川 一. 我が国におけるAcute-On-Chronic Liver Failure ( ACLF ) の診断基準 ( 案 ). *肝臓* 2018; 59: 155-161.

表 1. わが国における acute-on chronic liver failure ( ACLF ) の重症度分類

a) 臓器不全の基準

| 臓器機能 | 基準   |
|------|--|
| 肝臓   | 血清総ビリルビン値 $\geq 12$ g/dL   |
| 腎臓   | 血清クレアチニン値 $\geq 2$ g/dL<br>ないし血液透析の実施  |
| 中枢神経 | 昏睡 III 度以上の肝性脳症 ( 犬山分類 )   |
| 血液凝固 | プロトロンビン時間 INR $> 2.5$<br>ないし末梢血血小板数 $\leq 20,000 /\mu\text{L}$   |
| 循環器  | ドパミンないしドブタミンの投与  |
| 呼吸器  | 動脈酸素分圧 ( PaO <sub>2</sub> ) / 吸入酸素分圧 ( FiO <sub>2</sub> ) $\leq 200$<br>ないし経皮的動脈酸素飽和度 ( SpO <sub>2</sub> ) / FiO <sub>2</sub> $\leq 200$ |

b) 重症度の基準

| Grade | 基準   |
|-------|--|
| 0     | (1) 臓器機能不全なし<br>(2) 腎臓以外の単一臓器機能不全で、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満かつ肝性脳症なし<br>(3) 中枢神経の単一機能不全で、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満   |
| 1     | (1) 腎臓機能不全のみ<br>(2) 肝臓、血液凝固、循環器ないし呼吸器いずれか単一臓器機能不全で、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2 mg/dL 未満ないし昏睡 I, II 度の肝性脳症<br>(3) 中枢神経の単一機能不全で、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2 mg/dL 未満 |
| 2     | (1) 2 臓器以上の機能不全  |
| 3     | (1) 3 臓器以上の機能不全  |

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

急性肝炎重症化予測因子としてのプロトロンビン時間の有用性の検討

研究分担者 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 教授

研究要旨：急性肝不全を早期に診断し、予後を予測する目的で急性肝障害の PT の経過を後方視的に検討した。劇症肝炎 WG 参加施設による多施設共同研究を計画したが、本年度は先行研究として鹿児島大学の症例のみで解析を行った。対象は 90 例で、肝疾患での死亡例は PT が早期から延長し、そのまま推移した。早期の PT が延長している例でも生存例では速やかに PT が回復していた。発症早期の PT の推移で予後を予測できる可能性が示唆されたが、症例が限られ、成因ごとの解析は困難であった。次年度は症例を蓄積し、成因ごとの検討を進める必要がある。

A. 研究目的

急性肝不全は予後不良の疾患であり、その原因はウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害などに加え、虚血性肝疾患や悪性腫瘍の肝浸潤等の肝炎以外を成因にするものも含まれ多岐にわたる。一方、急性肝不全の成因を網羅した調査や予後予測式の報告は無い。急性肝障害の PT の推移を発症早期から検討し、予後との関連を解析することが必要と考えられ、今回の研究を着想した。

本研究の目的は、急性肝障害を対象に、急性肝不全の診断項目であるプロトロンビン時間の経過、および急性肝不全への進行の割合、背景疾患による差異の有無を後方視的手法で明らかにすることである。本研究により、プロトロンビン時間を指標とした的確な治療開始時期を明らかにし、積極的に治療介入することで、急性肝不全の発症率を低下させることが期待できる。

B. 研究方法

対象は 2010 年 1 月 1 日から平成 2015 年 12 月 31 日までに発症し、鹿児島大学病院消化器センター消化器内科および共同研究施設にて加療を行った急性肝障害患者のうち、経過中に ALT 300U/L 以上を呈した症例。対象の PT 値の経過と転帰、成

因やその他の臨床検査値の推移について検討した。なお、本年度は先行研究として鹿児島大学病院の症例のみ解析した（倫理面への配慮）

本研究は、患者個人への同意取得はしないが、鹿児島大学病院ホームページ上に本研究の実施を公開し、研究対象者またはその代諾者が研究の対象になることを拒否できる機会を保障する。研究対象者は、各共同研究機関で匿名化され、個人の特長ができないように配慮してデータベース作成を行う。データベースには、通し番号・

表 (1). 患者背景

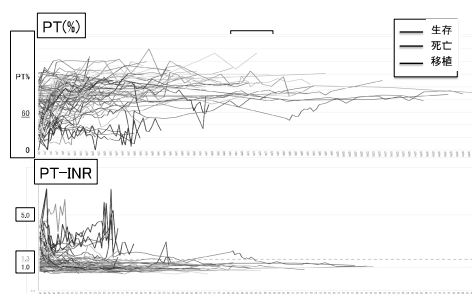
| (N = 90)                     |             |         |
|------------------------------|-------------|---------|
| 性別, n (%)                    |             |         |
| 男性                           | 28          | 31.1%   |
| 女性                           | 62          | 68.9%   |
| 年齢 (歳), 平均 ± SD, 中央値 (Range) | 54.6 ± 18.0 |         |
|                              | 59          | (11-86) |
| 成因, n (%)                    |             |         |
| ウイルス性                        |             |         |
| HAV                          | 9           | 10.0%   |
| HBV 初感染                      | 8           | 8.9%    |
| HBV キャリア                     | 6           | 6.7%    |
| HEV                          | 1           | 1.1%    |
| その他のウイルス                     | 3           | 3.3%    |
| 自己免疫性肝炎                      | 30          | 33.3%   |
| 薬物性                          | 22          | 24.4%   |
| 循環不全                         | 4           | 4.4%    |
| その他                          | 3           | 3.3%    |
| 成因不明                         | 4           | 4.4%    |
| 病型, n (%)                    |             |         |
| 急性肝炎 (40% ≤ PT(%))           | 55          | 61.1%   |
| 非昏睡型 急性肝不全                   | 26          | 28.9%   |
| 昏睡型 急性肝不全 (急性型)              | 2           | 2.2%    |
| 昏睡型 急性肝不全 (亜急性型)             | 7           | 7.8%    |
| 遷延性肝不全                       | 0           | 0       |
| 肝性脳症, n (%)                  | 9           | 10.0%   |
| 転帰, n (%)                    |             |         |
| 内科治療生存                       | 80          | 88.9%   |
| 肝移植                          | 1           | 1.1%    |
| 内科治療死亡                       | 9           | 10.0%   |

年齢・性別・診断名・診断日・および経過中の検査成績が含まれるが、個人識別情報や要配慮個人情報は含まれない。また、提供された資料は本研究のためのみに使用する

### C. 研究結果

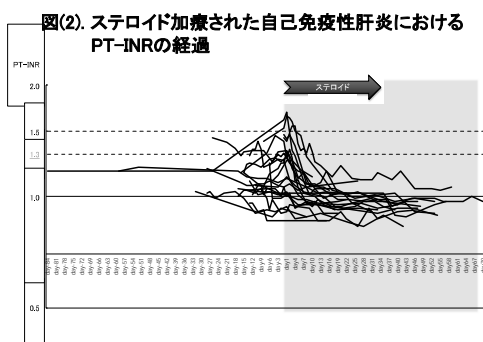
期間中に選択基準に合致する症例は90例であった(表(1))。男性が31.1%、年齢は中央値で59歳(11-86歳)であった。成因は自己免疫性肝炎が30例(33.3%)で最も多く、次いで薬物性肝障害が22(22.4%)を占めていた。病型は非昏睡型の急性肝不全が26例(28.9%)、昏睡型は急性型2例(2.2%)、亜急性型7例(7.8%)であった。転帰は内科的治療で生存が80例(88.9%)、肝移植1例(1.1%)、内科的治療で死亡が9例(10.0%)であった。死亡例のうち7例は、PT% 60%およびPT-INR 1.3で推移し、改善なく死亡した。2例はPTの延長はなく、肝疾患以外の合併症で死亡した(図(1))。

図(1). PT値の経過



自己免疫性肝炎は全例生存していたが、多くがPTの再増悪時にステロイドが開始されていた。

薬物性肝障害では3例が死亡、1例が肝移植と内科的治療での救命困難例が認められたが、いずれも初回検査時からPTの延長を認めていた。



### D. 考察

今回の検討において、予後不良の症例は、多くが初回検査時からPTの延長を認めた。一方、初回のPTが延長していても、速やかに改善する症例も認め、治療開始早期のPTの推移が予後と関係すると考えられた。

成因ごとの症例数が限られ、成因ごとの検討を行うには多施設の症例の集積が必要と考えられた。

### E. 結論

初回検査値からの早期のPTの推移で予後を予測できる可能性が示唆された。次年度は症例を蓄積し、成因ごとの検討を進める必要がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Mochida S, et al. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. Hepatol Res.48. 219-224. 2018.

2) Nakayama N, et al. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. Hepatol Res.48. 303-312. 2018.

3) Nakao M, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. J Gastroenterol.doi:10.1007/s00535-017-1394-2. 2017

4) Mawatari S, et al. The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury. J Gastroenterol. doi: 10.1007/s00535-017-1421-3. 2017

2. 学会発表

1) 森内昭博 他 .PT-INR を指標とした急性肝障害患者への治療介入時期と治療目標の設定 . 第 53 回日本肝臓学会総会 . 広島 . 2017 年 6 月 8 日 .

2) 森内昭博 他 . 高齢者における急性肝不全の特徴 . 第 43 回日本急性肝不全研究会 . 広島 . 2017 年 6 月 7 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  
なし

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

急性肝障害患者における重症化予測精度向上を目指した検討

研究協力者 滝川 康裕 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 教授

研究要旨：急性肝不全昏睡型の予後改善を目的として、広域診療ネットワークを構築し、既報の劇症化予知式を基に早期搬送・治療介入を行っている。しかし、この方法によっても内科救命しえない例に対し早期に肝移植の準備を進める目的で、搬送後更に正確な重症度評価法を確立することを目的とした。2011年1月から2016年10月までに入院加療した急性肝不全82名のうち入院3日以内に施行されたアジアロシンチグラフィー（15分後肝臓集積率：LHL15）が施行できた64名を対象に予後予測の有用性を検討した。予後に対して2項ロジスティック解析をおこなったところLHL15のみが有意な因子として抽出された(Odds ratio 0.717 [95% confidence interval: 0.541-0.951]、p=0.0208)。予後予測のCut off値は0.737でAUCは0.971、感度・特異度ともに93.8%であった。早期重症化予測としてアジアロシンチグラフィーが有用であった。

共同研究者

柿坂啓介 岩手医科大学内科学講座  
消化器内科肝臓分野助教  
鈴木悠地 岩手医科大学内科学講座  
消化器内科肝臓分野助教

A．研究目的

急性肝障害の約1～2%が急性肝不全昏睡型に移行し、昏睡を発症した約70%が死亡する。急性肝不全昏睡型の救命率は依然不良である。北東北における肝不全への集学的治療（肝移植を含む）を行う専門施設として広域診療ネットワークを構築し、重症化または重症化の可能性の高い症例の早期治療介入を行っている。これまでの研究から、早期搬送システムを用いた治療介入が、脳症発症の予防・予後を改善することが明らかになった。一方で内科的治療では治癒が困難となる症例が存在し、早期に肝移植の適応を考慮することも予後を改善するためには重要である。そのため難治例に対して肝移植の方針決定を円滑に行えるように早期搬送後の詳細な重症度評価法を確立することを目的とした。

B．研究方法

2011年1月から2016年10月までに入

院加療した急性肝不全82名を対象としてアジアロシンチグラフィーによる予後予測の有用性を検討した。アジアロシンチグラフィーは15分の肝への集積を心臓と肝への集積の合計で割った値をLHL15として表記した。本研究は岩手医科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。

C．研究結果

悪性腫瘍による急性肝不全2名および入院3日以内にアジアロシンチグラフィーを施行できなかった16名を除外し64名で検討した。患者背景は年齢57.0 ± 16.5 (41-68)、男性29名(45.3%)、48名が生存、5名が肝移植となった。血液検査は表1に示す。

対象群を予後により生存および死亡/肝移植の2群に分けて検討したところ入院時肝性脳症併存割合(5/16 [31.2%] vs. 0/48 [0%])、T-Bil(17.6 [10.2-22.3] mg/dL vs. 8.2 [2.6-16.4])、PT-INR(2.04 [1.64-3.20] vs. 1.56 [1.42-1.98])、HGF(3.65 [1.32-8.02] ng/mL vs. 0.86 [0.57-1.61])、MELDスコア(12.6 [11.9-15.5] vs. 10.2 [8.5-11.3])が有意に高値、AST(210 [103-1281] U/mL vs.

995 [382-2036])、LHL15 (0.676 [0.620-0.726] vs. 0.851 [0.804-0.881]) が有意に低値であった(表2)。

予後に対して2項ロジスティック解析をおこなったところLHL15のみが有意な因子として抽出された(Odds ratio 0.717 [95% confidence interval: 0.541-0.951]、p=0.0208)。予後予測能を検討するためにROC解析を行った。Youden indexを用いて算出したCut off値は0.737であった。このときのAUCは0.971、感度・特異度ともに93.8%であった(図1)。

#### D. 考察

内科救命困難な急性肝不全の救命率改善には予後予測に基づいた円滑な移植医療への移行が重要である。そのためには重症化予測の精度向上が必須となる。本研究によりアジアロシンチグラフィーを用いた肝細胞機能評価が予後予測に有用であることが示された。

予後により2群に分けた場合、PT-INRやMELDスコアも有意差を示した。しかし多変量解析ではLHL15のみが抽出された。急性期には局所の播種性血管内凝固症候群を反映し、タンパク合成能以外の要因でもPT-INRが変動するのに比べて、LHL15が肝細胞機能をより正確に反映できたものと考えられた。アジアロシンチグラフィーの予後予測の有用性を今後前向きに検討していく必要があると考えられた。

#### E. 結論

広域診療ネットワークにより抽出された急性肝不全の早期重症化予測としてアジアロシンチグラフィーが有用であることが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Suzuki Y, Kakisaka K, Kuroda H, Sasaki T, Takikawa Y.  
Spleenic infarction associated with acute infections mononucleosis. *Korean J Intern Med.* 2018;33(2):451-452
2. Yoshida Y, Okada Y, Suzuki A, Kakisaka K, Miyamoto Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Nishizawa T, Okamoto H.

Fatal acute hepatic failure in a family infected with the hepatitis A virus subgenotype 1B: A case report. *Medicine (Baltimore)* 96 e7847 2017

3. Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, Kuroda H, Takikawa Y. :  
Appropriate timing to start and optimal response evaluation of high-dose corticosteroid therapy for patients with acute liver failure. *J Gastroenterol.* 52 977-985 2017
4. Kawaguchi T, Konishi M, Kato A, Kato M, Kooka Y, Sawara K, Endo R, Torimura T, Suzuki K, Takikawa Y. Updating Neuropsychological Test System for the Elderly and Modern Touch Screen Tablet Society by Resetting of the Cut-off Values. *Hepatol Res.* 47 1335-1339. 2017
5. Suzuki K, Kumagai I, Yoshida Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Kamiya R, Kondo K, Kato A, Chiba T, Okamoto H. Asymptomatic acute hepatitis E in a female patient with ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol.* 10 255-260 2017

##### 2. 学会発表

1. 遠藤啓、柿坂啓介、及川隆喜、滝川康裕.: 門脈血栓症が肝硬変の予備軍および予後に与える影響. 第21回日本肝臓学会大会 福岡 10月13日 2017年
2. 柿坂啓介、片岡晃二郎、鈴木悠地、宮本康弘、滝川康裕 薬物性肝障害による急性肝不全の病態解明と早期診断の試み 第43回日本急性肝不全研究会 広島 06月7日 2017年
3. 宮本康弘、鈴木悠地、柿坂啓介、滝川康裕 脳死肝腎同時移植により救命しえた昏睡型急性肝不全の1例 第43回日本急性肝不全研究会 広島 06月7日 2017年
4. 柿坂啓介、宮本康弘、滝川康裕.

