

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

令和 2 年度 総括・分担研究報告書

令和 3 (2021) 年 3 月

研究代表者 田中 篤

目 次

序

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤

I. 総括研究報告

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

II. 分担研究の概要

1. 自己免疫性肝炎に関する研究	11
福島県立医科大学消化器内科	大平 弘正
2. 原発性胆汁性胆管炎に関する研究	13
長崎医療センター臨床研究センター/肝臓内科	小森 敦正
3. 肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究	16
順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学	伊佐山浩通
4. 門脈血行異常症に関する調査研究	20
久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門	鹿毛 政義
5. 急性肝不全（劇症肝炎）に関する研究	24
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	持田 智
6. 肝移植に関する研究	27
東京女子医科大学外科学講座肝胆膵外科学分野	江川 裕人

III. 分担研究報告

III-1. 自己免疫性肝炎分科会

1. 自己免疫性肝炎患者レジストリ構築に関する研究	29
福島県立医科大学消化器内科	大平 弘正
2. 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害	32
愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学	阿部 雅則
信州大学医学部内科学第二	城下 智
福島県立医科大学消化器内科	高橋 敦史
金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学	原田 憲一
徳島大学大学院疾患病理学分野	常山 幸一
3. 自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎のオーバーラップの特徴	
-自己免疫性肝炎全国調査(2018年)より-	34
久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	有永 照子

Ⅲ－２． 原発性胆汁性胆管炎分科会

1. 原発性胆汁性胆管炎患者における肝胆道系酵素異常のパターンと
副腎皮質ステロイド使用状況に関する検討・・・・・・・・・・ 37
長崎医療センター臨床研究センター/肝臓内科 小森 敦正
2. 原発性胆汁性胆管炎の病態における腎機能の影響・・・・・・・・・・ 39
新潟大学大学院消化器内科学分野 高村 昌昭
3. 原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの検討・・・・・・・・・・ 43
奈良県立医科大学消化器・代謝内科 吉治 仁志
4. 肝硬度は原発性胆汁性胆管炎の病期を予測できる・・・・・・・・・・ 45
信州大学医学部内科学第二教室 梅村 武司
5. 原発性胆汁性胆管炎の非侵襲的病期診断法の臨床的有用性・・・・・・・・・・ 47
信州大学医学部内科学第二教室 城下 智
6. 日本人 PBC-GWAS consortium の進捗状況・・・・・・・・・・ 49
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻肝臓病学講座/
長崎医療センター臨床研究センター 中村 稔
7. 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに
安全性の検討：ゾレドロン酸との無作為化比較試験（DELTA Study）・・・・・・・・ 53
東海大学医学部附属大磯病院消化器内科 荒瀬 吉孝

Ⅲ－３． 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

1. 免疫チェックポイント阻害薬による irAE 胆管炎の実態調査・・・・・・・・・・ 55
順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 伊佐山浩通
神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科 児玉 裕三
京都大学大学院医学研究科消化器内科 塩川 雅広
2. 異時性肝内胆管癌を発症した症例を対象とした後ろ向き多施設調査・・・・・・・・ 57
順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 伊佐山浩通
杏林大学医学部消化器・一般外科 森 俊幸
杏林大学医学部消化器・一般外科 鈴木 裕
千葉県立佐原病院 露口 利夫
関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科 島谷 昌明
順天堂大学消化器内科 藤澤 聡郎
3. 二次性肝内結石症における治療モダリティ別の短期・長期成績・・・・・・・・ 60
順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 伊佐山浩通
杏林大学医学部消化器・一般外科 森 俊幸
杏林大学医学部消化器・一般外科 鈴木 裕

千葉県立佐原病院	露口 利夫
関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科	島谷 昌明
順天堂大学消化器内科	藤澤 聡郎

Ⅲ-4. 門脈血行異常症分科会

1. 小児期の門脈血行異常症に関する調査研究	62
久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門	鹿毛 政義
大阪市立大学大学院医学研究科	大藤さとこ
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野	仁尾 正記
東京医科大学消化器内科学分野	古市 好宏
東北大学病院小児外科	佐々木英之
国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター	考藤 達哉
九州大学災害・救急医学	赤星朋比古
北九州古賀病院	橋爪 誠
済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	乾 あやの
2. 小児期発症の門脈血行異常症について	66
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野	仁尾 正記
東北大学病院小児外科	佐々木英之
3. 門脈血行異常症に関する疫学研究	68
大阪市立大学大学院医学研究科	大藤さとこ
久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門	鹿毛 政義
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野	仁尾 正記
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	持田 智
東京医科大学消化器内科学分野	古市 好宏
東北大学病院小児外科	佐々木英之
大分大学国際医療戦略研究推進センター	太田 正之
浦添総合病院心臓血管外科	國吉 幸男
日本医科大学消化器外科	吉田 寛
福島県保健衛生協会内視鏡センター	小原 勝敏
北里大学医学部消化器内科	日高 央
国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター	考藤 達哉
九州大学災害・救急医学	赤星朋比古
北九州古賀病院	橋爪 誠
済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	乾 あやの
奈良県立医科大学消化器・代謝内科	吉治 仁志

III-5. 劇症肝炎分科会

1. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2019 年)
- 令和 2 年度全国調査 - 73
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 中山 伸朗
2. 我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の
全国調査 (2019 年) 96
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 中山 伸朗
3. 急性肝障害におけるマクロファージを中心とした修復過程の解明 101
鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消化器疾患・生活習慣病学 井戸 章雄
4. 重症 B 型急性肝炎の新規治療法の開発 104
広島大学大学院医系科学研究科医療イノベーション共同研究講座 茶山 一彰
5. 小児劇症肝炎に関する研究 106
国立成育医療研究センター 笠原 群生
6. 急性肝障害急性期の薬物性肝障害・自己免疫性肝炎診断スコア併用による
薬物性肝障害の診断の試み 108
岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 滝川 康裕
7. 急性肝不全における細胞死、サイトカインの
血中バイオマーカーとしての有用性 113
千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 加藤 直也
8. 自己免疫性急性肝不全の診断における課題 122
千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 加藤 直也
9. 自己免疫性急性肝不全における感染合併症と移植時期の検討
全国症例での解析 (最終稿) 133
千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 加藤 直也
10. Acute-on-chronic liver failure 患者の予後調査:
Fibrosis-4 index の有用性 145
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野 寺井 崇二
11. 研究計画: 急性肝不全に対する人工肝補助療法の
現状に関するアンケート調査 147
千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学 安部 隆三
12. 脳死肝移植待機登録された急性肝不全患者の転帰に関する調査 149
順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 玄田 拓哉

III-6. 肝移植分科会

1. 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・・・	151
東京女子医科大学外科学講座肝胆膵外科学分野	江川 裕人
東京女子医科大学消化器内科	小木曾智美
2. 原発性硬化性胆管炎に対する肝移植に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・	153
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
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	赤松 延久
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	158
V. 班員名簿・・	168
VI. 令和2年度班会議総会プログラム・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	172

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

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

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

研究分担者：

鹿毛 政義

久留米大学先端癌治療研究センター・分子
標的部門

仁尾 正記

東北大学大学院医学系研究科小児外科学
分野

江川 裕人

東京女子医科大学消化器・一般外科

井戸 章雄

鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消
化器疾患・生活習慣病学

持田 智

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

大平 弘正

福島県立医科大学消化器内科学講座

小森敦正

独立行政法人国立病院機構長崎医療セン
ター臨床研究センター

原田 憲一

金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理
学

伊佐山浩通

順天堂大学大学院医学研究科消化器内科
学

長谷川 潔

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工
臓器・移植外科

大藤さとし

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生
学

A. 研究目的

（１）自己免疫性肝炎分科会

自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、これまで全国疫学調査を行い、国内の実態や患者数を明らかとし、診断指針および重症度分類、診療ガイドラインを作成・改訂してきた。本研究では以下の5つの課題について調査研究を行い、ガイドラインの改訂に反映させる。

1) AIH レジストリの構築

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化（鈴木義之、中本伸宏、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定(有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄)

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査(阿部雅則、城下 智、高橋敦史、原田憲一、常山幸一)

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の実態調査(高橋敦史、大平弘正、田中篤)

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会

原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、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っている。2017 追補版ガイドライン改定へとつながる、a. PBC 全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析と b. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンスの構築を目的として、今年度の研究および活動を行った。具体的な研究テーマと活動内容は以下のとおりである。

1) 自己免疫性肝炎(AIH)とのオーバーラップ、ならびに肝炎型 PBC の臨床像に対する横断的調査研究(小森敦正、釘山有希)

2) 原発性胆汁性胆管炎の予後評価に関する研究(梅村武司、山下裕騎)

3) 原発性胆汁性胆管炎診療における非侵襲的肝線維化マーカーおよび肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究(梅村武司、城下智)

4) 原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの合併症予測能に関する研究(吉治仁志、浪崎正)

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

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

1) 硬化性胆管炎:①原発性硬化性胆管炎レジストリの成人及び小児例の登録を充実させ、実態を把握する。登録された症例を基にした付随研究により病態を明らかにして今

後の治療法開発につなげていくことも目的とする。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象(irAE)としての硬化性胆管炎が増加してきているが、症例数や臨床像などの実態が明らかとはなっていないので、全国調査を実施して実態を把握する。将来的には臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていくことを目的とする。③PSC の診断基準改訂する④PSC ガイドラインを改訂する。

2) 肝内結石症:①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の短期、長期成績を明らかにする。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態を把握する。

(4) 門脈血行異常症分科会

本研究は、稀少疾患であるバッドキアリ症候群(BCS)、特発性門脈圧亢進症(IPH)、肝外門脈閉塞症(EHO)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の改善を目的とする。従来、門脈血行異常症の研究は、主に成人を対象としたものであった。今年度からは、小児期の門脈血行異常症ならびに移行期医療の研究にも取り組み、小児の診断と治療のガイドライン作成を目指す。また、門脈血行異常症のエキスパートを紹介するシステムの構築を行う。システム構築の目的は、門脈血行異常症のエキスパート紹介による診療の質の向上と円滑化である。

(5) 劇症肝炎分科会

劇症肝炎分科会は、2011年に発表した「急性肝不全の診断基準」に準拠して、「急性肝不全およびLOHFの全国調査」を平成23年以降実施している。また、2018年に発表した「ACLFの診断基準(案)」に準拠して、「ACLFとその類縁病態の全国調査」を平成30年度以降実施している。令和2年度は2019年に発症したこれら疾患を集計し、わが国における急性肝不全の実態を検討した。また、ワーキンググループ(WG)としては、診断基準を検討す

る WG-1, 副腎皮質ステロイドの意義を検討する WG-2, 人工肝補助療法を標準化する WG-3, 小児の急性肝不全の実態を解析する WG-4 が活動を続けている。さらに、個別研究としては劇症肝炎の診断, 治療法, 予後予測, 肝移植の検討などの臨床研究を行った。

(6) その他

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

B. 研究方法およびC. 研究結果

(1) 自己免疫性肝炎分科会

研究方法：

1) AIH レジストリの構築

これまで数年ごとに全国調査を行ってきたが、小児、重症化例も含めて疾患レジストリを構築し、重症例、非典型例等の診断指針、治療指針の策定に役立てる。令和3年度に症例登録を開始し、500例の登録を目指す。

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化：疾患レジストリおよび劇症肝炎分科会との共同研究により調査データを解析し、診断、治療法の標準化を目指す。

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定：これまでの PBC および AIH 全国調査データ、疾患レジストリからそれぞれのオーバーラップ症例を拾い上げ、診断基準や治療指針の策定を行う。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査：急性肝炎期 AIH との鑑別も含め、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害例を集積し、臨床像と組織学的特徴を明らかとする。

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の実態調査：厚労省難治性疾患政策研究事業の「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究」班との共同研究として症例集積を行い、わが国におけ

る実態を明らかにする。

調査対象は①IgG4-SC データベースからの抽出(1097 例中肝生検施行 61 例)、②IgG4-SC 疫学調査からの抽出(1180 施設から 65 例)とする。

なお、IgG4 関連 AIH の診断基準は、以下のものを用いる。

IgG4 関連自己免疫性肝炎診断基準 (案)

(1) 血清 IgG4 値が 135mg/dL 以上

(2) 肝組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤が 10 個以上 (強視野)

(3) 帯状あるいは架橋性壊死を伴う慢性肝炎

(4) 同時性ないし異時性の他臓器 IgG4 関連疾患の合併

確 診：(1) + (2) + (3) + (4)

準 確 診：(1) + (2) + (3)

疑 診：(1) ~ (4) のうち 2 項目

(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。

研究結果：

1) AIH レジストリの構築

今年度は調査項目を検討し、次年度からの登録準備を行った。

2) 重症・急性肝不全 AIH

劇症肝炎分科会との協議にて、レジストリ構築までは、これまでの調査データを用いた解析を行なうことを確認した。

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の解析 AIH 全国調査からの症例集積では、835 例中 131 例 (15.7%) が①抗ミトコンドリア抗体陽性 ②ALP 値 > 2 ULN あるいはγGTP 値 > 5 ULN ③組織学的な胆管病変、①-③のうち 2 項目を満たしていた。これら症例を今後解析予定である。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害

の実態調査

これまで32例が集積され、起因薬剤としてはニボルマブが21例と多く、重症度ではGrade3が10例、Grade4が4例であった。今度、組織評価も含め解析を進める予定である。

5) IgG4関連AIHおよびIgG4関連hepatopathyの実態調査

現在、2次調査を実施し症例集積中である。

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会

研究方法：

以上の研究のうち、1~4はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究、5は介入を伴う前向き研究である。いずれも帝京大学/関西医科大学(疾患レジストリ)、長崎医療センター、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・承認を得たのちに(疾患レジストリを用いた研究(1,2)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。単施設の研究(3,4)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。5は多施設共同前向き研究である。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査及び承認を得ている。

研究結果：

1) 自己免疫性肝炎(AIH)とのオーバーラップ、ならびに肝炎型PBCの臨床像に対する横断的調査研究(小森敦正、釘山有希)

2015年に実施した第16回PBC全国調査(解析症例:血液検査に欠損値のない1281例)を対象として、診断時の肝胆道系酵素異常のパターン、および副腎皮質ステロイド(PSL)使用に関わる因子を明らかにすることを目的とした。診断時ALTが2x正常上限(ULN)く、ならびに5xULNくを呈した症例は、それぞれ全体の37.5%、10.1%であった。PSL使用例は88例(6.9%)であり、診断時のASTおよびALT値は非使用群に比べ有意に高値であった

(AST:70.0 IU/L vs 43.0 IU/L, ALT: 61.0 IU/L vs 43.0 IU/L, 共に $p < 0.001$)。PSL使用に寄与する因子として(多変量重回帰分析)、年齢(51歳未満, $p < 0.001$)、顕性黄疸($p = 0.008$)、AST (≥ 68 IU/mL, $p = 0.002$)、ALT高値 (≥ 112 IU/mL, $p = 0.036$)、Alb (3.97 g/dl 未満 $p = 0.025$)が抽出された。疾患レジストリを用いた、肝炎型PBCの頻度およびPSL使用に関する経時変遷の解析は、AIHとのオーバーラップ症例に対する臨床指針策定に有用であることが示唆された。

2) 原発性胆汁性胆管炎の予後評価に関する研究(梅村武司、山下裕騎)

汎用生化学検査(ALB, T-Bil)を用いた肝予備能評価法である初診時ALBI scoreを用いてPBCの肝予後予測が可能か、第16回PBC全国実態調査までに集積された登録症例の肝疾患予後をエンドポイントとした後ろ向き調査研究を開始した。

3) 原発性胆汁性胆管炎診療における非侵襲的肝線維化マーカーおよび肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究(梅村武司、城下智) 肝硬度(FibroScan)と血清肝線維化マーカー(M2BPGi)が、PBCの病理病期診断(中沼分類)の代替検査として有用かを明らかにすることを目的とした。信州大学付属病院にて診断されたUDCA等の治療未介入なPBC患者74例(女性:84%、年齢中央値:64歳、組織学的診断例:69例、臨床的肝硬変進展例:5例)を対象とし、FibroScanによる肝硬度(LSM)および血清M2BPGiと病理病期診断(中沼stage)の相関を検討した。中沼stageとLSM間に($r = 0.501$, $P < 0.001$)、さらにLSMとM2BPGi間に($r = 0.606$, $P < 0.001$)相関を認めた。中沼stage ≥ 3 の診断において、 $LSM \geq 7.0$ kPaかつ $M2BPGi \geq 1.00$ COIをcut-offとした場合、感度/特異度/正確度は、0.58/0.82/0.74であり、LSMとM2BPGiの組み合わせはPBC患者の非侵襲的病期診断法として有用で

あった。

4) 原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの合併症予測能に関する研究(吉治仁志、浪崎正)

PBCにおいて、病態と腸肝軸との関連が注目されている。今回、PBCにおいて腸管透過性マーカーである血清可溶性 CD163 (sCD163) が症候化予測因子になり得るかを検討した。1991年1月から2019年6月に奈良医大消化器・代謝内科を受診したPBC患者325例のうちウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与前に血清 sCD163 が測定可能であった77例を対象とし、掻痒感、食道静脈瘤、黄疸などの合併症発症と血清 sCD163 値を含めた臨床病理学的因子との関係について検討を行った。77例の診断時平均年齢は 63.5 ± 9.8 歳、男性11例、女性66例であり、組織学的病期は、中沼 stage で 1/2/3/4: 6/28/40/3 例と分布しており、16例で合併症が発症した。合併症発症群では非発症群に比べ、sCD163 値 (31.4 ± 26.5 ng/mL vs 18.5 ± 13.5 ng/mL) は有意に高値であった。ROC 解析で合併症発症に対する sCD163 の Cut off 値は 30.9 ng/mL (AUROC 0.64、感度 43.8%、特異度 86.9%) であり、コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、血清 sCD163 値のみが合併症発症に関連する因子として抽出された [リスク比 3.60 (1.31 - 9.91)、 $P < 0.05$]。血清 sCD163 による治療前腸管透過性の評価は、PBC 合併症の発症予測に有用である可能性が示唆された。

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

PBC 合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目的として、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、ゴレドロン酸との無作為化比較試験に

よって2018年4月より検証中である。2021年3月で登録を終了し(50例)、12ヶ月後の骨密度変化率(腰椎L1-L4および大腿骨近位部)で、ゴレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証する。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

研究方法:

研究目的に応じた Working group (WG) を作成し、それぞれの WG で研究を推進する。

硬化性胆管炎: ①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG。レジストリへの成人及び小児例の登録を進める。胆道学会や小児例を診療している施設へ呼びかけを行う。レジストリ情報を基に全国調査を今後予定しているので、時期を決定して症例を解析する。また、病態把握のための付随研究を行うが、レジストリに関する WG で登録施設の把握、増加に向けての努力と付随研究のアイデアを討論し、研究を進める。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての硬化性胆管炎研究 WG。irAE 硬化性胆管炎の実態調査を計画し、臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていく。次年度は倫理委員会の承認を得て調査開始が目標である。調査する施設を決定し、一次調査、二次調査を行い、症例を登録する。③PSC の診断基準改訂 WG、④PSC ガイドライン改訂 WG。③、④に関しては来年度の改訂を目指しており、今年度中に改定に向けての会議を招集し、担当者を決める。

肝内結石症 WG では、①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の短期、長期成績を明らかにすることために、前回2017年に行った全国調査で登録された175例について解析を行う。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態調査を行い、臨床像を明らかとして今後の治療や経過観察の方法などの方針を検討する。

(倫理面への配慮)

全国調査を行う場合には匿名化した上でデータを情報する。レジストリの場合には、個人情報も含めて収集しており、その取扱いに関しては、研究事務局から独立した個人情報管理者を設置し、厳重に管理することを実施計画書に記載している。

研究結果：

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG。レジストリにこれまでの全国調査で収集した 300 例超のデータを移行し、各施設での倫理委員会承認作業を進めている段階である。また、小児例を今回は収集する予定であり、小児 PSC の診療を行っている施設へ協力依頼を行っている。また、WG で現在研究のアイデアを募集している最中であり、収集データの有効な利用に向けて準備を整えている。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての硬化性胆管炎研究 WG。irAE 硬化性胆管炎の実態調査を計画し、臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていく。次年度は倫理委員会の承認を得て調査開始が目標である。③PSC の診断基準改訂 WG、④PSC ガイドライン改訂 WG。③、④に関しては来年度の改訂を目指しており、現在はまだ WG の編成を行ったのみである。肝内結石症では、計画書を作成中であり、今後倫理審査を経て研究を開始する予定である。

(4) 門脈血行異常症分科会

研究方法：

平成 30 年作成された門脈血行異常症の診断と治療のガイドラインをもとに門脈血行異常症の症例を登録し、予後まで評価する体制づくり、定点モニタリング調査のデータベース化 (EDC 化) を継続して行う。疫学調査においては、大阪市立大学公衆衛生学講座 (研究分担者：大藤さとこ) にて、引き続き、大規模疫学調査を実施してもらい、

本邦における成人ならびに小児の門脈血行異常について検討を行う。

移行期医療については、小児期発症の門脈血行異常症と Fontan 関連肝疾患 (FALD) を新たな研究対象とし、と FALD の実態調査の体制作りを諸学会や研究会の協力と連携のもと研究を進める。

門脈血行異常症の病因・病態の解明を目的とした研究ができるように、検体保存センターにおいては、検体の登録、確保と管理を引き続き行う。

(倫理面への配慮)

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

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

(定点モニタリングシステム)」平成 23 年より承認)

研究結果：

1. 門脈血行異常症のレジストリと定点モニタリング調査の進捗状況

東京医科大学の古市好宏を中心に定点モニタリングの EDC 化が行われ、運用されている。2019 年に調査を開始し、2 年が経過した現時点での登録数は 48 人 (IPH：18 人、EHO：6 人、BCS：24 人) であり、徐々に増加しているが、十分な症例数ではない。2021 年以降は協力医療機関を 34 施設に拡大することが出来たので、今後登録数の蓄積を積極的に進める。

2. 門脈血行異常症に関する全国疫学研究
疫学研究により、門脈血行異常症患者の IPH、

EHO、BCS、それぞれの患者の臨床疫学特性が明らかにされた。例えば BCS 患者 24 人の検討したところ、男性は 15 人 (63%)、年齢は 28~68 歳 (中央値 47 歳)、喫煙者 4 人 (24%)、飲酒者 5 人 (31%) が明らかになった。BCS 患者の飲酒歴、喫煙歴の高さが示され、新しい知見が得られた。

新規 FALD の全国疫学調査は、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD (Fontan 術後肝臓合併症) のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」(班長: 考藤達哉) との共同研究が開始された。調査は、全国の当該診療科 11, 163 科から病床規模別に層化無作為抽出法にて 3, 558 科を選定し、2021 年 3 月に 1 次調査を開始した。今後 FALD の有病者数の推定や臨床疫学特性の把握が期待できる。

3. 小児期発症の門脈血行異常症の実態調査
今年度からの新たな取り組みとして、小児の門脈血行異常症患者に関する研究を開始した。目的は小児患者の診療や治療の指針となるガイドラインの作成である。対象疾患は、小児の門脈血行異常症患者と新たに加えた FALD である。これらの疾患は成人と比して、更に希少であり、その実態は明らかにされていない。患者の実態調査を行うには、小児の肝疾患に関連する諸学会や研究会の協力が必須の要件となる。小児の門脈血行異常症については、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(班長: 仁尾正記) ならびに日本小児脾臓・門脈研究会本研究会(代表世話人: 仁尾正記) の協力が得られた。具体的には、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) への参加を呼びかけたところ、新たに 12 施設の参加意思表明施設を把握できた。

FALD については、前記のように考藤班の協力のもとに 1 次調査を開始した。

4. 門脈血行異常症のエキスパートを紹介するシステムの構築

専門医への紹介システムの構築について、令和 2 年 1 月の総会において当時分科会長橋爪誠と赤星朋比古からの提言があった。厚労省の要望でもあることを踏まえ、システム構築へ向けた検討を開始した。今後の本分科会の活動の 1 つの柱と位置づけたい。システム構築の目的は、診断や治療に困難を感じた臨床医が、門脈血行異常症のエキスパートにスムーズにコンサルトないし患者を紹介できるネットワーク環境の創出である。具体的には門脈血行異常症のエキスパートの臨床医、すなわち日本門脈圧亢進症学会技術認定医(BRTO や TIPS などの IVR、内視鏡治療、外科手術など) が、どこの施設にいるかの調査を実施する。そして、得られた情報を本研究会や日本門脈圧亢進症学会のホームページに掲載し、臨床医や一般市民に情報を提供してはどうか、などのアイディアが出された。

(5) 劇症肝炎分科会

研究方法・結果:

1) 急性肝不全, LOHF の全国調査(持田研究分担者, 中山研究協力者)

2019 年に発症例の全国調査を実施し、急性肝不全 227 例(非昏睡型 133 例, 急性型 54 例, 亜急性型 40 例) と LOHF 5 例が登録され、肝炎症例は 189 例(非昏睡型 113 例, 劇症肝炎急性型 36 例, 亜急性型 37 例, LOHF 3 例) で、前年までより非昏睡型が少なかった。肝炎以外の症例が 43 例(非昏睡型 20 例, 急性型 18 例, 亜急性型 3 例, LOHF 2 例) であった。2019 年の症例も 2010~2018 年の症例と同様に、2009 年までの肝炎症例に比較すると、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと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、免疫

抑制・化学療法による再活性化例は、HBs 抗原陽性が 3 例、既往感染が 2 例で、リツキシマブを含む化学療法が誘因の症例はなかったが、既往感染例でオビヌツウマブによる症例が登録された。合併症の頻度、内科的治療に関しては。2018 年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が 2 例 (1.8%)、急性型が 7 例 (19.4%)、亜急性型が 10 例 (27.0%)、LOHF が 1 例 (33.3%) で、肝炎以外の症例は 5 例 (11.6%) で行われていた。

2) WG-1 研究報告 (持田研究分担者, 中山研究協力者)

2019 年に発症した ACLF とその類縁病態の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 53 例、拡大 54 例、疑診 23 例、拡大疑診 11 例の計 141 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 54.7%、拡大例は 44.4%、疑診例は 65.2%、拡大疑診例は 90.0% であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が確診例は 35.8%、拡大例は 60.9% で最も多かったが、拡大例は 18.5%、拡大疑診例は 27.3% と少なく、前者は感染症が 25.9%、後者は消化管出血が 45.4% 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 36.9%、疑診例 64.8%、拡大例 43.5%、拡大疑診例 72.7% であった。以上の成績は 2017~18 年の症例を対象とした前年の全国調査と同等であった。

3) WG-2 研究報告 (坂井田研究協力者, 加藤研究協力者)

坂井田研究協力者は、2010~15 年に発症した急性肝不全と LOHF 症例のうち肝移植を実施した 167 例を対象に、移植前の副腎皮質ステ

ロイド投与が予後に与える影響を検討した。投与によって肝移植後の死亡率は増悪しないうが、感染症の合併率が高くなる傾向があり、感染症合併例では発症から肝移植までの期間とステロイド投与から肝移植までの期間および昏睡出現から移植までの期間が長期であった。これらから 2 週程度の副腎皮質ステロイドの投与は、肝移植後の予後に影響しないことが明らかになった。

加藤研究協力者は、2010~15 年に発症した急性肝不全と LOHF 症例のうち、自己免疫性である 144 例を対象に、感染症の実態と副腎皮質ステロイドの投与状況との関連で解析した。副腎皮質ステロイドは 97% で投与され、感染症は 26% で見られた。感染症は肝不全が高度の症例で見られ、感染症併発例の救命率は非併発例よりも低値であった。副腎皮質ステロイド開始から感染症発症までに期間は中央値が 18.5 日であった。従って、坂井田研究協力者の検討と同様に、2 週間程度の副腎皮質ステロイドの投与は、予後に影響を与えないことが示された。

4) WG-3 研究報告 (井上研究協力者, 安部研究協力者)

井上研究協力者は WG で討議した on-line 血液透析濾過 (HDF) の標準化に関して、構成員の意見をまとめて、これを日本肝臓学会の和文誌に発表した。

安部研究協力者は日本消化器病学会、日本肝臓学会の役員、評議員の所属施設および救急科専門医指定施設、救命救急センターを対象に、2018~20 年に各施設で診療した昏睡型急性肝不全例に関して、人工肝補助療法の実施状況のアンケート調査を行う研究計画を発表した。

5) WG-4 研究報告 (笠原研究協力者, 乾研究協力者, 長谷川研究協力者, 中山研究協力者) 2016 年以降に発症した小児の急性肝不全の全国調査を、日本小児肝臓研究会、日本小児

救急医学会，日本小児栄養消化器肝臓学会，日本肝移植学会，日本小児外科学会を対象に実施している。2016~17年に発症した64例が登録され，その解析が開始されている。また，笠原研究協力者はわが国に最も症例数の多い国立成育医療研究センターでの治療成績を発表し，専門施設への紹介のタイミング，成因に精査も含めた急性管理法の構築が課題であることを示した。

6) 個別研究

井戸研究分担者は，HGFの臨床応用に向けた準備を行っている。その治療効果を向上させるために，急性肝不全の病態を明確にする必要があり，アセトアミノフェン誘導急性肝障害モデルマウスを用いて，その修復期における肝マクロファージの動態を解析した。

加藤研究分担者は，急性肝不全における細胞死の動態を解析するために，サイトカインなどの血中バイオマーカーを測定した。ネクロプトーシスのマーカーとしてはRIPK3の有効性を，TNF- α ，IL-6，IL-1 β ，HGF，cCK18，CK18などとの関連で報告した。また，自己免疫性急性肝不全の病態と肝組織像に関する新たな検討も開始した。

玄田研究協力者は，2007年3月から2017年3月までに脳死肝移植待機リストに登録された成人の急性肝不全264例を解析し，脳死肝移植の実施に寄与する因子は改正臓器移植法施行のみで，2010年以降の脳死移植施行率はそれ以前の4倍となっていることを示した。また，待機死亡に寄与する因子は年齢，昏睡度，INRであることも報告した。また，清水雅仁協力者は，肝移植適応評価のスコアリングシステムの再検討を行っている。

滝川研究協力者は，自己免疫性と薬物性の急性肝不全の鑑別することを目的に，それぞれ43例と30例の臨床像を解析し，簡易RUCAMとIAIHスコアが病初期におけるDILIとの鑑別診断に有用である可能性を報告した。ま

た，阿部研究協力者も，特に自己免疫性急性肝不全に関して，病診連携を構築する試みを進めている。

茶山研究協力者は，ヒト肝細胞キメラマウスを使用した急性肝不全モデルで，CTLA4-Igを投与することで，肝炎の抑制できることを明らかにした。6例のB型急性肝炎にCTLA4-Igを投与し，5例で改善がみられたことを報告した。

寺井研究協力者は，ACLFとその類縁病態である拡大例の臨床像を解析し，FIB-4はACLFの重症度スコアであるCLIF-Cスコアと相関し，4.22以上の症例ではACLFに移行する頻度が高いことを報告した。また，吉治研究協力者は，ACLFの病態をエンドトキシンとの関連で解析した。

(6) その他：

1) 研究班ホームページの運営

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・普及を目的として立ち上げたホームページ (<http://www.hepatobiliary.jp>) において、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。令和2年度は新型コロナウイルス感染症と肝胆道領域指定難病との関連について一般向けの平易な解説を掲載した。また、ここでは一般および医療従事者からの質問をメールで受け付けている。

2) 患者会・難病講演会への講師派遣

患者会（東京肝臓友の会）や各自治体の難病相談支援センターが主催する難病講演会へ研究班から講師を派遣し、肝胆道領域の指定難病についての講演を行っている。令和2年

度は新型コロナウイルス感染症のため、現地へ講師を派遣することはなかったものの、オンラインによる講演会を2回、及び患者交流会への参加を1回行った。

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

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、疾患レジストリ構築、重症・肝不全 AIH の診断、治療法の標準化、PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害、IgG4 関連 AIH の実態調査を開始している。レジストリ構築後にこれら課題について調査研究を進めていく予定である。一方で、これまでの既存の AIH 全国調査データからオーバーラップ症例の解析がなされ、15.7%の頻度で PBC との合併が疑われた。また、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害例は 32 例集積され今後組織所見も含め解析する予定である。これら解析結果から、ガイドラインの改訂に反映させていきたい。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、これまで全国疫学調査を行い、国内の実態や患者数を明らかとし、診断指針および重症度分類、診療ガイドラインを作成・改訂してきた。本研究では以下の5つの課題について調査研究を行い、ガイドラインの改訂に反映させる。

1) AIH レジストリの構築

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化

（鈴木義之、中本伸宏、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定

（有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄）

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

（阿部雅則、城下 智、高橋敦史、原田憲一、常山幸一）

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連

hepatopathy の実態調査

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

B. 研究方法

1) AIH レジストリの構築

これまで数年ごとに全国調査を行ってきたが、小児、重症化例も含めて疾患レジストリを構築し、重症例、非典型例等の診断指針、治療指針の策定に役立てる。令和3年度に症例登録を開始し、500例の登録を目指す。

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化

疾患レジストリおよび劇症肝炎分科会との共同研究により調査データを解析し、診断、治療法の標準化を目指す。

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定

これまでの PBC および AIH 全国調査データ、疾患レジストリからそれぞれのオーバーラップ症例を拾い上げ、診断基準や治療指針の策定を行う。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害

の実態調査

急性肝炎期 AIH との鑑別も含め、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害例を集積し、臨床像と組織学的特徴を明らかにする。

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連

hepatopathy の実態調査

厚労省難治性疾患政策研究事業の「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究」班との共同研究として症例集積を行い、わが国における実態を明らかにする。調査対象は①IgG4-SC データベースからの抽出（1097 例中肝生検施行 61 例）

②IgG4-SC 疫学調査からの抽出（1180 施設から 65 例）とする。

なお、IgG4 関連 AIH の診断基準は、以下のものを用いる。

IgG4 関連自己免疫性肝炎診断基準（案）

（1）血清 IgG4 値が 135mg/dL 以上

（2）肝組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤が 10 個以上（強視野）

（3）帯状あるいは架橋性壊死を伴う慢性肝炎

（4）同時性ないし異時性の他臓器 IgG4 関連疾患の合併

確 診：（1）＋（2）＋（3）＋（4）

準 確 診：（1）＋（2）＋（3）

疑 診：（1）～（4）のうち 2 項目

（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) AIH レジストリの構築

今年度は調査項目を検討し、次年度からの登録準備を行った。

2) 重症・急性肝不全 AIH

劇症肝炎分科会との協議にて、レジストリ構築までは、これまでの調査データを用いた解析を行なうことを確認した。

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の解析
AIH 全国調査からの症例集積では、835 例中 131 例（15.7%）が①抗ミトコンドリア抗体陽性 ②ALP 値 > 2 ULN あるいは γ -GTP 値 > 5 ULN ③組織学的な胆管病変、①-③のうち 2 項目を満たしていた。これら症例を今後解析予定である。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

これまで 32 例が集積され、起因薬剤としてはニボルマブが 21 例と多く、重症度では Grade3 が 10 例、Grade4 が 4 例であった。今度、組織評価も含め解析を進める予定である。

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連

hepatopathy の実態調査

現在、2 次調査を実施し症例集積中である。

D. 結論

今後も上記調査を継続、実施し解析を進める予定である。

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

原発性胆汁性胆管炎に関する研究

研究分担者 小森 敦正 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター/肝臓内科 難治性疾患研究部長

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、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っている。2017 追補版ガイドライン改定へとつながる、a. PBC全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析とb. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンスの構築を目的として今年度の研究および活動を行い、PBCの非侵襲的長期診断法(FibroScan, 血清 M2BPGi)、症候化予測因子(血清 sCD163)、副腎皮質ステロイド使用に関連した臨床背景が明らかになった。

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、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っている。2017 追補版ガイドライン改定へとつながる、a. PBC全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析とb. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンスの構築を目的として、今年度の研究および活動を行った。具体的な研究テーマと活動内容は以下のとおりである。

- 1) 自己免疫性肝炎(AIH)とのオーバーラップ、ならびに肝炎型PBCの臨床像に対する横断的調査研究(小森敦正、釘山有希)
- 2) 原発性胆汁性胆管炎の予後評価に関する研究(梅村武司、山下裕騎)
- 3) 原発性胆汁性胆管炎診療における非侵襲的肝線維化マーカーおよび肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究(梅村武司、城下智)
- 4) 原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの合併症予測能に関する研究(吉治仁志、浪崎正)
- 5) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに

安全性の検討：ゾレドロン酸との無作為化比較試験(Delta Study)(荒瀬吉孝)

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

6) 政策研究班の中におけるPBC-GWAS研究の役割と進捗状況(中村稔)

B. 研究方法

以上の研究のうち、1～4はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究、5は介入を伴う前向き研究である。いずれも帝京大学/関西医科大学(疾患レジストリ)、長崎医療センター、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・承認を得たのちに(疾患レジストリを用いた研究(1,2)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。単施設の研究(3,4)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。5は多施設共同前向き研究である。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査及び承認を得ている。

C. 研究結果(および活動報告)

1) 自己免疫性肝炎(AIH)とのオーバーラップ、ならびに肝炎型PBCの臨床像に対する横断的調査研究(小森敦正、釘山有希)

2015年に実施した第16回PBC全国調査(解析症例:血液検査に欠損値のない1281例)を対象として、診断時の肝胆道系酵素異常のパターン、および副腎皮質ステロイド(PSL)使用に関わる因子を明らかにすることを目的とした。診断時ALTが2x正常上限(ULN)<、ならびに5xULN<を呈した症例は、それぞれ全体の37.5%、10.1%であった。PSL使用例は88例(6.9%)であり、診断時のASTおよびALT値は非使用群に比べ有意に高値であった(AST:70.0 IU/L vs 43.0 IU/L, ALT:61.0 IU/L vs 43.0 IU/L, 共に $p < 0.001$)。PSL使用に寄与する因子として(多変量重回帰分析)、年齢(51歳未満, $p < 0.001$)、顕性黄疸($p = 0.008$)、AST (≥ 68 IU/mL, $p = 0.002$)、ALT高値 (≥ 112 IU/mL, $p = 0.036$)、Alb (3.97 g/dl 未満 $p = 0.025$)が抽出された。疾患レジストリを用いた、肝炎型PBCの頻度およびPSL使用に関する経時変遷の解析は、AIHとのオーバーラップ症例に対する臨床指針策定に有用であることが示唆された。

2) 原発性胆汁性胆管炎の予後評価に関する研究(梅村武司、山下裕騎)

汎用生化学検査(ALB, T-Bil)を用いた肝予備能評価法である初診時ALBI scoreを用いてPBCの肝予後予測が可能か、第16回PBC全国実態調査までに集積された登録症例の肝疾患予後をエンドポイントとした後ろ向き調査研究を開始した。

3) 原発性胆汁性胆管炎診療における非侵襲的肝線維化マーカーおよび肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究(梅村武司、城下

智)

肝硬度(FibroScan)と血清肝線維化マーカー(M2BPGi)が、PBCの病理病期診断(中沼分類)の代替検査として有用かを明らかにすることを目的とした。信州大学付属病院にて診断されたUDCA等の治療未介入なPBC患者74例(女性:84%、年齢中央値:64歳、組織学的診断例:69例、臨床的肝硬変進展例:5例)を対象とし、FibroScanによる肝硬度(LSM)および血清M2BPGiと病理病期診断(中沼stage)の相関を検討した。中沼stageとLSM間に($r = 0.501$, $P < 0.001$)、さらにLSMとM2BPGi間に($r = 0.606$, $P < 0.001$)相関を認めた。中沼stage ≥ 3 の診断において、 $LSM \geq 7.0$ kPaかつM2BPGi ≥ 1.00 COIをcut-offとした場合、感度/特異度/正確度は、0.58/0.82/0.74であり、LSMとM2BPGiの組み合わせはPBC患者の非侵襲的病期診断法として有用であった。

4) 原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの合併症予測能に関する研究(吉治仁志、浪崎正)

PBCにおいて、病態と腸肝軸との関連が注目されている。今回、PBCにおいて腸管透過性マーカーである血清可溶性CD163(sCD163)が症候化予測因子になり得るかを検討した。1991年1月から2019年6月に奈良医大消化器・代謝内科を受診したPBC患者325例のうちウルソデオキシコール酸(UDCA)投与前に血清sCD163が測定可能であった77例を対象とし、搔痒感、食道静脈瘤、黄疸などの合併症発症と血清sCD163値を含めた臨床病理学的因子との関係について検討を行った。77例の診断時平均年齢は 63.5 ± 9.8 歳、男性11例、女性66例であり、組織学的病期は、中沼stageで1/2/3/4:6/28/40/3例と分布しており、16例で合併症が発症した。合併症発症群では非発症群に比べ、sCD163値(31.4 ± 26.5 ng/mL vs 18.5 ± 13.5 ng/mL)は

有意に高値であった。ROC 解析で合併症発症に対する sCD163 の Cut off 値は 30.9 ng/mL (AUROC 0.64、感度 43.8%、特異度 86.9%) であり、コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、血清 sCD163 値のみが合併症発症に関連する因子として抽出された [リスク比 3.60 (1.31 - 9.91)、 $P < 0.05$]。血清 sCD163 による治療前腸管透過性の評価は、PBC 合併症の発症予測に有用である可能性が示唆された。

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

PBC 合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目的として、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、ゴレドロン酸との無作為化比較試験によって 2018 年 4 月より検証中である。2021 年 3 月で登録を終了し (50 例)、12 ヶ月後の骨密度変化率 (腰椎 L1-L4 および大腿骨近位部) で、ゴレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証する。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

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

日本人 PBC-GWAS (N=2,721)、欧米人 (N=7,706)、中国人 (N=1,118) PBC-GWAS を対象とし、種々の公開データベース (eQTL など) を用いることで、疾患感受性遺伝子領域の網羅的同定、causal variant と effector gene の同定、遺伝因子を介した疾患発症の分子機構の解析、疾患発症経路上の分子標的の同定などを試みた。a. 新たに 20 ヶ所の PBC 疾患感受性遺伝子領域を同定し、疾患感受性遺伝子領域は 60 ヶ所となった。そのほとんどは免疫関連分子であり、APC, TH1, TFH, TH17, B, TREG, 細胞内のシグナル伝達経路上に複数の分子標的候補が同定できた。b. 日本人

PBC 1953 症例と一般集団 3690 人のゲノムデータに対して、領域内遺伝率推定法によるゲノム解析を行い、日本人の新たな疾患感受性遺伝子 (STAT4, ULK4, KCNH5) を同定した。

c. X 染色体に新規疾患感受性遺伝子領域 (rs705904, $P=9.93 \times 10^{-8}$ GRIPAP1, TIMM17B, PQP1, PIM2, SLC35A2, OTUD5 遺伝子座が存在) を同定した。この遺伝子領域には FOXP3 遺伝子発現を制御するスーパーエンハンサー (GH0XJ048933) も存在し、X 染色体を介する重要な免疫調整機構の存在を見出した。

d. eQTL 解析や *in vitro* ゲノム編集を用いた解析により、chr. 11q23.1 領域の疾患感受性遺伝子の causal variant と effector gene が COLCA1/COLCA2 であることが明らかとなった。

このように本研究班とは独立した PBC-GWAS 研究によって大きな成果が得られており、これら PBC-GWAS 研究の結果を本研究班の成果と統合することによって、PBC の難病指定基準の改訂、医療費の節減、国民健康の増進が可能となることが期待される。

