

**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 30 年度 総括・分担研究報告書**

**平成 31 (2019) 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 年度にも厚労科学研究費補助金 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が各疾患の診断基準・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が、今年度は 6 月に PSC ガイドラインの英語版の出版、12 月に門脈血行異常症ガイドラインの改訂と 3 月に AIH ガイドラインの追補を行った。また疫学班の協力を得て AIH、PBC、PSC の全国疫学調査をほぼ 10 年ぶりに行い、各疾患の国内患者総数および有病率を把握した。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りつつある。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継続されるが、一部は調査票記入ではなくウェブベースの EDC システムへの移行している所である。また移植例の後ろ向き・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進行中である。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 31 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**



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 . . . . .	42
愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学	阿部 雅則
岡山大学病院消化器内科	高木 章乃夫
久留米大学内科学講座消化器内科部門	鳥村 拓司
6 . 急性発症自己免疫性肝炎鑑別の新規バイオマーカー探索 . . . . .	44
岡山大学病院消化器内科	高木 章乃夫
7 . 自己免疫性肝炎重症度判定基準改定案の検討 . . . . .	46
慶應義塾大学医学部内科学（消化器）	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附属第三病院消化器・肝臓内科	小池 和彦
福島県立医科大学消化器内科学講座	大平 弘正
8 . 小児自己免疫性肝炎全国調査 . . . . .	53
福島県立医科大学消化器内科学講座	大平 弘正
帝京大学医学部内科学講座	田中 篤
福島県立医科大学消化器内科学講座	高橋 敦史
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 39 報） - 診断年代別にみた性差 - . . . . .	55
関西医科大学内科学第三講座	廣原 淳子
2 . 高齢診断原発性胆汁性胆管炎患者における予後規定因子の検討 . . . . .	61
新潟大学大学院消化器内科学分野	高村 昌昭
3 . 傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いたPBC患者への ベザフィブラート投与効果の解析 . . . . .	64
東京医科大学茨城医療センター消化器内科	松崎 靖司
4 . 原発性胆汁性胆管炎（PBC）のウルソデオキシコール酸（UDCA）投与後における 組織的進展因子の検討 . . . . .	67
奈良県立医科大学内科学第三講座	吉治 仁志
5 . 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究 . . . . .	69
東京女子医科大学消化器外科	江川 裕人
6 . 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の診療ガイドライン:改定に向けた問題点と今後 . . . . .	71
国立病院機構長崎医療センター	小森 敦正
7 . 政策研究班の中における PBC-GWAS 研究の役割と進捗状況 . . . . .	74
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	中村 稔

- 8 . PBC の高コレステロール血症は治療すべきか? . . . . . 77  
 福岡大学医学部消化器内科 向坂彰太郎
- 9 . 胆管細胞から明らかにする PBC バイオマーカーの探索 . . . . . 81  
 九州大学大学院病態修復内科学講座 下田 慎治
- 10 . 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに  
 安全性の検討:ゾレドロン酸との無作為化比較試験 (DELTA Study) . . . 83  
 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科 荒瀬 吉孝
- 11 . 軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚掻痒感と健康関連 QOL . . . . . 85  
 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤

### - 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 . . . . . 90  
 広島大学病院総合内科・総合診療科 田妻 進
- 2 . 原発性硬化性胆管炎に対する肝移植 . . . . . 93  
 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学人工臓器移植外科 長谷川 潔
- 3 . APRI および FIB-4 による原発性硬化性胆管炎患者の予後予測 . . . . . 99  
 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤

### - 4 . 門脈血行異常症分科会

- 1 . 門脈血行異常症定点モニタリングの EDC 化 . . . . . 102  
 東京医科大学消化器内科 古市 好宏
- 2 . 門脈血行異常症の地域分布:2015 年全国疫学調査による検討 . . . . . 108  
 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤さとし  
 九州大学先端医療イノベーションセンター 橋爪 誠  
 東京医科大学消化器内科 古市 好宏  
 久留米大学先端癌治療研究センター 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  
 奈良県立医科大学内科学第三講座 吉治 仁志  
 大分大学 北野 正剛
- 3 . 閉塞肝静脈の診断に MRI が有用であった Budd-Chiari 症候群の 1 手術例 . . . 115  
 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
- 4 . 小児期発症の門脈血行異常症について . . . . . 117  
 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 仁尾 正記

## - 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 ( 2017 年 )
  - 平成 30 年度全国調査 . . . . . 120
  - 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
  - 帝京大学医療技術学部 滝川 一
- 2 . 我が国における Acute on Chronic Liver Failure ( ACLF ) の全国調査 . . . . . 141
  - 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内科学 坂井田 功
  - 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 加藤 直也
  - 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
  - 帝京大学医療技術学部 滝川 一
- 3 . スコアリングシステムおよびデータマイニング法による劇症肝炎の  
予後予測モデルの再検証 . . . . . 145
  - 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
  - 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学 清水 雅仁
- 4 . 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 . . . . . 153
  - 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
- 5 . 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 . . . . . 156
  - 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 滝川 康裕
- 6 . 自己免疫性急性肝不全の長期経過 . . . . . 161
  - 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 加藤 直也
- 7 . 劇症肝炎に対する人工肝補助の変遷と今後のあり方 . . . . . 168
  - 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 加藤 直也
- 8 . 急性肝不全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 . . . . . 178
  - 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 玄田 拓哉
- 9 . 急性肝不全・LOHF に対する肝移植症例における移植前のステロイド投与の  
有用性・安全性に関する検討 . . . . . 180
  - 山口大学大学院医学系研究科消化器内科学 坂井田 功
- 10 . On-line HDF を急性肝不全の患者に施行する際の診療ガイド . . . . . 183
  - 昭和大学藤が丘病院消化器内科 井上 和明

・ 研究成果の刊行に関する一覧表	194
・ 班員名簿	214
・ 平成 30 年度班会議總會プログラム	217

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 帝京大学医療技術学部 学部長

研究要旨：本研究班の重要な課題は肝・胆道の指定難病である自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、バッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症についての診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成することであり、これらは前年度までにすでに達成した。今年度は(1)AIH・PBC・PSC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

九州大学先端医療イノベーションセンタ  
ー

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学  
分野

江川 裕人

東京女子医科大学消化器外科

井戸 章雄

鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消  
化器疾患・生活習慣病学

持田 智

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

大平 弘正

福島県立医科大学消化器内科学講座

田中 篤

帝京大学医学部内科学講座

原田 憲一

金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理  
学

長谷川 潔

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工  
臓器・移植外科

A. 研究目的

(1) 全国疫学調査により、AIH・PBC・PSC  
各疾患の国内患者総数を把握する。

(2) 自己免疫性肝炎分科会：

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

1) 成人および小児AIH全国実態調査(藤澤  
知雄、大平弘正)

2) 急性肝炎期AIHの診断指針の策定  
臨床評価(吉澤要、姜貞憲)

病理評価(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)

6) ガイドラインの改訂

(3) 原発性胆汁性胆管炎分科会：

具体的な研究テーマは以下のとおりである。

1) PBC全国調査(廣原淳子、仲野俊成、關  
壽人、岡崎和一)

2) 軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮  
膚搔痒感と健康関連QOL(八木みなみ、田中  
篤)

3) 高齢診断PBC患者における予後規定因子  
の検討(高村昌昭、寺井崇二、木村成宏)

4) 傾向スコア(プロペンシティスコア)を



用いたPBC患者へのベザフィブラート投与効果の解析（松崎靖司、本多彰）

5) 原発性胆汁性胆管炎（PBC）のウルソデオキシコール酸（UDCA）投与後における組織的進展因子の検討（吉治仁志、浪崎正、藤永幸久）

6) PBCの高コレステロール血症は治療すべきか？（向坂彰太郎、竹山康章）

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

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

（4）肝内結石・硬化性胆管炎分科会：

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。

（5）門脈血行異常症分科会：

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。

（6）劇症肝炎分科会

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30年度は2017年の発症例を集計し、肝炎以外の症例および非昏睡例も含めて、わが国における急性肝不全の実態を明らかにする。また、2018年に発表した我が国におけるAcute-on-Chronic Liver Failure（ACLF）の診断基準に準拠して、本邦のACLFの実態を明らかにする。

（7）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）自己免疫性肝炎分科会：

成人および小児AIHの全国実態調査については、調査票を作成するとともに、調査担当施設である福島医科大学および関連施設倫理委員会において調査についての承認を得る。成人のAIHについては、平成26年1月から平成29年12月（4年間）の新規診断症例を対象とする。送付先は日本肝臓学会理事、評議員、滝川班班員の施設を対象とする。平成30年9月から調査を開始し、平成31年1月18日を締め切りとした。前回調査項目と比べ、重症度判定、診断スコア、合併症（高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症など）治療経過（6か月、1年後の検査結果）を新たに追加されている。小児AIHについては、昨年実施した疫学調査の2次調査として実施する。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内施設で実施する。

（3）原発性胆汁性胆管炎分科会：

原発性胆汁性胆管炎分科会の研究のうち、1～6はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究、7は介入を伴う前向き研究である。いずれも帝京大学、およびそれぞれの調査担当施設において倫理委員会へ申請、審査・承認を得たのち、多施設共同研究（1、2、4、6）においては各施設へ調査票を送付し回収解析したのち結果を解析した。また単施設の研究（3、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。7は多施設共同前向き研究である。

（4）肝内結石・硬化性胆管炎分科会：

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・遂行した。

（5）門脈血行異常症分科会：

前年度までに東京医科大学の古市らを中心に、門脈血行異常症の診断と治療のガイドラインを策定した。今年度からはH24年度より

進めている門脈血行異常症の定点モニタリング調査のEDC化を行うこととした。また、疫学調査においては、大阪市立大学公衆衛生学講座で引き続き、大規模疫学調査の実施をおこなってもらい、有用な診断法・治療法については、次回の治療ガイドラインに積極的に組み入れてゆくこととした。検体保存センターにおいては、引き続き、協力施設の倫理委員会の承認の後、希少疾患の病因・病態の解明につながる研究ができるよう登録検体の確保を行なう。

#### (6) 劇症肝炎分科会：

2017年に発症した急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施し、その結果を解析する。また、2018年に発表した我が国におけるAcute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)の診断基準に準拠して2017年に発症した症例の全国調査を実施し、同じくその結果を解析する。さらにワーキンググループにおいて、全国調査及び単施設のデータを用い、診断基準の検討、副腎皮質ステロイド薬の意義の検討、人工肝補助療法の標準化を行う。

(7) 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。

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

#### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

#### (1) 全国疫学調査

全国患者総数はAIH 30,325 (95%CI, 29,586-31,063)例、PBC 37,045 (36,172-37,917)例、PSC 2,306 (2,247-2,365)例と推定された。2016年の総人口に基づく人口10万人当たりの有病率

はAIH 23.9例、PBC 33.8例、PSC 1.80例であり、それぞれ前回調査の8.7(2004)、11.6(2004)、0.95(2007)と比較し約2~3倍に増加していた。男女比についても、AIH 1:3.89(前回1:6.94)、PBC 1:4.26(前回1:7.06)、PSC 1:0.88(前回1:1.36)となり、男性患者の増加傾向が認められた。

#### (2) 自己免疫性肝炎(AIH)

成人のAIH全国調査では、これまで47施設、853例の調査票が回収された。前回調査(2009-2013年発症AIH調査)と比べ女性の頻度が低下し、急性肝炎が11.7%から21.1%へと増加していた。今後、調査項目の集計を実施していく予定である。

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と薬物性肝障害(DILI)との比較では、好酸球、脂肪化はDILIに、形質細胞、interface hepatitis、emperipolesisはAIHを示唆する所見であり、炎症パターンとしてDILIはリンパ球・組織球、AIHはリンパ球・形質細胞が主に観察されることが示唆された。

重症度判定基準の再評価については、PT60%について、急性肝不全・急性肝障害・ACLF患者121例の検討から、INR表記では1.3が妥当であることが示された。また、地図上変化は予後との関連が乏しく、肝濁音界縮小または消失についても客観性が乏しいことが課題となった。高齢者では予後が不良であることから、註記に含めることが検討されている。

他の調査研究においても、調査票の回収を行っている。

なお、アザチオプリンがAIHに保険収載となったことから、診療ガイドラインのアザチオプリンに関する記載を副作用も含めて加筆、修正し、追補版として一部改訂を行なった。

[http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content\\_id=14](http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=14)

#### (3) 原発性胆汁性胆管炎

1) PBC全国調査(診断年代別にみた性差) 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を目的とし、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例を対象として、性差について診断年代別に解析を行った。診断年次別の男女比は1980年次1:7.9であったが、

2014 年次では 1:4.1 と男性症例が年々漸増する傾向にあった。診断時平均年齢は男性 59.6 歳、女性 56.3 歳で各臨床病期・各年代において男性が高齢であった。長期予後には明らかな性差があり男性の予後は不良であった。

2) 軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚搔痒感と健康関連 QOL (八木みなみ、田中篤)

肝予備能が保たれ肝硬変へ至っていない軽症の PBC 患者でも、さまざまな自覚症状が存在し QOL が低下している可能性が指摘されている。この研究では昨年度行った日本人 PBC 患者における QOL 調査のサブ解析として、軽症 PBC 患者における皮膚搔痒感・健康関連 QOL を検討した。日本人 PBC 患者ではおよそ 20~50% が中等度以上の疲労、皮膚搔痒感、認知機能低下などの症状を自覚していた。重症例、軽症例に分けた分析では重症例で有意に得点が上昇していたが、軽症例でもそれぞれの領域で 20% 以上の患者に中等度以上の自覚症状を認めていることがわかった。肝関連症状がなく、かつ肝予備能が保たれている軽症 PBC 患者においても健康関連 QOL は低下していると考えられる。

3) 高齢診断 PBC 患者における予後規定因子の検討

高齢で診断される PBC 患者が近年増加している。PBC 193 例(観察期間の中央値:3831 日)を対象とし、高齢診断群(83 例)と非高齢診断群(110 例)で予後を比較検討したところ、高齢診断群では肝機能障害が軽度で肝予備能が保たれていた。観察期間が延長したことで死亡例が増加し、全生存率は高齢診断群で不良であったが、半数以上が肝関連死以外の死亡であり、高齢診断が独立した予後規定因子とはならなかった。

4) 傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いた PBC 患者へのベザフィブラート投与効果の解析

PBC 患者に対するベザフィブラート(BF)の長期予後改善効果を明らかにするために、UDCA 単独投与または UDCA+BF 併用投与が行われた 680 例を対象として、傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いた BF 投与によるハザード比の計算を行った。その結果、1 年間の UDCA 単独投与後の血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例において、BF 使用によるハザード比が 0.09 と有意な改善効果を認めた。重症化する以前の PBC であれば、BF の併用は有意に予後を改善する可能性が示唆された。

5) 原発性胆汁性胆管炎(PBC)のウルソデオキシコール酸(UDCA)投与後における組織的進展因子の検討

PBC 患者 302 例のうち sequential biopsy による組織学的検討が可能であった 35 例を対象とした検討により、Nara 基準を指標とした UDCA 反応性が組織学的進展と関連し、UDCA 投与 1 年後の GTP 値が組織学的進展の予測因子になり得ることを見出した。

6) PBC の高コレステロール血症は治療すべきか?(向坂彰太郎、竹山康章)

PBC 患者は、高コレステロール血症を合併しやすいが、死因としては、肝関連死が多く、高コレステロール血症自体は、死因へのリスク因子になり難い。心血管関連の危険因子が無ければ、高コレステロール血症の治療は不要である。

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

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

8) 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

PBC に対する生体肝移植において、DSA 制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在 23 症例が登録された。再発・進行症例の予測し、抗体関連拒絶戦略を導入することで免疫抑制個別化を可能にして、PBC 肝移植患者の長期予後改善を目指す。

(4) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会:

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ション（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（JG掲載）。IgG4SCについても同様にガイドライン作成を遂行している。

## 2) 肝内結石症の疫学調査と診断基準 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を行うとともにCohort studyを立案・開始した。

### 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・検討し論文作成中である。

## (5) 門脈血行異常症分科会：

### 1) 門脈血行異常症定点モニタリングのEDC化

平成24年度からおこなっている門脈血行異常症に関する定点モニタリング調査は、当初、研究班の班員所属施設で開始し、平成27年度からは門脈圧亢進症学会の評議員の先生方の協力を依頼し、症例登録を推進してきたが、いまだその症例数は、実際の症例数より少なく、大きな乖離がある。全国からの症例の登録をよりスムーズに行うためには、データ入力から解析までが迅速におこなえるシ

ステムが望まれる。

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

### 2) 門脈血行異常症に関する全国疫学研究

疫学研究としては前回2015年度調査の解析が報告され、1999年、2005年、2015年の全国調査での主要症状、臨床所見、予後には著変がないことが報告された。今回定点モニタリングと臨床調査個人票の査所見、転帰は最近15年間に大きな変化を認めなかった。また、BCSの特徴としては、飲酒歴、喫煙歴の高さが示された。またこれまで行われてきた定点モニタリングをEDC化システムに登録をすることが報告された。2016年以降に門脈血行異常症と診断された新患の登録を、協力施設からお願いする旨の発表があった。

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

未だ有効な治療法のないBudd-Chiari症候群において、國吉らの開発している肝静脈形成術は有効な治療法であることが報告されてきた。今回、稲富らはMRIを用いた多時相の血管イメージである4D PCA(phase contrast angiography)の心血管病変の血行動態把握を行い、術前に適応と手術戦略を立てる上で有効であった症例を提示した。今後、この手法により手術の適応と治療戦略を決める上で有用な方法を考えられた。

4) IPH脾摘症例の長期予後に関する研究九州大学における特発性門脈圧亢進症患者の脾摘症例においてその長期予後の報告がなされた。汎血球減少および巨脾により難治性となった特発性門脈圧亢進症に起因する食道胃静脈瘤に対して、脾摘を行い5年以上の比較的長期経過例の報告であった。血小板、白血球数は脾摘後、長期に保たれており、門脈圧亢進症による難治性の食道胃静脈瘤も脾摘により、縮小あるいは消失し、長期的にも静脈瘤の再発は抑えられていた。しかしながら、長期経過の中では門脈血栓の再燃をきたす症例もあり、抗凝固療法が長期的にも必要な症例が認められた。今後、ガイドライン等にも付記する必要があると考えられる。

### 5) 門脈血行異常症における献体保存センターの現況と今後の展望

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

(6) 劇症肝炎分科会：

1) 急性肝不全, LOHF の全国調査 (持田研究分担者)

2017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215例(非昏睡型122例,急性型55例,亜急性型38例)とLOHF8例が登録され,肝炎症例は176例(非昏睡型100例,劇症肝炎急性型34例,亜急性型35例,LOHF7例),肝炎以外の症例が47例(非昏睡型22例,急性型21例,亜急性型3例,LOHF1例)であった。2017年の症例も2010-2016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。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3例,既往感染が1例で,キャリア15例の27%に相当し,前年よりも減少したが,全例が死亡で予後不良であった。合併症の頻度,内科的治療に関しては,2016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4例(4.0%),急性型が5例(14.7%),亜急性型が14例(40.0%)で,肝炎以外の症例2例(4.3%)で行われ,亜急性型での実施頻度が増加していた。

2) WG-1 研究報告 (持田研究分担者,清水研究協力者)

2018年に発表した我が国におけるAcute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)の診断基準に準拠して2017年に発症した症例の全国調査を実施した。同診断基準ではINR1.5以上かつ総ビリルビン濃度5.0 mg/dL以上を肝不全の基準としているが,この何れかを満たす症例(拡大例)も別途集計した。また,急性増悪要因が加わる前のChild-Pughスコアが明確でない症例(疑診例)も集計した。その結果,確診67例,拡大80例,疑診39例,拡大疑診23例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が確診例は58%,疑診例は64%と高率であったが,拡大例は31%,拡大疑診例は39%とより低率であった。また,

急性増悪要因もアルコール性は確診例は37%,疑診例は51%に比して,拡大例は24%,拡大疑診例は22%と低率であった。内科的治療によって救命されたのは,確診例33%,疑診例46%,拡大例56%,拡大疑診例78%であった。従って,わが国におけるACLFの診断基準は,予後不良の症例を抽出するためには有用であるが,疑診例の扱いをどうするかを検討する必要があると考えられた。また,わが国のACLFには重症アルコール性肝炎が多いことが確認された。

3) WG-2 研究報告 (坂井田研究協力者)

肝移植症例で,副腎皮質ステロイドの投与状況を検討し,亜急性型が多いこともの,投与の有無で移植後に差異はないことを明らかにした。しかし,合併症については,副腎皮質ステロイド投与例では感染症が多い傾向があり,また,感染症を併発例と非併発例では,「発症から移植までの日数」,「副腎皮質ステロイド投与から移植までの日数」および「昏睡度から移植までの日数」に差異があり,副腎皮質ステロイド投与の意義に関しては,さらなる検討が必要と考えられた。

4) WG-3 研究報告 (井上研究協力者)

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

(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>)。ここでは一般向けに各疾患の分かりやすい解説や指定難病制度についての説明を記載し、加えて医療従事者向けの専門的な説明、一般向けの講演会の案内も掲載している。立ち上げ以来アクセス数は順調に増加している。また、ここでは一般および医療従事者からの質問をメールで受け付けている。

2) 難病講演会への講師派遣

各自治体の難病相談支援センターが主催す

る難病講演会へ研究班から講師を派遣し、肝胆道領域の指定難病についての講演を行っている。今年度は5回講師を派遣した。

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1）～5）について調査研究を行い、ガイドラインの改訂に反映させる。

- 1）成人および小児 AIH 全国実態調査（藤澤知雄、大平弘正）
- 2）急性肝炎期 AIH の診断指針の策定  
臨床評価（吉澤要、姜貞憲）  
病理評価（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）
- 6）ガイドラインの改訂

B．研究方法

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。成人の AIH については、平成26年1月から平成29年12月（4年間）の新規診断症例を対象とする。送付先は日本肝臓学会理事、評議員、滝川班班員の施設を対象とする。平成30年9月から調査を開始し、平成31年1月18日を締め切りとした。前回調査項目と比べ、重症度判定、診断スコア、合併症（高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症など）、治療経過（6か月、1年後の検査結果）を新たに追加されている。小児 AIH については、昨年実施した疫学調査の2次調査として実施する。

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内施設で実施する。

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、現状の治療実態を把握し、治療指針を検討する。

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内施設で実施する。

（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

成人の AIH 全国調査では、これまで 47 施設、853 例の調査票が回収された。前回調査（2009-2013 年発症 AIH 調査）と比べ女性の頻度が低下し、急性肝炎が 11.7% から 21.1% へと増加していた。今後、調査項目の集計を実施していく予定である。

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 と薬物性肝障害（DILI）との比較では、好酸球、脂肪化は DILI に、形質細胞、interface hepatitis、emperipolesis は AIH を示唆する所見であり、炎症パターンとして DILI はリンパ球・組織球、AIH はリンパ球・形質細胞が主に観察されることが示唆された。

重症度判定基準の再評価については、PT60% について、急性肝不全・急性肝障害・ACLF 患者 121 例の検討から、INR 表記では 1.3 が妥当であることが示された。また、地図上変化は予後との関連が乏しく、肝濁音界縮小または消失についても客観性が乏しいこと

が課題となった。高齢者では予後が不良であることから、註記に含めることが検討されている。

他の調査研究においても、調査票の回収を行っている。

なお、アザチオプリンがAIHに保険収載となったことから、診療ガイドラインのアザチオプリンに関する記載を副作用も含めて加筆、修正し、追補版として一部改訂を行なった。

[http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content\\_id=14](http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=14)

#### D．考察と結論

集積したデータを解析し、最終的なガイドラインの改訂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、關壽人、岡崎和一）
- 2) 軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚掻痒感と健康関連 QOL（八木みなみ、田中篤）
- 3) 高齢診断 PBC 患者における予後規定因子の検討（高村昌昭、寺井崇二、木村成宏）
- 4) 傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いた PBC 患者へのベザフィブラート投与効果の解析（松崎靖司、本多彰）
- 5) 原発性胆汁性胆管炎（PBC）のウルソデオキシコール酸（UDCA）投与後における組織的進展因子の検討（吉治仁志、浪崎正、藤永幸久）
- 6) PBC の高コレステロール血症は治療すべきか？（向坂彰太郎、竹山康章）
- 7) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討：ゾレドロン酸との無作為化比較試験（DELTA Study）（荒瀬吉孝）
- 8) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究（江川裕人、小木曾智美）

また、以下の 2 研究は本研究班の枠内で行われたものではないが、本研究班の目的である診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン作成にも関わる内容であり、合わせてここに記載する。

- 9) 政策研究班の中における PBC-GWAS 研究の役割と進捗状況（中村稔）
- 10) 胆管細胞から明らかにする PBC バイオマーカーの探索（下田慎治）

B. 研究方法

以上の研究のうち、1～6 はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究、7 は介入を伴う前向き研究、8 は介入を伴わない前向き研究である。いずれも帝京大学、およびそれぞれの調査担当施設において倫理委員会へ申請、審査・承認を得たのち、多施設共同研究（1、2、4、6）においては各施設へ調査票を送付し回収解析したのち結果を解析した。また単施設の研究（3、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。7、8 は多施設共同前向き研究である。（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（診断年代別にみた性差）  
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を目的とし、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 例を対象として、性差について診断年代別に解析を行った。診断年次別の男女比は 1980 年次 1:7.9 であったが、2014 年次では 1:4.1 と男性症例が年々漸増する傾向にあった。診断時平均年齢は男性 59.6 歳、女性 56.3 歳で各臨床病期・各年代において男性が高齢であった。長期予後には明らかな性差があり男性の予後は不良であった。

2) 軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚掻痒感と健康関連 QOL (八木みなみ、田中篤) 肝予備能が保たれ肝硬変へ至っていない軽症の PBC 患者でも、さまざまな自覚症状が存在し QOL が低下している可能性が指摘されている。この研究では昨年度行った日本人 PBC 患者における QOL 調査のサブ解析として、軽症 PBC 患者における皮膚掻痒感・健康関連 QOL を検討した。日本人 PBC 患者ではおよそ 20~50%が中等度以上の疲労、皮膚掻痒感、認知機能低下などの症状を自覚していた。重症例、軽症例に分けた分析では重症例で有意に得点が上昇していたが、軽症例でもそれぞれの領域で 20%以上の患者に中等度以上の自覚症状を認めていることがわかった。肝関連症状がなく、かつ肝予備能が保たれている軽症 PBC 患者においても健康関連 QOL は低下していると考えられる。

3) 高齢診断 PBC 患者における予後規定因子の検討

高齢で診断される PBC 患者が近年増加している。PBC 193 例(観察期間の中央値:3831 日)を対象とし、高齢診断群(83 例)と非高齢診断群(110 例)で予後を比較検討したところ、高齢診断群では肝機能障害が軽度で肝予備能が保たれていた。観察期間が延長したことで死亡例が増加し、全生存率は高齢診断群で不良であったが、半数以上が肝関連死以外の死亡であり、高齢診断が独立した予後規定因子とはならなかった。

4) 傾向スコア(プロペンシティブスコア)を

用いた PBC 患者へのベザフィブラート投与効果の解析

PBC 患者に対するベザフィブラート(BF)の長期予後改善効果を明らかにするために、UDCA 単独投与または UDCA+BF 併用投与が行われた 680 例を対象として、傾向スコア(プロペンシティブスコア)を用いた BF 投与によるハザード比の計算を行った。その結果、1 年間の UDCA 単独投与後の血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例において、BF 使用によるハザード比が 0.09 と有意な改善効果を認めた。重症化する以前の PBC であれば、BF の併用は有意に予後を改善する可能性が示唆された。

5) 原発性胆汁性胆管炎(PBC)のウルソデオキシコール酸(UDCA)投与後における組織的進展因子の検討

PBC 患者 302 例のうち sequential biopsy による組織学的検討が可能であった 35 例を対象とした検討により、Nara 基準を指標とした UDCA 反応性が組織学的進展と関連し、UDCA 投与 1 年後の GTP 値が組織学的進展の予測因子になり得ることを見出した。

6) PBC の高コレステロール血症は治療すべきか?(向坂彰太郎、竹山康章)

PBC 患者は、高コレステロール血症を合併しやすいが、死因としては、肝関連死が多く、高コレステロール血症自体は、死因へのリスク因子になり難い。心血管関連の危険因子が無ければ、高コレステロール血症の治療は不要である。

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

PBC には高率に骨粗鬆症を合併するが、その治療手段は一定せず、十分なエビデンスが得られていない。本研究では原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性と安全性を、ゾレドロン酸との無作為化比較試験によって検証することを目的とする。2018 年 4

月から2019年1月までに19例が登録された。薬剤内訳はデノスマブ9例、ゾレドロン酸10例である。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

#### 8) 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

PBCに対する生体肝移植において、DSA制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在23症例が登録された。再発・進行症例の予測し、抗体関連拒絶戦略を導入することで免疫抑制個別化を可能にして、PBC肝移植患者の長期予後改善を目指す。

#### 9) 政策研究班の中におけるPBC-GWAS研究の役割と進捗状況(中村稔)

PBCの長期観察研究から、PBC治療薬(ウルソデオキシコール酸、ベザフィブレート)が奏功し、黄疸・肝不全に至るPBC症例が著減していることが明らかとなりつつある。本研究班とは独立したPBC-GWAS研究によって大きな成果が得られており、これらPBC-GWAS研究の結果を本研究班の成果と統合することによって、PBCの難病指定基準の改訂、医療費の節減、国民健康の増進が可能となることが期待される。

#### 10) 胆管細胞から明らかにするPBCバイオマーカーの探索(下田慎治)

PBCでは環境因子としての自然免疫リガンド、あるいは免疫細胞から産生される2型IFNが病態形成に深く関与する。PBC胆管細胞が自然免疫リガンド、2型IFNで刺激を受けた場合の網羅的アレイ解析の結果と、疾患感受性の指標となるPBCゲノムワイド関連解析の結果を統合し、胆管細胞での疾患感受性バイオマーカーの絞り込みを行なった。

#### 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。なお、PBC診療ガイドライン改訂に向け、以下の個別研究を行った。原発性胆汁性胆管炎(PBC)の診療ガイドライン:改訂に向けた問題点と今後(小森敦正): 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の診療ガイドライン2017年版は、本年日本医療機能評価機構EBM普及推進事業(Minds)診療ガイドラインにて評価選定を受け、同ガイドラインライブラリーに収載されたが、その評価過程の結果が明らかになった。6領域にわたる評価標準化スコアは、対象と目的(46%)、利害関係者の参加(21%)、作成の厳密さ(33%)、提示の明確さ(64%)、適用可能性(38%)、編集の独立性(31%)であり、全体評価は38%であった。ガイドラインが適用となる集団(患者等)の参加、ガイドライン作成方法および過程のより詳細かつ明確な記載、追補推奨作成方法の統一、コストや患者QOLに対する記載などが総評にて提案された。次期改定に向けて、a)作成プロセスにさらなる独立性と明確性を付与することが可能となる、作成母体の再構築、b)患者の参加、c)重要臨床課題のみクリニカルクエスチョンとするガイドライン構成の簡素化などが必要である。

#### 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

び診療ガイドライン（改訂）作成を立案・遂行した。

（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。

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

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ォーチャートを含めて最終案を完成させた(JG掲載)。IgG4SCについても同様にガイドライン作成を遂行している。

## 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を行うとともにCohort studyを立案・開始した。

### (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・検討し論文作成中である。

## 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、その集計を論文にまとめて投稿中である。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を進めている。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、その成果報告をもとに診療ガイドライン(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, Mori M, Matsumoto K, Ohira

H, Tazuma S, Takikawa H. An increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res.* 2019 Apr 1. doi: 10.1111/hepr.13342. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30932290.

2: Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Jan;26(1):9-42. doi: 10.1002/jhbp.596. Epub 2019 Jan 18. PubMed PMID: 30575336.

3: Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol.* 2018 Sep;53(9):1006-1034. doi: 10.1007/s00535-018-1484-9. Epub 2018 Jun 27. Review. PubMed PMID: 29951926.

4: Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S,

Momose H, Matsuki R, Kogure M, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M. A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort. *J Gastroenterol.* 2018 Jul;53(7):854-860.

#### 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 九州大学先端医療イノベーションセンター 名誉教授

研究要旨：門脈血行異常症は、門脈血行動態の異常を来たす原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者の QOL を著しく低下させる難治性疾患である。本疾患は 1975 年より厚生省特定疾患として、約 40 年間調査研究されてきた。しかし、これら疾患はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていないのが現状である。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、平成 26 年度から 29 年度においては、門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッドキアリ症候群：BCS）診療ガイドラインを Minds ガイドラインに沿ったガイドラインの作成と英文版ガイドラインの英文誌での掲載まで達成した。また、この門脈血行異常症診療ガイドラインは、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の HP にも記載され、難病センター HP ともリンクし、臨床医だけでなく広く一般の方々にも利用できるものとなった。平成 30 年度においては、作成したガイドラインを元に診断・治療した症例を登録し、予後まで評価する体制づくりが必要とされている課題であったため、定点モニタリングの症例増加、門脈血行異常症患者のデータベース化(EDC 化)を行った。

A．研究目的

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

B．研究方法

前年度までに東京医科大学の古市らを中心に、門脈血行異常症の診断と治療のガイドラインを策定した。今年度からは H24 年度より進めている門脈血行異常症の定点モニタリング調査の EDC 化を行うこととした。また、疫学調査においては、大阪市立大学公衆衛生学講座で引き続き、大規模疫学調査を実施していただき、有用な診断法・治療法について

は、次回の治療ガイドラインに積極的に組み入れてゆくこととした。検体保存センターにおいては、引き続き、協力施設の倫理委員会の承認の後、稀少疾患の病因・病態の解明につながる研究ができるよう登録検体の確保を行なう。

（倫理面への配慮）

・検体保存センターに集積された検体の遺伝子解析に関する研究に関しては、九州大学大学院の倫理審査委員会の承認を得ている（ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会：平成 23 年 12 月 5 日承認番号 475 - 00）。今後のりようにおいては、引き続き新規の倫理委員会の承認を得てゆく。

・疫学調査「定点モニタリング」に関しては、

大阪市立大学の倫理審査委員会の承認を受けている。「特定大規模施設における門脈血行異常症の記述疫学に関する研究（定点モニタリングシステム）」平成 23 年より承認）

## C．研究結果

### 1．門脈血行異常症定点モニタリングの EDC 化

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

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

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

### 2．門脈血行異常症に関する全国疫学研究

疫学研究としては前回 2015 年度調査の解析が報告され、1999 年、2005 年、2015 年の全国調査での主要症状、臨床所見、予後には著変がないことが報告された。今回定点モニタリングと臨床調査個人票の査所見、転帰は最近 15 年間に大きな変化を認めなかった。また、BCS の特徴としては、飲酒歴、喫煙歴の高さが示された。またこれまで行われてきた定点モニタリングを EDC 化システムに登録することが報告された。2016 年以降に門脈血行異常症と診断された新患の登録を、協力施設からお願いする旨の発表があった。

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

未だ有効な治療法のない Budd-Chiari 症候群において、國吉らの開発している肝静脈形成術は有効な治療法であることが報告されてきた。今回、稲富らは MRI を用いた多時相の血管イメージである 4D PCA(phase contrast angiography) の心血管病変の血行動態把握を行い、術前に適応と手術戦略を立てる上で有効であった症例を提示した。今後、この手法により手術の適応と治療戦略を決める上で有用な方法を考えられた。

### 4．IPH 脾摘症例の長期予後に関する研究

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

### 5．門脈血行異常症における献体保存センターの現況と今後の展望

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

## D．考察



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

#### E . 結論

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

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 赤星朋比古、長尾吉泰、上原英雄、橋爪 誠

門脈血行異常症 (肝内血行異常): 突発性門脈圧亢進症 (IPH) とバッドキアリ症候群 (BCS) 消化器・肝臓内科

Vol.3, No.6, 618-622; 2018

2. 赤星朋比古、長尾吉泰、川中博文、前原喜彦、橋爪 誠

腹腔鏡下胃上部血行遮断兼脾摘術 (腹腔鏡下 Hassab 手術) 手術: Vol.72, No.4,

375-383; 2018

##### 2. 学会発表

1. 赤星朋比古、橋爪 誠

門脈血行異常症 IPH と BCS について  
第 54 回日本肝臓学会 (大阪国際会議場 6 月 14 日)

1. 赤星朋比古、長尾吉泰、橋爪 誠

当院におけるバッドキアリ症候群の長期経過  
第 25 回日本門脈圧亢進症学会  
総会 (大阪国際会議場 9 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

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・生活習慣病学	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	加藤 直也	千葉大学消化器内科	教授
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	教授
研究代表者	滝川 一	帝京大学医療技術学部	教授

研究要旨：全体研究としては、2017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215例（非昏睡型122例，急性型55例，亜急性型38例）とLOHF8例が登録された。2017年の症例も2010~2016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。また、肝炎症例は非昏睡型を除くと予後不良で、特にB型キャリア例の救命率が低かった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は、前年よりも減少したが、全例が死亡で予後不良であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2016年までと著変がなかった。WG研究としては、2017年に発症したacute-on-chronic liver failure (ACLF)の全国調査、副腎皮質ステロイド大量投与の安全性と有用性、On-line HDFの標準化に向けた研究を継続し、急性肝不全の治療法の標準化に向けた個別研究が実施された。

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30年度は2017年の発症例を集計し、肝炎以外の症例および非昏睡例も含めて、わが国における急性肝不全の実態を検討した。また、ワーキンググループ（WG）としては、診断基準を検討するWG-1、副腎皮質ステロイドの意義を検討するWG-2、人工肝補助療法を標準化するWG-3が活動を続けている。さらに、個別研究としては劇症肝炎の診断、予後予測、肝移植の検討などの臨床研究を行った。

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）

2017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215例

（非昏睡型122例，急性型55例，亜急性型38例）とLOHF8例が登録され、肝炎症例は176例（非昏睡型100例，劇症肝炎急性型34例，亜急性型35例，LOHF7例），肝炎以外の症例が47例（非昏睡型22例，急性型21例，亜急性型3例，LOHF1例）であった。2017年の症例も2010~2016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。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3例、既往感染が1例で、キャリア15例の27%に相当し、前年よりも減少したが、全例が死亡で予後不良であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2016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4例（4.0%），急性型が5例（14.7%），亜急性型

が14例(40.0%)で、肝炎以外の症例2例(4.3%)で行われ、亜急性型での実施頻度が増加していた。

### 2. WG-1 研究報告(持田研究分担者、清水研究協力者)

2018年に発表した我が国における Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準に準拠して、2017年に発症した症例の全国調査を実施した。同診断基準では INR 1.5 以上かつ総ビリルビン濃度 5.0 mg/dL 以上を肝不全の基準としているが、この何れかを満たす症例(拡大例)も別途集計した。また、急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが明確でない症例(疑診例)も集計した。その結果、確診 67 例、拡大 80 例、疑診 39 例、拡大疑診 23 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が確診例は 58%、疑診例は 64%と高率であったが、拡大例は 31%、拡大疑診例は 39%とより低率であった。また、急性増悪要因もアルコール性は確診例は 37%、疑診例は 51%に比して、拡大例は 24%、拡大疑診例は 22%と低率であった。内科的治療によって救命されたのは、確診例 33%、疑診例 46%、拡大例 56%、拡大疑診例 78%であった。従って、わが国における ACLF の診断基準は、予後不良の症例を抽出するためには有用であるが、疑診例の扱いをどうするかを検討する必要があると考えられた。また、わが国の ACLF には重症アルコール性肝炎が多いことが確認された。

### 3. WG-2 研究報告(坂井田研究協力者)

肝移植症例で、副腎皮質ステロイドの投与状況を検討し、亜急性型が多いこともの、投与の有無で移植後に差異はないことを明らかにした。しかし、合併症については、副腎皮質ステロイド投与例では感染症が多い傾向があり、また、感染症を併発例と非併発例では、「発症から移植までの日数」、「副腎皮質ステロイド投与から移植までの日数」および「昏睡度から移植までの日数」に差異があり、副腎皮質ステロイド投与の意義に関しては、さらなる検討が必要と考えられた。

### 4. WG-3 研究報告(井上研究協力者)

WG で討議を重ね、on-line 血液透析濾過(HDF)の方法を標準化し、経験の多い施設の方法を中心に診療ガイドとして公表することにした。On-line HDF はすでに一部の施設

で施行され、90%以上の昏睡覚醒率が報告されているが、より多数例で有用性と安全性を評価することが今後の課題である。

### 5. 個別研究

井戸研究分担者は急性肝不全の早期診断目的でプロトロンビン時間の推移を多施設共同で後方視的に検討し、60%以上への改善が予後予測に有用で、治療効果判定の代替エンドポイントになりうることを報告した。

滝川研究協力者は昏睡型急性肝不全の予後向上を目指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。その際の重症度評価法として、アジアロシンチグラフィが有用であることを報告した。

玄田研究協力者は脳死肝移植待機リストに登録された18歳以上の急性肝不全症例を解析し、成人登録患者の11%を占めて3番目に多い疾患であることを報告した。2018年における登録患者での脳死肝移植実施率は約40%であった。

加藤研究協力者は自施設における人工肝補助の実施状況とその成績を、年度別に解析した。また、自己免疫性症例の治療成績を解析し、急性期治療の重要性を指摘した。

### 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型症例が減少しており、2017年には免疫抑制・化学療法による再活性化例も減少した。この動向を今後も観察するとともに、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、副腎皮質ステロイド治療、人工肝補助の標準化をさらに充実させる必要がある。また、ACLFの全国調査もさらに推進しなければならない。

### D. 健康危険情報

2017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

日本における自己免疫性肝疾患の疫学調査

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授  
研究協力者 森 満 北海道千歳リハビリテーション大学 学長

研究要旨：今回われわれは、日本における自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）の推定有病率および男女比を明らかにするため、厚労省難治性疾患疫学班のマニュアルに基づき、層化無作為抽出法によって2016年1月1日～2016年12月31日に受療した各疾患の患者数及び性別を調査する疫学調査を行った。調査対象として抽出した施設は全国1,793施設であり、このうち1,078施設から回答が得られた（回収率60.1%）。AIH、PBC、PSCの患者数はそれぞれ7,679、10,847、906例であり、これにより全国患者総数はAIH 30,325（95%CI, 29,586-31,063）例、PBC 37,045（36,172-37,917）例、PSC 2,306（2,247-2,365）例と推定された。2016年の総人口に基づく人口10万人当たりの有病率はAIH 23.9例、PBC 33.8例、PSC 1.80例であり、それぞれ前回調査の8.7（2004）、11.6（2004）、0.95（2007）と比較し約2~3倍に増加していた。男女比についても、AIH 1:3.89（前回1:6.94）、PBC 1:4.26（前回1:7.06）、PSC 1:0.88（前回1:1.36）となり、男性患者の増加傾向が認められた。

共同研究者

松本康佑 帝京大学医学部内科学講座

A．研究目的

難病に罹患した患者の有病率・罹患率を調査する疫学調査は、その疾患の実態を把握し難病政策を立案・遂行する上で極めて重要である。日本における自己免疫性肝疾患の疫学調査は、自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）については2004年、原発性硬化性胆管炎（PSC）については2007年に行われたのが最後である。今回われわれは、日本におけるそれぞれの推定有病率および男女比を明らかにするための疫学調査を行った。

B．研究方法

厚労省難治性疾患政策研究班・疫学班（研究代表者 中村好一先生）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3版）」に基づき、前回調査と同様に層化無作為抽出法によって疫学調査を行った。すなわち、消化器内科、消化器・移植外科、小児科を有する全国の病院を、本研究班（「難治性肝・胆道疾患に関する調査研究」班）班員の所属する特別階層病院、大学附属病院、それ以外の病院に区分し、それ以外の病院はさらに病床数により細分化した後、それぞれにおいてあらかじめ定めた抽出率により病院を無作為抽出した。特別階層病院、大学附属病院、500床以上の病院の抽出

率は100%とした(表1)。抽出した病院を対象として2016年1月1日~2016年12月31日に受療した各疾患の患者数及び性別を郵送法により調査し、記入後返送するよう依頼した。患者数の推計は超幾何分布を仮定する計算式により行った。

(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

調査対象として抽出した施設は全国1,793施設であり、このうち1,078施設から回答が得られた(回収率60.1%)。AIH、PBC、PSCの患者数はそれぞれ7,679、10,847、906例であり、これにより全国患者総数はAIH 30,325(95%CI, 29,586-31,063)例、PBC 37,045(36,172-37,917)例、PSC 2,306(2,247-2,365)例と推定された(表2~表4)。2016年の総人口に基づく人口10万人当たりの有病率はAIH 23.9例、PBC 33.8例、PSC 1.80例であり、それぞれ前回調査の8.7(2004)、11.6(2004)、0.95(2007)と比較し約2~3倍に増加していた。男女比についても、AIH 1:3.89(前回1:6.94)、PBC 1:4.26(前回1:7.06)、PSC 1:0.88(前回1:1.36)となり、男性患者の増加傾向が認められた(表5)。

### D. 考察

自己免疫性肝疾患の患者数の増加、および男女比の変化(相対的な男性患者の増加)は近年欧米における疫学研究でも確認されており、世界的な傾向である。患者数の増加は医師の疾患に対する認識の高まりでも説明可能であるが、潰瘍性大腸炎など近縁の自己免疫疾患でも同様に有病率の増加傾向が確認されており、実際に患者数が

増加している可能性が高い。また、従来自己免疫性肝疾患は女性に多いと言われてきたが、男性患者が相対的に増加していることも興味深い。これらの疾患の成因はまだ十分解明されていないが、何らかの遺伝的素因を有するヒトに環境要因が関与して発症すると考えられている。遺伝的素因には大きな変化がない以上、ここ10~20年の間環境要因に何らかの変化が起こっている可能性がある。これについては、今後日本ではまだ行われていない症例対照研究によって発症のリスク因子を解明していく必要があると思われる。

### E. 結論

日本において自己免疫性肝疾患患者は増加しており、ことに男性患者数が増加傾向にある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. An increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res.* 2019 Apr 1. doi: 10.1111/hepr.13342. [Epub ahead of print]

#### 2. 学会発表

K Matsumoto, Tanaka A, Mori M, Ohira H, Tazuma S, Takikawa. Prevalence and male/female ratio of autoimmune liver diseases are increasing over time - Hospital-based epidemiological study in Japan-. The International Liver Congress, the annual meeting of the European Association for the Study of

the Liver (2019.4.12, Vienna)

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 調査対象施設、抽出率、回収率

層	区分	旧対 象施 設数	除外 施設 数	層変 更施 設数	新対 象施 設数	旧調 査施 設数	新調 査施 設数	抽出 率 (%)	回収 施設 数	回収 率 (%)
小児	大学病院	61	0	0	61	61	61	100.0	53	86.9
	500床以上	187	1	0	186	187	186	100.0	157	84.4
	400～499床	200	2	-1	197	160	157	79.7	125	79.6
	300～399床	306	3	-1	302	122	118	39.1	99	83.9
	200～299床	310	2	-1	307	62	59	19.2	43	72.9
	100～199床	508	0	-1	507	51	50	9.9	33	66.0
	99床以下	789	1	-3	785	40	36	4.6	25	69.4
	特別階層	61	0	1	62	61	62	100.0	50	80.6
小計	2422	9	-6	2407	744	729	30.3	585	80.2	
成人	大学病院	82	0	0	82	82	82	100.0	49	59.8
	500床以上	198	0	0	198	198	198	100.0	74	37.4
	400～499床	225	0	1	226	180	181	80.1	64	35.4
	300～399床	358	0	1	359	144	145	40.4	51	35.2
	200～299床	427	0	1	428	86	87	20.3	39	44.8
	100～199床	1168	0	1	1169	117	118	10.1	58	49.2
	99床以下	2884	0	3	2887	145	148	5.1	73	49.3
	特別階層	113	7	-1	105	113	105	100.0	85	81.0
小計	5455	7	6	5454	1065	1064	19.5	493	46.3	
合計	7877	16	0	7861	1809	1793	22.8	1078	60.1	

表2 調査結果（原発性胆汁性胆管炎）

層	区分	報告 患者数	推計 患者数	標準 誤差	95%信頼区間	
					下限	上限
小児	大学病院	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	500床以上	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	400～499床	1	1.6	0.1	1.4	1.7
	300～399床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	200～299床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100～199床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	99床以下	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	特別階層	1	1.2	0.1	1.1	1.4
	小計	2	2.8	0.1	2.6	3.0
成人	大学病院	1660	2778.0	54.6	2670.9	2885.0
	500床以上	3276	8765.5	150.5	8470.6	9060.5
	400～499床	1470	5190.9	111.1	4973.1	5408.8
	300～399床	841	5920.0	210.5	5507.4	6332.6
	200～299床	369	4049.5	257.9	3544.1	4555.0
	100～199床	255	5139.6	210.4	4727.2	5552.0
	99床以下	40	1581.9	61.6	1461.2	1702.7
	特別階層	2934	3624.4	35.3	3555.2	3693.5
	小計	10845	37049.8	445.1	36177.4	37922.2
合計	10847	37052.6	445.1	36180.2	37925.0	



表3 調査結果（自己免疫性肝炎）

層	区分	報告 患者数	推計 患者数	標準 誤差	95%信賴区間	
					下限	上限
小児	大学病院	7	8.1	0.2	7.7	8.4
	500床以上	8	9.5	0.1	9.2	9.7
	400～499床	3	4.7	0.1	4.4	5.0
	300～399床	1	3.1	0.3	2.6	3.5
	200～299床	7	50.0	5.3	39.7	60.3
	100～199床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	99床以下	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	特別階層	33	40.9	1.1	38.8	43.0
	小計	59	116.2	5.4	105.7	126.7
成人	大学病院	1349	2257.5	47.6	2164.1	2350.9
	500床以上	2587	6922.0	120.3	6686.1	7157.8
	400～499床	1040	3672.5	71.7	3532.0	3813.0
	300～399床	826	5814.4	228.2	5367.1	6261.7
	200～299床	320	3511.8	184.3	3150.6	3873.0
	100～199床	192	3869.8	164.8	3546.9	4192.7
	99床以下	40	1581.9	77.8	1429.4	1734.4
	特別階層	2092	2584.2	28.5	2528.4	2640.1
	小計	8446	30214.1	376.8	29475.6	30952.6
合計	8505	30330.3	376.8	29591.8	31068.9	

表4 調査結果（原発性硬化性胆管炎）

層	区分	報告	推計	標準	95%信頼区間	
		患者数	患者数	誤差	下限	上限
小児	大学病院	2	2.3	0.1	2.1	2.5
	500床以上	5	6.0	0.1	5.7	6.1
	400～499床	1	1.6	0.1	1.4	1.7
	300～399床	3	9.2	0.6	8.0	10.3
	200～299床	4	28.6	4.0	20.6	36.5
	100～199床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	99床以下	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	特別階層	36	44.6	1.5	41.7	47.6
	小計	51	92.2	4.4	83.6	100.7
成人	大学病院	218	364.8	12.2	340.8	388.8
	500床以上	174	465.6	7.7	450.5	480.7
	400～499床	66	233.1	5.5	222.3	243.9
	300～399床	36	253.4	9.0	235.7	271.1
	200～299床	17	186.6	12.3	162.4	210.8
	100～199床	3	60.5	4.5	51.7	69.2
	99床以下	6	237.3	19.4	199.3	275.3
	特別階層	335	413.8	4.0	406.0	421.7
	小計	855	2215.0	29.8	2156.7	2273.3
合計	906	2307.2	30.1	2248.2	2366.1	

表5 前回調査と今回の調査結果との比較

	女性/男性比 (今回)	女性/男性比 (前回 <sup>*2</sup> )	有病率 <sup>*1</sup> (今回)	有病率 <sup>*1</sup> (前回 <sup>*2</sup> )
PBC	4.26	7.06	33.8	11.6
AIH	3.89	6.94	23.9	8.7
PSC	0.88	1.36	1.80	0.95

\*1 有病率：100,000人当たりの患者数

\*2 前回調査：AIH・PBCは2004年、PSCは2007年

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 教授

研究要旨：2014-2017年に診断された自己免疫性肝炎（AIH）の全国調査を実施した。54施設から合計883例が登録され、診断時平均年齢は60.1歳で男女比は1:5.0で女性に多かった。本邦の診断指針では典型例78.8%、非典型例21.1%で、国際診断基準改訂版・簡易版での疑診以上はそれぞれ92.3%、76.4%であった。また、重症度は軽症37.3%、中等症44.1%、重症17.9%だった。肝病理組織所見は777例中、慢性肝炎536例（69.0%）、急性肝炎164例（21.1%）、肝硬変63例（8.1%）であった。治療内容は、ステロイド治療は724例（82.0%）で実施され、初期導入量の中央値は40mg/日、97.6%で効果を認め22.8%で再燃を認めた。前回調査（2009-2013年発症AIH）に比べ女性の頻度が低下し、急性肝炎が11.7%から21.1%へと増加しており急性肝炎期AIHの概念の浸透していることが推察された。また、AIH患者のQOLに影響するサルコペニアと骨粗鬆症に着目し、実態調査を実施中である。

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内科

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)

以下、全国調査に関して記載する。

## C. 研究結果

診断時平均年齢は60.1歳で男女比は1:5.0で女性に多く、60代が最も高頻度であった。診断時の血液検査成績(平均値)はAST412U/L、ALT469U/L、ALP520U/L、TB5.2mg/dl、IgG2262mg/dlであった。本邦の診断指針では典型例78.8%、非典型例21.1%で、国際診断基準改訂版・簡易版での疑診以上はそれぞれ92.3%、76.4%であった。また、重症度は軽症37.3%、中等症44.1%、重症17.9%だった。肝病理組織所見は777例中、慢性肝炎536例(69.0%)、急性肝炎164例(21.1%)、肝硬変63例(8.1%)であった。治療内容は、ステロイド治療は724例(82.0%)で実施され、初期導入量の中央値は40mg/日、97.6%で効果を認め22.8%で再燃を認めた。また、ステロイドパルス治療は132例(14.9%)で実施されていた。ステロイド以外の治療薬ではウルソデオキシコール酸(UDCA)が559例(63.3%)、アザチオプリンが90例(10.2%)で投与されていた。ステロイド治療のない130例ではUDCAが106例(81.5%)で投与されていた。自己免疫性疾患の合併は212例(24.0%)で、

主な疾患は慢性甲状腺炎72例(8.5%)、シェーグレン症候群53例(6.0%)、関節リウマチ24例(2.7%)であった。一方、悪性疾患の合併(既往も含む)は86例(9.7%)で、胃癌14例(1.6%)、大腸癌13例(1.5%)、乳癌12例(1.4%)の順で多かった。

## D. 考察

前回調査(2009-2013年発症AIH調査)と比べ女性の頻度が低下し、急性肝炎が11.7%から21.1%へと増加していた。急性肝炎AIHの増加を反映して診断時の肝酵素及びステロイド開始量も前回調査と比べ上昇してい

た。最近では急性肝炎期 AIH の概念が浸透していると考えられた。また、急性肝炎期 AIH の増加を反映し、肝酵素およびステロイド初期治療量が前回調査と比べ上昇していた。

#### E . 結論

本邦における AIH の病像や治療内容が 2014 年以降大きく変化してきていることが明らかとなった。

#### 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. 2(2):54-58.2018

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. 53(9):1079-1088.2018

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:

##### 2. 学会発表

1) Atsushi Takahashi, Kei Moriya,

Hiromasa Ohira, Teruko Arinaga-Hino, Mikio Zeniya, Takuji Torimura, Masanori Abe, Kaname Yoshizawa, Akinobu Takaki, Jong-Hon Kang, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Kaname Yoshizawa, Yoshiyuki Suzuki, Nobuhiro Nakamoto, Kazuhiko Koike, Hitoshi Yoshiji, Aya Goto, Atsushi Tanaka, Zobair M. Younossi, Hajime Takikawa; Japan AIH Study Group (JAIHSG). Health-Related Quality of Life in patients with autoimmune hepatitis: a questionnaire survey. THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS. Paris. 2018. April 11-15

2) 高橋敦史、有永照子、大平弘正 非アルコール性脂肪性肝疾患を合併する自己免疫性肝炎の特徴 第104回日本消化器病学会総会 . 東京 . 2018年4月20日

3)高橋敦史、有永照子、大平弘正 自己免疫性肝炎におけるステロイドパルス治療の実態 第54回日本肝臓学会総会 大阪 . 2018年6月15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

自己免疫性肝炎患者（AIH）診療ガイドライン（2016）追補版の作成

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 教授

研究要旨：日本肝臓学会の協力を得て、自己免疫性肝炎におけるアザチオプリンの公知申請が厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において認可され、保険適用となった。アザチオプリンは、海外ではステロイド剤との併用が標準治療として使用されており、今後、本邦においても使用が広まるものと思われる。一方、注意すべき副作用も報告されていることから、本剤の使用にあたっては十分に留意する必要がある。特にアザチオプリンによる重篤な白血球減少に関連するNUDT15 遺伝子多型が最近報告されている。このような経緯から、自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016）にアザチオプリンに関する記載の修正と副作用を追記し、追補版として作成しホームページで公開した。

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内科

自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016）の追記、修正内容の要点を示す。

1) 治療に関して：診療ガイドラインでアザチオプリンの使用法について以下の様に記載した  
「再燃を繰り返す例や副作用のため十分量のプレドニゾロンを使用しにくい例では、アザチオプリン（1～2mg/kg、成人では50-100mg/日）の併用を考慮する。」  
また、Q 12でアザチオプリンはどのような患者に投与したらよいかに対しては、以下の様に修正記載した。

A： 副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な患者、再燃した患者、副腎皮質ステロイド治療に関連した副作用が懸念される患者。

推奨度：1，エビデンスの強さ：B

解説：アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法は、副腎皮質ステロイド単剤治療に比べて再燃例や寛解期の治療として有効である。また、アザチオプリン単剤による寛