急性肝障害における薬物性肝障害の重症度評価の問題について.

第 53 回日本肝臓学会総会 広島  
06 月 8 日 2017 年

5. 黒田英克、柿坂啓介、滝川康裕.  
組織硬度指標および血流指標による急性肝組織障害の評価と予後予測. 第 53 回日本肝臓学会総会 広島  
06 月 8 日 2017 年
6. 宮本康弘、柿坂啓介、滝川康裕  
北東北における急性肝不全治療の現状と問題点第 53 回日本肝臓学会総会 広島 06 月 8 日 2017 年
7. 黒田 英克.滝川康裕 肝硬度と血流指標による急性肝組織障害の評価と予後予測.日本超音波医学会第 53 回東北地方会学術集会.仙台. 2017 年 03 月 12 日
8. 宮本康弘、柿坂啓介、滝川康裕.  
当院における急性肝不全治療の現状. 第 103 回日本消化器病学会総会. 東京. 04 月 20 日 2017 年
9. 宮本 康弘,柿坂 啓介,鈴木 悠地,滝川 康裕. 急性肝不全治療の現状と課題. 第 114 回日本内科学会総会. 東京. 04 月 15 日 2017 年

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



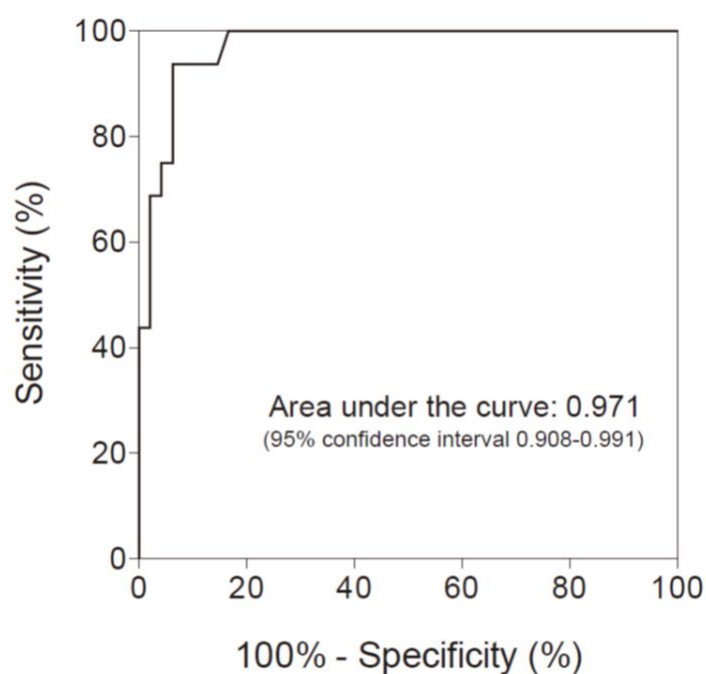
表 1 . 患者背景

|   | <b>N=64</b>         |
|---|---------------------|
| Age                                     | 57.0 ± 16.5 (41-68) |
| Male (%)                                | 29 (45.3%)          |
| Etiology                                |                     |
| Autoimmune                              | 12                  |
| Drug                                    | 6                   |
| HBV                                     | 11                  |
| Other viruses                           | 8                   |
| Unknown                                 | 19                  |
| Other                                   | 8                   |
| Survived without transplantation, n (%) | 48(75.0%)           |
| Received transplantation, n (%)         | 5(7.8%)             |
| Deceased                                | 11(17.2%)           |
| AST(U/L)                                | 810(234-2016)       |
| ALT(U/L)                                | 1076(396-2133)      |
| Bilirubin(mg/dL)                        | 10.7(3.4-18.0)      |
| PT-INR                                  | 1.65(1.45-2.16)     |
| HGF(ng/mL)                              | 1.23(0.63-1.99)     |
| MELD                                    | 10.9(8.9-12.6)      |
| LHL15                                   | 0.826(0.725-0.876)  |

表 2 . 予後別にみた 2 群間比較

|                           | 死亡または肝移植 (N=16)    | 生存 (N=48)          | P value |
|---------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Age                       | 60.5(50-68)        | 56.0(39-67)        | 0.4005  |
| Male: Female              | 8:8                | 21:27              | 0.7744  |
| Hepatic coma on admission | 5/16(31.2%)        | 0/48(0%)           | 0.0006  |
| AST(U/L)                  | 210(103-1281)      | 995(382-2036)      | 0.0105  |
| ALT(U/L)                  | 723(311-1163)      | 1449(550-2473)     | 0.0545  |
| Bilirubin(mg/dL)          | 17.6(10.2-22.3)    | 8.2(2.6-16.4)      | 0.0065  |
| PT-INR                    | 2.04(1.64-3.20)    | 1.56(1.42-1.98)    | 0.0112  |
| HGF(ng/mL)                | 3.65(1.32-8.02)    | 0.86(0.57-1.61)    | <0.0001 |
| MELD                      | 12.6(11.9-15.5)    | 10.2(8.5-11.3)     | <0.0001 |
| LHL15                     | 0.676(0.620-0.726) | 0.851(0.804-0.881) | <0.0001 |

図 1 .ROC 解析による LHL15 の予後予測精度の評価



|       | Cutt off line | Sensitivity | Specificity | PPV   | NPV   |
|-------|---------------|-------------|-------------|-------|-------|
| LHL15 | 0.737         | 93.8%       | 93.8%       | 83.3% | 97.8% |

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

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

新規発症急性自己免疫性肝炎の組織診断と長期経過

研究協力者 加藤 直也 千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学 教授

**研究要旨:**組織学的に急性肝炎を呈する急性発症型自己免疫性肝炎(A-AIH)は重症化と関連する。今回、2001年にA-AIHのeligibility criteriaを独自に作成し、それに基づいて前向きにfollow-upしてきた単一市中病院の非重症例の長期経過を組織学的急性肝炎群と慢性肝炎群に分けて解析した。30症例中45%が組織学的急性肝炎、55%が慢性肝炎であり、平均観察期間は $8.1 \pm 5.3$  (2.1-16.2)年であった。ALT、IgGの推移、治療反応性、再燃は組織学的急性肝炎群と慢性肝炎群で差異を認めず、非重症A-AIHの長期予後は良好であった。慢性肝炎群の中には、新生線維が主体で、急速な線維化の進展をきたしたと考えられる症例も少なからず認められ、それらは病態として遷延した急性肝炎あるいは慢性肝炎への移行期と考えられた。A-AIHの病態を理解し、適切に診断・治療を行ない、重症化を抑制する上で、既存線維と新生線維の鑑別が重要と思われる。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院  
消化器内科学

安井 伸 千葉大学大学院  
消化器内科学

横須賀 収 千葉大学大学院  
消化器内科学名誉教授

A-AIHの組織像については、1995年にMayo Clinicから、「26例中25例で既存の線維化を伴う慢性肝炎」であり、急性肝炎の存在を否定する報告があって以来、欧米ではそれがコンセンサスとなってきた[1]。

しかしながら、自験のA-AIHの組織像を検討すると、非重症例では半数が急性肝炎型であるのに対して、重症例では75%、劇症例では90%が急性肝炎型であり、組織学的には急性肝炎型がA-AIHの重症化と関連していると考えられる(図1)[2]。また、2000年以降、本邦を中心に組織学的急性肝炎を呈するAIHの報告がなされ、提言も行われた[3]。

A-AIHの診断基準が存在しなかったため、その長期経過、特に組織学的急性肝炎型の長期経過は明らかでない。今回、2001年に独自のA-AIHのeligibility criteriaを作成し、それに基づいて診断し前向きにfollow-upしてきた症例の長期経過を組織学的急性肝炎群と慢性肝炎

**A. 研究目的**

急性発症型自己免疫性肝炎(acute onset autoimmune hepatitis, A-AIH)には診断のためのgold standardが存在しない。成因不明の急性肝炎と判断されて適切な治療が行われず、亜急性の経過で重症化・劇症化した場合、免疫抑制療法にも抵抗性となり、予後不良である。

群に分けて解析した。

## B. 研究方法

2001-2015年に単一市中病院にて診断し治療を導入した非重症(PT活性>40%, INR<1.5)の急性発症型自己免疫性肝炎(acute onset autoimmune hepatitis, A-AIH)で2年間以上経過観察できた30例を対象として、臨床病理学的な長期経過を検討した。「2年間以上」とはステロイドが維持量になってから1年以上観察したことを意味している。

非重症例を対象としたのは、通常肝生検が施行可能で、治療修飾を受けていない組織を検討するためである。また、診断、治療プロトコルのbiasを極力除外する目的で、単一者(KF)が診断し治療導入を行なえる単一施設での検討を行なった。

AIHの診断は、国際AIHグループの1999年のrevised original criteria、A-AIHに矛盾しない組織所見によって行なった。また、「Acute onset」については以下のeligibility criteriaを2001年に定義した。(1)新規に発症した肝障害、(2)慢性肝障害の既往がない、(3)HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, HSV, CMVなどの活動性ウイルス性肝障害、薬剤性肝障害、中毒・代謝・アルコール・化学物質などによる肝障害が明らかでない、(4)理学所見、検査所見、さらに画像所見(US or CT)において慢性所見を認めない急性肝炎であること。

検討項目は以下の通りである。性、診断時年齢、発症・肝生検・治療開始の時期、ステロイドの種類・用量、診断時の肝組織、診断時のALT, T-Bil, ALP, PT, IgG, IgM, ANA, ASMA, LKM-1, AMA、経過中のALT, IgG, ANA、再燃、HCC発症。

肝組織はHE染色、膠原線維(Azan Mallory, Agなど)、弾性線維(Victoria blue)、肝再生状態(広義のductular reaction, CK-7)などの染色により、A-AIH診断のための所見として、interface hepatitis, lymphoplasmocytic infiltration, rosette formation, cobblestone appearance, centrilobular necrosis/collapse, emperipolesisなどを検討した[4]。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、施設内倫理委員会による研究計画の承認が得られたものである。

## C. 研究結果

### (1) 治療開始時の臨床検査成績

治療開始時の全症例(n=30)の臨床検査成績を表1に、組織診断に基づくものを表2に示す。組織学的な慢性肝炎群(n=16)では、急性肝炎群(n=13)と比較して、年齢は若く(p=0.049)、PT活性は低く(p=0.019)、AIH scoreは高値であった(p=0.019, 0.0029)。性、ALT、ALP、T-Bil、ANA、IgG、IgM、発症から生検までの期間は両群間で有意差を認めなかった。しかしながら、昨年度に報告したn=46での治療開始時の検査成績では同一項目について両群間で有意差を認めなかったことから、今回の有意差はselection biasによるものと考えられる[5]。また、すべての症例で画像所見(US and/or CT)に慢性所見を認めなかった。

### (2) 組織学的解析

30例中29例で組織学的検討が行われ、全例でA-AIHに矛盾しない所見であった。

13例(45%)が急性肝炎群に属し、4例でacute hepatitis、8例でacute severe hepatitis、1例でacute severe

hepatitis with massive necrosisであった。急性肝炎群の1例を図2に示す。Victoria blue-HE染色及びcytokeratin 7染色。小葉内にはcentrilobular necrosis/collapse、リンパ形質細胞浸潤がみられ、門脈域には既存の弾性線維のみがみられる。

一方、16例(55%)が慢性肝炎群に属し、1例でF1, mild、2例でF1, moderate、2例でF1, severe、1例でF2, moderate、7例でF2, severe、3例でF3, severeであった。慢性肝炎群の1例を図3に示す。小葉内にはcentrilobular necrosis、リンパ形質細胞浸潤がみられ、門脈域からのzonal necrosis領域にはリンパ形質細胞浸潤とともに細い網目状の新生線維、intermediate hepatocyteがみられる(F2, severe)。この症例の経過を図4に示す。33歳女性で11年間のBasedow病での通院歴があり肝機能は持続正常であった。肝障害発症約3か月後に紹介され上記組織像を呈していた(肝障害の経過中、甲状腺機能は正常)。加療により肝機能は急速に改善した。

### (3) 治療前AIH score

Revised original scoreでは41%でdefinite diagnosis、38%でprobable diagnosis、21%でnon-diagnosticであった。Simplified scoreでは31%でdefinite diagnosis、21%でprobable diagnosis、48%でnon-diagnosticであった。

### (4) 治療と初期治療反応性

28例でステロイドが投与され、2例では静注用グリチルリチンが投与された。全例で3か月以内に初期寛解を得られ、ウルソデオキシコール酸が追加投与された。

### (5) 経過観察

平均観察期間は、 $8.1 \pm 5.3$  (2.1-16.2)年であった。6例(20%)で再燃が認められ、うち2例は紹介前に認めていた。再燃回数は3回が1例、2回が2例、1回が3例であった。2回以上の3例にはアザチオプリンが追加投与され寛解した。組織学的急性肝炎群と慢性肝炎群では再燃に有

意差を認めなかった。

ステロイドは3例で中止され、それぞれ2、4、8年の観察期間中に再燃を認めなかった。その他の症例ではPSL 2.5-5mg/dayで維持投与されていたが、重大な副作用を認めなかった。

HCCの発症は全例で認めなかった。また最終観察時に全例が生存していた。

### (6) ALTの推移

各ポイントでの平均ALT値は組織学的急性肝炎群と慢性肝炎群で有意差を認めなかった(図5)。

### (7) IgGの推移

各ポイントでの平均IgG値は組織学的急性肝炎群と慢性肝炎群で有意差を認めなかった(図6)。再燃6例中4例でIgGは正常値を保っていたが、再燃中は前値よりやや上昇していた。

## D. 考察

A-AIHの組織像は急性肝炎(acute newly formed AIH)と慢性肝炎(exacerbated pre-existent AIH)に分類されるが、今回慢性肝炎と診断した症例の中には線維径が細く網目状で全体に疎なものが多かった(prolonged acute AIH)。現状のDesmetの分類(Hepatology 1994)では線維化は伸展度にて評価されるため、上記のような組織は今回のように慢性肝炎と診断することになる。

肝の組織診断を行なうに際して、線維化の有無とその新旧の判定は重要である。一般に線維化はHE染色に何らかの線維染色を併用して判断されている。線維染色によって染色される線維は多くが膠原線維であり、それは門脈域のみでなくDisse腔にも存在し肝細胞のframeworkを形成しているため、小葉内に膠原線維の沈着を認めた場合、それがframeworkを形成する既存の膠原線維が凝集したもの

か、あるいは真の新生膠原線維なのか区別し難いことがある[6]。

一方、弾性線維は正常肝では門脈域と中心静脈や小葉下静脈周囲にのみに限局しており、膠原線維の新生に伴って局所に産生されることから、新たな線維化の指標になると思われる。弾性線維はオルセイン、Victoria blueで染色可能で、光顕的に既存の弾性線維は直径1~2 $\mu$ 、太いコヨリ状線維であり、新生された弾性線維は0.2~0.7 $\mu$ の細い線維で網目状走行が目立つ[6]。

堀内らは、急性肝炎や劇症肝炎など肝障害の発症時期がはっきりしている症例の生検例や剖検例を検討し、肝病変発症後に新生弾性線維の出現に要する期間は、壊死の著しい症例では約1ヵ月であり、壊死のあまり著しくない症例では約5~6ヵ月であることを報告している。さらに新生弾性線維の出現とその増量及び線維径の増大は、肝炎の慢性化及びその進展をよく反映し、弾性線維はcollapseと線維化の鑑別、及び既存の線維と新生線維を鑑別するうえで極めてよい指標となることを報告している[6]。

こうした報告に基づき、今回弾性線維を染色してA-AIHにおける線維の新旧を検討した結果、慢性肝炎と診断した症例の中には線維が細く網目状で全体に疎なもの、つまり新生線維が多く、慢性肝炎というより遷延した急性肝炎と判断する方が適切なものを多く認めた。今回、自己免疫性肝炎分科会で報告するにあたり、昨年の研究報告書に目を通すと、原田教授の報告に、「発症から肝生検施行時までの時間の経過とともに門脈域および小葉中心部の線維化が進展することが明らかとなり、線維化を指標とした急性