D. 考察および結論

以上の結果を今後 PBC 診療ガイドライン改訂に反映させる予定である。

E. 研究発表

各分担研究の項を参照。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究

研究分担者	伊佐山浩通	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学	教授
研究分担者	長谷川 潔	東京大学医学部肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	教授
研究協力者	田妻 進	J A尾道総合病院 病院長、広島大学	客員教授
研究協力者	露口 利夫	千葉県立佐原病院	院長
研究協力者	中沢 貴宏	名古屋市立大学医学部消化器・代謝内科	非常勤講師
研究協力者	能登原憲司	倉敷中央病院病理診断科	主任部長
研究協力者	森 俊幸	杏林大学消化器・一般外科	教授
研究協力者	鈴木 裕	杏林大学消化器・一般外科	准教授
研究協力者	島谷 昌明	関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科	教授
研究協力者	梅津守一郎	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	医長
研究協力者	八木真太郎	金沢大学肝胆膵・移植外科	教授
研究協力者	伊藤 孝司	京都大学肝胆膵・移植外科	助教
研究協力者	水野 卓	東京大学医学部消化器内科	助教
研究協力者	塩川 雅広	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座	助教
研究協力者	中本 伸宏	慶應義塾大学医学部内科学（消化器）	准教授
研究協力者	藤澤 聡郎	順天堂大学消化器内科	准教授
研究協力者	赤松 延久	東京大学医学部肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	講師
研究協力者	児玉 裕三	神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野	教授
研究協力者	上田 佳秀	神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野	特命教授

研究要旨：硬化性胆管炎に関しては①原発性硬化性胆管炎レジストリの充実と今後の付随研究の立案。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象（irAE）としての硬化性胆管炎の実態把握。③PSC の診断基準④PSC ガイドラインの改訂を計画している。レジストリへのこれまでの症例の登録と各施設での倫理申請、新規症例登録を進めている。これを基に全国調査を今後展開予定である。また、IrAE 硬化性胆管炎に関する研究懸隔を立案中である。PSC の診断基準、ガイドラインは来年度の課題である。

肝内結石症では、①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の調査。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態を把握を計画している。2017 年に行った全国調査で得られたデータを基に、二次性肝内結石の治療に関する短期・長期成績を明らかにする研究を立案している。また、原発性肝内結石からの発がんについても調査を予定しており、実態把握から治療方針の検討を行う予定である。

共同研究者

川上尚人(近畿大学腫瘍内科)

杉山晴俊(千葉大学消化器内科)

花田敬士(JA 尾道総合病院内視鏡センター)

芹川正浩(広島大学大学院医系科学研究科
消化器・代謝内科学)

中沼伸一(金沢大学肝胆膵・移植外科)

光山俊行(関西医科大学総合医療センター
消化器肝臓内科)

酒井新(神戸大学医学部附属病院消化器内
科)

奥村晋也(京都大学肝胆膵移植外科)

谷木信仁(慶應義塾大学医学部消化器内科)

栗田威(京都大学大学院医学研究科消化器内
科学講座)

横出正隆(京都大学大学院医学研究科消化器
内科学講座)

内藤格(名古屋市立大学肝・膵内科)

A. 研究目的

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリの成人及び小児例の登録を充実させ、実態を把握する。登録された症例を基にした付随研究により病態を明らかにして今後の治療法開発につなげていくことも目的とする。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象(irAE)としての硬化性胆管炎が増加してきているが、症例数や臨床像などの実態が明らかとはなっていないので、全国調査を実施して実態を把握する。将来的には臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていくことを目的とする。③PSCの診断基準改訂する④PSCガイドラインを改訂する。

肝内結石症では、①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の短期、長期成績を明らかにする。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態を把握する。

B. 研究方法

研究目的に応じた Working group(WG)を作成し、それぞれの WG で研究を推進する。

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG。レジストリへの成人及び小児例の登録を進める。胆道学会や小児例を診療している施設へ呼びかけを行う。レジストリ情報を基に全国調査を今後予定しているので、時期を決定して症例を解析する。また、病態把握のための付随研究を行うが、レジストリに関する WG で登録施設の把握、増加に向けての努力と付随研究のアイデアを討論し、研究を進める。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象(irAE)としての硬化性胆管炎研究 WG。irAE 硬化性胆管炎の実態調査を計画し、臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていく。次年度は倫理委員会の承認を得て調査開始が目標である。調査する施設を決定し、一次調査、二次調査を行い、症例を登録する。③PSCの診断基準改訂 WG、④PSCガイドライン改訂 WG。③、④に関しては来年度の改訂を目指しており、今年度中に改訂に向けての会議を招集し、担当者を決める。

肝内結石症 WG では、①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の短期、長期成績を明らかにすることために、前回 2017 年に行った全国調査で登録された 175 例について解析を行う。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態調査を行い、臨床像を明らかとして今後の治療や経過観察の方法などの方針を検討する。

(倫理面への配慮)

全国調査を行う場合には匿名化した上でデータを情報する。レジストリの場合には、個人情報も含めて収集しており、その取扱いに関しては、研究事務局から独立した個人情報管理者を設置し、厳重に管理することを実施計画書に記載している。

C. 研究結果

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG。レジストリにこれまでの全国調査で収集した 300 例超のデータを移行し、各施設での倫理委員会承認作業を進めている段階である。また、小児例を今回は収集する予定であり、小児 PSC の診療を行っている施設へ協力依頼を行っている。また、WG で現在研究のアイデアを募集している最中であり、収集データの有効な利用に向けて準備を整えている。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての硬化性胆管炎研究 WG。irAE 硬化性胆管炎の実態調査を計画し、臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていく。次年度は倫理委員会の承認を得て調査開始が目標である。③PSC の診断基準改訂 WG、④PSC ガイドライン改訂 WG。③、④に関しては来年度の改訂を目指しており、現在はまだ WG の編成を行ったのみである。

肝内結石症では、計画書を作成中であり、今後倫理審査を経て研究を開始する予定である。

D. 考察

原発性硬化性胆管炎は、症例数が増加傾向にあり、早期発見例が増えている。最近では腸内細菌叢との関係が注目され、治療的応用も検討されている。全国調査をレジストリで行うことにより、より容易に実態を把握でき、付随研究から治療的応用へ進めていきたい。

原発性肝内結石に関しては肝内胆管癌が萎縮した肝葉から発生すると考えており、実態が把握できたら、経過観察や予防的な手術などの方針を検討していく。二次性肝内結石に関しては、Modality が手術、経皮的治療から内視鏡的治療へと変遷してきている。これらの実態を把握し、今後のガイドライン作成などに役立つデータとなると考えている。

E. 結論

原発性硬化性胆管炎は未だに有効な治療法のない難病であるが、実態がだいぶ判明してきていることと、診療指針の策定により標準的な診療が可能となってきた。しかし、今後の有効な治療の検討など課題は多く残っている。また、最近問題となっている免疫チェックポイント阻害剤による irAE としての硬化性胆管炎が問題となっており、早急な実態把握と診療指針の策定が早急に望まれる。

肝内結石も指定難病ではなくなったが、変わらず診療には難渋しており、胆管癌発生を念頭に置いて治療・経過観察が重要である。また、増加傾向にある二次性肝内結石では、治療の実態把握がまだ不十分であり、今後の調査と効率的かつ安全な治療を提案していくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki S, Mori T, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Abe N, Isayama H, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H, Sakamoto Y. Predictive Factors for Subsequent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Associated with Hepatolithiasis-Japanese National Cohort Study for 18 Years. *Journal of Gastroenterology*. 2021 Accepted.
2. Deneau MR, Mack C, Perito ER, Ricciuto A, Valentino PL, Amin M, Amir AZ, Aumar M, Auth M, Broderick A, DiGuglielmo M, Draijer LG, Tavares Fagundes ED, El-Matary W, Ferrari F, Furuya KN, Gupta N, Hochberg JT, Homan M, Horslen S, Iorio R, Jensen MK, Jonas MM, Kamath BM, Kerkar N, Kim KM, Kolho KL, Koot BGP, Laborda TJ, Lee CK,

Loomes KM, Martinez M, Miethke A, Miloh T, Mogul D, Mohammad S, Mohan P, Moroz S, Ovchinsky N, Palle S, Papadopoulou A, Rao G, Rodrigues Ferreira A, Sathya P, Schwarz KB, Shah U, Shteyer E, Singh R, Smolka V, Soufi N, Tanaka A, Varier R, Vitola B, Woynarowski M, Zerofsky M, Zizzo A, Guthery SL. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index: A Prognostic Tool for Children. *Hepatology*. 73:1074-1087. 2021.

3. Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S, Okazaki K; collaborators. Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. *Dig Liver Dis*. 2021 Online ahead of print.

4. Watanabe T, Nakai Y, Mizuno S, Hamada T, Kogure H, Hirano K, Akamatsu N, Hasegawa K, Isayama H, Koike K. Prognosis of Primary Sclerosing Cholangitis According to Age of Onset. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021 Online ahead of print.

2. 学会発表

Arizumi T, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Takikawa H, Tanaka A and Japan PSC Study Group (JPSCSG). The association of UDCA treatment with long-term outcome and biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. AASLD (2020. 11.16, Digital Experience)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

門脈血行異常症に関する調査研究

研究分担者 鹿毛 政義 久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門
客員教授

研究要旨：本研究は、稀少疾患である門脈血行異常症（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の改善を目的とする。

平成30年度に作成された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、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。現在、このガイドラインを元に診断・治療した症例を登録し、定点モニタリング、門脈血行異常症患者のデータベース化(EDC化)の作業を継続している。このような疫学研究を通して、今年度も門脈血行異常症の臨床疫学特性が明らかにされた。疫学調査の課題であった登録数の増加と蓄積は、諸研究機関の協力により、協力医療機関の数が拡大した。今後登録数の増加が見込まれ、精度の高い疫学研究が期待される。

従来、本分科会の研究の対象は主に成人であった。今年度は、小児期の門脈血行異常症と新たにFontan術後肝臓合併症(FALD)を対象とした研究に着手した。2021年3月に、FALDに関する1次調査が行われた。本分科会は小児のガイドライン作成を目標としている。将来小児のガイドラインの作成に際し、本分科会の研究成果が反映されるものとする。今後小児領域に関連する諸研究機関との連携し、実態調査を進めていきたい。

門脈血行異常症のエキスパートを紹介するシステム構築について検討を行った。システム構築の目的は、エキスパート紹介による診療の質の向上と迅速化である。本邦のみならず世界においても門脈血行異常症の診断や治療が行なえるエキスパートは少ない。このインターネットを介したシステムにて、医療従事者のみならず患者や家族にとっても有益な情報をスムーズに提供したい。今後構築へ向けて検討を進めていく予定である。

A. 研究目的

本研究は、稀少疾患であるバッドキアリ症候群(BCS)、特発性門脈圧亢進症(IPH)、肝外門脈閉塞症(EHO)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の改善を目的とする。従来、

門脈血行異常症の研究は、主に成人を対象としたものであった。今年度からは、小児期の門脈血行異常症ならびに移行期医療の研究にも取り組み、小児の診断と治療のガイドライン作成を目指す。また、門脈血行異常症のエキスパートを紹介するシステム

の構築を行う。システム構築の目的は、門脈血行異常症のエキスパート紹介による診療の質の向上と円滑化である。

B. 研究方法

平成 30 年作成された門脈血行異常症の診断と治療のガイドラインをもとに門脈血行異常症の症例を登録し、予後まで評価する体制づくり、定点モニタリング調査のデータベース化（EDC 化）を継続して行う。

疫学調査においては、大阪市立大学公衆衛生学講座（研究分担者：大藤さとこ）にて、引き続き、大規模疫学調査を実施してもらい、本邦における成人ならびに小児の門脈血行異常について検討を行う。

移行期医療については、小児期発症の門脈血行異常症と Fontan 関連肝疾患（FALD）を新たな研究対象とし、と FALD の実態調査の体制作りを諸学会や研究会の協力と連携のもと研究を進める。

門脈血行異常症の病因・病態の解明を目的とした研究ができるように、検体保存センターにおいては、検体の登録、確保と管理を引き続き行う。

（倫理面への配慮）

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

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

C. 研究結果

1. 門脈血行異常症のレジストリと定点モニタリング調査の進捗状況

東京医科大学の古市好宏を中心に定点モニタリングの EDC 化が行われ、運用されている。2019 年に調査を開始し、2 年が経過した現時点での登録数は 48 人（IPH：18 人、EH0：6 人、BCS：24 人）であり、徐々に増加しているが、十分な症例数ではない。2021 年以降は協力医療機関を 34 施設に拡大することが出来たので、今後登録数の蓄積を積極的に進める。

2. 門脈血行異常症に関する全国疫学研究

疫学研究により、門脈血行異常症患者の IPH、EH0、BCS、それぞれの患者の臨床疫学特性が明らかにされた。例えば BCS 患者 24 人の検討したところ、男性は 15 人

（63%）、年齢は 28～68 歳（中央値 47

歳）、喫煙者 4 人（24%）、飲酒者 5 人

（31%）が明らかになった。BCS 患者の飲酒歴、喫煙歴の高さが示され、新しい知見が得られた。

新規 FALD の全国疫学調査は、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費

「FALD（Fontan 術後肝臓合併症）のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」（班長：考藤達哉）との共同研究が開始された。調査は、全国の当該診療科 11, 163 科から病床規模別に層化無作為抽出法にて 3, 558 科を選定し、2021 年 3 月に 1 次調査を開始した。今後 FALD の有病者数の推定や臨床疫学特性の把握が期待できる。

3. 小児期発症の門脈血行異常症の実態調査

今年度からの新たな取り組みとして、小児の門脈血行異常症患者に関する研究を開始した。目的は小児患者の診療や治療の指針となるガイドラインの作成である。対象疾患は、小児の門脈血行異常症患者と新た

に加えた FALD である。これらの疾患は成人と比して、更に希少であり、その実態は明らかにされていない。患者の実態調査を行うには、小児の肝疾患に関連する諸学会や研究会の協力が必須の要件となる。小児の門脈血行異常症については、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（班長：仁尾正記）ならびに日本小児脾臓・門脈研究会本研究会（代表世話人：仁尾正記）の協力が得られた。具体的には、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）への参加を呼びかけたところ、新たに 12 施設の参加意思表示施設を把握できた。

FALD については、前記のように考藤班の協力のもとに 1 次調査を開始した。

4. 門脈血行異常症のエキスパートを紹介するシステムの構築

専門医への紹介システムの構築について、令和 2 年 1 月の総会において当時分科会長橋爪 誠と赤星朋比古からの提言があった。厚労省の要望でもあることを踏まえ、システム構築へ向けた検討を開始した。今後の本分科会の活動の 1 つの柱と位置づけたい。システム構築の目的は、診断や治療に困難を感じた臨床医が、門脈血行異常症のエキスパートにスムーズにコンサルトないし患者を紹介できるネットワーク環境の創出である。具体的には門脈血行異常症のエキスパートの臨床医、すなわち日本門脈圧亢進症学会技術認定医（BRT0 や TIPS などの IVR、内視鏡治療、外科手術など）が、どこの施設にいるかの調査を実施する。そして、得られた情報を本研究会や日本門脈圧亢進症学会のホームページに掲載し、臨床医や一般市民に情報を提供してはどうか、などのアイディアが出された。

D. 考察

門脈血行異常症に関する情報は、難病センターホームページに掲載され、医療従事者のみならず一般市民からもアクセスできる環境が整ってきた。とりわけ門脈血行異常症の診断・治療に関するガイドライン

（2018 年大改訂版）は、無料で閲覧可能であり、広く医療従事者が利用できるものとなった。また、一般市民も、疾患の概要、公費助成等の有無が確認できるようになった。

今年度は、小児の門脈血行異常症および移行期医療についても取り組みを開始した。門脈血行異常症の研究は、主に成人を対象としたもので、小児の診断、治療に関するガイドラインはない。今年度は小児期発症の門脈血行異常症と Fontan 関連肝疾患（FALD）とし、実態調査の体制作りを諸学会や研究会の協力得て進めてきた。今後実態調査を起点に、疫学調査、定点モニタリングの EDC 化を通して、小児の門脈血行異常症の臨床疫学特性を明らかにしていきたい。

エキスパートを紹介するシステムの構築は、医療従事者のみならず患者や家族にとっても有益な情報提供システムと考えられる。今後構築へ向けて活動を継続していく予定である。

E. 結論

今年度の分科会の活動を纏めると、門脈血行異常症の疫学調査、定点モニタリングの EDC 化が軌道に乗り、課題であった登録症例数の増加も期待できるようになった。また新たに取り組みを開始した小児の門脈血行異常症の実態調査体制が整いつつある。小児のガイドラインの作成を目指し、今後関連する諸学会や研究会との連携を深め、実態調査を進めていきたい。その研究成果は移行期医療の向上に資するものと期

待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Zen Y., Kondou H., Nakazawa A., Tanikawa K., Hasegawa Y., Bessho K., Imagawa K., Ishige T., Inui A., Suzuki M., Kasahara M., Yamamoto K., Yoshioka T., Kage M., Hayashi H. Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency. *Hepatol Res*, 50, 6, 754-762, 2020.
2. 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((R)) 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.
3. Oeda S., Takahashi H., Imajo K., Seko Y., Kobayashi T., Ogawa Y., Moriguchi M., Yoneda M., Anzai K., Irie H., Sueoka E., Aishima S., Kage M., Itoh Y., Eguchi Y., Nakajima A. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST score to identify non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Comparison between M and XL probes. *Hepatol Res*, 50, 7, 831-839, 2020.
4. Fukushima M., Miyaaki H., Sasaki R., Haraguchi M., Miura S., Ishimaru H.,

Hidaka M., Okudaira S., Eguchi S., Futakuchi M., Kusano H., Kage M., Nakao K. Inferior Vena Cava Anomalies with Portal Vein System Continuation Presenting as Portal Hypertension with a Long-term Follow-up. *Intern Med*, 59, 22, 2897-2901, 2020.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

急性肝不全（劇症肝炎）に関する研究

研究分担者	持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	教授
同	井戸 章雄	鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病	教授
同	大平 弘正	福島県立医科大学消化器内科	教授
同	長谷川 潔	東京大学肝胆膵外科人工臓器・移植外科	教授
研究協力者	阿部 雅則	愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科	教授
同	安部 隆三	千葉大学集中治療医学	准教授
同	乾 あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	部長
同	井上 和明	国際医療福祉大学成田病院消化器科	病院教授
同	笠原 群生	国立成育医療研究センター臓器移植センター	センター長
同	加藤 直也	千葉大学消化器内科	教授
同	玄田 拓哉	順天堂大学静岡病院消化器内科	教授
同	坂井田 功	山口大学消化器病態内科	教授
同	清水 雅仁	岐阜大学第一内科	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	茶山 一彰	広島大学消化器・代謝内科	教授
同	寺井 崇二	新潟大学消化器内科学分野	教授
同	中山 伸朗	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	准教授
同	吉治 仁志	奈良県立医科大学 消化器・代謝内科	教授
研究代表者	田中 篤	帝京大学医学部内科学講座	教授

研究要旨：全体研究としては、2019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 227 例（非昏睡型 133 例，急性型 54 例，亜急性型 40 例）と LOHF 5 例が登録された。2019 年の症例も 2010~2018 年の症例と同様に、2009 年までの肝炎症例と比較すると、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していた。しかし、免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の再活性化例が再上昇しており、予防のための啓発の重要性が再認識された。治療および予後に関しては、2018 年までの症例と著変がなかった。WG 研究としては、2019 年に発症した acute-on-chronic liver failure (ACLF) の全国調査、副腎皮質ステロイド大量投与の安全性と有用性、On-line HDF の標準化に向けた研究を継続し、急性肝不全の診断、治療、予後予測の標準化に向けた個別研究が実施された。

A. 研究目的

劇症肝炎分科会は、2011 年に発表した「急性肝不全の診断基準」に準拠して、「急性肝不全および LOHF の全国調査」を平成 23 年以降実施している。また、2018 年に発表した「ACLF の診断基準（案）」に準拠して、「ACLF とその類縁病態の全国調査」を平成 30 年度以降実施している。令和 2 年度は 2019 年に発症したこれら疾患

を集計し、わが国における急性肝不全の実態を検討した。また、ワーキンググループ (WG) としては、診断基準を検討する WG-1、副腎皮質ステロイドの意義を検討する WG-2、人工肝補助療法を標準化する WG-3、小児の急性肝不全の実態を解析する WG-4 が活動を続けている。さらに、個別研究としては劇症肝炎の診断、治療法、予後予測、肝移植の検討などの臨床

研究を行った。

B. 研究方法と成績

1. 急性肝不全、LOHFの全国調査（持田研究分担者、中山研究協力者）

2019年に発症例の全国調査を実施し、急性肝不全227例（非昏睡型133例、急性型54例、亜急性型40例）とLOHF5例が登録され、肝炎症例は189例（非昏睡型113例、劇症肝炎急性型36例、亜急性型37例、LOHF3例）で、前年までより非昏睡型が少なかった。肝炎以外の症例が43例（非昏睡型20例、急性型18例、亜急性型3例、LOHF2例）であった。2019年の症例も2010~2018年の症例と同様に、2009年までの肝炎症例に比較すると、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと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、免疫抑制・化学療法による再活性化例は、HBs抗原陽性が3例、既往感染が2例で、リツキシマブを含む化学療法が誘因の症例はなかったが、既往感染例でオビヌツウマブによる症例が登録された。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2018年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が2例（1.8%）、急性型が7例（19.4%）、亜急性型が10例（27.0%）、LOHFが1例（33.3%）で、肝炎以外の症例は5例（11.6%）で行われていた。

1. WG-1 研究報告（持田研究分担者、中山研究協力者）

2019年に発症したACLFとその類縁病態の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53例、拡大54例、疑診23例、拡大疑診11例の計141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54.7%、拡大例は44.4%、疑診例は65.2%、拡大疑診例は90.0%であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が確診例は35.8%、拡大例は60.9%で最も多かったが、拡大例は

18.5%、拡大疑診例は27.3%と少なく、前者は感染症が25.9%、後者は消化管出血が45.4%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36.9%、疑診例64.8%、拡大例43.5%、拡大疑診例72.7%であった。以上の成績は2017~18年の症例を対象とした前年の全国調査と同等であった。

2. WG-2 研究報告（坂井田研究協力者、加藤研究協力者）

坂井田研究協力者は、2010~15年に発症した急性肝不全とLOHF症例のうち肝移植を実施した167例を対象に、移植前の副腎皮質ステロイド投与が予後に与える影響を検討した。投与によって肝移植後の死亡率は増悪しないが、感染症の合併率が高くなる傾向があり、感染症合併例では発症から肝移植までの期間とステロイド投与から肝移植までの期間および昏睡出現から移植までの期間が長期であった。これらから2週程度の副腎皮質ステロイドの投与は、肝移植後の予後に影響しないことが明らかになった。

加藤研究協力者は、2010~15年に発症した急性肝不全とLOHF症例のうち、自己免疫性である144例を対象に、感染症の実態と副腎皮質ステロイドの投与状況との関連で解析した。副腎皮質ステロイドは97%で投与され、感染症は26%で見られた。感染症は肝不全が高度の症例で見られ、感染症併発例の救命率は非併発例よりも低値であった。副腎皮質ステロイド開始から感染症発症までに期間は中央値が18.5日であった。従って、坂井田研究協力者の検討と同様に、2週間程度の副腎皮質ステロイドの投与は、予後に影響を与えないことが示された。

3. WG-3 研究報告（井上研究協力者、安部研究協力者）

井上研究協力者はWGで討議したonline血液透析濾過（HDF）の標準化に関して、構成員の意見をまとめて、これを日本肝臓学会の和文誌に発表した。

安部研究協力者は日本消化器病学会、日本肝臓学会の役員、評議員の所属施設および救急科専門医指定施設、救命救急センターを対象に、2018~20年に各施設で診療した昏睡型急性肝不全例に関して、人工肝補助療法の実施状況のアンケート調査を行う研究計画を発表した。

4. WG-4 研究報告（笠原研究協力者，乾研究協力者，長谷川研究協力者，中山研究協力者）

2016年以降に発症した小児の急性肝不全の全国調査を，日本小児肝臓研究会，日本小児救急医学会，日本小児栄養消化器肝臓学会，日本肝移植学会，日本小児外科学会を対象に実施している。2016~17年に発症した64例が登録され，その解析が開始されている。

また，**笠原研究協力者**はわが国に最も症例数の多い国立成育医療研究センターでの治療成績を発表し，専門施設への紹介のタイミング，成因に精査も含めた急性管理法の構築が課題であることを示した。

5. 個別研究

井戸研究分担者は，HGFの臨床応用に向けた準備を行っている。その治療効果を向上させるために，急性肝不全の病態を明確にする必要があり，アセトアミノフェン誘導急性肝障害モデルマウスを用いて，その修復期における肝マクロファージの動態を解析した。

加藤研究分担者は，急性肝不全における細胞死の動態を解析するために，サイトカインなどの血中バイオマーカーを測定した。ネクロプトーシスのマーカーとしてはRIPK3の有効性を，TNF- α ，IL-6，IL-1 β ，HGF，cCK18，CK18などとの関連で報告した。また，自己免疫性急性肝不全の病態と肝組織像に関する新たな検討も開始した。

玄田研究協力者は，2007年3月から2017年3月までに脳死肝移植待機リストに登録された成人の急性肝不全264例を解析し，脳死肝移植の実施に寄与する因子は改正臓器移植法施行のみで，2010年以降の脳死移植施行率はそれ以前の4倍となっていることを示した。また，待機死亡に寄与する因子は年齢，昏睡度，INRであることも報告した。また，**清水雅仁協力者**は，肝移植適応評価のスコアリングシステムを再検討を行っている

滝川研究協力者は，自己免疫性と薬物性の急性肝不全の鑑別することを目的に，それぞれ43例と30例の臨床像を解析し，簡易RUCAMとIAIHスコアが病初期におけるDILIとの鑑別診断に有用である可能性を報告した。また，**阿部研究協力**

者も，特に自己免疫性急性肝不全に関して，病診連携を構築する試みを進めている。

茶山研究協力者は，ヒト肝細胞キメラマウスを使用した急性肝不全モデルで，CTLA4-Igを投与することで，肝炎の抑制できることを明らかにした。6例のB型急性肝炎にCTLA4-Igを投与し，5例で改善がみられたことを報告した。

寺井研究協力者は，ACLFとその類縁病態である拡大例の臨床像を解析し，FIB-4はACLFの重症度スコアであるCLIF-Cスコアと関連し，4.22以上の症例ではACLFに移行する頻度が高いことを報告した。また，**吉治研究協力者**は，ACLFの病態をエンドトキシンとの関連で解析した。

結 論

わが国の急性肝不全，LOHFではウイルス性症例，特にB型症例が減少しており，2018年には免疫抑制・化学療法による再活性化例も減少していたが，2019年には再度増加した。再活性化による重症肝炎の予防のための啓発活動は継続する必要がある。また，増加している自己免疫性症例，薬物性症例，成因不明例の実態を解析し，治療法の標準化を充実させる必要がある。また，ACLFの全国調査もさらに推進しなければならない。

2. 健康危険情報

2019年に発症した急性肝不全，LOHFには薬物性症例，免疫抑制・化学療法による再活性化症例など，医原病と見なされる症例が含まれていた。

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

肝移植に関する研究

- 研究分担者 江川 裕人 東京女子医科大学外科学講座肝胆膵外科学分野 教授
研究分担者 長谷川 潔 東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、
人工臓器・移植外科 教授
研究協力者 八木真太郎 金沢大学肝胆膵・移植外科 教授
研究協力者 赤松 延久 東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、
人工臓器・移植外科 准教授
研究協力者 玄田 拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 教授
研究協力者 笠原 群生 国立成育医療研究センター臓器移植センター
センター長
研究協力者 小木曾智美 東京女子医科大学消化器内科 講師
研究協力者 上田 佳秀 神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野 教授

研究要旨：PBC 分担班、PSC 分担班と連携を取りながら肝移植の視点で調査研究を行う。
具体的には PBC 移植例の前向き登録研究、および PSC 後ろ向き登録研究に引き続き、PSC
移植例の前向き登録研究を行う。

共同研究者 吉住 朋晴（九州大学）
場合はオプトアウトにより家族による拒否の機会を確保する。

A. 研究目的

PBC、PSC の長期成績向上を目指す。

B. 研究方法

- 1) 現在進行中の PBC 前向き調査研究継続、
- 2) PSC 後ろ向き研究（令和 3 年 2 月論文掲載）
- 3) PSC 前向き研究または再発症例二次調査研究

（倫理面への配慮）

前向き研究においては個々の患者ごとに個人情報取り扱いについてすべて説明し承諾を得る。二次調査研究においては、原則的に個別に承認を得るが死亡などで不可能な

C. 研究結果

令和 3 年 1 月 20 日第一回肝移植分科会を開催した。分科会長江川裕人、副会長長谷川潔、八木真太郎、赤松延久、玄田拓哉、小木曾智美、上田佳秀、吉住朋晴の会員全員が出席した。

式次第

- 分科会長挨拶 江川裕人
- 自己紹介
- PSC 調査 東京大学 赤松延久
- PSC 新たな知見 神戸大学 上田佳秀
- PBC 肝移植後予後調査研究進捗報告 東京女子医大 江川裕人
- 今後の活動について

- 閉会挨拶 東京大学長谷川潔先生

D. 考察

- 日本肝移植学会と連携しながら、上田先生をチーフとして、肝移植患者におけるPSCの自己抗原の探索を多施設共同研究として進めていく。
- PBCの多施設共同研究に関しては江川先生をチーフとし、2016年以降の各施設の症例の積極的な登録をお願いする。倫理委員会の準備状況で多少の登録期間延長は可能であるので、倫理申請を進めていただく。オンラインでのデータ収集を工夫する。
- 各分科会との肝移植のキーワードで連携。
- 若手医師の分科会への参加を進める。

E. 結論

関連分科会と連携しながら研究を進める。若い内科の先生方に参加していただき肝臓移植に興味を持ってもらい肝臓移植内科医を育成する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, Ohdan H, Yoshizawa A, Kokudo N, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H. Donor age (≥ 45 years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - a multicenter retrospective study. *Transpl Int.* 2021 Feb 24. doi: 10.1111/tri.13852.

2. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Outcome of patients with acute liver failure awaiting liver transplantation in Japan. *Hepatol Res.* 2020 Oct;50(10):1186-1195.

3. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH, Fernández-Ruiz M, Humar A. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant.* 2020 Jul;20(7):1773-1779.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

自己免疫性肝炎患者レジストリ構築に関する研究

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

研究要旨： 過去に実施された自己免疫性肝炎（AIH）の全国調査では、AIHの病態との現状に加えAIHの診断時期による違いについても明らかとされ、AIH診療ガイドラインに反映されてきた。一方で、本邦のAIH患者の長期予後や治療に伴う合併症については不明な点も多い。希少疾患であるAIHの病態解明や治療法の確立を目的に、AIH患者レジストリの構築を計画した。

共同研究者

高橋敦史（福島県立医科大学）
田中 篤（帝京大学）
銭谷幹男（国際医療福祉大学）
阿部雅則（愛媛大学）
高木章乃夫（岡山大学）
鈴木義之（虎の門病院）
城下 智（信州大学）
有永照子（久留米大学）
姜 貞憲（手稲溪仁会病院）
中本伸宏（慶応義塾大学）
小池和彦（東京慈恵医大附属第三病院）
乾あやの（済生会横浜市東部病院）
原田憲一（金沢大学）

来のAIHとは異なる臨床像が明らかとなった。さらに2009-2013年発症AIHの全国調査では、急性発症型では慢性肝炎と違った病理織像を示すことが明らかとなり、2014-2017年発症AIHの全国調査では、急性発症型のAIHの頻度が増加していることが明らかとなった。本邦のAIHの病態および病型の解明には、過去の全国調査の結果を含めた患者レジストリの構築が不可欠であることから、その構築が目的である。レジストリ構築により、本邦のAIH病態や診療実態が明らかとなり、また海外のAIHとの病像の差異を明らかにすることが可能となる。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）は以前から慢性活動性肝炎を示す病態（慢性発症型）として報告され、組織学的にも慢性肝炎の特徴である門脈域の線維性拡大と形質細胞を含む単核球の浸潤とインターフェイス肝炎像が特徴とされている。2006-2008年に発症したAIH患者の全国調査では、慢性肝炎所見を伴わず急性肝炎の様に発症する症例（急性発症型）やIgG低値といった従

B. 研究方法

① レジストリ運営・管理体制：レジストリ運営管理委員会を設置する。委員会は厚生労働省科学研究費（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 班長 帝京大学医学部 内科学講座 田中 篤）のAIH分科会（分科会長 福島県立医大消化器内科学講座 大平 弘正）のメンバー（別添）と班長 田

中 篤により構成される。データ登録項目の追加・削除については、運営管理委員会で決定される。データセンターの運営はEPクルーズ株式会社により行われる。

- ② 研究協力機関：全国の日本肝臓学会認定施設など。AIH患者に関する情報・診断時肝組織プレパラート提供のみを行う。
- ③ レジストリ登録項目 AIH患者データの入力項目（診断時、治療開始時、治療1、3、6、12、24、36、60、120、180か月後、最終観観察時）は以下の通り。

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）、血液検査所見：ALB、AST、ALT、GTP、TB、DB、LDH、CK、Na、Crea、CRP、AFP、NH₃、HGF、PLT、WBC、RBC、FDP、D-dimer、PT、HPT、 γ glob、IgG、IgM、ANA、ASMA、LKM-1、AMA、AMAM2、HLA、HBsAg、HBsAb、HBcAb、HCVAb、HCVRNA、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）、肝硬変徴候、肝線維化検査成績、骨密度、タナー段階、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、その他）、治療経過、悪性腫瘍の有無、治療前後の合併症、転帰。

- *患者の肝病理プレパラートは、各施設より福島医大に集積されデジタル化処理後にレジストリに登録される。
- *データの入力はEDCシステムを利用し、ウェブ上で行われる。データの管理はEPクルーズ株式会社により行われる。
- *集積データは厚生労働省難治性肝胆道系疾患研究班 AIH分科会の運営委員会のメンバーと運営管理のEPクルーズ株式会社の担当者のみがアクセス可能である。また、集積データは共同研究機関の国際自己免

疫性肝炎研究グループ（International Autoimmune hepatitis study group）の担当者にも供与される。

- *過去のAIH全国調査のデータについても、レジストリに移行する。

（倫理面への配慮）

本研究は既存の診療録情報（または、通常行われている診療の情報）を収集して解析するのみであり、研究対象者に特段の不利益は生じない。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、文書による同意に代えて、研究の実施についての情報を公開する。公開の方法は、研究の意義、目的、方法、研究に関する問い合わせ窓口等を記載した公開文書を作成し、研究参加施設のホームページに掲載する。この情報公開文書には、研究に参加したくない場合は問い合わせ窓口申し出れば良いことを明記する。現在、本研究については福島県立医科大学倫理委員会の承認申請中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Torimura T, Yoshizawa K, Takaki A, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H. Increasing incidence of acute autoimmune hepatitis: a nationwide survey in Japan. *Sci Rep.* 10(1):14250, 2020
- 2) Takahashi A, Abe M, Yasunaka T, Arinaga-Hino T, Abe K, Takaki A, Torimura T, Zeniya M, Yoshizawa K, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H, Ohira H. Quality of life among patients

with autoimmune hepatitis in remission: A comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 99(43): e22764, 2020

- 3) Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya, M, Abe M, Arinaga-Hino T, Torimura T, Yoshizawa K, Takaki A, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H. Differences in autoimmune hepatitis based on inflammation Localization. *Medical Molecular Morphology*. 54:8-13, 2021

2. 学会発表

- 1) 高橋敦史, 阿部和道, 大平弘正. 自己免疫性肝炎の再燃要因 第106回日本消化器病学会総会(ワークショップ) (誌上発表)
- 2) 高橋敦史, 阿部雅則, 大平弘正. 自己免疫性肝炎患者の生活の質 第56回日本肝臓学会総会(ワークショップ) 大阪 2020年8月28日
- 3) 高橋敦史, 田中篤, 大平弘正. 自己免疫性肝炎におけるアザチオプリン投与例の特徴 (パネルディスカッション) 第43回日本肝臓学会東部会 (Web) 2020年12月3日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

免疫チェックポイント阻害薬による肝障害

研究協力者 阿部 雅則 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学 准教授
研究協力者 城下 智 信州大学医学部内科学第二 准教授
研究協力者 高橋 敦史 福島県立医科大学消化器内科 准教授
研究分担者 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
研究協力者 常山 幸一 徳島大学大学院疾患病理学分野 教授

研究要旨：自己免疫性肝炎との鑑別が必要な免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う肝障害の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に多施設共同研究を開始した。2021年1月現在で32例の臨床情報を集積した。現在、症例集積中であり、今後は病理学的特徴についても検討する予定である。

共同研究者

近藤 泰輝（仙台厚生病院大学）

中本 安成（福井大学）

トを提供していただき、臨床像と肝病理組織像を解析する。（福島県立医科大学倫理委員会 整理番号 一般 2019-137）

A. 研究目的

近年、様々な悪性腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が使用され、その有用性が明らかになる一方、多彩な有害事象が報告されている。とくに、免疫の活性化に伴い自己免疫疾患様症状が生じることがあり、免疫関連有害事象（irAE）と呼ばれている。肝臓はirAEの頻度が高い臓器であり、自己免疫性肝炎（AIH）は鑑別すべき疾患として重要である。

今回、ICIに伴う肝障害の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に、多施設共同研究を計画した。

B. 研究方法

ICI治療後に肝障害が出現し、肝生検が施行された患者について、研究参加施設から調査票（患者診療情報）、肝病理プレパラター

C. 研究結果

2021年1月現在で3施設から32例の臨床情報を集積した。原疾患は肺がん21例、悪性黒色腫7例、腎・泌尿器系がん4例。投与開始から肝障害出現までは103日（中央値）。起因薬物はニボルマブ21例、ペンブロリズマブ5例、イピリムマブ2例、イピリムマブ+ニボルマブ4例。CTCAE gradeはGrade 1 14例、Grade 2 4例、Grade 3 10例、Grade 4 例。Grade 3以上の14例では、イピリムマブ、イピリムマブ+ニボルマブ使用例が多く、投与開始から肝障害出現までは86日（中央値）だった。IgG 1700mg/dl以上の上昇は3/23例、抗核抗体陽性は3/13例にみられた。

D. 結論

ICIによる肝障害の特徴について多施設

共同研究を開始した。現在、症例集積中であり、今後は肝病理学的特徴についても解析を行う予定としている。

3. その他 なし

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 砂金光太郎、阿部雅則、日浅陽一：免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害の検討. 第56回日本肝臓学会総会ワークショップ（大阪市、2020年8月28日）
 - 2) 阿部雅則、吉田理、日浅陽一：PBC患者のQOL評価尺度としてのPBC-10の妥当性の検討. 第56回日本肝臓学会総会ワークショップ（大阪市、2020年8月28日）
 - 3) 高橋敦史、阿部雅則、大平弘正：自己免疫性肝炎の生活の質. 第56回日本肝臓学会総会ワークショップ（大阪市、2020年8月28日）
 - 4) 阿部雅則、吉田理、渡辺崇夫、中村由子、砂金光太郎、行本敦、田中孝明、小泉洋平、徳本良雄、廣岡昌史、日浅陽一：原発性胆汁性胆管炎の健康関連QOL評価におけるPBC-10の妥当性：validation study. 第24回日本肝臓学会大会（神戸市、2020年11月5日）

F. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

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

自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎のオーバーラップの特徴
-自己免疫性肝炎全国調査(2018年)より-

研究協力者 有永 照子 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 准教授

研究要旨：自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性胆管炎(PBC)のオーバーラップ(OS)の特徴を明らかにするためにAIH全国調査(2018年)のデータを用いて解析した。2014年1月から2017年12月に新規に診断されたAIH 884例のうち、PBCの特徴である①抗ミトコンドリア抗体陽性、②ALP値>正常上限の2倍、あるいはγGTP値>正常上限の5倍、③組織学的な胆管病変、のうち2項目を満たすものをOSとして抽出し、OS 131例(15.7%)とAIH 704例を比較した。発症年齢や性別に差はなかった。OSは、診断時データでは、ALP値、γGTP値以外ではPT-INRとIgG値が有意に高く、自己免疫疾患の合併が多かった。組織学的には肝硬変が有意に多く、胆管病変以外ではロゼット形成と形質細胞浸潤が多かった。治療はいずれもプレドニゾロンが約85%で、開始量、維持量、パルス治療率も差はなかった。ウルソデオキシコール酸の治療率、投与量はOSで有意に高かった。治療反応はALT値とIgG値はOS、AIHともに改善したが、ALP値、γGTP値の改善はOSで明らかに悪かった。OSはAIHに比べ肝硬変への進展が多く、治療の工夫が必要であると思われた。

共同研究者

高橋 敦史 (福島県立医科大学)

高木 章乃夫 (岡山大学)

十河 剛 (済生会横浜市東部病院)

乾 あやの (済生会横浜市東部病院)

藤澤 知雄 (済生会横浜市東部病院)

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性胆管炎(PBC)のオーバーラップ(OS)は独立した概念ではなく主たる病態に分類されるべきであると2011年にIAIHGは提唱している。しかし、実臨床では2つの特徴を併せ持つ疾患群がある。そこで、今回はAIH全国調査(2018年)により得られた多数例を用いてOSの特徴を明らかにすることを目的に解析した。

B. 研究方法

日本肝臓学会理事、評議員が所属する施設へ調査票を配布し2014年1月から2017年12月に新規に診断されたAIH 884例が登録された。そのうち、PBCの特徴である①抗ミトコンドリア抗体陽性、②ALP値>正常上限の2倍、あるいはγGTP値>正常上限の5倍、③組織学的な胆管病変、のうち2項目を満たすものをOSとして抽出し、疫学、臨床データ、治療と効果を他のAIHと比較した。なお、HBs抗原陽性例、HCVRNA陽性例は除外し、①②③のうちデータが1項目しかない例も除外した。OS 131例、AIH 704例を対象とした。

(倫理面への配慮)

対象とした AIH 全国調査は各施設で患者を符号化し特定できない状態で登録されたもので提供されたデータも特定できない状態で統計処理をおこなった。また、当研究は久留米大学倫理委員会で審査をうけ承認された。(No. 20121)

C. 研究結果

1) 疫学

診断時平均年齢は 60.1 歳、F:M=699:136 で年齢、性別は両群間に差は無かった。診断時スコアは改訂版 (OS vs AIH=13.0 vs 15.2, $p<0.0001$) で OS が有意に低かったが、簡易版では差がなかった。

2) 生化学データ・合併症

診断時データは、ALP 値 (U/L) (OS vs AIH=808.0 vs 470.2, $p<0.0001$)、 γ GTP 値 (U/L) (352.6 vs 196.2, $p<0.0001$) 以外では PT-INR (1.21 vs 1.16, $p=0.0028$) と IgG 値 (mg/dL) (2,437 vs 2,196, $p=0.0006$) が OS で有意に高かった。HLA DR は検査数が少なかったが、DR2 (11.8% vs 7.3%)、DR4 (61.1% vs 62.5%) と差はなかった。合併症は自己免疫疾患 (33.3% vs 22.7%, $p=0.0136$) が有意に多く、悪性腫瘍 (10.2% vs 9.5%) は差がなかった。

3) 組織学的検討

OS は肝硬変 (12.4 vs 7.1, $p=0.0154$) が多く、脂肪肝は少なかった (9.6% vs 17.2%, $p=0.0335$)。胆管病変 (82.1% vs 10.9%, $p<0.0001$) 以外ではロゼット形成 (44.4% vs 33.4%, $p=0.0394$) と形質細胞浸潤 (71.6% vs 61.7%, $p=0.0319$) が多く、その他 interface hepatitis、門脈炎、実質炎、中心静脈領域壊死などは差がなかった。

4) 治療と効果

両群ともプレドニゾロン (PSL) 治療率は約 85% で、開始量 (mg/day) (76.3 vs 103.5)、維持量 (mg/day) (6.3 vs 5.9)、パルス治療率 (%) (16.8 vs 19.8) も差はなかった。アザ

チオプリン (AZA) 治療率 (%) (13.9 vs 10.6) も差はなかった。一方、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 治療率 (%) (78.1 vs 64.0, $p=0.0016$) は OS で有意に高く、投与量 (mg/day) (624.7 vs 579.9, $p=0.0053$) も多かった。治療開始後 6 か月、12 か月後の ALT 値と IgG 値は OS、AIH ともに有意差なく改善したが、ALP 値、 γ GTP 値は OS で明らかに改善が悪く ($p<0.0001$)、UDCA の有無で差はなかった。

D. 考察

今回の対象は AIH として全国調査に登録されたデータを用いたものである。その中に PBC の特徴をもつ OS が 15.7% 存在した。

AIH 中の OS は生化学データでは ALP 値、 γ GTP 値以外では PT-INR, IgG 値が高値であること、組織学的には胆管病変以外にも形質細胞浸潤やロゼット形成が有意に多いことより、胆管病変のみならず炎症が強く、そのために AIH に比べ肝硬変への進展が多いと考えられた。

また、いずれも PSL 治療率は高く、治療に対する反応は OS も ALT 値と IgG 値は AIH と同様に改善したが、胆道系酵素の改善は OS では UDCA 治療率が高いにもかかわらず AIH と比較し明らかに悪いことが判明した。

以上より、OS は AIH に比べ長期予後が不良である可能性が示唆された。今後 PBC 全国調査からの OS を抽出し解析する予定である。今回の結果と比較検討し、さらに OS の特徴を明らかにできればと考えている。

E. 結論

OS は AIH に比べ肝硬変への進展が多く、治療の工夫が必要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Toshihiro Kawaguchi, Teruko Arinaga-Hino, Satoshi Morishige, et al.
Prednisolone-responsive primary sclerosing cholangitis with autoimmune hemolytic anemia: a case report and review of the literature. Clin J Gastroenterol. 14(1): 330-335. 2021.