解維持療法の有効性も報告されている。我が国では、副腎皮質ステロイド治療により90%以上で血清トランスアミナーゼの改善がみられること、AIHに対するアザチオプリン投与がこれまで保険適用外であったことなどからあまり多く用いられていないのが現状であるが、副腎皮質ステロイド治療により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内にコントロールされない症例や治療中に再燃した症例にアザチオプリンを追加投与することで90%以上に寛解が得られる。副腎皮質ステロイドの副作用は多岐にわたり、閉経後の女性や精神的に不安定な患者、コントロール不良の糖尿病患者、骨粗鬆症、肥満や高血圧を合併している患者では副腎皮質ステロイド治療による病状の悪化が懸念されるためアザチオプリンの投与が検討される。

なお、アザチオプリンを使用する場合、治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討する。また、6ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の要否を検討することが必要である。

2)アザチオプリンの妊婦例に対する対応について以下の様に修正した。

「AIHの妊婦では、妊娠中はAIHの病状が安定するが、出産前後にAIHの増悪が高頻度に認められ、十分な注意が必要である。2018年、妊婦に対するアザチオプリンの投与は禁忌ではなくなったものの、妊娠中のアザチオプリンは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、可能な限り本剤服用中の女性の妊娠、及び本剤服用中の男性の場合もそのパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。」

3)NUDT15 遺伝子多型に関してメモとして以下の様に記載した。

「Memo：アザチオプリンとNUDT15 遺伝子多型

アザチオプリンの副作用の中で、服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛が本剤の代謝に関連するNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとなっている。NUDT15 Arg139Cys遺伝子多型をホモ接合体(Cys/Cys)で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体(Arg/Cys、Cys/His)で有する頻度は20%程度と報告されている。また、チオプリン製剤投与歴のある炎症性腸疾患患者1291例についてNUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型と有害事象に関する調査では、Cys/Cysでは白血球減少が49例中45例、脱毛が49例中46例、Arg/Cysでは白血球減少が275例中94例で認められたと報告されており、注意喚起がなされている。」

以上、これら追記、修正した追補版をホームページで公開した

<http://www.hepatobiliary.jp/uploads/files/AIHガイドライン2019-0301追補版%282%29.pdf>

#### F．研究発表

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

非アルコール性脂肪肝疾患を合併した自己免疫性肝炎患者（AIH）の特徴

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 教授

研究要旨：2009-2013年に診断された自己免疫性肝炎の全国調査の結果を用い非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を合併した自己免疫性肝炎（AIH）の特徴を検討した。NAFLDの定義を満たす対象1151例中NAFLD合併は196例（17.0%）であった。NAFLD合併群では非合併群と比べ、以下の特徴が明らかとなった。女性の割合が低い。高齢である 肝酵素の上昇が軽度 組織学的に形質細胞浸潤と小葉内の炎症の程度は軽度である一方、線維化は高度 ステロイド使用が少なく、ウルソ治療は多い 治療後の肝酵素やIgGが高い 他の自己免疫性疾患や悪性腫瘍の合併は同程度。NAFLD合併AIHは診断時高齢で線維化が進行していることから、通常AIHよりも診断が遅れていることが推察された。また、NAFLDの合併AIHではステロイド使用が少なく、その結果AIHの活動性が十分に抑えきれない可能性が示唆された。NAFLD合併AIHに対してはその特徴の理解が診療に重要である。

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内科

A．研究目的  
 生活習慣やステロイド治療の影響による肥満により自己免疫性肝炎（AIH）に脂肪肝を認めることがある。また、非アルコール性脂肪性肝炎の診断においてAIHとの鑑別が難しい場合もある。本研究では、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を合併した自己免疫性肝炎（AIH）の特徴を明らかにすることを目的とした

B．研究方法  
 2009年から2013年に発症したAIHの全国調査1682例のうち、アルコール摂取20g/日以上、HBs抗原及びHCV抗体陽性例を除外し、肝病理所見で脂肪肝の診断が可能であった



1151 例を対象とした。NAFLD 合併の有無で性別、年齢、血液検査成績（診断時と治療開始後）肝病理組織所見、治療内容、合併症について比較検討した。

### C. 研究結果

対象 1151 例中 NAFLD 合併は 196 例 (17.0%) であった。NAFLD 群 (A 群) は非合併群 (B 群) と比べ、女性の割合が低く (A : 82.7% , B : 88.4%)、高齢であった (A : 64 歳、B : 61 歳)。血液検査では AST (A : 112 , B : 239U/L)、ALT (A : 126 , B : 285U/L)、ALP (A : 351 , B : 439U/L)、GTP (A : 124 , B : 161U/L)、TB (A : 0.9 , B : 1.2mg/dL) いずれも NAFLD 群で有意に低値であった (表 1)。

表 1

	NAFLDなし (N=955)	NAFLD あり (N=196)	P値
女性	88.4% (845)	82.7% (162)	0.033
年齢	61 (51-69)	64 (55-70)	0.004
AST (U/L)	239 (97-556)	112 (57-253)	< 0.001
ALT (U/L)	285 (109-643)	126 (59-279)	< 0.001
ALP (U/L)	439 (321-611)	351 (275-486)	< 0.001
γ-GTP (U/L)	161 (87-271)	124 (74-244)	0.016
Total bilirubin (mg/dl)	1.2 (0.8-3.1)	0.9 (0.7-1.6)	< 0.001
IgG (mg/dl)	2178 (1764-2794)	2108 (1755-2782)	0.348
ANA positivity	89.0% (850/955)	91.8 (178/194)	0.313
ANA (median)	160 (80-640)	160 (80-640)	0.794
ASMA positivity	43.2% (144/333)	33.9% (19/56)	0.246
HLA DR4 positivity	66.4% (142/214)	64.0% (16/25)	0.990
HLA DR2 positivity	10.8% (22/204)	4.3% (1/23)	0.509

肝病理所見は、NAFLD 群では非合併群と比べ、形質細胞浸潤と小葉内の炎症の程度は軽度である一方、線維化は高度であった (表 2)。

表 2

	NAFLD なし (N=955)	NAFLD あり (N=196)	P値
インターフェイス肝炎 0/1/2 (no)	42/212/657	6/41/139	0.426
門脈炎 0/1/2 (no)	22/211/670	6/45/130	0.480
形質細胞浸潤 0/1/2 (no)	92/306/455	27/75/78	0.010
線維化 0/1/2/3/4 (no)	97/299/266/136/59	11/57/56/42/13	0.010
胆管障害, no (%)	27.7% (229/825)	25.8 (42/163)	0.671
ロゼット形成, no (%)	39.1% (285/728)	45.8% (65/142)	0.168
小葉炎・壊死 0/1/2 (no)	76/311/492	15/80/80	0.024
中心静脈周囲壊死, no (%)	34.8% (218/627)	30.6% (33/108)	0.456
エンペリボレーシス, no (%)	13.9% (53/382)	9.0 (6/67)	0.366

治療ではステロイド使用が NAFLD 群で少なく (A : 75.0% , B : 84.5%)、ウルソ単独療法が多かった (A : 21.4% , B : 12.6%) (表 3)。治療開始後の血液検査では NAFLD 群で AST、ALT、TB、IgG が有意に高値であった (表 4)。一方、ステロイド治療を受けた患者の検討では、NAFLD 群で AST、ALT が有意に高値であ

た (表 5)。また、自己免疫性疾患や悪性腫瘍の合併に有意差は認めなかった (表 6)。

表 3

治療	NAFLDなし (N=955)	NAFLD あり (N=196)	P値
副腎皮質ステロイド	84.5% (796/942)	75.0% (147/196)	0.002
初期量 (mg/day)	30 (30-40)	30 (30-40)	0.688
維持量 (mg/day)	5.0 (5.0-7.3)	5.0 (4.8-7.1)	0.934
維持期間 (月)	15 (6-33)	17 (6-37)	0.730
副腎皮質ステロイド単独	31.2% (243/778)	22.4% (32/143)	0.043
ステロイド+ウルソデオキシコール酸	52.1% (415/796)	75.5% (111/147)	< 0.001
ステロイドパルス治療	12.6% (92/730)	10.6% (15/141)	0.471
ステロイドの効果	98.0% (700/714)	98.5% (135/137)	0.958
ステロイド投与中の再燃	26.8% (186/693)	21.2% (28/132)	0.217
ステロイド中止	12.5% (92/735)	10.2% (14/137)	0.540
ウルソデオキシコール酸単独	12.6% (119/942)	21.4% (42/196)	0.002
アザチオプリン	10.6% (101/955)	7.1% (14/196)	0.184

表 4

	NAFLDなし (N=955)	NAFLDあり (N=196)	P値
AST (U/L)	21 (17-27)	23 (19-38)	0.001
ALT (U/L)	16 (11-23)	20 (13-32)	< 0.001
ALP (U/L)	212 (164-278)	228 (170-323)	0.027
γ-GTP (U/L)	22 (15-40)	23 (15-45)	0.198
Total bilirubin (mg/dl)	0.6 (0.5-0.8)	0.7 (0.5-0.9)	0.026
IgG (mg/dl)	1300 (1075-1580)	1390 (1133-1703)	0.037

表 5

Variables	NAFLDなし (N=796)	NAFLDあり (N=147)	P値
AST (U/L)	21 (17-27)	22 (18-38)	0.023
ALT (U/L)	16 (11-23)	19 (13-34)	< 0.001
ALP (U/L)	204 (160-266)	214 (162-287)	0.260
γ-GTP (U/L)	22 (15-39)	23 (16-46)	0.137
Total bilirubin (mg/dl)	0.6 (0.5-0.9)	0.7 (0.5-0.9)	0.113
IgG (mg/dl)	1250 (1045-1505)	1333 (1081-1577)	0.050

表 6

合併症	NAFLDなし (N=955)	NAFLDあり (N=196)	P値
自己免疫性疾患	26.0% (246/946)	22.2% (43/194)	0.287
慢性甲状腺炎	7.9% (75/946)	7.7% (15/194)	0.957
シェーグレン症候群	7.0% (66/946)	4.6% (9/194)	0.300
原発性胆汁性胆管炎	3.9% (37/946)	2.1% (4/194)	0.294
関節リウマチ	3.5% (33/946)	1.5% (3/194)	0.237
全身性エリテマトーデス	2.4% (23/946)	4.6% (9/194)	0.145
パセドウ病	1.4% (13/946)	0% (0/194)	0.204
レイノー現象	0.7% (7/946)	0.5% (1/194)	0.896
全身性強皮症	0.5% (5/946)	1.0% (2/194)	0.756
特発性血管減少性紫斑病	0.5% (5/946)	0.5% (1/194)	0.606
その他	2.5% (24/946)	2.6% (5/194)	0.913
悪性腫瘍	5.8% (54/938)	6.2% (12/194)	0.903
肝細胞癌	1.1% (10/938)	1.5% (3/194)	0.846
乳癌	1.0% (9/938)	0.5% (1/194)	0.853
胃癌	1.0% (9/938)	0.5% (1/194)	0.853
大腸癌	0.6% (6/938)	0.5% (1/194)	0.766
卵巣癌・子宮癌	0.4% (4/938)	0.5% (1/194)	0.669
肺癌	0.4% (4/938)	0.5% (1/194)	0.669
その他	1.7% (16/938)	1.5% (3/194)	0.886

### D. 考察

本研究で、NAFLD を合併した AIH の特徴が明らかとなった。多数例で治療前後の特徴を明らかとしたのは本検討が初めてとなる。

既報では NAFLD の合併の有無で性差や年齢差はないとされるが、本検討では NAFLD 合併では女性の割合が低く、高齢であった。女性

の割合が低かった理由としては、男性の方が女性に比べNAFLDの頻度が高いことを反映していると考えられた。また、NAFLD合併で高齢の理由として、もともとNAFLDを合併しているとAIHの診断が遅れる可能性やAIHの経過中にNAFLDを合併する可能性が推察された。

一方、NAFLD合併群で非合併群に比べ肝酵素上昇が非合併群より低値であったことは、線維化の進行や炎症が軽微であることを反映していると思われる。さらに、こうした血液検査所見や病理所見が、ステロイド治療がNAFLD群で少なくなった理由と考えられた。NAFLD合併AIHでは治療後も非合併群に比べ肝酵素やIgGが高値でありAIHの疾患活動性が抑制されていない可能性がある。ただし、ステロイド治療後に限れば、肝酵素はNAFLD合併群で高いものの、ビリルビンやIgGの有意差はなくなることから、ステロイド治療をしっかり行うことがAIH疾患活動性を抑制する点で重要である。

## E . 結論

NAFLD合併AIHにはいくつかの特徴があり、その理解はNAFLD合併AIHの診断および治療に必要である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1) Takahash 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. 2(2):54-58.2018

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.

53(9):1079-1088.2018

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) Migita K, Horai Y, Kozuru H, Koga T, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Fujita Y, Asano T, Sato S, Suzuki E, Matsuoka N, Kobayashi H, Watanabe H, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Ohta H, Sakai H, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Ario K, Yamashita H, Kamitsukasa H, Kohno H, Nakamura M, Furukawa H, Takahashi A, Kawakami A, Ohira H, Yastuhashi H. Medicine (Baltimore). 97(50):e13450. 2018

### 2. 学会発表

1) Atsushi Takahashi, Kei Moriya, Hiromasa Ohira, Teruko Arinaga-Hino, Mikiyo Zeniya, Takuji Torimura, Masanori Abe, Kaname Yoshizawa, Akinobu Takaki, Jong-Hon Kang, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Kaname Yoshizawa, Yoshiyuki Suzuki, Nobuhiro Nakamoto, Kazuhiko Koike, Hitoshi Yoshiji, Aya Goto, Atsushi Tanaka, Zobair M. Younossi, Hajime Takikawa; Japan AIH Study Group (JAIHSG). Health-Related Quality of Life in patients with autoimmune hepatitis: a questionnaire survey. THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS. Paris. 2018. April 11-15

2) 高橋敦史、有永照子、大平弘正 非アルコール性脂肪性肝疾患を合併する自己免疫性肝炎の特徴 第104回日本消化器病学会総会・東京・2018年4月20日

3) 高橋敦史、有永照子、大平弘正 自己免疫性肝炎におけるステロイドパルス治療の実態 第54回日本肝臓学会総会 大阪・2018年6月15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

急性肝炎期 AIH の病理所見

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：急性肝炎期の自己免疫性肝炎(AIH)の診断指針（組織診断基準）を作成すべく、組織学的に鑑別が困難とされている肝炎型薬物性肝障害(DILI)の組織学的特徴について検討した。本年度は単施設からの13例のDILI肝組織を対象に、昨年度までAIH診断用に選定した組織学的所見について検討を行った。急性肝炎期AIHで見られた組織所見は肝炎型DILIでも多くの症例で見られたものの、いくつかの所見でAIHとDILIとの間で出現頻度に有意差があった。すなわち、好酸球浸潤、脂肪変性はDILIで出現頻度が高く、形質細胞浸潤、インターフェイス肝炎、emperipolesisは急性肝炎期AIHで高い傾向があった。急性肝炎期AIHとDILIの組織像は類似しているが、両者の鑑別に有用な組織所見の存在が示唆された。

共同研究者

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。また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、先行する肝疾患のない急性発症のAIH症例が存在する。後者の急性肝炎期AIHでは自己抗体陰性、IgG正常の症例も多く、通常の古典的AIHとは臨床および病理像を異にし、特異的な診断法もない。昨年度まで本邦の急性肝炎期AIH症例を収集し、急性肝炎期AIHで見られる組織所見について明らかにした。本年度は実臨床の場で最も鑑別

を要し、組織像が酷似する肝炎型薬物性肝障害(DILI)の組織像を明らかにした。

B．研究方法

1) 対象は愛媛大学にて後視的に収集したDILI症例13例。平均年齢46歳(27-72歳)、男：女=6：7。すべてJDDW薬物性肝障害スコアで「可能性が高い」の症例。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、組織学的観察に供した。

2) 評価方法

昨年度までの検討を行ってきた急性肝炎期AIHの組織学的評価項目(下記)について検討し、その他特記すべき所見についても評価した。

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ツタ形成(-,+),  
色素貪食細胞 [CZN (-,+),小葉内(-,+), 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+),  
emperipolesis(-,+).

3) 倫理面への配慮。肝組織標本について  
は施設ごとの病理番号が付記されているが、  
上記バーチャルスライドデータ内には患者  
名等の個人を特定できる情報は含まれてい  
ない。

#### C. 研究結果

肝炎型DILIの13症例に見られた各所見の  
出現頻度を表1~3に示す。急性肝炎期AIH  
で見られた所見の多くは、DILIでも出現する  
傾向があった。

また、昨年度までに検討を行った急性肝炎  
期AIHとの比較を表4~6に示す。DILIに較  
べAIHで有意に高頻度に出現する所見として、  
インターフェイス肝炎、形質細胞浸潤、肝細  
胞口ゼツト、emperipolesisがあり、また線  
維化が進展している症例が多かった。一方、  
DILIで高頻度に見られる所見として脂肪変  
性、好酸球浸潤があった。その他、DILIに出  
現する炎症細胞としてリンパ球の他に組織  
球も目立つ傾向があった。

#### D. 考察

臨床的に急性肝炎様の病態で発症するAIH  
があるが、これらの症例の多くは慢性肝炎を  
呈する古典的AIHから急性増悪を来した症例  
である。しかし、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がある。  
急性発症の症例は自己抗体や免疫グロブリン  
高値等のAIHの臨床像を欠く症例が多い為、

汎用されているAIH診断基準では診断されな  
い症例が多く、病理像も全く異なる。したが  
って診断に際し、肝生検による病理検索が有  
用であり、zone 3領域のCZNが組織学的特徴  
の一つとして報告されている。しかし、同様  
な壊死パターンは肝炎型の薬物性肝障害で  
も特徴的に見られる所見であり、CZNのみに  
注目した診断は避けるべきである。昨年度ま  
で、急性肝炎期AIHの本邦症例を用いた組織  
学的検討では、CZNの出現頻度は成人例で  
57%、小児例で25%程度であり、決して高い  
出現率ではなかった。

また、古典的AIHの特徴である形質細胞浸  
潤および門脈域炎も他の成因の急性肝炎に  
比べて高度であるが、門脈域の変化の乏しい  
症例もあり、急性肝炎期のAIHの病理像は不  
明な点が多い。昨年度までの検討で、急性肝  
炎期AIHで高頻度に見られる門脈域内および  
実質内の組織所見が存在することが明らか  
となった。しかし、疾患特異的を検討する為、  
また重要な鑑別疾患であるDILIの組織学的  
相違を検討する為、今年度は単施設の症例で  
はあるが肝炎型DILIの組織学的解析を行っ  
た。その結果、急性肝炎期AIHで見られた  
所見の多くはDILIでも出現すること、好  
酸球浸潤と脂肪変性がDILIで高頻度に出現、  
形質細胞浸潤、インターフェイス肝炎、  
emperipolesisはAIHで高頻度に出現、炎  
症パターンとしてDILIはリンパ球組織球、  
AIHはリンパ球形質細胞である傾向が得られ  
た。急性発症AIHとDILIの肝組織像は類似  
しているが、両者の鑑別に有用な組織所見の  
存在が示唆された。今後、DILIの症例数を増  
やして確認する必要がある。

#### E. 結論

急性発症AIHと肝炎型DILIの組織学鑑別  
に有用な所見が明らかとなった。

表1 Pathological findings of DILI with clinical acute presentation

Portal area	≥ 1+	
Portal inflammation	92.3%	(12/13)
Interface hepatitis	23.1%	(3/13)
Plasma cell infiltration	46.2%	(6/13)
Bile duct injury	38.35	(5/13)
Hepatic rosette formation	15.4%	(2/13)
Fibrosis	F0/F1/F2/F3/F4 = 9/2/2/0/0	
Ductular reaction	38.5%	5/13

表2 Pathological findings (DILI)

Lobular area,	≥ 1+	n
Perivenular necroinflammatory activity	92.3%	(12/13)
Intraparenchymal necrosis/ inflammation	92.3%	(12/13)
Pigment macrophage	92.3%	(12/13)
- CZN area	30.8%	(4/13)
- Parenchymal area	92.3%	(12/13)
- Portal area	53.8%	(7/13)
Centrilobular congestion, hemorrhage (-,+)	69.2%	(9/13)
Centrilobular endothelial dysfunction/endotheliitis	84.6%	(11/13)
Cobblestone appearance	76.9%	(10/13)
Rosette formation in cobblestone appearance	53.8%	(7/13)
Plasma cell infiltration	53.9%	(7/13)
Centrizonal necrosis (CZN)	30.8%	(4/13)
- CZN type: collapse	30.8%	(4/13)
- CZN type: lytic	30.8%	(4/13)
Centrilobular fibrosis	69.2%	(9/13)

表3 Other features

	≥ 1+	n
Emperipolesis	23.1%	(3/13)
Eosinophil infiltration	84.6%	11/13
Neutrophil infiltration	61.5%	(8/13)
Plasma cell infiltration (all locations)	61.5%	(8/13)
Plasma cell CZN areas	23.1%	(3/13)
Steatosis	46.2%	(6/13)
Cholestasis	15.4%	(2/13)
Sinusoidal dilation	30.8%	(4/13)
Granuloma	15.4%	(2/13)
- Micro granuloma	15.4%	(2/13)
- Epithelioid granuloma	0%	(0/13)
Multinucleated giant hepatocytes	15.4%	(2/13)

表4 Compare histology of AIH and DILI with clinical acute presentation

Portal area, ≥ 1+	DILI, % (n)	AIH, % (n)	P
Portal inflammation	92.3 (12/13)	93.0 (78/84)	0.25
Interface hepatitis	23.1 (3/13)	75.0 (63/84)	0.002
Plasma cell infiltration	46.2 (6/13)	91.6 (76/83)	0.000
Bile duct injury	38.5 (5/13)	50.0 (42/84)	0.5
Hepatic rosette formation	15.4 (2/13)	40.1 (34/83)	0.045
Fibrosis, F0/F1/F2/F3/F4	9/2/2/0/0	28/36/20/2/0	0.034

表5 Pathological findings

Lobular area, ≥ 1+	DILI, % (n = 13)	AIH, % (n)	P
Perivenular necroinflammatory activity	92.3	78.5 (66/84)	ns
Intraparenchymal necrosis/ inflammation	92.3	97.7 (84/86)	ns
Pigment macrophage	92.3	81.6 (71/87)	ns
- CZN area	30.8	46.0 (40/87)	ns
- Parenchymal area	92.3	77.3 (65/84)	ns
- Portal area	53.8	54% (47/87)	ns
Centrilobular congestion, hemorrhage (-,+)	69.2	57.5 (50/87)	ns
Centrilobular endothelial dysfunction/endotheliitis	84.6	66.7 (58/87)	ns
Cobblestone appearance	76.9	82.6 (71/86)	ns
Rosette formation in cobblestone appearance	53.8	51.1 (44/86)	ns
Plasma cell infiltration	53.9	85.7 (72/84)	0.025
Centrizonal necrosis (CZN)	30.8	56.3 (49/87)	ns
- CZN type: collapse	30.8	39.1 (34/87)	ns
- CZN type: lytic	30.8	42.5 (37/87)	ns
Centrilobular fibrosis	69.2	61.9 (52/84)	ns

表6 Other features

Other features, score ≥ 1+	DILI, % (n = 13)	AIH, % (n)	P
Emperipolesis	23.1	86.2 (75/87)	0.00
Eosinophil infiltration	84.6	61.7 (37/60)	0.00
Plasma cell infiltration (all locations)	61.5	93.1 (81/87)	0.00
Steatosis	46.2	11.7 (7/60)	0.003
Cholestasis	15.4	45.8 (27/59)	0.12
Granuloma	15.4	18.3 (11/60)	0.8
- Micro granuloma	15.4	18.3 (11/60)	
- Epithelioid granuloma	0	0	
Multinucleated giant hepatocytes	15.4	28.3 (17/60)	0.3

## F . 研究発表

299-306 2018

### 1. 論文発表

- 1) Nishida N, Harada K, et al. NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. Scientific Reports 8:8071 DOI:10.1038/s41598-018-26369-6 2018
- 2) Joshita S, Harada K, et al. The Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG). Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. J Gastroenterol 53(9) 1079-1088 2018
- 3) Matsui S, Harada K, et al. Characterization of peribiliary gland constituting cells based on differential expression of trophoblast cell surface protein 2 in biliary tract. Am J Pathol 188(9) 2059-2073 2018
- 4) 原田憲一 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理 肝臓 59(9) 455-465 2018
- 5) 田中篤, 原田憲一 他「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会 改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎診療ガイドライン 肝臓 59(4) 211-216 2018
- 6) 原田憲一 組織学的に慢性経過(非硬変例)を示す AIH の急性増悪 - 誘因と病態を含めて - 肝胆膵 76(6) 1071-1077 2018
- 7) 原田憲一 肝病変 病理と臨床 36(6) 574-589 2018
- 8) 原田憲一 第5章消化器系(7)胆道 カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第6版 医歯薬出版

### 2. 学会発表

- 1) Kenichi Harada, An updated view of histopathology. IAN MACKAY MEETING Lugano, Hotel Lido Seergarten. 2018.9.23
- 2) Kenichi Harada. Autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis: Pathological update 仏国グルノーブル大学医学部肝臓病学科 2018.4.16
- 3) 下田慎治、原田憲一、中村稔 胆管細胞・免疫細胞から明らかにする原発性胆汁性胆管炎の病態 第55回日本消化器免疫学会総会 アクロス福岡 2018.12.8
- 4) 高橋健太、原田憲一 シングルセル解析による炎症性肝疾患の解析 第42回日本肝臓学会東部会 ザ・プリンス パークタワー東京 2018.12.7
- 5) 筒井朱美、原田憲一、高口浩一 薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討 自己免疫性肝炎との鑑別に注目して 第22回日本肝臓学会大会 ポートピアホテル 2018.11.1
- 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MHCクラスI発現 第107回日本病理学会総会 ロイトン札幌 2018.6.21
- 7) 原田憲一 Lymphoid organ としての肝臓 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場 2018.6.14
- 8) 下田慎治, 河野聡, 原田憲一 PBCで鍵となる IFN- $\gamma$  産生と UDCA 有効性の疾患模倣培養系を用いたメカニズム解析 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場 2018.6.14
- 9) 相葉佳洋、原田憲一、伊東正博、他 日

本人原発性胆汁性胆管炎の疾患感受性  
遺伝子 POU2AF1, PRKCB の役割の検討  
第 54 回日本肝臓学会総会 大阪国際会  
議場 2018.6.14

10) Hiep Nguyen Canh , Kenichi Harada.  
Centrilobular necrosis in acute  
presentation of autoimmune hepatitis:  
an involvement of platelets in its  
mechanism 第 54 回日本肝臓学会総会  
大阪国際会議場 2018.6.14

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

##### 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



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  
研究協力者 高木 章乃夫 岡山大学病院消化器内科 准教授  
研究協力者 鳥村 拓司 久留米大学内科学講座消化器内科部門 教授

研究要旨：自己免疫肝炎(AIH)の重症例の治療についてのエビデンスは確立されていない。昨年度は本研究班劇症肝炎分科会の全国調査に登録された急性肝不全、LOHFのうち成因がAIHであった症例を対象として解析した。今回は、急性肝不全以外の症例も含めて解析する目的で、以前に「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で行った急性発症型自己免疫性肝炎の班内調査で登録された症例について解析した。内科治療での生存率は重症例で66.1%、中等症例で98.5%であった。重症例ではmPSLパルス療法、免疫抑制剤の併用が行われていたが、レトロスペクティブな解析では治療効果は限定的である可能性が示された。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。

A．研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)の重症例では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が、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。(自己免疫性肝炎の診療ガイドライン(2016))

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。昨年度は、本邦の急性肝不全を呈したAIHの治療の現状について解析した。急性肝不全以外の症例についての解析も必要と考えられ、今回は「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(坪内博仁班長)で行われた急性肝炎型自己免疫性肝炎の実態調査の結果をもとに、治療法と予後を解析した。

B．研究方法

2007年1月～2012年12月までに診断した急

性肝炎型自己免疫性肝炎について班内調査を行った(調査の詳細は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成25年度総括・分担報告書に報告)。本調

査では、22施設から179例の登録があったが、これらの症例を現在用いられている重症度分類を用いて治療と予後を解析した。

C．研究結果

- 1．登録症例の重症度は重症が65例、中等症が67例、判定不明が47例であった。
- 2．重症例(65例)の転帰は3名が不明であったが、生存が41例(66.1%)、死亡が15名、移植生存が6名であった。中等症(67例)では、1例のみが感染症で死亡していた。
- 3．重症例で治療法の記載のあった63例では、全例でPSLが投与され、37例(58.7%)

で mPSL パルス療法が行われていた。また、免疫抑制剤の併用は 13.1% で行われていた。4 mPSL 施行例と非施行例では予後に差はなかった。また、ステロイド開始時期（発症から治療までの期間）と予後についても有意な差はなかった。

#### D . 考察

今回の検討で現在の重症度分類の有用性が示されたが、多くの症例が分類不能に位置づけられた。この調査の限界として、重症度分類ができる以前の調査であるために、脳症や画像診断などの記載がなく、重症度が正確に診断できていない症例が存在している点があげられる。この点については、次回調査で再度解析すべき点と考えている。

また、重症例におけるステロイド開始時期（発症から治療まで）については、有意差はみられないものの、内科治療生存例（中央値 14.5 日）では死亡例・移植例（中央値 17.0 日）より短い傾向があり、早期治療の有用性についても症例を追加して解析する必要があると考えられた。

現在、研究班で行われている全国調査と班内調査により、さらなる検討を行う予定である。

#### E . 結論

以前に行った急性肝炎期 AIH の調査から重症 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  
なし

#### 2. 学会発表

1) Sasaki C, Yoshida O, Tada F, Sunago K,

Tanaka T, Yukimoto A, Imai Y, Nakamura Y, Watanabe T, Koizumi Y, Shimizu T, Umeoka F, Murakami H, Hirooka M, Abe M, Miyaoka H, Hiasa Y. Clinical characteristics of antinuclear antibody-positive hepatocellular type drug-induced liver injury and autoimmune hepatitis. AASLD Liver Meeting 2018. (San Francisco, 2018 年 11 月 12 日)

2) 吉田理、阿部雅則、日浅陽一. 当院における薬物性肝障害の変遷と抗核抗体陽性薬物性肝障害の特徴の検討. 第 104 回日本消化器病学会総会パネルディスカッション(東京都、2018 年 4 月 20 日)

3) 吉田理、阿部雅則、日浅陽一. 自己免疫性肝炎と肝細胞障害型薬物性肝障害の臨床病理像の比較. 第 54 回日本肝臓学会総会ワークショップ(大阪市、2018 年 6 月 15 日)

4) 阿部雅則. PBC 患者の QOL 改善を目指して. 第 42 回日本肝臓学会東部会(東京都、2018 年 12 月 8 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

急性発症自己免疫性肝炎鑑別の新規バイオマーカー探索

研究協力者 高木 章乃夫 岡山大学病院消化器内科 准教授

研究要旨：急性発症自己免疫性肝炎はしばしば抗核抗体陽性など慢性自己免疫性肝炎の特徴を有さず、診断に苦慮する場合もあり診断関連バイオマーカー探索は重要な研究テーマである。慢性自己免疫性肝炎の診断有用性を既報している抗 PD-1 抗体の急性発症自己免疫性肝炎での意義を探索した。しばしば鑑別に問題となる薬物性肝障害全例で陰性になる Cutoff 値で、本症の陽性率 43.5%であった。鑑別に有用である可能性があり、血液検査データや肝生検組織像との関連を検討する予定である。

A．研究目的

急性発症自己免疫性肝炎はしばしば高 IgG 血症や抗核抗体陽性などの慢性自己免疫性肝炎の診断的特徴を有さず、診断に苦慮する場合も少なくない。早期診断・早期治療開始が以後の予後を決する可能性もあり、診断関連バイオマーカー探索は重要な研究テーマである。過去に本分科会での研究で、血清抗 PD-1 抗体が慢性自己免疫性肝炎の診断に有用である可能性を既報している(Miyake Y, et al.Hepatol Res.2014)。本研究の目的は抗 PD-1 抗体の急性発症自己免疫性肝炎での意義を探索することである。

B．研究方法

1)ELISA 法：間接 ELISA 法により、抗 PD-1 抗体を検出する。非特異的反応は、ELISA プレート、使用 Buffer 液などを複数種類確認し、最小化した。標準抗 PD-1 抗体を利用して、検量線を作成し、絶対値として結果をだした。

2)患者検体：分担研究者・協力者施設で臨床的に急性発症自己免疫性肝炎と診断された症例 23 例、薬物性肝障害 18 例を現在ま

でに検討できている。

(倫理面への配慮)

各施設での倫理委員会に本研究に関する申請を行ったうえで、検体を利用している。

C．研究結果

抗 PD-1 抗体の濃度は中央値で 0.0545  $\mu$ g/ml であった。急性発症自己免疫性肝炎で中央値 0.0687  $\mu$ g/ml、薬物性肝障害で中央値 0.0371  $\mu$ g/ml であり、有意に急性発症自己免疫性肝炎が高値であった。また、薬物性肝障害の最高値は 0.0743  $\mu$ g/ml であり、0.0743  $\mu$ g/ml を Cutoff 値とすると、急性発症自己免疫性肝炎で 43.5%が陽性となった。臨床データとの関連を現在、検討中である。

D．考察

PD-1 は動物モデルなどでも自己免疫性肝炎発症に関係する分子である可能性が示されている。病態との関連も想定される意義のある抗 PD-1 抗体は鑑別診断に有用な参考データになる可能性がある。

E．結論

血清抗 PD-1 抗体は、急性発症自己免疫性肝炎で高値になり、薬物性肝障害との鑑別の一助となる可能性がある。

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  
特許第 5996438 号：抑制性補助刺激分子に対する抗体をマーカーとする慢性炎症性疾患の検査方法
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内科学（消化器）	准教授
研究協力者	鈴木 義之	虎の門病院肝臓内科	部長
研究協力者	小池 和彦	東京慈恵会医科大学附属第三病院	講師
研究分担者	大平 弘正	福島県立医科大学消化器内科	教授

**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、遅滞なく適切な治療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。しかし、本重症度判定基準は有用である一方科学的根拠が十分でなく、当ワーキンググループでその妥当性について再検討を行い、2016年改訂版を発表した。今年度は2011-2016年の急性肝不全全国集計177例を用いて、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2016年改訂版の再検証を行うことを目的とした。**成績:**「年齢」、「肝萎縮」、「肝性脳症」、「肝萎縮」、「PT%」について妥当性が検証された。「肝実質の不均質化」と生命予後との関連は乏しかった。また、PT<60%はPT-INR>1.3に対応すると考えられた。**考察:**以上の結果から、下記の変更を加えた再修正案を作成した。(1) PT<60%、またはPT-INR>1.3と併記する；(2)「肝臓濁音界縮小または消失」、「肝サイズの縮小」を「肝萎縮」に統一する；(3)「肝実質の不均質化」は重症化とは必ずしも相関せず、本基準から除外する；(4)「高齢」発症は予後不良であり、註記に併記し注意喚起を行う。

共同研究者

榎 柏松 慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 助教  
銭谷 幹男 国際医療福祉大学 教授

A. 研究目的

これまでに計4回の検証の結果のもと、本研究班が策定した自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013年)の自己免疫性肝炎の重症度判定基準の重症度分類が検討され、2016年改訂版(表1)として発表された(田中 篤ら、肝臓2018、59巻4号p 211-216)。今回はその改訂版の再検証を目的として、2011-2016年の急性肝不全全国調査177例のデータを用いて生命予後(内科治療で生存/内科治療で死亡・肝移植)をエンドポイントとし検討を行った。

B. 研究方法

2011-2016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)による全国集計において自己免疫性肝炎と診断され、急性肝不全、および遅発性肝不全(LOHF)の診断基準に合致する177例を対象とした(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もしくはLOHF症例。内科治療で軽快103例(58.2%);内科治療で死亡55例(31.1%);肝移植で生存19例(10.7%)。国際AIH診断基準10点(疑診)以上:87%(データ欠損を除外した136例の中)。非昏睡型99例(55.9%);昏睡型51例(44.1%);そのうち昏睡急性型16例(9.0%)、昏睡亜急性型51例(28.8%);LOHF11例(6.2%)。

また、重症度分類 2016 年改訂版の臨床検査所見 PT 時間<60%に対応する PT-INR の評価について、慶應義塾大学病院において 2006 年から 2017 年に経験した急性肝不全・急性肝障害の 121 例を対象に検討し、他施設より発表された文献を考察した。

(倫理面への配慮)

本研究は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、急性肝不全全国集計は埼玉医科大学倫理委員会、当院急性肝障害の検討は慶應義塾大学医学部倫理委員会、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実施された。

### C . 研究結果

2011- 2016 年の急性肝不全全国調査で自己免疫性肝炎による、昏睡・非昏睡を含む 177 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。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(表 2)。昏睡型を呈した 78 例に限定した単変量解析の結果、年齢 ( $P<0.0001$ ) 以外に、肝萎縮 ( $P=0.03$ ) も予後に寄与した(表 3)。発症時年齢 58 歳以上を cut-off とした場合、昏睡を伴う自己免疫性急性肝不全の内科治療のみでの死亡予測の感度 77%、特異度 88%、AUROC=0.81 であった(図 1)。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 22%)、MELD (cut-off 27)は感度に優れている一方、特異度は 40~60%程度であり、cut-off を満たさずに真の死亡を認めた症例も見られ陽性的中率の不足が懸念された(表 4)。以上の 3 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、肝萎縮が生命予後に寄与する因子として抽出された。

重症度分類 2016 年改訂版に掲げられる PT<60%に対応する PT-INR の評価につき、当院 2006 から 2017 年経験した急性肝不全・急性肝障害の 121 例を用いて検討したところ、INR=1.3 とほぼ対応した(図 2)。PT-INR=1.3 が急性肝障害における内科治療死亡の有効な指標とした岩手医大・鹿児島大の共同研究の報告と一致する結果であった(Mawatari et al. J Gastroenterol 2018)。

### D . 考察

2011 年~2016 年の急性肝不全全国調査 177 例のデータより、「年齢」、「肝萎縮」、「肝性脳症」、「肝萎縮」、「PT%」についてその妥当性が検証された。一方、「肝実質の不均質化」は生命予後との関連は乏しかった。また、PT<60%は PT-INR>1.3 に対応すると考えられた。以上の結果をもとに、下記の変更を加えた再修正案を作成した(表 5)。

(1) PT<60%、または PT-INR>1.3 と併記する；(2) 臨床徴候 「肝臓濁音界縮小または消失」、画像所見 「肝サイズの縮小」を臨床所見 「肝萎縮」に統一し、註記に肝萎縮は CT volumetry が測定可能な場合は、肝容積対標準肝容積比を参考にする、を併記する；(3) 画像所見 「肝実質の不均質化」は重症を示す意義が乏しく重症度基準から除外する；(4) 「高齢」発症は予後不良であることから、註記に中等症の症例で、黄疸高度、60 歳以上の高齢者の場合も専門機関への紹介を考慮する、を併記する。

一方、「MELD」や「PT」は死亡予測において特異度が不足しており、今後の検討において、治療戦略(免疫抑制の強化、もしくは肝移植の準備)に繋がる予後予測システムの構築が望まれる。今回の検討から「感染症合併

の有無」が加えて生命予後に寄与する可能性があり、今後の検証が必要である。

#### 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2016年改訂版を再検討し、再修正案を作成した。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

伊倉顕彦、中本伸宏ら．「重症型」急性発症型自己免疫性肝炎における内科治療での生存予測：ACLFの観点からの検討を含めて．JDDW 2018．

#### 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

## 自己免疫性肝炎重症度判定（2016年改訂版）

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
①肝性脳症あり	①ASTまたはALT>200IU/l	①肝サイズ縮小
②肝濁音界縮小または消失	②ビリルビン>5mg/dl	②肝実質の不均質化
	③プロトロンビン時間<60%	

<b>重症：</b> 次の1, 2, 3のいずれかが見られる。 1. 臨床徴候：①または②、 2. 臨床検査所見：③ 3. 画像検査所見：①または②
<b>中等症：</b> 臨床徴候：①, ②, 臨床検査所見：③, 画像検査所見：①, ②が見られず、 臨床検査所見：①または②が見られる。
<b>軽症：</b> 臨床徴候：①, ②, 臨床検査所見：①, ②, ③, 画像検査所見：①, ②のいずれも見られない。

## 注

- 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
- 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELDも参考にする。
- 中等症の症例で、黄疸高度の場合も専門機関への紹介を考慮する。

表2

## 急性肝不全（昏睡、非昏睡を含む）を呈する自己免疫性肝炎患者背景の比較：全国調査2011-2016年データより

項目	全体	内科的生存	内科的死亡	P（単変量）
N	177	103	74	
性別 男:女	38: 139	20: 83	18: 56	0.46
年齢	62.6	53.3	62.6	0.0001**
国際スコア (41例欠損)	13 (2- 22)	14 (5- 22)	12 (2- 19)	0.013*
脳症 Y: N	78: 99	17: 86	61: 13	<0.0001***
濁音界消失 Y: N (122例欠損)	27/28	2: 12	25: 16	0.004**
肝萎縮 Y: N (5例欠損)	83: 89	30: 70	59: 13	<0.0001***
地図状 Y: N (47例欠損)	84: 46	27: 56	19: 28	0.45
感染症 Y: N (5例欠損)	46: 126	13: 89	33: 37	<0.0001**



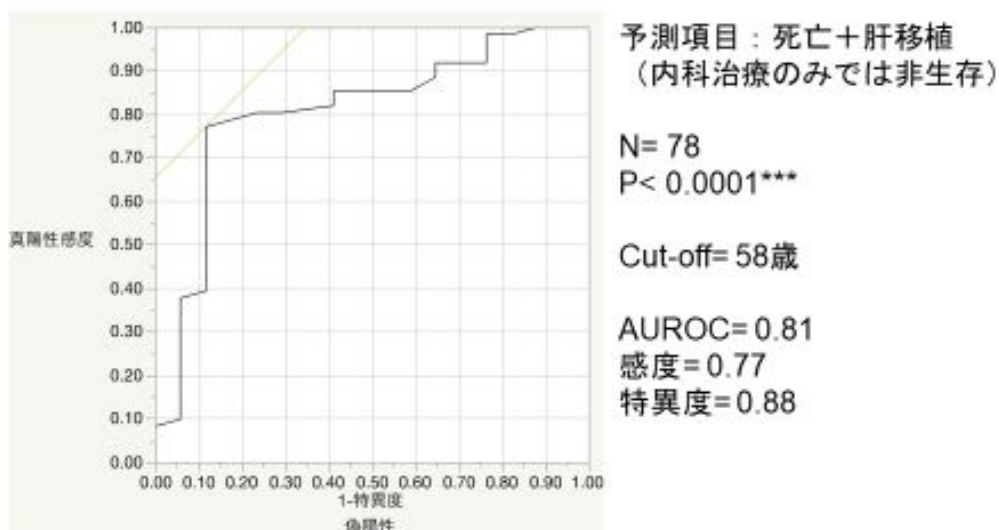
**表3**

急性肝不全（昏睡限定）を呈する自己免疫性肝炎患者背景の比較：  
全国調査2011-2016年データより

項目	全体	内科的生存	内科的死亡	P（単変量）
N	78	17	61	
性別 男:女	20: 58	5: 12	15: 46	0.76
年齢	58.4	43.8	62.5	<0.0001***
脳症 急性/亜急性 /LOHF	16/51/11	4/11/2	12/40/9	0.70
国際スコア (19例欠損)	13 (2- 22)	13.5 (10- 22)	13 (2- 19)	0.20
濁音界消失 Y: N (29例欠損)	27: 22	2: 7	25: 15	0.06
肝萎縮 Y: N (3例欠損)	62: 13	10: 6	52: 7	0.03*
地図状 Y: N (23例欠損)	26: 29	9: 5	17: 24	0.22
感染症 Y: N (2例欠損)	32: 44	4: 13	28: 31	0.10

**図1**

急性肝不全（昏睡限定）を呈する自己免疫性肝炎患者の発症時の年齢  
は予後に寄与する：全国調査2011-2016年データより



**表4**

急性肝不全（昏睡限定）を呈する自己免疫性肝炎患者  
血液生化学指標の比較：全国調査2011-2016年データより

項目	全体	内科的生存	内科的死亡	P	Cut-off	AUROC	（内科的死亡予測）	
							感度	特異度
N	78	17	61					
T-Bil (8例欠損)	15.8	10.7	17.2	0.0050**	9.6	0.73	0.62	0.84
PT-% (7例欠損)	30.6%	37.3%	28.5%	0.0242*	22%	0.69	1.00	0.62
INR (8例欠損)	2.38	1.83	2.56	0.0260*	2.56	0.68	1.00	0.62
AST (7例欠損)	515	801	431	0.85				
ALT (6例欠損)	505	828	413	0.84				
Cre (9例欠損)	1.00	0.64	1.10	0.02*	0.58	0.70	0.64	0.73
MELD (13例欠損)	27	22	29	0.0003**	27	0.82	1.00	0.40

多変量（昏睡限定）：「年齢」「肝萎縮」「T-Bil」「PT-%」「MELD」での解析では、「年齢」、「肝萎縮」、「MELD」が有意な因子として残る

**図2**

2006~2017年 当院で経験した  
急性肝不全・急性肝障害・ACLF 121例：PT%とPT-INRの関連

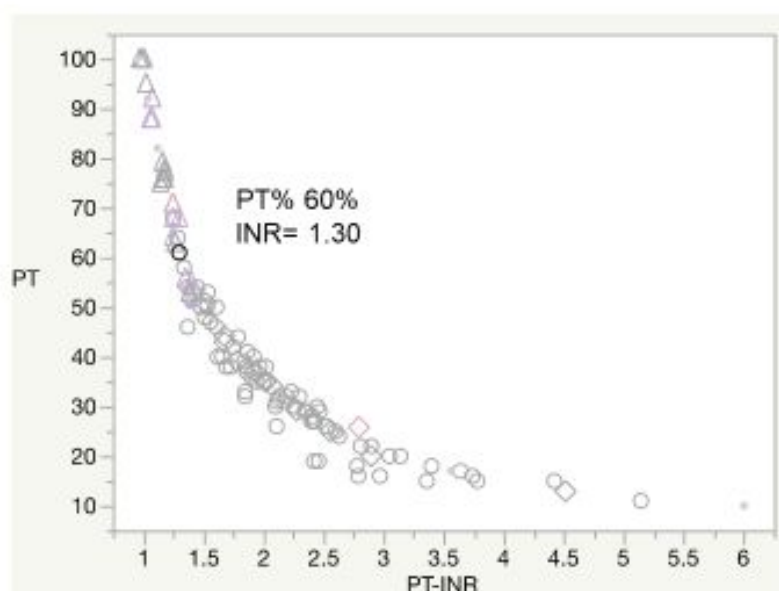


表5

## 自己免疫性肝炎 重症度（再修正案）

臨床所見	臨床検査所見
①肝性脳症あり	①ASTまたはALT>200IU/l
②肝萎縮あり	②ビリルビン>5mg/dl
	③プロトロンビン時間<60%, または $\geq$ INR 1.3

<p>重症： 次の1, 2, 3のいずれかが見られる。 1. 臨床所見：①または②, 2. 臨床検査所見：③</p>
<p>中等症： 臨床所見：①, ②, 臨床検査所見：③, が見られず, 臨床検査所見：①または②が見られる。</p>
<p>軽症： 臨床所見：①, ②, 臨床検査所見：①, ②, ③, のいずれも見られない。</p>

## 注

1. 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELDも参考にする。
3. 中等症の症例で、黄疸高度、60歳以上の高齢者の場合も専門機関への紹介を考慮する。
4. 肝萎縮はCT volumetryが測定可能な場合は、肝容積対標準肝容積比を参考にする。

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  
 分担研究報告書

小児自己免疫性肝炎全国調査

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
研究分担者	田中 篤	帝京大学医学部内科学講座	教授
研究協力者	高橋 敦史	福島県立医科大学消化器内科	准教授
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：2015年に当研究班にて小児期発症自己免疫性肝炎の全国調査を実施した。前回調査から長期予後の把握が必要なことから、2019年調査予定の全国調査では、小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究班と本研究班と合同で行った疫学調査で自己免疫性肝炎の経験がある施設へ調査票を郵送し、詳細を検討することとした。

A．研究目的

本邦小児の全国規模における自己免疫性肝炎(AIH)の調査は2015年に初めて実施された。成人では以前から全国規模の調査が行われて来ているが、小児と成人では臨床の特徴が異なることが明らかになった。原発性硬化性胆管炎(PSC)との鑑別が必要となる点やAIH/PSCオーバーラップに関しては小児の特徴とも言える。また、長期経過においては、成長の問題も小児期独特の問題とも言えるが、前回調査では把握できなかった。小児期発症AIHの長期予後および臨床の特徴を明らかにするために必要な調査項目を確定することである。

B．研究方法

2015年の調査結果と済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科のAIH,PSC症例を再検討し、前回調査の問題点および課題を明らかにする。小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究班と本研究班と合同で行った疫学調査のうち、AIH, PSC, 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の各施設の患者数を明らかにする。

C．研究結果

前回調査から以下の点が課題として挙げられた。

診断時にPSCとAIH scoring system、simplified scoreでは区別が難しい。AIH/PSC overlapが紛れ込んでいる ステロイドや免疫抑制は効果がない。長期的な経過でERCPでPSCに特徴的な所見が出現し、AIH/PSC overlapと診断される症例がある。

メチルプレドニンパルス療法の効果について、3か月以内にALT値が正常化しない症例についての長期予後や診断変更の有無などについて。ステロイド長期投与による身長、体重、骨密度へ与える影響、血液・悪性疾患の合併について疫学調査については、以下の症例数であった。

	PBC	AIH	PSC
症例数	2	59	53
うち男児数	0	19	37
報告施設数	2	34	23
症例数/1施設 中央値(範囲)	1(1)	1(1-18)	1(1-12)

#### D．考察

疫学調査の結果から、1施設あたりの症例数が少なく、特定の施設に患者が集中していることが判明した。また、PBCは2例の報告があるが、1例はPSCとPBCを混同した症例と思われ、PBCは小児においては極めて稀な疾患であることが改めて判明した。

上記の状況から、前回調査と同様に小児科学会認定研修施設への調査票の送付は非効率であることが判明した。

#### E．結論

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究班と本研究班と合同で行った疫学調査の2次調査として行うことが最も効率的であり、症例報告のあった施設へ調査票を送ることとした。

長期予後調査のための記載項目として、T-bil, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, IgG, Alb, 血小板数, 抗核抗体, 可溶性 IL-2R, 身長, 体重, メルプレドニゾロパル療法, PSL 投与量, アザチオプリン投与量, ERCP 施行, PSC 含む合併症発症, 肝組織(新犬山分類), M2BPGi, ステロイド関連の副作用, 皮膚線条, 多毛, 中心性肥満, 満月様顔貌を採用した。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Takayasu L, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M. Dysbiosis of the salivary microbiota in pediatric-onset primary sclerosing cholangitis and its potential as a biomarker. Sci Rep. 2018 Apr 3;8(1):5480.

##### 2. 学会発表

Sogo T. Autoimmune liver disease in children. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Single Topic Conference 2019, Tokyo.