発症と急性増悪との鑑別には注意を要することが示唆された」[7]とあり、多施設の検討でも同様の傾向を認めていることがわかった。

同一施設でのA-AIH症例の組織像の経年的推移をみると、近年は急性肝炎型が多くを占めていることがわかる(図7)。迅速に除外診断を行ない、A-AIHの臨床的特徴を鑑みて[5]、早期に肝生検を施行できるようになったことがその要因と考えられる。

前述のように組織学的には急性肝炎型がA-AIHの重症化と関連していると考えられる。つまり、組織学的急性肝炎(acute newly formed AIH)と新生線維が主体の慢性肝炎(prolonged acute AIH)は本来同一の病態として認識し診断、治療に当たることが重症化の抑制、予後の改善に重要であると考えられる(図8)。また、組織学的慢性肝炎の中で、exacerbated pre-existent AIHとprolonged acute AIHを区別することはA-AIHの病態の本質を理解する上でも必要不可欠と思われる。

新生線維を客観的に評価するために定性、定量的解析をすることが有用であるが、現実には適切な標本・適切な染色法の選択、新生線維の定義などその前に解決すべき課題が多い。

また、これまで自験のA-AIH症例のeligibility criteriaには画像所見を明記してきた。これは劇症肝炎、急性肝不全の診療において、acuteかacute on chronicかを判断することは予後予測に重要であったからである。入院時(転院時)に十分な情報を得られないことも多く、画像検査、特に肝炎と肝組織像に関する経験の蓄積があるhepatologistによ

る超音波検査は、それを判断する上で有用である。また、肝組織診断は限られた組織に基づくものであり、AIHのような組織学的heterogeneityを特徴とする疾患では一つの組織像が肝全体の組織像を代表するものであるのか、判断が困難である。それを補うためにも肝全体を評価する画像診断や画像的な差異に基づく複数箇所組織検査が有用と考え、実践してきた[8]。

しかし、他のpublicationsで画像所見についての記載をみることはほとんどない。「臨床的な急性肝炎」の中に画像所見が含まれているものと推測しているが多施設研究などでは確認が取れないこともあろう。exacerbated pre-existent AIHを極力除外し、真のA-AIHを論じる意味で画像所見を十分に活用することは有用であると考え。

## E. 結論

非重症 A-AIH における治療反応性及び長期予後は通常の AIH と同様良好で、組織学的急性肝炎群と慢性肝炎群で差異を認めなかった。急速な線維化の進展をきたす症例も少なからず認められ、既存線維と新生線維の鑑別が病態の理解に不可欠である。

## F. 参考文献

- 1) Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J, Nikias GA, Czaja AJ. Recent-onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 19; 699-708, 1995.
- 2) Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of

the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 31; 1013-1020, 2011.

- 3) Onji M, Autoimmune Hepatitis Study Group. Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. *Hepatol Res* 41; 497, 2011.
- 4) Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O, Kato N. Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis. *Hepatol Int* 2018 Feb 15. doi: 10.1007/s12072-018-9848-z. [Epub ahead of print]
- 5) Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O. High level of persistent liver injury is one of clinical characteristics in treatment-naïve acute onset autoimmune hepatitis: experience in a community hospital. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23; 174-180, 2016.
- 6) 堀内隆三, 内田俊和, 柄沢勉, 志方俊夫. 弾性線維の肝組織診断における意義. *肝臓* 26; 1315-1323, 1985.
- 7) 原田憲一. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 平成28年度分担研究報告書 pp36-40.

- 8) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Autoimmune acute liver failure: The emerging etiology for acute liver failure (review). *Hepatol Int* 7; 335-346, 2013.

#### G. 健康危険情報

なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O, Kato N. Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis. *Hepatol Int* 2018 Feb 15. doi:10.1007/s12072-018-9848-z. [Epub ahead of print]
- 2) Fujiwara K, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Oda S, Yokosuka O, Kato N. Early combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue induces rapid cessation of inflammation in acute liver failure due to transient infection of hepatitis B virus. *Intern Med* 2018 Jan 11. doi: 10.2169/internalmedicine.9670-17. [Epub ahead of print]
- 3) Fujiwara K, Hida S, Yasui S, Yokosuka O, Oda S. Corticosteroid might reduce serum levels of pro-inflammatory cytokines in fulminant hepatitis: a case series. *Hepatol Res* 48; 106-112,

2018.

- 4) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N. Diagnostic utility of radiological heterogeneity in acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 24; 485-491, 2017.
- 5) Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Yoshizawa K, Takahashi A, Abe M, Kang JH, Koike K, Inui A, Fujisawa T, Takaki A, Arinaga-Hino T, Torimura T, Suzuki Y, Fujiwara K, Zeniya M, Ohira, Tanaka A, Takikawa H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. *J Clin Pathol* 70; 961-969, 2017.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 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



表 1

| Clinical, biochemical and immunological features of patients at the start of treatment |             |
|--|-------------|
| n  | 30          |
| Sex (Male/Female)  | 9/21        |
| Age (years)  | 55.1 ± 13.1 |
| PT (%)   | 91 ± 15     |
| ALT (U/l)  | 825 ± 486   |
| ALP (U/l)  | 504 ± 167   |
| T-BIL (mg/dl)  | 4.2 ± 4.2   |
| ANA  |             |
| < x 40   | 5           |
| x 40   | 4           |
| x 80   | 5           |
| > x 80   | 16          |
| IgG (mg/dl)  | 2146 ± 720  |
| IgM (mg/dl)  | 203 ± 146   |
| Revised original score before treatment  | 13.9 ± 4.0  |
| Simplified score before treatment  | 5.4 ± 1.5   |
| Duration from onset to liver biopsy (days)   | 51.1 ± 45.0 |

(Fujiwara et al. Hepatol Int 2018 in press)

表 2

| Comparison of findings of patients between histologically acute and chronic hepatitis at the start of treatment |                                |                                  |        |
|---|--------------------------------|----------------------------------|--------|
|   | Histologically acute hepatitis | Histologically chronic hepatitis | p      |
| n   | 13 (45%)                       | 16 (55%)                         |        |
| Sex (Male/Female)   | 4/9                            | 4/12                             | 0.53   |
| Age (years)   | 59.6 ± 13.1                    | 50.3 ± 10.6                      | 0.049  |
| PT (%)  | 98 ± 14                        | 85 ± 13                          | 0.019  |
| ALT (U/l)   | 992 ± 561                      | 690 ± 402                        | 0.10   |
| ALP (U/l)   | 542 ± 166                      | 471 ± 171                        | 0.27   |
| T-BIL (mg/dl)   | 5.2 ± 5.1                      | 3.0 ± 3.0                        | 0.16   |
| ANA   |                                |                                  | 0.70   |
| < x 40  | 3                              | 2                                |        |
| x 40  | 2                              | 2                                |        |
| x 80  | 3                              | 2                                |        |
| > x 80  | 5                              | 10                               |        |
| IgG (mg/dl)   | 1931 ± 485                     | 2322 ± 871                       | 0.16   |
| IgM (mg/dl)   | 193 ± 191                      | 217 ± 102                        | 0.69   |
| Revised original score (pre Tx)   | 12.1 ± 4.5                     | 15.6 ± 3.4                       | 0.019  |
| Simplified score (pre Tx)   | 4.5 ± 1.5                      | 6.1 ± 1.2                        | 0.0029 |
| Days from onset to liver biopsy   | 37.2 ± 27.7                    | 62.3 ± 53.5                      | 0.14   |

(Fujiwara et al. Hepatol Int 2018 in press)

Figure 1

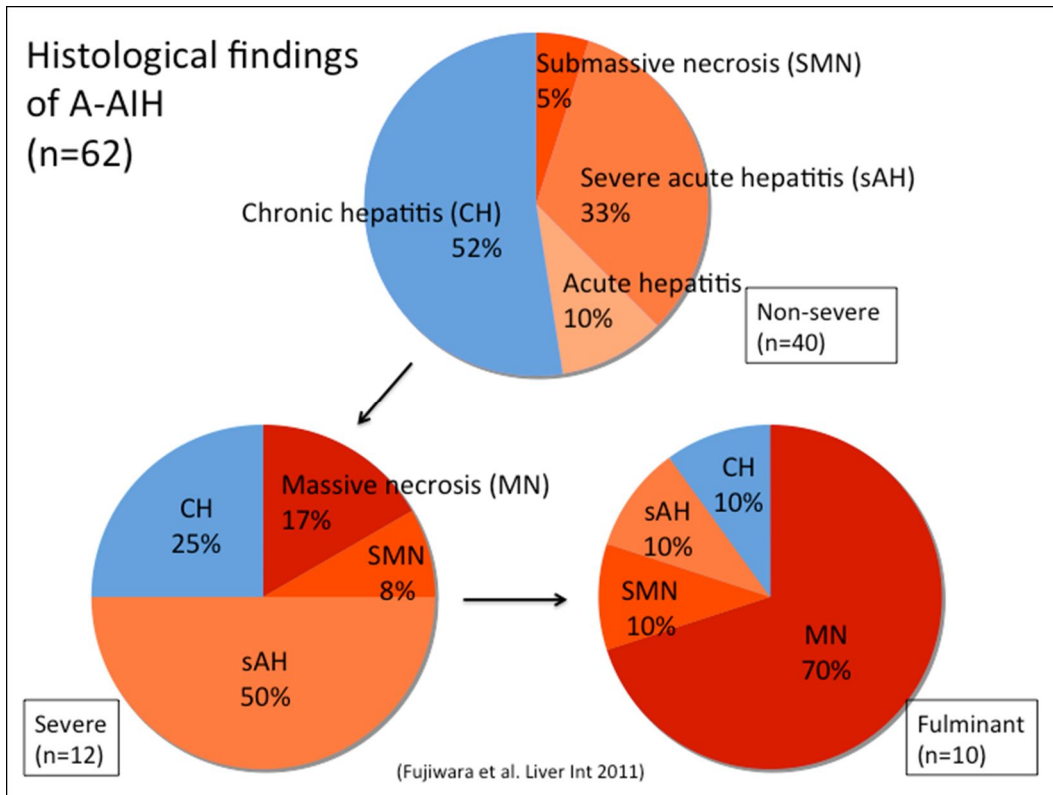
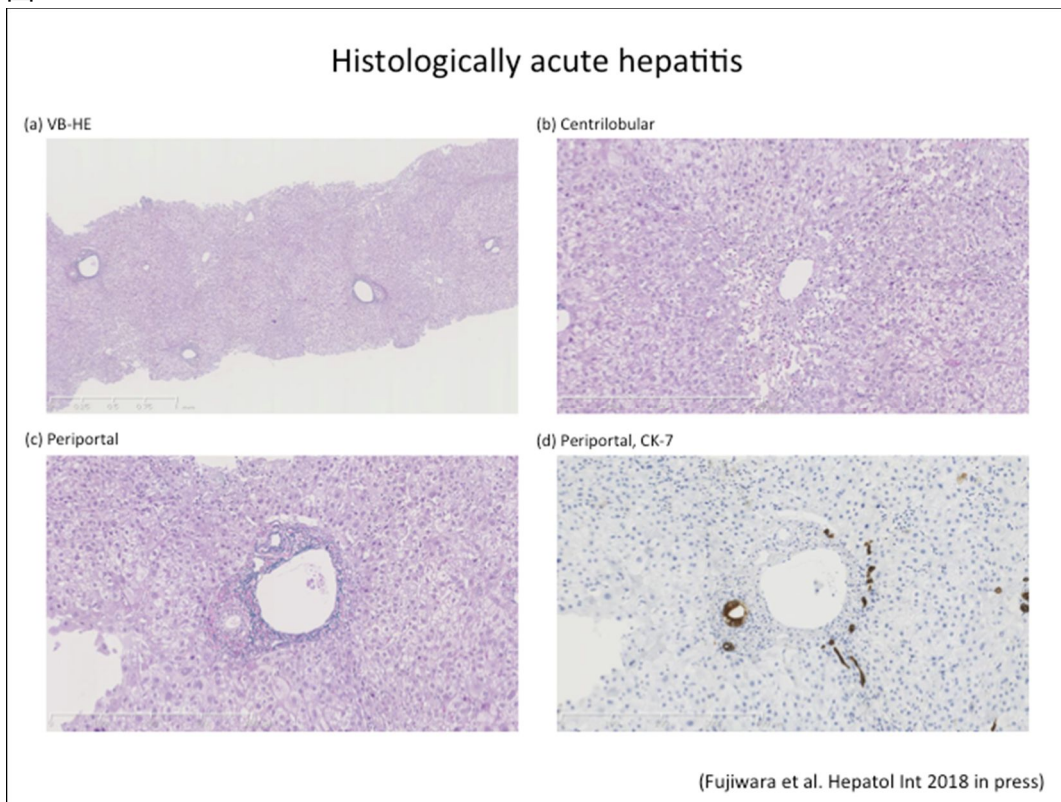
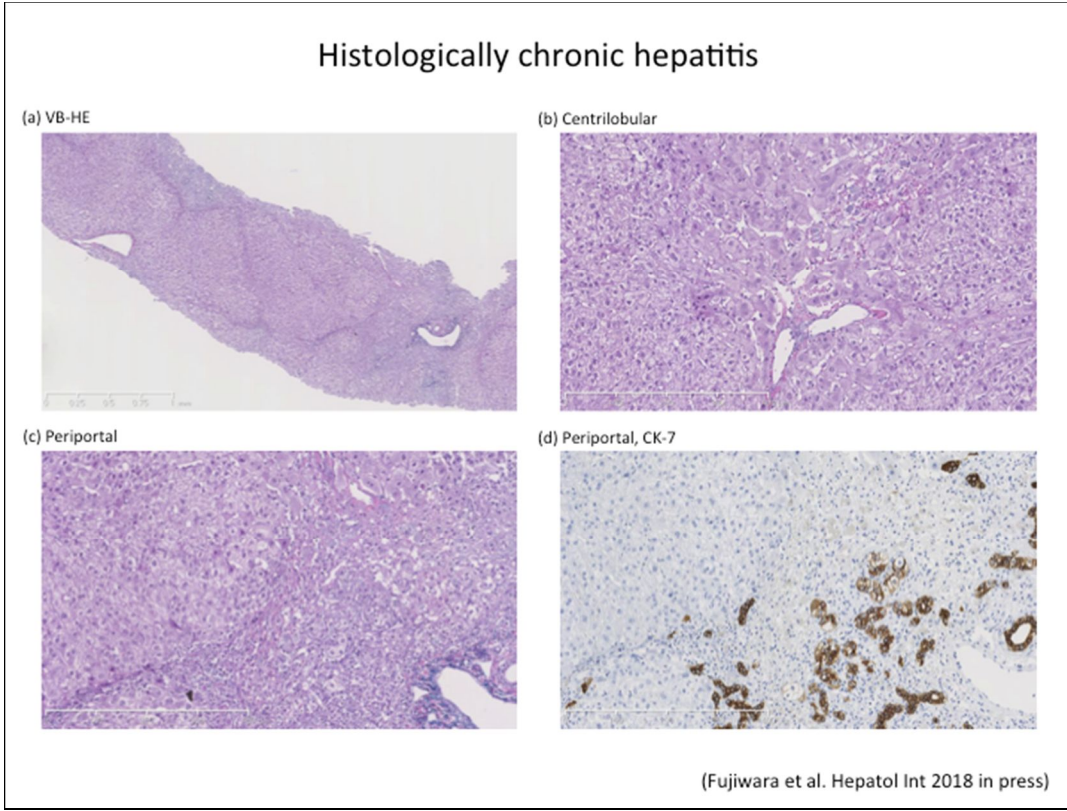


