

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

平成 29 年度～令和元年度 総合研究報告書

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

． 総合研究報告

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

． 分担研究報告

- 1．自己免疫性肝炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
福島県立医科大学消化器内科学講座 大平 弘正
- 2．急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見と組織学的診断・・・・・・・・ 34
金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 原田 憲一
- 3．原発性胆汁性胆管炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 42
帝京大学医学部内科学講座 田中 篤
- 4．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・・・・ 46
東京女子医科大学消化器外科学 江川 裕人
- 5．肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
JA 広島厚生連尾道総合病院 田妻 進
- 6．原発性硬化性胆管炎に対する肝移植・・・・・・・・・・・・・・・・ 52
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
- 7．門脈血行異常症に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 58
九州大学先端医療イノベーションセンター 橋爪 誠
- 8．小児期発症の門脈血行異常症について・・・・・・・・・・・・・・・・ 62
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 仁尾 正記
- 9．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（2016-18年）
- 平成 29 年度～令和元年度全国調査・・・・・・・・ 66
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
- 10．我が国における Acute on Chronic Liver Failure（ACLF）の
全国調査（2017～18年）・・・・・・・・ 88
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
- 11．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・・・・・・・・ 93
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

． 研究成果の刊行に関する一覧表

1 . 平成 29 年度	96
2 . 平成 30 年度	108
3 . 令和元年度	123

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
総合研究報告書

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：本研究班は肝・胆道領域における指定難病、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)、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、およびその他の難治性疾患(劇症肝炎、肝内結石症、肝外門脈閉塞症)、以上8疾患を研究対象とし、長年研究を継続している。これらの疾患について適宜全国調査を行い、本邦における実態を把握して現状における問題点を抽出するとともに、研究成果の医療従事者や一般市民に対する周知を図ってきた。平成29年度～令和元年度においても、これら疾患についての臨床上的問題を解決するためさまざまなクリニカルエビデンスを蓄積し、今後の重症度分類・診療ガイドライン改訂に資すること、小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患についてシームレスな移行期医療の推進を図ること、これらの研究結果をひろく医師・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ことを目的として研究を行った。

A. 研究目的

本研究班は肝・胆道領域における指定難病、すなわち自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis; AIH)、原発性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis; PBC)、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、およびその他の難治性疾患(劇症肝炎、肝内結石症、肝外門脈閉塞症)、以上8疾患を研究対象とし、長年研究を継続している。これらの疾患について適宜全国調査を行い、本邦における実態を把握して現状における問題点を抽出するとともに、研究成果の医療従事者や一般市民に対する周知を図ってきた。

平成29年度～令和元年度においては、以下の3点を目的とした。

(1) 指定難病であるAIH、PBC、PSC、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症

の5疾患についてはすでに診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成している。これらの疾患についての臨床上的問題を解決するためさまざまなクリニカルエビデンスを蓄積し、今後の重症度分類・診療ガイドライン改訂に資すること。

(2) 小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患について、「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班(研究代表者：仁尾正記)と連携し、シームレスな移行期医療の推進を図ること。

(3) これらの研究結果をひろく医師・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こと。

B. 研究方法

(1) AIH：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、6)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
- 2) 急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の評価
- 3) 重症度判定基準の見直し
- 4) 重症 AIH の治療の現状評価
- 5) AIH の QOL 調査
- 6) 診療ガイドラインの改訂

(2) PBC: 具体的な研究テーマは以下のとおりである。

- 1) PBC 全国調査結果の解析
 - 2) 軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚掻痒感と健康関連 QOL
 - 3) 新潟県内の高齢発症 PBC に対する診療実態
 - 4) 高齢診断 PBC 患者における予後規定因子の検討
 - 5) 傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いた PBC 患者へのベザフィブラート投与効果の解析
 - 6) 原発性胆汁性胆管炎(PBC)のウルソデオキシコール酸(UDCA)投与後における組織的進展因子の検討
 - 7) PBC の高コレステロール血症は治療すべきか?
 - 8) 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)
 - 9) 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
- (3) 肝内結石症・硬化性胆管炎: 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年間の研究を遂行した。

(4) 門脈血行異常症: 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: 各年度に発症した症例の全国調査を行う。これら長年に亘る全国調査の成績を基に、人工肝補助療法、免疫抑制療法などの標準化を図り、肝移植適応基準を最新化することを旨すとともに、欧米で問題となっている Acute-on-Chronic に関して我が国における位置付けを明確にする。

(6) 研究成果周知のため、一般向け・医師向けのホームページを作成するとともに、ホームページで一般・医師からの質問を受け付ける。また、各自治体・保健所・難病相談支援センター等が主催する難病医療講演会へ講師を派遣する。

C. 研究結果・考察

(1) 自己免疫性肝炎(AIH)(大平研究分担者、原田研究分担者)

1) 成人および小児 AIH 全国実態調査
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。診断年齢中央値は 63 歳で男女比は 1:5.2 で女性に多く、60 代が最も高頻度であった。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%, $p=0.544$)。

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例と頻度が多かった。治療においてもアザチオプリンが31例で使用されていた。これら調査から、成人と小児では臨床像が異なることが再度確認された。

2) 急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の評価

急性肝炎期 AIH の臨床上的特徴として抗核抗体陰性、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ことが多い。AIH は特異的な診断法がなく、急性肝炎の原因検索で他の疾患を除外することが重要である。また、病理所見では急性発症 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が示された。しかし、DLII においては好酸球浸潤、脂肪化が多く、形質細胞浸潤、interface hepatitis、emperipolesis は AIH に多く認められ、急性

発症のAITとDLIIの組織像は類似しているが、両者の鑑別に有用な組織所見の存在が示唆された。

3) 重症度判定基準の見直し

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することとなった。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。

4) 重症 AIH の治療の現状評価

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。

5) AIH の QOL 調査

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。今回の検討では、握力やサルコペニアとの関連は認めなかった。

6) 診療ガイドラインの改訂

診療ガイドラインの改訂では、自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2016) ver3 として追記、修正した。

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

(2) 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) (田中研究分担者、江川研究分担者)

1) 第 16 回原発性胆汁性胆管炎全国調査 (廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一)

本邦における PBC 全国調査は、当班に所属する関西医科大学の廣原研究協力者らにより、1980 年から継続して 15 回実施されている。この全国調査によって本邦における PBC 患者多数例の実態および経過が明らかになり、指定難病である PBC に対する政策立案に大きく貢献している。2015 年に第 16 回 PBC 全国調査を行い、既登録症例 2762 例と新規登録 1415 例の報告が得られ、総登録症例は 9919 例となった。

このうち 8242 例を対象として、性差について診断年代別に解析を行った。診断年次別の男女比は 1980 年次 1:7.9 であったが、2014 年次では 1:4.1 と男性症例が年々漸増する傾向にあった。診断時平均年齢は男性 59.6 歳、女性 56.3 歳で各臨床病期・各年代において男性が高齢であった。長期予後には明らかな性差があり男性の予後は不良であった。

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

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

3) 新潟県内の高齢発症 PBC に対する診療実態 (山際訓、高村昌昭)

診断時 65 歳以上の症例は 99 例 (女性 79 例、年齢の中央値 69 (65-82) 歳)、65 歳未満の症例は 260 例 (女性 234 例、52 (28-64) 歳) であり、症候性の比率、診断時 ALP 値と γ -GT 値などに有意差は認めなかったが、診断時 Alb 値と血小板値は 65 歳以上で有意に低下していた。治療選択では、UDCA とベザフィブラート (BF) 併用例は 11 例 (11.1%) vs. 71 例 (27.3%) と高齢者で有意に少なかった。治療反応性は、UDCA 単独投与例、UDCA+BF 併用例ともに良好であり、UK-PBC risk score にも有意差は認めなかった。PBC 診断時 65 歳以上の症例では、BF を併用された症例が有意に少なかったが、診断時の検査所見や治療反応性、長期予後は 65 歳未満の症例と同等であった。

4) 高齢診断 PBC 患者における予後規定因子の検討 (高村昌昭、寺井崇二、木村成宏) 高齢で診断される PBC 患者が近年増加している。PBC 193 例(観察期間の中央値:3831 日)を対象とし、高齢診断群(83 例)と非高齢診断群(110 例)で予後を比較検討したところ、高齢診断群では肝機能障害が軽度で肝予備能が保たれていた。観察期間が延長したことで死亡例が増加し、全生存率は高齢診断群で不良であったが、半数以上が肝関連死以外の死亡であり、高齢診断が独立した予後規定因子とはならなかった。

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

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

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

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

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

PBC 患者は、高コレステロール血症を合併しやすいが、死因としては、肝関連死が多く、

高コレステロール血症自体は、死因へのリスク因子になり難い。心血管関連の危険因子が無ければ、高コレステロール血症の治療は不要である。

8) 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。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。これまでに重篤な副作用は報告されていない。9) 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、リツキサンの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(田妻研究分担者、長谷川研究分担者)

1) 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。

2) 硬化性胆管炎疫学調査と診療指針

PSC レジストリ構築が完了して多施設共同レジストリ研究体制が整った。

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。

IgG4-SC 診療ガイドライン

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、今後は 2012 年診断基準の改訂が必要と考えられた。

(4) 門脈血行異常症(橋爪研究分担者)

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 化システムに登録をすることが報告された。2016 年以降に門脈血行異常症と診断された新患の登録を、協力施設から願う旨の発表があった。

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) 急性肝不全(持田研究分担者、井戸研究分担者)

本研究班が2011年に発表した急性肝不全の診断基準に準拠して、2016~18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781例(非昏睡型480例,急性型182例,亜急性型119例)とLOHF22例の計803例が登録され,肝炎症例は640例(非昏睡型393例,劇症肝炎急性型119例,亜急性型108例,LOHF20例),肝炎以外の症例が163例(非昏睡型87例,急性型63例,亜急性型11例,LOHF2例)であった。2016~18年の症例も2010~2015年の症例と同様に,2009年までの肝炎症例に比較すると,各病型でウイルス性の比率が低下し,薬物性,自己免疫性および成因不明の症例が増加していたが,特にB型キャリア例の減少が顕著であった。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。免疫抑制・化学療法による再活性化例は,HBs抗原陽性が10例,既往感染が7例で,誘因はリツキシマブを含む化学療法,その他の化学療法,免疫抑制療法と多彩であった。合併症の頻度,内科的治療に関しては2015年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が9例(2.3%),急性型が23例(19.3%),亜急性型が38例(35.2%)LOHFが3例(15.0%)

で,肝炎以外の症例は11例(6.7%)で行われていた。

(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、この3年間も運営を続けている。

(<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。また、一般および医師からのメールで受け付けている。

D. 研究発表

【書籍】

1. Bile acid in gastroenterology, Bile acid and gallstones: Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis, and management. 2017, Springer, Tazuma S.
2. 診療ガイドライン
UP-TO-DATE2018-2019、自己免疫性肝炎、2018、メディカルビュー社、大平弘正
3. 今日の治療指針、自己免疫性肝炎、2018、医学書院、大平弘正
4. 私の治療 2017-18年度版、自己免疫性肝炎、2017、日本医事新潮社、大平弘正
5. プリンシプル消化器疾患の臨床4 こここまできた肝臓病診療、自己免疫性肝炎、2017、中山書店、大平弘正
6. 肝疾患治療マニュアル、肝疾患治療の実践 ~ガイドラインの一步先へ~ 原発性胆汁性胆管炎、2017、南江堂、田中 篤
7. Bile Acids in Gastroenterology, Bile

- Acids and Cholestatic Liver Disease
1: Primary Biliary Cholangitis (PBC).
2017, Springer, Tanaka A.
8. 別冊 医学のあゆみ「胆膵疾患診療の
進歩」、硬化性胆管炎の診療の進歩、
2017、医歯薬出版、田中 篤
 9. Pathology of the Bile Duct、
Immunopathology of Biliary Atresia、
2017、Kenichi Harada
 10. 小児臨床肝臓学-臨床と肝臓、原発性硬
化性胆管炎、2017、東京医学社、梅津
守一郎、藤澤知雄
 11. プリンシプル消化器疾患の臨床3 こ
まできた肝臓病診療、 章 検査・診断
画像診断 内視鏡検査、2017、中山書
店、古市好宏、國分茂博
 12. 日本臨床 75 巻増刊号 4、Budd-Chiari
症候群、2017、日本臨床社、古市好宏、
森安史典
 13. 日本医事新報 No.4866、第 69 回 肝
動脈化学塞栓術後の暗赤色吐物...診断
は？、2017、日本医事新報社、古市好
宏、小林功幸
 14. Clinical Investigation of Portal
Hypertension, Surgical
Treatment:Laparoscopic Splenectomy,
2018, Springer, Makoto Hashizume and
Tomohiko Akahoshi.
 15. 消化器疾患最新の治療 2019-2020、急
性肝不全、劇症肝炎、2019、南江堂、
森内昭博、井戸章雄
 16. 最新ガイドライン準拠 消化器疾患
診断・治療指針、肝疾患/びまん性肝疾
患 劇症肝炎、2018、中山書店、森内
昭博、井戸章雄
 17. 消化器疾患 診断・治療の指針、自己
免疫性肝疾患、2018、中山書店、大平
弘正
 18. 消化器疾患の最新医療、自己免疫性肝
炎の病態と治療 最新の知見、2018、
先端医療技術研究所、大平弘正
 19. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis,
IgG4-Related Sclerosing
Cholangitis: Epidemiology, 2018,
Springer, Tanaka A.
 20. カラーアトラス 病理組織の見方と鑑
別診断 第 6 版、第 5 章消化器系(7)
胆道、2018、医歯薬出版、原田憲一
 21. Clinical investigation of portal
hypertension, Liver and spleen
stiffness measurement, 2018,
Yoshihiro Furuichi, Fuminori
Moriyasu.
 22. 診療ガイドライン UP-TO-DATE
2020-2021、急性肝不全・遅発性肝不全、
2020、メディカルビュー社、中山伸朗、
持田 智
 23. 診療ガイドライン UP-TO-DATE
2020-2021、自己免疫性肝炎、2020、メ
ディカルビュー社、大平弘正
 24. 日本臨床 2020 第 78 巻第 1 号、特集 自
己免疫性肝疾患 II 基礎 遺伝子、
2020、日本臨床社、中村 稔
 25. 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、食道・胃静脈瘤、2020、日本臨
床社、古市好宏
 26. 指定難病ペディア 2019、バッドキアリ
症候群(指定難病 9 1)、2019、日本
医師会、橋爪 誠、赤星朋比古
 27. 指定難病ペディア 2019、特発性門脈圧
亢進症(指定難病 9 2)、2019、日本
医師会、橋爪 誠、赤星朋比古
 28. 新臨床静脈学、Budd-Chiari 症候群、
2019、株式会社メディカルビュー社、
稲福 斉
 29. Clinical Investigation of Portal
Hypertension, Chapter 18
Conservative treatment: Balloon
tamponade, 2019, Springer, Ohta M,
Inomata M, Kitano S.
 30. Clinical Investigation of Portal
Hypertension, Chapter 22 Endoscopic
treatment of esophageal varices:
Kitano method, 2019, Springer, Ohta
M, Inomata M, Kitano S.
 31. 肝硬変治療マニュアル、自己免疫性肝
疾患による肝硬変(AIH、PBC)、2019、
南江堂、大平弘正
 32. 内科学書、自己免疫性肝炎、2019、中
山書店、大平弘正
 33. 原発性肝癌取扱い規約 第 6 版 補訂

版、原発性肝癌取扱い規約、2019、金原出版、原田憲一ほか 原発性肝癌取扱い規約委員会

34. 内科学書 改訂第9版、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、2019、中山書店、高橋健太、原田憲一

【雑誌】

1. 消化器・肝臓内科、1(6)、PBCの病名変更 - 「肝硬変」から「胆管炎」へ - 、2017、田中 篤、滝川 一
2. Hepatology Research, 47, Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics : The Aberrant Portal Hemodynamics Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. 2017, Moriyasu F, Furuichi Y, et al.
3. 手術、71、腹腔鏡下血行遮断術にて止血がえられた出血性直腸静脈瘤の一例、2017、富川盛雅、橋爪 誠 他
4. Internal medicine: 臨床雑誌、119、門脈血行異常症（肝内血行異常：門脈圧亢進、でも肝硬変ではなさそう（特集 肝臓を診る：肝臓病のキモ）2017、赤星朋比古、橋爪 誠
5. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 24(4), No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan. 2017, Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Inui K, Takikawa H.
6. J Gastroenterol, 52(3), Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. 2017, Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryoza S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T.
7. J Gastroenterol, 52(2), Wisteria floribunda agglutinin-sialylated mucin core polypeptide 1 is a sensitive biomarker for biliary tract carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study. 2017, Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H.
8. Clin Gastroenterol Hepatol, 15(6), Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. 2017, Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H.
9. PLoS One, 12(1), Association between Social Relationship and Glycemic Control among Older Japanese: JAGES Cross-Sectional Study. 2017, Yokobayashi K, Kawachi I, Kondo K, Kondo N, Nagamine Y, Tani Y, Shirai K, Tazuma S.
10. 胆と膵、Vol.38/No.6、本邦における原発性硬化性胆管炎とIgG4関連硬化性胆管炎の現状 - 硬化性胆管炎の診療ガイドライン作成にむけて - 、2017、田妻 進
11. 1336 専門家による私の治療、2017-18年版、胆嚢結石症、2017、大屋 敏秀 田妻 進
12. 日本医師会雑誌、146 巻9号、特集 臓器移植法施行から20年：わが国における臓器移植の現状と展望「肝臓移植の現状と課題」、2017、江川 裕人
13. 日本医師会雑誌、146 巻9号、特集 臓器移植法施行から20年：座談会 わが国における臓器移植の現状と展望、2017、江川 裕人
14. Am J Transplant, 18(3), Living donor liver transplantation for biliary atresia: An analysis of 2085 cases in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society1. 2017, Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Sakisaka S,

- Kobayashi E, Tanaka E, Inomata Y, Kawasaki S, Shimada M, Kokudo N, Egawa H, Ohdan H, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society.
15. *Hepatol Res*, 47(11), Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan. 2017, Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y; Assessment Committee of Indication for Transplantation.
 16. *Hepatol Commun*, 1(5), Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. 2017, Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, Taniai M, Hashimoto E, Tokushige K, Sakisaka S, Sakabayashi S, Yamamoto M, Umeshita K, Uemoto S.
 17. *Transplantation*, 101(5), Impact of Antibodies That React With Liver Tissue and Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Pediatric Idiopathic Posttransplantation Hepatitis. 2017, Hirata Y, Yoshizawa A, Egawa H, Ueda D, Okamoto S, Okajima H, Yurugi K, Hishida R, Hirai H, Miyagawa-Hayashino A, Maekawa T, Haga H, Uemoto S.
 18. *J Clin Pathol*, 70(11), Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. 2017, Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Yoshizawa K, Takahashi A, Abe M, Kang JH, Koike K, Inui A, Fujisawa T, Takaki A, Arinaga-Hino T, Torimura T, Suzuki Y, Fujiwara K, Zeniya M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan.
 19. *Hepatol Res*, 47(10), Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis. 2017, Harada K, Hiep NC, Ohira H.
 20. *肝胆膵*, 74(6), 自己免疫性肝・胆疾患のupdate 自己免疫現象を伴う NASH - AIH との鑑別を中心に、2017、高橋敦史、阿部和道、大平弘正
 21. *臨床と研究*, 94(5), 激変する肝疾患診療の進歩 「自己免疫性肝疾患の治療」、2017、岡井研、阿部和道、高橋敦史、大平弘正
 22. *日本臨床*, 76(2), 肝癌の主な病因とその治療 原発性胆汁性胆管炎、2018、田中 篤
 23. *医学のあゆみ*, 264(8), 自己免疫性肝疾患の最新情報、2018、田中 篤
 24. *日本医師会雑誌*, 147(2), IgG4 関連硬化性胆管炎、2018、田中 篤
 25. *J Gastroenterol*, 52, Geoepidemiology and Changing mortality in primary biliary cholangitis. 2017, Floreani A, Tanaka A, Bowlus C, Gershwin ME.
 26. *Hepatology Communications*, 1, Toward solving the etiological mystery of primary biliary cholangitis. 2017, Tanaka A, Leung P, Young H, Gershwin ME.
 27. *Hepatology*, 66, The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: an international, multicenter collaboration. 2017, Deneau M, El-Matary W, Valentino P, Abdou R, Alqaer K, Amin A, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, Cotter J, Doan S, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya K, Gottrand F, Gottrand M, Gupta NA, Homan M, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Ledder O, Mack C, Martinez M, Miloh T, Mohan P, O' Cathain N, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P,

- Shteyer E, Tanaka A, Varier RU, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Smolka V, Woynarowski M, Yap J, Jensen MK.
28. *Liver Int*, 37, Finding the cure for primary biliary cholangitis - Still waiting. 2017, Tanaka A, Gershwin ME.
 29. *Modern Physician*, 37, 自己免疫性肝炎と原発性胆汁性胆管炎、2017、田中 篤
 30. *Medical Practice*, 34, PBC の病名変更 - 「肝硬変」から「胆管炎」へ -、2017、田中 篤
 31. *臨床と研究*, 94(5)、原発性胆汁性胆管炎、2017、田中 篤
 32. *肝胆膵*, 74(6)、PBC における自覚症状 - 「無症候性」をめぐって -、2017、田中 篤
 33. *消化器・肝臓内科*, 1(5)、胆汁うっ滞性肝障害 (PBC、PSC) における肝移植とその適応、2017、田中 篤
 34. *胆と膵*, 38(6)、原発性硬化性胆管炎の予後予測因子としての血清 ALP 値、2017、田中 篤
 35. *Medical Practice*, 34(7)、原発性硬化性胆管炎の診断と治療、2017、田中 篤
 36. *消化器・肝臓内科*, 1(6)、原発性胆汁性胆管炎の診断と治療、2017、田中 篤
 37. *Dig Dis*, 35(6), Clinicopathological Study of Autoimmune Hepatitis Cases That Were Difficult to Differentiate from Drug-Induced Liver Injury. 2017, Tsutsui A, Harada K, Tsuneyama K, Senoh T, Nagano T, Takaguchi K, Ando M, Nakamura S, Mizobuchi K, Kudo M.
 38. *Pediatr Surg Int*, DOI 10.1007/s00383-017-4154-8, Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity. 2017, Harada K.
 39. *Hum Mol Genet*, 26(3), Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. 2017, Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Harada K, et al.
 40. *消化器・肝臓内科*, 1(6)、原発性胆汁性胆管炎の病理学的特徴、2017、原田 憲一、大内啓史
 41. *肝胆膵*, 74(6)、AIH の病理、2017、原田 憲一
 42. *病理と臨床*, 35(3)、自己免疫性肝疾患、2017、原田 憲一
 43. *Modern physician*, 37(3)、自己免疫性肝炎の病理学的特徴、2017、原田 憲一、佐藤保則
 44. *Hepatology Research*, 47, Comparison between real-time elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. 2017, Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, Nakamura Y, Imai Y, Yukimoto A, Kumagi T, Takeshita E, Ikeda Y, Hiasa Y.
 45. *Modern Physician*, 37, 自己免疫性肝炎 up to date 自己免疫性肝炎の疫学、2017、阿部雅則
 46. *肝胆膵*, 74、自己免疫性肝・胆管疾患の病態 急性肝炎様発症 AIH の臨床病理、2017、阿部雅則
 47. *J Hum Genet*, 62, Association of autoimmune hepatitis with Src homology 2 adaptor protein 3 gene polymorphisms in Japanese patients. 2017, Umemura T, Joshita S, Hamano H, Yoshizawa K, Kawa S, Tanaka E, Ota M.
 48. *PLoS One*, 12, HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. 2017, Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A,

- Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsushashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K.
49. 消化器・肝臓内科、1、原発性胆汁性胆管炎：病名変更後の動向：わが国における原発性胆汁性胆管炎の実態、2017、廣原淳子、仲野俊成、関壽人、岡崎和一、田中篤、滝川一
 50. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 33(1), Possible involvement of chemokine C-C receptor 7- programmed cell death-1+ follicular helper T-cell subset in the pathogenesis of autoimmune hepatitis. 2018, Kimura N, Yamagiwa S, Sugano T, Setsu T, Tominaga K, Kamimura H, Takamura M, Terai S.
 51. *Int. J. Med. Sci*, 14(5), Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C. 2017, Yamagiwa S, Ishikawa T, Waguri N, Sugitani S, Kamimura K, Tsuchiya A, Takamura M, Kawai H, Terai S.
 52. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29(1), Clinical significance of the Scheuer histological staging system for primary biliary cholangitis in Japanese patients. 2017, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Nishimura N, Seki K, Kaji K, Sato S, Sawada Y, Yamao J, Mitoro A, Uejima M, Mashitani T, Shimozato N, Nakanishi K, Furukawa M, Saikawa S, Kubo T, Yoshiji H.
 53. *Hepatol Res*, 47(3), Liver fibrosis progression predicts survival in patients with primary biliary cirrhosis. 2017, Namisaki T, Moriya K, Noguchi R, Kitade M, Kawaratani H, Yamao J, Mitoro A, Yoshida M, Sawai M, Uejima M, Mashitani T, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Takaya H, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y, Sato S, Seki K, Yoshiji H.
 54. *Hepatol Res*, 48(5), Usefulness of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis. 2017, Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T.
 55. *Gut*, 66(7), Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis. 2017, Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M.
 56. *J Gastroenterol*, 52(5), Dual red imaging (novel advanced endoscopy) can increase visibility and can predict the depth in diagnosing esophageal varices. 2017, Furuichi Y, Gotoda T, Moriyasu F, Ogawa S, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sano T, Sugimoto K, Kawai T, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T.
 57. *Clin J Gastroenterol*, 10(4), Narrow-band imaging can increase the visibility of fibrin caps after bleeding of esophageal varices: a case with extensive esophageal candidiasis. 2017, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Sugimoto K, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T.
 58. 肝臓、58(9)、短報：超音波 Shear Wave Dispersion Imaging による肝の弾性と粘性の測定、2017、杉本勝俊、森安史典、大城 久、吉益 悠、竹内啓人、笠井美孝、古市好宏、小林功幸、中村郁夫、糸井隆夫
 59. *Hepatol Res*, 48, Corticosteroid might reduce serum levels of pro-inflammatory cytokines in

- fulminant hepatitis: a case series. 2018, Fujiwara K, Hida S, Yasui S, Yokosuka O, Oda S.
60. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 24, Diagnostic utility of radiological heterogeneity in acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. 2017, Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N.
 61. *Korean J Intern Med*, 33, Splenic infarction associated with acute infectious mononucleosis. 2018, Suzuki Y, Kakisaka K, Kuroda H, Sasaki T, Takikawa Y.
 62. *Medicine (Baltimore)*, 96, Fatal acute hepatic failure in a family infected with the hepatitis A virus subgenotype IB: A case report. 2017, Yoshida Y, Okada Y, Suzuki A, Kakisaka K, Miyamoto Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Nishizawa T, Okamoto H.
 63. *J Gastroenterol*, 52, Appropriate timing to start and optimal response evaluation of high-dose corticosteroid therapy for patients with acute liver failure. 2017, Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, Kuroda H, Takikawa Y.
 64. *Hepatol Res*, 47, Updating Neuropsychological Test System for the Elderly and Modern Touch Screen Tablet Society by Resetting of the Cut-off Values. 2017, Kawaguchi T, Konishi M, Kato A, Kato M, Kooka Y, Sawara K, Endo R, Torimura T, Suzuki K, Takikawa Y.
 65. *Clin J Gastroenterol*, 10, Asymptomatic acute hepatitis E in a female patient with ulcerative colitis. 2017, Suzuki K, Kumagai I, Yoshida Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Kamiya R, Kondo K, Kato A, Chiba T, Okamoto H.
 66. *EBio medicin*, 23, Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of the Anti-Fibrotic Small Molecule PRI-724, a CBP/ β -Catenin Inhibitor, in Patients with Hepatitis C Virus-related Cirrhosis: A Single-Center, Open-Label, Dose Escalation Phase 1 Trial. 2017, Kimura K, Ikoma A, Shibakawa M, Shimoda S, Harada K, Saio M, Imamura J, Osawa Y, Kimura M, Nishikawa K, Okusaka T, Morita S, Inoue K, Kanto T, Todaka K, Nakanishi Y, Kohara M, Mizokami M.
 67. *Clin Colorect Cancer* 17, e49-e58, Clinical features of regorafenib-induced liver injury in Japanese patients from postmarketing experience. 2018, Uetake H, Sugihara K, Muto K, Sunaya T, Horiuchi-Yamamoto Y, Takikawa H.
 68. *Hepatol Res*, 48, Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. 2018, Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, Takikawa H; Japan AIH Study Group (JAIHSG).
 69. *Hepatol Res*, 48(4), A Multicenter Pilot Survey to Clarify the Clinical Features of Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan. 2018, Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H, Mochida S.
 70. *Hepatol Res*, 48(4), Proposed Diagnostic Criteria for Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan. 2018, Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H.
 71. *J Gastroenterol*, 53(6), Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. 2018, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Sakaida I, Yokosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T,

- Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S.
72. *J Gastroenterol*, 53(7), A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort. 2018, Suzuki, Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Nakazato T, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M.
 73. *J Gastroenterol*, 53, The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury. 2018, Mawatari S, Moriuchi A, Ohba F, Kawano T, Oda K, Takikawa Y, Takikawa H, Ido A, Tsubouchi H.
 74. *J Palliat Med*, 21(6), Factors influencing cancer patients' choice of end-of-life care place. 2018, Natsume M, Watanabe K, Matsumoto S, Naruge D, Hayashi K, Furuse J, Kawamura M, Jinno H, Sano K, Fukushima R, Osawa C, Aruga E, Hashiguchi Y, Tanaka A, Takikawa H, Seki N.
 75. *JGH Open*, 2(2), Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis. 2018, Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang J-H, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H, Japan AIH Study Group (JAIHSG).
 76. *Hepatol Res*, 48, Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis. 2018, Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Yagi M, Namisaki T, Yoshiji H, Hakanuma Y, Takikawa H, Japna PBC Study Group (JPBCSG).
 77. *J Gastroenterol*, 53(9), Clinical Guidelines for Primary Sclerosing Cholangitis 2017. 2018, Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group.
 78. *J Gastroenterol*, 53(9), Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. 2018, Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG).
 79. *J Gastroenterol*, 53, Is patient-reported outcome improved by nalfurafine hydrochloride in patients with primary biliary cholangitis and refractory pruritus? A post-marketing, single-arm, prospective study. 2018, Yagi M, Tanaka A, Namisaki T, Takahashi A, Abe M, Honda A, Matsuzaki Y, Ohira H, Yoshiji H, Takikawa H; Japan PBC Study Group (JPBCSG).
 80. *Sci Rep*, 8(1), Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. 2018, Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki

- Y, Takikawa H.
81. PLoS One, 13(10), Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey. 2018, Takahashi A, Moriya K, Ohira H, Arinaga-Hino T, Zeniya M, Torimura T, Abe M, Takaki A, Kang JH, Inui A, Fujisawa T, Yoshizawa K, Suzuki Y, Nakamoto N, Koike K, Yoshiji H, Goto A, Tanaka A, Younossi ZM, Takikawa H.
 82. J Gastroenterol, 52, The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. 2018, Nakazawa T, Notoohara K, Tazuma S, Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, Toshiyuki M, Takikawa H.
 83. J Gastroenterol, 52, Autoimmune hepatitis in Japan: Trends in a nationwide survey. 2018, Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H, The Autoimmune Hepatitis Study Group, a sub group of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan.
 84. 消化器・肝臓内科、3(6)、門脈血行異常症（肝内血行異常）：突発性門脈圧亢進症（IPH）とバッドキアリ症候群（BCS）、2018、赤星朋比古、長尾吉泰、上原英雄、橋爪 誠
 85. 手術、72(4)、腹腔鏡下胃上部血行遮断兼脾摘術(腹腔鏡下 Hassab 手術)、2018、赤星朋比古、長尾吉泰、川中博文、前原喜彦、橋爪 誠
 86. J Pediatr Surg, 53(12), Using 99mTc-DTPA galactosyl human serum albumin liver scintigraphy as a prognostic indicator in jaundice-free patients with biliary atresia. 2018, Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Nakamura M, Kudo H.
 87. 小児外科、50(10)、【私の施設の術前・術後管理(ICから退院指導まで)】胆道閉鎖症(直視下手術)、2018、佐々木英之、田中 拓、仁尾 正記
 88. 胆と膵、39(5)、【胆道・膵疾患術後の晩期障害】葛西手術後の長期管理、2018、田中 拓、佐々木 英之、仁尾 正記
 89. Transplant Direct, 27;5(1), Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study. 2018, Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, Egawa H, Uemoto S.
 90. Transplantation, doi: 10.1097/TP.0000000000002485, Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation. 2018, Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O'Grady J, Watt KD.
 91. Transplant Direct, 2;4(2), Rituximab Induction to Prevent the Recurrence of PSC After Liver Transplantation-The Lessons Learned From ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation. 2018, Yamada Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Yagi T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Suzuki T, Kubota K, Yoshizumi T, Maehara Y, Inomata Y, Kitagawa Y, Egawa H, Kuroda T.
 92. Hepatology, doi: 10.1002/hep.30262, A Model to Predict 1-Month Risk of Transplant or Death in Hepatitis A-Related Acute Liver Failure. 2018, Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ.

93. 肝臓、59(11)、自己免疫性肝炎におけるアザチオプリンの公知申請認可について、2018、大平弘正、田中篤
94. 肝胆膵、76(6)、Acute on chronic 慢性病態の急性増悪 他疾患の superimpose、overlap による慢性肝疾患（非肝硬変例）の急性増悪、2018、阿部和道、藤田将史、林学、岡井研、高橋敦史、大平弘正
95. 消化器・肝臓内科、3(6)、難治性肝・胆道・膵疾患 最近の動向 自己免疫性肝炎 AIH、2018、大平弘正、藤田将史、林学、岡井研、阿部和道、高橋敦史
96. *Front Immunol*, 9, Anti-drug antibodies against a novel humanized anti-CD20 antibody impair its therapeutic effect on primary biliary cholangitis in human CD20- and Fc R-expressing mice. 2018, Moritoki Y, Tsuneyama K, Nakamura Y, Kikuchi K, Shiota A, Ohsugi Y, Lian ZX, Zhang W, Yang GX, Ueki S, Takeda M, Omokawa A, Saga T, Watanabe D, Miura M, Ueno Y, Leung PSC, Tanaka A, Gershwin ME, Hirokawa M.
97. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 34-35, Evolution of our understanding of PBC. 2018, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
98. *Clin Exp Immunol*, doi:10.1111/cei.13198. [Epub ahead of print], Pathogen infections and primary biliary cholangitis. 2018, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
99. *Hepatol Commun*, 2(11), Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. 2018, Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T.
100. *Sci Rep*, 8(1), NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. 2018, Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
101. *JGH open*, 2(3), Treatment with Daclatasvir and Asunaprevir for 24 weeks improves health-related quality of life in Japanese patients infected with hepatitis C virus. 2018, Ikeda H, Watanabe T, Matsumoto N, Hiraishi T, Nakano N, Noguchi Y, Hattori N, Shigefuku R, Matsunaga K, Ishii T, Okuse C, Yotsuyanagi H, Tanaka A, Suzuki M and Itoh F.
102. *J Viral Hepat*, 25(8), Treatment of Hepatitis C Virus Leads to Economic Gain Related to Reduction in Cases of Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Decompensated Cirrhosis in Japan. 2018, Zobair M. Younossi, Tanaka A, Eguchi Y, L Henry, Beckerman R, Mizokami M.
103. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 16(6), Is HBV-associated intrahepatic cholangiocarcinoma preventable with antiviral treatment? 2018, Tanaka A.
104. *Experimental Biology and Medicine*, 243(2), Environmental Basis of Autoimmunity. 2018, Tanaka A, Gershwin ME.

105. Archives of Medical Science, 14(4), Therapeutic and immunological interventions in primary biliary cholangitis: from mouse models to humans. 2018, Tanaka A, Gershwin ME.
106. 肝臓、59(4)、改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎ガイドライン、2018、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会
107. 胆道、50(32)、原発性硬化性胆管炎 (PSC) の up-to-date、2018、田中 篤
108. 肝臓、59(9)、急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理、2018、原田 憲一
109. 肝胆膵、76(6)、組織学的に慢性経過 (非硬変例) を示す AIH の急性憎悪誘因と病態を含めて一、2018、原田 憲一
110. 病理と臨床、36(6)、肝病変、2018、原田 憲一
111. The American Journal of pathology, 188(9), Characterization of Peribiliary Glance Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract. 2018, Satoshi Matsui, Kenichi Harada, et al.
112. Transplant International, 32(4), 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. 2019, Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, Egawa H, Furukawa H, Todo S.
113. Journal of surgical oncology, Ann Surg. 2018 Aug 3, Response to: Factors Associated With the Early Outcome in Living Donor Liver Transplantation in Reply to Sonbare. 2018, Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N.
114. Hepatol Res, 48(6), Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein more reliably distinguishes liver fibrosis stages in non-alcoholic fatty liver disease than serum Mac-2 binding protein. 2018, Atsukawa M, A Tsubota, T Okubo, T Arai, A Nakagawa, N Itokawa, C Kondo, K Kato, T Hatori, H Hano, T Oikawa, N Emoto, M Abe, M Kage, and K Iwakiri.
115. J Hum Genet, 63(5), Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis. 2018, Imagawa K, H Hayashi, Y Sabu, K Tanikawa, J Fujishiro, D Kajikawa, H Wada, T Kudo, M Kage, H Kusuhara, and R Sumazaki.
116. Hepatol Res, 48(12), Pathological findings that contribute to tissue stiffness in the spleen of liver cirrhosis patients. 2018, Kondo R, M Kage, H Iijima, J Fujimoto, T Nishimura, N Aizawa, J Akiba, Y Naito, H Kusano, M Nakayama, Y Mihara, M Tanigawa, and H Yano.
117. Hepatol Commun, 2(1), Quantitative assessment of liver fibrosis reveals a nonlinear association with fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease. 2018, Masugi Y, T Abe, H Tsujikawa, K Effendi, A Hashiguchi, M Abe, Y Imai, K Hino, S Hige, M Kawanaka, G Yamada, M Kage, M Korenaga, Y Hiasa, M Mizokami, and M Sakamoto.
118. Biomarkers, 23(4), New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and

- liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2018, Tada T, T Kumada, H Toyoda, T Saibara, M Ono, and M Kage.
119. *Gastrointest Endosc*, 87(2), Role of dual red imaging to guide intravariceal sclerotherapy injection of esophageal varices (with videos). 2018, Furuichi Y, Gotoda T, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Itoi T.
 120. *J Med Ultrason*, 45(2), Liver fibrosis: noninvasive assessment using supersonic shear imaging and FIB4 index in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2018, Takeuchi H, Sugimoto K, Oshiro H, Iwatsuka K, Kono S, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Sakamaki K, Itoi T.
 121. *Ultrasound Med Biol*, 44(9), Viscoelasticity Measurement in Rat Livers Using Shear-Wave US Elastography. 2018, Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Itoi T.
 122. *Hepatology Research*, 48, Restoration of natural killer cell activity by interferon-free direct-acting antiviral combination therapy in chronic hepatitis C patients. 2018, Nakamura I, Furuichi Y, Sugimoto K.
 123. *Clin J Gastroenterol*, 11(2), A case of severe stenosis of hepatic veins and inferior vena cava with stomal variceal bleeding induced by oxaliplatin-based chemotherapy. 2018, Yamaguchi H, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sugimoto K, Nakamura I, Itoi T.
 124. *肝臓*, 59(7)、NAFLD 病態評価における Shear Wave Dispersion Imaging の有用性、2018、杉本 勝俊、森安 史典、大城 久、吉益 悠、竹内 啓人、笠井 美孝、古市 好宏、糸井 隆夫
 125. *Rad Fan*, 16(5)、門脈圧亢進症における超音波検査 BRT0 による肝脾硬度的変化、2018、古市 好宏、吉益 悠、笠井 美孝、竹内 啓人、杉本 勝俊、糸井 隆夫
 126. *Medicine (Baltimore)*, 97, Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: Two case reports. 2018, Sasaki T, Suzuki Y, Ishida K, Kakisaka K, Abe H, Sugai T, Takikawa Y.
 127. *Haemophilia*, 24, Orthotopic liver transplantation for haemophilia A may not always lead to a phenotypic cure of haemophilia A: A case report. 2018, Suzuki Y, Kakisaka K, Matsumoto T, Nogami K, Katagiri H, Takahara T, Takikawa Y.
 128. *Hepatol Res*, 49 (2), High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. 2019, Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, Kato N, Oda S.
 129. *Aliment Pharmacol Ther*, 48, Acute liver failure of indeterminate etiology. 2018, Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Kato N.
 130. *Hepatology*, 68, A role of renal replacement therapy for acute liver failure. 2018, Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N.
 131. *Hepatol Int*, 12, Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis. 2018, Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O, Kato N.
 132. *Intern Med*, 57, Early combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue induces rapid cessation of inflammation in acute liver failure due to transient infection of hepatitis B virus. 2018,

- Fujiwara K, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Oda S, Yokosuka O, Kato N.
133. 消化器・肝臓内科、4(6)、Acute on chronic liver failure の治療 急性肝不全・慢性肝不全との相違(解説/特集)、2018、井上 和明
134. 肝臓、59(11)、血液浄化療法発展の歴史 概念の形成から人工肝への応用まで、2018、井上 和明
135. 日本アフエレシス学会雑誌、37(2)、温故知新の人工肝補助療法 歴史的経験から新たな展望、2018、井上 和明
136. 肝臓、59(3)、我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure(ACLF)の診断基準(案)、2018、持田 智, 中山 伸朗, 井戸 章雄, 井上 和明, 玄田 拓哉, 滝川 康裕, 坂井田 功, 寺井 崇二, 横須賀 収, 清水 雅仁, 滝川 一
137. Sci Rep, 8(1), Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. 2018, Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Migita K, Yatsushashi H, Tokunaga K, Nakamura M.
138. Sci Rep, 8(1), Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese. 2018, Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, Nakamura M, Tokunaga K, Yasui Y.
139. 消化器・肝臓内科、3(1)、【ゲノムサイエンスの肝疾患診療への応用】原発性胆汁性胆管炎(PBC)の疾患感受性遺伝子 - 臨床応用への展望 -、2018、中村 稔
140. J Gastroenterol Hepatol, 33(6), Persistent reduction of mucosal-associated invariant T cell in primary biliary cholangitis. 2018, Setsu T, Yamagiwa S, Tominaga K, Kimura N, Honda H, Kamimura H, Tsuchiya A, Takamura M, Terai S.
141. Hepatology, 70, A novel model to predict 1-month risk of transplant or death in hepatitis A-related acute liver failure. 2019, 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.
142. Hepatol Res, 49, 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. 2019, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S.
143. Hepatol Res, 49, Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. 2019, Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H.
144. Hepatology, 70, Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis. 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.
145. *Hepatol Res*, 49, The long-term outcomes of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: a single center experience in Japan. Umetsu S, Notohara K, Nakazawa T, Tsunoda T, Sogo T, Komatsu H, Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, Inui A, Fujisawa T.
 146. *Oncologist*, 24, Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical practice setting. 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.
 147. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 26(1), Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. 2019, Kamisawa T, Tazuma S.
 148. *Hepatol Res*, 49(8), Japanese periodical nationwide epidemiologic survey of aberrant portal hemodynamics. 2019, Ohfuji S, Furuichi Y, Akahoshi T, Kage M, Obara K, Hashizume M, Matsuura T, Fukushima W, Nakamura Y.
 149. *Surg Case Rep*, 5(1), Correctable biliary atresia and cholangiocarcinoma: a case report of a 63-year-old patient. 2019, Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Hashimoto M, Nakajima Y.
 150. *Pediatr Surg Int*, 35 (11), A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan. 2019, Uto K, Inomata Y, Sakamoto S, Hibi T, Sasaki H, Nio M.
 151. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 26 (1), Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. 2019, Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima 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.
 152. *小児外科*, 51 (7)、【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、2019、田中 拓、佐々木英之、仁尾正記
 153. *日本医師会雑誌*, 148 (1)、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]、2019、佐々木英之、仁尾正記
 154. *日本小児外科学会雑誌*, 55 (2)、胆道閉鎖症全国登録 2017 年集計結果、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
 155. *日本臨床外科学会雑誌*, 80(6)、腹腔鏡下左肝切除を施行した肝粘液性農法腫瘍の1例、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
 156. *Cancer Sci*, 110(10), CXCL12 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma is associated with metastasis and poor prognosis. 2019, Miyata T, Yamashita Y, Yoshizumi T, Shiraishi M, Ohta M, Eguchi S, Aishima S, Fujiola H, Baba H.
 157. *Cancer Chemother Pharmacol*, 85(2), Pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of 5-fluorouracil administration after major hepatectomy in a rat model. 2020, 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.
 158. *BMC Cancer*, 20(1), Altered

- glycosylation associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma: A lectin microarray-based study. 2020, Takayama H, Ohta M, Iwashita Y, Uchida H, Shitomi Y, Yada K, Inomata M.
159. *Journal of Nippon Medical School*, in press, New thrombopoietin receptor agonist (Lusutrombopag) is more effective in impaired renal function patients with chronic liver disease. 2020, Hirohito Takeuchi, Yoshihiro Furuichi, Yu Yoshimasu, Yoshitaka Kasai, Masakazu Abe, Katsutoshi Sugimoto, Takao Itoi.
 160. *World J Gastroenterol*, 7;26(1), Usefulness of autotaxin for the complications of liver cirrhosis. 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.
 161. *J Gastrointest Liver Dis*, 28(1), Predictive factors for hepatocellular carcinoma occurrence or recurrence after direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C. 2020, Yoshimasu Y, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Sugimoto K, Nakamura I, Itoi T.
 162. *J Gastroenterol*, 55(4), 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. 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.
 163. *Sci Rep*, 19;9(1), Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis. 2019, 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.
 164. *Hepatol Res*, 49(7), Liver fibrosis markers as assessed by ultrasound elastography and serum samples: A large comparative study in hepatitis virus B and C liver diseases. 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.
 165. *Dig Liver Dis*, 51(7), Association of vitamin D levels and vitamin D-related gene polymorphisms with liver fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. 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.
 166. *Hum Genome Var*, 6, Novel neuroblastoma amplified sequence (NBAS) mutations in a Japanese boy with fever-triggered recurrent acute liver failure. 2019, 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.
 167. *Hepatology International*, 13, Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the

- Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. 2019, Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Sooin 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, 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.
168. 臨床消化器内科、35(2)、B型肝炎再活性化とその対策、2020、持田 智
169. 救急・集中治療、31(3)、急性肝不全・遅発性肝不全、2020、持田 智
170. 救急・集中治療、31(3)、急性肝不全に対する薬物療法、2020、持田 智
171. 月刊薬事、62(2)、急性肝不全、2020、持田 智
172. 医学のあゆみ、272(7)、ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) ; はじめに、2020、持田 智
173. 医学のあゆみ、272(7)、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、2020、中山伸朗
174. 臨床消化器内科：特集「肝と免疫2019」、34(5)、自己免疫性肝不全の実態、2019、持田 智
175. 日本臨床、78(1)、【特集：自己免疫性肝疾患】 . 治療・予後 自己免疫性肝炎、2020、高橋敦史、阿部和道、大平弘正
176. 臨床消化器内科、34(5)、【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、2019、大平弘正、阿部和道、高橋敦史
177. 消化器・肝臓内科、6(2)、【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、2019、阿部和道、藤田将史、林学、高橋敦史、大平弘正
178. 消化器病サイエンス、3(4)、これからの肝疾患を再考する AIHの発症機序と展望、2019、阿部和道、高橋敦史、大平弘正
179. 日本医師会雑誌、148・特別号(1)、自己免疫性肝炎、2019、大平弘正
180. Clin Liver Dis, in press, PBC- no longer a Western disease? 2019, Tanaka A.
181. J Pediatr Gastroenterol Nutr, doi: 10.1097/MPG.0000000000002522. [Epub ahead of print], Assessing the Validity of Adult-Derived Prognostic Models for Primary Sclerosing Cholangitis Outcomes in Children. 2019, 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, Venkat V, Vitola B, Woynarowski M, Guthery S.
182. *J Dig Dis*, 20(7), Unmet needs in autoimmune liver diseases. 2019, Chang C, Tanaka A, Gershwin ME.
183. *Gut and Liver*, doi: 10.5009/gnl19261. [Epub ahead of print], Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. 2019, Tanaka A.
184. *Cellular Immunol*, 347:104021, Recurrence of Disease Following Organ Transplantation in Autoimmune Liver Disease and Systemic Lupus Erythematosus. 2019, Tanaka A, Leung P, Kono H, Gershwin ME.
185. *Expt Opi Invest Drugs*, 29(4), The Use of Biologics in the Treatment of Autoimmune Liver Disease. 2019, Chang C, Tanaka A, Gershwin ME.
186. *J Autoimmunity*, 105:102328, The Challenges of Primary Biliary Cholangitis: What is new and what needs to be done. 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 M, Tsuneyama K, Zigmund E, ME Gershwin.
187. *J Dig Dis*, 20(7), Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: A review. 2019, Tanaka A.
188. *Gut and Liver*, 13(3), IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. 2019, Tanaka A.
189. *Hepatol Res*, 49(5), Emerging novel treatments for autoimmune liver diseases. 2019, Tanaka A.
190. *Hepatol Res*, 49(1), An analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. 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.
191. *Sci Rep*, 9(1), POGlut1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33. 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, 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, 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, Yatsushashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
192. *Aliment Pharmacol Ther*, 49(6), Systematic Review with Meta-Analysis: The Extrahepatic Manifestations in Chronic Hepatitis

- C Virus-Infected Patients in East Asia. 2019, Younossi Z, Henry L, Ong J, Tanaka A, Eguchi Y, Mizokami M, Lim, YS, Dan, YY, Yu, ML, Stepanova, M.
193. *Curr Opin Gastroenterol*, 35(2), The Genetics of Primary Biliary Cholangitis. 2019, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
194. *Clin Liver Dis*, 22(3), The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis. 2019, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
195. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 34-35, Geoepidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis. 2019, Rosa R, Cristoferi L, Tanaka A, Invernizzi P.
196. 胆道、33(2)、IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン、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
197. 日本消化器病学会雑誌、116(8)、原発性硬化性胆管炎ガイドラインについて、2019、伊佐山浩通、田中 篤、田妻 進
198. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, doi:10.1111/jgh.14654, Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for nonalcoholic steatohepatitis. 2019, Kazutoshi Yamada, Eishiro Mizukoshi, Takuya Seike, Rika Horii, Takeshi Terashima, Noriho Iida, Masaaki Kitahara, Hajime Sunagozaka, Kuniaki Arai, Tatsuya Yamashita, Masao Honda, Toshinari Takamura, Kenichi Harada and Shuichi Kaneko.
199. *Cancer Management and Research*, 11, Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1- in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells. Wendi Yan, Xue Wang,1, Tesi Liu, Liyan Chen, Longzhe Han, Jing Xu, Guihua Jin, Kenichi Harada, Zhenhua Lin, Xiangshan Ren.
200. *Clinical Journal of Gastroenterology*, <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01049-8>, Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations. 2019, Atsushi Nanashima, Naoya Imamura, Masahide Hiyoshi1, Takeomi Hamada, Koichi Yano, Takashi Wada, Hiroshi Kawakami, Tesshin Ban, Yoshimasa Kubota, Yuichiro Sato, Kenichi Harada.
201. 臨床画像、35(3)、肝腫瘍：病理、2019、原田憲一
202. *Medical Practice*、36(9)、脂肪肝・NASH の肝組織診断、2019、原田憲一、吉村かおり
203. 臨床放射線、64、糖尿病の若年女性に生じた炎症性肝細胞腺腫の1例、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
204. 臨牀消化器内科、34(5)、Lymphoid organ としての肝臓、2019、原田憲一
205. 消化器・肝臓内科、5(5)、自己免疫性肝疾患からの肝細胞癌、2019、原田憲一、吉村かおり
206. 日本臨床、78、診断 自己免疫性肝炎、2019、阿部雅則
207. *FEBS Open Bio*, 9(12), IL-8 induces transdifferentiation of mature hepatocytes toward the cholangiocyte phenotype. 2019, Sasaki T, Suzuki Y, Kakisaka K, Wang T, Ishida K, Suzuki A, Abe H, Sugai

- T, Takikawa Y.
208. Hepatol Res, 49(11), Unfavorable prognosis of patients with acute liver injury due to drug-induced liver injury and acute exacerbation of hepatitis B virus infection. 2019, Kakisaka K, Suzuki Y, Jinnouchi Y, Kanazawa J, Sasaki T, Yonezawa T, Yoshida Y, Kuroda H, Takikawa Y.
209. Internal Medicine, 58(16), Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults. 2019, Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazaki R, Takikawa Y.
210. Hepatol Res, 49(7), A Lille model for predicting the response of severe alcoholic hepatitis to corticosteroid treatment in Japanese patients. 2019, Suzuki Y, Kakisaka K, Suzuki A, Takahara T, Sasaki T, Sato T1, Yonezawa T, Nitta H, Takikawa Y.
211. Hepatology Communications, vol 0, Integrated GWAS and mRNA Microarray Analysis Identified IFNG and CD40L as the Central Upstream Regulators in Primary Biliary Cholangitis. 2020, 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, Tatsuhiro 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.
212. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 7(3), NFKB1 and MANBA Confer Disease Susceptibility to Primary Biliary Cholangitis via Independent Putative Primary Functional Variants. Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K.

E . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

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
 総合研究報告書

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）分科会では、1）成人および小児 AIH 全国実態調査、2）急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の評価、3）重症度判定基準の見直し、4）重症 AIH の治療の現状評価、5）AIH の QOL 調査を実施し、これら調査結果をもとに診療ガイドライン（2016年）の改訂を行なった。成人の AIH 全国調査では、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。改訂した診療ガイドラインでは、アザチオプリンの保険適用、NUDT15 遺伝子多型検査の重要性、重症度判定基準の改訂（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、肝移植に関する一部記載の修正ならびに引用文献を見直し、自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016年）ver3 として公表した。

研究分担者・研究協力者・共同研究者		座消化器内科部門
原田憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学	有永照子 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門
銭谷幹男	山王メディカルセンター	姜 貞憲 手稲溪仁会病院消化器内科
吉澤 要	国立病院機構信州上田医療センター	中本伸宏 慶応義塾大学医学部消化器内科
阿部雅則	愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科	小池和彦 東京慈恵会医科大学附属第三病院
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	高橋敦史 福島県立医科大学消化器内科
鈴木義之	虎の門病院肝臓内科	
藤澤知雄	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	A . 研究目的
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）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、6）ガイドラインの
十河 剛	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	

改訂に反映させる。

- 1) 成人および小児 AIH 全国実態調査
- 2) 急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の評価
- 3) 重症度判定基準の見直し
- 4) 重症 AIH の治療の現状評価
- 5) AIH の QOL 調査
- 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し、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 日を締め切りとする。

(調査票の内容)

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

前回調査項目に重症度判定、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)を新たに追加する。

小児 AIH については、2018 年に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、病理所見の評価については、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 調査では、追加解析として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

1) 成人および小児 AIH 全国実態調査
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。診断年齢中央値は 63 歳で男女比は 1 : 5.2 で女性に多く、60 代が最も高頻度であった。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%が 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%, $p=0.544$)。

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 例と頻度が多かった。治療においてもアザチオプリンが 31 例で使用されていた。これら調査から、成人と小児では臨床像が異なることが再度確認された。

2) 急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の評価

急性肝炎期 AIH の臨床上的特徴として抗核抗体陰性、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ことが多い。AIH は特異的な診断法がなく、急性肝炎の原因検索で他の疾患を除外することが重要である。また、病理所見では急性発症 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が示された。しかし、DLII においては好酸球浸潤、脂肪化が多く、形質細胞浸潤、interface hepatitis、emperipolesis は AIH に多く認められ、急性発症の AIT と DLII の組織像は類似しているが、両者の鑑別に有用な組織所見の存在が示唆された。

3) 重症度判定基準の見直し

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することとなった。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。

4) 重症 AIH の治療の現状評価

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(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。

5) AIHのQOL調査

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。今回の検討では、握力やサルコペニアとの関連は認めなかった。

6) 診療ガイドラインの改訂

診療ガイドラインの改訂では、自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2016) ver3として追記、修正した。以下、内容の要点を示す。

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

a) アザチオプリンの使用法とNUDT15遺伝子多型に関する記載

治療に関して:診療ガイドラインでアザチオプリンの使用法について以下の様

に記載した

再燃を繰り返す例や副作用のため十分な量のプレドニゾロンを使用しにくい例では、アザチオプリン(1~2mg/kg、成人では50-100mg/日)の併用を考慮する。

また、Q12でアザチオプリンはどのような患者に投与したらよいかに対しては、以下の様に修正記載した。

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

推奨度:1, エビデンスの強さ:B

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

なお、アザチオプリンを使用する場合、

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

アザチオプリンの妊婦例に対する対応について以下の様に修正した。

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

NUDT15 遺伝子多型に関してメモとして以下の様に記載した。

Memo：アザチオプリンとNUDT15 遺伝子多型

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

起がなされている。

したがって、新規にアザチオプリンを使用する際は、NUDT15 遺伝子型検査 (2019年11月からAIHで保険適用)にてCys/Cys型の場合、重篤な副作用が出現するリスクが非常に高いため、原則としてアザチオプリンの使用を回避する必要がある。一方、Arg/Cys、Cys/Hisの場合には、低用量 (通常の半量程度)からの使用を検討する。なお、これらの副作用のリスクが低いとされるArg/Arg、Arg/His型の場合でも、定期的な副作用モニタリングが必要である。

b) 重症度判定の変更について以下の様に変更した。

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。

c) 急性肝炎期 AIH の臨床所見の特徴についてメモとして以下の様に記載した。

Memo: 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。

d) 急性肝炎期 AIH の病理所見の特徴についてメモとして以下の様に記載した。

Memo: 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 (centrilobular 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。

e) Acute-on-chronic liver failure (ACLF) メモとして以下の様に記載した。

Memo: 慢性肝疾患の患者に肝由来で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。

f) 重症例の治療の現状メモとして以下の様に記載した。

Memo: 「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。

g) 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。

h) 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。

D. 考察と結論

AIH分科会では3年間の研究成果を踏まえて、ガイドラインの改訂を行ない公

表した。

E . 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
総合研究報告書

急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見と組織学的診断

研究分担者 原田 憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 教授

研究要旨：急性肝炎期の自己免疫性肝炎(AIH)の診断指針(組織診断基準)を作成すべく、本邦の急性肝炎期 AIH および重要な鑑別疾患である肝炎型薬物性肝障害(DILI)の肝生検検体を収集、解析した。その結果、急性肝炎期 AIH の組織学的特徴が明らかとなった。また、急性肝炎期 AIH の組織像を形成する所見の多くは DILI でも頻出することが明らかとなったが、各疾患で優位に出現する所見を拾い上げることができた。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が存在することから、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

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、急性肝炎期 AIH と肝炎型 DILI の組織学的特徴を解析した。

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、肝炎型薬物性肝障害(DILI)があり、組織像の類似性が示唆されている。

1) 急性肝炎期 AIH 症例の HE 標本および特殊染色を本邦の 8 施設(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)からの急性肝炎期 AIH94 例、肝炎型 DILI 26 例を後視的に収集した。なお、DILI 症例は、JDDW 薬物性肝障害スコアで「可能性が高い」の症例を選択した。すべての染色標本をバーチャルスライド用に画像データ化した。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

表 1 に示す組織学的評価項目について観察し、各組織所見の有無の他、半定量できた所見については 0~3+ に評価した。

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

C. 研究結果

表 1 に示す如く、急性肝炎期 AIH で見られた所見の多くは、DILI でも出現することが明らかとなり、両疾患の組織学的類似性から単一所見の有無による鑑別は困難と考えられた。しかし、所見の出現頻度について両疾患群での有意差がある所見があり、表 2 に示す所見が各疾患を示唆する所見として挙げられた。

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 ^a	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

^a 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, $F \geq 2$	*		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		*	

^a 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

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。

本研究班では、本邦の急性肝炎期 AIH および鑑別疾患として重要な肝炎型 DILI の肝生検検体を収集し、組織学的特徴および両疾患の鑑別点を検討した。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、今後、急性肝炎期 AIH の組織診断基準の策定に応用出来ると考えられた。

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, 2019>
- 5) Nishida N, Harada K, et al. NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Scientific Reports* 8:8071 DOI:10.1038 /s41598-018-26369-6 2018
- 6) Joshita S, Harada K, et al. The Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG). Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 53(9) 1079-1088 2018
- 7) Matsui S, Harada K, et al. Characterization of peribiliary gland constituting cells based on differential expression of trophoblast cell surface protein 2 in biliary tract. *Am J Pathol* 188(9) 2059-2073 2018
- 8) Tsutsui A, Harada K, et al., Clinicopathological Study of Autoimmune Hepatitis Cases That Were Difficult to Differentiate from Drug-Induced Liver Injury. *Dig Dis.* 2017;35(6):506-514.

- 9) Harada K. Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity. *Pediatr Surg Int* 2017 DOI 10.1007/s00383-017-4154-8
- 10) Harada K, Hiep NC, Ohira H. Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatol Res.* 2017 Sep;47(10):963-971.
- 11) Kawashima M, Tanaka A, Zeniya M, Ohira H, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Harada K, et al. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2017 26(3):650-659.
- 12) Hiep NC, Harada K, et al. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. *J Clin Pathol.* 2017 Apr 20. pii: jclinpath-2016-204271. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204271.
- 13) Harada K. Chapter 10 Immunopathology of Biliary Atresia. *Pathology of the Bile Duct* Springer 2017 P121-137 Springer 総ページ数 : 212 ページ
- 14) 原田憲一, 肝腫瘍 : 病理, 臨床画像 35(3) :264-274 2019
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 原田憲一. Lymphoid organ としての肝臓 *臨床消化器内科* 34(5): 471-480 2019
- 18) 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
- 19) 原田憲一 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理 *肝臓* 59(9) 455-465 2018
- 20) 田中篤, 原田憲一 他「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会 改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎診療ガイドライン *肝臓* 59(4) 211-216 2018
- 21) 原田憲一 組織学的に慢性経過(非硬変例)を示す AIH の急性憎悪 - 誘因と病態を含めて - *肝胆膵* 76(6) 1071-1077 2018
- 22) 原田憲一 肝病変 *病理と臨床* 36(6) 574-589 2018
- 23) 原田憲一 第5章消化器系(7) 胆道 カラーアトラス *病理組織の見方と鑑別診断* 第6版 医歯薬出版 299-306 2018
- 24) 原田憲一、大内啓史 原発性胆汁性胆管炎の病理学的特徴 *消化器・肝臓内科* 2017 1(6): 628-634
- 25) 原田憲一 AIH の病理 *肝胆膵* 2017 74(6): 899-906
- 26) 原田憲一 自己免疫性肝疾患 *病理と臨床* 2017;35(3):218-22
- 27) 原田憲一 佐藤保則 自己免疫性肝炎の病理学的特徴 *Modern physician* 2017;37(3):247-250
2. 学会発表
- 1) Nguyen Canh Hiep, Kenichi Harada, et al. Classification of intrahepatic cholangio-

- carcinoma 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) Kenichi Harada, An updated view of histopathology. IAN MACKAY MEETING Lugano, Hotel Lido Seegarten. 2018.9.23
- 5) Kenichi Harada. Autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis : Pathological update 仏国グルノーブル大学医学部肝臓病学科 2018.4.16
- 6) Hiep NC, Ouchi H, Sato Y, Tsutsui A, Harada K. A cute presentation of autoimmune hepatitis in adults and children: histological Spectrum and features distinguishing it from drug-induced liver injury and acute Viral hepatitis. AASLD The Liver Meeting 2017 Washington, DC , USA, Walter E. Washington Convention Center) 2017, 10/20-24
- 7) Aiba Y, Nakamura M, Harada K, et al. Increased expression and altered localization of cathepsin Z is associated with progression to jaundice-stage in primary biliary cholangitis. AASLD The Liver Meeting 2017 Washington, DC , USA, Walter E. Washington Convention Center) 2017, 10/20-24
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 奥村健一郎, 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 回日本肝癌研究会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日-5 日

16) 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 回日本肝癌研究会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日—5 日

17) 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 回日本肝癌研究会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日-5 日

18) 高村博之、原田憲一ら. 混合型肝癌の術式選択において血管造影下 CT が有用である 第 55 回日本肝癌研究会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日—5 日

19) 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

20) 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

21) 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

22) 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

23) 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

24) 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

25) 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

26) 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

27) 下田慎治、原田憲一、中村稔 胆管細胞・免疫細胞から明らかにする原発性胆汁性胆管炎の病態 第 55 回日本消化器免疫学会総会 アクロス福岡 2018.12.8

28) 高橋健太、原田憲一 シングルセル解析による炎症性肝疾患の解析 第 42 回日本肝臓学会東部会 ザ・プリンス パークタワー東京 2018.12.7

29) 筒井朱美、原田憲一、高口浩一

薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討—自己免疫性肝炎との鑑別に注目して 第22回日本肝臓学会大会 ポートピアホテル 2018.11.1

30) 大内啓史、原田憲一 原発性胆汁性胆管炎の障害胆管における非古典的MHCクラスI発現 第107回日本病理学会総会 ロイトン札幌 2018.6.21

31) 原田憲一 Lymphoid organとしての肝臓 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場 2018.6.14

32) 下田慎治, 河野聡, 原田憲一 PBCで鍵となるIFN- γ 産生とUDCA有効性の疾患模倣培養系を用いたメカニズム解析 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場 2018.6.14

33) 相葉佳洋、原田憲一、伊東正博、他 日本人原発性胆汁性胆管炎の疾患感受性遺伝子POU2AF1, PRKCBの役割の検討 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場 2018.6.14

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

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

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

37) 原田憲一 教育講演 「自己免疫

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

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

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

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

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

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

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
総合研究報告書

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

研究要旨：本研究班原発性胆汁性胆管炎（PBC）分科会の目的はまず PBC の診療ガイドラインおよび重症度分類の作成・改訂であり、そのために必要なクリニカルエビデンスを蓄積することである。平成 29 年度～令和元年度においては、2015 年に施行した第 16 回 PBC 全国調査の結果の解析、QOL、高齢者の診療実態や予後規定因子、ベザフィブラート投与例の長期予後の検討、組織学的発展因子の検討、PBC にしばしば合併する高コレステロール血症や骨粗鬆症、移植例などの問題に取り組み、重要なクリニカルエビデンスを報告することができた。今後のガイドライン・重症度分類の改訂に生かしていきたいと考えている。

A．研究目的・方法

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。平成 29 年度～令和元年度に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 全国調査結果の解析（廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一）
- 2) 軽症原発性胆汁性胆管炎患者における皮膚搔痒感と健康関連 QOL（八木みなみ、田中篤）
- 3) 新潟県内の高齢発症 PBC に対する診療実態（山際訓、高村昌昭）
- 4) 高齢診断 PBC 患者における予後規定因子の検討（高村昌昭、寺井崇二、木村成宏）
- 5) 傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いた PBC 患者へのベザフィブラート投与効果の解析（松崎靖司、本多彰）

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

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

8) 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）

9) 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）
（倫理面への配慮）

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。また単施設の研究では自施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。7、8 は多施設共同前向き研究である。

B. 研究結果・考察

1) 第16回原発性胆汁性胆管炎全国調査(廣原淳子、仲野俊成、關壽人、岡崎和一) 本邦におけるPBC全国調査は、当班に所属する関西医科大学の廣原研究協力者らにより、1980年から継続して15回実施されている。この全国調査によって本邦におけるPBC患者多数例の実態および経過が明らかになり、指定難病であるPBCに対する政策立案に大きく貢献している。2015年に第16回PBC全国調査を行い、既登録症例2762例と新規登録1415例の報告が得られ、総登録症例は9919例となった。

このうち8242例を対象として、性差について診断年代別に解析を行った。診断年次別の男女比は1980年次1:7.9であったが、2014年次では1:4.1と男性症例が年々漸増する傾向にあった。診断時平均年齢は男性59.6歳、女性56.3歳で各臨床病期・各年代において男性が高齢であった。長期予後には明らかな性差があり男性の予後は不良であった。

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

肝予備能が保たれ肝硬変へ至っていない軽

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

3) 新潟県内の高齢発症PBCに対する診療実態(山際訓、高村昌昭)

診断時65歳以上の症例は99例(女性79例、年齢の中央値69(65-82)歳)、65歳未満の症例は260例(女性234例、52(28-64)歳)であり、症候性の比率、診断時ALP値と γ -GT値などに有意差は認めなかったが、診断時Alb値と血小板値は65歳以上で有意に低下していた。治療選択では、UDCAとベザフィブラート(BF)併用例は11例(11.1%)vs. 71例(27.3%)と高齢者で有意に少なかった。治療反応性は、UDCA単独投与例、UDCA+BF併用例ともに良好であり、UK-PBC risk scoreにも有意差は認めなかった。PBC診断時65歳以上の症例では、BFを併用された症例が有意に少なかったが、診断時の検査所見や治療反応性、長期予後は65歳未満の症例と同等であった。

4) 高齢診断PBC患者における予後規定因子の検討(高村昌昭、寺井崇二、木村成宏) 高齢で診断されるPBC患者が近年増加し

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

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

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

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

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

7) PBC の高コレステロール血症は治療す

べきか?(向坂彰太郎、竹山康章)

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

8) 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。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。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

9) 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 は変化がなかつ

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。

D . 結論

以上、この3年間において、診療ガイドラインおよび重症度分類改訂に向けさまざまなクリニカルエビデンスを収集することができた。今後診療ガイドラインの改訂を目指したい。

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
総合研究報告書

原発性胆汁性肝硬変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。

2. 介入試験ではないが観察期間中に報告があった重篤な有害事象に関しては参加施設に報告する。

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。

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
総合研究報告書

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年間の研究を遂行した。その結果、1)肝内結石症第8期全国横断調査により「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。2)PSCレジストリ構築、PSC診断基準と診療ガイドライン策定、3)岡崎班との協働によりIgG4-SC診療ガイドライン策定および診断基準改定を行うとともに、4)小児PSC実態調査として、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」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

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年間の研究を遂行した。

B. 研究方法

1) 肝内結石全国疫学調査

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施設を対象に2017年1月から12月の1年間、肝内結石全国疫学調査 Retrospective study を施行した(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)

(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)

2) 硬化性胆管炎疫学調査と診療指針

PSC 症例調査

多施設共同レジストリ研究として、レジストリを構築した(京都大学医学部倫理委員会承認番号：第 G1202 号)

小児PSCについては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。

IgG4-SC 診療ガイドライン

Formal Consensus Development (Delphi 法) にて作成した。エビデンスレベルと推奨度は GRADE システムに準じた。

C . 研究結果

1) 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。

2) 硬化性胆管炎疫学調査と診療指針

PSC レジストリ構築が完了して多施設共同レジストリ研究体制が整った。

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

IgG4-SC 診療ガイドライン

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、今後は 2012 年診断基準の改訂が必要と考えられた。

D . 考察

1) 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。

2) 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。

3) 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。

4) IgG4-SC 診療指針

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 年の診断基準改訂と PSC 診療ガイドラインの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。

E . 結論

1) 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。2) PSC レジストリ構築、IgG4-SC 診療ガイドライン策定、小児 PSC 実態調査を行い、解析を踏まえた診断基準や診療指針の改定が必要と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Kodama M, Kanno K, Kishikawa N, Takei H, Nittono H, Tazuma S. Decrease in major secondary bile acid, hyodeoxycholic acid, was the main alteration in hepatic bile acid compositions in a hypertensive nonalcoholic fatty liver disease model. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 26(12):557-567, 2019.