#### 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 39 報）  
- 診断年代別にみた性差 -

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 例を対象とし、性差について診断年代別に解析を行った。診断年次別の男女比は 1980 年次 1:7.9 であったが、2014 年次では 1:4.1 と男性症例が年々漸増する傾向にある。診断時平均年齢は男性 59.6 歳、女性 56.3 歳で各臨床病期・各年代において男性が高齢であった。長期予後には明らかな性差があり男性の予後は不良である。

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

月以上の 8242 例（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群別に検討した。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.12.20 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 全国調査をもとに性差について診断年代別に解析した。

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、予後が明らかで観察期間 1 か

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、個人情報には匿名化し既存情報の提供を依頼する方法に変更している。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ている。

## C. 研究結果

### 1. 病態における性差

- 1) 診断年次別性別比率：8242例のうち男性1135例女性7107例で、総数における男女比は1:6.2である。診断年次別の推移(図1)をみると調査開始当初1980年次では1:7.9であったが、次第に男性の症例が漸増しており2014年次では1:4.1となっている。
- 2) 診断時臨床病期と年齢：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別でみると無症候性PBC(asymptomatic PBC:aPBC)は7005例(男性994例、女性6011例)、症候性PBC(symptomatic PBC:sPBC)は2733例(男性353例、女性2380例)であった。診断時平均年齢は男性59.6歳、女性56.3歳であり、臨床病期別にみるとaPBCでは男性59.1歳、女性56.6歳、sPBCでは男性59.5歳、女性55.8歳であった。
- 3) 年代群別検討：診断時平均年齢の年代別検討(図2)ではP-1群の男性57.6歳女性51.7歳、P-2群の男性58.4歳女性54.8歳、P-3群の男性60.6歳女性58.6歳と、男女とも診断時年齢は高齢化しているが、いずれの年代においても男性が女性に比べ高齢であった。診断時臨床病期の性差は男性はaPBCの割合が73.8%、女性71.6%であり、年代群別にみるとはP-1群では男性が女性に比較してaPBCの占める割合が多く、P-2群およびP-3群では男女ともaPBCの占める割合は同程度に増加していた(図3)。
- 4) 臨床病期の推移(図4)：男性では診

断時無症候性PBCは74%であったが最終観察時は77%、女性では診断時71%であったが、最終観察時79%であり病期の推移に明らかな性差は認められなかった。

### 2. 予後における性差

- 1) 男女別生存率(図5)：10年生存率は男性86%女性88%、20年生存率は各々68%79%と男性の生存率は女性に比較して有意に低い。
- 2) 診断年代群別生存率を比較するとP-1、P-2群では有意に男性の生存率は女性に比較して低いが、P-3群では有意差は認められなかった(図6)。

## D. 考察

PBC全国調査では年々男性比率が漸増していることから性差に注目して、病態と長期予後について年代群別に解析を行った。

男性の予後は女性に比較して明らかに不良であった。また1990年以前では男性は無症候性で診断される割合が女性に比較して多かったが、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と男女差に変化はなく、また病期の推移にも性差はなかった。一般的にはPBCは中年女性に好発する疾患であるとの認識から男性例については病期が進んだ段階で診断されることから治療反応性も良好でないことが男性PBC例における予後不良の一因と推測する報告もみられるが、今回の検討では必ずしも相当しないことが明らかとなった。

診断時年齢は男女とも年代を経るごとに高齢化しているが、各臨床病期、各年代にわたり男性は女性に比較して高齢で診断されていた。高齢で診断されることが男性例の予後に関連する因子と考えられるが、性差に寄

与する要因についてさらに検討をすすめることが必要である。

#### 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、性差について診断年代別に解析を行った。診断年次別の男女比は1980年次1:7.9であったが、2014年次では1:4.1と男性症例が年々漸増する傾向にある。診断時平均年齢は男性59.6歳、女性56.3歳で各臨床病期・各年代において男性が高齢であった。長期予後には明らかな性差があり男性の予後は不良である。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

無し

##### 2. 学会発表

1) 廣原淳子、仲野俊成、田中篤：ワークショップ8 長期予後をめざす自己免疫性肝疾患の基礎と臨床：性差によるPBCの病態の相違と予後の変遷 全国調査における検討から -、第60回日本消化器病学会大会、神戸、2018

#### 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



図1 診断年次別性別比率の推移  
(女性/男性)

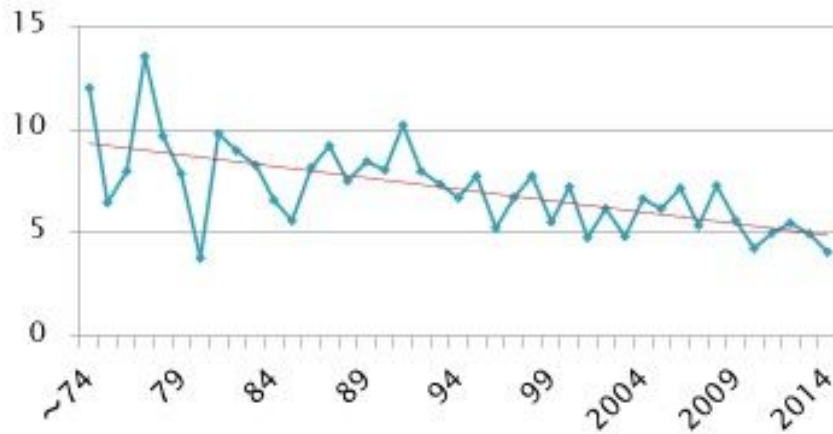


図2 年代群別診断時平均年齢における性差

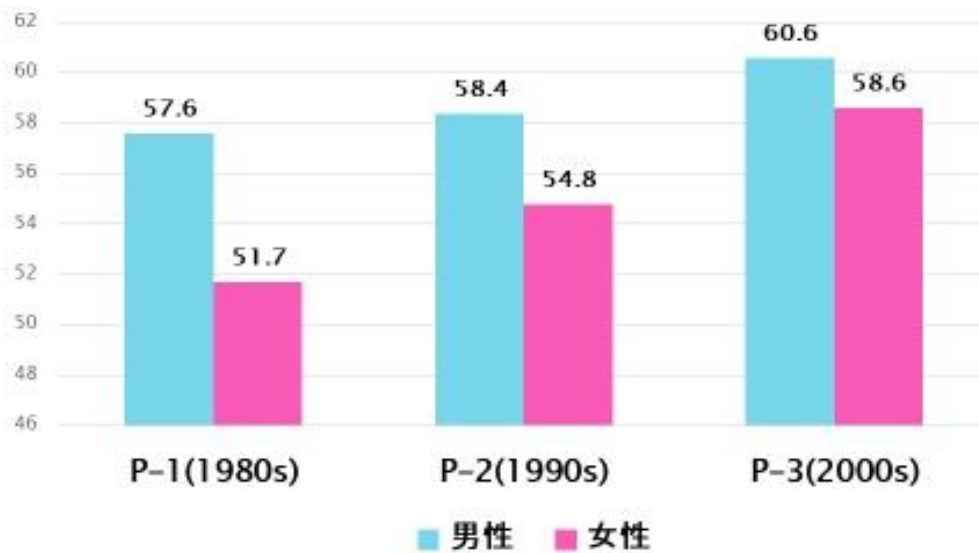


図3 年代群別診断時臨床病期の性差

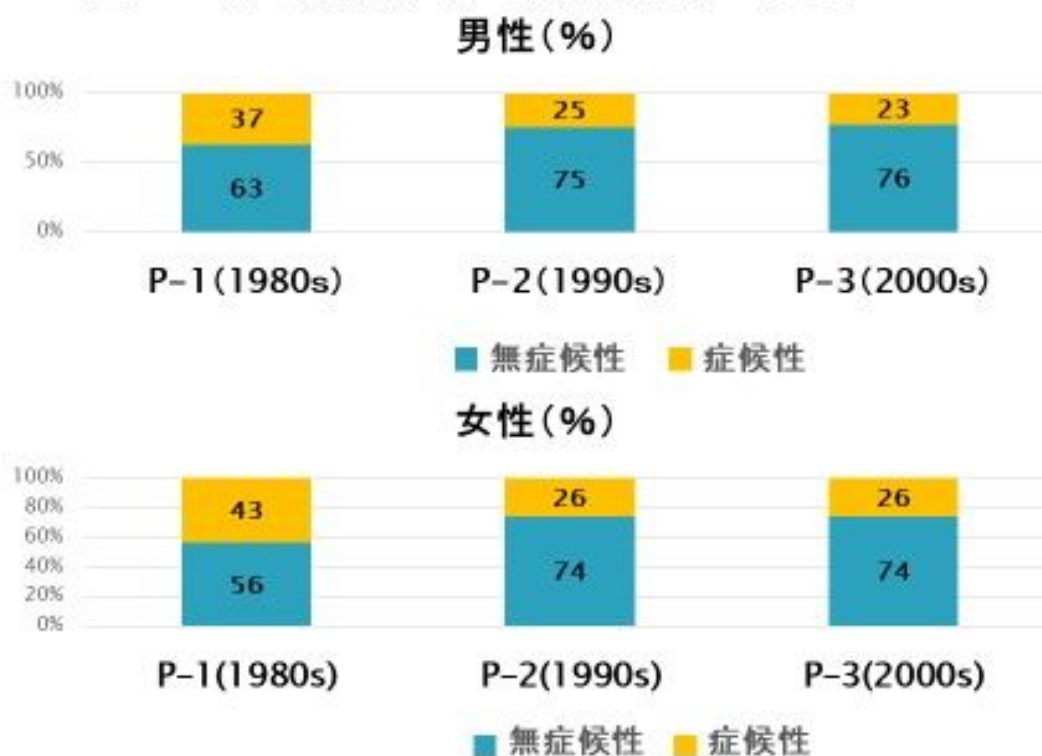


図4 無症候性PBC臨床病期推移の性差

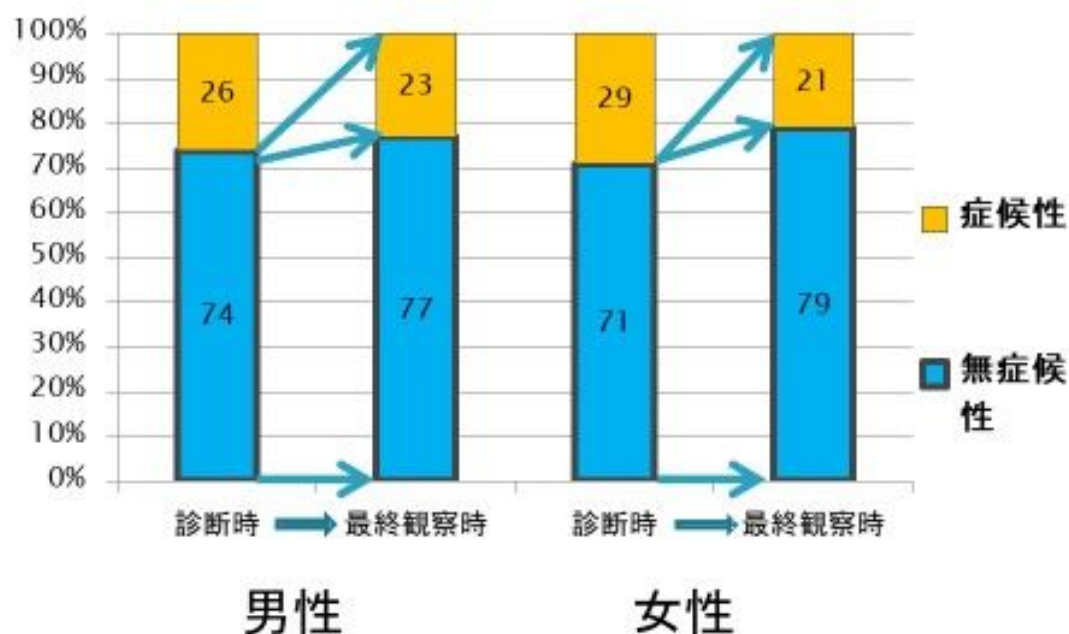


図5 男女別生存率

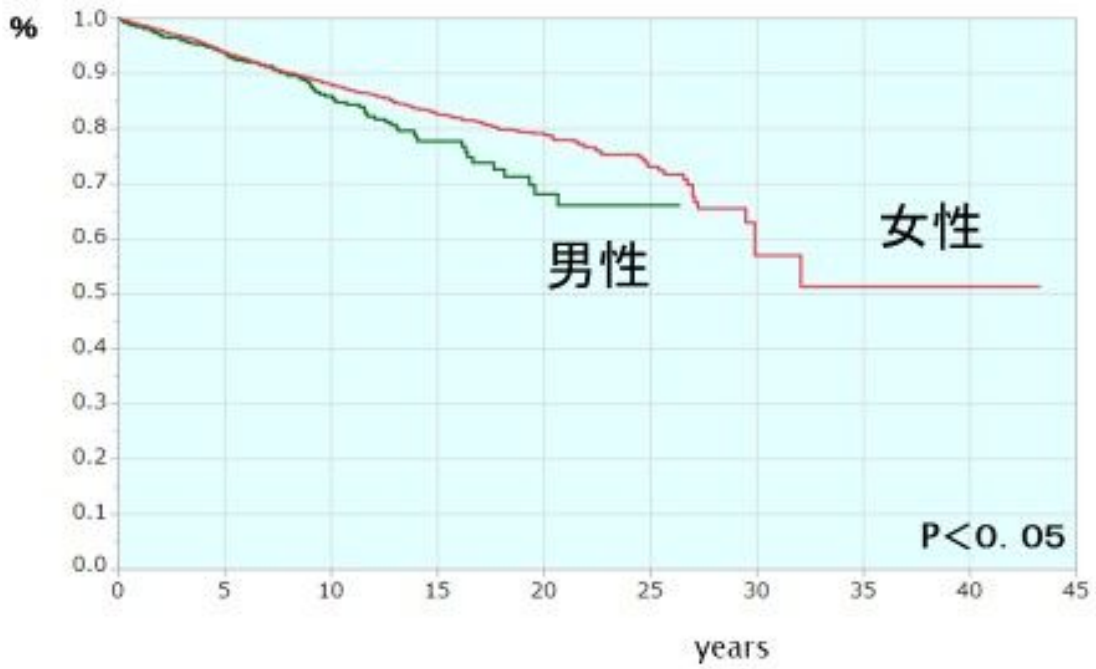
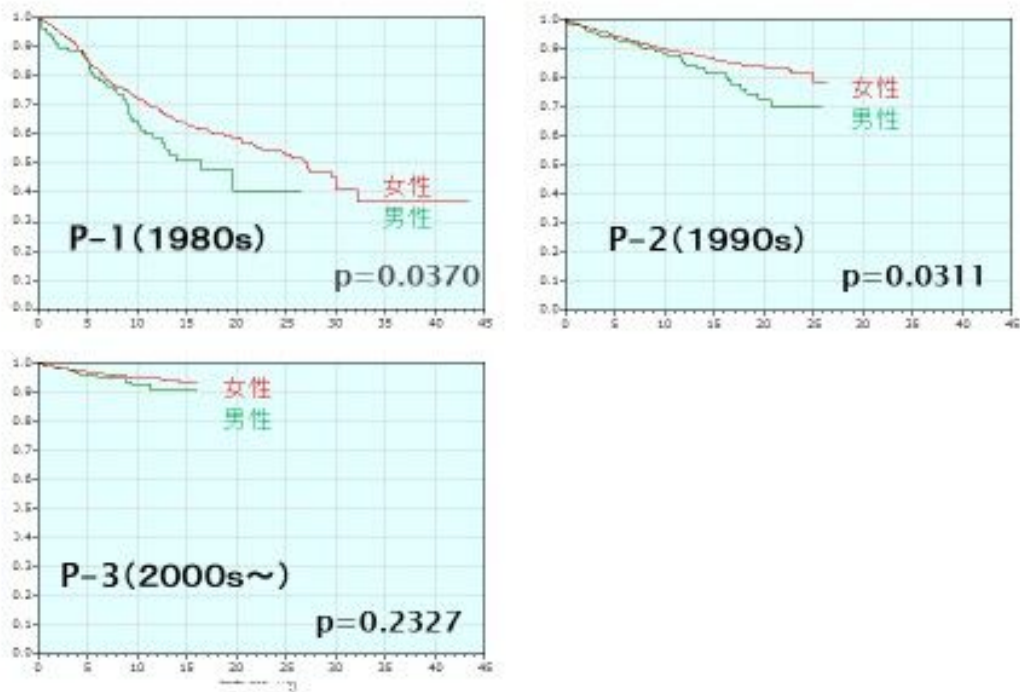


図6 年代群別生存率の性差



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

高齢診断原発性胆汁性胆管炎患者における予後規定因子の検討

研究協力者 高村 昌昭 新潟大学大学院消化器内科学分野 准教授

研究要旨：近年増加傾向にある高齢診断原発性胆汁性胆管炎（PBC）における予後規定因子は十分に検討されていない。本研究は、当院で2017年末までに診断された PBC 193 例（観察期間の中央値:3831 日）を対象とし、65 歳以上の高齢診断 PBC に対する血清生化学的マーカー等について 65 歳未満の非高齢診断 PBC との比較検討や高齢診断 PBC の予後規定因子を同定について再検討することを目的とした。高齢診断群は 83 例（男性 13 例、女性 70 例）、非高齢診断群は 110 例（男性 16 例、女性 94 例）であった。高齢診断群の死亡 10 例中 5 例が、非高齢診断群の死亡 6 例中 1 例が肝関連死であった。(1) 高齢診断群では、診断時 Alb 値、BUN 値、IgA 値、PT 値が有意に高く、一方 $\gamma$ -GTP 値、IgM 値が有意に低下していた。(2) 全生存率、肝関連無病生存率ともに、高齢診断群で不良であったが、多変量解析で独立した予後規定因子として抽出されたのは、UK-PBC score のみであった。(3) 高齢診断群のみでの検討では、全生存率、肝関連無病生存率ともに独立した予後規定因子は抽出されなかった。結論として、高齢診断群では非高齢診断群に比し、肝機能障害が軽度で肝予備能が保たれた症例であった。観察期間が延長したことで死亡例が増加したが、半数以上が肝関連死以外の死亡であり、高齢診断が独立した予後規定因子とはならなかった。今後、高齢診断を含めた PBC の予後を考える上で、肝関連以外の死亡もふまえた診療や新たな予後規定因子の検討が必要と考えられた。

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

木村成宏 新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 医員

症例であった。今回、当院で 2017 年末まで観察期間を延長した PBC 193 例を対象とし、高齢診断 PBC と非高齢診断 PBC との比較検討や高齢診断群の予後規定因子の同定について再検討することを目的とした。

B．研究方法

A．研究目的

本邦において、高齢診断（発症）原発性胆汁性胆管炎（PBC）は増加傾向にある。平成 29 年度の報告において、PBC 診断時 65 歳以上の高齢診断群では、診断時の検査所見や長期予後は 65 歳未満の非高齢診断群と同等とされたが、対象は 2015 年度までの経過観察

当科では、以前より関連施設による治療介入を行わない観察研究を行っている。本研究はその観察研究の当科症例分である。2017 年末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 193 例（観察期間中央値:3831 日）を対象とし、高齢診断群と非高齢診断群の比較解析と高齢診断群の予

後規定因子の同定を中心に解析した。  
 (倫理面への配慮)  
 本学倫理審査委員会承認済である。

### C. 研究結果

(1) 高齢診断群は83例(男性13例、女性70例、平均年齢67歳)、非高齢診断群は110例(男性16例、女性94例、平均年齢50歳)であり、症候性の比率(22.9% vs. 31.8%)、ALP値(498 ± 335 vs. 575 ± 410 U/L)に有意差は認めなかったが、PT値(103.3 ± 15.0 vs. 89.4 ± 21.9%)、Alb値(4.3 ± 0.4 vs. 4.0 ± 0.6 g/dL)、BUN値(15.1 ± 4.9 vs. 13.5 ± 4.5 mg/dL)、IgA値(356 ± 177 vs. 293 ± 135 mg/dL)は高齢診断群で有意に高かった。一方、γ-GTP値(176 ± 180 vs. 240 ± 255 U/L)、IgM値(285 ± 216 vs. 425 ± 313 mg/dL)は高齢診断群で有意に低かった(表1、2)。

表1. 診断時臨床背景

	非高齢診断群 N=110	高齢診断群 N=83	P value
Age	50.4±8.2	67.0±8.7	<0.01
Sex (M/F)	16/94	13/70	0.493
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6±2.8	22.1±3.0	0.413
Alcoholic intake n (%)	37 (33.6%)	21 (25.3%)	0.426
Liver Biopsy n (%)	74 (67.3%)	43 (51.8)	0.007
Scheuer (1/2/3/4)	37/22/2/4	21/11/3/3	0.695
Symptom n (%)	35 (31.8%)	19 (22.9%)	0.258
Other Autoimmune disease n (%)	56 (50.9%)	36 (43.4%)	0.469
HCC n (%)	1 (0.9%)	4 (4.8%)	0.165
Cancers (except for HCC) n (%)	9 (8.2%)	13 (15.7%)	0.110
Barcelona Criteria n (%)	74 (67.3%)	49 (59.0%)	0.373
Paris II Criteria n (%)	82 (74.5%)	58 (69.9%)	0.750

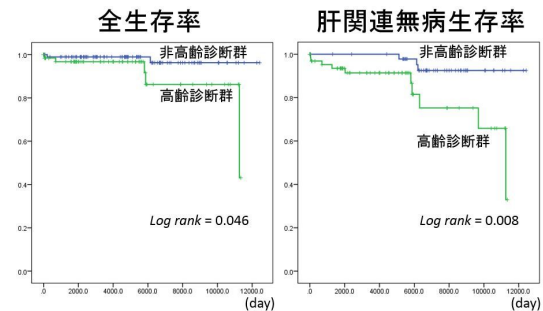
表2. 診断時血液検査所見

	非高齢診断群 N=110	高齢診断群 N=83	P value
Plt	22.4±7.8	20.7±9.8	0.191
PT %	89.4±21.9	103.3±15.0	0.002
Alb	4.0±0.6	4.3±0.4	0.001
T-Bil	1.1±2.0	1.0±1.9	0.770
AST	69.5±77.3	59.0±70.6	0.329
ALT	81.5±118.4	53.5±86.5	0.059
ALP	575±410	498±335	0.289
γ-GTP	240±255	176±180	0.026
BUN	13.5±4.5	15.1±4.9	0.035
Cre	0.6±0.2	0.7±0.2	0.166
IgG	1751±576	1744±670	0.695
IgA	293±135	356±177	0.011
IgM	425±313	285±216	<0.001
FIB4 index	2.5±4.1	3.1±2.9	0.191

(2) 全生存率、肝関連無病生存率ともに、

高齢診断群で不良(Log rank test: p=0.046、p=0.008)(図1)であったが、多変量解析で独立した予後規定因子として抽出されたのは、UK-PBC scoreのみ(Cox 比例ハザードモデル:HR 2.345, p=0.035、HR 1.278, p=0.028)であった。

図1. Kaplan-Meier 生存曲線



(3) 高齢診断群のみでの検討では、全生存率、肝関連無病生存率ともに独立した予後規定因子は抽出されなかった。

### D. 考察

当院の高齢診断 PBC 症例では、非高齢診断 PBC 症例に比し、肝機能障害が軽度で肝予備能が保たれた症例であった。重症度に関しては、先行研究と矛盾しない結果であった。本コホートにおける全生存率、肝関連無病生存率に関しては、UK-PBC score の有用性が示唆された。先行研究では、日本人 PBC の予後予測には GLOBE score や UK-PBC score の有用性は欧米人ほど高くないため、日本人独自の予後予測式の必要性が示唆されており、今後関連施設のデータ追跡により多数例での検討が必要と考える。

一方、観察期間が延長したことで死亡例が増加したが、半数以上が肝関連死以外の死亡であった。背景には UDCA による本疾患の生命予後の延長があると考えられるが、今後の PBC の診療において、肝関連疾患以外にも注意を払う必要がある。

## E．結論

今後、高齢診断を含めた PBC の予後を考える上で、肝関連以外の死亡もふまえた診療や新たな予後規定因子の検討が必要と考えられた。

## F．研究発表

### 1. 論文発表

1) 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 cell in primary biliary cholangitis. J Gastroenterol Hepatol. 33(6) 1286-1294, 2018.

### 2. 学会発表

1) 上村博輝、寺井崇二. 高齢者原発性胆汁性胆管炎に対する治療選択と長期予後.  
第 22 回日本肝臓学会大会 神戸ポートピアホテル 2018 年 11 月 1 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

傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いたPBC患者への  
ベザフィブラート投与効果の解析

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：PBC患者に対するベザフィブラート(BF)の長期予後改善効果を明らかにするために、UDCA 単独投与または UDCA+BF 併用投与が行われた 680 例を対象として、傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いた BF 投与によるハザード比の計算を行った。その結果、1 年間の UDCA 単独投与後の血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例において、BF 使用によるハザード比が 0.09 と有意な改善効果を認めた。重症化する以前の PBC であれば、BF の併用は有意に予後を改善する可能性が示唆された。

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。昨年度我々は、GLOBE Score、UK-PBC Risk Scoreという2つの長期予後予測スコアを用いて、BF併用前に比べてBF併用後のほうが両スコアに有意な改善を認めることを示した。またUDCA+BF併用による実際の長期予後は、BF併用前にこれらのスコアを用いて推測した長期予後よりも良好であることを証明した。さらに本研究では、**傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いてBF投与の効果を推定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(118例)および1年以上のUDCA単独投与が行われた症例(562例)を使用した。これらのレトロスペクティブなデータを用いてBF投与のハザード比を計算するために、年齢、血清ビリルビン、ALP、GTP、AST、ALT、アルブミン、血小板数で背景を調整した傾向スコアをロジスティック回帰分析によって計算した。次にInverse probability of treatment weighting (IPTW)法を用いたCox回帰分析によって調整ハザード比を算出した。これらの傾向スコアを用いたハザード比の計算には、R statistical software (version 3.4.0)を使用した。

(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

本研究に使用した症例の基礎データを表1に示す。UDCA 群は1年以上のUDCA 単独投与が行われた症例（562例）であり，UDCA+BF 群は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（118例）である。表1の基礎データは，いずれもUDCA 単独投与を開始して1年時点のものである。年齢はUDCA 群のほうが有意に高く，肝胆道系酵素はUDCA+BF 群のほうが有意に高値であった。また，ビリルビンとアルブミン値には両群で有意差がなく，血小板はUDCA+BF 群のほうが有意に高値であった。

表1. UDCA単独投与群とUDCA+BF群の比較  
- UDCA投与1年後の年齢および血液，生化学データの比較 -

	UDCA (n=562)	UDCA +BF (n=118)	P
年齢 (yrs)	61.5 ± 0.5	55.7 ± 1.0	<0.0001
ALP (x ULN)	1.08 ± 0.03	1.49 ± 0.11	<0.0001
γGTP (x ULN)	1.33 ± 0.07	2.92 ± 0.32	<0.0001
AST (x ULN)	0.81 ± 0.02	1.15 ± 0.08	<0.0001
ALT (x ULN)	0.65 ± 0.02	1.06 ± 0.09	<0.0001
Bilirubin (x ULN)	0.58 ± 0.01	0.61 ± 0.03	0.175
Albumin (x LLN)	1.05 ± 0.00	1.06 ± 0.01	0.172
Platelet (x LLN)	1.54 ± 0.02	1.64 ± 0.05	<0.05

次に，上記のデータを傾向スコアを用いたIPTW法によって解析した。イベント有りを「肝関連死または肝移植」と定義し，全症例まとめてCox 回帰分析によって調整ハザード比を算出したところ，BF 使用によるハザード比は1.12と有意な予後改善効果を認めないとの結果であった。しかし，1年間のUDCA 単独投与後の血清総ビリルビン値で症例を2群に分けて，血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例のみを見ると，BF 使用によるハザード比が0.09と有意な改善効果が認められた。血清アルブミンに関しても類似の結果であり，血清アルブミン値が正常範囲にある症例のみを見ると，BF 使用によるハザード比が0.17と改善傾向を認めた。しかしアルブミンのほうは，統計学的有意には至らなかった。

表2. 傾向スコアを用いたIPTW法によるBF治療効果の解析  
IPTW: inverse probability of treatment weighting

	n	HR of BF	95% CI	P
All patients	680	1.12	0.17 - 7.43	0.909
Bilirubin	≤ ULN	0.09	0.01 - 0.60	<0.05
	> ULN	1.36	0.08 - 23.2	0.831
Albumin	≥ LLN	0.17	0.02 - 1.27	0.084
	< LLN	3.45	0.55 - 21.6	0.186

イベント有りは「肝関連死または肝移植」と定義した。共変量として，Age, ALP, γGTP, AST, ALT, Bilirubin, Albumin, Plateletの8つを選択した。

## D. 考察

UDCA 単独投与群とUDCA+BF 併用群の患者背景が大きく違うため，レトロスペクティブに単純にBFの治療効果を評価することはできない。つまり，UDCA 単独投与群はUDCAのみでコントロール良好な比較的軽症例を多く含み，UDCA+BF 併用群はUDCA 単独投与でもデータが正常化しない重症例を多く含むという特徴がある。今回我々は，UDCA 投与1年後の血清総ビリルビン値で2群に分け，それぞれの群で解析したところ，1年間のUDCA 単独投与後に血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例では，その後のイベント発生危険率がBFの併用によって有意に低下するとの結果を得た。これは実臨床での「PBCが重症化してからではBFの効果は限定される」との経験ともよく合っている。

## E. 結論

UDCA 単独投与で血清生化学データが正常化しないPBC症例では，血清総ビリルビン値が正常範囲にあるうちにBFと併用することによって，有意に予後が改善される可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A,



Abe M, Inao M, Namisaki T, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ninomiya M, Kang J-H., Arakawa M, Yamagiwa S, Joshita S, Umemura T, Sato K, Kaneko A, Kikuchi K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Fujii H, Kawada N, Takikawa Y, Masaki T, Ohira H, Mochida S, Yoshiji H, Iimuro S, Matsuzaki Y, Takikawa H and Japan PBC Study Group (JPBCSG). Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis. Hepatology 2019 (in press)

## 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（PBC）のウルソデオキシコール酸（UDCA）投与後における  
組織的進展因子の検討

研究協力者 吉治 仁志 奈良県立医科大学内科学第三講座 教授

研究要旨: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と関連し、UDCA投与1年後のGTP値が組織学的進展の予測因子になり得ることを報告する。

共同研究者

浪崎 正、藤永 幸久

奈良県立医科大学内科学第三講座

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-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投与後におけるPBC組織学的病期の進展に寄与する因子について検討した。

B．研究方法

1991年1月から2016年12月に当科を受診したPBC患者302例のうちsequential biopsyによる組織学的検討が可能であった35例を対象とした。全例初回肝生検後にUDCAを開始し、最終回肝生検までの平均期間は34.5か月であった。組織学的進行群と非進行群の2群に分け、UDCA投与後組織学的病期の進展に関わる因子につき解析した。病期分類はScheuer分類(SC)及び中沼分類(NC)を使用し、中沼分類は線維化(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

PBC患者35例の診断時の平均年齢は51±11.1歳、全員女性。UDCA投与前の組織学的病期は、SC(stage 1/2/3/4:6/12/17/0例)、NC(stage 1/2/3/4:0/7/24/4例)、F Score(score 0/1/2/3: 4/18/11/2例)、B Score(score 0/1/2/3: 0/9/21/5例)であり、sequential biopsyによる組織学的病期の悪化/非悪化例は各々SC [13例(37.1%)/22例(62.8%)], NC [9例(25.7%)/26例(74.3%)], F Score [13例(37.1%)/22例(62.9%)], B Score [8例(22.9%)/27例(77.1%)]であった。組織学的病期の進行群と非進行群の比較に関して、単変量解析では、UDCA投与2年後の-GTP値がSCの進行に、UDCA投与前のALT値がNCの進行に、UDCA投与前の-GTP値がF Scoreの悪化に、さらに、UDCA投与前のIgM値、UDCA投与1年後のALT値、血小板数およびUDCA投与2年後のAST値、ALT値およびIgM値がB Scoreの悪化に寄与していた。多変量解析では、UDCA投与1年後の-GTP値が中沼分類の組織学的進行に寄与する有意な因子として抽出された。

D．考察

比較的進行例が多かったため、UDCA反応性と不応例との2群間で、中沼分類線維化スコアに有意差は見られなかった。

## E．結論

PBCにおいてUDCA投与1年後の $\gamma$ -GTP値が組織学的進展の予測因子になり得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

1: Namisaki T, Fujinaga Y, Yoshiji H.  
Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts histologic primary biliary cholangitis progression. The International Liver Congress EASL, Paris France April 12.2018

2: Namisaki T, Fujinaga Y, Yoshiji H.  
Identification of risk factors for histological progression with sequential liver biopsies in primary biliary cholangitis patient AASLD The Liver Meeting San Francisco United States of America November 9.2018

3: 藤永 幸久、浪崎 正、吉治 仁志 原発性胆汁性胆管炎のUDCA投与後における組織的進展因子の検討．第55回 肝臓学会総会 大阪国際会議場 H30年6月15日

4: 浪崎正、藤永 幸久、吉治仁志 原発性胆汁性胆管炎におけるUDCA投与後の組織学的進展因子の検討．第4回 胆汁酸フォーラム 大阪 H30年7月21日

4: 古川正統、守屋圭、吉治仁志 PBCのUDCAに対する反応性と腸内細菌叢の検討 第22回 肝臓学会大会 神戸 コンベンションセンター 2018年11月1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

研究分担者 江川 裕人 東京女子医科大学消化器外科 教授  
研究協力者 小木曾智美 東京女子医科大学消化器内科 准講師

研究要旨：PBC に対する生体肝移植において、DSA 制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在 23 症例が登録された。平成 30 年に抗ドナー抗体が保険収載されたことから登録が加速されると期待している。一方で搬送業者の労働条件規制の変化に対応してプロトコルを改定する。再発・進行症例を予測し、抗体関連拒絶戦略を導入することで免疫抑制個別化を可能として、PBC 肝移植患者の長期予後改善を目指す。

A．研究目的

PBC に対する生体肝移植において、DSA 制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する

1. 個々の患者ごとに個人情報の取り扱いについてすべて説明し承諾を得る。
2. 介入試験ではないが観察期間中に報告があった重篤な有害事象に関しては参加施設に報告する。

B．研究方法

- 対象：PBC 肝移植症例
- 前向き観察研究
- 抗ドナー抗体測定
- 肝生検：Central pathology
- 100 例 10 年
- 研究実施期間

倫理委員会承認後～平成 38 年 3 月 31 日(登録締切日：平成 33 年 3 月 31 日)

- 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法
- 目標症例数 100 組

(倫理面への配慮)

C．研究結果

2019 年 2 月時点で、6 施設 23 症例が登録されている。  
京都大学(10 例)、東京女子医科大学(5 例)、東京大学(3 例)、東北大学(3 例)、京都府立医科大学(1 例)、福島県立医科大学(1 例)

D．考察

抗ドナー抗体が保険収載されたことから血清送付を終了して DSA 結果のみ収集する。  
病理担当分担者の異動に伴いプレパラート送付をやめ、施設診断結果を回収する。  
さらに、定期的に病理医が足を運び評価する。以上の変更について東京女子医大で主幹施設として計画書・説明書を改訂する。

## E . 結論

肝移植後の再発因子・予後予測を検証することで、抗体関連免疫反応機序の関与が明らかになれば、再発・進行症例の予測し、抗体関連拒絶戦略を導入することで免疫抑制個別化が可能になり、PBC 肝移植患者の長期予後改善が期待できる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1.Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, Egawa H, Uemoto S. Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study. Transplant Direct. 2018 Dec 27;5(1):e420.doi: 10.1097/TXD.0000000000000858. (血液型不適合移植の長期観察において抗原特異的寛容が確認された。自己免疫肝臓疾患である PBC 移植後長期経過例においても同様のことが予測され示唆に富む所見である。)

2. Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, Egawa H, Furukawa H, Todo S; Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. Transpl Int. 2018 Dec 17. doi: 10.1111/tri.13391. (PBC 肝硬変にも HCC が併発することがある。その進行度が移植後に HCC 再発に及ぼす影響に関する知見)

3.Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O'Grady J, Watt KD. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation. Transplantation. 2018 Oct 17. doi: 10.1097/TP.0000000000002485. (肝移植後新規脂肪肝が問題となっている。国際コンセンサス会議の報告である。)

4.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, Egawa H, 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. 2018 Feb 2;4(2):e342. doi: 10.1097/TXD.0000000000000760. eCollection 2018 Feb. (PBC と同じ自己免疫肝疾患である PSC の再発がリツキサン術前使用で抑制されたという知見である。)

2. 学会発表  
小木曾智美、江川裕人、徳重克年. ワークショップ 当院における脳死・生体肝移植希望者の実態調査 肝移植待機患者の評価 適応と限界 第 22 回日本肝臓学会大会、第 60 回日本消化器病学会大会 神戸 2018 年 11 月 2 日

G . 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

### 1. 特許取得

ない

### 2. 実用新案登録

ない

### 3. その他

ない

ない

ない

ない

ない

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(PBC)の診療ガイドライン：  
改定に向けた問題点と今後

研究協力者 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研究部長

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎(PBC)の診療ガイドライン 2017 年版は、本年日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds)診療ガイドラインにて評価選定を受け、同ガイドラインライブラリーに収載されたが、その評価過程の結果が明らかになった。6 領域にわたる評価標準化スコアは、対象と目的(46%)、利害関係者の参加(21%)、作成の厳密さ(33%)、提示の明確さ(64%)、適用可能性(38%)、編集の独立性(31%)であり、全体評価は 38%であった。ガイドラインが適用となる集団(患者等)の参加、ガイドライン作成方法および過程のより詳細かつ明確な記載、追補推奨作成方法の統一、コストや患者 QOL に対する記載などが総評にて提案された。次期改定に向けて、a) 作成プロセスにさらなる独立性と明確性を付与することが可能となる、作成母体の再構築、b) 患者の参加、c) 重要臨床課題のみクリニカルクエスチョンとするガイドライン構成の簡素化などが必要である。

A．研究目的

原発性胆汁性胆管炎(PBC)の診療ガイドライン改定に向けて、同 2017 年版の問題点と課題を明らかにする。

B．研究方法

日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds)における評価専門部会において PBC の診療ガイドライン 2017 年版が受けた評価選定結果フィードバックレポート内容を、作成委員会内で公開し、相互解析/討論する。

(倫理面への配慮)

該当なし

C．研究結果

PBC の診療ガイドライン 2017 年版の 6 領域

にわたる評価標準化スコアは、1. 対象と目的(46%)、2. 利害関係者の参加(21%)、3. 作成の厳密さ(33%)、4. 提示の明確さ(64%)、5. 適用可能性(38%)、6. 編集の独立性(31%)であり、全体評価は 38%であった。60%を下回る項目となった 1 では目的、取り扱う臨床的課題、対象集団の定義に関する記載の明確化が、2 では適用となる集団(患者等)の参加が、3 では GRADE システム等に準拠したガイドライン作成手順の明確化と推奨作成方法の統一が、5 では活用促進要因の明確化、活用促進ツールの整備、推奨適用にあたって考慮すべき医療費、モニタリング基準の記載が、6 ではガイドライン作成資金情報の明確化と内容への影響に関する記載が、それぞれ提案された。同内容は 2019.1.25 に開催された本調査研究班平成 31 年度第 2 回班会議 PBC 分科会にて

同メンバーに公開され、内容に関する相互討論が行われた。

#### D . 考察

PBC の診療ガイドライン次期改定に向け、a)作成プロセスにさらなる独立性と明確性を付与することが可能となる作成母体の再構築、b)患者の参加、c)重要臨床課題のみクリニカルクエストとするガイドライン構成の簡素化などが必要である。

#### E . 結論

PBC の診療ガイドライン 2017 年版の問題点と課題を作成委員会外部のMinds有識者評価により明らかにすることで、同次期改定に向けた改善項目案の提言を行った。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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. Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 8(1):12542, 2018
2. Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Migita K, Yatsushashi H, Tokunaga K, Nakamura M. Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 8(1): 11808, 2018

3. Nishida N, Aiba H, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yishizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. NEFLCD and Cathepsin Z loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Sci Rep* 8(1): 8071, 2018
4. 田中 篤, 大平 弘正, 高橋 敦史, 小森 敦正, 阿部 雅則, 姜 貞憲, 小池 和彦, 鈴木 義之, 高木 章乃夫, 有永 照子, 鳥村 拓司, 中本 伸宏, 原田 憲一, 十河 剛, 乾 あやの, 藤澤 知雄, 吉澤 要, 玄田 拓哉, 銭谷 幹男, 下田 慎治, 竹山 康章, 向坂 彰太郎, 谷合 麻紀子, 橋本 悦子, 中村 稔, 浪崎 正, 吉治 仁志, 本多 彰, 松崎 靖司, 廣原 淳子, 山際 訓, 滝川 一. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会: 改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎診療ガイドライン. *肝臓* 59(4): 211-216, 2018

##### 2. 学会発表

1. Aiba Y, Ueno K, Shimoda S, Hitomi Y, Kawashima M, Nishida N, Kawai Y, Sugi K, Naganuma A, Katsushima S, Yamashita H, Makita F, Yoshizawa K, Nikami T, Shimada Y, Nishimura H, Hashimoto S, Abiru S, Nagaoka S, Komori A, Yatsushashi H, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M and PBC-GWAS consortium in Japan. Integrated Analysis of GWAS and

mRNA Array Revealed IFN- As the Most Significant Signature in the Disease-Pathways of Primary Biliary Cholangitis in the Japanese Population. The Liver Meeting 2018 San Francisco, USA., 2018.11.12.

2. 相葉佳洋, 原田憲一, 伊東正博, 人見祐基, 植野和子, 小森敦正, 八橋 弘, 長崎正朗, 徳永勝士, 中村 稔. 日本人原発性胆汁性胆管炎の疾患感受性遺伝子 POU2AF1 ,PRKCB の役割の検討. 第54回日本肝臓学会総会.大阪. 2018.06.15.

#### 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

政策研究班の中における PBC-GWAS 研究の役割と進捗状況

研究協力者 中村 稔 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨：PBC の長期観察研究から、PBC 治療薬（ウルソ酸、ベザフィブレート）が奏功し、黄疸・肝不全に至る PBC 症例が著減していることが明らかとなりつつある。本研究班とは独立した PBC-GWAS 研究によって、既に黄疸・肝不全のために死亡あるいは肝移植を施行された PBC 173 症例と非進行 PBC 1202 症例の GWAS データの解析から、*NFLCD/CTS2* 領域（chr20）に PBC の黄疸・肝不全進行と相関する遺伝子多型が同定された。また、日本人 PBC 2060 症例と健常人コントロール 1985 例、計 4045 例の GWAS-メタ解析から、今までに同定されていた疾患感受性遺伝子 *TNFSF15*, *POU2AF1*, *IL7R*, *NFKB1/MANBA*, *17q12-21(ORMDL3-GSDMB-ZPBP2-IKZF3)*, *PRKCB* に加えて、新たな疾患感受性遺伝子 *POGLUT1* が同定された。上記日本人 GWAS データと PBC 肝生検組織の網羅的 mRNA 発現データを統合することにより、PBC 発症や活動性に関係した pathway や upstream regulator のコンピューター解析が可能となりつつある。これら PBC-GWAS 研究の結果を本研究班の成果と統合することによって、PBC の precision medicine (the right treatment to the right patient at the right time) のための phenotype stratification, risk stratification, treatment stratification が可能となるだけでなく、PBC の難病指定基準の改訂、医療費の節減、国民健康の増進が可能となることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Nakamura H, Kouno H, Kouno H, Ohta H, Sugi K, Nikami T, Yamashita T, Katsushima S, Komeda T, Ario K, Naganuma A, Shimada M, Hirashima N, Yoshizawa K, Makita F, Furuta K, Kikuchi M, Naeshiro N, Takahashi H, Mano Y, Yamashita H, Matsushita K, Tsunematsu S, Yabuuchi I, Nishimura H, Shimada Y, Yamauchi K, Komatsu T, Sugimoto R, Sakai H, Mita E, Koda M, Nakamura Y, Kamitsukasa H, Sato T, Nakamura M, Masaki N, Takikawa

H, Tanaka A, Ohira H, Zeniya M, Abe M, Kaneko S, Honda M, Arai K, Arinaga-Hino T, Hashimoto E, Taniyai M, Umemura T, Joshita S, Nakao K, Ichikawa T, Shibata H, Takaki A, Yamagiwa S, Seike M, Sakisaka S, Takeyama Y, Harada M, Senju M, Yokosuka O, Kanda T, Ueno Y, Ebinuma H, Himoto T, Murata K, Shimoda S, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. *POGLUT1*, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome

3q13.33. Sci Rep. 2019 Jan 14; 9(1):102.  
doi: 10.1038/s41598-018-36490-1.2019

Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K. NFKB1 and MANBA confer disease-susceptibility to primary biliary cholangitis via independent putative primary functional variants. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec 4. pii: S2352-345X(18)30169-3. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.11.006. [Epub ahead of print] 2018

Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Migita K, Yatsunami H, Tokunaga K, Nakamura M. Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. Sci Rep. 2018 Aug 7; 8(1):11808.2018

Nishida N, Aiba H, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yishizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. NEFLCD and Cathepsin Z loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. Sci Rep. 2018 May 23; 8(1):8071.2018

Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, Nakamura M, Tokunaga K, Yasui Y. Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary

cholangitis risk in Japanese. Sci Rep. 2018 May 17; 8(1):7806.2018

中村 稔【ゲノムサイエンスの肝疾患診療への応用】 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の疾患感受性遺伝子 - 臨床応用への展望 - 消化器・肝臓内科 3(1) 97-105.2018

## 2. 学会発表

Yoshihiro Aiba, Kazuko Ueno, Shinji Shimoda, Yuki Hitomi, Minae Kawashima, Nao Nishida, Yosuke Kawai, Kazuhiro Sugi, Atsushi Naganuma, Shinji Katsushima, Haruhiro Yamashita, Fujio Makita, Kaname Yoshizawa, Toshiki Nikami, Yusuke Shimada, Hideo Nishimura, Satoru Hashimoto, Seigo Abiru, Shinya Nagaoka, Atsumasa Komori, Hiroshi Yatsunami, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura and PBC-GWAS consortium in Japan. Integrated Analysis of GWAS and mRNA Array Revealed IFN- As the Most Significant Signature in the Disease-Pathways of Primary Biliary Cholangitis in the Japanese Population. The Liver Meeting 2018 (American Association for the Study of Liver Diseases). San Francisco 2018.11.12

Yuki Hitomi, Kazuko Ueno, Yosuke Kawai, Nao Nishida, Kaname Kojima, Minae Kawashima, Yoshihiro Aiba, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura. Genome-wide meta-analysis and functional analysis identified PGLUT1 as the effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis (PBC) susceptibility locus chromosome 3q13.33 in the Japanese population. American Society of Human Genetics. SAN DIEGO. 2018.10.17

Yosuke Kawai, Takahiro Mimori, Kazuko Ueno, Yuki Hitomi, Olivier Gervais, Seik Soon Khor, Minae Kawashima, Nao Nishida, Minoru Nakamura, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga. Genotype imputation of structural polymorphism with haplotypes reference. American Society of Human Genetics. SAN DIEGO. 2018.10.17

Marie Saito, Satoshi Hirata, Kaname Kojima, Kazuharu Misawa, Takahiro Mimori, Olivier Gervais, Yosuke Kawai, Yuki Hitomi, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura, Masao Nagasaki. Short tandem repeat (STR) profile of five-base-pair repeats and high-resolution STR typing solution for the Japanese population. American Society of Human Genetics. SAN DIEGO. 2018.10.17

Kazuko Ueno, Yoshihiro Aiba, Olivier Gervais, Yosuke Kawai, Yuki Hitomi, Kaname Kojima, Minae Kawashima, Nao Nishida, Shinji Shimoda, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura. Pathway-analysis using datasets of GWAS and mRNA expression array identified IFNG as the most significant upstream-regulator in primary biliary cholangitis in the Japanese population. American Society of Human Genetics. SAN DIEGO. 2018.10.17

Yuki Hitomi, Yoshihiro Aiba, Minoru Nakamura. Identification of POGlut1 as the effector gene in human primary biliary cholangitis (PBC), susceptibility locus chromosome 3q13.33. 日本免疫学会総会. 福岡. 2018.12.12

下田慎治, 原田憲一, 中村 稔. 胆管細胞・免疫細胞から明らかにする原発性胆汁性胆管炎の病態. 第 55 回日本消化器免疫学会

総会.福岡. 2018.12.08

相葉佳洋、伊東正博、植野和子、川嶋実苗、西田奈央、人見祐基、小森敦正、橋元悟、長岡進矢、阿比留正剛、八橋弘、長崎正朗、徳永勝士、中村稔. 日本人原発性胆汁性胆管炎における疾患感受性遺伝子 PRKCB の解析. 第 55 回日本消化器免疫学会総会. 福岡. 2018.12.08

人見 祐基、植野 和子、河合 洋介、西田 奈央、小島 要、川嶋 実苗、相葉 佳洋、長崎 正朗、徳永 勝士、中村 稔. 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の疾患感受性遺伝子領域 3q13.33 における effector 遺伝子 POGlut1 の同定. 日本人類遺伝学会. 横浜. 2018.10.11

Yosuke Kawai, Takahiro Mimori, Kazuko Ueno, Yuki Hitomi, Olivier Gervais, Seik Soon Khor, Minae Kawashima, Nao Nishida, Minoru Nakamura, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga. 集団ゲノム配列解析による構造多型の探索. 日本人類遺伝学会. 横浜. 2018.10.11

相葉佳洋, 原田憲一, 伊東正博, 人見祐基, 植野和子, 小森敦正, 八橋弘, 長崎正朗, 徳永勝士, 中村 稔. 日本人原発性胆汁性胆管炎の疾患感受性遺伝子 POU2AF1, PRKCB の役割の検討. 第 54 回日本肝臓学会総会. 大阪. 2018.6.15

人見祐基、中村稔. 日本人原発性胆汁性胆管炎(PBC)感受性遺伝子領域 NFKB1/MANBA における機能的遺伝子多型(causal variant) の同定. 第 54 回日本肝臓学会総会. 大阪. 2018.6.14

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 の高コレステロール血症は治療すべきか？

研究協力者 向坂 彰太郎 福岡大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：PBC 患者は、高コレステロール血症を合併しやすいが、死因としては、肝関連死が多く、高コレステロール血症自体は、死因へのリスク因子になり難い。心血管関連の危険因子が無ければ、高コレステロール血症の治療は不要である。

共同研究者 竹山康章

A．研究目的

PBC 患者は高コレステロールを合併することがある。この“高コレステロール血症は治療が必要か”というテーマを解明するため、PBC 患者の全国調査データを用いて後ろ向き検討を行った。

B．研究方法

PBC の全国調査データ（8514 症例：520 施設，1990 年～）を用いて、脂質異常の実態調査 PBC 患者の死因 総死亡，心血管関連死についてのリスク因子（調査項目：性別，年齢，AST,ALT, T.bil, ALP, T. Cho, Alb, PT 活性）を，ロジスティック解析を用いて行った。

（倫理面への配慮）

関西医大，帝京大学（全国調査データ管理），福岡大学倫理委員会承認済

C．研究結果

PBC 患者全体の平均 T.Cho は， $215.1 \pm 78.07$  mg/dl であった。また，高コレステロール血症（T.Cho 240mg/dl 以上）は，PBC 患者全体の 24.4% にみられた（図 1）。PBC 患者の死因の 46% は，肝疾患関連死（肝不全，肝がん，静脈瘤破裂）で，心血管関連死（心

不全，不整脈は除く）は 11 症例であった（表 1）。総死亡におけるリスク因子は年齢，最終 Alb, 最終 PT% であった（表 2）。また，心血管関連死におけるリスク因子は，認められなかった（表 3）。

D．考察

PBC 患者の高コレステロール血症は，総死亡，心血管関連死いずれとの関連は認められなかった。

E．結論

PBC 患者の高コレステロール血症は，それ自体としては治療不要である。

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

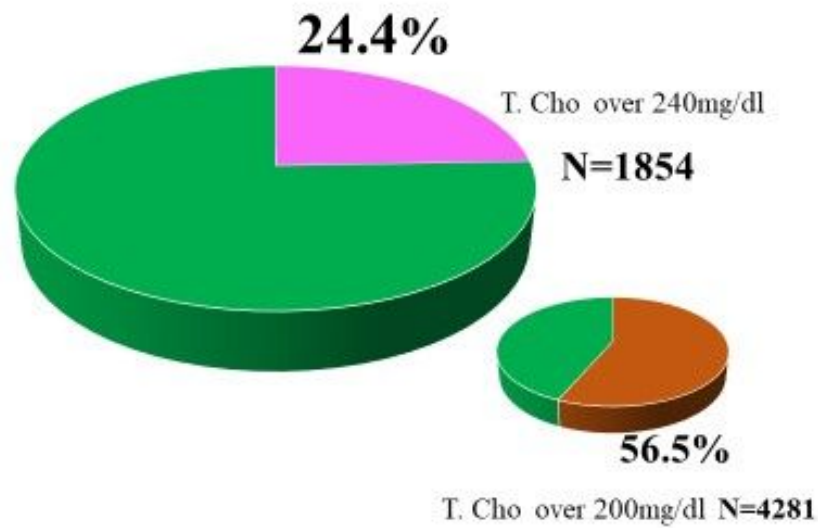


図1. PBC患者の高コレステロール血症の割合  
平均 T. Cho 215.1 ± 78.07mg/dl (N=7576).

表1. 総死亡の原因

	N=317
肝不全	110
肝がん	25
静脈瘤破裂	10
消化管出血	10
感染	46
肝がん以外の悪性腫瘍	44
心不全	15
<b>心血管関連死</b>	<b>11</b>
急性腎不全	7
クモ膜下出血	3
不整脈	1
その他	11
不明	24

記載なしの症例を省いた4890例

表2. 総死亡におけるリスク因子解析

単変量解析

多変量解析

	Odds	95% CI	P value		Odds	95% CI	P value
性別	1.596	1.196-2.103	<b>0.0018</b>	性別	0.298	0.084-1.061	<b>0.045</b>
年齢	0.973	0.964-0.983	<b>&lt; 0.0001</b>	年齢	0.945	0.906-0.986	<b>0.005</b>
AST	0.999	0.998-1.000	0.069				
ALT	1.001	0.999-1.002	0.279				
T. bil	0.993	0.982-1.005	0.159				
<b>ALP</b>	0.872	0.825-0.925	<b>&lt; 0.0001</b>	ALP	0.922	0.720-1.180	0.532
T Cho	1.002	1.000-1.004	0.054				
<b>Alb</b>	3.771	3.108-4.577	<b>&lt; 0.0001</b>	Alb	1.144	0.484-2.704	0.718
<b>PT %</b>	1.035	1.027-1.043	<b>&lt; 0.0001</b>	PT%	0.990	0.965-1.017	0.489
<b>L AST</b>	0.976	0.973-0.979	<b>&lt; 0.0001</b>	L AST	1.003	0.992-1.014	0.583
<b>L ALT</b>	0.982	0.979-0.986	<b>&lt; 0.0001</b>	L ALT	0.994	0.979-1.008	0.490
<b>L T.bil</b>	0.734	0.701-0.766	<b>&lt; 0.0001</b>	L T.bil	0.948	0.880-1.021	0.154
<b>L ALP</b>	0.998	0.997-0.999	<b>&lt; 0.0001</b>	L ALP	0.999	0.997-1.000	0.146
<b>L T. Cho</b>	1.030	1.026-1.034	<b>&lt; 0.0001</b>	L T. cho	1.008	0.998-1.019	0.102
<b>L Alb</b>	2.724	2.482-2.997	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>L Alb</b>	5.590	2.541-12.297	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>L PT %</b>	1.024	1.020-1.027	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>L PT%</b>	1.039	1.014-1.066	<b>0.003</b>

L AST, L ALT, L T. bil, L ALP, L T. Cho, L PT, L Alb のLは最終データ

表2. 心血管関連死におけるリスク因子解析

単変量解析

多変量解析

	Odds	95% CI	P value		Odds	95% CI	P value
性別	0.452	0.120-1.706	0.241				
年齢	0.965	0.913-1.017	0.200				
AST	1.004	0.997-1.026	0.574				
ALT	1.004	0.990-1.018	0.539				
T. bil	1.023	0.982-2.784	0.928				
ALP	1.016	0.768-1.755	0.938				
T. Cho	1.003	0.997-1.017	0.612				
Alb	1.049	0.880-3.082	0.926				
<b>PT %</b>	1.022	1.006-1.039	<b>0.0075</b>	<b>PT %</b>	1.023	0.919-1.105	0.630
L AST	0.999	0.998-1.000	0.221				
L ALT	0.998	0.996-1.012	0.555				
L T.bil	1.023	0.906-1.827	0.854				
L ALP	1.003	0.994-1.012	0.421				
L T. Cho	1.012	0.992-1.029	0.209				
<b>L Alb</b>	1.833	1.179-2.642	<b>0.0023</b>	<b>L Alb</b>	1.932	0.391-7.318	0.360
<b>L PT %</b>	1.021	1.005-1.038	<b>0.0075</b>	<b>L PT %</b>	0.995	0.987-1.049	0.607

L AST, L ALT, L T. bil, L ALP, L T. Cho, L PT, L Alb のLは最終データ

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

胆管細胞から明らかにする PBC バイオマーカーの探索

研究協力者 下田 慎治 九州大学大学院病態修復内科学講座 准教授

研究要旨：PBC では環境因子としての自然免疫リガンド、あるいは免疫細胞から産生される 2 型 IFN が病態形成に深く関与する。PBC 胆管細胞が自然免疫リガンド、2 型 IFN で刺激を受けた場合の網羅的アレイ解析の結果と、疾患感受性の指標となる PBC ゲノムワイド関連解析の結果を統合し、胆管細胞での疾患感受性バイオマーカーの絞り込みを行なった。

A．研究目的

PBC は遺伝的素因と環境要因が発症に関与する臓器得意的自己免疫疾患である。ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートの使用で予後が改善するが、進行した症例や治療反応性に乏しいものでは、非代償性肝硬変にまで進展し肝臓移植でしか究明できなくなることから、治療反応性バイオマーカーや新規治療の標的分子を同定することが重要である。

B．研究方法

生体肝臓移植で摘出された PBC 肝臓より胆管細胞を分離培養して、PBC 環境を模倣することで変動する遺伝子を Agilent 社マイクロアレイキットで網羅的に検索した。次に、アレイで有意に変動した遺伝子情報と、日本人 PBC ゲノムワイド関連解析(GWAS)での疾患感受性や治療反応性・免疫反応の表現形といった様々な解析情報を統合し、胆管細胞を軸にしたバイオマーカーや治療標的分子の探索を行なった。

(倫理面への配慮)

九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会

(1)生体肝移植時に摘出される肝臓・脾臓由来の免疫細胞と胆管細胞の培養系から得られる情報の網羅的解析(九州大学病院許可番号 30-253)

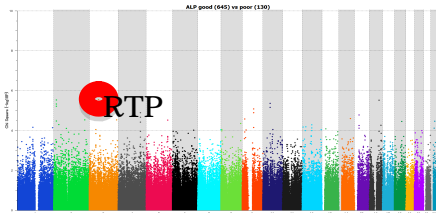
(2)原発性胆汁性胆管炎の治療反応性を規定するバイオマーカーに関する後ろ向き研究(九州大学病院許可番号 30-457)として、許可された臨床研究である。

C．研究結果

3 名の PBC 胆管細胞を自然免疫リガンドで刺激した場合に共通して発現が亢進する遺伝子が 323、発現が減弱する遺伝子が 101 存在した。またこの 3 名の PBC 胆管細胞を IFNG 刺激した場合に共通して発現が亢進する遺伝子が 359、発現が減弱する遺伝子が 26 存在した。さらに PBC 15 名と対照 5 名の肝生検でのアレイ解析で PBC で発現が亢進する遺伝子が 1292、発現が減弱する遺伝子が 1766 存在した。全てに共通して PBC で発現亢進を認めた遺伝子が 40 存在した。この 40 の遺伝子の中で、これまでに明らかにされた日本人 PBC GWAS の上位遺伝子として hit するものを探索した。GWAS では健常者 vs PBC 以外の比較として、PBC の中で免疫グロブリンの多寡



による比較、抗 gp210 抗体の有無による比較、治療反応性による比較などを用いた。その結果、ウルソデオキシコール酸による治療1年後の反応性が良好であった645名と不良であった130名を比較したGWASの上位に40の遺伝子の中でRTP4がhitした。



#### D. 考察

RTP4は1型IFNによって誘導されてくる遺伝子の1つである。このRTP4が治療反応性を規定している可能性があり、今後PBCと対照での胆管における発現、PBCでの治療反応性別の発現についての評価が必要と考えられた。

#### E. 結論

RTP4はPBC胆管での治療反応性バイオマーカー候補である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hitomi Y, et al, Shimoda S, et al, Nakamura M. POGlut1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33. Sci Rep. 2019 Jan 14;9(1):102. doi: 10.1038/s41598-018-36490-1.

Aiba Y, et al, Shimoda S, et al, Nakamura M. Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. Sci Rep. 2018

Aug 7;8(1):11808. doi: 10.1038/s41598-018-30146-w.

Nishida N, et al, Shimoda S, et al, Nakamura M. NELFC and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. Sci Rep. 2018 May 23;8(1):8071. doi: 10.1038/s41598-018-26369-6.

Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population.

Kawashima M, et al, Shimoda S, et al, Nakamura M. Hum Mol Genet. 2017 Feb 1;26(3):650-659. doi: 10.1093/hmg/ddw406.

