

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

令和2(2020)年3月

研究代表者 滝川 一

目 次

序

研究代表者 帝京大学医療技術学部 滝川 一

． 総括研究報告

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
帝京大学医療技術学部 滝川 一

． 分担研究の概要

- 1．自己免疫性肝炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
福島県立医科大学消化器内科学講座 大平 弘正
- 2．原発性胆汁性胆管炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 14
帝京大学医学部内科学講座 田中 篤
- 3．肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
JA 広島厚生連尾道総合病院 田妻 進
- 4．門脈血行異常症に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
九州大学先端医療イノベーションセンター 橋爪 誠
- 5．急性肝不全（劇症肝炎）に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智

． 分担研究報告

- 1． 自己免疫性肝炎分科会

- 1．自己免疫性肝炎患者（AIH）の生活の質（QOL）調査・・・・・・・・ 26
福島県立医科大学消化器内科学講座 大平 弘正
- 2．自己免疫性肝炎患者（AIH）診療ガイドライン（2016）ver3の作成・・・・・・・・ 29
福島県立医科大学消化器内科学講座 大平 弘正
- 3．自己免疫性肝炎患者（AIH）全国調査・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
福島県立医科大学消化器内科学講座 大平 弘正
- 4．急性肝炎期 AIH の病理評価 - 薬物性肝障害(DILI)との組織学的鑑別 - ・・・・・・・・ 36
金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 原田 憲一
- 5．重症自己免疫性肝炎の治療の現状・・・・・・・・・・・・・・・・ 41
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 . 自己免疫性肝炎重症度判定基準改定案の検討	44
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
7 . 小児期発症自己免疫性肝炎全国調査について (中間報告)	48
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
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

- 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 40 報) - 肝発癌の背景因子に関する検討 - . . . 51	
関西医科大学内科学第三講座	廣原 淳子
2 . 原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の発生リスク因子の検討 58	
新潟大学大学院消化器内科学分野	高村 昌昭
3 . 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 . . . 62	
東京女子医科大学消化器外科	江川 裕人
4 . 原発性胆汁性胆管炎における症候化予測因子の検討 64	
奈良県立医科大学消化器・代謝内科	吉治 仁志
5 . GWAS とトランスクリプトームの統合解析による	
原発性胆汁性胆管炎の病態解明 . . . 66	
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻肝臓病学講座/ 長崎医療センター臨床研究センター	中村 稔
6 . 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) . . . 70	
東海大学医学部附属大磯病院消化器内科	荒瀬 吉孝

- 3 . 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

1 . 硬化性胆管炎の疫学調査・診療指針作成に関する研究 72	
JA 広島厚生連尾道総合病院	田妻 進
2 . 肝内結石症 第 8 期全国横断調査 75	
JA 広島厚生連尾道総合病院	田妻 進
杏林大学医学部消化器・一般外科	森 俊幸

- 3 . 原発性硬化性胆管炎に対する肝移植 81
 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

- 4 . 門脈血行異常症分科会

- 1 . 門脈血行異常症に関する定点モニタリング調査 87
 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤 さとこ
 九州大学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 消化器・代謝内科 吉治 仁志
 大分大学 北野 正剛
- 2 . 術前肝静脈の評価が困難であった全肝静脈閉塞型
 Budd-Chiari 症候群の 1 例 90
 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
- 3 . 小児期発症の門脈血行異常症について 92
 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 (2018 年)
 - 令和元年度全国調査 - 95
 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
- 2 . 我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の
 全国調査 (2018 年) 119
 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 .	HGF の臨床試験に向けた急性肝不全における PT の意義の再検証	124
	鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消化器疾患・生活習慣病学	井戸 章雄
4 .	急性肝障害患者における広域診療ネットワークによる早期覚知の有用性	128
	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野	滝川 康裕
5 .	自己免疫性急性肝不全の感染合併症：全国症例での解析	134
	千葉大学大学院医学研究院消化器内科学	加藤 直也
6 .	我が国の新診断基準を用いて解析した新潟大学での ACLF 症例の Real World Data	148
	新潟大学消化器内科学分野	寺井 崇二
7 .	劇症肝炎肝移植適応ガイドライン（スコアリングシステム）における 予後予測困難例の検討	150
	岐阜大学大学院消化器病態学	清水 雅仁
8 .	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	152
	山口大学大学院医学系研究科消化器内科学	坂井田 功
	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
	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
・	研究成果の刊行に関する一覧表	156
・	班員名簿	173
・	令和元年度班会議総会プログラム	176

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
総括研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 滝川 一 帝京大学医療技術学部 学部長

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

研究分担者：

橋爪 誠

九州大学先端医療イノベーションセンタ

一

田妻 進

JA 広島厚生連尾道総合病院

仁尾 正記

東北大学大学院医学系研究科小児外科学
分野

江川 裕人

東京女子医科大学消化器外科

井戸 章雄

鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消
化器疾患・生活習慣病学

持田 智

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

大平 弘正

福島県立医科大学消化器内科学講座

田中 篤

帝京大学医学部内科学講座

原田 憲一

金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理
学

長谷川 潔

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工
臓器・移植外科

A. 研究目的

(1) 自己免疫性肝炎分科会：

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

1) 成人および小児AIH全国実態調査(藤澤
知雄、大平弘正)

2) 急性肝炎期AIHの臨床、病理所見の評価
臨床評価(吉澤要、姜貞憲)

病理評価(原田憲一)

3) 重症度判定基準の見直し(鈴木義之、中
本伸宏、小池和彦、銭谷幹男)

4) 重症AIHの治療の現状評価(阿部雅則、
高木章乃夫、鳥村拓司)

5) AIHのQOL調査(大平弘正)

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

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

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

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

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

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

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

(4) 門脈血行異常症分科会：

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

(5) 劇症肝炎分科会

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

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

(6) これらの研究結果を広く医師・一般に周知し、難治性の肝・胆道疾患の理解や予後の改善に寄与する。

B. 研究方法

(1) 自己免疫性肝炎分科会：

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

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

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

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

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

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

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会：

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

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会：

1) PSC レジストリ構築

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

2) IgG4-SC 診療指針立案

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

階で評価を行い、A+Bが全体の80%を超えるまで討論修正を繰り返した。

3) 小児PSC実態調査

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

4) 肝内結石全国疫学調査

Retrospective studyとして2017年1月から12月の1年間、本研究班班員所属施設、日本胆道学会指導施設、日本消化器病学会認定施設、日本消化器外科学会認定施設の合計2,228施設に対して一次調査(本調査参加の意思確認、肝内結石症症例の有無と症例数)二次調査(個々の症例の詳細な調査)を行った。

(4) 門脈血行異常症分科会：

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

(5) 劇症肝炎分科会：

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

(1) 自己免疫性肝炎 (AIH)

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

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

から、成人と小児では臨床像および治療法に違いがあることが改めて確認された。

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

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

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

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

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

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

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

(2) 原発性胆汁性胆管炎

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

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

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

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

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

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

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

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

(DELTA Study)(荒瀬吉孝)

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

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

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

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

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会:

1) PSC レジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として体制が整った。

2) IgG4-SC 診療指針立案

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

同様に両班の合同作業として進めた。

3) 小児 PSC 実態調査

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

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

4) 肝内結石全国疫学調査

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

(4) 門脈血行異常症分科会：

1. 門脈血行異常症定点モニタリングの EDC 化

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

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

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

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

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

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

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

4. IPH 脾摘症例の長期予後に関する研究

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

5. 門脈血行異常症における献体保存センターの現況と今後の展望

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

(5) 劇症肝炎分科会：

1. 急性肝不全, LOHF の全国調査(持田研究分担者)

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

2. WG-1 研究報告(持田研究分担者)

2018年に発症した acute-on-chronic liver

failure(ACLF)症例の全国調査を実施した。

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

3. WG-2 研究報告(坂井田研究協力者, 加藤研究協力者)

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

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

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

4. WG-3 研究報告（井上研究協力者）

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

5. 個別研究

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

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

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

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

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

（6）その他：

1）研究班ホームページ作成

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

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

2) 難病講演会への講師派遣

各自治体の難病相談支援センターが主催する難病講演会へ研究班から講師を派遣し、肝胆道領域の指定難病についての講演を行っている。今年度は5回講師を派遣した。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分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学講座 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）分科会においては、全国調査の解析、急性肝炎期 AIH の臨床・病理所見の評価、重症度判定基準の見直し、患者 QOL 調査の解析を行った。これら研究成果をもとに、先に研究班で作成された自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016 年）に追記、修正を行い、自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016）ver3 を作成し公表した。

A．研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、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 の臨床、病理所見の評価
臨床評価（吉澤要、姜貞憲）
病理評価（原田憲一）
- 3）重症度判定基準の見直し（鈴木義之、中本伸宏、小池和彦、銭谷幹男）
- 4）重症 AIH の治療の現状評価（阿部雅則、高木章乃夫、鳥村拓司）
- 5）AIH の QOL 調査（大平弘正）
- 6）診療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県立医科大学および関連施設倫理委員会において調査についての承認を得る。成人の AIH については、2014 年 1

月から 2017 年 12 月（4 年間）の新規診断症例を対象とする。送付先は日本肝臓学会理事、評議員、滝川班班員の 138 施設とする。2018 年 9 月から調査を開始し、2019 年 1 月 18 日を締め切りとした。前回調査項目と比べると、重症度判定、診断スコア、合併症（高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症など）、治療経過（6 か月、1 年後の検査結果）を新たに追加している。小児 AIH については、2018 年実施した疫学調査で抽出された対象施設 34 施設、59 症例を対象として 2 次調査として実施する。

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

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

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

AIH の QOL 調査のサブ解析では、前回調査

データも参考として、AIH 患者 50 例、SVR 後の C 型慢性肝炎患者 38 例、PBC 患者 48 例を対象とし、CLDQ、患者情報、体組成、握力、骨密度を測定し QOL との関連を分科会内施設で評価する。

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

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

急性肝炎期 AIH の臨床的特徴として抗核抗体陰性、IgG が高値でないことから、改定版国際診断基準や簡易型診断基準スコアでは確定診断できない症例が認められた。AIH では特異的な診断法がなく、急性肝炎の原因検索で他疾患の除外が重要であることをガイドラインに追記した。また、病理学的所見では、急性発症 AIH はびまん性の肝細胞障害を示す急性肝炎像で特徴付けられ、特に中心静脈周囲炎から領域性の壊死である小葉中心性帯状壊死(centrilobular necrosis)を来す症例が多いこと、慢性肝炎 AIH でも出現する形質細胞浸潤、肝細胞口ゼット、

emperipolesis を認める症例も多いこと、診断に肝生検が有用であるが、臨床経過と共に組織像も随時変化することが診断を困難にすること、類似の組織像を呈する薬物性肝障害(DILI)との鑑別が困難な症例もあることをガイドラインに追記した。

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

重症 AIH の治療の現状評価では、全国調査で重症度の記載のあった 823 例のうち、軽症 313 例(38.0%)、中等症 361 例(43.9%)、重症は 149 例(18.1%)であった。重症例の性別は男性 35 例、女性 114 例で、診断時年齢中央値は 65 歳(2-90 歳)、重症例 149 例のうち 14 例(9.6%)が死亡・肝移植の転帰をとり、死因は肝関連死・移植が 8 例、感染が 4 例であった。重症例の治療では、ほとんどの症例でステロイドが投与されていた(138/147 例: 94.6%)。また、約半数(65/136 例: 47.6%)ではステロイドパルス療法が行われていた。アザチオプリンは 18/137 例(13.0%)、UDCA は 87/140 例(62.1%)に投与されていた。重症例の治療内容を生存例と死亡・移植例で解析すると、ステロイド、ステロイドパルス療法、アザチオプリン、UDCA の割合には差がなく、ステロイドの初期投与量にも差がなかったが、死亡または肝移植に至った症例での PSL の治療効果は 7/12 例

(58.3%)にしかみられなかった。

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

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

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

D. 考察と結論

集積したデータを解析し、ガイドラインの改訂し公表した。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分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 全国調査第 40 報 肝発癌の背景因子に関する検討（廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一）
 - 2) 原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の発生リスク因子の検討（高村昌昭、薛徹、高綱将史、寺井崇二）
 - 3) 原発性胆汁性胆管炎における症候化予測因子の検討（吉治仁志、浪崎正、藤永幸久）
 - 4) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討：ゾレドロン酸との無作為化比較試験（DELTA Study）（荒瀬吉孝）
 - 5) 原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究（江川裕人、小木曾智美）
- また、以下の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。
- 6) 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）

B. 研究方法

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

（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 全国調査第 40 報 肝発癌の背景因子に関する検討（廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一）
- 本研究の目的は、原発性胆汁性胆管炎（PBC）全国調査の長期追跡症例の検討により、本邦における PBC の実態と予後の変遷を明らかにすることにある。第 16 回 PBC 全国調査までに集積された登録症例のうち経過中肝細胞癌発生の有無につき確認された 3965 例を対象として肝発癌の背景因子につき検討した。肝細胞癌発生の予後は不良であり発癌

に寄与する因子は男性・高齢・組織学的進展であった。累積発癌率は男性に高く、女性例ではPBC診断時の組織学的病期・臨床病期が発癌に寄与する因子と考えられたが、男性例では他の因子が発癌に寄与していることが示唆された。

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

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

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

PBCにおける症候化(合併症発症)の予測因

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

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

PBCには高率に骨粗鬆症を合併するが、その治療手段は一定せず、十分なエビデンスが得られていない。本研究では原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有

効性と安全性を、ゾレドロン酸との無作為化比較試験によって検証することを目的とする。2018年4月から2019年1月までに19例が登録された。薬剤内訳はデノスマブ9例、ゾレドロン酸10例である。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

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

PBCに対する生体肝移植において、DSA制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在25症例が登録された。自施設の3例で術前抗体強陽性であったが、リツキサン脱感作で抗体関連拒絶を回避しえた。これらの症例で抗ドナー抗体は消失した。そのうちの一例において、IgGのサブクラスを追跡したところ、クラスIは変化がなかったがクラスIIはIgG1優勢からIgG2優勢に変化していた。

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

6)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の病態解明、新しい病型分類・治療標的の同定を目指して日本人PBCの長期観察研究を行っている。今年度は、日本人PBC-GWAS(PBC 1920症例、コントロール1770例)データと肝生検組織のトランスクリプトーム(PBC 36症例、正常肝5例)データを統合して、PBC肝病変部で実際に働いているPBC疾患発症経路の解析を行った。IPA解析ソフトにより推測された疾患発症経路は、いずれのデータセットにおいても自然免疫、獲得免疫に関わるものであったが、それらに共通した最も有意な上流因子はIFNGとCD40Lであ

った。また、トランスクリプトームのHierarchical clusteringにより、PBCは疾患活動性の高い群と低い群に分類され、疾患活動性の高い群の上流解析で最も有意な因子はIFNGとCD40Lであった。以上から、IFNGとCD40LはPBCの発症と活動性に関わる鍵分子であることが示唆され、その下流解析から、B細胞に発現しているTNFRSF13Cが治療標的候補として同定された。

このように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。

D. 考察と結論

以上の結果を今後PBC診療ガイドライン改訂に反映させる予定である。

E. 研究発表

各分担研究の項を参照。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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

肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究

研究分担者 田妻 進 JA 広島厚生連尾道総合病院 病院長

研究要旨：肝内結石・硬化性胆管炎分科会は、肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、硬化性胆管炎の疫学調査の遂行と解析による診断基準改定と診療ガイドライン策定を目標に3年間の研究計画の中で、最終の令和元年度は、1)PSCレジストリ構築、2)IgG4-SC診療指針立案、3)小児PSC実態調査、4)肝内結石全国疫学調査を行った。その結果、1)多施設共同レジストリ研究「レジストリを利用した原発性硬化性胆管炎の病態・自然経過・予後因子の解明」を整備、2)岡崎班と協働によりClinical practice guidelines for IgG4-SCを策定、3)単一施設の25年間調査に基づく単施設後方視的研究により「小児PSCにおける予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併」、4)肝内結石症第8期全国横断調査による「高齢化、男性例増加、結石遺残・再発率の上昇、腹部超音波検査とMRI/MRCPの診断有用性、非手術的治療増加」等の成果を得た。

研究分担者・研究協力者・共同研究者

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) 水野 卓(東京大学消化器内科) 露口利夫(千葉県立佐原病院) 中沢貴宏(名古屋市立大学消化器代謝内科学) 能登原憲司(倉敷中央病院) 森 俊幸、鈴木 裕(杏林大学外科) 藤澤知雄、梅津守一郎(済生会横浜市東部病院) 大屋敏秀(中国労災病院) 菅野啓司、芹川正浩(広島大学) 田中 篤(帝京大学内科学講座) 滝川一(帝京大学医療技術学部・研究代表者)

A. 研究目的

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

結石全国疫学調査を行った。

B. 研究方法

1)PSCレジストリ構築

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

(倫理面への配慮)

京都大学医学部倫理委員会承認番号：第G1202号。

2)IgG4-SC診療指針立案

本研究班と岡崎班との共同作業として、Delphi 法、エビデンスレベルと推奨度は Grade system に準じて IgG4-SC 診療ガイドラインを作成した。各 CQ に A) Accept completely、B) Accept with some revision、C) Accept with major revision、D) Reject with revision、E) Reject completely の 5 段階で評価を行い、A+B が全体の 80% を超えるまで討論修正を繰り返した。

3) 小児 PSC 実態調査

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

4) 肝内結石全国疫学調査

Retrospective study として 2017 年 1 月から 12 月の 1 年間、本研究班班員所属施設、日本胆道学会指導施設、日本消化器病学会認定施設、日本消化器外科学会認定施設の合計 2,228 施設に対して一次調査（本調査参加の意思確認、肝内結石症症例の有無と症例数）二次調査（個々の症例の詳細な調査）を行った。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学研究に関する倫理指針に従った（杏林大学医学部倫理委員会承認：承認番号 1039）。

C. 研究結果

1) PSC レジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として体制が整った。

2) IgG4-SC 診療指針立案

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

3) 小児 PSC 実態調査

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

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

4) 肝内結石全国疫学調査

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

D. 考察

1) PSC レジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として体制が整った。

2) IgG4-SC 診療指針立案

岡崎班との共同作業として、Clinical practice guidelines for IgG4-SC を策定した。今後は 2012 年の診断基準改訂が必要と考えられた。現在、同様に両班の共同作業として進めている。

3) 小児 PSC 実態調査

単施設後方視的研究ではあるが本邦の小児期発症 PSC 患者では、予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併であることが示唆された。

4) 肝内結石症疫学調査

肝内結石症は高齢化と男性例の増加が進み、結石遺残・再発率は高く、依然難治性である。腹部超音波検査と MRI/MRCP は低侵襲で診断精度も高く、スクリーニング検査に有用である。治療については非手術的治療がさらに増え、特にバルン ERC の増加が著明であった。

E . 結論

1) PSC レジストリ構築、2) IgG4-SC 診療ガイドライン策定、3) 小児 PSC 実態調査、4) 肝内結石全国疫学調査を行い、硬化性胆管炎および肝内結石症の実態調査体制が整った。

F . 研究発表

1. 論文発表

Umetsu S, Notohara K, Nakazawa T, Tsunoda T, Sogo T, Komatsu H, Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, Inui A, Fujisawa T. Long-term outcomes of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: A single-center experience in Japan. *Hepatol Res.* 49(12):1386-1397, 2019.

Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res.* 49(8):881-889, 2019.

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.* 26(1):9-42, 2019.

2. 学会発表

田妻進・難治性肝・胆道系疾患の研究、診療

の現状と課題 硬化性胆管炎と肝内結石の診療と現状と課題～PSC および IgG4-SC 診療ガイドラインを中心に・第 55 回日本肝臓学会総会 特別企画 2・東京京王プラザホテル・2019 年 5 月 31 日

鈴木 裕、森 俊幸、ほか・最新の全国調査からみた肝内結石症診療の現況・第 55 回日本胆道学会学術集会・名古屋国際会議場・2019 年 10 月 4 日

鈴木 裕、森 俊幸、ほか・全国 42 年間の解析からみた肝内結石症診療の変遷と現状・第 17 回日本消化器外科学会大会・神戸コンベンションセンター・2019 年 11 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 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

門脈血行異常症に関する調査研究

研究分担者 橋爪 誠 九州大学先端医療イノベーションセンター 名誉教授

研究要旨：門脈血行異常症は、門脈血行動態の異常を来たす原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者の QOL を著しく低下させる難治性疾患である。本疾患は 1975 年より厚生省特定疾患として、約 40 年間調査研究されてきた。しかし、これら疾患はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていないのが現状である。そのため、病因病態を解明し、新規治療の開発及び、臨床診断・治療に有用なガイドラインを作成することが必要とされている、平成 26 年度から 29 年度においては、門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッドキアリ症候群：BCS）診療ガイドラインを Minds ガイドラインに沿ったガイドラインの作成と英文版ガイドラインも作成した。また、この門脈血行異常症診療ガイドラインは、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の HP にも記載され、難病センター HP ともリンクし、臨床医だけでなく広く一般の方々にも利用できるものとなった。平成 30 年度においては、作成したガイドラインを元に診断・治療した症例を登録し、予後まで評価する体制づくり、定点モニタリングの症例増加、門脈血行異常症患者のデータベース化(EDC 化)を行った。令和元年度は、EDC データベースの周知を全国の専門施設に行い症例登録を行った。各専門施設での倫理委員会の認可等を行い症例の蓄積ができています。また本年度からは、厚生労働省の持つ臨床データの個人票をもとに、門脈血行異常症の診療ネットワークの構築を図ることとした。本研究により、本症の診断と治療を行える施設は限られており、今後は、特殊な診断技術、治療技術をもつ施設への症例の集約を行う必要があることを認識するとともに、広く HP 等で公開することが必要と考えられた。

A．研究目的

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

B．研究方法

前年度までに当分科会にて求められた門脈

血行異常症の診断と治療のガイドラインをもとに今年度からは H24 年度より進めている門脈血行異常症の定点モニタリング調査の EDC 化を行うこととした。また、疫学調査においては、大阪市立大学公衆衛生学講座にて、引き続き、大規模疫学調査を実施してもらい、本邦における門脈血行以上と生活歴等についての報告がなされた。また、報告がなされている有用な診断法・治療法については、次

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

(倫理面への配慮)

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

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

(定点モニタリングシステム)」平成23年より承認)

C. 研究結果

1. 門脈血行異常症定点モニタリングのEDC化

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

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

そこで東京医大の古市先生を中心にViedoc4というアプリケーションを用いた定点モニタリングのEDC化をおこなった。現在、デモ

版が完成し、協力会員のデモ操作にて問題ないことを確認し、各施設での倫理委員会承認の後、運用を開始する予定である。

2. 門脈血行異常症に関する全国疫学研究

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

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

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

4. IPH 脾摘症例の長期予後に関する研究

九州大学における特発性門脈圧亢進症患者の脾摘症例においてその長期予後の報告がなされた。汎血球減少および巨脾により難治性となった特発性門脈圧亢進症に起因する食道胃静脈瘤に対して、脾摘を行い5年以上の比較的長期経過例の報告であった。血小板、白血球数は脾摘後、長期に保たれており、門

脈圧亢進症による難治性の食道胃静脈瘤も脾摘により、縮小あるいは消失し、長期的にも静脈瘤の再発は抑えられていた。しかしながら、長期経過の中では門脈血栓の再燃をきたす症例もあり、抗凝固療法が長期的にも必要な症例が認められた。今後、ガイドライン等にも付記する必要があると考えられる。

5. 門脈血行異常症における献体保存センターの現況と今後の展望

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾政策研究事業
 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	山口大学大学院消化器内科学	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	岐阜大学大学院消化器病態学	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	学部長

研究要旨：全体研究としては、2018年に発症した急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施した。急性肝不全281例（非昏睡型187例，急性型62例，亜急性型32例）とLOHF5例が登録された。2018年の症例も2010~2017年の症例と同様に、2009年までの肝炎症例に比較すると、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していた。しかし、同年の特徴としては、ウイルス性の中でA型症例が非昏睡型で多かったことと、免疫抑制・化学療法による再活性化例を含むB型キャリア例が大幅に減少したことが挙げられた。合併症の頻度、内科的治療および予後に関しては、2017年までの症例と著変がなかった。WG研究としては、2018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）

2018年に発症例の全国調査を実施し、急性肝不全281例（非昏睡型187例，急性型62例，亜急性型32例）とLOHF5例が登録された。2018年の症例も2010~2017年の症例と同様に、2009年までの肝炎症例に比較すると、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していたが、特にB型キャリア例の減少が顕著であった。一方、A型は非昏睡例で増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと内科治療による救命率が低率であった。肝炎以外の症例はどの病型も肝炎症例より予後不良であったが、前年までに比較すると、救命率は高率であった。免

疫抑制・化学療法による再活性化例は、HBs 抗原陽性が1例、既往感染が2例で、後者は何れもリツキシマブを含む化学療法が誘因であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2017年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が2例(1.2%)、急性型が9例(20.9%)、亜急性型が9例(32.1%)、LOHFが2例(40.0%)で、肝炎以外の症例は2例(4.3%)で行われていた。

2. WG-1 研究報告(持田研究分担者)

2018年に発症した acute-on-chronic liver failure (ACLF) 症例の全国調査を実施した。同診断基準では INR 1.5 以上かつ総ビリルビン濃度 5.0 mg/dL 以上を肝不全の基準としているが、この何れかを満たす症例(拡大例)も別途集計した。また、急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが明確でない症例(疑診例)も集計した。その結果、確診 57 例、拡大 66 例、疑診 34 例、拡大疑診 16 例の計 173 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が確診例は 52.6%、拡大例は 48.5%、疑診例は 70.6%、拡大疑診例は 50.0% であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が確診例は 42.1%、疑診例は 64.7%、拡大疑診例 43.8% で最も多かったが、拡大例は 7.6% と少なく、消化管出血が 33.3% で最も多かった。内科的治療によって救命されたのは、確診例 43.9%、疑診例 69.7%、拡大例 55.9%、拡大疑診例 87.5% であった。以上の成績は 2017 年の症例を対象とした前年の全国調査と同等であった。従って、わが国における ACLF の診断基準は、予後不良の症例を抽出するためには有用であるが、疑診例の扱いをどうするかを検討する必要があると考えられた。また、わが国の ACLF には重症アルコール性肝炎が多いことが確認されたが、これらは今後の全国調査でさらに検証する必要がある。

3. WG-2 研究報告(坂井田研究協力者、加藤研究協力者)

坂井田研究協力者は、2010~15年に発症した急性肝不全と LOHF 症例のデータを用いて、肝移植症例における移植前副腎皮質ステロイド投与が予後に与える影響を検

討し、投与によって肝移植後の死亡率は増悪しないことを明らかにした。しかし、感染症の合併率が高くなる傾向があり、感染症合併例では発症から肝移植までの期間とステロイド投与から肝移植までの期間および昏睡出現から移植までの期間が長期であった。従って、肝移植前のステロイド投与は安全であるが、感染症の合併に留意する必要があることを明確にした。

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

4. WG-3 研究報告(井上研究協力者)

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

5. 個別研究

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

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

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

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

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

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、2018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。

C. 健康危険情報

2018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) の生活の質 (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学講座 主任教授

研究要旨： 自己免疫性肝炎 (AIH) 患者においては、健常人と比べ生活の質 (QOL) が低下しており、病状の進行 (肝硬変) やステロイド治療がその要因として明らかとなっている。一方で、AIH はステロイド治療による寛解維持によりと健常人と同等の生命予後も期待できる。本研究では寛解期 AIH の QOL とそれに関わる要因を明らかにする目的で、寛解期 AIH 患者 53 名と HCV が治療により陰性化した C 型慢性肝炎 (CHC) 患者 39 名、病勢が落ち着いている原発性胆汁性胆管炎患者 53 名を対象としアンケート調査により QOL を比較検討した。AIH では CHC に比べ疲労と活動に関する QOL が低下していたが、PBC とは有意差を認めなかった。AIH 患者での QOL に関する要因では、罹病期間が有意な負の相関を示したことから、罹病期間が長期の AIH では QOL に配慮した診療が重要と考えられた。

研究協力者・共同研究者

銭谷幹男 山王メディカルセンター
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 虎の門病院肝臓内科
乾あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科
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
高橋敦史 福島県立医科大学消化内科

A. 研究目的

AIH患者における生活の質 (QOL) とその関連要因を明らかにし、今後のAIH診療、QOL向上に活用すること。

B. 研究方法

寛解期で肝硬変のないAIH患者(53名)およびHCV陰性化後のC型慢性肝炎患者(CHC)39名および肝硬変のない原発性胆汁性胆管炎(PBC)患者(53名)を対象とした。生活の質に関しては、アンケート(Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ))を実施し、AIHとCHCまたはPBCで比較した。さらに、AIH患者のQOLに関する要因を検討した。CLDQは29の項目から校正され、それぞれ1から7の点数で評価されQOLが低下していると点数が低くなる。29項目は全体および腹部、疲労、全身、活動性、感情、心配の6つの項

目に分類される。

(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。(福島医大倫理委員会 整理番号 一般 29187)

C. 結果

対象の背景ではCHCに比べAIHでは年齢若年で血清アルブミン値(ALB)が低値であった。またPBCに比べAIHでALTとGTPが低値であった。(下表)

median (25-75 percentile), Alb; albumin (mg/dl), ALT; alanine aminotransferase (U/L), GTP; gamma-glutamyl transpeptidase (U/L), TB; total bilirubin (mg/dl), SMI; skeletal muscle index (kg/m²)

	AIH (n=53)	CHC (n=39)	PBC (n=53)	P (vs.CHC)	P (vs.PBC)
female	83.0% (44)	87.2% (34)	92.3% (49)	0.798	0.236
age	63 (56-69)	69(63-77)	64 (58-72)	0.002	0.301
Alb	4.0 (3.9-4.2)	4.3 (4.1-4.6)	4.2 (3.9-4.3)	<0.005	0.306
ALT	14 (11-22)	14 (11-18)	19 (15-27)	0.921	0.006
GTP	20 (14-38)	19 (15-23)	32 (22-64)	0.281	<0.005
TB	0.7 (0.6-1.0)	0.8 (0.6-1.1)	0.6 (0.5-0.9)	0.566	0.131
SMI	5.7 (5.3-6.4)	5.8 (5.4-6.4)	5.7 (5.3-6.1)	0.511	0.457

年齢と性別を調整したQOLは、CHCと比べAIHで疲労と活動のQOLが低下していた。また、QOLで全体でもCHCに比べ低下傾向が確認された。PBCとの比較では、有意な差を認めなかった。(下表)

	AIH	CHC	PBC	P (vs.CHC)	P (vs.PBC)
全体	5.6 (5.0-6.0)	5.9 (5.5-6.1)	5.6 (4.9-5.9)	0.063	0.434
腹部	6.3 (5.3-6.7)	6.0 (5.8-6.7)	6.0 (5.3-6.3)	0.448	0.143

疲労	5.2 (4.6-5.8)	5.6 (5.2-6.0)	5.0 (4.4-5.6)	0.042	0.196
全身	5.6 (5.0-6.2)	5.6 (5.2-6.4)	5.2 (4.6-5.8)	0.358	0.079
活動	6.0 (5.3-6.3)	6.0 (5.7-6.7)	6.0 (5.0-6.3)	0.038	0.736
感情	5.5 (5.0-5.9)	5.6 (5.3-6.0)	5.6 (5.1-6.1)	0.678	0.630
心配	5.8 (5.0-6.2)	6.0 (5.6-6.7)	5.8 (5.4-6.2)	0.022	0.360

median (25-75 percentile),

AIHの背景とCLDQ点数関連では、罹病期間と活動性で負の相関を認めた。(下表)

	年齢	ステロイド量	罹病期間	骨密度	骨格筋指数
全体	0.05 (0.713)	0.16 (0.389)	-0.15 (0.292)	-0.06 (0.643)	0.02 (0.872)
腹部	0.08 (0.600)	0.14 (0.520)	0.03 (0.906)	-0.20 (0.114)	-0.09 (0.454)
疲労	0.18 (0.202)	0.13 (0.563)	-0.08 (0.533)	-0.06 (0.655)	-0.05 (0.717)
全身	-0.07 (0.607)	0.12 (0.573)	-0.22 (0.108)	-0.19 (0.163)	-0.03 (0.819)
活動	-0.06 (0.618)	0.07 (0.916)	-0.30 (0.025)	0.01 (0.961)	-0.08 (0.547)
感情	0.06 (0.664)	0.16 (0.384)	-0.06 (0.635)	-0.01 (0.934)	0.16 (0.253)
心配	-0.01 (0.907)	0.13 (0.568)	-0.01 (0.922)	0.10 (0.489)	-0.08 (0.564)

上段：相関係数、下段：P値

D. 考察

本邦AIH患者の先行研究で健常人と比べAIH患者ではQOLが低下しており、その要因として肝硬変の合併があること、ステロイド投与量が関連することが明らかとなっている。本研究でAIH患者はステロイド治療によ

り寛解が得られても、HCV が陰性化した C 型慢性肝炎患者と比べ QOL が低下していることが初めて明らかとなった。骨密度や骨格筋量などの身体的な理由が QOL の低下への関与が予想されたが、罹病期間のみが活動性の低下に関与していた。骨密度の低下は、副腎皮質ステロイド副作用の一つであり、予防的に治療介入が QOL の維持に寄与していると推察された。一方で、罹病期間が長い患者に対しての QOL 維持に向けた取り組みが課題として浮かび上がった。

E . 結論

罹病期間が長期の AIH 患者については、QOL 維持に配慮した診療が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

今後発表予定

2. 学会発表

高橋敦史、阿部雅則、大平弘正 . 自己免疫性肝炎患者の生活の質 第 56 回日本肝臓学会総会 大阪 2020 年 5 月 21 日

(予定)

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）ver3 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学講座 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドラインは、2014年3月に初めて作成され、2017年3月に重症度分類の変更とPBCとのオーバーラップに関する記載がなされ2016版として改訂された。2019年3月にアザチオプリンの保険適用に伴う記載修正、7月にNUDT15遺伝子多型に関する追記を行いver2として修正を行っていた。今回は、新たに重症度判定の改訂（項目の変更とプロトロンビン時間のINR表記）、急性肝炎期AIHの臨床所見、病理所見の特徴、ACLF、重症例の治療の現状、疫学調査に伴う推定患者数、有病率の変更、肝移植の一部記載の修正ならびに引用文献を見直し、ver3としてガイドラインの改訂を行なった。

研究分担者・研究協力者・共同研究者	姜 貞憲	手稲溪仁会病院消化器内科
原田憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学	中本伸宏 慶応義塾大学医学部消化器内科
銭谷幹男	山王メディカルセンター	小池和彦 東京慈恵会医科大学附属第三病院
吉澤要	国立病院機構信州上田医療センター	玄田拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科
阿部雅則	愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科	高橋敦史 福島県立医科大学消化内科
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	A．研究目的
鈴木義之	虎の門病院肝臓内科	自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、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。
藤澤知雄	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	B．研究結果
乾 あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016）ver3の追記、修正内容の要点を以下に示す。
十河 剛	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	（ http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=14 ）
鳥村拓司	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	
有永照子	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	

1) 重症度判定の変更

臨床所見

肝性脳症あり

肝萎縮あり

臨床検査所見

ASTまたはALT > 200 U/L

総ビリルビン > 5 mg/dl

プロトロンビン時間 < 60%

または INR > 1.3

重症

次のいずれかが見られる

1. 臨床所見: または

2. 臨床検査所見:

中等症

臨床所見: 、 、 臨床検査所見: が
見られず、臨床検査所見: または が
見られる

軽症

臨床所見: 、 、 臨床検査所見: 、 、
もいずれも見られない

註

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。

2) MEMO: 急性肝炎期 AIH の臨床所見の特徴 急性肝炎様に発症する AIH のうち、肝組織

で慢性所見のない急性肝炎期 AIH が存在す
る。急性肝炎期 AIH では抗核抗体陰性、IgG
が高値でないこともあり、その場合、改定版
国際診断基準や簡易型診断基準スコアでは
確定診断できない。AIH は特異的診断法がな
く、急性肝炎の原因検索で除外するしか
ない。ウイルス肝炎、EB ウイルスやサイトメ
ガロウイルスなどによる肝炎、アルコール性
肝炎、薬物性肝障害などを否定する。しか
し、同様に特異的診断法のない薬物性肝障
害との鑑別は困難な場合もある。自己免疫
疾患の既往・合併や家族歴などから推測す
ることもある。また、病状進行を防ぐため
早期の診断、治療開始が必要であり、肝
組織所見が診断にとって必須である。しか
し、発症後急激に悪化し、肝不全となる
場合があり、ステロイド投与による診断
的治療をせざるを得ないこともある。

3) MEMO: 急性肝炎期 AIH の病理所見の特徴

臨床的に急性肝炎様を呈する急性肝炎期
AIH が存在し、これらの多くは慢性肝炎
AIH からの急性増悪であるが、先行する
慢性肝炎を確認できない急性発症 AIH も
存在する。急性発症 AIH はびまん性の肝
細胞障害を示す急性肝炎像で特徴付けら
れ、特に中心静脈周囲炎から領域性の壊
死である小葉中心性帯状壊死 (centrilob
ular necrosis) を来す症例が多い。また、
慢性肝炎 AIH でも出現する形質細胞浸
潤、肝細胞口ゼット、emperipolesis を
認める症例も多い。診断に肝生検が有用
であるが、臨床経過と共に組織像も随
時変化することが診断を困難にする。ま
た、類似の組織像を呈する薬物性肝障
害 (DILI) との鑑別が困難な症例もあ
る。

3) MEMO: Acute-on-chronic liver failure (ACLF)

慢性肝疾患の患者に肝由来ないし多臓器由来の増悪要因が加わって、肝予備能が低下して多臓器不全を来す病態として ACLF が注目されている。本邦でも厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」が予備調査¹⁾の結果を受けて、診断基準が提唱されている。予備調査の結果では、背景肝（肝硬変）としての AIH の割合は 5%程度である。

また、本邦と診断基準は異なるが、APASL の ACLF Research Consortium データベースの解析では、登録された ACLF 症例のうち AIH が 2.8%を占めている。レトロスペクティブな解析ではあるが、副腎皮質ステロイド投与例で非投与例に比べて予後良好であり、重症例（MELD>27 点）では肝移植を考慮することが提唱されている。

4) MEMO: 重症例の治療の現状

「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会が行っている急性肝不全の全国調査によると、2010～2015 年の急性肝不全、LOFH のうち成因が AIH であった 152 例では 97.4%で副腎皮質ステロイドが投与され、副腎皮質ステロイドパルス療法が 72.5%で行われていた。また、肝移植は 17 例（11.2%）で施行されていた。

また、欧米でも急性重症 AIH に対してはまず副腎皮質ステロイドの投与が行われる。しかし、レトロスペクティブな解析で 7 日以内に肝予備能が改善しない症例では予後不良と報告されている。EASL の診療ガイドラインでは、急性重症 AIH では可能な限り早急に高容量（1mg/kg 以上）の副腎皮質ステロイド静脈内投与で治療すべきであり、7 日以内に改善が見られない場合は肝移植を考慮すべきとされている。

5) Q1-4 : 患者は日本に何人くらい存在する

か？

A : 3 万人くらい存在していると推定される

解説：2005 年に行われた全国疫学調査（層化無作為抽出法）によると 2004 年 1 年間の患者数は 9,533 人と推定され、2 次医療圏で行われた疫学調査から推測すると、我が国には約 2 万人の 15 歳以上の患者が存在している可能性があることが報告されていた。2016 年を調査年として実施された最近の疫学調査では、推定患者数は 30,330 人、有病率は 23.9、男女比が 1 : 4.3 と患者数と男性患者の比率が増加している。

6) QV-1 : 肝移植の適応は？

A : 非代償性肝硬変に至った場合と急性肝不全を発症した場合に肝移植が適応となる。

推奨度：1，エビデンスの強さ：B

解説：急性肝不全を発症した場合、または経過中に非代償性肝硬変に至った場合には肝移植が有効な治療法となる。非代償性肝硬変では Child-Pugh スコアや MELD (model for end-stage liver disease) スコアが予後予測に用いられる。肝移植により期待し得る生存が、これらの予後スコアで予測される生存を上回った場合が適切な移植時期と考えられるが、その値は Child-Pugh スコアで 7 点以上あるいは MELD スコアで 15 点以上とされている。我が国では Child-Pugh スコア 10 点以上で臓器移植ネットワークの脳死肝移植待機リストに 群で登録され、MELD スコアの高い患者から優先的に臓器が配分される。一方、急性発症例が急性肝不全あるいは遅発性肝不全 (late onset hepatic failure: LOHF) に至った場合も肝移植が有効な治療となる。急性肝不全を発症した場合、我が国では厚生労働省「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究班」劇症肝炎分科会で作成された劇症肝炎スコアリングシステムが予後予測に用い

られる。昏睡型急性肝不全（劇症肝炎）もしくは LOHF を発症した場合、我が国の臓器移植ネットワークの脳死肝移植待機リストでは臓器配分の最優先疾患として 群で登録される。

C．研究発表

なし

D．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

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科学講座 主任教授

研究要旨：2009-2013年発症の自己免疫性肝炎 (AIH) の全国調査では、急性発症型では慢性肝炎と違った病理組織像を示すことが明らかとなった。2014年以降の本邦におけるAIHの臨床的特徴と治療状況を明らかにする目的でAIH全国調査を実施し前回調査と比較した。2014-2017年に発症AIH884名を対象とした。診断時の年齢 (中央値) 63歳、男女比は1:5.2で、前回調査と比べ50代また男性の比率が増加した。前回調査と比較し、病理診断では急性肝炎が11.7%から21.5%へ増加した。急性肝炎の増加を反映し、血液検査では肝酵素の値が上昇し、IgG値、抗核抗体陽性率が低下した。また、副腎皮質ステロイド治療実施率は80.7%から84.7%へと上昇した。本調査により、2013年発表されたAIH診療ガイドラインによる急性肝炎様発症AIH概念の浸透が進んでいると考えられた。

共同研究者

銭谷幹男	山王メディカルセンター	A. 研究目的
吉澤要	国立病院機構信州上田医療センター	(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にし、今後のAIH診療に活用すること。
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	B. 研究方法
鈴木義之	虎の門病院	全国の肝疾患専門138施設へ2014年から2017年に新規にAIH診断された患者に関する調査票 (以下参照) の配布し、54施設から923例の調査票を回収した。2014年以前に診断された39例を除いた884例を対象とした。各調査項目に関して、前回のAIH全国調査 (2015年) と結果を比較した。
乾あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	
鳥村拓司	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	調査票の内容
姜 貞憲	手稲溪仁会病院消化器内科	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
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	
高橋敦史	福島県立医科大学消化内科	

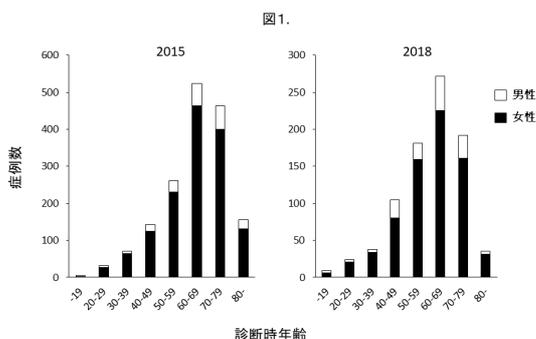
び最終観察時のトランスアミナーゼ、自己抗体、血清中免疫グロブリン値、プロトロンビン時間、肝病理組織) 発症様式、臨床徴候(肝性脳症、肝濁音界の縮小・消失)、画像検査所見(肝サイズ縮小、肝実質の不均一化)、合併症、治療薬剤(ステロイドホルモン剤、ウルソデオキシコール酸、アザチオプリン) 治療経過、肝発癌の有無、転帰

(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。(福島医大倫理委員会 整理番号 一般 29182)

C. 研究結果

AIH 診断時の年齢中央値は 63 歳で、男女比は 1:5.2 であり前回調査と比べ 50 代の頻度が増加し(20.5% vs. 15.6%, $p=0.002$)、70 代の頻度が減少(21.7% vs. 27.6%, $p=0.002$)した(図 1)。



血液検査では、肝酵素や総ビリルビン値が前回調査と比べ上昇し、血清 IgG 値や抗核抗体の陽性率は低下した。(下表)

	2018	2015	P 値
Age (years)	63 (52-70)	62 (53-70)	0.572
Female (%)	83.8 (717)	87.1 (1459)	0.028
AST (U/L)	208 (83-512)	177 (77-197)	0.010

ALT (U/L)	239 (86-626)	197 (79-543)	0.007
ALP (U/L)	426 (317-613)	423 (303-584)	0.277
GTP (U/L)	155 (81-288)	146 (79-263)	0.109
TB (mg/dL)	1.2 (0.8-3.8)	1.1 (0.7-2.6)	0.011
PT (%)	84.8 (69.4-96.0)		
IgG (mg/dL)	2075 (1637-2656)	2168 (1759-2793)	< 0.001
ANA positivity	84.9 %	90.7 %	< 0.001

median (25-75 percentile)

AIH の診断においては、本邦の診療ガイドラインでの典型例は 78.1%、改訂版国際診断基準の確診例は 46.5%、簡易版国際診断基準での確診例は 58.5%であった。病理組織診断では、急性肝炎 11.7%か 21.5%へと前回調査と比べ増加していた。本邦の診療ガイドラインにおける重症度では軽症 38.8%、中等症 43.5%、重症 17.7%であった。

AIH 以外の自己免疫性疾患の合併は 24.7%で認め、前回(24.2%)とほぼ同様の頻度で内訳も著変を認めなかった。一方、悪性疾患の合併は 10.0%で、前回(7.1%)に比べ増加しており、内訳も胃癌が 0.8%から 1.7%へ増加し、肝癌が 1.8%から 0.7%へ減少していた。

治療に関しては、84.7%で副腎皮質ステロイドによる治療が行われており、前回(80.7%)と比べ増加していた。副腎皮質ステロイドの初期投与量(中央値)は 40 mg/日で前回(30 mg/日)よりも増加していた。副腎皮質ステロイド治療の効果は 97.6%で前回(97.7%)と同様で、治療中の再燃率にも差を認めなかった(22.9% vs. 24.3%, $p=0.544$)。

D. 考察

今回の全国調査により 2014 以降に診断される AIH は、急性肝炎が顕著に増加していることが明らかとなった。血液検査において肝

酵素の上昇、IgG 値、抗核抗体陽性率が低下し、治療においては副腎皮質ステロイド治療率及び投与量の増加など、急性肝炎の増加を反映した結果と考えられた。急性肝炎と診断される AIH が増加した要因としては、2013 年に発表された自己免疫性肝炎の診断ガイドに、急性肝炎様に発症する AIH に関して具体的に明記されたことで、その認知が広がっていることが考えられる。また、重症の自己免疫性肝炎が特定疾患認定の対象となったことも、急性肝炎例の増加の一因であることが推察された。一方で、病理学所見をはじめ急性肝炎 AIH の診断は確立されたものがないことも課題である。

E . 結論

急性肝炎 AIH が増加により、AIH 全体の病像が大きく変化してきている。急性肝炎 AIH の病態解明および診断の確立が望まれる。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 炎症の局在から見た自己免疫性肝炎の特徴 高橋敦史、阿部和道、大平弘正
第 51 回 日本臨床分子形態学会総会. 久留米. 2019 年 9 月 20 日

2) 高齢自己免疫性肝炎の特徴 高橋敦史、高木忠之、大平弘正. 日本老年医学会東北地方会 山形市. 2019 年 10 月 5 日

3) Atsushi Takahashi, Hiromasa Ohira, Kazumichi Abe, Teruko Arinaga, Mikio Zeniya, Masanori Abe, Kaname Yoshizawa, Akinobu Takaki, Yoshiyuki Suzuki, Jong-hon Kang, Nobuhiro Nakamoto, Ayano Inui, Atsushi Tanaka, Hajime Takikawa; Japan AIH Study Group (JAIHSG)

Autoimmune hepatitis with acute hepatitis in Japan: a nationwide survey
AASLD The Liver Meeting 2019 Boston
2019.11.10.