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.

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

Hepatobiliary Disease Study Group. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol.* 53(9):1006-1034, 2018.

Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Inui K, Takikawa H. No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 24(4):217-225, 2017.

Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol.* 52(3):276-300, 2017.

Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H. Wisteria floribunda agglutinin-sialylated mucin core polypeptide 1 is a sensitive biomarker for biliary tract carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 52(2):218-228, 2017.

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*

pii: S1542-3565(17)30055-1, 2017.

(2) Books

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

2. 学会発表

Sugiyama A, Mino M, Kanno K, Ono J, Kishikawa N, Kobayashi T, Kobayashi T, Ohdan H, Tazuma S. Periostin promotes malignant potential by induction of epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. The 118th AGA meeting. Chicago. May 6-9, 2017.

Kodama M, Kanno K, Tazuma S. Altered Bile Acid Synthesis Pathway in Hypertension-associated Non-Alcoholic Steatohepatitis Animal Model. The 118th AGA meeting. Chicago. May 6-9, 2017.

Arizumi Toshihiko, Atsushi tanaka, Susumu Tazuma, Takahiro Nakawaza, Hiroyuki Isayama, Yoshio Tsuyuguchi, Kazuo Inui, Hajime Takikawa, Japan PSC Study Group. The occurrence rate of clinical events in Japanese PSC cohort -a potential role as surrogate endpoints for clinical trials. AASLD. Oct 20-24, 2017.

Akiko Suaivama, Keishi Kanno, Susumu Tazuma, Nobusuke Kishikawa, Kao Jinde, Toshikazu Ohigashi, Tomoki Kobayashi. Protective effect of phosphatidylcholine against lysophosphatidylcholine-induced

cytotoxicity in cholangiocytes: a potential therapeutic target in cholangiocarcinoma. AASLD. Washington, DC. Oct 20-24, 2017,

Masanobu Kodama, Susumu Tazuma and Keishi Kanno. Hdca Species Decreased Largely in Hepatic Bile Acid Compositions of NAFLD Animal Model with Hypertension. AASLD. San Francisco. Nov9-13, 2018.

Tomoki Kobayashi, Keishi Kanno, Akiko Sugiyama, Phuong Thao Nguyen, Nobusuke Kishikawa, Yuichiro Otani and Susumu Tazuma. Periostin Antisense Oligonucleotide Prevents Hepatic Steatosis and Fibrosis in Mice: A Novel Strategy for Nonalcoholic Steatohepatitis Treatment. AASLD. San Francisco. Nov9-13, 2018.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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
総合研究報告書

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、それがグラフト生存、患者生存の予後不良因子であることが知られている。また本邦における PSC に対する肝移植の現状を把握するため、また移植後 PSC 再燃の実態を解明するための多施設共同研究の結果をのべる。

共同研究者

赤松 延久 東京大学大学院医学系研究科
臓器病態外科学 人工臓器移植外科 講師

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

A. 研究目的

肝移植後 PSC 再発については、再発のリスクファクターや診断基準策定の試みはこれまでにも複数なされてきているが、罹患率の低い病態であることも影響し、明確なエビデンスは存在しない。また、移植後 PSC 再発は比較的短期間の内にグラフト不全に至ることが知られており、再肝移植の適応となることが多いものの、既に生体移植を施行されている症例であることから、大半の症例が脳死肝移植登録を行っているのが本邦の現状であろうと思われるが、この点についてもこれまでにまとまった調査報告は無い。

そこでわれわれは生体移植後の PSC 再発が

本邦における特徴的な問題であることが知られるようになってからの、PSC に対する肝移植（およびその適応検討）の実態および肝移植後 PSC 再燃例における治療の解明を目的に、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究：移植分科会」および肝移植研究会の協力のもと、東京大学を主任施設とする多施設共同研究を実施した。今回は PSC 再発の危険因子を中心に研究結果を述べる。

B. 方法

2016 年末までに本邦にて施行された 197 症例の PSC に対する肝移植症例を集積した。参加施設は、北海道大学、岩手医科大学、東北大学、東京大学、東京女子医科大学、慶應大学、国立成育医療研究センター病院、自治医科大学、新潟大学、金沢大学、信州大学、名古屋大学、三重大学、京都大学、大阪大学、神戸大学、広島大学、九州大学、長崎大学、熊本大学の計 20 施設である。PSC 再発の解析は、移植後 1 年以上生存した 180 例を対象とした。

C. 結果

患者背景としては、年齢： 1～68 歳（中央値：35 歳，平均 37 歳）（小児：16 例、成人 181 例）性別： 男性 111 例(56%)、MELD スコア： 5～37(中央値：18、平均 18)、Mayo リスクスコア 2.546 (-0.7411-5.122)、Child-Pugh スコア 10 点 (6-14) IBD 合併：70 例(36%)であった。生体肝移植は 174 例、脳死肝移植が 23 例であり、ドナー年齢は 44 歳 (19-65) であった。ドナーは両親が 28%、子が 19%、きょうだいが 25%、配偶者が 17%、それ以外が 11%であり、依然として一親等ドナーが 47%をしめた。右肝グラフトが 96 例、左肝 69 例、全肝 22 例、後区域 5 例、その他のグラフト 5 例であった。移植後経過期間：5～270 ヶ月(中央値：72 ヶ月)であった。

累計 PSC 再発： 51 例(25%)、PSC 再発に対する再移植： 23 例(45%)、大腸癌発症：4 例(2%)、胆管癌発症：5 例(3%)であった。5，10，15 年患者生存率は 83%，68%，52%であった。5，10，15 年グラフト生存率は 71%，60%，50%であった。全体で 79 名の患者が死亡し、死因は PSC 再発が 30 例で最多、感染症 19 例、拒絶反応 10 例、悪性腫瘍 9 例、血管系合併症 8 例であった。PSC 無再発 5，10，15 年生存率は 71%，62%，55%であった。PSC 再発後の 5，10，15 年グラフト生存 28%、18%、7%であり、再発なしの症例と比較して有意に予後不良であった ($p<0.001$)。移植後の胆管癌の発生は 5 例 (3%) 大腸癌は 4 例 (2%) にみとめた。移植後活動性 IBD の併存は 49 例 (25%) であった。

PSC 再発の危険因子に関する検討では、ドナー年齢 ($p=0.001$) HLA 一致座数 4 以上 ($p=0.029$) シクロスポリン使用 (対タクロリムス) ($p=0.013$) 免疫抑制剤 1 剤以下

($p<0.001$) カルシニューリン阻害剤トランプ値治療域未満 ($p<0.001$) 胆管合併症 ($p<0.001$) 活動性 IBD ($p<0.001$) が単変量解析で有意因子であった。一方で一親等ドナーにおける無再発生存率はそうでない症例より悪い傾向があるが、有意差は認めなかった($p=0.093$)。Cox 回帰分析による多変量解析では、ドナー年齢 45 歳以上(HR, 1.67; 95% CI, 1.19-2.36; $p=0.003$)と免疫抑制剤 1 剤以下(HR, 2.35; 95%CI, 1.21-4.65; $p=0.012$)が独立因子として抽出された。また 2011 年を境として前期後期に分けると、後期の方が成績が良い傾向を認めた ($p=0.147$)。

また免疫抑制剤に注目すると、前期では 1 剤での管理が 62%であったが、後期では 1 剤管理は 9%であり、殆どの症例で 3 剤 (34%)もしくは 2 剤(57%)による免疫抑制が継続されていた。これらは、PSC 再発に遺伝的要素、自己免疫性要素、免疫学的機序の関与が示唆されたことへの対応を体现しており、結果として PSC に対する移植後の成績が向上してきている可能性を示唆している。

D. 結語

現段階では、本邦の PSC に対する肝移植は、生体ドナーに頼らざるを得ない状態に変化はないが、一親等ドナーの予後に対する影響は軽減している可能性が有り、また PSC の移植後の成績は近年良くなってきている可能性がある。その要因として、PSC 再発に遺伝的要素、自己免疫性要素、免疫学的機序の関与が示唆され、移植後の免疫抑制剤を強化することにより、再発を抑制している可能性が示唆された。

III. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

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

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 autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

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

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

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

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

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

野尻佳代、長谷川潔

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

金子順一、長谷川潔

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

斐成寛、赤松延久、長谷川潔

WS3-5 当科における原発性硬化性胆管炎(PSC)に対する肝移植成績

大道清彦、長谷川潔

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

伊藤大介、長谷川潔

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

宮田陽一、長谷川潔

K3-1 肝移植後早期のタクロリムス徐放性剤の安全性の検討

真木治文、長谷川潔

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

古川聡一、長谷川潔

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

工藤宏樹、長谷川潔

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

森戸正顕、長谷川潔

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

長田梨比人、長谷川潔

0-066 生体肝移植後の De novo 悪性腫瘍の検討

戸田健夫、長谷川潔

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

安井健、長谷川潔

0-049 肝移植患者におけるリハビリテーション介入の経過と留意点

長谷川陽子、長谷川潔

0-051 肝移植後の筋肉量増大に対して周術期の栄養摂取が及ぼす影響

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

赤松延久、長谷川潔

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

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

赤松延久、長谷川潔

S3-1 肝移植における抗 HLA 抗体の意義
診療ガイドライン作成より

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

三瓶祐次、長谷川潔

P-75-1 近年の脳死下臓器提供に伴う心臓
弁・血管提供の実情

長島清香、長谷川潔

P-75-3 東大病院組織バンク凍結同種保存
組織の成績と今後の展望

長島清香、長谷川潔

P-75-2 本邦の組織移植における coding の
現状と世界の動向

真木治文、長谷川潔

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

赤松延久、長谷川潔

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

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

赤松延久、長谷川潔

PD3-8 本邦における硬化性胆管炎に対する
肝移植治療の現状

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

高橋龍玄、長谷川潔

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

赤松延久、長谷川潔

PD01-3 Management of postoperative
ascites after living donor liver
transplantation with reference to
small-for-size graft

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

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)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
総合研究報告書

門脈血行異常症に関する研究

研究分担者 橋爪 誠 九州大学先端医療イノベーションセンター 名誉教授

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

A．研究目的

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

B．研究方法

前年度までに東京医科大学の古市らを中心に、門脈血行異常症の診断と治療のガイドラインを策定した。今年度からは H24 年度より進めている門脈血行異常症の定点モニタリング調査の EDC 化を行うこととした。また、疫学調査においては、大阪市立大学公衆衛生

学講座で引き続き、大規模疫学調査を実施をおこなってもらい、有用な診断法・治療法については、次回の治療ガイドラインに積極的に組み入れてゆくこととした。検体保存センターにおいては、引き続き、協力施設の倫理委員会の承認の後、稀少疾患の病因・病態の解明につながる研究ができるよう登録検体の確保を行なう。

（倫理面への配慮）

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

のりようにおいては、引き続き新規の倫理委員会の承認を得てゆく。

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

C. 研究結果

1. 門脈血行異常症定点モニタリングのEDC化

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

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

そこで東京医大の古市先生を中心にViedoc4というアプリケーションを用いた定点モニタリングのEDC化をおこなった。現在、デモ版が完成し、協力会員の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化システムに登録をすることが報告された。2016年以降に門脈血行異常症と診断された新患の登録を、協力施設からお願いする旨の発表があった。

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

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

4. IPH 脾摘症例の長期予後に関する研究

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

5. 門脈血行異常症における献体保存センターの現況と今後の展望

検体保存センターに集積された検体の遺伝子解析に関する研究に関しては、九州大学の倫理審査委員会の承認のもと、さまざまな研究を行ってきた。今後の利用においては、日

本門脈圧亢進症学会にて研究内容を公募するとともに、そのニーズに合わせて新規の倫理委員会の承認を得てゆく予定であることが報告された。

D．考察

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

E．結論

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

F．研究発表

1. 論文発表

1. 赤星朋比古、長尾吉泰、上原英雄、橋爪 誠
門脈血行異常症（肝内血行異常）：突発性

門脈圧亢進症（IPH）とバッドキアリ症候群（BCS）消化器・肝臓内科
Vol.3, No.6, 618-622; 2018

2. 赤星朋比古、長尾吉泰、川中博文、前原喜彦、橋爪 誠
腹腔鏡下胃上部血行遮断兼脾摘術（腹腔鏡下 Hassab 手術）手術： Vol.72, No.4, 375-383; 2018
3. Moriyasu F, Furuichi Y, et al. Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics: The Aberrant Portal Hemodynamics Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Hepatol Res. 2017; 47: 373-386.
4. 富川盛雅、橋爪 誠 他。腹腔鏡下血行遮断術にて止血がえられた出血性直腸静脈瘤の一例
手術 2017 71 (11) 1575 - 1579
5. 赤星朋比古、橋爪 誠
門脈血行異常症（肝内血行異常）：門脈圧亢進、でも肝硬変ではなさそう（特集肝臓を診る：肝臓病のキモ） Internal medicine: 臨床雑誌
119(6), 1155-1162, 2017

2. 学会発表

1. 赤星朋比古、橋爪 誠
門脈血行異常症 IPH と BCS について
第 54 回日本肝臓学会（大阪国際会議場 6 月 14 日）

2. 赤星朋比古、長尾吉泰、橋爪 誠

当院におけるバッドキアリ症候群の長期
経経過 第25回日本門脈圧亢進症学会
総会（大阪国際会議場9月21日）

3. 長尾吉泰、赤星 朋比古、橋爪誠

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

4. 赤星朋比古、橋爪 誠 他。 本邦におけ

るバッドキアリ症候群の病態と治療の現
状 個人調査票からの検討 第24回日本
門脈圧亢進症学会総会 2017年9月15日

5. 長尾吉泰、赤星朋比古、橋爪 誠 他

特発性門脈圧亢進症に対し脾臓摘出術を
施行した11症例の長期成績 第72回日本
消化器外科学 2017年7月21日

G . 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

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
総合研究報告書

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（令和元年度からは「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」班）と本研究班との緊密な連携のもとで研究を行った。

一つは門脈血行異常症分科会で担当している「肝外門脈閉塞症」「特発性門脈圧亢進症」「バッド・キアリ症候群」についての現状の文献的検討と先天性門脈欠損症の診療ガイドライン作成へ向けての門脈血行異常症の診療ガイドラインとの整合性を確認である。

さらに「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。

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

A．研究目的

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

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

B．研究方法

門脈血行異常症分科会で担当している

「肝外門脈閉塞症」「特発性門脈圧亢進症」「バッド・キアリ症候群」についての現状について文献検索を中心に検討した。

併せて「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班で実施している先天性門脈欠損症についての研究成果を紹介することで、意見交換を行った。

さらに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を中心に実施して、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

肝外門脈閉塞症について

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

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

この現状より、今後は小児領域では既存の門脈圧亢進症に対する内視鏡的治療や脾臓に対する治療に加えて、Meso-Rex shunt の位置づけ・適応などについてコンセンサスを形成していく必要があることが示された。

ついで PubMed での検索結果を示す。

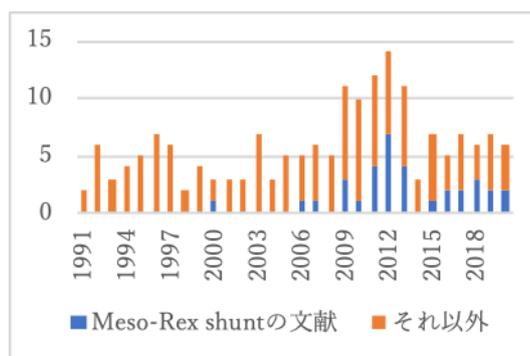
表1 PubMed での検索結果

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)	106

	OR (rex shunt)	
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。

特発性門脈圧亢進症について

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

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

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

表:特発性門脈圧亢進症の診断に際して除外すべき疾患

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

先天性門脈欠損症についての意見交換
先天性門脈欠損症のガイドライン作成にむけての意見交換を、「小児期発症の希少

難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班での研究成果を踏まえて議論を行った。今後の作業のなかで、既存の門脈血行異常症の診療ガイドラインとの整合性を確認しながら、作業を進めていく予定である。

D. 考察

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

肝外門脈閉塞症については、現在のガイドラインのCQ D-2「肝外門脈閉塞症において、食道・胃静脈瘤の治療として、シャント手術と直達術のどちらが有効か？」における解説に「特に小児の場合はmeso-Rex bypass作成の成績が良好である。」と記載されている。しかし小児領域ではMeso-Rex shuntの位置づけ・適応などについてのコンセンサスが得られていないとは言えない状況であった。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が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（令和元年度からは「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」班）と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
 総合研究報告書（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（2016-18年）
 - 平成29年度～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、2016～18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781例（非昏睡型480例，急性型182例，亜急性型119例）とLOHF22例の計803例が登録され，肝炎症例は640例（非昏睡型393例，劇症肝炎急性型119例，亜急性型108例，LOHF20例），肝炎以外の症例が163例（非昏睡型87例，急性型63例，亜急性型11例，LOHF2例）であった。2016～18年の症例も2010～2015年の症例と同様に，2009年までの肝炎症例に比較すると，各病型でウイルス性の比率が低下し，薬物性，自己免疫性および成因不明の症例が増加していたが，特にB型キャリア例の減少が顕著であった。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。免疫抑制・化学療法による再活性化例は，HBs抗原陽性が10例，既往感染が7例で，誘因はリツキシマブを含む化学療法，その他の化学療法，免疫抑制療法と多彩であった。合併症の頻度，内科的治療に関しては，2015年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡型が9例（2.3%），急性型が23例（19.3%），亜急性型が38例（35.2%），LOHFが3例（15.0%）で，肝炎以外の症例は11例（6.7%）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2016~2018年に発症した症例の全国調査を基に解析した。

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。回答があった診療科の対象に、該当する症例の背景、臨床像、治療法と予後に関する2次調査を実施した。これら症例から重複症例と診断基準に合致しない症例を除いてデータベースを作成し、記載内容に不明点がある症例に関して3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。

C. 成績

1. 病型分類 (図1, 2)

診断基準に合致した803例は、急性肝不全781例(97.3%)とLOHF22例(2.7%)で、急性肝不全は非昏睡型480例(61.5%)と昏睡型301例(38.5%)に分類され、昏睡型は急性型182例(60.5%:急性肝不全の23.3%)と亜急性型119例(39.5%:急性肝不全の15.2%)に区分された(図1)。一方、急性肝不全は肝炎症例620例(79.4%)と、肝炎以外が成因の161例(20.6%)に区分され、肝炎症例は非昏睡型393例(63.4%)、急性型119例(19.2%)、亜急性型108例(17.4%)に、肝炎以外の症例は非昏睡型87例(54.0%)、急性型63例(39.1%)、亜急性型11例(6.8%)に分類された。なお、LOHFの22例は肝炎が20例(90.9%)、肝炎以外が2例(9.1%)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480例(59.8%)、182例(22.7%)、119例(14.8%)、22例(2.7%)、肝炎症例では393例(61.4%)、119例(18.6%)、108例(16.9%)、20例(3.1%)、肝炎以外の症例では87例(53.3%)、63例(38.7%)、11例(6.7%)、2例(1.2%)であった(図2)。また、従来 of 劇症肝炎、LOHFに相当するのは227例(28.3%)で、その病型は急性型119例(52.4%)、亜急性型108例(47.6%)、LOHF20例(8.8%)であった。

2. 背景因子 (表1)

肝炎症例は急性肝不全は何れの病型も男女がほぼ同数であった(男の比率=非昏睡型:51.9%、急性型:55.5%、亜急性型:52.8%、LOHF:50.0%)。肝炎以外の症例も同様であった(非昏睡型:56.3%、急性型:58.7%、亜急性型:54.5%、LOHF50.0%)。

患者年齢に関しては、肝炎症例は非昏睡型(歳;平均±SD:50.4±19.5)で最も若年で、急性型(52.7±21.1)、亜急性型(53.6±19.5)、LOHF(62.7±13.6)の順に高齢となった。肝炎以外の症例は非昏睡型(54.2±21.0)より急性型(56.4±25.0)が高齢であったが、亜急性型(47.0±26.6)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6.9%、急性型が4.4%、亜急性型が7.5%、LOHFが15.0%であったが、肝炎以外の症例は急性型に2例(3.2%)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56.5%、急性型が58.5%、亜急性型が55.7%、LOHFが78.9%で、何れの病型も高率であった。肝炎以外の症例も、非昏睡型が69.0%、急性型が78.3%、亜急性型が50.0%、LOHF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803例の成因は、ウイルス性が227例(28.3%)で、その内訳はA型71例(8.8%)、B型121例(15.1%)、C型1例(0.1%)、E型22例(2.7%)、その他ウイルス12例(1.5%)であった。薬物性(肝

炎)は112例(13.9%)、自己免疫性は121例(15.1%)、成因不明は161例(20.0%)、評価不能は19例(2.4%)、肝炎以外は163例(20.3%)であった(図3)。

病型別では、非昏睡型(480例)はウイルス性が156例(32.5%)で、A型63例(13.1%)、B型65例(13.5%)、C型1例(0.2%)、E型18例(3.8%)、その他ウイルス9例(1.9%)であった。薬物性は70例(14.6%)、自己免疫性は77例(16.0%)、成因不明が81例(16.9%)、評価不能は9例(1.9%)で、肝炎以外の症例は87例(18.1%)であった。

急性型(182例)はウイルス性が50例(27.5%)で、A型5例(2.7%)、B型41例(22.5%)、E型2例(1.1%)、その他ウイルス2例(1.1%)と分類された。薬物性は20例(10.7%)、自己免疫性は8例(4.4%)、成因不明は34例(18.7%)、評価不能は7例(3.8%)で、肝炎以外は63例(34.6%)であった。

亜急性型(119例)はウイルス性が17例(14.3%)で、A型が3例(2.5%)、B型が12例(10.1%)、E型1例(0.8%)、その他ウイルス1例(0.8%)であった。薬物性は19例(16.0%)、自己免疫性は29例(24.4%)、成因不明は41例(34.5%)、評価不能は2例(1.7%)で、肝炎以外が11例(9.2%)であった。

LOHF(22例)はウイルス性が4例(18.2%)で、B型が3例(13.6%)、E型が1例(4.5%)であった。薬物性は3例(13.6%)、自己免疫性は7例(31.8%)、成因不明例は5例(22.7%)、評価不能は1例(4.5%)、肝炎以外は2例(9.1%)であった。