##### 2. 学会発表

下田 慎治, 原田 憲一, 中村 稔 PBCでは病態に深く関与する免疫細胞からのIFN-g産生をUDCAが制御する 第104回日本消化器病学会総会 東京 2018年4月19日  
下田 慎治, 河野 聡, 原田 憲一 自己免疫性肝疾患の診断と治療の進歩 PBCで鍵となるIFN-g産生とUDCA有効性の疾患模倣培養系を用いたメカニズム解析 第54回日本肝臓学会総会 大阪 2018年6月14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

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

研究協力者 荒瀬 吉孝 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科 助教

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症（PBC）に合併した骨粗鬆症に対してデノスマブとゾレドロン酸を無作為化して投与をおこない、有効性や安全性を比較検討する。

A．研究目的

PBC 合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目指す。

B．研究方法

国内多施設共同、非盲検、無作為化、群間比較試験。観察期に被験者の適格性を確認し、登録後にデノスマブ群またはビスホスホネート群に年齢、性別を層別化して 1:1 に無作為化する。症例の登録および無作為化は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班のインターネットを經由したファーマ・コンサルティンググループ・ジャパン株式会社(以下 PCG 社)による Electronic Data Capture (EDC) システムを用いておこなう。具体的には、研究責任者および研究分担者は施設登録および EDC システム利用者登録を完了した後、指定された URL にアクセスし、サイト上で調査項目に関する情報を入力する。引き続いて、無作為化の項目に進み、デノスマブ群あるいはビスホスホネート群いずれかに決定され、この画面上に表示された内容(「患者登録票」)を印刷してカルテ等に保管し、当該患者の研究を開始する。

デノスマブ群は、デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。ビスホスホネート群は、ゾレドロン酸 5mg を年 1 回、15 分以上かけて点滴静注する。Baseline のデータ収集後にデノスマブとゾレドロン酸をそれぞれ投与し、6 ヶ月後のデータ収集後にデノスマブ群はデノスマブを投与、12 ヶ月後は両薬剤投与前にデータを収集する。すべての被験者には、血清補正カルシウム値が高値でない限り、標準治療薬として同意取得時からエルデカルシトールカプセル 1 日 1 回 0.75 μg を経口投与する。なお、ビスホスホネート群において、ゾレドロン酸投与後に 38.0 を超えて発熱し、被験者がつらいと感じた場合には解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン：カロナール<sup>®</sup> 200mg)を 1 回 2 錠服用する。

主要評価項目は、12 ヶ月後の骨密度変化率(腰椎 L1-L4 および大腿骨近位部)で、ゾレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証し、「非劣性」が証明された場合、「優越性」の確認をおこなう。副次的評価項目は、6 ヶ月後の骨密度変化率(腰椎 L1-L4 および大腿骨近位部)、骨代謝マーカー(血清 TRACP-5b、血清 CTx、血清 BAP、血清 P1NP)の変化率、骨・ミネラル代謝の変化(ALP、

Ca、P、intact PTH、25(OH)D)、肝機能の変化 (PT%、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Alb、T-Bil、D-Bil)、腎機能の変化 (Cr、BUN、eGFR)、新規骨折 (椎体骨折、非椎体骨折) の発生率、有害事象、である。

#### C . 研究結果

2018年4月から2019年1月までに19例が登録された。薬剤内訳はデノスマブ9例、ゾレドロン酸10例である。試験結果の詳細な解析はこれからである。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

#### D . 考察

症例集積について、これまで2例/月のペースで登録が進んでいるが、残り1年で計80症例に達するためには4例/月ペースへ増加する必要がある。

#### E . 結論

本研究により、PBC合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目指したい。今後も症例集積に努めていきたい。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

本研究に関する論文発表なし

##### 2. 学会発表

本研究に関する学会発表なし

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

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

軽症原発性胆汁性胆管炎患者における  
皮膚掻痒感と健康関連 QOL

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 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、昨年度報告した。今年度は軽症例と重症例とに分けて、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検討した。PBC-40 の各領域で cognitive を除く領域全てで重症例の方が有意に得点の上昇が見られたが、軽症例でも 20%以上の患者に中等度以上の自覚症状を認めている事が分かった。軽症 PBC では診断後経過年数（長期）、血清 ALP 値（高値）が強い皮膚掻痒と関連していることが判明したが、重症例では関連がある因子は認めなかった。

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かどうかは不明である。また、現在の指定難病制度では、重症度分類基準により重症と判定された場合を除き原則として医療費助成を受給できない。しかし、軽症例でも様々な自覚症状を訴え、健康関連 QOL が低下している可能性がある。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）、ことに疲労・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、今回はさらに軽症例と重症例とに分け、皮膚掻痒感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、今回は重症例・軽症例に分けて皮膚掻痒感と、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。

肝関連症状(黄疸、腹水、消化管出血、胃食道静脈瘤、肝性脳症)の内1つ以上の症状、アルブミン低下(3.5 g/dl以下)、ビリルビン上昇(3.0 mg/dl以上)PT延長(INR 1.5以上あるいは70%以下)、以上のうち1項目以上満たす症例をPBC重症例、いずれも満たさない症例を軽症例と定義した。重症例(49例/9.9%)、軽症例(447例/90.1%)に分けてPBC-40スコアを検討した。

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。

重症例・軽症例に分けた分析では、中等症以上の症状(各ドメインにおいて全得点の50%以上と定義)を認めたものが、symptoms全体で28%、軽症例で28%、重症例で31%、itch全体で29%、軽症例で27%、重症例で41%、fatigue全体で42%、軽症例で40%、重症例で61%、cognitive全体で24%、軽症例で24%、重症例で31%、social全体で24%、軽症例で21%、重症例で49%、emotional全体で55%、軽症例で52%、重症例で78%だった。

また、PBC-40スコア平均値はsymptoms軽症例13.65、重症例15.02( $p=0.031$ )、itch軽症例5.6、重症例6.71( $p=0.015$ )、fatigue軽症例23.33、重症例28.49( $p<0.001$ )、cognitive軽症例11.77、重症例12.84( $p=0.133$ )、social軽症例18.14、重症例23.9( $p<0.001$ )、emotional軽症例7.45、重症例9.31( $p<0.001$ )と、cognitive以外の領域全てで重症例が軽症例より有意に得点が高かった。(図1)

次に、PBC患者のHRQOLを著しく損なう皮膚掻痒に焦点を当て、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。解析した変数は診断時年齢、診断後年数、AST、ALT、ALP、ビリルビン、アルブミンである。軽症例は診断後経過年数、血清 ALP (×ULN) が皮膚掻痒感と有意な関連のある因子として同定されたが、重症例では有意な関連がある因子は認めなかった。(表 1)

#### D . 考察

現在の指定難病制度では、重症度分類基準により重症と判定された場合を除き原則として医療費助成を受給できない。しかし、軽症例でも様々な自覚症状を訴え、健康関連 QOL が低下している可能性がある。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重症例と軽症例とに分けて行い、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、日本人 PBC 患者全体ではおよそ 20 から 50% が中等度以上の疲労、皮膚掻痒感、認知機能低下などの症状を自覚していた。重症例、軽症例に分けた分析では重症例で有意に得点が上昇していたが、軽症例でもそれぞれの領域で 20% 以上の患者に中等度以上の自覚症状を認めていることがわかった。肝関連症状がなく、かつ肝予備能が保たれている軽症 PBC 患者においても健康関連 QOL は低下していると考えられた。前述の通り現在の指定難病制度では重症でなければ医療費助成を受けられず、同様に健康関連 QOL が低下している軽症例においても何らかの支援が必要となる可能性が示唆される。

#### 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、今回この中で重症例と軽症例に分けて分析を行なった。日本人 PBC 患者ではおよそ 20-50% が中

等度以上の疲労、掻痒感、認知機能低下などの症状を自覚していた。また皮膚掻痒感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検討したところ、軽症例で診断後経過年数、血清 ALP 値 (高値) が強い皮膚掻痒感と関連していることが判明したが重症例では関連がある因子を認めなかった。

#### 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. *Sci Rep*, 2018 Aug 22;8(1):12542. doi: 10.1038/s41598-018-31063-8.

##### 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掻痒感の検討」 第 52 回日本成人病 (生活習慣病) 学会 (2018.1.14、東京)

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と生活の質の解析、第 104 回 日本消化器病学会総会 (2018.4.20 大阪)

八木みなみ、田中 篤、滝川 一  
軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚搔痒感と健康関連 QOL、第 42 回 日本肝臓学会東部会(2018.12.7 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

図1 PBC-40 スコア平均値

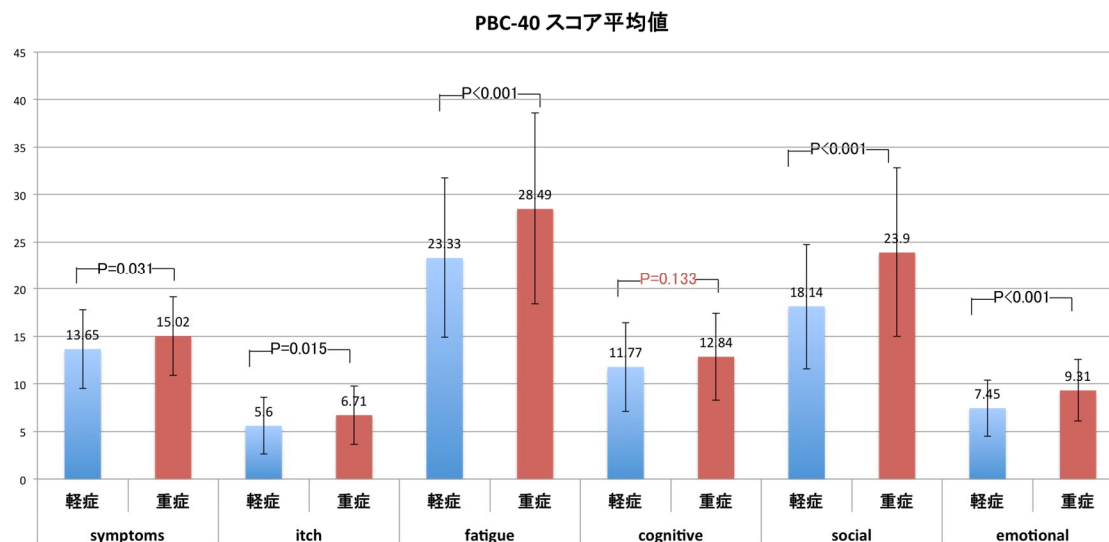


表1 PBC-40 軽症・重症例別の連続変数解析

	軽症PBC itch		重症PBC itch	
	R	P	R	P
診断時年齢(歳)	-0.105	0.062	-0.124	0.406
診断後経過年数(年)	0.164	<b>0.005</b>	0.255	0.083
AST(U/L)	-0.018	0.748	0.641	0.073
ALT(U/L)	-0.038	0.488	-0.042	0.786
ALP(xULN)	0.162	<b>0.003</b>	0.158	0.295
ビリルビン値(mg/dL)	-0.088	0.118	0.119	0.424
アルブミン値(g/dL)	-0.032	0.579	-0.153	0.311



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。

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、菅野啓司、大屋敏秀

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ォーチャートを含めて最終案を完成させた（JG掲載）。IgG4SCについても同様にガイドライン作成を遂行している。

## 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を行うとともにCohort studyを立案・開始した。

### （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・検討し論文作成中である。

### 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、その集計を論文にまとめて投稿中である。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を進めている。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、その成果報告をもとに診療ガイドライン（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, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. An increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res.* 2019 Apr 1. doi: 10.1111/hepr.13342. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30932290.

2: Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Jan;26(1):9-42. doi: 10.1002/jhbp.596. Epub 2019 Jan 18. PubMed PMID: 30575336.

3: Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group.

Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol.* 2018 Sep;53(9):1006-1034. doi: 10.1007/s00535-018-1484-9. Epub 2018 Jun 27. Review. PubMed PMID: 29951926.

4: Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M. A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort. *J Gastroenterol.* 2018 Jul;53(7):854-860.

## 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

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  
人工臓器移植外科 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の中間報告を述べる

共同研究者

赤松延久 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学人工臓器移植外科 講師

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2018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 Kaplan-Meier 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2018年末までに当院において肝移植は637例施行された。そのうちPSC症例は33例（5%）であった。  
(2) 当科にて肝移植を施行された33例に関して、年齢の中央値は31(19-61)歳、性別は男性25例(76%)、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。33例中15例(45%)に潰瘍性大腸炎の合併を認めた。ドナーはきょうだいが10名(30%)、両親が12名(36%)、子が3名(9%)、配偶者が4名(12%)、脳死肝移植を含むその他が4名であった。45%の症例で第一親等ドナーからのLDLTであった。当該33例の移植後観察期間の中央値は12.2(0.5-16)年で、累積生

存率は5年94%、10年61%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42%、10年42%であり33例中14例(42%)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。しかしながら、脳死ドナーの絶対不足もあり、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。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が、一方で非代償性肝硬変に至っている症例では、脳死待機の猶予は無く、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・増加が待たれる。

## 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、明確なエビデンスは存在しない。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ろうと思われるが、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

2016年末までに18施設で施行された175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:18例、成人

157例) 性別: 男性 98例(56%)、MELDスコア: 5~37(中央値:18、平均 18)、IBD合併:63例(36%)であった。ドナーは両親が28%、子が19%、きょうだい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47%をしめた。移植後の情報としては、移植後経過期間:12~272ヶ月(中央値:78ヶ月)、累計PSC再発:47例(27%)、PSC再発に対する再移植:23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るが、有意差は認めなかった( $p=0.099$ , Log-Rank)。また2011年を境として前期後期に分けると、後期の方が成績が良い傾向を認めた( $p=0.147$ )。また免疫抑制剤に注目すると、前期では1剤での管理が62%であったが、後期では1剤管理は9%であり、殆どの症例で3剤(34%)もしくは2剤(57%)による免疫抑制が継続されていた。これらは、PSC再発に免疫学的機序の関与が示唆されたことへの対応を体現しており、結果としてPSCに対する移植後の成績が向上してきている可能性を示唆している。

### C. 結語

現段階では、本邦のPSCに対する肝移植は、生体ドナー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. Shimamura T, Akamatsu N. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. *Transplant International*. 2019;32(4):356-68.
2. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(9):1006-34.
3. Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N. Response to: Factors Associated With the Early Outcome in Living Donor Liver Transplantation in Reply to Sonbare. *Journal of surgical oncology*. 2018.
4. Omichi K, Akamatsu N, Mori K, Togashi J, Arita J, Kaneko J, et al. Asunaprevir/daclatasvir and sofosbuvir/ledipasvir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2017;47(11):1093-101.
5. 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*. 2015;94(47):e2151.
6. 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. *Annals of surgery*. 2016.

7. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Asunaprevir (BMS-650032) for the treatment of hepatitis C virus. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(11):1307-17.

8. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable & rare diseases research*. 2015;4(1):24-32.

9. 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016.

10. 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*. 2016;95(1):e2445.

#### 和文論文

1. 赤松延久、長谷川潔 成人生体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

#### 2. 学会発表

##### 【国内学会】

富樫順一、赤松延久、長谷川潔 SF-031-2 Liver transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

長田梨比人、赤松延久、長谷川潔 SF-032-6 生体肝移植術後の門脈および肝静脈狭窄に対するステント留置の有効性

以上、第 118 回日本外科学会定期学術集会 東京国際フォーラム、東京 2018 年 4 月 )

國土貴嗣、赤松延久、長谷川潔 S1-2 アルブミン、ICG15 分値を用いた新しい肝機能評価分類 (ALICE score) に基づいた肝移植適応決定

赤松延久、長谷川潔 SY1 基調講演 HCC に対する生体肝移植-ミラノ基準外症例の保険適応に向けた新基準の提言

富樫順一、長谷川潔 WS1-6 癌既往のあるレシピエント候補に対する生体肝移植の適応

野尻佳代、長谷川潔 SY3-6 脳死肝移植待機患者に対する東大病院のレシピエント移植コーディネーターの役割

金子順一、長谷川潔

SY2-11 生体肝移植におけるエネルギーデバイスの使用は術中出血量を減少させるか? -後方視的研究解析金

斐成寛、赤松延久、長谷川潔

WS3-5 当科における原発性硬化性胆管炎 (PSC) に対する肝移植成績

大道清彦、長谷川潔

K2-7 当科における生体肝移植術後の門脈ステント、肝静脈ステント、胆管ステント留置の有効性

伊藤大介、長谷川潔

PD1-2 生体肝移植における Small-for-size グラフトの適応: 左肝グラフトを中心に

宮田陽一、長谷川潔

K3-1 肝移植後早期のタクロリムス徐放性剤の安全性の検討

真木治文、長谷川潔

K3-8 当院における生体肝移植後の胆管吻合部狭窄の危険因子および外瘻チューブの効用について の検討

古川聡一、長谷川潔

0-019 生体肝移植後の重度胆汁瘻に対して内視鏡的アプローチが診断、治療に有効であった一例

工藤宏樹、長谷川潔

0-020 生体肝移植後に胆汁漏を契機に肝動脈吻合部瘤破裂を来しコイル塞栓を施行した2例

森戸正顕、長谷川潔

0-031 生体肝移植周術期における血中 B-type natriuretic peptide (BNP) 測定の役

割

長田梨比人、長谷川潔

0-066 生体肝移植後の De novo 悪性腫瘍の検討

戸田健夫、長谷川潔

B-1 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

安井健、長谷川潔

0-049 肝移植患者におけるリハビリテーション介入の経過と留意点

長谷川陽子、長谷川潔

0-051 肝移植後の筋肉量増大に対して周術期の栄養摂取が及ぼす影響

以上、第36回日本肝移植研究会(伊藤国際学術研究センター、東京、2018年5月)

赤松延久、長谷川潔

ES2-4 Prediction and surveillance for HCC recurrence after liver transplantation in the era of extended criteria beyond Milan

以上、第30回日本肝胆膵外科学会学術集会(パシフィコ横浜、横浜、2018年6月)

赤松延久、長谷川潔

S3-1 肝移植における抗 HLA 抗体の意義 診療ガイドライン作成より

以上、第27回日本組織適合性学会学術集会(まつもと市民芸術館、松本、2018年9月)



三瓶祐次、長谷川潔

P-75-1 近年の脳死下臓器提供に伴う心臓  
弁・血管提供の実情

長島清香、長谷川潔

P-75-3 東大病院組織バンク凍結同種保存  
組織の成績と今後の展望

長島清香、長谷川潔

P-75-2 本邦の組織移植における coding の  
現状と世界の動向

真木治文、長谷川潔

O-05-4 生体肝移植時の胆管胆管吻合におい  
て、胆管外瘻ステントは術後狭窄を減少さ  
せるか？傾向スコアを用いた解析

赤松延久、長谷川潔

CS19-8 第2回生体肝移植ドナー調査中間  
報告～日本肝移植研究会ドナー調査委員会

以上、第54回日本移植学会総会（ホテル  
オークラ東京、東京、2018年10月）

赤松延久、長谷川潔

PD3-8 本邦における硬化性胆管炎に対する  
肝移植治療の現状

以上、第53回日本胆道学会学術集会（幕  
張メッセ、千葉、2018年9月）

高橋龍玄、長谷川潔

O-141-06 生体肝移植後遅発性門脈血栓閉  
塞症に対しIVRにより血栓除去/閉塞解除を  
施行した2例

赤松延久、長谷川潔

PD01-3 Management of postoperative  
ascites after living donor liver

transplantation with reference to  
small-for-size graft

以上、第80回日本臨床外科学会総会（グ  
ランドプリンス高輪、東京、2018年11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

APRI および FIB-4 による原発性硬化性胆管炎患者の予後予測

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：原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）患者の自然経過は多様であり、診断時に予後を予測することは重要である。われわれは日本の PSC レジストリデータから 336 例を抽出し、ベースラインの APRI・FIB-4 と予後との関連を検討した。ベースラインの APRI <1.0 (n=207)、1~2 (n=72)、>2 (n=57) それぞれの 5 年肝移植なし生存率は 84.1%、73.6%、63.8% (p<0.001) であった。同様にベースラインの FIB-4 <1.0 (n=145)、1~2 (n=85)、>2 (n=106) における 5 年肝移植なし生存率は 90.8%、78.5%、61.9% (p<0.001) であった。肝移植なし生存をエンドポイントとした C 統計量を各パラメータについて算出すると、APRI 0.645、FIB-4 0.699、診断時ビリルビン 0.719、年齢 0.631、アルブミン 0.260 となった。診断時 APRI、FIB-4 によって予後の層別化はある程度可能であり、FIB-4 がより有用と考えられる。

共同研究者

有住俊彦 帝京大学医学部内科学講座

A．研究目的

原発性硬化性胆管炎（PSC）の自然経過は多様であり、診断時に予後を予測することは重要である。われわれは過去の全国調査によって集積されたレジストリデータから、年齢、アルブミン値、ビリルビン値が独立した予後予測因子であることを報告したが、線維化マーカーについては今まで検討してこなかった。海外では肝線維化ステージ、また血清学的指標である ELF テスト、肝硬度が予後予測因子となることが報告されている。今回われわれは、過去のレジストリデータを用い、診断時の APRI および FIB-4 による予後予測が可能かどうかについて検討した。

B．研究方法

2012 年、および 2015 年に行った 2 回の全国調査によってレジストリに登録された PSC 症例 435 例のうち、診断時 APRI および FIB-4 が算出可能であった 336 例を対象とした。各症例について APRI と FIB-4 を算出し、診断時肝生検が行われている症例については肝線維化ステージ（Ludwig 分類）と比較した。また、各症例の肝移植なし生存と APRI および FIB-4 との関連を統計学的に解析した。さらに、経過中 2 回血液検査結果が得られている症例については APRI および FIB-4 の経年変化を算出し、この変化と肝移植なし生存との関連を検討した。

（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

診断時肝生検が行われていた症例は 336 例中 71 例であり、Ludwig 分類と APRI、FIB-4 との有意な関連は認められなかった。一方ベースラインの APRI と肝移植なし生存との関連をみると、APRI <1.0 (n=207) 1~2 (n=72) >2 (n=57) それぞれの 5 年肝移植なし生存率は 84.1%、73.6%、63.8% (p<0.001) であり、APRI によって予後は有意に異なっていた (図 1)。同様にベースラインの FIB-4 <1.0 (n=145) 1~2 (n=85) >2 (n=106) における 5 年肝移植なし生存率は 90.8%、78.5%、61.9% (p<0.001) であった (図 2)。経過中 1 年以上離れた 2 点において APRI および FIB-4 が算出可能であった症例は 286 例であったが、この 2 点で APRI、FIB-4 が増加した症例は全体のそれぞれ 29%、38% であり (図 3) 最終予後が死亡ないし肝移植となった症例では肝移植なし生存症例に比べ APRI、FIB-4 の変化量が有意に大きかった (APRI; 0.12 vs -0.02, p=0.007, FIB-4; 0.19 vs. 0.02, p=0.001)。最後に肝移植なし生存をエンドポイントとした C 統計量を各パラメータについて算出すると、APRI 0.645、FIB-4 0.699、診断時ビリルビン 0.719、年齢 0.631、アルブミン 0.260 となった。

## D . 考察

一般に慢性肝疾患では肝線維化の程度が予後予測因子になることが知られている。しかし PSC では診断上肝生検が必須ではなく、むしろ合併症を惹起するおそれがあることから肝組織検査による肝線維化の評価は容易ではなく、非侵襲的肝線維化の評価が予後予測上重要である可能性がある。ノ

ルウェーからの報告では、血清学的非侵襲的肝線維化マーカーである ELF テストが有用であると報告されている。ここでは APRI は有意ではなかったと記されている一方、FIB-4 については検討されていない。

今回われわれは日本のレジストリデータを用いて APRI・FIB-4 の有用性について検討したところ、長期予後はベースラインの APRI・FIB-4 によって有意に層別化されることが明らかとなった。C 統計量はさほど高くはないことからこれら単独での予後予測は困難であるものの、今後多変量解析を行ってこれらの有用性を検討していきたい。

## E . 結論

診断時 APRI、FIB-4 によって予後の層別化はある程度可能であり、FIB-4 がより有用と考えられるが、単独で予後予測を行うにはやや不十分である。

## 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

図1 診断時 APRI による予後

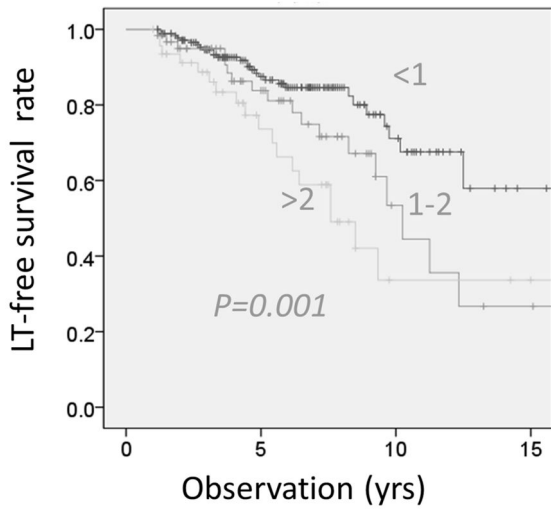


図2 診断時 FIB-4 による予後

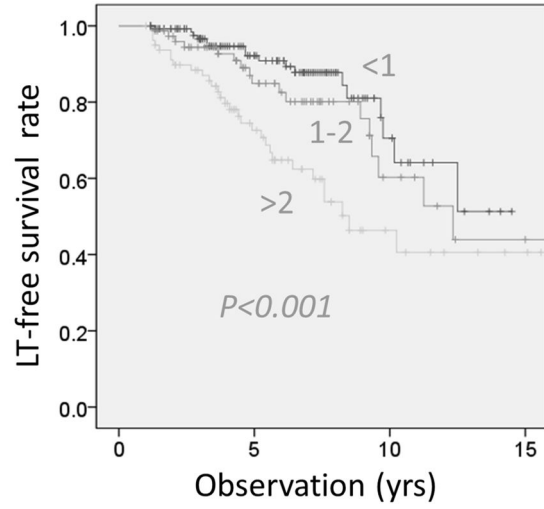
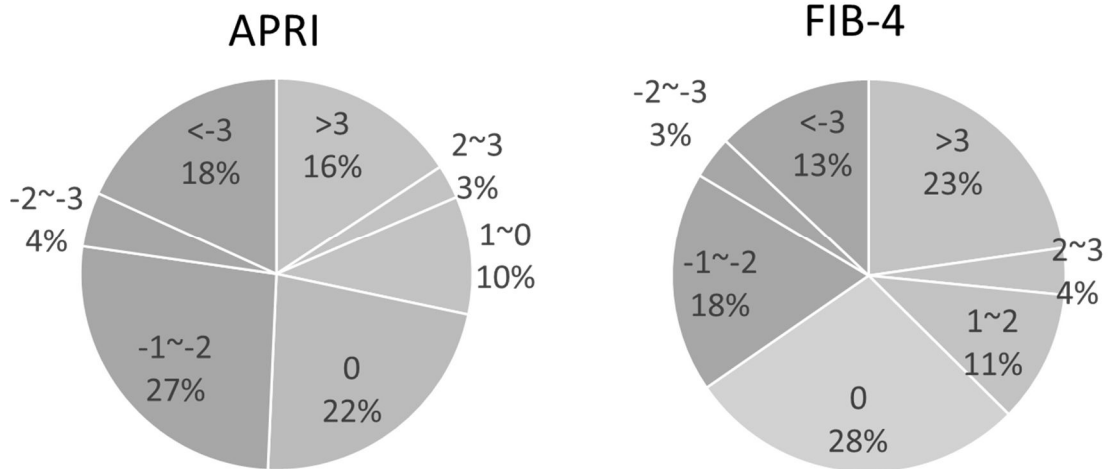


図3 APRI/FIB-3 の年次変化量



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

門脈血行異常症定点モニタリングの EDC 化

研究協力者 古市 好宏 東京医科大学消化器内科 講師

研究要旨：門脈血行異常症の臨床疫学特性について、全国疫学調査を用いた検討を行うことにより最も精度の高い結果が得られる。しかしその一方で調査にかかる労力・費用が多額であり、頻繁に実施することは不可能である。そこで、平成 24 年度より、門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングする新たな手法として、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設を「定点」とし、門脈血行異常症の新患例・手術例・死亡例を継続的に登録するシステム（定点モニタリングシステム）を開始した。本班員が所属する施設、または門脈圧亢進症学会・評議委員の所属施設を「定点」として、所定の調査票を記載して、調査事務局に郵送することにより、患者情報の登録を行ってきた。本年度よりこの登録方法を PC によるインターネット入力化（EDC 化）をめざし、年度内にシステムを構築し運用開始することが出来たため報告する。

A．研究目的

門脈血行異常症の新患例・手術例・死亡例を継続的に登録するシステム（定点モニタリングシステム）の EDC 入力システムの構築

B．研究方法

1．これまで紙媒体で登録されていた門脈血行異常症（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）の定点モニタリングの項目を班員で見直し新規項目を加える。

2．構築仕様書、eCRF、eCRF レビューを繰り返し、入力画面を固定させる。

3．パニック値、自動計算式を設定し、動作確認によるロジカルチェックを行う。

4．セットアップ固定し、班員による動作確認を依頼する。

5．運用登録施設を設定する。

6．医学倫理審査委員会の承認後、実際の運用開始。

（倫理面への配慮）

本研究は匿名化された既存情報を用いた研究であるため、インフォームド・コンセントは不要である。また、他院から既存情報の提供を受けるため、提供元の手続を確認するとともに、情報提供に関する記録を本研究の終了後 5 年間保管する。なお、本研究の実施に関する情報公開は、既存資料の提供元である医療機関の外来に、ポスターを掲示することにより行なう。

尚、医学倫理委員会承認を得た施設から運用開始とする。

C．研究結果

1．業者、帝京大学、東京医科大学における 3 者でのキックオフミーティングを 2018 年 4 月 20 日に行った。その後、班員（門脈血行異常症分科会研究協力者）と打ち合わせを行い、6 月 19 日に定点モニタリングの入力項目を確定させた（図 1）。

2. 構築仕様書、eCRF、eCRF レビューに合計5回(1回あたり2時間)の打ち合わせを要した(7月23日、8月13日、9月11日、10月5日、10月19日)。

3. ロジカルチェックのために合計2回の打ち合わせを要した(11月9日、12月14日)。

4. 12月14日セットアップ固定。

5. 12月18日に運用施設を設定(20施設)。

6. 12月20日より、医学倫理審査委員会の承認を得た2施設(大阪市大、大分大学)より運用開始となった(入力画面は図2参照)。

#### D. 考察

計画通り、門脈血行異常症定点モニタリングのEDC入力システムが年度内に完成し、運用開始となった。

#### E. 結論

医学倫理審査委員会の承認が得られた施設より随時、EDCシステム運用開始となる。来年度前半には全20施設で運用開始となる予定である。

#### 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

図 1 .

(資料1)

門脈血行異常症 定点モニタリング(新患時)

□□ □□□□

施設名： \_\_\_\_\_

記入者氏名： \_\_\_\_\_

記入年月日： 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

診断名	1. 特発性門脈圧亢進症 2. 肝外門脈閉塞症 3. バッド・キアリ症候群		
調査対象者番号		性別	1. 男 2. 女
生年月 (年齢)	(西暦) 年 月 (年齢: 歳)	推定発症年月	(西暦) 年 月 ・ 不明
診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明	確定診断年月	(西暦) 年 月 ・ 不明
身長	cm 体重 kg	家族内同病者	1. なし 2. あり (続柄: 父 母 子 同胞(男) 同胞(女) 祖父 祖母 いとこ その他) 3. 不明
喫煙	1. なし 2. あり(量: 本/日、年間)	飲酒	1. なし 2. あり(量:40g 以上・以下、年数: 年)
輸血症	1. なし 2. あり( 歳時)	手術歴	1. なし 2. あり(病名: _____、 歳時)
既往歴、または併存疾患 (有する項目に○)	1. 新生児肺炎 2. 胆嚢胆管炎 3. 肺炎 4. 静脈血栓症 5. うつ血性心不全 6. 悪性腫瘍(部位: _____) 7. 膠原病(病名: _____) 8. 血液疾患(病名: _____) 9. 糖尿病 10. 高血圧症 11. 高脂血症 12. 静脈血栓性疾患 13. その他		
確定診断時の所見	症状 (有する項目に○)	1. 吐下血 2. 腹水 3. 浮腫 4. 下肢静脈瘤 5. 胸腹壁の上行性皮下静脈怒張 6. 意識障害 7. 黄疸 8. 肝機能異常 9. 全身倦怠感 10. 脾腫 11. 腹痛 12. 嘔吐	
	血液検査所見	1. 白血球数( /μl) 2. ヘモグロビン( g/dl) 3. 血小板( /μl) 4. T-Bilirubin( mg/dL) 5. AST ( IU/L) 6. ALT( IU/L) 7. γ-GTP( IU/L) 8. Albumin ( g/dL) 9. PT ( %), INR ( ) 10. アンモニア ( μg/dl) 11. HBs 抗原 (1. 陽性 2. 陰性 3. 不明) 12. HBc 抗体 (1. 陽性 2. 陰性 3. 不明) 13. HCV 抗体 (1. 陽性 2. 陰性 3. 不明)	
	上部内視鏡所見	1. 食道静脈瘤: ( なし・あり ) → F:[ 0・1・2・3 ] RC:[ 0・1・2・3 ] 2. 胃静脈瘤 : ( なし・あり ) → Lg:[ Lg-c・Lg-f・Lg-cf ] F:[ 0・1・2・3 ] RC:[ 0・1 ] 3. 異所性静脈瘤: ( なし・あり ) → 部位:[ ] F:[ 0・1・2・3 ] RC:[ 0・1 ] 4. 門脈圧亢進性胃腸症: ( なし・あり )	
	肝性脳症	1. なし 2. 軽度 3. ととき昏睡	腹水
画像所見	検査法	1. 超音波 2. CT 3. MRI 4. 腹腔鏡 5. 肝シンチ 6. その他	検査年月日
	1. 肝萎縮( なし・あり ) 2. 肝腫大( なし・あり ) 3. 肝腫瘍( なし・あり →Vp 因子:0・1・2・3・4) 4. 脾腫( なし・あり: 最大長軸径 mm×直行する厚み mm, Spleen Index cm2 ) 5. 肝内門脈血栓( なし・あり ) 6. 肝外門脈血栓( なし・あり ) 7. 肝内門脈( 正常・狭窄・閉塞 ) 8. 肝外門脈( 正常・狭窄・閉塞 ) 9. 下大静脈( 正常・狭窄・閉塞 ) 10. 右肝静脈( 正常・狭窄・閉塞 ) 11. 中肝静脈( 正常・狭窄・閉塞 ) 12. 左肝静脈( 正常・狭窄・閉塞 ) 13. 傍臍静脈短絡( なし・あり ) 14. 脾腎(胃腎)短絡路 ( なし・あり ) 15. 腹壁静脈怒張 ( なし・あり ) 16. 肝表面の不整凸凹像 ( なし・あり ) 17. 辺縁萎縮と代償性中心性腫大 ( なし・あり ) 18. 肝内結節 ( なし・あり ) 19. 脾動静脈の怒張 ( なし・あり ) 20. 門脈血流量の増加 ( なし・あり ) 21. 脾静脈血流量の増加 ( なし・あり )		

(資料1)

	血管造影検査 (経動脈的門脈造影ないし経皮経肝門脈造影)	検査年月日	
	1. 肝内末梢門脈枝の走行異常 (なし・あり) 2. 血栓(肝内大型門脈枝、肝外門脈) (なし・あり)		
	肝静脈造影検査	検査年月日	
	1. 肝静脈相互間吻合 (なし・あり) 2. しだれ柳様所見 (なし・あり) 3. 肝静脈閉塞・狭窄 (なし・あり) 4. 閉塞肝静脈圧上昇 (なし・あり)(閉塞肝静脈圧 mmHg、開放肝静脈圧 mmHg、肝静脈圧較差 mmHg) cmH2O 変換 バッドキアリ症候群用 5. 肝部下大静脈 (1. 開存 2. 狭窄 3. 閉塞) 6. 肝静脈主幹 (1. 開存 2. 閉塞 (右・中・左)) 7. 肝部下大静脈圧 ( mmHg) cmH2O 変換		
	超音波エラストグラフィー	検査年月日	
	1. 肝弾性係数の増加 (なし・あり)( kPa, m/sec) 2. 脾弾性係数の増加 (なし・あり)( kPa, m/sec)		
肝病理学的検査	検査年月日		
	特発性門脈圧亢進症用		
	肝肉眼所見		
	1. 肝萎縮 (なし・あり) 2. 肝表面不整凹凸 (なし・あり) 3. 肝変形 (なし・あり) 4. 肝実質脱落 (なし・あり) 5. 肝内大型門脈枝あるいは門脈本幹の開存 (なし・あり) 6. 二次性門脈閉塞性血栓 (なし・あり) 7. 過形成結節 (なし・あり) 8. 肝硬変所見 (なし・あり)		
	肝病理組織所見		
	1. 肝内末梢門脈枝の潰れ・狭小化 (なし・あり) 2. 末梢門脈或近傍の異常血行路 (なし・あり) 3. 肝内門脈枝硬化像 (なし・あり) 4. 門脈或の緻密な線維化(円形の線維性拡大) (なし・あり) 5. 肝細胞の過形成像 (なし・あり)		
	肝外門脈閉塞症		
	肝肉眼所見		
	1. 肝萎縮 (なし・あり) 2. 門脈本幹の閉塞 (なし・あり) 3. 肝門部 cavernous transformation (なし・あり) 4. 肝内門脈或の cavernous transformation (なし・あり) 5. 肝内門脈枝の閉塞 (なし・あり) 6. 過形成結節 (なし・あり) 7. 肝硬変所見 (なし・あり)		
	肝病理組織所見		
1. 肝内門脈枝の狭小化・閉塞 (なし・あり) 2. 門脈或の線維化 (なし・あり)			
	バッドキアリ症候群用		
	肝肉眼所見		
	1. うっ血性肝腫大 (なし・あり) 2. 肝硬変 (なし・あり) 3. 肝細胞癌 (なし・あり)		
	肝病理組織所見		
	1. 中心帯領域のうっ血・壊死 (なし・あり) 2. 中心帯領域の線維化 (なし・あり) 3. 肝小葉の逆転像 (なし・あり) 4. 中心帯連続架橋性線維化 (なし・あり) 5. うっ血性肝硬変 (なし・あり) 6. 肝細胞の過形成 (focal nodular hyperplasia を含む) (なし・あり)		
治	食道・胃静脈	治療年月日	



(資料1)

療	瘤・異所性静脈瘤に対する治療	1. 内視鏡的硬化療法（なし・あり）2. 内視鏡的結紮術（なし・あり）3. BRTO（なし・あり） 4. Hassab手術（なし・あり）5. 血行遮断術（なし・あり）6. その他（なし・あり）
	脾機能亢進症に対する治療	治療年月日 1. 部分的脾動脈塞栓術（なし・あり）2. 脾臓摘出術（なし・あり）
	閉塞・狭窄に関する治療	治療年月日 1. バルーンカテーテルによる開通術・拡張術（なし・あり）2. スtent留置（なし・あり） 3. 用指膜破砕術（なし・あり）4. 閉塞部穿孔術（なし・あり） 5. 直視下修復術(体外循環使用下)（なし・あり） 6. 閉塞・狭窄部上下に大静脈シャント手術（なし・あり）7. 肝移植（なし・あり）
重症度*	I II III IV V	

\*参考

因子／重症度	I (診断可能だが、 所見なし)	II (所見を認めるが治療を 要しない)	III (所見を認め、 治療を要する)	IV (身体活動が制 限され、介護要)	V (肝不全・消化管出血を認 め、集中治療を要する)
食道・胃・異所性静脈瘤	-	+ (易出血性でない静脈瘤)	++ (Cb and F2 ≤, or RC+)	+++ (出血の既往+)	
門脈圧亢進所見	-	+ (治療を要しない、 右記所見を一つ以上)	++ (門脈圧亢進性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち 治療を要する所見を1つ以上)		
身体活動制限	-	-	+	++ (日中の50%以上就床)	
消化管出血	-	-	-	-	+
肝不全	-	-	-	-	+

図 2 .

症例追加時の入力項目の保存

患者登録

診断名  
 1. 特発性門脈圧亢進症  
 2. 肝外門脈圧亢進症  
 3. パッド・キアリ症候群

調査対象者番号  
0001

性別  
 1. 男  2. 女

生年月日 (日)  
2000/01/01

年齢  
18 歳

診察スケジュール画面

情報

JP-004-001

確定診断時の所見

- 診断日
- 患者情報
- 既往歴・既往疾患
- 症状
- 血液検査所見
- 上部内視鏡所見
- 画像検査
- 肝臓学的検査
- 治療
- 薬歴

参考: 血液検査入力画面

血液検査所見

1. 白血球数
2. ヘモグロビン
3. 血小板
4. T-Bilirubin
5. AST
6. ALT
7. γGTP
8. Albumin
9. PT
10. アンモニア
11. HbA1c値

参考: 上部消化管内視鏡入力画面

上部内視鏡所見

実施の有無  
 実施  未実施

検査年月日  
2019/01/03

1. 食道静脈瘤  
 なし  あり  
 L:  Ls  Lm  Lj  
 F:  F0  F1  F2  F3  
 C:  Cw  Cb  
 RC:  0  1  2  3
2. 胃静脈瘤  
 なし  あり  
 Lg:  Lg-c  Lg-f  Lg-ef  
 F:  F0  F1  F2  F3

参考: 画像検査入力画面

肝静脈造影検査

実施の有無  
 実施  未実施

検査年月日  
2019/01/11

1. 肝静脈相互吻合
2. しだれ瘤様所見
3. 肝静脈閉塞・狭窄
4. 肝静脈圧較差  
 閉塞肝静脈圧  
 開放肝静脈圧

自動計算  
 肝静脈圧較差  
 肝静脈圧較差 (cmH2O変換)

参考: 治療所見入力画面

治療所見

実施の有無  
 実施  未実施

治療年月日  
yyyy/MM/dd

食道・胃静脈瘤・異径性静脈瘤に対する治療

1. 内視鏡的硬化療法
2. 内視鏡的結紮術
3. BRTO
4. Hassab手術
5. 血行遮断術
6. その他

脾臓結丸療法に対する治療

実施の有無  
 実施  未実施

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

門脈血行異常症の地域分布：2015年全国疫学調査による検討

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	九州大学先端医療イノベーションセンター	名誉教授
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研究センター	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	奈良県立医科大学内科学第三講座	教授
研究協力者	北野 正剛	大分大学	学長

研究要旨：2015年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、各疾患の地域分布を検討した。

2015年全国疫学調査の一次調査では、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4,001診療科に対して、調査前年の1年間に、IPH、EHO、BCSの各疾患で受診した患者数を調査した。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した299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。地域分布の解析では、二次調査で得た居住地や年齢の情報を元に、間接法により、都道府県別のStandardized Prevalence ratio（SPR）を算出して評価した。

二次調査で情報が得られた特発性門脈圧亢進症279人、肝外門脈閉塞症211人、Budd-Chiari症候群112人を解析対象とした。特発性門脈圧亢進症のSPRは、北海道や東北、関東、沖縄に高い傾向を認めた。また、肝外門脈閉塞症は、北海道や東北、中国地方に多く、Budd-Chiari症候群に関しては、東北や瀬戸内海沿岸地域に多く分布していた。

今後、飲酒率や喫煙率の地域分布との相関を検討し、飲酒習慣や喫煙習慣が門脈血行異常症の発生に関与している可能性について評価していく予定である。

A．研究目的

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）の発生要因に関しては、各疾患で諸説はあるものの、未だ結論は得られておらず、ほとんどの症例で原因は不明である。

そこで、門脈血行異常症3疾患の発生要因

の糸口を得るため、2015年の門脈血行異常症・全国疫学調査データを用いて、各疾患の地域分布を検討した。

B．研究方法

2015年に実施した全国疫学調査は、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。

全国疫学調査の一次調査では、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(15,115診療科)から病床規模別に層化無作為抽出法にて4,001診療科を選定した。一次調査の調査内容は、調査前年の1年間に、IPH、EHQ、BCSの各疾患で受診した患者数(男女別)である。IPH、EHQ、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299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、居住地、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。

解析では、二次調査で得た居住地の情報を元に、都道府県別に患者数を集計した。また、二次調査で得た年齢の情報を元に、日本全体での10歳毎の年齢層別患者数を集計し、2014年10月1日時点のわが国の年齢層別人口で除することにより、日本全体での年齢層別有病率(人口1000万対)を算出した。次に、2014年10月1日時点の各都道府県の年齢層別人口を用いて、間接法により、各都道府県における各疾患の期待患者数を推計した。最終的に、各都道府県の患者数を期待患者数で除することにより、Standardized Prevalence ratio (SPR) を算出し、都道府県毎に色分けして図示した。なお、SPRが100よりも高い場合(赤色)は日本平均よりも有病率が高い、

SPRが100よりも小さい場合(緑色)は日本平均よりも有病率が低い都道府県であることを意味する。

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

二次調査で情報が得られた特発性門脈圧亢進症279人、肝外門脈閉塞症211人、Budd-Chiari症候群112人を解析対象とした。

図1に、特発性門脈圧亢進症の地域分布を示す。SPRが100よりも大きい(日本平均よりも有病率が高い)都道府県は、北海道、岩手、宮城、福島、茨城、群馬、埼玉、千葉、東京、新潟、福井、三重、奈良、鳥取、佐賀、

長崎、大分、沖縄、であったが、有意に高い県は奈良のみであった。なお、青森、秋田、山梨、岐阜、和歌山、香川、高知では、二次調査で報告された患者数が0のため、SPRでの評価は困難であった。

図2に、肝外門脈閉塞症の地域分布を示す。SPRが100よりも大きい(日本平均よりも有病率が高い)都道府県は、北海道、宮城、山形、福島、千葉、新潟、富山、福井、静岡、兵庫、鳥取、島根、岡山、山口、高知、大分、宮崎、沖縄、であったが、有意に高い県は北海道、千葉のみであった。なお、岩手、秋田、石川、山梨、岐阜、和歌山、徳島、佐賀、長崎、鹿児島では、二次調査で報告された患者数が0のため、SPRでの評価は参考値とされたい。

図3に、Budd-Chiari症候群の地域分布を示す。SPRが100よりも大きい(日本平均よりも有病率が高い)都道府県は、青森、岩手、宮城、山形、福島、千葉、新潟、大阪、兵庫、奈良、和歌山、鳥取、岡山、広島、徳島、愛媛、福岡、大分、宮崎、沖縄、であったが、有意に高い県は認めなかった。なお、秋田、群馬、富山、石川、福井、山梨、岐阜、愛知、島根、香川、高知、佐賀では、二次調査で報告された患者数が0のため、SPRの信頼性は低い可能性がある。

#### D. 考察

本研究の結果、特発性門脈圧亢進症の有病率は、北海道や東北、関東、沖縄に高い傾向があった。また、肝外門脈閉塞症は、北海道や東北、中国地方に多く、Budd-Chiari症候群に関しては、東北や瀬戸内海沿岸地域に多く分布していた。

これまでのところ、1984年に実施した全国疫学調査において、特発性門脈圧亢進症の患者が東北や北陸に多いことを示した報告がある<sup>3)</sup>。その後の調査で、地域性を示した報

告は認めなかったが、2015年に実施した全国疫学調査の本研究結果において、1984年時の報告と同様の傾向を示したため、この30年間で特発性門脈圧亢進症の地域分布に大きな変動はなさそうである。

肝外門脈閉塞症については、1987年の全国疫学調査において、原発性肝外門脈閉塞症は各地域で低頻度であったことが示されている<sup>4)</sup>。本研究では、北海道、東北、中国地方の有病率が、日本平均よりも高い可能性が得られたが、1987年調査との比較性は困難であった。

Budd-Chiari症候群に関しては、これまでの報告で地域性を検討した報告は認めなかった。本研究結果では、東北や瀬戸内海沿岸地域に多い可能性が考えられたが、発症要因との関連は不明である。

我々は、2015年の全国疫学調査の集計結果<sup>5)</sup>や2012年以降に実施してきた定点モニタリング調査の集計結果<sup>6)</sup>において、Budd-Chiari症候群の患者では飲酒歴や喫煙歴を有する者が日本人平均よりも高い可能性を指摘してきた。すなわち、飲酒習慣や喫煙習慣がBudd-Chiari症候群の発生に関連している可能性が考えられる。しかし、実際の因果関係について究明するためには症例対照研究などの疫学研究手法により検討する必要がある。門脈血行異常症のように患者数が極めて少ない疾患の場合、症例対照研究で検討するために必要な症例数を集めることにも困難が予想される。そこで、飲酒歴・喫煙歴が門脈血行異常症の発生に関連している可能性を検討する一つの手段として、都道府県別の飲酒率・喫煙率と門脈血行異常症3疾患の有病率との相関を検討する生態学的研究も一つの選択肢であるかもしれない。そのような検討は、生態学的研究という研究デザインそのものが有する限界点はあるものの、疾患の関連要因を示唆する一つの所見に

はなりうるであろう。門脈血行異常症は希少疾患であるため、発症要因の解明には困難を極める。しかし、様々な観点から疫学的検討を加えることでその一助となることが期待できる。

#### E．結論

2015年に実施した全国疫学調査のデータを用いて、門脈血行異常症3疾患の地域分布を検討した。今後、飲酒率や喫煙率の地域分布との相関を検討し、飲酒習慣や喫煙習慣が門脈血行異常症の発生に関与している可能性について評価していく予定である。

#### 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) 西川秋佳、他．特発性門脈圧亢進症の有病率に関する疫学的検討．日本公衆衛生雑誌 1987; 34 (2): 85-8.
- 4) 佐々木隆一郎、他．門脈血行異常症 - その病態と対策．疫学 肝外門脈閉塞症．肝胆膵 1991; 22: 559-64.
- 5) 大藤さところ、他．門脈血行異常症に関する全国疫学調査．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班 平成 29 年度報告書．
- 6) 大藤さところ．門脈血行異常症に関する定

点モニタリング調査．日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 平成 27 年度報告書．

#### 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

図1 . 特発性門脈圧亢進症の地域分布 (Standardized Prevalence ratio)

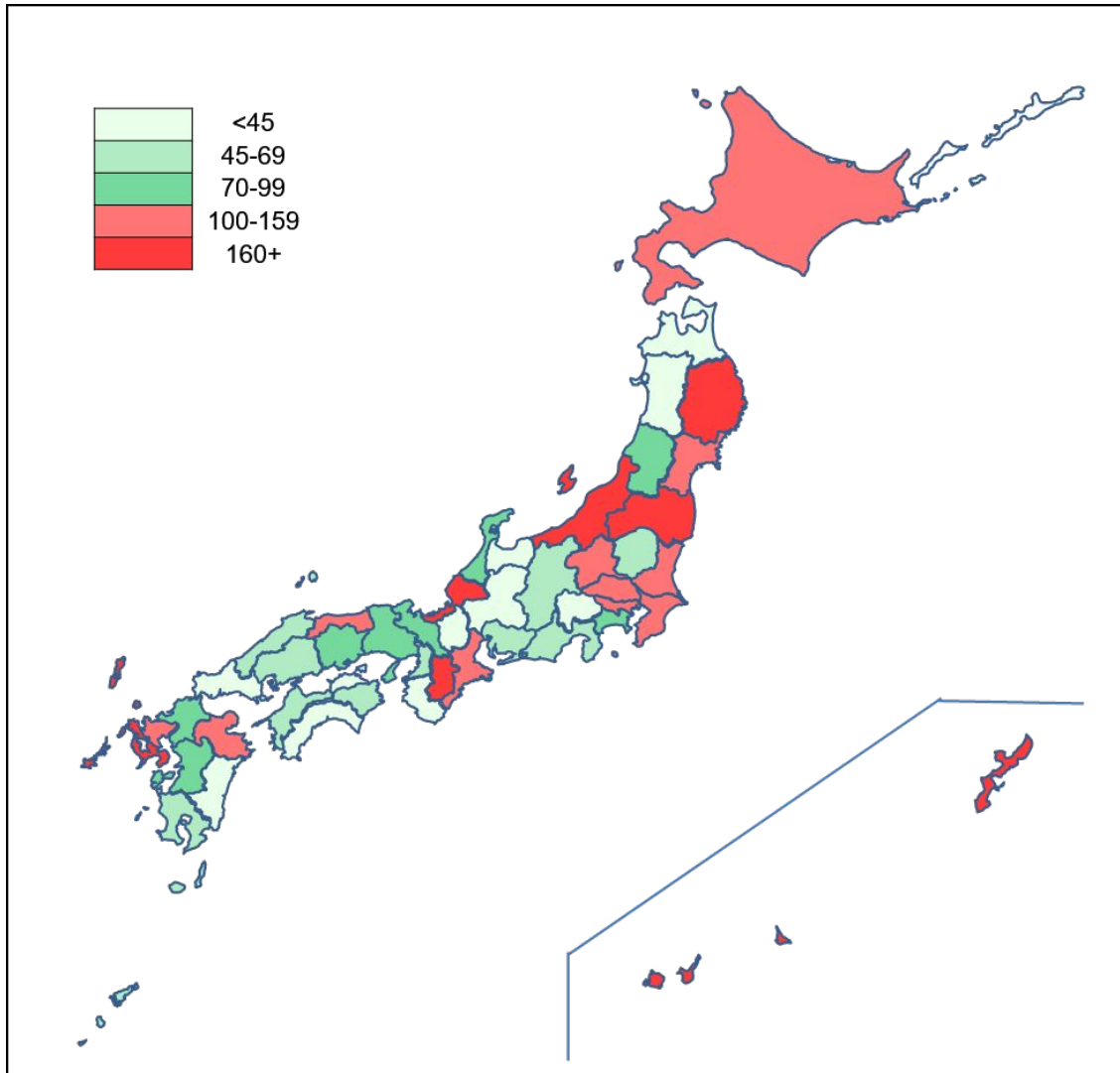


図2 . 肝外門脈閉塞症の地域分布 (Standardized Prevalence ratio)

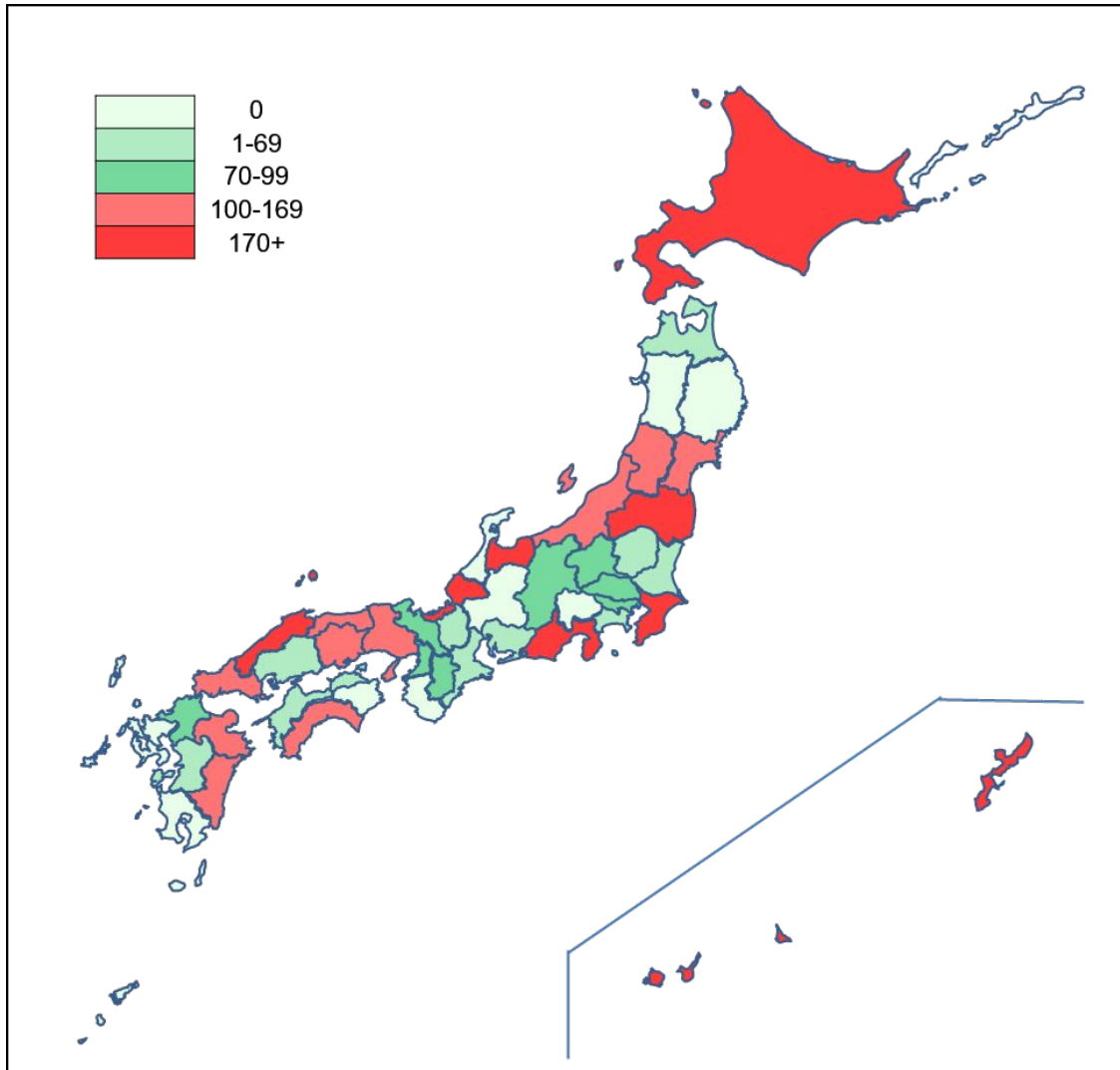
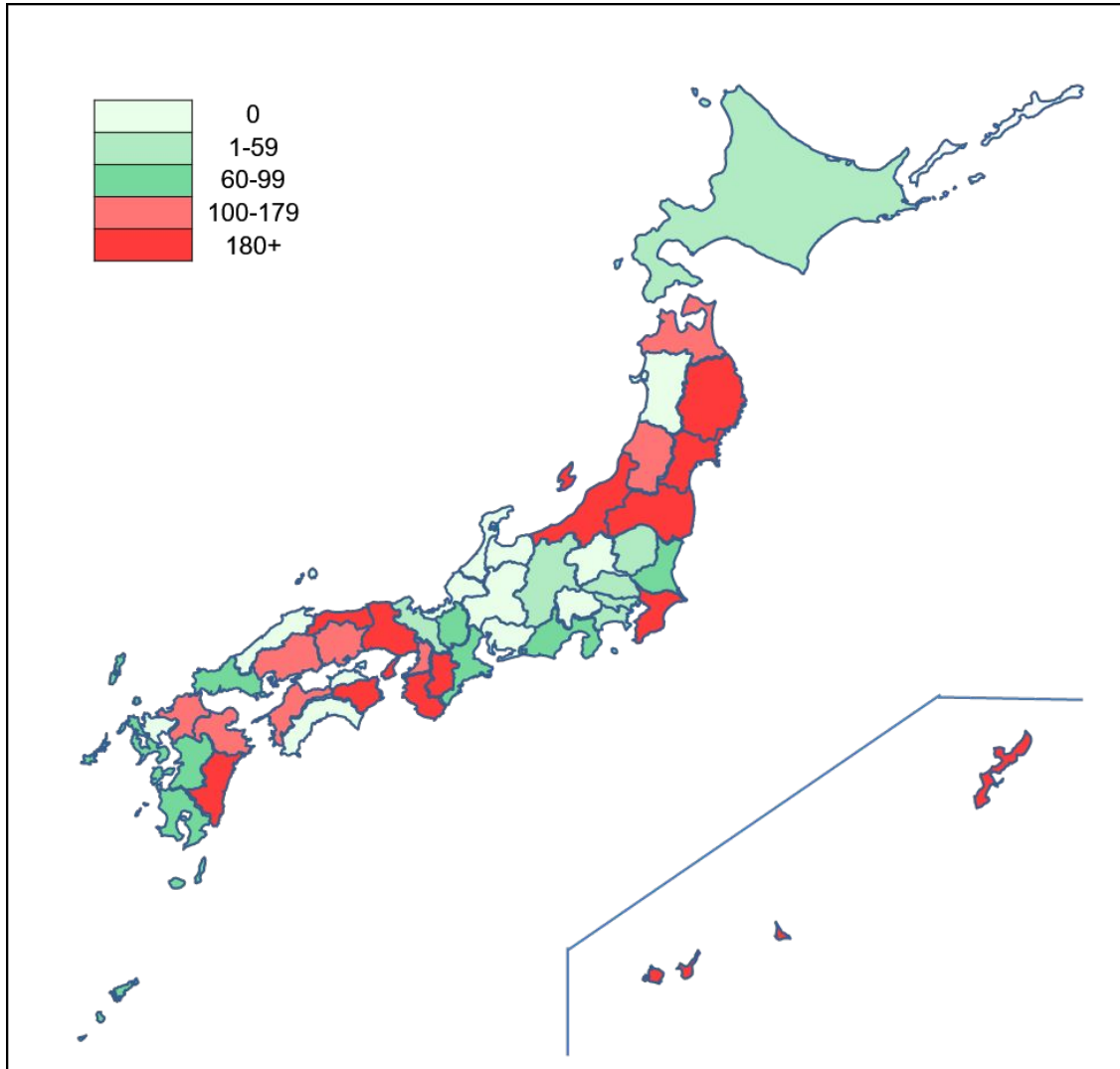