4) 高橋敦史、阿部和道、大平弘正
自己免疫性肝炎全国調査. 第 23 回日本肝臓学会大会 JDDW 2019
神戸市 2019 年 11 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 の病理評価
- 薬物性肝障害(DILI)との組織学的鑑別 -

研究分担者 原田 憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 教授

研究要旨：急性肝炎期の自己免疫性肝炎(AIH)の診断指針（組織診断基準）を策定すべく、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。本年度は本邦2施設からの26例のDILI肝生検組織を対象に、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り、各疾患で出現しやすい所見を見いだすことができた。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より組織学的鑑別の可能性が示唆された。

研究分担者・研究協力者・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

障害(DILI)があり、組織像の類似性が示唆されている。今年度は、DILI症例を更に収集し、DILIの組織像を明らかにすることから、急性肝炎期AIH組織像との異同について検討した。

B. 研究方法

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。さらに、実臨床の場で最も鑑別を要する疾患として、肝炎型薬物性肝

1) 対象は愛媛大学, 岡山大学, 久留米大学, 信州上田医療センター, 東京慈恵会医科大学, 福島県立医科大学, 手稲溪仁会病院, 済生会横浜市東部病院にて後視的に収集したDILI症例または原因不明急性肝炎症例の肝生検検体のうち、JDDW薬物性肝障害スコアで「可能性が高い」とされた26例。HE染色の他、線維染色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

本研究班で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ツタ形成(-,+), 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。

表1 Compare histology of AIH and DILI with clinical acute presentation

Portal area, $\geq 2+$	DILI, % (n=26)	AIH, % (n)	P
Portal inflammation (0/1/2/3)	11.5 5/18/3/0	51.2 (6/35/35/8)	0.003
Interface hepatitis (0/1/2/3)	15.3 (22/4/0/0)	40.4 (21/29/28/6)	0.000
Plasma cell infiltration (0/1/2/3)	3.8 (17/8/1/0)	50 (7/38/30/8)	0.000
Bile duct injury (0/1/2)	19.2 (21/5/0)	50.0 (42/35/7)	0.017
Hepatic rosette formation	11.5	40.1 (34/83)	0.005
Fibrosis, F0/F1/F2/F3/F4	19/3/3/1/0	28/36/20/2/0	0.002

Lobular area, $\geq 1+$	DILI, % (n=26)	AIH, % (n)	P
Perivenular necroinflammatory activity	92.3	78.5 (66/84)	ns
Intraparenchymal necrosis/ inflammation (0/1/2/3)	88.4 3/18/3/2	97.7 (2/44/29/11)	0.031
Pigment macrophage	92.3	81.6 (71/87)	ns
- CZN area	100 (10/10)	81.6 (40/49)	ns
- Parenchymal area	92.3	77.3 (65/84)	ns
- Portal area	46.1	54% (47/87)	ns
Centrilobular congestion, hemorrhage (-,+)	69.2	57.5 (50/87)	ns
Centrilobular endothelial dysfunction/endothelitis	69.4	66.7 (58/87)	ns
Cobblestone appearance	69.2	82.6 (71/86)	ns
Rosette formation in cobblestone appearance	56.2	61.9 (44/71)	ns
Plasma cell infiltration	38.4	85.7 (72/84)	0.025
- CZN area	50 (5/10)	92 (23/25)	0.000
Centrilobular necrosis (CZN)	30.8	56.3 (49/87)	ns
- CZN type : collapse	90	69.3 (34/49)	0.6
- CZN type : lytic	70	75.5 (37/49)	0.12
Centrilobular fibrosis	69.2	61.9 (52/84)	ns

Other features, (+)/score $\geq 1+$	DILI, % (n=26)	AIH, % (n)	P
Emperipolesis	23.1	86.2 (75/87)	0.00
Eosinophil infiltration (0/1/2/3)	53.8 (12/10/3/1)	61.7 (23/37/0/0)	0.00
Hepatic rosette (all location)	38.4	61.9 (52/84)	0.03
Plasma cell infiltration (all locations)	65.3	93.1 (81/87)	0.00
Steatosis	34.6	11.7 (7/60)	0.012
Swelling/clear cytoplasm hepatocytes [#]	76.9	86.2 (56/58)	0.013
Cholestasis	38.4	45.8 (27/59)	0.4
Granuloma	11.5	18.3 (11/60)	0.4
- Micro granuloma	11.5	18.3 (11/60)	
- Epithelioid granuloma	0	0	
Multinucleated giant hepatocytes	7.7	28.3 (17/60)	0.06

[#] Scored as: 0, no swelling/ clear cell changes; 1, focal; 2 diffuse ($\geq 50\%$ hepatic parenchymal)

Mild eosinophil infiltration observed both AIH and DILI but moderate and severe (score ≥ 2) infiltration was only found in DILI.

Cholestasis with no mild inflammatory activity (bland cholestasis) was only observed in DILI

表2 Features favoring DILI or AIH with acute presentation

Features, (+) or score ≥ 2 [#]	AIH	DILI	P
Plasma cell infiltration, all locations	*		0.00
Interface hepatitis	*		0.000
Periportal hepatic rosette formation	*		0.005
Emperipolesis	*		0.00
Fibrosis, F ≥ 2	*		0.002
Bile duct injury, severe	*		0.017
Portal inflammation	*		0.003
Swelling/clear cytoplasm hepatocyte, diffuse	*		0.013
Intraparenchymal necrosis/ inflammation	*		0.031
Steatosis		*	0.012
Eosinophil infiltration ^b		*	0.000
Bland cholestasis		*	

[#] Scored as previously described: Harada K, et al. Hepatol Res. 2017; Nguyen Canh H, Harada K, et al. 2017; J Clin Pathol

^b mild eosinophil infiltration was observed in 61.7% of AIH but moderate to severe infiltration was seen only in DILI

C. 研究結果

肝炎型 DILI の 26 症例に見られた各所見の出現頻度を、本研究班にて以前検討した急性期 AIH のデータと共に表 1 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り、両疾患の組織学的類似性が示唆された。しかし、図 2 に示す如く、DILI に比べ AIH で有意に高頻度に出現する所見として、形質細胞浸潤、インターフェイス肝炎、肝細胞口ゼツト、emperipolesis、実質炎、肝細胞変性、高度の胆管障害があり、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、胆汁うっ滞が挙げられた。

D. 考察

臨床的に急性肝炎様を呈する急性肝炎期 AIH があるが、これらの多くは慢性肝炎である古典的 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とも考えられる AIH 症例がある。特に急性発症の症例は自己抗体や免疫グロブリン高値等の慢性肝炎 AIH の臨床像を欠く症例が多い為、汎用されている AIH 診断基準では診断できず、病理像も全く異なる。急性肝炎期 AIH の組織学的特徴として、zone 3 領域の CZN が知られている。しかし、同様な壊死パターンは肝炎型 DILI でも特徴的に見られる所見であり、CZN のみに注目した両疾患の鑑別は不可能である。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、門脈域の変化が乏しい症例もあり、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 で高頻度にみ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。本年度は実臨床で問題となる DILI との鑑別のため、肝炎型 DILI 症例を収集し、急性肝炎期 AIH と同様に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肝炎型 DILI でも出現すること、形質細胞浸潤、インターフェイス肝炎、肝細胞口ゼット、emperipolesis、実質炎、肝細胞変性、高度の胆管障害は AIH で優位に出現、脂肪変性、好酸球浸潤、胆汁うっ滞は DILI で優位に出現する傾向が得られた。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。

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。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazutoshi Yamada, Kenichi Harada et al. Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol doi:10.1111/jgh.14654 2019
- 2) Wendi Yan, Kenichi Harada, et al. Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1- α in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells. Cancer Management and Research 11 6727–6739 2019
- 3) Benedetta Terziroli, Kenichi Harada, Shinji Shimoda, Atsushi Tanaka, et al. The Challenges of Primary Biliary Cholangitis: What is new and what needs to be done. J Autoimmunity 105 102328 2019
- 4) Atsushi Nanashima, Kenichi Harada, et al. Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations. Clin J Gastroenterol <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01049-8> 2019
- 5) 原田憲一, 肝腫瘍：病理, 臨床画像 35 (3):264-274 2019
- 6) 原田憲一, 吉村かおり, 脂肪肝・NASH の肝組織診断 Medical Practice 36(9): 1361-1366 2019
- 7) 尾崎公美, 原田憲一ら. 糖尿病の若年女性に生じた炎症性肝細胞腺腫の 1 例 臨床放射線 64: 183-189 2019

- 8) 原田憲一. Lymphoid organ としての肝臓
臨牀消化器内科 34(5): 471-480 2019
- 9) 原田憲一、吉村かおり. 自己免疫性肝疾患からの肝細胞癌 消化器・肝臓内科
5(5): 537-545 2019

2. 学会発表

- 1) Nguyen Canh Hiep, Kenichi Harada, et al.
Classification of intrahepatic cholangiocarcinoma microenvironment based on immune cell and tumor stromal features. EASL Austria 2019, April,11
- 2) Atsushi Tanaka, Kenichi Harada, et al.
Efficacy and safety of E6011, anti-human fractalkine monoclonal antibody, in patients with primary biliary cholangitis with an incomplete response to Ursodeoxycholic acid: a placebo-controlled double-blind comparison phase 2 study. AASLD The Liver Meeting 2019 Boston, USA 2019, 11/8-12
- 3) Shinji Shimoda, Kenichi Harada, et al.
Identification of novel biliary epithelial cells biomarkers in primary biliary cholangitis. AASLD The Liver Meeting 2019 Boston, USA, 2019, 11/8-12
- 4) 原田憲一. 2019 年度病理診断講習会 系統的：胆道の病理 「Pathology of biliary diseases」 第 108 回日本病理学会総会 東京国際フォーラム 2019 年 5 月 8 日-11 日
- 5) Nguyen Canh Hiep、原田憲一ら. 胆管癌の鑑別診断および分類における CD239 の有用性の検討 第 108 回日本病理学会総会 東京国際フォーラム 2019 年 5 月 8 日-11 日
- 6) 原田憲一. 自己免疫性肝炎 -最近の知見- 第 108 回日本病理学会総会 東京国際フォーラム 2019 年 5 月 8 日-11 日
- 7) 山村美奈子、原田憲一ら. 胆管癌における選択的 CDK 阻害薬の抗腫瘍効果の検討 第 108 回日本病理学会総会 東京国際フォーラム 2019 年 5 月 8 日-11 日
- 8) 筒井朱美, 原田憲一ら. 当院における胆管癌発生危険因子についての検討 第 105 回日本消化器病学会 金沢 2019 年 5 月 9-11 日
- 9) 下田慎治、原田憲一、中村稔. 新たな PBC 治療標的分子の同定と治療へのアプローチ 第 55 回日本肝臓学会総会 京王プラザホテル 2019 年 5 月 30 日-31 日
- 10) 川田一仁、城下智、原田憲一. 日本人の原発性胆汁性胆管炎における the UDCA response score の有効性の検討 第 55 回日本肝臓学会総会 京王プラザホテル 2019 年 5 月 30 日-31 日
- 11) 奥村健一朗、原田憲一ら. 構造異型に注目した肝細胞癌の EOB-MRI 所見の検討 第 55 回日本肝臓学会総会 京王プラザホテル 2019 年 5 月 30 日-31 日
- 12) 北尾梓、原田憲一ら. 異型結節、早期肝細胞癌、小型高分化型肝細胞癌の画像所見の検討 第 55 回日本肝臓学会総会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日-5 日
- 13) グエンカーヒエプ、原田憲一ら. 免疫細胞と腫瘍間質の特徴に基づく肝内胆管癌微小環境の分類 第 55 回日本肝臓学会総会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日-5 日
- 14) 高村博之、原田憲一ら. 混合型肝臓癌の術式選択において血管造影下 CT が有用である 第 55 回日本肝臓学会総会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日-5 日
- 15) 下田慎治、原田憲一、中村稔. 疾患模倣培養系を用いた網羅的遺伝子発現解析とゲノムワイド関連解析 (GWAS) を統合した PBC 病態分子メカニズムの解明 第 56 回日本消化器免疫学会総会 メルパルク京都 2019 年 8 月 1 日-2 日
- 16) 高橋健太、原田憲一ら. シングルセル解析による原発性胆汁性胆管炎の解析 第 56

回日本消化器免疫学会総会 メルパルク京都 2019年8月1日-2日

17) 山村美奈子、原田憲一ら. 胆管癌におけるCDK発現の意義と選択的CDK阻害薬の抗腫瘍効果についての検討 第51回日本臨床分子形態学会・学術集会 久留米シティプラザ 2019年9月20日-21日

18) 小坂康夫、原田憲一ら. 分子病理学的分類に基づいた脂肪を内包する肝細胞癌の画像、臨床病理学的特徴の検討 第51回日本臨床分子形態学会・学術集会 久留米シティプラザ 2019年9月20日-21日

19) 筒井朱美、原田憲一ら. 当院での薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討-免疫チェックポイント阻害剤による肝障害に着目して 第51回日本臨床分子形態学会・学術集会 久留米シティプラザ 2019年9月20日-21日

20) 筒井朱美、高口浩一、原田憲一. 急性発症自己免疫性肝炎の臨床病理学的検討 肝細胞型薬物性肝障害との鑑別に注目して JDDW2019 第27回日本消化器関連学会週間 神戸コンベンションセンター 2019年11月21日-24日

21) 野上麻子、原田憲一ら. 慢性B型肝炎の経過中に古典型HCC様の腫瘤をみとめたが、腫瘍生検結果より Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma (LEL-CC)と診断した1例 第43回日本肝臓学会西部会 海峡メッセ下関 2019年12月12日-13日

22) 木戸秀典、原田憲一ら. 特徴的な形態変化を呈した若年男性自己免疫性肝炎の一例 第43回日本肝臓学会西部会 海峡メッセ下関 2019年12月12日-13日

特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(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の現状

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：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で行った全国調査（2014-2017年の新規診断例）における重症例の治療の現状を解析した。重症例の約10%が死亡または肝移植の転帰を取っていた。ほとんどの症例でステロイドの投与が行われており、約半数の症例でステロイドパルス療法が行われていた。死亡または肝移植に至った症例ではステロイドの治療効果は乏しかった。

研究分担者・共同研究者

大平弘正 福島県立医科大学消化器内科
高橋敦史 福島県立医科大学消化器内科

免疫性肝炎の診断指針・治療指針」(2016年)の重症度判定により重症と診断された症例について、治療法と予後を解析した。

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))

今回、「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で行った全国調査から重症例に対する治療の現状について解析した。

B．研究方法

2014年～2017年に新規に診断された自己免疫性肝炎を対象とし、全国の肝疾患専門施設へ調査票を配布し、福島県立医科大学消化器内科で回収した(福島医大倫理委員会 整理番号 一般 29182)。回収データから「自己

C．研究結果

1) 全国調査で重症度の記載のあった823例のうち、軽症313例(38.0%)、中等症361例(43.9%)、重症149例(18.1%)であった。
2) 重症例の特徴：性別は男性35例、女性114例で、診断時年齢中央値は65歳(2-90歳)。肝生検が施行された133例では、慢性肝炎が58例(44.6%)、肝硬変が18例(13.9%)、急性肝炎が51例(39.2%)であり、軽症・中等症に比し急性肝炎、肝硬変の割合が高かった。
3) 重症例149例のうち14例(9.6%)が死亡・肝移植の転帰を取った。死因は肝関連死・移植が8例、感染が4例であった。
4) 重症例の治療：ほとんどの症例でステロイド(PSL)が投与されていた(138/147例:94.6%)。また、約半数(65/136例:47.6%)ではステロイドパルス療法が行われていた。

アザチオプリンは 18/137 例 (13.0%)、UDCA は 87/140 例 (62.1%) に投与されていた。

5) 重症例の治療内容を生存例と死亡・移植例で解析すると、ステロイド、mPSL パルス療法、アザチオプリン、UDCA の割合には差がなく、PSL 初期投与量にも差がなかったが、死亡または肝移植に至った症例でのステロイドの治療効果は 7/12 例 (58.3%) にしかみられなかった。

D . 考察

本邦の自己免疫性肝炎の重症度判定基準は 2016 年に改訂された。この改訂で重症の基準からトランスアミナーゼ高値が除外されており、肝硬変症例が増加することが予想されたが、今回の検討でも死亡・肝移植の転帰を取ったのは軽症 1.9%、中等症 1.4%であり、本重症度判定基準は妥当と考えられた。

また、重症例においてもほとんどの症例でステロイド治療が行われていること、約半数の症例でステロイドパルス療法が行われている現状も明らかとなった。また、死亡・移植例ではステロイドの治療効果が低かった。しかし、今回の検討ではステロイド治療、ステロイドパルス療法の治療効果と予後への影響については十分な解析が行うことができなかった。既報では、ステロイド投与開始後 1-2 週間での肝予備能 (ビリルビン、プロトロンビン時間、MELD スコアなど) の改善が予後に関与することも示されており、経過を含めた詳細な調査が必要と考えられた。

今回の全国集計時にはアザチオプリンは保険収載されておらず、今後は投与症例が増加することも予想される。

E . 結論

重症自己免疫性肝炎に対する治療の現状を明らかにした。本症に対する治療指針を考え

る上では、より詳細な調査が必要と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

阿部雅則： 診断 自己免疫性肝炎. 日本臨床 78: 99-105, 2020.

2. 学会発表

1) 阿部雅則、砂金光太郎、日浅陽一：自己免疫性肝炎による Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) の特徴. 第 55 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション (大阪市、2019 年 5 月 30 日)

2) 砂金光太郎、阿部雅則、日浅陽一：当院における免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害の検討. 第 55 回日本肝臓学会総会ワークショップ (大阪市、2019 年 5 月 31 日)

3) 吉田理、阿部雅則、日浅陽一：診断時年齢からみた原発性胆汁性胆管炎の臨床像と GLOBE スコア , UK-PBC スコアの有用性の検討 . 第 55 回日本肝臓学会総会ワークショップ (大阪市、2019 年 5 月 31 日)

4) 阿部雅則：自己免疫性肝疾患の診断と治療. 日本消化器病学会四国支部第 35 回教育講演会 (松山市、2019 年 7 月 21 日)

5) Abe M, Sunago K, Yoshida O, Yukimoto A, Tanaka T, Nakamura Y, Koizumi Y, Watanabe T, Tokumoto Y, Hirooka M, Hiasa Y: Evaluation of the proposed Japanese diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in patients with autoimmune hepatitis. JSH International Liver Conference (大阪市、2019 年 10 月 1 日)

6) 吉田理、阿部雅則、日浅陽一：自己免疫性肝炎における血清 IgG 値の重症度、再燃、予後への影響の検討. 第 22 回日本肝臓学会

大会ワークショップ (神戸市、2019年11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
	鈴木 義之	虎の門病院肝臓内科	部長
	小池 和彦	東京慈恵会医科大学第三病院消化器・肝臓内科	講師
研究分担者	大平 弘正	福島県立医科大消化器内科学講座	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。2018年度は2011-2016年の急性肝不全全国集計を用いて本基準(改定案)の妥当性を再検証した。本年度は現在註記に記載されている肝萎縮の指標となる肝容積対標準肝容積比(CTLV/SLV)の具体的な値を算出することを目的とした。

目的:2007年-2018年に慶應義塾大学病院に入院となった重症型自己免疫性肝炎(SA-AIH)34症例を対象とし、CTLV/SLV値の生命予後への寄与を検証した。

成績:多変量解析の結果、当院受診時のPT-INR、2度以上の脳症の有無、CTLV/SLVの3項目が独立して生命予後に寄与した。ROC曲線を用いたCTLV/SLVのカットオフ値0.584による肝移植・死亡予測は感度90%、特異度88%と良好であった。またSA-AIH症例全体のCTLV/SLVの中央値は0.75であった。

考案:今回の結果からCTLV/SLV値はAIHの重症度の判定に有用であると考えられた。今後他施設のデータを用いて本結果の検証を行い、重症度判定基準に反映させる予定である。

共同研究者

榎 柏松 慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 講師

銭谷 幹男 山王メディカルセンター 院長

度判定基準の重症度判定の再評価が行われ、2016年改訂版として発表された(田中 篤ら、肝臓2018、59巻4号p 211-216)。さらに昨年度の検証により、再修正案を報告した(図1)。今回、現在同重症度判定の註記に記載されている、肝萎縮の指標となる肝容積対標準肝容積比(CTLV/SLV)の参考値を算出することを目的とした。

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

B. 研究方法

2007年-2018年に慶應義塾大学病院に入院となった重症型自己免疫性肝炎(SA-AIH)34症例を対象として(表1) 後ろ向きに解析を行った。

重症型は判定基準に則り PT<60%、または PT INR>1.3 と定義し、PT INR>1.5 の急性肝不全は 25 症例 (71%)、うち昏睡型は 11 症例 (32%)であった。

転機は、内科的生存 24 症例(71%)、肝移植 4 症例(12%)、死亡 6 症例(17%)であり、内科的生存に寄与する因子を検討した。

(倫理面への配慮)

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、慶應義塾大学倫理委員会の承認のもとに実施された。

C . 研究結果

多変量解析の結果、受診時の PT-INR、2 度以上の脳症の有無、CTLV/SLV の 3 項目が独立して生命予後に寄与した(表 2)。ROC 曲線を用いた CTLV/SLV のカットオフ値 0.584 による肝移植・死亡予測は感度 90%、特異度 88% と良好であった(図 1)。また SA-AIH 全体の CTLV/SLV 値の中央値は 0.75 であった。

D . 考察

英国 Kings college からの報告(Zabron A et.al. Liver international 2018)によると、自己免疫性肝炎を成因とする急性肝不全症例における生命予後を規定する肝容積比のカットオフ値は 0.61 と報告されており、本検討の結果は矛盾しないと考えられた。一方、AIH 重症例の CTLV/SLV の中央値は 0.75 と共に、その妥当性について今後他施設のデータを用いた検証を行う必要がある。

E . 結論

今回の検討結果から CTLV/SLV 値は自己免疫性肝炎の重症度の判定に有用であると考えられた。

今後他施設のデータを用いて今回の解析結果の検証を行い、その結果をもとに重症度判定基準の改定を検討する。

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重症度判定および予後予測因子としての肝萎縮の定量評価および応用実態 第 27 回日本消化器病学会週間 ポートピホテル 2019 年 11 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

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>INR 1.3

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
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。
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。

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、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。
- 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xxを参考にする。

表1

患者背景

症例数	34
年齢	Median 52
性別: M/F	11 (32%)/ 23 (68%)
IgG	Median 1592 mg/dl (959- 4862)
ANA \geq 80x	13 (38%)
1999年 IAIHG scoring >10 (疑診以上)	30 (88%)
AIH簡易Score \geq 6 (疑診以上)	14 (41%)
急性肝不全	25 (71%)
昏睡型（急性・亜急性）・LOHF	11 (32%)
免疫抑制剤の併用	11 (32%)
転帰	
生存：非移植 (TFS)	24 (71%)
肝移植 (Liver transplantation)	4 (12%)
死亡：非移植 (deceased)	6 (17%)

表2

SA-AIHにおける生命予後に寄与する因子

(Mean)	移植・死亡	非移植生存	単変量P	多変量P
N	10	24	-	
性別 M/F	3/7	8/16	1.00	
年齢	56	49.5	0.30	
IgG	1875	1474	0.52	
AST	180	520	0.03*	
ALT	152	457	0.02*	
T-Bilirubin	16.3	16.7	0.88	
PT-INR	2.41	1.69	0.02*	0.0007**
Creatinine	0.83	0.65	0.31	
NH ₃	52	43	0.08	
2度以上の脳症>Gr. 2 Y/N	7/3	2/22	0.0007**	0.17
CTLV/SLV	0.511	0.820	0.0004**	0.019*
累積PSL用量	5580	5130	0.64	
免疫抑制剤の併用, Y/N	1/9	10/14	0.14	

Non-parametric or Fisher's exact test, as appropriate

表3

生存分析

CTLV/SLV 0.584以下 移植・死亡予測: 感度90%; 特異度 88%

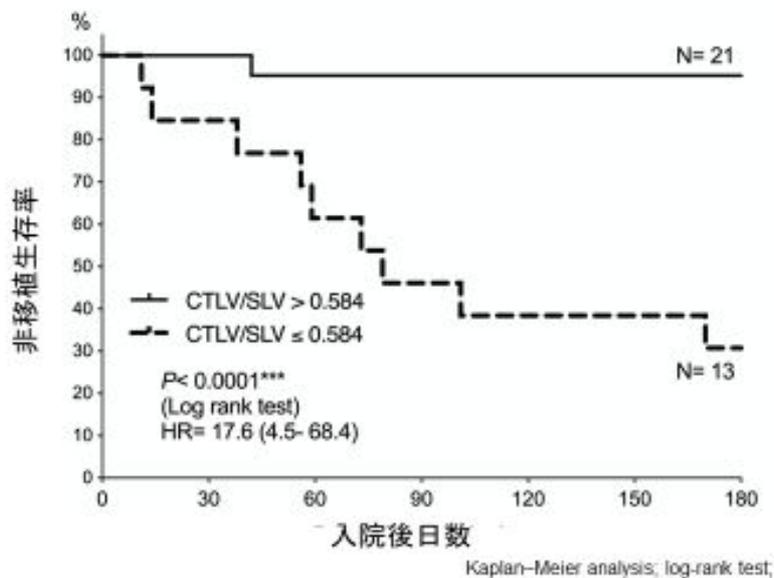


図1

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

小児期発症自己免疫性肝炎全国調査について（中間報告）

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
研究分担者	大平 弘正	福島県立医科大学消化器内科学講座	主任教授
研究分担者	田中 篤	帝京大学医学部内科学講座	教授

研究要旨：小児自己免疫性肝炎患者 35 症例(14 施設)を解析した。男：女 = 9:26、発症年齢中央値 7 歳(8 か月 - 14 歳)。4 例に原発性硬化性胆管炎を合併していた。35 例中 32 例に副腎皮質ステロイド薬が投与され、31 例で効果あり、ステロイドパルス療法が 32 例に行われた。ステロイド投与中の再燃は 8 例、ステロイド中止 13 例中再燃は 2 例であった。その他の治療として、アザチオプリン 31 例、ウルソデオキシコール酸 21 例、シクロスポリン A 5 例に投与され、血漿交換 5 例、High-flow CHDF 2 例に行われ、死亡例はみられなかった。

共同研究者

高橋敦史 福島県立医科大学消化器内科学講座 准教授

A．研究目的

小児期発症自己免疫性肝炎(AIH)の実態と長期予後を明らかにすること。

B．研究方法

2017 年に実施した 1 次調査の結果、小児期発症 AIH 患者を診療していると回答した 34 施設 59 症例に対して、2 次調査票を送付した。(倫理面への配慮)

本研究は福島医科大学倫理委員会の承認を受けて実施した。

C．研究結果

14 施設 35 症例(男：女 = 9:26)の回答を得

られた。追跡期間中央値 66(0 - 168 か月)、発症年齢中央値 7 歳(8 か月 - 14 歳) 発症から診断までの期間中央値 1 か月(0 - 44 か月) 家系内に同病者を認めたのは 1 例、家系内に自己免疫性疾患を認めたのは 4 例であった。既往歴として、アレルギー歴ありは 6 例(アレルギー性鼻炎 2 例、気管支喘息 2 例、食物アレルギー 1 例、その他 1 例)被疑薬物投与 3 例(5-ASA 2 例、総合感冒薬 1 例) 健康食品摂取 0 例であった。本邦の自己免疫性肝炎の診断指針に基づいた診断では、典型 16 例、非典型 8 例、不明 11 例であり、重症度判定では軽症 12 例、中等症 18 例、重症 4 例、不明 1 例であった。1999 年発表の改定国際診断基準では、確診 15 例、疑診 12 例、不明 8 例であったが、一方で 2008 年発表の簡易版国際診断基準では確診 10 例、疑診 11 例、不明 14 例であった。

自覚症状なしが 18 例であったが、黄疸が 16 例にみられ、その他は倦怠感、灰白色便、皮疹、紫斑、足底部痛が各 1 例にみられた。臨床徴候として、1 度以上の肝性昏睡が 1 例にみられ、画像上肝実質の不均一化が 5 例にみられたが、肝濁音界縮小または消失および肝サイズ縮小はみられなかった。初診時臨床検査所見では ALT496U/L(11-4364U/L), AST 600U/L(21-3901U/L), T-bil 3.0mg/dl(0.25-29mg/dl), D-bil 3.61(0-23mg/dl), PT 69.3%(33-116.9%), PT-INR 1.2(0.44-2.04), γ -glb 14g/dl(3.28-35.9g/dl), IgG 1786.5mg/dl(572-5,818mg/dl), IgE 66IU/L(3-17,338IU/L), ALP 1,029IU/L(223-3,076IU/L), γ -GTP 69IU/L(8-316IU/L), 好酸球数 85/ μ L(0-1,830/ μ L), 可溶性 IL-2 レセプター 1,833U/ml(238-6,655U/ml), 抗核抗体 40 倍未満 14 例, 40 倍 2 例, 80 倍 2 例, 160 倍以上 15 例, 抗平滑筋抗体 40 倍未満 20 例, 40 倍 1 例, 80 倍 2 例, 160 倍以上 3 例, 抗 LKM-1 抗体 陽性 0 例, 陰性 25 例, HLA-DR4 陽性 7 例, HLA-DR2 陽性 0 例であった。肝病理組織診断では、急性肝炎 13 例, 慢性肝炎 17 例, 肝硬変 1 例, interface hepatitis 28 例, small duct PSC が 1 例であった。内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)は 9 例に施行され、全例で正常であった。Magnetic resonance cholangiopancreatography は 15 例に施行され、うち 11 例が正常所見であった。自己免疫性疾患の合併は 10 例にみられ、内訳は SLE 1 例, クロウン病 1 例, 潰瘍性大腸炎 1 例, small duct PSC overlap 2 例, 特発性血小板減少症 1 例, 原発性硬化性胆管炎 2 例, 自己免疫性腸炎 1 例, 自己免疫性溶血性貧血 1 例, ループス腎炎 1 例であった。再生不良性貧血が 2 例に合併し、悪性腫瘍合併はなか

った。35 例中 32 例に副腎皮質ステロイド薬が投与され、31 例で効果ありと報告された。ステロイドパルス療法が 32 例に行われていた。ステロイド投与中の再燃は 8 例にみられ、ステロイド中止 13 例中再燃がみられたのは 2 例であった。その他の治療として、アザチオプリン 31 例, ウルソデオキシコール酸 21 例, シクロスポリン A 5 例に投与され、血漿交換 5 例, High-flow CHDF 2 例に行われた。

D . 考察

前回調査と比較して、男児が少なかったが、成人と比較するとやはり小児では男児が多い傾向にあった。また、急性肝炎期症例が小児では多い傾向にあるのは前回調査と同様であった。急性肝炎期症例が多いことを反映し、再生不良性貧血のが合併がみられた。また、急性肝不全・昏睡型で発症した症例もシクロスポリン A と人工肝補助療法を実施することで救命できており、小児重症 AIH ではこれらの治療法も選択肢となる可能性がある。

E . 結論

小児期発症 AIH は急性肝炎期症例が多く、急性肝不全例であっても免疫抑制療法に反応するが、原発性硬化性胆管炎合併例が含まれている可能性がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

十河 剛, 梅津 守一郎 . 小児自己免疫性肝疾患 . 日本臨床 78 巻 1 号 : 160-168 頁, 2020 年

2. 学会発表

Sogo T. Autoimmune Liver Diseases in Children. Asian Pacific Association for

the Study of the Liver, Single Topic
Conference 2019, 京王プラザホテル
(Tokyo)2019年4月19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 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

原発性胆汁性胆管炎全国調査（第 40 報）
- 肝発癌の背景因子に関する検討 -

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

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、経過中に肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma : HCC) 発生の有無につき確認された 3965 例（平均観察期間：78 ヶ月）を対象として検討した。なお B 型肝炎、C 型肝炎感染例は対象から除外した。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 Logistic 多変量解析を行い、 $p < 0.05$ 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・解析を行なってきた。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 全国調査をもとに肝発癌の背景因子に関する検討を行った。

B. 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

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. 経過中 HCC 発生群に関する検討

1) HCC の発生数と累積発癌率：3965 例（男性 577 例、女性 3388 例）のうち経過中 97 例（男性 28 例、女性 69 例）に肝細胞癌の発生を確認した。PBC 診断時平均年齢は 61.9 ± 12.1 歳、HCC 診断時平均年齢は 72.2 ± 9.9 歳で、PBC 診断時から HCC 診断までの期間は平均 9.9 ± 6.6 年であり、累積発癌率（図 1）は PBC 診断後 20 年で約 8%であった。

2) HCC 発生群における臨床所見（表 1）：臨床所見につき PBC 診断時と HCC 診断時を比較した。HCC 診断時の総ビリルビン（T-Bil）値は有意に上昇し、アルブミン（Alb）値、総コレステロール値（T-Cho）値は有意に低下していた。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をみると PBC 診断時は無症候性 PBC（asymptomatic PBC：aPBC）の占める割合は 54%、症候性 PBC（symptomatic PBC：sPBC）は 46%、であったが、HCC 診断時には aPBC 19%、sPBC は 81%であった。

3) 肝細胞癌発生群における予後（図 2）；経過中 HCC 発生した群では発生しなかった群と比較して 5 年生存率、10 年生存率とも有意に低下していた。

4) 肝細胞癌発生群における発癌に寄与する PBC 診断時因子につき多変量解析の結果、性別・年齢・組織学的病期が有意因子として選択された（表 2）。

2. HCC 発生における性差

1) 男女別 HCC 累積発癌率（図 3）：20 年発癌率は男性約 20%女性約 7%と男性の発癌率は女性に比較して有意に高い。

2) 男女別の肝細胞癌発癌に寄与する PBC 診断時因子（表 3）：多変量解析の結果、女性では組織学的病期・臨床病期が有意因子として選択されたが、男性では選択される有意因子はなかった。

3) PBC 診断時組織学的病期（Scheuer 分類 ~ 期）を HCC 発生群と非発生群について男女別に比較検討した結果を図 4 に示す。HCC 非発生群では + 期の占める割合が男性 14%、女性 14%と性差は認められなかった。一方 HCC 発生群では + 期の占める割合が男性 19%、女性 50%と明らかな有意差（ $p < 0.05$ ）が認められ、女性の発癌例は男性に比較して有意に診断時組織学的進行例の占める割合が多かった。

D. 考察

PBC では HCC の発生は稀とされてきたが、全国調査における登録例においても予後の改善により長期生存例が増加しており、HCC 発生例の報告が集積されるようになった。今回性差に着眼した検討では累積発癌率は男性に高率であることまた、女性例に関しては組織学的病期長期の進展とともに発癌の危険性が高まるが、男性は必ずしも相当しないことが示された。この性差については性ホルモンや他要因が想定されているが不明の点が多く今後の課題である。明らかとなった。

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経過中に HCC 発生の有無につき確認された 3965 例を対象として検討した。HCC 発生例の予後は不良であり発癌に寄与する因子は男性・高齢・組織学的進展度であった。性別の検討では累積発癌率は男性に高く、女性例では PBC 診断時の組織学的病期・臨床病期が発癌に寄与する因子と考えられたが、男

性例では他の因子が発癌に寄与していることが示唆された。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

1. 学会発表

- 1) 廣原淳子、仲野俊成、田中篤：ワークショップ5 自己免疫性肝疾患診療の最前線：現状の課題と今後の展開：原発性胆汁性胆管炎からの発癌 全国調査の検討から -、第61回日本消化器病学会大会、神戸、2019

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

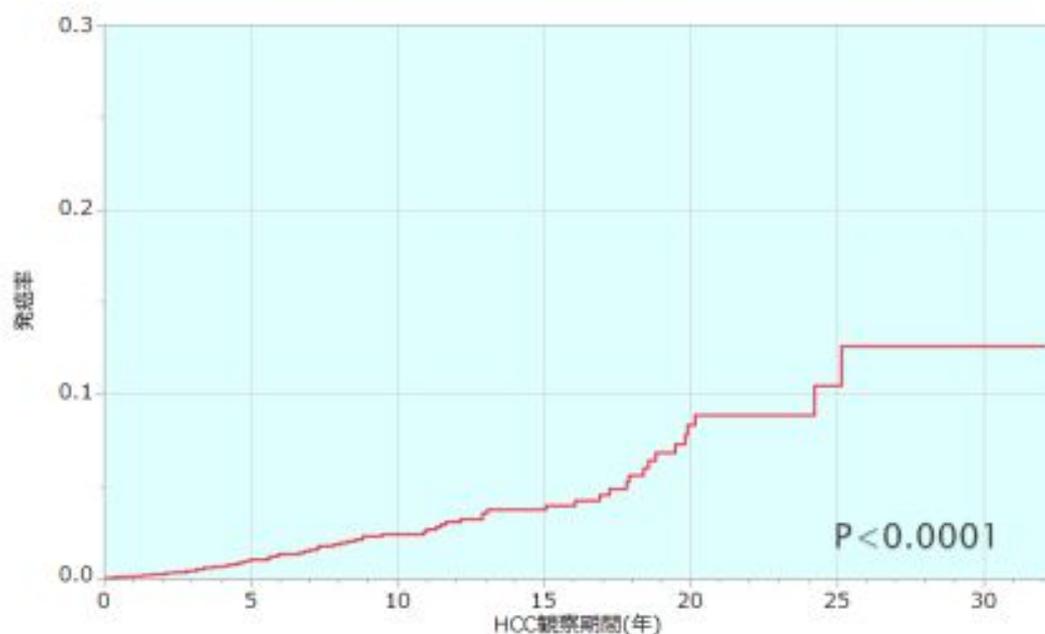


図1 肝細胞癌累積発癌率

	PBC 診断時	HCC 診断時
Age (y)	61.9±12.1	72.2±9.9
T-Bil (mg/dl)	1.06±0.57	4.25±7.17*
Alb (g/dl)	3.86±0.50	3.04±0.72**
T-Cho. (mg/dl)	217.1±67.4	139.30±56.3***
Clin. Stage (a:s)	46:39	16:68