2. 学会発表

Nikolaos Gatselis, Kalliopi Zachou, Aldo Montano-Loza, Eduardo Luiz Rachid Can. ado, Teruko Arinaga-Hino, et al.
Antimitochondrial antibodies in patients with autoimmune hepatitis: a large multicenter study. EASL. Web. 2020/8/27-29.

有永照子、井出達也、鳥村拓司. 自己免疫性肝炎におけるアザチオプリン治療の役割. 肝臓学会総会、Web. 2020/8/28

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

原発性胆汁性胆管炎患者における肝胆道系酵素異常のパターンと
副腎皮質ステロイド使用状況に関する検討

研究分担者 小森 敦正 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター/肝臓内科 難治性疾患研究部長

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎（PBC）の特殊な病態として、自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis：AIH）の所見を併せ持つもの、いわゆるオーバーラップ症例（肝炎型 PBC）が存在する。肝炎型 PBC は、肝逸脱酵素（AST、ALT）が高値で、PSL の投与により肝逸脱酵素および予後の改善が期待できるため、PBC 典型例と区別して診断する必要がある。しかしながら種々の診療ガイドラインにおいて診断基準が統一されておらず、肝逸脱酵素高値が目立つ PBC 症例では、臨床的に AIH の合併を疑い PSL を併用するケースが散見される。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班第 16 回 PBC 全国調査では PSL 使用に寄与する因子として、AST（ $p=0.002$ ）、ALT（ $p=0.036$ ）だけでなく、年齢（ $p<0.001$ ）、顕性黄疸（ $p=0.008$ ）、Alb（ $p=0.025$ ）が抽出された。

共同研究者

釘山 有希（長崎医療センター肝臓内科）

調査項目：

A. 研究目的

PBC 患者における診断時の肝胆道系酵素異常のパターンを評価するとともに、副腎皮質ステロイド（PSL）使用にかかわる因子の検討を行う。

①診断時の臨床所見（年齢、性別、合併症、臨床症状（掻痒、腹水、黄疸、肝性脳症、胃食道静脈瘤有無、消化管出血有無）、肝癌有無、肝硬変有無、家族歴）

②診断時の血液所見（血小板、PT%，血清総蛋白、Alb、AST、ALT、ALP、T-Bil、T-Chol、 γ -glb、IgM、ANA、AMA、ASMA）

③治療開始時の病理学的所見

④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、ベザフィブラート他）

B. 研究方法

研究デザイン：後向き観察研究

対象：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 PBC 分科会では、1980 年から調査が開始され、以後登録症例の追跡予後調査を含めた全国的調査が継続的に行われてきた。2015 年に実施した第 16 回 PBC 全国調査（既登録症例数：9919 例）を対象として後方視的に解析を行う。

評価項目：

①主要評価項目：

PBC 患者における肝胆道系酵素異常の分布（第 16 回 新規登録症例）

②副次評価項目：

副腎皮質ステロイド使用に寄与する因子の検討(多変量重回帰分析)
(第16回 新規登録症例)

(倫理面への配慮)

倫理委員会の審査及び承認を得たのち研究を開始した。匿名化情報を用いた研究であるため、研究についての情報を公開(病院内に掲示および病院ホームページへの掲載)した。

C. 研究結果

第16回新規登録症例(血液検査に欠損値のない1281例)において、診断時ALTが2x正常上限(ULN)<、ならびに5xULN<であった症例を、それぞれ全体の37.5%、10.1%に認めた。PSL使用例は88例(6.9%)であり、診断時のASTおよびALT値は非使用群に比べ有意に高値であった(AST:70.0 IU/L vs 43.0 IU/L, ALT:61.0 IU/L vs 43.0 IU/L, 共に $p<0.001$)。PSL使用に寄与する因子として(多変量重回帰分析)、年齢(51歳未満, $p<0.001$)、顕性黄疸 ($p=0.008$)、AST(≥ 68 IU/mL, $p=0.002$)、ALT (≥ 112 IU/mL, $p=0.036$)、Alb (3.97 g/dl 未満, $p=0.025$)が抽出された。

D. 考察

今回第16回新規登録例のみで検討を行ったため、PSL使用と累積生存率の関連、年度別でのPSL導入例の推移等は検討できなかった。今後さらなる検討を行い、肝炎型PBCの特徴を明らかにしていく。

E. 結論

第16回PBC全国調査において、PSLの使用頻度は6.9%であり、AST、ALT高値ばかりでなく、若年、顕性黄疸、Alb低値という臨床背景とPSLの使用の間に関連を認め

た。肝炎型PBCの頻度およびPSL使用に関する経時的な変遷を、疾患レジストリを用いて解析することは、AIHとのオーバーラップ症例に対する臨床指針策定に有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表
未発表

2. 学会発表
未発表

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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

原発性胆汁性胆管炎の病態における腎機能の影響

研究協力者 高村 昌昭 新潟大学大学院消化器内科学分野 准教授

研究要旨：腎機能低下は、非代償性肝硬変における生命予後への影響など、慢性肝疾患患者に影響を及ぼすことが知られている。原発性胆汁性胆管炎（PBC）患者における腎機能の影響についてはあまり知られていないことから今回当院および 21 関連施設より集積された PBC 症例を用いて、腎機能の影響を解析した。

1982 年から 2013 年までに PBC と診断され、最低 5 年間（年 1 回）血清クレアチニン値の経過を追えた 272 例を対象とした。eGFR は日本人の概算式を用いて算出した。症例の内訳は男性 33 例、女性 239 例、年齢平均値は 58 歳、診断時 eGFR 平均値 79.9 mL/分/1.73m²であった。eGFR 60 mL/分/1.73m²未満が 2 年連続した症例を腎機能低下例とし、腎機能低下例の臨床情報を解析した。

診断時より 5 年間の観察期間で 66 例 (24.3%) に腎機能低下がみられた。Scheuer stage 別 (I, II vs III, IV) の 5 年後の eGFR 減少率 (Δ eGFR) の平均値は、I, II/III, IV それぞれ 8.9/11.0 mL/分/1.73m²で進行例で大きかった。治療法別の 5 年後の Δ eGFR 平均値は、無治療/ウルソデオキシコール酸 (UDCA)/UDCA+ベザフィブレート併用それぞれ 5.7/8.1/12.1 mL/分/1.73m²で、UDCA+ベザフィブレート併用の腎機能に与える影響が大きいことを確認した。腎機能低下例に関与する有意な因子として、高齢 (HR 1.063, p=0.003)、診断時 eGFR 低値 (HR 1.103, p<0.001) が抽出された。年齢を高齢群 (65 歳超)/非高齢群 (65 歳以下) に分けて、Cox 比例ハザードモデルにより肝関連死および肝移植のリスクを検討したところ、高齢群については有意なリスク因子は抽出されなかったが、非高齢者群で腎機能低下 (HR 15.783, p=0.009)、症状あり (HR 15.479, p=0.004)、男性 (HR 17.360, p=0.028) が有意な因子として抽出された。

非高齢者 PBC においては、有症状例や男性だけでなく、腎機能低下が肝関連死および肝移植のリスクとなることから、腎機能保護を考慮した診療をする必要があることが示唆された。特に UDCA+ベザフィブレート併用治療は腎機能に与える影響が UDCA 治療に比し大きいことから、その使用においては腎機能も考慮し適応を決定する必要があると考えられた。

共同研究者

薛徹 新潟大学医歯学総合病院 肝疾患相談センター 特任助教

寺井崇二 新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授

胆汁性胆管炎 (PBC) 患者における腎機能の影響についてはあまり知られていないことから、当院および関連施設で構成される新潟 PBC 研究会で集積された PBC 症例 (Takamura M et al. Hepatol Res 2021) を用いて、腎機能の影響を解析することが目的である。

A. 研究目的

腎機能低下は、非代償性肝硬変における生命予後への影響など、慢性肝疾患患者に影響を及ぼすことが知られている (Planas R et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006)。原発性

B. 研究方法

1982 年から 2013 年までに PBC と診断され、最低 5 年間 (年 1 回) 血清クレアチニン値の経過を追えた 272 例を対象とした。eGFR

は日本人の概算式を用いて算出した。症例の内訳は男性 33 例，女性 239 例，年齢平均値は 58 歳，診断時 eGFR 平均値 79.9 mL/分/1.73m²であった。eGFR60 mL/分/1.73m²未満が 2 年連続した症例を腎機能低下例とし，腎機能低下例の臨床情報を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は後方視的研究で，研究対象者に対する倫理的配慮はオプトアウト方式とし，本学倫理委員会承認済みである。

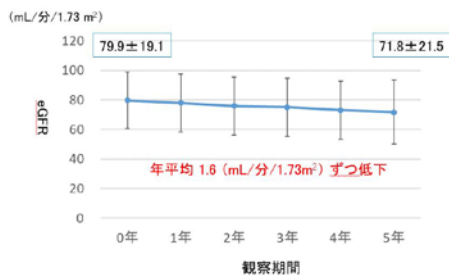
C. 研究結果

症例の内訳は，男性 33 例，女性 239 例，年齢平均値は 58 歳，Scheuer I/II/III/IV (n=103) 64/30/7/2，有症状 45 例 (16.5%)，診断時 eGFR 平均値 79.9 mL/分/1.73m²であった。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は 238 例 (87.5%)，ベザフィブラート (ベザ) 併用は 21 例 (8.8%) であった。

1) 5 年間の観察期間における eGFR 変化の検討

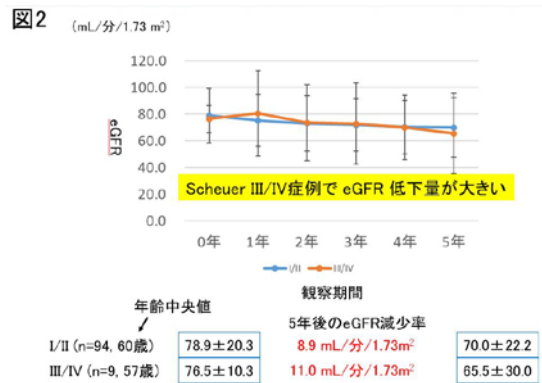
健常人における eGFR は，年平均 0.36 mL/分/1.73m²ずつ低下することが報告されている (Imai E et al. Hypertens Res 2008)。本コホートでは，5 年間の観察期間で 66 例 (24.3%) に腎機能低下がみられ，年平均 1.6 mL/分/1.73m²ずつ低下することが判明した (図 1)。

図 1 5年間の観察期間で、66例(24.3%)に腎機能低下がみられた

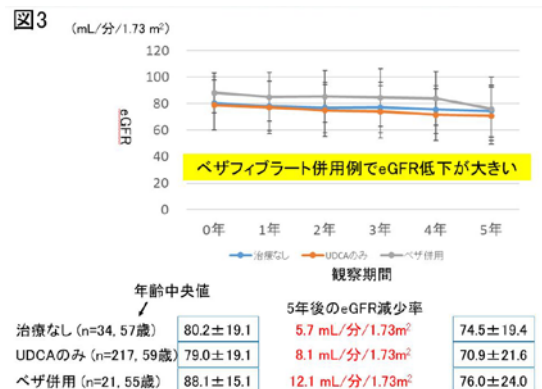


Scheuer 別の 5 年後の eGFR は，I, II 群 /III, IV 群それぞれ 8.9/11.0 mL/分/1.73m²減少し，有意差はみられなかつ

たものの，III, IV 群で eGFR 低下が大きいことが判明した (図 2)。



一方，治療法別の 5 年後の eGFR は，治療なし群/UDCA のみ群/ベザ併用群それぞれ 5.7/8.1/12.1 mL/分/1.73m²減少し，有意差はみられなかったものの，ベザ併用群で eGFR 低下が大きいことが判明した (図 3)。



2) 腎機能低下の有無による臨床データの比較

腎機能低下あり群では，なし群に比べ，高齢 (中央値 67 歳 vs 56 歳)，血小板低値 (中央値 20.1 vs 22.2 万/mL)，AST 高値 (中央値 43 vs 36 U/L)，BUN 高値 (中央値 16.2 vs 13.2mg/dL) であることが判明した。経過中腎機能低下に關与する独立した因子として，年齢 (Odds ratio[OR]: 1.063, 95% confidence interval[CI]: 1.021-1.107, P=0.003) と eGFR (OR: 1.103, 95% CI: 1.068-1.138, P<0.001)

が抽出された。

- 3) 年齢で分けた、肝関連死・肝移植のリスク因子の検討
高齢になると、慢性腎臓病 (CKD) 有病率が増加することが報告されている (Imai E et al. Clin Exp Nephrol 2009)。そこで 65 歳超と 65 歳以下に分けて肝関連死・肝移植のリスク因子の検討を行った。65 歳超では、独立したリスク因子は抽出されなかったが、65 歳以下では、男性 (OR: 17.360, 95% CI: 1.351-223.1, P=0.028), 有症状 (OR: 15.749, 95% CI: 2.406-103.1, P=0.004), 経過中腎機能低下 (OR: 15.783, 95% CI: 2.005-124.2, P=0.009) が独立したリスク因子として抽出された。

D. 考察

本研究では、新潟 PBC 研究会 272 例のコホートによる臨床経過に与える腎機能の影響を検討した。5 年間の経過での eGFR 低下は、組織学的進行例で大きく、治療薬投与、特にベザ併用群で大きかった。本研究では 5 年間と短期間での検討であるが、ベザ併用の長期間投与でクレアチニンが有意に上昇していることが報告されている (Hosonuma K et al. Am J Gastroenterol 2015)。本疾患におけるベザ併用は腎機能に与える影響を考慮しながらの使用が必要であると考えられた。

経過中の腎機能低下に関与する因子として年齢が独立因子として抽出されたのは、eGFR 概算式の中に、年齢が含まれているからと考えられた。肝関連死・肝移植のリスク因子を 65 歳で分けて解析したところ、65 歳以下で経過中の腎機能低下が独立したリスク因子の一つとして抽出された。非高齢 PBC においては経過中の腎機能低下が臨床経過に影響を及ぼすことが判明し

た。

本研究にはいくつかの limitation がある。本研究のコホートは、PBC 進行例が少数と思われ、症例に偏りがある点、eGFR での腎機能評価は、痩せた高齢者は過大評価となる点、CKD を基準として考える場合、尿蛋白の有無は調査項目にない点や、評価間隔が年次調査である点、抗セントロメア抗体が CKD の独立したリスク因子との報告 (Mandai S et al. Clin Exp Nephrol 2013) があるが、欠損値が多く解析対象に組み入れできなかった点である。

E. 結論

非高齢 PBC においては、有症状例や男性例だけでなく、腎機能低下例が肝関連死および肝移植のリスクとなることから、腎機能保護を考慮した診療をする必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Takamura M, Matsuda Y, Kimura N, Takatsuna M, Setsu T, Tsuchiya A, Osaki A, Waguri N, Yanagi M, Takahashi T, Sugitani S, Kobayashi Y, Yoshikawa A, Ishikawa T, Yoshida T, Watanabe T, Bannai H, Kubota T, Funakoshi K, Wakabayashi H, Kurita S, Ogata N, Watanabe M, Mita Y, Mori S, Miyajima T, Takahashi S, Sato S, Ishizuka K, Ohta H, Aoyagi Y, Terai S.

Changes in diseases characteristics of primary biliary cholangitis: an observational retrospective study from 1982 to 2016.

Hepatol Res, 51, 166-175, 2021.

2. 学会発表

1) 薛徹, 横山純二, 寺井崇二

原発性胆汁性胆管炎における食道静脈瘤発生の検討

第56回日本肝臓学会総会, 大阪国際会議場, 2020年8月28日

2) 高村昌昭, 高綱将史, 寺井崇二

ウルソデオキシコール酸効果不十分例からみた原発性胆汁性胆管炎の臨床像と肝関連イベントおよび予後予測因子の解析

第43回日本肝臓学会東部会, オンライン開催, 2020年12月3日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの検討

研究協力者 吉治 仁志 奈良県立医科大学消化器・代謝内科 教授

研究要旨：PBCにおいてUDCA投与前の血清sCD163値は合併症発症予測因子となり得ることを報告する。

共同研究者

浪崎 正 (奈良県立医科大学消化器・代謝内科)

A. 研究目的

PBCにおいても、病態と Gut-liver axis との関連が注目されている。今回、PBCにおいて腸管透過性マーカーである可溶性 CD163 (sCD163) が症候化予測因子になり得るかを検討した。

B. 研究方法

1991年1月から2019年6月に当科を受診したPBC患者325例のうちウルソデオキシコール酸(UDCA)投与前に血清sCD163が測定可能であった77例を対象とした。搔痒感、食道静脈瘤、黄疸などの合併症発症と血清sCD163値を含めた臨床病理学的因子との関係について検討を行った。組織学的病期はScheuer分類(SC)および中沼分類(NC)を用い、NCは肝線維化(F)および胆管消失(B)を各々4段階に分けてスコア化し(score 0- score 3)、その合計で評価した。研究に組み入れる際に研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)を全員から得ている。

C. 研究結果

PBC患者77例の診断時の平均年齢は

63.5±9.8歳、男性11例、女性66例。組織学的病期は、SC(stage 1/2/3/4: 23/41/11/2例)、NC(stage 1/2/3/4: 6/28/40/3例)、Fスコア(score 0/1/2/3: 19/43/13/2例)、Bスコア(score 0/1/2/3: 7/32/24/14例)であった。77例中16例に合併症を発症した。合併症発症群(n=16)では合併症非発症群(n=61)群に比べ、血小板数は有意に低値であり(18.5±13.5 vs 31.4±26.5)、T-Bil値(1.3±1.5 vs 0.9±0.4)およびsCD163値(31.4±26.5 vs 18.5±13.5)は有意に高値であった。ROC解析で合併症発症に対するsCD163のCut off値は30.9(AUROC 0.64、感度43.8%、特異度86.9%)であった。PBCの合併症発症に関連する因子についてコックス比例ハザードモデルに基づく多変量解析を行うと血清sCD163値が唯一の因子として抽出された[リスク比 3.60 (1.31 - 9.91)、P<0.05]。また、合併症発症率について、sCD163高値群(30.9以上)と低値群(30.9未満)のカプランマイヤー曲線を作成し、ログランク検定で両群間の比較を行うと、合併症発症率はsCD163高値群(30.9以上)の方が低値群に比べて有意に高かった。

D. 考察

症例数が少ないので、増やして他の線維化マ

一カーも検討する必要ある。

E. 結論

PBCにおいてUDCA投与前の血清sCD163値は合併症発症予測因子となり得る可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

①Gut dysbiosis associated with clinical prognosis of patients with primary biliary cholangitis.

Namisaki T, Yoshiji H

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

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

肝硬度は原発性胆汁性胆管炎の病期を予測できる

研究協力者 梅村 武司 信州大学医学部内科学第二教室 教授

研究要旨：FibroScan を用いた肝硬度測定が原発性胆汁性胆管炎の Nakanuma 分類が予測可能か 74 名の患者で検討を行い、非侵襲的に予測する方法の一つとなりうることを明らかにした。

共同研究者

城下 智 (信州大学)

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の病期診断について FibroScan を用いた非侵襲的な方法で評価することが可能かどうか明らかにすることである。

B. 研究方法

74 名の PBC 患者において FibroScan を用いて肝硬度を測定し、Nakanuma 分類による病理学的進行度、他の線維化マーカーとの関連性について検討した。(倫理面への配慮) 本研究は信州大学医倫理委員会で承認済み (3504 番)。研究対象者に対して書面でインフォームド・コンセントを取得している。

C. 研究結果

肝硬度は Nakanuma 分類と有意に相関を示していた ($r = 0.501$, $P < 0.001$)。肝硬度は M2BPGi、FIB-4 index とも有意な相関を示していた。肝硬度と M2BPGi の組み合わせは進行 PBC を鑑別可能である。

D. 考察

FibroScan は肝硬度を非侵襲的に測定可能な方法であり、様々な肝疾患で有用であることが報告されており、今回 PBC の Nakanuma 分類における病理診断との関連性について明らかにした初めての報告である。

E. 結論

FibroScan を用いた肝硬度の測定は PBC における非侵襲的に予測する方法の一つとなりうることを明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Joshita S, Yamashita Y, Sugiura A, Uehara T, Usami Y, Yamazaki T, Fujimori N, Matsumoto A, Tanaka E, Umemura T. Clinical utility of FibroScan as a non-invasive diagnostic test for primary biliary cholangitis. J Gastroenterol Hepatol. 35 1208-14 2020.

Yagi M, Matsumoto K, Komori A, Abe M, Hashimoto N, Inao M, Namisaki T, Kawata K, Ninomiya M, Fujii H, Takahashi A, Kang JH, Takamura M, Arakawa M, Joshita S, Sato K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Kaneko A, Tamura Y, Miura R, Aiso M, Arizumi T, Asaoka Y, Kikuchi

K, Takikawa Y, Masaki T, Umemura T, Honda A, Ohira H, Kawada N, Yoshiji H, Mochida S, Takikawa H, Tanaka A, Japan PBCSG. A validation study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis. Liver Int 40 1926-33 2020.

2. 学会発表

山下裕騎、城下智、梅村武司・PBC患者の骨密度低下拾い上げにおける骨粗鬆関連マーカーの臨床的有用性について・第43回日本肝臓学会東部会・オンライン開催・2020年12月3日

山下裕騎、城下智、梅村武司・PBCにおける脂質異常症とLOX-1との関連 第24回日本肝臓学会大会・オンライン開催・2020年11月5日

山下裕騎、城下智、梅村武司・原発性胆汁性胆管炎(PBC)における初診時生化学検査所見と、予後予測式が予測する夜ごとの関連・第56回日本肝臓学会総会・オンライン開催・2020年5月21日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

原発性胆汁性胆管炎の非侵襲的病期診断法の臨床的有用性

研究協力者 城下 智 信州大学医学部内科学第二教室 准教授

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎（PBC）の病期診断において、FibroScan と M2BPGi は PBC 患者の非侵襲的病期診断法として有用であることを明らかにした。本研究成果は第 117 回日本内科学会総会・講演会においてプレナリーに選出された。

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎（PBC）は、原因不明の慢性進行性胆汁うっ滞性肝疾患であり、肝硬変、肝不全、肝細胞癌へ病態進展する症例が少なからず存在する。本研究では、PBC の病期診断における FibroScan と非侵襲的肝線維化マーカーの臨床的有用性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

UDCA 等の治療未介入な PBC 患者 74 例（女性：84%、年齢中央値：64 歳、組織学的診断例：69 例、臨床的肝硬変進展例：5 例）を対象とした。FibroScan による肝硬度（LSM）や新規肝線維化マーカーである M2BPGi の中沼分類に基づく病期診断における臨床的有用性を検討した。

（倫理面への配慮）

後ろ向き観察研究であり、個人情報保護規定遵守のもと、オプトアウト方式により、信州大学医学部医倫理委員会による審査、承認を得た（#3504）。

C. 研究結果

中沼ステージ 1 : 2 : 3 : 4 の患者数は 18 : 33 : 17 : 6 例であった。LSM の中央値は 5.05 : 5.90 : 8.90 : 23.70 kPa であり、中

沼分類の病期進展と相関していた

（ $r=0.501$ 、 $P<0.001$ ）。また、LSM は M2BPGi と相関していた（ $r=0.606$ 、 $P<0.001$ ）。LSM の中沼ステージ ≥ 2 、 ≥ 3 、 $=4$ の ROC 曲線下面積は 0.744、0.763、0.907 であり、LSM は病態進展の評価により優れていた。中沼ステージ ≥ 3 （病態進展）の診断において、 $LSM \geq 7.0$ kPa かつ $M2BPGi \geq 1.00$ COI を適応した場合、感度：0.58、特異度：0.82、正確度：0.74 であった。

D. 考察

LSM と M2BPGi の組み合わせにより、診断能の向上が期待できる。

E. 結論

PBC の病期診断において、FibroScan と M2BPGi は PBC 患者の非侵襲的病期診断法として有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Joshita S, Yamashita Y, Sugiura A, Uehara T, Usami Y, Yamazaki T, Fujimori N, Matsumoto A, Tanaka A and Umemura T
・Clinical utility of FibroScan as a non-invasive diagnostic test for

primary biliary cholangitis • Journal of
Gastroenterology and Hepatology • 35 •
1208-1214 • 2020

2. 学会発表

城下智、山下裕騎、杉浦亜弓、山崎智生、
梅村武司・原発性胆汁性胆管炎の非侵襲的
病期診断法の臨床的有用性・第117回日本
内科学会講演会・プレナリー・東京国際フ
ォーラム・2020年8月8日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

日本人 PBC-GWAS consortium の進捗状況

研究協力者 中村 稔 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学
系専攻肝臓病学講座/長崎医療センター臨床研究センター 教授/客員研究員

研究要旨：2010年10月から開始した“日本人PBCの発症・進展に関わる網羅的遺伝子解析（GWAS）”を継続し、2021.3.31までに日本人PBC 2,700症例のGWAS-genotypingを完了した。今年度は、これらのgenotyping dataを用いて、①同定した疾患感受性遺伝子のcausal variantとeffector geneの同定、②欧米、中国との共同研究によるPBC-GWASの国際メタ解析、③X染色体上の疾患感受性遺伝子の同定のための国際共同研究、④新たな解析手法（Regional Heritability Mapping法；RHM）を用いた疾患感受性遺伝子の同定、などを実施した。これらのPBC遺伝子研究から、新たに常染色体上に20ヶ所、X染色体上に数か所の疾患感受性遺伝子領域が同定されるとともに、疾患感受性遺伝子を介した疾患発症の分子機構、疾患発症経路の全貌、新たな分子標的候補が明らかになりつつある。

共同研究者

小森敦正 長崎医療センター臨床研究センター
相葉佳洋 長崎医療センター臨床研究センター
人見祐基 星薬科大学薬学部微生物学教室
植野和子 国立国際医療研究センター研究所
長崎正朗 京都大学学際融合教育推進センター
徳永勝士 国立国際医療研究センター研究所
下田慎治 九州大学臨床教育センター
国立病院機構肝疾患ネットワーク（NH0肝ネット）参加32施設

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis；PBC）のpost-GWAS解析、国

際メタ解析から、遺伝因子を介した疾患発症の分子機構、疾患発症経路の全貌を明らかとし、現在の標準的治療に抵抗性で肝不全に至る予後不良症例の新たな分子標的を同定する。

B. 研究方法

日本人PBC-GWAS consortiumに登録されたPBC 2,721症例のGWASデータ（国立病院機構1,627症例、全国大学病院肝臓内科860症例、移植外科136症例）、欧米7,706症例、中国1,118症例のGWAS頻度情報、日本人PBC肝生検組織のトランスクリプトーム情報（PBC 80症例、CHC 20症例、健常人5例）、種々の公開データベース（eQTL, splicingQTL, methylationQTL, TWAS, EWAS, MWAS）情報、*in vitro* ゲノム編集技術などを駆使して、疾患感受性遺伝子領域の網羅的同定、causal variantとeffector geneの同定、遺伝因子を介した疾患発症の分子機構の解析、疾患発

症経路上の分子標的の同定などを試みた。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

・国際メタ解析により、新たに20ヶ所のPBC疾患感受性遺伝子領域を同定でき、疾患感受性遺伝子領域は60ヶ所となった。そのほとんどは免疫関連分子(サイトカイン、サイトカイン受容体、細胞内シグナル伝達分子、転写因子など)であり、APC, TH1, TFH, TH17, B, TREG, 細胞内のシグナル伝達経路上に複数の分子標的候補が同定できた(論文投稿中)。

・日本人PBC 1953症例と一般集団3690人のゲノムデータに対して、ポリジェニック効果を考慮した手法である領域内遺伝率推定法 (Regional Heritability Mapping 法;RHM) によるゲノム解析を行い、日本人の新たな疾患感受性遺伝子(STAT4, ULK4, KCNH5)を同定した(論文1)。

・X染色体に新規疾患感受性遺伝子領域 rs705904, $P=9.93 \times 10^{-8}$ *GRIPAP1*, *TIMM17B*, *PQP1*, *PIM2*, *SLC35A2*, *OTUD5* 遺伝子座が存

在)を同定した。この遺伝子領域にはこれらの遺伝子の発現だけでなく、*FOXP3* 遺伝子発現を制御するスーパーエンハンサー

(GH0XJ048933)が存在し、X染色体を介する重要な免疫調整機構の存在を見出した(論文2)。

・eQTL解析や*in vitro*ゲノム編集を用いた解析により、chr. 11q23.1領域の疾患感受性遺伝子のcausal variantとeffector geneが*COLCA1*/*COLCA2*であることが明らかとなった(論文3)。

D. 考察

GWASを基盤とした世界規模の共同研究により、PBCの発症や進展に関連したX染色体を含む多くの遺伝子領域(疾患関連遺伝子)が同定された。post-GWASの解析手法を駆使することにより、causal variant, effector geneの同定も可能となり、遺伝因子を介する新たな疾患発症機構、分子標的が明らかとなりつつある。

E. 結論

今後は、肝生検組織のRNAseq解析データ、環境因子などを含めて、GWASを基盤とした総合的解析を世界規模ですすめる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Gervais O, Ueno K, Kawai Y, Hitomi Y, Aiba Y, Ueta M, Nakamura M, Tokunaga K, Nagasaki M. Regional heritability mapping identifies several novel loci (*STAT4*, *ULK4*, and *KCNH5*) for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Eur J Hum Genet.* in press 2021

2. Asselta R, Paraboschi EM, Gerussi A, Cordell HJ, Mells GF, Sandford RN, Jones DE, Nakamura M, Ueno K, Hitomi Y, Kawashima M, Nishida N, Tokunaga K, Nagasaki M, Tanaka A, Tang R, Li Z, Shi Y, Liu X, Xiong

Ma, Hirsschfield G, Shiminovitch KA, Canada-US PBC consortium, Italian PBC Genetics Study Group, UK-PBC consortium, Japan PBC-GWAS consortium, Carbone M, Cardamone G, Duga S, Gershwin ME, Seldin MF, Invernizzi P. X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis.

Gastroenterology in press, 2021,

3. Hitomi Y, Aiba Y, Kawai Y, Kojima K, Ueno K, Nishida N, Kawashima M, Gervais O, Khor S-S, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M and Tsuiji M. rs1944919 on chromosome 11q23.1 and its effector genes *COLCA1/COLCA2* confer susceptibility to primary biliary cholangitis. *Sci Rep 11:4557, 2021*

4. 中村 稔. 原発性胆汁性胆管炎. 特集 難病研究の進歩 II 消化器. 増大特集 難病の進歩、生体の科学 p428-429, Vol 71 No5, 2020. 医学書院、東京

5. 人見祐基、中村 稔. PBC の疾患感受性遺伝子と病態の関連性. 特集 胆道疾患 UPDATE:毛細胆管から乳頭部まで. 肝胆膵 Vol. 80 No. 6, 965-974, 2020

2. 学会発表

1. Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Transcriptome and GWAS identified androgen receptor as a central regulator for eosinophilia in primary biliary cholangitis. ASHG annual meeting, San Diego, USA, 2020. Oct 27-30.

2. Aiba Y, Ueno K, Hitomi Y, Gervais O, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. The analysis of POU2AF1 and its related molecules in the pathogenesis of primary biliary cholangitis by using GWAS and transcriptome datasets. ASHG annual

meeting, San Diego, USA, 2020. Oct 27-30.

3. Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y Shimoda S, Nakamura H, Gervais OH, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Khor S-S, Kojima K, Komori A, Yatsushashi H, Tanaka A, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M and PBC-GWAS consortium in Japan. Integrated GWAS and mRNA Microarray Analysis Identified IFNG and CD40L as the Central Upstream Regulators in Primary Biliary Cholangitis. Annual meeting of EASL, London, UK, 2020, April 27-29

4. 人見祐基、相葉佳洋、河合洋介、小島 要、植野和子、西田奈央、川嶋実苗、Olivier Gervais, Seik-Soon Khor, 長崎正朗、徳永勝士、中村 稔、築地 信. COLCA1/COLCA2, the effector genes in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 11q23.1. 日本人類遺伝学会, 名古屋 (web 開催) 2020. 11. 18

5. 下田慎治、原田憲一、中村 稔. 原発性胆汁性胆管炎におけるバイオマーカーと治療標的分子の探索. 第56回日本肝臓学会総会. 大阪国際会議場、2020. 5. 21

6. 人見祐基、中村 稔. 日本人原発性胆汁性胆管炎感受性遺伝子領域 11 番染色体長腕 23.1 に位置する causal variant およびエフェクター遺伝子の同定. 第56回日本肝臓学会総会. 大阪国際会議場、2020. 5. 21

7. 植野和子、中村 稔. GWAS とトランスクリプトームの統合解析による原発性胆汁性胆管炎の病態解明. 第56回日本肝臓学会総会. 大阪国際会議場、2020. 5. 22

8. 相葉佳洋、植野和子、人見祐基、小森敦正、橋本 悟、戸次鎮宗、阿比留正剛、長岡進矢、八橋弘、中村 稔. 原発性胆汁性胆管炎に關与する遺伝子の共発現ネットワーク解析. 第56回日本肝臓学会総会. 大阪国際会議場、2020. 5. 22

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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

研究協力者 荒瀬 吉孝 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科 講師

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

A. 研究目的

PBC 合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目指す。

B. 研究方法

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

デノスマブ群は、デノスマブ 60mg を 6 ケ

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

主要評価項目は、12 ヶ月後の骨密度変化率 (腰椎 L1-L4 および大腿骨近位部) で、ゾレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証し、「非劣性」が証明された場合、「優越性」の確認をおこなう。副次的評価項目は、6 ヶ月後の骨密度変化率 (腰椎 L1-L4 および大腿骨近位部)、骨代謝マーカー (血清 TRACP-5b、血清 CTx、血清 BAP、血清 P1NP) の変化率、骨・ミネラル代謝の変化 (ALP、Ca、P、intact PTH、25(OH)D)、肝機能の変化 (PT%、AST、ALT、 γ -GTP、Alb、T-Bil、

D-Bil)、腎機能の変化 (Cr、BUN、eGFR)、新規骨折 (椎体骨折、非椎体骨折) の発生率、有害事象、である。

C. 研究結果

2018年4月から2021年3月までに50例が登録された。試験結果の詳細な解析はこれからである。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

D. 考察

2021年3月末で症例登録を終了した。今後、症例のフォローならびに解析をおこなっていく。

E. 結論

本研究により、PBC合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関する論文発表なし

2. 学会発表

本研究に関する学会発表なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

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

免疫チェックポイント阻害薬による irAE 胆管炎の実態調査

研究分担者 伊佐山浩通 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 教授
研究協力者 児玉 裕三 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科 教授
研究協力者 塩川 雅広 京都大学大学院医学研究科消化器内科 特定病院助授

研究要旨：免疫チェックポイント阻害薬(Immune Checkpoint Inhibitor: ICI)による治療は、様々な癌腫において有効性が認められ標準治療となっているが、副作用として過剰な自己免疫反応により免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events: irAE) をきたすことが知られている。irAE は全身のあらゆる臓器に発症し、重篤な場合には ICI による治療が中止となることから、irAE を早期発見し適切に治療介入をすることが重要である。また、興味深いことに irAE の発症が良好な予後と相関するという報告もあり、irAE を正しくマネジメントすることが ICI の治療成績の向上に繋がると期待できる。近年、irAE の一型として胆管炎が報告されているものの、症例数は少なくその実態は不明である。そこで本研究では、ICI による irAE 胆管炎の症例を集積・解析し、診断基準および治療方法を確立することを主目的とする。本研究の成果が ICI の安全使用や治療成績改善の一助となることが期待される。

共同研究者

川上 尚人 (近畿大学)

A. 研究目的

近年、免疫チェックポイント阻害薬 (Immune Checkpoint Inhibitor: ICI) による irAE の一型として胆管炎が報告されているものの、症例数は少なくその実態は不明である。そこで本研究では irAE による胆管炎患者を全国的に集積し、臨床病理学的所見、画像所見、発症までの期間、ICI の種類や投与回数、リスク要因、予後を調査する。

本研究により、irAE 胆管炎の臨床学的特徴を明らかにし、診断基準、治療指針の礎とする。

B. 研究方法

研究デザインは後ろ向きコホート研究、症例対照研究、多施設共同研究で、研究期間は承認日より 5 年間とする。ICI を投与中または投与終了後 1 年以内に発症した irAE 胆管炎症例を対象とする。症例を集積する医療機関は、都道府県がん治療拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、順天堂大学等とする。適格症例基準としては、ICI を投与中または投与終了後 1 年以内に下記に示す臨床的特徴を有し、irAE 胆管炎が疑われたものとする。

- 胆道系酵素の上昇 (ALP/AST>5)
- 閉塞のない肝外胆管拡張
- びまん性の肝外胆管壁肥厚

除外基準としては、オプトアウトにより、拒否された症例とする。予定研究対象者数

は、irAE 胆管炎の頻度を考慮した上で、参加施設数を 100 施設、回答率 3 割、各施設 2 例ずつと仮定し、目標数 60 例と設定した。研究の方法としては、一次調査と二次調査に分けて実施する。一次調査は irAE 胆管炎の症例数を把握するためのアンケート調査であり、郵送にてアンケート用紙を調査実施施設に送付し調査票を京都大学で回収する。二次調査は、一次調査で irAE 胆管炎の症例を有していた施設においてのみ行う個別の症例調査である。調査用紙を各研究施設に送付し、対象者の患者診療情報(年齢、性別、治療薬剤、発症前後の血液検査成績(血算、血液像、TP、Alb、AST、ALT、ALP、T-Bil, D-Bil, γ GTP、BUN、Cre)、画像所見、治療経過、転帰)を集積する。さらに肝もしくは胆管病理組織プレパラートを集積し、病理組織像を評価および解析を行う。また、病理学的評価に関しては、京都大学や研究参加施設以外に所属する病理医による評価を行う。主要評価項目は irAE 胆管炎の採血データや画像所見、病理組織像の特徴、副次的な評価項目を治療経過や予後を明らかにすることとし、横断的に irAE 胆管炎の臨床像を解析することを目指す。

(倫理面への配慮)

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会)および、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正)に従って本研究を実施する。

各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管する。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報を保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルも

パスワードによる暗号化という二重のブロックで管理する。さらに、本研究専用のコンピュータは本研究専用とし、他のデータは入力しない。また、指紋認証装置を導入し、特定された個人しか起動できないようにする。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行う。

C. 研究結果

今年度は研究計画を立案した。

D. 考察

進捗状況はおおむね予定通りである。今後は、まずはWGで研究計画をブラッシュアップし、京都大学倫理委員会の申請を行う。

E. 結論

次年度は調査実施を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

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

異時性肝内胆管癌を発症した症例を対象とした後ろ向き多施設調査

研究分担者 伊佐山浩通 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 教授
研究協力者 森 俊幸 杏林大学医学部消化器・一般外科 教授
研究協力者 鈴木 裕 杏林大学医学部消化器・一般外科 准教授
研究協力者 露口 利夫 千葉県立佐原病院 院長
研究協力者 島谷 昌明 関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科 教授
研究協力者 藤澤 聡郎 順天堂大学消化器内科 准教授

研究要旨：肝内結石症の重要な合併症のひとつとして肝内胆管癌があり、重要な予後規定因子である。発癌リスクを排除するための治療として最も有効であるのは肝切除術であるが、肝切除後においても胆管癌が発症する。しかし、異時性胆管癌に対する治療成績は満足するものではない。本研究の目的は、異時性胆管癌の臨床像を検討することにより、その病態を解明し、有効な診断や治療法を考察することにある。本研究は過去に肝内結石に対して肝切除を行い、その後異時性肝内胆管癌を発症した症例を対象とした後ろ向き多施設調査である。目的変数を死亡、異時性肝内胆管癌発生とし、予後不良因子や異時性肝内胆管癌の病像を解析する。今年度は研究計画を立案し、次年度には倫理審査の承認ののち、調査を実施する。

共同研究者
杉山晴俊（千葉大学消化器内科）

生の危険因子として抽出した。さらに、肝萎縮を伴う胆管癌合併例を検討すると、88%に萎縮肝に発癌していた。

A. 研究目的

肝内結石症は良性疾患でありながら完治が難しく、再発を繰り返すことが多い。また、反復する胆管炎や、それに続く敗血症、胆管癌の合併など、臨床経過において大きな問題がある。

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発生は、継続する胆汁うっ滞や胆道感染を契機に慢性胆管炎、胆管上皮障害をきたし、前癌病変である Bi1IN や IPNB を経て浸潤癌となる。研究班では 2006 年の横断調査の登録症例を対象に肝内胆管癌の危険因子を解析し、胆道再建の既往と肝萎縮が有意な肝内胆管癌発

また、肝内結石症に対して肝切除術を施行した症例において、肝内結石症関連死の危険因子と異時性肝内胆管癌発生の危険因子を解析した報告では、肝内結石症関連死と異時性肝内胆管癌発生の危険因子いずれも肝萎縮と Bi1IN や IPNB などの前癌病変が有意な危険因子であった。また、5 例の異時性肝内胆管癌発生症例のうち、すべてが肝切離面近傍に発癌していたため、切離面近傍の胆管まで何らかの影響を受けている可能性があると思われた。

しかし、異時性胆管癌に対する治療成績は満足するものではない。本研究の目的は、

異時性胆管癌の臨床像を検討することにより、その病態を解明し、有効な診断や治療法を考察することにある。

B. 研究方法

対象は肝内結石症に対して肝切除術を施行し、肝内胆管癌が発生した症例である。

本研究は診療録ベースの後ろ向き多施設調査であり以下の一次調査と二次調査によりなる。対象症例保有施設に対して調査票を送付し、回答された調査票をもとに解析する。

● 一次調査

対象施設（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、日本胆道学会指導施設、厚生労働省 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」班班員所属施設）に、本研究参加の可否、過去に肝内結石症に対して肝切除術を施行し、異時性肝内胆管癌発生例の有無および症例数について調査をする。

● 二次調査

一次調査で肝切除後異時性肝内胆管癌の症例があり、かつ本研究に参加可能という施設に対して詳細な個別調査を行う。

目的変数を死亡、異時性肝内胆管癌発生とする。

調査項目は、患者背景（年齢、性別、居住地、嗜好、既往歴）、肝内結石の病状（診断日、臨床症状、分類（IE分類、LR分類）、胆管狭窄・拡張、肝萎縮の部位、結石種類）、肝内結石に対する手術術式、術後合併症、切除肝の前癌病変（BiIIN、IPNB）と部位、術後フォローアップ（間隔、モダリティ）、経過観察中の問題点（遺残結石、遺残胆管狭窄、遺残胆管拡張、結石再発、胆管炎（回数）、黄疸）、異時性肝内胆管癌の臨床像（診断日、診断モダリティ、発生部位、治療法、癌進行度、転帰）。

以上につき、Start Point を肝切除施行日、

End Point を最終確認日、死亡日、異時性肝内胆管癌発生日とし、Kaplan-Meier 法

（Log-rank test）、比例ハザード分析にて予後不良因子や異時性肝内胆管癌の病像を解析する。

（倫理面への配慮）

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会）および、臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）に従って本研究を実施する。

各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管する。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報を保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルもパスワードによる暗号化という二重のブロックで管理する。さらに、本研究専用のコンピュータは本研究専用とし、他のデータは入力しない。また、指紋認証装置を導入し、特定された個人しか起動できないようにする。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行う。

C. 研究結果

今年度は研究計画を立案した。

D. 考察

進捗状況はおおむね予定通りである。

今後は、まずはWGで研究計画をブラッシュアップし、杏林大学倫理委員会の申請を行う。

E. 結論

次年度は調査実施を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

鈴木裕，森俊幸，百瀬博一，松木亮太，小

暮正晴, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 滝川一, 須並英二, 阿部展次, 阪本良弘・全国調査からみた肝内結石症のマネジメント・胆と膵・41・1409 - 1413・2020.