図3 . Budd-Chiari 症候群の地域分布 (Standardized Prevalence ratio)



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

閉塞肝静脈の診断に MRI が有用であった Budd-Chiari 症候群の 1 手術例

研究協力者 國吉 幸男 琉球大学大学院胸部心臓血管外科 教授

研究要旨：我々はこれまで 71 例の Budd-Chiari 症候群(BCS)に対して直達手術を行い、良好な手術成績を報告してきた。術前に再開通できる十分な径を有した閉塞肝静脈を同定することが重要である。閉塞した肝静脈に血流が少ない場合、術前に造影 CT や血管造影検査で閉塞肝静脈を同定・評価することは困難である。今回、閉塞肝静脈の診断に MRI が有用であった 1 例を報告する。さらに今後、BCS 診断における MRI の可能性について報告する。

共同研究者

稲福 斉

琉球大学大学院胸部心臓血管外科 講師

A．研究目的

閉塞肝静脈の同定に MRI が有用であった全肝静脈閉塞の Budd-Chiari 症候群(BCS)の 1 手術例を報告する。

BCS における閉塞肝静脈の画像診断について検討する。

B．研究方法

全肝静脈閉塞の BCS 患者において、術前に造影 CT および腹部超音波検査で診断できなかった閉塞肝静脈に対して単純 MRI 検査を施行した。

また、MRI の多時相血管イメージである 4D PCA(phase contrast angiography)を用いて BCS 術後の評価を行い、今後の可能性について検討した。

C．研究結果

全肝静脈閉塞患者の術前造影 CT および超音波検査で診断の得られなかった患者に単

純 MRI 検査を行い、再開通できると考えられる中肝静脈を確認した。さらに下大静脈入口部の膜様閉塞を確認した。手術適応と判断し直達手術を施行した。術中所見では、肝静脈は 3 本ともに完全閉塞しており、術前に診断した中肝静脈を再開通させた。術後肝機能の著明な改善が得られた。

また、MRI の新しい撮影技術である 4DPCA を用いて同患者の術後評価を行い、狭窄した下大静脈の描出および血流評価が可能であった。

D．考察

我々はこれまで 71 例の BCS に対して直達手術を行い、良好な手術成績を報告してきた。術前に再開通できる十分な径を有した閉塞肝静脈を同定することが重要である。BCS 患者において、肝静脈-下大静脈開口部閉塞または高度狭窄のため肝静脈内の血流が極端に遅く、肝内シャントや側副血行路が発達している場合は血管造影や造影 CT、超音波検査では閉塞肝静脈を正確に捉えることは困難で、手術適応の決定において大きな問題となる。

肝静脈が完全閉塞した場合、造影 CT では肝静脈を描出できないが、MRI は造影剤を用いずに肝静脈を描出できるとの報告がある。我々は全肝静脈閉塞に対して造影 CT および超音波検査で診断のつかなかった肝静脈を MRI にて診断し、手術適応決定に有用であった。近年、MRI 技術の発達により、多時相の血管イメージである 4D PCA(phase contrast angiography)の心血管病変の血行動態把握への有用性が報告されている。我々は最近この MRI を用いて BCS 術後の評価を行った。今後、閉塞肝静脈と IVC の関係や側副血行路が評価できれば、BCS に対する新たな診断方法になると期待される。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

#### E . 結論

全肝静脈閉塞の BCS の閉塞肝静脈診断に MRI が有用であった。

BCS の閉塞肝静脈の診断において、超音波検査と CT 検査に乖離がある場合、MRI が診断補助になる可能性がある。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

Hitoshi Inafuku, Tatsuya Maeda, Yuya Kise, Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi. Long-term outcome after our original operative procedures for 70 consecutive patients with Budd-Chiari syndrome. ESVS 32nd Annual Meeting 2018. Valencia, Spain. 2018.9.26

#### 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

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

小児期発症の門脈血行異常症について

研究分担者 仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 教授

研究要旨：小児期発症の門脈血行異常症について、小児領域の「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班と本研究班との緊密な連携のもとで研究を行った。

具体的には門脈血行異常症分科会で担当している「肝外門脈閉塞症」「特発性門脈圧亢進症」「バッド・キアリ症候群」についての現状の文献的検討と先天性門脈欠損症の診療ガイドライン作成へ向けての門脈血行異常症の診療ガイドラインとの整合性を確認である。

小児領域の研究班と成人領域の本研究班との連携した研究活動は小児から成人までのシームレスな診療体制を構築する上で重要である。

A．研究目的

厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班では担当疾患の一つとして先天性門脈欠損症の研究を続けている。この疾患の移行期を包含する形での診療ガイドラインを作成するためには、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班との連携が不可欠である。

上記を解決するために門脈血行異常症の状況についての知見を共有することを目的とした。

B．研究方法

門脈血行異常症分科会で担当している「肝外門脈閉塞症」「特発性門脈圧亢進症」「バッド・キアリ症候群」についての現状について文献検索を中心に検討した。

併せて「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班で実施している先天性門脈欠損

症についての研究成果を紹介することで、意見交換を行った

（倫理面への配慮）

本研究は既存の公開された研究成果を集積することで実施されたため、個人情報保護に関する各種指針の適用範囲外であった。

C．研究結果

肝外門脈閉塞症について

門脈血行異常症分科会で担当している3疾患のなかでは小児領域において最も多く経験される疾患である。ガイドラインでも記述されている Meso-Rex shunt による治療が小児領域では注目されている。

ただし、文献検索では症例集積研究が中心であり、どのような症例が Meso-Rex shunt の適応となるかについては、未だ明確なコンセンサスが形成されていないことが明らかとなった。

この現状より、今後は小児領域では既存の門脈圧亢進症に対する内視鏡的治療や脾臓

に対する治療に加えて、Meso-Rex shunt の位置づけ・適応などについてコンセンサスを形成していく必要があることが示された。

#### 特発性門脈圧亢進症について

小児では稀であるが、医学中央雑誌での検索では会議録を含めて 39 件が該当した。内容を検証すると、重複を除くと 24 例の症例報告と 1 報の症例集積研究が該当した。

ガイドラインでは表に示す疾患が、本疾患を診断するさいに除外することが示されている。

・肝硬変症
・肝外門脈閉塞症
・バッド・キアリ症候群
・血液疾患
・寄生虫疾患
・肉芽腫性肝疾患
・先天性肝線維症
・慢性ウイルス性肝炎
・非硬変期の原発性胆汁性肝硬変

表：特発性門脈圧亢進症の診断に際して除外すべき疾患

ただ、24 例の症例報告のなかには肝硬変を呈する Bardet-Biedl 症候群の 1 男児例が症例報告として報告されるなど、疾患の正確性を担保していくことの重要性が示唆された。

先天性門脈欠損症についての意見交換  
先天性門脈欠損症のガイドライン作成にむけての意見交換を、「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班での研究成果を踏まえて議論を行った。今後の作業のなかで、既存の門脈血行異常症の診療ガイドラインとの整合性を確認しながら、作業を進めていく予定である。

#### D．考察

門脈血行異常症分科会で担当している「肝外門脈閉塞症」「特発性門脈圧亢進症」「バッド・キアリ症候群」については、「肝外門脈閉塞症」以外は小児領域では非常に稀な疾患と考えられる。そのなかで、希少な症例としての報告が散見されるが、決して正しい診断ではないケースも見受けられた。これらの状況を改善するための体制整備が必要である。

肝外門脈閉塞症については、現在のガイドラインの CQ D-2「肝外門脈閉塞症において、食道・胃静脈瘤の治療として、シャント手術と直達術のどちらが有効か？」における解説に「特に小児の場合は meso-Rex bypass 作成の成績が良好である。」と記載されている。しかし小児領域では Meso-Rex shunt の位置づけ・適応などについてのコンセンサスが得られているとは言えない状況であることより、今後の作業を進めていくことが必要である。

先天性門脈欠損症についてはガイドライン作成にむけて「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班と本研究班との共同作業を通じて、既存の門脈血行異常症の診療ガイドラインとの整合性を確認しながら、作業を進めていくことが重要である。

#### E．結論

小児期発症の門脈血行異常症について「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班との連携した研究活動は小児から成人までのシームレスな診療体制を構築する上で重要であり、今後もこの枠組みでの研究を推進していく予定である。

#### 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

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

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

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（2017年）  
- 平成30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 帝京大学医療技術学部 学部長

**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、2017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215例（非昏睡型122例，急性型55例，亜急性型38例）とLOHF8例が登録され，肝炎症例は176例（非昏睡型100例，劇症肝炎急性型34例，亜急性型35例，LOHF7例），肝炎以外の症例が47例（非昏睡型22例，急性型21例，亜急性型3例，LOHF1例）であった。2017年の症例も2010~2016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。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3例，既往感染が1例で，キャリア15例の27%に相当し，前年よりも減少したが，全例が死亡で予後不良であった。合併症の頻度，内科的治療に関しては，2016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4例（4.0%），急性型が5例（14.7%），亜急性型が14例（40.0%）で，肝炎以外の症例2例（4.3%）で行われ，亜急性型での実施頻度が増加していた。

## 共同研究者

中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 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，2015年までの症例で見られた動向が継続していることを確認した[12]。そこで平成30年度は，2017年に発症した症例の全国調査を基に，その後の動向を解析した。

## 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494診療科および日本救急医学会の会員が所属する525診療科からなる計775施設を対象として，厚労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。392診療科（回収率38.4%）から回答があり，症例のあった114診療科の378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 93 診療科 (81.6%) から 7 症例の重複を除くと計 217 症例 (57.4%) の登録があった。記載内容に不明点がある 84 症例に関して 3 次調査を実施して、236 でデータベースが確定した。その結果、8 例が基準に合致せず\*、これらと病態の異なる 1 歳未満の 5 症例を除外した計 223 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。

\*肝硬変 2 例、アルコール性肝疾患 2 例、肝癌末期 1 例、基準値の逸脱など 3 例。

## C. 成績

### 1. 病型分類 (図 1, 2)

診断基準に合致した 223 例は、急性肝不全 215 例 (96.4%) と LOHF 8 (3.6%) で、急性肝不全は非昏睡型 122 例 (56.7%) と昏睡型 93 例 (43.3%) に分類され、昏睡型は急性型 55 例 (59.1%: 急性肝不全の 25.6%) と亜急性型 38 例 (40.9%: 急性肝不全の 17.7%) に区分された (図 1)。一方、急性肝不全は肝炎症例 169 例 (78.6%) と、肝炎以外が成因の 46 例 (21.4%) に区分され、肝炎症例は非昏睡型 100 例 (59.2%)、急性型 34 例 (20.1%)、亜急性型 35 例 (20.7%) に、肝炎以外の症例は非昏睡型 22 例 (47.8%)、急性型 21 例 (45.7%)、亜急性型 3 例 (6.5%) に分類された。なお、LOHF の 8 例は肝炎 7 例 (87.5%)、肝炎以外 1 例 (12.5%) であった。従って、非昏睡型、急性型、亜急性型、LOHF は、全体ではそれぞれ 122 例 (54.7%)、55 例 (24.7%)、38 例 (17.0%)、8 例 (3.6%)、肝炎症例では 100 例 (56.8%)、34 例 (19.3%)、35 例 (19.9%)、7 例 (4.0%)、肝炎以外の症例では 22 例 (46.8%)、21 例 (44.7%)、3 例 (6.4%)、1 例 (2.1%) であった (図 2)。また、従来の劇症肝炎、LOHF に相当するのは 76 例 (34.1%) で、その病型は急性型 34 例 (44.7%)、亜急性型 35 例 (45.1%)、LOHF 7 例 (9.2%) であった。

### 2. 背景因子 (表 1)

肝炎症例は急性肝不全は何れの病型も男女ほぼ同数 (男比率: 45.7%~49.0%) であったが、LOHF は男が多かった (71.4%)。肝炎以外の症例は非昏睡型では男が多く (72.7%)、

急性型は男女ほぼ同数で (52.4%)、亜急性型は 3 例全て女性、LOHF の 1 例は男性であった。

患者年齢に関しては、肝炎症例は非昏睡型 (歳; 平均±SD: 51.3±20.9) で最も若年で、急性型 (54.2±21.4) と亜急性型 (54.1±18.4) がこれに次ぎ、LOHF (70.4±10.6) が最も高齢であった。肝炎以外の症例は非昏睡型 (64.7±15.4) が最も高齢で、急性型 (59.5±23.9)、亜急性型 (49.3±40.7) の順に若齢であったが、ばらつきが大きく明らかな傾向とは見なされなかった。LOHF の 1 例は 60 歳であった。

B 型キャリアの頻度は、肝炎症例では非昏睡型が 9.4%、急性型が 2.9%、亜急性型が 11.4%、LOHF が 12.5% であったが、肝炎以外の症例は急性型に 1 例 (4.8%) のみ認められた。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 58.6%、急性型が 54.5%、亜急性型が 52.5%、LOHF が 85.7% 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 81.8%、急性型が 84.2% と高率であったが、亜急性型 (33.3%)、LOHF (0%) では低率であった。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 223 例の成因は、ウイルス性が 58 例 (26.0%) で、その内訳は A 型 13 例 (5.8%)、B 型 36 例 (16.1%)、C 型 0 例 (0%)、E 型 6 例 (2.7%)、その他ウイルス 3 例 (1.3%) であった。薬物性 (肝炎) は 32 例 (14.3%)、自己免疫性は 42 例 (18.8%)、成因不明は 38 例 (17.0%)、評価不能は 6 例 (2.7%)、肝炎以外は 47 例 (21.1%) であった。

病型別では、非昏睡型 (122 例) はウイルス性が 34 例 (27.9%) で、A 型 10 例 (8.2%)、B 型 19 例 (15.6%)、E 型 2 例 (1.6%)、その他ウイルス 3 例 (2.5%) であった。薬物性は 19 例 (15.6%)、自己免疫性は 27 例 (22.1%)、成因不明が 16 例 (13.1%)、評価不能は 4 例 (3.3%) で、肝炎以外の症例は 22 例 (18.0%) であった。

急性型 (55 例) はウイルス性が 16 例 (29.1%) で、A 型 3 例 (5.5%)、B 型 11 例 (20.0%)、E 型 2 例 (3.6%) と分類された。薬物性は 4 例 (7.3%)、自己免疫性は 4 例



(7.3%), 成因不明は9例(16.4%), 評価不能は1例(1.8%)で、肝炎以外は21例(38.2%)であった。

亜急性型(38例)はウイルス性が6例(15.8%)で、B型が5例(13.2%), E型が1例(2/6%)であった。薬物性は7例(18.4%), 自己免疫性は10例(26.3%)で、成因不明は12例(31.6%)で、肝炎以外が3例(7.9%)であった。

LOHF(8例)はウイルス性が2例(25.0%)で、B型とE型がそれぞれ1例(12.5%)であった。薬物性は2例(25.0%), 自己免疫性は1例(12.5%), 成因不明例は1例(12.5%), 評価不能が1例(12.5%)で、肝炎以外も1例(12.5%)認められた。

一方、肝炎症例(176例)に限定すると(図4), 各成因の比率はウイルス性33.0%, 薬物性18.2%, 自己免疫性23.9%, 成因不明例21.6%, 評価不能3.4%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(100例)ではウイルス性34.0%, 薬物性19.0%, 自己免疫性27.0%, 成因不明16.0%, 評価不能4.0%, 急性型(34例)では夫々47.1%, 11.8%, 11.8%, 26.5%, 2.9%, 亜急性型(35例)では17.1%, 20.0%, 28.6%, 34.3%, 0%, LOHF(7例)では28.6%, 28.6%, 14.3%, 14.3%, 14.3%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17.9%と低率であるが、急性型は54.8%, 亜急性型は55.9%, LOHFは100%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13.9%, 昏睡型が20.0%と何れも低率であったのに対して、死亡例は非昏睡型が16.7%と低率であるが、昏睡型が67.9%と高率であり、移植例は非昏睡型100%, 昏睡型全体84.2%とさらに高率であった。

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38.2%, 脳浮腫が10.5%, 消化管止血が11.8%, 腎不全が42.1%, DICが27.6%, 心不全が5.3%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ13.0%, 0%, 4.0%, 11.0%, 13.0%, 2.0%で、何れもよ

り低率であった。

一方、肝炎以外の症例では、感染症が40.4%, 消化管出血が17.0%, 腎不全が61.7%, DICが53.2%, 心不全が27.7%で合併していたが、脳浮腫は2.1%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), 非昏睡型は0の症例が70.0%を占めており、内科的治療による救命率は97.1%と高率であった。また、非昏睡型では、合併症数1, 2の症例でも、66.7%と75.0%が救命された。一方、3以上の症例は3.0%に過ぎず、稀であった。なお、合併症の認められない症例は昏睡型、肝炎以外の症例でも予後良好であった。内科的治療による救命率は、肝炎症例の急性型が90.0%, 亜急性型が100%, LOHFが100%, 肝炎以外の症例は全体で88.9%であった。肝炎症例では、急性型は合併症数が1の場合の救命率は60.0%であったが、2以上の場合は1例を除いて全例が死亡していた。一方、亜急性型、LOHFおよび肝炎以外の症例は、合併症が1つでも認められると予後不良であり、内科的治療による救命率はそれぞれ17.6%, 0%, 27.8%であった。

#### 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64.7%と75.8%, 亜急性型では80.0%と76.5%, LOHFでは42.9%と28.6%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16.0%, 11.0%と低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の69.7%, 亜急性型の77.1%, LOHFの71.4%で投与され、非昏睡型における使用頻度も65.7%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19.0%, 急性型では29.4%, 亜急性型では17.1%, LOHFでは14.3%で実施されていた。また、抗凝固療法は非昏睡型では17.0%, 急性型では8.8%, 亜急性型では17.1%, LOHFでは42.9%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、プロスタグランジン製剤、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あった。

肝移植は肝炎症例では非昏睡型4例(4.0%), 急性型5例(14.7%), 亜急性型18例(40.0%)で施行されていたが、LOHFでの実施例はなかった。また、肝炎以外の症例で

も非昏睡型と亜急性型で各 1 例の計 2 例 (4.3%) 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 87.5%、急性型が 44.8%、亜急性型が 33.3%、LOHF が 14.3%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 80.0%、亜急性型が 92.9% で、全体では 91.3%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 88.0%、急性型が 50.0%、亜急性型が 57.1%、LOHF が 14/3%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 57.1%、急性型が 28.6%、亜急性型が 0%、LOHF が 0%であった。肝移植実施例の 2 例で非昏睡型は死亡、亜急性型は救命された。この結果、肝移植例も含めた全体の救命率は非昏睡型が 68.2%、急性型が 28.6%、亜急性型が 33.3%、LOHF が 0%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 91.2%、薬物性 (肝炎) 88.9%、自己免疫性 91.7%、成因不明例 87.5% 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 38.5%、亜急性型が 20.0% で、LOHF が 0% で、その内訳は A 型が急性型 3 例で 2 例が救命され (66.7%)、B 型は急性型と亜急性型が何れも 25.0%、LOHF が 0% であった。B 型は急性感染例が急性型 33.3%、亜急性型は 1 例で救命されたが、キャリア例は急性型、亜急性型、LOHF と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 50.0% であったが、亜急性型と LOHF は全例が死亡した。自己免疫性は急性型と亜急性型が何れも 50.0%、LOHF は 1 例で救命された。成因不明例は急性型 42.9%、亜急性型が 50.0%、LOHF 0% であった。肝炎以外の症例は非昏睡型でも 57.1% と低率で、急性型は 28.6%、亜急性型と LOHF 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 13 例、E 型 6 例の計 19 例が登録され、急性肝不全、LOHF 全症例の 8.5%、肝炎症例の 10.8% を占めていた。

A 型は東京都と鳥取県が 3 例、福島県、茨城県、埼玉県、神奈川県、長野県、兵庫県、

広島県、が各 1 例で、地域的偏りは見られなかった。一方 E 型は北海道と東京が各 2 例、神奈川県と岡山県が各 1 例であった。

糞口感染症全体では、男 12 例 (63.2%)、女 7 例 (36.8%) で、A 型は男 7 例、女 6 例であったが、E 型症例は男 5 例、女 1 例が男が多かった。年齢は 23~78 歳に分布しており、60 歳未満が 11 例 (57.9%)、60 歳以上が 8 例 (42.1%) で、A 型はそれぞれ 8 例と 5 例、E 型は何れも 3 例であった。病型は非昏睡型 13 例 (68.4%) で、急性型は 4 例 (21.1%)、亜急性型と LOHF が各 1 例 (5.3%)、A 型はそれぞれ 10 例、3 例、0 例、0 例、E 型はそれぞれ 3 例、1 例、1 例、1 例であった。合併症は 5 例 (26.3%) で認められ、1 種類が 3 例、3 種類と 4 種類が各 1 例であった。A 型は 12 例が救命され、1 例は内科的治療で死亡した。一方、E 型は死亡例と肝移植例が各 3 例で、内科的治療による救命例はなかった。

## 8. B 型症例の特徴 (図 6, 7)

B 型は 36 例で全体の 16.1%、肝炎症例の 20.5% に相当した。感染形式は急性感染 21 例 (58.3%) とキャリア 15 例 (41.7%) に分類された (図 6)。急性感染例は非昏睡型が 11 例 (52.4%)、急性型が 9 例 (42.9%)、亜急性型が 1 例 (4.8%) であった。一方、キャリア例は非昏睡型が 8 例 (53.3%) で、急性型が 2 例 (13.3%)、亜急性型が 4 例 (26.7%)、LOHF が 1 例 (6.7%) であった。

急性感染例では非昏睡型 11 例全例 (100%) が内科的治療で救命された。しかし、急性型は 9 例中 2 例 (22.2%) が内科的治療で救命され、4 例は死亡、3 例は肝移植が実施されたが、うち 1 例は死亡した。亜急性型の 1 例は内科的治療で救命された。一方、キャリア例は非昏睡型 8 例のうち 5 例 (62.5%) が内科的治療で救命された。しかし、昏睡型 7 例では亜急性型の 1 例が肝移植を実施されて救命されたが、他の 6 例は内科的治療で死亡した。

キャリア 15 例のうち 14 例 (93.3%) は肝不全発症前から HBs 抗原が陽性で、うち 3 例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、1 例 (6.7%) 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 11 例 (73.3%)、

抗原陽性キャリア例における再活性化例」が3例(20.0%),「既往感染からの再活性化例」が1例(6.7%)で、計4例(26.7%)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6例(45.4%),急性型が1例(9.1%),亜急性型が2例(18.2%),LOHFが1例で(9.1%),非昏睡型の5例(45.5%)が内科的治療で救命され、亜急性型の1例が肝移植によって救命されたが、その他の症例は死亡した。このため救命率は内科的治療では50.0%,全体では54.5%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2例(66.7%),亜急性型1例(33.3%)で、誘因は乳癌の化学療法が1例(33.3%),側頭動脈血管炎と関節リウマチに対する免疫抑制療法が各1例の計2例(66.7%)で、これら全例が内科的治療で死亡した。

「既往感染からの再活性化例」は1例で、大腸癌に対する化学療法が誘因の急性型で、内科的治療によって死亡した。

## 9. 薬物性症例の実態(図8)

薬物性は34例で全体の15.2%を占めており、そのうち肝炎症例は32例(94.1%)で、肝炎症例の18.2%に相当した。

肝炎症例は非昏睡型が19例(59.4%),急性型が4例(12.5%),亜急性型が7例(21.9%),LOHFが2例(6.3%)で、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、8例(25.0%)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、免疫チェックポイント阻害薬による症例はなく、生活習慣病の治療薬が大部分を占めていた。肝炎症例における診断根拠は、臨床経過が19例(59.4%)D-LSTが11例(34.4%),JDDWスコアが2例(6.3%)であった。一方、肝炎以外の中毒性症例は2例ともアセトアミノフェンないしこれを含む薬物の大量内服であった。

中毒性も加えた全34症例では4例で肝移植が実施され、内科的治療で20例、肝移植で3例が救命された。従って、内科的治療を実施した30例での救命率は66.7%,全症例での救命率は67.6%であった。内科的治療に

よる救命率は非昏睡型が88.8%,急性型が50.0%,亜急性型とLOHFが0%であった。肝移植は非昏睡型1例と亜急性型3例で実施され、亜急性型の1例以外は救命された。従って、肝移植実施例も加えた全症例での救命率は非昏睡型が89.5%,急性型が50.0%,亜急性型が28.6%,LOHFが0%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42例で、全体の18.8%,肝炎症例の23.9%を占めていた。その内訳は、非昏睡型が27例(64.3%),急性型が4例(9.5%),亜急性型が10例(23.8%),LOHFが1例(2.4%)であった。

国際診断基準のスコアは32例(76.2%)で評価されており、10点未満は5例(11.9%)で、10~15点は17例(40.5%),16点以上は10例(23.8%)であった。血清IgG濃度は最低415mg/dL,最大4,922mg/dLで、2,000mg/dL以上は24例(57.1%),1,870mg/dL以上2,000mg/dL未満は4例(9.5%),1,870mg/dL未満は14例(33.3%)であった。一方、抗核抗体は32例(76.2%)が40倍以上の陽性例で、160倍以上の症例は18例(42.9%)であった。

治療としては41例(97.6%)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9例(21.4%),32例(76.2%)で静脈内大量投与が行われていた。42例中28例(66.7%)が救命され、内科治療を実施した35例における救命率は74.3%であった。肝移植を実施した7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91.7%,急性型とLOHFが50.0%,LOHFは100%であった。肝移植を施行したのは非昏睡型3例と亜急性型4例で全例が救命され、これを加えて救命率は、それぞれ92.6%と70.0%であった。

## 11. 成因不明例の特徴(図10)

成因不明例は38例で、全体の17.0%,肝炎症例の21.6%を占めていた。その病型は非昏睡型が16例(42.1%),急性型が9例(23.7%),亜急性が12例(31.6%),LOHFが1例(2.6%)であった。

成因不明例の救命率は全体では71.1%で、内科的治療を実施した30例では66.7%,肝移植を実施した8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87.5%,急性型は42.9%,亜急性は

50.0% , LOHF は 0%であった。肝移植は急性型 2 例と亜急性型 6 例で実施され、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 87.5% , 急性型が 55.6% , 亜急性が 66.7% , LOHF が 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 47 例で、急性肝不全、LOHF 全体の 21.1%を占めており、その病型は非昏睡型が 22 例 (46.8%) , 急性型が 21 例 (44.7%) , 亜急性型が 3 例 (6.4%) , LOHF が 1 例 (2.1%)であった。性別は男 28 例 (59.6%) , 女 19 例 (40.4%)であり、男の比率は非昏睡型が 72.7% , 昏睡型が 52.0%であった。年齢は 1~87 歳に分布し、30 歳以下は 6 例 (12.8%) , 31~60 歳が 11 例 (23.4%) , 61 歳以上が 30 例 (63.8%)であった。

成因は循環不全が 31 例 (66.0%)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、Budd-Chiari 症候群などが含まれていた。次いで多かったのは肝切除後肝不全が 5 例 (10.6%)で、悪性腫瘍の肝浸潤が 4 例 (8.5%) , 代謝性が 3 例 (6.4%) , 薬物中毒が 2 例 (4.3%)であった。代謝性の 3 例は Wilson 病が 2 例、肝アミロイドーシスが 1 例であった。その他に血球貪食症候群が 2 例 (4.3%)登録されていた。

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 16 例 (34.0%) , 血液濾過透析は 21 例 (44.7%)で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では 13.6%と 22.7% , 昏睡型で 52.0%と 64.0%で、後者が高率であった。

肝炎以外では、肝移植は非昏睡型の循環不全症例 (Budd-Chiari 症候群)と亜急性型の Wilson 病症例で実施され、前者は死亡し、後者が救命された。内科治療による救命率は全体で 40.0%で、非昏睡型が 57.1% , 急性型が 28.6% , 亜急性型と LOHF が 0%で、肝移植実施例も含めた救命率はそれぞれ 54.5% , 28.6% , 33.3% , LOHF が 0%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、2017 年に発症した 223 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 76 例 (急性型 34 例 , 亜急性型 35 例)と 7 例、急性肝炎重症型は 100 例、肝炎以外の症例は 47 例であった。2017 年は肝炎症例、肝炎以外の症例ともに登録症例数が 2016 年よりも少なかった (図 12) 。2010~2015 年の 6 年間は計 1,603 例 (267 例/年)が登録され、劇症肝炎と LOHF に相当する肝炎例は 592 例 (99 例/年: 急性型 51 例/年 , 亜急性型 48 例/年)と 46 例 (8 例/年) , 急性肝炎重症型は 107 例/年、肝炎以外の症例は 54 例/年であった [11]。1998~2003 年は劇症肝炎 634 例 (106 例/年: 急性型 53 例/年 , 亜急性型 53 例/年)と LOHF 64 例 (9 例/年)が [13] , 2004~2009 年はそれぞれ 460 例 (77 例/年: 32 例/年 , 39 例/年)と 28 例 (5 例/年)が登録されていた [14]。従って、肝炎症例の登録総数は、2010 年以降は増加したが、2017 年は 2004~2009 年と同等の状態に戻り、肝炎以外の登録症例数も同様に減少していた。症例数の減少によるのか、アンケート調査の回収率の低下によるのかは 2018 年の症例の全国調査も参考にして評価する必要がある。

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] , 2017 年は LOHF 以外は女が多く、これは 2016 年でも見られた傾向であり [12] , 自己免疫性症例が増加に起因すると考えられた。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 [11-14] , この傾向は 2017 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、2016 年までと変わりなかった [12]。

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 2017 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%で [12] , 2017 年も 29.1% , 47.1%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 [12], 2017 年も 15.8%と 17.1%とやや増加したが, 以前より低値の状態が続いていた。また, 2010 年以降は A 型は昏睡型が減少していたが, 2017 年も A 型の 76.9%は非昏睡型であり, 昏睡型におけるウイルス性症例の減少に寄与していると考えられた。

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 [14], 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かった [12]。しかし, 2017 年は HBs 抗原陽性が 3 例, 既往感染が 1 例の計 4 例 (26.7%) であり, 明らかに減少していた。

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 [13]。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危惧された [12]。しかし, 2017 年はリツキシマブによる症例はなく, HBs 抗原陽性例は免疫抑制療法が 2 例と固形癌の化学療法が 1 例, 既往感染例は固形癌の化学療法が 1 例であり, 血液領域での予防対策が再度強化されている実態が窺われた。なお, 2017 年の再活性化症例 4 例は全例が死亡しており, 免疫抑制療法と固形癌の化学療法の領域でも, HBV 再活性化予防の啓発活動を継続する必要がある。

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で [12], 2017 年もこの傾向が続いていた。2010~2015 年は非昏睡型の成因は, 自己免疫性が全体では 10.0%, 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 [12], 2017 年はそれぞれ 22.1%と 27.0%と更に多くなっていた。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かったが, 2017 年は。しかし, 2017 年は急性型における自己免疫性症例は, 全体の 7.3%, 肝炎症例の 11.8%と増加していた。亜急性型でも自己免疫性が増加しており, 2010~2015 年は 13.7%と 14.9%であったが [11], 2016 年は 24.5%と 26.7% [12], 2017 年は 26.3%と 28.6%とこの傾向が続いている。

2017 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, 2016 年までの症例と大きな差異は見られていない。しかし, 亜急性型であっても救命例は肝萎縮の頻度が低率で, 死亡例における比率も急性型と同等であったことは, 新たな動向として注目される。一方, 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, 2017 年の症例でも確認された。また, 肝炎症例の治療も 2016 年までと大きな変化はないが, 抗凝固療法の実施頻度が DIC の合併率に比して低率であったことが注目された。一方, 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%存在することは, 2016 年までと同様であった。肝移植実施率は非昏睡型が 4.0%, 急性型が 14.7%, 亜急性型が 40.0%, LOH が 0%で, 亜急性型で増加していた。

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% [13], 2004~2009 年はそれぞれ 48.7%, 24.4%, 13.0%であったのに対して [14], 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が [12], 2017 年はそれぞれ 44.8%, 33.3%, 14.3%であり, 亜急性

型で予後が若干向上していた。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% [12]，2017年は87.5%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たが [12]，2017年はA型，E型とも昏睡型が登録され，前者は13例中1例，後者は6例中3例が内科的治療で死亡していた。2015年まではA型症例が高齢化し，合併症を併発して，救命率が低下しており [11]，その動向を今後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ないし肝移植を実施されており，2016年までと同様に予後不良であった。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50.0%，50.0%，49.2%，亜急性型はそれぞれ0%，50.0%，50.0%で，自己免疫性と成因不明例では病型による予後の差異が明確でなくなっていた。これら病型別の予後に関しても，2018年以降の動向を観察する必要がある。

肝炎以外の症例は，2017年も循環不全による症例は最も多かった。その他の成因では肝切除後肝不全が5例登録されていたことが注目された。また，救命率は肝炎症例よりも低率であることは，2010~2016年の症例と同様であった [11, 12]。

## E. 結語

2017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は減少していたものの根絶はできず，全例死亡で予後不良であることが確認された。また，肝炎以外の症例では肝切除後肝不全の症例が多数登録されたことが注目された。これらの動向に関しては，2018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. 持田 智, et al. 分担研究報告書（全体研究）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」。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」平成29年度報告書
13. Fujiwara K, et al. *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
14. Oketani M, et al. *Hepatol Res* 43: 97-105, 2013.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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* 2018 June 53 (6): 752-769.

Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, **Mochida S**, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ. A novel model to predict 1-month risk of transplant or death in hepatitis A-related acute liver failure. *Hepatology* 2018 Sep 8. doi: 10.1002/hep.30262. [Epub ahead of print]

#### 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 (2017年: 223例)

肝 炎	非昏睡型 (n=100)	急性型 (n=34)	亜急性型 (n=35)	LOHF (n=7)
男:女	49:51	16:18	16:19	5:2
年齢(平均±SD)	51.3±20.9	54.2±21.4	54.1±18.4	70.4±10.6
HBV carrier (%)	9.4	2.9	11.4	12.5
基礎疾患(%)	58.6	54.5	52.5	85.7
薬物歴(%)	55.7	67.6	59.4	85.7
肝炎以外	非昏睡型 (n=22)	急性型 (n=21)	亜急性型 (n=3)	LOHF (n=1)
男:女	16:6	11:10	0:3	1:0
年齢(平均±SD)	64.7±15.4	59.5±23.9	49.3±40.7	60
HBV carrier (%)	0	4.8	0	0
基礎疾患(%)	81.8	84.2	33.3	0
薬物歴(%)	68.2	65.0	66.7	0

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 (n= 76)			急性型 (n= 34)			亜急性型 (n= 35)			LOHF (n= 7)		
	生存			生存			生存			生存		
体温変動 <sup>a</sup>	5/67 (7.5)			3/29 (10.3)			1/31 (3.2)			1/7 (14.3)		
	4/20	1/33*	0/14*	3/12	0/14	0/3	1/7	0/13	0/11	0/1	1/6	-
黄疸	68/76 (89.5)			27/34 (79.4)			35/35 (100)			6/7 (85.7)		
	17/21	32/36	19/19	9/13	13/16	5/5	7/7	14/14	14/14	1/1	5/6	-
腹水	52/76 (68.4)			19/34 (55.9)			26/35 (74.3)			7/7 (100)		
	13/21	26/36	13/19	5/13	10/16	4/5	7/7	10/14	9/14	1/1	6/6	-
痙攣	3/67 (4.5)			3/31 (9.7)			0/29 (0)			0/7 (0)		
	1/19	2/34	0/14	1/13	2/15	0/3	0/5	0/13	0/11	0/1	0/6	-
頻脈 <sup>b</sup>	26/66 (39.4)			11/28 (39.3)			11/31 (35.5)			4/7 (57.1)		
	7/20	12/33	7/13	4/12	5/14	2/2	2/7	4/13	5/11	1/1	3/6	-
呼吸促迫 <sup>c</sup>	25/53 (47.2)			12/24 (50.0)			11/25 (44.0)			2/4 (50.0)		
	6/15	12/24	7/14	3/9	6/11	3/4	3/5	4/10	4/10	0/1	2/3	-
肝濁音界消失	11/36 (30.6)			4/17 (23.5)			3/15 (20.0)			4/4 (100)		
	1/12	6/17	4/7	0/7	3/9	1/1	0/4	0/5	3/6	1/1	2/3	-
羽ばたき振戦	37/61 (60.7)			14/26 (53.8)			19/28 (67.9)			4/7 (57.1)		
	12/17	13/29	12/15	6/10	5/12	3/4	5/6	5/11	9/11	1/1	3/6	-
肝性口臭	11/34 (32.4)			7/18 (38.9)			4/12 (33.3)			0/4 (0)		
	3/10	5/15	3/9	2/6	3/8	2/4	1/3	2/4	1/5	0/1	0/3	-
下腿浮腫	25/56 (44.6)			8/27 (29.6)			12/23 (52.2)			6/6 (100)		
	3/17 <sup>&amp;</sup>	19/30	4/9 <sup>&amp;*</sup>	2/12	5/13	1/1	1/5	8/11	3/7	-	6/6	-

<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

\* p<0.05 vs 生存, &p<0.05 vs 死亡例 by square tests and residual analysis.



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=76)			急性型(n=34)			亜急性型(n=35)			LOHF (n=7)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	32.2±24.4			42.1±33.9			25.4±9.2			21.6±7.7
	23.0±4.6	38.3±32.5	29.6±11.3	22.6±5.1	58.5±40.6	32.2±9.8	24.5±4.3	22.3±6.5	29.1±12.0	
PT (%)	29.0±13.0			26.1±13.9			31.4±11.6			35.1±14.3
	33.9±9.0	29.5±15.7	25.1±10.0	36.4±10.0	20.3±13.0	19.4±11.6	29.9±6.8	37.3±14.1	26.9±9.2	
PT-INR	2.7±1.9			3.3±2.8			2.2±0.7			2.0±0.6
	2.0±0.4	3.1±2.7	2.7±1.0	1.9±0.5	4.5±3.6	3.3±2.8	2.2±0.4	1.9±0.5	2.6±0.9	
HPT (%)	22.2±12.3			21.9±9.8			23.0±19.2			-
	28.9±8.0	22.4±15.6	12.0±2.8	28.9±8.0	14.8±5.0	-	-	45.0	12.0±2.8	
AT (%)	42.6±20.0			47.5±22.2			35.0±15.7			45.8 ± 1.8
	49.6±22.1	33.2±13.1	48.6±22.0	58.0±18.8	31.0±14.5	54.5±27.1	28.5±15.1	32.0±12.1	43.9±18.9	
Albumin (g/dl)	3.0±0.6			3.1±0.6			2.9±0.6			2.5 ± 0.3
	3.1±0.5	2.8±0.7	3.1±0.5	3.2±0.4	3.1±0.7	2.9±0.4	2.9±0.5	2.6±0.6	3.2±0.6	
T.Bil (mg/dL)	13.5±10.7			6.9±5.1			19.0±11.1			18.3±11.4
	8.3±6.1	14.5±12.1	17.2±9.9	4.9±3.6	8.2±6.1	7.0±3.3	12.3±5.8	21.4±14.2	20.2±9.2	
D.Bil (mg/dL)	9.5±8.1			3.9±3.3			13.1±8.3			15.2±8.9
	6.0±4.8	10.9±9.3	11.1±8.3	3.3±2.9	4.6±3.7	3.6±3.6	9.0±4.8	15.5±9.9	13.3±8.0	
D/T 比	0.6±0.1			0.6±0.2			0.7±0.1			0.7±0.1
	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.2	0.6±0.2	0.6±0.1	0.5±0.3	0.7±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1	
AST (IU/L)	486 [33-24861]			2245 [42-24861]			276 [33-2440]			116 [50-305]
	727 [55-8019]	305 [33-24861]	509 [70-5242]	2245 [83-8019]	2303 [42-24861]	2250 [382-5242]	436 [55-2403]	183 [33-2076]	433.5 [70-2440]	
ALT (IU/L)	587 [23-11639]			2096 [23-11639]			226 [47-3540]			90 [58-436]
	804 [131-7211]	310 [23-11639]	586 [146-3540]	2096 [131±7211]	2710 [23-11639]	1606 [565-3419]	264 [133-2646]	196 [47-2565]	321 [148-3540]	
LDH (IU/L)	454.5 [206-24154]			887 [206-24154]			310 [223-1395]			419 [259-463]
	643 [206-7253]	468 [259-24154]	344 [267-2981]	743 [206-7253]	872 [297-24154]	1552 [364-2981]	304 [223-750]	328 [259-1395]	307 [267-532]	
CK (IU/L)	117[13-1811]			138.5 [17-1811]			83 [13-1125]			197.5 [157-238]
	134 [13-1811]	133 [26-1174]	45 [18-536.0]	86 [17-1811]	196 [94-1174]	138 [26-536]	154 [13-1125]	95 [26-170]	44 [18-224]	
BUN (mg/dL)	16.2[3.0-672]			14.9 [3.0-98.9]			17.2 [3.1-672]			73.3 [13-94.5]
	13.5 [3.1-672.0]	26.5 [3.0-96.9]	12.1 [4.0-32.4]	13.5 [3.40-42.0]	16.7 [3.0-98.9]	13.7 [5.9-22.0]	20.4 [3.1-672]	21.7 [5.1-66.0]	11.2 [4.0-32.4]	
CRNN (mg/dL)	1.7±2.1			1.6±1.6			1.3±1.9			3.7±3.8
	1.5±2.5	2.0±2.2	1.1±1.0	0.8±0.6	2.1±1.9	2.6±1.7	2.7±3.9	1.0±0.6	0.8±0.4	
CRP (mg/dL)	1.9±2.3			2.1±2.2			1.5±2.2			3.1±2.5
	2.0±2.6	2.4±2.4	0.8±0.9	2.0±2.7	2.3±2.1	1.2±1.4	2.2±2.8	2.1±2.7	0.7±0.8	
AFP (ng/mL)	13.9 [0.6-738]			8.6 [0.6-55.4]			25.3 [2.6-738]			-
	13.4 [4.6-36.0]	7.6 [2.0-55.4]	25.3 [0.6-736.0]	13.4 [4.6-36.0]	8.3 [2.0-55.4]	13.0 [0.6-25.3]	-	4.3 [4.3-4.3]	31.5 [2.60-738]	
NH3 (ng/dL)	150±132			180±160			116±54			183±232
	108±52	194±178	114±43	104±51	252±195	99±18	117±61	112±64	119±47	
HGF (ng/mL)	23.9±44.9			38.0±55.1			2.8±1.0			-
	46.8±73.6	22.3±38.3	3.1±1.0	46.8±73.6	29.2±43.8	-	-	1.9	3.1±1.0	
血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	12.7±7.8			12.6±6.7			14.0±8.9			6.9±2.9
	16.7±8.4	9.5±6.5	14.4±7.4	17.2±6.6	10.1±5.8	9.0±4.6	16.7±12.0	10.3±8.3	16.0±7.5	
白血球 (千/mm <sup>3</sup> )	11.5±7.1			11.6±7.8			11.5±6.7			11.2±5.9
	9.1±5.0	12.4±8.3	12.3±6.1	7.5±3.6	12.9±8.8	17.6±7.9	11.0±6.5	12.5±8.8	10.8±4.8	
赤血球 (万/mm <sup>3</sup> )	393±81			396±76			399±83			348±102
	425±85	359±76	422±64	435±61	372±81	385±57	398±115	360±70	433±63	
FDP (μg/mL)	32.8±45.7			52.0±59.5			12.9±11.2			21.0 ± 10.1
	26.1±30.3	44.1±59.5	19.7±25.7	33.5±36.1	71.4±79.4	43.3±35.5	13.2±10.1	18.8±14.8	7.9±7.2	
D-dimer (μg/mL)	17.0±18.9			23.0±21.3			6.5±5.2			-
	10.3±12.0	23.6±22.2	13.3±17.4	13.0±14.0	32.0±24.1	21.1±20.2	5.1±4.0	9.2±5.9	2.8±2.2	

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 (2017年: 176例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝 炎			
	非昏睡型 n=100	急性型 n=34	亜急性型 n=35	LOHF n=7
全症例	17.9 (17/95)	54.8 (17/31)	55.9 (19/34)	100 (7/7)
救命例	13.9 (11/79)	16.7 (2/12)	14.3 (1/7)	100 (1/1)
死亡例	16.7* (2/12)	78.6* (11/14)	46.2 (6/13)	100 (6/6)
移植例	100* (4/4)	80.0* (4/5)	85.7 (12/14)	16/19

\*p<0.05 vs 救命例

表5. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2017年: 223例)

	肝 炎				肝炎以外 n=47
	非昏睡型 n=100	急性型 n=34	亜急性型 n=35	LOHF n=7	
感 染	13.0	38.2	37.1	42.9	40.4
脳浮腫	0	14.7	8.6	0	2.1
消化管出血	4.0	11.8	11.4	14.3	17.0
腎不全	11.0	50.0	28.6	71.4	61.7
DIC	13.0	32.4	20.0	42.9	53.2
心不全	2.0	8.8	2.9	0	27.7

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（2017年：223例）

* (%)	肝 炎								肝炎以外	
	非昏睡型		急性型		重急性型		LOHF			
	症例数*	率% (n)	症例数	率% (n)	症例数	率% (n)	症例数	率% (n)	症例数	率% (n)
0	70 (70.0)	97.1 (66/68)	11 (32.5)	90.0 (9/10)	10 (28.6)	100 (4/4)	1 (14.3)	100 (1/1)	10 (21.3)	88.9 (8/9)
1	22 (22.0)	66.7 (14/21)	6 (17.6)	60.0 (3/5)	17 (48.6)	18.2 (2/11)	1 (14.3)	0 (0/1)	4 (8.5)	25.0 (1/4)
2	4 (4.0)	75.0 (3/4)	6 (17.6)	0 (0/6)	4 (11.2)	0 (0/3)	4 (57.1)	0 (1/4)	14 (29.8)	38.3 (5/13)
3	3 (3.0)	50.0 (1/2)	9 (26.5)	14.3 (1/7)	3 (8.6)	50.0 (1/2)	1 (14.3)	0 (0/1)	13 (27.7)	23.1 (3/13)
4以上	1 (1.0)	0 (0/1)	2 (5.9)	0 (0/1)	1 (2.9)	0 (0/1)	0 (0)	-	6 (12.8)	16.7 (1/6)

表7. 急性肝不全、LOHF（肝炎症例）における治療（2017年：176例）

	非昏睡型 n=100	急性型 n=34	重急性型 n=35	LOHF n=7
副腎皮質ステロイド	65.7	69.7	77.1	71.4
GI療法	1.0	3.0	0	0
特殊組成アミノ酸	1.0	6.1	11.4	28.6
血漿交換	16.0	64.7	80.0	42.9
血液濾過透析	11.0	75.8	76.5	28.6
プロスタグランジン	2.0	0	0	0
インターフェロン	1.0	0	2.9	0
サイクロスポリン	3.0	0	2.9	0
核酸アナログ	19.0	29.4	17.1	14.3
抗凝固療法	17.0	8.8	17.1	42.9
肝移植（症例数）	4.0	14.7	40.0	0

表8. 急性肝不全、LOHFの予後（2017年：223例）

肝 炎	非昏睡型 (n=100)	急性型 (n=34)	重急性型 (n=35)	LOHF (n=8)
内科治療	87.5 (84/96)	44.8 (13/29)	33.3 (7/21)	14.3 (1/7)
肝移植	100 (4/4)	80.0 (4/5)	92.9 (13/14)	-
全 体	88.0 (88/100)	50.0 (17/34)	57.1 (20/35)	14.3 (1/7)
肝炎以外	非昏睡型 (n=22)	急性型 (n=21)	重急性型 (n=3)	LOHF (n=1)
内科治療	57.1 (12/21)	28.6 (6/21)	0 (0/2)	0 (0/1)
肝移植	0 (0/1)	-	100 (1/1)	-
全 体	54.5 (12/22)	28.6 (6/21)	33.3 (1/3)	0 (0/1)

表8. 急性肝不全、LOHFの成因と内科的治療による救命率（2017年：肝移植非実施の198例）

	非昏睡型	急性型	重急性型	LOHF
ウイルス性	91.2 (31/34)	38.5 (5/13)	20.0 (1/5)	0 (0/2)
A 型	100 (10/10)	66.7 (2/3)	-	-
B 型	84.2 (16/19)	25.0 (2/8)	25.0 (1/4)	0 (0/1)
急性感染	100 (12/12)	33.3 (2/6)	100 (1/1)	-
Carrier	76.9 (10/13)	0 (0/2)	0 (0/3)	0 (0/1)
薬物性	88.9 (16/18)	50.0 (2/4)	0 (0/4)	0 (0/2)
自己免疫性	91.7 (22/24)	50.0 (2/4)	50.0 (3/6)	100 (1/1)
成因不明	87.5 (14/16)	42.9 (3/7)	50.0 (3/6)	0 (0/1)
肝炎以外	57.1 (12/21)	28.6 (6/21)	0 (0/2)	0 (0/1)

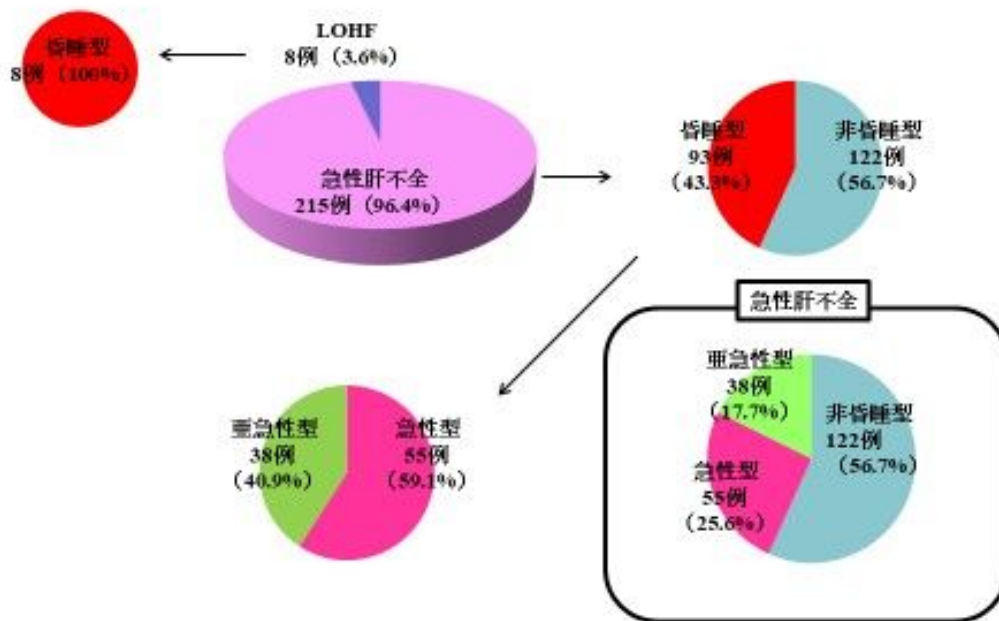


図1. わが国の急性肝不全, LOHF: 昏睡の有無 (2017年: 223例)

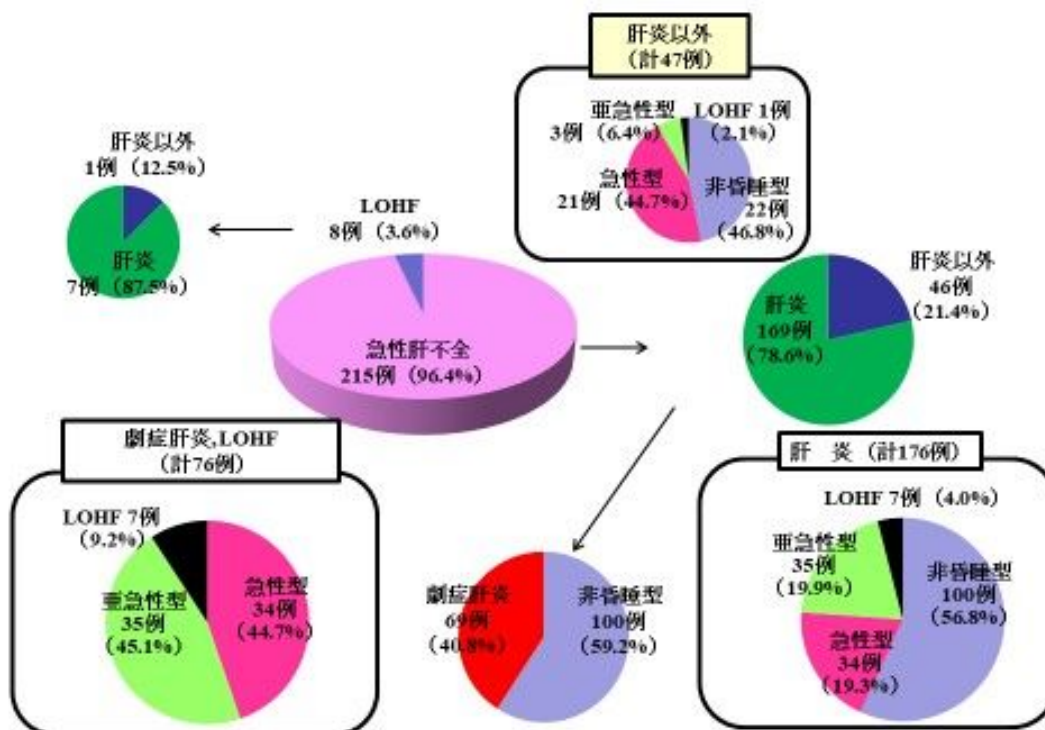


図2. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎の有無 (2017年: 223例)

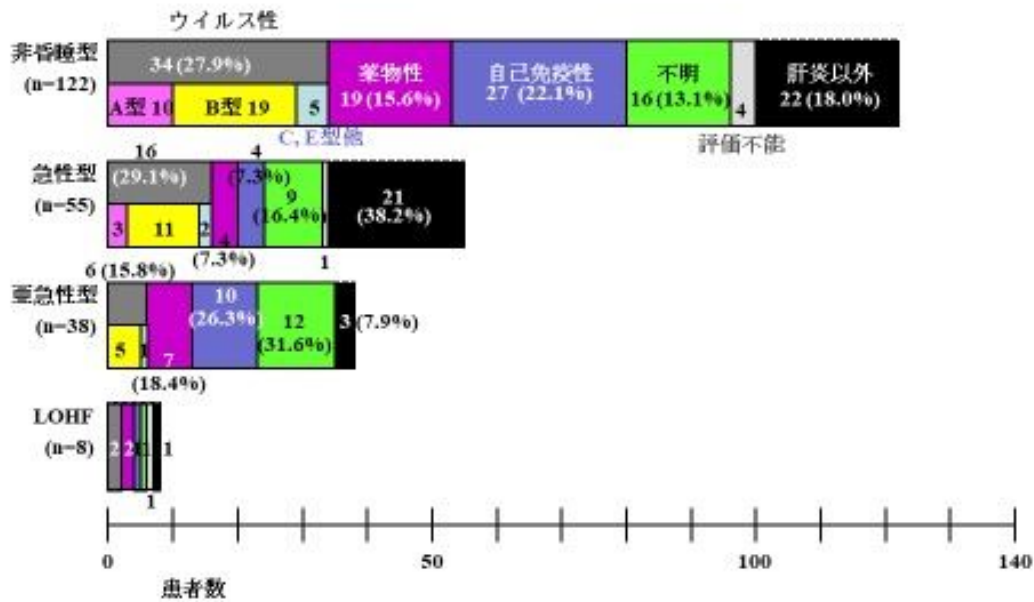


図3. わが国の急性肝不全, LOHF: 全症例での成因 (2017年: 223例)

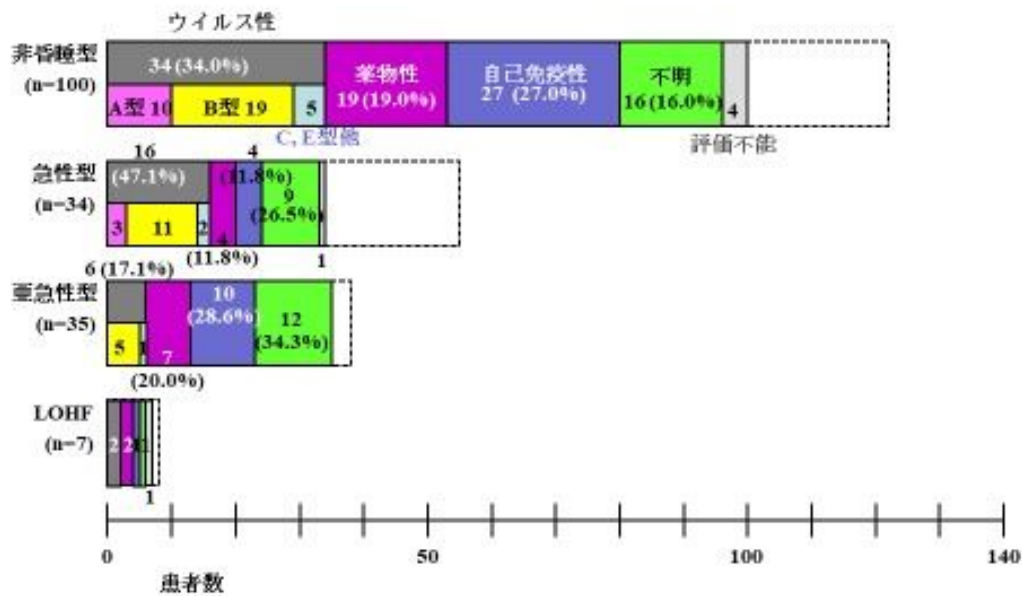


図4. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎症例での成因 (2017年: 176例)