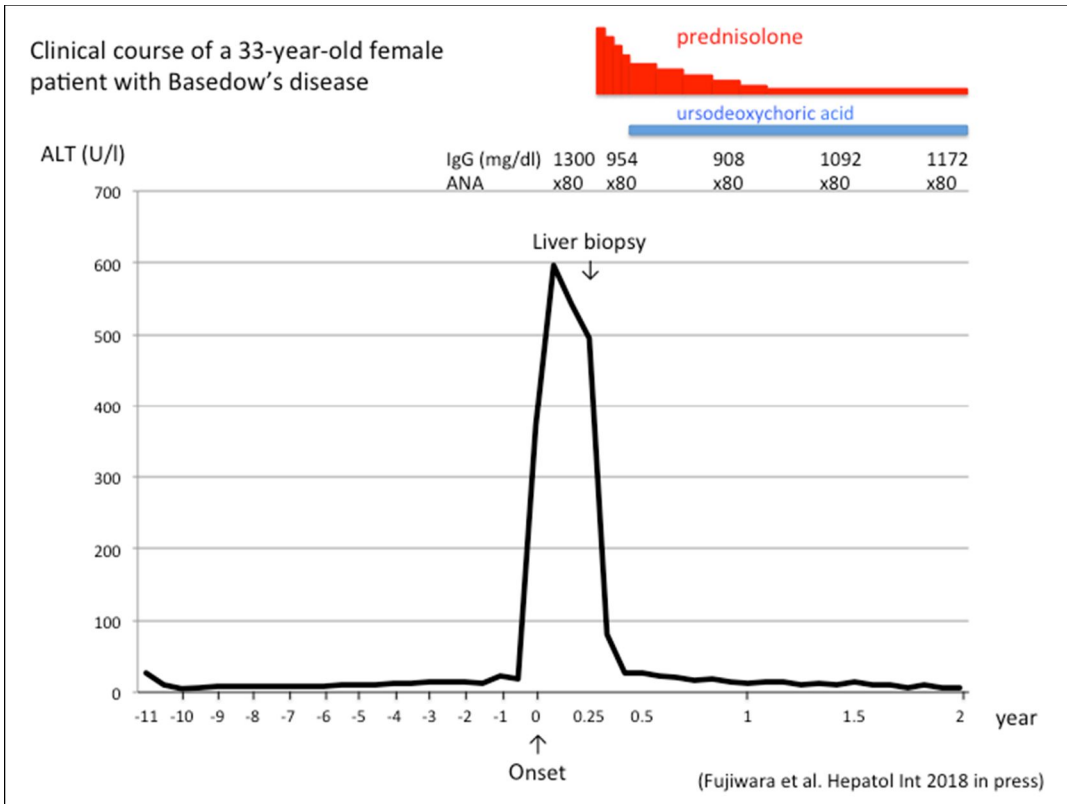
Figure 2



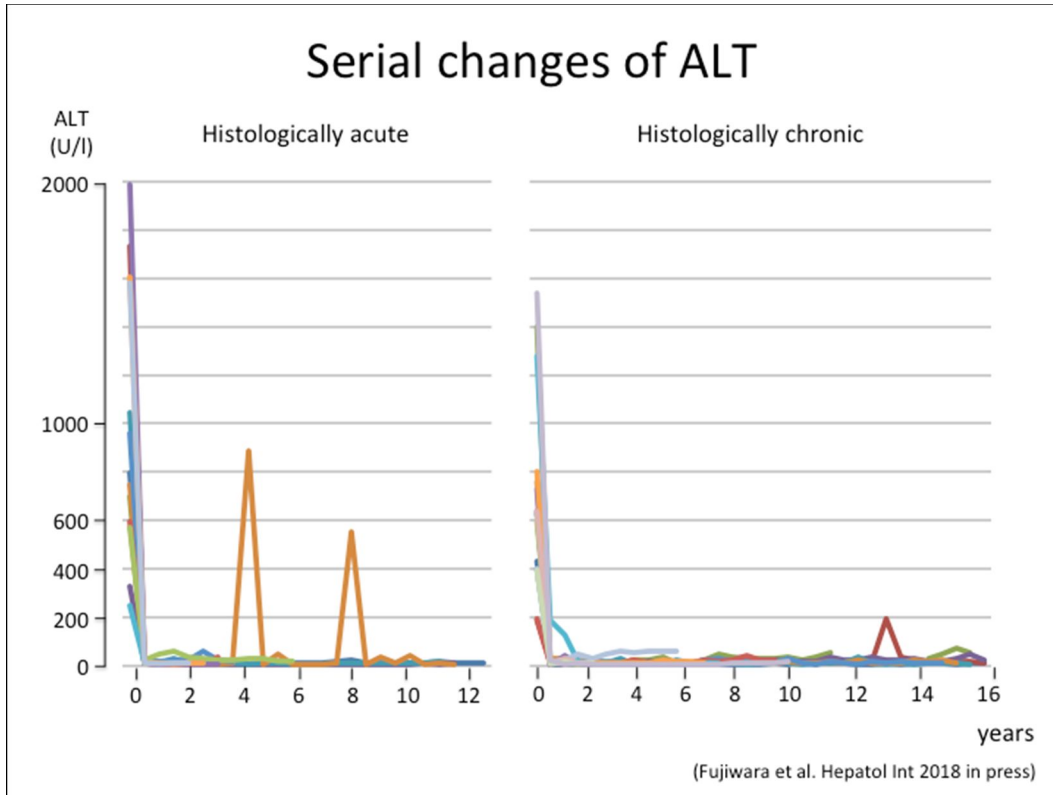
☒ 3



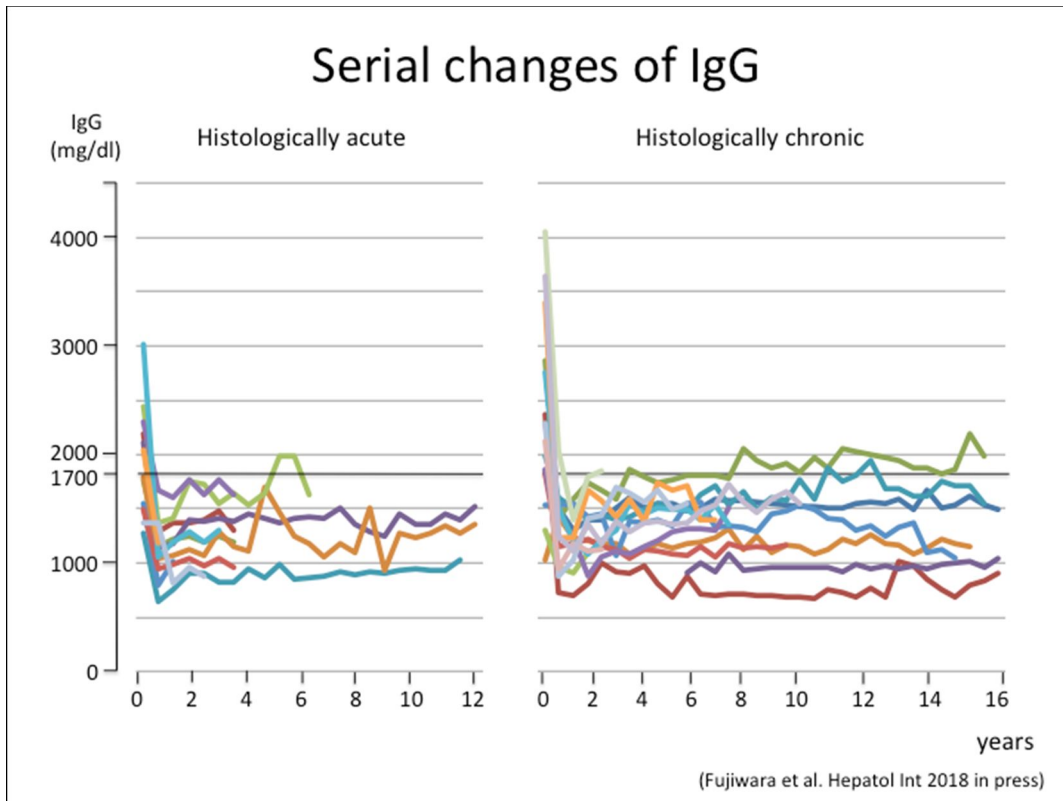
☒ 4



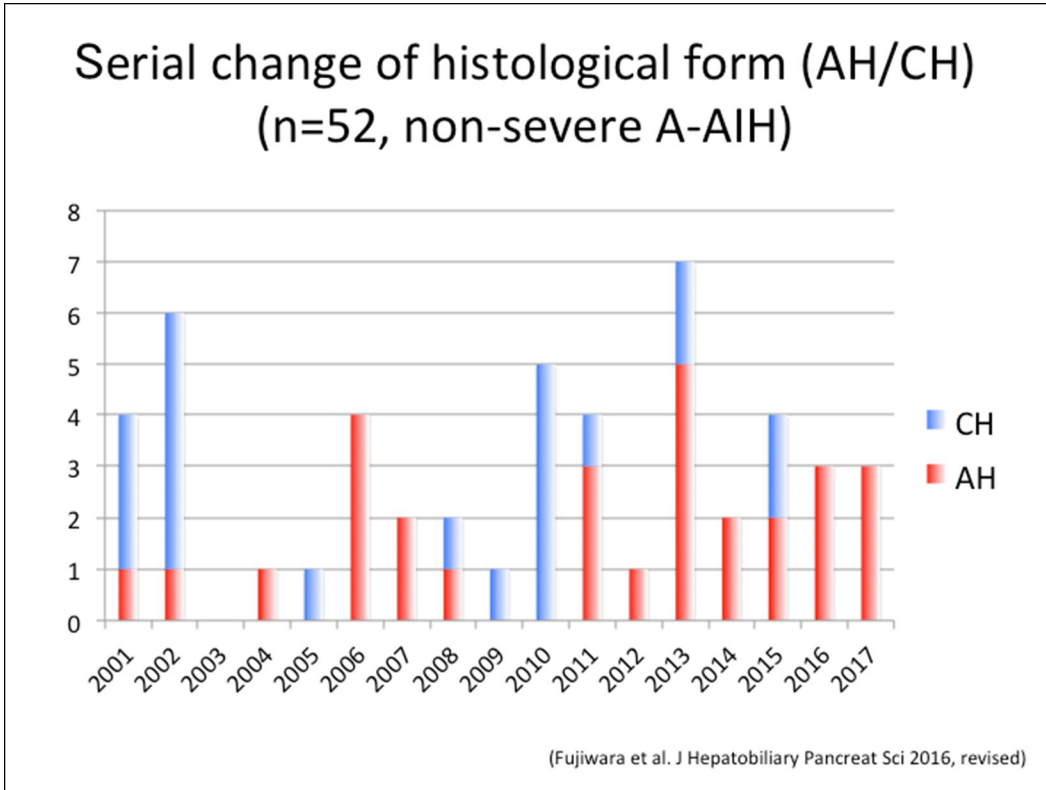
☒ 5



☒ 6



☒ 7



☒ 8

## Histology of “clinically and radiologically ” acute onset AIH

1. **Histologically acute AIH**  
(acute newly formed AIH)
2. Histologically chronic AIH
  - 1) CH with acute exacerbation (coarse fibrosis)
  - 2) **Prolonged AH (delicate fibrosis)**

Some patients may exhibit histological features of transition to chronicity.  
(Onji. Hepatol Res 2011)



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

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

研究協力者 玄田 拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 先任准教授

**研究要旨:** 2007年3月から2016年3月までの期間に、脳死肝移植待機リストに登録された成人（18歳）劇症肝炎患者は264例で、成人登録患者の11%を占め、2番目に頻度の高い原疾患であった。2010年以降の劇症肝炎患者に対する脳死肝移植は一定の率で施行され、安定した実行性が示された。一方、待機死亡率（非移植生存率）は過去10年間での登録時期による差は認められず、劇症肝炎に対する内科的治療による予後改善が困難な現状が示された。

共同研究者  
市田隆文 湘南東部総合病院 病院長

A. 研究目的

脳死肝移植待機登録された劇症肝炎患者の現状を調査した。

B. 研究方法

2007年3月から2017年3月までの期間に、脳死肝移植レシピエント候補として登録された成人（18歳）劇症肝炎患者を対象とした。患者背景、脳死肝移植施行率、待機生存率について解析した。

C. 研究結果

当該期間に登録された成人レシピエント候補患者2431例のうち、劇症肝炎患者は264例で登録患者の11%を占め、C型肝硬変に次いで2番目に頻度の高い原疾患であった。2011年度以降は年間30例から40例程度の劇症肝炎患者が待機登録されていた（図1）。患者年齢は50歳代が最多で、男女比はおおむね1:1、病型はLOHFを含む亜急性型が67%を占めていた。病因は、原因不明例が全体の40%を占め最多であった。待機中の内科的治療として血液浄化療法が70%に、血漿交換が80%に、ステロイド投与が40%の症例に

行われていた。年度別に内科的治療選択を比較すると、血漿交換施行率が減少し、血液浄化施行率が増加する傾向が認められた（図2）。対象患者を2007年-2009年、2010年-2013年、2014年-2016年登録の3群に分けて累積脳死肝移植施行率を検討したところ、2010年の臓器移植法改正以降脳死肝移植率は上昇したが、2010年-2013年、2014年-2016年登録の2群間に統計学的な差は認めなかった（図3）。一方、待機生存率（非移植生存率）は3群間で差が認められなかった（図4）。

図1

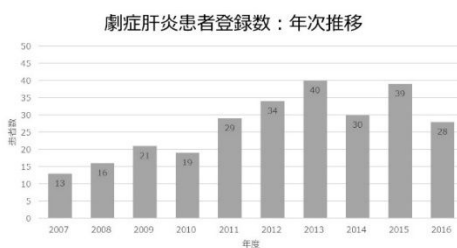


図2

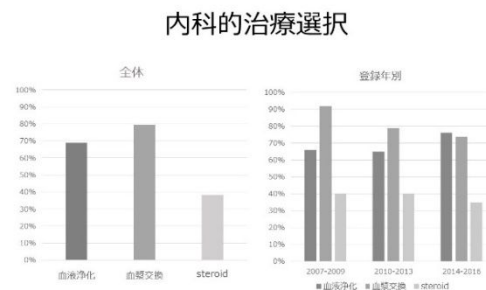
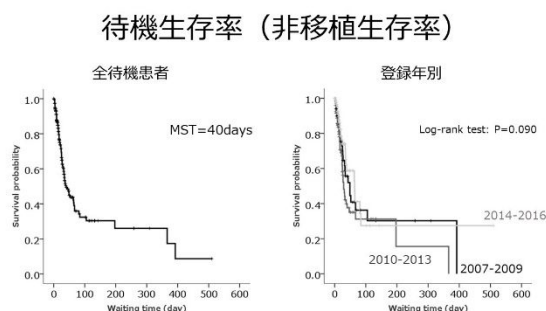


図3



図4



## D. 考 察

2010年の法改正施行後の脳死ドナー数増加により劇症肝炎患者に対する脳死肝移植施行は増加し、一定数の脳死移植は期待しうる状況となった。法改正直後と最近の移植施行率を比較しても差は認められず、法改正後の脳死肝移植は一定の施行率で安定している状況であり、劇症肝炎に対する脳死移植は現実的な治療選択肢の一つとなったと考えられた。一方、待機生存率は過去10年間で変化はなく、内科的治療による予後改善が困難な現状が示された。

## E. 結 論

劇症肝炎患者に対する脳死肝移植は一定数の実施が期待しうる状況である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録なし

3. その他 なし

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

人工肝補助療法の標準化に向けて

研究協力者 井上 和明 昭和大学藤が丘病院消化器内科 准教授

研究要旨：急性肝不全の治療において人工肝補助療法は、患者を内科治療で救命する場合でも移植にbridgeする場合でも、患者の意識を覚醒させて良好な状態に保つために必須の治療である。以前行われていた、従来型の後希釈法を用いた血液濾過透析はフィルターのトラブルも多く、施行するにはかなりの経験が必要であった。近年前希釈法を用いたon-line血液濾過透析が保険適応となり、これまで問題であったフィルターのトラブルが減少し、治療法を標準化する可能性が広がった。この治療法を標準化する上で肝臓専門医に必要な事項を医療安全も含めClinical questionの形でまとめた。