一方、肝炎症例(640例)に限定すると(図4)、各成因の比率はウイルス性35.5%、薬物性17.5%、自己免疫性18.9%、成因不明例25.2%、評価不能3.0%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(393例)ではウイルス性39.7%、薬物性17.8%、自己免疫性19.6%、成因不明20.6%、評価不能2.3%、急性型(119例)ではそれぞれ42.0%、16.8%、6.7%、38.6%、

5.9%、亜急性型(108例)では15.7%、17.6%、26.9%、38.0%、1.9%、LOHF(20例)では20.0%、15.0%、35.0%、25.0%、5.0%であった。

4. 臨床所見(表2-4)

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2)、非昏睡型における頻度は13.4%と低率であるが、急性型は43.1%、亜急性型は59.6%、LOHFは94.7%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10.6%、急性型が14.6%、亜急性型が23.5%であり、LOHFの66.7%を除くと低率であった。しかし、死亡例は非昏睡型が21.9%と低率であったのに対して、急性型が64.4%、亜急性型が59.2%、LOHFが100%と高率であった。また、移植例は非昏睡型が88.9%、急性型が78.3%、亜急性型が76.3%、LOHFが100%で、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3)、LOHFも含む昏睡型全体では、感染症が34.0%、脳浮腫が11.7%、消化管出血が10.9%、腎不全が40.1%、DICが31.2%、心不全が4.9%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ12.7%、0.8%、2.8%、13.2%、8.9%、2.5%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39.3%、消化管出血が15.3%、腎不全が51.5%、DICが49.7%、心不全が31.3%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4)、非昏睡型は0の症例が283例で72.0%を占めており、これら症例の内科的治療による救命率は98.9%と高率であった。また、非昏睡型では、合併症数1の症例は79例(20.1%)で79.7%が救命されたが、2以上の症例は31例(7.9%)に過ぎず、救命率は40.0%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80.0%と75.0%であった。内科的治療による救命率は、急性型と亜急性型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78.3%で、その数が1,2の場合でも70.0%と57.1%と比較的高率であった。

5. 治療法 (表5)

肝炎症例における治療法を表5に示す。血漿交換と血液濾過透析は、急性型では70.6%と76.3%、亜急性型では75.7%と72.6%、LOHFでは50.0%と60.0%で実施されていた。一方、非昏睡型における実施頻度はそれぞれ14.5%、9.4%と低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の65.3%、亜急性型の75.9%、LOHFの85.0%で投与され、非昏睡型における頻度も66.0%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15.8%、急性型では29.4%、亜急性型では11.1%、LOHFでは15.0%で実施されていた。また、抗凝固療法は非昏睡型では17.3%、急性型では22.7%、亜急性型では27.1%、LOHFで15.0%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9例(2.3%)、急性型23例(19.3%)、亜急性型38例(35.2%)、LOHF3例(15.0%)で実施されていた。また、肝炎以外の症例でも非昏睡型4例、急性型2例、亜急性型4例、LOHF1例の計11例(6.7%)で肝移植が行われていた。なお、脳死肝移植は肝炎症例では計26例、肝炎以外の症例では4例の計30例(35.7%)で実施されていた。

6. 予後 (表6, 7)

肝炎症例における内科治療による救命率は、非昏睡型が90.6%、急性型が43.8%、亜急性型が24.3%、LOHFが17.6%であった(表6)。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型が88.9%、急性型が83.6%、亜急性型が92.1%、LOHFが100%で、全体では89.0%であった。従って、肝移植実施例も含めた全症例での救命率は、非昏睡型が90.6%、急性型が51.3%、亜急性型が48.1%、LOHFが30.0%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科治療による救命率は非昏睡型が68.7%、急性型が

32.8%、亜急性型が14.3%、LOHFが0%であった。肝移植実施例の11例は、うち9例(81.8%)が救命された。この結果、肝移植例も含めた全体の救命率は非昏睡型が69.0%、急性型が33.3%、亜急性型が45.5%、LOHFが50.0%であった。

成因と内科的治療による救命率の関連を見ると(表7)、非昏睡型はウイルス性94.2%、薬物性(肝炎)85.5%、自己免疫性95.9%、成因不明例88.5%で、何れも高率であった。一方、昏睡型では、ウイルス性症例の救命率が急性型は39.0%、亜急性型が26.7%で、その内訳はA型が急性型5例で亜急性型3例で、それぞれ4例と2例が救命されたが(75.0%)、B型は急性型が31.3%、亜急性型が25.0%と低率であった。B型は急性感染例では急性型の41.7%、亜急性型の66.7%が救命されたが、キャリア例は急性型、亜急性型、LOHFとも全例が死亡した。一方、薬物性(肝炎)の救命率は急性型が61.1%であったが、亜急性型は7.1%と低率で、LOHFは全例が死亡した。自己免疫性は急性型の50.0%、亜急性型の30.4%、LOHFの33.3%が救命された。成因不明例は急性型の38.5%、亜急性型の29.4%、LOHFの33.3%が救命された。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68.7%とやや低率で、急性型は32.8%、亜急性型は14.3%が救命されたが、LOHFの1例は死亡していた。

7. A型とE型症例の特徴 (図5)

糞口感染例はA型71例、E型22例の計93例が登録され、急性肝不全、LOHF全症例の11.6%、肝炎症例の14.5%を占めていた。

A型は東京都が15例、神奈川県が8例、埼玉県が6例、千葉県が2例で、首都圏が計31例で43.7%を占めていた。その他では福岡県が6例、福島県が5例、鳥取県、広島県、沖縄県が各3例で次ぎ、北海道、岩手県、長野県、京都府、兵庫県、宮崎県がそれぞれ2例で、その他の府県で複数の患者発生はなかった。なお、東京都、神奈川県、京都府、福岡県、沖縄県の各1例は、HIV感染例であったが、何れも2018年の症例であった。一方、E型は北海道が8例、東京都が5例、千葉県が2例で、その他の府県で複数の患者発生はなかった。

糞口感染症全体では、男 73 例 (78.5%)、女 20 例 (21.5%) で、A 型は男 54 例、女 17 例、E 型はそれぞれ 19 例と 3 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 63 例 (67.7%)、60 歳以上が 30 例 (32.3%) であり、A 型はそれぞれ 53 例と 18 例、E 型は 10 例と 12 例で、A 型で 60 歳未満が多かった。病型は非昏睡型 81 例 (87.1%) で、急性型は 7 例 (7.5%)、亜急性型は 4 例 (4.3%)、LOHF が 1 例 (1.1%) で、A 型はそれぞれ 63 例、5 例、3 例、0 例、E 型は 18 例、2 例、1 例、1 例であった。合併症は 22 例 (23.7%) で認められ、1 種類が 16 例、2 種類が 1 例、3 種類以上が 5 例であった。A 型は 69 例が救命され、2 例は死亡した。一方、E 型は 17 例が救命され、4 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 121 例で全体の 15.1%、肝炎症例の 18.9% に相当した。感染形式は急性感染 79 例 (65.3%) とキャリア 41 例 (33.9%)、判定不能 1 例 (0.8%) に分類された (図 6)。急性感染例は非昏睡型が 42 例 (53.2%)、急性型が 33 例 (41.8%)、亜急性型が 4 例 (5.1%) であった。一方、キャリア例は非昏睡型が 22 例 (53.7%)、急性型と亜急性型がそれぞれ 8 例 (19.5%)、LOHF が 3 例 (7.3%) であった。

急性感染例では、非昏睡型 42 例は全例が内科的治療で救命された。しかし、急性型は 33 例中 10 例 (30.3%) が内科的治療で救命され、14 例は死亡し、9 例は肝移植実施後に死亡した。また、亜急性型は 4 例中 2 例 (50.0%) が内科的治療で救命され、1 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 22 例中 17 例 (77.3%) が内科的治療で救命されたが、5 例は死亡した。急性型の 8 例は全例が死亡、亜急性型は 7 例が死亡して 1 例で肝移植が実施され、LOHF は 3 例とも死亡した。このため昏睡例で内科的治療による救命例はなかった。

キャリア例のうち 34 例 (82.9%) は肝不全発症前から HBs 抗原が陽性で、うち 10 例は免疫抑制・化学療法による再活性化例で

あった。一方、7 例は 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 24 例 (58.5%)、「HBs 抗原陽性キャリア例における再活性化例」が 10 例 (24.4%)、「既往感染からの再活性化例」が 7 例 (17.1%) で、計 17 例 (41.5%) 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 16 例 (66.7%)、急性型が 3 例 (12.5%)、亜急性型が 4 例 (16.7%)、LOHF が 1 例 (4.2%) に分類された。非昏睡型は 14 例が内科的治療で救命されたが、2 例が死亡した。一方、急性型は全例が死亡し、亜急性型は 3 例が死亡し、1 例が肝移植を実施して救命、LOHF の 1 例は死亡した。このため内科的治療による救命率は非昏睡型は 87.5% であったが、昏睡型全体では 0% であり、肝移植実施例を含めても救命率は 12.5% に過ぎなかった。

「HBs 抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は非昏睡型 5 例 (50.0%)、急性型 1 例 (10.0%)、亜急性型と LOHF がそれぞれ 2 例 (20.0%) で、誘因はリツキシマブを含む化学療法が 3 例 (30.0%)、その他の化学療法が 4 例 (40.0%)、免疫抑制療法が 3 例 (30.0%) であった。非昏睡型の 5 例中 3 例が内科的治療で救命されたが、その他の症例は全て死亡した。なお、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非昏睡型症例は、ETV 内服中に再活性化し、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」は非昏睡型 1 例 (14.3%)、急性型 4 例 (57.1%)、亜急性型 2 例 (28.6%) で、誘因はリツキシマブを含む化学療法が 5 例 (71.4%)、その他の化学療法が 1 例 (14.3%)、免疫抑制療法が 1 例 (14.3%) で、全例が内科的治療で死亡した。

9. 薬物性症例の実態 (図 8)

薬物性は 120 例で全体の 14.9% を占めており、そのうち肝炎症例は 112 例 (93.3%) で、肝炎症例の 17.5% に相当した。肝炎症例は非昏睡型が 70 例 (62.5%)、急性型が 20 例 (17.9%)、亜急性型が 19 例

(16.9%)，LOHFが31例(2.7%)で，肝炎以外の薬物中毒症例は非昏睡型と急性型が各4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，新たな薬剤として，タルセバ，セルボラフ，レゴラフェニブなどの分子標的薬とキートルーダなどの免疫チェックポイント阻害薬が登録された。一方，肝炎以外の中毒性症例はアセトアミノフェンが3例，鉄剤が2例，ナイアシン， ترامセツト， 鉢毒が各1例であった。

肝炎症例における診断根拠は，臨床経過69例(61.6%)，D-LSTが42例(37.5%: 1例は臨床経過，再投与と重複)，偶然の再投与が3例(2.7%: 1例は臨床経過，D-LSTと重複)，1例(0.9%)が肝組織所見であった。DDW-J 2004にスコア法は70例(62.5%)で診断に用いられていた。

肝炎症例は71例(63.4%)が救命，33例(29.5%)が死亡，8例(7.1%)で肝移植を実施されて全例が救命された。従って，内科的治療による救命率は68.3%で，病型別では，非昏睡型が85.5%，急性型が61.1%，亜急性型が7.1%，LOHFが0%であった。肝移植は非昏睡型1例，急性型2例，亜急性型5例で実施され，これらも含めた全体での救命率は70.5%，病型別ではそれぞれ85.7%，65.0%，31.6%，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121例で，全体の15.1%，肝炎症例の18.9%を占めていた。年齢は中央値が59(17~90)歳で，男が26例(21.5%)，女が95例(78.5%)であった。病型は非昏睡型が77例(63.6%)，急性型が8例(6.6%)，亜急性型が29例(24.0%)，LOHFが7例(5.8%)であった。

国際診断基準のスコアは101例(83.5%)で評価されており，10点未満は12例(11.9%)で，10~15点は57例(56.4%)，16点以上は22例(21.8%)であった。血清IgG濃度は最低41.5mg/dL，最大6,985 mg/dLで，2,000 mg/dL以上は71例(58.7%)，1,870 mg/dL以上2,000 mg/dL未満は5例(4.1%)，1,870 mg/dL未満は44例(36.4%)，不明が1例(0.8%)

であった。一方，抗核抗体は100例(82.6%)が40倍以上の陽性例で，160倍以上の症例は48例(39.7%)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70例(57.9%)，何れも満たさないのは14例(11.6%)であった。

治療としては118例(97.5%)で副腎皮質ステロイドが投与されており，102例(84.3%)で静脈内大量投与(パルス療法)が実施されていた。121例中82例(67.8%)が内科的治療で救命，26例(21.5%)が死亡，13例(10.7%)で肝移植が実施された。従って，内科治療を実施した108例における救命率は75.9%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95.9%，急性型が50.0%，亜急性型が30.4%，LOHFは33.3%であった。肝移植を施行したのは非昏睡型の4例，急性型2例，亜急性型の6例，LOHFの1例で，全例が救命された。このため全体での救命率は，非昏睡型が96.1%，急性型が75.0%，亜急性型が44.8%，LOHFが42.9%であった。

11. 成因不明例の特徴 (図10)

成因不明例は161例で，全体の20.0%，肝炎症例の25.2%を占めていた。その病型は非昏睡型が81例(50.3%)，急性型が34例(21.1%)，亜急性型が41例(25.5%)，LOHFが5例(3.1%)であった。

成因不明例の救命率は全体では72.0%で，内科的治療を実施した124例では68.5%，肝移植を実施した37例では83.8%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88.5%，急性型は38.5%，亜急性型は29.4%で，LOHFが33.3%であった。肝移植は非昏睡型3例，急性型8例，亜急性型24例とLOHF2例で実施され，非昏睡型の2例，急性型の6例，亜急性型の各21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87.7%，急性型が47.1%，亜急性型が63.4%，LOHFが60.0%であった。

12. 肝炎以外の症例の特徴 (図11)

肝炎以外が成因の症例は163例で，急性肝不全，LOHF全体の20.3%を占めており，その病型は非昏睡型が87例(53.4%)，急

性型が 63 例 (38.7%)，亜急性型が 11 例 (6.7%) で，LOHF が 2 例 (1.2%) であった。性別は男 93 例 (57.1%)，女 70 例 (42.9%) であり，男の比率は非昏睡型が 56.3%，昏睡型が 57.9% であった。年齢は 1～92 歳に分布し，30 歳以下は 30 例 (18.4%)，31～60 歳が 57 例 (35.0%)，61 歳以上が 76 例 (46.6%) であった。

成因は循環不全が 103 例 (63.2%) 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 21 例 (12.4%) で，その内訳は Wilson 病，甲状腺クリーゼ，Refeeding 症候群，アミロイドーシスなどであった。その他は悪性腫瘍の肝浸潤が 11 例 (6.7%)，薬物中度が 8 例 (4.9%)，肝切除ないし肝移植後肝不全が 8 例 (4.9%) で，血球貪食症候群などその他の成因が 12 例 (7.4%) 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 49 例 (30.1%)，血液濾過透析は 71 例 (43.6%) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では 14.9% と 26.4%，昏睡型で 47.4% と 63.2% であった。

肝炎以外では，肝移植は非昏睡型 4 例，急性型 2 例，亜急性型 4 例，LOHF 1 例の計 11 例 (6.7%) で実施され，非昏睡型と急性型の各 1 例を除いて救命された。内科治療による救命率は全体で 51.3% で，非昏睡型が 68.7%，急性型が 32.8%，亜急性型が 14.0%，LOHF が 0% で，肝移植実施例も含めた救命率はそれぞれ 69.0%，33.3%，45.5%，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，2016～18 年に発症した 803 例が登録された [12-14]。これらのうち，従来の劇症肝炎と LOHF に相当する症例は 227 例 (28.3%: 76 例/年，急性型 40 例/年，亜急性型 36 例/年，LOHF 7 例/年)，急性肝炎重症型は 393 例 (48.9%: 131 例/年)，肝炎以外の症例は 163 例 (20.3%: 54 例/年)

であった。2010～15 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 99 例/年 (急性型 51 例/年，亜急性型 48 例/年) と 8 例/年，急性肝炎重症型は 107 例/年，肝炎以外の症例は 54 例/年であった [11]。1998～2003 年は劇症肝炎 634 例 (106 例/年: 急性型 53 例/年，亜急性型 53 例/年) と LOHF 64 例 (9 例/年) が [13]，2004～09 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，劇症肝炎，LOHF に相当する症例の登録総数は，2009 年までに比して，2004～09 年には減少したが，2010～15 年は増加したものの，2016 年以降は 2004～09 年と同等の状態に戻ったと見なされる (図 12)。一方，肝炎以外の症例数は 2010～15 年と同程度であり，急性肝炎重症型に相当する症例は増加傾向にあると考えられた。

肝炎症例の背景は，2010～2015 年は非昏睡型と急性型で男，亜急性型と LOHF で女が多かったが [11]，2016～18 年は非昏睡型，急性型および亜急性型では男が多く，LOHF では同数であった。自己免疫性症例が増加傾向にあるのにも拘らず，男性の比率が高くなってきており，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, 16]，この傾向は 2016～18 年の症例でも見られている。一方，肝炎以外の症例に関しては，基礎疾患と薬物歴が高率であることは，2015 年までと変わりなかった [11]。

急性肝不全の成因は，2010 年以降に変化が見られており，これが 2016～18 年でも続いている。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 [15, 16]，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]，2016～18 年はそれぞれ 27.5% と 42.0% であり，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% [15, 16]，2010～2015 年は全体では 24.1%，肝炎症例では 26.4% であったが [11]，2016～18 年はそれぞれ 14.3% と

15.7%と大幅に低下していた。一方、非昏睡型におけるウイルス性の比率は全体の32.5%、肝炎症例の39.7%であり、2010～15年の28.7%と37.2%に比較する増加していたが、これはA型およびE型症例の増加に起因していた。

2016～18年はA型、E型の糞口感染例が93例で、うちA型が71例(76.3%)、E型が22例(23.7%)であるが、何れも特に2018年の登録症例数が多かった(図13)。A型症例は首都圏からの登録症例が多く、2018年の5例は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型症例が2018年に多かった原因に関してはさらなる検討が必要である。なお、A型は88.7%、E型は81.8%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[16]、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[14]、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[16]。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[14]。全ての領域で啓発活動を継続する必要がある。なお、2018年には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[14]。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。なお、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例と減少しており、この動向は2019年以降の症例で確認する必要がある。

2010年以降はウイルス性が減少する一方で、薬物性、自己免疫性、成因不明例が増加しているが[11]、2016年の症例では特に自己免疫性の増加が顕著で[12]、2017年もこの傾向が続いていた[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 [14]。2018年は自己免疫性における非昏睡型の比率が69.4%と2017年までより高率で [15]，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，薬物性に関しては，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。

2016～18年に発症した急性肝不全とLOHFのうち肝炎症例に関しては，合併症などの臨床所見および治療法に関して，2015年までの症例と大きな差異は見られていない。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，2016～18年の症例でも確認された。また，肝炎症例の治療も2015年までと大きな変化はない。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%存在した。肝移植実施率は非昏睡型が2.3%，急性型が19.3%，亜急性型が35.2%，LOHが15.0%で，2010～15年と同等であった。

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% [15]，2004～2009年はそれぞれ48.7%，24.4%，13.0%であったのに対して [16]，2010～2015年の肝炎症例ではそれぞれ33.0%，26.9%，2.8% [11]であり，急性型とLOHFで低下する傾向が見られた。しかし，2016～18年はそれぞれ43.8%，24.3%，17.6%で，両病型の予後が改善していた。非昏睡型に関しては，内科的治療による救命

率が2010～2015年が88.0% [11]，2016～18年が90.6%であり，やや高率になっていた。

成因別に内科的治療による救命率を見ると，糞口感染例はA型の88.7%，E型の81.8%が非昏睡型で，内科治療によって前者は97.2%，後者は77.3%が救命された。A型の死亡例は急性型，亜急性型が各1例であった。一方，E型の死亡例は非昏睡型，急性型，亜急性型，LOHFが各1例であり，その他に非昏睡型の1例で肝移植が実施されて救命された。以上のように2016～18年のA型症例は予後が良好であった。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 [11，17]。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型は急性感染例では非昏睡型の全例が内科的治療で救命されていた。しかし，急性型は33例中14例が死亡し，9例が移植されており，亜急性型は4例中1例が死亡し，1例で移植が行われていた。一方，キャリア例は非昏睡型22例中17例が救命されたが，昏睡例は亜急性型の1例で肝移植を実施されたのを除くと，全例が内科的治療で死亡していた。B型は昏睡型の救命率が低く，特にキャリア例の予後が，免疫抑制・化学療法などの誘因の有無に関わらず不良であることは，2010～15年の症例と同様であった [11]。

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85.5%，95.9%，88.5%で何れも効率であったが，急性型はそれぞれ61.1%，50.0%，38.5%，亜急性型はそれぞれ7.1%，30.4%，29.7%で低率であったが，これら数値は2010～15年の症例とほぼ同等であった [11]。

肝炎以外の症例は，2016～18年も循環不全による症例は最も多かった。その他の成因では肝切除後ないし肝移植後肝不全が計8例灯籠されていたことが注目される。また，救命率は肝炎症例よりも低率であることが2010～15年の症例で明らかであった [11]，2016～18年も非昏睡型が68.7%，急性型が32.8%，亜急性型が14.3%，LOHF 0%と同様であった。

E. 結語

2016～18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動向が確認された。また，B型キャリア例に関しては，既往感染のみならずHBs抗原陽性キャリアの再活性化例も減少しているが，根絶はできておらず，昏睡型の予後不良であることが確認された。また，肝炎以外の症例では肝切除後，肝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.* **Hepatol Res** 2011; 41: 805-812.
3. 持田 智, *et al.* **肝臓** 2014; 55: 132-135.
4. Mochida S, *et al.* **Hepatol Res** 2014; 44: 365-367.
5. 持田 智, *et al.* **肝臓** 2015; 56: 453-460.
6. Mochida S, *et al.* **Hepatol Res** 2016; 46: 369-371.
7. Sugawara K, *et al.* **J Gastroenterol** 2012; 47: 849-861.
8. 持田 智. **日本消化器病学会雑誌** 2015; 112: 813-821.
9. Mochida S, *et al.* **J Gastroenterol** 2016; 51: 999-101.
10. 持田 智. **日本内科学会雑誌** 2016; 105: 1463-1471.
11. Nakao M, *et al.* **J Gastroenterol** 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. 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（2018年）：令和元年度全国調査」。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。
15. Fujiwara K, *et al.* **Hepatol Res** 2008; 38: 646-657.
16. Oketani M, *et al.* **Hepatol Res** 43: 97-105, 2013.
17. Nakao M, *et al.* **Hepatol Res** 2019; 49 (8): 844-853.

G. 研究発表

1. 論文発表

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

Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Yomiya T, Ido A, Sakaida I, Yoskosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, **Mochida S**. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. **J Gastroenterol** 2018; 53 (6): 752-769.