2. 学会発表

鈴木裕, 森俊幸, 阪本良弘・肝内結石症における発癌の危険因子と UDCA の役割・第62回日本消化器病学会大会 (JDDW2020)・神戸 (ハイブリッド)・2020年11月7日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

二次性肝内結石症における治療モダリティ別の短期・長期成績

研究分担者 伊佐山浩通 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 教授
研究協力者 森 俊幸 杏林大学医学部消化器・一般外科 教授
研究協力者 鈴木 裕 杏林大学医学部消化器・一般外科 准教授
研究協力者 露口 利夫 千葉県立佐原病院 院長
研究協力者 島谷 昌明 関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科 教授
研究協力者 藤澤 聡郎 順天堂大学消化器内科 准教授

研究要旨：二次性肝内結石症の治療に関して、その成績、とくに長期成績はいまだ不明である。本研究の目的は、二次性肝内結石の治療モダリティ別の短期・長期成績を解析し、二次性肝内結石症の適切な取扱いを検討することにある。対象は2017年に行われた全国調査の登録症例354例のうち、二次性肝内結石症例175例。これらに対して死亡、結石再発、胆管炎発症、肝内胆管癌合併を目的変数として後ろ向きコホート調査を行う。今年度は研究計画を立案し、次年度には倫理審査の承認ののち、調査を実施する。

共同研究者

杉山晴俊（千葉大学消化器内科）

A. 研究目的

肝内結石症は良性疾患でありながら完治が難しい。過去8回の全国多施設調査が行われており、胆道再建後の二次性肝内結石症の増加が著しい。また、近年は非手術的治療、とくに内視鏡的治療の増加が著名である。二次性肝内結石症の治療に関して、その成績、とくに長期成績はいまだ不明である。本研究の目的は、二次性肝内結石の治療モダリティ別の短期・長期成績を解析し、二次性肝内結石症の適切な取扱いを検討することにある。

B. 研究方法

対象は2017年に行われた全国調査の登録症例354例（2016年の1年間に肝内結石症で通院歴のある症例）のうち、二次性肝内結石症例175例。

本研究は診療録ベースの後ろ向きコホート調査である。対象症例保有施設に対して調査票を送付し、回答された調査票をもとに解析する。

目的変数を死亡、結石再発、胆管炎発症、肝内胆管癌の合併とする。

調査項目は、患者背景（年齢、性別、居住地、嗜好、既往歴）、肝内結石の病状（診断日、臨床症状、分類（IE分類、LR分類）、胆管狭窄・拡張、肝萎縮の部位、結石種類）、合併症、肝内胆管癌の有無、治療内容、治療後の症状。

以上につき、Start Point を治療終了日、End Point を死亡日、結石再発日、胆管炎発生日、肝内胆管癌発生日とし、Kaplan-Meier法（Log-rank test）、比例ハザード分析にて予後不良因子、結石再発危険因子、胆管炎発症危険因子、肝内胆管癌発生の危険因子を抽出する。

(倫理面への配慮)

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会）および、臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）に従って本研究を実施する。

各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管する。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報を保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルもパスワードによる暗号化という二重のブロックで管理する。さらに、本研究専用のコンピュータは本研究専用とし、他のデータは入力しない。また、指紋認証装置を導入し、特定された個人しか起動できないようにする。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行う。

C. 研究結果

今年度は研究計画を立案した。

D. 考察

進捗状況はおおむね予定通りである。今後は、まずはWGで研究計画をブラッシュアップし、杏林大学倫理委員会の申請を行う。

E. 結論

次年度は調査実施を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

鈴木裕，森俊幸，百瀬博一，松木亮太，小暮正晴，伊佐山浩通，田妻進，田中篤，滝川一，須並英二，阿部展次，阪本良弘・全国調査からみた肝内結石症のマネージメント・胆と膵・41・1409 - 1413・2020.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

小児期の門脈血行異常症に関する調査研究

研究分担者 鹿毛 政義 久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門
客員教授

研究分担者 大藤さとし 大阪市立大学大学院医学研究科 准教授

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 古市 好宏 東京医科大学消化器内科学分野 准教授

研究協力者 佐々木英之 東北大学病院小児外科 講師

研究協力者 考藤 達哉 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター
研究センター長

研究協力者 赤星朋比古 九州大学災害・救急医学 准教授

研究協力者 橋爪 誠 北九州古賀病院 病院長

研究協力者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長

研究要旨：門脈血行異常症分科会は、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を対象に、疫学調査やガイドラインの作成など成果を挙げてきた。しかし、門脈血行異常症の研究は、主に成人を対象としたものであった。今年度は、小児期発症の門脈血行異常症と Fontan 関連肝疾患（FALD）を新たな対象とし、その実態調査の体制作りを行った。

研究目的は、小児の門脈血行異常症と FALD 患者の診療指針・ガイドラインを作り、患者の QOL の向上に資することである。この目的を達成するには、成人例と同様に、患者の実態調査、診断・治療症例の登録、定点モニタリングの実施、データベース化(EDC化)などの作業を行う必要がある。ただし小児の門脈血行異常症と FALD は、成人と比して、患者は極めて少ない。患者の実態調査を進めるためには、小児の肝疾患に関連する諸学会や研究会の協力が必須の要件となる。今年度は、難治性疾患等政策研究事業、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、日本小児脾臓・門脈研究会本研究会、国立国際医療研究センター国際研究開発費・重点研究班の協力により、患者レジストリ体制を整えることができた。FALD に関しては一次調査を行った。

今後、本研究班と小児領域の諸学会や研究班との連携強化を図り、小児患者の全国的な実態調査を積極的に進めていきたい。

A. 研究目的

門脈血行異常症分科会では肝外門脈閉塞症、特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症

候群を対象に研究を行ってきた。今年度は、厚生労働省から指導されていた、門脈血行異常症の移行期医療について研究を新

たに開始した。対象疾患は、小児期発症の門脈血行異常症と、本分科会では新たに取り組む Fontan 関連肝疾患 (FALD) である。門脈血行異常症と FALD は小児期に発症する例があるが希少疾患であり、患者数など、その実態は明らかにされていない。また診断・治療のガイドラインもない。

本研究の目的は、本邦における小児の門脈血行異常症と FALD の実態を解明して、診断と治療のガイドラインを作成し、患者の予後と QOL の改善を図ることである。

B. 研究方法

研究方法の概要は、小児の門脈血行異常症と FALD の患者の実態調査、診断・治療症例の登録、定点モニタリングの実施、予後の評価を可能とする体制づくり、患者情報のデータベース化 (EDC 化) などを通して、診療ガイドラインの作成を目指す。

小児の門脈血行異常症と FALD は、成人例に比し、さらに希少な疾患である。したがって、精度の高い患者の実態調査を行うため、まず本症に関連する諸学会や研究会に協力を要請した。

(倫理面への配慮)

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. 小児の門脈血行異常症の患者実態調査について

仁尾正記のご支援のもと、以下の 2 つの研究事業と研究会が患者レジストリに協力して頂けるとなった。

1) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事

業：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 (研究代表者：仁尾正記)

事業概要：小児期発症する希少な種々の肝胆膵疾患を対象に、診療の質の向上に目的に研究行っている。

令和 2 年 12 月 12 日開催の令和 2 年度 第 1 回班会議において、分科会会長の鹿毛と共同研究者の古市好宏が患者レジストリ協力を依頼した。

2) 日本小児脾臓・門脈研究会本研究会 (代表世話人：仁尾正記)

研究会概要：小児特有の門脈圧亢進症・脾機能亢進を呈する様々な疾患に関する最先端の知見について情報交換を行なっている。

小児の FALD の小児患者実態調査について共同研究者である考藤達哉 (国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター) は、FALD の疾患レジストリ構築と診療ガイドラインの作成を目指す研究班、すなわち“国立国際医療研究センター国際研究開発費・重点研究” (考藤班) を主催している。今後、考藤班と本分科会と協同して研究を進めていく。

考藤班研究の骨子は、1. FALD レジストリ構築・疫学・自然史の解明. 2. FALD 病理診断法・診断基準の検討. 3. FALD 肝線維化診断法・バイオマーカー探索. 4. FALD マウスモデルの樹立と病態研究.

対象診療科は、消化器科、循環器科、心臓血管外科、小児科、小児外科である。

今後の FALD 実態調査の実実施計画：

- 1) 一次調査：全国 11, 175 診療科から調査対象施設として 3, 570 施設を選定し、2021 年 3 月一次調査を行った。
- 2) 二次調査：一次調査で回答が得られた施設を対象に実施する。

3. 小児期肝疾患の肝生検組織の病理学的検討について

肝疾患の研究を進める上で、病理学的評価や診断の果たす役割は大きい。鹿毛らは、仁尾正記や考藤達哉が主催する前記の研究事業や班研究に於いて、小児の種々の肝疾患の病理診断や評価に携わっている

(F. 研究論文を参照)。また、考藤達哉のFALD 実験モデルの病理学的検討にも参画している(未発表)。このような病理を通じた連携は、今後の小児の門脈血行異常症とFALD の共同研究の展開に生かされると期待できる。

D. 考察

門脈血行異常症の1つである肝外門脈閉塞症(EHO)の予後は良好と考えられている。EHOを追跡調査した研究によると、3~7年生存率は90~98%、10年生存率は69~86%と報告されている。胃食道静脈瘤の有無や腹水の有無、海綿状血管腫様所見のパターンは、生命予後に影響を与えないことを示した報告がある。成人は610~930名との報告があるが、小児の実態は不明である。今後、小児EHOの実態の解明が期待される。

FALDとは、単心室症を含む複雑心奇形に対する機能的修復術であるフォンタン術後の合併症の1つである。フォンタン術後患者の長期生存例の増加に伴い、約50%の症例はFALDを合併すると推測されている。うっ血性肝線維化の進行に伴い肝細胞癌の合併などの重篤な合併症も報告され、近年関心を集めている。推定4000人の患者がいると推定されているが、実態は不明である。全国的なレジストリが行われていない現状では、FALD患者の疫学や自然歴は明らかにされておらず、したがって進行リスク群の囲い込みができていない。無論、診療の指針となるガイドラインも作られていない。

今回FALDの一次調査が2021年3月に実

施された。今後のFALD実態調査の進展が期待される。

E. 結論

諸学会や研究会の協力のもと、FALD患者の実態調査を開始した。今後、小児領域の学会や研究班との連携を一層深め、小児患者の全国実態調査を進めていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Zen Y., Kondou H., Nakazawa A., Tanikawa K., Hasegawa Y., Bessho K., Imagawa K., Ishige T., Inui A., Suzuki M., Kasahara M., Yamamoto K., Yoshioka T., Kage M., Hayashi H. Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency. *Hepatol Res*, 50, 6, 754-762, 2020.
2. 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((R)) 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.
3. Oeda S., Takahashi H., Imajo K., Seko Y., Kobayashi T., Ogawa Y., Moriguchi M., Yoneda M., Anzai K., Irie H., Sueoka E., Aishima S., Kage M., Itoh Y., Eguchi Y., Nakajima A. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST score to identify non-alcoholic steatohepatitis with significant

activity and fibrosis in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Comparison between M and XL probes. Hepatol Res, 50, 7, 831-839, 2020.

4. Fukushima M., Miyaaki H., Sasaki R., Haraguchi M., Miura S., Ishimaru H., Hidaka M., Okudaira S., Eguchi S., Futakuchi M., Kusano H., Kage M., Nakao K. Inferior Vena Cava Anomalies with Portal Vein System Continuation Presenting as Portal Hypertension with a Long-term Follow-up. Intern Med, 59, 22, 2897-2901, 2020.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

小児期発症の門脈血行異常症について

研究分担者 仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 教授
研究協力者 佐々木英之 東北大学病院小児外科 講師

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

具体的には「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」班および日本小児脾臓・門脈研究会において必要な手続きを経て、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）への参加を呼びかけたところ、新たに 12 施設の参加意思表示施設を把握できた。

今後は小児領域の研究班と成人領域の本研究班との連携による枠組みをもとに、エビデンスを集積するべく活動を継続していく予定である。

A. 研究目的

小児期発症の門脈血行異常症の 3 疾患（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）の実態を明らかにするために「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」班および日本小児脾臓・門脈研究会と連携することで、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の門脈血行異常分科会が中心となって実施し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）（以下、本研究）の悉皆性を向上させることを本年度の目的とした。

B. 研究方法

「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」班および日本小児脾臓・門脈研究会において、必要な情報周知と手続きをとるこ

とで、小児領域における本研究への参加施設増加を図ることとした。

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「ヘルシンキ宣言」を遵守して、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学の大藤さところ先生を研究責任者とする大切共同研究として、総括機関の研究倫理委員会の承認をえており、分担施設としての倫理的対応をとるとともに、研究対象者に対する必要な倫理的対応を行いつつ実施する。

C. 研究結果

令和 2 年度の日本小児脾臓・門脈研究会（以下、研究会）の幹事会にて本研究への研究会としてのサポートが承認された。その承認を受けて、研究会施設会員に対して、本研究の説明と研究参加の意思を確認したところ、全 50 施設会員のなかで、対象

疾患の診療を行っており、本研究への参加意思を12施設から確認できた。

また「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」班班会議で、門脈血行異常症分科会から鹿毛会長および古市先生により研究の概要ならびに門脈血行異常症の診療ガイドラインの今後の改定作業などについての発表がなされて、小児領域への情報周知が行われた。

今後は新たに参加する施設で必要な研究倫理委員会への申請を含めた対応を行いつつ、次年度の本研究実施の体制整備を進める予定である。

D. 考察

門脈血行異常症の3疾患（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）のなかで、肝外門脈閉塞症は小児期に発症して、小児診療科での診療を要することが見られる疾患である。門脈血行異常症の診療ガイドラインでもCQ D-2「肝外門脈閉塞症において、食道・胃静脈瘤の治療として、シャント手術と直達術のどちらが有効か？」における解説に「特に小児の場合はmeso-Rex bypass作成の成績が良好である。」と記載されている。しかし小児領域ではMeso-Rex shuntの位置づけ・適応などについてのコンセンサスが得られているとは言えない状況である。

小児領域の門脈血行異常症3疾患に対する新たなエビデンスを求めるためにも、現在実施されている本研究の枠組みを小児領域に拡大することは有意義である。その基盤として本研究班との連携が確立されている「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」班および日本小児脾臓・門脈研究会へ

の働きかけにより、その端緒を開くことができた。今後はその枠組みをもとに、エビデンスを集積するべく活動を継続していく予定である。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

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

門脈血行異常症に関する疫学研究

研究分担者	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科 准教授
研究分担者	鹿毛 政義	久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門 客員教授
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
研究分担者	持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授
研究協力者	古市 好宏	東京医科大学消化器内科学分野 准教授
研究協力者	佐々木英之	東北大学病院小児外科 講師
研究協力者	太田 正之	大分大学国際医療戦略研究推進センター 教授
研究協力者	國吉 幸男	浦添総合病院心臓血管外科 顧問
研究協力者	吉田 寛	日本医科大学消化器外科 教授
研究協力者	小原 勝敏	福島県保健衛生協会内視鏡センター センター長
研究協力者	日高 央	北里大学医学部消化器内科 診療教授
研究協力者	考藤 達哉	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 研究センター長
研究協力者	赤星朋比古	九州大学災害・救急医学 准教授
研究協力者	橋爪 誠	北九州古賀病院 病院長
研究協力者	乾 あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長
研究協力者	吉治 仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科 教授

研究要旨：門脈血行異常症に関する疫学調査として、1) 患者が集積する特定大規模施設を対象とした患者登録（定点モニタリング調査）、2) Fontan 術後肝臓合併症（FALD）の患者数および臨床疫学特性を明らかにするための全国疫学調査、を実施している。

定点モニタリング調査は、協力医療機関（20 施設）で 2016 年以降に初めて門脈血行異常症と診断された患者を対象として、診断時の臨床情報および以降 2 年毎の患者の臨床情報を EDC システムで登録することを依頼している。2019 年に調査を開始し、2 年が経過した現時点での登録数は 48 人（IPH：18 人、EHO：6 人、BCS：24 人）である。2021 年以降は協力医療機関を 34 施設に拡大し、登録数の蓄積を進める。

FALD の全国疫学調査は、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD (Fontan 術後肝臓合併症) のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」との共同研究として、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための 全国疫学調査マニュアル 第 3 版」に従って実施する。調査対象科は、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科とし、全国の当該診療科 11, 163 科から病床規模別に層化無作為抽出法にて 3, 558 科を選定し、2021 年 3 月に調査を開始した。

共同研究者

清水 哲也（日本医科大学消化器外科）、魚住 祥二郎（昭和大学病院医学部内科学講座消化器内科学部門）、江口 晋（長崎大学大学院移植・消化器外科）、加賀谷 尚史（（独）国立病院機構金沢医療センター消化器内科）、瓦谷 英人（奈良県立医科大学附属病院消化器・内分泌代謝内科）、菅原 道子（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）、鷹取 元（金沢大学附属病院消化器内科）、中野 茂（済生会横浜市東部病院消化器内科）、馬場 俊之（昭和大学横浜市北部病院消化器センター）、松本 直樹（日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野）、和栗 暢生（新潟市民病院消化器内科）、福本 晃平（市立奈良病院消化器肝臓病センター・消化器内科）、山門 亨一郎、小林 薫（兵庫医科大学放射線医学教室）、松浦 知香（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）、山本 晃（大阪市立大学大学院医学研究科放射線診断学・IVR学）、元山 宏行、河田 則文（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学）、瀧本 康史（国際医療福祉大学医学部小児外科）、木下 義晶（新潟大学小児外科）、石井 信二、東舘 成希（久留米大学小児外科）、横井 暁子（兵庫県立こども病院）、八木 孝仁（岡山大学病院肝胆膵外科）、岡島 英明（金沢医科大学小児外科）、土岡 丘（獨協医科大学第一外科）、本多 昌平（北海道大学消化器外科Ⅰ）、古田 繁行（聖マリアンナ医科大学小児外科）、日比 泰造（熊本大学小児外科・移植外科）、鈴木 光幸（順天堂大学小児科）

A. 研究目的

1) 門脈血行異常症（IPH：特発性門脈圧亢進症、EHO：肝外門脈閉塞症、BCS：Budd-Chiari症候群）の臨床疫学特性を明らかにすることを目的として、当該疾患患者が集積する特定

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

2) Fontan術後肝臓合併症（FALD）の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD（Fontan術後肝臓合併症）のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」との共同研究として、Fontan術後患者に関する全国疫学調査を実施する。

B. 研究方法

1) 協力医療機関20施設において、2016年以降に初めて門脈血行異常症と診断された者（他院からの紹介患者も含む）について、Viedoc4を通じたEDCシステムにより、以下の情報を入力して、患者情報の登録を行う。
登録時の入力項目：診断名、性別、生年月、発症日、診断日、身長、体重、家族歴、飲酒、喫煙、輸血・手術・既往歴、確定診断時の症状、各種検査所見（血液・上部消化管内視鏡・画像所見）、重症度、治療内容など

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

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

（倫理面への配慮）

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

が特定できないようにする。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施する。また対象者には、不利益を蒙ることなく協力を拒否できる機会を保障する。本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：3774）。また、協力医療機関においても必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

2) 「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版」に従って実施する。全国疫学調査は、一次調査と二次調査で構成される。一次調査の調査対象科は、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院 99 床以下：5%、100－199 床：10%、200－299 床：20%、300－399 床：40%、400－499 床：80%、500 床以上：100%、大学病院：100%とした。班員の所属医療機関や小児循環器病学会の修練施設など特に患者が集中すると考えられる 45 医療機関は、特別階層として 100%の抽出率で調査対象に含めた。

一次調査の調査内容は、2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間に、調査対象診療科で診療を受けた Fontan 術後の患者数および性別である。これらの情報を用いて、年間受療患者数を推計する。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、人数分の調査個人票を送付し、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集する。調査内容は、患者基本情報（性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数）、Fontan 術（施行年月、施行した医療機関、原因病名、家系内発症、Glenn 手術、

FALD 診断、診断年月、診断した医療機関、FALD 診断の契機）、嗜好品、既往歴、腹腔内手術歴、現在の症状、所見・合併症、身体活動度、血液検査結果、心電図、単純胸部レントゲン、圧測定、心エコー検査、肝臓画像所見、超音波エラストグラフィー、肝組織所見、治療、受療状況、併診医療機関、現在の状況である。（倫理面への配慮）

一次調査は受診患者数および性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。二次調査では診療録から臨床情報を収集するため、個人情報保護の観点より配慮する必要がある。従って、二次個人調査票には氏名および施設カルテ番号を記載せず、本調査独自の調査対象者番号のみ記載し、施設カルテ番号と調査対象者番号の対応表は各診療科で厳重に保管することを依頼した。なお、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によると、二次調査は「匿名化された既存情報のみを用いる観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、参加施設の外来および病棟に本研究に関するポスターを掲示することにより行う。本研究の実施にあたっては、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た（承認番号：2020-286）。

C. 研究結果

1) 2019 年 1 月に EDC システムが完成し、各協力医療機関に対して、2016 年以降の該当患者の臨床情報につき、入力依頼を行った。毎年 6 月に入力依頼のリマインドを行い、毎年 12 月には 2 回目のリマインドおよびその年の該当患者についての入力依頼を行った。2021 年 1 月 19 日時点までに合計 48 人（IPH: 18 人、EH0: 6 人、BCS: 24 人）の患者が登録された。

BCS 患者 24 人の臨床疫学特性を検討したところ、男性は 15 人 (63%)、年齢は 28~68 歳 (中央値 47 歳)、家庭内同病者あり 0 人、喫煙者 4 人 (24%)、飲酒者 5 人 (31%)、手術歴あり 4 人 (25%)、確定診断時の症状として、腹水 3 人 (13%)、浮腫 3 人 (13%)、胸腹壁静脈怒張 2 人 (8%)、黄疸 3 人 (13%)、肝機能異常 8 人 (33%)、腹痛 3 人 (13%) に認めた。内視鏡所見として、食道静脈瘤を 12 人 (75%)、胃静脈瘤を 2 人 (13%) に認めたが、異所性静脈瘤を認めたものはいなかった。閉塞・狭窄部の治療は、13 人 (76%) に施行されており、8 人がバルーンカテーテルによる拡張術、1 人はステント留置、1 人が閉塞部穿孔術、3 人が直視下修復術、1 人が大静脈シャント術、1 人が肝移植を受けていた。

2) 11, 163 科から 3, 558 科 (31.7%) を抽出し、2021 年 3 月に一次調査を開始した。

D. 考察

1) 2019 年 1 月より、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設 20 施設を「定点」として、門脈血行異常症患者を登録するシステムを実施中である。登録開始から約 2 年が経過し、少しずつ登録患者は増えているものの、稀少疾患という特性のために、このままのペースでは登録数の蓄積にかなりの時間を要することが考えられた。また、対象施設に小児科・小児外科を含んでいなかったが、当該疾患の臨床疫学特性を網羅的に把握するためには小児患者の登録も必要であると考えられた。そこで、日本小児脾臓・門脈研究会および「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 (研究代表者：仁尾正記)」の協力のもと、関連施設に協力依頼を行い、12 施設から承諾を得た。

2021 年より登録施設を 34 施設に拡大し、登録数の蓄積に向けた活動を積極的に進める。登録数が順調に蓄積していけば、本調査は将来的に門脈血行異常症の実態をあらわす貴重なデータベースとなることが期待される。また、その際には、疾患重症化 (手術や死亡など) の規定因子を検討することも可能となろう。

2) 2021 年 3 月より、全国の医療機関を対象に Fontan 術後患者を対象とした全国疫学調査を開始した。Fontan 手術は複雑心奇形 (単心室等) に対して実施されるが、施行後 5~10 年の経過で、うっ血肝から肝硬変に進展し、中には肝臓がんを発症する症例がある。このような Fontan 術後の肝臓合併症 (FALD、Fontan associated liver disease) は、循環器外科と消化器肝臓内科との狭間に存在するため、肝臓精査が遅れ、肝硬変・肝臓がんへ進展した状態で発見されることもある。FALD の病態は多彩であり、肝硬変・肝臓がんへの進展は、患児の生命予後に関連するが、そのような病因病態は未だ解明できていないのが現状である。また、わが国で、FALD と診断されている患者数も不明である。従って、FALD 患者の実態に関する全国調査は、FALD の全体像を把握するのみならず、今後、最適な診療・治療ガイドラインを描いて行く上でも極めて重要な課題と考えられる。

なお、本研究で使用している方法は、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版」に沿ったものであり、研究精度が高く確立された研究方法である。

E. 結論

1) 門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングするため、20 施設の協力のもと、2018 年度より定点モニタリング調査を実施中である。2021 年以降はさらに 14 施設（うち小児科・小児外科 12 施設）からの協力を得て、登録数の蓄積を着実に進めていく。

2) 全国の医療機関を対象に、Fontan 術後患者を対象とした全国疫学調査を実施中である。この全国疫学調査は、確立した研究手法のもとで行なっており、FALD の有病者数を推定し、臨床疫学特性についての実態を把握する上で、確度の高い結果が得られることが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

我が国における急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の実態（2019年）
- 令和2年度全国調査 -

研究分担者 持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授
研究協力者 中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 准教授

研究要旨：本研究班が2011年に発表した急性肝不全の診断基準に準拠して、2019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227例（非昏睡型133例，急性型54例，亜急性型40例）とLOHF5例が登録され，肝炎症例は189例（非昏睡型113例，劇症肝炎急性型36例，亜急性型37例，LOHF3例）で，前年までより非昏睡型が少なかった。肝炎以外の症例が43例（非昏睡型20例，急性型18例，亜急性型3例，LOHF2例）であった。2019年の症例も2010～2018年の症例と同様に，2009年までの肝炎症例に比較すると，各病型でウイルス性の比率が低下し，薬物性，自己免疫性および成因不明の症例が増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと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，免疫抑制・化学療法による再活性化例は，HBs抗原陽性が3例，既往感染が2例で，リツキシマブを含む化学療法が誘因の症例はなかったが，既往感染例でオビヌツウマブによる症例が登録された。合併症の頻度，内科的治療に関しては，2018年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡型が2例（1.8%），急性型が7例（19.4%），亜急性型が10例（27.0%），LOHFが1例（33.3%）で，肝炎以外の症例は5例（11.6%）で行われていた。

A. 研究目的

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は2011年に「我が国における急性肝不全の診断基準」を2011年に発表した[1,2]。同基準ではプロトロンビン時間INR1.5以上の症例を急性肝不全と診断しており，劇症肝炎から除外していた肝炎以外の症例と非昏睡型症例も含まれることになった。平成23～28年度はこの新診断基準と付随して作成された成因分類に準拠して[3-6]，2010～2015年に発症した急性肝不全と遅発性肝不全（LOHF）の全国集計を実施した。同調査には急性肝不全1,554例とLOHF49例が登録され，以下の知見が得られた[5,7-11]。(1)全ての病型でウイルス性症例の比率が低下し，薬物性，自己免疫性，成因不明例が増加している。(2)病

型，成因を問わず，内科的治療による救命率が低下している。(3)ガイドラインを遵守せず，免疫抑制・化学療法によってHBV再活性化を生じた症例が根絶できていない。(4)肝炎以外の症例の成因は循環不全が最も多く，その予後は肝炎症例に比して低率である。これら動向をは2016～2018年の症例でも続いていたが[12]，令和元年度は，2019年に発症した症例の全国調査を基に，その後の動向を解析した。

B. 方法

日本肝臓学会，日本消化器病学会の評議員，役員が所属する479診療科および日本救急医学会の会員が所属する517診療科からなる計799施設の996診療科を対象として，厚労省研究班の発表した急性肝不全ないしLOHFの診断基準に合致する症例の有無

を確認する1次アンケート調査を行った。387診療科（回収率38.9%）から回答があり、症例のあった112診療科の311例を対象に、その背景、臨床像、治療法と予後に関する2次調査を実施した。同調査では105診療科（93.4%）から計269症例

（86.5%）の登録があった。記載内容に不明点がある84症例に関して3次調査を実施した。その結果、10例が重複例、19例が基準に合致せず*、1歳未満の8症例を除外した計232例に関して、病型別にその実態を解析した。なお、本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

*アルコール性肝疾患：5例、閉塞性黄疸：2例、ACLF：1例、ワーファリン内服：3例、期日範囲外：4例、基準値の逸脱：4例。

C. 成績

1. 病型分類（図1, 2）

診断基準に合致した232例は、急性肝不全227例（97.8%）とLOHF 5例（2.2%）で、急性肝不全は非昏睡型133例（58.6%）と昏睡型94例（41.1%）に分類され、昏睡型は急性型54例（57.4%：急性肝不全の23.8%）と亜急性型40例（42.6%：急性肝不全の17.6%）に区分された（図1）。一方、急性肝不全は肝炎症例186例（81.9%）と肝炎以外の成因と考えられる41例（18.1%）に区分され、肝炎症例は非昏睡型113例（60.8%）、急性型36例（19.4%）、亜急性型37例（19.9%）に、非肝炎症例は非昏睡型20例（48.8%）、急性型18例（43.9%）、亜急性型3例（7.3%）に分類された。なお、LOHFの5例は3例（60.0%）が肝炎症例、2例（40.0%）が非肝炎症例であった。従って、非昏睡型、急性型、亜急性型、LOHFは、全体ではそれぞれ133例（57.3%）、54例（23.3%）、40例（17.2%）、5例（2.2%）、肝炎症例では113例（59.8%）、36例（19.0%）、37例（19.6%）、3例（1.6%）、肝炎以外の症例では20例（46.5%）、18例（41.9%）、3例（7.0%）、2例（4.7%）であ

った（図2）。また、従来の劇症肝炎、LOHFに相当するのは76例（32.8%）で、その病型は急性型36例（47.4%）、亜急性型37例（48.7%）、LOHF 3例（3.9%）であった。

2. 背景因子（表1）

肝炎症例は急性肝不全は男女がほぼ半々であったが（男（%）：非昏睡型54.9%、急性型55.6%、亜急性型：48.9%）、LOHFは全例が女であった。肝炎以外の症例は非昏睡型が男（60.0%）、急性型が女（66.7%）が多かった。

患者年齢に関しては、肝炎症例は急性型（歳；平均±SD：45.7±23.9）で最も若年で、非昏睡型（52.6±18.6）、亜急性型（53.6±17.7）、LOHF（59.0±7.9）の順に高齢となった。肝炎以外の症例は非昏睡型（47.6±25.6）より急性型（29.3±31.0）と亜急性型（34.7±29.8）が若齢で、LOHFは37と52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6.2%、急性型が2.9%、亜急性型が13.5%、LOHFが0%であったが、肝炎以外の症例には見られなかった。生活習慣病、精神疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患の頻度は、肝炎症例では非昏睡型が55.9%、急性型が33.3%、亜急性型が58.3%、LOHFが66.7%、肝炎以外の症例は非昏睡型が70.0%、急性型が77.8%、亜急性型が66.7%、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232例の成因は、ウイルス性が50例（21.6%）で、その内訳はA型15例（30.0%）、B型23例（46.0%）、C型0例（0%）、E型6例（12.0%）、その他ウイルス6例（12.0%）であった。薬物性（肝炎）は35例（15.1%）、自己免疫性は41例（17.7%）、成因不明は35例（15.1%）、評価不能は8例（3.4%）、肝炎以外は43例（18.5%）であった（図3）。

病型別では、非昏睡型（133例）はウイルス性が32例（24.1%）で、A型13例（9.8%）、B型14例（10.5%）、E型3例（2.3%）、その他ウイルス2例（1.5%）であった。薬物性は24例（18.0%）、自己免疫性は27例（20.3%）、成因不明が28例（21.1%）、評価不能は2例（1.5%）で、肝炎以外の症例は20例（15.0%）であった。

急性型（54例）はウイルス性が11例（20.4%）で、A型2例（3.7%）、B型4例（7.4%）、E型1例（1.9%）、その他ウイルス4例（7.4%）であった。薬物性は5例（9.3%）、自己免疫性は4例（7.4%）、成因不明は13例（24.1%）、評価不能は3例（5.6%）で、肝炎以外は18例（33.3%）であった。

亜急性型（40例）はウイルス性が7例（17.5%）で、A型が5例（12.5%）、E型が2例（5.0%）であった。薬物性は5例（12.5%）、自己免疫性は8例（20.0%）、成因不明は14例（35.0%）、評価不能は3例（7.5%）で、肝炎以外が3例（7.5%）であった。

LOHF（5例）はウイルス性がなく、薬物性が1例（20.0%）、自己免疫性が2例（40.0%）、肝炎以外の症例が2例（40.0%）であった。

一方、肝炎症例（189例）に限定すると（図4）、各成因の比率はウイルス性26.5%、薬物性18.5%、自己免疫性21.7%、成因不明例29.1%、評価不能4.2%となる。肝炎症例を病型別に成因の比率を見ると、非昏睡型（113例）ではウイルス性28.3%、薬物性21.2%、自己免疫性23.9%、成因不明24.8%、評価不能1.8%、急性型（36例）では夫々30.6%、13.9%、11.1%、36.1%、8.3%、亜急性型（37例）では18.9%、13.6%、21.6%、37.8%、8.1%、LOHF（3例）では0%、33.3%、66.7%、0%、0%であった。

4. 臨床所見（表2-5）

肝炎症例における昏睡Ⅱ出現時の身体所

見および血液検査所見を表2、3に示す。

画像検査による肝萎縮の有無を肝炎症例で検討すると（表4）、非昏睡型における頻度は25.2%と低率であるが、急性型は46.9%、亜急性型は77.8%、LOHFは100%と高率であった。なお、肝萎縮の頻度を予後別に見ると、救命例では非昏睡型が20.7%、昏睡型が33.3%と何れも低率であったのに対して、死亡例は非昏睡型が41.2%、昏睡型が69.2%、移植例は非昏睡型100%、昏睡型が82.4%と何れも高率であった。

肝炎症例における合併症の頻度は（表5）、LOHFも含む昏睡型全体では、感染症が34.3%、脳浮腫が10.5%、消化管出血が10.5%、腎不全が34.2%、DICが30.3%、心不全が2.6%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ10.6%、0%、0.9%、15.9%、3.5%、2.7%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39.5%、消化管出血が16.3%、腎不全が37.2%、DICが30.2%、心不全が27.9%で合併していたが、脳浮腫は9.3%と低率であった。

なお、肝炎症例における合併症数を見ると（表6）、非昏睡型のない症例が86例で76.1%を占めており、これら症例の内科的治療による救命率は95.2%と高率であった。また、非昏睡型では、合併症数1の症例は17例（15.0%）で、70.6%が救命されたが、2以上の症例は10例（8.8%）に過ぎず、その救命率は20.0%と低率であった。急性型は合併症なしが12例（33.3%）、1が10例（27.8%）で、内科的治療による救命率はそれぞれ44.4%と57.1%であったが、2は10例（27.8%）で22.2%、3以上は4例

（11.1%）で救命例はなかった。亜急性型とLOHFは合併症の有無に関わらず救命率は低率であった。一方、肝炎以外の症例では、合併症なしが13例（30.2%）、1が10例（23.3%）、2が9例（20.9%）、3が5例（11.6%）、4以上が6例（14.0%）で、内科

的治療による救命率はそれぞれ 75.0%, 33.3%, 44.4%, 60.0%, 20.0%であった。

5. 治療法 (表 7)

肝炎症例における治療法を表 7 に示す。血漿交換と血液濾過透析は、急性型では 71.4%と 77.8%, 亜急性型では 64.9%と 70.3%, LOHF では何れも 66.7%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 15.0%, 6.3%と低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の 67.6%, 亜急性型の 70.3%, LOHF の 100%で投与され、非昏睡型における使用頻度も 70.4%と高率であった。核酸アナログによる抗ウイルス療法は非昏睡型では 12.4%, 急性型では 11.1%, 亜急性型では 13.5%で実施されていた。また、抗凝固療法は非昏睡型では 13.5%, 急性型では 31.4%, 亜急性型では 36.1%, LOHF では 33.3%で行われていた。一方、グルカゴン・インスリン療法、特殊組成アミノ酸、プロスタグランジン製剤、インターフェロン製剤、サイクロスポリン A による治療の頻度は何れの病型でも低率であった。

肝移植は肝炎症例では非昏睡型 2 例 (1.8%), 急性型 7 例 (19.4%), 亜急性型 10 例 (27.0%), LOHF 1 例 (33.3%) の計 20 例 (10.6%) で実施されていた。また、肝炎以外の症例でも、非昏睡型、急性型、LOHF が各 1 例、亜急性型で 2 例の計 5 例 (11.6%) で肝移植が行われていた。なお、脳死肝移植が実施されたのは肝炎症例では 8 例、肝炎以外は 2 例の計 10 例 (40.0%) であった。

6. 予後 (表 8, 9)

肝炎症例における内科治療による救命率は、非昏睡型が 84.7%, 急性型が 34.5%, 亜急性型が 18.5%, LOHF が 0%であった (表 8)。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型が 100%, 急性型が 100%, 亜急性型が 90.0%, LOHF が 100%で、全体では 95.0%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 85.0%, 急性型が 47.2%, 亜急性型が 46.4%, LOHF が 33.3%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科治療による救命率は非昏睡型が 73.7%, 急性型が 29.4%, 亜急性型と LOHF が 0%であった。肝移植実施例の 5 例は亜急性型の 1 例を除いて救命された (80.0%)。この結果、肝移植例も含めた全体の救命率は非昏睡型が 75.0%, 急性型と亜急性型が 33.3%, 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 9)、非昏睡型はウイルス性 90.6%, 薬物性 (肝炎) 79.2%, 自己免疫性 92.6%, 成因不明例 76.9%で、何れも高率であった。一方、昏睡型では、ウイルス性症例の救命率が急性型は 28.6%, 亜急性型が 16.7%で、その内訳は A 型が急性型 2 例のうち 1 例が救命され (50.0%), B 型は急性型の急性感染例 1 例が救命、亜急性型のキャリア 4 例のうち 2 例が救命された。一方、薬物性 (肝炎) は救命率が急性型 50.0%であったが、亜急性型と LOHF は全例が死亡した。自己免疫性は亜急性型の 1 例のみが救命され、急性型 3 例、亜急性型 5 例と LOHF の 1 例は死亡した。成因不明例は急性型の 58.3%, 亜急性型の 10.0%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 73.7%とやや低率で、急性型は 29.4%, 亜急性型と LOHF は何れも 0%であった。

7. A 型と E 型症例の特徴 (図 5)

2019 年は糞口感染例として A 型 15 例、E 型 6 例、A 型と E 型が共感染した 1 例の計 22 例が登録され、急性肝不全、LOHF 全症例の 9.5%, 肝炎症例の 11.6%を占めていた。

A 型は東京都が 8 例、神奈川県と埼玉県が各 1 例で、首都圏が計 10 例で 66.7%を占めていた。A 型、E 型の共感染例も埼玉県の症例であった。その他は福島県、静岡県、愛媛県、長崎県、熊本県が各 1 例であっ

た。なお、HIV感染例は3例で、何れも東京都の症例であった。一方、E型は東京都が2例、北海道、埼玉県、千葉県、愛媛県が各1例であった。

糞口感染症全体では、男18例(81.8%)、女4例(19.2%)で、A型は13例、女2例、E型は4例と2例で、何れも男が多く、A型、E型の共感染例も男であった。年齢は30~75歳に分布しており、60歳未満が16例(72.7%)、60歳以上が6例(27.3%)であり、A型はそれぞれ12例と3例、E型は3例と3例で、A型で60歳未満が多かった。A型、E型の共感染例も48歳で若齢であった。

病型は非昏睡型17例(77.3%)で、急性型は3例(13.6%)、亜急性型2例(9.1%)で、A型はそれぞれ13例、2例、0例、E型は3例、1例、1例で、A型とE型の共感染例は非昏睡型であった。合併症は6例(27.3%)で認められ、1種類が2例、2種類、3種類が2例であった。A型は14例が救命され、1例は死亡した。一方、E型は3例が救命され、3例が死亡、A型とE型の共感染例は救命された。死亡例はA型が埼玉県の57歳の急性型症例で、E型は急性型1例、亜急性型2例、年齢は58、71、75歳、東京都、千葉県、愛媛県の症例であった。肝移植実施例はなかった。

8. B型症例の特徴(図6, 7)

B型は23例で全体の9.9%、肝炎症例の12.2%に相当した。感染形式は急性感染13例(56.5%)とキャリア10例(43.5%)に分類された(図6)。急性感染例は非昏睡型が9例(69.2%)、急性型が4例(30.8%)であった。一方、キャリア例は非昏睡型が5例(50.0%)、亜急性型が5例(50.0%)であった。

急性感染例では、非昏睡型9例は全例が内科的治療で救命された。しかし、急性型は4例中1例(25.0%)が内科的治療で救命され、3例は肝移植を実施して救命され

た。一方、キャリア例では、非昏睡型は5例中2例(40.0%)が内科的治療で救命されたが、3例は死亡した。亜急性型も同様に5例中2例が内科的治療で救命されたが、2例は死亡し、1例は肝移植を実施して救命された。

キャリア例のうち8例(80.0%)は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち3例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、2例(20.0%)はHBs抗原陰性の既往感染からの再活性化例であった。従って、B型キャリア例の内訳は、「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」が5例(50.0%)、「HBs抗原陽性キャリア例における再活性化例」が3例(30.0%)、「既往感染からの再活性化例」が2例(20.0%)で、計5例(50.0%)が医原病に相当した(図7)。

「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」は非昏睡型が2例(40.0%)、亜急性型が3例(60.0%)で、非昏睡型の2例は内科的治療で救命されたが、亜急性型は2例が死亡し、1例は肝移植を実施して救命された。このため救命率は内科的治療では50.0%、全体では60.0%であった。

「HBs抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は非昏睡型が2例、亜急性型が2例で、全例が死亡し、肝移植実施例はなかった。誘因は前立腺癌でアビラテロン(CYP17阻害薬)、ビカルタミド(抗アンドロゲン薬)およびフルタミドで治療している症例、関節リウマチで副腎皮質ステロイド(PSL: 2.5 mg/日)、メトトレキサートおよびタクロリムスで治療している症例、リウマチ性多発筋痛症で副腎皮質ステロイド(PSL: 5 mg/日)を投与中の症例であった。

「既往感染からの再活性化例」は2例で、非昏睡型と亜急性型が各1例、非昏睡型症例が死亡し、亜急性型症例は内科的治療で救命された。非昏睡型症例は悪性リンパ腫でオビヌツウマブ(抗CD20モノクローナル抗体)で治療していた。一方、亜急性

型症例は成人 T 細胞白血病で臍帯血移植を施行され、その 18 ヶ月後、タクロリムス中止 15 ヶ月後に再活性化を生じた。

9. 薬物性症例の実態 (図 8)

薬物性は 42 例で全体の 18.1%を占めており、そのうち肝炎症例は 35 例 (83.3%) で、肝炎症例の 18.5%に相当した。肝炎症例は非昏睡型が 24 例 (68.6%)、急性型が 5 例 (14.3%)、亜急性型が 5 例 (14.3%)、LOHF が 1 例 (2.9%)、肝炎以外の症例は非昏睡型が 2 例 (28.6%)、急性型が 3 例 (42.9%)、亜急性型が 2 例 (28.6%) であった。このため全体では非昏睡型 26 例 (61.9%)、急性型 8 例 (19.0%)、亜急性型 7 例 (16.7%)、LOHF 1 例 (2.4%) であった。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、免疫チェックポイント阻害薬が 4 例 (ニボルマブ+イピルビマブ: 3 例, ペンブロリズマブ: 1 例) で、特殊型の薬物性肝障害 (drug-induced liver injury: DILI) として、肝炎症例に分類した。一方、分子標的薬は 3 例 (ソラフェニブ: 2 例, レゴラフェニブ: 1 例) で、特異体質代謝性の DILI として、肝炎以外の症例に分類した。また、肝炎症例にはサプリメント、漢方薬などによる症例が 7 例含まれていた。