* : p<0.05

表1 肝細胞癌発生群における臨床所見

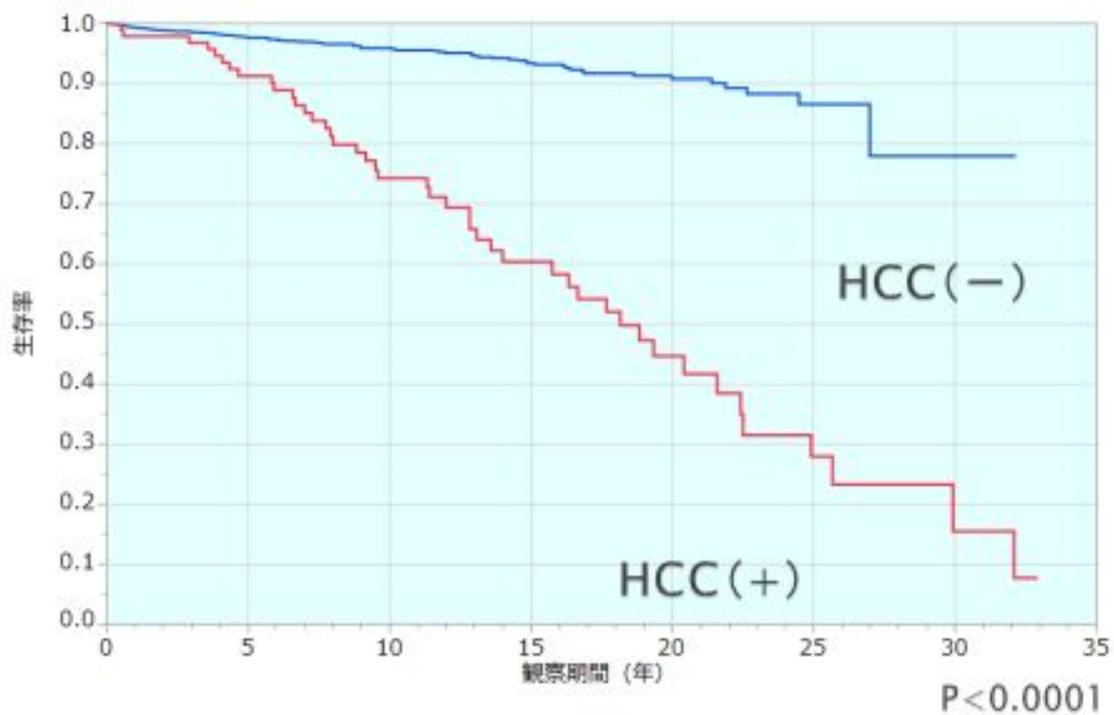


図2 肝細胞癌発生有無別生存率

	推定値	標準偏差	カイ2乗	オッズ比	P 値
Sex (M:F)	-0.4677	0.1659	7.94	2.5484	0.0048
Age	-0.0302	0.0139	4.68	0.9702	0.0306
T-Bil.	0.0005	0.0705	0.01	1.0052	0.9414
Alb	-0.4050	0.2420	2.80	0.6669	0.0942
T-cho	-0.0019	0.0018	1.22	0.9980	0.2702
Histology	-0.7704	0.1621	22.56	0.4628	<0.0001
UDCA	-0.3378	0.2706	1.56	1.9650	0.2120
Stage(a:s)	0.2773	0.1629	2.90	0.5742	0.0886

表2 肝細胞癌発生に寄与する
PBC診断時因子 (多変量解析)

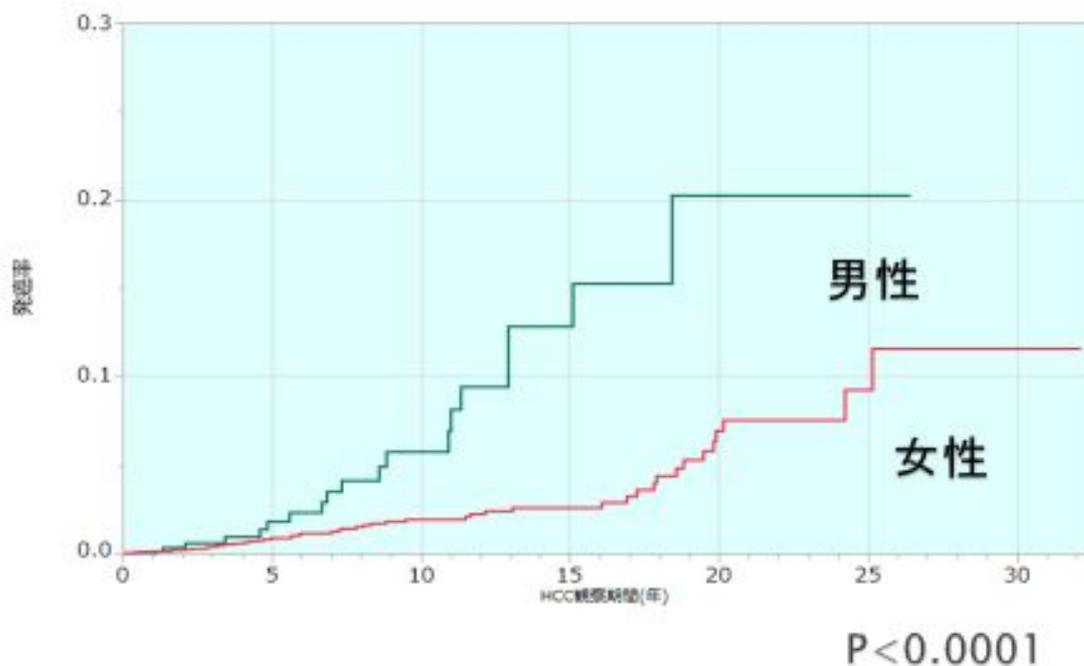


図3 男女別の肝細胞癌累積発癌率

男性

	Regression coefficient	Standard deviation	χ^2	Odds ratio	P value
Age	-0.0470	0.0262	3.21	0.9540	0.0731
T-Bil.	-0.0290	0.2369	0.02	0.9713	0.9023
Alb	-0.1866	0.5988	0.10	0.8297	0.7553
T-cho	-0.0055	0.0049	1.26	0.9945	0.2626
Histology	-0.1916	0.3774	0.26	0.8256	0.6116
UDCA	-0.4057	0.5478	0.55	2.2510	0.4589
Stage(a:s)	-0.2604	0.4289	0.37	1.6835	0.5438

女性

	Regression coefficient	Standard deviation	χ^2	Odds ratio	P value
Age	-0.0223	0.0160	1.93	0.9778	0.1644
T-Bil.	0.0221	0.0759	0.09	1.0224	0.7705
Alb	-0.4189	0.2607	2.58	0.6577	0.1080
T-cho	-0.0012	0.0020	0.35	0.9988	0.5521
Histology	-0.9394	0.1861	25.47	0.3909	<0.0001
UDCA	-0.3580	0.3127	1.31	2.0464	0.2523
Stage(a:s)	0.4155	0.1847	5.06	0.4335	0.0245

表3 男女別肝細胞癌発生に寄与する
PBC診断時因子 (多変量解析)

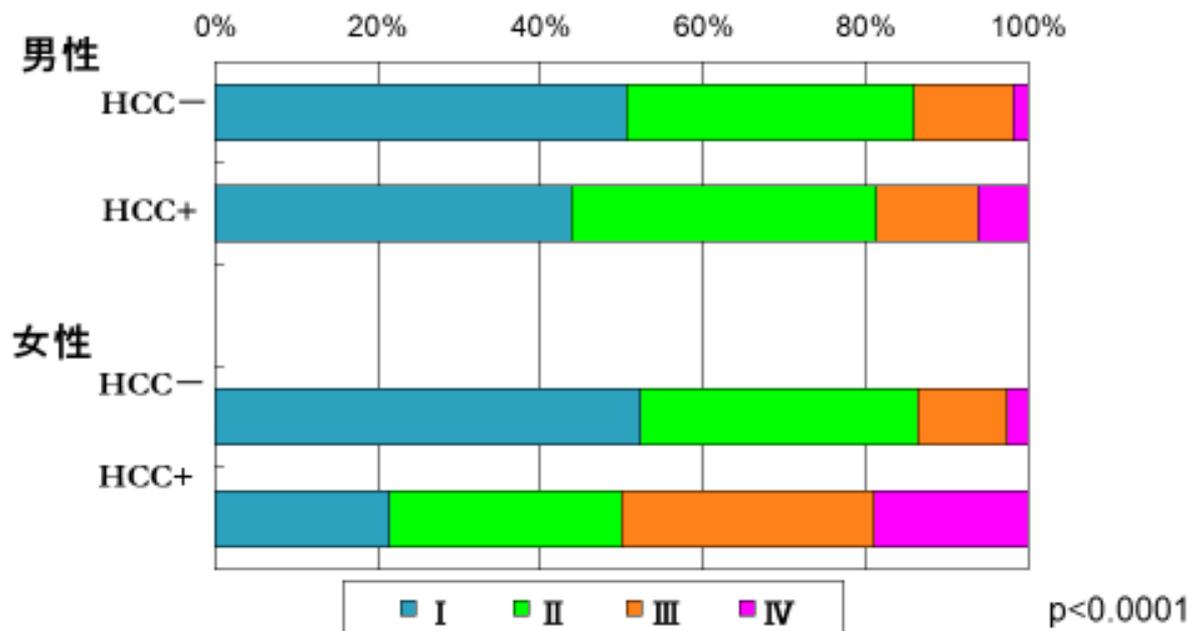


図4 男女別のHCC発生群・非発生群における診断時組織学的病期 (Scheuer 分類)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の発生リスク因子の検討

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：慢性肝疾患に対する非侵襲的な食道/胃静脈瘤 (EV/GV) 発生リスク因子の抽出が試みられているが，原発性胆汁性胆管炎 (PBC) における EV/GV 発生リスク因子に関しては不明な点も多い．本研究は，PBC における EV/GV の特徴を明らかにし，発生リスク因子を抽出することが目的である．

方法は，1985年から2018年の間に当院および関連施設で診断したPBC 390例について，EV/GVの発生頻度，各種検査項目，肝組織所見，発生リスク因子を検討した．

390例中59例(15.1%)にEV/GVを認めた．初診時にEV/GVを認めたものが27例，経過中に確認されたものが32例であった．EV/GV発生は，非PBC症例に比し，early stage (Scheuer分類I/II期)で発症する割合が多かった．EV/GV発生リスク因子として，搔痒・血清アルブミン低値，血小板低値が独立した発生リスク因子として抽出された．またEV/GVは，advanced stage (Scheuer分類III/IV期)やParis criteriaを満たす症例で発生頻度が有意に高かった ($p < 0.001$)．

PBCのEV/GVは，早期から定期的な上部消化管内視鏡検査を行うことに加え，搔痒，血清アルブミン低値，血小板低値，Paris criteriaによるUDCA治療反応性等の多角的因子による発生予測の重要性が示唆された．

研究協力者・共同研究者

寺井崇二 新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授

高綱将史 新潟大学医学部 消化器疾患診療ネットワーク講座 特任助教

薛徹 新潟大学医歯学総合病院 肝疾患相談センター 特任助教

(EGD)を定期的に行う必要がある．静脈瘤発生リスク因子として，男性，血清アルブミン低値，血小板数低値，ALP高値，ビリルビン高値，脾腫の出現が知られているが，未だ不明な点が多い．本研究の目的は，新潟PBC研究会のデータベースから，EV/GVの特徴を明らかにし，発生リスク因子を抽出することが目的である．

A．研究目的

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は，肝病変の進展に比して早期から食道/胃静脈瘤 (EV/GV) が発症する場合がある．EV/GV は，PBC 患者の生命予後に直接影響する合併症であることから，上部消化管内視鏡検査

B．研究方法

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 (新潟PBC研究会)．1985年から2018年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 390例を対象とし，EV/GVの発生頻

度，各種検査項目，肝組織所見，発生リスク因子を検討した。

(倫理面への配慮)

本学倫理審査委員会承認済である。

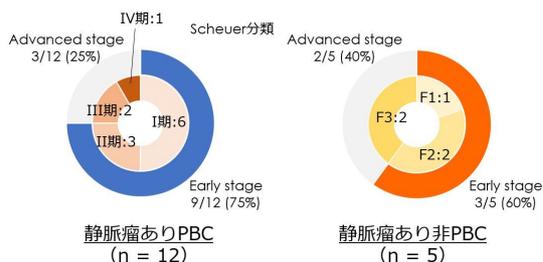
C. 研究結果

(1) EV/GV の合併頻度と初診時の組織学的評価 (非 PBC 症例との比較)

390 例中 59 例 (15.1%) に EV/GV を認めた。内訳は初診時に EV/GV を認めたものが 27 例，経過中に確認されたものが 32 例であった。当科の非 PBC 16 例 (HBV 2 例，HCV 12 例，HBV+HCV 1 例，NASH 1 例) では，EV/GV 合併例 5 例 (31.3%) で，全例初診時に認めたものであった。

初診時に組織学的評価をした症例は PBC 12 例，非 PBC 5 例であった。図 1 にその内訳を示した。

図 1. 初診時の組織学的評価



Early stage (Scheuer 分類 I/II 期，F 分類 F1/2) は，PBC 9 例 (75.0%)，非 PBC 3 例 (60.0%) と PBC 症例で組織学的に早期の段階より EV/GV が発生することが判明した。

(2) 追跡症例における EV/GV の発生頻度と各種検査項目との関連

初診時に EV/GV 非合併例で 2 年以上経過が追えた 319 例 (観察期間中央値 7 年) 中 32 例 (10.0%) に EV/GV が発生した。症例全体の内訳を表 1 に示した。

表 1. PBC 319 例の臨床背景

	静脈瘤なし (n = 287)	静脈瘤あり (n = 32)	p 値
年齢	58.6 ± 11.4	59.4 ± 12.9	0.7450
性別	49 : 238	6 : 26	0.8255
掻痒あり	40 (14.4%)	10 (33.3%)	0.0078
腹水あり	2 (0.7%)	1 (3.3%)	0.1661
浮腫あり	5 (1.8%)	2 (6.7%)	0.0892
ALT (U/L)	64.3 ± 103.0	70.0 ± 63.1	0.0061
ALP (U/L)	637.5 ± 547.9	749.5 ± 473.4	0.0351
GGT (U/L)	275.8 ± 315.0	341.5 ± 294.7	0.0227
Alb (g/dL)	4.27 ± 0.39	4.02 ± 0.53	0.0472
Total Bil. (mg/dL)	0.80 ± 0.83	0.95 ± 0.70	0.0366
Plt. count (10 ⁴ /μL)	24.1 ± 17.2	20.7 ± 6.4	0.0749
IgM (mg/dL)	381.2 ± 264.2	516.4 ± 331.6	0.0195
AMA 陽性 n (%)	183 (79.6%)	24 (96.0%)	0.0459

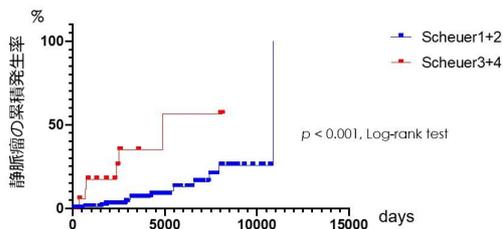
連続変数：Mann-Whitney U test
その他：Chi-square test

EV/GV あり症例では，なし症例に比し，掻痒あり (p=0.0078)，ALT・ALP・GGT・T-Bil・IgM が高値 (p<0.05)，血清アルブミンが低値 (p=0.0472)，AMA 陽性 (p=0.0459) の症例が有意に多かった。p<0.1 の因子を多変量解析に組み入れたところ，掻痒 (HR 3.745，95%CI 1.314-10.64，p=0.013)，血清アルブミン値 (HR 0.074，95%CI 0.020-0.280，p<0.001)，血小板数 (HR 0.860，95%CI 0.786-0.941，p=0.001) が独立した EV/GV 発生リスク因子として抽出された。

(3) EV/GV 発生と組織学的評価・UDCA 治療反応性との関係

2 年以上経過が追え，初診時に組織学的評価を行った 160 例における Scheuer 分類と EV/GV の発生について検討した。160 例の Scheuer 分類の内訳は (I 期 99 例/II 期 42 例/III 期 17 例/IV 期 2 例) であった。early stage (I/II 期) と advanced stage (III/IV 期) に分けると，advanced stage では EV/GV の発生リスクが高いことが判明した (log-rank test，p<0.001，図 2)。一方で，early stage でも長期観察により EV/GV を発生することが判明した。

図2 .Scheuer 分類からみた EV/GV 累積発生率



次に, Barcelona/Paris/Ehime criteria を用いて, UDCA 治療反応性と EV/GV 発生の関係を検討した. Paris criteria のみが, 基準を満たさない症例は満たす症例に比し有意に EV/GV 発生が多かった (log-rank test, $p=0.003$).

D. 考察

本研究では, 新潟 PBC 研究会 390 例のコホートによる EV/GV の検討を行った. 初診時に組織学的評価を行った症例の非 PBC 症例との比較では, 非 PBC 症例に比し, Scheuer 分類 I/II 期の early stage でも EV/GV が指摘される症例が多かった. これは早期の段階でも EGD を定期的に行う必要性を示唆するものである (Navasa M et al, J Hepatol 1987, 前田ら, 肝臓 1976).

経過中に新規発症した EV/GV 症例は 10.0%であり, これは既報と同様であった (高橋ら, 日門亢会誌 2011). EV/GV の発生リスク因子については, 掻痒・血清アルブミン低値・血小板低値が抽出された. 血液検査所見は既報と同様であったが (Ali AH et al, J Clin Gastroenterol 2011, Ikeda F et al, J Gastroenterol Hepatol 2012, Gao L et al. J Arch Med Sci 2017), 今回新たに抽出された掻痒については, 重要な自覚所見として認識する必要があると思われる.

EV/GV の累積発生率の検討では, 初診時

advanced stage (III/IV 期) の発生が有意に多いが, early stage (I/II 期) においても長期経過では発生しうることが判明した. 実際, 組織学的評価は初診時しか行っておらず, EV/GV 発生時における初診時からの組織学的進行の可能性も否定はできない. 本症は経過から見た病型として, 門脈圧亢進症先行型の存在も知られている. Early stage における長期経過での EV/GV 発生予測については, 今後の検討課題であると思われる.

各種 criteria における UDCA 治療反応性と EV/GV 発生の関係では, Paris criteria を満たさない症例の EV/GV 発生が有意に多かったことが判明した. EV/GV の発生予測に関しては, 従来の血液検査所見や掻痒のような自覚所見に加え, UDCA 治療反応性も加えた複数因子による評価をすることが重要であると思われる.

E. 結論

PBC の EV/GV 発生において, 早期の段階から定期的な EGD を施行することに加え, 今回見出した血液検査所見 (血清アルブミン値, 血小板数), 自覚所見 (掻痒), Paris criteria による UDCA 治療反応性等の多角的な発生予測が重要と考えられた.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) 上村博輝、高村昌昭、上村顕也、土屋淳紀、寺井崇二. Treatment choice and long-term prognosis for elderly PBC. The International Liver Congress 2019 Reed Messe Wien Congress & Exhibition Center 2019 年 4 月 11 日

2) 薛徹、横山純二、高綱将史、荒生祥尚

、上村博輝、坂牧僚、横尾健、上村顕也、土屋淳紀、高村昌昭、寺井崇二．原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の検討 第26回日本門脈圧亢進症学会総会 海峡メッセ 下関 2019年9月12日

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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学 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学 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 25 症例が登録された。

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

あった重篤な有害事象に関しては参加施設に報告する。

C．研究結果

登録症例 25 例 (2020 年 2 月時点)

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～令和 8 年 3 月 31 日(登録締切日：令和 3 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

京都大学(10 例)、東京女子医科大学(6 例)、東京大学(3 例)、東北大学(4 例)、京都府立医科大学(1 例)、福島県立医科大学(1 例)

自施設の 3 例で術前抗体強陽性であったが、リツキサン脱感作で抗体関連拒絶を回避しえた。これらの症例で抗ドナー抗体は消失した。そのうちの一例において、IgG のサブクラスを追跡したところ、クラス I は変化がなかったがクラス II は IgG 1 優勢から IgG 2 優勢に変化していた。

長期観察を継続する。

(倫理面への配慮)

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

D．考察

脱感作・肝移植後、サブクラススイッチが証明された。脱感作の機序の一つとして興味深い知見である。

非介入にも関わらず症例参加が予定より少ない。積極的な呼びかけが必要である。

現在帝京大学内事務局から定期報告のリマインドを実施しているが、研究者からも行う必要がある。

3.その他
該当せず

E．結論

術前感作症例における脱感作治療の有効性が示唆された。

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

執筆中

2. 学会発表

2020 米国移植学会（6月）に発表予定（アクセプト）

Hiroto Egawa et al. Dynamics of IgG Subclass as a mechanism of desensitization using rituximab for pre-sensitized patients undergoing LDLT
フィラデルフィア ペンシルバニアセンタ
ー 米国

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

原発性胆汁性胆管炎における症候化予測因子の検討

研究分担者 吉治 仁志 奈良県立医科大学消化器・代謝内科 教授

研究要旨:PBCにおいてELFスコアやNara基準を指標としたUDCA反応性は症候性PBC発症の予測因子となり得ることを報告する。

共同研究者

浪崎 正、藤永 幸久

奈良県立医科大学消化器・代謝内科

A．研究目的

我々はこれまでに、原発性胆汁性胆管炎(PBC)において、UDCA開始1年後の γ -GTP改善率を指標としたUDCA反応性(Nara基準)および肝線維化マーカーであるEnhanced Liver Fibrosis (ELF)スコアが予後予測因子に成り得ることを報告してきた。今回、PBCにおける合併症発症の予測因子について検討した。

B．研究方法

1991年1月から2017年12月に当科を受診したPBC患者307例のうち組織学的評価および各種肝線維化マーカー: Pro-C3、TIMP1、P-III-P、ヒアルロン酸(HA)、M2BPGi、4型コラーゲン7S(4C7S)、ELFスコア、Fib4 index、APRIおよび血小板(Plt)の測定が可能であった102例を対象とした。線維化マーカーやNara基準を指標としたUDCA反応性と掻痒感、食道静脈瘤、黄疸などの合併症発症との関係について検討を行った。組織学的病期はScheuer分類(SC)および中沼分類(NC)を用い、NCは肝線維化(F)および胆管消失(B)を各々4

段階に分けてスコア化し(score 0- score 3)、その合計で評価した。

(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の観察研究。

C．研究結果

PBC患者102例の診断時の平均年齢は 61.0 ± 10.8 歳、男性13例、女性89例。組織学的病期は、SC(stage 1/2/3/4:33/51/17/1例)、NC(stage 1/2/3/4: 6/38/53/5例)、Fスコア(score 0/1/2/3:19/60/22/1例)、Bスコア(score 0/1/2/3:9/36/39/18例)であった。我々がこれまでにPBCの予後因子と報告しているSC stage 3およびF score 2以上を診断する各種線維化マーカーについてのROC解析では、ELFスコアのAUROCが各々0.81(Cut off値10.1以上、感度92.9%、特異度66.7%)および0.84(Cut off値10.0以上、感度90.0%、特異度69.7%)で最も高かった。ELFスコア高値群(10.0以上)は低値群(10.0未満)に比べ、またUDCA反応不良群は反応良好群に比べ、合併症発症率は有意に高かった。

D．考察

ELFスコアやNara基準を指標としたUDCA反応性は症候性PBC発症の予測因子となる可

能性がある。

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

E . 結論

PBC において、ELF スコアは症候性 PBC 発症の予測因子となる可能性がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

1: Fujinaga Y, Namisaki T, Yoshiji H, et al. Identification of clinical risk factors for histological progression of primary biliary cholangitis. Hepatol Res. 2019;49:1015-1025

2. 学会発表

1: Fujinaga Y, Namisaki T, Yoshiji H. Identification of risk factors for histological progression with sequential liver biopsies in primary cholangitis patients. The International Liver Congress EASL, Austria April.12.2019.

2: 古川正統、守屋圭、吉治仁志. 原発性胆汁性胆管炎のウルソデオキシコール酸に対する反応性と腸内細菌叢の検討. 第 105 回日本消化器病学会総会 ANA クラウンプラザホテル金沢. 2019 年 5 月 9 日

3: 藤永幸久、浪崎正、吉治仁志. 原発性胆汁性胆管炎における ELF スコアの予後予測マーカーとしての可能性. 第 55 回日本肝臓学会総会 京王プラザホテル(新宿). 2019 年 5 月 31 日

4: 藤永幸久、浪崎正、吉治仁志. 原発性胆汁性胆管炎における症候化予測因子の検討. 第 23 回日本肝臓学会大会 神戸コンベンションセンター. 2019 年 11 月 22 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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

GWAS とトランスクリプトームの統合解析による原発性胆汁性胆管炎の病態解明

研究協力者 中村 稔 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専
攻肝臓病学講座/長崎医療センター臨床研究センター 教授/客員研究員
研究協力者 小森 敦正 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：我々は PBC の病態解明、新しい病型分類・治療標的の同定を目指して日本人 PBC の長期観察研究を行っている。今年度は、日本人 PBC-GWAS (PBC 1920 症例、コントロール 1770 例)データと肝生検組織のトランスクリプトーム (PBC 36 症例、正常肝 5 例) データを統合して、PBC 肝病変部で実際に働いている PBC 疾患発症経路の解析を行った。IPA 解析ソフトにより推測された疾患発症経路は、いずれのデータセットにおいても自然免疫、獲得免疫に関わるものであったが、それらに共通した最も有意な上流因子は IFNG と CD40L であった。また、トランスクリプトームの Hierarchical clustering により、PBC は疾患活動性の高い群と低い群に分類され、疾患活動性の高い群の上流解析で最も有意な因子は IFNG と CD40L であった。以上から、IFNG と CD40L は PBC の発症と活動性に関わる鍵分子であることが示唆され、その下流解析から、B 細胞に発現している TNFRSF13C が治療標的候補として同定された。

共同研究者

相葉 佳洋 長崎医療センター臨床研究センター
人見 祐基 星薬科大学薬学部微生物学教室
植野 和子 国立国際医療研究センター研究所

A．研究目的

欧米人、日本人、中国人の原発性胆汁性胆管炎 (PBC) のゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、現在まで 40 か所以上の疾患感受性遺伝子領域が同定されている。しかし、これらの領域にコードされている遺伝子から予測される疾患発症経路と肝組織のトランスクリプトームから予測される疾患発症経路との比較検討は十分になされていない。

今回、日本人 PBC-GWAS データとトランスクリプトームデータを統合して、PBC 肝病変で実際に働いている疾患発症経路、上流・下流因子の同定、治療標的の探索を行った。

B．研究方法

GWAS データセットは、GWAS (日本人 PBC 1920 症例、コントロール 1770 例) 解析で $P\text{-value} < 0.00001$ を示した 6760 SNPs の中から SNP 領域にアノテーションされた 261 遺伝子を選択した。トランスクリプトームデータセットは、肝生検組織の mRNA マイクロアレイ発現解析 (PBC 36 症例、正常肝 5 例) で正常肝に比べて発現が 2 倍以上変化している 1574 遺伝子 ($P < 0.05$) を選択した。疾患発症経路、上流・下流因子は IPA 解析ソフト

を用いて解析した。肝臓を構成する種々の細胞特異的遺伝子発現情報は、published data (Nat Commun 2018;9:4383)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究の遺伝子解析に関しては、“日本人原発性胆汁性肝硬変の発症・進展に関わる網羅的遺伝子解析(Genome-wide association study: GWAS)(承認日2010.10.4、承認番号22064)”、“原発性胆汁性胆管炎の病態解明のためのゲノムワイド関連解析 1,000症例の追加解析 (承認日2017.10.2 承認番号 29081)”で当長崎医療センター及び各参加施設での倫理審査委員会の承認を得た。検体は、各施設で連結可能匿名化された後に当長崎医療センターに提供されたが、当センターにも個人情報管理者をおき、患者情報の取り扱い、保護、管理には細心の注意を払った。研究計画の開示、研究協力の任意性と撤回の自由、解析結果の開示、カウンセリングなどは、各施設の“ヒトゲノム研究を含む遺伝子解析研究計画”の倫理指針に従った。

C . 研究結果

GWAS データセットとトランスクリプトームデータセットに共通した疾患感受性遺伝子は 27 遺伝子(HLA, IKZF3, PRKCB, etc.) 共通した疾患発症経路は 10 経路 (Th1, Th2 pathways, etc.) 共通した上流因子は 149 因子 (IL27, EBI3, etc.) であり、PBC 肝組織で発現変動している最も有意な上流因子は IFNG と CD40L であった。トランスクリプトームデータの Hierarchical clustering により、PBC は疾患活動性の高い症例と低い症例に分類され、両群で有意に発現が異なる 195 遺伝子の上流解析で最も有意な因子は IFNG と CD40L であった。IFNG と CD40L の下流解析から、B細胞に発現している TNFRSF13C

が治療標的候補として同定された。

D . 考察

GWAS とトランスクリプトームの統合解析により、PBC において疾患発症および活動性に中心的役割を果たしている上流因子(IFNG, CD40L)が同定でき、それらの下流に位置する治療標的を B 細胞上に同定できた。

E . 結論

本研究で確立した post-GWAS の解析手法は、今後の“科学的根拠に基づく PBC の病型分類と治療標的の同定”を目的とした臨床研究に重要な基盤を提供すものと思われる。

F . 研究発表

1. 論文発表

1 Kazuko Ueno, Yoshihiro Aiba, Yuki Hitomi, Shinji Shimoda, Hitomi Nakamura, Olivier Gervais, Yosuke Kawai, Minae Kawashima, Nao Nishida, Seik-Soon Kohn, Kaname Kojima, Shinji Katsushima, Atsushi Naganuma, Kazuhiro Sugi, Tatsuji Komatsu, Tomohiko Mannami, Kouki Matsushita, Kaname Yoshizawa, Fujio Makita, Toshiki Nikami, Hideo Nishimura, Hiroshi Kouno, Hirotaka Kouno, Hajime Ohta, Takuya Komura, Satoru Tsuruta, Kazuhiko Yamauchi, Tatsuro Kobata, Amane Kitasato, Tamotsu Kuroki, Seigo Abiru, Shinya Nagaoka, Atsumasa Komori, Hiroshi Yatsuhashi, Kiyoshi Migita, Hiromasa Ohira, Atsushi Tanaka, Hajime Takikawa, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, and Minoru Nakamura, PBC-GWAS Consortium in Japan. Integrated GWAS and mRNA Microarray Analysis Identified IFNG and CD40L as the Central Upstream Regulators

in Primary Biliary Cholangitis.
Hepatology Communications, vol 0, 1-15,
2020

2 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, Tani ai 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 9(1), 102, 2019

3 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 7(3), 515-532, 2019

4 中村 稔 特集 自己免疫性肝疾患 II 基礎 遺伝子 日本臨床 第78巻第1号 P16-26, 2020, 日本臨床社(東京)

2. 学会発表

1 Aiba Y, Ueno K, Hitomi Y, Kawashima M, Nishida N, Kawai Y, Komori A, Yatsushashi H, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M and PBC-GWAS consortium in Japan. The role of PRKCB in the development of primary biliary cholangitis. AASLD THE LIVER MEETING 2019. Hynes Convention Center, Boston, MA. 2019.11.08.

2 Shimoda S, Harada K, Nakamura M, M Eric Gershwin. Identification of novel biliary epithelial cell biomarkers in primary biliary cholangitis (PBC). AASLD THE LIVER MEETING 2019. Hynes Convention Center, Boston, MA. 2019.11.08.

3 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, O Gervais, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Integrated analysis of GWAS and mRNA expression array identified IFNG and CD40L as the most significant upstream-regulators in primary biliary cholangitis. The 69th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (ASHG 2019). The George R. Brown Convention Center, Houston, TX. 2019.10.15-19.

4 Nakamura M. Genetics of Autoimmune Liver Disease. APASL STC Tokyo 2019. Keio Plaza Hotel, Tokyo. 2019.04.19.

5 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, Tanaka A, Olivier Gervais, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M, PBC-GWAS

consortium in Japan. Pathway-Analysis Using Datasets of GWAS and mRNA Expression Array Identified IFNG as the Most Significant Upstream-Regulator in Primary Biliary Cholangitis. APASL STC Tokyo 2019. Keio Plaza Hotel, Tokyo. 2019.04.19.

6 Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Shimoda S, Tanaka A, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M, PBC-GWAS Consortium in Japan. POGlut1, The Effector Gene Driven by rs2293370 in Primary Biliary Cholangitis (PBC) Susceptibility Locus Chromosome 3q13.33 in the Japanese Population. APASL STC Tokyo 2019. Keio Plaza Hotel, Tokyo. 2019.04.19.

7 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, O Gervais, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M and PBC-GWAS Consortium in Japan.

Integrated analysis of GWAS and mRNA microarray identified IFNG and CD40L as the central upstream-regulators in primary biliary cholangitis. The International Liver Congress 2019 (ILC2019). Reed Messe Wien Exhibition & Congress Center, Vienna, Austria. 2019.04.10-14.

8 Aiba Y, Hitomi Y, Ueno K, Nakamura M. Role of PRKCB in the development of primary biliary cholangitis. The 48th Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology. Act City Hamamatsu President, Hamamatsu. 2019.12.13.

9 人見祐基, 河合洋介, 植野和子, 西田奈央, 川嶋実苗, 相葉佳洋, Olivier Gervais, Seik-Soon Khor, 築地 信, 長崎正朗, 中村 稔, 徳永勝士. 原発性胆汁性胆管炎 (PBC)

感受性遺伝子領域に起因する発症機序の解明におけるゲノム編集技術の応用. 日本人類遺伝学会第 64 回大会. 長崎ブリックホール, 長崎. 2019.11.07.

10 下田慎治, 原田憲一, 中村 稔. 新たな PBC 治療標的分子の同定と治療へのアプローチ. 第 55 回日本肝臓学会総会. 京王プラザホテル, 東京. 2019.05.31.

11 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 3 番染色体長腕 13.33 に位置する causal variant およびエフェクター遺伝子 POGlut1 の同定. 第 55 回日本肝臓学会総会. 京王プラザホテル, 東京. 2019.05.31.

12 相葉佳洋, 西田奈央, 人見祐基, 小森敦正, 八橋 弘, 中村 稔. 原発性胆汁性胆管炎の肝組織網羅的遺伝子発現データを用いた疾患感受性遺伝子ならびに疾患関連 pathway の解析. 第 55 回日本肝臓学会総会. 京王プラザホテル, 東京. 2019.05.31.

13 下田慎治, 原田憲一, 中村 稔. PBC 診断・治療バイオマーカーと新たな治療標的分子の確立. 第 105 回日本消化器病学会総会. 石川県立音楽堂, 金沢. 2019.05.11.

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)

研究分担者 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：骨粗鬆症を合併した原発性胆汁性胆管炎患者を対象とした前向き無作為化比較試験によって、ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブのビスホスホネート製剤に対する非劣性ないし優越性を検証することを目的としている。本研究により、原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目指す。

A．研究目的

原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis; PBC) は、中年以降の女性に好発する慢性胆汁うっ滞性肝疾患である。原因は自己免疫的機序が想定されているが不明な点も多く、進行すると肝硬変・肝不全へと至る難病である。PBC では脂溶性ビタミンの吸収障害のため骨粗鬆症が高率に合併することが知られていたが、患者の高齢化に伴い、近年骨粗鬆症が患者の QOL を低下させる要因として重大な問題になっている。現在の PBC 診療ガイドラインではビスホスホネート製剤が第一選択薬となっているが、アドヒアランスが必ずしも良好ではないことも指摘されている。

近年登場したデノスマブは、破骨細胞形成に必須の因子である receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) を特異的に阻害し、破骨細胞の形成を抑制することで骨吸収を抑制する、ビスホスホネート製剤と異なった機序の骨粗鬆症治療薬である。6ヶ月に1回皮下投与されるデノスマブの有効性はすでに報告されているが、PBC 患

者の骨粗鬆症を対象とした大規模な研究は世界的にみても例はない。本研究では、骨粗鬆症を合併した PBC 患者を対象とした前向き無作為化比較試験によってヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブのビスホスホネート製剤に対する非劣性ないし優越性を検証することを目的としている。

B．研究方法

研究デザインは、国内多施設共同、非盲検、無作為化、群間比較試験である。PBC 合併骨粗鬆症 80 例を対象に、デノスマブ投与群またはビスホスホネート製剤投与群に 1:1 に無作為化する。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。

主要評価項目は 12ヶ月後の骨密度変化率 (腰椎 L1-L4、大腿骨近位部)、ビスホスホネ

ート製剤に対するデノスマブの「非劣性」の検証をおこない、「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、骨代謝マーカーの変化率、骨・ミネラル代謝の変化、肝機能の変化、腎機能の変化、新規骨折の発生率、有害事象の評価である。

C．研究結果

2020年5月までに、計33例が無作為に割り付けられた(デノスマブ投与群17例、ビスホスホネート製剤16例)。試験期間は2022年3月31日まで(エントリー期間は2021年3月31日まで)であり、現在試験継続中である。

D．考察

試験終了後に全データの解析をおこなう。

E．結論

試験終了後に全データの解析をおこなう。

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。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

硬化性胆管炎の疫学調査・診療指針作成に関する研究

研究分担者 田妻 進 JA 広島厚生連尾道総合病院 病院長

研究要旨：硬化性胆管炎の疫学調査および診療指針作成に関する研究として、令和元年度は、1)PSC レジストリ構築、2) IgG4-SC 診療ガイドライン作成、3) 小児 PSC 実態調査を行った。1) 多施設共同レジストリ研究の整備、2) 岡崎班と合同で『Clinical practice guidelines for IgG4-SC』を策定、3) 単一施設における25年間の後方視的研究により小児PSCの予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併を明らかにした。

研究分担者・研究協力者・共同研究者
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)、水野 卓(東京大学消化器内科)、露口利夫(千葉県立佐原病院)、中沢貴宏(名古屋市立大学消化器代謝内科学)、能登原憲司(倉敷中央病院)、森 俊幸、鈴木 裕(杏林大学外科)、藤澤知雄、梅津守一郎(済生会横浜市東部病院)、大屋敏秀(中国労災病院)、菅野啓司、芹川正浩(広島大学)、田中 篤(帝京大学内科学講座)、滝川一(帝京大学医療技術学部・研究代表者)

A. 研究目的

硬化性胆管炎の疫学調査の遂行と解析による診断基準改定と診療ガイドライン策定を目的として、令和元年度は、1)PSC レジストリ構築、2) IgG4-SC 診療指針立案、3) 小児 PSC 実態調査を行った。

B. 研究方法

1) PSC レジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として、1) 各研究機関の長の許可、2) 被登録者候補の同

意、3) 患者情報の登録、4) 各研究機関からの試料(検体)の送付、5) 研究登録内容の確認、6) 血清バイオマーカーおよびゲノム解析の実施、および7) 評価項目：死亡・肝移植の有無、胆管癌・大腸癌発症の有無、およびそれらによる入院の有無、胆管炎、黄疸など臨床的イベント、およびそれらによる入院の有無、肝線維化の進展、EQ-5D-5L 調査とした。

(倫理面への配慮)

京都大学医学部倫理委員会承認番号:第G1202号。

2) IgG4-SC 診療指針立案

本研究班と岡崎班との共同作業として、Delphi 法、エビデンスレベルと推奨度はGrade system に準じて IgG4-SC 診療ガイドラインを作成した。各 CQ に A) Accept completely、B) Accept with some revision、C) Accept with major revision、D) Reject with revision、E) Reject completely の5段階で評価を行い、A+B が全体の80%を超えるまで討論修正を繰り返した。

3) 小児 PSC 実態調査

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

C . 研究結果

1) PSC レジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として体制が整った。

2) IgG4-SC 診療指針立案

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

3) 小児 PSC 実態調査

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

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

D . 考察

1) PSC レジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として体制が整った。

2) IgG4-SC 診療指針立案

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

3) 小児 PSC 実態調査

単施設後方視的研究ではあるが本邦の小児期発症 PSC 患者では、予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併であることが示唆された。

E . 結論

1) PSC レジストリ構築、2) IgG4-SC 診療ガイドライン策定を完了するとともに、3) 小児 PSC 実態調査から小児期発症 PSC 患者では、予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併であることが示唆された。

F . 研究発表

1. 論文発表

Umetsu S, Notohara K, Nakazawa T, Tsunoda T, Sogo T, Komatsu H, Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, Inui A, Fujisawa T. Long-term outcomes of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: A single-center experience in Japan. *Hepatol Res.* 49(12):1386-1397, 2019.

Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res.* 49(8):881-889, 2019.

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.* 26(1):9-42, 2019.