A．研究目的

血液浄化療法のやり方は時代と伴に変化し現在急性肝不全患者の人工肝補助療法としてonline-HDFの標準化を試みている。肝不全に対する血液浄化はPAN膜やPMMA膜などのhigh performance membraneの導入後から発展をしてきている。実際にOn-line HDFを施行するには治療法の原理と医療安全上の注意点を十分に理解する必要がある。

B．研究方法

当院の救命センターで人工肝補助療法を実際に施行する上で、とくに問題となるclinical question(CQ)の形で抽出してそれに対する回答を作成した。Clinical questionは特に肝臓の専門医が所属施設のICUでonline HDFを行う上で必須となる知識、なかでも急性肝不全に対する血液浄化療法目的と方法に加え、医療安全上の問題に配慮してCQを構成した。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報とCOIに十分な配慮を行

った。

当研究におけるCOIはなし。

C．研究結果

1．血液浄化療法とはなんですか

血液浄化器(ヘモダイアフィルター・血漿分離膜・吸着材など)を使用して血液中から不要または有毒な物質を除去し、血液を浄化する治療である。この除去方法は生体における肝臓・腎臓の解毒排泄過程とは異なり、拡散・濾過・吸着などの物理化学的方法である。血液浄化(血液濾過透析)では、バスキュラーアクセスから血液約200 mL/minを血液ポンプ(ローラポンプ)で体外に出し、血液回路を介してヘモダイアフィルターに導き、そこで血液が浄化される。すなわちヘモダイアフィルターで毒性物質と水を除去し、電解質を調整する。このときに必要なのが透析液と置換液であり、その組成にはこれまでさまざまな改良が加えられてきている。

2．血液浄化療法の種類にはどんなもの



### がありますか

現在行われている血液浄化療法を目的から大きく2つに分けると慢性腎透析とアフエレシスに分けることができる。慢性腎透析は血液透析が主体であり、近年ではon-line HDFも保険適応となり広く行われている。アフエレシス(apheresis)はもともとギリシア語で「分離」を意味する言葉であり、体外循環により血液中から血漿成分、細胞成分を分離して、さらには分離した血漿成分から病因物質を分離・除去することをさす。急性肝不全で行われる血漿交換 持続血液濾過透析 on-line血液濾過透析は急性肝不全ではアフエレシスに含まれる。ただし今日では血漿交換の役割は病因物質の除去よりも血漿成分の補充が主体であると考えられる。

### 3. どうやって血中の病因物質を除去しますか

血液浄化療法が病因物質を血液から除去する方法は、拡散、濾過、吸着の3つである。

拡散はフィルタの両側の濃度差が駆動力となり分子量の小さい物質が移動しやすい。

濾過では溶媒が溶質を運び、溶媒を移動させる駆動力はフィルタ両側の圧力差であり分子量の大きな中分子～大分子量物質も除去しうる。

吸着による物質除去も分子の大きさに依存する。吸着材の細孔内壁面に病因物質を吸着させるには、まず細孔を通り内腔入らなければならない。細孔を通過できない、大きな分子量の物質は外表面にしか吸着することができない。外表面は細孔内壁面に比して面積が小さく除去できる量も

少ない。吸着療法では化学的特性による選択的除去も可能である(ポリミキシン-エンドトキシン)。吸着材の化学的および物理的特性により除去対象物質は決まってくる。

### 4. 急性肝不全に対する血液浄化法と腎臓の透析の違いはなんですか

血液浄化療法は挫滅症候群に対する急性腎不全、多臓器不全に対する治療法として20世紀初頭に始まった。1950年代に急性肝不全にKolf f-Bri gham型血液透析が試みられたが無効であった。歴史的なターニングポイントはPAN膜(AN69)を用いた血液浄化法で、pore sizeの大きな膜を用いた血液浄化で昏睡覚醒がえられた事から、昏睡惹起物質が中分子領域に存在することが想定され、血液濾過透析が急性肝不全治療に導入された。

### 5. バスキュラーアクセスとは何ですか

バスキュラーアクセスとは、血液を体外循環させるために血管に作る血液出入口のことである。急性血液浄化領域ではカテーテルが用いられ、これは1961年にシャルドン(Shaldon)によって考案された経皮的に大腿動静脈にカテーテルを留置してバスキュラーアクセスを確保する方法である。現在、一般的に使用されているのはダブルルーメンカテーテルであり、これは1本のカテーテルの中に脱血ルートと返血ルートの2つの流路をもつ。先端の形状でエンドホールタイプ、サイドホールタイプ、コアクシャルタイプに分けられる。脱血、返血順接でも血流量300ml以上の場合、また脱血と返血を逆接の場合は再循環が無視できない。血管壁へのへばりつき等によ

り脱血、返血逆接にすることはしばしば行われるが、この場合再循環により当然血液浄化効率は低下していることを考慮しなくてはならない。血液浄化の効率を上げるにはダブルルーメンカテーテルよりシングルルーメンを2本留置する方が望ましいが、シングルルーメンを2本挿入する場面は侵襲を考えてきわめて限定される。

#### 6. バスキュラーアクセスの部位はどこが望ましいですか

急性肝不全のバスキュラーアクセスはダブルルーメンカテーテルが用いられるが必ずエコー下で挿入することが原則である。

挿入部位としては 1.右内頸静脈 2.大腿静脈 3.左内頸静脈 4.鎖骨下静脈の順に推奨されている。大腿静脈の場合は血栓形成と感染に注意する必要がある、また鎖骨下の穿刺は中心静脈の狭窄のリスクの点から薦められない。(Kidney International 2012)

穿刺部位と方法は各施設のマニュアルや医療安全管理室の意見を参照して下さい。

#### 7. 急性肝不全の血液浄化に用いられる抗凝固薬は何ですか

血液透析用として抗凝固薬には一般にヘパリンが使用されることが多い。急性肝不全患者の場合は出血傾向を考慮しメシル酸ナファモスタットが使われる。メシル酸ナファモスタットは分子量539のタンパク分解酵素阻害薬であり、血液中の半減期は8分程度と短く、体内血液の凝固時間延長に与える影響が少ないため、手術前後や

出血性病変のある場合に有効である。しかし陽性の電荷があるため、PAN膜のような強い陰性荷電膜に吸着される恐れがあり、その場合は抗凝固剤の変更が必要となるが、筆者は経験が無い。メシル酸ナファモスタットはタンパク分解酵素阻害薬であるため、血液凝固因子の活性化を阻害するだけでなく、血小板の活性化や線溶系、カリクレイン・キニン系、補体系に対しても活性化を阻害する働きを持っている。

#### 8. 透析液 置換液とは何ですか

血液透析においては、濃度差による拡散により血液中の不要な物質の除去と透析液中からの必要な電解質の供給が行われる。濃度差を維持するため毎分500 mL前後の流量で血液の流れとは逆向きに、常に新しい透析液が供給される。1回の透析治療では270-450Lの大量な透析液が使われることになる。市販の透析液は全て腎不全用であり電解質組成と重炭酸イオン濃度が問題となる。市販の透析液の問題点はカリウムイオンが低めでリンが含まれず、重炭酸が過剰なことである。重炭酸はカルシウムやマグネシウムと反応して炭酸塩を形成し沈殿を生じるので、透析液をA液とB液(重炭酸ナトリウムを含む)の2液に分ける供給システムが開発された。重炭酸イオンに関しては、B液の希釈倍率を変えることで至適重炭酸濃度にすることは可能である。重炭酸透析液に含まれる少量の酢酸の副作用が問題となる場合もあるので、酢酸を一切含まない酢酸フリー透析液が現在市販されている。これはpH調整剤として酢酸ではなくクエン酸を用いている。on-line HDFでは透析液と置換液は同じであり、置換液は血液中に入れるので無

菌でエンドトキシンフリーである必要がある。

### 9. 前希釈と後希釈の違いはなんですか

前希釈法は血液がヘモダイアフィルタを通る前に補充液で希釈するため、大量液置換が可能で濾過流量を増加させることができる。このため濾過で主に除去される中・大分子量物質の効率のいい除去が期待できる。また、タンパク質結合物質は希釈によりタンパク質から解離して、ヘモフィルタで除去できる可能性もある。しかし溶質は希釈され、濃度が低下した状態でヘモフィルタに入るため、拡散による小分子量物質の除去は低下する。前希釈法では大量液置換を行うため大量の補充液が必要となるので、on-line血液透析濾過(HDF)で行うことになる。on-lineの場合は透析液と置換液の合算が毎分700mlのため、血液の希釈に用いられる置換液量の分だけ透析液は減少し、置換液量を増やすと拡散による小分子量物質の除去能はさらに低下することになる。

後希釈法は血液がヘモフィルタを通った後に置換液で血液を希釈する。希釈される前に血液はヘモフィルタに入ることから溶質は希釈されず、小分子量物質は拡散で、中・大分子量物質は濾過で効率良く除去される。しかし後希釈法では血液流量を大きくしない限り、濾過流量を大きくすることはできない。血液はヘモフィルタ後半でかなり濃縮されることから、血液への負荷も懸念され実際の運用面ではヘモフィルターの劣化による目詰まりからトラブルの多い方法である。

### 10. 中分子仮説とは何ですか

中分子仮説は、腎不全において1971年にScribner、Babbらが末梢神経症を合併した尿毒症患者を検討した結果、腹膜透析療法が行われている患者では、血液透析療法に比較して、尿素窒素、クレアチニンの除去効率が悪く、血中レベルが高値にあるにもかかわらず、末梢神経症状もみられなかったという臨床的事実に注目し、当時のcellulose膜より腹膜を通過し易い物質に毒性があると推論された。中分子量物質が、uremic toxinsとして重要な役割を演じていると推定して、中分子仮説提唱された。肝性昏睡についてもOpolonのPAN膜透析とその後のYoshibaらのPMMA膜によるHDFでの良好な覚醒成績にもとづき中分子仮説が提唱された。PAN膜(AN-69)はlarge pore sizeで中分子の除去効率の良好な膜であり、このhigh performance membraneの登場から肝不全の血液浄化療法がはじまった。

### 11. ポリビニルピロリドン(PVP)はなぜ必要なのでしょうか

ポリスルホン(PS)、ポリエーテルスルホン(PES)、ポリエステル系ポリマーアロイ(PEPA)といった合成高分子系血液浄化膜の材料は疎水性が高いため、血液浄化膜にするときは親水化剤としてポリビニルピロリドン(PVP)が配合される。PVPには親水化による生体適合性向上と細孔径制御の役割もある。疎水性材料のみで製膜するとタンパク質吸着が著しく臨床に使用できない。

PVPおよびPVPを配合したPS膜などとても優れた生体適合性材料である。しかし生体適合性の向上に必須であるPVPが、体外循環中に血液中に溶出し、長期間の体内蓄

積がリスクとなる可能性がある。また慢性腎透析においては、血圧低下、発熱、全身倦怠感、掻痒感など不耐症と考えられる症状も報告されている。このような症状が認められた場合はPVPを配合していないCTA膜に変更することは1つの解決方法である。

## 12. 血液浄化膜の劣化について教えてください

濾過は圧力差を推進力とする膜を介した溶液移動であり、溶液の中に存在する溶質も移動する。この原理はon-line HDFにおいて積極的に利用されている。on-line HDFでは、ヘモフィルターを用いて置換液を血液中に注入して、拡散による小分子の除去に加えて、濾過流量を大きくすることにより、中分子～大分子の大きな分子量の物質も積極的に除去することを目的としている。しかし濾過により膜への血液中タンパク質の吸着がおこり膜が劣化して、膜の性能が低下を招き物質のクリアランスが低下する。クリアランスの低下傾向は分子量の大きな物質ほど顕著である。膜の劣化によるトラブルは以前の後希釈法による血液濾過透析ではフィルター内で血液の濃縮が起こるため頻発していた。このやっかいな問題はon-line HDFの導入によりようやく解決された。on-line HDFでは濾過流量を大きくしてファウリングにより膜性能を低下させるという逆効果よりも、物質除去量を大きくするという効果が得られる。

## 13. 血液浄化膜の種類と構造を教えてください

血液浄化膜は天然セルロース系膜と合成高分子系膜に大別され、膜構造は均質膜と

非対称膜に大別される。セルロース膜は再生セルロース膜のOH基をアセチル基に置換したものがセルロースアセテート膜であり、アセチル基の数が増えるにつれ、透水性が向上しセルローストリアセテート(CTA)はHDFに用いられる。

合成高分子系膜にはポリビニルピロリドン(PVP)を配合したポリスルホン(PS)、ポリエーテルスルホン(PES)、ポリエステル系ポリマーアロイ(PEPA)と、PVPを配合していないポリアクリロニトリル(PAN)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、エチレンビニルアルコール共重合体(EVAL)がある。ポリスルホン(PS)、ポリエーテルスルホン(PES)、ポリエステル系ポリマーアロイ(PEPA)といった合成高分子系血液浄化膜の材料は疎水性が高いため、タンパク吸着を押さえる目的でポリビニルピロリドン(PVP)が配合される。PEPA膜はエンドトキシンに親和性が高く内表面の緻密層でエンドトキシンを補足する。このためPEPA膜はエンドトキシン捕捉フィルター(Endotoxin retrieve filter; ETRF)にも用いられている。

セルロースアセテート膜、PMMA膜、EVAL膜およびAN69膜(PAN膜)は均質膜であり、他の膜は非対称膜である。

## 14. 吸着除去のできる血液浄化膜はありますか

血液浄化療法で特徴的な吸着原理により病因物質を除去できるのは、PMMA膜やPAN(AN69)膜である。

PMMA膜はタンパク質吸着性が強く疎水性相互作用や膜の荷電状態を調整することにより、吸着させるタンパク質を制御することが可能である。膜の空隙率や細孔径に

より吸着しうるタンパク質と吸着量は異なる。つまり同じPMMAを素材としても細孔径が異なれば、2-ミクログロブリンを例にとっても濾過による除去量と吸着による除去量との関係が異なる。AN69膜は陰性荷電をもつため、拡散や濾過では除去しにくい微量濃度の陽性荷電物質を吸着によって除去でき、炎症性サイトカインの除去に有効である。陰性荷電によりメシル酸ナフアモスタットが吸着されることには注意が必要である。

**15. 篩係数 UFRPについて教えてください**  
血液浄化膜には細孔と呼ばれる多数の小さな穴が存在し、細孔の大きさよりも小さい物質は膜を透過することができる。濾過によって水が血液側から濾液側に移動するとき、水に溶けている溶質の中には水とともに細孔を通過できる溶質があり、この溶質が膜を透過できる割合を、血液側の溶質濃度に対する濾液側の溶質濃度の割合(濾液側の溶質濃度/血液側の溶質濃度)として表した値が篩係数である。

UFRP(Ultrafiltration rate pressure)は限外濾過率とも呼ばれ、血液浄化器で生じる濾過は、細孔のサイズから限外濾過と呼ばれる領域である。この限外濾過膜に水を押し当てたらどれくらい水が染み出してくるのか、その染み出しやすさを表しているのがUFRPである。この値はモジュールの透水性を評価するときには有用な値である。

「 $UFRP = \text{濾過流量} / (\text{濾過時間} \times \text{膜間圧力差})$ 」となる。

単位は $\text{mL} / (\text{hr} \cdot \text{mmHg})$ で、1mmHgの限外濾過圧(膜間圧力差)に対する1時間あたりの濾液量を表している。