肝炎症例における診断根拠は、臨床経過が 22 例 (62.9%)、D-LST が 12 例 (34.3%)、不明が 1 例 (2.9%) であった。DDW-J 2004 にスコア法は 22 例 (62.9%) で診断に用いられていた。

肝炎症例は 22 例 (62.9%) が内科的治療で救命されたが、12 例 (34.3%) は死亡し、1 例は肝移植を実施して救命された。一方、肝炎以外の症例は 3 例 (42.9%) が救命、3 例 (42.9%) が死亡、1 例 (14.3%) が肝移植によって救命された。全体では、内科的治療による救命率は非昏睡型が 80.8%、急性型が 28.6%、亜急性型が 33.3%、LOHF が 0%であった。急性型と亜急

性型には肝移植での救命例が各 1 例あり、全体での救命率は、非昏睡型が 80.8%、急性型が 37.5%、亜急性型が 42.9%、LOHF が 0%であった。

10. 自己免疫性症例の実態 (図 9)

自己免疫性症例は 41 例で、全体の 17.7%、肝炎症例の 21.7%を占めていた。年齢は中央値が 58 (16~87) 歳で、男が 2 例 (4.9%)、女が 39 例 (95.1%) であった。病型は非昏睡型が 27 例 (65.9%)、急性型が 4 例 (9.8%)、亜急性型が 8 例 (19.5%)、LOHF が 2 例 (4.9%) であった。

国際診断基準のスコアは 35 例 (85.4%) で評価されており、10 点未満は 8 例 (22.9%) で、10~15 点は 15 例 (42.9%)、16 点以上は 12 例 (34.3%) であった。血清 IgG 濃度は最低 922 mg/dL、最大 4,049 mg/dL で、2,000 mg/dL 以上は 25 例 (61.0%)、1,870 mg/dL 以上 2,000 mg/dL 未満は 3 例 (7.3%)、1,870 mg/dL 未満は 12 例 (29.3%)、不明が 1 例 (2.4%) であった。一方、抗核抗体は 35 例 (85.4%) が 40 倍以上の陽性ないし EIA 法で高力価例で、160 倍以上の症例は 19 例 (46.3%) であった。この結果、抗核抗体、IgG 値とも診断基準を満たすのは 25 例 (61.0%)、何れも満たさないのは 3 例 (7.3%) であった。

治療としては 38 例 (92.7%) で副腎皮質ステロイドが投与されており、33 例 (80.5%) で静脈内大量投与 (パルス療法) が実施されていた。41 例中 26 例 (63.4%) が内科的治療で救命、11 例 (26.8%) が死亡、4 例 (9.8%) で肝移植が実施された。従って、内科治療を実施した 37 例における救命率は 70.3%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 92.6%、急性型は 0%、亜急性型が 16.7%、LOHF は 0%であった。肝移植を施行したのは急性型が 1 例、亜急性型が 2 例、LOHF が 1 例で、亜急性型の 1 例以外は救命された。このため全体での救命率は、非昏睡型が 92.6%、急性型が 25.0%、亜急性型が

25.0%, LOHF が 50.0%であった。

11. 成因不明例の特徴 (図 10)

成因不明例は 55 例で、全体の 23.7%, 肝炎症例の 29.1%を占めていた。その病型は非昏睡型が 28 例 (50.9%), 急性型が 13 例 (23.6%), 亜急性型が 14 例 (25.5%) であった。

成因不明例の救命率は全体では 50.9%, 内科的治療を実施した 48 例では 58.5%で、肝移植を実施した 7 例は全例が救命された。病型別に内科的治療による救命率を見ると、非昏睡型は 76.9%, 急性型は 58.3%, 亜急性型は 10.0%であった。肝移植は非昏睡型 2 例、急性型 1 例と亜急性型 2 例で実施され、全症例における救命率は、非昏睡型が 78.6%, 急性型が 61.5%, 亜急性型が 33.3%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 43 例で、急性肝不全、LOHF 全体の 18.5%を占めており、その病型は非昏睡型が 20 例 (46.5%), 急性型が 18 例 (41.9%), 亜急性型が 3 例 (7.0%) で、LOHF の 2 例 (4.7%) であった。性別は男 21 例 (48.8%), 女 22 例 (51.2%) であり、男の比率は非昏睡型が 60.0%, 昏睡型が 39.1%であった。年齢は 1~85 歳に分布し、30 歳以下は 18 例 (41.9%), 31~60 歳が 12 例 (27.9%), 61 歳以上が 13 例 (30.2%) であった。

成因は循環不全が 20 例 (48.8%) で最も多かった。次いで多かったのは薬物・中毒 7 例 (17.1%) と代謝性 7 例 (17.1%) で、悪性腫瘍の肝浸潤が 3 例 (7.3%), 肝切除後の肝不全が 3 例 (7.3%) であった。薬物・中毒のうち、分子標的薬による 4 例以外はアセトアミノフェン大量内服が 3 例、ナイアシンの大量内服が 1 例であった。代謝性は Wilson 病と甲状腺クリーゼが各 1 例、アミロイドーシス、神経性食思不振症、急性妊娠脂肪肝が各 1 例であった。

肝炎以外の症例では、原疾患に対する治

療が中心となるが、血漿交換は 9 例

(20.9%), 血液濾過透析は 14 例 (32.6%) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では何れも 15.0%, 昏睡型で 26.1%と 47.8%であった。

肝炎以外では、肝移植は 5 例で実施され、非昏睡型の Wilson 病症例、急性型のアセトアミノフェン中毒症例、亜急性型の SOS 症例は救命されたが、亜急性型の Budd-Chiari の 2 症例は死亡した。内科治療による救命率は全体で 50.0%で、非昏睡型が 73.7%, 急性型が 29.4%, 亜急性型と LOHF が 0%で、肝移植実施例も含めた救命率はそれぞれ 75.0%, 33.3%, 33.3%, 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、2019 年に発症した 232 例が登録された。これらのうち、従来 of 劇症肝炎と LOHF に相当する症例は 76 例 (32.8%: 急性型 36 例, 亜急性型 37 例, LOHF 3 例), 急性肝炎重症型は 113 例 (48.7%), 肝炎以外の症例は 43 例 (18.5%) であった。2019 年の登録症例数は 2018 年の 286 例より少なく、2017 年の 223 例と同等であったが、これは急性肝炎重症型に相当する症例が少なかったことが原因である。肝炎以外の症例も含めて、他の病型の登録症例数は、2018 年以前と明らかな差異はなかった (図 12)。なお、2010~2015 年の 6 年間は計 1,603 例 (267 例/年) が登録され、劇症肝炎と LOHF に相当する肝炎例は 592 例 (99 例/年: 急性型 51 例/年, 亜急性型 48 例/年) と 46 例 (8 例/年), 急性肝炎重症型は 107 例/年, 肝炎以外の症例は 54 例/年であった [11]。2016~18 年も同様に、3 年間で 803 例 (268 例/年) が登録され、劇症肝炎と LOHF に相当する症例は 227 例 (76 例/年: それぞれ 40 例/年, 36 例/年) と 7 例/年) であった [12]。1998~2003 年は劇症肝

炎 634 例（106 例/年：急性型 53 例/年，亜急性型 53 例/年）と LOHF 64 例（9 例/年）が [13]，2004~2009 年はそれぞれ 460 例（77 例/年：32 例/年，39 例/年）と 28 例（5 例/年）が登録されていた [14]。従って，肝炎症例の登録総数は，2010 年以降は増加したが，2016 年以降は 2004~2009 年と同等の状態に戻っており，2019 年も変化がないと見なされる。

肝炎症例の背景は，2010~2015 年は非昏睡型と急性型で男，亜急性型と LOHF で女が多かった [11]。2019 年の症例の同様の傾向が見られるが，各病型の男女数の差は軽度になっている。また，1998 年以降は全ての病型で高齢化が進んでおり，基礎疾患と薬物歴の頻度が年々高率になっているが [11-15]，この傾向は 2019 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，2018 年までと変わりなかった [11-12]。

急性肝不全の成因は，2010 年以降に変化が見られており，これが 2019 年になっても続いている。1998~2009 年の症例では，劇症肝炎急性型におけるウイルス性の比率が 67.4%であったのに対して [14, 15]，2010~2015 年は急性型全体の 32.7%，肝炎症例に限定しても 43.8%と低下し [11]，2016~18 年はそれぞれ 27.5%と 42.0%とさらに低率になっていた [12]。また，劇症肝炎亜急性型におけるウイルス性の頻度は 2009 年までは 30.9% [14, 15]，2010~2015 年は全体では 24.1%，肝炎症例では 26.4%であったが [11]，2016~18 年はそれぞれ 14.3%と 15.7%と大幅に低下した [12]。2019 年もウイルス性の比率は急性型が 20.4%と 30.6%，亜急性型では 17.5%と 18.9%であり，同等に低率であった。一方，非昏睡型におけるウイルス性の頻度は，2010~15 年が 28.7%と 37.2%であったのが [11]，2016~18 年は A 型の増加で 32.5%と 39.7%に増加したが [12]，2019 年は 24.1%と 28.3%と大幅に減

少していた。これは A 型とともに B 型の減少によるものと考えられた。

2018 年は A 型，E 型の糞口感染例が 50 例で，2010 年以降で最も多かったが，2019 年は 22 例と減少していた (図 13)。A 型症例は首都圏からの登録症例が多く，また，他の地域も含めて計 4 例が HIV 共感染例であった。2018 年は A 型急性肝炎の流行年で，特に LGBT での流行が注目された。これを反映した同年は HIV 共感染例が 5 例登録されていたが，2019 年は A 型症例は減少したが，HIV 共感染例が多い動向には変化がなかった。なお，2019 年は埼玉県から A 型と E 型の共感染例が登録されたことが注目された。

ウイルス性のうち B 型に関しては，2004 年以降になって，免疫抑制・化学療法による HBs 抗原陰性既往感染からの再活性化例が登録されるようになり [15]，2015 年になっても根絶されていなかった (図 14) [9-12]。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。しかし，2017 年はそれぞれ 3 例と 1 例の計 4 例，2018 年は 1 例と 2 例の計 3 例であり，再活性化例は 2017 年以降は減少していた [12]。しかし，2019 年は B 型キャリア例の登録は 10 例と少ないものの，HBs 抗原陽性の再活性化例が 3 例，既往感染の再活性化例が 2 例であり，再び医源病に相当する症例が増加していた。新薬の登場で，誘因となる薬物も多彩になっている。また，少量の副腎皮質ステロイドの投与でも再活性化した症例が 2 例登録されていることも注目された。これら再活性化例は 5 例中 4 例が死亡しており，2018 年までと同

様に予後が不良である。あらゆる領域での啓発活動を継続する必要があると考えられた。

2010年以降はウイルス性が減少する一方で、薬物性、自己免疫性、成因不明例が増加しているが[11, 12]、2019年の症例でもこの傾向が続いていた。なお、薬物性に関しては、2019年の症例では、子標的薬による症例を、特異体質代謝性のDILIとして、肝炎以外の症例に分類した。この分類は2018年までの症例の集計とは異なっており[11, 12]、2016~18年の薬物性症例は解析をやり直す必要がある。また、2019年は免疫チェックポイント阻害薬による症例が4例登録されており、今後の薬物性症例の動向が注目される。一方、自己免疫性に関しては、2019年の症例は2018年までより男の比率が多く、IgG値、抗核抗体価などから見た典型例が多く含まれていた。この点でも、2020年以降の症例の動向が注目される。

2019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、2018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、2019年の症例でも確認された。また、肝炎症例の治療も2019年までと大きな変化はない。一方、高齢化と基礎疾患を高率に合併するなどの患者背景の変化によって、血漿交換、血液濾過透析を実施しない症例が昏睡型であっても約30%存在することは、2018年までと同様であった。肝移植実施率は非昏睡型が1.8%、急性型が19.4%、亜急性型が27.0%、LOHFが33.3%で、2018年度までと同等であった。

予後に関しては、内科治療による救命率が1998~2003年は劇症肝炎急性型が53.7%、亜急性型が24.4%、LOHFが11.5%[14]、2004~2009年はそれぞれ

48.7%、24.4%、13.0%であったのに対して[15]、2010~2015年の肝炎症例ではそれぞれ33.0%、26.9%、2.8%[11]で、急性型とLOHFで低下する傾向が見られた。2016~18年はそれぞれ43.8%、24.3%、17.6%で急性型とLOHFの予後が改善していたが[12]、2019年はそれぞれ34.5%、18.5%、0%で、何れの病型でも低下していた。非昏睡型に関しては、内科的治療による救命率が2010~2015年が88.0%[11]、2016~18年が90.6%[12]、2019年は84.7%であり、大きな変化は見られていない。

肝炎以外の症例は、2019年も循環不全による症例は最も多かった。その他の成因では肝切除後肝不全が3例登録されており、2017年以降は肝切除後ないし肝移植後肝不全の登録数が増加している。また、救命率は肝炎症例よりも低率であることが2018年までの症例で明らかであったが[11, 12]、2019年は非昏睡型が73.7%、急性型が29.4%、亜急性型とLOHFが0%で、何れの病型でも同様に低率であった。

E. 結語

2019年に発症した急性肝不全、LOHFの全国調査によって、患者の高齢化、基礎疾患を有する症例の増加、A型、B型などのウイルス性症例が減少する一方で、薬物性、自己免疫性および成因不明例が増加といった成因の変化が、2010年以降は継続していることが確認された。また、B型キャリア例に関しては、既往感染のみならずHBs抗原陽性キャリアの再活性化例が再び増加していることが明らかになった。また、肝炎以外の症例では2017年以降は肝切除後、肝移植後の肝不全の症例が登録されるようになったことも注目された。これらの動向に関しては、2020年以降の症例でも、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.* 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~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.
 13. Fujiwara K, *et al.* *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
 14. Oketani M, *et al.* *Hepatol Res* 43: 97-105, 2013.
 15. Nakao M, *et al.* *Hepatol Res* 2019; 49 (8): 844-853.
- 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

G. 研究発表

1. 論文発表

表 2. 急性肝不全, LOHF の身体所見 : 肝炎症例 : 昏睡Ⅱ度以上出現時

	劇症肝炎+LOHF (n= 76)			急性型 (n= 36)			亜急性型 (n= 37)			LOHF (n= 3)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	生存	死亡	移植	生存	生存	死亡	
体温変動 ^a	7/63 (11.1)			6/28 (21.4)			1/32 (3.1)			0/3 (0)		
	1/13	4/40	2/10	1/8	6/19	1/13	4/40	2/10	1/8	-	1/13	4/40
黄疸	67/74 (90.5)			27/34 (79.4)			37/37 (100) [#]			3/3 (100) [#]		
	10/13	39/43	18/18	5/8	19/22*	10/13	39/43	18/18	5/8	-	10/13	39/43
腹水	41/63 (65.1)			12/29 (41.4)			27/32 (84.4) [#]			2/2 (100) [#]		
	4/12	28/38*	9/13*	1/7	13/19	4/12	28/38*	9/13*	1/7	-	4/12	28/38*
痙攣	5/62 (8.1)			5/29 (17.2)			0/30 (0) [#]			0/3 (0) [#]		
	1/13	4/38	0/11	1/8	1/22	1/13	4/38	0/11	1/8	-	1/13	4/38
頻脈 ^b	31/63 (49.2)			18/28 (64.3)			11/32 (34.4)			2/3 (66.7)		
	6/13	20/40	5/10	4/8	11/19	6/13	20/40	5/10	4/8	-	6/13	20/40
呼吸促進 ^c	18/42 (42.9)			12/23 (52.2)			6/19 (31.6)			- (-)		
	3/10	12/25	3/7	2/7	10/12	3/10	12/25	3/7	2/7	-	3/10	12/25
肝濁音界消失	12/36 (33.3)			6/22 (27.3)			5/12 (41.7)			1/2 (50.0)		
	2/9	8/19	2/8	1/7	2/6	2/9	8/19	2/8	1/7	-	2/9	8/19
羽ばたき振戦	44/60 (73.3)			17/27 (63.0)			25/30 (83.3)			2/3 (66.7)		
	9/12	26/36	9/12	5/7	11/17	9/12	26/36	9/12	5/7	-	9/12	26/36
肝性口臭	11/38 (28.9)			4/20 (20.0)			6/16 (37.5)			1/2 (50.0)		
	0/9	8/22	3/7	0/6	5/9	0/9	8/22	3/7	0/6	-	0/9	8/22
下腿浮腫	25/53 (47.2)			9/26 (34.6)			15/25 (60.0)			1/2 (50.0)		
	3/11	17/32	5/10	1/7	8/15	3/11	17/32	5/10	1/7	-	3/11	17/32

^a体温: >38°Cまたは<36°C, ^b脈拍数:> 90/min, ^c呼吸数: >20/min または PaCO₂:<32Torr

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

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

	劇症肝炎・LOHF (n=76)			急性型(n=36)			亜急性型(n=37)			LOHF (n=3)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	32.7±18.4			40.7±22.9			25.5±7.2			24.7±14.5
	26.1±5.8	34.4±21.8	32.1±13.8	29.4±3.3	45.0±28.7	39.5±15.4	19.4±0.2	27.5±7.5	23.3±6.5	
PT (%)	27.6±12.5			23.1±10.8			31.1±12.1			39.0±19.7
	28.8±8.4	28.2±14.2	25.6±11.3	25.1±7.4	23.9±12.9	19.3±7.9	35.4±6.1	29.9±13.7	31.6±11.2	
PT-INR	3.1±3.5			3.3±1.8			3.1±4.8			2.1±1.3
	2.3±0.6	3.5±4.6	2.8±1.2	2.5±0.6	3.5±2.2	3.5±1.5	1.9±0.2	3.8±6.4	2.3±0.8	
HPT (%)	-			-			-			-
ATⅢ (%)	40.1±25.9			38.7±27.2			43.2±25.8			20.0
	64.1±44.1	36.3±25.8	38.4±19.2	64.1±44.1	26.2±15.2	38.3±20.5	-	44.0±30.2	42.1±20.0	
albumin (g/dl)	3.0±0.6			3.2±0.5			2.9±0.6			2.6±0.6
	3.2±0.6	2.9±0.6	3.2±0.5	3.3±0.7	3.0±0.5	3.5±0.4	3.1±0.4	2.7±0.6	3.1±0.4	
T.Bil (mg/dL)	14.6±9.8			10.7±9.2			17.3±9.1			25.7±2.9
	6.6±4.4	16.4±10.4	15.5±8.6	6.2±5	13.1±11	8.7±3.5	7.4±3.7	18.8±9	18.8±8.7	
D.Bil (mg/dL)	9.7±8.5			7±8.2			11.7±8.1			19.1±1.5
	3.6±3.1	11.8±9.3	9±7.2	3.7±3.6	9.4±10.1	4±2.8	3.3±2.3	13.3±8.3	11.7±7.5	
D/T 比	0.6±0.2			0.6±0.2			0.6±0.2			0.8±0.1
	0.5±0.2	0.6±0.2	0.6±0.2	0.6±0.2	0.6±0.2	0.5±0.2	0.4±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	
AST (IU/L)	348 [33-15552]			1295[60-15552]			199 [33-3421]			309 [119-314]
	1012 [33-13071]	306 [50-8597]	320 [60-15552]	1737 [794-13071]	808.5 [99-8593]	1678 [60-15552]	81 [33-488]	131 [50-711]	317.5 [94-3421]	
ALT (IU/L)	599 [43-10354]			1706 [43-10354]			304 [59-2998]			323 [69-388]
	1706 [67-6583]	389 [43-8393]	752 [97-10354]	2082 [697-6583]	1287 [43-8393]	1742.5 [306-10354]	251.5 [67-974]	213 [59-918]	666 [97-2998]	
LDH (IU/L)	404 [171-12147]			657 [240-12147]			339 [178-1427]			256 [171-357]
	385 [200-12147]	409 [178-5349]	381 [171-9369]	828 [382-12147]	544 [240-5349]	852.5 [294-9369]	271.5 [200-329]	362 [178-1427]	293 [235-956]	
CK (IU/L)	93.5 [14-1819]			134.5 [14-1819]			57 [23-1780]			20, 42
	81 [40-942]	117.5 [14-1780]	52.5 [24-1819]	165 [54-942]	211.5 [14-1055]	104.5 [52-1819]	52.5 [40-92]	80 [23-1780]	49 [24-897]	
BUN (mg/dL)	15.7 [1.9-92.1]			21 [1.9-69]			21 [1.9-69]			42.6 [16-46]
	15 [5-53.1]	23.2 [4.1-92.1]	6.4 [1.9-42.6]	19 [5.9-53.1]	24.2 [6.4-69]	7.5 [1.9-18.8]	13.5 [5-26.3]	19.1 [4.1-92.1]	6.2 [2.5-39.0]	
CRNN (mg/dL)	1.2±1.1			1.4±1.2			1.0±1.0			1.0±0.4
	1.1±0.6	1.4±1.3	0.8±0.6	1.3±0.6	1.5±1.4	1.0±0.7	0.8±0.2	1.2±1.2	0.7±0.6	
CRP (mg/dL)	1.5±2.3			2.2±2.9			0.7±1.1			2.5±2.9
	1.0±1.6	2.2±2.7	0.4±0.3	1.5±1.9	3.1±3.4	0.3±0.2	0.2±0.1	1.1±1.3	0.3±0.3	
AFP (ng/mL)	11.0 [1.5-328.6]			7.0 [5.0-8.9]			23.6 [1.5-191.7]			11
	7.0 [5.0-8.9]	39.1 [1.5-328.6]	74.0 [11.0-191.7]	7.0 [5.0-8.9]	45.2 [3.0-328.6]	74	-	8.0 [1.5-39.1]	191.7	
NH3 (ng/dL)	170.1±151.0			194.4±200.1			144.3±72.7			164.5±85.6
	260.4±308.2	147.9±81.8	153.3±67.0	338.7±388.1	155.5±92.1	146.9±40.4	143.0±57.7	142.5±74.4	148.6±88.3	
HGF (ng/mL)	7.2±1.0			6.0, 7.5			7.9			-
	6.0, 7.5	7.9	-	6.0, 7.5	-	-	-	7.9	-	
血小板 (万/mm ³)	13.6±7.8			13.9±8.4			13.5±7.5			9.4, 13.6
	12.4±7.3	12.7±7.6	16.4±8.2	10.5±8.3	10.5±8.3	16.4±7.3	15.7±4.5	11.0±6.1	16.4±7.3	
白血球 (千/mm ³)	10.2±4.6			10.0±4.8			10.7±4.6			5.1, 9.2
	9.0±4.6	10.6±5.2	10.4±3.4	8.1±5.5	10.8±4.9	9.8±3.1	10.7±2.2	10.6±5.5	10.8±3.9	
赤血球 (万/mm ³)	409±91			429±75			397±101			268, 318
	452±67	394±102	412±74	456±62	429±84	399±57	444±85	367±108	431±82	
FDP (μg/mL)	31.7±76.6			50.5±105.0			13.3±18.6			2.5, 15.8
	25.1±16.4	40.7±99.1	16.1±20.0	29.0±16.1	68.1±140.4	28.0±26.8	9.6	15.7±22.5	9.3±10.6	
D-dimer (μg/mL)	13.8±27.3			23.0±37.9			6.0±6.7			0.6
	23.0±7.7	15.4±36.5	7.4±8.5	23.0±7.7	30.7±58.7	11.7±11.6	-	6.3±7.7	5.3±5.0	

平均±標準偏差, 中央値[最小-最大]

表1. 急性肝不全, LOHFの背景因子 (2019年: 232例)

肝炎 189例	非昏睡型 (n=113)	急性型 (n=36)	亜急性型 (n=37)	LOHF (n=3)
男:女	62:51	20:16	18:19	0:3
年齢(平均±SD)	52.6 ± 18.6	45.7 ± 23.9	53.6 ± 17.7	59.0 ± 7.9
B型キャリア (%)	6.2	2.9	13.5	0
基礎疾患 (%)	55.9	33.3	58.3	66.7
薬物歴 (%)	62.5	51.3	61.1	33.3
肝炎以外 43例	非昏睡型 (n=20)	急性型 (n=18)	亜急性型 (n=3)	LOHF (n=2)
男:女	12:8	6:12	2:1	1:1
年齢(平均±SD)	47.6 ± 25.6	29.3 ± 31.0	34.7 ± 29.8	37.52
B型キャリア (%)	5.3	0	0	0
基礎疾患 (%)	70.0	77.8	66.7	50.0
薬物歴 (%)	75.0	75.0	100	50.0

表4. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例)における画像診断 (2019年: 189例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝炎			
	非昏睡型 n=113	急性型 n=36	亜急性型 n=37	LOHF n=3
全症例	25.2 (28/111)	46.9 (15/32)	77.8 (28/36)	100 (3/3)
救命例	20.7 (19/92)	10.0 (1/10)	40.0 (4/5)	-
死亡例	41.2* (7/17)	62.5* (10/16)	71.4 (15/21)	100 (2/2)
移植例	100* (2/2)	66.7* (4/6)	90.0 (9/10)	100 (1/1)

*p<0.05 vs 救命例

表5. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2019年: 232例)

	肝 炎				肝炎以外 n=43
	非昏睡型 n=113	急性型 n=36	亜急性型 n=37	LOHF n=3	
感 染	10.6	27.8	40.5	33.3	39.5
脳浮腫	0	11.1	10.8	0	9.3
消化管出血	0.9	11.1	10.8	0	16.3
腎不全	15.9	38.9	29.7	33.3	37.2
DIC	3.5	27.8	35.1	0	30.2
心不全	2.7	2.8	2.7	0	27.9

表6. 急性肝不全, LOHFにおける合併症数と内科治療による救命率 (2019年: 232例)

* (%)	肝 炎								肝炎以外 n=43	
	非昏睡型 n=113		急性型 n=36		亜急性型 n=37		LOHF n=3			
	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	86 (76.1)	95.2	12 (33.3)	44.4	13 (35.1)	0	1 (33.3)	-	13 (30.2)	75.0
1	17 (15.0)	70.6	10 (27.8)	57.1	10 (27.0)	33.3	2 (66.7)	0	10 (23.3)	33.3
2	9 (8.0)	22.2	10 (27.8)	22.2	6 (16.2)	0	0 (0)	-	9 (20.9)	44.4
3	1 (0.9)	0	3 (8.3)	0	6 (16.2)	0	0 (0)	-	5 (11.6)	60.0
4以上	0 (0)	-	1 (2.8)	0	2 (5.4)	0	0 (0)	-	6 (14.0)	20.0

表7. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における治療 (2019年: 189例)

	非昏睡型 n=113	急性型 n=36	重急性型 n=37	LOHF n=3
副腎皮質ステロイド	70.4	67.6	70.3	100
GI療法	1.8	2.8	13.9	0
特殊組成アミノ酸	4.4	11.1	20.0	0
血漿交換	15.0	71.4	64.9	66.7
血液濾過透析	6.3	77.8	70.3	66.7
プロスタグランジン	0	0	0	66.7
インターフェロン	0	0	0	0
サイクロスポリン	1.8	0	2.7	0
核酸アナログ	12.4	11.1	13.5	0
抗凝固療法	13.5	31.4	36.1	33.3
肝移植 (症例数: 生体+脳死)	1.8 (1+1)	19.4 (6+1)	27.0 (4+6)	33.3 (1+0)

表8. 急性肝不全, LOHFの予後 (2019年: 232例)

肝炎: 189例	非昏睡型 (n=113)	急性型 (n=36)	重急性型 (n=37)	LOHF (n=3)
内科治療: n=169	84.7 (94/111)	34.5 (10/29)	18.5 (5/27)	0 (0/2)
肝移植: n=20	100 (2/2)	100 (7/7)	90.0 (9/10)	100 (1/1)
全 体	85.0 (96/113)	47.2 (17/36)	46.4 (13/28)	33.3 (1/3)
肝炎以外: 43例	非昏睡 (n=20)	急性型 (n=18)	重急性型 (n=3)	LOHF (n=2)
内科治療: n=38	73.7 (14/19)	29.4 (5/17)	0 (0/1)	0 (0/1)
肝移植: n=5	100 (1/1)	100 (1/1)	50.0 (1/2)	100 (1/1)
全 体	75.0 (15/20)	33.3 (6/18)	33.3 (1/3)	50.0 (1/2)

表9. 急性肝不全, LOHFの成因と内科的治療による救命率 (2019年: 肝移植非実施207例)

	非昏睡型	急性型	重急性型	LOHF
ウイルス性	90.6 (29/32)	28.6 (2/ 7)	33.3 (2/ 6)	-
A 型	100 (13/13)	50.0 (1/ 2)	-	-
B 型	78.6 (11/14)	100 (1/ 1)	50.0 (2/ 4)	-
急性感染	100 (9/ 9)	100 (1/ 1)	-	-
Carrier	40.0 (2/ 5)	-	50.0 (2/ 4)	-
薬物性	79.2 (19/24)	50.0 (2/ 4)	0 (0/ 4)	0 (0/ 1)
自己免疫性	92.6 (25/27)	0 (0/ 3)	16.7 (1/ 6)	0 (0/ 1)
成因不明	76.9 (20/26)	58.3 (7/12)	10.0 (1/10)	-
肝炎以外	73.7 (14/19)	29.4 (5/17)	0 (0/ 1)	0 (0/ 1)

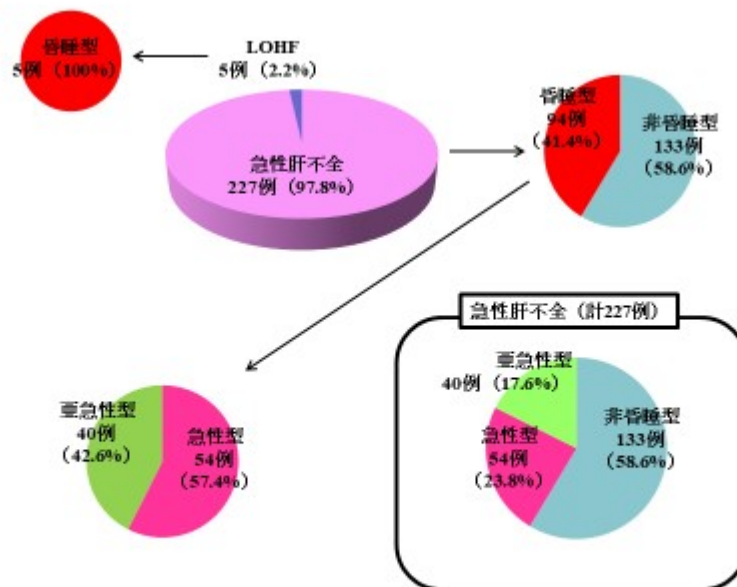


図1. わが国の急性肝不全, LOHF: 昏睡の有無 (2019年: 232例)

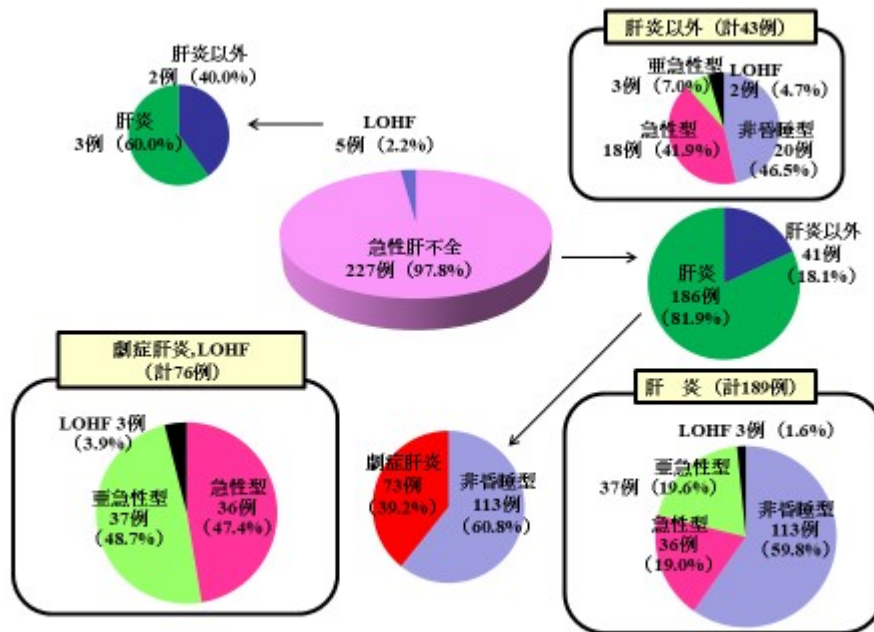


図2. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎の有無 (2019年: 232例)

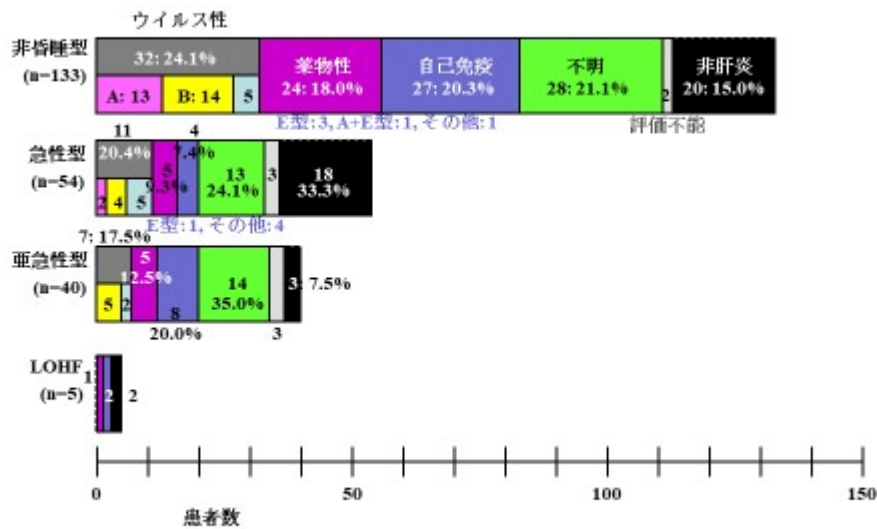


図3. わが国の急性肝不全, LOHF: 全症例での病因 (2019年: 232例)

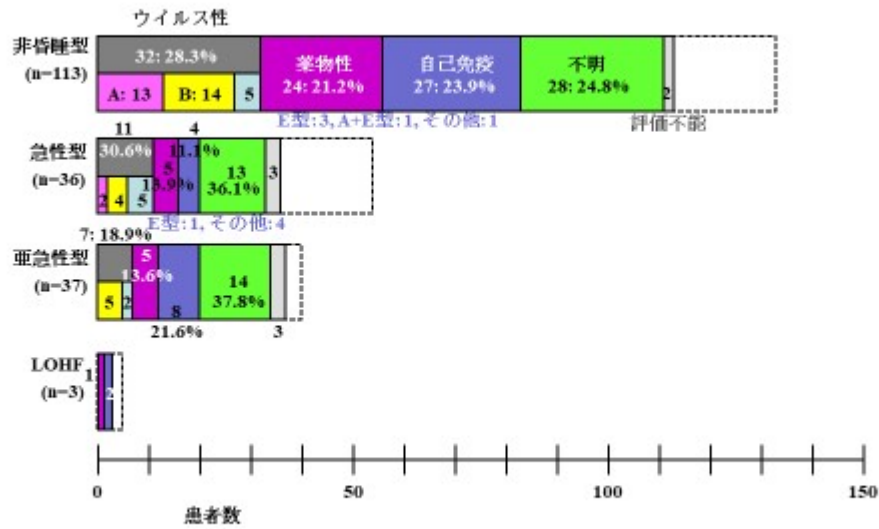


図4. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎症例での成因 (2018年: 189例)

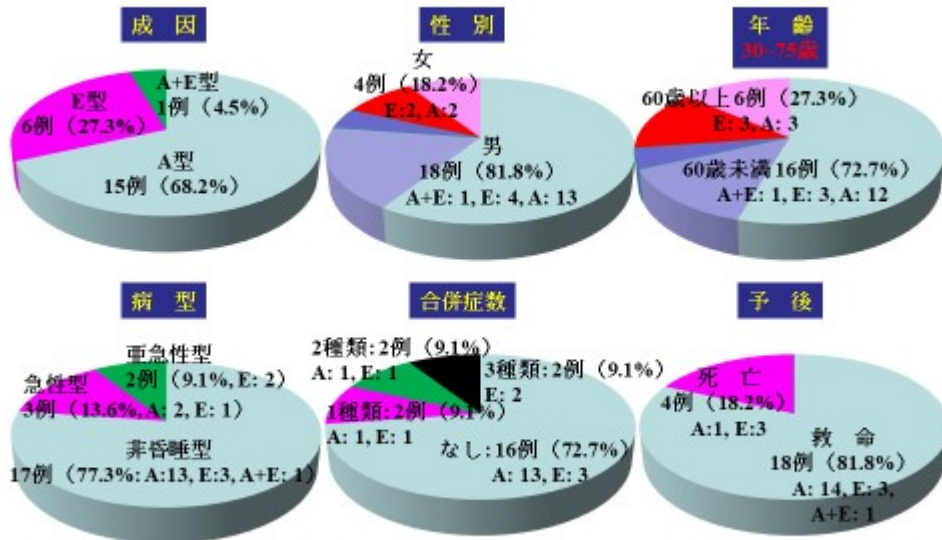


図5. 糞口感染による肝炎症例 (A, E型) の特徴 (2019年: 22例)

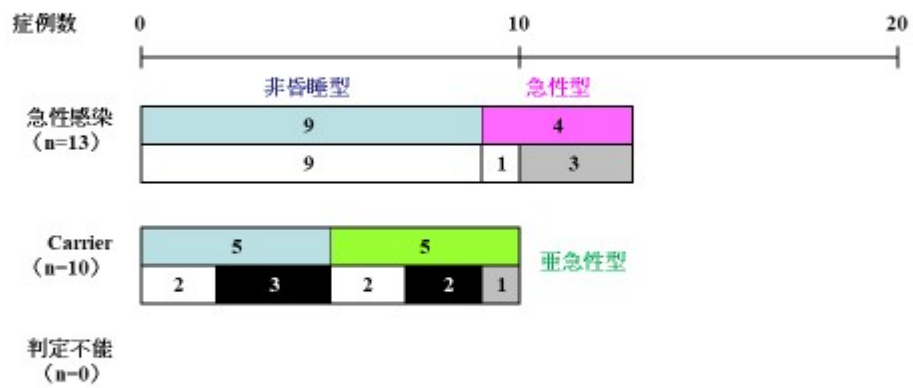


図6.急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2019年:23例)

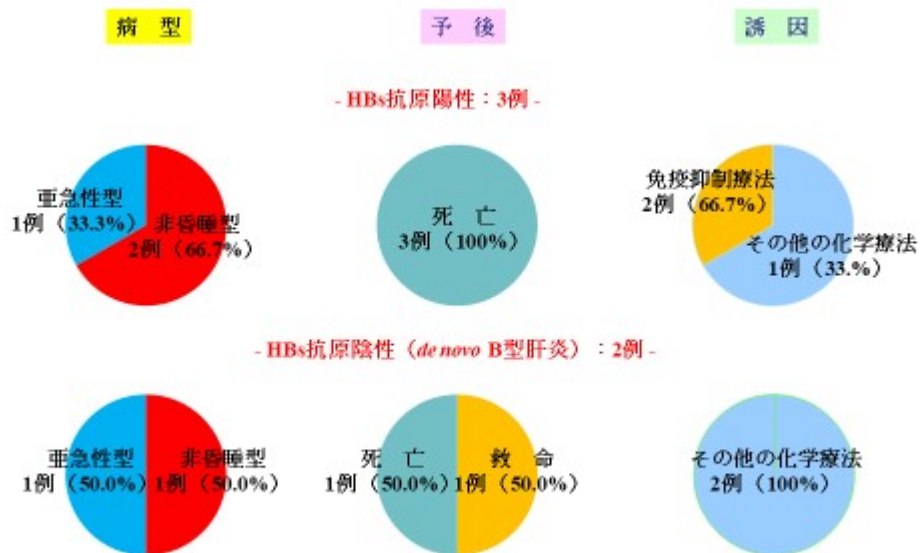


図7.急性肝不全, LOHFにおけるHBV再活性化 (2019年:5例)

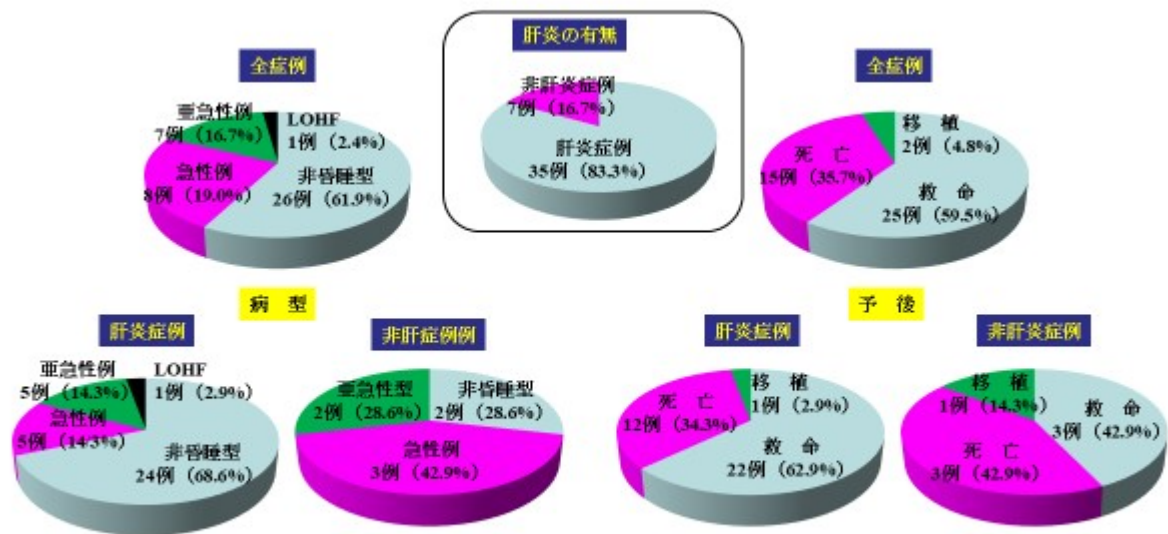


図8.急性肝不全, LOHFにおける薬物性症例 (2019年:42例)



図9.急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2019年:41例)