2. 学会発表

田妻進・難治性肝・胆道系疾患の研究、診療
の現状と課題 硬化性胆管炎と肝内結石の診
療と現状と課題～PSC および IgG4-SC 診療ガ
イドラインを中心に・第 55 回日本肝臓学会
総会 特別企画 2・東京京王プラザホテル・
2019 年 5 月 31 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

肝内結石症 第8期全国横断調査

研究分担者 田妻 進 JA 尾道総合病院 病院長
研究協力者 森 俊幸 杏林大学医学部消化器・一般外科 教授

研究要旨：肝内結石症は良性疾患でありながら完治が難しく、再発を繰り返すことが多い。今回、2017年に診療された肝内結石症例354例を対象に行われた全国多施設調査から肝内結石症診療の現状を報告する。高齢化と男性例の増加が進んでいた。結石遺残・再発率は高く、依然として難治性であることがわかった。診断に関して、腹部超音波検査、MRI/MRCP、ERC、バルンERC、PTC、PTCSが結石描出率80%以上と良好であった。低侵襲な腹部超音波検査やMRI/MRCPはスクリーニング検査として有用であり、ERCやバルンERC、PTC、PTCSは治療を前提として行うべきと思われた。治療では、非手術的治療のみが78%と手術治療の17%を大きく上回っていた。手術治療は肝切除術が最多であった(全症例の13%)。一方、内科治療では2006年でPTCSLが最多も(21%)、2011年調査ではERC(23%)がPTCSL(12%)を越え、2017年にはバルンERC(28%)が著増していた。ERCは結石遺残が76%と高いが、完全結石除去できれば再発率は0.7%と良好であった。死亡例は13例でありそのうち8例が癌死であった。症例の82%が日常生活の支障なく、76%が社会復帰していた。

共同研究者 鈴木 裕 杏林大学医学部消化器・一般外科 准教授

A．研究目的

肝内結石症は良性疾患でありながら再発を繰り返すことが多い。また、胆管炎や肝内胆管癌、肝硬変など、臨床経過に大きな影響を与える合併症を併発する。

研究班では過去7回の全国横断調査を施行している。前回の第7期全国横断調査(2013年)から6年が経過したため、今回新たな全国多施設横断調査を行い、肝内結石症診療の現状を把握し解析することが本研究の目的である。

B．研究方法

本研究はRetrospective studyとして行われ、一次調査と二次調査よりなる。対象は2017年1月から12月の1年間に診療された肝内結石症症例である。

まず、本研究班班員所属施設、日本胆道学会指導施設、日本消化器病学会認定施設、日本消化器外科学会認定施設の合計2,228施設に一次調査として本調査参加の意

思確認、肝内結石症症例の有無と症例数、全胆石症(胆嚢結石、総胆管結石、肝内結石)の症例数について調査した。

つづいて、一次調査で肝内結石症があると回答があり、かつ本研究に参加可能である施設に対し、個々の症例の詳細な調査を二次調査として行った。調査項目は、患者背景(年齢、性別、併存疾患、胆道疾患の既往、胆道再建の有無)、肝内結石症の病状(診断日、臨床症状、分類(IE分類、LR分類)、胆管狭窄・拡張、肝萎縮の部位、結石種類)、合併症、肝内胆管癌の有無、治療内容、治療後の症状、転帰。

(倫理面への配慮)

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および、人を対象とする医学研究に関する倫理指針に従って本研究を実施する。各施設から返送された調査票は鍵のかかるキャビネットで保管し、データは匿名化しファイルもパスワードロックされる。また、本研究は杏林大学医学部倫理委員会によって審査され、承認を得ている(承認番号1039)。

C. 研究結果

表1. 患者背景の変遷

	期間	症例数 (1年あたり)	年齢	男女比	遺残・再発	胆管癌 合併
第1期	1975-84	4191 (419)	55	1:1.2		
第2期	1985-88	1813 (453)	58	1:1.16	24%	
第3期	1989-92	1841 (460)	59	1:1.3	22%	5.2%
第4期	1993-95	467 (156)	60	1:1.2	20%	4.3%
第5期	1998	473	63	1:1.16	21%	2.5%
第6期	2006	336	63	1:0.95	19%	5.9%
第7期	2011	299	64	1:0.91	30%	1.3%
第8期	2017	354	69	1:0.72	35%	1.7%

二次調査は114施設・378例の回答があった。そのうち、対象期間外1例、2017年の時点で肝内結石がない20例、調査票に診療情報の記載がなかった3例を除いた354例を登録した。

過去の7回の調査との変遷を見ると、症例数は変化なく、高齢化と男性例の増加がみられた。肝内胆管癌は6例(1.7%)に認められた。結石遺残・再発率は35%と依然として高く、難治性の疾患であることが分かった(表1)。また、今回

の354例のうち初発例(248例(70.1%))が再発例(81例(22.9%))よりも多いことが分かった。

胆道再建の既往がある症例は、第6期調査(2006年)では25%、第7期調査(2011年)では24%であったのに対し、本調査では175例(49%)と胆道再建例の増加が著しかった。胆道再建の原因は先天性胆道拡張症が54例と最多であった(表2)

表2. 胆道再建の原因疾患(重複含む)

先天性胆道拡張症	54 (30.9%)	先天性胆道閉鎖症	3 (1.7%)
膵癌	24 (13.7%)	肝細胞癌	2 (1.1%)
IPMN	16 (9.1%)	肝内胆管癌	2 (1.1%)
肝外胆管癌	14 (8.0%)	胆嚢結石症	2 (1.1%)
総胆管結石	13 (7.4%)	肝門部胆管癌	2 (1.1%)
乳頭部癌	12 (6.9%)	SPN	1 (0.6%)
肝内結石症	5 (2.9%)	十二指腸癌	1 (0.6%)
胆嚢癌	5 (2.9%)	肝血管腫	1 (0.6%)
肝硬変	4 (2.3%)	肝奇形腫	1 (0.6%)
膵神経内分泌腫瘍	3 (1.7%)	良性胆管狭窄	1 (0.6%)
胃癌	3 (1.7%)	膵腫瘍	1 (0.6%)
慢性膵炎	3 (1.7%)	不明	6 (3.4%)
術中胆道損傷	3 (1.7%)		

臨床症状は発熱が128例(36.2%)と最多であり、腹痛が107例(30.2%)と続いた(表3)。そのほか、黄疸が19例(5.4%)、嘔気・嘔吐が6例(1.7%)、肝機能障害が5例(1.4%)であった。

表3. 臨床症状

発熱	128 (36.2%)
腹痛	107 (30.2%)
黄疸	19 (5.4%)
嘔気・嘔吐	6 (1.7%)
肝機能障害	5 (1.4%)

続いて診断モダリティと診断精度について解析した(表4)。最も施行されたモダリティは造影CT(218例)であり、MRI/MRCP(159例)、単純CT(156例)、腹部超音波検査(135例)が続いた。描

出率はPTC(100%)、PTCS(100%)、バルンERC(95.5%)、MRI/MRCP(86.8%)、腹部超音波検査(84.4%)、ERC(83.3%)が良好であった。

表4. 診断モダリティと診断精度

	US	単純CT	造影CT	DIC-CT	MRI/MRCP	ERC	バルンERC
施行数	135	156	218	10	159	108	66
診断数	114	107	153	7	138	90	63
描出率	84.4%	68.6%	70.1%	70.0%	86.8%	83.3%	95.5%
	PTC	POCS	PTCS	EUS	術中所見	病理	
施行数	20	7	14	4	12	1	
診断数	20	5	14	3	11	1	
描出率	100%	71.4%	100%	75.0%	91.7%	100%	

治療を要したのは260例(73.4%)であった。過去の調査と比較すると非手術的治療の増加が顕著であり、本調査では78%に非手術的治療のみが行われた(図1)

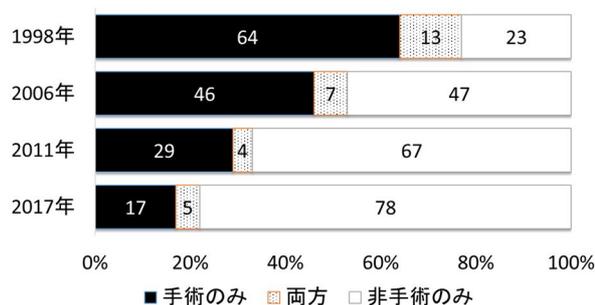


図1. 手術治療と非手術治療

治療内容の変遷を見ると、手術的治療は肝切除術が13%と最多であった。一方、非手術的治療はバルンERCによる治療が28%と最も多く行われ、ERC

(22%)と合わせると半数が経口的内視鏡治療が選択されていた。また、PTCSLは年々減少しており、本調査では7%であった(表5)。

表5. 治療法の変遷

	第2期	第3期	第4期	第5期	第6期	第7期	第8期
手術的							
肝切除術	44%	50%	51%	30%	36%	14%	13%
胆管消化管吻合術	27%	22%	26%	16%	8%	4%	3%
総胆管切開切石	50%	44%	35%	19%	8%	1%	2%
乳頭形成術	5%	3%		1%			
非手術的							
PTCSL	9%	15%	23%	15%	21%	12%	7%
ESWL	2%	3%	4%	0.2%	6%	1%	5%
経口胆道鏡	-	2%	2%	1%	5%	1%	3%
ERC	-	-	-	0.2%	6%	23%	22%
バルンERC	-	-	-	-	-	2%	28%
術後胆道鏡	-	-	10%	7%	2%	0.3%	0
UDCA 内服	-	-	-	-	8%	42%	38%

治療法別の成績では、肝切除術は結石遺残率が5%、結石再発が6%であった（表6）。また、ERCは結石遺残率が73%と高率であったが再発率は0.7%と良好な結果であった。バルンERCは結石遺残率が27%、再発率が22%であった。

表6．治療法別の成績

治療法	遺残	再発
手術的		
肝切除術	5% (2/37)	6% (2/36)
非手術的		
ESWL	67% (2/3)	0% (0/1)
PTCSL	19% (4/21)	24% (4/17)
POCS	33% (2/6)	0% (0/4)
ERC	73% (41/56)	0.7% (1/15)
バルンERC	27% (22/81)	22% (12/59)
合計	34% (89/258)	12% (20/164)

複数モダリティ施行例除く
結石再発：遺残例を除く

転帰に関して、死亡例は13例（3.7%）であった。男性8例、女性5例で、年齢中央値は74歳（51～93歳）であった。死因の最多は悪性腫瘍で膵癌が最多であった（表7）。289例（81.6%）は日常生活の支障なく、270例（76.3%）が社会復帰を果たしていた。

表7．肝内結石症の死因

膵癌	3例
肝外胆管癌	2例
肺癌	1例
胃癌	1例
原発不明癌	1例
肝不全	1例
胆管炎	1例
敗血症	1例
腎盂腎炎	1例
消化管出血	1例

D．考察

本調査において、肝内結石症の特徴と診断、治療の現状が把握され解析された。

肝内結石症は日常臨床において診療する機会が減ってきたため、多くの臨床医からは症例数が減少してきたと思われる。しかし、本調査では症例数は経時的な全国調査では変化がないことが分かった。しかも、その7割が初発であり、再発例だけでなく新規症例の増加が証明された。その大きな理由として、胆道再建の既往がある二次性肝内結石症の増加があげられる。胆道再建の原因は先天性胆道拡張症における分流手術が最多であることには変わりないが、およそ7割はそれ以外が原因であり、胆道再建後の二次性肝内結石症は今後も増えていくと思われる。

診断に関して、腹部超音波検査、CT（単純、造影）、MRI/MRCPが多く施行されていた。また、描出率が80%をこえたモダリティは腹部超音波検査、MRI/MRCP、ERC、バルンERC、PTC、PTCSであった。腹部超音波検査とMRI/MRCPは低侵襲なモダリティであり、スクリーニング検査として有用であると思われる。

一方、ERC、バルンERC、PTC、PTCSは診断単独を目的として施行するには侵襲度の高いモダリティである。そのため、ある程度治療を前提として施行されるべきである。

治療に関して、内科的治療、とくに内視鏡を用いた治療の増加が著しい。そのなかでもバルンERCによる結石除去術が本調査では最多であった。二次性肝内結石症の増加がこの結果となっていると思われる。内視鏡治療、とくにERCは結石遺残率が73%と高い。しかし、完全結石除去が得られると、再発率は0.7%と良好な成績であることが分かった。肝内結石症は結石の下流胆管に狭窄を呈することが多く、経乳頭的な内視鏡治療では狭窄を越える必要があるため、結石遺残率が高い結果となっていると思われる。末梢の分枝胆管内の結石の場合、目

的とする胆管枝へのカニューレションが困難な場合もある。その際は、経乳頭の治療に固執せず、ESWLによる結石破砕やPTCSLなどの経皮的内視鏡治療などを組み合わせて治療することが、成績向上につながると思われた。

E . 結論

肝内結石症は高齢化と男性例の増加が進んでいた。結石遺残・再発率は高く、依然として難治性であることがわかった。腹部超音波検査とMRI/MRCPは低侵襲で診断精度も高く、スクリーニング検査に有用である。治療については非手術的治療がさらに増え、特にバルンERCの増加が著明であった。

(症例登録協力施設)

JA 広島総合病院消化器内科
JA 広島総合病院外科
JA 長野厚生連 北信総合病院内科
JA 長野厚生連 北信総合病院外科
JCHO 札幌北辰病院消化器内科
JCHO 滋賀病院消化器内科
秋田厚生医療センター消化器内科
秋田大学医学部附属病院消化器外科
朝倉医師会病院消化器内科
茨城県立中央病院外科
岩国医療センター外科
岩手医科大学附属病院消化器・肝臓内科
石巻赤十字病院外科
魚沼基幹病院消化器内科
愛媛県立中央病院消化器内科
岡山赤十字病院消化器外科
大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵外科
大阪赤十字病院外科
金沢大学肝胆膵移植外科
金沢大学消化器内科
鹿児島大学病院消化器内科
鹿児島大学病院消化器乳腺甲状腺外科
川崎医科大学附属病院肝胆膵内科
柏市立柏病院外科
関西医科大学内科学第三
杏林大学医学部消化器・一般外科
菊川市立総合病院内科
京都大学医学部附属病院消化器内科
勤医協中央病院消化器外科

北播磨総合医療センター消化器内科
北里大学メディカルセンター消化器外科
霧島市立医師会医療センター消化器内科
木戸病院外科
岐阜県立多治見病院外科
岐阜市民病院消化器内科
岐阜大学医学部附属病院消化器外科
熊本大学消化器内科
群馬大学附属病院肝胆膵外科
慶應義塾大学病院外科
慶應義塾大学病院消化器内科
古賀総合病院外科
佼成病院内科
公立小浜病院外科
公立置賜総合病院外科
高知大学外科 1
高知病院外科
神戸大学消化器内科
済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科
済生会前橋病院外科
済生会唐津病院外科
済生会富山病院外科
堺市立総合医療センター消化器内科
埼玉医科大学病院消化器肝臓内科
札幌医科大学附属病院消化器内科
彩の国東大宮メディカルセンター消化器内科
彩の国東大宮メディカルセンター外科
埼玉医大国際医療センター消化器内科
市立横手病院消化器内科
市立東大阪医療センター消化器外科
市立函館病院消化器外科
市立豊中病院外科
滋賀医科大学医学部附属病院消化器外科
信州上田医療センター消化器内科
信州大学医学部附属病院消化器外科
新古賀病院消化器内科
東京慈恵会医科大学附属第三病院外科
順天堂大学医学部附属練馬病院総合外科
昭和大学江東豊洲病院消化器内科
仙台オープン病院消化管・肝胆膵内科
仙台オープン病院消化器外科
宝塚第一病院外科
千葉ろうさい病院外科
千葉市立海浜病院消化器内科
津山中央病院内科
帝京大学医学部附属病院内科

十和田市立中央病院外科
東京医科大学病院肝胆膵外科
東京臨海病院消化器内科
東邦大学医療センター大橋病院消化器内科
東北大学病院消化器内科
東京大学医学部附属病院肝胆膵外科
長崎医療センター外科
長浜赤十字病院外科
長野赤十字病院消化器内科
奈良県立医科大学附属病院第3内科
名古屋市立西部医療センター消化器内科
名古屋市立東部医療センター消化器内科
新潟県立がんセンター内科
新潟大学医歯学総合病院消化器内科
新潟大学医歯学総合病院消化器外科
日本赤十字社和歌山医療センター消化器内科
阪和住吉総合病院外科
半田市立半田病院消化器内科
浜松赤十字病院消化器内科
広島大学病院総合内科・総合診療科
広島大学病院消化器外科
広島大学病院消化器内科
船橋市立医療センター外科
藤沢湘南台病院外科
富士川病院内科
福山医療センター消化器内科
福島県立医科大学附属病院消化器内科
碧南市民病院外科
防府胃腸病院消化器外科
丸山記念総合病院消化器外科
松下記念病院消化器内科
松山赤十字病院肝胆膵内科
宮崎大学医学部附属病院肝胆膵外科
三重大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科
明和病院外科
山形県立中央病院消化器内科
山口大学医学部附属病院消化器・腫瘍外科
山口労災病院消化器内科
和歌山県立医科大学附属病院消化器内科

全国調査からみた肝内結石症診療
の現況・第55回日本胆道学会学術
集会・名古屋国際会議場・2019年10
月4日

- 鈴木 裕、森 俊幸、ほか・全国42
年間の解析からみた肝内結石症診
療の変遷と現状・第17回日本消化
器外科学会大会・神戸コンベンショ
ンセンター・2019年11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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表

- 鈴木 裕、森 俊幸、ほか・最新の

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

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。

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

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2019年12月までの間、PSCに対して肝移植を施行され当科でフォローされた全症例を解析の対象とした。

(2)当該症例のうち、当科で肝移植を施行した群の患者背景を検討し、その累積生存率・累積再発率についてカプラン・マイヤー法を用いて解析した。また、移植後にPSCの再発を認めた症例について詳細を検討した。

C．研究結果

(1) 1996年から2019年末までに当院において肝移植は677例施行された。そのうちPSC症例は38例（5.6%）であった。

(2) 当科にて肝移植を施行された38例に関して、年齢の中央値は31(19-61)歳、性別は男性26例(78%)、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。38例中18例(47%)に潰瘍性大腸炎の合併を認めた。ドナーはきょうだい12名(32%)、両親が12名(32%)、子が3名(8%)、配偶者が5名(13%)、脳死肝移植を含むその他が6名であった。40%の症例で第一親等ドナーからのLDLTであった。当該38例の移植後観察期間の中央値は12.2(0.5-17)年で、累積生存率は5年93%、10年69%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25%、10年33%であり38例中17例(45%)に再発を認めた。再発までの期間の中央値は4.3(1.1-6.1)年だった。再発した17例のうち、期間中に13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。

I

III. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

III. 研究発表

1. 論文発表[1-4][1, 5-19]

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.

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

【国際学会】

Nobuhisa Akamatsu, Kiyoshi Hasegawa,
Hiroto Egawa
Living-donor liver transplantation for
PBC and PSC in Japan

2019APSL single topic conference on
Liver Immunology and Genetics, Tokyo,
Japan, April 2019

【国内学会】

富樫順一、赤松延久、長谷川潔
SF-031-2 Liver transplantation for
sutosomal 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・带状疱疹ウイルス (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

0-05-4 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

0-141-06 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）

市田晃彦、長谷川潔

K4-4 肝細胞癌に対する生体肝移植 - 移植適用基準・腫瘍マーカーの意義について

三原裕一郎、長谷川潔

K2-3 拡大後区域グラフト（後区域+S8背側領域）を用いた生体肝移植

高橋龍玄、長谷川潔

PD3-3 当科における既存ドナー特異的抗体陽性の生体肝移植の現状と成績

斐成寛、長谷川潔

PD1-6 急性肝不全診療の内科的治療 内科・移植外科連携診療を行う視点から

斐成寛、長谷川潔

WS6-4 アルコール性肝硬変に対する肝移植：当科の取り組みと成績

赤松延久、長谷川潔

WS5-6 原発性硬化性胆管炎(PSC)に対する肝移植の全国調査

赤松延久、長谷川潔

SY3-4 生体部分肝移植術における門脈再建近内症例に対する工夫

中沢祥子、長谷川潔

SY1-7 女性肝胆膵外科医の立場からみた当教室の肝移植

長田梨比人、長谷川潔

SY2-7 生体肝移植後のDe novo悪性腫瘍に関する検討と課題

真木治文、長谷川潔

WS1-8 当科における、マージナルドナーを用いた脳死肝移植の成績

以上、第37回日本肝移植学会（メルパルク京都、京都、2019年7月）

赤松延久、長谷川潔

07-1 原発性硬化性胆管炎(PSC)に対する肝移植の現状

真木治文、長谷川潔

P2-13 骨髄性プロトポルフィリン症に対して
生体肝移植を施行した 1 例

三瓶裕次、長谷川潔

P2-65 東大組織バンクにおける凍結保存同種
心臓弁・血管保存・供給の実績と現状

斐成寛、長谷川潔

09-5 B 型肝硬変生体肝移植例における HBV
再活性化 22 年間の観察研究

以上、第 55 回日本移植学会総会（広島国
際会議場、広島、2019 年 10 月）

IV . 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

門脈血行異常症に関する定点モニタリング調査

研究協力者	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准教授
研究分担者	橋爪 誠	九州大学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	東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野	准教授
研究協力者	鹿毛 政義	久留米大学先端癌治療センター	客員教授
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	奈良県立医科大学消化器・代謝内科	教授
研究協力者	北野 正剛	大分大学	学長

研究要旨：2018年度より、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設（班員の所属施設および日本門脈圧亢進症学会・評議員の所属施設）を「定点」として、門脈血行異常症の新患例を継続的に登録し、登録患者の臨床情報を2年毎に更新して登録するシステム（定点モニタリング調査）に着手した。

2019年1月にEDCシステムが完成し、協力医療機関20施設に対して、2016年以降の該当患者につき、入力依頼を行った。2020年3月9日時点までに合計32人（IPH：14人、EHO：2人、BCS：16人）の患者が登録された。このうち、2016年～2019年に門脈血行異常症と診断された新患数は、合計10人（IPH：2人、EHO：1人、BCS：7人）であった。

BCS患者7人の臨床疫学特性に関して、男性は4人（57%）、年齢は28～50歳（中央値33歳）、家庭内同病者あり0人、喫煙者3人（43%）、飲酒者2人（29%）、手術歴あり0人、確定診断時の症状として、腹水2人（29%）、浮腫1人（14%）、胸腹壁静脈怒張1人（14%）、黄疸2人（29%）、肝機能異常6人（86%）、全身倦怠感2人（29%）、腹痛3人（43%）に認めた。内視鏡所見として、食道静脈瘤を6人（86%）に認めたが、胃静脈瘤や異所性静脈瘤を認めたものはいなかった。閉塞・狭窄部の治療は、5人（71%）に施行されており、4人がバルーンカテーテルによる拡張術、1人は肝移植を受けていた。

門脈血行異常症は、稀少疾患であり、登録数の蓄積には時間を要する。しかし、本調査は、登録数の蓄積により、門脈血行異常症の実態をあらゆる貴重なデータベースとなることが期待される。また、その際には、疾患重症化（手術や死亡など）の規定因子を検討することも可能となろう。

A．研究目的

難病の疫学像を明らかにするという目的には、1) 疾病の発症率・患者数を推計すること、2) 疾病の臨床疫学特性（家族集積性、地域分布、重症患者の割合、治療状況などの予後）を検討すること、が含まれる。これらの目的を達成するには、全国疫学調査が最も精度の高い手法であるが、全国疫学調査は多大な費用労力を要することから頻回に行う

のは困難であるという限界がある。1) 疾病の発症率や患者数の推計は、特定疾患医療受給者証の所持者数から検討可能である。2) 疾病の臨床疫学特性の検討に関しても、特定疾患医療受給者証の申請時に提出される臨床調査個人票を用いた検討で、ある程度、推計することは可能であるが、門脈血行異常症の臨床調査個人票は Budd-Chiari 症候群（BCS）や特発性門脈圧亢進症（IPH）の中等

症以上の患者のみに適用されているシステムであり、各疾患の軽症患者や肝外門脈閉塞症（EH0）の患者に関するデータはないという限界点を有する。

そこで、2018 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ため、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設（班員の所属施設および日本門脈圧亢進症学会・評議員の所属施設）を「定点」として、門脈血行異常症の新患例を継続的に登録し、登録患者の臨床情報を2年毎に更新して登録するシステム（定点モニタリング調査）に着手した。

B．研究方法

協力医療機関 20 施設において、2016 年以降に初めて門脈血行異常症と診断された者（他院からの紹介患者も含む）について、Viedoc 4 を通じた EDC システムにより、以下の情報を入力して、患者情報の登録を行う。
登録時の入力項目：診断名、性別、生年月、発症日、診断日、身長、体重、家族歴、飲酒、喫煙、輸血・手術・既往歴、確定診断時の症状、各種検査所見（血液・上部消化管内視鏡・画像所見）、重症度、治療内容など

また、2年毎に、登録患者の臨床情報を入力して、更新を行う。更新時の入力項目は、以下の通りである。

更新時の入力項目：症状、各種検査所見（血液・上部消化管内視鏡・画像所見）、重症度、治療内容、生存・死亡など

（倫理面への配慮）

1）本研究で収集した情報は、研究成果を報告するまでの間、個人情報の漏洩、盗難、紛失が起らないよう研究責任者、実施分担者の所属施設において厳重に保管する。また、解析の際には情報を総て数値に置き換え、個人が特定できないようにする。

2）本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施する。また対象者には、不利益を蒙ることなく協力を拒否できる機会を保障する。

3）本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：3774）。また、班員の所属施設においても必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

2019 年 1 月に EDC システムが完成し、各協力医療機関に対して、2016 年以降の該当患者の臨床情報につき、入力依頼を行った。同年 6 月に入力依頼のリマインドを行い、同年 12 月には 2 回目のリマインドおよび 2019 年の該当患者についての入力依頼を行った。2020 年 3 月 9 日時点までに合計 32 人（IPH：14 人、EH0：2 人、BCS：16 人）の患者が登録された。このうち、2016 年～2019 年に門脈血行異常症と診断された新患数は、合計 10 人（IPH：2 人、EH0：1 人、BCS：7 人）であった。

BCS 患者 7 人の臨床疫学特性に関して、男性は 4 人（57%）、年齢は 28～50 歳（中央値 33 歳）、家庭内同病者あり 0 人、喫煙者 3 人（43%）、飲酒者 2 人（29%）、手術歴あり 0 人、確定診断時の症状として、腹水 2 人（29%）、浮腫 1 人（14%）、胸腹壁静脈怒張 1 人（14%）、黄疸 2 人（29%）、肝機能異常 6 人（86%）、全身倦怠感 2 人（29%）、腹痛 3 人（43%）に認めた。内視鏡所見として、食道静脈瘤を 6 人（86%）に認めたが、胃静脈瘤や異所性静脈瘤を認めたものはいなかった。閉塞・狭窄部の治療は、5 人（71%）に施行されており、4 人がバルーンカテーテルによる拡張術、1 人は肝移植を受けていた。

D．考察

門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設 20 施設を「定点」として、門脈血行異常症患者を登録するシステムを開始した。2019 年 1 月に登録システムが完成し、2020 年 3 月までの期間、少しずつ登録患者は増えているものの、門脈血行異常症の稀少疾患という特性のために、登録数の蓄積にはかなり

の時間を要することが考えられた。しかし、本調査は、登録数の蓄積により、門脈血行異常症の実態をあらゆる貴重なデータベースとなることが期待される。また、その際には、疾患重症化（手術や死亡など）の規定因子を検討することも可能となろう。

E．結論

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ため、20施設の協力のもと、2018年度より定点モニタリング調査を実施中である。

F．研究発表

1. 論文発表

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

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

術前肝静脈の評価が困難であった全肝静脈閉塞型 Budd-Chiari 症候群の 1 例

研究分担者 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

研究要旨：我々は、Budd-Chiari 症候群に対して独自に開発した手術を行い、その良好な成績を報告してきた。手術適応は、術前に再開通できる肝静脈が存在することであるが、閉塞した肝静脈に血流が少ない場合、術前に造影検査で肝静脈を同定することは困難である。今回、術前肝静脈の評価が困難であった造影剤アレルギーのある全肝静脈閉塞型 Budd-Chiari 症候群に対し、血管内超音波検査および単純 MRI、4D MRI にて肝静脈を同定した。食道静脈瘤治療期間中に肝静脈の血栓化、狭小化が進行したため、術中十分な肝静脈の再開通は得られなかった。しかしながら、術後の 4D MRI、血管内超音波検査にて中肝静脈の再開通が確認され、術後良好な肝機能改善が得られた。

共同研究者

稲福 斉 琉球大学 講師

A．研究目的

術前の肝静脈の同定、評価が困難であった全肝静脈閉塞型 Budd-Chiari 症候群の 1 例を報告し、閉塞肝静脈に対する血管内超音波検査および単純 MRI、4D MRI の有用性を検討する。

B．研究方法

患者は 30 代、男性。腹痛・下痢を主訴に近医受診したところ、門脈圧亢進症を指摘された。造影 CT にて、下大静脈は開存しているものの、肝静脈は 3 本とも描出されなかった。腹部超音波検査では、右肝静脈は同定できず、左および中肝静脈は狭小化し下大静脈との連続はなかった。Budd-Chiari 症候群の診断にて当科紹介となった。前医での造影 CT 後にアレルギー症状を認めていた。入院時の

血小板、総ビリルビンおよび ICG15 分値はそれぞれ 12.6 万/ μ L、7.2mg/dl および 74%であった。血管内超音波検査で下大静脈より約 1cm 離れた部位に 2 本の肝静脈と思われる血管内腔を確認した。単純 MRI にて左および中肝静脈を同定、内腔の狭小化を認めるものの、手術にて再開通可能と判断した。さらに MRI の多時相イメージである 4D PCA(phase contrast angiography)にて下大静脈の狭小化を認めた。術前に食道静脈瘤に対する治療を行い、手術を行った。術中所見では、細い肝静脈のみ再開通し、十分な径の肝静脈は開存できなかった。食道静脈瘤治療期間中に肝静脈の血栓化および狭小化が進行したと考えられた。下大静脈は自己心膜にてパッチ拡大し、手術を終了した。術後は単純 MRI、4D PCA および血管内超音波検査にて肝静脈を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、介入を行わない既に匿名化されたデータのみを用いる症例報告である。

C. 研究結果

術後は腹水コントロールに難渋するも、肝機能改善につれて腹水は著明に減少した。術後の単純 MRI 検査では、術前 MRI で確認できた左および中肝静脈は血栓化の進行および内腔狭小化の進行を認めた。術前の食道静脈瘤治療期間中に病変が進行していたことが示唆された。しかしながら、4D PCA にて中肝静脈の下大静脈への再開通および下大静脈狭小化の改善を確認した。しかしながら、MRI では中肝静脈-下大静脈開口部の評価が不十分であったため、結果案内超音波検査を施行したとこと、中肝静脈から下大静脈への血流が確認された。手術後の血小板、総ビリルビンおよび ICG15 分値はそれぞれ 25.3 万/ μ L、2.2g/dl、2.2mg/dl および 60%と改善した。特に合併症なく軽快退院となった。

D. 考察

Budd-Chiari 症候群において、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、造影剤アレルギー患者において特に有用である。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が、我々の症例もこの技術により下大静脈狭窄および術後に再開通した肝静脈の評価に有用であった。4D PCA の時相をうまく調整できれば、BCS 患者の肝静脈血流や IVC の血流だけでなく、側副血行路の血流や方向も確認でき、BCS の術前術後の血行動態解明に有効となる可能性が示唆された。ただし、4D PCA

においてはその時相の設定が難しく、その結果撮影に時間を要するため患者への負担がかかり、今後のさらなる経験が必要である。また、MRI では、肝静脈-下大静脈接合部の評価や血流の評価が不十分である場合があり、かかる症例には血管内超音波検査(ドップラー)が有用と考えられた。

E. 結論

術前の肝静脈の同定、評価が困難であった全肝静脈閉塞型 Budd-Chiari 症候群の 1 例を報告した。単純 MRI、4D PCA および血管内超音波検査は造影剤アレルギー患者にも安全に行うことができ、閉塞肝静脈の評価および術後の血流評価に有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

稲福 齊・Budd-Chiari 症候群・新臨床静脈学・第 1 版・464-9・2019 年 10 月 31 日

2. 学会発表

稲福 齊・Budd-Chiari 症候群の閉塞肝静脈診断における MRI の有用性・日本静脈学会・ウインクあいち・2019 年 7 月 5 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
研究協力者 佐々木 英之 東北大学病院小児外科 講師

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・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」のなかで、とくに「肝外門脈閉塞症」を焦点をあてて、小児領域の英文文献検索を行って、現在のエビデンスの状況を確認した。

今回の検索結果からは、現時点では良質なエビデンスを構築するだけの報告には乏しいことが判明した。今後は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

前年度に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。

今年度は、3疾患のなかでも小児期にも症

例がある肝外門脈閉塞症についての文献検索を英文文献中心に実施して、検討を進めた。今回は小児症例を中心に検討することを目的として、PubMedで「extrahepatic portal vein obstruction」「children」をキーワードとして検索した。また近年治療法として注目されている「Meso-Rex shunt」もキーワードとして検索を行った。

(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

PubMedでの検索の結果を表1に示す。

表1 PubMedでの検索結果

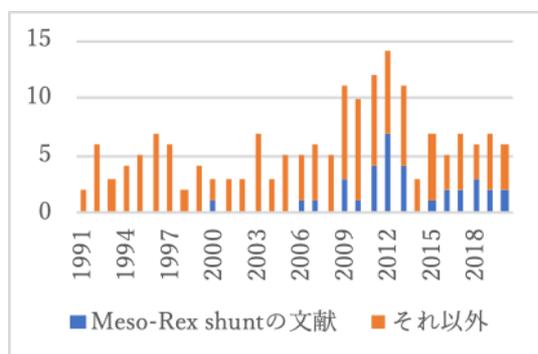
Search number	Query	Results
---------------	-------	---------

1	extrahepatic portal vein obstruction	602
2	meso-rex shunt	45
3	rex shunt	106
4	children	2,646,244
5	(meso-rex shunt) OR (rex shunt)	106
6	(extrahepatic portal vein obstruction) AND (children)	243
7	((extrahepatic portal vein obstruction) AND (children)) AND ((meso-rex shunt) OR (rex shunt))	40

検索結果より小児の肝外門脈閉塞症の英文論文は243件で、うち40件がmeso-rex shuntについての論文であった。これらの文献において肝外門脈閉塞症の英文論文は243件中19編、meso-rex shuntについての英文論文40件中6編は総説であった。

また総説を除いた肝外門脈閉塞症についての英文論文224編のなかで1990年以前の論文は46件であった。

1991年以降の論文の推移を図1に示す。



本疾患は希少疾患であり、小児例についての

報告に限定すると1991年以降の論文数は5.9編/年と決して数多く報告されているということではなかった。

その中で、近年はMeso-Rex shuntについての報告の割合は増加傾向であった。

ただし、これらの報告は単施設での症例集積研究が中心であった。従って、PubMedでの「Clinical Trial」「Meta-Analysis」「Systematic reviews」のフィルターで該当する文献は存在しなかった。

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」のなかで、「肝外門脈閉塞症」は小児領域でも経験される。

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。

今回は英文論文の網羅的検索によりスクリーニングを実施した。ただし症例集積研究が中心であり、良質なエビデンスを構築できるだけの報告には乏しいということが判明した。

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・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（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（2018年）
 - 令和元年度全国調査 -

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
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	山口大学大学院消化器内科学	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	岐阜大学大学院消化器病態学	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	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、2018年に発症した急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施した。急性肝不全281例（非昏睡型187例、急性型62例、亜急性型32例）とLOHF5例が登録され、肝炎症例は240例（非昏睡型164例、劇症肝炎急性型43例、亜急性型28例、LOHF5例）、肝炎以外の症例が46例（非昏睡型23例、急性型19例、亜急性型4例、LOHF0例）であった。2018年の症例も2010~2017年の症例と同様に、2009年までの肝炎症例に比較すると、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していたが、特にB型キャリア例の減少が顕著であった。一方、A型は非昏睡例で増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと内科治療による救命率が低率であった。肝炎以外の症例はどの病型も肝炎症例より予後不良であったが、前年までに比較すると、救命率は高率であった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は、HBs抗原陽性が1例、既往感染が2例で、後者は何れもリツキシマブを含む化学療法が誘因であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2017年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が2例（1.2%）、急性型が9例（20.9%）、亜急性型が9例（32.1%）、LOHFが2例（40.0%）で、肝炎以外の症例は2例（4.3%）で行われていた。

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

中尾 将光 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科

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。これら動向をは2016~2017年の症例でも続いていたが[12, 13]、令和元年度は、2018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483診療科および日本救急医学会の会員が所属する529診療科からなる計789施設を対象として、厚生省研究班の発表した急性肝不全ないしLOHFの診断基準に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を行った。381診療科(回収率37.6%)から回答があり、症例のあった119診療科の535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95診療科(79.8%)から13症例の重複を除くと計314症例(60.2%)の登録があった。記載内容に不明点がある78症例に関して3次調査を実施して、301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7症例を除外した計286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。

*アルコール性肝疾患3例、胆管癌末期3例、基準値の逸脱など2例。

C. 成績

1. 病型分類(図1, 2)

診断基準に合致した286例は、急性肝不

全281例(98.3%)とLOHF5例(1.7%)で、急性肝不全は非昏睡型187例(66.5%)と昏睡型94例(34.5%)に分類され、昏睡型は急性型62例(66.0%:急性肝不全の21.1%)と亜急性型32例(34.0%:急性肝不全の11.4%)に区分された(図1)。一方、急性肝不全は肝炎症例235例(83.6%)と、肝炎以外が成因の46例(16.4%)に区分され、肝炎症例は非昏睡型164例(69.8%)、急性型43例(18.3%)、亜急性型28例(11.9%)に、肝炎以外の症例は非昏睡型23例(50.0%)、急性型19例(41.3%)、亜急性型4例(8.7%)に分類された。なお、LOHFの5例は全例が肝炎症例であった。従って、非昏睡型、急性型、亜急性型、LOHFは、全体ではそれぞれ187例(65.4%)、62例(21.7%)、32例(11.2%)、5例(1.7%)、肝炎症例では164例(68.3%)、43例(17.9%)、28例(11.7%)、5例(2.1%)、肝炎以外の症例では23例(50.0%)、19例(41.3%)、4例(8.7%)、0例(0%)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(26.6%)で、その病型は急性型43例(56.6%)、亜急性型28例(36.8%)、LOHF5例(6.6%)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が多かったが(男の比率=非昏睡型:59.1%、急性型:55.8%、亜急性型:75.0%)、LOHFは女が多かった(20.0%)。肝炎以外の症例も同様に男が多かった(非昏睡型:56.5%、急性型:63.2%、亜急性型:100%)。

患者年齢に関しては、肝炎症例は非昏睡型(歳; 平均±SD: 51.1±19.0)で最も若年で、急性型(51.9±21.3)、亜急性型(53.4±18.8)、LOHF(58.2±16.8)の順に高齢となった。肝炎以外の症例は非昏睡型(48.7±19.1)より急性型(56.1±25.6)が高齢であったが、亜急性型(33.3±14.3)は若齢であった。

B型キャリアの頻度は、肝炎症例では非昏睡型が4.9%、急性型が7.1%、亜急性型が7.1%、LOHFが0%であったが、肝炎以外の症例は急性型に1例(5.6%)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55.5%、急性型が66.7%、亜急性型が57.1%、LOHFが80.0%で、何れの病型も高率であった。肝炎以外の症例も、非昏睡例が65.2%、急性型が84.2%、亜急性型が50.0%と高率であった。薬物歴も同様で、肝炎症例、肝炎以外の症例ともに高率であった。

3. 成 因 (図 3, 4)

全 286 例の成因は、ウイルス性が 93 例 (32.5%) で、その内訳は A 型 39 例 (13.6%)、B 型 37 例 (12.9%)、C 型 0 例 (0%)、E 型 11 例 (3.8%)、その他ウイルス 6 例 (2.1%) であった。薬物性 (肝炎) は 45 例 (15.7%)、自己免疫性は 36 例 (12.6%)、成因不明は 56 例 (19.6%)、評価不能は 10 例 (3.5%)、肝炎以外は 46 例 (16.1%) であった (図 3)。

病型別では、非昏睡型 (187 例) はウイルス性が 72 例 (38.5%) で、A 型 35 例 (18.7%)、B 型 22 例 (11.8%)、E 型 11 例 (5.9%)、その他ウイルス 4 例 (2.1%) であった。薬物性は 31 例 (16.6%)、自己免疫性は 25 例 (13.4%)、成因不明が 31 例 (16.6%)、評価不能は 5 例 (2.7%) で、肝炎以外の症例は 23 例 (12.3%) であった。

急性型 (62 例) はウイルス性が 15 例 (24.2%) で、A 型 1 例 (1.6%)、B 型 13 例 (21.0%)、その他ウイルス 1 例 (1.6%) と分類された。薬物性は 9 例 (14.5%)、自己免疫性は 2 例 (3.2%)、成因不明は 13 例 (21.0%)、評価不能は 4 例 (6.5%) で、肝炎以外は 19 例 (30.6%) であった。

亜急性型 (32 例) はウイルス性が 6 例 (18.8%) で、A 型が 3 例 (9.4%)、B 型が

2 例 (3.2%)、その他ウイルス 1 例 (1.6%) であった。薬物性は 4 例 (12.5%)、自己免疫性は 7 例 (21.9%)、成因不明は 10 例 (31.3%)、評価不能は 1 例 (1.6%) で、肝炎以外が 4 例 (12.5%) であった。

LOHF (5 例) はウイルス性がなく、薬物性が 1 例 (20.0%)、自己免疫性が 2 例 (40.0%)、成因不明例が 2 例 (40.0%) で、肝炎以外は認められなかった。

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 38.8%、薬物性 18.8%、自己免疫性 15.0%、成因不明例 23.3%、評価不能 4.2% 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 (164 例) ではウイルス性 43.9%、薬物性 18.9%、自己免疫性 15.2%、成因不明 18.9%、評価不能 3.0%、急性型 (43 例) では夫々 34.9%、20.9%、4.7%、30.2%、9.3%、亜急性型 (28 例) では 21.4%、14.3%、25.0%、35.7%、3.6%、LOHF (5 例) では 0%、20.0%、40.0%、40.0%、0% であった。

4. 臨床所見 (表 2-5)

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

画像検査による肝萎縮の有無を肝炎症例で検討すると (表 4)、非昏睡型における頻度は 12.4% と低率であるが、急性型は 48.7%、亜急性型は 57.7%、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 11.4%、昏睡型が 26.3% と何れも低率であったのに対して、死亡例は非昏睡型が 10.0% と低率であるが、昏睡型が 70.0% と高率であり、移植例は非昏睡型 100%、昏睡型全体 66.7% と何れも高率であった。

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 31.6%、脳浮腫が 10.6%、消化管出血が 10.5%、腎不全が 36.8%、DIC が 26.3%、心