#### **16. 血液濾過透析施行中の抗菌療法について教えてください**

血液濾過透析施行中には分子量が小さくタンパク結合の割合の少ない抗菌薬の血中濃度は大いに影響を受ける。最も影響を受けるのは多くの感染症に用いられるペニシリン系・セフェム系の抗生剤では血中濃度が低下して、時間> 最小発育阻止濃度 minimum inhibitory concentration ; MIC が短縮して、有効血中濃度の維持が難しい。

#### **17. 血液浄化法はどこで施行する治療ですか**

急性肝不全患者に対する血液浄化療法は全身状態が不良な患者に施行するために様々な危険を伴っている。そのためICUで厳重な監視下で施行し、いつでもトラブルに対応できるように、臨床工学士、看護師の協力体制を確立しておく必要がある。急性肝不全患者の血液浄化療法は透析室で通常の腎不全患者と一緒に施行すべきではない。

#### **18. 回路の組み立ての確認はどのようにしていますか**

臨床工学士、看護師、医師によりtriple checkを行っている。また最近接続を間違わないようにd-portの形状について変更があったので、それに対しても注意が必要である。

#### **D. 考察**

近年 on-line HDF が慢性腎不全治療において広く行われるようになり、この方法は急性肝不全治療にも簡便で有効な治療である。今回は急性肝不全に on-line HDF

を行う目的を明らかにして、その背景となる必須事項を clinical question にまとめた。この治療を標準化するには安全に施行することが一番であり医療安全上の問題点も付け加えた。今後実臨床の場から様々なご意見を頂き、実際に役立つ指針を作成したい。

#### E . 結論

近年広く用いられるようになった on-line HDF を標準化する上で治療者が知っておくべき知識と医療安全上の配慮を clinical question にまとめた。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 1. 論文発表

1. Kiminori Kimura, Akemi Ikoma, Maki Shibakawa, Shinji Shimoda, Kenichi Harada, Masanao Saiod, Jun Imamura, Yosuke Osawaa, Masamichi Kimura, Koji Nishikawa, Takuji Okusaka, Satoshi Morita, Kazuaki Inoue, Tatsuya Kanto, Koji Todaka, Yoichi Nakanishi, Michinori Kohara, Masashi Mizokami

Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of the Anti-Fibrotic Small Molecule PRI-724, a CBP/ $\beta$ -Catenin Inhibitor, in Patients with Hepatitis C Virus-related Cirrhosis: A Single-Center, Open-Label, Dose Escalation Phase 1 Trial

EBio medicine 23, 79-87, 2017

2. Masamitsu Nakao, Nobuaki Nakayama, Yoshihito Uchida, Tomoaki Tomiya, Akio Ido, Isao Sakaida, Osamu Yokosuka, Yasuhiro Takikawa, Kazuaki Inoue, Takuya Genda, Masahito Shimizu, Shuji Terai, Hirohito Tsubouchi, Hajime Takikawa, Satoshi Mochida.

Nationwide survey for acute liver failure and

late-onset hepatic

failure in Japan J Gastroenterol. 2017;

doi:10.1007/s00535-017-1394-2.

#### 2. 学会発表

上原なつみ 井上和明 徹底した内科管理により生体肝移植に繋ぎえた、黄色ブドウ球菌敗血症を合併した自己免疫性肝炎による遅発性肝不全の1例  
第42回日本肝臓学会西部会 ヒルトン福岡シーホーク 2017年12月1日

新谷文崇 井上和明 急性肝不全治療に対するステロイドパルス療法の適切な施行について 第42回日本肝臓学会西部会 ヒルトン福岡シーホーク  
2017年11月30日

井上和明 on-line HDF を標準化する上での医療安全上の問題点  
第21回日本肝臓学会大会 マリンメッセ福岡 2017年10月12日

井上和明 與芝真彰 急性肝不全治療における地域ネットワークの重要性  
第53回日本肝臓学会総会 広島国際会議場 2017年6月8日

上原なつみ 井上和明 内科集中治療により救命しえた若年男性に発症した自己免疫性肝炎の2例 第43回日本急性肝不全研究会 広島国際会議場  
2017年6月7日

井上和明 急性肝不全に対する血液浄化療法の理論的根拠と実際  
第44回日本集中治療医学会学術集会 ロイトン札幌 2017年3月10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  
なし
3. その他  
なし

# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

| 著者名             | 論文題名   | 書籍全体の編集者名                 | 書籍名                            | 出版社名      | 出版地   | ページ     | 出版年  |
|-----------------|--|---------------------------|--------------------------------|-----------|-------|---------|------|
| <u>Tazuma S</u> | Bile acid and gallstones: Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis, and management. | Tazuma S and Takikawa H   | Bile acid in gastroenterology  | Springer  | Tokyo | -       | 2017 |
| <u>大平弘正</u>     | 自己免疫性肝炎  | 門脇孝、小室一成、宮地良樹             | 診療ガイドライン UP-TO-DATE2018-2019   | メディカルビュー社 | 東京    | 335-338 | 2018 |
| <u>大平弘正</u>     | 自己免疫性肝炎  | 福井次矢、高木 誠、小室一成            | 今日の治療指針                        | 医学書院      | 東京    | 539-540 | 2018 |
| <u>大平弘正</u>     | 自己免疫性肝炎  | 猿田享男、北村惣一郎                | 私の治療 2017-18 年度版               | 日本医事新潮社   | 東京    | 466-467 | 2017 |
| <u>大平弘正</u>     | 自己免疫性肝炎  | 佐々木裕                      | プリンシプル消化器疾患の臨床 4 ここまできた肝臓病診療   | 中山書店      | 東京    | 314-317 | 2017 |
| <u>田中 篤</u>     | 肝疾患治療の実践～ガイドラインの一步先へ～ 原発性胆汁性胆管炎  | 竹原徹郎・持田智                  | 肝疾患治療マニュアル                     | 南江堂       | 東京    | 43-49   | 2017 |
| <u>Tanaka A</u> | Bile Acids and Cholestatic Liver Disease 1: Primary Biliary Cholangitis (PBC)    | Tazuma S, Takikawa H, ed. | Bile Acids in Gastroenterology | Springer  | 東京    | 109-120 | 2017 |
| <u>田中 篤</u>     | 硬化性胆管炎の診療の進歩   | 岡崎和一                      | 別冊 医学のあゆみ「胆膵疾患診療の進歩」           | 医歯薬出版     | 東京    | 111     | 2017 |
| <u>Harada K</u> | Immunopathology of Biliary Atresia   | Yasuni Nakanuma           | Pathology of the Bile Duct     | Springer  | USA   | 121-137 | 2017 |

|                |                                       |      |                                      |             |    |         |      |
|----------------|---------------------------------------|------|--------------------------------------|-------------|----|---------|------|
| 梅津守一郎、<br>藤澤知雄 | 原発性硬化性胆管<br>炎                         | 藤澤知雄 | 小児臨床肝臓学-臨床<br>と肝臓                    | 東京医学<br>社   | 東京 | 226-230 | 2017 |
| 古市好宏、國<br>分茂博  | 章 検査・診断 画<br>像診断 内視鏡検<br>査            | 佐々木裕 | プリンシプル消化器<br>疾患の臨床 3 ここま<br>できた肝臓病診療 | 中山書店        | 東京 | 150-157 | 2017 |
| 古市好宏、森<br>安史典  | Budd-Chiari 症候群                       | 北園孝成 | 日本臨床 75 巻増刊号<br>4                    | 日本臨床<br>社   | 東京 | 533-538 | 2017 |
| 古市好宏、<br>小林功幸  | 第 69 回 肝動脈化<br>学塞栓術後の暗赤<br>色吐物...診断は？ | 梅澤俊彦 | 日本医事新報<br>No.4866                    | 日本医事<br>新報社 | 東京 | 5-6     | 2017 |



雑誌

| 著者名   | 論文題名   | 雑誌名                 | 巻(号)     | ページ     | 発行年  |
|---|--|---------------------|----------|---------|------|
| Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Nakazato T, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, <u>Takikawa H</u> , Sugiyama M.               | A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort: Implication to update clinical guideline(s) for gallstone diseases. | J Gastroenterol     | in press |         |      |
| Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Yagi M, Namisaki T, Yoshiji H, Nakanuma Y, <u>Takikawa H</u> ; Japan PBC Study Group (JPBCSG).  | Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis.   | Hepatol Res         | in press |         |      |
| Yagi M, Tanaka A, Namisaki T, Takahashi A, Abe M, Honda A, Matsuzaki Y, Ohira H, Yoshiji H, <u>Takikawa H</u> ; Japan PBC Study Group (JPBCSG).   | Is patient-reported outcome improved by nalfurafine hydrochloride in patients with primary biliary cholangitis and refractory pruritus? A post-marketing, single-arm, prospective study.                   | J Gastroenterol     | in press |         |      |
| 田中 篤、 <u>滝川 一</u>   | PBCの病名変更 - 「肝硬変」から「胆管炎」へ   | 消化器・肝臓内科            | 1(6)     | 620-622 | 2017 |
| Moriyasu F, Furuichi Y, Tanaka A, Yoshida H, Sakaida I, Obara K, <u>Hashizume M</u> , Kage M, Ohfuji S, Kitano S, Kawasaki S, Kokubu S, Matsutani S, Eguchi S, Shiomi S, Kojima T, Maehara Y, Kuniyoshi Y | Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics : The Aberrant Portal Hemodynamics Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.                        | Hepatology Research | 47       | 373-386 | 2017 |

|   |   |                              |       |             |      |
|---|---|------------------------------|-------|-------------|------|
| 富川盛雅、橋爪 誠<br>他  | 腹腔鏡下血行遮断術にて止血がえられた出血性直腸静脈瘤の一例   | 手術                           | 71    | 1575 - 1579 | 2017 |
| 赤星朋比古、橋爪 誠  | 門脈血行異常症(肝内血行異常: 門脈圧亢進、でも肝硬変ではなさそう(特集 肝臓を診る: 肝臓病のキモ)   | Internal medicine: 臨床雑誌      | 119   | 1155-1162   | 2017 |
| Tanaka A, <u>Tazuma S</u> , 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 | 24(4) | 217-225     | 2017 |
| <u>Tazuma S</u> , 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              | 52(3) | 276-300     | 2017 |
| Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, <u>Tazuma S</u> , 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              | 52(2) | 218-228     | 2017 |
| Tanaka A, <u>Tazuma S</u> , 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   | 15(6) | 920-926     | 2017 |
| Yokobayashi K, Kawachi I, Kondo K, Kondo N, Nagamine Y, Tani Y, Shirai K, <u>Tazuma S</u>   | Association between Social Relationship and Glycemic Control among Older Japanese: JAGES Cross-Sectional Study.   | PLoS One                     | 12(1) | e0169904    | 2017 |

|   |  |                   |              |           |      |
|---|--|-------------------|--------------|-----------|------|
| <u>田妻 進</u>   | 本邦における原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の現状 - 硬化性胆管炎の診療ガイドライン作成にむけて -  | 胆と膵               | Vol.38 /No.6 | 541-545   | 2017 |
| 大屋敏秀、 <u>田妻 進</u>   | 胆嚢結石症  | 1336 専門家による私の治療   | 2017-18 年版   | 479-481   | 2017 |
| <u>江川裕人</u>   | 特集 臓器移植法施行から 20 年:わが国における臓器移植の現状と展望「肝臓移植の現状と課題」  | 日本医師会雑誌           | 146 巻 9 号    | 1795-1798 | 2017 |
| <u>江川裕人</u>   | 特集 臓器移植法施行から 20 年:座談会 わが国における臓器移植の現状と展望  | 日本医師会雑誌           | 146 巻 9 号    | 1749-1760 | 2017 |
| Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Sakisaka S, Kobayashi E, Tanaka E, Inomata Y, Kawasaki S, Shimada M, Kokudo N, <u>Egawa H</u> , Ohdan H, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society                     | Living donor liver transplantation for biliary atresia: An analysis of 2085 cases in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society.               | Am J Transplant   | 18(3)        | 659-668   | 2017 |
| Yamada Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Yagi T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Suzuki T, Kubota K, Yoshizumi T, Maehara Y, Inomata Y, Kitagawa Y, <u>Egawa H</u> , Kuroda T. | Rituximab Induction to Prevent the Recurrence of PSC After Liver Transplantation-The Lessons Learned From ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation. | Transplant Direct | 2(2)         | 342       | 2017 |

|   |  |                  |        |                                 |      |
|---|--|------------------|--------|---------------------------------|------|
| Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, <u>Egawa H</u> , Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y; Assessment Committee of Indication for Transplantation. | Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan.  | Hepatol Res      | 47(11) | 1155-1164                       | 2017 |
| Kogiso T, <u>Egawa H</u> , Teramukai S, Tani ai M, Hashimoto E, Tokushige K, Sakisaka S, Sakabayashi S, Yamamoto M, Umeshita K, Uemoto S.   | Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. | Hepatol Commun   | 1(5)   | 394-405                         | 2017 |
| Hirata Y, Yoshizawa A, <u>Egawa H</u> , Ueda D, Okamoto S, Okajima H, Yurugi K, Hishida R, Hirai H, Miyagawa-Hayashino A, Maekawa T, Haga H, Uemoto S.                                      | Impact of Antibodies That React With Liver Tissue and Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Pediatric Idiopathic Posttransplantation Hepatitis.        | Transplantation  | 101(5) | 1074-1083                       | 2017 |
| Mawatari S, Moriuchi A, Ohba F, Kawano T, Oda K, Takikawa Y, Takikawa H, <u>Ido A</u> , Tsubouchi H.  | The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury.  | J Gastroenterol. | -      | doi: 10.1007/s00535-017-1421-3. | 2017 |
| Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yo-kosuka O, Shimizu M, Takikawa H, <u>Mochida S</u> .                                   | A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan.                                  | Hepatol Res      | 48     | Epub ahead of print             | 2018 |

|  |  |                 |                     |                     |      |
|--|--|-----------------|---------------------|---------------------|------|
| Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H.   | Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan.  | Hepatol Res     | 48                  | Epub ahead of print | 2018 |
| 持田 智, 中山伸朗, 井戸章雄, 井上和明, 玄田拓哉, 滝川康裕, 坂井田功, 寺井崇二, 横須賀収, 清水雅仁, 滝川 一.  | 我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準 (案)  | 肝臓              | 59                  | 155-161             | 2018 |
| Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Yomiya T, Ido A, Sakaida I, Yokosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S.   | Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan.   | J Gastroenterol | Epub ahead of print | -                   | 2017 |
| Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, Takikawa H; Japan AIH Study Group JAIHSG.  | Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey.   | Hepatol Res     | 48(4)               | 286-294             | 2018 |
| Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Yoshizawa K, Takahashi A, Abe M, Kang JH, Koike K, Inui A, Fujisawa T, Takaki A, Arinaga-Hino T, Torimura T, Suzuki Y, Fujiwara K, Zeniya M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan | Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. | J Clin Pathol   | 70(11)              | 961-969             | 2017 |

|   |  |                 |          |         |      |
|---|--|-----------------|----------|---------|------|
| Harada K, Hiep NC,<br><u>Ohira H.</u>   | Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis. | Hepatol Res     | 47(10)   | 963-971 | 2017 |
| 高橋敦史、阿部和道、<br><u>大平弘正</u>   | 自己免疫性肝・胆疾患の update<br>自己免疫現象を伴う NASH - AIH<br>との鑑別を中心に                         | 肝胆膵             | 74 ( 6 ) | 965-970 | 2017 |
| Takahashi A,<br>Arinaga-Hino T, <u>Ohira H</u> , Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H; Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. | Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey.                  | J Gastroenterol | 52(5)    | 631-640 | 2017 |
| 岡井研、阿部和道、高橋敦史、 <u>大平弘正</u>  | 激変する肝疾患診療の進歩 「自己免疫性肝疾患の治療」   | 臨床と研究           | 94 ( 5 ) | 43-46   | 2017 |
| Takahashi A,<br>Arinaga-Hino T, <u>Ohira H</u> , Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H, Japan AIH Study Group  | Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis.        | JGH Open        | -        | -       | 2018 |