図10.急性肝不全，LOHFにおける成因不明例（2019年:55例）

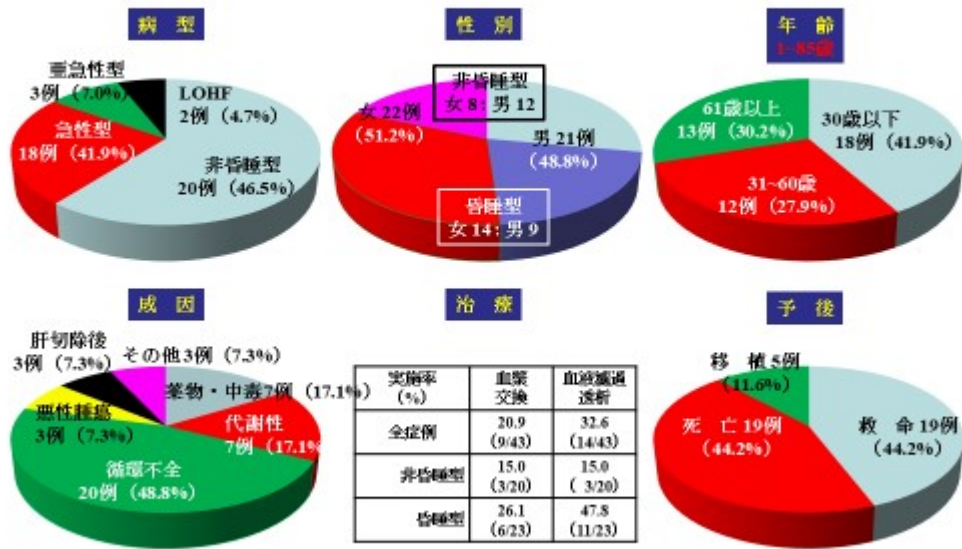


図11.肝炎以外の急性肝不全，LOHF（2019年:43例）

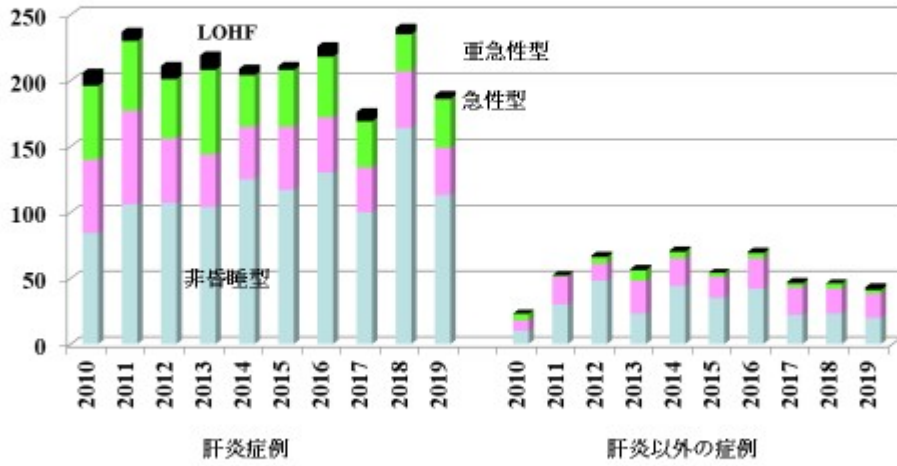


図12.急性肝不全、LOHFの登録患者数（2010-2019年:2,640例）

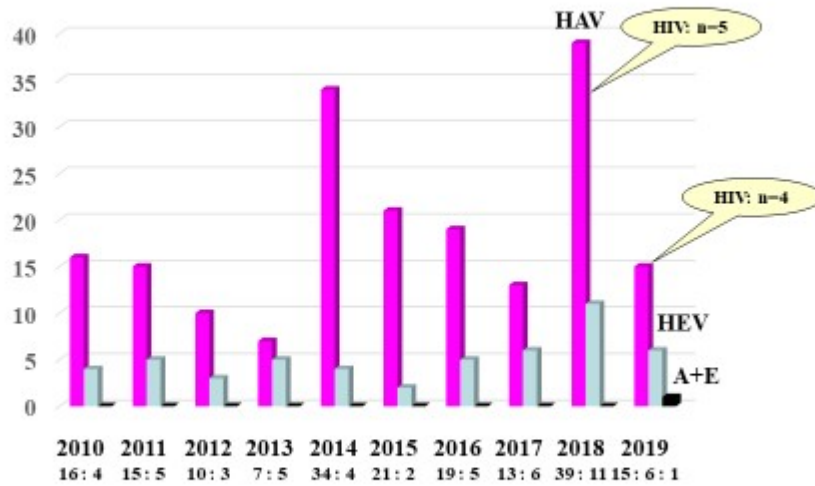


図13.糞口感染症例の年次推移（2010-19年:241例、A型:189例、E型:51例、A型+E型:1例）

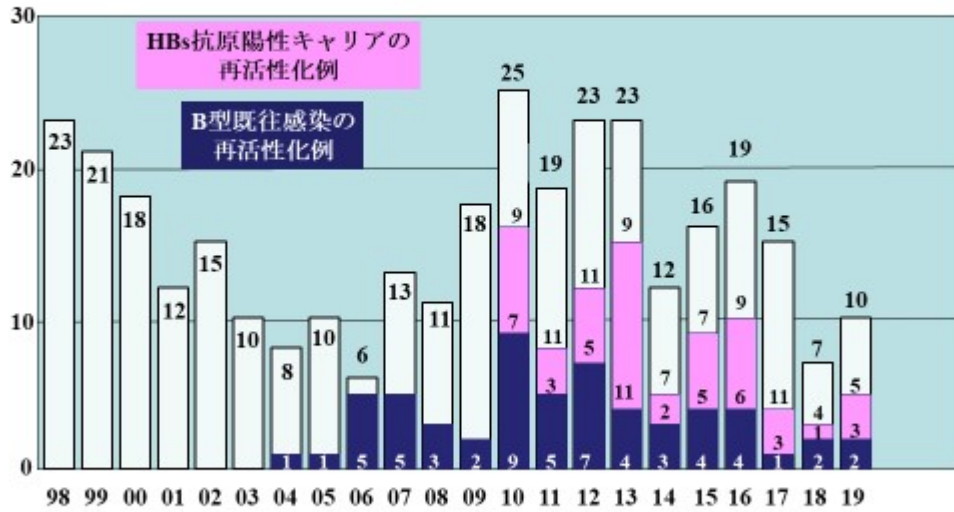


図14.急性肝不全、LOHFにおけるHBVキャリア例（1998-2019年）-2010年以降は非昏睡型も含む-

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
分担研究報告書 (WG-1)

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2019 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
研究協力者 中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 准教授

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、2019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 53 例、拡大 54 例、疑診 23 例、拡大疑診 11 例の計 141 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 54.7%、拡大例は 44.4%、疑診例は 65.2%、拡大疑診例は 90.0%であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が確診例は 35.8%、拡大例は 60.9%で最も多かったが、拡大例は 18.5%、拡大疑診例は 27.3%と少なく、前者は感染症が 25.9%、後者は消化管出血が 45.4%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 36.9%、疑診例 64.8%、拡大例 43.5%、拡大疑診例 72.7%であった。以上の成績は 2017~18 年の症例を対象とした前年の全国調査と同等であった。従って、わが国における ACLF の診断基準は、予後不良の症例を抽出するためには有用であるが、拡大例と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。

A. 研究目的

Acute on Chronic Liver Failure (ACLF：慢性肝不全の急性増悪) は、慢性肝疾患、特に肝硬変を背景に発症する予後不良の病態であり、その病態解明と治療法の確立に向けて、海外では研究が進められている。しかし、ACLF の定義、診断基準は、未だ国際的に統一されていない。欧州肝臓学会 (European Association for the Study of the Liver: EASL) と米国肝臓学会 (the American 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

太平洋肝臓学会 (the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: APASL) と中国医学会 (Chinese Medical Association: CMA) は、それぞれ ACLF の診断基準を発表している [3-5]。そこで、厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の劇症肝炎分科は、平成 27 年度にワーキンググループを立ち上げて、海外から発表された ACLF の診断基準を満たす症例の実態を調査することにした。9 施設から 112 例が登録され [6]、これを基に我が国における ACLF の診断基準と重症度分類を作成した [7, 8]。この新たな診断基準に準拠して、我が国における ACLF の全国調査を 2018 年に開始し、2017~18 年に発症した 131 例と関連病態の 234 例の計 365 例が登録された [9]。その後の症例を蓄積するために、今年度は 2019 年の発症例の全国

調査を実施した。

B. 方法

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、役員が所属する 479 診療科および日本救急医学会の会員が所属する 517 診療科からなる計 799 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、2019 年 1 月~12 月に発症した ACLF 症例ないしこれの関連する病態の症例が存在する施設には、その臨床所見に関する 2 次調査を実施した。なお、本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

ACLF とその関連病態は、以下のように定義した。

＜確診例＞ Child-Pugh スコアが 5~9 点の代償性ないし非代償性肝硬変に、アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患増悪などの増悪要因が加わって、28 日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上ないし同活性が 40%以下で、血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害 [7, 8]

＜拡大例＞ Child-Pugh スコアが 5~9 点の代償性ないし非代償性肝硬変に、アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患増悪などの増悪要因が加わって、28 日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上ないし同活性が 40%以下、または血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害

＜疑診例＞ Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で、アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患増悪などの増悪要因が加わって、28 日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上ないし同活性が 40%以下で、血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害

＜疑診拡大例＞ Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で、アルコール多飲、感染

症、消化管出血、原疾患増悪などの増悪要因が加わって、28 日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上ないし同活性が 40%以下、または血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害

C. 成績

確診例は 53 例、拡大例は 54 例、疑診例は 23 例、疑診拡大例 11 例の計 141 例が登録された。各症例の背景を表 1 に示す。何れも男が女よりも多く、平均年齢は疑診例が最小 (51.2 歳)、拡大例が最大 (65.0 歳) で、確診例は 57.4 歳であった。肝癌の併発ないし既往は、確診例、拡大例に比して、疑診例と疑診拡大例が少なかった。

肝硬変の成因は、確診例はアルコール性が 54.7%、アルコール+ウイルス性が 9.4%、ウイルス性が 7.5%、その他が 28.3%で、うち 1 例は自己免疫性肝炎であった (図 1a)。拡大例はアルコール性が 44.4%であったが、アルコール+ウイルス性が 1.9%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 65.2%と 90.9%で最も多かった。また、自己免疫性は拡大例には 3 例、疑診例には 1 例含まれていた。

一方、急性増悪要因は、確診例がアルコール多飲は 35.8%、感染症は 18.9%、消化管出血が 15.1%、原疾患の増悪が 3.8%、その他が 26.4%で、自己免疫性肝炎の急性増悪は 1 例であった (図 1b)。アルコール多飲は拡大例では 18.5%、疑診拡大例では 27.3%と少なかったが、疑診例では 60.9%と高率であった。拡大例では感染症が 25.9%、疑診拡大例では消化管出血が 45.4%で最も多かった。

予後は、確診例は救命が 36.9%、死亡が 56.6%、肝移植が 3.8%であった (図 1c)。救命例の比率は、疑診例が 43.5%と次いで低く、拡大例が 64.8%、疑診拡大例

が72.7%と、これらの予後は良好であった。肝移植は確診例の2例(3.8%)、疑診例の3例(13.0%)で実施されていた。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42例(79.2%)、1例(1.9%)、7例(13.2%)、3例(5.7%)で、内科的治療で救命されたのはそれぞれ20例(47.6%)、0例(0%)、1例(14.3%)、0例(0%)であった。一方、拡大例はgrade-0が43例(79.6%)、grade-1が5例(9.3%)、grade-2が5例(9.3%)で、grade-3が1例(1.9%)で、それぞれ31例(72.1%)、1例(20.0%)、2例(40.0%)、1例(100%)が内科的治療で救命された。疑診例は16例(69.6%)、疑診拡大例は全例がgrade-0で、いずれも8例(50.0%と72.7%)が救命例であった。

D. 結 語

わが国におけるACLFの診断基準に準拠して、その関連病態の症例をも対象とした全国調査を実施し、2019年に発症した141例が登録された。これらのうち確診例は53例(37.6%)で、パイロット研究および2017~18年の症例と同様に重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多いことが確認された。確診例は拡大例よりも救命率が低く、重症例を囲い込む目的で有用な診断基準と考えられた。しかし、gradingと予後の関連に関しては、今後の検討を基に、その位置づけをさらに検討すべきである。

F. 参考文献

1. Jalan R, *et al.* Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-1348.
2. Moreau R *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;

144: 1426-37.

3. Sarin SK *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int*. 2014; 8: 453-71.
4. Zheng SJ *et al.* Prognostic value of M30/M65 for outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 2403-11.
5. Zhang Q *et al.* Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PLoS One*. 2015 18; 10: e0122158. doi: 10.1371/journal.pone.0122158. eCollection 2015.
6. Nakayama N, *et al.* A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 303-312.
7. 持田 智, *et al.* 我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準 (案). *肝臓* 2018; 59: 155-161.
8. Mochida S, *et al.* Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 219-224.
9. 持田 智, *et al.* 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 (2017~18年) : 平成30年~令和元年全国調査」. 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

Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Soin AS, Devarbhavi H, Kim DJ, Dhiman RK, Duseja A, Taneja S, Eapen CE, Goel A, Ning Q, Chen T, Ma K, Duan Z, Yu C, Treeprasertsuk S, Hamid SS, Butt AS, Jafri W, Shukla A, Saraswat V, Tan SS, Sood A, Midha V, Goyal O, Ghazinyan H, Arora A, Hu J, Sahu M, Rao PN, Lee GH, Lim SG, Lesmana LA, Lesmana CR, Shah S, Prasad VGM, Payawal DA, Abbas Z, Dokmeci AK, Sollano JD, Carpio G, Shresta 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 (2019年:141例)

	確定 (n=53)	拡大 (n=54)	疑診 (n=23)	疑診拡大 (n=11)	
男:女 (%)	36:17 (32.1)	35:19 (35.2)	16:7 (30.4)	7:4 (36.4)	
年齢:歳, 平均±SD	57.4 ± 11.8	65.0 ± 12.3	51.2 ± 12.2	58.6 ± 12.5	
肝症 (%)	既往	10 (18.9)	18 (33.3)	2 (8.7)	2 (18.2)
	進行例	3 (5.7)	4 (7.4)	0 (0)	1 (9.1)

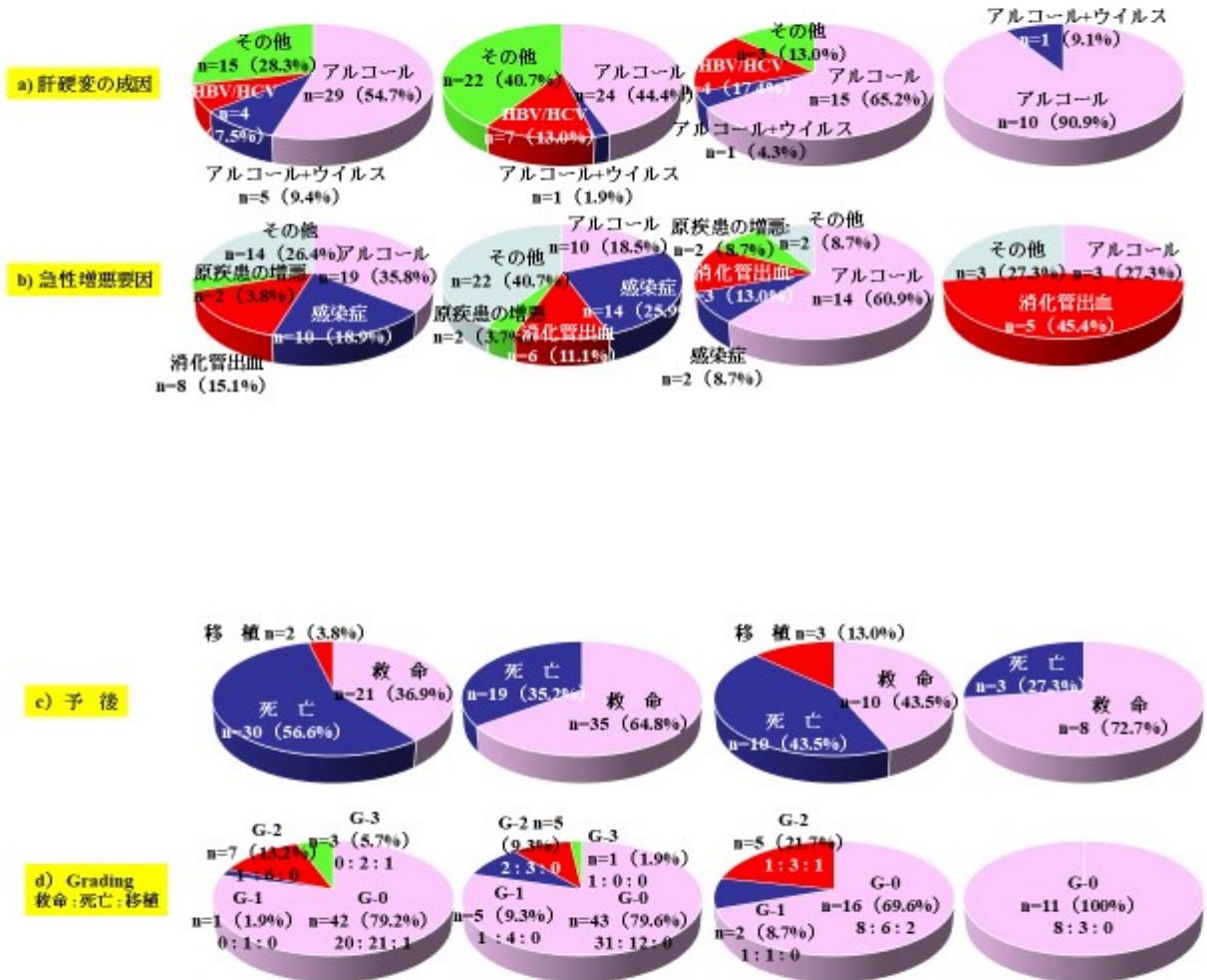


図1. わが国のACLFとその関連病態の臨床像 (2019年:141例)

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

急性肝障害におけるマクロファージを中心とした修復過程の解明

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

研究要旨：急性肝不全は予後不良な疾患であり、肝移植以外に有効な治療法はない。現在我々は、肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor: HGF) に着目し、臨床応用に向け準備を行っているが、HGF による治療効果をより向上させるためには急性肝不全の病態を理解する必要がある。今回我々はアセトアミノフェン (APAP) 誘導急性肝障害モデルマウスを用いて急性肝障害の修復期に着目し、その過程で重要な役割を果たしていると考えられるマクロファージを中心に解析することとした。APAP 単回投与により肝障害のピークを超えた修復期では肝細胞壊死部周囲にマクロファージは著明に浸潤し、肝再生に重要な TNF- α 、IL-6、抗炎症に作用する TGF- β 、IL-10 及び線維化に関連する分子である TIMP-1、TIMP-2、MMP-12、MMP-13 も同様に亢進していた。これらの分子はマクロファージにも発現している肝再生において重要な分子であり、今後マクロファージにおけるこれらの分子と HGF-MET シグナリングとの関わりについてさらなる解析を行う。

A. 研究目的

急性肝不全は予後不良の疾患であり、特に昏睡型は内科的治療による救命率が低く、肝移植以外に有効な治療法はない。我々は以前より急性肝不全に対する新規治療薬の開発を目指している。その中でも、HGF に着目し、臨床応用に向け準備を行っている。以前医師主導型治験において劇症肝炎症例 4 例に HGF を投与した際に HGF の安全性は確認できたが、有効性は示せなかった。HGF は肝細胞の増殖を強力に誘導するが、急性肝不全のような著明な肝細胞死を伴う病態においては再生不全の病態が主となり、HGF が効果的に作用していない可能性もあり、HGF による治療効果を最大限に発揮するためのタイムポイントは未だ不明である。

一方で、急性肝不全の病態及び修復過程を知る上で重要なキープレイヤーはマクロファージである。マクロファージは TNF- α 、IL-6 を産生し、肝細胞を G0 から G1 期に移行させ、HGF による肝細胞増殖のプライミングを行う。また我々の検討でも四塩化炭素誘導急性肝障害モデルにおいて、修復期に浸潤するマクロファージのみをクロドネートで欠損させると、肝障害が遷延し、修復が遅延することを明らかにした。またマクロファージには HGF の特異的受容体である c-Met が発現していることも報告されている。我々は骨髄細胞由来マクロファージを IFN- γ +LPS にて炎症性の M1 マクロファージに誘導すると、c-Met を発現し、炎症性のマクロファージから抗炎症性の M2 様マクロファージにリプログラミング

されることを報告した。このように HGF は肝細胞の増殖のみならず、マクロファージの表現型に影響を与える。今まで肝細胞の増殖を中心とした再生、修復過程の病態解析ではなく、免疫担当細胞であるマクロファージを中心に急性肝障害の病態、修復過程を解析することにより、より HGF 治療の効果的な投与タイミングを明らかにできると考えた。

今回我々は、アセトアミノフェン誘導急性肝障害モデルマウスを用いて、肝障害の急性期ではなく、肝障害のピークを超えた修復期に着目し、マクロファージを中心に病態を明らかにする。

B. 研究方法

C57BL6 雄マウス (10 週齢~12 週齢) を用いて、16 時間絶食後、アセトアミノフェン (APAP) 300mg/kg を単回投与し経時的 (day 0, 1, 2, 3, 4, 5) に各群 4 匹ずつ評価した。評価項目は 1) 血清 AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、PT%、PT-INR、2) 体重、肝重量/体重比、3) 肝病理学的検査 (H-E 染色、シリウスレッド染色、CD68)、4) 肝組織中の mRNA 発現について評価した。

(倫理面への配慮)

本実験は鹿児島大学動物実験委員会において承認され、人道的エンドポイントを設定し、使用する動物の苦痛がないように配慮した。

C. 研究結果

1) まず AST 及び ALT は APAP 投与後 day 1 にてピークを迎え、day 2 以降は徐々に改善した。総ビリルビンやアルブミンは変化なかったが、PT%や PT-INR は AST、ALT と同様に day 1 で著明に低下及び延長し、day 2 以降はベースラインまで改善した (図 1)。

2) 体重は APAP を投与しなかった群に比し、著明な減少あり、day 2 をピークに改善した。肝重量及び肝重量/体重比は差がなかった (図 2)。

図1: Blood examination_APAP mice

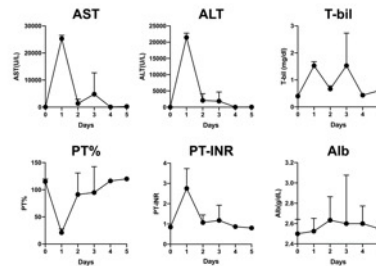
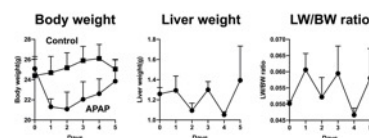


図2: Body weight_Liver weight_APAP mice



3) 肝組織は、まず H-E 染色で day 1-2 に中心静脈周囲に著明な肝細胞壊死の所見を認め、day 3 では壊死部周囲に炎症細胞浸潤及び壊死部の縮小を認めた。Day 4-5 にかけてはさらに壊死部は縮小傾向となった。シリウスレッド染色では、day 1-2 ではほとんど線維化ないが、day 3-5 にかけて壊死部に線維化を認めた。マクロファージのマーカーである CD68 は、day 1-2 に壊死部周囲に集簇し、day 3-5 にかけて徐々に増加した (図 3)。

4) 肝組織中の mRNA 発現では、day 3-5 にかけて TNF-alpha、IL-6、TGF-beta、IL-10、TIMP-1、TIMP-2、MMP-12、MMP-13 発現が亢進していた (図 4)。

図3: Pathological findings_APAP mice

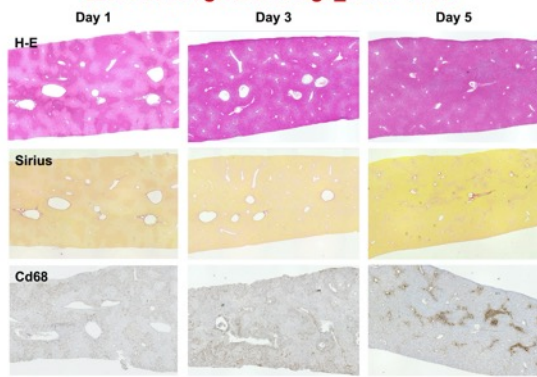
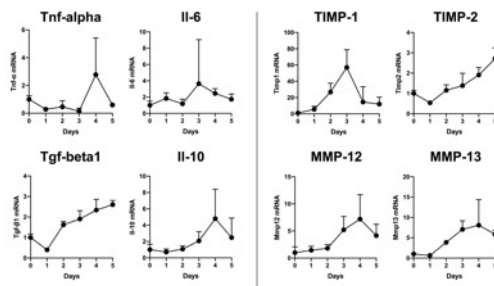


図4: mRNA expression_APAP mice



D. 考察

まず急性肝障害の急性期から修復期にかけて観察可能なモデルの作製を行った。欧米では急性肝不全の原因として多いアセトアミノフェン大量投与を反映したアセトアミノフェン大量投与による急性肝障害マウスを用いた。既報通り、day 1に肝障害のピークがあり、その後改善した。また我々が今回解析するマクロファージに関しても、肝細胞が壊死した部位の周囲に多数浸潤しており、肝障害のピークを超えた修復期において特に浸潤が著明であり、修復期において重要な役割を果たしていることが推測された。mRNA 発現では、day 3以降に肝再生に重要な TNF-alpha、IL-6 の発現が亢進し、抗炎症に作用する TGF-beta、IL-10 及び肝細胞再生の足場に重要な線維化に関連する分子である TIMP-1、TIMP-2、一方で過剰な線維化を抑制する MMP-12、MMP-13 も同様に亢進していた。本モデルにおいては急

性肝障害のピークを超えた day 3以降に肝再生に重要な分子が発現していた。

E. 結論

今回急性期から修復期にかけて観察可能な急性肝障害モデルを作製した。今後は本モデルを使用し、障害肝に浸潤するマクロファージに着目し、さらに解析を進め、HGF-MET シグナリングが浸潤マクロファージに与える影響や新たな修復関連分子についても解析する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nishikoba N, Kumagai K, Kanmura S, Nakamura Y, Ono M, Eguchi H, Kamibayashiyama T, Oda K, Mawatari S, Tanoue S, Hashimoto S, Tsubouchi H and Ido A (2020) HGF-MET Signaling Shifts M1 Macrophages Toward an M2-Like Phenotype Through PI3K-Mediated Induction of Arginase-1 Expression. *Front. Immunol.* 11:2135. doi: 10.3389/fimmu.2020.02135

熊谷 公太郎, 馬渡 誠一, 井戸 章雄, 急性肝不全—病態解明: 発症機序から肝再生まで—, 日本消化器病学会雑誌, 2020, 117 巻, 9 号, p. 750-755

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

重症 B 型急性肝炎の新規治療法の開発

研究協力者 茶山 一彰 広島大学大学院医系科学研究科

医療イノベーション共同研究講座 教授

研究要旨：ヒト肝細胞キメラマウスを使用した劇症肝炎モデルを作製した。このモデルを用いて B 型重症肝炎に関する治療を開発した。CTLA4-Ig を投与することにより、肝炎の抑制が得られることが明らかになったため、この薬剤を使用した臨床研究を開始した。これまでのところ、6 例の重症急性 B 型肝炎の症例に CTLA4-Ig を投与した。1 例は肝性脳症とともに脳浮腫の増悪が認められたため、脳死肝移植による救命を行った。残る 6 例のうち 5 例ではステロイドパルスなどの標準治療に CTLA4-Ig の投与を行い、いずれの症例も軽快した。1 例は CTLA4-Ig の投与のみで顕著な肝機能の改善が認められたため、この薬剤の投与のみとなったが軽快他院した。以上のようにいずれの症例も生存しており、CTLA4-Ig の投与による有害事象は認めなかった。今後さらに臨床試験を進める予定である。

共同研究者

今村道雄、中原隆志

A. 研究目的

B 型劇症肝炎は致死率が高く、肝移植でなければ救命できない場合もしばしばである。

B. 研究方法

CTLA4-Ig を従来の治療法に加えて 1 回のみ静脈投与した。詳細は倫理的な配慮も含め、論文発表の 1 に記載されている。

C. 研究結果

重症 B 型急性肝炎と診断された 6 例に対して治療を行った。脳浮腫により脳死肝移植を行った症例以外は全例軽快退院した。脳死肝移植の症例を含め、CTLA4-Ig 投与による有害事象は認めなかった。

D. 考察

CTLA4-Ig 投与による重症 B 型急性肝炎の治療は有効で安全である可能性が示された。

E. 結論

今後さらに新たな臨床研究を企画し、有効性の検証、治療としての成立を目指して研究を続ける。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Teraoka Y, Imamura M, Uchida T, Ohya K, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe-Chayama H, Nelson Hayes C, Aikata H, Chayama K. Abatacept treatment for patients with severe

acute hepatitis caused by hepatitis B virus infection—Pilot study. *J Viral Hepat.* 28: 400–409. 2021.

2. Akahori Y, Kato H, Fujita T, Moriishi K, Tanaka Y, Watashi K, Imamura M, Chayama K, Wakita T, Hijikata M. Establishment of a novel hepatitis B virus culture system using immortalized human hepatocytes. *Sci Rep.* 10: 21718. 2020.

3. Takeuchi Y, Tsuge M, Tsushima K, Suehiro Y, Fujino H, Ono A, Yamauchi M, Makokha GN, Nakahara T, Murakami E, Abe-Chayama H, Kawaoka T, Miki D, Imamura M, Aikata H, Hayes CN, Tateno C, Chayama K. Signal Activation of Hepatitis B Virus-Related Hepatocarcinogenesis by Up-regulation of SUV39h1. *J Infect Dis.* 222: 2061–2070. 2020.

4. Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, Tanaka Y, Shinkai N, Okuse C, Kang JH, Matsui T, Miyase S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Kanda T, Enomoto M, Yamada R, Hiramatsu N, Saito S, Takaguchi K, Ito K, Masaki T, Morihara D, Tsuge M, Chayama K, Ikeda F, Kagawa T, Kondo Y, Murata K, Tanaka E. Pilot study of tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon-alpha 2a add-on therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 55: 977–989. 2020.

5. Cheng X, Uchida T, Xia Y, Umarova R, Liu CJ, Chen PJ, Gaggar A, Suri V, Mücke MM, Vermehren J, Zeuzem S, Teraoka Y, Osawa M, Aikata H, Tsuji K, Mori N, Hige S, Karino Y, Imamura

M, Chayama K, Liang TJ. Diminished hepatic IFN response following HCV clearance triggers HBV reactivation in coinfection. *J Clin Invest.* 130: 3205–3220. 2020.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

小児劇症肝炎に関する研究

研究協力者 笠原 群生 国立成育医療研究センター 臓器移植センター長

研究要旨：小児劇症肝炎は原因が不明であることが多く、病勢の進行も早く脳症の判断が困難であり、診断に苦慮することが多い。そのため、予後は不良であり、診断精度の向上や適切な管理体制の構築が急務である。しかし、現状ではまとまった症例報告が少なく、小児症例全国調査が必要である。現在小児症例全国調査結果の集計・解析を行っているが、その前段階として、今回、本邦において症例数の最も多い機関の一つである国立成育医療研究センター単施設での結果を考察した。

A. 研究目的

単一施設である国立成育医療研究センターでの小児劇症肝炎症例の検討を行い、本邦における小児劇症肝炎の現状と課題を浮き彫りにすることが目的である。

B. 研究方法

本研究は既存の情報を用いる後ろ向き観察研究であり、プライバシーの保護には十分配慮するため患者識別対応表を管理し、個人情報保護に努める。2005年から2021年1月までの132例を対象とした。

C. 研究結果

132例中92例(88%)が劇症肝炎の原因は不明であった。28例が内科的治療で改善し肝移植を回避できたのに対し、104例は肝移植または死亡症例であった。内科的改善症例は劇症肝炎の原因不明症例が少なかった(43%)のに対し、肝移植または死亡症例は原因不明症例が有意に多かった(75%)。14例が内科的治療不反応にもかかわらず肝移植が施行不可能で死亡していた。移植不可能な主な理由は敗血症を含めた感染症と著明

な脳浮腫であった。全体の患者生存率は78%であり、肝移植後の患者生存率は、1年で87%、5年で82%であった。

D. 考察

肝移植後の成績に関しては、全国統計の1年、5年患者生存率が76%、71%であるのに比して良好であったと言える。しかし、依然課題として小児劇症肝炎では原因不明な症例が多く、原因解明が移植回避につながる可能性が示唆された。また、原因不明症例においても肝移植施行を施行することで救命できる可能性が高く、重度の神経障害や感染症に陥る前に移植施設に紹介するシステムの構築の必要性も示唆された。

E. 結論

単一施設である国立成育医療研究センターでの小児劇症肝炎に対する成績は良好であった。今後の課題としては、専門施設への紹介のタイミングの検討、原因精査も含めた急性管理の構築である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

急性肝障害急性期の薬物性肝障害・自己免疫性肝炎診断スコア併用による
薬物性肝障害の診断の試み

研究協力者 滝川 康裕 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 教授

研究要旨:急性肝障害・肝不全は成因で予後が異なる。特に薬物性肝障害(DILI)は早期治療介入による肝性脳症発症抑制の効果が乏しく、治療抵抗性を示す症例が存在する。一方で自己免疫性肝炎(AIH)は自己反応性の宿主免疫を抑制することで病勢制御が期待できる。両者を病初期に鑑別することが、急性肝障害・肝不全の初期治療戦略に重要であると考え、診療ネットワークに登録された急性肝障害の急性期臨床情報を用いて薬物性肝障害、自己免疫性肝炎の鑑別を試みた。AIH43名、DILI30名を対象に登録時所見を用いて診断に有意な指標をROC解析で評価した。DILI、AIHで平均年齢は両群とも57.7歳、男性は10名(33%)、10名(24%)であった。両群でIgG、ALT、血小板で有意差を認めた。RUCAM、国際AIHグループスコア(IAIHスコア)はDILI、AIHでそれぞれと7.27対4.72、3.4対13.6と両群で有意差を認めた。RUCAM、IAIHスコアによるDILIの分別能はAUROCで0.962、0.964であった。病初期での診断能を評価するためRUCAM、IAIHスコアから臨床経過・肝組織所見を除外した簡易結果を算出し、その診断能を評価したところ簡易RUCAM、IAIHスコアでAUROCは0.970、0.980であった。Youden indexで算出したカットオフ値によるDILIに対しての簡易RUCAM、IAIHスコアの陽性的中率は81%、91%、陰性的中率は100%、陽性的中率98%であった。AIH、DILIともスコア離脱後の臨床経過や組織所見を加味して診断されているが、簡易RUCAM、IAIHスコアが病初期のDILI診断に有用である可能性が示唆された。

共同研究者

柿坂啓介 岩手医科大学内科学講座
消化器内科肝臓分野講師

鈴木悠地 岩手医科大学内科学講座
消化器内科肝臓分野助教

A. 研究目的

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

な治療介入を行っている。これまでの研究から、多くの成因で早期搬送システムを用いた治療介入により、昏睡発現率を低下できることが明らかになった。特に自己免疫性肝炎(AIH)による急性肝障害・肝不全では昏睡発現率が改善している。一方で、薬物性肝障害(DILI)の昏睡発現率は改善できていない。病初期にAIHとDILIを鑑別することで、適切な治療法選択が可能となる。

B. 研究方法

ネットワークに登録された急性肝障害・

肝不全のうち AIH、DILI115 名を抽出し、肝生検を施行され診断を確定できた AIH43 名、DILI30 名を比較検討した。本研究は岩手医科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。統計解析は JMP Pro13 (SAS institute, NC, USA) を用いた。

C. 研究結果

2004 年 4 月—2017 年 12 月にネットワーク登録された肝炎成因急性肝障害・肝不全で肝生検を施行され診断を確定できた AIH43 名、DILI30 名を解析対象とした。AIH 診断はガイドラインに準拠し 1. ANA または ASMA 陽性、2. IgG>1.1xUNL、3. 組織所見、4. ステロイド治療反応性のいずれかを満たしたものとした。DILI の診断は独立した肝臓専門医が詳細な病歴を聴取、採血結果を参考に臨床経過を評価して診断した。平均年齢 57.7 歳、男性は AIH で 10 名 (33%)、DILI で 10 名 (24%) であった。登録時、IgG (成因、平均値；[AIH, 2470 mg/dL; DILI, 1471 mg/dL; p=0.003])、ALT (AIH, 934 U/L; DILI, 1291 U/L; p=0.014)、血小板 (AIH, 16.4 万; DILI, 19.5 万; p=0.047) に有意差があった。DILI、AIH を比較すると RUCAM スコア (7.27, 4.72; p<0.001)、IAIH スコア (3.4, 13.6; p<0.001) は両群間で有意差があった。DILI 診断に対する正確性は RUCAM スコアではカットオフ 6 で 0.877、IAIH スコアではカットオフ 8 で 0.932 であった。

病初期の AIH、DILI の鑑別を行うために、臨床経過や肝組織所見を除外した簡易版を作成し (表 1)、結果を算出した。簡易 RUCAM、IAIH で AUROC は 0.970、0.980 であった。DILI 診断に対する正確性は簡易 RUCAM ではカットオフ 2 で 0.904、簡易版 IAIH スコアではカットオフ 3 で 0.945 であった。DILI 診断に対して簡易 IAIH スコアで偽陰性となった症例は 1 例で女性、IgG 高値がスコ

アに影響していた。また偽陽性であった 3 例はすべて飲酒歴のある男性であった。簡易 RUCAM スコアでは偽陰性例はなく、偽陽性であった 7 例全てで飲酒歴がスコアに影響していた。AIH、DILI73 例のうち簡易 RUCAM2 以上かつ簡易 IAIH スコア 3 以下であったのは 32 例、このうち DILI は 29 例であった。簡易版の RUCAM、IAIH スコアの併用で 90.6% (29/32) の DILI が診断可能であった。

D. 考察

これまでの検討で、ネットワーク登録による早期治療介入でも薬物性肝障害の昏睡発現率を改善できていないことが明らかとなっている。今回、薬物性肝障害の早期診断法を立案し、今後の成因に則した治療方針決定のための基礎的検討をおこなった。

急性肝障害・肝不全成因のうち、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎では、いずれも過剰な免疫反応が広汎肝細胞死を引き起こす主たる機序と考えられる。そのため、早期のステロイド投与が有効と想定できる。これに対し、薬物性肝障害では、肝細胞内のミトコンドリア障害による細胞機能低下あるいは細胞死が肝不全に至る主たる機序と考えられることから、ステロイドによる炎症・免疫抑制がそれほど障害を抑制し得ないと推定した。以上の病態仮説は、治療反応性不良の DILI の臨床経過に矛盾しない。薬物性肝障害ではこの機序に加えて、ハプテンと結合した薬物が抗原となった免疫機序の肝細胞死も想定される。早期のステロイドが奏功する症例に想定されている病態である。以上のことから、薬物性肝障害の病態はより複雑であると想定している。

本検討では、治療介入が有用な AIH と病態が複雑な DILI を病初期に鑑別することで、AIH への適切な治療介入方針、DILI へ

の嚴重な経過観察を目指した。臨床経過や生検結果を用いない簡易版 RUCAM、IAIH スコアの併用により DILI を鑑別することが可能であった。一方で、性別や IgG 値、飲酒歴が診断能を低下させていた。簡易スコアを適応する対象を検討する際に留意すべき項目であると考えられた。

E. 結論

AIH、DILI とも急性期離脱後の臨床経過や組織所見を加味して診断されているが、簡易 RUCAM、IAIH スコアが病初期の DILI 診断に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Contrast-enhanced ultrasonography-based hepatic perfusion for early prediction of prognosis in acute liver failure. Kuroda H, Abe T, Fujiwara Y, Nagasawa T, Suzuki Y, Kakisaka K, Takikawa Y. *Hepatology*. 2020 Nov 5. doi: 10.1002/hep.31615. Online ahead of print.
2. Early identification using the referral system prolonged the time to onset for hepatic encephalopathy after diagnosing severe acute liver injury. Kakisaka K, Suzuki Y, Abe H, Watanabe T, Yusa K, Sato H, Takikawa Y. *Sci Rep*. 2020 Oct 14;10(1):17280. doi: 10.1038/s41598-020-74466-2.
3. Multicenter study on the consciousness-regaining effect of a newly developed artificial liver support system in acute liver failure: An on-line continuous hemodiafiltration system. Takikawa Y, Kakisaka K, Suzuki Y, Ido A,

Shimamura T, Nishida O, Oda S, Shimosegawa T. *Hepatol Res*. 2020 Sep 18. doi: 10.1111/hepr.13557. Online ahead of print.