不全が 3.9%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ 11.0%、0.6%、0.6%、11.6%、7.9%、4.3%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 39.1%、消化管出血が 10.9%、腎不全が 39.1%、DIC が 56.5%、心不全が 39.1%で合併していたが、脳浮腫は 4.3%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 124 例で 76.5%を占めており、これら症例の内科的治療による救命率は 99.2%と高率であった。また、非昏睡型では、合併症数 1 の症例は 29 例(17.7%)で、85.2%が救命されたが、2 以上の症例は 11 例(6.7%)に過ぎず、その救命率は 36.4%と低率であった。なお、合併症の認められない症例は急性型と肝炎以外の症例でも予後良好で、それぞれ 63.6%と 50.0%であった。内科的治療による救命率は、これら病型では合併症が見られると低率であり、LOHF は合併症の有無に関わらず低率であった。一方、肝炎以外の症例は、内科的治療による救命率が合併症がない場合は 66.7%、その数が 1、2 の場合でも 71.4%と 77.8%で高率であった。

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 72.1%と 74.4%、亜急性型では何れも 66.7%、LOHF では 60.0%と 80.0%で実施されていた。一方、非昏睡型における実施頻度はそれぞれ 13.4%、7.3%と低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の 67.4%、亜急性型の 71.4%、LOHF の 80.0%で投与され、非昏睡型における使用頻度も 64.4%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 13.4%、急性型では 23.3%、亜急性型では 7.1%、LOHF では 0%で実施されていた。また、抗凝固療法は

非昏睡型では 18.3%、急性型では 23.3%、亜急性型では 25.9%、LOHF では 0%で行われていた。一方、グルカゴン・インスリン療法、特殊組成アミノ酸、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 2 例(1.2%)、急性型 9 例(20.9%)、亜急性型 9 例(32.1%)、LOHF 2 例(40.0%)で実施されていた。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。なお、脳死肝移植が実施されたのは肝炎は 8 例、肝炎以外は 1 例の計 9 例(37.5%)であった。

6. 予後(表 8,9)

肝炎症例における内科的治療による救命率は、非昏睡型が 92.6%、急性型が 32.4%、亜急性型が 26.3%、LOHF が 0%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 50.0%、急性型が 77.8%、亜急性型が 88.9%、LOHF が 100%で、全体では 81.8%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 92.1%、急性型が 41.9%、亜急性型が 46.4%、LOHF が 40.0%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科的治療による救命率は非昏睡型が 72.7%、急性型が 41.1%、亜急性型が 33.3%であった。肝移植実施例の 2 例は何れも救命された。この結果、肝移植例も含めた全体の救命率は非昏睡型が 73.9%、急性型が 41.1%、亜急性型が 50.0%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 98.6%、薬物性(肝炎) 87.1%、自己免疫性 100%、成因不明例 86.7%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 28.6%、亜急性型が 33.3%で、その内訳は A 型が急性型 1 例で

亜急性型 3 例のうち 2 例が救命され (77.5%), B 型は急性型と亜急性型が何れも 25.0%であった。B 型は急性感染例が急性型の 30.0%が救命されたが, キャリア例は急性型, 亜急性型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 55.6%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がなく, 亜急性型の 40.0%が救命されたが, LOHF の 1 例で死亡した。成因不明例は急性型の 22.2%, 亜急性型の 25.0%が救命され, LOHF の 2 例はともに肝移植を実施されていた。肝炎以外の症例は, 内科的治療による救命率が非昏睡型でも 72.7%とやや低率で, 急性型は 41.1%, 亜急性型は 33.3%が救命されていた。

7. A 型と E 型症例の特徴 (図 5)

2018 年は糞口感染例として A 型 39 例, E 型 11 例の計 50 例が登録され, 急性肝不全, LOHF 全症例の 17.5%, 肝炎症例の 20.8%を占めていた。

A 型は東京都が 10 例, 神奈川県と埼玉県が各 5 例, 千葉県が 1 例で, 首都圏が計 21 例で 53.8%を占めていた。その他では福島県が 4 例, 福岡県が 3 例, 宮崎県と沖縄県が各 2 例で次ぎ, 岩手県, 新潟県, 長野県, 石川県, 京都府, 兵庫県, 熊本県がそれぞれ 1 例であった。なお, 東京都, 神奈川県, 京都府, 福岡県, 沖縄県の各 1 例は, HIV 感染例であった。一方, E 型は東京都が 3 例, 北海道が 2 例で, 青森県, 福島県, 千葉県, 石川県, 兵庫県, 佐賀県が各 1 例であった。

糞口感染症全体では, 男 43 例 (86.0%), 女 7 例 (14.0%) で, A 型は男 34 例, 女 5 例, E 型はそれぞれ 9 例と 2 例で, 何れも男が多かった。年齢は 20~77 歳に分布しており, 60 歳未満が 38 例 (76.0%), 60 歳以上が 12 例 (24.0%) であり, A 型はそれぞれ 34 例と 5 例, E 型は 4

例と 7 例で, A 型で 60 歳未満が多かった。病型は非昏睡型 46 例 (92.0%) で, 急性型は 1 例 (2.0%), 亜急性型は 3 例 (6.0%) で, A 型はそれぞれ 35 例, 1 例, 3 例, E 型は全例が非昏睡型であった。合併症は 13 例 (26.0%) で認められ, 1 種類が 11 例, 3 種類が 2 例だった。A 型は 38 例が救命され, 1 例は死亡した。一方, E 型は 9 例が救命され, 1 例が死亡, 1 例は肝移植を実施して救命された。

8. B 型症例の特徴 (図 6, 7)

B 型は 37 例で全体の 12.9%, 肝炎症例の 15.4%に相当した。感染形式は急性感染 30 例 (81.1%) とキャリア 7 例 (18.9%) に分類された (図 6)。急性感染例は非昏睡型が 19 例 (63.3%), 急性型が 11 例 (26.7%) であった。一方, キャリア例は非昏睡型が 3 例 (42.9%), 急性型と亜急性型がそれぞれ 2 例 (28.6%) であった。

急性感染例では, 非昏睡型 19 例は全例が内科的治療で救命された。しかし, 急性型は 11 例中 3 例 (27.3%) が内科的治療で救命され, 7 例は死亡し, 1 例は肝移植実施後に死亡した。一方, キャリア例は非昏睡型 3 例は全例が内科的治療で救命されたが, 急性型と亜急性型のそれぞれ 2 例は何れも死亡した。

キャリア例のうち 5 例 (71.4%) は肝不全発症前から HBs 抗原が陽性で, うち 1 例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方, 2 例 (28.6%) 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 4 例 (57.1%), 「HBs 抗原陽性キャリア例における再活性化例」が 1 例 (14.3%), 「既往感染からの再活性化例」が 2 例 (28.6%) で, 計 3 例 (42.9%) 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 2 例 (50.0%), 急性型が 2 例

(50.0%)で、非昏睡型の2例は内科的治療で救命されたが、急性型の2例はともに死亡した。このため救命率は内科的治療、全体ともに50.0%であった。

「HBs抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は非昏睡型で、誘因は慢性骨髄性白血病に対するnilotinibを用いた化学療法が誘因であった。この症例はETV内服中に再活性化し、非昏睡型の急性肝不全を発症したが、TDFに変更して抗ウイルス療法を継続することで救命された。

「既往感染からの再活性化例」は2例で、何れも悪性リンパ腫に対するrituximabを用いた化学療法が誘因で亜急性型の急性肝不全を発症し、内科的治療のみで死亡した。

9. 薬物性症例の実態 (図8)

薬物性は49例で全体の17.1%を占めており、そのうち肝炎症例は45例(91.8%)で、肝炎症例の18.8%に相当した。肝炎症例は非昏睡型が31例(68.9%)、急性型が9例(20.0%)、亜急性型が4例(8.9%)、LOHFが1例(2.2%)で、肝炎以外の薬物中毒症例は非昏睡型と急性型が各2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(17.8%)は少量のアセトアミノフェンが、4例(8.9%)は市販の感冒薬が投与されており、その他では頭痛、神経痛などの治療薬が6例(13.3%)、抗菌薬が5例(11.1%)、抗結核薬が4例(8.9%)、漢方・サプリメント・健康食品などが4例(8.9%)で次いでいた。なお、分子標的薬ではレゴラフェニブ、免疫チェックポイント阻害薬ではキートルーダ、禁煙薬としてはバレニクリンによる症例が、それぞれ1例登録されていた。一方、肝炎以外の中毒性症例はアセトアミノフェンおよびナイアシンの大量内服が各1例、鉄剤の大量内服が2例であった。

肝炎症例における診断根拠は、臨床経過が28例(62.2%)、D-LSTが16例(34.4%)、偶然の再投与が1例(2.2%)であった。DDW-J 2004にスコア法は26例(57.8%)で診断に用いられていた。

中毒性も含めて肝移植を実施された症例はなく、肝炎症例は32例(71.1%)、肝炎以外の症例は全例が救命され、全体での救命率は73.5%であった。病型別では、非昏睡型が87.1%、急性型が55.6%、亜急性型と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36例で、全体の12.6%、肝炎症例の15.0%を占めていた。年齢は中央値が58.5(17~84)歳で、男が10例(27.8%)、女が26例(72.2%)であった。病型は非昏睡型が25例(69.4%)、急性型が2例(5.6%)、亜急性型が7例(19.4%)、LOHFが2例(5.6%)であった。

国際診断基準のスコアは34例(94.4%)で評価されており、10点未満は3例(8.3%)で、10~15点は20例(55.6%)、16点以上は11例(30.6%)であった。血清IgG濃度は最低795mg/dL、最大4,862mg/dLで、2,000mg/dL以上は15例(41.7%)、1,870mg/dL以上2,000mg/dL未満は0例(0%)、1,870mg/dL未満は20例(55.6%)、不明が1例(2.8%)であった。一方、抗核抗体は28例(77.8%)が40倍以上の陽性例で、160倍以上の症例は12例(33.3%)であった。この結果、抗核抗体、IgG値とも診断基準を満たすのは13例(36.1%)、何れも満たさないのは5例(13.9%)であった。

治療としては全例(100%)で副腎皮質ステロイドが投与されており、30例(83.3%)で静脈内大量投与(パルス療法)が実施されていた。36例中27例(75.0%)が内科的治療で救命、5例(13.9%)が死

亡，4例（11.1%）で肝移植が実施された。従って，内科治療を実施した32例における救命率は84.4%であった。病型別では，内科的治療による救命率は非昏睡型が100%，急性型は症例がなく，亜急性型が40.0%，LOHFは0%であった。肝移植を施行したのは急性型2例と亜急性型2例で，何れも1例が救命された。このため全体での救命率は，非昏睡型が100%，急性型が50.0%，亜急性型が42.9%，LOHFが0%であった。

11. 成因不明例の特徴（図10）

成因不明例は56例で，全体の19.6%，肝炎症例の23.3%を占めていた。その病型は非昏睡型が31例（55.4%），急性型が13例（23.2%），亜急性型が10例（17.9%），LOHFが2例（3.6%）であった。

成因不明例の救命率は全体では69.6%で，内科的治療を実施した43例では67.4%，肝移植を実施した13例では76.9%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86.7%，急性型は22.2%，亜急性は25.0%で，LOHFは症例がなかった。肝移植は非昏睡型1例，急性型4例，亜急性型6例とLOHF2例で実施され，急性型の3例，亜急性型の各5例，LOHFの2例が救命された。このため全症例における救命率は，非昏睡型が83.9%，急性型が38.5%，亜急性が60.0%，LOHFが100%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46例で，急性肝不全，LOHF全体の16.1%を占めており，その病型は非昏睡型が23例（50.0%），急性型が19例（41.3%），亜急性型が4例（8.7%）で，LOHFの症例はなかった。性別は男29例（63.0%），女17例（37.0%）であり，男の比率は非昏睡型が56.5%，昏睡型が69.6%であった。年齢は12~92歳に分布し，30歳以下は8例（17.4%），31~60歳が22例（47.8%），61歳以上が16例

（34.8%）であった。

成因は循環不全が28例（60.9%）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，熱中症などが含まれていた。次いで多かったのは代謝性が7例（15.3%）で，その内訳はWilson病，甲状腺クリーゼ，Refeeding症候群が各2例，アミロイドーシスが1例であった。その他は薬物中毒が4例，悪性腫瘍の肝浸潤が3例，肝移植後肝不全が1例で，血球貪食症候群などその他の成因が3例が登録されていた。

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8例（17.4%），血液濾過透析は7例（15.2%）で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では何れも8.7%，昏睡型で26.1%と21.7%であった。

肝炎以外では，肝移植は非昏睡型のWilson病症例と亜急性型のアミロイドーシス症例で実施され，何れも救命された。内科治療による救命率は全体で56.8%で，非昏睡型が72.7%，急性型が41.1%，亜急性型が33.3%で，肝移植実施例も含めた救命率はそれぞれ73.9%，41.1%，50.0%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，2018年に発症した286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（26.6%：急性型43例，亜急性型28例，LOHF5例），急性肝炎重症型は164例（57.3%），肝炎以外の症例は46例（16.1%）であった。2018年の登録症例数は2016年の293例と同等で，2017年の223例より多かったが，これは急性肝炎重症型に相当する症例が多かったことによっており，肝炎以外の症例は前

年と同様に、2016年以前に比較して少なかった(図12)。なお、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LOHF64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年以降は2004~2009年と同等の状態に戻っていた。

肝炎症例の背景は、2010~2015年は非昏睡型と急性型で男,亜急性型とLOHFで女が多かったが[11],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ていた。しかし、2018年はLOHF以外の病型では何れも男が多く、この動向は2019年以降の症例で観察する必要がある。また、1998年以降は全ての病型で高齢化が進んでおり、基礎疾患と薬物歴の頻度が年々高率になっているが[11-15],この傾向は2018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、2017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2018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[14,15],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%[12],2017年は29.1%と47.1%であり[13],2018年は24.2%と34.9%とさらに低率になっていた。

また、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%[14,15],2010~2015年は全体では24.1%,肝炎症例では26.4%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年は15.8%と17.1%[13],2018年は18.8%と21.4%とやや増加していたが、2015年以前よりは低率であった。一方、非昏睡型におけるウイルス性の比率は2016年が全体の29.2%,肝炎症例の38.8%,2017年がそれぞれ27.9%と34.0%であったが、2018年は38.5%と43.9%と増加しており、これはA型症例の増加に起因していた。

2018年はA型,E型の糞口感染例が50例で、うちA型が39例(78.0%),E型が11例(22.0%)で、何れも登録症例数が2010年以降で最も多かった(図13)。A型症例は首都圏からの登録症例が多く、また、他の地域も含めて計5例(12.8%)がHIV共感染例であった。2018年はA型急性肝炎の流行年で、特にLGBTでの流行が注目されたが、これを反映した結果と考えられた。一方、E型症例も多かったが、その原因に関してはさらなる検討が必要である。なお、A型は89.7%,E型は全例が非昏睡型であり、これがウイルス性症例の比率が非昏睡型で上昇し、急性型で低下した要因になっていた。

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[15],2015年になっても根絶されていなかった(図14)[9,11]。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(10.7例/年;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HBs抗原陽性が7例,既往感染が4

例で、医源病が減少する兆しはなかった [12]。しかし、2017 年はそれぞれ 3 例と 1 例の計 4 例 [13]、2018 年は 1 例と 2 例の計 3 例であり、再活性化例は 2017 年以降は減少している。

また、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 [15]。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 [13]。しかし、2018 年の既往感染 2 例は、何れも悪性リンパ腫に対してリツキシマブを用いた化学療法が実施された症例であり、再び血液領域での症例が再発していた。全ての領域で啓発活動を継続する必要がある。なお、HBs 抗原陽性の再活性化例は ETV 投与中に急性肝不全を発症したことが注目される。この症例は慢性骨髄性白血病で nilotinib を投与されていたが、肺癌を併発してカルボプラチンとペメトレキセドによる化学療法が追加され、開始 3 日後に急性肝不全を発症した (AST 2,760 U/L, ALT 2,248 U/L, PT-INR 5.9, 総ビリルビン 3.7 mg/dL)。この時点での HBV-DNA 量は 1.9 Log IU/mL であり、その以前の値は不明である。肝障害出現後に HBV-DNA 量が急速に低下した可能性があるが、急性肝不全

の原因が HBV 再活性化とは無関係であった可能性も否定できない。

2018 年は B 型再活性化例も減少したが、誘因のキャリア例も 4 例と少なかった。このため医源病の比率は 42.9% と 2017 年の 26.7% より高率で、2016 年の 55.5% と同程度になっていた。B 型キャリア例全体が減少していると考えられ、2019 年以降の動向が注目される。

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 [13]。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 [13]。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た [13]。しかし、2018 年は自己免疫性の比率は、非昏睡型ではそれぞれ 13.4% と 15.2%、急性型では 3.2% と 4.7%、亜急性型では 21.9% と 25.0% で、再び減少に転じていた。自己免疫性では非昏睡型の比率が 69.4% と 2017 年までより高率で、その全例が内科的治療で救命されていた。自己免疫性症例の予後が向上し、急性肝不全に至る症例が減少している可能性があり、この動向も 2019 年以降に症例で検証する必要がある。一方、ウイルス性以外の肝炎症例でも、薬物性と成因不明例は、2018 年も 2017 年までと同等の比率であった。特に薬物性

では、分子標的薬とともに免疫チェックポイント阻害薬が原因の症例が登録されており、新薬による症例の動向が2019年以降の症例で注目される。

2018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、2017年までの症例と大きな差異は見られていない。また、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、2018年の症例でも確認された。また、肝炎症例の治療も2017年までと大きな変化はない。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30%存在することは、2017年までと同様であった。肝移植実施率は非昏睡型が1.2%、急性型が20.9%、亜急性型が32.1%、LOHが40.0%で、前年度までと同等であった。

予後に関しては、内科治療による救命率が1998~2003年は劇症肝炎急性型が53.7%、亜急性型が24.4%、LOHFが11.5% [14]、2004~2009年はそれぞれ48.7%、24.4%、13.0%であったのに対して [15]、2010~2015年の肝炎症例ではそれぞれ33.0%、26.9%、2.8% [11]で、急性型とLOHFで低下する傾向が見られた。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 [13]。しかし、2018年はそれぞれ32.4%、26.3%、0%であり、2010~15年と同等の値まで低下していた。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% [13]であったが、2018年は92.6%と高率になっていた。

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が [12]、2017年と同様に2018年は、A型、E型ともに昏睡型も登録され、2017年はA型13例中1例、E型6例中3例が内科的治療で死亡し [13]、2018年はA型は39例中1例が死亡、E型が11例中1例が死亡し、1例は肝移植が実施されていた。このため2016年以降のA型、E型肝炎の予後は、いずれも良好である。一方、2015年まではA型症例が高齢化し、合併症を併発して、救命率が低下していた [11, 16]。A型症例で予後が向上している原因は、今後の症例でも検討する必要がある。

B型は急性感染例、キャリア例とともに非昏睡型は全例が内科的治療で救命されていた。しかし、昏睡例は急性感染例が全て急性型で11例中7例が死亡、1例が移植されており、キャリア例は急性型2例、亜急性型2例とみ内科的治療で死亡していた。昏睡型のキャリア例は2017年までと同様に予後不良であった。これは誘因の有無と無関係で、誘因のない4症例は非昏睡型の2例は救命されたが、急性型の2例は死亡、HBs抗原陽性再活性化の1例は非昏睡型で救命されたが、既往感染の再活性化2例は何れも亜急性型で死亡していた。

薬物性（肝炎）、自己免疫性と成因不明例は、内科的治療による救命率が、非昏睡型は87.1%、100%、86.2%で何れも効率であったが、急性型はそれぞれ55.6%、症例なし、22.2%、亜急性型はそれぞれ0%、40.0%、25.0%で低率であったが、これら数値は2017年以前とほぼ同等であった。

肝炎以外の症例は、2018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移植後肝不全が1例登録されており、2017年も肝切除後肝不全が5例であったことに引き続いて注目された。また、救命率は肝炎症例よりも低率であることが2017年

までの症例で明らかであったが [11, 12, 13], 2018 年は非昏睡型が 72.7%, 急性型が 41.1%, 亜急性型が 33.3% で, 何れの病型も前年までより高率であった。

E. 結 語

2018 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, B 型症例が減少する一方で, A 型, 薬物性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るものの根絶はできず, 昏睡型は何れも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 2017 年以降は肝切除後, 肝移植後の肝不全の症例が登録されるようになったことが注目された。これらの動向に関しては, 2019 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.* **Hepatology Res** 2011; 41: 805-812.
3. 持田 智, *et al.* **肝臓** 2014; 55: 132-135.
4. Mochida S, *et al.* **Hepatology Res** 2014; 44: 365-367.
5. 持田 智, *et al.* **肝臓** 2015; 56: 453-460.
6. Mochida S, *et al.* **Hepatology 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** 2018 June; 53: 752-769.
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. 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 (2017 年): 平成 30 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 30 年度報告書.
14. Fujiwara K, *et al.* **Hepatology Res** 2008; 38: 646-657.
15. Oketani M, *et al.* **Hepatology Res** 43: 97-105, 2013.
16. Nakao M, *et al.* **Hepatology Res** 2019; 49 (8): 844-853.

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, **Mochida S**. Deteriorated outcome of recent patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure caused by infection with hepatitis A virus: A subanalysis of patients seen between 1998 and 2015 and enrolled in nationwide surveys in Japan. **Hepatology Res** 2019; 49 (8): 844-853.

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* 2019; 70: 621-629.

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 (2018年: 286例)

肝炎 240例	非昏睡型 (n=164)	急性型 (n=43)	重急性型 (n=28)	LOHF (n=5)
男:女	97:67	24:19	21:7	1:4
年齢(平均±SD)	51.1±19.0	51.9±21.3	53.4±18.8	58.2±16.8
B型キャリア(%)	4.9	7.1	7.1	0
基礎疾患(%)	55.5	66.7	57.1	80.0
薬物歴(%)	64.2	71.4	71.4	50.0
肝炎以外 46例	非昏睡型 (n=23)	急性型 (n=19)	重急性型 (n=4)	LOHF (n=0)
男:女	13:10	12:7	4:0	-
年齢(平均±SD)	48.7±19.1	56.1±25.6	33.3±14.4	-
B型キャリア(%)	0	5.6	0	-
基礎疾患(%)	65.2	84.2	50.0	-
薬物歴(%)	54.5	77.8	50.0	-

表4. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例)における画像診断 (2018年: 240例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝炎			
	非昏睡型 n=164	急性型 n=43	重急性型 n=28	LOHF n=5
全症例	12.4 (20/161)	48.7 (13/39)	57.7 (15/26)	100 (4/4)
救命例	11.4 (17/149)	0 (0/11)	40.0 (2/5)	100 (3/3)
死亡例	10.0 (1/10)	68.4* (13/19)	58.3 (7/12)	100 (1/1)
移植例	100* (2/2)	66.7* (6/9)	66.7 (6/9)	-

*p<0.05 vs 救命例

表5. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2018年: 286例)

	肝 炎				肝炎以外 n=46
	非昏睡型 n=164	急性型 n=43	亜急性型 n=28	LOHF n=5	
感 染	11.0	25.6	42.9	20.0	39.1
脳浮腫	0.6	7.0	17.9	0	4.3
消化管出血	0.6	9.3	10.7	20.0	10.9
腎不全	11.6	48.8	21.4	20.0	39.1
DIC	7.9	32.6	21.4	0	56.5
心不全	4.3	4.7	3.6	0	39.1

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 (2018年: 286例)

* (%)	肝 炎								肝炎以外 n=46	
	非昏睡型 n=164		急性型 n=43		亜急性型 n=28		LOHF n=5		症例数	率 (%)
	症例数*	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)		
0	124 (75.6)	99.2	14 (32.6)	63.6	8 (28.6)	50.0	2 (40.0)	0	7 (15.2)	66.7
1	29 (17.7)	85.7	12 (27.9)	11.1	12 (42.9)	33.3	3 (60.0)	0	15 (32.6)	71.4
2	6 (3.7)	50.0	10 (23.3)	42.9	4 (14.3)	0	0 (0)	-	9 (19.6)	77.8
3	2 (1.2)	50.0	5 (11.6)	0	3 (10.7)	0	0 (0)	-	7 (15.2)	14.3
4以上	3 (1.8)	0	2 (4.7)	0	1 (3.6)	0	0 (0)	-	8 (17.4)	37.5

表7. 急性肝不全, LOHF (肝炎例) における治療 (2018年: 240例)

	非昏睡型 n=164	急性型 n=43	重急性型 n=28	LOHF n=5
副腎皮質ステロイド	64.4	67.4	71.4	80.0
GI療法	0	2.3	7.4	0
特殊組成アミノ酸	4.3	4.7	14.8	20.0
血漿交換	13.4	72.1	66.7	60.0
血液濾過透析	7.3	74.4	66.7	80.0
プロスタグランジン	0	0	0	0
インターフェロン	0.6	9.3	0	0
サイクロスポリン	0.6	0	0	0
核酸アナログ	13.4	23.3	7.1	0
抗凝固療法	18.3	23.3	25.9	0
肝移植 (症例数)	1.2 (2)	20.9 (9)	32.1 (9)	40.0 (2)

表8. 急性肝不全, LOHFの予後 (2018年: 286例)

肝炎 240例	非昏睡型 (n=164)	急性型 (n=43)	重急性型 (n=28)	LOHF (n=5)
内科治療: n=218	92.6 (150/162)	32.4 (11/34)	26.3 (5/19)	0 (0/3)
肝移植: n=22	50.0 (1/2)	77.8 (7/9)	88.9 (8/9)	100 (2/2)
全 体	92.1 (151/164)	41.9 (18/43)	46.4 (13/28)	40.0 (2/5)
肝炎以外 46例	非昏睡型 (n=23)	急性型 (n=19)	重急性型 (n=4)	LOHF (n=0)
内科治療: n=44	72.7 (16/22)	41.1 (8/19)	33.3 (1/3)	-
肝移植: n=2	100 (1/1)	-	100 (1/1)	-
全 体	73.9 (17/23)	41.1 (8/19)	50.0 (2/4)	-

表9. 急性肝不全, LOHFの成因と内科的治療による救命率 (2018年: 肝移植非実施 262例)

	非昏睡型	急性型	重急性型	LOHF
ウイルス性	98.6 (70/71)	28.6 (4/14)	33.3 (2/ 6)	-
A 型	100 (35/35)	100 (1/ 1)	66.7 (2/ 3)	-
B 型	100 (22/22)	25.0 (3/12)	25.0 (1/ 4)	-
急性感染	100 (19/19)	30.0 (3/10)	-	-
Carrier	100 (3/ 3)	0 (0/ 2)	0 (0/ 2)	-
薬物性	87.1 (27/31)	55.6 (5/ 9)	0 (0/ 4)	0 (0/ 1)
自己免疫性	100 (25/25)	-	40.0 (2/ 5)	0 (0/ 2)
成因不明	86.7 (26/30)	22.2 (2/ 9)	25.0 (1/ 4)	-
肝炎以外	72.7 (16/22)	41.1 (8/19)	33.3 (1/ 3)	-

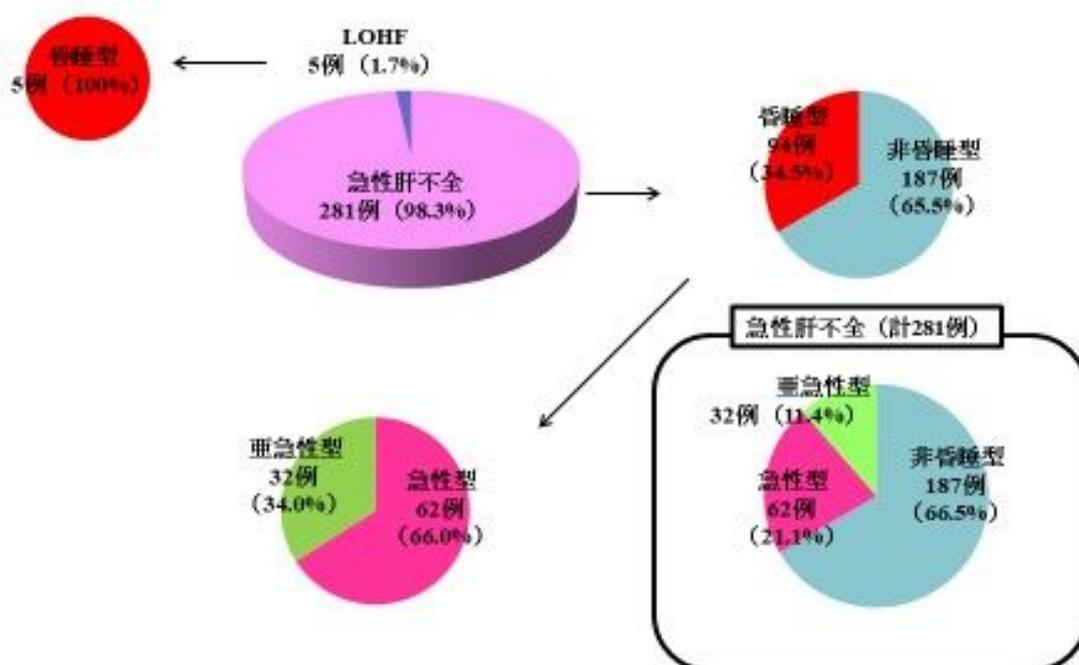
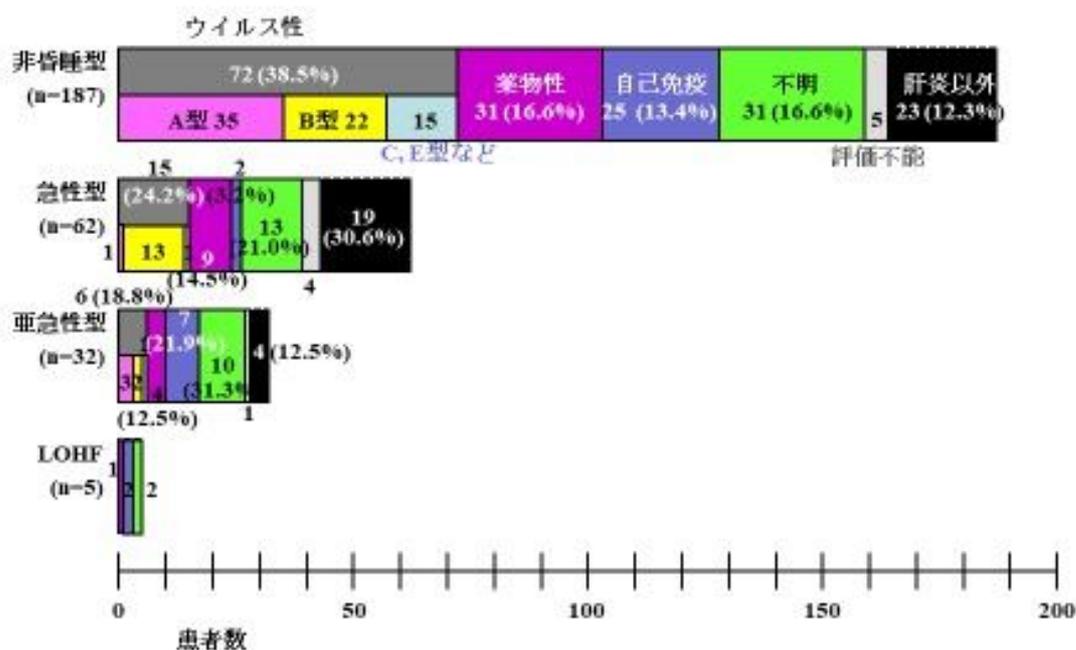
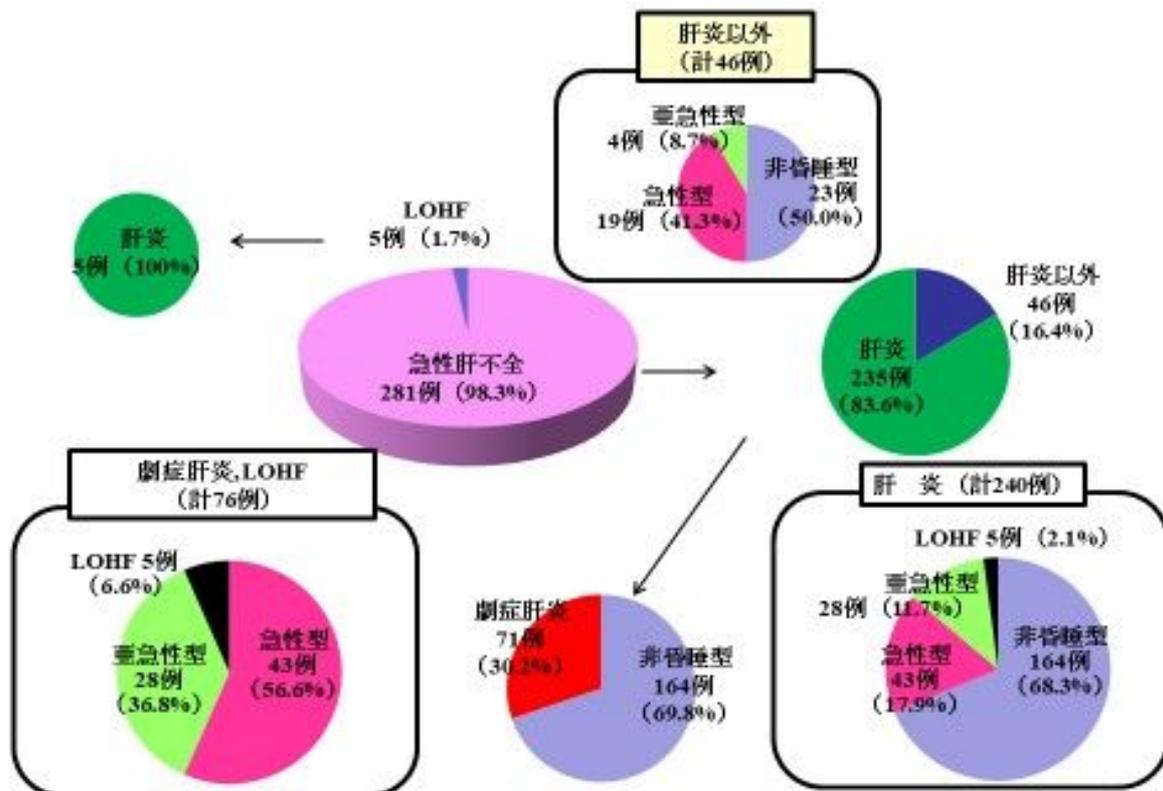


図1. わが国の急性肝不全, LOHF: 昏睡の有無 (2018年: 286例)



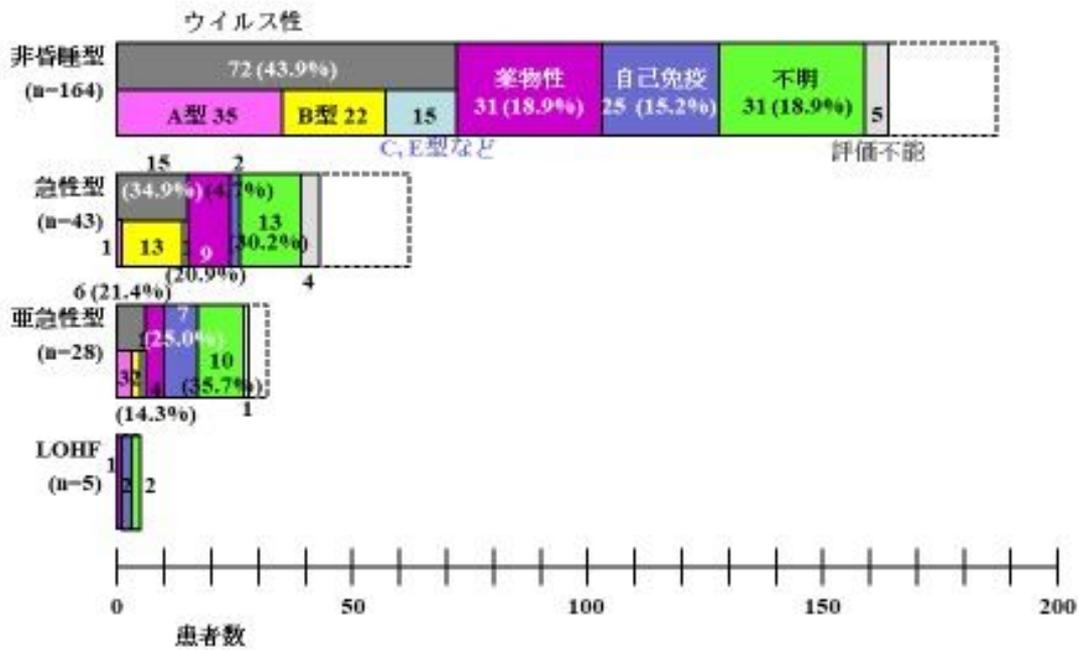


図4. わが国の急性肝不全、LOHF：肝炎症例での成因（2018年：240例）

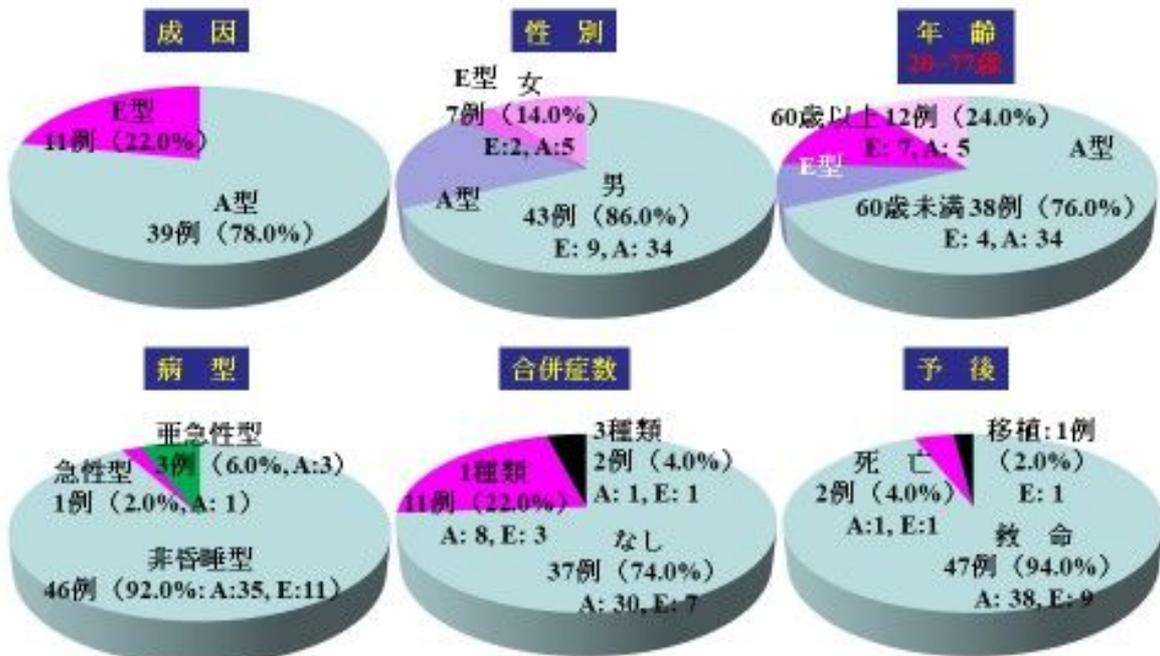


図5. 糞口感染による肝炎症例（A,E型）の特徴（2018年：50例）

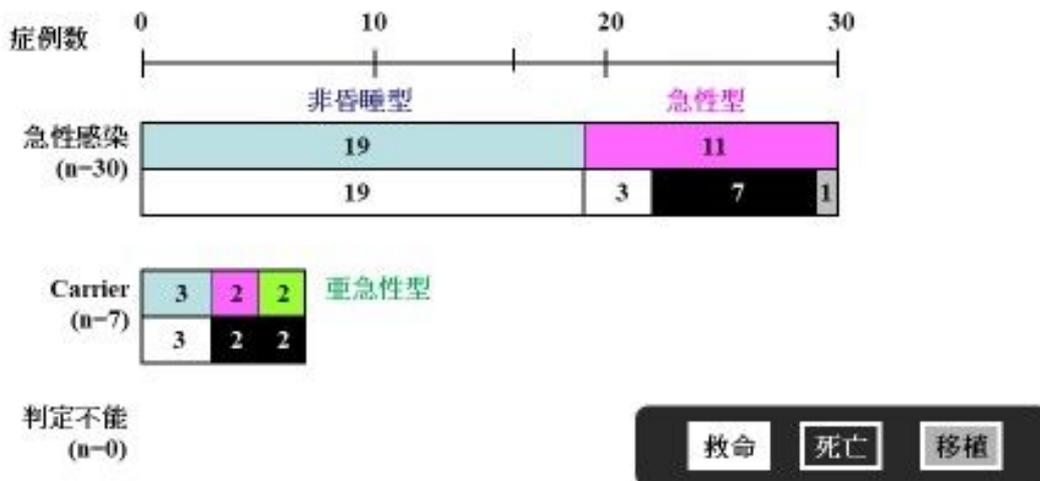


図6. 急性肝不全、LOHFにおけるHBV感染（2018年:37例）

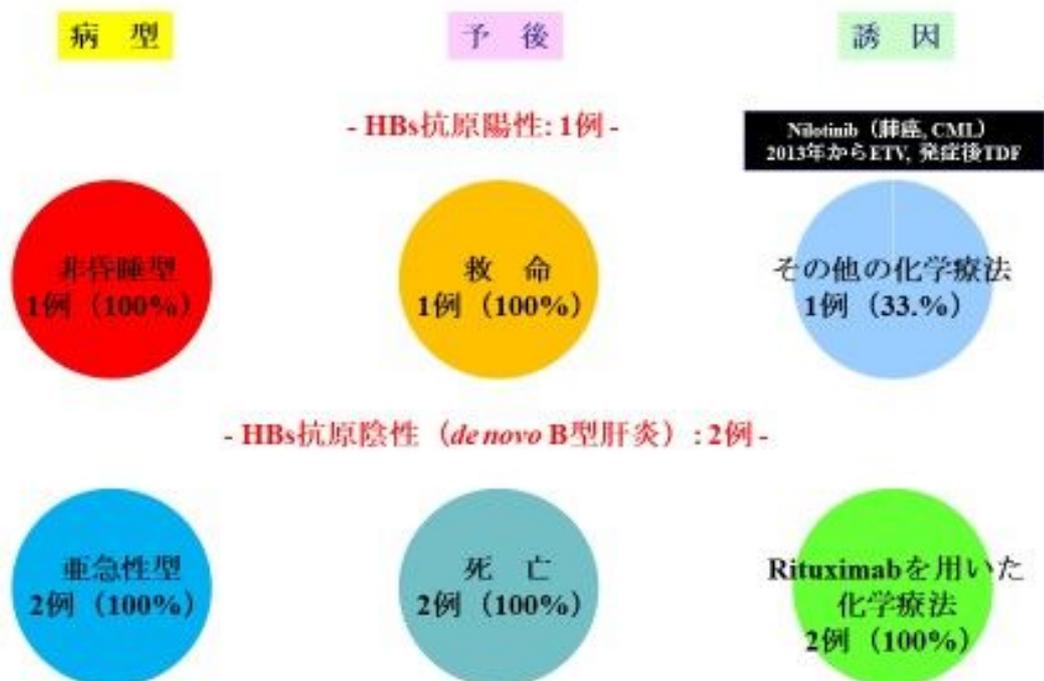


図7. 急性肝不全、LOHFにおけるHBV再活性化（2018年:3例）

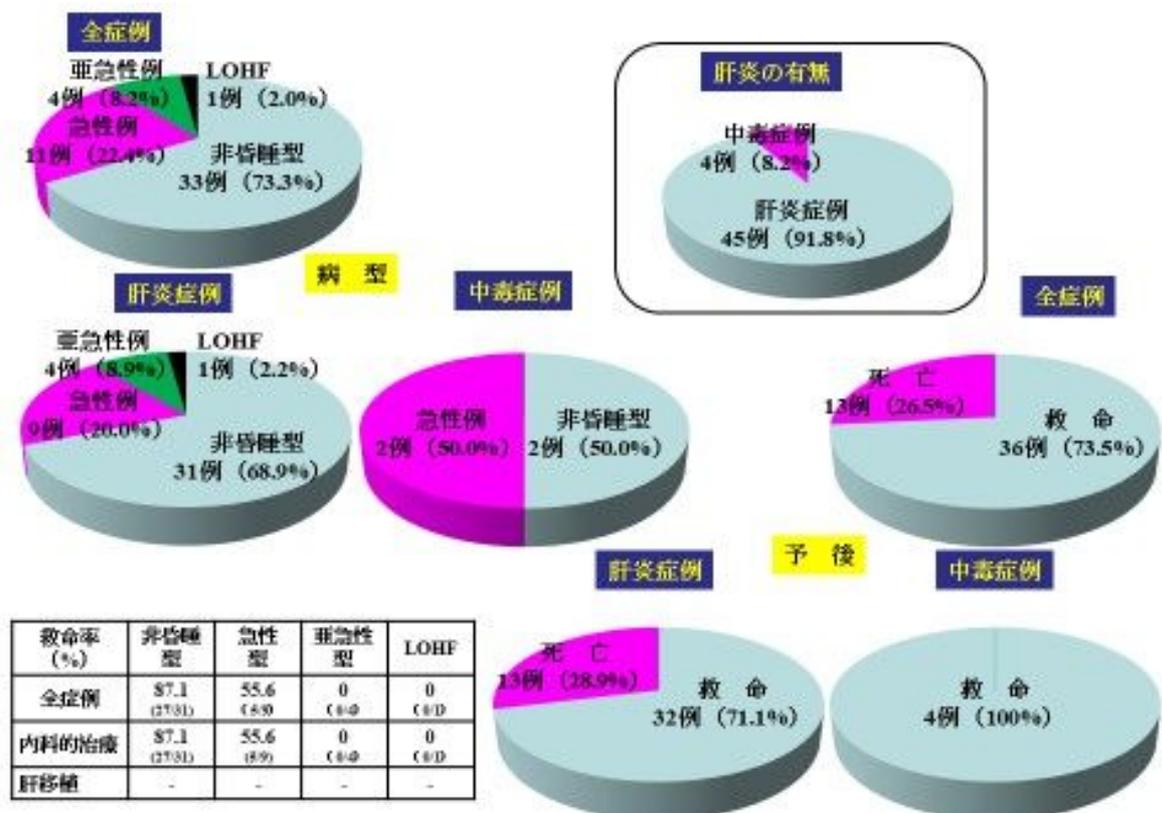


図8. 急性肝不全、LOHFにおける薬物性症例 (2018年: 49例)