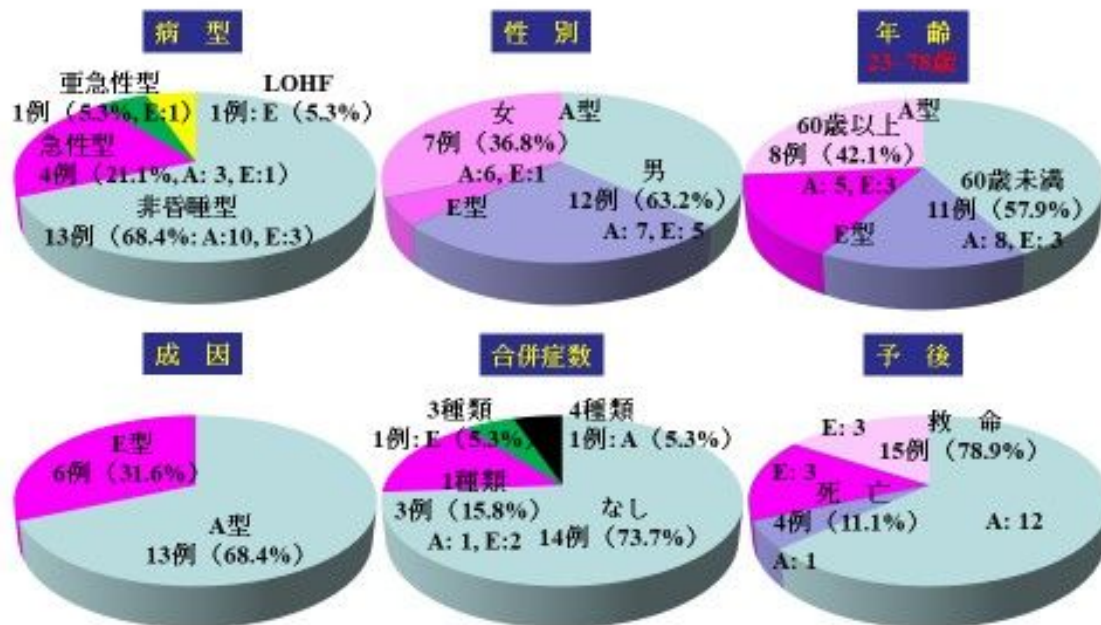


図5. 糞口感染による肝炎症例 (A,E型) の特徴 (2017年: 19例)



図6. 急性肝不全、LOHFにおけるHBV感染 (2017年: 36例)

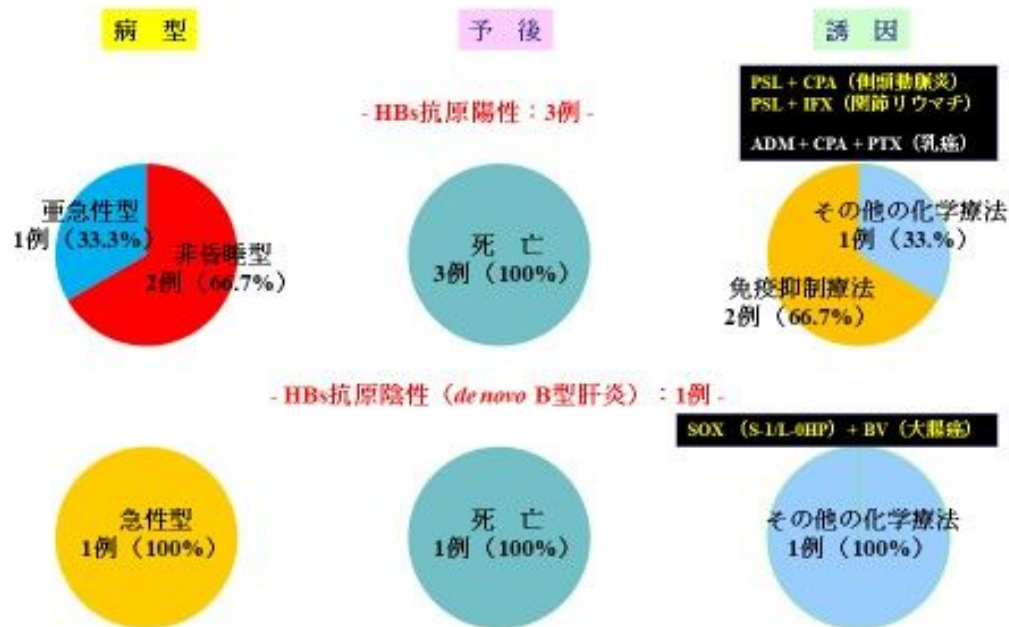


図7.急性肝不全、LOHFにおけるHBV再活性化(2017年：4例)

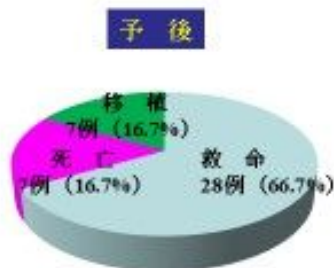


図8.急性肝不全、LOHFにおける薬物性症例(2017年：34例)



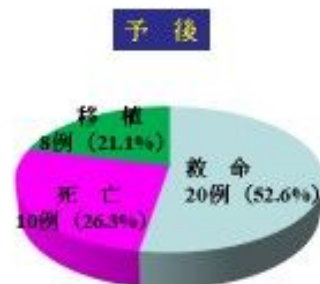


抗核抗体力価 (FA法)	血清IgG濃度 (mg/dL) : 415-4,922				合計
	1,870未満	1,870-2,000	2,000以上	不明	
40倍未満	7	2	1	0	10
40-80倍	5	1	8	0	14
160倍以上	2	1	15	0	18
不明	0	0	0	0	0
合計	14	4	24	0	42



救命率 (%)	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
全症例	92.6 (25/27)	50.0 (2/4)	70.0 (7/10)	100 (1/1)
内科的治療	91.7 (22/24)	50.0 (2/4)	50.0 (3/6)	100 (1/1)
肝移植	100 (3/3)	-	100 (4/4)	-

図9.急性肝不全、LOHFにおける自己免疫性症例 (2017年：42例)



救命率 (%)	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
全症例	87.5 (14/16)	55.6 (5/9)	66.7 (8/12)	0 (0/1)
内科的治療	87.5 (14/16)	42.9 (3/7)	50.0 (3/6)	0 (0/1)
肝移植	-	100 (2/2)	83.3 (5/6)	-

図10.急性肝不全、LOHFにおける成因不明例 (2017年：38例)



図11. 肝炎以外の急性肝不全、LOHF（2017年：47例）

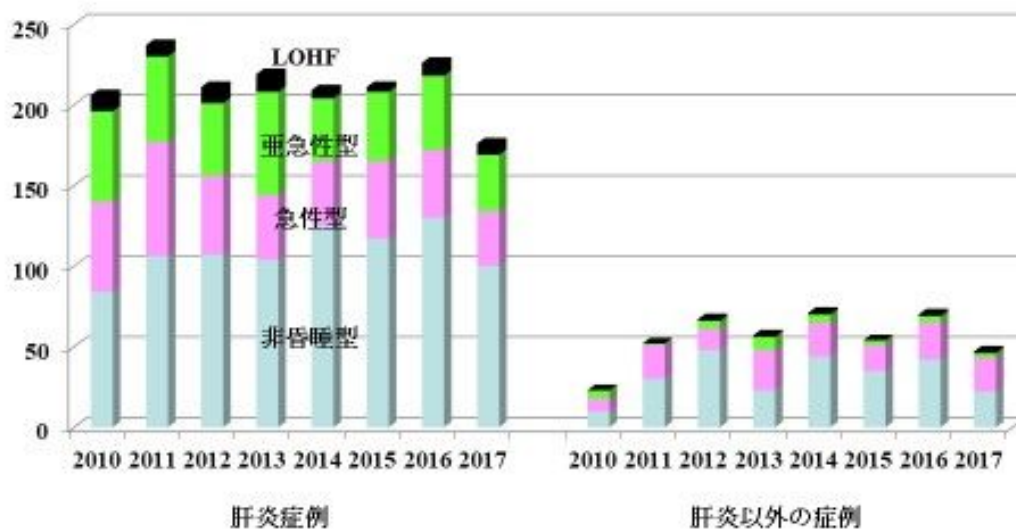


図12. 急性肝不全、LOHFの登録患者数（2010-2017年：2,122例）

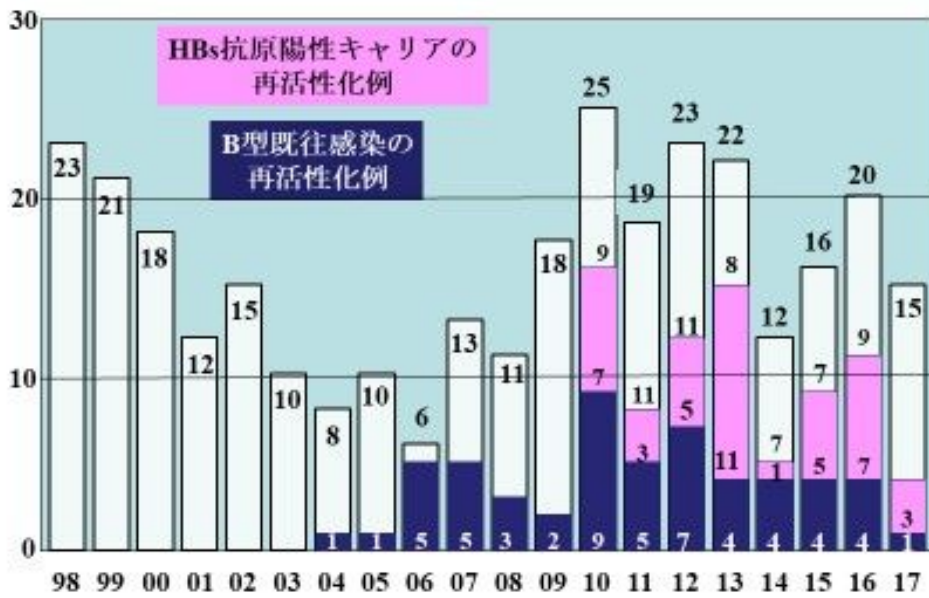


図13.急性肝不全、LOHFにおけるHBVキャリア例（1998~2017年）-2010年以降は非昏睡型も含む-

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
研究分担者	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
研究協力者	加藤 直也	千葉大学消化器内科	教授
研究協力者	滝川 康裕	岩手医科大学消化器内科肝臓分野	教授
研究協力者	寺井 崇二	新潟大学消化器内科学分野	教授
研究協力者	清水 雅仁	岐阜大学消化器病態学	教授
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
研究協力者	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	帝京大学医療技術学部	学部長

**研究要旨：**2018年に発表した我が国における Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準に準拠して、2017年に発症した症例の全国調査を実施した。同診断基準では INR 1.5 以上かつ総ビリルビン濃度 5.0 mg/dL 以上を肝不全の基準としているが、この何れかを満たす症例（拡大例）も別途集計した。また、急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが明確でない症例（疑診例）も集計した。その結果、確診 67 例、拡大 80 例、疑診 39 例、拡大疑診 23 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が確診例は 58.2%、疑診例は 64.2% と高率であったが、拡大例は 31.3%、拡大疑診例は 39.1% とより低率であった。また、急性増悪要因もアルコール性は確診例は 37.3%、疑診例は 51.3% に比して、拡大例は 23.8%、拡大疑診例は 21.7% と低率であった。内科的治療によって救命されたのは、確診例 32.8%、疑診例 46.2%、拡大例 56.3%、拡大疑診例 78.2% であった。従って、わが国における ACLF の診断基準は、予後不良の症例を抽出するためには有用であるが、疑診例の扱いをどうするかを検討する必要があると考えられた。また、わが国の ACLF には重症アルコール性肝炎が多いことが確認されたが、その実態は今後の全国調査で検証すべきである。

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

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: 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。

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

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 [6]、これを基に我が国における ACLF の診断基準と重症度分類を作成した [7, 8]。この新たな診断基準に準拠して、我が国における ACLF の全国調査を実施した。

## 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494診療科および日本救急医学会の会員が所属する525診療科からなる計775施設を対象として、厚生省研究班の発表した ACLF の診断基準 [7, 8] 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ない、2017年1月~12月に発症した ACLF 症例ないしこれに関連する病態の症例が存在する施設には、その臨床所見に関する2次調査を実施した。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。

ACLF とその関連病態は、以下のように定義した

< 確診例 > 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 [7, 8]

< 拡大例 > 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、または血清総ビリルビン値が5.0 mg/dL 以上を示す肝障害

< 疑診例 > Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で、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

< 疑診拡大例 > Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で、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、または血清総ビリルビン値が5.0 mg/dL 以上を示す肝障害

## C. 成績

確診例は67例、拡大例は80例、疑診例は39例、疑診拡大例は23例の計209例が登録された。各症例の背景を表1に示す。何れも男が女の2倍以上と多く、平均年齢は疑診例が最小(53.3歳)、拡大例が最大(64.4歳)であった。肝癌の併発ないし既往は、確診例、拡大例に比して、疑診例と疑診拡大例が少なかった。

肝硬変の成因は、確診例はアルコール性が58.2%、アルコール+ウイルス性(HBV/HCV)が4.5%、ウイルス性が19.4%、その他が17.9%であった(図1a)。拡大例はアルコール性が64.1%で、成因の比率は確診例と同等であったが、疑診例と疑診拡大例はアルコール性がそれぞれ31.3%と39.1%と少なく、NASHなどその他の成因が多かった。

一方、急性増悪要因は、確診例がアルコール多飲37.3%、感染症は19.4%、消化管出血が6.0%、原疾患の増悪が7.6%、その他が30.0%であった(図1b)。拡大例はアルコール多飲が51.3%で確診例よりも多かったが、疑診例は23.8%、疑診拡大例は21.7%と少なく、これらでは消化管出血がそれぞれ16.3%、21.7%と多かった。

予後は、確診例は救命が22.8%、死亡が62.4%、肝移植が3.0%であった(図1c)。救命率は疑診例が46.2%と次いで低く、拡大例56.3%、疑診拡大例78.2%と、これらは予後が良好であった。なお、確診例と拡大例では、baselineのChild-Pugh スコアは救命率と関連がなかった

が、何れの群も急性増悪要因がアルコール多飲の症例の予後が良好であった。

#### D. 結 語

わが国における ACLF の診断基準に準拠して、その関連病態の症例をも対象とした全国調査を実施し、2017 年に発症した 209 例が登録された。これらのうち確診例は 67 例 (32.1%) で、パイロット研究と同様に重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多いことが確認された。確診例は拡大例よりも救命率が低く、重症例を囲い込む目的で有用な診断基準と考えられた。しかし、急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが不明の疑診例は、病態と予後が確診例と類似しており、その位置づけを検討すべきである。

#### 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; 48: 303-312.
7. 持田 智, *et al.* 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.
8. Mochida S, *et al.* Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 219-224.

#### 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; 48: 303-312.

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; 48: 219-224.

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ACLFとその関連病態の背景（2017年：209例）

肝炎	確定 n=67	拡大 n=80	疑診 n=39	疑診拡大 n=23	
男：女	48：19（28.4）	57：23（28.8）	26：13（33.3）	22：11（33.3）	
年齢(平均±SD)	59.6±15.3	64.4±12.3	53.3±12.3	55.7±20.3	
肝 癌	既往	19（28.4）	26（32.5）	2（5.1）	1（4.3）
	進行例	7（10.4）	15（18.8）	1（2.6）	1（4.3）

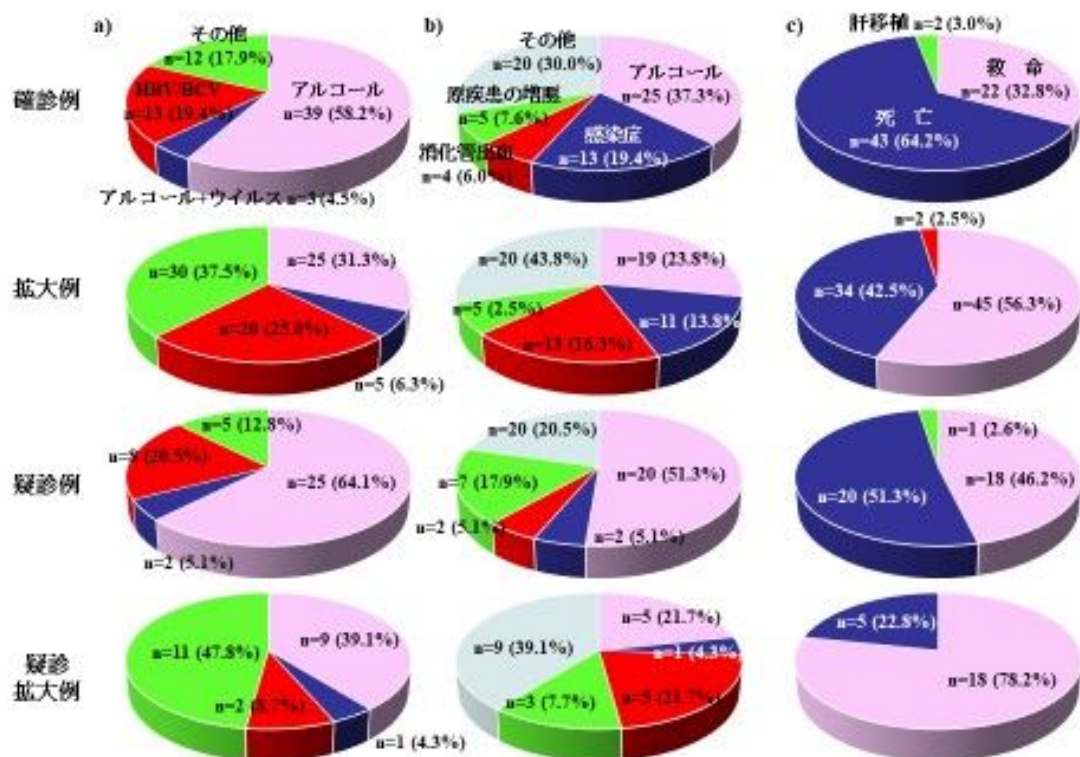


図1.わが国のACLFとその関連病態の臨床像（2017年：209例）

a) 肝硬変の成因, b) 急性増悪要因, c) 予後

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

スコアリングシステムおよびデータマイニング法による劇症肝炎の  
予後予測モデルの再検証

分担研究者 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 清水 雅仁 岐阜大学消化器病態学 教授

**研究要旨：**わが国の急性肝不全は昏睡型でスコアリングシステム4点以上が、Status Iとして脳死肝移植で優先されることになる。従って、最近の症例を対象に同システムとこれを補完するデータマイニングによる予後予測モデルのvalidationを行い、その精度を再評価しておく必要がある。そこで我々は、スコアリングシステムとデータマイニングによる予後予測モデルに関して、全国集計に登録の2010~16年発症の急性肝不全、LOHFのデータを用いて予測死亡率から、予後を判定して実際の転帰と照合、予測精度を2004~2008年の症例でのvalidation結果と比較した。スコアリングシステム5点以上を死亡の判定基準とし、2010~16年発症に適應すると、2010年以降の発症例では、感度およびNPVが低下していた。そこで、重度基礎疾患を有する症例とSIRS基準に合致し、かつ3つ以上の合併症を有する症例を除く65歳未満の症例に限定すると、正診率とNPVは、2004~2008年の発症例での検証結果とほぼ同様の精度であった。データマイニングによる予後予測モデルは50%以上の予後予測値を死亡の判定基準とし、2014~16年の症例に適應すると、BP判別と同数値以外では正診率に開発当時と大きな差異はなかった。しかし、NPVはBPの2モデルの他、決定木でも低下し、この低下は高精度のハイブリッド統合モデルにおいても同様であった。PPVはいずれのモデルでも高率に保たれていた。スコアリング法は最近の症例においても、原則的に肝移植の適應となる65歳未満で感染症など合併症のない場合の有用性は高いと考えられた。データマイニングによる予後予測モデルは、ドナー数の少ない現状に適合するようにNPVの向上を目指したモデルへの修正が今後の検討課題である。

< 共同研究者 >

末次 淳 岐阜大学第一内科 講師  
内木 隆文 岐阜市民病院 中央検査部長  
中山 伸朗 埼玉医科大学消・肝内科 准教授

A. 研究目的

厚労省研究班は「劇症肝炎の肝移植適應ガイドライン（日本急性肝不全研究会）」<sup>1)</sup>に代わる予後予測法として多変量解析に基づくスコアリングシステムを発表した<sup>2)</sup>。しかし、このシステムによる予測死亡率は、スコアの合計が4点では50~60%であり、肝移植適應の判断が困難になるという問題があった。一方、我々はデータマイニング手法を利用して、1998~2003年発症の症例データに基づき、決定木法<sup>3)</sup>、radial basis function

（RBF）法およびback propagation（BP）法による4種類の予後予測モデル（基本モデル）を作成した。さらに4種類の抽出Cプログラムモデルを複合して、予測死亡率を算出するハイブリッド統合モデルも設計した。2004~08年に発症した劇症肝炎およびLOHFの症例<sup>4)</sup>でこれら5種類の予後予測モデルの検証を行ったところ、基本モデルでは「BP数値」モデルの正診率が最も高かったが、ハイブリッド統合モデルはより高い正診率を示すことを発表した。

わが国では今後、急性肝不全は昏睡型でスコアリングシステム4点以上が、Status Iとして脳死肝移植で優先されることになる。従って、同システムとこれを補完するデータマイニングのモデルを最近の症例を対象にvalidationを行い、その妥当性を再評価する必要がある。そ



ここで今年度は多変量解析に基づくスコアリングシステムとデータマイニングによる予後予測モデルに関して、最近の症例における有用性を検討した。

## B. 方法

### 1) スコアリングシステムの検証

厚生労働省研究班の全国調査に登録された2010~16年発症の急性肝不全，LOHF計1,898例のうち，昏睡例かつ，肝移植非実施の711例（急性型405例，亜急性型260例，LOHF46例）を対象とした<sup>6, 7)</sup>。6項目の合計スコア別に死亡率を算出し，実際の転帰と照合，予測精度を2004~2008年の症例でのvalidation結果と比較した。

### 2) データマイニングによる予後予測モデル：基本モデルおよびハイブリット型統合モデルの検証

厚生労働省研究班の全国調査に登録された2014~16年発症の急性肝不全，LOHF計838例のうち，65歳以下の昏睡例かつ肝炎例で，肝移植非実施の122例（急性型66例，亜急性型46例，LOHF10例）を対象とした<sup>6, 7)</sup>。II度以上の昏睡出現時の所見を基に，決定木法，radial basis function (RBF) 法，back propagation (BP) 法，これらを統合したハイブリットモデルで予測死亡率を算出，50%以上を死亡予測と判定して実際の転帰と照合，予測精度を2004~2008年の症例でのvalidation結果と比較した。

## C. 成績

### 1) スコアリングシステムの検証

2010~16年発症の急性肝不全，LOHF計1,898例のうち，昏睡例かつ，肝移植非実施の711例（急性型405例，亜急性型260例，LOHF46例）のうち，442例（救命率33.3%）でスコアリング法での解析が可能であった。

死亡率はスコア計5点では81.9%（59/72），計4点では57.3%（43/75），計3点では53.3%（40/75）であった（図1）。スコアが計5点以上を死亡予測と仮

定すると，2010~2013年発症例の268例における正診率は68%，感度，特異度は61%と80%，positive predictive value (PPV) と negative predictive value (NPV) は49%と68%，2014~2016年発症例の171例では，それぞれ順に66%，54%，91%，93%，49%であった（表1）。2004~2008年発症例の正診率77%，感度74%，特異度81%，PPV86%，NPV65%と比較すると，2010年以降の発症例では，感度およびNPVが低下していた。4点未満の症例に，高齢の基礎疾患を有し，複数の合併症を発症する予後不良な症例が少なからず含まれ，正診率が低下していると考えられた（表2）。

そこで，2010~16年発症の急性肝不全，LOHFで，昏睡例かつ肝移植非実施でスコアリング法の解析可能な442例から，心不全，腎不全，固形癌など重度基礎疾患を有する症例とSIRS基準に合致し，かつ3つ以上の合併症を有する症例を除いた225例でvalidationを行った。スコアが計5点以上を死亡予測と判定すると，正診率71%，感度61%，特異度86%，PPV87%，NPV60%，4点以上の死亡予測判定で，それぞれ73%，79%，65%，76%，68%となり，正診率とNPVは改善した（表3）。さらにvalidationに用いる対象症例を65歳未満の162例に限定すると（図2），正診率75%，感度60%，特異度87%，PPV78%，NPV74%，4点以上の死亡予測判定で，それぞれ73%，81%，67%，66%，83%となり，正診率とNPVはさらに改善した（表4）。

### 2) データマイニングによる予後予測モデル：基本モデルおよびハイブリット型統合モデルの検証

Validationに用いた症例の救命率は全体で41.0%（50/122），急性型53.0%（35/66），亜急性型28.3%（13/46），LOHF20.0%（2/10）であった。これらの症例で予後予測を実施すると，決定木モデルの正診率は70.5%（感度69.4%，特異度72.0%，PPV78.1%，NPV62.1%）で，以前の正診率71.2%（それぞれ75.0%，67.1%，70.6%，71.8%）で正診率と特異度に差はなかったが，感度とNPVがやや低下していた（表5）。RBFモデル

は正診率 72.1% (73.6%, 70.0%, 77.9%, 64.8%) で以前は 69.4% (71.0%, 67.8%, 70.2%, 68.6%), BP 判別モデルは 59.8% (55.6%, 66.0%, 70.2%, 50.8%) と 71.1% (76.3%, 65.5%, 70.3%, 72.2%), BP 数値モデルは 68.0% (63.9%, 74.0%, 78.0%, 58.7%) と 75.6% (75.3%, 75.9%, 76.9%, 74.2%), ハイブリッドモデルは 73.0% (70.8%, 76.0%, 81.0%, 63.3%) と 77.2% (82.8%, 71.3%, 75.5%, 79.5%) で, RBF モデルでは差異は見られなかったが, BP 判別と数値モデルでは正診率, 感度, NPV がそれぞれ低下し, ハイブリッドモデルも感度と NPV がそれぞれ低下していた。一方, PPV はいずれのモデルでも高率のままであった。

#### D. 考案

2010~16 年発症の急性肝不全, LOHF の非移植例データを用いて, スコアリングシステムを検証した結果, 2004~2008 年の発症例に比して, 感度と NPV が低下していることが明らかとなった。しかし, validation に用いるデータを, 重度基礎疾患を有する症例と SIRS 基準に合致し, かつ 3 つ以上の合併症を有する 65 歳未満の症例に限定すると, 正診率と NPV は, 2004~2008 年の発症例での検証結果とほぼ同様の精度であった。多くの施設で, 肝移植の適応となるのは, 主に 65 歳未満で感染症など合併症のない症例であり, これらの症例においては, 現状のままでスコアリング法の有用性は十分であると考えられた。

データマイニング法の 4 種類の基本モデルを最近の症例で検証すると, BP 判別と数値モデル以外ではいずれも 2004~2008 年の発症例での検証と同様に正診率が高率であるが, NPV は BP の 2 モデルの他, 決定木でも低下が見られた。その結果, 基本モデルを統合したハイブリッド型統合モデルにおいても, 2004~2008 年発症例の検証と比較して, 最近の症例の検証では NPV が低下していた。

ドナー数が多い場合には「死亡予測例が死亡する率である PPV」に優れる予後予

測モデルの有用性が高いが, ドナー数が少ない現状では「生存予測例が生存する率である NPV」が高率のモデルが理想である。今後, データマイニング法の基本モデルおよびハイブリッド統合モデルにおいて特に NPV の向上を目標にして, モデルの修正を検討する必要がある。

#### E. 結語

スコアリング法は 2010~16 年発症の症例においても, 原則的に肝移植の適応となる 65 歳未満で感染症など合併症のない場合の有用性は高いと考えられた。

データマイニングによる予後予測モデルは 2014~16 年の症例に適応すると, BP 判別と数値モデル以外では正診率に開発当時と大きな差異はなかった。しかし, NPV は BP の 2 モデルの他, 決定木でも低下し, 高精度のハイブリッド統合モデルにおいても影響がみられた。ドナー数の少ない現状に適合するように NPV の向上を目指したモデルの修正が今後の検討課題である。

#### F. 参考文献

1. Mochida S, *et al.* Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2008; 38: 970-979.
2. Naiki T, *et al.* Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation. *Hepatol Res* 2012; 42: 68-75.
3. Nakayama N, *et al.* Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol* 2012; 47: 664-677.

4. Oketani M, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013; 43: 97-105.

5. 中山伸朗, 持田 智. 肝移植適応ガイドラインの改変 -高精度の予後予測システムの開発-. 日本消化器病学会雑誌 2015; 112: 28-35.

6. Nakao M et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol* 2018; 53: 752-769.

7. 持田 智, 中山伸朗. 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. 厚生労働省科学研究費補助金 (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」平成29年度総括・分担研究報告書, 2018; pp85-104.

#### G. 学会発表

1. Nakayama N, *et al.* Factors Associated with Favorable Outcome in Patients with Acute Liver Failure and Late-Onset Hepatic Failure following Liver Transplantation Evaluated Based on Nationwide Surveys in Japan. *The 69<sup>th</sup> annual meeting of the American association for the study of liver disease (AASLD)*, San Francisco, 2018; Nov.

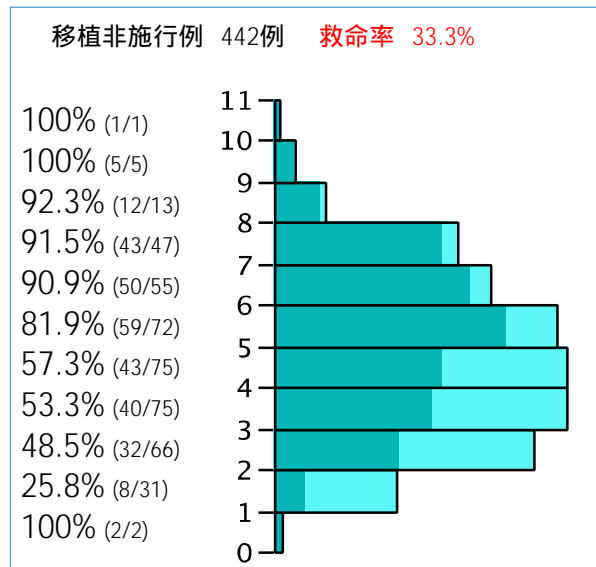


図1. 2010-2016 急性肝不全(昏睡型) 死亡率 (スコアリング解析可能例 580症例(64.8%) )

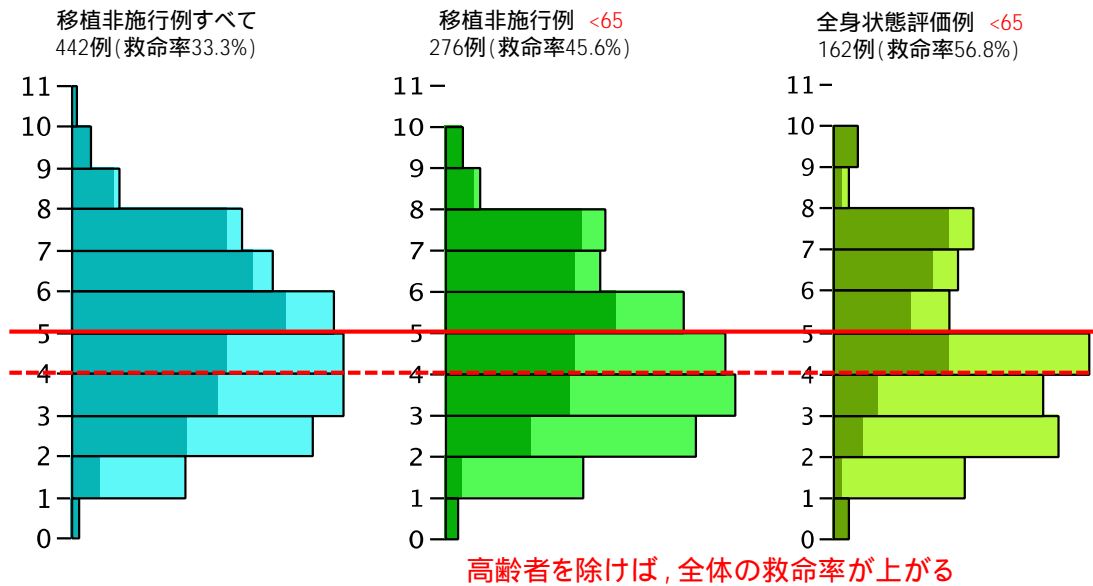


図2. 2010-2016 急性肝不全(昏睡型) 死亡率 (65歳未満のみスコアリング)

**表1. スコアリング診断性能(5点cut)**

\*非移植例のみの死亡率の検討

年度 (n)	感度 Sensitivity	特異度 Specificity	陽性適中率 PPV	陰性適中率 NPV	正診率 accuracy
1998-2003 (421)	0.80	0.76	0.84	0.70	0.78
2004-2008 (231)	0.74	0.81	0.86	0.65	0.77
2010-2013 (268)	0.61	0.80	0.86	0.49	0.68
2014-2016 (171)	0.54	0.91	0.93	0.49	0.66

感度およびNPVの低下  
4点以下での生存率の低下(特に3点以下)

**表2. 4点以下の症例で致死率を高めている要因**

項目	死亡	生存	P	項目	死亡	生存	P
年齢	58.6	41.5	<0.0001	O-C	6.8	13.0	N.S.
ALB	3.0	3.3	0.0020	PT%	30.5	27.9	N.S.
BUN	52.2	19.3	(0.0779)	TB	8.6	7.0	N.S.
Cre	2.25	1.37	0.0031	D/T	0.66	0.63	N.S.
PLT	12.2	13.8	N.S.	AST	3144	3086	N.S.
合併症	2.5	1.0	<0.0001	ALT	2407	2481	N.S.
基礎疾	27.9%	6.2%	<0.0001	LDH	2672	1917	N.S.
SIRS	69.4%	44.6%	0.0023	CK	1843	773	N.S.
				NH3	146	149	N.S.
				HGF	2.7	2.6	N.S.

\*非移植例のみの生存率の検討 単変量解析

### 表3. スコアリング診断性能

\*非移植例のみの死亡率の検討

年度 (n)	感度 Sensitivity	特異度 Specificity	陽性適中率 PPV	陰性適中率 NPV	正診率 accuracy
5点判定 (440)	0.57	0.84	0.88	0.49	0.66
4点判定 (440)	0.72	0.62	0.79	0.52	0.69
<b>選別後</b> 5点判定 (255)	<b>0.61</b>	<b>0.86</b>	<b>0.87</b>	<b>0.60</b>	<b>0.71</b>
<b>選別後</b> 4点判定 (255)	<b>0.79</b>	<b>0.65</b>	<b>0.76</b>	<b>0.68</b>	<b>0.73</b>

いずれの性能値, 特に正診率が改善する

### 表4. スコアリング診断性能 **65歳未満**

\*非移植例のみの死亡率の検討

年度 (n)	感度 Sensitivity	特異度 Specificity	陽性適中率 PPV	陰性適中率 NPV	正診率 accuracy
5点判定 (276)	0.57	0.83	0.80	0.62	0.69
4点判定 (276)	0.72	0.63	0.70	0.65	0.67
<b>選別後</b> 5点判定 (162)	<b>0.60</b>	<b>0.87</b>	<b>0.78</b>	<b>0.74</b>	<b>0.75</b>
<b>選別後</b> 4点判定 (162)	<b>0.81</b>	<b>0.67</b>	<b>0.66</b>	<b>0.83</b>	<b>0.73</b>

移植推奨スコアは全身状態評価後の  
5点が最良か？

表5. データマイニング手法による予後予測モデル4種と総合ハイブリッドモデルの検証結果  
 昏睡発現時:昏睡型の非移植例

		決定木	RBFモデル	BP判別	BP数値	ハイブリッド型モデル
検証症例 2014-2016	正診率	70.5	72.1	59.8	68.0	73.0
	感度	69.4	73.6	55.6	63.9	70.8
	特異度	72.0	70.0	66.0	74.0	76.0
	PPV	78.1	77.9	70.2	78.0	81.0
	NPV	62.1	64.8	50.8	58.7	63.3
		決定木	RBFモデル	BP判別	BP数値	ハイブリッド型モデル
検証症例 2004-2008	正診率	71.2	69.4	71.1	75.6	77.2
	感度	75.0	71.0	76.3	75.3	82.8
	特異度	67.1	67.8	65.5	75.9	71.3
	PPV	70.6	70.2	70.3	76.9	75.5
	NPV	71.8	68.6	72.2	74.2	79.5

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：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の経過を劇症肝炎WG参加施設による多施設共同研究にて後方視的に検討した。対象は670例で、死亡例または肝移植となった症例は、多くが初回検査時からPTの延長を認めた。特に初回検査時にPT 60%の症例においては急性肝不全への進展率が高く、早期の治療介入をすべきと考えられた。また、PT 60%と延長している症例であっても、生存例では10～14日の経過でPT>60%への改善が認められ、PT>60%への改善は予後予測に有用で、治療効果判定の代替エンドポイントになりうると考えられた。

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。

（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、個人の特定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・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には含まれない。また、提供された資料は本研究のためだけに使用する。



表(1). 患者背景

(N = 670)

性別	n	%	
男性	315	47.0	
女性	355	53.0	
年齢 (歳), 平均± SD, 中央値 (Range)	51.8 ± 17.8		
	54 (9 - 90)		
成因	n	%	
ウイルス性	238	35.5	
HAV	46	(6.9)	
HBV初感染	83	(12.4)	
HBVキャリア	39	(5.8)	
HEV	22	(3.3)	
その他のウイルス	48	(7.2)	
自己免疫性肝炎	134	20.0	
薬物性	135	20.1	
循環不全	20	3.0	
その他	11	1.6	
成因不明	132	19.7	
病型	n	%	内科的救命率(%)
急性肝炎 (PT > 40%)	387	57.8	98.4
非昏睡型 急性肝不全	201	30.0	92.5
昏睡型 急性肝不全 (急性型)	35	5.2	31.4
昏睡型 急性肝不全 (亜急性型)	46	6.9	15.2
遅発性肝不全	1	0.0	0.0

C. 研究結果

期間中に選択基準に合致する症例は670例であった。男性が47.0%、年齢は中央値で54歳(9-90歳)であった。成因はウイルス性が35.5%で最も多く、ウイルス性が238例(35.5%)で最も多く、次いで薬物性肝障害が135(20.1%)、自己免疫性が134例(20.0%)であった。病型は急性肝炎：387例(57.8)、非昏睡型急性肝不全：201例(30.0%)、昏睡型急性肝不全の急性型：35例(5.2%)、亜急性型：46例(6.9%)、LOHF：1例(0.0%)であった。また内科的治療での生存率はそれぞれ、98.4、92.5、31.4、15.2、0.0%であり、昏睡型では予後不良であった(表(1))。

症例を初回のPT値で4群(群：PT>80%、群：80 ≤ PT < 60%、群：60 ≤ PT < 40% or PT-INR < 1.5、群：40 ≤ PT or PT-INR < 1.5)に分類すると、急性肝不全への進展率、脳症発現率、死亡または肝移植率、肝不全死亡率は群3.2、0.9、2.3、0.5%、群13.9、5.1、5.1、3.2%、群40.0、6.7、5.0、5.0%、群100、31.9、30.1、26.6%であり、群では

急性肝不全への進展率が高く、群では脳症発現率が高く、予後不良の症例が多く含まれていた(表(2))。

表(2). Day 1のPT別の臨床転帰

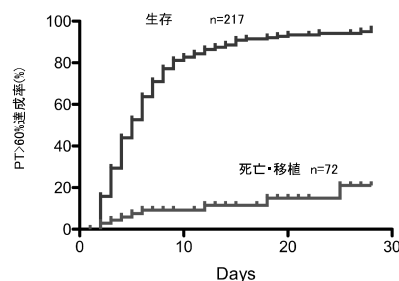
症例数	day1のPT			
	PT>80%	80 ≤ PT < 60%	60 ≤ PT < 40% and PT-INR < 1.5	PT ≤ 40% or PT-INR ≥ 1.5
臨床経過・転帰				
PT ≤ 40% or PT-INR ≥ 1.5	7 (3.2)	22 (13.9)	24 (40.0)	—
脳症 ≥ II度	2 (0.9)	8 (5.1)	4 (6.7)	73 (31.9)
死亡 or 肝移植	5 (2.3)	8 (5.1)	3 (5.0)	69 (30.1)
肝不全死	1 (0.5)	5 (3.2)	3 (5.0)	61 (26.6)

n (%)

群からの急性肝不全化に関連する因子について多変量解析で検討すると、高齢であることのみが優位な因子であった。急性肝不全を来した症例における、初回検査値の多変量解析では、脳症発現に関連する因子は、PT延長と総ビリルビン高値であった。また、死亡または肝移植と関連する因子は、PT延長、総ビリルビン高値に加え高齢、ALT低値であった。

PT 60%をきたした症例について、PT>60%への改善を生存群と死亡または肝移植で比較すると、生存群で優位に高く、生存群では10日後に80%以上の症例でPT>60%に改善していた(図(1))。

図(1). PT ≤ 60%の症例におけるPT > 60%への改善率



D. 考察

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。特にPT 60%の症例においては急性肝不全への進展率が高く、早期の

治療介入をすべきと考えられた。

生存例においては、PT が延長していても10～14日の経過でPT>60%への改善が認められ、PT>60%への改善は予後予測に有用であると考えられた。

なし

2. 実用新案登録

なし

## E．結論

PT 60%の症例においては成因に応じた積極的な治療介入をすべきである。また、PT>60%への改善は生存を予測する、代替エンドポイントになりうる。

## F．研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kim JD, et al. A Model to Predict 1-Month Risk of Transplant or Death in Hepatitis A-Related Acute Liver Failure. *Hepatology*. doi: 10.1002/hep.30262. 2018
- 2) 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*. 53, 861-872. 2018

### 2. 学会発表

- 1) 熊谷公太郎 他．当科における薬物性肝障害の現状．第60回日本消化器病学会大会．神戸．2018年11月3日．
- 2) 森内昭博 他．当科における肝硬変の成因別実態．第54回日本肝臓学会総会．大阪．2018年6月14日．
- 3) 熊谷公太郎 他．当科における薬物性急性肝不全の特徴．第44回日本急性肝不全研究会．大阪．2018年6月13日．

## G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

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：昏睡型急性肝不全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、早期治療介入でも内科救命困難な症例に対し早期に肝移植の準備を進める目的で、搬送後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非昏睡型急性肝不全56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）が施行できた非昏睡型急性肝不全54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行ったところLHL15のみが有意な因子として抽出された。予後予測のCut off値は0.737でAUCは0.976、感度91.7%、特異度92.9%であった。予後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講師

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%が昏睡型急性肝不全に移行し、内科救命率は20-40%と依然予後不良である。昏睡型急性肝不全の救命率は依然不良である。北東北における肝不全の集学的治療（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、脳症発症を予防することが明らかになった<sup>1)</sup>。一方で内科的治療では救命が困難となる症例が存在し、早期に肝移植適応を判断することも最終的な救命率を改善するためには重要である。この観点から、難治例に対する肝移

植の方針決定を円滑に行うために、搬送後の高精度な重症度評価法を確立することを最終目標として、アジアロシンチグラフィーの評価を行った。

B．研究方法

2011年1月から2016年10月までに入院加療した、ネットワーク登録時非昏睡型急性肝不全56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

入院3日以内にアジアロシンチグラフィーを施行した56名のうち悪性腫瘍による急性肝不全2名を除外した54名で検討した。

患者背景は年齢53.0才(38.5-65.5)、男性23名(43.4%)、登録後脳症を発症したのは9例、予後は42名が非移植生存、5名が肝移

植、9名が死亡だった。血液検査は表1に示す。

対象群を予後により死亡/肝移植および生存の2群に分けて検討したところ治療中肝性脳症発症割合(9/12 [75.0%] vs. 0/42 [0%])、T-Bil(20.4 [13.8-22.7] mg/dL vs. 6.7 [2.6-17.3])、PT-INR (2.18 [1.65-2.66] vs. 1.72 [1.57-2.02])、HGF(4.71 [1.28-7.33] ng/mL vs. 1.02 [0.44-1.72])、MELDスコア(12.6 [12.3-13.8] vs. 10.5 [8.4-11.4])が有意に高値、AST (176 [101-660] U/mL vs. 1120 [345-2058])、LHL15 (0.678 [0.614-0.726] vs. 0.848 [0.800-0.878])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。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0.976、感度91.7%・特異度92.9%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。昏睡型急性肝不全は予後不良であることは明らかであるが、非昏睡型急性肝不全の予後は登録時に予測することは困難である。一方で、より早い段階で非昏睡型急性肝不全の中から予後不良の患者を抽出することは肝移植治療への円滑な移行を可能とする。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非昏睡型急性肝不全の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が機能肝細胞量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。

#### 文献

1) Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, et al. Cytokine. 2016 Oct; 86:21-28.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sasaki T, Suzuki Y, Ishida K, et al. Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: Two case reports. *Medicine (Baltimore)* 97: e11621, 2018.
2. Suzuki Y, Kakisaka K, Matsumoto T, et al. Orthotopic liver transplantation for haemophilia A may not always lead to a phenotypic cure of haemophilia A: A case report. *Haemophilia* 24:e420-e422, 2018

##### 3. 学会発表

1. Suzuki Y, Kakisaka K, Suzuki A, Takikawa Y. A Lille Model for Predicting Prognosis after Corticosteroid Treatment of Severe Alcoholic Hepatitis in Japanese Patients. 27th Annual Conference of the Asian Pacific Association for The

- Study of the Liver. 2018. New Delhi, India. 3月16日
2. 柿坂啓介、鈴木悠地、滝川康裕．薬物性肝障害の早期診断と重症化予測の試み．第104回日本消化器病学会総会 東京 04月20日2018年
  3. 鈴木悠地、柿坂啓介、滝川康裕．Little scoreを用いた重症アルコール性肝炎に対する予後予測精度の検証 第54回日本肝臓学会総会 大阪 06月15日2018年
  4. 遠藤啓、及川隆喜、滝川康裕．急性門脈血栓症が肝硬変患者の肝予備能および予後に与える影響．第54回日本肝臓学会総会．大阪．06月14日2018年
  5. 滝川康裕．肝硬変の成因別実態 第54回日本肝臓学会総会 大阪 06月15日2018年
  6. 吉田雄一、米澤美希、鈴木彰子、宮坂昭生、滝川康裕．北東北におけるB型肝炎ウイルス genotypeA感染による肝障害の検討 第54回日本肝臓学会総会 大阪 06月14日2018年
  7. 鈴木悠地、柿坂啓介、鈴木彰子、米澤美希、佐々木登希夫、佐藤拓郎、阿部弘昭、滝川康裕．重症アルコール性肝炎に対する予後予測スコア Little score 解析結果からみた、アルコール性肝炎治療方針統一化の試み 第44回日本急性肝不全研究会 大阪 06月13日2018年
  8. 柿坂啓介、鈴木悠地、吉田雄一、滝川康裕．急性肝障害患者におけるウイルス肝炎成因が予後に及ぼす影響の検討 第44回日本急性肝不全研究会 大阪 06月13日2018年
  9. 鈴木悠地、岡田洋平、阿部珠美、鈴木彰子、柿坂啓介、滝川康裕．持続的血液濾過透析・人工呼吸器管理による集学的治療を行い救命し得た重症アルコール性肝炎の1例．東北アフェレシス研究会 仙台 3月3日2018年
  10. 遠藤啓、柿坂啓介、滝川康裕．肝性脳症に対するリファキシミンの有用性に関する検討 第42回日本肝臓学会東部会 東京 12月8日 2018年
  11. 佐々木登希夫、鈴木悠地、柿坂啓介、滝川康裕．インフルエンザウイルスワクチン接種を契機に発症したと考えられる自己免疫性肝炎の2例．第42回日本肝臓学会東部会 東京 12月7日 2018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

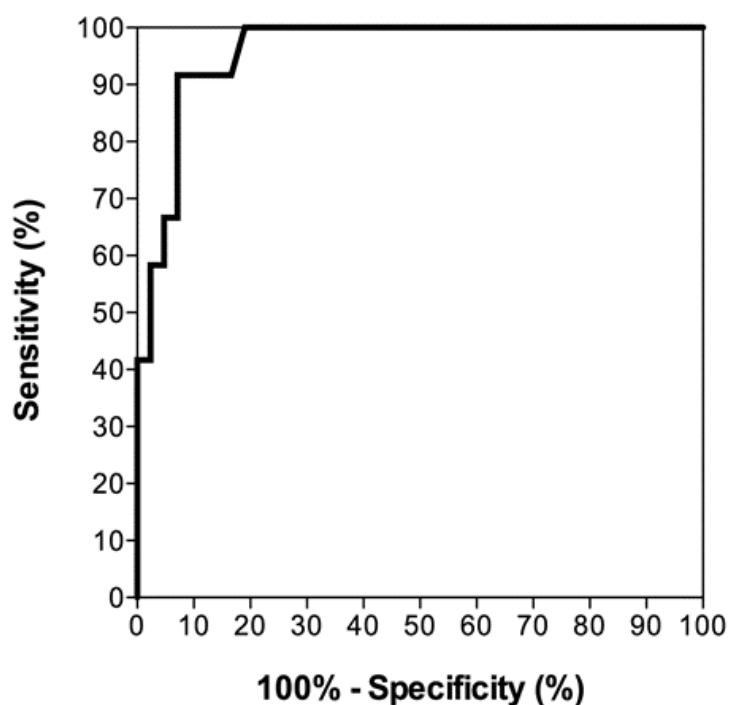
表 1 . 患者背景

	n = 54
Age, years	53.0 (38.5-65.5)
Male	23 (43.4)
SLI etiology	
Autoimmune	9 (16.7)
Drug	7 (13.0)
HBV	9 (16.7)
Other virus	6 (11.1)
Unknown	16 (29.6)
Other	7 (13.0)
Survived without transplant	42 (77.8)
Survived with or without transplant	47 (87.0)
Received transplant	5 (9.3)
AST (U/L)	810 (234-2016)
ALT (U/L)	1076 (396-2133)
Total bilirubin (mg/dL)	10.7 (3.38-18.0)
PT-INR (IQR)	1.65 (1.45-2.16)
HGF (ng/ml)	1.23 (0.63-1.99)
MELD Score	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

	Died/Liver transplantation (n=12)	Survived (n=42)	<i>P</i> value
Age, years	53 (38.0-68.0)	42 (38.0-64.3)	0.7021
Female	6 (50.0)	25 (59.5)	0.5014
Onset of hepatic coma during treatment course	9 (75.0)	0 (0)	0.0006
AST (U/L)	176 (101-660)	1120 (345-2058)	0.0173
ALT (U/L)	419 (90-1029)	1424 (488-2259)	0.0140
Total bilirubin (mg/dL)	20.4 (13.8-22.7)	6.65 (2.6-17.3)	0.0035
PT-INR	2.18 (1.65-2.66)	1.72 (1.57-2.02)	0.1092
HGF (ng/ml)	4.71 (1.28-7.33)	1.02 (0.44-1.72)	0.0021
MELD Score	12.6 (12.3-13.8)	10.5 (8.4-11.4)	<.0001
LHL15	0.678 (0.614-0.726)	0.848 (0.800-0.878)	<.0001
HH15	0.840 (0.809-0.896)	0.738 (0.693-0.788)	<.0001

図 1 .ROC 解析による LHL15 の予後予測精度の評価



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

自己免疫性急性肝不全の長期経過

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：

自己免疫性急性肝不全の短期予後は不良であるが、回復例の長期経過（長期予後）は明らかとなっていない。今年度、われわれは自己免疫性急性肝不全回復例の長期経過に関する検討を行った。自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全における肝関連死発生/肝移植施行率は1年 44%，5年 44%，10年 44%であり、急性肝不全/遅発性肝不全回復例の長期予後は良好であった。自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全診療における急性期治療の重要性が示唆される。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学

安井 伸 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学

例の経過に関する検討を行った。再燃は他に原因のないALT上昇(>80 IU/L)とした。

A．研究目的

自己免疫性急性肝不全の短期予後は不良である。一方で自己免疫性急性肝不全回復例の長期経過（長期予後）は明らかとなっていない。今年度、われわれは自己免疫性急性肝不全の長期経過を明らかにすることを目的とした検討を行った。

B．研究方法

2000年から2017年まで当科で診断した自己免疫性肝炎(AIH)のうち、自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針(2013年)の診断基準を満たす症例を対象としてALF群(急性肝不全/遅発性肝不全)、AH群(急性肝炎)、CH群(慢性肝炎)、LC群(肝硬変)に分けて肝関連死/肝移植、全生存率、再燃、肝細胞癌、日和見感染、ALF群の肝萎縮

C．研究結果

対象は111例(年齢中央値60歳、女性92例)、急性肝不全26例(非昏睡型14例、昏睡型12例)、遅発性肝不全4例で、各群(ALF/AH/CH/LC)30/31/38/12例であった。各群のALT、T-Bil、PT%、IgGの中央値は359/510/170/99 U/L、17.1/2.5/0.9/0.9 mg/dL、30/83/94/77%、2473/1679/2328/2399 mg/dLであった。抗核抗体陽性率は各群97/97/97/100%であった。肝生検は各群83/83/100/92%で施行された。ステロイドは各群97/94/74/67%で投与されALF群ではステロイドパルスが72%で施行された。各群の経過観察期間の中央値は467/1480/1615/3565日で、経過観察期間内に肝関連死/肝移植は各群で15/0/0/1例、全死亡は12/1/0/3例に認められた(表1)。Kaplan-Meier法による各群の肝関連死/肝移植の累積発生率(図1)は1年44/0/0/9%、



5年 44/0/0/9%, 10年 44/0/0/9%, 全生存率(図2)は1年 56/100/100/92%, 5年 56/96/100/83%, 10年 50/96/100/83%, 日和見感染症の累積発生率(図3)は1年 24/0/0/0%, 5年 24/0/3/0%, 10年 24/0/6/0%, 肝細胞癌(図4)の累積発生率は1年 0/0/0/0%, 5年 0/0/0/0%, 10年 0/0/8/17%であった。再燃(図5)は各群 29/16/11/18%で認められた。ALF群のCTLVは $743 \pm 223$  cm<sup>3</sup>, CTLV/SLV比は $0.76 \pm 0.23$ で, 肝萎縮は17例で認められた。17例中5例が内科的治療で回復し, CTでの経過観察を行った3例中2例では肝萎縮からの回復が認められた。

#### D. 考察

自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全の肝関連死/肝移植は急性期に認められ, 回復例の長期予後は良好であった。また移植例を含めた急性期以降の全生存率も概ね良好であり, 自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全における急性期治療の重要性が強調される結果であると考えられる。回復例では再燃も少なくなく, 長期管理において留意すべき点である。

#### E. 結論

自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全から回復例の長期予後は良好であった。自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全診療における急性期治療の重要性が示唆される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, Kato N, Oda S. High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. *Hepato Res.* 49:224-

231;2019.

##### 2. 学会発表

1) Shin Yasui Susumu Maruta, Hiroaki Kanzaki, Kengo Kanayama, Takahiro Maeda, Kazufumi Kobayashi, Soichiro Kiyono, Masato Nakamura, Tomoko Saito, Yuko Kusakabe, Sadahisa Ogasawara, Eichiro Suzuki, Yoshihiko Ooka, Shingo Nakamoto, Ryosuke Muroyama, Akinobu Tawada, Tetsuhiro Chiba, Hitoshi Maruyama, Naoya Kato. Clinical efficacy of Glycyrrhizin and Corticosteroid for drug-induced liver injury (DILI). APASL 2019 Annual Meeting in Manila, Philippine. International Convention Center. Feb 22, 2019.

2) 安井伸, 中村昌人, 加藤直也. 薬物性肝障害に対する Glycyrrhizin, Corticosteroid の有効性. 第60回日本消化器病学会大会. 神戸コンベンションセンター. 2018年11月3日.