2. 学会発表

1. 肝疾患と免疫 高度肝障害の病理病態に關与する細胆管増生の制御機構の解析、鈴木 悠地 他：JDDW 2020 (神戸)
2. 岩手県における HEV 新規感染率に関する検討、吉田雄一 他：JDDW2020 (神戸)
3. 脳死肝移植待機登録し集学的治療を行った、HBV キャリア急性増悪による Acute-on-chronic liver failure の 1 例、水谷 久太 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
4. esomeprazole により重篤な薬物性肝障害を発症し死亡した一例、金沢 条 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
5. 新型コロナウイルス拡大防止策に伴う飲酒量増加を契機としたアルコール関連肝疾患の 3 症例、阿部 弘昭 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
6. 臨床応用を見据えた肝の臓器再生研究の展望 成熟肝細胞から胆管上皮細胞への分化可塑性を制御する Interleukin-8 の役割、佐々木 登希夫 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
7. よりよい肝移植医療のあり方を探る 肥満レシピエントの生体肝移植・脳死肝移植における短期成績に与える影響、高原 武志 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
8. よりよい肝移植医療のあり方を探る 急性肝障害ネットワーク登録は移植準備期間確保に有用である、柿坂 啓介 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)

9. 急性肝不全と ACLF:概念の整理と治療の標準化 造影超音波検査を用いた急性肝不全の組織性状診断と予後予測、黒田 英克 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
 10. 新たな疾患概念、アルコール関連肝疾患(alcohol-related liver disease):現状と展望 アルコール性肝炎 (Alcoholic hepatitis)に対する重症度評価に基づいたステロイド治療介入と Lille model による予後評価、鈴木 悠地 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
 11. 急性肝不全の病態と治療 肝性脳症が急性肝不全の予後を規定し、その予測が肝移植の準備基準として有用である、柿坂啓介 他：消化器病総会 2020 (広島)
 12. 肝不全治療の現状と課題 当科での急性肝不全に対する肝移植、高原 武志 他：肝臓学会総会 2020 (大阪)
 13. 肝不全治療の現状と課題 非昏睡型急性肝不全の早期予後予測としての肝受容体シンチグラフィの有用性の検討、鈴木悠地 他：肝臓学会総会 2020 (大阪)
 14. 薬物性肝障害の診断と治療 急性肝障害急性期の薬物性肝障害・自己免疫性肝炎診断スコアの併用は薬物性肝障害の診断に有用である、柿坂啓介 他：肝臓学会総会 2020 (大阪)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表 1 . RUCAM、IAIH スコア、簡易版 RUCAM、簡易版 IAIH スコア

RUCAM	簡易版 RUCAM
Time to onset	Time to onset
Course	
Risk factor: Age	Age
Risk factor: Alcohol or Pregnancy	Alcohol or Pregnancy
Concomitant drug(s)	Concomitant drug(s)
Exclusion of other causes of liver injury	
Previous information on hepatotoxicity of the drug	
Response to readministration	
IAIH スコア	簡易版 IAIH スコア
Sex	Sex
ALP/AS(L)T	ALP/AS(L)T
IgG	IgG
ANA, SMA, LKM-1 antibody	ANA, SMA, LKM-1 antibody
AMA	AMA
Virus markers	
Medication	Medication
Alcohol intake	Alcohol intake
Histology (Bile duct, Plasma cell, Interface hepatitis)	
Other autoimmune disease	
Response to the therapy	

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

急性肝不全における細胞死、サイトカインの血中バイオマーカーとしての有用性

研究協力者 加藤 直也 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 教授

研究要旨： 急性肝不全の病態としては細胞死が関わることは広く知られている。ネクロプトーシスは近年新たに提唱されたプログラム細胞死であり、細胞膜の破裂を来し、炎症誘発因子を放出し周囲の炎症を励起する。ネクロプトーシスのマーカーとしては RIPK3 の有効性が報告されている。しかし急性肝不全におけるネクロプトーシスに関する報告は少なく、本研究では急性肝不全における各種サイトカイン (TNF- α 、IL-6、IL-1 β) や肝細胞増殖因子 (HGF) とともに cCK18、CK18、RIPK3 などの細胞死のマーカーの有用性を検討した。

対象は 2008 年から 2020 年の急性肝障害 59 症例を対象とし、肝炎の重症度およびその予後について各種の血中バイオマーカーとの関連について検討した。

(1) 肝炎重症度と各種バイオマーカー：サイトカインに関して有意差は認められなかったが、HGF の値は肝炎重症度と一致して有意な上昇が認められた。アポトーシスのマーカーである CK18 に関しては急性肝炎群と比較して急性肝不全非昏睡型/急性肝不全昏睡型の群で有意に高値を示した。アポトーシスやネクローシスを含む細胞死のマーカーである cCK18 は急性肝炎と比較し急性肝不全非昏睡群で有意に高値を示したが、急性肝不全昏睡型では有意差は認められなかった。RIPK3 は急性肝不全昏睡型群と比較して、急性肝炎/急性肝不全非昏睡型群で有意に低値を示した。

(2) 予後と各種バイオマーカー：HGF 7.8ng/ml 以上かつ RIPK3 919pg/ml 以上の群では死亡率が 83.3%と高率であり、その他の群では死亡者は認められなかった

今回、少数例ではあるが、cCK18、CK18、RIPK3 が肝炎重症度と関連することが示唆された。特に急性肝不全非昏睡型ではアポトーシスの割合が減少し、相対的に非アポトーシスの細胞死であるネクロプトーシスの割合が増加している可能性が示唆され、急性肝不全の病態を理解する上でのマーカーとして重要であると考えられた。また HGF が高値かつ RIPK3 が高値である群は死亡率が高いことが示されたことから、HGF のみならず細胞死の関連マーカーは血中バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。今後のさらなる症例の蓄積を行っていく。

共同研究者

近藤 孝行

千葉大学大学院消化器内科学 助教

藤原 慶一

千葉大学大学院消化器内科学 客員教授

千葉県立保健医療大学健康科学部 教授

藤原 希彩子 千葉大学大学院消化器内科学 医員

A. 研究目的

急性肝不全の病態としては短期間に大量の肝細胞が細胞死に陥り、炎症誘発性分子である damage-associated molecular patterns (DAMPs) を介して炎症性細胞やサイトカインの全身への Spill Over が起こり、全身性の炎症を引き起こすとされている[1]。ネクロプトーシスは近年新たに提唱されたプログラム細胞死であり、ネクローシスと同様に細胞膜の破裂を来し、それに伴い DAMPs を放出することにより周囲の炎症を励起することが知られている[2]。細胞死の血中のマーカーとして知られている Cytokeratin (CK) 18、アポトーシスのマーカーである cleaved CK (cCK) 18 は急性肝炎のみならず慢性肝炎の重症度や予後と関連していることが報告されている[3-7]。またネクロプトーシスの血中のマーカーとしてはネクロプトーシスの経路の中心的な役割を担っている Receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) (図 1) の有効性についての報告が腎不全や他疾患で散見される[8, 9]。しかし急性肝不全におけるネクロプトーシスに関する報告は少なく、本研究では各種サイトカイン (TNF- α 、IL-6、IL-1 β) や肝再生因子である肝細胞増殖因子 (HGF) とともに細胞死のマーカーの急性肝不全における血中のバイオマーカーとしての有用性を検討した。

B. 研究方法

2008 年から 2020 年に千葉大学病院に入院したで、入院時の血清保存が残存していた急性肝障害 59 症例 (急性肝炎 36 例、急性肝不全非昏睡型 17 例、急性肝不全昏睡型 6 例 [急性 3 例、亜急性 3 例]) を対象とした。肝炎の Etiology は自己免疫性肝炎 (AIH)、Virus、

Indeterminate のみとしてそれ以外のものは除外した。

肝炎の重症度およびその予後について CK18・cCK18・RIPK3・IL-6・IL-1 β ・TNF- α ・HGF の血中バイオマーカーとの関連について検討した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

対象患者の背景を肝炎の重症度別にまとめ表 1 に示した。

(1) 肝炎重症度と各種バイオマーカー

サイトカインである TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 に関しては肝炎重症度別に比較したところ有意差は認められなかった (図 2)。

また 10 例と少数例ではあるが、ステロイドパルス後の TNF- α および IL-6 の変化について検討を行ったところ、TNF- α は 10 例中 5 例でステロイドパルス後速やかに値が改善し、IL-6 に関しては 10 例中 8 例でステロイドパルス後に速やかな改善が得られた。HGF の値に関しては肝炎重症度と一致して有意な上昇が認められた (図 3)。

アポトーシスのマーカーである CK18 に関しては急性肝炎群と比較して急性肝不全非昏睡型/急性肝不全昏睡型の群で有意に高値を示した。またアポトーシスやネクローシスを含む細胞死のマーカーである cCK18 は急性肝炎と比較し急性肝不全非昏睡群で有意に高値を示したが、急性肝不全昏睡型では有意差は認められなかった [図 4]。

ネクロプトーシスのマーカーと考えられる RIPK3 は急性肝不全昏睡型群と比較して、急性肝炎/急性肝不全非昏睡型群で有意に低値を示した[図 5]。

(2) 予後と各種バイオマーカー

入院期間中に 5 名が死亡し、生存群と死亡群に分けて各種バイオマーカーの値を比較検討した。

サイトカインや CK18、cCK18 は予後との関連は認められなかったが、HGF ($P < 0.01$) 及び RIPK3 ($P < 0.01$) は死亡群において有意に高値を示した[表 2]。また HGF および RIPK3 を説明変数とした決定木分析では HGF が 7.8ng/ml 以上かつ RIPK3 が 919pg/ml 以上の群では死亡率が 83.3%と高率であり、その他の群では死亡者は認められなかった。

D. 考察

今回、少数例ではあるが、細胞死のマーカーである cCK18、CK18、RIPK3 が肝炎重症度と関連することが示唆された。特にアポトーシスやネクローシスを含むマーカーである CK18 が肝不全非昏睡型および昏睡型で上昇している中で、アポトーシスのマーカーである cCK18 が急性肝不全昏睡型で有意な高値を示さなかったということは、急性肝不全非昏睡型ではアポトーシス以外の細胞死の割合が増加している可能性を示しており、それを裏付ける形でネクロプトーシスのマーカーと考えられる RIPK3 が急性肝不全非昏睡型で有意な高値を示している。すなわち急性肝不全非昏睡型ではアポトーシスの割合が減少し、相対的に非アポトーシスの細胞死であるネクロプトーシスの割合が増加している可能性がある。このような報告は既報には無く、急性肝不全の病態を理解する上でのマ-

ーカーとして重要でありさらなる検証が必要であると考えられた。

欧米では 1970 年代の Randomized controlled trial (RCT) の結果から[10-11]、急性肝不全に対するステロイド投与は否定されているが、以前報告したように、我が国ではステロイドを中心とした免疫抑制療法は、炎症性サイトカインによる肝細胞死を抑制すると考えられ、70%以上の症例にステロイドが投与されている[12]。またすでにステロイドの投与後にサイトカインの低下する可能性については報告しているが[13]、今回も少数例ではあるが、ステロイド投与後のサイトカインの推移を観察し、ステロイド投与による炎症性サイトカインの早期減少の可能性を示した。しかしステロイドの適応や継続を判断する指標として用いるためには、一定期間の Trend を見ながら、さらなる症例の蓄積が必要であり、今後の検討課題のひとつと言える。

血清の HGF は劇症肝炎肝炎で上昇し、その測定により劇症肝炎の予知や予後予測に有用であることは知られており[14, 15]、本研究でも HGF は肝炎重症度およびその予後とよく関連していることが示された。そして HGF が高値であり、なおかつ RIPK3 が高値である群は 83.35%と高確率で死亡することが示された。このことは、入院時の血液検査にて今後の肝移植の導入の必要性を予測することができる可能性があり、HGF とともに RIPK3 が早期の予後不良因子としてのバイオマーカー候補となりうるかどうかについて更なる検証をする必要がある。

E. 結論

HGF のみならず細胞死の関連マーカーは血

中バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。今後のさらなる症例の蓄積を行っていく。

F. 参考文献

1. Antoniadou CG, et al. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol* 2008; 49:845-861.
2. Martin SJ, et al. A perspective on mammalian caspases as positive and negative regulators of inflammation. *Mol Cell* 2012; 46: 387-397.
3. Zheng SJ, et al. Prognostic value of M30/65 for outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2403-2411.
4. Papatheodoridis GV, et al. Serum apoptotic caspase activity as a marker of severity in chronic hepatitis C virus infection. *Ann Gastroenterol* 2008; 21: 39-44.
5. Thulin P, et al. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. *Liver Int* 2014; 34: 367-378.
6. Diab DL, et al. Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1249-1254.
7. Tsutsui M, et al. Serum fragmented cytokeratin 18 levels reflect histologic activity score of nonalcoholic fatty liver disease more accurately than serum alanine aminotransferase levels. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 1.
8. Shashaty MG, et al. Plasma Levels of Receptor Interacting Protein Kinase-3 (RIP3), an Essential Mediator of Necroptosis, are Associated with Acute Kidney Injury in Critically Ill Trauma Patients. *Shock* 2016; 46: 139-143.
9. Vergara GA, et al. RIPK3 is a novel prognostic marker for lower grade glioma and further enriches IDH mutational status subgrouping. *J Neurooncol* 2020; 147: 587-594.
10. Redeker AG, et al. Randomization of corticosteroid therapy in fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1976; 294: 728-729.
11. Gregory PB, et al. Steroid therapy in severe viral hepatitis. A double-blind, randomized trial of methyl-prednisolone versus placebo. *N Engl J Med* 1976; 294: 681-687.
12. 横須賀 収. 急性発症型自己免疫性肝炎の診断、および急性肝不全に対する免疫抑制療法の妥当性に関する検討. 難治性の肝・胆道疾患に関する研究 平成28年度分担研究報告書 pp152-164.
13. Fujiwara K, et al. Corticosteroid might reduce serum levels of pro-inflammatory cytokines in fulminant hepatitis: A case series. *Hepatology Research* 2018; 48: 106-112.
14. Tsubouchi H, et al. Clinical significance of human hepatocyte growth factor in blood from patients with fulminant hepatic failure.

Hepatology 1989; 9: 875-81.

15. Tsubouchi H, et al. Prediction of outcome in fulminant hepatic failure by serum human hepatocyte growth factor. Lancet 1992; 340: 307.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

图 1

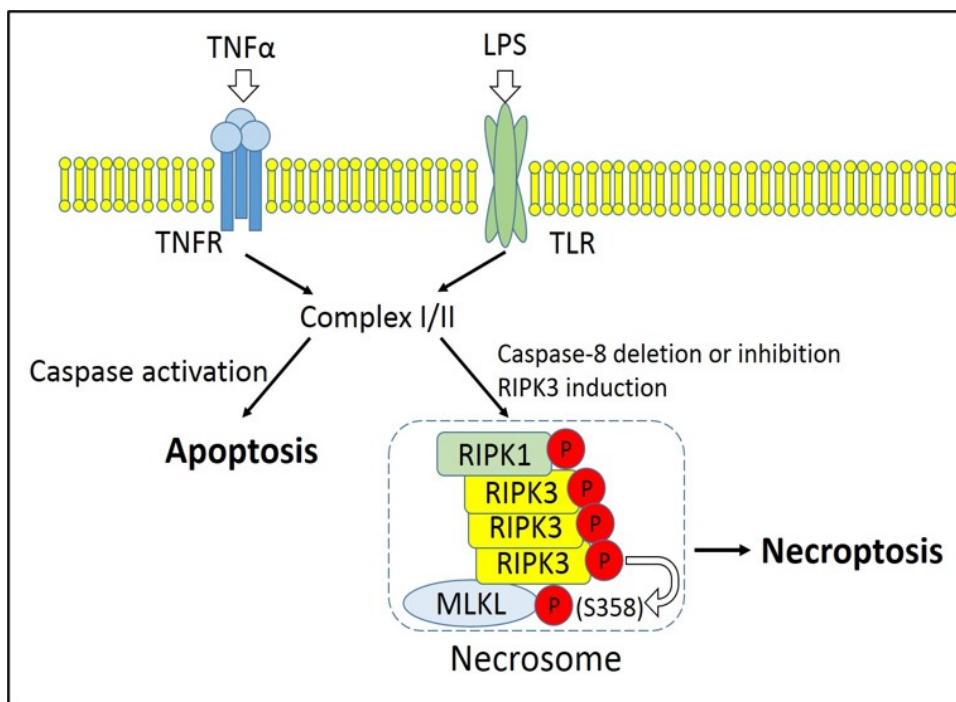


表 1

	急性肝炎 (N=36)	急性肝不全 非昏迷型 (N=17)	急性肝不全 昏迷型 (N=6)
年龄	49.4±18.7	47.3±16.6	55.7±16.1
性别 男	25 (69.4%)	7 (41.2)	2 (33.3)
Etiology (AIH/Drug/HBV/Indeterminate)	10/9/13/4	2/5/5/5	3/1/1/1
AST (U/L)	772±693	3082±3823	1672±2057
ALT (U/L)	1136±996	2900±3353	1901±2880
LDH (U/L)	481±275	1547±2271	1022±752
T-bil (mg/dL)	8.6±7.4	12.8±9.2	24.5±23.2
PT (%)	77.4±23.0	29.4±10.2	16.3±9.8

图 2

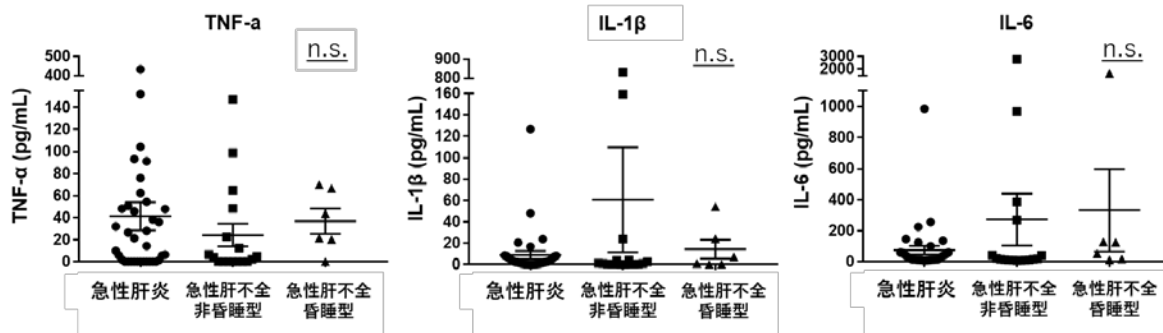


图 3

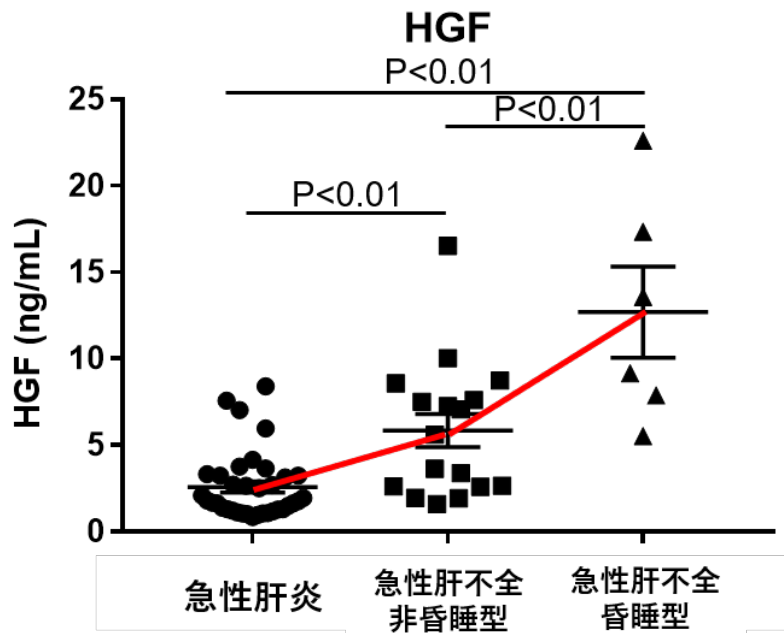


图 4

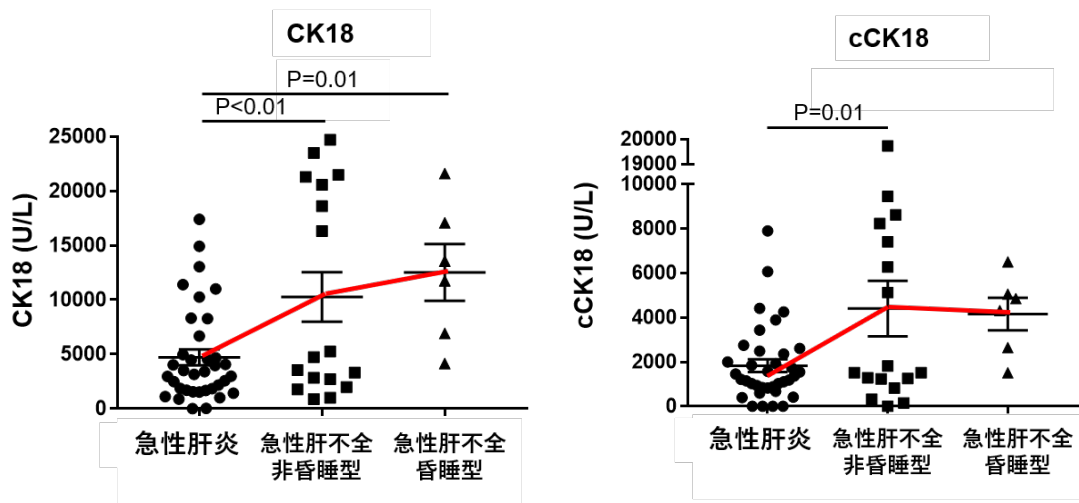


图 5

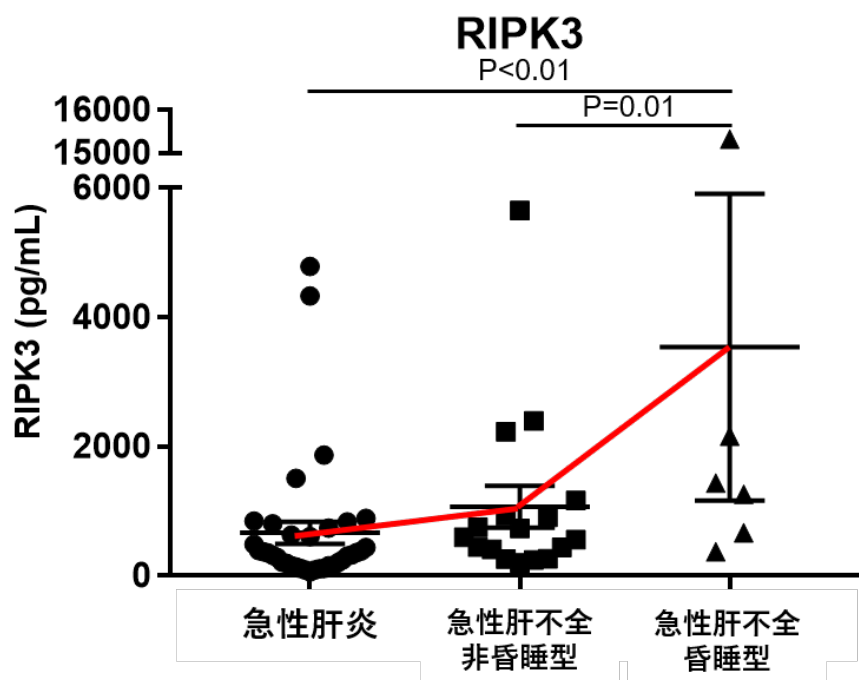


表 2

	生存 (N=54)	死亡 (N=5)	P-value
TNF- α (pg/mL)	35.6 \pm 66.8	40.0 \pm 30.0	0.89
IL-1 β (pg/mL)	25.1 \pm 115.3	17.7 \pm 22.4	0.89
IL-6 (pg/mL)	136.4 \pm 412.2	395.0 \pm 706.9	0.21
HGF (ng/mL)	3.7 \pm 3.1	14.0 \pm 6.2	<0.01
CK18 (U/L)	6950 \pm 7093	8890 \pm 6197	0.56
cCK18 (U/L)	2803 \pm 3424	2831 \pm 1735	0.99
RIPK3 (pg/mL)	784 \pm 1136	4224 \pm 6225	<0.01

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

自己免疫性急性肝不全の診断における課題

研究協力者 加藤 直也 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 教授

研究要旨：今年度、持田分科会長から提案のあった、自己免疫性肝炎分科会と合同の「AIH 重症化例 WG」に関連して、急性発症型自己免疫性肝炎の自験例から鑑みた自己免疫性急性肝不全の診断における今後の課題として、下記を提案した。

- ① 自己免疫性急性肝不全（劇症肝炎分科会）、重症度判定（自己免疫性肝炎分科会）の「重症の定義」の混乱を避けるため、その使い分け、「自己免疫性急性肝不全の本質について議論し、治療成績を改善させるための簡潔な基準」を明確にする必要がある。
- ② 診断の前提となる「AIHを疑う」臨床知見を収集、検証し、積み重ねていくことも重要である。
- ③ 自己免疫性急性肝不全症例における組織学的特徴（特に macro/micro での壊死・再生像、新生繊維など）を検討する。これは画像的、臨床的特徴とも関連する。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院消化器内科学
客員教授
千葉県立保健医療大学健康科学部 教授
近藤 孝行 千葉大学大学院消化器内科学
助教

急性発症型自己免疫性肝炎 (acute onset autoimmune hepatitis, A-AIH) の自験例（急性肝不全 (acute liver failure, ALF) は主に千葉大学症例、非重症は主に藤原が診療した市中関連病院症例）から、自己免疫性急性肝不全の診断における課題について考察した。

（倫理面への配慮）

A. 研究目的

持田分科会長から提案のあった自己免疫性肝炎分科会と合同の「AIH 重症化例 WG」に関連して、自験例から鑑みた「自己免疫性急性肝不全の診断における課題」について報告する。

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

B. 研究方法

C. 研究結果、および、D. 考察

(1) 自己免疫性急性肝不全 (AIH-ALF) についての自験例でのコンセンサス

- 臨床的、画像的に急性肝障害である。
- 必要十分な鑑別診断を行ない、その上で AIH を疑う。
- A-AIH では高度の肝障害が長期間持続する[1]ことがほとんどで、AIH-ALF では亜急性の経過[2-4]をとる。(ALF に陥る前に、内科医が治療介入する余地があることが多い。)
- AIH-ALF の組織学的特徴は、マクロでは heterogeneity であり[4-8]、ミクロでは centrilobular necrosis / collapse (+ plasma cell infiltration) である[2, 4, 9-11]。
- Scoring system は AIH を疑う場合に用い、simplified criteria (2008) ではなく、revised original criteria (1999) を用いる[4, 12-14]。(AIH-ALF では IgG、ANA が低値で、非典型的組織像(急性肝炎)を呈することが多いため、前者では低スコアとなる。)

(2) 現状の診断上の問題点

- Case report では画像的に急性肝障害であることが記載されていないものが多い。
- ミクロ所見 (centrilobular necrosis / collapse) については認知されてきたが、これは特異的な所見ではないので、逆に過大診断に使われる傾向がある。
- 自験例、review の経験から急性型の AIH-ALF とされた多く (特に肝臓全体が massive necrosis になっているような例) は AIH とは異なるのではないかと思われる。自験 15 例の劇症肝炎には急性型は認めなかった。後述の臨床的特徴の検討に示すように AIH-ALF の母集団であると思われる A-AIH 非重症例では発症から治療開始まで 10 日以内のものはほとんどなかった。また、組織像における壊死・再生形態では、急性型で多くみられる肝臓全体が massive necrosis に陥った症例は認めなかった[5] (表 1、2)。
- おそらく practical reasons (data が少なく済む) から simplified criteria を用いた国外論文も多い[13, 14]。

(3) AIH-ALF の診断における課題 (表 1)

- ① ALF 基準 (劇症肝炎分科会)、重症度判定 (自己免疫性肝炎分科会) [15] の使い分けを明瞭化する。後者は治療が遅れないように診療上の配慮から作成されたものであると思われるので、どのように使い分けるかが重要。
- ② 診断の前提となる「A-AIH を疑う」臨床知見を収集、検証し、積み重ねていく。
- ③ AIH-ALF 症例における組織学的特徴 (AIH に特有の macro/micro での壊死・再生像、繊維化の新旧、自己免疫的要素を有する他成因との鑑別など) を検討する。これは画像的、臨床的特徴とも関連する。

(4) AIH-ALF について議論し、治療成績を改善するための基準

劇症肝炎の側からは、AIH の重症化は ALF の一成因として捉えられ、自己免疫性肝炎の側からは、診療において治療が遅れないようにという重症度判定の観点から捉えら

れており[15]、時として混乱をきたす場合がある。

欧米では、この分野で多数の review articles を書いている Czaja は acute severe AIH の定義を、” An acute presentation (≤ 26 weeks) with an INR of ≥ 1.5 , without histological evidence of cirrhosis” としている[16]。また、最近 Rahim らは簡潔な” acute presentations of AIH” の分類を提案している[17] (図 1)。

基本的に欧米の基準は特定の人物 (Czaja et al.) の経験論に基づいている。本来は original data に基づく基準作成が必要と思われる。そして基準が普及するためにはできる限り簡潔なものがよい。

PT については、ALF 基準に基づいて、40% 以下、INR 1.5 以上でよいか? AIH-ALF は成因別では HBV キャリアの急性増悪について予後が不良である。予後不良の成因に対しては、HBV キャリアの急性増悪重症化では PT 60% 以下が日本では一般的になっているように、予後によって設定を変える必要はないか? (重症度判定では 60% 未満) 図 2 は「PT 50% 以下あるいは T-BIL 20mg/dl 以上」を重症とした場合の自験例である[2, 4]。

全国調査や英語論文にする時には国際的な INR 1.5 以上に揃える必要があることが多いが、「AIH-ALF の本質について議論し、治療成績を改善させるための簡潔な基準」を明確にして混乱を避けることが必要と思われる。特に prospective study を行なう場合には明確な基準が必要不可欠になる。

(5) Scoring system について

AIH-ALF は A-AIH の延長線上にあり、simplified score (2008) では、low score となることが多いため、revised original

score (1999) を用いる必要がある[4, 12-14]。

(6) 臨床的特徴の検討

全国集計(2010-2015)では昏睡例のうち急性型が 20% をしめるのに対して、自験例(2000-2015)では急性型は認めなかった[18] (表 2)。

また、自験例において非重症例(市中病院例)で ALT の推移を観察すると、高値が長期間持続する症例を多く認めた[4] (図 3、4)。除外診断がなされたとき、ALT 高値が長期間持続する亜急性の経過は acute AIH を考慮する特徴の一つになりうると考えている。

(7) 組織像の検討

堀内らは、「弾性線維は虚脱と線維化の鑑別、及び“新しい線維化”と“古い線維化”を判断するうえで極めてよい指標となると思われ、肝組織診断上有効である」ことを報告している[19]。

そこで自験例(市中病院例)において、Victoria blue-HE で弾性線維を染色して A-AIH における線維の新旧を検討すると、慢性肝炎と診断した症例の中には線維が細く網目状で全体に疎なもの、つまり新生線維が多く、慢性肝炎というより遷延した急性肝炎と判断する方が適切なものを多く認めた[11] (図 5、6)。

本研究班の報告書でも、「発症から肝生検施行時までの時間の経過とともに門脈域および小葉中心部の線維化が進展することが明らかとなり、線維化を指標とした急性発症と急性増悪との鑑別には注意を要することが示唆された」(原田憲一, 平成 28 年度研究報告書)との報告が既にある[20]。

つまり、AIH-ALF に進展しうる、臨床的にも画像的にも A-AIH を呈する症例の組織像

は以下の2種類を包含していると考えられる(図7)。

- 1) 繊維化がほとんどない、Acute newly formed AIH
- 2) 新生繊維が生じた、Prolonged acute AIH

これについても、本研究班で Onji は “Some patients may exhibit histological features of transition to chronicity.” と報告している[21]。

しかし、全身をみなくてはならない多忙な病理医にそこまでの判断を求めるのは実臨床では酷であろう。前述の自験例は、経験ある肝臓内科医や、「肝生検を読むのが趣味」という病理医と多数のプレパラートを長時間かけて議論しながら読み合わせたこれまでの経験に基づいた解析である。知見を得た肝臓内科医が判断し、これらの病態を区別することは、A-AIH, AIH-ALF の本質の理解につながるのではないか。

また、図8は成因不明の急性型の組織である。肝臓全体が massive necrosis になっており、また AIH を疑う所見に乏しかったが、centrilobular collapse や著明な plasma cell の集簇を認めた。通常の手順とは逆に、こうした組織像から AIH の診断がなされることもあるのではないかと危惧される。

自験の非重症例では、画像的に heterogeneity を認める場合には複数箇所を針生検を行ない、また、剖検例、移植例でも複数箇所の検討を行ってきた結果、組織学的に massive necrosis の部位は単純 CT では hypoattenuation、エコーでは low echoic lesion を呈することを確認した[2, 4-8, 12]。Transjugular biopsy では採取できる部位、組織量が限定されるため、heterogeneity を呈することが多い AIH-ALF

では診断を誤る可能性があることに注意すべきである。

多施設で組織学的検討を行なう場合には複数箇所の組織を有する針生検、剖検、移植摘出肝の組織を複数の肝臓病理医、肝臓専門医で検討し、コンセンサスを作成することが必要と思われる。

(8) 全国調査データの活用

別に「自己免疫性急性肝不全における感染合併症と移植時期の検討 全国症例での解析(最終稿)」で報告するように、昨年、我々は2010-2015年の急性肝不全全国調査のデータを用いて、AIH-ALFにおける感染症発症時期を含む解析を行ない、CS治療の効果について探索した。この検討では表面的・横断的な感染症に関わる特定データの解析にとどまったため、今後は各症例について有機的・縦断的な解析を行う予定である。

E. 結論

自験例から鑑みた AIH-ALF の診断における今後の課題として、下記について提案した。

- ① AIH-ALF(劇症肝炎分科会)、重症度判定(自己免疫性肝炎分科会)の「重症の定義」の混乱を避けるため、その使い分け、および、「AIH-ALFの本質について議論し、治療成績を改善させるための簡潔な基準」を明確にする必要がある。
- ② 診断の前提となる「A-AIHを疑う」臨床知見を収集、検証し、積み重ねていくことも重要である。
- ③ AIH-ALF症例における組織学的特徴(特に macro/micro での壊死・再生像、新

生繊維など)を検討する。これは画像的、臨床的特徴とも関連する。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, et al. High level of persistent liver injury is one of clinical characteristics in treatment-naïve acute onset autoimmune hepatitis: experience in a community hospital. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 174-180.
2. Yasui S, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 378-390.
3. Fujiwara K, et al. Efforts at making the diagnosis of acute onset autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 54: 371-2.
4. Fujiwara K, et al. Autoimmune acute liver failure: An emerging etiology for intractable acute liver failure. *Hepatol Int* 2013; 7: 335-346.
5. Yasui S, et al. Importance of CT imaging features for the diagnosis of autoimmune acute liver failure. *Hepatol Res* 2012; 42: 42-50.
6. Yasui S, et al. Autoimmune fulminant hepatic failure in chronic hepatitis C during peg-interferon-alfa 2b plus ribavirin treatment showing histological heterogeneity. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 666-7.
7. Fujiwara K, et al. Radiologic and histologic heterogeneity in a case of autoimmune acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: e19-20.
8. Fujiwara K, et al. Diagnostic utility of radiological heterogeneity in acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 485-491.
9. Fujiwara K, et al. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 951-8.
10. Fujiwara K, et al. Advanced histology and impaired liver regeneration are associated with disease severity in acute onset autoimmune hepatitis. *Histopathology* 2011; 58, 693-704.
11. Fujiwara K, et al. Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically acute hepatitis. *Hepatol Int* 2018; 12: 191-199.
12. Fujiwara K, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1013-20.
13. Fujiwara K, et al. Appropriate diagnostic criteria for fulminant autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1230-1231.
14. Fujiwara K, et al. Role of autoimmunity in patients transplanted for acute liver failure of unknown origin: A

- clinical and graft biopsy analysis. Liver Transpl 2020.
15. 自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016年）Ver 3. 厚生労働省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.
 16. Czaja, et al. acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2013; 58: 897-914.
 17. Rahim MN, et al. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? Liver Transpl 2019; 25: 946-959.
 18. Fujiwara K, et al. Analysis of infectious complications and timing for emergency liver transplantation in autoimmune acute liver failure. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016; 23: 212-219.
 19. 堀内隆三, 内田俊和, 柄沢勉, 志方俊夫. 弾性線維の肝組織診断における意義. 肝臓 26; 1315-1323, 1985.
 20. 原田憲一. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 平成28年度分担研究報告書 pp36-40.
 21. Onji M, Autoimmune Hepatitis Study Group. Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. Hepatol Res 41; 497, 2011.

G. 健康危険情報
なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, Yokosuka O, Kato N. Role of autoimmunity in patients transplanted for acute liver failure of unknown origin: A clinical and graft biopsy analysis. Liver Transpl 2021; 27: 309-310.
2. Fujiwara K, Nakayama N, Kato N, Yokosuka O, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S. Infectious complications and timing for liver transplantation in autoimmune acute liver failure in Japan: A subanalysis based on nationwide surveys between 2010 and 2015. J Gastroenterol 2020; 55: 888-898.

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 自己免疫性急性肝不全の診断上の課題

AIH-ALF：診断上の課題

①ALF基準、重症度判定の使い分け（重症の定義）の明瞭化
どのように使い分けるか、わかりやすくするか（日本独自を貫く、欧米に擦り合わせる, etc.)
②診断の前提となる臨床的特徴の検討
急性発症型AIH (A-AIH)を疑う病型、データの特徴はないか
③AIH-ALFの組織像の検討
AIHに特有のmacro/microでの壊死・再生像、繊維化の新旧、AIH vs other etiology with histological autoimmunity、AIH ± NASH

表2 自己免疫性急性肝不全の病型

AIH-ALFの病型（PT ≤ 40%, INR ≥ 1.5）

	Nationwide (2010-2015)	Chiba (2000-2015)
n	144	20
Disease type		
ALF without coma	79 (55%)	5 (25%)
ALF with coma ≥ II	52 (36%)	13 (65%)
acute	13 (9%) (昏睡例の20%)	0
subacute	39 (27%) (昏睡例の60%)	13 (65%) (昏睡例の87%)
LOHF	13 (9%) (昏睡例の20%)	2 (10%) (昏睡例の13%)

(Fujiwara et al. J Gastroenterol 2020, J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図1 自己免疫性急性肝不全の定義

Definition of acute severe AIH
(Czaja. Dig Dis Sci (review) 2013)

- An acute presentation (≤ 26 weeks) with an INR of ≥ 1.5 , without histological evidence of cirrhosis

Proposed definitions of acute presentations of AIH
(Rahim et al. Liver Transpl (review) 2019)

Acute AIH	Icteric No coagulopathy No encephalopathy
AS-AIH	Icteric Coagulopathic (INR ≥ 1.5) No encephalopathy
AS-AIH with ALF	Icteric Coagulopathic (INR ≥ 1.5) Encephalopathic

図2 自己免疫性肝炎重症例(千葉大学)

AIH 重症例 (千葉大学)

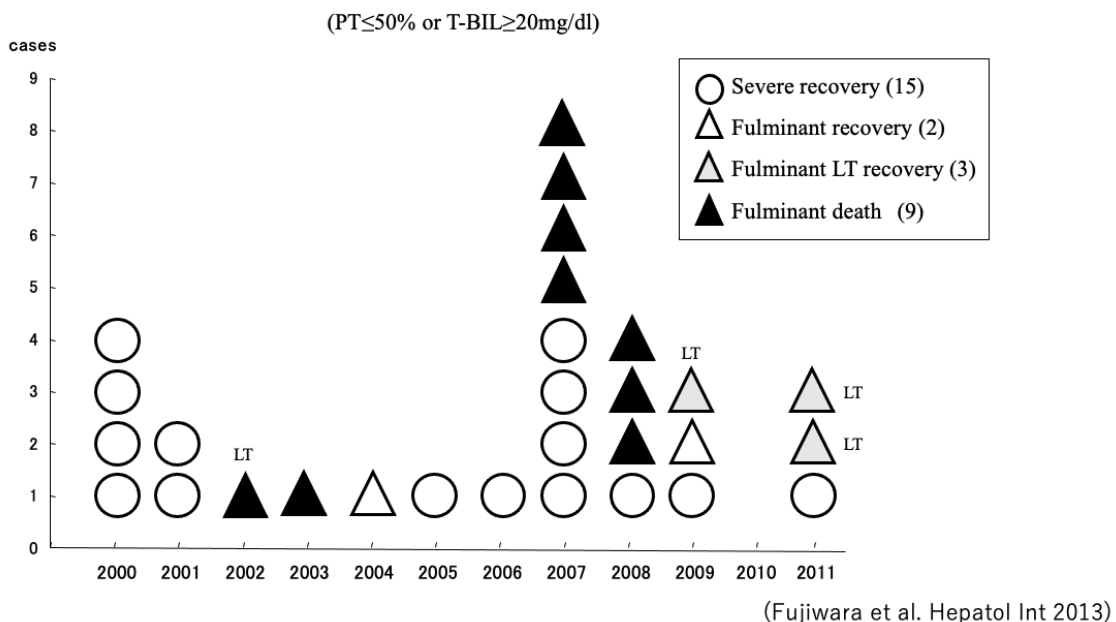
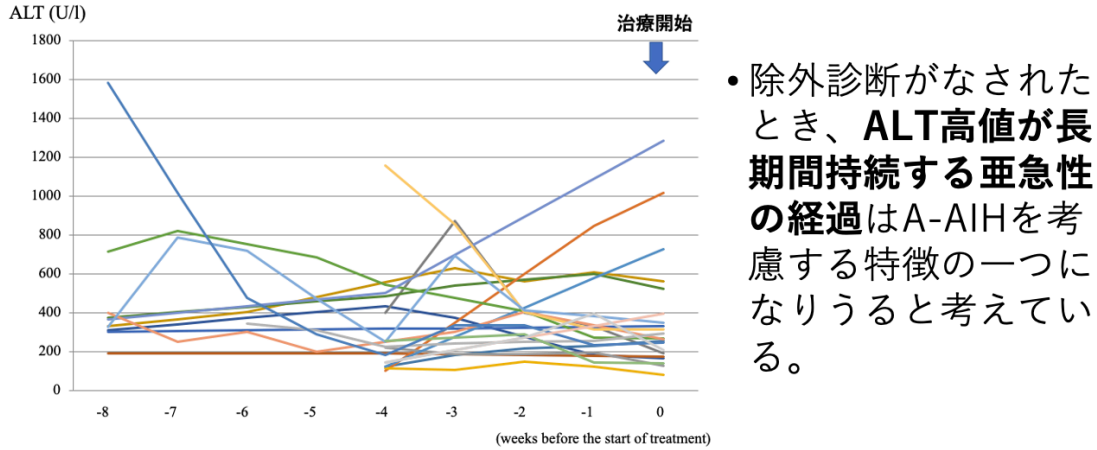


図3 非重症急性発症型自己免疫性肝炎におけるALTの推移

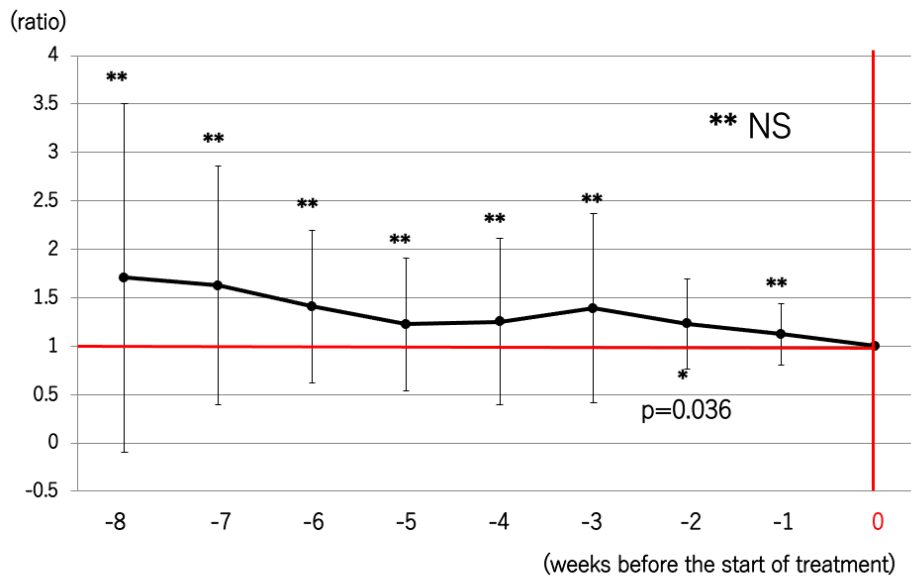
非重症A-AIHにおける治療開始までのALTの推移



(Fujiwara et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図4 非重症急性発症型自己免疫性肝炎におけるALTの推移

A-AIH：ALT高値が長期間持続する

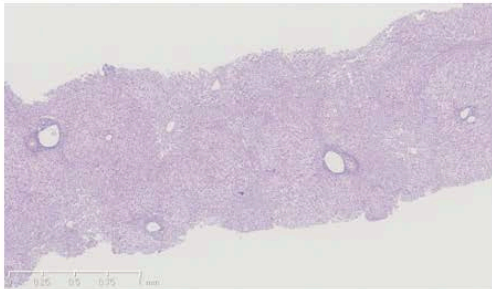


(Fujiwara et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

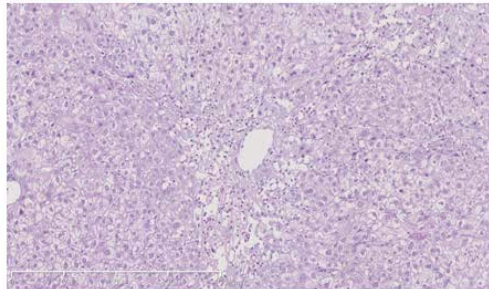
図5 非重症急性発症型自己免疫性肝炎の組織像(組織学的急性肝炎)

A-AIH: Histologically acute hepatitis

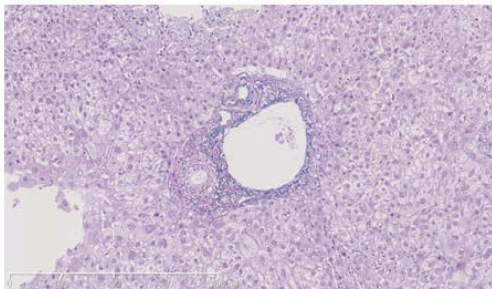
(a) VB-HE



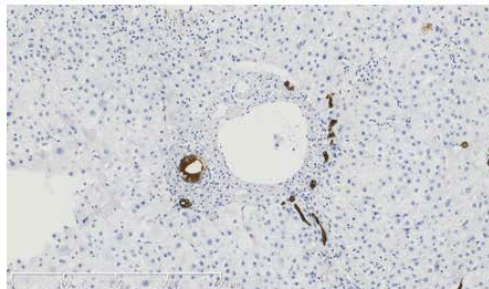
(b) Centrilobular



(c) Periportal



(d) Periportal, CK-7



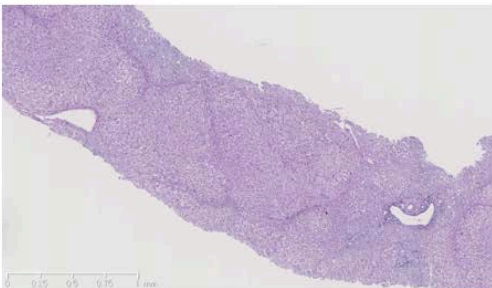
元来の門脈域と血管周囲のみに認める

(Fujiwara et al. Hepatol Int 2018)

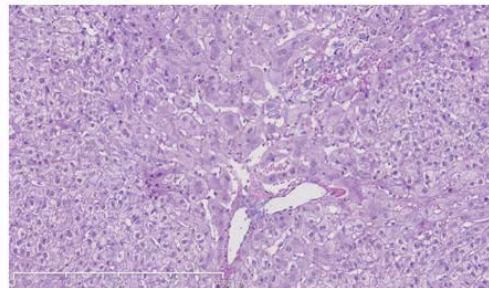
図6 非重症急性発症型自己免疫性肝炎の組織像(組織学的慢性肝炎)

A-AIH: Histologically chronic hepatitis

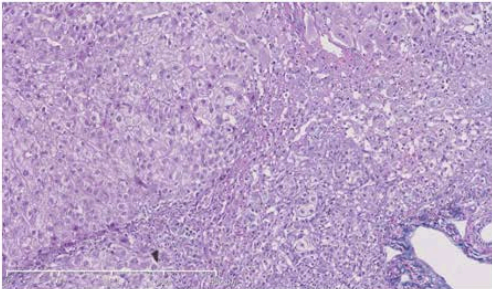
(a) VB-HE



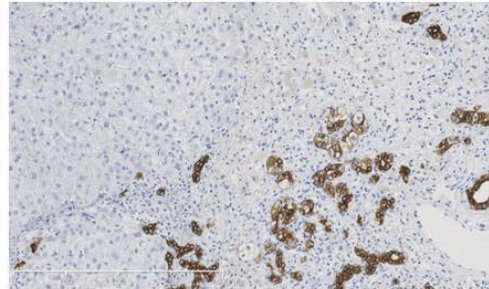
(b) Centrilobular



(c) Periportal



(d) Periportal, CK-7



細く疎な新生繊維を認める

(Fujiwara et al. Hepatol Int 2018)

図7 急性自己免疫性肝炎の組織像

臨床的にも画像的にもA-AIHの組織像

以下の2種類を包含していると考えられる

Histologically acute hepatitis (acute newly formed AIH)¹

: 繊維化がほとんどない

Histologically chronic hepatitis

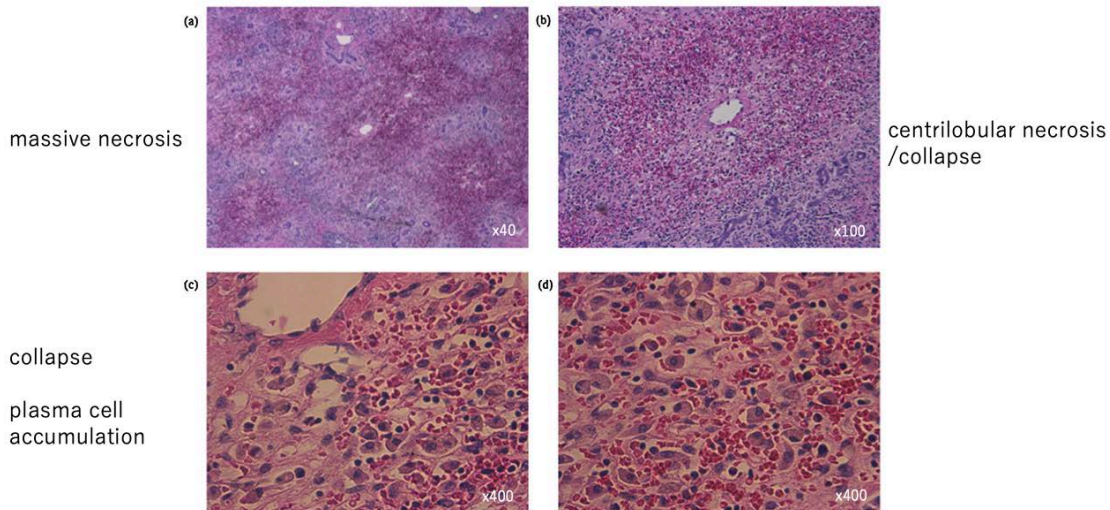
CH with acute exacerbation (coarse fibrosis) : 実質エコーで鑑別

Prolonged acute hepatitis (delicate fibrosis)² : 新生繊維が多い

➡ 重症・劇症化 (AIH-ALF)

図8 組織学的自己免疫性を呈する他成因例

Other etiology with histological autoimmunity



overdiagnosed as AIH?