図9. 急性肝不全、LOHFにおける自己免疫性症例 (2018年: 36例)



図10.急性肝不全、LOHFにおける成因不明例（2018年:56例）

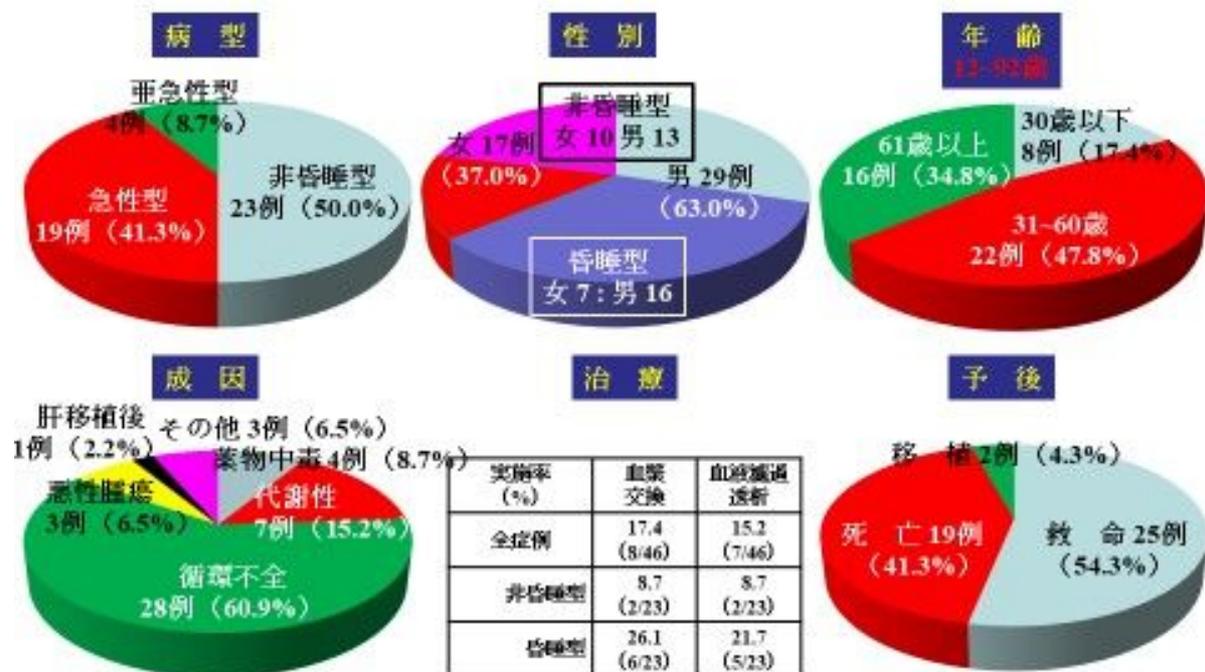


図11.肝炎以外の急性肝不全、LOHF（2018年:46例）



図12.急性肝不全、LOHFの登録患者数（2010~2018年:2,408例）

糞口感染症例の特徴（2010~18年:219例）

A型:174例,E型:45例

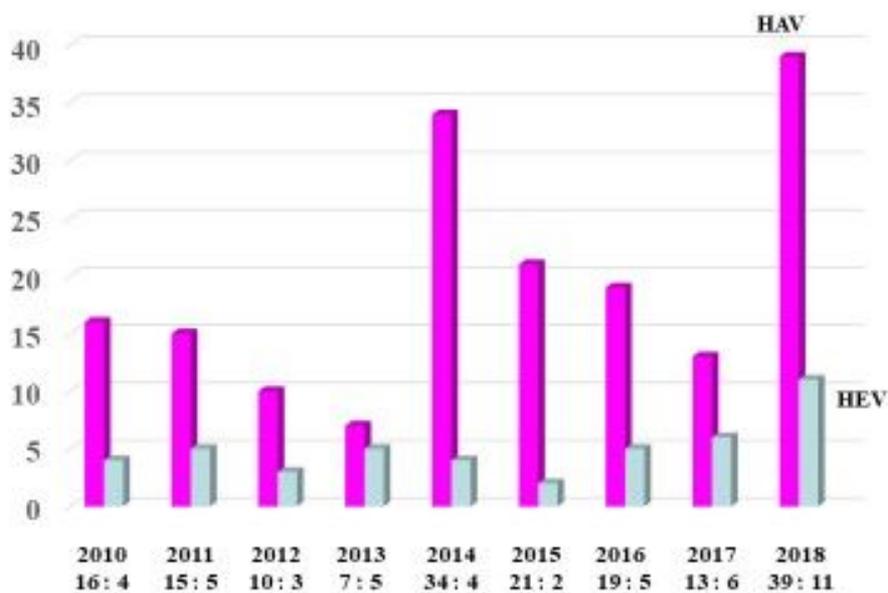


図13.糞口感染症例の年次推移（2010~18年:219例、A型:174例,E型:45例）



図14.急性肝不全、LOHFにおけるHBVキャリア例（1998-2018年）-2010年以降は非昏睡型も含む-

表 2. 急性肝不全，LOHFの身体所見：肝炎症例：昏睡 度以上出現時

	劇症肝炎+LOHF (n= 76)			急性型 (n= 43)			亜急性型 (n= 28)			LOHF (n= 5)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
体温変動 ^a	13/61 (21.3)			10/35 (28.6)			3/22 (13.6)			0/4 (0)		
黄疸	63/73 (86.3)			34/42 (81.0)			25/26 (96.2)			4/5 (80.0)		
腹水	46/68 (67.6)			21/39 (53.8)			20/24 (83.3)			5/5 (100)		
痙攣	5/69 (7.2)			4/40 (10.0)			0/24 (0)			1/5 (20.0)		
頻脈 ^b	28/61 (45.9)			18/36 (50.0)			7/21 (33.3)			3/4 (75.0)		
呼吸促進 ^c	28/41 (68.3)			19/24 (79.2)			8/13 (61.5)			1/4 (25.0)		
肝濁音界消失	13/37 (35.1)			5/18 (27.8)			5/14 (35.7)			3/5 (60.0)		
羽ばたき振戦	45/64 (70.3)			23/35 (65.7)			19/25 (76.0)			3/4 (75.0)		
肝性口臭	11/43 (25.6)			7/22 (31.8)			3/17 (17.6)			1/4 (25.0)		
下腿浮腫	24/55 (43.6)			9/29 (31.0)			13/22 (59.1)			2/4 (50.0)		

^a 体温: >38℃または<36℃, ^b 脈拍数:> 90/min, ^c 呼吸数: >20/min または PaCO₂:<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=43)			亜急性型 (n=28)			LOHF (n=5)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	32.7±18.9			37.6±21.5			25.4±12.9			29±4.8
	26.3±9.6	34.3±21.8	34.9±18.7	28.1±10.9	43.5±26.2	36.8±18.3	21.5±2.1	22.3±5.0	34.2±22.8	
PT (%)	25.9±13.2			26.1±12.9			33.3±10.8			29.8±10.9
	31.2±13.0	23.4±13.0	26.2±12.9	28.6±14	17.3±9.8	23.2±15.3	38.1±7.3	34.9±11.8	27.1±9.3	
PT-INR	3.3±2.3			3.9±2.6			2.3±1.3			2.3±0.6
	3.0±3.1	3.5±2.2	3.2±1.8	3.4±3.5	4.4±2.3	3.4±1.7	1.9±0.3	2.0±0.6	3.1±2.3	
HPT (%)	8.8±7.4			7±2.8			10.6±11.9			-
	-	11.0±7.2	2.2	-	0.7±2.8	-	-	19.0	2.2	
AT (%)	38.8±18.2			43.3±19.3			27.7±9.5			27.0
	48.3±15.7	33.2±14.8	40.6±22.8	50.4±16.6	37.9±16.7	44.3±24.1	38.0	25.3±7.9	27.5±14.9	
Albumin (g/dl)	3.1±0.6			3.3±0.6			2.8±0.5			2.6 ± 0.8
	3.4±0.6	3.0±0.6	3.0±0.6	3.7±0.4	3.1±0.5	3.3±0.7	2.8±0.3	2.7±0.6	2.9±0.4	
T.Bil (mg/dL)	12.5±9.3			9.7±7.2			17±10.7			17.4±10.9
	5.8±5.3	13.5±10.0	16.4±7.8	4.5±3.7	11±7.9	13±5.4	9.5±7.6	17.0±11.9	22.1±7.5	
D.Bil (mg/dL)	8.8±6.9			6.5±4.8			12.1±8.6			10.7±6.9
	4.5±4.1	9.2±7.2	11.3±6.8	3.3±2.9	7.5±5.2	7.9±4.3	7.3±5.6	11.5±9.7	16.6±6.5	
D/T 比	0.6±0.1			0.6±0.1			0.7±0.1			0.6±0.1
	0.7±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.8±0.1	0.7±0.2	0.7±0.1	
AST (IU/L)	722 [50-23143]			1841 [60-23143]			426.5 [50-6910]			457 [61-693]
	4734 [125-10657]	570.5 [50-23143]	355 [61-9905]	4951 [751-10657]	1302.5 [60-23143]	590 [201-9905]	1858.5 [125-5925]	426.5 [50-6910]	229.5 [104-1511]	
ALT (IU/L)	1076 [57-11721]			2221 [84-11721]			534.5 [57-5074]			278 [78-1251]
	4256 [534-7985]	822.5 [57-10609]	535 [78-11721]	4569 [1225±7985]	1285 [84-10609]	1040 [110-11721]	1944 [534-5074]	459.5 [57-3235]	452.5 [126-1815]	
LDH (IU/L)	538 [170-20000]			940 [217-20000]			393 [170-5367]			621 [324-635]
	2062.5 [232-7980]	558 [170-20000]	366 [217-5559]	2642.5 [232-7980]	814 [265-20000]	337 [217-5559]	1103 [317-2232]	389 [170-5367]	451 [317-758]	
CK (IU/L)	135.5 [23-9899]			244 [25-9899]			101.5 [23-663]			299 [146-453]
	275 [23-9899]	135 [33-1207]	132 [55-2821]	340.5 [25-9899]	171 [64-1207]	310 [55-2821]	38.0 [23-663]	84.5 [33-253]	109 [101-132]	
BUN (mg/dL)	14.7 [1.0-128]			18.8 [1-128]			12.8 [4-67.8]			26.2 [3.2-58]
	11.7 [1.4-65.0]	20.4 [2.0-128]	10.6 [1.0-58.0]	12.4 [1.4-55.3]	20.4 [2.0-128]	9.1 [1.0-41.0]	10.6 [8.6-65.0]	18.5 [5.0-67.8]	10.8 [4.0-21.0]	
CRNN (mg/dL)	1.7±1.9			1.8±2.0			1.6±2.0			1.2±0.7
	1.8±2.5	2.0±1.8	1.1±1.1	1.5±2.2	2.2±2.0	1.3±1.5	2.5±4.0	1.8±1.6	0.8±0.3	
CRP (mg/dL)	1.7±1.8			1.5±1.5			2.1±2.5			0.6±0.5
	2.2±2.1	1.9±1.9	0.7±0.8	2.0±1.9	1.5±1.3	0.8±1.0	2.9±3.1	2.8±2.8	0.5±0.4	
AFP (ng/mL)	6.5 [0.6-19879]			8.6 [0.6-55.4]			42 [0.6-444]			5.9
	6.5 [4.0-115.3]	3.7 [0.6-73.0]	42 [4.9-19879.1]	6.5	3.7 [1.0-73.0]	10.6 [4.9-19879.1]	59.7 [4.0-115.3]	0.6	243 [42.0-444]	
NH3 (ng/dL)	157.0±99.4			160.5±108.9			153.5±84.3			144.0±104.6
	106.8±67.3	172.6±115.8	166.2±75.7	93.9±42.1	188.5±137.3	167.8±47.8	136.0±108.4	160.0±74.6	153.2±99.4	
HGF (ng/mL)	8.4±7.2			12.2±7.9			5.7±6.4			3.9
	4.7±5.5	9.3±8.2	15.0	10.9	12.6±9.6	-	1.54±0.9	4.7	15.0	
血小板 (万/mm ³)	13.3±9.0			12.5±6.5			15.0±13.0			12.1±4.9
	16.3±4.2	10.1±6.0	17.7±13.9	15.6±3.7	10.0±6.0	15.2±8.1	17.9±5.6	9.5±6.4	24.1±20.4	
白血球 (千/mm ³)	11.2±7.0			11.0±5.8			12.0±9.3			8.9±4.8
	9.2±4.0	11.8±8.9	11.7±3.9	9.4±4.0	12.2±7.3	10.2±2.6	8.7±4.7	11.8±12.1	14.3±3.6	
赤血球 (万/mm ³)	422±78			420±77			427±79			426±105
	434±64	417±91	422±56	434±73	413±87	419±61	436±34	416±103	447±23	
FDP (μg/mL)	42.4±89.7			47.3±108.2			34.0±40.6			24.7
	20.7±12.1	61.6±114.1	11.2±12.0	23.5±13.8	71.2±139.5	9.0±9.1	16.5±12.0	47.9±51.0	16.9±20.9	
D-dimer (μg/mL)	27.2±66.7			34.0±80.5			15.1±17.6			5.3±5.6
	10.5±4.3	40.4±86.3	8.4±12.9	11.7±4.2	54.4±107.0	8.0±14.8	7.9±3.8	20.6±21.6	6.7±8.3	

平均±標準偏差，中央値[最小-最大]

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

分担研究 (WG-1) 報告書

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2018 年)

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	山口大学大学院消化器内科学	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	岐阜大学大学院消化器病態学	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	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、2018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 57 例、拡大 66 例、疑診 34 例、拡大疑診 16 例の計 173 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が確診例は 52.6%、拡大例は 48.5%、疑診例は 70.6%、拡大疑診例は 50.0% であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が確診例は 42.1%、疑診例は 64.7%、拡大疑診例 43.8% で最も多かったが、拡大例は 7.6% と少なく、消化管出血が 33.3% で最も多かった。内科的治療によって救命されたのは、確診例 43.9%、疑診例 69.7%、拡大例 55.9%、拡大疑診例 87.5% であった。以上の成績は 2017 年の症例を対象とした前年の全国調査と同等であった。従って、わが国における ACLF の診断基準は、予後不良の症例を抽出するためには有用であるが、疑診例の扱いをどうするかを検討する必要があると考えられた。また、わが国の ACLF には重症アルコール性肝炎が多いことが確認されたが、これらは今後の全国調査でさらに検証する必要がある。

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

植村 隼人 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 助教

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

A. 研究目的

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]。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 2018 年に開始し, 2017 年に発症した 67 例と関連病態の 142 例の計 209 例が登録された [9]。その後の症例を蓄積するために, 今年度は 2018 年の発症例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 483 診療科および日本救急医学会の会員が所属する 529 診療科からなる計 789 施設を対象として, 厚労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, 2018 年 1 月~12 月に発症した ACLF 症例ないしこれの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 57 例, 拡大例は 66 例, 疑診例は 34 例, 疑診拡大 16 例の計 173 例が登録された。各症例の背景を表 1 に示す。何れも男が女よりも多く, 平均年齢は疑診例が最小 (50.1 歳), 拡大例が最大 (61.9 歳) で, 確診 59.3 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 52.6% , アルコール+ウイルス性が 5.3% , ウイルス性が 19.3% , その他が 22.8%であった (図 1a) 。 拡大例はアルコール性が 48.5%であったが , アルコール+ウイルス性が 7.6%で , アルコールが原因の症例が確診例と同様に高率であった。 疑診例と疑診拡大例もアルコール性がそれぞれ 70.6%と 50.0%で最も多かった。 何れの群も NASH などその他の成因は少なかった。

一方 , 急性増悪要因は , 確診例がアルコール多飲は 42.1% , 感染症は 19.3% , 消化管出血が 7.0% , 原疾患の増悪が 10.5% , その他が 21.1%であった (図 1b) 。 拡大例はアルコール多飲が 7.6%で少なかったが , 疑診例は 64.7% , 疑診拡大例は 43.8%と高率であった。 拡大例では消化管出血が 33.3%と多く , 疑診拡大例でも 31.3%とアルコール多飲に次いで多かった。

予後は , 確診例は救命が 43.9% , 死亡が 49.1% , 肝移植が 7.0%であった (図 1c) 。 救命例の比率は , 疑診例が 55.9%と次いで低く , 拡大例が 69.7% , 疑診拡大例が 87.5%と , これらの予後が良好であった。 肝移植は確診例の 4 例 (7.0%) , 拡大例の 1 例 (1.5%) , 疑診例の 2 例 (5.9%) で実施され , 全例が救命された。 なお , 重症度との関連は , 確診例では grading-0 . 1 , 2 , 3 がそれぞれ 39 例 (68.4%) , 5 例 (8.8%) , 8 例 (14.0%) , 5 例 (8.8%) で , 内科的治療で救命されたのはそれぞれ 18 例 (46.2%) , 3 例 (60.0%) , 3 例 (37.5%) , 1 例 (25.0%) であった。 一方 , 拡大例は grade-0 が 52 例 (78.8%) , grade-1 が 12 例 (18.2%) , grade-2 が 2 例 (3.0%) で , grade-3 の症例はなく , それぞれ 37 例 (71.3%) , 8 例 (66.7%) , 1 例 (50.0%) , 0 例が内科的治療で救命された。 疑診例は 18 例 (52.9%) , 疑診拡大例は 12 例 (75.0%) が grade-0 で , いずれも 12 例 (66.7%と 100%) が救命例であった。 肝移植は 7 例で実施され , 何れも救命された。

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 , 2018 年に発症した 173 例が登録された。 これらのうち確診例は 57 例 (32.9%) で , パイロット研究および 2017 年の症例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 , grading と予後の関連に関しては , 今後の検討を基に , その位置づけをさらに検討すべきである。

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 crite-

ria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 219-224.

9. 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 (2017年): 平成 30 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 30 年度報告書.

G. 研究発表

1. 論文発表

Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Soin AS, Devarbhavi H, Kim DJ, Dhiman RK, Duseja A, Taneja S, Eapen CE, Goel A, Ning Q, Chen T, Ma K, Duan Z, Yu C, Treeprasertsuk S, Hamid SS, Butt AS, Jafri W, Shukla A, Saraswat V, Tan SS, Sood A, Midha V, Goyal O, Ghazinyan H, Arora A, Hu J, Sahu M, Rao PN, Lee GH, Lim SG, Lesmana LA, Lesmana CR, Shah S, Prasad VGM, Payawal DA, Abbas Z, Dokmeci AK, Sollano JD, Carpio G, Shrestha A, Lau GK, Fazal Karim M, Shiha G, Gani R, Kallista KF, Yuen MF, Alam S, Khanna R, Sood V, Lal BB, Pamecha V, Jindal A, Rajan V, Arora V, Yokosuka O, Niriella MA, Li H, Qi X, Tanaka A, **Mochida S**, Chaudhuri DR, Gane E, Win KM, Chen WT, Rela M, Kapoor D, Rastogi A, Kale P, Rastogi A, Sharma CB, Bajpai M, Singh V, Premkumar M, Maharashi S, Olithselvan A, Philips CA, Srivastava A, Yachha SK, Wani ZA, Thapa BR, Saraya A, Shalimar, Kumar A, Wadhawan M, Gupta S, Madan K, Sakhuja P, Vij V, Sharma BC, Garg H, Garg V, Kalal C, Anand L, Vyas T, Mathur RP, Kumar G, Jain P, Pasupuleti SSR, Chawla YK, Chowdhury A, Alam S, Song DS, Yang JM, Yoon EL; APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019; 13: 353-390.

表1. わが国におけるACLFとその関連病態の背景（2018年：173例）

肝 炎	確 診 n=57	拡 大 n=66	疑 診 n=34	疑診拡大 n=16	
男：女	32：25（43.9）	47：19（28.8）	29：5（14.7）	12：4（25.0）	
年齢(平均±SD)	59.3 ± 16.0	61.9 ± 14.9	50.1 ± 21.0	57.6 ± 12.9	
肝 癌	既 往	18（31.6）	19（28.8）	2（ 5.9）	3（18.8）
	進 行例	5（ 8.8）	9（13.6）	0（ 0 ）	0（ 0 ）

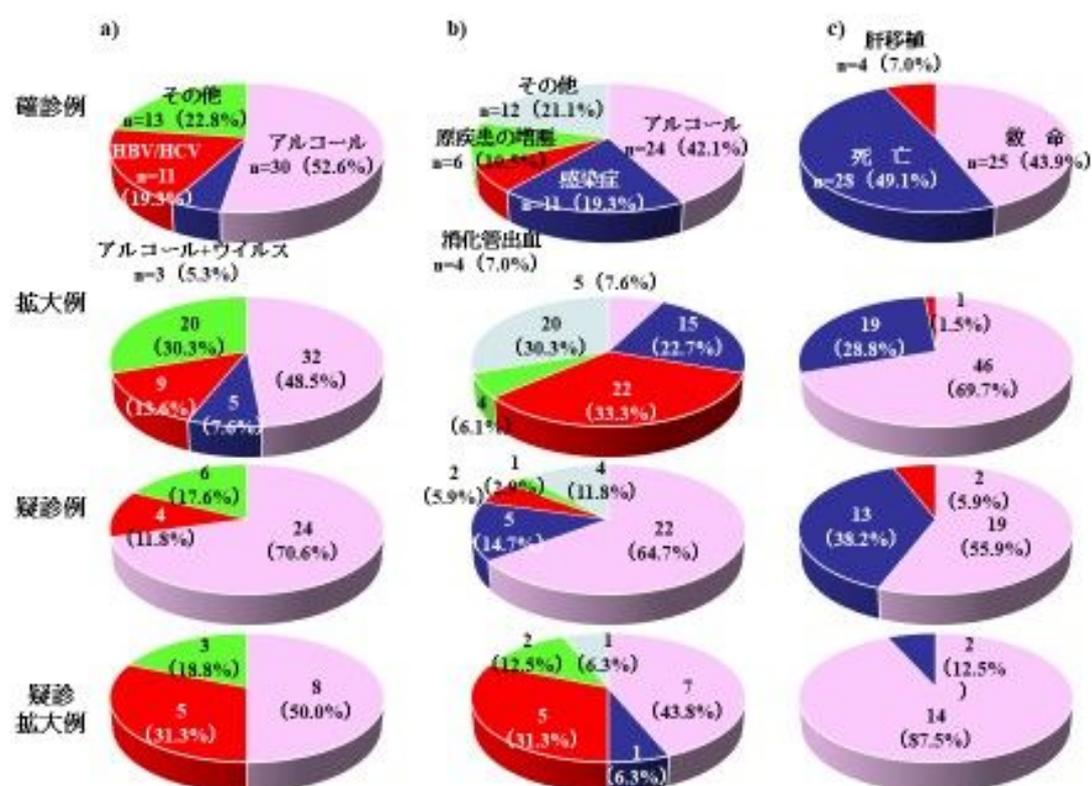


図1. わが国のACLFとその関連病態の臨床像（2018年：173例）

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

HGF の臨床試験に向けた急性肝不全における PT の意義の再検証

研究分担者 井戸 章雄 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系
消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：急性肝障害を対象とした HGF 臨床試験を開始するにあたり、プロトロンビン時間 (PT-INR) を用いて治療介入時期、治療効果判定 (予後予測指標) を明らかにすることを目的とし劇症肝炎 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 664 例で、Day 1 (初回測定時) の PT-INR 1.3 以上で有意に肝移植実施率および死亡率が増加、Day 8 の PT-INR が 1.3 未満であれば全例生存しているため、治療介入の時期としては PT-INR 1.3 以上、早期の治療効果判定指標としては PT-INR 1.3 未満が妥当と考えられ、代替えエンドポイントとして有用と考えられた。

研究分担者・研究協力者・共同研究者
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
持田 智 先生
岩手医科大学消化器内科・肝臓内科
滝川 康裕 先生
千葉大学大学院消化器内科学
加藤 直也 先生
千葉大学附属病院救急科・集中治療部
織田 成人 先生
昭和大学藤が丘病院消化器内科
井上 和明 先生
新潟大学大学院消化器内科学分野
寺井 崇二 先生
順天堂大学附属静岡病院 消化器内科
玄田 拓哉 先生
岐阜大学大学院消化器病態学
清水 雅仁 先生
山口大学大学院消化器内科学
坂井田 功 先生

A. 研究目的

急性肝不全は予後不良の疾患であり、特に肝性脳症が出現する昏睡型においては、内科的治療による救命率は低く、致死性である。肝移植による救命率は良好だが、本邦においては生体肝移植が主であり、脳死肝移植は未だ少なく、ドナーの問題は避けられない。我々は以前より急性肝不全に対する再生医療に取り組んできた。2011 年には医師主導型治験により劇症肝炎 4 例に HGF を投与し、その安全性を報告した。その際の問題点として、対象症例が希少であったこと、エンドポイントを生命予後の改善とすると有効性を示すのに多くの症例が必要となることから、限られた期間と経費で結果を示すことが非常に困難であった。その問題を解決するために、対象症例に軽症例 (急性肝障害) を含めて症例数を増やし、予後判定が早期に行える代替えエンドポイントの設定することで有効性を示

す期間を短縮できると判断した。そこで早期に予後評価を行えるマーカーとしてプロトロンビン時間（PT-INR）に着目した。2018年には初回測定時のPT-INR 1.3以上の症例では肝移植実施率または死亡率が高く、PT-INR 1.3未満の症例は30日以内の肝移植実施例または死亡例がないことを報告した。

本研究の目的は、多施設共同研究にて集積された急性肝障害症例を対象に、早期かつ経時的にPT-INRを評価し、治療介入の時期（症例の選択基準）および早期の予後予測（代替えエンドポイント）が可能か検討した。

B．研究方法

対象は2010年1月1日から2015年12月31日の間に発症し、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入院加療を行い、経過中にALT 300 U/L以上を呈した急性肝障害症例を対象とした。成因がアルコール性である症例、慢性肝疾患の急性増悪例、プロトロンビン時間PT-INRが未測定の症例は除外し、664例で検討を行った。検討1の目的は治療介入時期を明らかにすること、検討2の目的は予後予測マーカーとしての有用性を明らかにすることとした。

検討1：Day 1（初回測定時）のPT-INRが1.3以上であった343例、1.3未満であった321例における累積肝移植無実施生存率の比較

検討2：Day 1のPT-INRが1.3以上かつDay 8のPT-INRが測定されていた184例のうち、Day 8のPT-INRが1.3以上であった92例、1.3未満であった92例における累積肝移植無実施生存率の比較

（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した。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しファイルにはパスワードを設定した。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含まれない。また、提供された資料は本研究のためのみに使用する。

C．研究結果

検討1：Day 1（初回測定時）のPT-INRが1.3以上であった343例のうち、73例が肝移植または死亡した。PT-INR 1.3未満であった321例では、9例が死亡した。この死亡した9例のうち、3例は肝不全死だが、6例は他病死であった。また累積肝移植無実施生存率はPT-INR 1.3以上の症例で有意に低く、中央値はPT-INRが1.3以上の症例では82日であったが、1.3未満の症例では累積肝移植無実施生存率が50%未満に至らなかった（Fig.1）。また成因別では、自己免疫性、薬物性、HBVキャリアからの急性増悪、HBV初感染、いずれにおいてもPT-INR 1.3以上の症例は有意に累積肝移植無実施生存率が低かった（Fig.2）。

Figure 1

Day 1_PT-INR 1.3以上は死亡率が高い

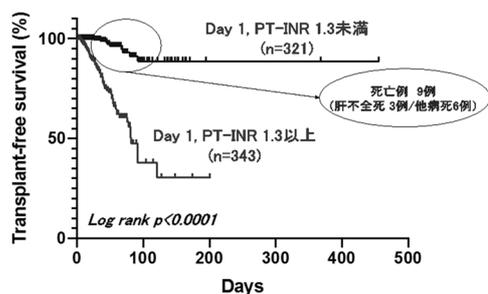


Figure 3

Day 8_PT-INR 1.3未満で生存する

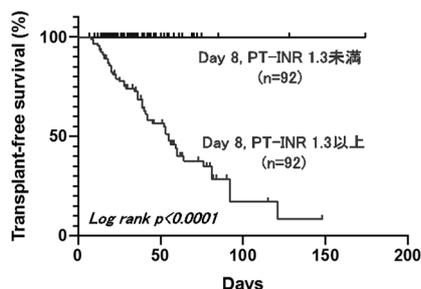


Figure 2

Day 1_PT-INRと生存率_成因別

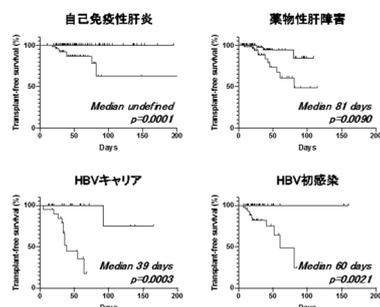
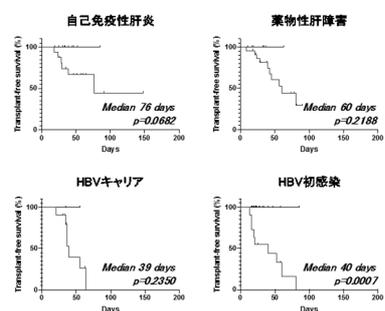


Figure 4

Day 8_PT-INRと生存率_成因別



検討 2 : Day 1 の PT-INR が 1.3 以上かつ Day 8 の PT-INR が測定されていた 184 例のうち、Day 8 の PT-INR が 1.3 以上であった 92 例は 51 例が肝移植または死亡した。一方で 1.3 未満であった 92 例では肝移植実施例または死亡例はなかった。また累積肝移植無実施生存率は PT-INR 1.3 以上の症例で有意に低く、中央値は PT-INR が 1.3 以上の症例では 55 日であったが、1.3 未満の症例では全例生存していた (Fig.3)。また成因別では、自己免疫性、薬物性、HBV キャリアからの急性増悪、HBV 初感染、いずれにおいても PT-INR 1.3 以上の症例は累積肝移植無実施生存率が低い傾向であった (Fig.4)。

D . 考察

今回、HGF の臨床試験に向けて PT-INR が治療介入時期の決定および予後予測判定に有用か検討した。

検討 1 では、Day 1 (初回測定時) の PT-INR 1.3 以上で有意に肝移植実施率および死亡率が増加するため、治療介入の時期としては PT-INR 1.3 以上が妥当と考える。

また検討 2 では、Day 8 の PT-INR が 1.3 未満であれば全例生存しているため、早期の予後判定指標となり得ると考えられ、代替エンドポイントとして有用と考えられた。

E . 結論

多施設共同研究にて急性肝障害症例の経時的 PT を用いて、治療介入時期および予後

予測について検証した。治療介入時期としては、Day 1 の PT-INR 1.3 以上の症例、予後予測・改善の指標としては Day 8 の PT-INR 1.3 未満が妥当と考えられ、HGF の臨床試験に向けて、PT-INR 1.3 以上は治療介入時期および予後予測の指標となり得る。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 熊谷公太郎 他．発症早期のプロトロンビン時間を用いた急性肝炎重症化予測．第 45 回急性肝不全研究会．東京（京王プラザホテル）. 2019 年 5 月 29 日

2) 森内昭博 他．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．第 55 回日本肝臓学会総会．東京（京王プラザホテル）. 2019 年 5 月 30 日

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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広域診療ネットワークによる早期覚知の有用性

研究協力者 滝川 康裕 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 教授

研究要旨：急性肝不全昏睡型の予後改善を目的として、広域診療ネットワークを構築し、劇症化予知式を基に早期搬送・治療介入を行っている。早期搬送システムを用いた治療介入が、昏睡発現率低下に寄与することが明らかとなっている。今回、肝不全進展前の急性肝障害でネットワークに登録すること（早期覚知）が、急性肝障害・肝不全の経過に与える影響を検討した。ネットワークに登録された 306 名の急性肝障害・肝不全患者のうち急性肝不全 127 名の内科救命率が 73.2%と不良であった。急性肝不全患者に限定して、早期覚知が予後に与える影響を検討する目的で、予後を目的変数、血液検査所見や昏睡発現の有無、早期覚知を説明変数として多変量解析した。その結果、昏睡発現の有無のみが寄与因子であった。登録後に昏睡を発症した 23 例において早期覚知の有無の 2 群で比較したところ早期覚知群で登録から昏睡発現の期間が有意に長かった（27.6 日 vs. 5.8 日；Log Rank test, $p=0.028$ ）が、昏睡発現から死亡または肝移植までの期間に差はなかった。[結論]急性肝不全に進展する前からのネットワーク登録は脳症発症までの全身管理の期間を確保していた。肝移植を念頭に治療する場合、急性肝障害患者の早期覚知が予後改善に寄与する可能性が示唆された。

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

発現率低下に寄与することが明らかになった。しかし、肝不全進展前の急性肝障害の段階でネットワークに登録すること（早期覚知）が、急性肝障害・肝不全の経過に与える影響は不明であった。ネットワークに登録された急性肝障害患者を対象にネットワークによる早期覚知が予後、経過に及ぼす影響を検討した。

A．研究目的

急性肝障害の約 1～2%が急性肝不全昏睡型に移行し、内科救命率は 20-40%と依然予後不良である。急性肝不全昏睡型の予後改善を目指して北東北での広域診療ネットワーク（以下ネットワーク）を構築し、患者を早期に覚知し重症化予測に基づいて集学的な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、昏睡

B．研究方法

ネットワークに登録された急性肝障害・肝不全 306 名の臨床病型・血液検査所見・患者因子（性別・年齢）を比較検討した。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。統計解析は JMP Pro13 (SAS

institute, NC, USA)を用いて行った。

C. 研究結果

2004年8月 2019年8月にネットワーク登録された肝炎成因急性肝障害・肝不全で解析可能であった306名を対象とした。平均年齢54歳、男性130名、女性176名であった。登録時、急性肝障害は213名のうち登録後に急性肝不全へ進展した症例は34名であった。最終病型は急性肝障害179名、急性肝不全127名であった。そのうちそれぞれ1名、27名が死亡し、急性肝不全の7名に肝移植が施行された。内科救命率はそれぞれ99.4% (178/179名)、73.2% (93/127名)であり ($p < 0.001$) 以降の検討については急性肝不全に限定して行った。急性肝不全の患者背景を表1に示す。

急性肝不全の成因は自己免疫性肝炎32名、薬物性肝障害23名、HBV感染27名(急性感染10名、キャリア再燃15名、de novo B型肝炎2名)、経口感染ウイルス15名、成因不明30名であった。病型は非昏睡型102名、昏睡型急性型6名、昏睡型亜急性型18名、Late onset hepatic failure (LOHF)1名であった。年齢は平均57.4歳、男性54名、血液生化学データ(平均、[95%CI])はT-Bil 11.4 mg/dL (9.8-12.9)、AST 1769 U/L (1302-2237)、ALT 1634 U/L (1317-1952)、Cre 0.77 mg/dL (0.69-0.86)、凝固検査でPT-INR 2.15 (1.93-2.38)であった。急性肝不全127名で生命予後を目的変数として急性肝不全診断時の年齢、性別、プロトロンビン(PT-INR)、総ビリルビン、クレアチニン、経過中の脳症発症を説明変数として多変量解析を行うと、脳症発症が独立した寄与因子であった(表2; Odds比 125.9[95%CI : 11.1 - 1422.7]、 $p < 0.0001$)。早期覚知が生命予後へ影響を与えるかを評価するため、多変量解析に早期覚知の有無を加えたが、経過中の脳症発症のみ

が寄与因子として抽出された。脳症を発症した26例のうち初診時に脳症を発症していた3例を除く23例の肝不全診断から脳症発症までの期間は平均10.6日であった。この症例を早期覚知つまりネットワーク登録時に肝障害・肝不全いずれの基準を満たしていたかで2群に分け(登録時急性肝障害[5例]または急性肝不全[18例])、前述の期間をKaplan-Meier法で評価した。登録時肝障害群で平均27.6日であったが、登録時急性肝不全群では5.8日であった(図1; Log Rank, $p=0.028$)。同様に脳症発症から移植または死亡までの期間を2群で比較したが、有意差はなかった(図)。

D. 考察

これまでの検討で、ネットワーク登録による早期覚知と患者管理はネットワーク導入前より昏睡発現率は低下させたことが明らかとなっている。今回、発現率が低下した患者群を対象として、早期覚知が臨床経過に与える影響を検証した。

最終病型が急性肝不全であった患者の内科救命率が急性肝障害のそれよりも統計学的に有意に不良であったことより急性肝不全であること・肝不全への進展が予後に影響していることが明らかとなった。

急性肝不全患者のなかで肝障害の時期にネットワークに登録したこと(早期覚知)を説明変数に加えて、予後を目的変数として多変量解析を行ったが、経過中の昏睡発現のみが独立した因子であった。このことは早期覚知できても昏睡を発現した症例は予後不良であることを示しており、昏睡発現が移植の適応所見であることを明らかにした。一方で登録後に昏睡発現した症例で検討すると、PTが比較的保たれた急性肝障害の段階でネットワークに登録された患者では登録から昏睡までの期間が有意に長く、早期覚知により

昏睡発現までの全身管理の期間を確保できていた。また、昏睡発現から移植または死亡までの期間に差はなく昏睡発現後の人工肝補助は、早期覚知の有無によらず一定の効果を上げていることが推察された。急性肝不全診療で、肝移植による患者救命を考える場合、ネットワークによる早期覚知を行なった対象においても昏睡発現予測が移植適応の指標となることが明らかとなった。移植医療において、患者の早期覚知によりレシピエントの状態評価やドナー選定のための精査期間が確保でき、円滑な移植医療の実施を通じて予後改善に寄与する可能性が示唆された。

E . 結論

急性肝障害のうち昏睡を発現した急性肝不全患者は予後不良であり、その予測が肝移植の適応所見として有用であると考えられた。急性肝不全への進展前のシステム登録により肝不全進展から昏睡発現までの全身管理の期間が確保できていた。移植医療において、患者の早期覚知によりレシピエントの状態評価やドナー選定のための精査期間が確保でき、円滑な移植医療の実施を通じて予後改善に寄与する可能性が示唆された。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Sasaki T, Suzuki Y, Kakisaka K, et al. IL-8 induces transdifferentiation of mature hepatocytes toward the cholangiocyte phenotype. *FEBS Open Bio*. 2019 Dec;9(12):2105-2116.
2. Kakisaka K, Suzuki Y, Jinnouchi Y, et al. Unfavorable prognosis of patients with acute liver injury due to drug-induced liver injury and acute exacerbation of hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2019 Nov;49(11):1286-1293.

3. Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, et al. Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults. *Intern Med*. 2019 Aug 15;58(16):2349-2355.
4. Suzuki Y, Kakisaka K, Suzuki A, et al. A Lille model for predicting the response of severe alcoholic hepatitis to corticosteroid treatment in Japanese patients. *Hepatol Res*. 2019 Jul;49(7):758-764.

2. 学会発表

1. Kakisaka K, et al. A referral system and an artificial liver support system as intensive care for patients with acute liver failure. The 12th World Congress of International Society for Apheresis Oct. 20 Kyoto 2019
2. 柿坂 啓介, et al. 薬物性肝障害:臨床・研究の Up to Date 急性肝障害の予後不良要因としての薬物性肝障害の特徴. JDDW2019 神戸 2019年11月21日
3. 鈴木 悠地, et al. 脳死肝移植後に第VIII因子活性が減衰傾向を示した、血友病A合併C型非代償性肝硬変の1例. 第207回日本消化器病学会東北支部例会 秋田 2019年7月5日.
4. 吉田 雄一, et al. 岩手県におけるIgG-HEV抗体陽性率の推移に関する検討. 第105回日本消化器病学会総会 金沢 2019年5月10日.
5. 鈴木 悠地, et al. Acute-on-Chronic Liver Failureの一成因であるアルコール性肝炎に対する治療プロトコールの統一化を行って. 第55回日本肝臓学会総会 東京 2019年5月30日

6. 鈴木 悠地, et al. 急性肝不全:救命率の向上を目指した取り組み 昏睡型急性肝不全に対する On-line CHDF の昏睡覚醒効果に関する前向き国内多施設共同研究結果報告. 第 55 回日本肝臓学会総会 東京 2019 年 5 月 30 日 なし
7. 柿坂 啓介, et al. 急性肝不全(劇症肝炎)に挑む 病診連携による急性肝不全の内科治療向上の試みと今後の展望. 第 55 回日本腹部救急医学会総会 仙台 2019 年 3 月 7 日
8. 鈴木 悠地, et al. 肝不全の治療と肝移植の実際 急性肝不全ならびに重症アルコール性肝炎に対する内科的治療体制と展望. 第 206 回日本消化器病学会東北支部例会 仙台 2019 年 2 月 9 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

表 1 . 患者背景

Sex(M:F)		54 : 73
Age(range)		57.4 (16-86)
Etiology		
	AIH (32), DILI (23), HBV (acute [10], carrier [15], de novo [2]), Oral (15), Undetermined (30)	
Type of disease		
	Without coma : Coma(acute) : Coma(subacute) : LOHF 101 : 6 : 19 : 1	
ALF at registration (+ : -)		93 : 34
Survival : Deceased : Liver transplantation		93 : 27 : 7
		Mean (95% CI)
Total bilirubin	(mg/dL)	11.4 (9.8 - 12.9)
AST	(U/L)	1769 (1302 - 2237)
ALT	(U/L)	1634 (1317 - 1952)
CRNN	(mg/dL)	0.77 (0.69 - 0.86)
PT-INR		2.15 (1.93 - 2.38)

表 2 . 急性肝不全患者の予後因子についての多変量解析

	Odds	95% CI	p value
Sex (M)	0.82	0.18 - 3.74	0.7986
Coma (+)	253.2	19.3 - 3326.3	<0.0001
Age	1.03	0.98 - 1.08	0.1819
CRNN	7.07	0.60 - 82.69	0.1190
PT-INR	1.06	0.41 - 2.75	0.9024
T-Bil	1.03	0.96 - 1.09	0.4457
ALT	0.99	0.99 - 1.01	0.0728
ALF at regist.	3.19	0.53 - 19.02	0.2031

図1. ネットワーク登録後に昏睡を発現した患者における登録から昏睡発現までの期間の比較

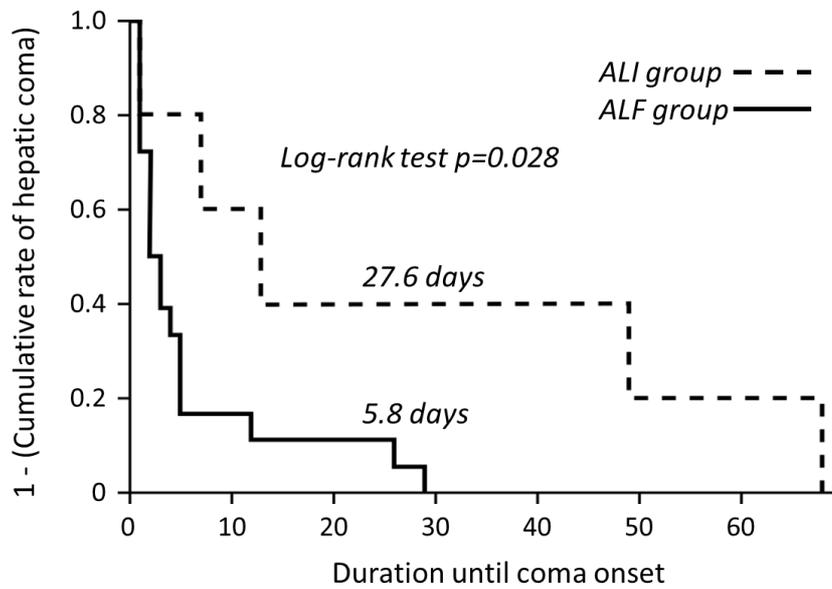
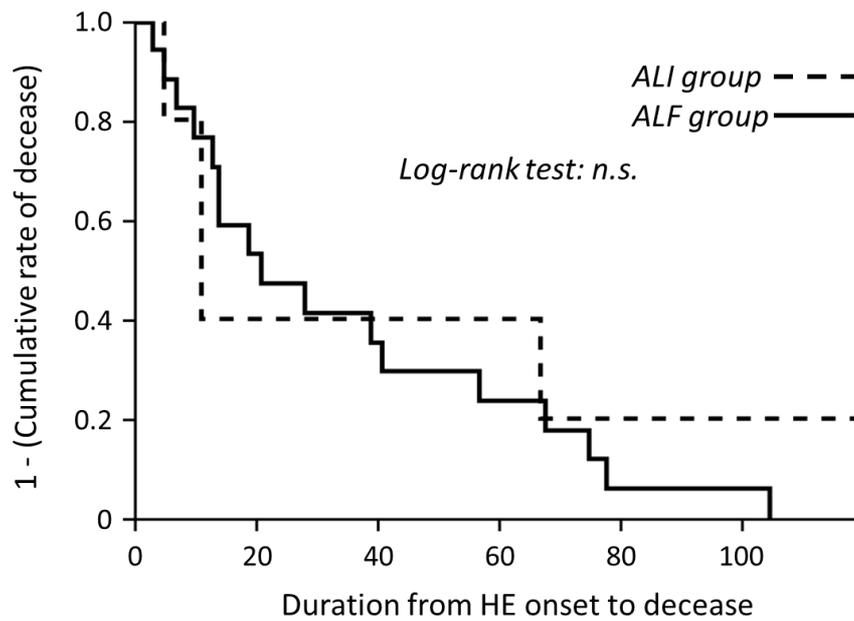


図2. ネットワーク登録後に昏睡を発現した患者における昏睡発現から死亡または肝移植までの期間の比較



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

自己免疫性急性肝不全の感染合併症：全国症例での解析

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：急性肝不全診療において感染症は、内科治療および肝移植適応に影響を与える重要な合併症である。今回、急性肝不全全国調査(2010-2014)のデータを用いて、ステロイド使用頻度が高い自己免疫性急性肝不全における感染症に関する解析を行ない、ステロイド治療の効果判定時期について探索した。解析対象は121例、急性肝不全の診断から感染症発症までの期間(Median(IQR))は19(11-35)日、ステロイド開始から感染症発症までの期間は17(8.8-37)日であった。感染症合併例では、病型が進展し($p=0.001$)、非移植生存率が低かった($p<0.001$)。また、ステロイド投与は感染症の有無で有意差を認めなかった($p=0.45$)。ステロイドの効果判定時期(内科治療を継続するか移植に移行するか)は、感染症の発症時期から勘案して、急性肝不全の診断、ステロイド投与開始からせいぜい2週間が適切と考えられたが、昏睡例では感染症発症までの期間は短縮することから、効果判定時期をそれよりも早期に設定し、不応例に対しては判定時期までには移植を施行できるように移植準備を並行して進めることが望まれる。

研究分担者・共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院消化器内科学 非常勤講師

千葉県立保健医療大学健康科学部 教授

中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 准教授

持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授

をきたした場合には非移植生存率は20%以下と予後不良であることが世界各国から報告されている。

自己免疫性急性肝不全(AIH-ALF)に対するステロイド(corticosteroid, CS)の効果については様々な報告があるが(奏効率20-100%)、データが限られているため、最近の報告においてもその効果については明らかでないのが実情である。また、急性肝不全自体が免疫不全を伴うため、その経過中に細菌感染や真菌感染を高率に合併するが、CS長期投与はさらに感染症の合併を助長する可能性がある。

活動性感染症は内科治療、さらには肝移植の妨げとなる。感染症の発症時期を知ることにより、いつまでにCSの効果判定を行な

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)の25-75%は急性発症し、その一部が急性肝不全(acute liver failure, ALF)に進展する。その多くが亜急性の経過をとり、脳症

い、内科治療から肝移植へ移行すべきかを決定することは重要である。

CS 効果判定時期に関するこれまでの報告は、ほとんどが経験則に基づいたものであり、英文検索上、自験例 (AIH-ALF および immune-mediated ALF 全体) を除いて data に基づいた original article はないと思われる。最近、新たに発表された AASLD ガイドラインも経験則によるものであり、全国例での original data による知見は重要と考えられる。

今回、5 年間の急性肝不全全国調査のデータを用いて、AIH-ALF における感染症発症時期を含む解析を行ない、CS 治療の効果をいつ判定するか、つまり、有効と判断して内科治療を継続するか、あるいは無効と判断して肝移植に移行するか、について探索した。

B. 研究方法

2010-2014 年の 5 年間の急性肝不全全国調査データ (事務局: 埼玉医科大学) をもとに AIH-ALF 症例を対象として、臨床・生化学・免疫学的解析を行なった。感染症については病原体、感染部位、ALF の診断から感染症発症までの期間、CS 投与開始から感染症発症までの期間を解析した (図1)。また、感染症の有無による二群比較、転帰による二群比較を行なった。

16 歳未満の例を除外した。また、期間に関する解析では、診断前に感染症を有した例、データ不十分の例を除外した。

統計解析は、Student's t-test、Mann-Whitney U test、Fisher's exact probability test 等により行なった。

(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) 臨床・生化学・免疫学的所見

2010-2014 年の全国集計症例 1340 例のうち 125 例 (9.3%) が自己免疫性であった。そのうち除外基準の 4 人を除いた 121 例を対象とした。

臨床・生化学・免疫学的所見を表1、表2に示す。非昏睡型が 69 例 (57%)、急性型が 8 例 (7%)、亜急性型が 32 例 (26%)、LOHF が 12 例 (10%) であった。

IgG は 70% で 1870 mg/dl を超え、ANA は 74% で 80 倍以上であった (図2)。Revised original AIH score は 12.9 ± 4.0 (definite 28%、probable 55%、non-diagnostic 17%) であった (図3)。

画像診断上、63 例 (52%) で肝萎縮、33 例 (27%) で不均一な肝実質を呈していた。

(2) 内科的治療法

免疫抑制療法は 119 例 (98%)、抗凝固療法は 35 例 (29%)、新鮮凍結血漿輸注は 33 例 (27%) に行われていた。

肝性昏睡 度以上の 52 例において、35 例 (67%) に血漿交換、34 例 (65%) に血液濾過透析が行われていた。

(3) 転帰

69 例 (57%) が非移植生存、11 例 (9%) が移植、41 例 (34%) が非移植死亡であった (表3)。

(4) 感染合併症

32 例 (26%) に感染症が認められた (非昏睡型 11 例、急性型 1 例、亜急性型 12 例、

LOHF 8 例)。細菌感染 8 例、真菌感染 8 例、サイトメガロウイルス(CMV)感染 5 例、病原体不明 12 例であった。感染臓器は、敗血症・血流 17 例、呼吸器 14 例、消化器 3 例、眼球 3 例、尿路 2 例、皮膚 1 例、脳 1 例、心臓 1 例であった(表 4-8)。

そのうち、ALF の診断前に感染症が発生していた例、データ不備のある例を除外した例を対象とすると、ALF の診断から感染症発症までの期間(Median(IQR))は 19 (11-35)日、CS 投与開始から感染症発症までの期間は 17 (8.8-37)日であった(表 4)(図 4、5)。昏睡例では、ALF の診断から感染症発症までの期間は 18.5 (8.5-31)日、CS 投与開始から感染症発症までの期間は 15 (7.5-31)日、非昏睡例ではそれぞれ、28 (14-45)日、37 (8-41)日であり、有意差は認めないが、昏睡例で短い傾向があった($p=0.21$, $p=0.48$) (表 9)。

ALF の診断から感染症発症までの期間は細菌感染より、真菌・CMV 感染で有意に長かった($p=0.016$)。病原体不明例の ALF の診断から感染症発症までの期間は、細菌感染と同様に真菌・CMV 感染よりも有意に短く($p=0.012$)、2つの期間に細菌感染と有意差を認めず、何らかの細菌感染が含まれていることが疑われた。

(5) 感染症の有無による二群比較

感染症合併例では、病型が進展し(LOHF > 昏睡型 > 非昏睡型) ($p=0.001$)、AST が低く($p=0.041$)、ALB が低く($p=0.016$)、CRP が高く($p=0.041$)、AFP が低く($p=0.0015$)、非移植生存率が低かった($p<0.001$)。ステロイド投与は感染症の有無で有意差を認めなかった($p=0.45$)(表 10)。

(6) 転帰(非移植生存 vs 非移植死亡・移植)による二群比較

非移植死亡・移植例では、年齢が高く($p=0.020$)、病型が進展し($p<0.001$)、PT 活性が低く($p=0.0051$)、INR が高く($p=0.011$)、ALB が低く($p<0.001$)、HGF が高く($p<0.001$)、AIH スコアが低く($p=0.020$)、感染症が多かった($p=0.0025$)(表 11)。

D. 考察

ALF を含む急性肝炎像を呈する AIH は、我が国の全国調査[1]においても自験例[2, 3]においても増加してきている。米国急性肝不全研究グループ(US-ALF study group, US-ALFSG)は、ALF の成因の 6.9% が AIH、12.0 % が indeterminate であり [4]、indeterminate のうち 58% は組織学的に AIH であろうと報告している[5]。このように AIH は ALF の主たる成因の一つであることが世界共通の認識となっている。

ALF はそれ自体が免疫不全を呈し、感染症を高率に合併しやすい。感染症は治療に悪影響を与え、肝移植を困難なものとする。AIH-ALF のようにほぼ全例で CS が投与される場合にはなお一層感染症を合併しやすくなる。

AIH-ALF に対する CS 治療の効果については、最近の報告においてもコンセンサスが得られていないのが実情である[6]。A. J. Czaja は review においてその有効性を報告し、2週間で改善が見られない場合には緊急移植が必要であることを経験則から結論しているが[7]、Ichai らは、CS はほとんどの AIH-ALF には無効であり、感染合併症を助長するため、直ちに肝移植を行うべきとしている [8]。

US-ALFSG は 2014 年の immune-mediated ALF (AIH, DILI, indeterminate) についての

retrospective study において、CS の survival benefit を否定している[9]。ただ、この報告では CS の投与法は各施設に任されており、規定されたものではないことを知っておく必要がある。特に適切な時期(病早期)に投与されているかどうかが問題である。

今回の解析で、肝移植ドナーの不足している我が国では、AIH-ALF のほぼ全例に CS が投与されていることが確認された。感染症を合併する症例は 26% で、非合併例より病型が進展し、予後が不良であった。

AIH-ALF における感染症について、我々は自験例について報告している[10]。60% の症例で感染症を合併しており、ALF 診断から感染症発症、CS 投与開始から感染症発症までの期間(Median)はそれぞれ、15 日、15 日であった。感染症合併率は今回の全国例よりも高く($p=0.004$)、期間はやや短かった($p=0.26$, $p=0.33$)。昏睡例は、全国例では 43% であったが、自験例では 75% を占めており、重症度の相違が易感染性の相違の一因と考えられた(表 12)(図 6)。

我々の施設では ALF に対する免疫抑制療法として、MPSL によるステロイドパルスおよび漸減を行なっている。そして、CS 投与開始から 10 日を目安にして 7-12 日くらいで CS の効果を判定し、内科治療を継続するか、移植へ移行するかの決定を行ってきた[12](図 7)。今回の全国例での結果もこの方針に合致するものと考えられる。

CS 効果判定時期に関するこれまでの報告は、ほとんどが Czaja の多数の review 中の経験則に基づいたものであり、英文論文検索上、千葉大学の自験例(AIH-ALF および immune-mediated ALF 全体)[10, 11]を除いて data に基づいた original article はないと思われる。ALF は希少、致死的な疾患群で、

RCT を行なうことは困難であるため、経験ある施設における観察研究の積み重ねが重要であると考えて我々は original data を蓄積してきた。

新たな AASLD ガイドライン[13](図 8)の references も Czaja の経験則に基づいた review 論文を孫引きしたものであり、全国例での original data に基づく知見は重要と考え、今回報告した。

E. 結論

今回の全国症例での感染症発症時期の解析結果から、CS の効果判定時期(内科治療を継続するか移植に移行するか)は ALF の診断、CS 投与開始から 2 週間以内が適切と考えられた。しかしながら、昏睡例では感染症発症までの期間は短縮することが推測されることから、効果判定時期をそれよりも前倒しにして設定し、不応例に対しては判定時期には移植を施行できているように移植準備を並行して進めることが必要と考えられる。

F. 参考文献

1. Abe M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-1141.
2. Fujiwara K, et al. Autoimmune fulminant liver failure in adults. Experience in a Japanese center. *Hepato Res* 2011; 41: 133-141.
3. Fujiwara K, et al. Autoimmune acute liver failure: The emerging etiology for acute liver failure. *Hepato Int* 2013; 7: 335-346.

4. <http://www.utsouthwestern.edu/labs/acute-liver/>
 5. Stravitz RT, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517-526.
 6. Yeoman AD, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014; 61: 876-882.
 7. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 934-947.
 8. Ichai P, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13: 996-1003.
 9. Karkhanis J, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014; 59:612-621.
 10. Fujiwara K, et al. Analysis of infectious complications and timing for emergency liver transplantation in autoimmune acute liver failure. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 212-219.
 11. Yasui S, et al. Infectious complications, steroid use and timing for emergency liver transplantation in acute liver failure: Analysis in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; 23: 756-762.
 12. Fujiwara K, et al. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? *Liver Transpl* 2019; 25: 1455-1456.
 13. Mack, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology Epub ahead of print.*
- G. 健康危険情報
なし
- H. 研究発表
1. 論文発表
 1. Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Kato N. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? *Liver Transpl* 2019; 25: 1455-1456.
 2. Fujiwara K, Nakano M, Yasui S, Yokosuka O, Kato N. Letter to the Editor: Ductular reaction in acute onset autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2019; 70: 756-757.
 3. 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* 2019; 49: 224-231.
 2. 学会発表
 1. 藤原慶一、加藤直也、織田成人. 劇症肝炎の救命率向上のための前提である人工肝補助の変遷. 第55回日本肝臓学会総会(東京)ワークショップ

2. 安井伸、藤原慶一、加藤直也. ウイルス性急性肝不全の早期段階における高用量ステロイド治療の有効性について. 第 55 回日本肝臓学会総会(東京)ワークショップ
3. 安井伸、藤原慶一、中村昌人、中本晋吾、室山良介、加藤直也. 自己免疫性急性肝不全の長期経過. 第 45 回日本急性肝不全研究会(東京)

1. 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

結果：対象の臨床背景

n	121
年齢	58.5 ± 14.1
性（男／女）	30／91
病型	
非昏睡型	69 (57%)
昏睡型	40 (33%)
急性型	8 (7%)
亜急性型	32 (26%)
LOHF	12 (10%)
AIH score (revised original)	12.9 ± 4.0
ステロイド投与	119 (98%)

表2

対象の生化学・免疫学的背景

AST (IU/L)	944 ± 930
ALT (IU/L)	877 ± 990
ALP (IU/L)	504 ± 165
T-BIL (mg/dl)	14.9 ± 7.6
D/T ratio	0.56 ± 0.29
PT (%)	33 ± 8
PT (INR)	2.03 ± 1.16
CRE (mg/dl)	0.79 ± 0.65
ALB (g/dl)	2.9 ± 0.6
WBC (x10 ³ /μl)	7.1 ± 3.1
PLT (x10 ⁴ /μl)	16.1 ± 13.1
CRP (mg/dl)	1.85 ± 2.22
AFP (ng/ml)	120.8 ± 263.8
HGF (ng/ml)	2.38 ± 2.85
IgG (mg/dl)	2295 ± 801

表3

転帰

	非移植生存	非移植死亡	移植
非昏睡型	58	10	1
昏睡型	10	22	8
(急性型)	(3)	(4)	(1)
(亜急性型)	(7)	(18)	(7)
LOHF	1	9	2
Total	69 (57%)	41 (34%)	11 (9%)

表4

感染合併症

n	121
感染症合併あり	32 (26%)
ALF診断から感染症発症までの期間 (日) (n=25) *	19 (11-35)
CS開始から感染症発症までの期間 (日) (n=21) *	17 (8.8-37)

* Median (Interquartile range)

表5

細菌感染症

n	8
敗血症・血流感染	6
呼吸器感染	2
尿路感染	2
皮膚感染	1
診断～感染症発症 (日) *	10 (6.5-17)
CS開始～感染症発症 (日) *	15 (8-28.5)

* Median (Interquartile range)

表6

真菌感染症

n	8
呼吸器感染	5
敗血症・血流感染	2
眼球感染	2
消化器感染	1
脳内感染	1
心臓感染	1
診断～感染症発症（日）（n=4）*	47.5 (29.5-61)
CS開始～感染症発症（日）（n=3）*: 5, 23, 44	23

* Median (Interquartile range)

表7

サイトメガロウイルス感染症

n	5
敗血症・血流感染	4
呼吸器感染	2
診断～感染症発症（日）（n=3）*: 28, 45, 45	45
CS開始～感染症発症（日）（n=3）*: 34, 37, 45	37

* Median (Interquartile range)

表8

病原体不明

n	12
敗血症・血流感染	5
呼吸器感染	5
消化器感染	2
眼球感染	1
診断～感染症発症（日）（n=10）*	18.5 (13.25-26.25)
CS開始～感染症発症（日）（n=7）*	11 (5-28)

* Median (Interquartile range)

表9

非昏睡型 vs 昏睡型 + LOHF

	非昏睡型 (n=7)	昏睡型 + LOHF (n=18)
ALF診断～感染症発症 (日) *	28 (14-45)	18.5 (8.5-31)
CS開始～感染症発症 (日) *	37 (8-41)	15 (7.5-31)

* Median (Interquartile range)

表 10

感染症の有無での二群比較

	Infection (+)	Infection (-)	p
n	32	89	
Age (years) *	60.0 ± 11.7	58.0 ± 14.8	0.44 ‡
Sex (male / female)	10 / 22	20 / 69	0.32 §
Type of disease			0.001 §
Acute liver failure (ALF) without coma	11	58	
ALF with coma ≥ II	13	27	
Acute type	1	7	
Subacute type	12	20	
Late onset hepatic failure	8	4	
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L) *	724 ± 529	1021 ± 1027	0.041 ‡
ALT (IU/L) *	710 ± 627	935 ± 1088	0.16 ‡
ALP (IU/L) *	533 ± 173	495 ± 163	0.27 †
T-BIL (mg/dL) *	16.1 ± 6.1	14.5 ± 8.0	0.25 ‡
D/T ratio *	0.63 ± 0.25	0.54 ± 0.30	0.13 †
PT (%) *	31 ± 8	33 ± 8	0.23 †
PT (INR) *	2.34 ± 1.78	1.93 ± 0.89	0.22 ‡
CRE (mg/dl) *	0.71 ± 0.21	0.82 ± 0.75	0.21 ‡
ALB (g/dl) *	2.6 ± 0.4	3.0 ± 0.6	0.016 ‡
WBC (x10 ³ /μl) *	7.0 ± 3.0	7.1 ± 3.1	0.87 †
PLT (x10 ⁴ /μl) *	15.9 ± 7.6	14.3 ± 7.0	0.78 ‡
CRP (mg/dl) *	2.79 ± 3.24	1.52 ± 1.66	0.041 ‡
AFP (ng/ml) *	36.7 ± 49.1	141.2 ± 290.2	0.0015 ‡
HGF (ng/ml) *	2.63 ± 3.37	2.33 ± 2.80	0.62 †
IgG (mg/dl) *	2235 ± 767	2316 ± 816	0.63 †
ANA			
< x 40	1	2	0.79 §
x 40	5	22	0.28 §
x 80	8	13	0.18 §
> x 80	17	49	0.84 §
AIH score (revised original) *	13.3 ± 4.8	12.8 ± 3.7	0.60 ‡
Corticosteroid use	31	88	0.45 §
Outcome			<0.001 §
Liver transplantation (LT)	1	10	
Recovery without LT	11	58	
Death without LT	20	21	

表 11

非移植生存、非移植死亡／移植での二群比較

	Recovered	Dead / Transplanted	p
N	69	52	
Age (years) *	55.9 ± 13.9	61.9 ± 13.7	0.020 †
Sex (male / female)	17 / 52	13 / 39	0.96 §
Type of disease			<0.001 §
Acute liver failure (ALF) without coma	58	11	
ALF with coma ≥ II	10	30	
Acute type	3	5	
Subacute type	7	25	
Late onset hepatic failure	1	11	
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L) *	1015 ± 1113	878 ± 729	0.42 ‡
ALT (IU/L) *	997 ± 1197	783 ± 752	0.23 ‡
ALP (IU/L) *	481 ± 131	527 ± 192	0.14 ‡
T-BIL (mg/dL) *	14.0 ± 7.8	15.7 ± 7.4	0.23 †
D/T ratio *	0.56 ± 0.28	0.56 ± 0.30	1.00 †
PT (%) *	35 ± 5	31 ± 9	0.0051 ‡
PT (INR) *	1.76 ± 0.29	2.39 ± 1.71	0.011 ‡
CRE (mg/dl) *	0.70 ± 0.36	0.87 ± 0.83	0.17 ‡
ALB (g/dl) *	3.1 ± 0.6	2.6 ± 0.5	<0.001 ‡
WBC (x10 ³ /μl) *	6.8 ± 3.0	7.3 ± 3.1	0.37 †
PLT (x10 ⁴ /μl) *	16.3 ± 6.6	15.9 ± 17.2	0.87 ‡
CRP (mg/dl) *	1.66 ± 1.95	2.04 ± 2.48	0.36 ‡
AFP (ng/ml) *	130.1 ± 295.3	95.4 ± 156.0	0.41 ‡
HGF (ng/ml) *	1.57 ± 1.41	4.30 ± 4.36	<0.001 ‡
IgG (mg/dl) *	2211 ± 784	2413 ± 817	0.17 †
ANA			0.24 §
< x 40	1	2	
x 40	19	8	
x 80	14	7	
> x 80	34	32	
AIH score (revised original)	13.6 ± 3.7	11.9 ± 4.2	0.020 †
Corticosteroid use	68	51	0.84 §
Occurrence of infection	11	21	0.0025 §

表 12

AIH-ALF in our unit (2000-2015)

n	20
非昏睡型	5 (25%)
昏睡型：亜急性型	13 (65%)
LOHF	2 (10%)
感染症あり	12 (60%)
ALF診断～感染症発症 (日) *	15 (10-51)
CS開始～感染症発症 (日) *	15 (10-41)
II度脳症～感染症発症 (日) (n=15) *	12 (7-21)

* Median (Interquartile range)

(Fujiwara, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図1

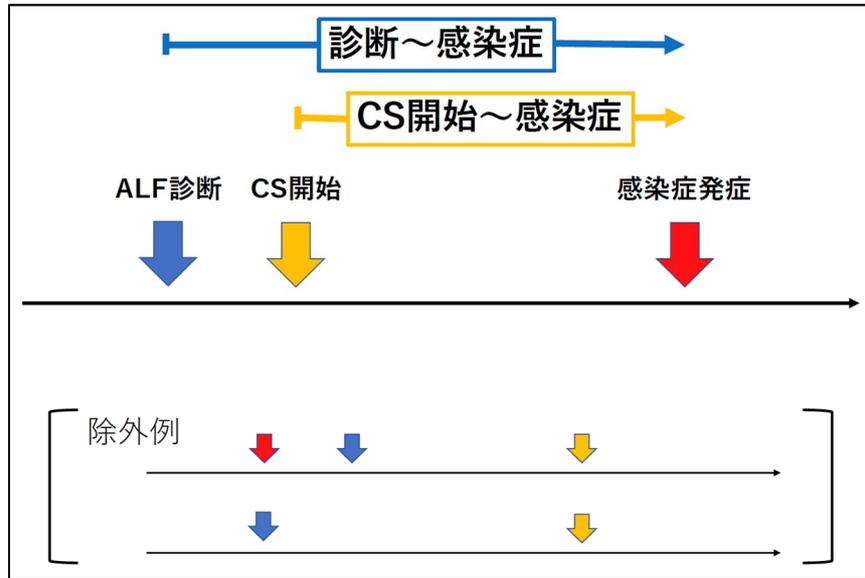


図2

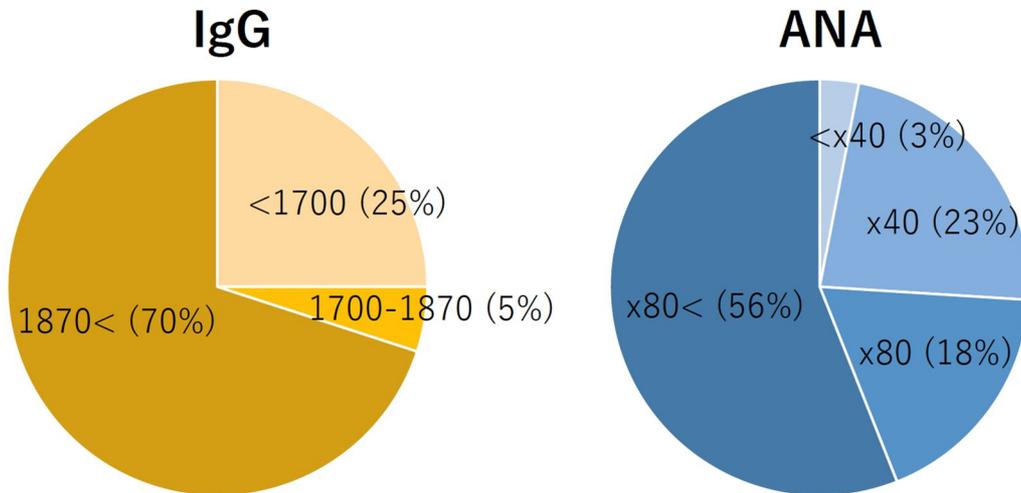


図3

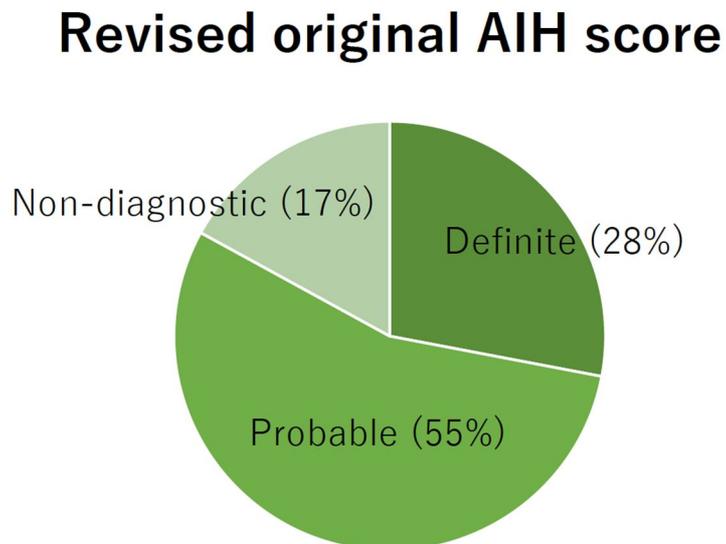


図4

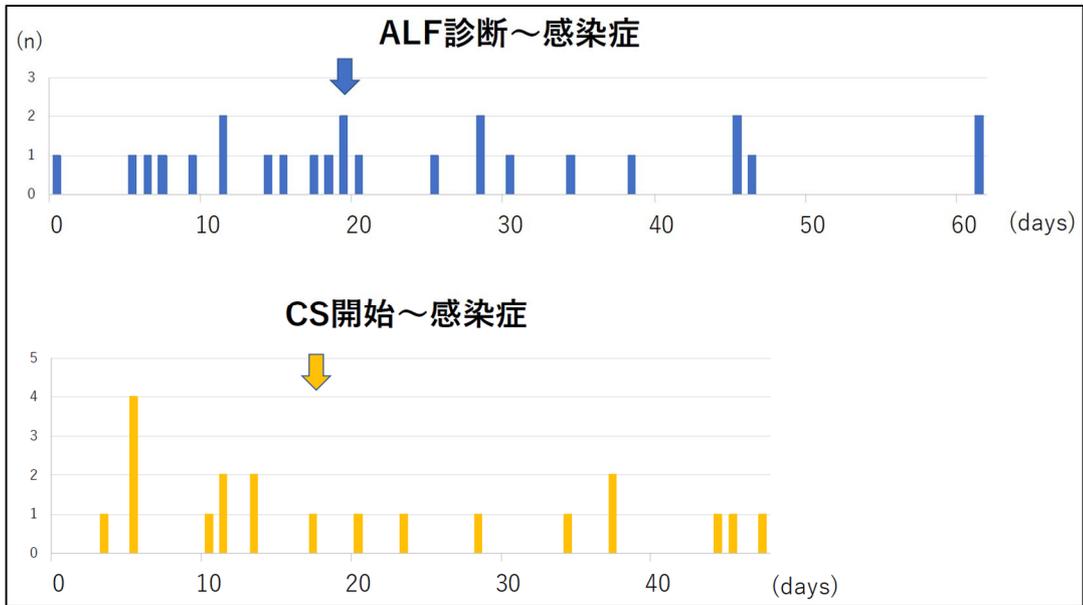


図5

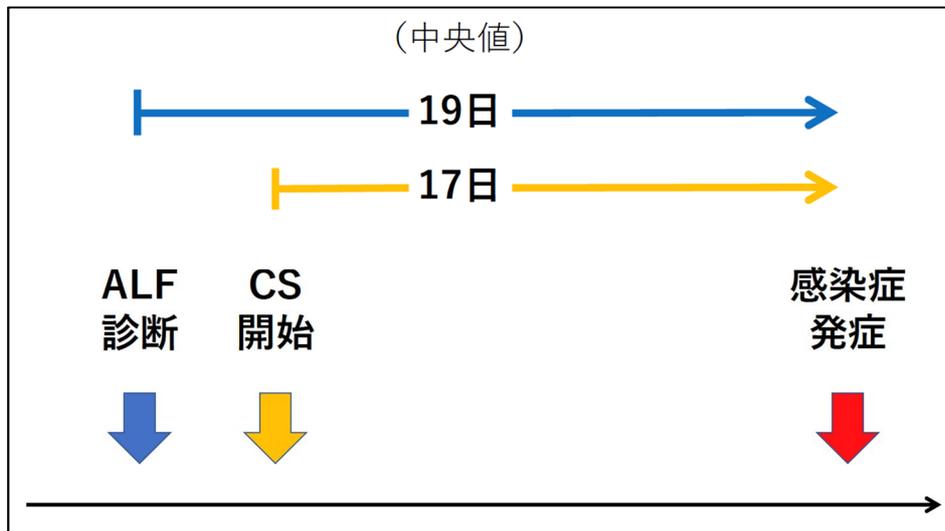
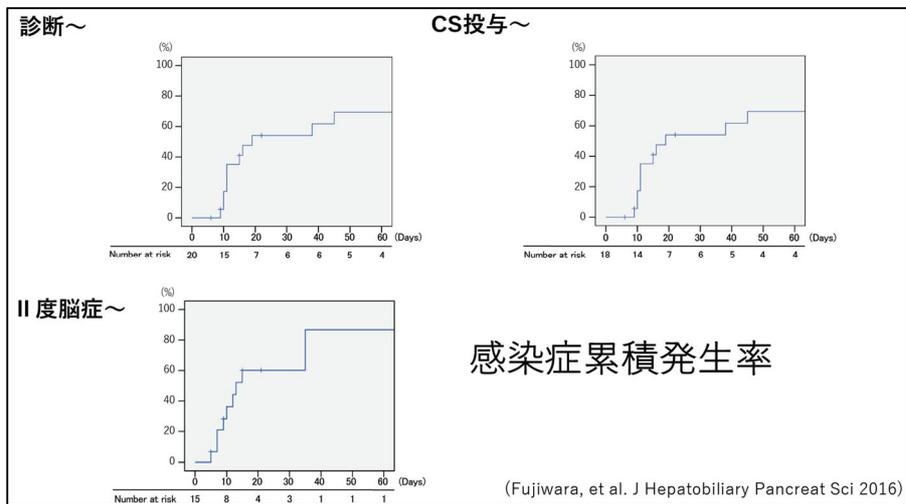
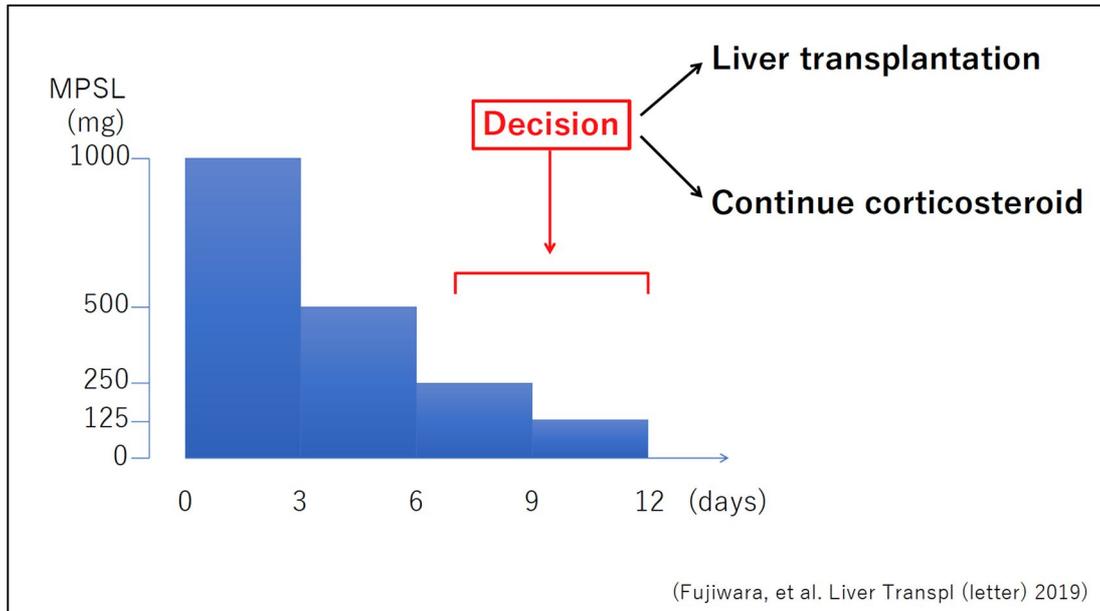


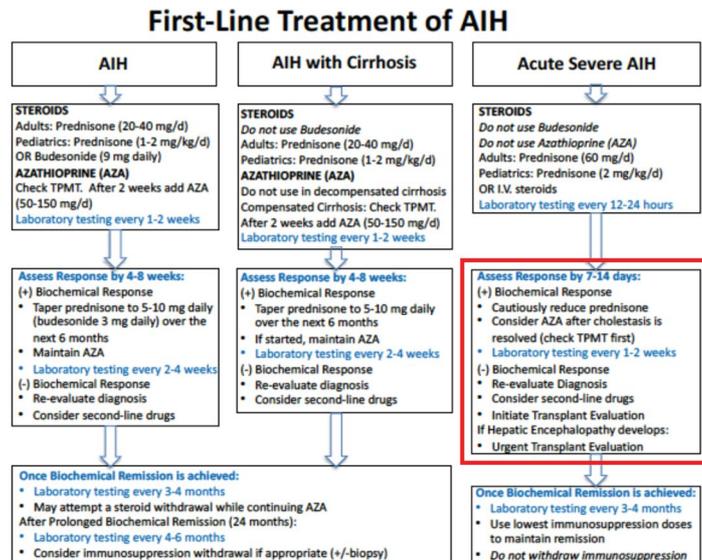
図6



7



8



(2019 practice guidance and guidelines from AASLD: Mack, et al, Hepatology Epub ahead of print)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

我が国の新診断基準を用いて解析した新潟大学での ACLF 症例の Real World Data

研究協力者 寺井 崇二 新潟大学消化器内科学分野 教授

研究要旨：本邦で Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準案が本研究事業で作成されたのに基づき、新潟大学でも改めて基準案に沿って症例の見直しを行ったところ、予後不良症例が的確にとらえられており、診断基準案は妥当と考えた。

共同研究者

土屋淳紀 新潟大学医歯学総合病院 講師

はこの診断基準を満たす 8 例 (A 群) と診断基準に近い 8 例 (B 群) の原因、増悪因子、重症度、予後を比較した。

A . 研究目的

Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準が本邦でこの度作成され、明確化された。この診断基準の作成を契機に当科でも ACLF 症例を後ろ向き解析で行ってきたが、今回改めて 2008 年 4 月 1 日から 2018 年 10 月 31 日の約 10 年間に当施設で加療された ACLF を強く疑う症例に対して、特徴、予後などについて検討した。

B . 研究方法

2008 年 4 月 1 日から 2018 年 10 月 31 日の期間内において「肝不全」「非代償性肝硬変」の病名登録のあった 383 名のうち、慢性肝障害がベースにあり急性に増悪した経緯を持ち、かつ総ビリルビン値が 5.0 mg/dl 以上かつプロトロンビン時間活性が 40%以下となった患者を抽出したところ 8 名が該当した (A 群)。一方、その抽出過程において、ACLF に類似する病態だが、今回の診断基準でともに満たすことを要求されている血液検査項目の T-Bil と PT について、いずれかを満たすものも 8 例存在していることがわかり、今回

C . 研究結果

肝硬変の背景や急性増悪の契機については両群ともアルコールが多くまた、増悪因子としては出血と感染が多く大きな差異は認めなかったが、A 群は B 群に比較して有意に平均年齢は高かった (A 群 : 60.9 ± 10.3 、B 群 : 47.0 ± 6.5)。A 群では 8 例中 6 例が死亡の転帰をたどっており更に、8 例中 4 例は診断時の重症度が Grade 0 であったが、経過中に重症度が進行し死亡する例も多く認めた。一方で、B 群では死亡例は 8 例中 1 例のみであり比較的予後は良好であった。A 群、B 群合わせての解析では急性増悪を起こすと 16 例中 14 例は発症時に Child-Pugh 分類の悪化を認め、そのうち 11 例はその後 Child-Pugh 分類は悪化したままであった。

D . 考察

ACLF は死亡率の高い疾患群であり、早期からの適切な治療介入のためにも診断時の病状進行予測の根拠となる診断基準は大変有用と考えられる。今回の診断基準を満たす症

例は予後の悪い疾患が集積されていることが改めてわかり、診断として良く抽出されていることがわかった。重症度の grade が診断時低いものであっても予後良好とは判断できず、経過中に繰り返し評価することが必要と考えられた。また ACLF 発症後は死亡例でなくとも肝機能は悪化する可能性が高く、肝硬変患者の経過観察において急性増悪を防ぐことや急性増悪後に行う新規治療の開発が肝機能を維持するためにも重要であることが改めて確認された。

なし

3.その他

なし

E . 結論

新潟大学でも改めて本邦で作成された ACLF の基準案に沿って症例の見直しを行ったところ、予後不良症例が的確にとらえられており、診断基準案は妥当と考えた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Nojiri S, Tsuchiya A and Terai S.
Re-examination using newly proposed diagnostic criteria of acute-on-chronic liver failure in Japan. Hepatol Res. 2019 Jan;49(1):118-119.