|  |  |                             |          |         |      |
|--|--|-----------------------------|----------|---------|------|
| Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, <u>Ohira H</u> , Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG). | Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey.         | J Gastroenterol.            | -        | -       | 2018 |
| <u>Tanaka A</u>  | Gershwin ME. Environmental Basis of Autoimmunity.  | Exp Biol Med (Maywood).     | 243(2)   | 184-189 | 2018 |
| <u>田中 篤</u>  | 肝臓の主な病因とその治療 原発性胆汁性胆管炎   | 日本臨床                        | 76(2)    | 310-314 | 2018 |
| <u>田中 篤</u>  | 自己免疫性肝疾患の最新情報  | 医学のあゆみ                      | 264(8)   | 685     | 2018 |
| <u>田中 篤</u>  | IgG4 関連硬化性胆管炎  | 日本医師会雑誌                     | 147(2)   | 244     | 2018 |
| Floreani A, <u>Tanaka A</u> , Bowlus C, Gershwin ME.   | Geoepidemiology and Changing mortality in primary biliary cholangitis.                                   | J Gastroenterol             | 52       | 655-662 | 2017 |
| <u>Tanaka A</u> , Gershwin ME.   | Therapeutic and immunological interventions in primary biliary cholangitis: from mouse models to humans. | Archives of Medical Science | in press |         |      |
| <u>Tanaka A</u> , Leung P, Young H, Gershwin ME.   | Toward solving the etiological mystery of primary biliary cholangitis.                                   | Hepatology Communications   | 1        | 275-287 | 2017 |

|  |   |                  |       |         |      |
|--|---|------------------|-------|---------|------|
| Deneau M, El-Matary W, Valentino P, Abdou R, Alqoer K, Amin A, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, Cotter J, Doan S, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya K, Gottrand F, Gottrand M, Gupta NA, Homan M, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Ledder O, Mack C, Martinez M, Miloh T, Mohan P, O'Cathain N, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, <u>Tanaka A</u> , Varier RU, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Smolka V, Woynarowski M, Yap J, Jensen MK. | The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: an international, multicenter collaboration. | Hepatology       | 66    | 518-527 | 2017 |
| <u>Tanaka A</u> , Gershwin ME.   | Finding the cure for primary biliary cholangitis - Still waiting.   | Liver Int        | 37    | 500-502 | 2017 |
| <u>田中 篤</u>  | 自己免疫性肝炎と原発性胆汁性胆管炎   | Modern Physician | 37    | 259-264 | 2017 |
| <u>田中 篤</u>  | PBCの病名変更 - 「肝硬変」から「胆管炎」へ -  | Medical Practice | 34    | 506-507 | 2017 |
| <u>田中 篤</u>  | 原発性胆汁性胆管炎   | 臨床と研究            | 94(5) | 47-51   | 2017 |
| <u>田中 篤</u>  | PBCにおける自覚症状 - 「無症候性」をめぐって -   | 肝胆膵              | 74(6) | 917-923 | 2017 |
| <u>田中 篤</u>  | 胆汁うっ滞性肝障害 (PBC、PSC) における肝移植とその適応  | 消化器・肝臓内科         | 1(5)  | 529-533 | 2017 |
| <u>田中 篤</u>  | 原発性硬化性胆管炎の予後予測因子としての血清 ALP 値  | 胆と膵              | 38(6) | 583-586 | 2017 |



|   |  |                     |       |                               |      |
|---|--|---------------------|-------|-------------------------------|------|
| <u>田中 篤</u>   | 原発性硬化性胆管炎の診断と治療  | Medican Practice    | 34(7) | 1133-1137                     | 2017 |
| <u>田中 篤</u>   | 原発性胆汁性胆管炎の診断と治療  | 消化器・肝臓内科            | 1(6)  | 644-650                       | 2017 |
| Tsutsui A, <u>Harada K</u> , Tsuneyama K, Senoh T, Nagano T, Takaguchi K, Ando M, Nakamura S, Mizobuchi K, Kudo M.  | Clinicopathological Study of Autoimmune Hepatitis Cases That Were Difficult to Differentiate from Drug-Induced Liver Injury.   | Dig Dis.            | 35(6) | 506-514                       | 2017 |
| <u>Harada K</u> .   | Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity.   | Pediatr Surg Int    | -     | DOI 10.1007/s00383-017-4154-8 | 2017 |
| Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, <u>Harada K</u> , et al. | Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population.   | Hum Mol Genet       | 26(3) | 650-659                       | 2017 |
| <u>原田憲一</u> 、大内啓史   | 原発性胆汁性胆管炎の病理学的特徴   | 消化器・肝臓内科            | 1(6)  | 628-634                       | 2017 |
| <u>原田憲一</u>   | AIHの病理   | 肝胆膵                 | 74(6) | 899-906                       | 2017 |
| <u>原田憲一</u>   | 自己免疫性肝疾患   | 病理と臨床               | 35(3) | 218-225                       | 2017 |
| <u>原田憲一</u> 、佐藤保則   | 自己免疫性肝炎の病理学的特徴   | Modern physician    | 37(3) | 247-250                       | 2017 |
| Koizumi Y, Hirooka M, <u>Abe M</u> , Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, Nakamura Y, Imai Y, Yukimoto A, Kumagi T, Takeshita E, Ikeda Y, Hiasa Y   | Comparison between real-time elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. | Hepatology Research | 47    | 1252-1259                     | 2017 |

|  |  |                            |                       |              |      |
|--|--|----------------------------|-----------------------|--------------|------|
| <u>阿部雅則</u>  | 自己免疫性肝炎 up to date 自己免疫性肝炎の疫学  | Modern Physician           | 37                    | 235-237      | 2017 |
| <u>阿部雅則</u>  | 自己免疫性肝・胆管疾患の病態 急性肝炎様発症 AIH の臨床病理   | 肝胆膵                        | 74                    | 885-890      | 2017 |
| Umemura T, Joshita S, Hamano H, <u>Yoshizawa K</u> , Kawa S, Tanaka E, Ota M.  | Association of autoimmune hepatitis with Src homology 2 adaptor protein 3 gene polymorphisms in Japanese patients.                                     | J Hum Genet.               | 62                    | 963-967      | 2017 |
| Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, <u>Yoshizawa K</u> , Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsuhashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. | HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype.                         | PLoS One                   | 12                    | e018732<br>5 | 2017 |
| <u>廣原淳子</u> 、 <u>仲野俊成</u> 、 <u>関壽人</u> 、 <u>岡崎和一</u> 、 <u>田中篤</u> 、 <u>滝川一</u>   | 原発性胆汁性胆管炎: 病名変更後の動向: わが国における原発性胆汁性胆管炎の実態   | 消化器・肝臓内科                   | 1                     | 5623-62<br>7 | 2017 |
| Kimura N, <u>Yamagiwa S</u> , Sugano T, Setsu T, Tominaga K, Kamimura H, Takamura M, Terai S.  | Possible involvement of chemokine C-C receptor 7-programmed cell death-1+ follicular helper T-cell subset in the pathogenesis of autoimmune hepatitis. | J. Gastroenterol. Hepatol. | 33(1)                 | 298-306      | 2018 |
| Setsu T, <u>Yamagiwa S</u> , Tominaga K, Kimura N, Honda H, Kamimura H, Tsuchiya A, Takamura M, Terai S.   | Persistent reduction of mucosal-associated invariant T cells in primary biliary cholangitis.   | J. Gastroenterol. Hepatol. | [Epub ahead of print] | -            | 2017 |

|   |   |                             |                  |                          |      |
|---|---|-----------------------------|------------------|--------------------------|------|
| <u>Yamagiwa S</u> , Ishikawa T, Waguri N, Sugitani S, Kamimura K, Tsuchiya A, Takamura M, Kawai H, Terai S.   | Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C.  | Int. J. Med. Sci.           | 14(5)            | 403-411                  | 2017 |
| Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Nishimura N, Seki K, Kaji K, Sato S, Sawada Y, Yamao J, Mitoro A, Uejima M, Mashitani T, Shimozato N, Nakanishi K, Furukawa M, Saikawa S, Kubo T, <u>Yoshiji H</u> . | Clinical significance of the Scheuer histological staging system for primary biliary cholangitis in Japanese patients.            | Eur J Gastroenterol Hepatol | 29(1)            | 23-30                    | 2017 |
| Namisaki T, Moriya K, Noguchi R, Kitade M, Kawaratani H, Yamao J, Mitoro A, Yoshida M, Sawai M, Uejima M, Mashitani T, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Takaya H, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y, Sato S, Seki K, <u>Yoshiji H</u> .      | Liver fibrosis progression predicts survival in patients with primary biliary cirrhosis.  | Hepatol Res                 | 47(3)            | E178-E186                | 2017 |
| Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, <u>Fujisawa T</u> .  | Usefulness of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis | Hepatol Res                 | in press, Nov22. | doi: 10.1111/hepr.13004. | 2017 |
| Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Inui A, <u>Fujisawa T</u> , Morita H, Sogo T, Hattori M  | Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis               | Gut                         | 66(7)            | 1344-1346                | 2017 |

|   |   |                      |                       |                                |      |
|---|---|----------------------|-----------------------|--------------------------------|------|
| <u>Furuichi Y</u> , Gotoda T, Moriyasu F, Ogawa S, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sano T, Sugimoto K, Kawai T, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T | Dual red imaging (novel advanced endoscopy) can increase visibility and can predict the depth in diagnosing esophageal varices                    | J Gastroenterol      | 52(5)                 | 568-576                        | 2017 |
| <u>Furuichi Y</u> , Gotoda T, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Itoi T.  | Role of dual red imaging to guide intravariceal sclerotherapy injection of esophageal varices (with videos)                                       | Gastrointest Endosc  | [Epub ahead of print] | pii: S0016-5107(17)32081-3     | 2017 |
| <u>Furuichi Y</u> , Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Sugimoto K, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T  | Narrow-band imaging can increase the visibility of fibrin caps after bleeding of esophageal varices: a case with extensive esophageal candidiasis | Clin J Gastroenterol | 10(4)                 | 331-335                        | 2017 |
| Yamaguchi H, <u>Furuichi Y</u> , Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sugimoto K, Nakamura I, Itoi T   | A case of severe stenosis of hepatic veins and inferior vena cava with stomal variceal bleeding induced by oxalipatin-based chemotherapy          | Clin J Gastroenterol | in press              | doi: 10.1007/s12328-017-0814-4 | 2017 |
| Takeuchi H, Sugimoto K, Oshiro H, Iwatsuka K, Kono S, Yoshimasu Y, Kasai Y, <u>Furuichi Y</u> , Sakamaki K, Itoi T                                | Liver fibrosis: noninvasive assessment using supersonic shear imaging and FIB4 index in patients with non-alcoholic fatty liver disease           | J Med Ultrason       | [Epub ahead of print] | doi: 10.1007/s10396-017-0840-3 | 2017 |
| 杉本勝俊, 森安史典, 大城 久, 吉益 悠, 竹内啓人, 笠井美孝, <u>古市好宏</u> , 小林功幸, 中村郁夫, 糸井隆夫  | 短報: 超音波 Shear Wave Dispersion Imaging による肝の弾性と粘性の測定   | 肝臓                   | 58(9)                 | 536-539                        | 2017 |
| Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, <u>Yokosuka O</u> , Kato N.   | Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis.                            | Hepatol Int          | [Epub ahead of print] | doi:10.1007/s12072-018-9848-z. | 2018 |

|  |   |                              |                       |  |      |
|--|---|------------------------------|-----------------------|--|------|
| Fujiwara K, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Oda S, <u>Yokosuka O</u> , Kato N.      | Early combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue induces rapid cessation of inflammation in acute liver failure due to transient infection of hepatitis B virus. | Intern Med                   | [Epub ahead of print] | doi: 10.2169 /intern almedicine.9670-17. | 2018 |
| Fujiwara K, Hida S, Yasui S, <u>Yokosuka O</u> , Oda S.  | Corticosteroid might reduce serum levels of pro-inflammatory cytokines in fulminant hepatitis: a case series.   | Hepatol Res                  | 48                    | 106-112                                  | 2018 |
| Fujiwara K, Yasui S, <u>Yokosuka O</u> , Oda S, <u>Kato N</u> .  | Diagnostic utility of radiological heterogeneity in acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis.  | J Hepatobiliary Pancreat Sci | 24                    | 485-491                                  | 2017 |
| Suzuki Y, Kakisaka K, Kuroda H, Sasaki T, <u>Takikawa Y</u> .  | Splenic infarction associated with acute infections mononucleosis.  | Korean J Intern Med.         | 33                    | 451-452                                  | 2018 |
| Yoshida Y, Okada Y, Suzuki A, Kakisaka K, Miyamoto Y, Miyasaka A, <u>Takikawa Y</u> , Nishizawa T, Okamoto H.  | Fatal acute hepatic failure in a family infected with the hepatitis A virus subgenotype 1B: A case report.  | Medicine (Baltimore)         | 96                    | e7847                                    | 2017 |
| Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, Kuroda H, <u>Takikawa Y</u> .   | Appropriate timing to start and optimal response evaluation of high-dose corticosteroid therapy for patients with acute liver failure.  | J Gastroenterol.             | 52                    | 977-985                                  | 2017 |
| Kawaguchi T, Konishi M, Kato A, Kato M, Kooka Y, Sawara K, Endo R, Torimura T, Suzuki K, <u>Takikawa Y</u> .   | Updating Neuropsychological Test System for the Elderly and Modern Touch Screen Tablet Society by Resetting of the Cut-off Values.  | Hepatol Res.                 | 47                    | 1335-1339                                | 2017 |
| Suzuki K, Kumagai I, Yoshida Y, Miyasaka A, <u>Takikawa Y</u> , Kamiya R, Kondo K, Kato A, Chiba T, Okamoto H. | Asymptomatic acute hepatitis E in a female patient with ulcerative colitis.   | Clin J Gastroenterol.        | 10                    | 255-260                                  | 2017 |

|   |   |              |    |       |      |
|---|---|--------------|----|-------|------|
| Kimura K, Ikoma A,<br>Shibakawa M, Shimoda<br>S, Harada K, Saio M,<br>Imamura J, Osawa Y,<br>Kimura M, Nishikawa K,<br>Okusaka T, Morita S,<br><u>Inoue K</u> , Kanto T,<br>Todaka K, Nakanishi Y,<br>Kohara M, Mizokami M. | Safety, Tolerability, and<br>Preliminary Efficacy of the<br>Anti-Fibrotic Small Molecule<br>PRI-724, a CBP/ $\beta$ -Catenin<br>Inhibitor, in Patients with<br>Hepatitis C Virus-related<br>Cirrhosis: A Single-Center,<br>Open-Label, Dose Escalation<br>Phase 1 Trial | EBio medicin | 23 | 79-87 | 2017 |
|---|---|--------------|----|-------|------|