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* 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 (2016-18年: 803例)

肝 炎 640例	非昏睡型 (n=393)	急性型 (n=119)	亜急性型 (n=108)	LOHF (n=20)
男:女 (%)	204:189 (48.1)	66:53 (44.5)	57:51 (47.2)	10:10 (50.0)
年齢:平均±SD	50.4±19.5	52.7±21.1	53.6±19.5	62.7±13.6
B型キャリア (%)	27 (6.9)	5 (4.4)	8 (7.5)	3 (15.0)
基礎疾患 (%)	222 (56.5)	69 (58.5)	59 (55.7)	15 (78.9)
薬物歴 (%)	234 (60.5)	77 (64.7)	69 (69.0)	15 (78.9)
肝炎以外 163例	非昏睡型 (n=87)	急性型 (n=63)	亜急性型 (n=11)	LOHF (n=2)
男:女 (%)	49:38 (43.7)	37:26 (41.3)	6:5 (45.5)	1:1 (50.0)
年齢:平均±SD	54.2±21.0	56.4±25.0	47.0±26.6	44, 60
B型キャリア (%)	0 (0)	2 (3.2)	0 (0)	0 (0)
基礎疾患 (%)	60 (69.0)	47 (78.3)	5 (50.0)	1 (50.0)
薬物歴 (%)	48 (56.5)	42 (70.0)	5 (55.6)	0 (0)

表2. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における画像診断 (2016-18年: 640例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝 炎			
	非昏睡型 n=393	急性型 n=119	亜急性型 n=108	LOHF n=20
全症例	13.4 (51/380)	48.6 (53/109)	59.6 (62/104)	94.7 (18/19)
救命例	10.6 (36/339)	14.6 (6/41)	23.5 (4/17)	66.7 (2/3)
死亡例	21.9 (7/32)	64.4 (29/45)	59.2 (29/49)	100 (14/14)
移植例	88.9 (8/9)	78.3 (18/23)	76.3 (29/38)	100 (2/2)

表3. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2016-18年: 803例)

	肝 炎				肝炎以外 n=163
	非昏睡型 n=393	急性型 n=119	亜急性型 n=108	LOHF n=20	
感 染	12.7 (50/393)	32.8 (39/119)	32.4 (35/108)	50.0 (10/20)	39.3 (64/163)
脳浮腫	0.8 (3/393)	12.6 (15/119)	12.6 (14/108)	0 (0/20)	4.3 (7/163)
消化管出血	2.8 (11/393)	10.1 (12/119)	11.1 (12/108)	15.0 (3/20)	15.3 (25/163)
腎不全	13.2 (52/393)	49.6 (59/119)	26.9 (29/108)	55.0 (11/20)	51.5 (84/163)
DIC	8.9 (35/393)	36.1 (43/119)	27.8 (30/108)	20.0 (4/20)	49.7 (81/163)
心不全	2.5 (10/393)	5.0 (6/119)	5.6 (6/108)	0 (0/20)	31.3 (51/163)

表4. 急性肝不全, LOHFにおける合併数と内科治療による救命率 (2016-18年: 803例)

* (%)	肝 炎								肝炎以外 n=163	
	非昏睡型 n=393		急性型 n=119		亜急性型 n=108		LOHF n=20			
	症例数*	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	283 (72.0)	98.9 (277/280)	32 (26.9)	80.8 (21/26)	30 (27.8)	75.0 (9/12)	3 (15.0)	50.0 (1/2)	33 (20.2)	78.3 (18/23)
1	79 (20.1)	79.7 (59/74)	30 (25.2)	47.8 (11/23)	45 (42.7)	19.4 (6/31)	8 (40.0)	16.7 (1/6)	32 (19.6)	70.0 (28/40)
2	17 (4.3)	52.9 (9/17)	32 (26.9)	36.0 (9/25)	22 (20.4)	5.9 (1/17)	7 (35.0)	14.3 (1/7)	41 (25.1)	57.1 (20/35)
3	9 (2.3)	37.5 (3/8)	20 (16.8)	5.6 (1/18)	8 (7.4)	14.3 (1/7)	2 (10.0)	0 (0/2)	33 (20.2)	33.3 (9/27)
4以上	5 (1.3)	0 (0/5)	5 (4.2)	0 (0/4)	3 (2.8)	0 (0/3)	0 (0)	-	24 (14.7)	38.5 (10/26)

表 5. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における治療 (2016-18年: 640例)

	非昏睡型 n=393	急性型 n=119	重急性型 n=108	LOHF n=20
副腎皮質ステロイド	66.0 (258/391)	65.3 (77/118)	75.9 (82/108)	85.0 (17/ 20)
GI療法	0.8 (3/393)	2.5 (3/118)	2.8 (3/107)	0 (0/ 20)
特殊組成アミノ酸	4.1 (16/393)	7.6 (9/118)	11.2 (12/107)	15.0 (3/ 20)
血漿交換	14.5 (57/393)	70.6 (84/119)	75.7 (81/107)	50.0 (10/ 20)
血液濾過透析	9.4 (37/393)	76.3 (90/118)	72.6 (77/106)	60.0 (12/ 20)
プロスタグランジン	0.5 (2/393)	0 (0/119)	0 (0/107)	0 (0/ 20)
インターフェロン	1.3 (5/393)	4.2 (5/119)	1.9 (2/107)	5.0 (1/ 20)
サイクロスポリン	1.3 (5/393)	40.8 (1/118)	0.9 (1/107)	0 (0/ 20)
核酸アナログ	15.8 (62/393)	29.4 (35/119)	11.1 (12/108)	15.0 (3/ 20)
抗凝固療法	17.3 (68/393)	22.7 (27/119)	27.1 (29/107)	15.0 (3/ 20)
肝移植 脳死症例	2.3 (9/393) 1	19.3 (23/119) 11	35.2 (38/108) 13	15.0 (3/ 20) 1

表6. 急性肝不全, LOHFの予後 (2016-18年: 803例)

肝 炎 640例	非昏睡型 (n=393)	急性型 (n=119)	重急性型 (n=108)	LOHF (n=20)
内科治療: n=568	90.6 (348/384)	43.8 (42/96)	24.3 (17/70)	17.6 (3/17)
肝移植: n=73	88.9 (8/9)	82.6 (19/23)	92.1 (35/38)	100 (3/3)
全 体	90.6 (356/393)	51.3 (61/119)	48.1 (52/108)	30.0 (6/20)
肝炎以外 163例	非昏睡型 (n=87)	急性型 (n=63)	重急性型 (n=11)	LOHF (n=2)
内科治療: n=152	68.7 (57/83)	32.8 (20/61)	14.3 (1/7)	0 (0/1)
肝移植: n=11	75.0 (3/4)	50.0 (1/2)	100 (4/4)	100 (1/1)
全 体	69.0 (60/87)	33.3 (21/63)	45.5 (5/11)	50.0 (1/2)

表7. 急性肝不全、LOHFの成因と内科的治療による救命率（2016-18年: 肝移植非実施 640例）

	非昏睡型	急性型	重急性型	LOHF
ウイルス性	94.2 (147/156)	39.0 (16/41)	26.7 (4/15)	0 (0/ 4)
A 型	100 (63/ 63)	80.0 (4/ 5)	66.7 (2/ 3)	-
B 型	92.3 (60/ 65)	31.3 (10/32)	20.0 (2/10)	0 (0/ 3)
急性感染	100 (42/ 42)	41.7 (10/24)	66.7 (2/ 3)	-
Carrier	77.3 (17/ 22)	0 (0/ 8)	0 (0/ 7)	0 (0/ 3)
薬物性	85.5 (59/ 69)	61.1 (11/18)	7.1 (1/14)	0 (0/ 3)
自己免疫性	95.9 (70/ 73)	50.0 (3/ 6)	30.4 (7/23)	33.3 (2/ 6)
成因不明	88.5 (69/ 78)	38.5 (10/26)	29.4 (5/17)	33.3 (1/ 3)
肝炎以外	68.7 (57/ 83)	32.8 (20/61)	14.3 (1/ 7)	0 (0/ 1)

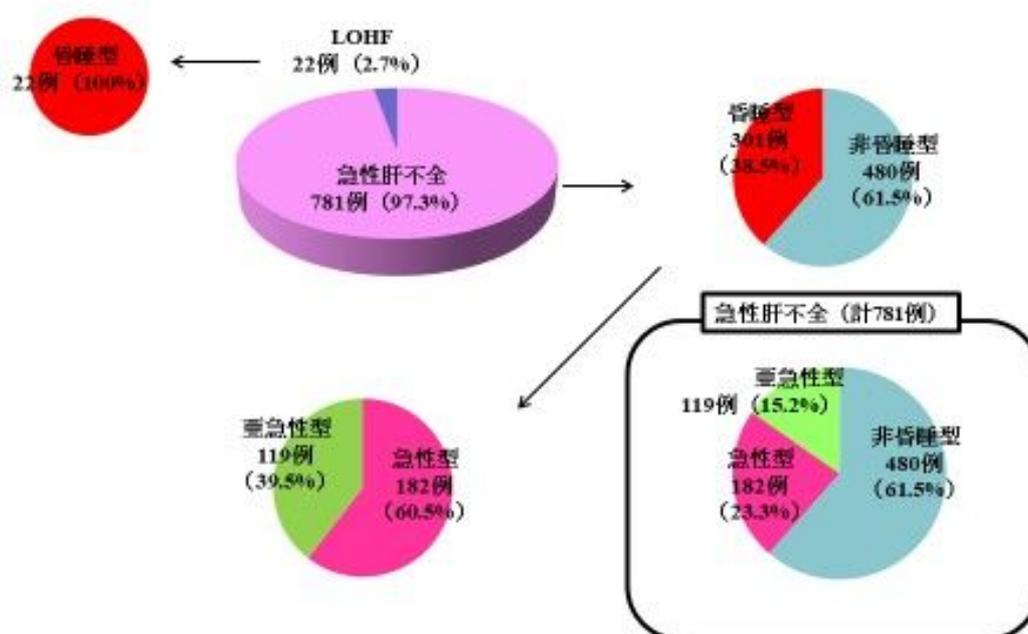


図1. わが国の急性肝不全、LOHF：昏睡の有無（2016-18年: 803例）

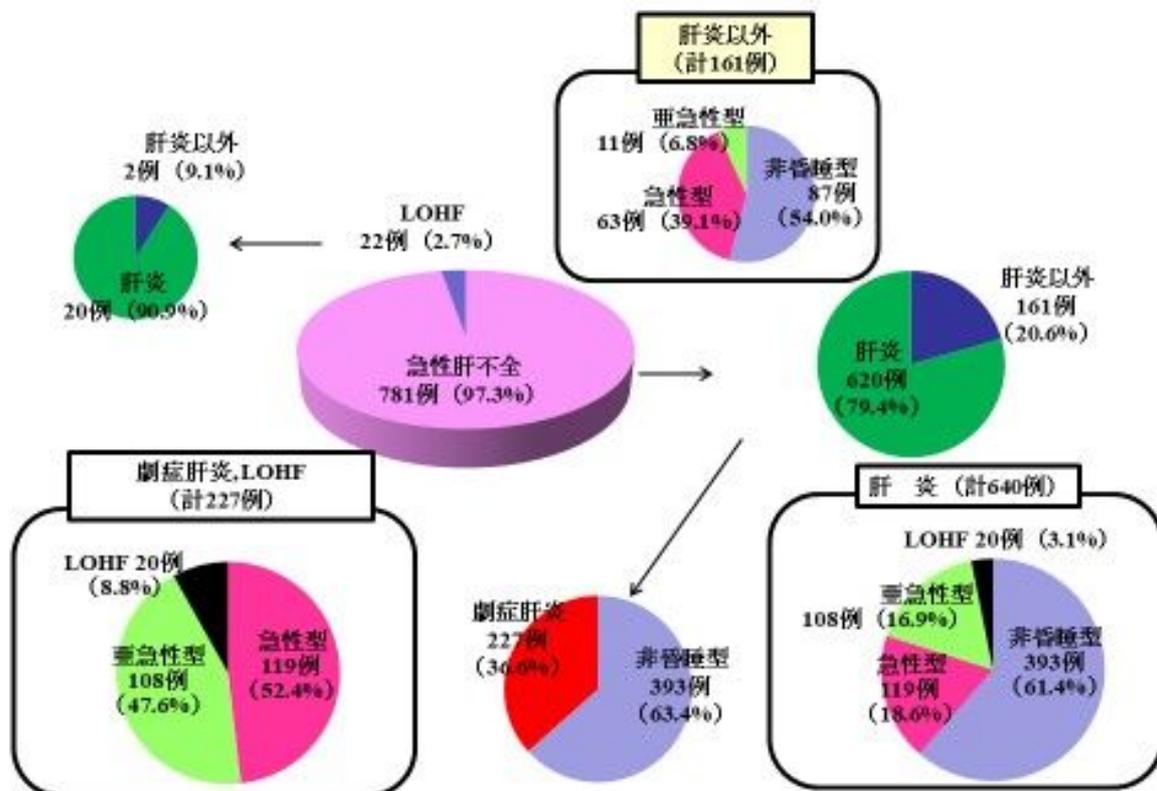


図2. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎の有無 (2016-18年: 803例)

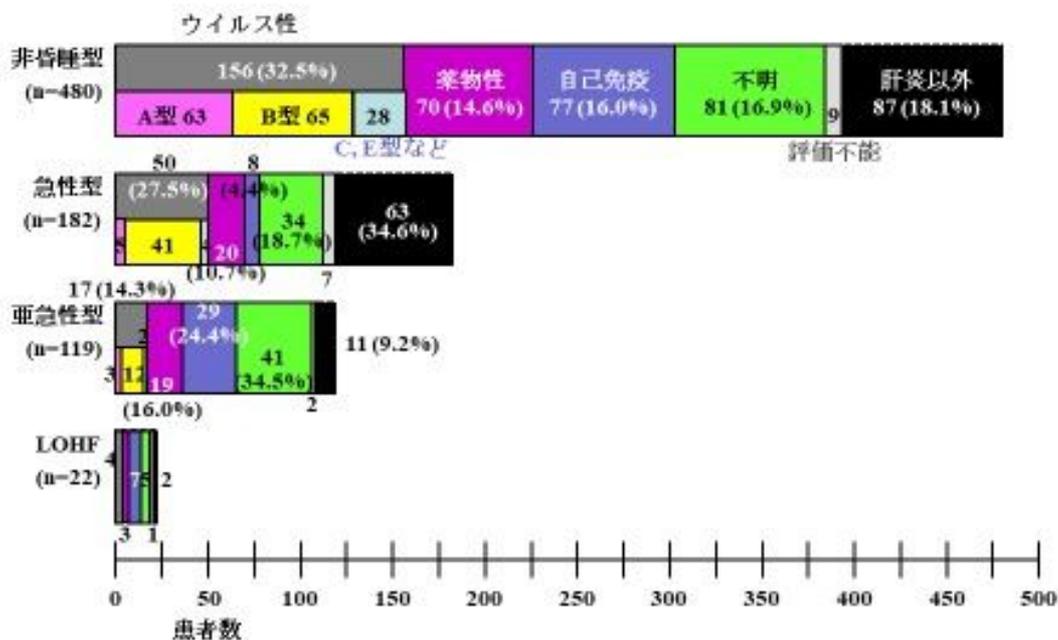


図3. わが国の急性肝不全, LOHF: 全症例での成因 (2016-18年: 803例)

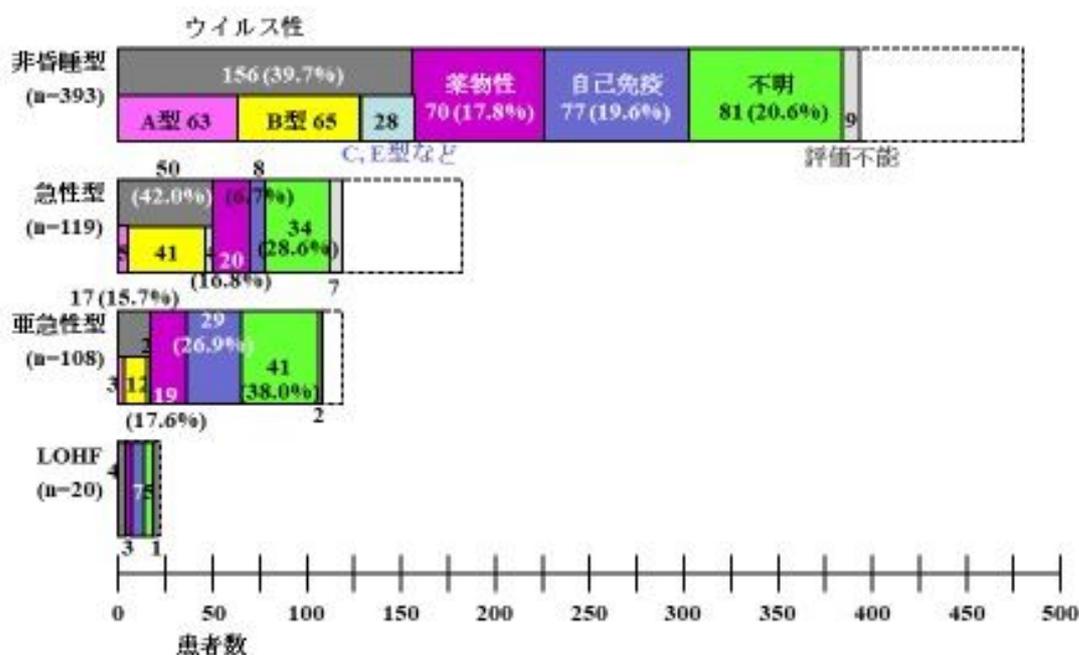


図4. わが国の急性肝不全、LOHF：肝炎症例での成因（2016-18年:640例）

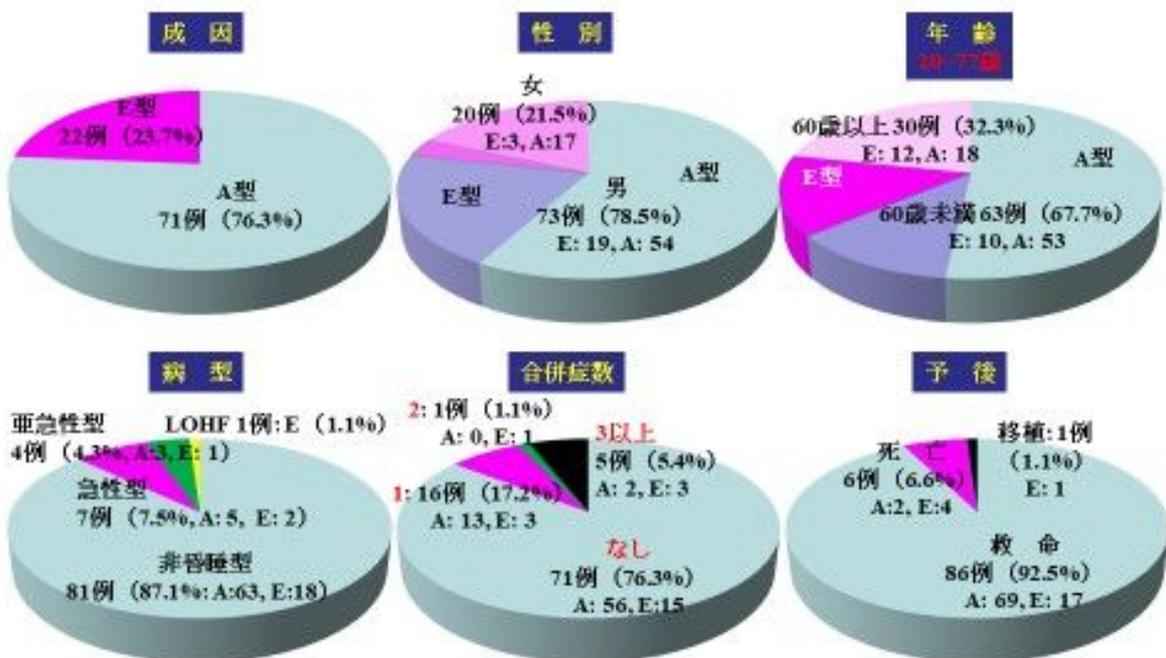


図5. 糞口感染による肝炎症例（A,E型）の特徴（2016-18年:93例）



図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2016~18年: 121例)

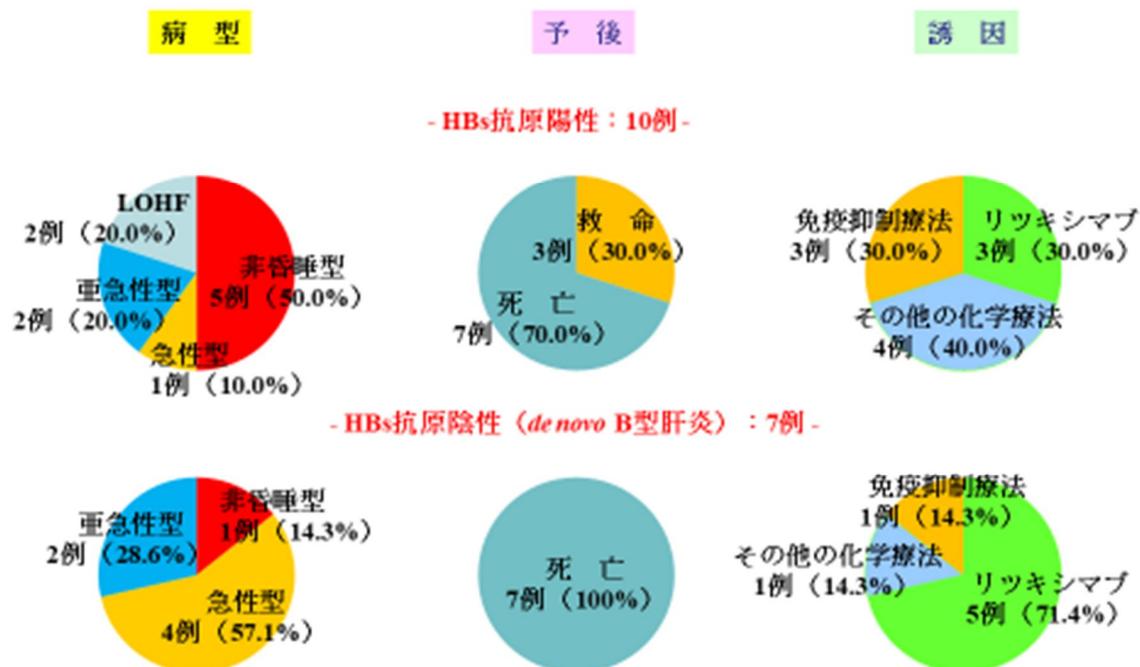


図7. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV再活性化 (2016~18年: 17例)

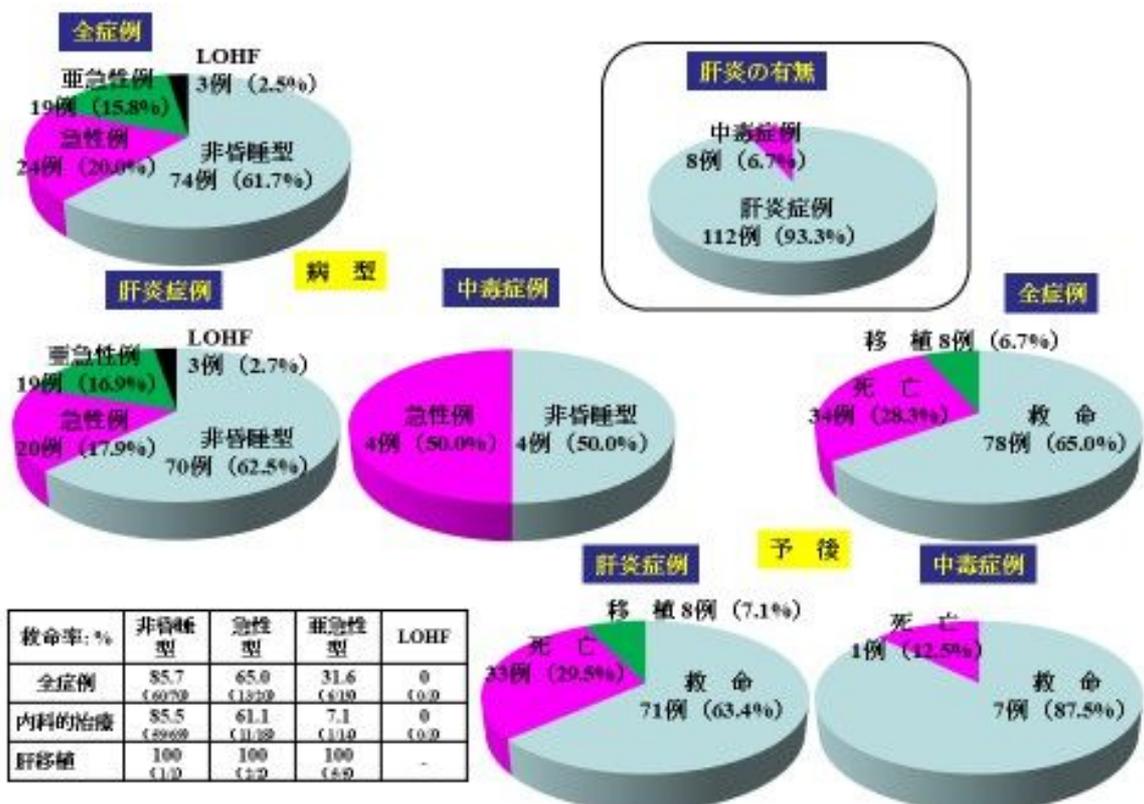


図8.急性肝不全, LOHFにおける薬物性症例 (2016-18年:120例)