3) 安井伸, 藤原慶一, 金山健剛, 丸田享, 神崎洋彰, 兒島隆太, 前田隆宏, 日下部裕子, 横山昌幸, 高橋幸治, 小林和史, 清野宗一郎, 中川良, 中村昌人, 小笠原定久, 大岡美彦, 鈴木英一郎, 中本晋吾, 千葉哲博, 丸山紀史, 加藤直也. 高齢者の急性肝不全の検討. 第44回日本急性肝不全研究会. 大阪国際会議場. 2018年6月13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。

表 1. 各群の背景, 治療内容, 転帰

	ALF	AH	CH	LC
n	30	31	38	12
Age (years)*	54 [44, 61]	60 [50, 69]	63 [54, 70]	64 [60, 69]
Female**	24 (80)	23 (74)	34 (89)	11 (92)
AIH Japan criteria**				
Typical	25 (83)	27 (87)	34 (90)	11 (92)
Atypical	5 (17)	4 (13)	4 (10)	1 (8)
ALF**	26 (87)	-	-	-
without coma	12 (40)	-	-	-
with coma	14 (47)	-	-	-
LOHF**	4 (13)	-	-	-
AST (U/L)*	412 [196, 665]	385 [246, 694]	149 [104, 275]	122 [67, 144]
ALT (U/L)*	359 [251, 511]	510 [353, 752]	170 [116, 403]	99 [40, 146]
T-BIL (mg/dL)*	17.1 [11.3, 21.8]	2.5 [1.2, 6.7]	0.9 [0.8, 1.3]	0.9 [0.9, 1.2]
ALP (U/L)*	471 [371, 566]	471 [390, 648]	375 [307, 501]	397 [298, 423]
ALB (g/dL)*	3.0 [2.6, 3.4]	3.8 [3.4, 4.1]	3.9 [3.7, 4.4]	3.7 [3.3, 4.0]
PT (%)*	30 [19, 44]	83 [69, 102]	94 [84, 106]	77 [70, 105]
PT-INR*	2.10 [1.74, 2.52]	1.07 [1.01, 1.16]	1.02 [0.95, 1.11]	1.09 [1.04, 1.34]
IgG (mg/dL)*	2473 [1974, 3041]	1679 [1546, 2560]	2328 [1982, 2813]	2399 [2093, 2991]
IgG, ≥1.1xUNL**	24 (80)	14 (45)	33 (87)	9 (75)
ANA, ≥x40**	29 (97)	30 (97)	37 (97)	12 (100)
ASMA, ≥x40**	9/28 (32)	12/26 (46)	14/24 (58)	3/5 (60)
LKM-1(+)**	0/19 (0)	0/13 (0)	0/9 (0)	0/2(0)
HLA-DR4(+)**	10/17 (59)	9/16 (56)	2/2 (100)	1/1 (100)
AMA/AMA-M2(+)**	5/29 (17)	2/29 (7)	4/34 (12)	0/11 (0)
Liver biopsy**	25 (83)	26 (83)	38 (100)	11 (92)
Histological diagnosis**				
CH	7/25 (28)	18/26 (69)	35/38 (92)	11/11 (100)
AH	6/25 (24)	8/26 (31)	1/38 (3)	0 (0)
SMN	3/25 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MN	9/25 (36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ND	0 (0)	0 (0)	2/38 (5)	0 (0)
Onset to biopsy (day)*	46 [27, 74]	55 [29, 115]	261 [79, 683]	131 [89, 1077]
CS**	29 (97)	29 (94)	28 (74)	8 (67)
MPSL, 1000/500mg	21/29 (72)	1/29 (3)	0/28 (0)	0/8 (0)
PSL, ≥30mg	8/29 (28)	16/29 (55)	16/28 (57)	6/8 (75)

PSL, <30mg	0/29 (0)	12/31 (41)	12/28 (43)	2/8 (25)
UDCA **	13 (43)	27 (87)	34 (90)	11 (92)
AZP **	4 (13)	1 (3)	2 (5)	0 (0)
Follow (days)*	467 [23, 3070]	1480 [806, 2106]	1615 [1018, 3679]	3565 [1474, 5169]
Outcome**				
Alive	14 (46)	17 (97)	18 (100)	9 (75)
LT	4 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Death	12 (40)	1 (3)	0 (0)	3 (25)
Liver related	11/12 (92)	0/1 (0)	0 (0)	1/3 (33)
Other	1/12 (8)	1/1 (100)	0 (0)	2/3 (67)
Opportunistic infection**	6 (20)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
HCC**	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (17)

\* Median [IQR], \*\* Number (%)

図1. 肝関連死/肝移植の累積発生率

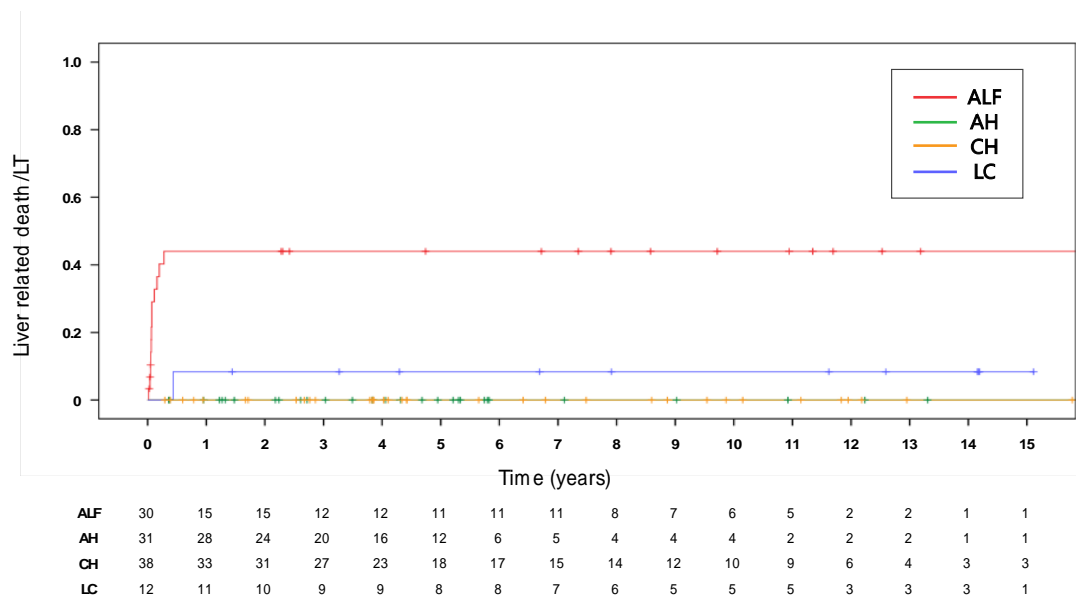


図2. 全生存率

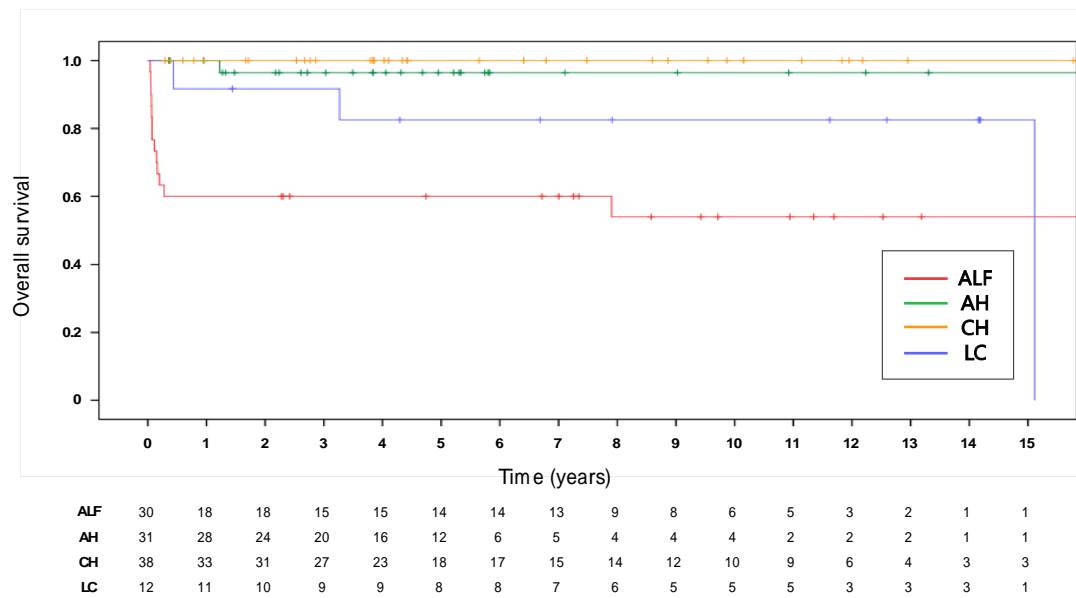


図3. 日和見感染の累積発生率

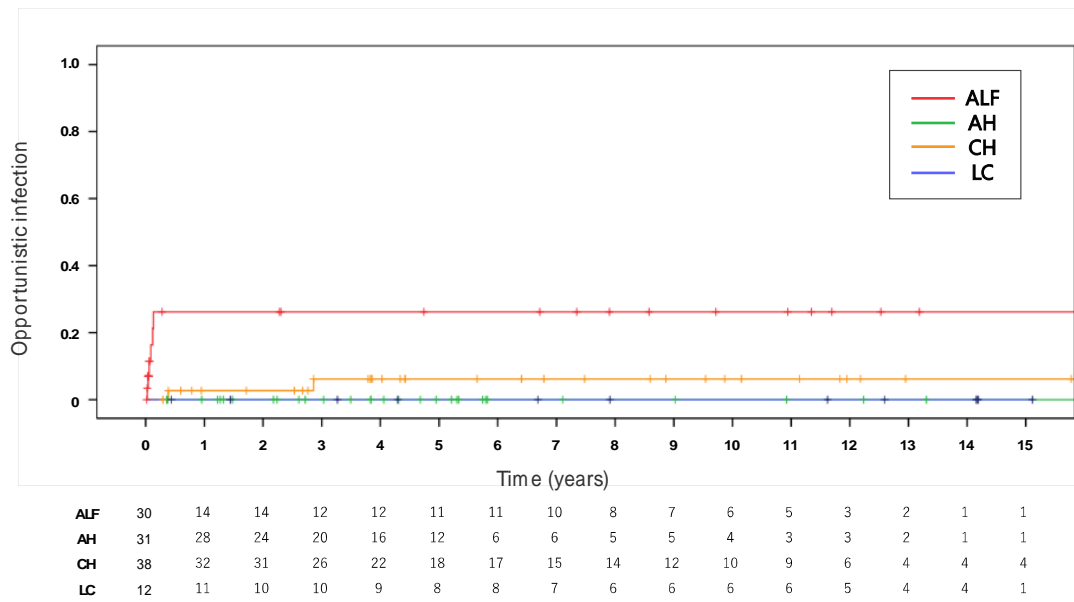


図4. 肝細胞癌の累積発生率

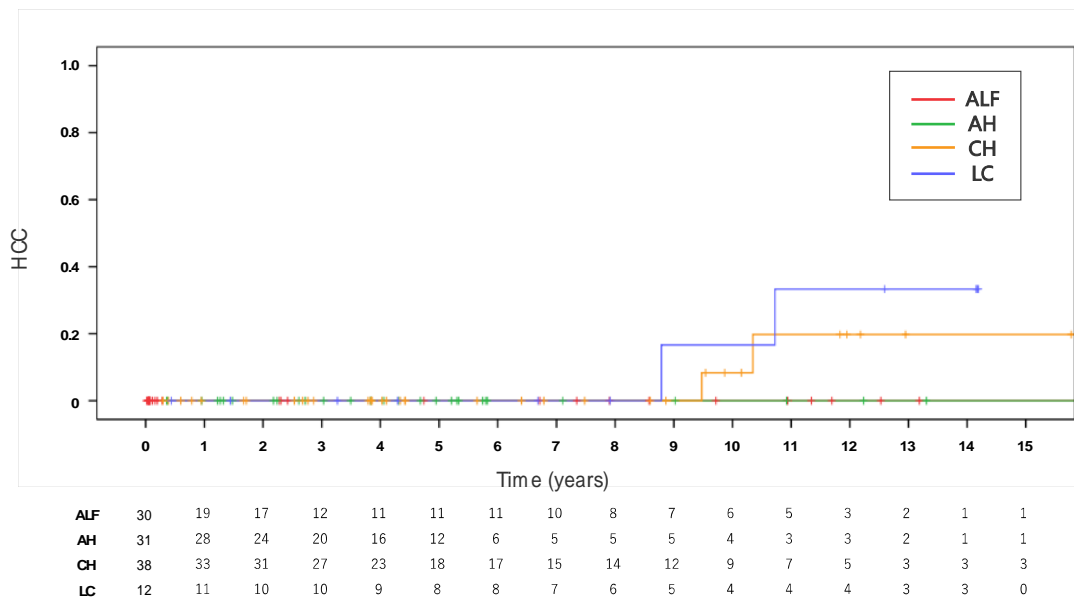
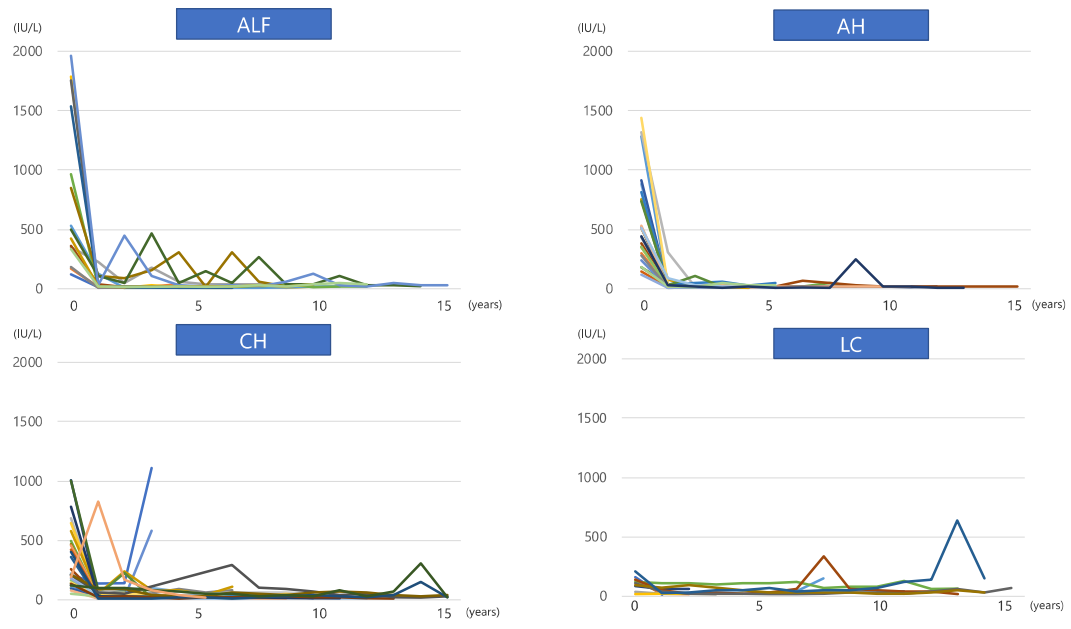


図5 . ALT の経過



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

劇症肝炎に対する人工肝補助の変遷と今後のあり方

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：我が国では劇症肝炎症例数の減少傾向は見られず、非移植救命率の改善も認められない。また、高齢症例や胆癌症例など移植適応にならない症例も増加している。このような現状を考えるとWGで進めている人工肝補助(artificial liver support, ALS)の標準化がまさに急務である。今回、そのための1データとして当院におけるALSの変遷、治療成績について検討した。対象は1988-2016年に当院でALSを施行した劇症肝炎、遅発性肝不全症例110例。High-flow continuous hemodiafiltration (CHDF) ( $Q_b=500\text{mL}/\text{min}$ ) 前希釈 on-line HDF (OLHDF)により有意に高率の覚醒率が得られた。特にOLHDFでは十分に施行できれば肝機能廃絶例でも覚醒が得られた。その結果、現在の当院におけるALSは、OLHDF + FFP 補充が主体となり、血漿交換の頻度は激減した。ALS標準化のためには、多数例の経験を持つ施設が、その methodology と治療成績を客観的なデータとして公表し、それらをもとに適切・安全な施行条件を設定することが必要である。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院  
消化器内科学  
安部 隆三 千葉大学大学院  
救急集中治療医学  
安井 伸 千葉大学大学院  
消化器内科学  
織田 成人 千葉大学大学院  
救急集中治療医学

人工肝補助 (artificial liver support, ALS) についての全国アンケート調査を行なった[1]。ALS 施行例の覚醒率は全国平均で53%であり、これは high-flow continuous hemodiafiltration (HFCHDF) や on-line HDF (OLHDF) を用いた報告 (千葉大学、昭和大学藤が丘病院、横浜市立大学[2]) の90-94%と比較すると低率であり、より強力な覚醒能を有するALSの標準化が急務であることが認識された。高率の覚醒率を達成している主要3施設のALSの方法を比較することで、将来的な全国標準化のための第一段階として、現状における最善のALSの簡潔な提言を2014年に行なった[3, 4]。

A. 研究目的

当分科会WG-では急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状を調査し、各種血液浄化療法の有効性を検証することを目的として、2011-12年に急性肝不全症例、

APAP が etiology の半数以上を占める欧米では肝移植の普及と集中治療の進歩により、急性肝不全の予後は過去30年で劇的に改善したことが報告されている[5,6]。しかしな

がら我が国では劇症肝炎症例数の減少傾向は見られず、非移植救命率の改善も認められないのが現状である(図1)[7-9]。また、当院では高齢症例や担癌症例など移植適応にならない症例も増加している[10]。

このような現状を考えるとALSの標準化がまさに急務である。今回、そのための1データとして当院におけるALSの変遷、治療成績について検討した。

## B. 研究方法

1988-2016年に当院でALSを施行した劇症肝炎、遅発性肝不全症例110例について各種ALSにおける成績につき覚醒率を中心に解析した。

### (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) ALSの変遷

ALSは、

1988-1992年：血漿交換(PE)単独 <PE>

1992-1996年：PE + 持続的血液濾過透析(CHDF) <PE + CHDF>

1996-2004年：slow PE (sPE) + high-flow CHDF (HFCHDF) ( $Q_b=300\text{mL}/\text{min}$ ) <sPE + HFCHDF>

2004-2011年：HFCHDF (+ sPE) ( $Q_b=500\text{mL}/\text{min}$ ) <HFCHDF>

2011-2016年：前希釈 on-line HDF (OLHDF) (+sPE) <OLHDF>

と変遷していた。2004年以降PEは補助的役割となった。(図2)

### (2) 意識覚醒率の変遷

覚醒率は、<HFCHDF> 88.6%、<OLHDF> 92.9%と、それ以前のALSと比較して有意に高率であった。(図3)

内科治療不応例(移植例、非移植死亡例)における覚醒率も同様に<HFCHDF> 82.6%、<OLHDF> 91.7%と有意に高率であり、覚醒率の向上は肝炎・肝不全に対する内科的治療の進歩ではなく、ALSの進歩によるところが大きいことが示された。(図4)

### (3) PE施行回数の変遷

覚醒率の向上に伴い、一症例あたりの平均PE施行回数は<HFCHDF>、<OLHDF>において有意に減少していた。(図5)

### (4) 転帰の変遷

非移植生存率、移植を含めた全生存率ともに各ALS間で有意差を認めなかった。(図6、7)

### (5) 各ALS症例の背景

<HFCHDF>、<OLHDF>において平均年齢が<PE + CHDF>、<sPE + HFCHDF>より有意に高齢であった( $p<0.01$ )。性、病型、成因に差を認めなかった。(図8)

### (6) OLHDF施行症例

循環不全のため十分な施行ができなかった1例を除いて覚醒が得られた。施行開始から覚醒までの平均日数は5.2日であった。(図9)

## D. 考察

前希釈OLHDFを用いることで、それ以前のALSでは覚醒困難と予想された、肝機能が廃絶し肝萎縮、深昏睡をきたした症例でも、十分に施行できれば全例が覚醒した。

高い覚醒率が得られれば、本人の治療意志



の確認、経腸栄養の開始、人工呼吸器からの離脱および関連合併症の防止が可能となる。また、待機的な移植も可能となる。

前希釈 OLHDF では ICU 内に設置した水清浄化設備から供給された清浄化水を用いて透析液と置換液を作成し、大量の置換液を前希釈で投与する。HFCHDF では濾過流量は 5.0-8.3mL/min であるのに対して、OLHDF では 200mL/min であり、high-volume filtrate HDF を特徴とする。その結果、最高効率の HDF が可能であり、また回路凝固が起こりにくいいため回路交換の頻度も少ない。さらに透析液から置換液を作成するため大幅にコストが抑えられる。水質の清浄化管理施設の設置が必要であること、肝不全用透析液が未開発であること、保険適応の問題など解決すべき課題はあるものの、ALS の第一選択と考えられる。

ALS を標準化するためには、多数例の経験を持つ施設が、その methodology と詳細な治療成績を客観的なデータとして公表し、それらをもとに適切・安全な施行条件の設定することが必要である。意識障害に関わる物質や治療に用いられる薬剤がどれだけ除去されるかの検討も必要である。平成27年度の報告書にも記したように、劇症肝炎を診療している施設は非常に限られている。年平均2例以上を診療している施設は19で、全症例の50%を診ていた。そのうち移植外科が3、救急が3であり、内科は13施設に留まっていた。このようにごく限られた経験の蓄積された施設を対象に data の集積・多角的な解析および prospective study を行ない、その結果をもとに内科的診療ガイドラインを作成することが、適切なタイミングで肝移植を行なうこととともに、死亡例を減少させる最も効率的な方法と考えられる[11]。

また PE の意義の再評価も必要となろう。従来、PE は有毒物質を除去し、炎症反応を制御

する ALS として考えられ施行されてきた。しかし、昏睡と関連すると考えられている小分子量の有毒物質、pro-inflammatory cytokine の除去は HFCHDF、OLHDF で可能である。

最近、King ' s College Hospital を中心とするグループから、急性肝不全に対する high-volume PE の有用性 ( hospital survival を改善する ) を示す論文が出ている [12]。これは我が国の PE の 3-4 倍の FFP を用いるもので、large RCT であることが最大の売りとなっているが、methodology に問題があり ( 対象の severity、etiology、最も重要なことは high-volume PE の方法論それ自体 )、我が国で無批判に受け入れられるものではない。しかし、欧米においてはこれが一般読者により既成事実化されてしまう可能性があり、我が国からは独自の客観的なデータを発信していくことが重要である。

HFCHDF、OLHDF により覚醒率が格段に向上した結果、PE 施行頻度は急速に減少し、現在の当院における ALS は OLHDF + FFP 補充が主体となっている。移植例では移植前に 1-2 回の PE を行なうことが多く、非移植例では全く行わないことも増えている。また、欧米の急性肝不全症例の主要出血源の一つである ICP monitor を留置する必要も無くなった [13]。

## E. 結論

HFCHDF (  $Q_b=500\text{mL}/\text{min}$  )、前希釈 OLHDF により高率の覚醒率が得られた。特に OLHDF では十分に施行できれば、従来覚醒困難と思われた肝機能廃絶例でも覚醒が得られた。現在の当院における ALS は、OLHDF + FFP 補充が主体となっている。研究班として OLHDF の標準化を急ぐ必要がある。

## F. 参考文献

1) 藤原慶一、横須賀収、織田成人、荒田慎

- 寿、井上和明、滝川康裕、井戸章雄、持田智、坪内 博仁. 急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価：急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告 肝臓 2012; 53: 530-533.
- 2) Arata S, Tanaka K, Takayama K et al. Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study. BMC Emerg Med 2010; 10: 10.
  - 3) 藤原慶一、織田成人、井上和明、荒田慎寿、安部隆三、滝川康裕、井戸章雄、横須賀收、持田智、坪内博仁：厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言：high-flow CHDF, on-line HDFによる覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性 肝臓 2014; 55: 79-81.
  - 4) Fujiwara K, Oda S, Abe R, Yokosuka O. On-line hemodiafiltration or high-flow continuous hemodiafiltration is one of the most effective artificial liver support devices for acute liver failure in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015; 22: 246-247.
  - 5) Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: An observational cohort study. Ann Intern Med 2016; 164: 724-732.
  - 6) Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? J Hepatol 2015; 62: S112-120.
  - 7) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res 2008; 38: 646-657.
  - 8) Oketani M, Ido A, Nakayama N, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. Hepatol Res 2013; 43: 97-105.
  - 9) Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. J Gastroenterol 2018; 53: 752-769.
  - 10) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y et al. Importance of the poor prognosis of severe and fulminant hepatitis in the elderly in an era of highly aging society: analysis in a Japanese center. Hepatol Res 2015; 45: 863-871.
  - 11) Fujiwara K, Yokosuka O, Inoue K, Yasui S, Abe R, Oda S, Arata S, Takikawa Y, Ido A, Mochida S, Tsubouchi H, Takikawa H; Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group of Japan. Distribution of core hospitals for patients with fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res 2016; 46: 10-12.
  - 12) Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. J Hepatol 2016; 64: 69-78.
  - 13) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N. A role of renal replacement therapy for acute liver failure. Hepatology 2018; 68: 1204.

G. 健康危険情報  
なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, Kato N, Oda S. High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2018 Oct 2. doi: 10.1111/hepr.13255. [Epub ahead of print]
- 2) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Kato N. Acute liver failure of indeterminate etiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1024-1025.
- 3) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N. A role of renal replacement therapy for acute liver failure. *Hepatology* 2018; 68: 1204.
- 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; 12:

191-199.

- 5) 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; 57: 1543-1552.

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

	Type of ALS PE <sup>1)</sup> 1988-1992	PE + CHDF <sup>2)</sup> 1992-1996	sPE + HFCHDF <sup>3)</sup> 1996-2004	HFCHDF (+ sPE) <sup>4)</sup> 2004-2011	OLHDF (+ sPE) <sup>5)</sup> 2011-2016
N	8	27	26	35	14
Age (mean ± SD)	47.9 ± 15.7	42.8 ± 13.2	38.8 ± 14.9	52.5 ± 16.0	53.9 ± 13.9
Sex (male/female)	5/3	11/16	12/14	16/19	5/9
Disease type					
FHa	6	11	15	16	5
FHs + LOHF	2	16	11	19	9
Etiology					
Viral	2	9	17	15	3
Hepatitis A	0	3	2	2	0
Hepatitis B-acquired	2	6	14	11	2
Hepatitis B-carrier	0	0	1	2	1
Drug-induced	2	7	3	5	2
Autoimmune	1	2	2	8	5
Indeterminate	3	9	4	7	4
Recovery of cons.	3 (37.5%)	14 (51.9%)	15 (57.7%)	31 (88.6%)	13 (92.9%)
Outcome					
SS	3	6	4	12	2
LT	0	2	3	3	4
(survival with LT)	(0)	(1)	(2)	(2)	(4)
Death without LT	5	19	19	20	8

Mean age was different between 2) 3) and 4) 5) (p<0.01).  
Recovery of consciousness was different between 1) 2) 3) and 4) 5) (p<0.05).  
Sex, type of FH, etiology and outcome were not different among ALSs.

(Fujiwara, et al. Hepatol Res in press)

表 2

### OLHDF施行症例

Patient	Year	Age	Sex	Etiology	Disease type	Duration of OLHDF until recovery of consciousness (ROC) (days)	ROC	Outcome
1	2011	60	F	AIH	LOHF	2	Yes	LT
2	2011	49	M	HBV-acquired	FH acute	-	No	Death
3	2011	31	F	AIH	FH subacute	5	Yes	LT
4	2012	55	M	HBV-acquired	FH acute	8	Yes	Death
5	2012	53	F	AIH	FH subacute	5	Yes	Death
6	2012	30	F	Indeterminate	FH acute	6	Yes	LT
7	2013	44	F	Indeterminate	FH subacute	9	Yes	Death
8	2013	44	F	AIH	LOHF	9	Yes	Recovery
9	2014	71	M	HBV carrier	FH subacute	8	Yes	Death
10	2014	69	F	DILI	FH subacute	5	Yes	Death
11	2014	58	M	DILI	FH subacute	2	Yes	LT
12	2014	69	F	Indeterminate	FH acute	4	Yes	Death
13	2015	73	F	AIH	FH subacute	4	Yes	Death
14	2015	49	M	Indeterminate	FH acute	2	Yes	Recovery

(Fujiwara, et al. Hepatol Res in press)

図 1

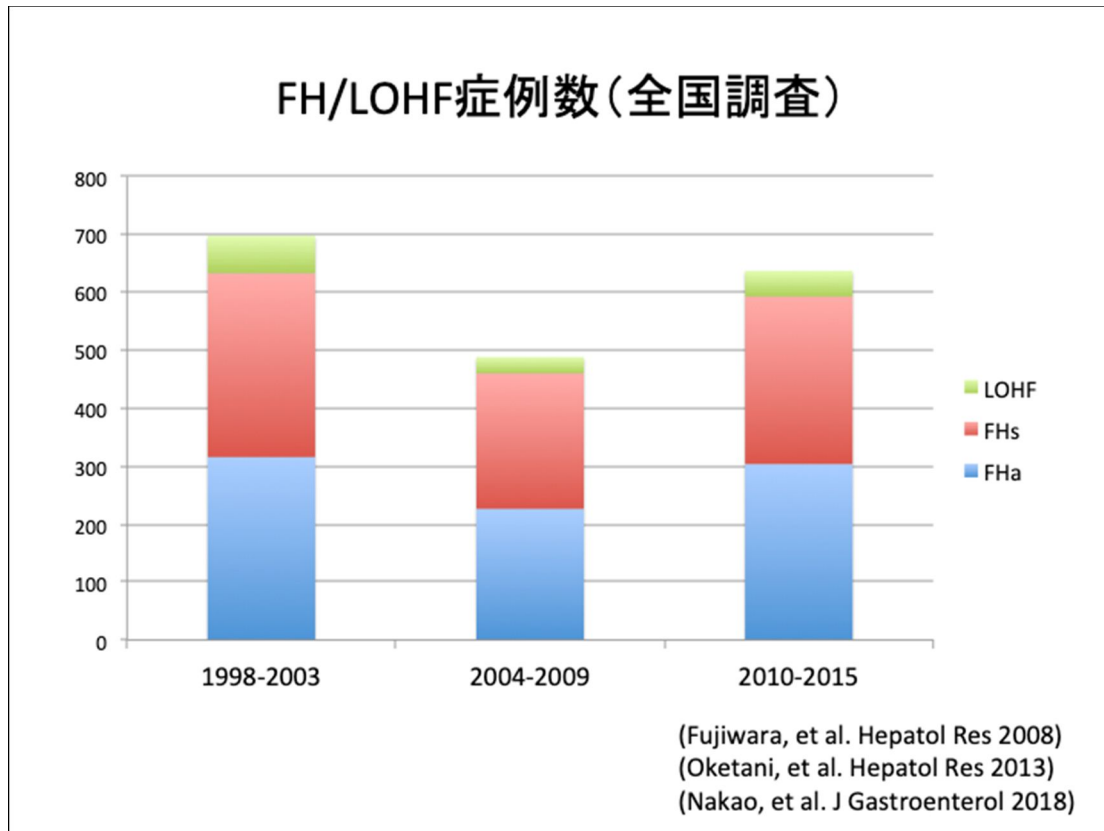


図 2

- ### 人工肝補助(ALS)の変遷
- ① 1988-1992 PE単独
  - ② 1992-1996 PE + CHDF
  - ③ 1996-2004 sPE + HFCHDF ( $Q_D=300\text{mL/min}$ )
  - ④ 2004-2011 HFCHDF (+ sPE) ( $Q_D=500\text{mL/min}$ )
  - ⑤ 2011-2016 前希釈OLHDF (+ sPE)

図 3

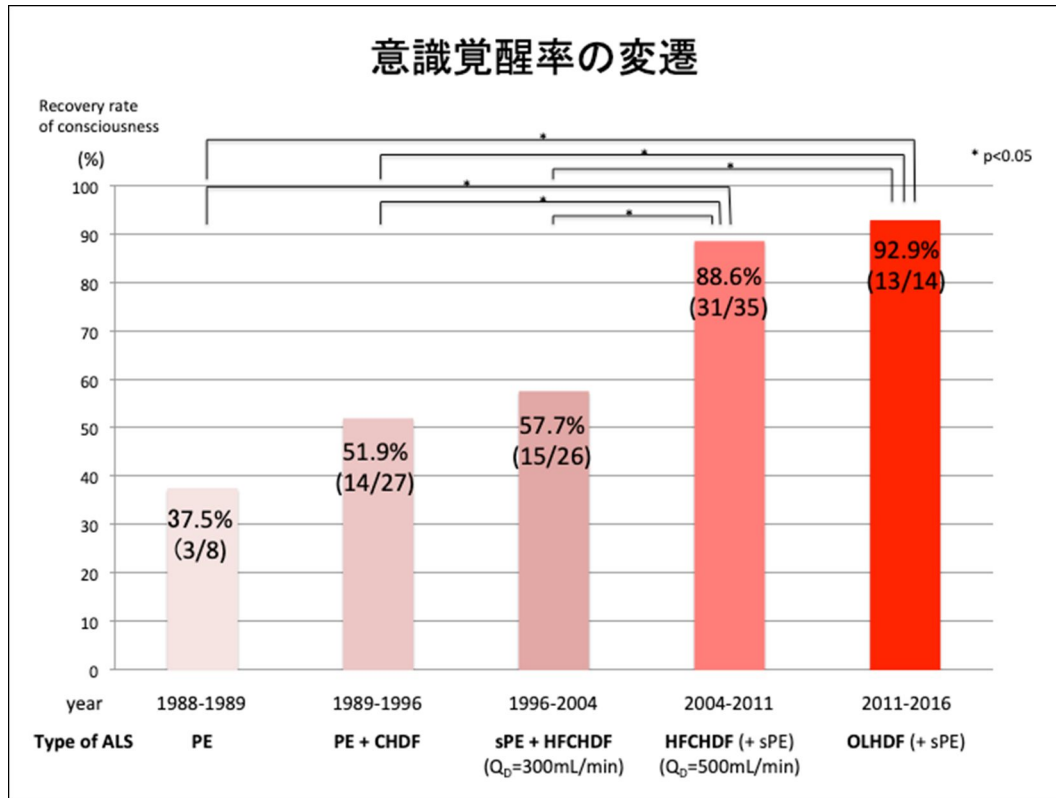


図 4

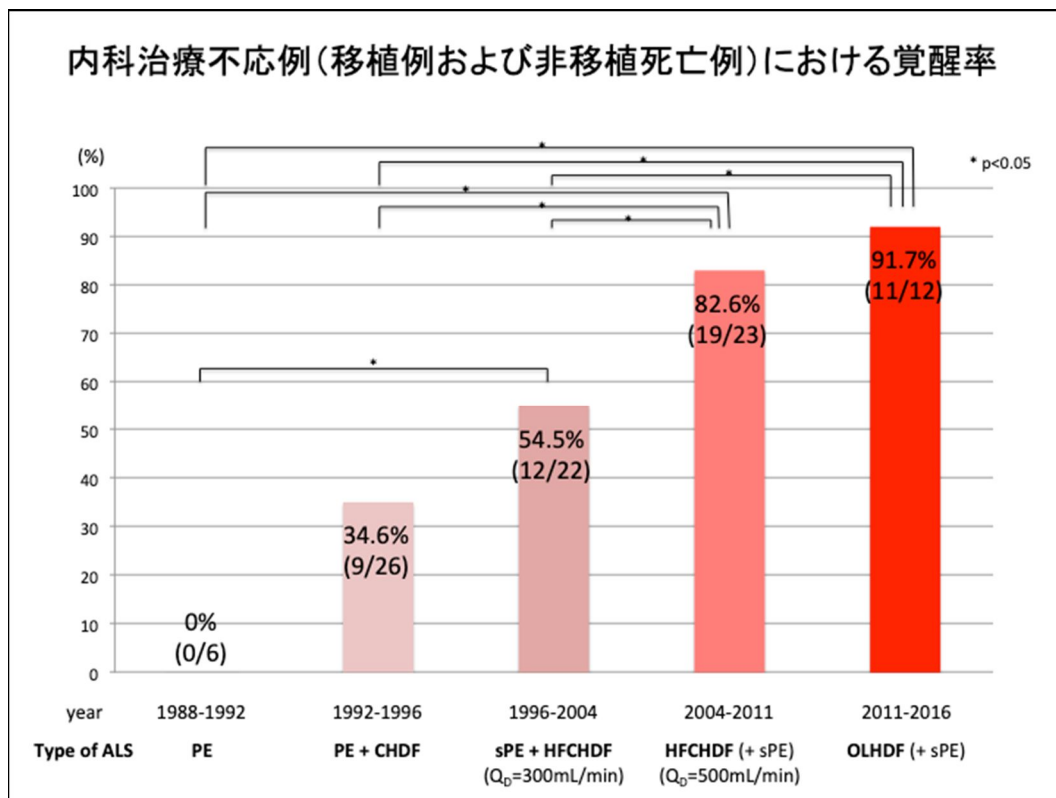


図5

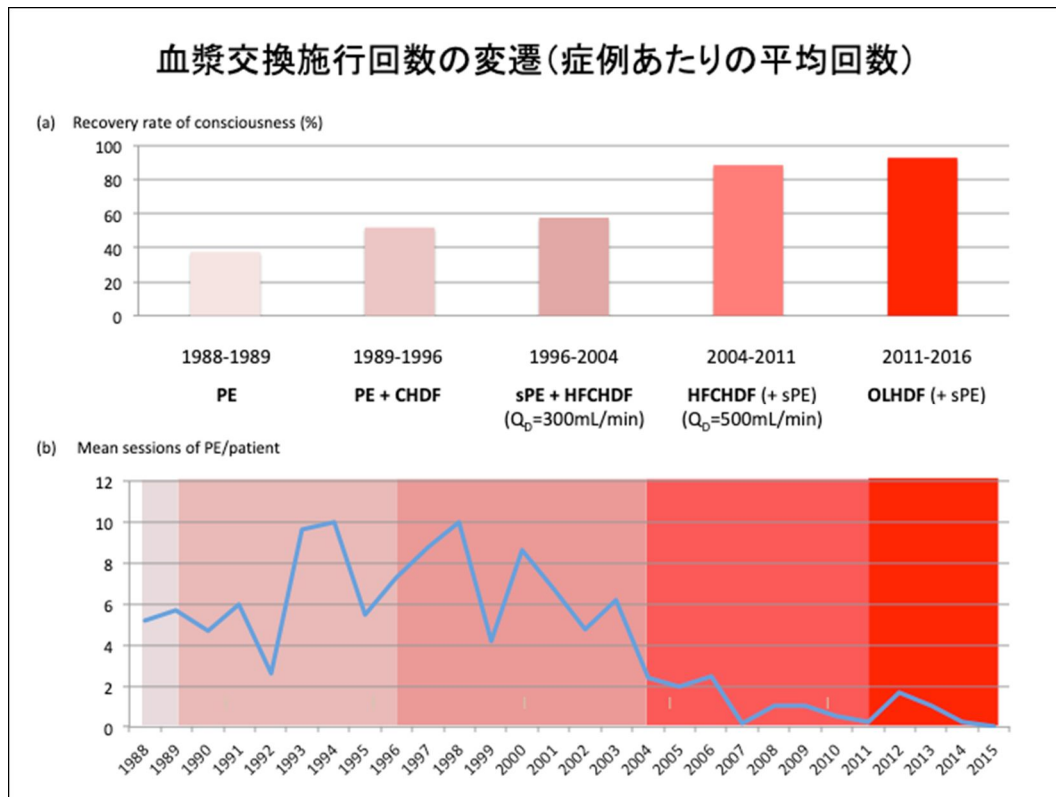
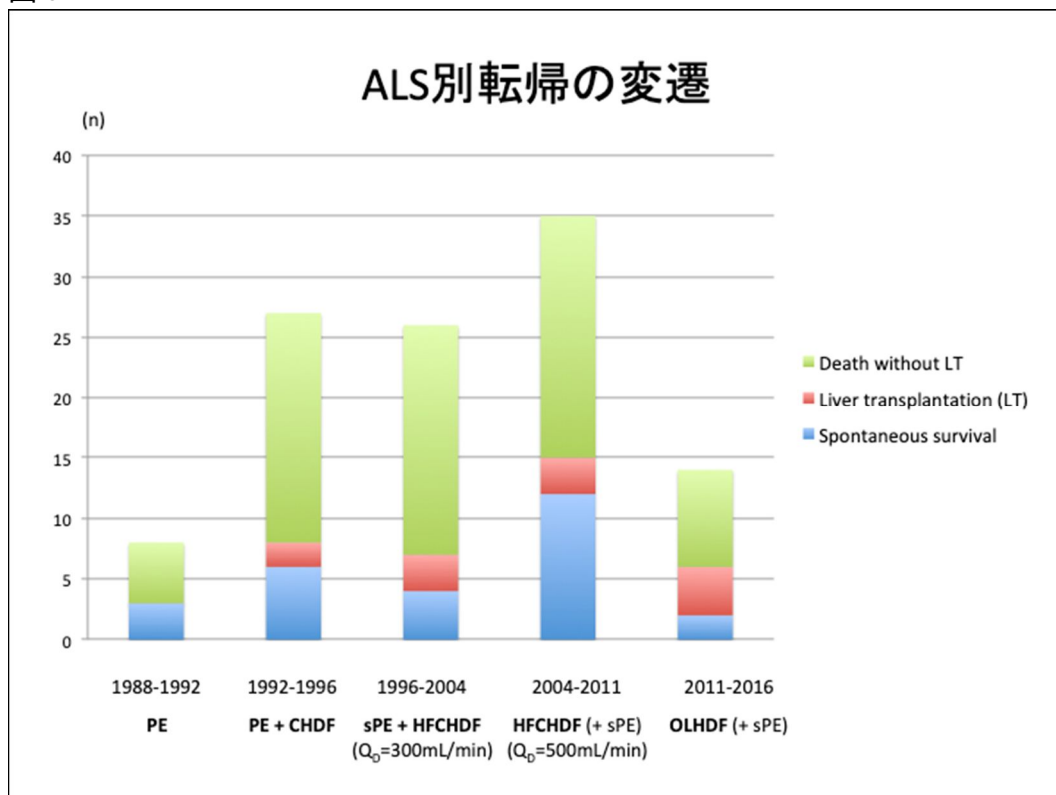
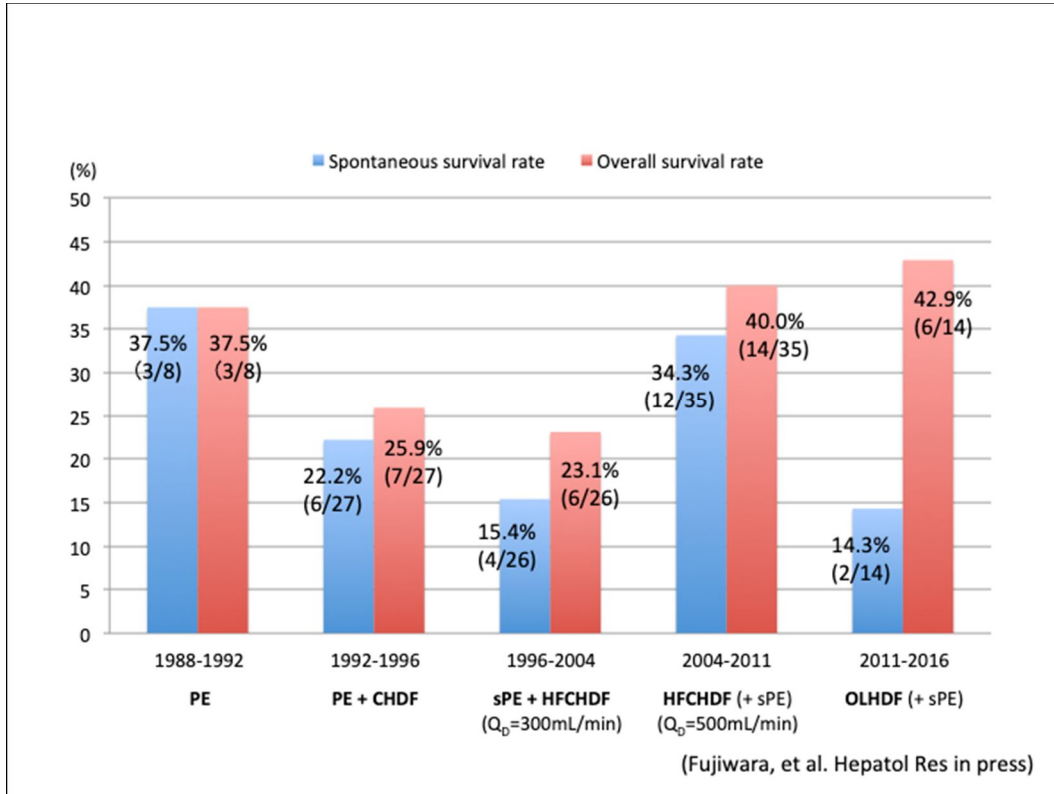


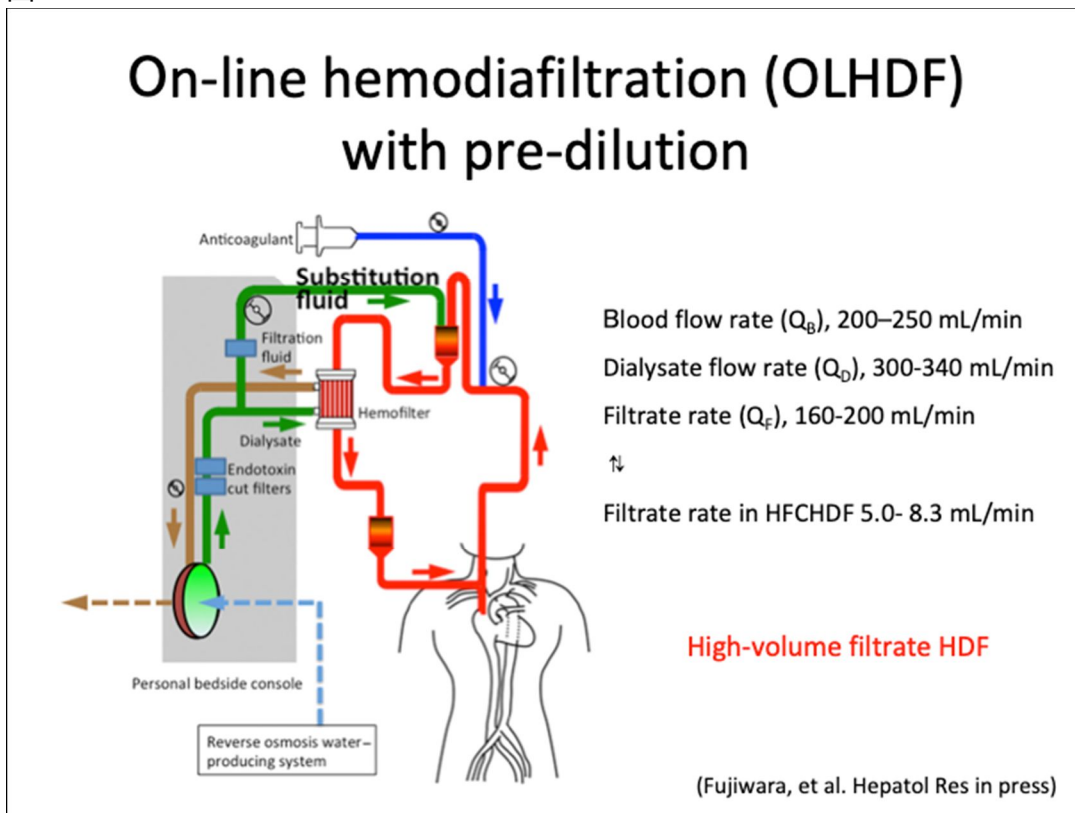
図6



7



8





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

急性肝不全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 教授

**研究要旨：**2007年3月から2018年12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）急性肝不全患者は306例で、成人登録患者の11%を占め、3番目に頻度の高い原疾患であった。2010年以降の急性肝不全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。直近の2018年では登録患者の約4割が最終的に脳死肝移植を受けていた。

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急性肝不全患者の現状を調査した。

**B. 研究方法**

2007年3月から2018年12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）急性肝不全患者を対象とした。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**

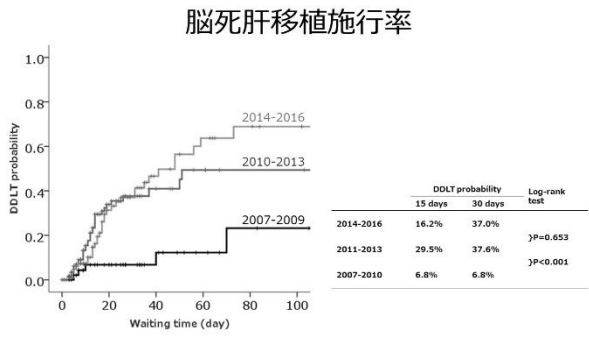
当該期間に登録された成人レシピエント候補患者2803例のうち、急性肝不全患者は306例で登録患者の11%を占め、C型肝炎、NASH/cryptogenic肝硬変に次いで3番目に頻度の高い原疾患であった。急性肝不全患者の年次登録数は2013年度の45例をピークに減少傾向がみられた（図1）。患者年齢は50歳代が最多で、男女比はおおむね

1:1、病型は亜急性型が54%を占めていた。病因は、原因不明例が全体の41%を占め最多であった。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）。直近の2018年1月から12月に登録された急性肝不全患者36例のうち14例（38.9%）が2018年12月31日の時点で脳死肝移植を受けていた（表）。

図1



図2



表

2018年肝臓移植登録者の医学的緊急性・転帰 (2018年12月31日現在)

	例数	待機中	移植実施	死亡	転出	合計
2ヶ月以内(10名)	2	1	20	9	4	43
急性肝不全	2	1	14	8	4	36
肝臓移植ドナリドナー移植不全			1			2
慢性肝臓移植			3			3
その他			2			2
3ヶ月-1年以内(6名)	8	1	18	3	22	53
肝臓移植ドナリドナー移植不全	2		4	1	1	8
慢性肝臓移植			1			1
肝臓移植ドナリドナー移植不全	1		2		2	5
慢性肝臓移植	2		2	1	5	10
慢性肝臓移植ドナリドナー移植不全			1			1
慢性肝臓移植	2	1	5	2	14	24
その他	1		3			4
3ヶ月-1年以上(6名)	99	1		12	16	128
肝臓移植ドナリドナー移植不全	11					11
慢性肝臓移植	1	1		3		5
慢性肝臓移植ドナリドナー移植不全	10				1	11
慢性肝臓移植	2			2	2	6
慢性肝臓移植ドナリドナー移植不全	0					0
慢性肝臓移植	54			6	12	72
慢性肝臓移植	12			1	1	14
合計	109	3	38	24	45	224

14/36=38.9%

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

D. 考 察

2010年の法改正施行後の脳死ドナー数増加により急性肝不全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、急性肝不全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。

E. 結 論

急性肝不全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

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

急性肝不全・LOHF に対する肝移植症例における移植前のステロイド投与の  
有用性・安全性に関する検討

研究協力者 坂井田 功 山口大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨:急性肝不全・LOHF の内科的救命困難例における最終的な治療は肝移植だが、治療経過の中で移植前にステロイドが投与されることが多い。今回、移植前のステロイド投与の有効性・安全性を後ろ向きに検討した。ステロイドは亜急性型など予後不良例で投与されることが多く、特に移植までの期間が長い症例で感染症の合併が多い傾向にあったが、投与自体による移植後転帰の悪化は認めなかった。以上より、急性肝不全・LOH に対する移植前のステロイド投与の安全性と有効性が示唆された。

A．研究目的

急性肝不全昏睡型（特に亜急性型）や LOHF は予後不良の疾患である。本邦ではこれらの疾患に対し、副腎皮質ステロイドが使用されることが多く、肝細胞破壊に関わる免疫応答や微小循環障害を抑制し、肝再生不全を回避することが目的とされる。実際に、急性肝不全に対する早期からのステロイド投与の有効性が報告されている。一方、内科的救命困難となり最終的に肝移植に至った症例において、移植前のステロイド投与による有害事象や移植成績への影響についてまとまった検討は行われていない。今回、急性肝不全・LOHF に対し肝移植を行った症例における移植前のステロイド投与の安全性・有効性を後ろ向きに検討した。

B．研究方法

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」 劇症肝炎分科会で保有する 2010 年から 2015 年までの急性肝不全症例および LOHF 症例の全 1603 例を対象とした。

この中で、急性肝不全および LOHF 症例の

うち肝移植を行った 170 例のうちステロイドの有無が不明な 3 例を除く 167 例について、ステロイド投与の有無別の背景（年齢、性別、基礎疾患、成因）、転帰（移植後生存/死亡）、合併症の発生（消化管出血、感染、DIC、腎障害、脳浮腫）を比較検討した。また、ステロイド投与群の中で、感染症の有無別に患者背景や治療経過（移植までの日数等）を比較検討した。

統計解析は JMP Pro 13 を用い、Fisher の正確検定、U 検定、 $\chi^2$  検定等で行った。

（倫理面への配慮）

本研究は研究班が所属する匿名化されたデータを用いて行い、解析結果や公表する結果から個人が特定されることはない。また情報の提供にあたっては研究班の各参加施設で倫理審査など適切な手続きを経て行われている。

C．研究結果

肝移植症例 167 例において、ステロイド投与の有無別で病型の割合に有意差を認め、ス

ステロイド投与群で昏睡亜急性型が多いことが示されたが、移植後転帰（生死）に有意差は認めなかった。一方、合併症について、ステロイド投与群で統計学的有意差は無いが感染症が多くなる傾向が見られた（ $p=0.06$ ）（Table 1）。

次に、ステロイド投与群で感染症の有無別に治療経過を比較し、感染症発生群で、「発症から移植までの日数」「ステロイド投与から移植までの日数」「昏睡 度から移植までの日数」のいずれもが有意に長かった（Table 2）。

#### D．考察

急性肝不全・LOHF に対する治療として、ステロイドは昏睡亜急性型など当初から予後不良と予測される症例で積極的に用いられているが、ステロイド投与の有無別で移植後転帰に有意差は無かった。ただし、移植前にステロイドを投与した群で感染症の合併が多い傾向にあり、臨床経過として、症状発症から移植まで、ステロイド投与から移植まで、昏睡 II 度出現から移植までのいずれにおいても期間が長いほどそのリスクが増すことが示された。移植が適応となる症例において、可能な限り早期に移植を実施することが感染症対策に重要と考えられる。ただし、感染症発生自体による移植後転帰（生死）の悪化はなかった。このように、ステロイドは重篤な症例に用いられる一方で移植後転帰の差が無く、その安全性と有効性を示唆するものと考えられた。

以上より、急性肝不全・LOHF 症例で移植が考慮される症例における移植前ステロイド投与の安全性と有効性が示唆された。

#### E．結論

急性肝不全・LOHF 症例で肝移植が考慮される場合において、移植前のステロイド投与の

安全性と有効性が示された。

#### 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

なし

Table1: 肝移植群のステロイド有無別、背景・転帰・合併症比較

※各合併症について、有無が不明な症例はカウントせず

		Steroid (+) N=106	Steroid (-) N=61	Odds ratio (95%CI)	P-value
年齢 (years)	median (IQR)	41 (30, 57)	39 (16, 56)		0.25
性別 (male / female)		33 / 73	25 / 36		0.24
基礎疾患 (+ / -)		42 / 64	24 / 37		0.97
病型 (非昏睡/昏睡急性/昏睡亜急性/LOHF)		5/26/69/6	9/32/17/3		<0.01*
転帰 (移植後 survive / death)		86 / 20	53 / 8	1.54 (0.63-3.75)	0.39
合併症※:					
・ Infection (+ / -)		29 / 74	9 / 51	2.22 (0.97-5.09)	0.06
・ Gastrointestinal bleeding (+ / -)		10 / 94	7 / 54	0.82 (0.30-2.28)	0.79
・ DIC (+ / -)		27 / 73	13 / 46	1.31 (0.61-2.79)	0.57
・ Nephropathy (+ / -)		21 / 82	14 / 47	0.86 (0.40-1.85)	0.70
・ Brain edema (+ / -)		11 / 94	3 / 57	2.23 (0.59-8.31)	0.26
・ Heart failure		1 / 101	2 / 59	0.29 (0.03-3.29)	0.56
・ 合併症数 mean (min-max)		0.97 (0-5)	0.85 (0-4)		0.74

Fisher's exact test, Mann-Whitney U-test, Student's t-test

Table2: 肝移植+ステロイド投与群の感染症発生有無別比較

	Infection(+) N=29	Infection(-) N=74	P-value
転帰 (生存/死亡)	21 / 8	62 / 12	0.20
発症～移植の日数	38 (27, 73)	28 (17, 42)	0.02*
発症～ステロイド投与の日数	16 (8, 29)	15 (7, 23)	0.47
ステロイド投与～移植の日数	21 (12, 31)	14 (8, 20)	0.0498*
昏睡Ⅱ度出現～移植の日数	15 (9, 24)	8 (3, 15)	<0.01*
ステロイド総投与量 (mg)	3000 (1699, 3652)	3000 (1000, 3573)	0.56

Median (IQR), Mann-Whitney's U-test

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

On-line HDF を急性肝不全の患者に施行する際の診療ガイド

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：厚生労働省「難治性肝・胆道疾患に関する調査研究」班の劇症肝炎分科会では血液浄化療法のworking groupにおいてon-line 血液透析濾過が標準化にふさわしい治療法と考えその標準化を検討した。この方法は一部の施設ですでに施行され、90%以上の昏睡覚醒率を認め従来の後希釈法による血液透析濾過よりもフィルターのトラブルが少なく施行が容易である。この治療の理論的背景、施行上の注意点、よくあるトラブルの対処法を共有して、より多くの施設でon-line 血液透析濾過が施行できるよう診療ガイドを作成した。

共同研究者

織田成人

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

安部隆三

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

滝川康裕

岩手医科大学消化器内科肝臓分野

中山伸朗

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

加藤直也

千葉大学大学院医学研究院消化器内科

藤原慶一

千葉大学大学院医学研究院消化器内科

安井 伸

千葉大学大学院医学研究院消化器内科

寺井崇二

新潟大学消化器内科学部門

井戸章雄

鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病

坂井田功

山口大学消化器病態内科

玄田拓哉

順天堂大学静岡病院消化器内科

清水雅仁

岐阜大学医学部附属病院第一内科

持田 智

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

A．研究目的

急性肝不全に対する血液浄化療法の目的は患者を昏睡から覚醒させ肝臓が再生するか、適切な臓器提供者が見つかるまで良好な状態に保つことである。脳死肝移植までのwaiting timeの長い本邦では、血液浄化療法に約一ヶ月は患者を良好な状態に維持する能力が求められる。このような条件下で発展した血液浄化療法のなかで今日最も注目されるものの一つがオンライン血液透析濾過(on-line hemodiafiltration; on-line HDF)である。

本診療ガイドは、この覚醒率の高い血液浄化療法を標準化するために、歴史的経験に基づき発展した血液浄化療法の理論的背景と施行上の問題点を共有して、施行上の指針と

なることを目的とする。

## B．研究方法

研究分担者を中心として共同研究者と working group を形成して、on-line 血液透析濾過を急性肝不全に対して標準治療として確立する上で必要な事項を抽出して、Q&A 形式でまとめた。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、特に医療安全面に配慮して作成した。

## C．研究結果

以下のように On-line HDF を行う上での注意点や詳細を説明した Q&A 集を医療安全面に配慮して作成した。

### Q&A. 1 血液浄化療法のなかでなぜ on-line HDF が選ばれたのでしょうか

血液浄化療法とは血液浄化器を使用して、臓器不全により体内に蓄積された物質を除去し恒常性の維持をサポートする治療法である。血液浄化の黎明期に、カットオフ値の小さいセロファン膜を用いて急性肝不全患者に血液透析(hemodialysis; HD)を行っても昏睡からの覚醒は認められなかった。血液浄化が急性肝不全患者に昏睡覚醒効果を示したのは、pore size が大きく透水性の高い合成高分子膜のポリアクリロニトリル (polyacrylonitrile; PAN)膜が開発され、この膜を用いた高血流量・高流量の HD により昏睡覚醒が認められてからである。日本でも同時期に開発された合成高分子膜のポリメチルメタクリレート (Poly Methyl Methacrylate; PMMA)膜を用いた血液透析濾過(hemodiafiltration; HDF)で覚醒効果が認められ、その後本邦の限られた施設では急性肝不全に HDF が行われるようになり、血液浄