## 班 員 名 簿

| 区 分   | 氏 名    | 所 属 等                         | 職 名  |
|-------|--------|-------------------------------|------|
| 研究代表者 | 滝川 一   | 帝京大学医学部内科学講座                  | 主任教授 |
| 研究分担者 | 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 | 教授   |
|       | 江川 裕人  | 東京女子医科大学消化器外科                 | 教授   |
|       | 大平 弘正  | 福島県立医科大学医学部消化器内科学講座           | 主任教授 |
|       | 田妻 進   | 広島大学病院総合内科・総合診療科              | 教授   |
|       | 田中 篤   | 帝京大学医学部内科学講座                  | 教授   |
|       | 仁尾 正記  | 東北大学大学院医学系研究科小児外科             | 教授   |
|       | 橋爪 誠   | 九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座災害救急医学分野  | 特任教授 |
|       | 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    | 教授   |
|       | 原田 憲一  | 金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学           | 教授   |
|       | 持田 智   | 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科              | 教授   |
| 研究協力者 | 阿部 雅則  | 愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内分泌・代謝内科学    | 准教授  |
|       | 荒瀬 吉孝  | 東海大学医学部付属大磯病院消化器内科            | 助教   |
|       | 飯室 聡   | 帝京大学臨床研究センター                  | 教授   |
|       | 伊佐山 浩通 | 順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科          | 教授   |
|       | 伊藤 玲子  | 国立成育医療研究センター総合診療部総合診療科        | 医員   |
|       | 乾 あやの  | 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科            | 部長   |
|       | 井上 和明  | 昭和大学藤が丘病院消化器内科                | 准教授  |
|       | 上田 佳秀  | 京都大学医学研究科消化器内科                | 講師   |
|       | 上本 伸二  | 京都大学医学研究科肝胆膵・移植外科             | 教授   |
|       | 梅津 守一郎 | 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科            | 医長   |
|       | 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  |

|        |                           |               |
|--------|---------------------------|---------------|
| 織田 成人  | 千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学      | 教授            |
| 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            |
| 鹿毛 政義  | 久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門   | 客員教授          |
| 笠原 群生  | 国立成育医療研究センター臓器移植センター      | センター長<br>/副院長 |
| 加藤 直也  | 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学        | 教授            |
| 姜 貞憲   | 手稻溪仁会病院消化器病センター           | 嘱託常勤医         |
| 菊池 健太郎 | 帝京大学医学部附属溝口病院第四内科         | 准教授           |
| 北野 正剛  | 大分大学                      | 学長            |
| 工藤 豊一郎 | 水戸済生会総合病院小児科              | 主任部長          |
| 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            |
| 玄田 拓哉  | 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科       | 先任准教授         |
| 小池 和彦  | 東京慈恵会医科大学附属第三病院消化器・肝臓内科   | 講師            |
| 小木曾 智美 | 東京女子医科大学消化器内科             | 准講師           |
| 小森 敦正  | 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター    | 難治性疾患<br>研究部長 |
| 坂井田 功  | 山口大学大学院消化器内科学             | 教授            |
| 向坂 彰太郎 | 福岡大学医学部消化器内科学             | 教授            |
| 佐々木 英之 | 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野      | 講師            |
| 島谷 昌明  | 関西医科大学附属病院消化器肝臓内科         | 病院准教授         |
| 清水 雅仁  | 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学       | 教授            |
| 下田 慎治  | 九州大学病院臨床教育研修センター          | 准教授           |
| 鈴木 義之  | 虎の門病院肝臓内科                 | 部長            |
| 副島 雄二  | 九州大学医学研究院外科集学的治療学講座       | 准教授           |
| 十河 剛   | 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科        | 副部長           |
| 高木 章乃夫 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器・肝臓内科学 | 准教授           |
| 滝川 康裕  | 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野      | 教授            |



|        |                                      |                     |
|--------|--------------------------------------|---------------------|
| 常山 幸一  | 徳島大学大学院疾患病理学分野                       | 教授                  |
| 露口 利夫  | 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学                | 講師                  |
| 寺井 崇二  | 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野              | 教授                  |
| 鳥村 拓司  | 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門                 | 教授                  |
| 中沢 貴宏  | 名古屋第二赤十字病院消化器内科                      | 部長                  |
| 中村 稔   | 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター/<br>長崎大学連携大学院 | 客員研究員<br>/教授        |
| 中本 伸宏  | 慶應義塾大学医学部内科学（消化器）                    | 専任講師                |
| 能登原 憲司 | 倉敷中央病院病理診断科                          | 主任部長                |
| 橋本 悦子  | 東京女子医科大学消化器内科                        | 教授                  |
| 廣原 淳子  | 関西医科大学内科学第三講座                        | 准教授                 |
| 藤澤 知雄  | 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科                   | 顧問                  |
| 古市 好宏  | 東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野                  | 講師                  |
| 古川 祥子  | 特定非営利活動法人東京肝臓友の会                     | PBC・AIH・PSC<br>部会担当 |
| 松崎 靖司  | 東京医科大学茨城医療センター内科（消化器）                | 教授                  |
| 森 俊幸   | 杏林大学医学部外科学（消化器・一般外科）                 | 教授                  |
| 森 満    | 北海道千歳リハビリテーション大学                     | 学長                  |
| 山際 訓   | 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野              | 准教授                 |
| 吉澤 要   | 信州大学医学部附属病院消化器内科                     | 特任教授                |
| 吉治 仁志  | 奈良県立医科大学内科学第三講座                      | 教授                  |

厚生労働研究 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」  
平成 29 年度第一回総会プログラム

研究代表者: 滝川 一  
(帝京大学医学部内科学講座主任教授)

日本医療研究開発機構研究費(AMED)「難治性の肝・胆道疾患に対する治療介入の有効性についてのエビデンス作成のための研究」  
平成 29 年度第一回総会と合同で行います

期日 : 平成 29 年 7 月 13 日(木) 10:00 ~ 16:10

場所 : ステーションコンファレンス東京  
6 階 602-B、602-C、602-D、601、604

平成 29 年度 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」  
事務局: 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤  
(秘書 畔野 カヨノ、岩井 香菜子)  
〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1  
TEL : 03-3964-1211 Ext.34647、FAX : 03-3964-6627  
E-mail : a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

## < 会場のご案内 >

### ステーションコンファレンス東京

東京都千代田区丸の内 1-7-12 サピアタワー4～6F  
TEL 03-6888-8080(代表)

- ・JR 東京駅日本橋口直結  
新幹線日本橋口改札徒歩 1 分、八重洲北口改札徒歩 2 分
- ・東京メトロ東西線大手町駅 B7 出口直結



|   |       |                   |
|---|-------|-------------------|
| <b>開 会</b>  |       | 10:00             |
| <b>1 . 各分科会 3 年間の研究計画討議</b>   |       | 10 : 00 ~ 12 : 00 |
| ・ 劇症肝炎分科会 ( 座長 : 持田 智 )   | 602-B |                   |
| ・ AIH 分科会 ( 座長 : 大平 弘正 )  | 602-C |                   |
| ・ PBC 分科会 ( 座長 : 田中 篤 )   | 602-D |                   |
| ・ 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 ( 座長 : 田妻 進 )  | 601   |                   |
| ・ 門脈血行異常症分科会 ( 座長 : 橋爪 誠 )  | 604   |                   |
| <b>レイアウト変更・昼食・休憩 ( 12:00 ~ 13:00 )</b>  |       |                   |
| <b>2 . 研究分担者会議 ( 昼食時 ) : 601</b>  |       | 12 : 10 ~ 12 : 50 |
| <b>3 . 主任研究者 挨拶 ( 研究代表者 滝川 一 )</b>  |       | 13 : 00 ~ 13 : 10 |
| <b>4 . 厚生労働省健康局難病対策課 ご挨拶</b>  |       | 13 : 10 ~ 13 : 20 |
| <b>5 . 国立保健医療科学院 ご挨拶</b>  |       | 13 : 20 ~ 13 : 30 |
| <b>6 . 小児期発症希少肝胆道疾患の移行期医療 ( 継続 ) 指定難病の新規症例前向き登録 ( 新規 ) および AIH・PBC・PSC 全国疫学調査 ( 新規 ) のご報告 ( 事務局 )</b> |       | 13 : 30 ~ 13 : 50 |
| <b>7 . 各分科会からの発表</b>  |       | 13 : 50 ~ 15 : 50 |
| ( 1 ) 劇症肝炎分科会 ( 持田 智 )  |       | 13 : 50 ~ 14 : 10 |
| ( 2 ) AIH 分科会 ( 大平 弘正 )   |       | 14 : 10 ~ 14 : 30 |
| ( 3 ) PSC・PBC 移植例についての後向き・前向き研究 ( 江川 裕人 )   |       | 14 : 30 ~ 14 : 50 |
| ( 4 ) PBC 分科会 ( 田中 篤 )  |       | 14 : 50 ~ 15 : 10 |
| ( 5 ) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 ( 田妻 進 )   |       | 15 : 10 ~ 15 : 30 |
| ( 6 ) 門脈血行異常症分科会 ( 橋爪 誠 )   |       | 15 : 30 ~ 15 : 50 |
| <b>8 . 事務局連絡</b>  |       | 15 : 50 ~ 16 : 05 |
| ➤ 旅費精算  |       |                   |
| ➤ 研究費執行   |       |                   |
| <b>9 . 閉会の挨拶 ( 研究代表者 滝川 一 )</b>   |       | 16 : 05 ~ 16 : 10 |
| <b>閉 会</b>  |       | 16 : 10           |

厚生労働研究 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」  
平成 29 年度第二回総会プログラム

研究代表者: 滝川 一  
(帝京大学医学部内科学講座主任教授)

日本医療研究開発機構研究費(AMED)「難治性の肝・胆道疾患に対する  
治療介入の有効性についてのエビデンス作成のための研究」  
平成 29 年度第二回総会と合同で行います

期日 : 平成 30 年 2 月 23 日(金) 10:00 ~ 16:30

場所 : ステーションコンファレンス万世橋  
4 階 404A+B+C

(分科会会場 : 4 階 401、402、403)

平成 29 年度 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」  
事務局: 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤 (秘書 吽野カヨノ、岩井香菜子)  
〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1  
TEL : 03-3964-1211 Ext.34647、FAX : 03-3964-6627  
E-mail : a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

## < 会場のご案内 >

### ステーションコンファレンス万世橋

東京都千代田区神田須田町 1-25 JR 神田万世橋ビル 3F・4F

TEL 03-6859-8200 (代表)

- ・ JR 秋葉原駅 電気街口徒歩 4 分
- ・ JR 御茶ノ水駅 聖橋口徒歩 6 分
- ・ JR 神田駅 北口徒歩 6 分
- ・ 都営新宿線小川町駅 A3 出口徒歩 3 分
- ・ 千代田線新御茶ノ水駅 A3 出口徒歩 3 分
- ・ つくばエクスプレス秋葉原駅 A1 出口徒歩 5 分
- ・ 銀座線神田駅 6 番出口徒歩 2 分
- ・ 丸の内線淡路町駅 A3 出口徒歩 3 分
- ・ 日比谷線秋葉原駅 3 番出口徒歩 6 分
- ・ 都営新宿線岩本町駅 A2 出口徒歩 6 分



|  |               |
|--|---------------|
| <b>開 会</b>   | <b>10:00</b>  |
| 1. 主任研究者 挨拶 (研究代表者 滝川 一)   | 10:00 ~ 10:05 |
| 2. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶   | 10:05 ~ 10:10 |
| 3. 事務局報告   | 10:10 ~ 10:20 |
| 4. 各分科会からの発表1 (1 演題:発表5分、質疑3分)   | 10:20 ~ 12:45 |
| (1) 劇症肝炎分科会(座長:持田 智)   | 10:20 ~ 11:25 |
| 1) 急性肝不全、LOHF(2016年)の全国調査<br>持田 智(埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)                                |               |
| 2) わが国における ACLF の診断基準とこれに基づいた実態<br>持田 智(埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)                          |               |
| 3) 急性肝不全治療の標準化をめざして(特に人工肝の標準化)<br>井上 和明(昭和大学藤が丘病院消化器内科)                            |               |
| 4) 地域における急性肝障害の実情<br>寺井 崇二(新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野)                                |               |
| 5) 急性肝炎重症化予測因子としてのプロトロンビン時間の有用性の検討<br>井戸 章雄(鹿児島大学学術研究院医歯学域消化器疾患・生活習慣病学)            |               |
| 6) 急性肝障害患者管理ネットワーク登録後の重症化予測における<br>アジアロシンチグラフィーの有用性<br>滝川 康裕(岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野) |               |
| 7) 劇症肝炎患者の脳死肝移植登録状況と移植実施率、待機死亡率に関する調査<br>玄田 拓哉(順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科)                |               |
| (2) AIH 分科会(座長:大平 弘正)  | 11:25 ~ 12:45 |
| 1) 自己免疫性肝炎全国調査<br>大平 弘正(福島県立医科大学医学部消化器内科学講座)                                       |               |
| 2) 自己免疫性肝炎患者の生活の質(QOL)調査<br>大平 弘正(福島県立医科大学医学部消化器内科学講座)                             |               |
| 3) 急性期自己免疫性肝炎の臨床像<br>吉澤 要(信州大学医学部附属病院消化器内科)  |               |
| 4) 急性発症様自己免疫性肝炎における病初期臨床像<br>姜 貞憲(手稲溪仁会病院消化器病センター)                                 |               |
| 5) 急性発症 AIH の組織学的鑑別<br>原田 憲一(金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学)                                  |               |

- 6) 新規発症急性自己免疫性肝炎の組織診断と長期経過  
加藤 直也 (千葉大学大学院消化器内科学)
- 7) 自己免疫性肝炎重症度判定基準の妥当性の検証  
中本 伸宏 (慶應義塾大学医学部消化器内科)
- 8) 重症 AIH の治療方針策定への取り組み  
阿部 雅則 (愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学)
- 9) 小児自己免疫性肝炎全国調査 (最終報告)  
十河 剛 (済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科)

**昼食・休憩 (12:45 ~ 13:25)**

- 5 . 研究分担者会議 (昼食時): 401 12:50 ~ 13:20
- 6 . 各分科会からの発表 2 ( 1 演題 : 発表 5 分、質疑 3 分) 13:25 ~ 16:20
- ( 3 ) PBC 分科会 ( 座長 : 田中 篤) 13:25 ~ 14:55
- 1) 原発性胆汁性胆管炎 全国調査  
廣原 淳子 (関西医科大学内科学第三講座)
- 2) 新潟県内における高齢者 PBC に対する診療実態  
山際 訓 (新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野)
- 3) 原発性胆汁性胆管炎において UDCA 治療反応性が  
組織学的進展の予測因子になり得る  
吉治 仁志 (奈良県立医科大学第三内科)
- 4) PBC 患者へのベザフィブラート投与による  
GLOBE, UK-PBC スコアおよび長期予後の改善効果  
松崎 靖司 (東京医科大学茨城医療センター消化器内科)
- 5) PBC の高コレステロール血症は治療すべきか?  
向坂 彰太郎 (福岡大学医学部消化器内科学)
- 6) PBC の病態解明のためのゲノムワイド関連解析 - 1,000 症例の追加解析 -  
中村 稔 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
肝臓病学講座)
- 7) PBC の病型分類 - 15 年間の前向き研究 -  
中村 稔 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
肝臓病学講座)
- 8) PBC の皮膚そう痒に対するナルフラフィン塩酸塩の有効性の探索  
田中 篤 (帝京大学医学部内科学講座)
- 9) 骨粗鬆症合併 PBC に対するデノスマブの有効性・安全性を検証する前向き臨床試験  
荒瀬 吉孝 (東海大学医学部附属大磯病院消化器内科)



10) 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

多施設前向き研究進捗状況の報告

江川 裕人(東京女子医科大学消化器外科)

**休憩(14:55~15:05)**

(4) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会(座長:田妻 進) 15:05~16:00

1) PSC 全国調査 2018

田中 篤(帝京大学医学部内科学講座)

2) 小児期発症原発性硬化性胆管炎の臨床的特徴

藤澤 知雄(済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科)

3) PSC に対する肝移植に関する多施設共同研究の中間報告

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)

4) PSC に対するベザフィブラートの有効性を検証する医師主導治験(経過報告)

飯室 聡(帝京大学臨床研究センター)

5) PSC 診療指針

伊佐山 浩通(順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科)

6) 肝内結石症全国横断調査

森 俊幸(杏林大学医学部外科)

(5) 門脈血行異常症分科会(座長:橋爪 誠) 16:00~16:20

1) 門脈血行異常症ガイドライン大改訂版作成について

古市 好宏(東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野)

2) 門脈血行異常症の疫学研究

大藤 さとこ(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

**7. 事務局連絡 16:20~16:25**

**8. 閉会の挨拶 (研究代表者 滝川 一) 16:25~16:30**

**閉 会 16:30**

<ワーキンググループ会合>

AIH 分科会 (401) 10:20~11:20

肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (403) 11:25~12:25

劇症肝炎分科会 (402) 13:25~14:25

門脈血行異常症分科会 (403) 13:25~14:25