2. 学会発表

土屋淳紀、高村昌昭、寺井崇二・我が国の新診断基準を用いて解析した新潟大学での ACLF 症例の Real World Data ・第 55 回総会 日本肝臓学会総会 2019 年 5 月 30 日(京王プラザホテル)

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

劇症肝炎肝移植適応ガイドライン（スコアリングシステム）における
予後予測困難例の検討

研究協力者 清水 雅仁 岐阜大学大学院消化器病態学 教授

研究要旨：2010年から2016年に集計された急性肝不全1600症例について、劇症肝炎肝移植適応ガイドライン（スコアリングシステム）の再検討を行ったところ、特に4点以下の症例の救命率の低いため、全体の正診率が低下していることが明らかになった。高齢、低ALB血症、腎障害、合併症数、重篤な基礎疾患、SIRSを初めとした合併症の存在が全体的なスコアを下げ、かつ救命率の低下をもたらしていた。移植選定時に多臓器不全を適切に評価し、適応の高い症例を移植に繋げる必要がある。

A．研究目的

劇症肝炎肝移植適応ガイドラインは2008年にスコアリングシステムとして「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」より改訂され10年超が経過した。現在、このスコアリングは脳死肝移植の適応基準としても用いられており、その最大の特徴は脳症発症時点における汎用データをスコアリングし、死亡予測割合を明示することである。しかしながら、一部には予後予測困難な症例が存在する。今回、正診率の向上をめざして、それらの症例の臨床的背景について検討した。

B．研究方法

2010年から2016年に埼玉医科大学において、全国調査にて集積された急性肝不全症例を対象にした（倫理委員会承認済み）データの解析には、岐阜市民病院の内木 隆文医師の協力を得た。

C．研究結果

対象は1900症例、年齢中央値54.0歳、男

性967名、非昏睡型1005例：昏睡型（急性型469例：亜急性型369例）：LOHF57例、肝移植非施行（生存1041例：死亡651例）：肝移植施行（生存173例：死亡33例）であった。近年の正診率の低下は、主に4点以下の症例の救命率の低さがあり、その原因としては、高齢、低ALB、腎障害、合併症数、重篤な基礎疾患およびSIRSを初めとした合併症の存在が有意な要素であった。その中でもSIRSと重篤な基礎疾患の存在は、全体的なスコアを下げ、かつ救命率の低下をもたらしていた。

D．考察

ウイルス性肝炎に起因する肝不全症例が減少し、多臓器不全としての肝不全症例が増加しているが、本病態が移植成績の向上を妨げる要因と考えられた。移植選定時にそれらの症例の選別を行い、適応の高い症例を移植に繋がることで、ドナー不足下においても移植成績の向上を目指せる可能性がある。

E．結論

疫学的・臨床的背景の推移に伴い、劇症肝炎肝移植適応ガイドライン(スコアリングシステム)を適時改定することで、予後予測困難症例を適切に抽出していく必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

内木 隆文．末次 淳．清水 雅仁．劇症肝炎肝移植適応ガイドライン(スコアリングシステム)の再検討．第 55 回日本肝臓学会総会ワークショップ．東京．2019 年 5 月 30 日

内木 隆文．末次 淳．清水 雅仁．劇症肝炎肝移植適応ガイドライン(スコアリングシステム)の予後予測．第 55 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション．東京．2019 年 5 月 30 日

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書 (WG-2)

**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**

研究協力者	坂井田 功	山口大学大学院消化器内科学	教授
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	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	岐阜大学大学院消化器病態学	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	学部長

研究要旨：日本では急性肝不全および LOHF に対する集学的治療の 1 つとしてステロイドを投与される症例が多い。保存的治療により改善しない場合は肝移植が実施されるが、ステロイド使用では感染症等の合併症が危惧される。肝移植例における移植前のステロイド投与の安全性について検証した。2010 年から 2015 年までの急性肝不全および LOHF の全国調査の症例では、肝移植症例 170 例中、106 例でステロイドが投与されており、ステロイドは、亜急性型や LOHF、ビリルビン高値の症例で高頻度に使用されていた。肝移植症例においてステロイド使用の有無による移植後死亡率の悪化は認めなかった。一方、合併症として感染症の合併割合が高い傾向にあった。感染症合併群は発症から移植までの期間、ステロイド投与から移植までの期間、昏睡出現から移植までの期間が長かった。ただし感染症合併の有無による転帰の増悪は認めなかった。急性肝不全・LOHF における肝移植適応例に対する移植前ステロイド投与は安全であり、感染等の合併症に留意しつつ、必要な症例では許容される。

共同研究者

日高 勲 山口大学医学部附属病院肝疾患
センター 講師
久永 拓郎 山口大学医学部医学教育学
講師

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 (CS) 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CS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CS投与による有害事象や移植成績への影響についてまとめ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CS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、肝移植を行った170例のうちCSの有無が不明な3例を除く167例について、CS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、CS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、 χ^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。また研究にあたっては埼玉医科大学でIRB承認後(15-091)、山口大学を含め各施設のIRB承認後に実施した

C．研究結果

肝移植症例は170例で、CS投与106例/非投与61例/不明3例であった。投与不明の3例を除く167例中、106例(63%)でCSが投与されていた。病型が亜急性型の割合は、CS投与群で69/106例(65%)、非投与群で17/61

例(28%)と、投与群で有意に高く($p<0.01$)、逆に急性型の割合は投与群で26/106例(25%)、非投与群で32/61例(52%)と、非投与群で有意に高かった($p<0.01$)。また非昏睡型の割合は、投与群で5/106例(5%)、非投与群で9/61例(15%)と、非投与群で有意に高かった($p=0.03$)。成因別のCS投与状況については、自己免疫性肝炎で多く使用され($p<0.01$)、代謝性疾患では使用例が少なかった($p<0.05$)。

入院時の血液検査値ではCS投与群において総ビリルビンが有意に高値であった($p<0.05$)。一方、投与群ではトランスアミナーゼ値が低い傾向にあり、AST値に有意差を認めなかった($p<0.05$)。

肝移植後の転機および合併症の発生状況について、Table1に示す。CS投与群で生存/死亡は86例/20例、非投与群で53例/8例で有意差なく($p=0.39$)。合併症数(平均)も投与群0.97、非投与群0.85で有意差を認めなかった($p=0.74$)。合併症のうち感染症については、有無が不明な症例を除き、投与群29/103例(28.1%)、非投与群9/60例(15.0%)と、統計的有意差は無いが投与群で高い傾向にあった($p=0.06$)。

またCS投与例における感染症合併の有無別の臨床経過をTable2に示す。肝不全症状発現から肝移植までの日数について、感染症を合併した群は非合併群と比較して有意に長かった($p=0.02$)。またCS投与から肝移植までの日数についても感染症合併群は有意に長く($p=0.0498$)、昏睡度出現から肝移植までの日数についても同様であった($p<0.01$)。一方で、感染症合併の有無別でCSの総投与量は中央値でいずれも3000mgで有意差を認めなかった($p=0.56$)。また、転帰についても、感染症合併の有無別で、生存/死亡の割合に有意差は認めなかった

($p=0.20$)

感染症合併の有無別で有意差のあった急性肝不全の発症から移植までの日数、CS導入から移植までの日数、昏睡出現から移植まで、の3つの経過期間について、ROC曲線にて解析を行ったところ、感染症合併の有無に関するカットオフ値は、 34 日 (AUC値 0.63)、 20 日 (AUC値 0.66)、 13 日 (AUC値 0.70) であった。

Table 1: ステロイド投与の有無別の移植前転帰および合併症の比較

	CS (+) (n=100)	CS (-) (n=81)	Odds ratio (95%CI)	p-value
Outcome (survive / death)	86 / 14	53 / 28	1.54 (0.68 - 3.73)	0.39
Complications				
- Infection (+)	29 / 71	9 / 72	2.22 (0.97 - 5.09)	0.06
- GI bleeding (+)	10 / 90	7 / 54	0.82 (0.30 - 2.28)	0.79
- DIC (+)	27 / 73	13 / 46	1.83 (0.61 - 5.79)	0.57
- Cerebral edema (+)	11 / 89	3 / 57	2.20 (0.58 - 8.31)	0.26
- Subcutaneous (+)	21 / 62	14 / 47	0.86 (0.40 - 1.85)	0.70
No. of complications	0.97	0.85		0.74

Table 2: 移植前ステロイド投与期間における、感染症合併別の転帰比較

	Infection (+) (n=29)	Infection (-) (n=74)	p-value
Clinical course (days)			
Onset of symptoms - CS admin.	16 (5, 29)	15 (7, 23)	0.47
CS admin - LT	21 (12, 31)	14 (8, 20)	0.0498*
Renal dialysis - LT	12 (6, 24)	9 (5, 12)	<0.01*
Onset of symptoms - LT	28 (17, 33)	28 (17, 42)	0.02*
Total dose of steroid (mg)	3000	3000	0.56
Outcome	(86/99, 36/52)	(100/80, 35/33)	
Survive / Death	21 / 8	62 / 12	0.20

中央値および四分位範囲

さらに、CSの投与期間による影響を確認するため、総投与量が3000mg、1500mg、750mgである3日のパルス療法を施行した群を3日間限定投与群とし、検討したが、CS投与3日間限定群とCS投与群全体との間に、感染症発生および転帰(生存/死亡)に関する有意差は認めなかった。

D. 考察

本検討は、国内の急性肝不全・肝移植診療を行っている主要施設を対象とした Nationwide な研究である。集計した肝移植例全体のうち63%と多くの症例で移植前にCSが投与されていた。グラフトの多くを生体ドナーに依存する本邦では、移植の可能性を念頭に置きつつ、人工肝補助や血漿交換、抗凝固療法など持ちうる限りの内科的治療が先行されており、CSはその中でも一般に普及しているものと考えられる。

本検討では、特に亜急性型・LOHF型におい

てCSが投与される頻度が高かった。実際、CS投与群の初診時データでも、ビリルビン高値とトランスアミナーゼ低値が認められ、これらの病型の傾向を反映しているとみられる。このように、予後不良が予測される症例にCSが用いられる傾向にある一方で、投与/非投与群で生存/死亡の転帰や合併症の発生数に差を認めなかったことは、急性肝不全に対するCS投与が予後を悪化させるものではなく、その安全性を示唆していると考えられる。

CS投与/非投与群の差異として、本検討では唯一、投与群で感染症の合併リスクが高い傾向にあることが判明し、注意が必要である。さらに、CS投与群における検討で、感染症を合併した症例は移植までの日数が有意に長いことが判明した。その理由としては、移植待機時間が長期であったことによる感染症の発生、あるいは逆に移植前の感染症のコントロールに時間を要した症例もあると考えられる。感染症の予防、発生時の対応とともに、CS投与後に治療効果を判断し移植に踏み切るタイミングを遅滞なく評価することが重要である。なお、感染症合併群と感染症非合併群との間で転帰に有意差は認めなかったことより、感染症の合併自体は転帰を悪化させず、そのコントロールは可能であることが示唆された。

CS投与期間が合併症に与える影響を検討するため、CS3日間限定と推測される群を、CS投与群全体を対象として比較検討を行ったが、感染症発生頻度に有意差を認めなかった。以上から、CS投与に伴う感染症合併の傾向は投与期間に関わらず注意すべき事象であり、CSの使用自体および移植までの期間が長いことが感染症合併のリスクとなることが示唆された。今後CS総投与量や投与継続期間などをより詳細かつ多数例で集積し、そ

の影響をより詳細に解析したい。

E．結論

急性肝不全および LOHF における肝移植適応例に対する CS 投与は安全である。感染等の合併症に留意しつつ、可能な限り短期間の使用にとどめる必要はあるが、必要な症例では許容される治療と考えられる。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

久永拓郎、日高勲、坂井田功・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・第 55 回日本肝臓学会総会・京王プラザホテル・2019 年 5 月 30 日

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
中山伸朗、持 田 智	急性肝不全・遅発性 肝不全	門脇孝、小 室一成、宮 地良樹	診療ガイドラ イン UP-TO-DATE 2020-2021	メディカ ルビュー 社	東京	346-364	2020
大平弘正	自己免疫性肝炎	門脇孝、小 室一成、宮 地良樹	診療ガイドラ イン UP-TO-DATE 2020-2021	メディカ ルビュー 社	東京	360-363	2020
中村 稔	特集 自己免疫性肝 疾患 II 基礎 遺伝 子	田中 篤	日本臨床 2020 第 78 巻第 1 号	日本臨床 社	東京	16 - 26	2020
古市好宏	食道・胃静脈瘤	藤本一眞	別冊日本臨床 No.10 消化管 症候群(第3版) ()その他の 消化管疾患を 含めて	日本臨床 社	東京	119-126	2020
橋爪 誠、赤 星朋比古	バッドキアリ症候群 (指定難病91)	北川泰久 他	指定難病ペデ ィア 2019	日本医師 会	東京	232	2019
橋爪 誠、赤 星朋比古	特発性門脈圧亢進症 (指定難病92)	北川泰久 他	指定難病ペデ ィア 2019	日本医師 会	東京	233	2019
稲福 斉	Budd-Chiari 症候群	日本静脈学 会	新臨床静脈学	株式会社 メジカル ビュー社	東京	464-9	2019
Ohta M, Inomata M, Kitano S	Chapter 18 Conservative treatment: Balloon tamponade	Katsutoshi Obara	Clinical Investigation of Portal Hypertension	Springer	Singapore	203-209	2019
Ohta M, Inomata M, Kitano S	Chapter 22 Endoscopic treatment of esophageal varices: Kitano method	Katsutoshi Obara	Clinical Investigation of Portal Hypertension	Springer	Singapore	245-252	2019

大平弘正	自己免疫性肝疾患による肝硬変 (AIH、PBC)	吉治仁志	肝硬変治療マニュアル	南江堂	東京	96-103	2019
大平弘正	自己免疫性肝炎	南学正臣	内科学書	中山書店	東京	341-344	2019
原田憲一ほか 原発性肝癌取り扱い規約委員会	原発性肝癌取り扱い規約	日本肝癌研究会	原発性肝癌取り扱い規約 第6版 補訂版	金原出版	日本	総ページ 116	2019
高橋健太、原田憲一	Vol.4 消化管・腹膜疾患 肝・胆道・膵疾患 1 肝疾患 肝臓の構造と機能	南学正臣	内科学書 改訂第9版	中山書店	日本	290-294	2019

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, 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	70	621-629	2019
Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S.	Deteriorated outcome of recent patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure caused by infection with hepatitis A virus: A subanalysis of patients seen between 1998 and 2015 and enrolled in nationwide surveys in Japan.	Hepatol Res	49	844-852	2019
Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H.	Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan.	Hepatol Res	49	881-889	2019

Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A, Abe M, Inao M, Namisaki T, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ninomiya M, Kang JH, 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.	Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis.	Hepatology	70	2035-2046	2019
Umetsu S, Notohara K, Nakazawa T, Tsunoda T, Sogo T, Komatsu H, Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, Inui A, Fujisawa T.	The long-term outcomes of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: a single center experience in Japan.	Hepatol Res	49	1386-1397	2019
Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, Nishida T, Yamazaki N, Takikawa H, 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.	Oncologist	24	e450-e457	2019
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,	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	26(1)	9-42	2019

Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M.					
Ohfuji S, Furuichi Y, Akahoshi T, Kage M, Obara K, Hashizume M, Matsuura T, Fukushima W, Nakamura Y.	Japanese periodical nationwide epidemiologic survey of aberrant portal hemodynamics.	Hepatol Res	49(8)	890-901	2019
Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Hashimoto M, Nakajima Y.	Correctable biliary atresia and cholangiocarcinoma: a case report of a 63-year-old patient.	Surg Case Rep	5 (1)	185	2019
Uto K, Inomata Y, Sakamoto S, Hibi T, Sasaki H, Nio M.	A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan.	Pediatr Surg Int	35(11)	1223-12 29	2019
Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimajima N, Sasaki H, Nio M, 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
田中 拓、佐々木英之、 仁尾正記	【外来必携フォローのポイント- いつまで何をみるか】胆道閉鎖症	小児外科	51 (7)	704-708	2019
佐々木英之、仁尾正記	【指定難病ペディア 2019】個別 の指定難病 消化器系 胆道閉 鎖症[指定難病 296]	日本医師会雑誌	148(1)	233-234	2019
仁尾正記、佐々木英之、 村井陽子、日本胆道閉 鎖症研究会・胆道閉鎖 症全国登録事務局	胆道閉鎖症全国登録 2017 年集計 結果	日本小児外科学 会雑誌	55 (2)	291-297	2019
藤永淳郎、内田博喜、 岩下幸雄、板井勇介、 太田正之、猪股雅史	腹腔鏡下左肝切除を施行した肝 粘液性膿瘍の 1 例	日本臨床外科学 会雑誌	80(6)	1212-12 17	2019

Miyata T, Yamashita Y, Yoshizumi T, Shiraishi M, Ohta M, Eguchi S, Aishima S, Fujiola H, Baba H.	CXCL12 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma is associated with metastasis and poor prognosis.	Cancer Sci	110(10)	3197-3203	2019
Tada K, Iwashita Y, Shiraiwa K, Uchida H, Oshima Y, Sato Y, Nakanuma H, Hirashita T, Masuda T, Endo Y, Takeuchi Y, Ohta M, Itoh H, Inomata M.	Pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of 5-fluorouracil administration after major hepatectomy in a rat model.	Cancer Chemother Pharmacol	85(2)	345-352	2020
Takayama H, Ohta M, Iwashita Y, Uchida H, Shitomi Y, Yada K, Inomata M.	Altered glycosylation associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma: A lectin microarray-based study.	BMC Cancer	20(1)	192	2020
Hirohito Takeuchi, Yoshihiro Furuichi, Yu Yoshimasu, Yoshitaka Kasai, Masakazu Abe, Katsutoshi Sugimoto, Takao Itoi.	New thrombopoietin receptor agonist (Lusutrombopag) is more effective in impaired renal function patients with chronic liver disease.	Journal of Nippon Medical School		in press	2020
Shao X, Uojima H, Setsu T, Okubo T, Atsukawa M, Furuichi Y, Arase Y, Hidaka H, Tanaka Y, Nakazawa T, Kako M, Kagawa T, Iwakiri K, Terai S, Koizumi W.	Usefulness of autotaxin for the complications of liver cirrhosis.	World J Gastroenterol	7;26(1)	97-108	2020
Yoshimasu Y, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Sugimoto K, Nakamura I, Itoi T.	Predictive factors for hepatocellular carcinoma occurrence or recurrence after direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C.	J Gastrointest Liver Dis	28(1)	63-71	2020

Oeda S, Takahashi H, Imajo K, Seko Y, Ogawa Y, Moriguchi M, Yoneda M, Anzai K, Aishima S, Kage M, Itoh Y, Nakajima A, Eguchi Y.	Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan® M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study.	J Gastroenterol	55(4)	428-440	2020
Nakano S, Osaka S, Sabu Y, Minowa K, Hirai S, Kondou H, Kimura T, Azuma Y, Watanabe S, Inui A, Bessho K, Nakamura H, Kusano H, Nakazawa A, Tanikawa K, Kage M, Shimizu T, Kusuhara H, Zen Y, Suzuki M, Hayashi H.	Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis.	Sci Rep	19;9(1)	17075	2019
Nishimura T, Iijima H, Nishikawa H, Kondo R, Yano H, Kage M, Aoki T, Nakano C, Yuri Y, Ishii N, Hasegawa K, Takata R, Yoh K, Sakai Y, Takashima T, Aizawa N, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S.	Liver fibrosis markers as assessed by ultrasound elastography and serum samples: A large comparative study in hepatitis virus B and C liver diseases.	Hepatol Res	49(7)	721-730	2019
Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Koeda M, Yoshida Y, Okubo T, Nakagawa A, Itokawa N, Kondo C, Nakatsuka K, Masu T, Kato K, Shimada N, Hatori T, Emoto N, Kage M, Iwakiri K.	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	51(7)	1036-1042	2019

<p>Ono S, Matsuda J, Watanabe E, Akaike H, Teranishi H, Miyata I, Otomo T, Sadahira Y, Mizuochi T, Kusano H, Kage M, Ueno H, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kanegane H, Ouchi K.</p>	<p>Novel neuroblastoma amplified sequence (NBAS) mutations in a Japanese boy with fever-triggered recurrent acute liver failure.</p>	<p>Hum Genome Var</p>	<p>6</p>	<p>2</p>	<p>2019</p>
<p>Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Soin AS, Devarbhavi H, Kim DJ, Dhiman RK, Duseja A, Taneja S, Eapen CE, Goel A, Ning Q, Chen T, Ma K, Duan Z, Yu C, Treeprasertsuk S, Hamid SS, Butt AS, Jafri W, Shukla A, Sar-aswat V, Tan SS, Sood A, Midha V, Goyal O, Ghazinyan H, Arora A, Hu J, Sahu M, Rao PN, Lee GH, Lim SG, Lesmana LA, Lesmana CR, Shah S, Prasad VGM, Payawal DA, Abbas Z, Dokmeci AK, Sollano JD, Carpio G, Shresta A, Lau GK, Fazal Karim M, Shiha G, Gani R, Kalista KF, Yuen MF, Alam S, Khanna R, Sood V, Lal BB, Pamecha V, Jindal A, Rajan V,</p>	<p>Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update.</p>	<p>Hepatology International</p>	<p>13</p>	<p>353-390</p>	<p>2019</p>

Arora V, Yokosuka O, Niriella MA, Li H, Qi X, Tanaka A, Mochida S, Chaudhuri DR, Gane E, Win KM, Chen WT, Rela M, Kapoor D, Rastogi A, Kale P, Rastogi A, Sharma CB, Bajpai M, Singh V, Premkumar M, Maharashi S, Olithselvan A, Philips CA, Srivastava A, Yachha SK, Wani ZA, Thapa BR, Saraya A, Shalimar, Kumar A, Wadhawan M, Gupta S, Madan K, Sakhuja P, Vij V, Sharma BC, Garg H, Garg V, Kalal C, Anand L, Vyas T, Mathur RP, Kumar G, Jain P, Pasupuleti SSR, Chawla YK, Chowdhury A, Alam S, Song DS, Yang JM, Yoon EL; APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party.					
持田 智	B型肝炎再活性化とその対策	臨床消化器内科	35 (2)	183-190	2020
持田 智	急性肝不全・遅発性肝不全	救急・集中治療	31 (3)	883-888	2020
持田 智	急性肝不全に対する薬物療法	救急・集中治療	31 (3)	917-919	2020
持田 智	急性肝不全	月刊薬事	62 (2)	223-230	2020
持田 智	ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure); はじめに	医学のあゆみ	272 (7)	569	2020

中山伸朗	ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) ; わが国の診断基準と全国調査に基づいた実態	医学のあゆみ	272 (7)	571-576	2020
持田 智	自己免疫性肝不全の実態	臨床消化器内科: 特集「肝と免疫 2019」	34 (5)	487-493	2019
高橋敦史、阿部和道、 大平弘正	【特集：自己免疫性肝疾患】 治療・予後 自己免疫性肝炎	日本臨床	78(1)	119-124	2020
大平弘正、阿部和道、 高橋敦史	【肝と免疫 2019】自己免疫性肝 炎 自己免疫性肝炎の治療と予 後	臨床消化器内科	34(5)	495-501	2019
阿部和道、藤田将史、 林学、高橋敦史、大平 弘正	【内科医が知っておくべき妊娠 合併者の対応】妊娠と自己免疫性 肝疾患	消化器・肝臓内科	6(2)	165-169	2019
阿部和道、高橋敦史、 大平弘正	これからの肝疾患を再考する AIHの発症機序と展望	消化器病サイエ ンス	3(4)	32-38	2019
大平弘正	自己免疫性肝炎	日本医師会雑誌	148・特 別号 (1)	227-228	2019
Tanaka A.	PBC- no longer a Western disease?	Clin Liver Dis		in press	
Deneau M, Valentino P, Mack C, Alqoer K, Amin M, Amir A, Aumar M, Auth M, Broderick A, DiGuglielmo M, Draijer LG, El-Matary W, Ferrari F, Furuya K, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Koot BG, Iorio R, Martinez M, Miloh T, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Varier R,	Assessing the Validity of Adult-Derived Prognostic Models for Primary Sclerosing Cholangitis Outcomes in Children.	J Pediatr Gastroenterol Nutr		doi: 10.1097 /MPG.00 000000 0002522 . [Epub ahead of print]	2019

Venkat V, Vitola B, Woynarowski M, Guthery S.					
Chang C, Tanaka A, Gershwin ME.	Unmet needs in autoimmune liver diseases.	J Dig Dis	20(7)	327-330	2019
Tanaka A.	Autoimmune Hepatitis: 2019 Update.	Gut and Liver		doi: 10.5009 /gnl192 61. [Epub ahead of print]	2019
Tanaka A, Leung P, Kono H, Gershwin ME.	Recurrence of Disease Following Organ Transplantation in Autoimmune Liver Disease and Systemic Lupus Erythematosus.	Cellular Immunol	347:10 4021.	doi: 10.1016 /j.cell imm.201 9.10402 1.	2019
Chang C, Tanaka A, Gershwin ME.	The Use of Biologics in the Treatment of Autoimmune Liver Disease.	Expt Opi Invest Drugs	29(4)	385-398	2019
Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling J, Adams D, Alpini G, Bañales Asurmendi J, Beuers U, Björnsson E, Bowlus CL, Carbone M, Chazouillères O, Dalekos G, De Gottardi A, Harada K, Hirschfield G, Invernizzi P, Jones D, Krawitt E, Lanzavecchia A, Lian ZX, Ma X, Manns M, Mavilio D, Quigley E, Sallusto F, Shimoda S, Strazzabosco M, Swain M, Tanaka A, Trauner	The Challenges of Primary Biliary Cholangitis: What is new and what needs to be done.	J Autoimmunity	105:10 2328.	doi: 10.1016 /j.jaut .2019.1 02328.	2019

M, Tsuneyama K, Zigmond E, ME Gershwin.					
Tanaka A.	Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: A review.	J Dig Dis	20(7)	357-362	2019
Tanaka A.	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis.	Gut and Liver	13(3)	300-307	2019
Tanaka A.	Emerging novel treatments for autoimmune liver diseases.	Hepatol Res	49(5)	489-499	2019
Aiso M, Takikawa H, 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
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,	POGLUT1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33.	Sci Rep	9(1)	102. doi: 10.1038 /s41598 -018-36 490-1.	2019

<p>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, 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, Yatsuhashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.</p>					
<p>Younossi Z, Henry L, Ong J, Tanaka A, Eguchi Y, Mizokami M, Lim, YS, Dan, YY, Yu, ML, Stepanova, M.</p>	<p>Systematic Review with Meta-Analysis: The Extrahepatic Manifestations in Chronic Hepatitis C Virus-Infected Patients in East Asia.</p>	<p>Aliment Pharmacol Ther</p>	<p>49(6)</p>	<p>644-653</p>	<p>2019</p>

Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.	The Genetics of Primary Biliary Cholangitis.	Curr Opin Gastroenterol	35(2)	93-98	2019
Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.	The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis.	Clin Liver Dis	22(3)	443-455	2019
Rosa R, Cristoferi L, Tanaka A, Invernizzi P.	Geoepidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis.	Best Practice & Research Clinical Gastroenterology	34-35	11-15	2019
神澤輝実、中沢貴宏、田妻 進、全 陽、田中 篤、大原弘隆、村木 崇、乾 和郎、井上大、西野隆義、内藤 格、糸井隆夫、能登原憲司、菅野 敦、窪田賢輔、平野賢二、伊佐山浩通、清水京子、露口利夫、下瀬川徹、川 茂幸、千葉 勉、岡崎和一、滝川 一、木村 理、海野倫明、吉田雅博	IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン	胆道	33(2)	169-210	2019
伊佐山浩通、田中 篤、田妻 進	原発性硬化性胆管炎ガイドラインについて	日本消化器病学会雑誌	116(8)	631-638	2019
Kazutoshi Yamada, Eishiro Mizukoshi, Takuya Seike, Rika Horii, Takeshi Terashima, Norihito Iida, Masaaki Kitahara, Hajime Sunagozaka, Kuniaki Arai, Tatsuya Yamashita, Masao Honda, Toshinari Takamura, Kenichi Harada and Shuichi Kaneko	Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for nonalcoholic steatohepatitis.	Journal of Gastroenterology and Hepatology		doi:10.1111/jgh.14654	2019

Wendi Yan, Xue Wang,1, Tesi Liu, Liyan Chen, Longzhe Han, Jing Xu, Guihua Jin, Kenichi Harada, Zhenhua Lin, Xiangshan Ren	Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1- in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells.	Cancer Management and Research	11	6727-67 39	2019
Atsushi Nanashima, Naoya Imamura, Masahide Hiyoshi1, Takeomi Hamada, Koichi Yano, Takashi Wada, Hiroshi Kawakami, Tesshin Ban, Yoshimasa Kubota, Yuichiro Sato, Kenichi Harada.	Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations.	Clinical Journal of Gastroenterolog y		https://doi.org/10.1007/s12328-019-01049-8	2019
原田憲一	肝腫瘍：病理	臨床画像	35(3)	264-274	2019
原田憲一、吉村かおり	脂肪肝・NASHの肝組織診断	Medical Practice	36(9)	1361-13 66	2019
尾崎公美、吉川 淳、 原田憲一、山本 亨、 前田一也、波佐谷兼慶、 海崎泰治、蒲田敏文	糖尿病の若年女性に生じた炎症 性肝細胞腺腫の1例	臨床放射線	64	183-189	2019
原田憲一	Lymphoid organとしての肝臓	臨床消化器内科	34(5)	471-480	2019
原田憲一、吉村かおり	自己免疫性肝疾患からの肝細胞 癌	消化器・肝臓内科	5(5)	537-545	2019
阿部雅則	診断 自己免疫性肝炎	日本臨床	78	99-105	2019
Sasaki T, Suzuki Y, Kakisaka K, Wang T, Ishida K, Suzuki A, Abe H, Sugai T, Takikawa Y.	IL-8 induces transdifferentiation of mature hepatocytes toward the cholangiocyte phenotype.	FEBS Open Bio	9(12)	2105-21 16	2019

Kakisaka K, Suzuki Y, Jinnouchi Y, Kanazawa J, Sasaki T, Yonezawa T, Yoshida Y, Kuroda H, Takikawa Y.	Unfavorable prognosis of patients with acute liver injury due to drug-induced liver injury and acute exacerbation of hepatitis B virus infection.	Hepatol Res	49(11)	1286-1293	2019
Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazaki R, Takikawa Y	Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults.	Internal Medicine	58(16)	2349-2355	2019
Suzuki Y, Kakisaka K, Suzuki A, Takahara T, Sasaki T, Sato T1, Yonezawa T, Nitta H, Takikawa Y.	A Lille model for predicting the response of severe alcoholic hepatitis to corticosteroid treatment in Japanese patients.	Hepatol Res	49(7)	758-764	2019
Kazuko Ueno, Yoshihiro Aiba, Yuki Hitomi, Shinji Shimoda, Hitomi Nakamura, Olivier Gervais, Yosuke Kawai, Minae Kawashima, Nao Nishida, Seik-Soon Kohn, Kaname Kojima, Shinji Katsushima, Atsushi Naganuma, Kazuhiro Sugi, Tatsuji Komatsu, Tomohiko Mannami, Kouki Matsushita, Kaname Yoshizawa, Fujio Makita, Toshiki Nikami, Hideo Nishimura, Hiroshi Kouno, Hirotaka Kouno, Hajime Ohta, Takuya	Integrated GWAS and mRNA Microarray Analysis Identified IFNG and CD40L as the Central Upstream Regulators in Primary Biliary Cholangitis.	Hepatology Communications	vol 0	1-15	2020

<p>Komura, Satoru Tsuruta, Kazuhiko Yamauchi, Tatsuro Kobata, Amane Kitasato, Tamotsu Kuroki, Seigo Abiru, Shinya Nagaoka, Atsumasa Komori, Hiroshi Yatsuhashi, Kiyoshi Migita, Hiromasa Ohira, Atsushi Tanaka, Hajime Takikawa, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, and Minoru Nakamura, PBC-GWAS Consortium in Japan.</p>					
<p>Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K.</p>	<p>NFKB1 and MANBA Confer Disease Susceptibility to Primary Biliary Cholangitis via Independent Putative Primary Functional Variants.</p>	<p>Cell Mol Gastroenterol Hepatol</p>	<p>7(3)</p>	<p>515-532</p>	<p>2019</p>

序

平成 26 年～28 年度に引き続き、平成 29 年～令和元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)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、特発性門脈圧亢進症(IPH)、バッドキアリ症候群(BCS)、および劇症肝炎(急性肝不全)、肝内結石症、肝外門脈閉塞症(EHO)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、AIH については平成 28 年に作成したガイドラインに追記、修正を行った。PBC については全国調査の結果解析、進行例・重症例の検討を行った。PSC についてはレジストリを構築し、小児 PSC の実態調査を行い、岡崎班と共同で IgG4 関連硬化性胆管炎のガイドラインの立案を行った。IPH、BCS および EHO については平成 30 年度に行った症例のデータベース化(EDC 化)を周知させ、全国の専門施設の症例登録を行った。また、劇症肝炎(急性肝不全)については平成 30 年の発症例の全国調査を、肝内結石症についての第 8 期全国横断調査を行った。

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る。

令和 2 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**

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	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・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	広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院	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学分野	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	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	特命教授
	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
太田 正之	大分大学国際教育研究推進機構国際医療戦略研究推進センター	教授
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	東北大学病院小児外科学	講師
塩川 雅広	京都大学医学研究科消化器内科	助教
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	信州大学医学部外科学教室消化器移植小児外科学分野	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	千葉県立佐原病院	院長
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	名古屋市立大学消化器・代謝内科学	非常勤講師
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	准教授
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
本多 彰	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	国立病院機構信州上田医療センター	院長
吉治 仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科	教授

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」

令和元年度総会プログラム

研究代表者 : 滝川 一
(帝京大学 医療技術学部 学部長)

期日 : 令和2年1月25日(土) 10:00 ~ 16:30
(懇親会:17:00 ~ 19:00)

場所 : 帝京大学 霞ヶ関キャンパス
(平河町森タワー9階)

令和元年度 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」

事務局:帝京大学医学部内科学講座 田中 篤 (秘書 咩野カヨノ)

〒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

< 会場のご案内 >

帝京大学 霞ヶ関キャンパス

東京都千代田区平河町 2-16-1 平河町森タワー9階 (代表) 03-5213-4502

東京メトロ有楽町線、半蔵門線、南北線 「永田町駅」より徒歩約1分(4番出口)

東京メトロ銀座線、丸ノ内線 「赤坂見附駅」より徒歩約6分(7番出口)

東京駅から

山手線(渋谷・新宿方面)で「有楽町駅」まで行き、有楽町線に乗り換え

「永田町駅」より徒歩約1分(4番出口)

羽田空港から

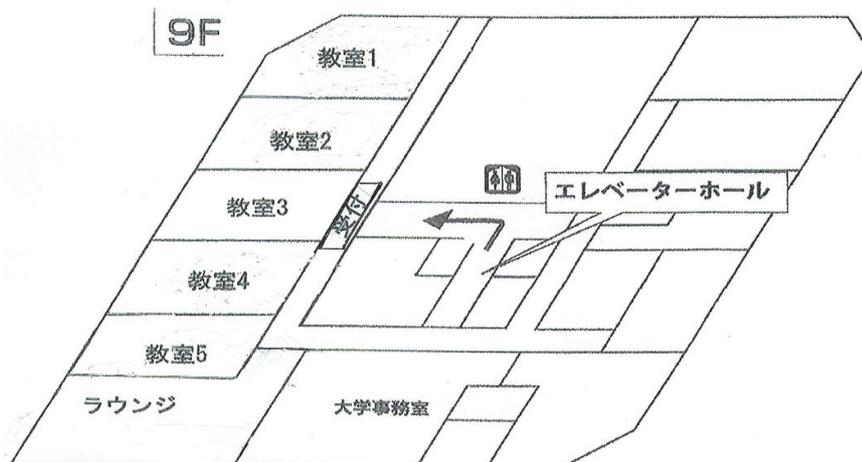
東京モノレールで「浜松町駅」まで行き、山手線(東京・上野方面)に乗り換え

「有楽町駅」まで行き、有楽町線に乗り換え

「永田町駅」より徒歩約1分(4番出口)



< 平河町森タワー フloor図 >



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) 自己免疫性肝炎重症型に対する治療の現状

阿部 雅則 (愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学)

2) 各種討議

教室 2: 原発性胆汁性胆管炎分科会 (座長: 田中 篤)

1) 科学的根拠に基づいた PBC の病型診断の試み

中村 稔 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

2) 原発性胆汁性胆管炎における食道・胃静脈瘤の発生に関わる因子の検討

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) 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)

4) 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 全国調査 (第 40 報)

(1) PBC における発癌の背景因子

(2) 第 17 回全国調査 (JPBCSG) 進捗状況

廣原 淳子 (関西医科大学内科学第三講座)

教室 3: 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (座長: 田妻 進)

1) 各種討議 (10:30 ~ 12:00)

教室 4: 劇症肝炎分科会 (座長: 持田 智)

1) 人工肝補助療法を行う場合に気をつけること - 感染について -

井上 和明 (昭和大学藤が丘病院消化器内科)

2) 昏睡覚醒まで血液浄化は何セッション必要か

井上 和明 (昭和大学藤が丘病院消化器内科)

3) 急性肝不全診療における急性肝障害ネットワークの有用性

滝川 康裕 (岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野)

4) HGF の臨床試験に向けた急性肝不全における PT の意義の再検証

井戸 章雄 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学)

5) 自己免疫性急性肝不全における感染性合併症と移植時期について: 全国症例での解析

加藤 直也 (千葉大学大学院医学研究院消化器内科学)

6) 新潟 ALF ネットワーク up to date

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) 門脈血行異常症における診療ネットワークの構築
橋爪 誠（九州大学先端医療イノベーションセンター）
- 2) 当院における肝外門脈閉塞症患者の現状～門脈瘤を形成し、
治療に難渋した症例経験～
橋爪 誠（九州大学先端医療イノベーションセンター）
- 3) 術前閉塞肝静脈の評価が困難であった Budd-Chiari 症候群の 1 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）
- 4) 門脈血行異常症定点モニタリングの EDC 化と今後の課題
大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

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
6. 各分科会からの発表：教室 1,2 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) 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) 自己免疫性肝炎の全国調査・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) 診療ガイドライン改訂について
大平 弘正（福島県立医科大学医学部消化器内科学講座）
 - 4) 小児自己免疫性肝炎全国調査 2019 結果（第 1 報）
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) 第 17 回全国調査 (JPBCSG) 進捗状況
廣原 淳子 (関西医科大学内科学第三講座)

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) 第 8 期肝内結石症全国調査
森 俊幸 (杏林大学医学部外科)
- 2) 肝内結石画像診断基準改定案
露口 利夫 (千葉県立佐原病院)
- 3) PSC 症例全国調査 (レジストリ登録)
田中 篤 (帝京大学医学部内科学講座)
- 4) IgG4-SC 診断基準改定
中沢 貴宏 (名古屋市立大学消化器・代謝内科学)
- 5) 分科会総括
田妻 進 (JA 尾道総合病院)

- (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 (九州大学先端医療イノベーションセンター)
- 2) 門脈血行異常症調査研究の今後の課題
橋爪 誠 (九州大学先端医療イノベーションセンター)

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

懇親会 : ラウンジ 17:00 ~ 19:00

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**

次の職員の令和元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 checked="" 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。

令和 2 年 3 月 13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

次の職員の令和元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。

2020 年 3 月 27 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 広島県厚生農業協同組合連合会
尾道総合病院

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 田妻 進



次の職員の令和元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) 病院長
- (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:)

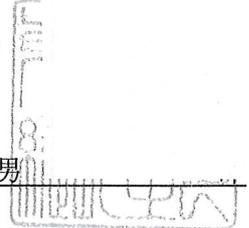
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 9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



次の職員の令和元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 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。

令和 2 年 3 月 6 日

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 丸 義朗

次の職員の令和元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) 医学部消化器外科学・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。

2020年3月16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 佐野 輝

次の職員の令和元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。

2020 年 3 月 6 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

次の職員の令和元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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
- 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。

2020年 3月 9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

次の職員の令和元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では以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。

2020年 3月 9日

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



次の職員の令和元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 checked="" 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。

令和2年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦

次の職員の令和元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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<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。

令和2年2月17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 

次の職員の令和元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。