化器(ヘモダイアフィルター)の進歩と透析液の清浄化システムの進歩に伴い on-line HDF が導入されるようになった。

後希釈法による HDF は、高い覚醒率を達成できるが十分な血流量を取れないと施行が難しく、ヘモダイアフィルター内で血液が濃縮されるためトラブルも多く標準化するのに適した方法とはいえなかった。オンライン HDF は前希釈法を採用するので血流量が比較的少なくとも十分な濾過量を確保でき、施行に際してのトラブルも少ない。さらに 2012 年の保険収載以来腎不全領域で急速に広まり、現在多くの医療スタッフに周知される治療法となっているので、現在標準化を試みるのに適した治療といえる。

### Q&A.2 血液透析濾過の物質除去メカニズムを教えてください

病因物質を除去するメカニズムとして、HDF では拡散と濾過を用いている。拡散はフィルターの両側の濃度差が駆動力となり分子量の小さい物質を除去しやすい。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ー両側の圧力差であり中分子量から大分子量の物質の除去が可能となる。HDF では脳浮腫と関連するグルタミンやアンモニアなどの分布容積の大きな低分子量物質に加えて、肝性脳症と関係が想定される中分子量物質まで除去が可能である。大量の置換液を用いた on-line HDF は中分子量物質から分布容積の大きな水溶性小分子までを効率よく除去可能である。

**補足 1.** 今日の high performance membrane を用いた HD は分子量 11800 の  $\gamma$ 2 ミクログロブリンの除去は可能である。high performance membrane を用いて HD を 4 時間施行すると、後希釈法で置換液 10 リットルの HDF とほぼ遜色の無い  $\gamma$ 2 ミクログロブリンの除去が可能である。





とである。急性血液浄化領域では1961年にシャルドン(Shaldon)により考案され、経皮的に大腿動静脈にカテーテルを留置して血流路を確保する方法がその始まりである。初期の血液浄化では血液循環に動脈圧を利用していたので、脱血側はカテーテルを動脈に留置し血管を切開する必要があった。現在ではポンプで体外循環を行うので静脈のみを穿刺するダブルルーメンカテーテルが一般に用いられる。ダブルルーメンカテーテルは1本のカテーテルの中に2つの血流路があり、先端の形状でエンドホール型とサイドホール型に分けられる。サイドホール型カテーテルの最大の問題はカテーテルの留置場所が悪いとカテーテルが血管壁に当たり十分な血流量をとれないことである。バスキュラーアクセスカテーテルは脱血を目的としているため、中心静脈栄養を目的としたカテーテルより深目に挿入した方が血流量を確保しやすい。

望ましい挿入部位としては

1. 右内頸静脈
2. 大腿静脈
3. 左内頸静脈
4. 鎖骨下静脈

の順である。

大腿静脈の場合は感染に注意する必要がある。今日では鎖骨下静脈の穿刺は、出血性合併症や中心静脈の狭窄のリスクの点から推奨されない。

#### Q&A.6 血流量が十分とれない場合の対処法を教えてください

まず、バスキュラーアクセスカテーテル挿入時に、十分な血流量が確保できる位置に留置することが最も重要である。しかし施行中に血流が十分とれなくなった場合、以下の対処法を試みる。

- 1)カテーテルの折れ曲りが無いことを確認

- 2)体位変換

- 3)カテーテルを回転させて血管壁に接している脱血孔を解放する。

- 4)透視下でカテーテルの深さを調節する。

- 5)循環血液量減少がある場合は輸液を負荷して直ちに改善する。

- 6)カテーテル内に血栓ができやすいときには、抗凝固薬の量と投与法を調節する。返血側に凝血が生じやすい場合は抗凝固薬をヘモダイアフィルターの前後で投与することも一つの方法である。

透析用カテーテルの脱血側と返血側の距離はわずか3-4センチで、逆に接続すると再循環率が30%以上となり血液浄化の効率は低下するといわれている。最新の装置ではシャント率の計算が可能である。

#### Q&A.7 急性肝不全の血液浄化に用いる抗凝固薬と投与ルートを教えてください

##### a)抗凝固薬

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が、急性肝不全患者の場合は出血傾向を考慮して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タンパク結合率は67%である。5時間の持続投与後15分で血中から消失したため、臨床的半減期は8分と想定されているが、健常者でのPK試験では半減期の相1.1分、相23.1分であった。いずれにせよ通常の投与量では体内で凝固活性をもつレベルには達しないため、抗凝固作用をほぼ回路内に局限させ体内血液の凝固時間延長に与える影響が少ないので、急性肝不全の血液浄化にも使用されている。

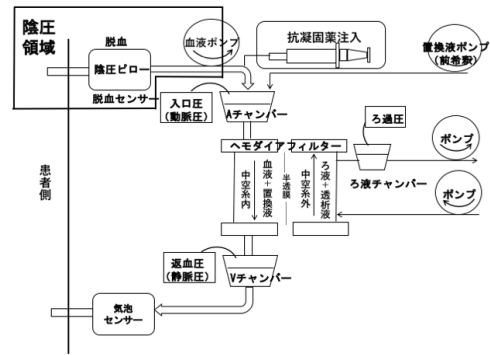
On-line HDFを安全に施行するためには、回路内に血液凝固を生じず、体内での出血が起こらないメシル酸ナファモスタットの投与

量と投与ルートを決める必要がある。メシル酸ナファモスタットは小分子で中等度のタンパク結合率であるため、拡散だけでも比較的除去されやすい薬剤と考えられる。メシル酸ナファモスタットの基礎研究が行われた1980年代はキュプロファン膜の時代で、当時の検討でも透析時の除去率は40%であった。High performance membraneを用いた前希釈法の on-line HDF では、60%以上は除去される可能性も考慮して、昭和大学藤が丘病院ではプライミングに40-60mg、持続投与を時間40-60mgとしている。使用上の注意事項は時に高カリウム血症の原因となることと、薬剤自身に陽性の電荷があるためPAN膜や活性炭による吸着療法には使用できないことである。

#### b) 投与ルート

血液は血管内皮以外の異物と接触すると凝固のカスケードが活性化されるので、脱血後速やかに血流回路に抗凝固剤を投与すべきである。しかし脱血ポンプの手前で投与を行うと脱血不良時に陰圧がかかり、回路内に血液の代わりに抗凝固剤が引き込まれ、陰圧解除時に抗凝固剤注入ラインへ血液が逆流する可能性がある。そのため抗凝固剤注入ラインは必ず血流ポンプ後でヘモダイアフィルターの前に設ける(図2)。静脈側エアトラップチャンバーなど流出路系で凝固が生ずる場合は総投与量が時間60mgなら、通常ルートから時間30mg、回路流出路に時間30mgと2カ所からメシル酸ナファモスタットを投与することもある。

#### Q&A.8 血液浄化の回路と圧モニターについて教えてください



血液浄化の回路を図2に示す。前希釈法のHDFでは、静脈側エアトラップチャンバーの返血圧、濾液出口圧の2点の圧と回路を目視することにより得られる情報から、トラブルを未然に防ぐための対応が必要となる。血液浄化を安全に施行するためには、血液回路の状況を把握することがまず必須である。血液浄化は血液ポンプがバスキュラーアクセスから血液を引く所からスタートする。脱血センサーを通過するところまでは陰圧の領域であり、脱血不良アラームが作動する場合は、前述のようにどこに問題があるかを探す(Q&A 6参照)。血流ポンプ以降の陽圧の領域での回路トラブルに対しても、対処法を心得ておく必要がある。

##### 1) 返血圧が上昇した場合

返血圧が上がった時は、静脈側エアトラップチャンバーからバスキュラーアクセスの返血側のトラブルをまず疑う必要がある。静脈側エアトラップチャンバー内に凝血塊が存在するかどうかは、補液ルートから補液して回路の血液を生理食塩水に置き換えれば確認できる。カテーテルの狭窄や折れはないかの確認も必要である。凝血塊ができた場合はフィルターを含め交換することになる。またバスキュラーアクセスカテーテルの血栓閉塞の場合は、血栓を吸引除去できなければカテーテルの交換になる。

##### 2) 入口圧のみ上昇した場合

入口圧が上がり返血圧が正常の場合は動脈側エアトラップチャンバーから静脈側エア

トラップチャンバー直前の閉塞で、中空系内腔の閉塞をまず考える。中空系の膜表面積は18000~25000cm<sup>2</sup>であるが断面積はわずか3-4cm<sup>2</sup>である。従って中空系内腔が閉塞すると容易に入口圧は上昇する。まずは補液ルートから補液をして、ヘモダイアフィルター内で血液凝固が確認された場合はフィルターを含め回路交換する必要がある。フィルターが詰まりやすいときには適宜補液ルートから補液するののも一つの方法である。

### 3) 圧低下によるアラーム

まずは回路の破損と接続の緩みがないか、それに伴った出血がないかを確認する。次に回路に空気が入っていないか確認して、出血や空気の混入を認める場合には直ちに体外循環を停止する。空気が患者の体内に入った可能性があるとは判断した場合は、左側臥位、頭部低位にして心エコーを施行しカテーテルを右心房に入れて脱気するなどの一連の処置が必要である。

## Q&A.9 ヘモダイアフィルターとその選択法について説明してください

ヘモダイアフィルターの設置位置は図2に示した通りであるが、血流は上から下へ、透析液は下から上に流れる。その理由として対向流系は向流系より効率良く物質除去ができることに加え、透析液に陰圧がかかるので溶存しているエアが出てきても廃液と一緒に流せるからである。

一般に血液浄化に用いられる膜は材質により天然セルロース系膜と合成高分子系膜に大別される。膜構造に関して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水酸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、アセチル基の数が增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)の中でも対称グラジエント構造をもつものが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、血液浄化膜として製膜するときに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がある。生体適合性の向上に必須のPVPは体外循環中に血液中に溶出し、ときに不耐症と治療中の不適応症例(血圧低下、発熱、全身倦怠感、掻痒感など)がみられることもあり、その場合はPVPを含まない膜へ変更する必要がある。

構造からみるとセルロースアセテート膜、PMMA膜、EVAL膜およびPAN膜(AN69)は均質膜であり、ポリスルホン膜やポリエーテルスルホン膜は血液と接する内側表面ほど緻密で外側表面ほど粗大になるグラジエント構造をもつ非対称膜である。またポリエステル系ポリマーアロイ膜や近年上梓された一部のセルローストリアセテート膜では内側表面と外側表面に緻密層をもつ対称グラジエント構造を持っている。

非対称膜のポリスルフオンはシャープな分画特性を持ち世界的に一番多く使用されている信頼性の高い膜である。

本邦ではヘモダイアフィルターに多くのラインアップが存在する。我々はヘモダイアフィルターの選択基準として、小分子量物質から大分子量物質までの除去能が良好なものを選択している。急性肝不全ではアルブミン産生は低下しアルブミン結合性毒性物

質の除去が治療目的ではないので、アルブミン喪失と相関する $\beta_2$ ミクログロブリンの篩係数の大きいものをあえて選択する必要はない。希釈法とヘモダイアフィルターとの関係を述べると、日本で販売されているヘモダイアフィルターは殆ど前希釈用と考えて良い。ニプロのポリエーテルスルホン膜のマキシフラックスシリーズは前希釈専用である。後希釈法では血液濃縮によりファウリング(膜の目詰まり)が生じてTMP(transmembrane pressure)の上昇が起こりやすいので、後希釈法をあえて採用するならばファウリングが起こりにくい膜や後希釈法が主流の欧米で使用されているポリアリルエーテルスルホン膜が適していると考えられる。

ヘモダイアフィルターの一部は吸着によって病因物質の除去が可能である。PMMA膜やPAN(AN69)膜は吸着作用もあり炎症性サイトカインの吸着も可能である。AN69膜は現存する血液浄化膜で最も強い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、陰性荷電により同じく陰性荷電をもつアルブミンはほとんど濾過液に検出されない。一方陰性荷電によりキニン・カリクレイン系が刺激されブラジキニンの産生が促進されるので、ACE阻害剤使用時には血圧低下やアナフィラキシーショックを起こすことがあり、両者の併用は禁忌である。陰性荷電によりメシル酸ナファモスタットも吸着されるので使用する場合は注意が必要である。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で、吸着させるタンパク質の制御が可能である。

#### Q&A.10 血液透析濾過に用いる透析液と置換液と希釈法について説明してください

on-line HDFにおいて透析液と置換液は同じ

ものが使われる。置換液は直接血液に注入されるので、濃縮液を希釈する超純水には厳しい水質基準がある。昭和大学藤が丘病院で用いているon-line HDF装置においては、透析液と置換液を合算した総量は毎分700mlと機械側から規定されている。

血液透析では、拡散により血液中の不要な物質の除去を行い同時に透析液から電解質等の供給が行われる。濃度差を維持するために、昭和大学藤が丘病院では毎分450mlの透析液を供給し、残りの250ml/分を置換液として用いている。この条件設定は施設により多少異なり、千葉大学では透析液300ml/分、置換液200ml/分で総量500ml/分、横浜市立大学では透析液350ml/分、置換液350ml/分、総量700ml/分と多少の条件の差はあるものの、使用される置換液の総量が非常に大きいため治療効果に特に差は認められてはいない。

#### 補足1. 超純水供給システムの問題

on-line HDFを施行するためには適切に管理された清浄化透析液供給システムの構築が必要である。水処理装置の基本的な構成は原水を原水加温システム、プレフィルター、軟水化装置、活性炭装置、RO膜で処理して殺菌灯のついたRO水タンクに透析用水を一時的に貯留して、透析液供給配管システムによりエンドトキシン捕捉フィルターを介して透析装置へ供給されるという大がかりなものである。この設備を設置して汚染が起こらないように管理してゆくことがon-line HDFを行う上での一つのハードルとなっている。

現在岩手医科大学と旭化成メディカルにより個人用透析装置を改良し、専用のRO装置と直結することにより可搬性と水質が担保されたオンライン持続緩徐式血液透析ろ過装置が開発され上市の予定である。この装置では水道水からRO水を作り、毎分200mlの透析液+置換液の精製が可能であり、これを

透析液 80-180 ml/分・置換液 20 - 120 ml/分に連続可変式に振り分けてのオンラインCHDF治療が可能である。この条件で治療を行えば22時間の治療で264リットルと大量の透析液+置換液で血液を浄化することが可能であり、治験でも高率な覚醒効果が得られている。オンライン持続緩徐式血液透析ろ過装置は、オンラインの配管設備がないICUのベッドサイドでも施行できる利点がある。

### 希釈法

置換液は直接血液中に注入されるが、血液がヘモダイアフィルターを通過する前で置換液を注入する方法を前希釈法といい、ヘモダイアフィルターを通過した後で注入する方法を後希釈法という。

前希釈法では血液がヘモダイアフィルターを通る前に置換液で希釈するため、大量置換が可能で濾過流量を増やすことができる。on-line法ではこの方法が採用されることが多い。濾過量が増えるので濾過で主に除去される中・大分子量物質の除去が期待できる。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、ヘモダイアフィルターで除去しうる可能性もある。しかし溶質は希釈され濃度が低下した状態でヘモダイアフィルターに入るため、拡散による小分子量物質の除去効率は低下する。

後希釈法は血液がヘモダイアフィルターを通過後に置換液で希釈されるため、血液は希釈される前にヘモダイアフィルターに入るので溶質は希釈されず、小分子量物質は拡散で、中・大分子量物質は濾過で効率よく除去される。しかし後希釈法では濾過流量は血流量の20-25%までが限界であり、十分な血流量がとれることがまずは前提となる。血液はヘモダイアフィルターで濃縮されるので、膜のファウリング(目詰まり)が起こりやすく、血球への負荷により溶血や血小板減少の可能性も懸念される。

### Q&A.11 透析液の問題点と対処法について教えてください

今日市販されている透析液は全て慢性腎不全用である。カリウムイオンは低めでリンは含まれておらず、重炭酸は過剰でナトリウムはほぼ正常値である。

肝不全専用の透析液が存在しないので低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症、高重炭酸血症の危険性があり、我々はカリウムとリンの適宜補充と希釈倍率の変更により重炭酸濃度を調節している(表)。

Composition of dialysate

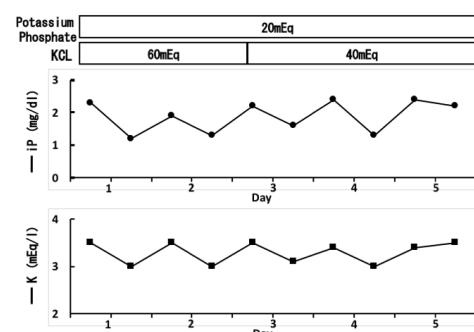
After original dilution							
Carbostar	Na	K	Ca	Mg	Cl	HCO <sub>3</sub>	glucose
A剤	105	2.0	3.0	1.0	111		150
B剤	35					35	
A+B剤	140	2.0	3.0	1.0	111	35	150
	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mg/dl

After modified dilution							
Carbostar	Na	K	Ca	Mg	Cl	HCO <sub>3</sub>	glucose
A剤	120	2.3	3.4	1.1	128		170
B剤	20					20	
A+B剤	140	2.3	3.4	1.1	128	20	170
	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mg/dl

カリウムについては持続点滴により適宜補正し、電解質データを見ながら補正してゆく必要がある。また腎不全の合併と過剰な補充がなくカリウムが上がる場合は、代謝性アシドーシス、広範な細胞崩壊、メシル酸ナフアモスタットの副作用を考慮に入れる必要がある。

リンについては透析液に含まれていないので補充は必須であり、リン酸ナトリウムカリウム2カリウムを用いて補正する。on-lineHDFを連日施行中のカリウム、リンの補正の1例を示す(図3)。



その他の注意事項としてリンはカルシウム及びマグネシウムと沈殿を作るので、投与ルートは分ける必要がある。原因不明の意識障害、循環動態不全を見た場合低リン血症も鑑別に入れる必要がある。マグネシウムは透析液に 1mEq は含まれている。低マグネシウム血症はテタニー、意識障害、不整脈に加え低カリウム血症と低カルシウム血症を伴うことが多い。低マグネシウム血症の原因として、血液浄化に加えて Mg free の TPN、ループ利尿薬、PPI、アンホテリシン B が関与するので、これらの薬剤投与時には注意が必要である。低マグネシウム血症の補正は硫酸マグネシウムを用いる。

重炭酸については透析液が慢性腎不全用の為アシドーシスが前提となっているので、過剰である。急性肝不全の場合は病態が重症になると尿素サイクルが動かないためアルカローシスに傾く。アルカローシスではアンモニアの血液脳関門通過が促進され、昏睡覚醒が起りにくくなるため注意が必要である。

透析液のナトリウムは 140mEq/L と正常に設定されている。急性肝不全では慢性肝不全と異なり、著明な低ナトリウム血症の頻度は高くない。患者が低ナトリウム血症である場合は、血液浄化により血液中のナトリウムは急速に補正されるが脳内のナトリウムの補正はそれに遅れる。そのために水の移行が起こり脳浮腫を生じることになる(不均衡症候群)。急速なナトリウム補正が central pontine myelinolysis を起こすことは広く知られている。低ナトリウム血症をゆっくり補正するだけであれば、透析液流量と血液流量を落として HF の施行や CHF で治療する方法もあるが、小分子から中分子まで効率良く除去する必要のある急性肝不全の治療とは相容れず、これも専用の透析液が必要となる。

## Q&A.12 On-line HDF に伴う有用物質の除去に関して教えてください

血液浄化法施行中の患者においては、投与した薬剤や栄養が除去されてしまうという問題が発生するが、on-line HDF の場合、強力な血液浄化能を有するが故に除去量が大きく、臨床上問題となる。

前述のカリウムやリンに関しては、除去されることを前提に血中濃度をモニタリングし、不足分を投与することで対応可能である。同様に、抗菌薬をはじめとする薬剤に関しては、可能な限り Therapeutic drug monitoring (TDM) を行って、血中濃度を確認しながら投与量を調節する。実際の薬剤血中濃度は、血液浄化量の設定だけでなく、患者自身の肝機能や腎機能、分布容積などの影響を受けるため、必ず実際に測定して確認する必要がある。

急性肝不全患者に投与すべき栄養の組成や量は、血液浄化施行の有無にかかわらず明らかでない。しかし、少なくとも糖や水溶性ビタミンは投与する必要があるため、on-line HDF によって除去されることを考慮して投与量を決定する。アミノ酸を投与する場合も、除去されることを勘案する必要がある。

### D . 考察

急性肝不全治療において on-line HDF は昏睡覚醒に有効な治療と考えられる。

### E . 結論

厚生労働省研究班として今回診療ガイドを作成した。今後多くの施設でこの治療法を検討し、その有用性とより良い施行法を検討して行く必要がある。

### F . 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya 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.* 2018 Jun;53(6):752-769.
2. 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 Mar;48(4):303-312.
3. 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 Mar;48(4):219-224.
4. 井上 和明・Acute on chronic liver failure の治療 急性肝不全・慢性肝不全との相違(解説/特集)・消化器・肝臓内科・4巻6号 Page529-537(2018.12)
5. 井上 和明・血液浄化療法発展の歴史 概念の形成から人工肝への応用まで・肝臓・59巻11号 Page604-624(2018.11)
6. 井上和明、與芝 真彰・【肝機能検査、いつもの読み方を見直そう!症例ごとの注目すべきポイントがわかり、正しい解釈と診断ができる】急性肝炎の肝機能検査のコツ 危険な急性肝障害の見分け方・レジデントノート・20巻10号 Page1665-1672(2018.10)
7. 井上和明・温故知新の人工肝補助療法 歴史的経験から新たな展望・日本アフェレシス学会雑誌・37巻2号 Page118-125(2018.05)
8. 持田智・我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure(ACLF)の診断基準(案)・肝臓・59巻3号 Page155-161(2018.03)
2. 学会発表
  - 1.井上 和明・肝不全の病態と治療予後は改善されているか? 血液浄化療法の標準化に際しての問題点・第42回肝臓学会東部会・ザプリンスパークタワー東京・12/8(2018)
  - 2.井上 和明・オンライン HDF を標準化するための医療安全上の配慮・第39回日本アフェレシス学会学術大会・岡山コンベンションセンター・10/27(2018)
  - 3.井上 和明・急性肝不全治療における血液浄化を中心とした集中治療の役割・第39回日本アフェレシス学会学術大会・岡山コンベンションセンター・10/27(2018)
  - 4.井上 和明・新しい診断基準に合致した Acute on chronic liver failure の病態解析・第55回日本肝臓学会総会・大阪国際会議場・6/15(2018)
  - 5.井上 和明・急性肝不全治療において集中治療に携わる内科医の果たすべき役割・第55回日本肝臓学会総会・大阪国際会議場・6/15(2018)
  - 6.井上和明 人工肝補助療法 bridging use における効果と問題点 第44回日本急性肝不全研究会 大阪国際会議場 6/13(2018)
  - 7.井上和明 On-line HDF を施行する上での医療安全上の配慮 人工肝補助療法 bridging use における効果と問題点 第44回日本急性肝不全研究会 大阪国際会議場 6/13(2018)
  - 8.井上 和明・急性肝不全における人工肝補助療法の bridge use における多面性・第104回日本消化器病学会総会・京王プラザホテル・4/19(2018)
  - 9.井上 和明・リアルワールドから臨床試験に望まれること DAA の経験をもとに・第115回日本内科学会講演会・みやこめっせ・

4/14(2018)

10.井上 和明・急性肝不全治療における人工  
肝補助療法標準化の試み・第 115 回日本内科  
学会講演会・みやこめっせ・4/14(2018)

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>Makoto Hashizume</u> and Tomohiko Akahoshi	Surgical Treatment:Laparoscopic Splenectomy	Katsutoshi Obara	Clinical Investigation of Portal Hypertension	Springer	Japan	447-459	2018
森内 昭博、 <u>井戸 章雄</u>	急性肝不全、劇症肝炎	小池和彦、山本博徳、瀬戸泰之	消化器疾患最新の治療 2019-2020	南江堂	東京	317-319	2019
森内 昭博、 <u>井戸 章雄</u>	肝疾患/びまん性肝疾患 劇症肝炎	佐々木 裕	最新ガイドライン準拠 消化器疾患 診断・治療指針	中山書店	東京	366-367	2018
<u>大平 弘正</u>	自己免疫性肝疾患	佐々木裕	消化器疾患 診断・治療の指針	中山書店	東京	362-363	2018
<u>大平 弘正</u>	自己免疫性肝炎の病態と 治療 最新の知見	井廻道夫、幕内雅敏、下瀬川徹、荒川哲男	消化器疾患の 最新医療	先端医療 技術研究所	東京	101-103	2018
<u>Tanaka A</u>	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Epidemiology.	Kamisawa T, Kim Myung-Hwan, ed.	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis.	Springer	Japan	9-13	2018
<u>原田 憲一</u>	第5章消化器系 (7) 胆道	赤木忠厚他	カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第6版	医歯薬出版	日本	299-306	2018
<u>Yoshihiro Furuichi</u> , Fuminori Moriyasu	Liver and spleen stiffness measurement	Katsutoshi Obara	Clinical investigation of portal hypertension	Springer	Japan	127-135	2018

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, Ido A, Tsubouchi H, <u>Takikawa H</u> , Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ.	A novel model to predict 1-month risk of transplant or death in hepatitis A-related acute liver failure.	Hepatology	in press		2018
Aiso M, <u>Takikawa H</u> , Tsuji K, Kagawa T, Watanabe M, Tanaka A, Sato K, Sakisaka S, Hiasa Y, Takei Y, Ohira H, Ayada M, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Ohmoto K, Takaki A, Torimura T, Matsuzaki Y, Tajiri K, Yoneda M, Ito T, Kato N, Ikejima K, Mochida S, Yasuda H, Sakamoto N.	An analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan.	Hepatol Res	49(1)	105-110	2019

Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, Nishida T, Yamazaki N, <u>Takikawa H</u> , Morimoto T, Chosa M, Sunaya T, Hamada Y, Muro K, Sugihara K.	Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical practice setting.	Oncology	in press		2018
Uetake H, Sugihara K, Muto K, Sunaya T, Horiuchi-Yamamoto Y, <u>Takikawa H</u> .	Clinical features of regorafenib-induced liver injury in Japanese patients from postmarketing experience.	Clin Colorect Cancer 17		e49-e58	2018
Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, <u>Takikawa H</u> ; Japan AIH Study Group (JAIHSG).	Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey.	Hepatol Res	48	286-294	2018
Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, <u>Takikawa H</u> , Mochida S.	A Multicenter Pilot Survey to Clarify the Clinical Features of Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan.	Hepatol Res	48(4)	303-312	2018
Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, <u>Takikawa H</u> .	Proposed Diagnostic Criteria for Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan.	Hepatol Res	48(4)	219-224	2018
Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Sakaida I, Yokosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi	Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan.	J Gastroenterol	53(6)	752-769	2018

H, <u>Takikawa H</u> , Mochida S.					
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.	J Gastroenterol	53(7)	854-860	2018
Mawatari S, Moriuchi A, Ohba F, Kawano T, Oda K, Takikawa Y, <u>Takikawa H</u> , Ido A, Tsubouchi H.	The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury.	J Gastroenterol	53	861-872	2018
Natsume M, Watanabe K, Matsumoto S, Naruge D, Hayashi K, Furuse J, Kawamura M, Jinno H, Sano K, Fukushima R, Osawa C, Aruga E, Hashiguchi Y, Tanaka A, <u>Takikawa H</u> , Seki N.	Factors influencing cancer patients' choice of end-of-life care place.	J Palliat Med	21(6)	751-765	2018
Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang J-H, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, <u>Takikawa H</u> , Japan AIH Study Group (JAIHSG) .	Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis.	JGH Open	2(2)	54-58	2018

<p>Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Yagi M, Namisaki T, Yoshiji H, Hakanuma Y, <u>Takikawa H</u>, Japna PBC Sutdy Group (JPBCSG).</p>	<p>Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis.</p>	<p>Hepatol Res</p>	<p>48</p>	<p>727-734</p>	<p>2018</p>
<p>Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, <u>Takikawa H</u>; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group.</p>	<p>Clinical Guidelines for Primary Sclerosing Cholangitis 2017.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>53(9)</p>	<p>1006-1034</p>	<p>2018</p>
<p>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</p>	<p>Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>53(9)</p>	<p>1079-1088</p>	<p>2018</p>

M, Yokosuka O, Tanaka A, <u>Takikawa H</u> ; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG).					
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	53	1151-1158	2018
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, <u>Takikawa H</u> .	Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis.	Sci Rep	8(1)	12542	2018
Takahashi A, Moriya K, Ohira H, Arinaga-Hino T, Zeniya M, Torimura T, Abe M, Takaki A, Kang JH, Inui A, Fujisawa T, Yoshizawa K, Suzuki Y, Nakamoto N, Koike K, Yoshiji H, Goto A, Tanaka A, Younossi ZM, <u>Takikawa H</u> .	Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey.	PLoS One	13(10)	e0204772	2018

Nakazawa T, Notoohara K, Tazuma S, Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, Toshiyuki M, <u>Takikawa H.</u>	The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis.	J Gastroenterol	52	838-44	2018
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, <u>Takikawa H.</u> The Autoimmune Hepatitis Study Group, a sub group of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan.	Autoimmune hepatitis in Japan: Trends in a nationwide survey.	J Gastroenterol	52	631-640	2018
赤星朋比古、長尾吉泰、上原英雄、 <u>橋爪 誠</u>	門脈血行異常症（肝内血行異常）：突発性門脈圧亢進症（IPH）とバッドキアリ症候群（BCS）	消化器・肝臓内科	3（6）	618-622	2018
赤星朋比古、長尾吉泰、川中博文、前原喜彦、 <u>橋爪 誠</u>	腹腔鏡下胃上部血行遮断兼脾摘術（腹腔鏡下 Hassab 手術）	手術	72（4）	375-383	2018
Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, <u>Tazuma S,</u> Takikawa H.	An increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan.	Hepatol Res	In press		2019

Kamisawa T, Nakazawa T, <u>Tazuma S</u> , Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M.	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis.	J Hepatobiliary	26	9-42	2019
Murase N, Hinoki A, Shiota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, <u>Nio M</u> , Tahara K, Kanamori Y, Shinkai M, Yamamoto H, Sugawara Y, Hibi T, Ishimaru T, Kawashima H, Koga H, Yamataka A, Uchida H.	Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	26 ( 1 )	43-50	2019
<u>Nio M</u> , Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Nakamura M, Kudo H.	Using 99mTc-DTPA galactosyl human serum albumin liver scintigraphy as a prognostic indicator in jaundice-free patients with biliary atresia.	J Pediatr Surg.	53( 12 )	2412-2415	2018
佐々木 英之、田中 拓、 <u>仁尾 正記</u>	【私の施設の術前・術後管理(ICから退院指導まで)】胆道閉鎖症(直視下手術)	小児外科	50(10)	1043-1046	2018
田中 拓、佐々木 英之、 <u>仁尾 正記</u>	【胆道・膵疾患術後の晩期障害】葛西手術後の長期管理	胆と膵	39(5)	485-490	2018
Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, <u>Egawa H</u> , Uemoto S.	Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study.	Transplant Direct	27;5(1):e420.	doi:10.1097/TX.D.0000000000000858.	2018



Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, <u>Egawa H</u> , Furukawa H, Todo S	Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study	Transpl Int		doi:10.1111/tri.13391	2018
Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, <u>Egawa H</u> , Burra P, O'Grady J, Watt KD.	Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation	Transplantation		doi:10.1097/TP.00000000000002485.	2018
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;4(2):e342.	doi:10.1097/TXD.0000000000000760.	2018
Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, <u>Ido A</u> , Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ.	A Model to Predict 1-Month Risk of Transplant or Death in Hepatitis A-Related Acute Liver Failure.	Hepatology	doi:10.1002/hep.30262.	-	2018

大平 弘正、田中 篤	自己免疫性肝炎におけるアザチオプリンの公知申請認可について	肝臓	59(11)	653-654	2018
阿部 和道、藤田 将史、林 学、岡井 研、高橋 敦史、大平 弘正	Acute on chronic 慢性病態の急性増悪 他疾患のsuperimpose、overlapによる慢性肝疾患(非肝硬変例)の急性増悪	肝胆膵	76(6)	1105-1112	2018
大平 弘正、藤田 将史、林 学、岡井 研、阿部 和道、高橋 敦史	難治性肝・胆道・膵疾患 最近の動向 自己免疫性肝炎 AIH	消化器・肝臓内科	3(6)	602-606	2018
Younossi Z, Henry L, Ong J, <u>Tanaka A</u> , Eguchi Y, Mizokami M, Lim, YS, Dan, YY, Yu, ML, Stepanova, M.	Systematic Review with Meta-Analysis: The Extrahepatic Manifestations in Chronic Hepatitis C Virus-Infected Patients in East Asia.	Aliment Pharmacol Ther	49(6)	644-653	2019
<u>Tanaka A</u> , Leung PSC, Gershwin ME.	The Genetics of Primary Biliary Cholangitis.	Curr Opin Gastroenterol	35(2)	93-98	2019
<u>Tanaka A</u> , Leung PSC, Gershwin ME.	The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis.	Clin Liver Dis	22(3)	443-455	2018
<u>Tanaka A</u> .	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis.	Gut Liver	13(3)	300-307	2019
Rosa R, Cristoferi L, <u>Tanaka A</u> , Invernizzi P.	Geoepidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis.	Best Practice & Research Clinical Gastroenterology	34-35	11-15	2018
Moritoki Y, Tsuneyama K, Nakamura Y, Kikuchi K, Shiota A, Ohsugi Y, Lian ZX, Zhang W, Yang GX, Ueki S, Takeda M, Omokawa A, Saga T, Watanabe D, Miura M, Ueno Y, Leung PSC, <u>Tanaka A</u> ,	Anti-drug antibodies against a novel humanized anti-CD20 antibody impair its therapeutic effect on primary biliary cholangitis in human CD20- and Fc R-expressing mice.	Front Immunol	9	2534	2018

Gershwin ME, Hirokawa M.					
<u>Tanaka A</u> , Leung PSC, Gershwin ME.	Evolution of our understanding of PBC.	Best Practice & Research Clinical Gastroenterol ogy	34-35	3-9	2018
<u>Tanaka A</u> , Leung PSC, Gershwin ME.	The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis.	Clin Liver Dis.	22(3)	443-455	2018
<u>Tanaka A</u> , Leung PSC, Gershwin ME.	Pathogen infections and primary biliary cholangitis.	Clin Exp Immunol	-	doi:10. 1111/ce i.13198 . [Epub ahead of print].	2018
Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, <u>Tanaka A</u> , Valentino PL, Varier R, Venkat V,	Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis.	Hepatol Commun	2(11)	1369-13 78	2018

Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T.					
Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, <u>Tanaka</u> <u>A</u> , Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.	NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population.	Sci Rep	8(1)	8071	2018
Ikeda H, Watanabe T, Matsumoto N, Hiraishi T, Nakano N, Noguchi Y, Hattori N, Shigefuku R, Matsunaga K, Ishii T, Okuse C, Yotsuyanagi H, <u>Tanaka A</u> , Suzuki M and Itoh F.	Treatment with Daclatasvir and Asunaprevir for 24 weeks improves health-related quality of life in Japanese patients infected with hepatitis C virus.	JGH open	2(3)	87-82	2018
Zobair M. Younossi, <u>Tanaka A</u> , Eguchi Y, L Henry, Beckerman R, Mizokami M.	Treatment of Hepatitis C Virus Leads to Economic Gain Related to Reduction in Cases of Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Decompensated Cirrhosis in Japan.	J Viral Hepat	25(8)	945-951	2018

<u>Tanaka A.</u>	Is HBV-associated intrahepatic cholangiocarcinoma preventable with antiviral treatment?	Clin Gastroenterol Hepatol	16(6)	821-822	2018
<u>Tanaka A, Gershwin ME.</u>	Environmental Basis of Autoimmunity.	Experimental Biology and Medicine	243(2)	184-189	2018
<u>Tanaka A, Gershwin ME.</u>	Therapeutic and immunological interventions in primary biliary cholangitis: from mouse models to humans.	Archives of Medical Science	14(4)	930-940	2018
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会	改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎ガイドライン	肝臓	59(4)	211-216	2018
<u>田中 篤</u>	原発性硬化性胆管炎 (PSC) の up-to-date	胆道	50(32)	241-250	2018
<u>原田 憲一</u>	急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理	肝臓	59(9)	455-465	2018
<u>原田 憲一</u>	組織学的に慢性経過 (非硬変例) を示す AIH の急性憎悪誘因と病態を含めてー	肝胆膵	76(6)	1071-1077	2018
<u>原田 憲一</u>	肝病変	病理と臨床	36(6)	574-579	2018
Satoshi Matsui, Kenichi Harada, et al.	Characterization of Peribiliary Glance Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract	The American Journal of pathology	188(9)	2059-2073	2018
Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S,	Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular	Transplant International	32(4)	356-68	2018

Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, <u>Hasegawa K</u> , Ohdan H, Egawa H, Furukawa H, Todo S	carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study				
Akamatsu N, <u>Hasegawa K</u> , Kokudo N.	Response to: Factors Associated With the Early Outcome in Living Donor Liver Transplantation in Reply to Sonbare	Journal of surgical oncology	Ann Surg. 2018 Aug 3	doi: 10.1097/SLA.0000000000002993	2018
Atsukawa M, A Tsubota, T Okubo, T Arai, A Nakagawa, N Itokawa, C Kondo, K Kato, T Hatori, H Hano, T Oikawa, N Emoto, M Abe, <u>M Kage</u> , and K Iwakiri	Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein more reliably distinguishes liver fibrosis stages in non-alcoholic fatty liver disease than serum Mac-2 binding protein.	Hepatol Res	48(6)	424-432	2018
Imagawa K, H Hayashi, Y Sabu, K Tanikawa, J Fujishiro, D Kajikawa, H Wada, T Kudo, <u>M Kage</u> , H Kusuhara, and R Sumazaki	Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis.	J Hum Genet	63(5)	569-577	2018
Kondo R, <u>M Kage</u> , H Iijima, J Fujimoto, T Nishimura, N Aizawa, J Akiba, Y Naito, H Kusano, M Nakayama, Y Mihara, M Tanigawa, and H Yano	Pathological findings that contribute to tissue stiffness in the spleen of liver cirrhosis patients.	Hepatol Res	48(12)	1000-1007	2018
Masugi Y, T Abe, H Tsujikawa, K Effendi, A Hashiguchi, M Abe, Y Imai, K Hino, S Hige, M Kawanaka, G Yamada, <u>M Kage</u> , M	Quantitative assessment of liver fibrosis reveals a nonlinear association with fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease.	Hepatol Commun	2(1)	58-68	2018

Korenaga, Y Hiasa, M Mizokami, and M Sakamoto					
Tada T, T Kumada, H Toyoda, T Saibara, M Ono, and <u>M Kage</u>	New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.	Biomarkers	23(4)	328-334	2018
Arai T, M Atsukawa, A Tsubota, M Koeda, Y Yoshida, T Okubo, A Nakagawa, N Itokawa, C Kondo, K Nakatsuka, T Masu, K Kato, N Shimada, T Hatori, N Emoto, <u>M Kage</u> , and K Iwakiri	Association of vitamin D levels and vitamin D-related gene polymorphisms with liver fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease.	Dig Liver Dis	in press		2019
<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	87(2)	360-369	2018
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	45(2)	243-249	2018
Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kasai Y, <u>Furuichi Y</u> , Itoi T	Viscoelasticity Measurement in Rat Livers Using Shear-Wave US Elastography	Ultrasound Med Biol	44(9)	2018-2024	2018

Nakamura I, <u>Furuichi Y</u> , Sugimoto K	Restoration of natural killer cell activity by interferon-free direct-acting antiviral combination therapy in chronic hepatitis C patients	Hepatology Research	48	855-861	2018
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 oxaliplatin-based chemotherapy	Clin J Gastroenterol	11(2)	150-155	2018
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> 、糸井 隆夫	NAFLD病態評価における Shear Wave Dispersion Imaging の有用性	肝臓	59(7)	370-373	2018
古市 好宏、吉益 悠、笠井 美孝、竹内 啓人、杉本 勝俊、糸井 隆夫	門脈圧亢進症における超音波検査 BRT0 による肝脾硬度の変化	Rad Fan	16(5)	59-60	2018
Sasaki T, Suzuki Y, Ishida K, Kakisaka K, Abe H, Sugai T, <u>Takikawa Y</u> .	Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: Two case reports.	Medicine (Baltimore)	97	e11621	2018
Suzuki Y, Kakisaka K, Matsumoto T, Nogami K, Katagiri H, Takahara T, <u>Takikawa Y</u> .	Orthotopic liver transplantation for haemophilia A may not always lead to a phenotypic cure of haemophilia A: A case report.	Haemophilia	24	e420-e422	2018
Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, <u>Kato N</u> , Oda S	High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis.	Hepatol Res	49 (2)	224-231	2019
Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, <u>Kato N</u> .	Acute liver failure of indeterminate etiology.	Aliment Pharmacol Ther	48	1024-1025	2018



Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, <u>Kato N.</u>	A role of renal replacement therapy for acute liver failure.	Hepatology	68	1204	2018
Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O, <u>Kato N.</u>	Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis.	Hepatol Int	12	191-199	2018
Fujiwara K, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Oda S, Yokosuka O, <u>Kato N.</u>	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	57	1543-1552	2018
<u>井上 和明</u>	Acute on chronic liver failure の治療 急性肝不全・慢性肝不全との相違(解説/特集)	消化器・肝臓内科	4(6)	529-537	2018
<u>井上 和明</u>	血液浄化療法発展の歴史 概念の形成から人工肝への応用まで	肝臓	59(11)	604-624	2018
<u>井上 和明</u>	温故知新の人工肝補助療法 歴史的経験から新たな展望	日本アフェレシス学会雑誌	37(2)	118-125	2018
持田 智, 中山 伸朗, 井戸 章雄, <u>井上 和明</u> , 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(3)	155-161	2018

<p>Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, <u>Komori A</u>, Abiru S, Nagaoka S, Migita K, Yatsuhashi H, Tokunaga K, Nakamura M.</p>	<p>Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis.</p>	<p>Sci Rep</p>	<p>8(1)</p>	<p>11808</p>	<p>2018</p>
<p>Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Nakamura H, Kouno H, Kouno H, Ohta H, Sugi K, Nikami T, Yamashita T, Katsushima S, Komeda T, Ario K, Naganuma A, Shimada M, Hirashima N, Yoshizawa K, Makita F, Furuta K, Kikuchi M, Naeshiro N, Takahashi H, Mano Y, Yamashita H, Matsushita K, Tsunematsu S, Yabuuchi I, Nishimura H, Shimada Y, Yamauchi K, Komatsu T, Sugimoto R, Sakai H, Mita E, Koda M, Nakamura Y, Kamitsukasa H, Sato T, Nakamuta M,</p>	<p>POGLUT1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33</p>	<p>Sci Rep</p>	<p>2019 Jan 14; 9(1). doi: 10.1038/s41598-018-36490-1.</p>	<p>102</p>	<p>2019</p>

Masaki N, Takikawa H, Tanaka A, Ohira H, Zeniya M, Abe M, Kaneko S, Honda M, Arai K, Arinaga-Hino T, Hashimoto E, Taniai M, Umemura T, Joshita S, Nakao K, Ichikawa T, Shibata H, Takaki A, Yamagiwa S, Seike M, Sakisaka S, Takeyama Y, Harada M, Senju M, Yokosuka O, Kanda T, Ueno Y, Ebinuma H, Himoto T, Murata K, Shimoda S, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Ito M, Yatsunashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, <u>Nakamura M.</u>					
Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, <u>Nakamura M,</u> Tokunaga K, Yasui Y.	Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese.	Sci Rep	May 17; 8(1)	7806	2018
Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, <u>Nakamura M,</u> Tokunaga K.	NFKB1 and MANBA confer disease-susceptibility to primary biliary cholangitis via independent putative primary functional variants.	Cell Mol Gastroenterol Hepatol	Dec 4;7(3) doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.11.006.	515-532	2018

中村 稔	【ゲノムサイエンスの肝疾患 診療への応用】原発性胆汁性 胆管炎(PBC)の疾患感受性遺 伝子 - 臨床応用への展望 -	消化器・肝臓内 科	3(1)	97-105	2018
Setsu T, Yamagiwa S, Tominaga K, Kimura N, Honda H, Kamimura H, Tsuchiya A, <u>Takamura M</u> , Terai S.	Persistent reduction of mucosal-associated invariant T cell in primary biliary cholangitis.	J Gastroenterol Hepatol	33(6)	1286-12 94	2018

## 班 員 名 簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	滝川 一	帝京大学医療技術学部	学部長
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	九州大学先端医療イノベーションセンター	名誉教授
	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	東海大学医学部附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 /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	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 研究部長
坂井田 功	山口大学大学院医学系研究科消化器内科学	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	大学院 非常勤講師
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	九州大学病院先端医工学診療部	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

高村 昌昭	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
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
谷合 麻紀子	東京女子医科大学消化器内科	准教授
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内科学	准教授
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/ 長崎大学連携大学院	客員研究員 /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
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 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
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」

平成 30 年度第一回総会プログラム

研究代表者 : 滝川 一  
( 帝京大学 医療技術学部 学部長 )

期日 : 平成 30 年 7 月 19 日(木) 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 30 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



開 会	10:00
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 ~ 10:25
・新たな難病の医療提供体制	
・難病プラットフォーム	
・AIH・PBC・PSC 全国疫学調査	
4. 各分科会からの発表1 (1 演題: 発表6分、質疑3分)	10:25 ~ 12:25
(1) 劇症肝炎分科会 (座長: 持田 智)	10:25 ~ 11:20
1) 急性肝不全, LOHF の全国調査 (1997年)	
持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)	
2) 小児急性肝不全の全国調査 (1996, 1997年)	
持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)	
3) ACLF の全国調査 (1997年)	
持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)	
4) 急性肝不全 ガイドライン 素案	
井上 和明 (昭和大学藤が丘病院消化器内科)	
5) 当科における我が国の新診断基準での Acute on Chronic Liver Failure 症例の検討	
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)	
6) アシアロシンチグラムによる急性肝不全重症化予測の試み	
滝川 康裕 (岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野)	
(2) AIH 分科会 (座長: 大平 弘正)	11:20 ~ 12:25
1) AIH の全国調査	
大平 弘正 (福島県立医科大学医学部消化器内科学講座)	
2) AIH の QOL 調査	
大平 弘正 (福島県立医科大学医学部消化器内科学講座)	
3) 急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針策定	
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の臨床経過について	
姜 貞憲 (手稲溪仁会病院消化器病センター)	
5) 自己免疫性肝炎重症度判定基準の検証、今後の方向性	
中本 伸宏 (慶應義塾大学医学部消化器内科)	

6) 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)

7) 小児自己免疫性肝炎全国調査の今後の予定

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 (12:25 ~ 13:10)**

**5 . 研究分担者会議 (昼食時): 401** 12:30 ~ 13:00

**6 . 各分科会からの発表 2 ( 1 演題 : 発表 6 分、質疑 3 分)** 13:10 ~ 16:20

( 3 ) PBC 分科会 ( 座長 : 田中 篤 ) 13:10 ~ 14:15

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) 高齢者 PBC に対する適切な治療選択と長期予後の検討

高村 昌昭 (新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野)

3) 難治性の肝・胆道疾患研究のためのヒト型胆汁酸モデルマウスの開発

松崎 靖司 (東京医科大学茨城医療センター消化器内科)

4) 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)

5) 軽症 PBC 患者の QOL (サブ解析)

田中 篤 (帝京大学医学部内科学講座)

6) 原発性胆汁性胆管炎における脂肪性肝疾患合併の現況

谷合 麻紀子 (東京女子医科大学消化器内科)

7) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに

安全性の検討: ゴレドロン酸との無作為化比較試験 (DELTA Study) 進捗状況

荒瀬 吉孝 (東海大学医学部附属大磯病院消化器内科)

**休憩 (14:15 ~ 14:35)**

( 4 ) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 ( 座長 : 田妻 進 ) 14:35 ~ 15:40

1) 今年度の活動概要

田妻 進 (広島大学病院総合内科・総合診療科)

2) 肝内結石症第 8 期横断調査

森 俊幸 (杏林大学医学部外科)

3) 肝内結石画像診断基準策定について

露口 利夫 (千葉大学大学院医学研究院消化器内科学)

4) PSC 実態調査および症例登録

田中 篤 (帝京大学医学部内科学講座)

5) 硬化性胆管炎診断基準の問題点

中沢 貴宏 (名古屋第二赤十字病院消化器内科)

6) PSC に対する肝移植後予後調査の経過報告

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)

7) 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) 門脈血行異常症分科会 (座長: 橋爪 誠)

15:40 ~ 16:20

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  
診療ガイドラインと全国疫学調査

橋爪 誠 (九州大学)

2) 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  
ガイドラインの大改訂版と今後の展望

古市 好宏 (東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野)

3) 門脈血行異常症の疫学調査

大藤 さとこ (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

4) 小児門脈低形成

佐々木 英之 (東北大学大学院小児外科学)

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)

10:25 ~ 11:25

肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (403)

11:20 ~ 12:20

劇症肝炎分科会 (402)

11:50 ~ 12:30

門脈血行異常症分科会 (403)

13:10 ~ 14:10

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」

平成 30 年度第二回総会プログラム

研究代表者 : 滝川 一  
( 帝京大学 医療技術学部 学部長 )

期日 : 平成 31 年 1 月 25 日(金) 10:00 ~ 16:30

場所 : 帝京大学 霞ヶ関キャンパス  
(平河町森タワー9階)

平成 30 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)

〒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



開 会

10:00

1. 各分科会での研究討議

10:00 ~ 12:00

教室 1：自己免疫性肝炎分科会（座長：大平 弘正）

1) AIH の全国調査

大平 弘正（福島県立医科大学医学部消化器内科学講座）

2) AIH の QOL 調査

大平 弘正（福島県立医科大学医学部消化器内科学講座）

3) 急性型自己免疫性肝炎の診断指針の策定

吉澤 要（信州大学医学部附属病院消化器内科）

4) 急性肝炎期 AIH の病理所見

原田 憲一（金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学）

5) 重症 AIH の治療指針策定に向けての取り組み

阿部 雅則（愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学）

教室 2：原発性胆汁性胆管炎分科会（座長：田中 篤）

1) 胆管細胞から明らかにする PBC バイオマーカーの探索

下田 慎治（九州大学病院臨床教育研修センター）

2) 政策研究班の中における PBC-GWAS 研究の役割と進捗状況

中村 稔（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）

3) PBC の UDCA に対する反応性と腸内細菌叢の検討

吉治 仁志（奈良県立医科大学内科学第三講座）

4) 当院における高齢発症原発性胆汁性胆管炎患者の予後予測マーカーについて

高村 昌昭（新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野）

5) 軽症 PBC 患者の QOL

田中 篤（帝京大学医学部内科学講座）

6) PBC 移植例前向き登録調査進捗状況

江川 裕人（東京女子医科大学消化器外科）

7) PBC 診療ガイドライン：問題点と今後

小森 敦正（長崎医療センター臨床研究センター）

教室 4：劇症肝炎分科会（座長：持田 智）

1) アシアロシンチグラフィによる急性肝不全重症化予測の試み

滝川 康裕（岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野）

2) 当科における ACLF 症例の検討（症例追加）

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）

3) 急性肝不全患者に対する脳死肝移植実施状況の調査

玄田 拓哉（順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科）

- 4) 劇症肝炎肝移植適応ガイドラインの再検討  
清水 雅仁(岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学)
- 5) 劇症肝炎に対する人工肝補助の変遷と今後のあり方  
加藤 直也(千葉大学大学院医学研究院消化器内科学)
- 6) 自己免疫性急性肝不全回復例の長期経過  
加藤 直也(千葉大学大学院医学研究院消化器内科学)
- 7) 急性肝炎重症化予測因子としてのプロトンポンプ時間の有用性の検討  
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)

**教室 5: 門脈血行異常症分科会(座長: 橋爪 誠)**

- 1) 門脈血行異常症検体保存センターについて  
橋爪 誠(九州大学大学院先端医療医学)
- 2) 特発性門脈圧亢進症に対する脾摘の有用性  
橋爪 誠(九州大学大学院先端医療医学)
- 3) 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)
- 4) 小児期発症の門脈血行異常症について  
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)
- 5) 閉塞肝静脈の診断に MRI が有用であった Budd-Chiari 症候群の 1 手術例  
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)
- 6) 門脈血行異常症定点モニタリングの EDC 化  
古市 好宏(東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野)

**昼食・休憩(12:00~12:50)**

2. 研究分担者会議(昼食時): 教室 3 12:10~12:40
3. 主任研究者 挨拶 (研究代表者 滝川 一) 12:50~13:00
4. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶 13:00~13:10
5. 事務局報告 13:10~13:25
- ・ AIH・PBC・PSC 疫学調査
  - ・ わが国独自の脳死肝移植受諾基準構築を目指した脳死ドナー情報の解析  
篠田 昌宏(慶應義塾大学医学部外科学教室一般・消化器外科)



## 6. 各分科会からの発表

13:25 ~ 16:10

### (1) 劇症肝炎分科会 (座長: 持田 智)

13:25 ~ 13:55

#### 1) 分科会からの報告

持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)

#### 2) わが国の急性肝不全の全国調査 (2017年発症例)

持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)

#### 3) わが国の Acute-on-chronic liver failure (ACLF) の全国調査 (2017年発症例)

持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)

#### 4) データマイニング法により開発した劇症肝炎の高精度予後予測モデルの再検証

持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)

#### 5) 急性肝不全における血液浄化療法の標準化

井上 和明 (昭和大学藤が丘病院消化器内科)

#### 6) 急性肝不全・LOHF に対する肝移植例における移植前ステロイド投与の

安全性に関する検討

坂井田 功 (山口大学大学院医学系研究科消化器内科学)

### (2) 自己免疫性肝炎分科会 (座長: 大平 弘正)

13:55 ~ 14:25

#### 1) 分科会からの報告

大平 弘正 (福島県立医科大学医学部消化器内科学講座)

#### 2) 自己免疫性肝炎重症度判定基準の検証

中本 伸宏 (慶應義塾大学医学部消化器内科)

#### 3) 小児期発症自己免疫性肝炎全国調査2次調査について

十河 剛 (済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科)

### (3) 原発性胆汁性胆管炎分科会 (座長: 田中 篤)

14:25 ~ 14:55

#### 1) 分科会からの報告

田中 篤 (帝京大学医学部内科学講座)

#### 2) 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)

#### 3) 難治性の肝・胆道疾患研究のためのヒト型胆汁酸モデルマウスの開発

本多 彰 (東京医科大学茨城医療センター消化器内科)

#### 4) 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)

#### 5) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに

安全性の検討: ゴレドロン酸との無作為化比較試験 (DELTA Study) の進捗状況

荒瀬 吉孝 (東海大学医学部附属大磯病院消化器内科)

**休憩 (14:55 ~ 15:10)**

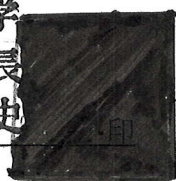
- ( 4 ) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 ( 座長 : 田妻 進 ) 15:10 ~ 15:40
- 1) 分科会からの報告  
田妻 進 ( 広島大学病院総合内科・総合診療科 )
- 2) 第 8 期肝内結石症全国調査  
森 俊幸 ( 杏林大学医学部外科 )
- 3) 肝内結石症の画像診断基準について  
露口 利夫 ( 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 )
- 4) 原発性硬化性胆管炎全国調査 ( 疾患レジストリ構築 )  
田中 篤 ( 帝京大学医学部内科学講座 )
- 5) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床ガイドラインについて  
中沢 貴宏 ( 名古屋市立大学消化器代謝内科 )
- 6) 難治性の肝・胆道疾患と骨格筋評価  
田妻 進 ( 広島大学病院総合内科・総合診療科 )
- ( 5 ) 門脈血行異常症分科会 ( 座長 : 橋爪 誠 ) 15:40 ~ 16:10
- 1) 分科会からの報告  
橋爪 誠 ( 九州大学大学院先端医療医学 )
- 2) 門脈血行異常症調査研究の今後の課題  
橋爪 誠 ( 九州大学大学院先端医療医学 )
- 7 . 事務局連絡 16:10 ~ 16:20**
- 8 . 閉会の挨拶 ( 研究代表者 滝川 一 ) 16:20 ~ 16:30**
- 閉 会 16:30**

2019年 3月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名  
所属研究機関長 職名  
氏名

帝京大学  
学 長  
冲 永 佳 史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医療技術学部 ・ 学部長  
(氏名・フリガナ) 滝川 一 ・ タキカワ ハジメ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	帝京大学倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 久保 千春



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 先端医療イノベーションセンター・名誉教授  
(氏名・フリガナ) 橋爪 誠・ハシヅメ マコト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 2月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 越智 光夫

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名） 広島大学病院 総合内科・総合診療科 ・ 教授  
（氏名・フリガナ） 田妻 進 ・ タヅマ ススム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 大野 英男

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授  
（氏名・フリガナ） 仁尾 正記（ニオ マサキ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した )

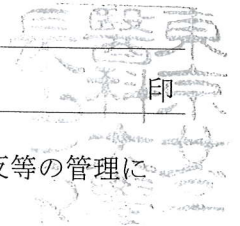
（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 吉岡 俊正



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 消化器外科講座 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 江川 裕人 ・ エガワ ヒロト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関 : )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 : )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 前田 芳實 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 学術研究院医歯学域医学系 ・教授  
(氏名・フリガナ) 井戸 章雄 ・ イド アキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



2019 年 3 月 11 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 消化器内科・肝臓内科 教授  
(氏名・フリガナ) 持田 智 モチダ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

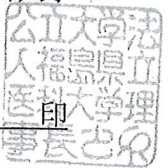
2019年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部消化器内科学講座・主任教授  
(氏名・フリガナ) 大平 弘正 (オオヒラ ヒロマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 冲永佳史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部内科学講座 ・ 教授  
 (氏名・フリガナ) 田中 篤 ・ タナカ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	帝京大学倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 山崎 光悦 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健研究域医学系 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 原田 憲一 ・ ハラダ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

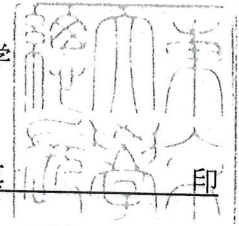
平成 31 年 2 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授  
(氏名・フリガナ) 長谷川 潔・ハセガワ キヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。