図9.急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2016-18年:121例)

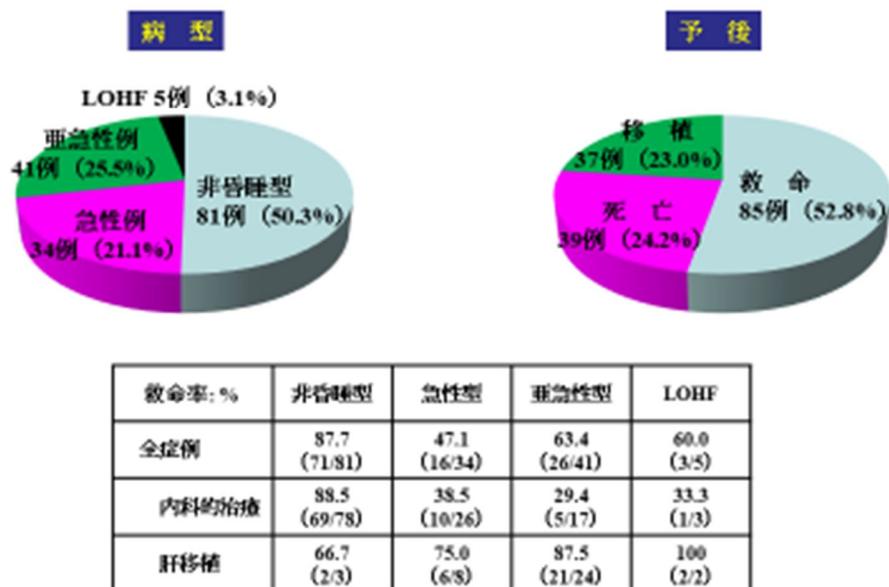


図10.急性肝不全, LOHFにおける成因不明例(2016-18年:161例)



図11.肝炎以外の急性肝不全, LOHF (2016-18年:163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

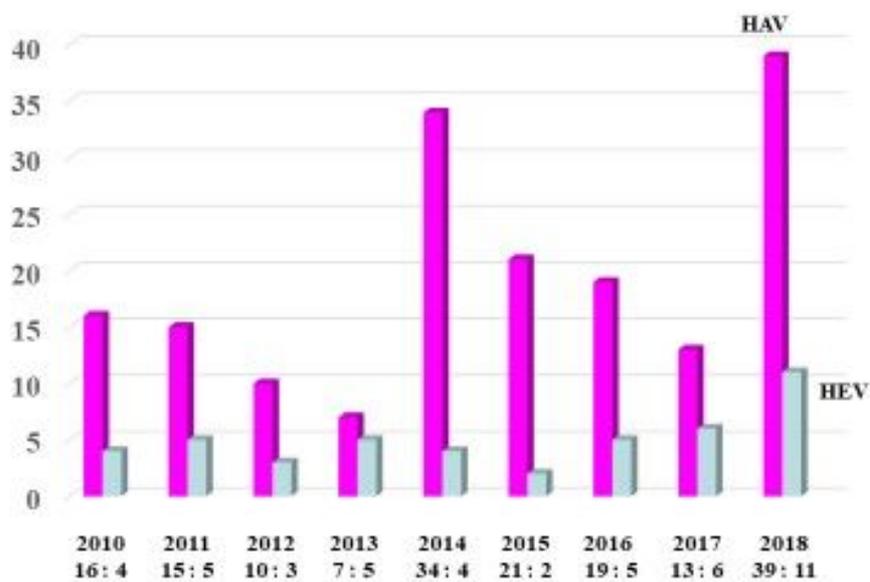


図13.糞口感染症例の年次推移（2010-18年:219例, A型:174例,E型:45例）



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-

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
 総合研究報告書 (WG-1)

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の
 全国調査 (2017~18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、2017~18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 131 例、拡大 141 例、疑診 65 例、拡大疑診 28 例の計 365 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 57.3%、拡大例は 39.7%、疑診例は 66.3%、拡大疑診例は 60.7% 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 40.5%、疑診例は 56.9%、拡大疑診例 42.9% で最も多かったが、拡大例は 16.3% と少なく、消化管出血が 26.2% 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 38.2%、疑診例 64.5%、拡大例 52.3%、拡大疑診例 89.3% 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

中尾 将光 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科

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 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

A. 研究目的

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

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 の診断基準を公表している [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 年度に開始し、2019 年度までに関連病態を含むと計 365 例が登録された [9, 10]。これら症例の臨床像を解析した。

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

365 例の内訳は、確診例は 131 例、拡大例は 141 例、疑診例は 65 例、疑診拡大例は 28 例であった。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 (52.2 歳)、拡大例が最大 (63.5 歳) で、確診 59.1 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 57.3%、アルコール+ウイルス性が 4.6%、ウイルス性が 18.3%、その他が 19/8%であった (図 1a)。拡大例はアルコール性が 39.7%であったが、アルコール+ウイルス性が 7.8%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 66.3%と 60.7%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 40.3%、感染症は 20.6%、消化管出血が 6.9%、原疾患の増悪が 8.4%、その他が 23.7%であった (図 1b)。拡大例はアルコール多飲が 16.3%で少なかったが、疑診例は 56.9%、疑診拡大例は 42.9%と高率であ

った。拡大例では消化管出血が 26.2%と多く、疑診拡大例でも 28.6%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 38.2%、死亡が 57.3%、肝移植が 4.6%であった(図 1c)。救命例の比率は、疑診例が 52.3%と次いで低く、拡大例が 64.5%、疑診拡大例が 89.3%と、これらは予後が良好であった。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 88 例(67.2%), 15 例(11.5%), 18 例(13.7%), 10 例(7.6%)で、内科的治療で救命されたのは 36 例(40.9%), 7 例(46.7%), 6 例(33.3%), 1 例(10.0%)であった。一方、拡大例はそれぞれ grade-0 が 116 例(82.3%), grade-1 が 20 例(14.2%), grade-2 が 5 例(3.5%), grade-3 の症例はなく、それぞれ 79 例(68.1%), 10 例(50.0%), 2 例(40.0%)が内科的治療で救命された。疑診例と疑診拡大例はそれぞれ 38 例(58.5%)と 23 例(82.1%)が grade-0 で、それぞれ 24 例(63.2%)と 22 例(95.7%)が内科的治療で救命された。肝移植は計 11 例で実施されたが、grade-0 の拡大例 1 例を除くと全例が救命された。

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、2017~18 年に発症した 365 例が登録された。これらのうち確診例は 131 例(35.9%)で、パイロット研究と同様に重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多いことが確認された。確診例は拡大例よりも救命率が低く、重症例を囲い込む目的で有用な診断基準と考えられた。しかし、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 criteria 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。
10. 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(2018年):令和元年度全国調査」。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」令和元年度報告書。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Soin AS, Devvarbhavi 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（2017-18年：365例）

肝 炎	確 診 n=131	拡 大 n=141	疑 診 n=65	疑診拡大 n=28
男：女	84：47（35.9）	99：42（29.8）	50：15（23.1）	19：9（32.1）
年齢(平均±SD)	59.1 ± 15.3	63.5 ± 13.8	52.2 ± 17.8	55.0 ± 14.1
肝 癌				
既往	37（28.4）	41（29.1）	3（4.6）	3（10.7）
進行例	11（8.4）	19（13.5）	0（0）	0（0）

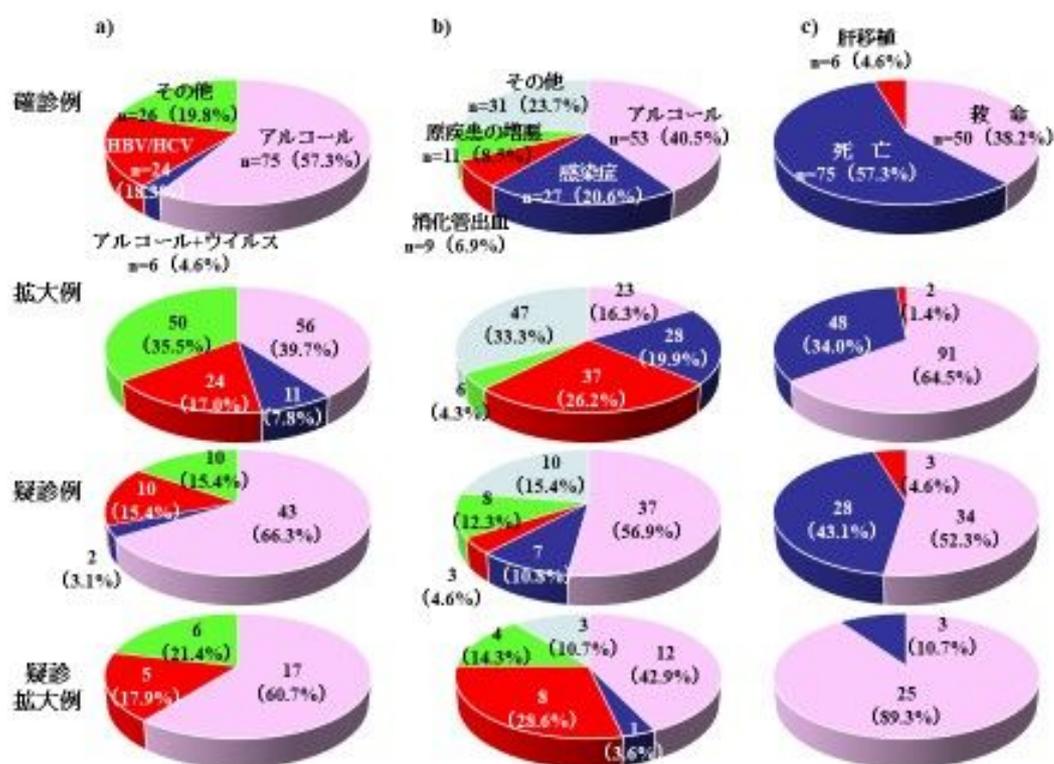


図1. わが国のACLFとその関連病態の臨床像（2017-18年：365例）

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
総合研究報告書

急性肝炎重症化予測因子としてのプロトロンビン時間の有用性の検討

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

研究要旨：急性肝障害を対象とした 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。当施設のみならず、他施設共同研究の結果においても PT-INR 1.3 以上の症例は予後不良であった。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。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、簡便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、今回の研究を着想した。

本研究の目的は、多施設共同研究で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指標(代替えエンドポイント)として有用か検証することとした。

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。成因为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 of 症例は除外し、検討を行った。初年度は当施設のみでの検討、それ以降は共同研究施設の症例を含めて検討した。

初年度：単施設のみで早期の PT% および PT-INR が予後予測に与える影響を解析した。

2 年目以降；多施設で早期 PT% または PT-INR が予後予測に与える影響を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者個人への同意取得はしないが、鹿児島大学病院ホームページ上に本研究の実施を公開し、研究対象者またはその代諾者が研究の対象になることを拒否できる機会を保障した。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は含まれない。また、提供された資料は本研究のためだけに使用する。

C . 研究結果

初年度：鹿児島大学病院消化器センター消化器内科のみでの検討では、90 例が対象となり、転帰は内科的治療で生存が 80 例(88.9%)、肝移植 1 例(1.1%)、内科的治療で死亡が 9 例(10.0%)であった。死亡例のうち 7 例は、PT% 60%以下および PT-INR 1.3 以上で推移し、改善なく死亡した。2 例は PT の延長はなく、肝疾患以外の合併症で死亡した。

2 年目以降：多施設共同研究にて症例を集積し 670 例で検討した。症例を初回の PT% で 4 群(群：PT>80%、群：80 PT>60%、群：60% PT かつ PT>40% or PT-INR<1.5、群：40% PT or PT-INR 1.5)に分類すると、群は予後良好であったが、群では肝不全への進展率が 40.0%、肝移植実施率または死亡率が 5.0%、群では肝移植実施率または死亡率が 30.1%と予後不良であった。以上の検討より PT% 60%未満または PT-INR 1.3 以上が予後予測可能なカットオフと判断し、最終的に HGF 臨床試験に向けて治療介入時期、代替えエンドポイントとしての PT-INR の有用性を再検証した。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し、Day 8 の PT-INR が 1.3 未満であれば全例生存していた。

D . 考察

初年度の解析により PT-INR 1.3 以上で推移することが、予後不良となる可能性が示唆された。2 年目以降の多施設での検討でも PT-INR 1.3 以上の症例は肝不全への移行および肝不全死が多かった。これらの症例を用いて、治療介入の時期としては PT-INR 1.3 以上、Day 8 の PT-INR 1.3 未満が予後改善の指標となり得ると考えられ、代替えエンドポイントとして有用であることが示唆された。

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、予後予測の指標としての有用性を検証した。HGF の臨床試験に向けて、治療介入時期としては、Day 1 の PT-INR 1.3 以上、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た。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakao M, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. J Gastroenterol. doi:10.1007/s00535-017-1394-2. 2017
- 2) Mochida S, et al. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. Hepatol Res.48. 219-224. 2018.
- 3) Nakayama N, et al. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. Hepatol Res.48. 303-312. 2018.
- 4) Kim JD, et al. A Model to Predict 1-Month Risk of Transplant or Death in Hepatitis A-Related Acute Liver Failure.Hepatology. doi: 10.1002/hep.30262. 2018
- 5) Mawatari S, et al. The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury. J Gastroenterol.53, 861-872. 2018

2. 学会発表

- 1) 森内昭博 他 .高齢者における急性肝不全の特徴 . 第 43 回日本急性肝不全研究会 . 広島 . 2017 年 6 月 7 日 .
- 2) 森内昭博 他 . PT-INR を指標とした急性肝障害患者への治療介入時期と治療目標の設定 . 第 53 回日本肝臓学会総会 . 広島 . 2017 年 6 月 8 日 .
- 3) 熊谷公太郎 他 .当科における薬物性急性肝不全の特徴 . 第 44 回日本急性肝不全研究会 . 大阪 . 2018 年 6 月 13 日 .
- 4) 森内昭博 他 .当科における肝硬変の成因別実態 . 第 54 回日本肝臓学会総会 . 大阪 . 2018 年 6 月 14 日 .
- 5) 熊谷公太郎 他 .当科における薬物性肝障害の現状 . 第 60 回日本消化器病学会大会 . 神戸 . 2018 年 11 月 3 日 .
- 6) 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
- 7) 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

平成 29 年度 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
Tazuma S.	Bile acid and gallstones: Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis, and management.	Tazuma S, Takikawa H.	Bile acid in gastroenterology	Springer	Tokyo	-	2017
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-DATE2018-2019	メディカルビュー社	東京	335-338	2018
大平弘正	自己免疫性肝炎	福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	539-540	2018
大平弘正	自己免疫性肝炎	猿田享男、北村惣一郎	私の治療 2017-18 年度版	日本医事新潮社	東京	466-467	2017
大平弘正	自己免疫性肝炎	佐々木裕	プリンシプル消化器疾患の臨床 4 ここまできた肝臓病診療	中山書店	東京	314-317	2017
田中 篤	肝疾患治療の実践～ガイドラインの一步先へ～ 原発性胆汁性胆管炎	竹原徹郎・持田智	肝疾患治療マニュアル	南江堂	東京	43-49	2017
Tanaka A.	Bile Acids and Cholestatic Liver Disease 1: Primary Biliary Cholangitis (PBC).	Tazuma S, Takikawa H, ed.	Bile Acids in Gastroenterology	Springer	東京	109-120	2017
田中 篤	硬化性胆管炎の診療の進歩	岡崎和一	別冊 医学のあゆみ「胆膵疾患診療の進歩」	医歯薬出版	東京	111	2017
Harada K.	Immunopathology of Biliary.	Yasuni Nakanuma.	Pathology of the Bile Duct	Springer	USA	121-137	2017

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

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
田中 篤、滝川 一	PBCの病名変更 - 「肝硬変」から「胆管炎」へ	消化器・肝臓内科	1(6)	620-622	2017
Moriyasu F, Furuichi Y, Tanaka A, Yoshida H, Sakaida I, Obara K, Hashizume M, Kage M, Ohfuji S, Kitano S, Kawasaki S, Kokubu S, Matsutani S, Eguchi S, Shiomi S, Kojima T, Maehara Y, Kuniyoshi Y.	Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics : The Aberrant Portal Hemodynamics Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.	Hepatology Research	47	373-386	2017
富川盛雅、橋爪 誠 他	腹腔鏡下血行遮断術にて止血がえられた出血性直腸静脈瘤の一例	手術	71	1575 - 1579	2017
赤星朋比古、橋爪 誠	門脈血行異常症(肝内血行異常: 門脈圧亢進、でも肝硬変ではなさそう(特集 肝臓を診る: 肝臓病のキモ))	Internal medicine: 臨床雑誌	119	1155-1162	2017
Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Inui K, Takikawa H.	No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	24(4)	217-225	2017
Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T.	Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016.	J Gastroenterol	52(3)	276-300	2017

Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H.	Wisteria floribunda agglutinin-sialylated mucin core polypeptide 1 is a sensitive biomarker for biliary tract carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study.	J Gastroenterol	52(2)	218-228	2017
Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H.	Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis.	Clin Gastroenterol Hepatol	15(6)	920-926	2017
Yokobayashi K, Kawachi I, Kondo K, Kondo N, Nagamine Y, Tani Y, Shirai K, Tazuma S.	Association between Social Relationship and Glycemic Control among Older Japanese: JAGES Cross-Sectional Study.	PLoS One	12(1)	e0169904	2017
田妻 進	本邦における原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の現状 - 硬化性胆管炎の診療ガイドライン作成にむけて -	胆と膵	Vol.38 /No.6	541-545	2017
大屋敏秀、田妻 進	胆嚢結石症	1336 専門家による私の治療	2017-18 年版	479-481	2017
江川裕人	特集 臓器移植法施行から 20 年:わが国における臓器移植の現状と展望「肝臓移植の現状と課題」	日本医師会雑誌	146 巻 9 号	1795-1798	2017
江川裕人	特集 臓器移植法施行から 20 年:座談会 わが国における臓器移植の現状と展望	日本医師会雑誌	146 巻 9 号	1749-1760	2017
Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Sakisaka S, Kobayashi E, Tanaka E, Inomata Y, Kawasaki S, Shimada M, Kokudo N, Egawa H, Ohdan H, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation	Living donor liver transplantation for biliary atresia: An analysis of 2085 cases in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society.	Am J Transplant	18(3)	659-668	2017

Society.					
Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y; Assessment Committee of Indication for Transplantation.	Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan.	Hepatol Res	47(11)	1155-1164	2017
Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, Tani ai M, Hashimoto E, Tokushige K, Sakisaka S, Sakabayashi S, Yamamoto M, Umeshita K, Uemoto S.	Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study.	Hepatol Commun	1(5)	394-405	2017
Hirata Y, Yoshizawa A, Egawa H, Ueda D, Okamoto S, Okajima H, Yurugi K, Hishida R, Hirai H, Miyagawa-Hayashino A, Maekawa T, Haga H, Uemoto S.	Impact of Antibodies That React With Liver Tissue and Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Pediatric Idiopathic Posttransplantation Hepatitis.	Transplantation	101(5)	1074-1083	2017
Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Yoshizawa K, Takahashi A, Abe M, Kang JH, Koike K, Inui A, Fujisawa T, Takaki A, Arinaga-Hino T, Torimura T, Suzuki Y, Fujiwara K, Zeniya M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H; Intractable Liver and	Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients.	J Clin Pathol	70(11)	961-969	2017

Biliary Diseases Study Group of Japan.					
Harada K, Hiep NC, Ohira H.	Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis.	Hepatol Res	47(10)	963-971	2017
高橋敦史、阿部和道、大平弘正	自己免疫性肝・胆疾患の update 自己免疫現象を伴う NASH - AIH との鑑別を中心に	肝胆膵	74 (6)	965-970	2017
岡井研、阿部和道、高橋敦史、大平弘正	激変する肝疾患診療の進歩 「自 己免疫性肝疾患の治療」	臨床と研究	94 (5)	43-46	2017
田中 篤	肝癌の主な病因とその治療 原 発性胆汁性胆管炎	日本臨床	76(2)	310-314	2018
田中 篤	自己免疫性肝疾患の最新情報	医学のあゆみ	264(8)	685	2018
田中 篤	IgG4 関連硬化性胆管炎	日本医師会雑誌	147(2)	244	2018
Floreani A, Tanaka A, Bowlus C, Gershwin ME.	Geoepidemiology and Changing mortality in primary biliary cholangitis.	J Gastroenterol	52	655-662	2017
Tanaka A, Leung P, Young H, Gershwin ME.	Toward solving the etiological mystery of primary biliary cholangitis.	Hepatology Communications	1	275-287	2017

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

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

阿部雅則	自己免疫性肝炎 up to date 自己免疫性肝炎の疫学	Modern Physician	37	235-237	2017
阿部雅則	自己免疫性肝・胆管疾患の病態 急性肝炎様発症 AIH の臨床病理	肝胆膵	74	885-890	2017
Umemura T, Joshita S, Hamano H, Yoshizawa K, Kawa S, Tanaka E, Ota M.	Association of autoimmune hepatitis with Src homology 2 adaptor protein 3 gene polymorphisms in Japanese patients.	J Hum Genet	62	963-967	2017
Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsuhashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K.	HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype.	PLoS One	12	e018732 5	2017
廣原淳子、仲野俊成、関壽人、岡崎和一、田中篤、滝川一	原発性胆汁性胆管炎：病名変更後の動向：わが国における原発性胆汁性胆管炎の実態	消化器・肝臓内科	1	5623-62 7	2017
Kimura N, Yamagiwa S, Sugano T, Setsu T, Tominaga K, Kamimura H, Takamura M, Terai S.	Possible involvement of chemokine C-C receptor 7-programmed cell death-1+ follicular helper T-cell subset in the pathogenesis of autoimmune hepatitis.	J. Gastroenterol. Hepatol	33(1)	298-306	2018
Yamagiwa S, Ishikawa T, Waguri N, Sugitani S, Kamimura K, Tsuchiya A, Takamura M, Kawai H, Terai S.	Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C.	Int. J. Med. Sci	14(5)	403-411	2017

Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Nishimura N, Seki K, Kaji K, Sato S, Sawada Y, Yamao J, Mitoro A, Uejima M, Mashitani T, Shimozato N, Nakanishi K, Furukawa M, Saikawa S, Kubo T, Yoshiji H.	Clinical significance of the Scheuer histological staging system for primary biliary cholangitis in Japanese patients.	Eur J Gastroenterol Hepatol	29(1)	23-30	2017
Namisaki T, Moriya K, Noguchi R, Kitade M, Kawaratani H, Yamao J, Mitoro A, Yoshida M, Sawai M, Uejima M, Mashitani T, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Takaya H, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y, Sato S, Seki K, Yoshiji H.	Liver fibrosis progression predicts survival in patients with primary biliary cirrhosis.	Hepatol Res	47(3)	E178-E186	2017
Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T.	Usefulness of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis.	Hepatol Res	48(5)	355-363	2017
Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M.	Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis.	Gut	66(7)	1344-1346	2017

Furuichi Y, Gotoda T, Moriyasu F, Ogawa S, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sano T, Sugimoto K, Kawai T, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T.	Dual red imaging (novel advanced endoscopy) can increase visibility and can predict the depth in diagnosing esophageal varices.	J Gastroenterol	52(5)	568-576	2017
Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Sugimoto K, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T.	Narrow-band imaging can increase the visibility of fibrin caps after bleeding of esophageal varices: a case with extensive esophageal candidiasis.	Clin J Gastroenterol	10(4)	331-335	2017
杉本勝俊, 森安史典, 大城 久, 吉益 悠, 竹内啓人, 笠井美孝, 古市好宏, 小林功幸, 中村郁夫, 糸井隆夫	短報：超音波 Shear Wave Dispersion Imaging による肝の弾性と粘性の測定	肝臓	58(9)	536-539	2017
Fujiwara K, Hida S, Yasui S, Yokosuka O, Oda S.	Corticosteroid might reduce serum levels of pro-inflammatory cytokines in fulminant hepatitis: a case series.	Hepatol Res	48	106-112	2018
Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N.	Diagnostic utility of radiological heterogeneity in acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	24	485-491	2017
Suzuki Y, Kakisaka K, Kuroda H, Sasaki T, Takikawa Y.	Splenic infarction associated with acute infectious mononucleosis.	Korean J Intern Med	33	451-452	2018
Yoshida Y, Okada Y, Suzuki A, Kakisaka K, Miyamoto Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Nishizawa T, Okamoto H.	Fatal acute hepatic failure in a family infected with the hepatitis A virus subgenotype 1B: A case report.	Medicine (Baltimore)	96	e7847	2017

Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, Kuroda H, Takikawa Y.	Appropriate timing to start and optimal response evaluation of high-dose corticosteroid therapy for patients with acute liver failure.	J Gastroenterol	52	977-985	2017
Kawaguchi T, Konishi M, Kato A, Kato M, Kooka Y, Sawara K, Endo R, Torimura T, Suzuki K, Takikawa Y.	Updating Neuropsychological Test System for the Elderly and Modern Touch Screen Tablet Society by Resetting of the Cut-off Values.	Hepatol Res	47	1335-1339	2017
Suzuki K, Kumagai I, Yoshida Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Kamiya R, Kondo K, Kato A, Chiba T, Okamoto H.	Asymptomatic acute hepatitis E in a female patient with ulcerative colitis.	Clin J Gastroenterol	10	255-260	2017
Kimura K, Ikoma A, Shibakawa M, Shimoda S, Harada K, Saio M, Imamura J, Osawa Y, Kimura M, Nishikawa K, Okusaka T, Morita S, Inoue K, Kanto T, Todaka K, Nakanishi Y, Kohara M, Mizokami M.	Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of the Anti-Fibrotic Small Molecule PRI-724, a CBP/ β -Catenin Inhibitor, in Patients with Hepatitis C Virus-related Cirrhosis: A Single-Center, Open-Label, Dose Escalation Phase 1 Trial.	EBio medicin	23	79-87	2017

平成 30 年度 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
Makoto Hashizume, Tomohiko Akahoshi.	Surgical Treatment:Laparoscopic Splenectomy.	Katsutoshi Obara.	Clinical Investigation of Portal Hypertension	Springer	Japan	447-459	2018
森内 昭博、井戸 章雄	急性肝不全、劇症肝炎	小池和彦、山本博徳、瀬戸泰之	消化器疾患最新の治療 2019-2020	南江堂	東京	317-319	2019
森内 昭博、井戸 章雄	肝疾患/びまん性肝疾患 劇症肝炎	佐々木 裕	最新ガイドライン準拠 消化器疾患 診断・治療指針	中山書店	東京	366-367	2018
大平 弘正	自己免疫性肝疾患	佐々木裕	消化器疾患 診断・治療の指針	中山書店	東京	362-363	2018
大平 弘正	自己免疫性肝炎の病態と治療 最新の知見	井廻道夫、幕内雅敏、下瀬川徹、荒川哲男	消化器疾患の最新医療	先端医療技術研究所	東京	101-103	2018
Tanaka A.	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Epidemiology.	Kamisawa T, Kim Myung-Hwan, ed.	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis	Springer	Japan	9-13	2018
原田 憲一	第5章消化器系 (7) 胆道	赤木忠厚他	カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第6版	医歯薬出版	日本	299-306	2018
Yoshihiro Furuichi, Fuminori Moriyasu.	Liver and spleen stiffness measurement.	Katsutoshi Obara.	Clinical investigation of portal hypertension	Springer	Japan	127-135	2018

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
Uetake H, Sugihara K, Muto K, Sunaya T, Horiuchi-Yamamoto Y, Takikawa H.	Clinical features of regorafenib-induced liver injury in Japanese patients from postmarketing experience.	Clin Colorect Cancer 17		e49-e58	2018
Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, Takikawa H; Japan AIH Study Group (JAIHSG).	Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey.	Hepatol Res	48	286-294	2018
Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H, Mochida S.	A Multicenter Pilot Survey to Clarify the Clinical Features of Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan.	Hepatol Res	48(4)	303-312	2018
Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H.	Proposed Diagnostic Criteria for Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan.	Hepatol Res	48(4)	219-224	2018
Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Sakaida I, Yokosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S.	Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan.	J Gastroenterol	53(6)	752-769	2018

Suzuki, Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Nakazato T, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M.	A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort.	J Gastroenterol	53(7)	854-860	2018
Mawatari S, Moriuchi A, Ohba F, Kawano T, Oda K, Takikawa Y, Takikawa H, Ido A, Tsubouchi H.	The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury.	J Gastroenterol	53	861-872	2018
Natsume M, Watanabe K, Matsumoto S, Naruge D, Hayashi K, Furuse J, Kawamura M, Jinno H, Sano K, Fukushima R, Osawa C, Aruga E, Hashiguchi Y, Tanaka A, Takikawa H, Seki N.	Factors influencing cancer patients' choice of end-of-life care place.	J Palliat Med	21(6)	751-765	2018
Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang J-H, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H, Japan AIH Study Group (JAIHSG).	Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis.	JGH Open	2(2)	54-58	2018
Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Yagi M, Namisaki T, Yoshiji H, Hakanuma Y, Takikawa H, Japna PBC Study Group (JPBCSG).	Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis.	Hepatol Res	48	727-734	2018

Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group.	Clinical Guidelines for Primary Sclerosing Cholangitis 2017.	J Gastroenterol	53(9)	1006-1034	2018
Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG).	Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey.	J Gastroenterol	53(9)	1079-1088	2018
Yagi M, Tanaka A, Namisaki T, Takahashi A, Abe M, Honda A, Matsuzaki Y, Ohira H, Yoshiji H, Takikawa H; Japan PBC Study Group (JPBCSG).	Is patient-reported outcome improved by nalfurafine hydrochloride in patients with primary biliary cholangitis and refractory pruritus? A post-marketing, single-arm, prospective study.	J Gastroenterol	53	1151-1158	2018

Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki Y, Takikawa H.	Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis.	Sci Rep	8(1)	12542	2018
Takahashi A, Moriya K, Ohira H, Arinaga-Hino T, Zeniya M, Torimura T, Abe M, Takaki A, Kang JH, Inui A, Fujisawa T, Yoshizawa K, Suzuki Y, Nakamoto N, Koike K, Yoshiji H, Goto A, Tanaka A, Younossi ZM, Takikawa H.	Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey.	PLoS One	13(10)	e0204772	2018
Nakazawa T, Notoohara K, Tazuma S, Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, Toshiyuki M, Takikawa H.	The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis.	J Gastroenterol	52	838-44	2018
Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H, The Autoimmune Hepatitis Study Group, a sub group of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in	Autoimmune hepatitis in Japan: Trends in a nationwide survey.	J Gastroenterol	52	631-640	2018

Japan.					
赤星朋比古、長尾吉泰、 上原英雄、橋爪 誠	門脈血行異常症（肝内血行異常）：突発性門脈圧亢進症（IPH）とパッドキアリ症候群（BCS）	消化器・肝臓内科	3（6）	618-622	2018
赤星朋比古、長尾吉泰、 川中博文、前原喜彦、 橋爪 誠	腹腔鏡下胃上部血行遮断兼脾摘術（腹腔鏡下 Hassab 手術）	手術	72（4）	375-383	2018
Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Nakamura M, Kudo H.	Using 99mTc-DTPA galactosyl human serum albumin liver scintigraphy as a prognostic indicator in jaundice-free patients with biliary atresia.	J Pediatr Surg	53(12)	2412-24 15	2018
佐々木 英之、田中 拓、 仁尾 正記	【私の施設の術前・術後管理(ICから退院指導まで)】胆道閉鎖症(直視下手術)	小児外科	50(10)	1043-10 46	2018
田中 拓、佐々木 英之、 仁尾 正記	【胆道・膵疾患術後の晩期障害】葛西手術後の長期管理	胆と膵	39(5)	485-490	2018
Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, Egawa H, Uemoto S.	Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study.	Transplant Direct	27;5(1)) :e420 .	doi:10. 1097/TX D.00000 0000000 0858.	2018
Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O'Grady J, Watt KD.	Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation.	Transplantation		doi:10. 1097/TP .000000 0000002 485.	2018

Yamada Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Yagi T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Suzuki T, Kubota K, Yoshizumi T, Maehara Y, Inomata Y, Kitagawa Y, Egawa H, Kuroda T.	Rituximab Induction to Prevent the Recurrence of PSC After Liver Transplantation-The Lessons Learned From ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation.	Transplant Direct	2;4(2) :e342.	doi:10.1097/TXD.0000000000000760.	2018
Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ.	A Model to Predict 1-Month Risk of Transplant or Death in Hepatitis A-Related Acute Liver Failure.	Hepatology	doi:10.1002/hep.30262.	-	2018
大平 弘正、田中 篤	自己免疫性肝炎におけるアザチオプリンの公知申請認可について	肝臓	59(11)	653-654	2018
阿部 和道、藤田 将史、林 学、岡井 研、高橋 敦史、大平 弘正	Acute on chronic 慢性病態の急性増悪 他疾患の superimpose、overlap による慢性肝疾患(非肝硬変例)の急性増悪	肝胆膵	76(6)	1105-1112	2018
大平 弘正、藤田 将史、林 学、岡井 研、阿部 和道、高橋 敦史	難治性肝・胆道・膵疾患 最近の動向 自己免疫性肝炎 AIH	消化器・肝臓内科	3(6)	602-606	2018
Moritoki Y, Tsuneyama K, Nakamura Y, Kikuchi K, Shiota A, Ohsugi Y,	Anti-drug antibodies against a novel humanized anti-CD20 antibody impair its	Front Immunol	9	2534	2018

Lian ZX, Zhang W, Yang GX, Ueki S, Takeda M, Omokawa A, Saga T, Watanabe D, Miura M, Ueno Y, Leung PSC, Tanaka A, Gershwin ME, Hirokawa M.	therapeutic effect on primary biliary cholangitis in human CD20- and Fc R-expressing mice.				
Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.	Evolution of our understanding of PBC.	Best Practice & Research Clinical Gastroenterology	34-35	3-9	2018
Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.	Pathogen infections and primary biliary cholangitis.	Clin Exp Immunol	-	doi:10.1111/cei.13198. [Epub ahead of print].	2018
Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J,	Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis.	Hepatol Commun	2(11)	1369-1378	2018

Miloh T.					
Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.	NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population.	Sci Rep	8(1)	8071	2018
Ikeda H, Watanabe T, Matsumoto N, Hiraishi T, Nakano N, Noguchi Y, Hattori N, Shigefuku R, Matsunaga K, Ishii T, Okuse C, Yotsuyanagi H, Tanaka A, Suzuki M and Itoh F.	Treatment with Daclatasvir and Asunaprevir for 24 weeks improves health-related quality of life in Japanese patients infected with hepatitis C virus.	JGH open	2(3)	87-82	2018
Zobair M. Younossi, Tanaka A, Eguchi Y, L Henry, Beckerman R, Mizokami M.	Treatment of Hepatitis C Virus Leads to Economic Gain Related to Reduction in Cases of Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Decompensated Cirrhosis in Japan.	J Viral Hepat	25(8)	945-951	2018
Tanaka A.	Is HBV-associated intrahepatic cholangiocarcinoma preventable with antiviral treatment?	Clin Gastroenterol Hepatol	16(6)	821-822	2018

Tanaka A, Gershwin ME.	Environmental Basis of Autoimmunity.	Experimental Biology and Medicine	243(2)	184-189	2018
Tanaka A, Gershwin ME.	Therapeutic and immunological interventions in primary biliary cholangitis: from mouse models to humans.	Archives of Medical Science	14(4)	930-940	2018
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会	改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎ガイドライン	肝臓	59(4)	211-216	2018
田中 篤	原発性硬化性胆管炎（PSC）の up-to-date	胆道	50(32)	241-250	2018
原田 憲一	急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理	肝臓	59(9)	455-465	2018
原田 憲一	組織学的に慢性経過（非硬変例）を示す AIH の急性憎悪 誘因と病態を含めてー	肝胆膵	76(6)	1071-1077	2018
原田 憲一	肝病変	病理と臨床	36(6)	574-579	2018
Satoshi Matsui, Kenichi Harada, et al.	Characterization of Peribiliary Glance Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract.	The American Journal of pathology	188(9)	2059-2073	2018
Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, Egawa H, Furukawa H, Todo S.	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	32(4)	356-68	2018

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	Ann Surg. 2018 Aug 3	doi: 10.1097/SLA.0000000002993	2018
Atsukawa M, A Tsubota, T Okubo, T Arai, A Nakagawa, N Itokawa, C Kondo, K Kato, T Hatori, H Hano, T Oikawa, N Emoto, M Abe, M Kage, K Iwakiri.	Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein more reliably distinguishes liver fibrosis stages in non-alcoholic fatty liver disease than serum Mac-2 binding protein.	Hepatol Res	48(6)	424-432	2018
Imagawa K, H Hayashi, Y Sabu, K Tanikawa, J Fujishiro, D Kajikawa, H Wada, T Kudo, M Kage, H Kusuhara, R Sumazaki.	Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis.	J Hum Genet	63(5)	569-577	2018
Kondo R, M Kage, H Iijima, J Fujimoto, T Nishimura, N Aizawa, J Akiba, Y Naito, H Kusano, M Nakayama, Y Mihara, M Tanigawa, H Yano.	Pathological findings that contribute to tissue stiffness in the spleen of liver cirrhosis patients.	Hepatol Res	48(12)	1000-1007	2018
Masugi Y, T Abe, H Tsujikawa, K Effendi, A Hashiguchi, M Abe, Y Imai, K Hino, S Hige, M Kawanaka, G Yamada, M Kage, M Korenaga, Y Hiasa, M Mizokami, M Sakamoto.	Quantitative assessment of liver fibrosis reveals a nonlinear association with fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease.	Hepatol Commun	2(1)	58-68	2018

Tada T, T Kumada, H Toyoda, T Saibara, M Ono, M Kage.	New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.	Biomarkers	23(4)	328-334	2018
Furuichi Y, Gotoda T, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Itoi T.	Role of dual red imaging to guide intravariceal sclerotherapy injection of esophageal varices (with videos).	Gastrointest Endosc	87(2)	360-369	2018
Takeuchi H, Sugimoto K, Oshiro H, Iwatsuka K, Kono S, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Sakamaki K, Itoi T.	Liver fibrosis: noninvasive assessment using supersonic shear imaging and FIB4 index in patients with non-alcoholic fatty liver disease.	J Med Ultrason	45(2)	243-249	2018
Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Itoi T.	Viscoelasticity Measurement in Rat Livers Using Shear-Wave US Elastography.	Ultrasound Med Biol	44(9)	2018-2024	2018
Nakamura I, Furuichi Y, Sugimoto K.	Restoration of natural killer cell activity by interferon-free direct-acting antiviral combination therapy in chronic hepatitis C patients.	Hepatology Research	48	855-861	2018
Yamaguchi H, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sugimoto K, Nakamura I, Itoi T.	A case of severe stenosis of hepatic veins and inferior vena cava with stomal variceal bleeding induced by oxaliplatin-based chemotherapy.	Clin J Gastroenterol	11(2)	150-155	2018

杉本 勝俊、森安 史典、大城 久、吉益 悠、竹内 啓人、笠井 美孝、古市 好宏、糸井 隆夫	NAFLD 病態評価における Shear Wave Dispersion Imaging の有用性	肝臓	59(7)	370-373	2018
古市 好宏、吉益 悠、笠井 美孝、竹内 啓人、杉本 勝俊、糸井 隆夫	門脈圧亢進症における超音波検査 BRTD による肝脾硬度の変化	Rad Fan	16(5)	59-60	2018
Sasaki T, Suzuki Y, Ishida K, Kakisaka K, Abe H, Sugai T, Takikawa Y.	Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: Two case reports.	Medicine (Baltimore)	97	e11621	2018
Suzuki Y, Kakisaka K, Matsumoto T, Nogami K, Katagiri H, Takahara T, Takikawa Y.	Orthotopic liver transplantation for haemophilia A may not always lead to a phenotypic cure of haemophilia A: A case report.	Haemophilia	24	e420-e422	2018
Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, Kato N, Oda S.	High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis.	Hepatol Res	49 (2)	224-231	2019
Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Kato N.	Acute liver failure of indeterminate etiology.	Aliment Pharmacol Ther	48	1024-1025	2018
Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N.	A role of renal replacement therapy for acute liver failure.	Hepatology	68	1204	2018
Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O, Kato N.	Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis.	Hepatol Int	12	191-199	2018

Fujiwara K, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Oda S, Yokosuka O, Kato N.	Early combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue induces rapid cessation of inflammation in acute liver failure due to transient infection of hepatitis B virus.	Intern Med	57	1543-1552	2018
井上 和明	Acute on chronic liver failureの治療 急性肝不全・慢性肝不全との相違(解説/特集)	消化器・肝臓内科	4(6)	529-537	2018
井上 和明	血液浄化療法発展の歴史 概念の形成から人工肝への応用まで	肝臓	59(11)	604-624	2018
井上 和明	温故知新の人工肝補助療法 歴史的経験から新たな展望	日本アフェレシス学会雑誌	37(2)	118-125	2018
持田 智, 中山 伸朗, 井戸 章雄, 井上 和明, 玄田 拓哉, 滝川 康裕, 坂井田 功, 寺井 崇二, 横須賀 収, 清水 雅仁, 滝川 一	我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure(ACLF)の診断基準(案)	肝臓	59(3)	155-161	2018
Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Migita K, Yatsushashi H, Tokunaga K, Nakamura M.	Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis.	Sci Rep	8(1)	11808	2018
Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, Nakamura M, Tokunaga K, Yasui Y.	Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese.	Sci Rep	May 17; 8(1)	7806	2018

中村 稔	【ゲノムサイエンスの肝疾患診療への応用】 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の疾患感受性遺伝子 - 臨床応用への展望 -	消化器・肝臓内科	3(1)	97-105	2018
Setsu T, Yamagiwa S, Tominaga K, Kimura N, Honda H, Kamimura H, Tsuchiya A, Takamura M, Terai S.	Persistent reduction of mucosal-associated invariant T cell in primary biliary cholangitis.	J Gastroenterol Hepatol	33(6)	1286-1294	2018

令和元年度 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, Wojnarowski 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, 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	6727-6739	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 Gastroenterology		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)	1361-1366	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)	2105-2116	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

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の歴史は古く、昭和 47 年の「難治性の肝炎調査研究班」の設立までさかのぼる。以来、厚生省あるいは厚生労働省からの補助金により、それぞれの時代における国内トップレベルの臨床家・研究者が集まり、難治性の肝疾患・胆道疾患の基礎・臨床研究に携わってきた。平成の時代に入り、それまでは実態が分からなかった非 A 非 B 型肝炎の本態が C 型肝炎ウイルス感染であることが明らかになって本研究班の対象から外れ、新たに「難治性の肝疾患に関する調査研究」班として、自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性胆管炎(PBC)、劇症肝炎を中心に基礎・臨床研究が続けられた。平成 17 年からは原発性硬化性胆管炎(PSC)も新たに研究対象とし、現在の「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班という名称に変更された。

一方、門脈血行異常症を研究対象とする「特発性門脈圧亢進症調査研究」班は昭和 50 年に設立され、昭和 59 年に「門脈血行異常症調査研究」班と名称が変更された。また、肝内結石症を研究対象とする「肝内胆管障害研究」班は昭和 53 年に設立され、昭和 56 年に「肝内結石症調査研究」班となった。これらの研究班も長年にわたり調査研究を続けてきたが、肝臓・胆道分野の研究班の統合を求める厚生労働省の方針により、「門脈血行異常症調査研究」班は平成 26 年から、「肝内結石症調査研究」班は平成 20 年から、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班とそれぞれ合同し、現在に至っている。

私が研究代表者として「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ようになった平成 26 年度は、本研究班の活動が大きく変革した年で、事業名が「難治性疾患克服研究事業」から「難治性疾患政策研究事業」に変更となった。それまで本研究班で行ってきた病態解明に関する研究は、「国立研究開発法人 日本医療研究開発機構」(AMED)によって行われることとなり、本研究班における最大の研究目標は各疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成・改訂と規定された。当初はこの方針転換になじめず、本研究班の長い歴史の中で様々にご協力いただいた各先生方にご迷惑をおかけしたが、研究分担者・研究協力者の先生方のご尽力により、肝・胆道系の指定難病である AIH、PBC、PSC、特発性門脈圧亢進症(IPH)、バッドキアリ症候群(BCS)の 5 疾患につき、かねてより作成されていた診断基準・重症度分類、診療ガイドラインの見直しを行い、最新のエビデンスに基づき改訂あるいは追補を行うことができた。指定難病ではないものの、劇症肝炎や肝内胆石症についても、順調に研究を継続している。

また、肝・胆道疾患の中には小児期に発症する疾患が数多く存在し、患児の成長に伴い成人担当医への円滑な移行が現在問題となっている。これについても、平成

28 年度から「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」班と連携し、小児期発症希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療についての研究を行った。

平成 28 年度に作成した本研究班のホームページ (<http://www.hepatobiliary.jp>) に医療従事者を対象とした各疾患についての解説を記載したが、主な読者を医療知識のない一般人と想定し、難治性の肝・胆道疾患についての分かりやすい説明を載せ、一般からの質問も受け付けている。IT 社会の現在、病院で主治医から病名を告げられた時に患者・家族がまず情報源としてアクセスするのはインターネットであろうが、ネット上にはあまりにも多くの情報が氾濫し、患者・家族が必要不可欠な情報にたどり着くのは容易ではない。このホームページはそのような患者・家族、心ならずも肝臓・胆道の難病とともに生きることを強いられている人々のために設けたものであり、一人でも多くの方に活用されることを期待している。

最後に、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、東京肝臓友の会、PBC・AIH・PSC 部会の方々にも、この場を借りて心よりお礼を申し上げます。

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**