(Fujiwara et al. Hepatol Res 2015)

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

自己免疫性急性肝不全における感染合併症と移植時期の検討
全国症例での解析（最終稿）

研究協力者 加藤 直也 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 教授

研究要旨：急性肝不全診療において活動性感染症は内科治療、さらには肝移植の妨げとなるため、感染症の発症時期を知ることにより、いつまでに内科治療の効果判定を行ない、肝移植へ移行すべきかを決定することは重要である。感染症に関わる治療指針については、最近の欧米のガイドラインにおいてもなお特定人物の経験則に基づいている。全国例での original data に基づく知見は重要であるため、今回、急性肝不全全国調査（2010-2015）のデータを用いて、ステロイド使用頻度が高い自己免疫性急性肝不全における感染症に関する解析を行ない、感染症発症時期から客観的に、適切なステロイド治療の効果判定時期、移植移行時期について探索した。解析対象は144例、急性肝不全の診断から感染症発症までの期間（Median（IQR））は18.5（11-36）日、ステロイド開始から感染症発症までの期間は17（10.5-36）日であった。感染症合併例では、病型が進展し（ $p < 0.001$ ）、非移植生存率が低かった（ $p < 0.001$ ）。また、ステロイド投与は感染症の増加、予後の悪化に関連しなかった（ $p = 1.00$, $p = 0.33$ ）。ステロイドの効果判定時期（内科治療を継続するか移植に移行するか）は、感染症の発症時期から勘案して、急性肝不全の診断、ステロイド投与開始からせいぜい2週間以内が適切と考えられたが、昏睡例では感染症発症までの期間は短縮することから、効果判定時期をそれよりも早期に設定し、不応例に対しては判定時期までには移植を施行できているように移植準備を並行して進めることが重要である。Original data に基づく今回の知見は欧米にはなく、重要である。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院消化器内科学
客員教授

千葉県立保健医療大学健康科
学部 教授

中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝
臓内科 准教授

持田 智 埼玉医科大学消化器内科・
肝臓内科 教授

A. 研究目的

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) の 25-75% は急性発症し、その一部が急性肝不全 (acute liver failure, ALF) に進展する。劇症化した場合には非移植生存率は 20% 以下と予後不良であることが世界的な認識である。

自己免疫性急性肝不全 (AIH-ALF) に対するステロイド (corticosteroid, CS) の効果については、最近の報告においてもその効果については明らかでないのが実情である

(奏効率 20-100%)。また、ALF 自体が免疫不全を伴うため、その経過中に感染症を合併しうるが、CS 長期投与はさらに感染症の合併を助長する可能性がある。

活動性感染症は内科治療、さらには肝移植の妨げとなるため、感染症の発症時期を知ることにより、いつまでに CS の効果判定を行ない、内科治療から肝移植へ移行すべきかを決定することは重要である。

CS 効果判定時期に関するこれまでの報告のほとんどは経験則に基づくものであり、英文検索上、自験例 (AIH-ALF および immune-mediated ALF 全体についての報告) を除いて data に基づいた original article はないと思われる。最近、新たに発表された AASLD ガイドラインにおいても特定人物の経験則に基づくものであり、全国例での original data による知見は重要である。

今回、6 年間の急性肝不全全国調査のデータを用いて、AIH-ALF における感染症についての解析を行ない、CS 治療の効果をいつ判定し、いつ肝移植に移行すべきか、について探索した。

B. 研究方法

全国集計論文に合わせた、2010-2015 年の 6 年間の急性肝不全全国調査データ (事務局: 埼玉医科大学) をもとに AIH-ALF 症例を対象として、臨床・生化学・免疫学的解析を行なった。感染症については病原体、感染部位、ALF の診断から感染症発症までの期間、CS 投与開始から感染症発症までの期間を解析した。また、感染症の有無による二群比較、転帰による二群比較を行なった。

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

(1) 臨床・生化学・免疫学的所見

2010-2015 年の全国集計症例 1603 例のうち 148 例 (9.2%) が自己免疫性であった。そのうち除外基準の 4 人を除いた 144 例を対象とした。

臨床・生化学・免疫学的所見を表 1、表 2 に示す。非昏睡型が 79 例 (55%)、急性型が 13 例 (9%)、亜急性型が 39 例 (27%)、LOHF が 13 例 (9%) であった (表 1)。

IgG は 68% で 1870 mg/dl を超え、ANA は 75% で 80 倍以上であった (図 1)。Revised original AIH score は 13.3 ± 3.9 (definite 30%、probable 55%、non-diagnostic 15%) であった (図 2)。

画像診断上、76 例 (53%) で肝萎縮、42 例 (29%) で不均一な肝実質を呈していた。

(2) 内科的治療法

免疫抑制療法は 140 例 (97%)、抗凝固療法は 42 例 (29%)、新鮮凍結血漿輸注は 45 例 (31%) に行われていた。

肝性昏睡 II 度以上の 65 例において、44 例 (68%) に血漿交換、45 例 (69%) に血液濾過透析が行われていた。

(3) 転帰

79例(55%)が非移植生存、14例(10%)が移植、51例(35%)が非移植死亡であった(表3)。

(4) 感染合併症

37例(26%)に感染症が認められた(非昏睡型11例、急性型2例、亜急性型15例、LOHF9例)。細菌感染13例、真菌感染8例、サイトメガロウイルス(CMV)感染5例、病原体不明12例であった。感染臓器は、敗血症・血流19例、呼吸器15例、消化器3例、眼球3例、尿路3例、皮膚1例、脳1例、心臓1例であった(表4-7)。

そのうち、ALFの診断前に感染症が発生していた例、データ不備のある例を除外した例を対象とすると、ALFの診断から感染症発症までの期間(Median(IQR))は18.5(11-36)日、CS投与開始から感染症発症までの期間は17(10.5-36)日であった(表4)(図3)。昏睡例では、ALFの診断から感染症発症までの期間は18.5(8.5-31)日、CS投与開始から感染症発症までの期間は15(7.5-31)日、非昏睡例ではそれぞれ、28(14-45)日、37(8-41)日であり、有意差は認めないが、昏睡例で短い傾向があった($p=0.21$, $p=0.48$)。

ALFの診断から感染症発症までの期間は細菌感染より、真菌・CMV感染で有意に長かった($p=0.024$)。病原体不明例のALFの診断から感染症発症までの期間は、細菌感染と同様に真菌・CMV感染よりも有意に短く($p=0.0074$)、2つの期間に細菌感染と有意差を認めず、何らかの細菌感染が含まれていることが疑われた(表5)。

(5) 感染症の有無による二群比較

感染症合併例では、病型が進展し(LOHF>昏睡型>非昏睡型)($p<0.001$)、T-BILが高く($p=0.012$)、PT(%)が低く($p=0.032$)、ALBが低く($p=0.0020$)、AFPが低く

($p<0.001$)、MELDスコアが高く($p=0.0094$)、非移植生存率が低かった($p<0.001$)。ステロイド投与は感染症の有無で有意差を認めなかった($p=1.00$)(表6)。

(6) 転帰(非移植生存 vs 非移植死亡・移植)による二群比較

非移植死亡・移植例では、年齢が高く($p=0.0057$)、病型が進展し($p<0.001$)、ALPが高く($p=0.0025$)、PT(%)が低く($p<0.001$)、INRが高く($p=0.0019$)、ALBが低く($p=0.0016$)、HGFが高く($p<0.001$)、AIHスコアが低く($p=0.015$)、MELDスコアが高く($p=0.0079$)、感染症が多かった($p<0.001$)。ステロイド投与は転帰により有意差を認めなかった($p=0.33$)(表7)。

D. 考察

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

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

AIH-ALFに対するCS治療の効果については、最近の報告においてもコンセンサスが得られていない[6]。Czajaはreview articleにおいてその有効性を報告し、2週間で改善が見られない場合には緊急移植が

必要であることを経験則から結論している [7]が、Ichai らは、CS はほとんどの AIH-ALF には無効であり、感染合併症を助長するため、直ちに肝移植を行うべきとしている [8]。

US-ALFSG は 2014 年の immune-mediated ALF (AIH, DILI, indeterminate) を対象とする retrospective study において、CS の survival benefit を否定しており [9]、コンセンサスとなりつつある。しかし、この報告では CS の投与法は各施設に任されており、規定されたものではないことを知っておく必要がある。CS の有効性を評価する場合には、適切な時期（病早期）に十分量が投与されているかどうかが重要である（その意味で、経験ある施設における concrete data の蓄積が重要である）。

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

AIH-ALF における感染症について、我々は自験例について報告している [10]。60% の症例で感染症を合併しており、ALF 診断から感染症発症、CS 投与開始から感染症発症までの期間 (Median) はそれぞれ、15 日、15 日であった。感染症合併率は今回の全国例よりも高く ($p=0.004$)、感染症発症までの期間はやや短かった ($p=0.26$, $p=0.33$)。昏睡例は、全国例では 45% であったが、自験例では 75% を占めており、重症度の相違が易感染性の相違の最大の要因と考えられた。

我々の施設では ALF に対する免疫抑制療法として、MPSL によるステロイドパルスおよび漸減を行なっている。そして、CS 投与開始から 10 日を目安にして 7-12 日くらいで CS の効果を判定し、内科治療を継続する

か、移植へ移行するかの決定を行なってきた [12] (図 4)。今回の全国例での結果もこの方針に合致するものとする。

前述のように、CS 効果判定時期に関するこれまでの報告は、ほとんどが Czaja の多数の review articles 中の経験則に基づいたものであり、英文論文検索上、千葉大学の自験例 (AIH-ALF および immune-mediated ALF 全体を対象とした報告) [10, 11] を除いて data に基づいた original article はないと思われる。ALF は希少、致死的な疾患群で、RCT を行なうことは困難であるため、経験ある施設における観察研究の積み重ねが重要であると考えて我々は original data を蓄積してきた。

新たな AASLD ガイドライン [13] では、acute severe AIH における CS の反応性の評価は 1-2 週間以内に行うよう提言されている (図 5)。従来と同様に、この提言も Czaja の経験則に基づいた review articles および、それを孫引きしたものである。Original data に基づく知見は重要と考え、今回、全国例での解析を報告した。

E. 結論

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

F. 参考文献

1. Abe M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-1141.
2. Fujiwara K, et al. Autoimmune fulminant liver failure in adults. Experience in a Japanese center. *Hepatol Res* 2011; 41: 133-141.
3. Fujiwara K, et al. Autoimmune acute liver failure: The emerging etiology for acute liver failure. *Hepatol Int* 2013; 7: 335-346.
4. <http://www.utsouthwestern.edu/labs/acute-liver/>
5. Stravitz RT, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517-526.
6. Yeoman AD, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014; 61: 876-882.
7. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 934-947.
8. Ichai P, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13: 996-1003.
9. Karkhanis J, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014; 59:612-621.
10. Fujiwara K, et al. Analysis of infectious complications and timing for emergency liver transplantation in autoimmune acute liver failure. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 212-219.
11. Yasui S, et al. Infectious complications, steroid use and timing for emergency liver transplantation in acute liver failure: Analysis in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; 23: 756-762.
12. Fujiwara K, et al. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? *Liver Transpl* 2019; 25: 1455-1456.
13. Mack CL, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020; 72: 671-722.

G. 健康危険情報 なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, Yokosuka O, Kato N. Role of autoimmunity in patients transplanted for acute liver failure of unknown origin: A clinical and graft biopsy analysis. *Liver Transpl* 2021; 27: 309-310.

2. Fujiwara K, Nakayama N, Kato N, Yokosuka O, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S. Infectious complications and timing for liver transplantation in autoimmune acute liver failure in Japan: A subanalysis based on nationwide surveys between 2010 and 2015. J Gastroenterol 2020; 55: 888-898.

2. 学会発表
なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 対象の臨床背景

対象の臨床背景

n	144
年齢	59.4 ± 13.7
性 (男/女)	32/112
病型	
非昏睡型	79 (55%)
昏睡型	52 (36%)
急性型	13 (9%)
亜急性型	39 (27%)
LOHF	13 (9%)
MELD score	19.3 ± 6.4
AIH score (revised original)	13.3 ± 3.9
ステロイド投与	140 (97%)

表2 対象の生化学・免疫学的背景

対象の生化学・免疫学的背景

AST (IU/L)	995 ± 827
ALT (IU/L)	920 ± 833
ALP (IU/L)	505 ± 163
T-BIL (mg/dl)	14.5 ± 7.0
D/T ratio	0.60 ± 0.25
PT (%)	32 ± 8
PT (INR)	2.04 ± 1.12
CRE (mg/dl)	0.73 ± 0.34
ALB (g/dl)	2.9 ± 0.6
WBC (x10 ³ /μl)	6.9 ± 2.7
PLT (x10 ⁴ /μl)	16.6 ± 10.9
CRP (mg/dl)	1.44 ± 1.38
AFP (ng/ml)	141.1 ± 284.4
HGF (ng/ml)	2.37 ± 2.69
IgG (mg/dl)	2319 ± 820

表3 転帰

転帰

	非移植生存	非移植死亡	移植
非昏睡型	68	10	1
昏睡型	10	31	11
(急性型)	(3)	(8)	(2)
(亜急性型)	(7)	(23)	(9)
LOHF	1	10	2
Total	79 (55%)	51 (35%)	14 (10%)

表4 感染症発症までの期間

感染合併症

n	144
感染症合併あり	37 (26%)
ALF診断から感染症発症までの期間 (日) (n=25) *	18.5 (11-36)
CS開始から感染症発症までの期間 (日) (n=21) *	17 (10.5-36)

* Median (Interquartile range)

表5 各種感染症発症までの期間

感染合併症

* Median (Interquartile range)

Infectious complications	N=37
Number of <u>patient</u> complicated with bacterial infection	13
Blood stream infection	9
Respiratory infection	3
Urinary infection	3
Cutaneous infection	1
Days from diagnosis of acute liver failure to infection (n=13) *	12 (8-18)
Days from the introduction of corticosteroid to infection (n=12) *	15 (11-31.25)
Number of <u>patient</u> complicated with fungal infection	8
Blood stream infection	2
Respiratory infection	5
Intraabdominal infection	1
Eye infection	2
Brain infection	1
Heart infection	1
Days from diagnosis of acute liver failure to infection (n=4) *	47.5 (29.5-61)
Days from the introduction of corticosteroid to infection (n=3) *	23
Number of <u>patient</u> complicated with cytomegaloviral infection	5
Blood stream infection	4
Respiratory infection	2
Days from diagnosis of acute liver failure to infection (n=3) *	45
Days from the introduction of corticosteroid to infection (n=3) *	37
Number of <u>patient</u> complicated with infection of unknown agent	12
Blood stream infection	5
Respiratory infection	5
Intraabdominal infection	2
Eye infection	1
Days from diagnosis of acute liver failure to infection (n=10) *	18.5 (13.25-26.25)
Days from the introduction of corticosteroid to infection (n=7) *	11 (5-28)

表6 感染症の有無による二群比較

感染症の有無による二群比較

	Infection (+)	Infection (-)	p
n	37	107	
Age (years) *	61.3 ± 11.5	58.7 ± 14.4	0.27 ‡
Sex (male / female)	11 / 26	21 / 86	0.25 §
Type of disease			<0.001 §
Acute liver failure (ALF) without coma	11	68	
ALF with coma ≥ II	17	35	
Acute type	2	11	
Subacute type	15	24	
Late onset hepatic failure	9	4	
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L) *	840 ± 543	1044 ± 895	0.10 ‡
ALT (IU/L) *	780 ± 561	965 ± 901	0.15 ‡
ALP (IU/L) *	524 ± 188	499 ± 155	0.43 †
T-BIL (mg/dL) *	16.6 ± 5.0	13.8 ± 7.4	0.012 ‡
D/T ratio *	0.61 ± 0.25	0.59 ± 0.26	0.68 †
PT (%) *	30 ± 10	34 ± 8	0.032 ‡
PT (INR) *	2.43 ± 1.71	1.92 ± 0.83	0.088 ‡
CRE (mg/dl) *	0.76 ± 0.43	0.72 ± 0.30	0.60 ‡
ALB (g/dl) *	2.7 ± 0.5	3.0 ± 0.5	0.0020 †
WBC (x10 ³ /μl) *	7.4 ± 3.1	6.7 ± 2.5	0.22 ‡
PLT (x10 ⁴ /μl) *	18.9 ± 17.2	15.9 ± 7.9	0.31 ‡
CRP (mg/dl) *	1.60 ± 1.35	1.38 ± 1.40	0.41 ‡
AFP (ng/ml) *	37.0 ± 45.9	324.2 ± 310.6	<0.001 ‡
HGF (ng/ml) *	2.40 ± 3.06	2.37 ± 2.66	0.95 †
IgG (mg/dl) *	2186 ± 748	2364 ± 842	0.26 †
ANA			0.71 §
< x 40	2	5	
x 40	5	24	
x 80	8	20	
> x 80	21	55	
AIH score (revised original) *	13.3 ± 4.6	13.2 ± 3.7	0.91 ‡
MELD score	21.9 ± 7.9	18.5 ± 5.6	0.0094 ‡
Corticosteroid use	36	105	1.00 §
Outcome			<0.001 §
Liver transplantation (LT)	1	13	
Recovery without LT	11	68	
Death without LT	25	26	

表7 転帰による二群比較

転帰による二群比較

	Recovered	Dead / Transplanted	p
N	79	65	
Age (years) *	56.6 ± 13.7	62.9 ± 13.0	0.0057 †
Sex (male / female)	17 / 62	14 / 51	1.00 §
Type of disease			<0.001 §
Acute liver failure (ALF) without coma	68	11	
ALF with coma ≥ II	10	42	
Acute type	3	10	
Subacute type	7	32	
Late onset hepatic failure	1	12	
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L) *	1009 ± 877	977 ± 767	0.82 †
ALT (IU/L) *	997 ± 918	824 ± 711	0.20 ‡
ALP (IU/L) *	469 ± 145	551 ± 175	0.0025 †
T-BIL (mg/dL) *	13.7 ± 7.0	15.5 ± 6.9	0.12 †
D/T ratio *	0.63 ± 0.22	0.55 ± 0.28	0.063 ‡
PT (%) *	36 ± 6	30 ± 10	<0.001 ‡
PT (INR) *	1.76 ± 0.29	2.41 ± 1.60	0.0019 ‡
CRE (mg/dl) *	0.70 ± 0.31	0.76 ± 0.37	0.29 †
ALB (g/dl) *	3.0 ± 0.6	2.7 ± 0.5	0.0016 †
WBC (x10 ³ /μl) *	6.6 ± 2.6	7.2 ± 2.7	0.18 †
PLT (x10 ⁴ /μl) *	16.2 ± 7.3	17.2 ± 14.1	0.61 ‡
CRP (mg/dl) *	1.35 ± 1.45	1.56 ± 1.29	0.37 †
AFP (ng/ml) *	162.9 ± 325.6	87.9 ± 138.5	0.066 ‡
HGF (ng/ml) *	1.71 ± 1.48	3.76 ± 4.01	<0.001 ‡
IgG (mg/dl) *	2267 ± 821	2385 ± 822	0.39 †
ANA			0.18 §
< x 40	3	4	
x 40	20	9	
x 80	18	10	
> x 80	37	39	
AIH score (revised original)	13.9 ± 3.7	12.3 ± 4.1	0.015 †
MELD score	17.9 ± 4.8	21.0 ± 7.7	0.0079
Corticosteroid use	78	62	0.33 §
Occurrence of infection	11	26	<0.001 §

図1 IgG、抗核抗体の分布

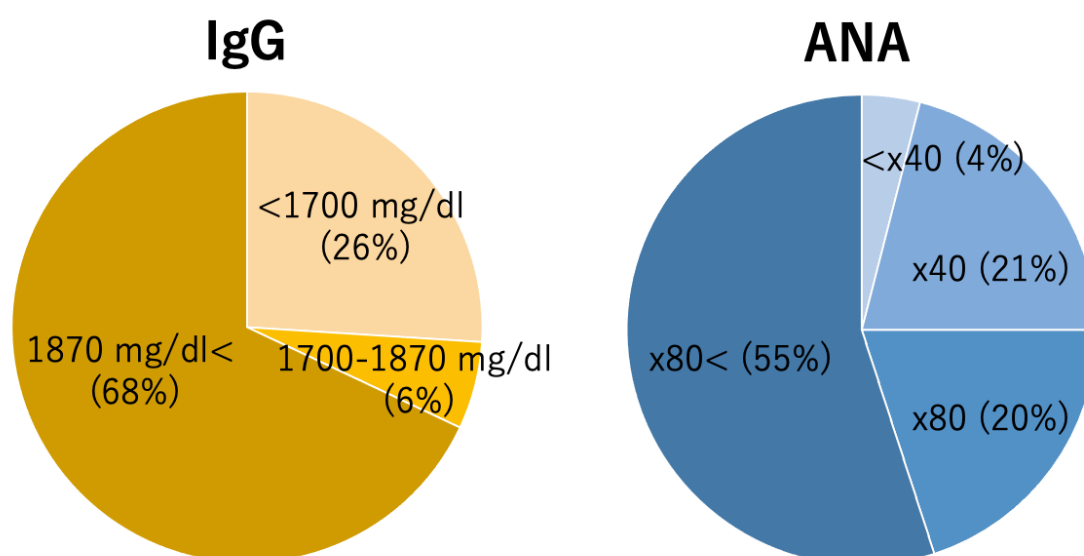


図2 自己免疫性肝炎国際スコアの分布

Revised original AIH score

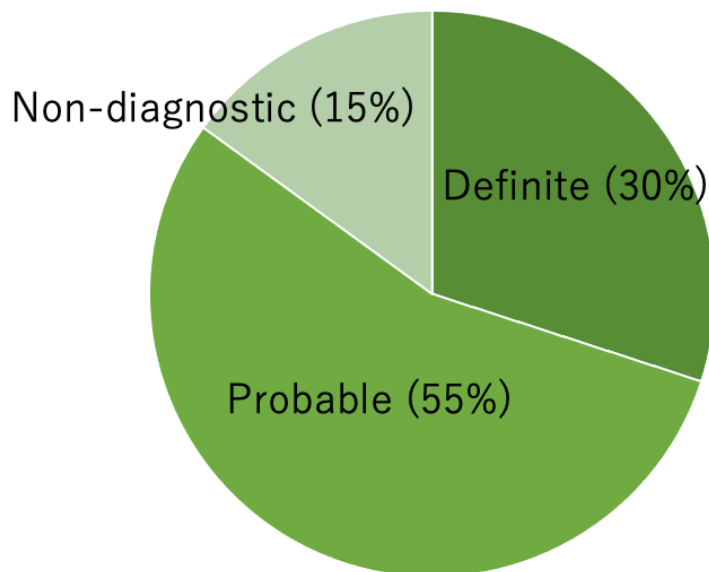


図3 感染症発症までの期間の分布

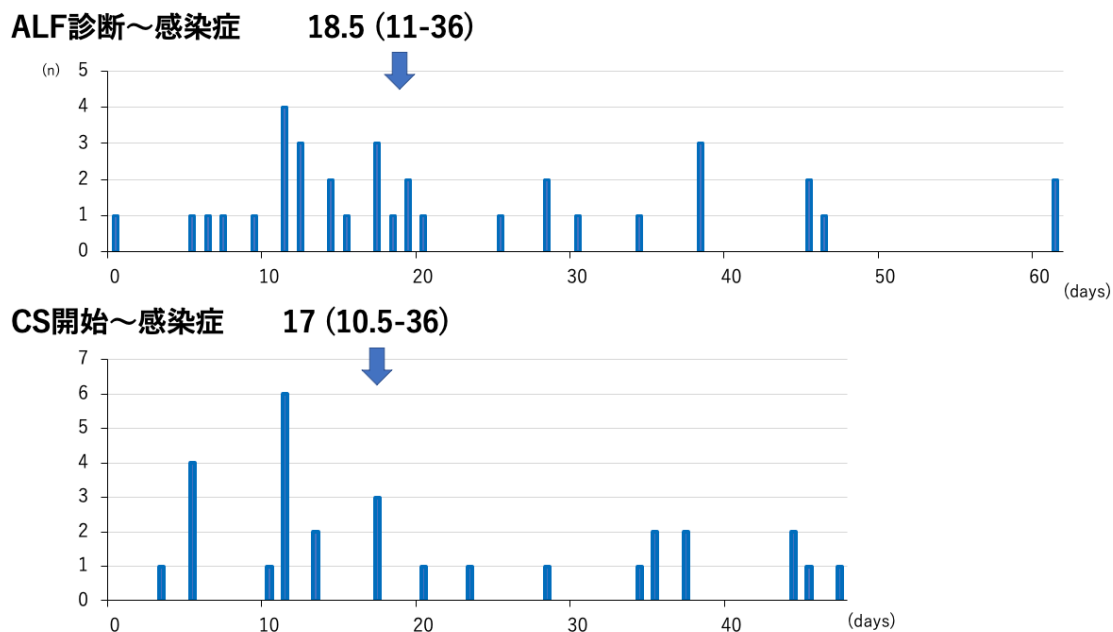


図4 千葉大学における急性肝不全治療指針

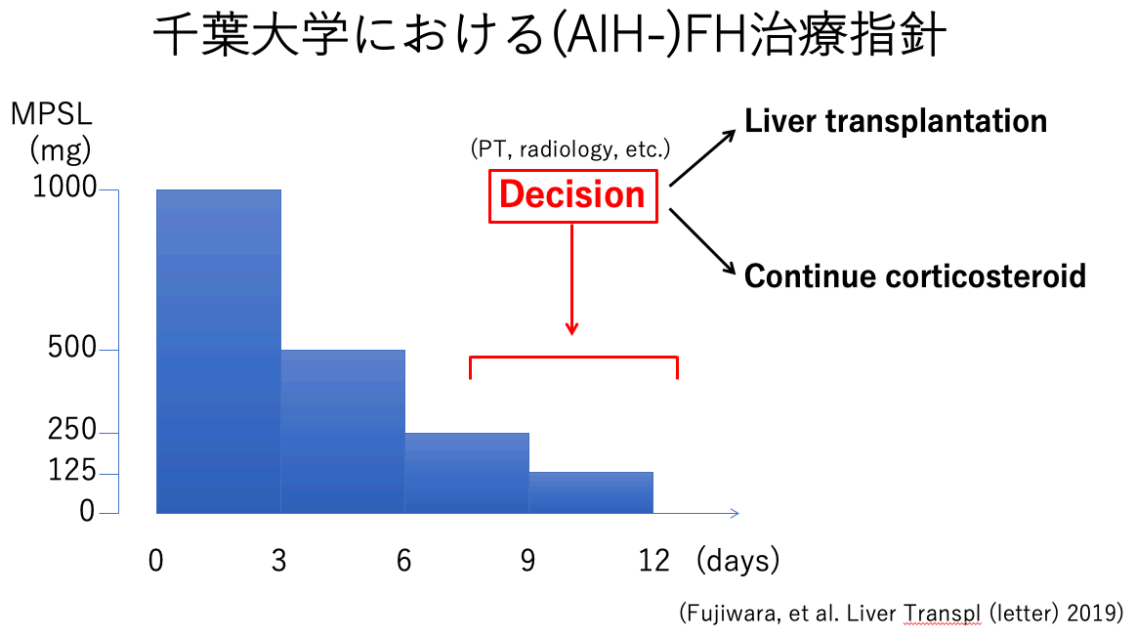
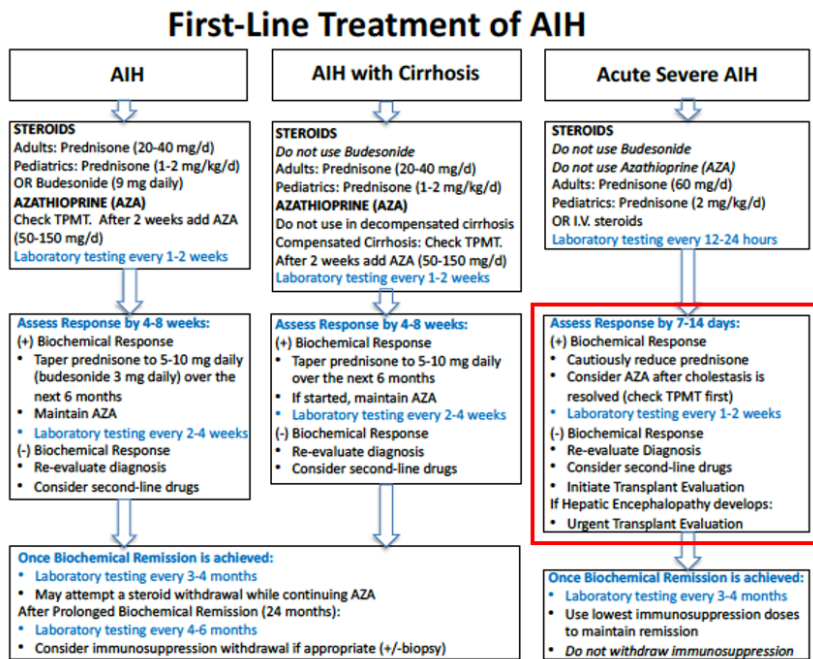


図5 自己免疫性急性肝不全に対する AASLD ガイドライン



(2019 practice guidance and guidelines from AASLD: Mack, et al, Hepatology 2020)

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

Acute-on-chronic liver failure 患者の予後調査：Fibrosis-4 index の有用性

研究協力者 寺井 崇二 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野
教授

研究要旨：【目的】 Acute-on-chronic liver failure (ACLF) は肝硬変患者の急激な肝機能低下を特徴とする疾患群である。非常に致死率が高く予後不良である。今回我々は、ACLF 発症のリスク因子を特定するために、ACLF 患者に集積して後ろ向きの研究を行った。

【方法】 ACLF の診断基準である T-bil $> 5.0\text{mg/dL}$ と PT($\%$) $<40\%$ の 2 つの要因のうち 1 つのみを満たすものを拡大基準として extended-ACLF (EX-ACLF) と定義した。18 例の ACLF と 16 例の EX-ACLF 症例に集積して、ACLF 発症前の臨床検査値を比較した。

【結果】 ACLF 患者の致死率は EX-ACLF に比べて明らかに高かった。ACLF 発症前の解析から EX-ACLF 患者に比べて AST、Fibrosis-4 index (FIB-4)、AST to platelet ratio index (APRI) が有意に高値であったためこれらがリスク因子となる可能性を認めた。このうち FIB-4 は ACLF の重症度スコアである CLIF-C スコアと最もよく相関し、ACLF を発症しやすい患者は FIB-4 > 4.22 という結果であった。

【結論】 FIB-4 は ACLF 発症の有用な予測因子になる可能性を認めた。FIB-4 が高い肝硬変患者を慎重に管理することは、ACLF 発症を防ぐために有益な方法であると考えられる。

共同研究者

土屋淳紀 (新潟大学・講師)

(倫理面への配慮)

渡邊雄介 (新潟大学・特任助教)

すべて後ろ向きの研究である。本研究はヘルシンキ宣言に従い、研究参加者の登録につき、所属機関の倫理委員会の承認を得て行った研究である。

A. 研究目的

Acute-on-chronic liver failure 発症のリスク因子解析

B. 研究方法

18 名の Acute-on-chronic liver failure (ACLF) と 16 名の拡大基準 ACLF (EX-ACLF : extended-ACLF) に集積して ACLF を発症する前段階 (6 か月前まで) の臨床検査値を 2 群間比較した。

C. 研究結果

・ ACLF と EX-ACLF 患者の予後
ACLF 発症後の転帰につき解析したところ、ACLF では 18 例中 15 例 (83.3%) が死亡転帰を迎える一方で、EX-ACLF では 15 例中 1 例 (6.3%) のみが死亡転帰となっており、EX-ACLF に比べて ACLF の死亡率は高値であ

った。

・ ACLF 発症のリスク因子解析

ACLF を発症する前段階の臨床検査値においては、EX-ACLF に比べて ACLF 群で有意に AST、Fibrosis-4 index (FIB-4)、AST to platelet ratio (APRI) の 3 つが高値であった。この 3 つの臨床検査値と ACLF 重症度である Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C) の相関性をみるために Spearman rank correlation test を行うと、AST には有意な相関性を認めなかったが、FIB-4 (相関係数 = 0.764, $p < 0.001$) と APRI (相関係数 = 0.367, $p = 0.043$) には有意に正の相関を認め、FIB-4 が最も相関性を認めた。さらに詳細な解析を行うため、3 つの臨床検査値につき ROC 解析を行うと、重症な ACLF を発症するカットオフ値は AST = 45 IU/L (感度 94%、特異度 50%)、FIB-4 = 4.22 (感度 88%、特異度 87%)、APRI = 2.18 (感度 65%、特異度 81%) であった。そして ROC 下面積は FIB-4 が最大であった。

D. 考察

ACLF は EX-ACLF に比べて死亡率が高く、本邦の ACLF 診断基準は妥当であったと考えられる。また ACLF を発症しやすい状況は、FIB-4 が 4.22 を上回っている肝硬変患者であった。FIB-4 は肝線維化を反映する指標であることから、ACLF を発症する前段階の線維化が強い症例から発症しやすいといえる。肝線維化を改善するような治療開発により ACLF 発症を予防することができる可能性があると考えられる。

E. 結論

FIB-4 が予後不良である ACLF の有用な発症予測因子となる可能性を認めた。FIB-4 が高い肝硬変患者に対して慎重で適切な管理をすることで、ACLF の発症を予防できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe Y, Tsuchiya A, Terai S, et al. Prognostic study of acute-on-chronic liver failure patients: usefulness of the Fibrosis-4 index. 投稿中

2. 学会発表

① 渡邊雄介、和栗暢生、寺井崇二
Acute-on-chronic liver failure 症例の検討と予後調査 (Fibrosis-4 index の有用性) 第 43 回東部肝臓学会 パネルディスカッション 1、WEB 開催、2020 年 12 月 3 日

② 渡邊雄介、土屋淳紀、寺井崇二、
Acute-on-chronic liver failure 症例の検討、劇症肝炎分科会、WEB 開催、2021 年 2 月 21 日

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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
分担研究報告書

研究計画：急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査

研究協力者 安部 隆三 千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学 准教授

研究要旨：

本研究は急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状を調査し、その有効性を検証することを目的とする。今回、急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査を開始する。

共同研究者

大村 拓 (千葉大学 助教)

人工肝補助 WG

滝川康裕 (岩手医科大学 教授)

井上和明 (国際医療福祉大学 教授)

中山伸朗 (埼玉医科大学 准教授)

A. 研究目的

昏睡型急性肝不全症例の内科的救命率には改善していない。これまで本研究班から、人工肝補助療法に関する提言や診療ガイドを発行してきたが、それらがどの程度浸透し、どのような治療成績につながっているかは明らかでない。そこで、本邦の人工肝補助療法の実施状況と治療成績を調査することで、現状を把握し救命率向上につながる対策を講じること、またより有効な人工肝補助療法を確立することを企図して、本研究を計画した。

B. 研究方法

2018年1月-2020年12月の3年間に各施設で診療した昏睡型急性肝不全例について人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査を行う。

アンケートの対象は、本研究班による全国調査対象施設（日本消化器病学会、日本肝臓学会の評議員・役員所属施設、および救急科専門医指定施設、救命救急センター）のうち、全国調査にて昏睡型急性肝不全症例の診療を行ったと回答した施設とする。

アンケート項目は、以下の通りである。医師が回答する部分と臨床工学技士が回答する部分に分けて、以下の情報を収集する。

I. 症例数

症例数、人工肝補助療法施行例数、意識覚醒例数、内科的治療例数（生存、死亡）、肝移植例数（生存、死亡）

II. 人工肝補助療法の現状

- (1) 主に行っている人工肝補助療法
- (2) 人工肝補助の導入時期

III. 血漿交換療法 (PE) について

- (1) 施行方法、設定条件
- (2) PE の目的
- (3) 1例あたりの施行回数 (平均)

IV. 血液ろ過透析 (HDF) について

- (1) 施行方法、設定条件
- (2) HDF の目的
- (3) 1例あたりの施行回数 (平均)

V. その他の人工肝補助療法について

- (1) 施行方法, 設定条件
- (2) 目的
- (3) 1例あたりの施行回数 (平均)

なお, 本研究は千葉大学医学部附属病院倫理委員会に審査申請中であり, 承認後に実施する.

C. 研究結果

なし.

D. 考察

今年度中にアンケート調査を行い, 現状およびその治療効果に関して結果をまとめて, 報告する予定である.

E. 結論

急性肝不全に対する人工肝補助療法についてアンケート調査を行い, その有効性を検証する予定である.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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
分担研究報告書

脳死肝移植待機登録された急性肝不全患者の転帰に関する調査

研究協力者 玄田 拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 教授

研究要旨：2007年3月から2017年3月までの期間に、脳死肝移植待機リストに登録された成人（ ≥ 18 歳）急性肝不全患者264例で、成人登録患者の10.9%を占め、3番目に頻度の高い原疾患であった。脳死肝移植に寄与する因子は2010年の改正臓器移植法施行のみで、2010年以降の脳死移植施行率はそれ以前の4倍となっていた。一方、待機死亡に寄与する因子は年齢、昏睡度、INRであり、これら3因子がいずれも死亡高リスクである例では、待機40日後の生存率が15%と極めて不良であった。

共同研究者
市田隆文 湘南東部クリニック 病院長

A. 研究目的

脳死肝移植待機登録された急性肝不全患者の予後を調査した。

B. 研究方法

2007年3月から2017年3月までの期間に、脳死肝移植レシピエント候補として登録された成人（ ≥ 18 歳）急性肝不全患者を対象とした。脳死肝移植施行率と待機生存に寄与する要因を解析した。

C. 研究結果

当該期間に登録された成人レシピエント候補患者2431例のうち、急性肝不全患者は264例で登録患者の10.9%を占め、C型肝硬変、グラフト肝不全に次いで3番目に頻度の高い原疾患であった。登録された急性肝不全患者の年齢中央値は50歳で、男女比はおおむね1:1、病型は亜急性型が54.9%を占めていた。病因は、原因不明例が全体の39.8%を占め最多であった。脳死肝移植

施行に寄与する因子は登録年のみであり、2010年の臓器移植法改正以降はそれ以前と比較して脳死肝移植施行率が約4倍に増加していた（図1）。一方、非移植生存期間の中央値は40日であり、登録年による差は認められなかった（図2、3）。待機死亡に寄与する因子を多変量解析した結果、年齢50歳以上、昏睡度Ⅲ度以上、INR1.85以上の3つの因子が有意な予後因子であった。これら3因子がすべて合致する症例は待機生存期間の中央値が23日で、待機40日後の生存率は15%であった（図4）。

図1 累積脳死肝移植施行率

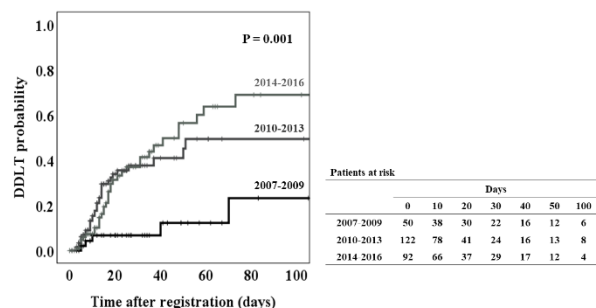
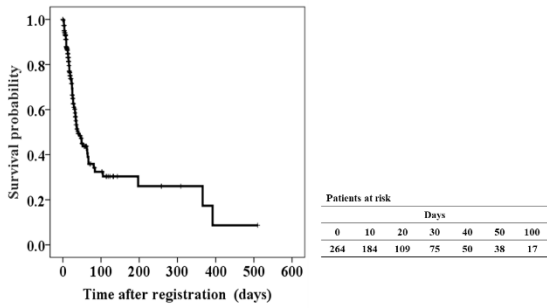


図2 待機生存期間



D. 考 察

2010年の法改正施行後の脳死ドナー数増加により急性肝不全患者に対する脳死肝移植施行は増加し、一定数の脳死移植は期待しうる状況となった。一方で、待機死亡リスクの極めて高い患者も存在するため、このような患者の救命には緊急生体肝移植が必要と考えられた。

図3 待機生存期間：登録年別

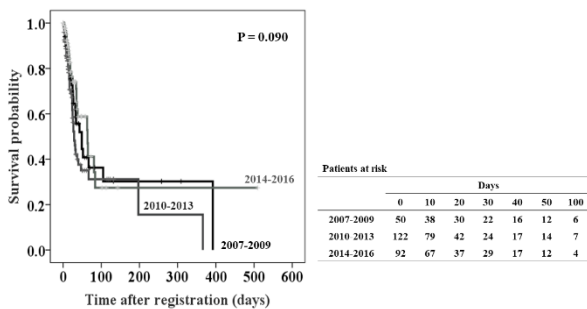
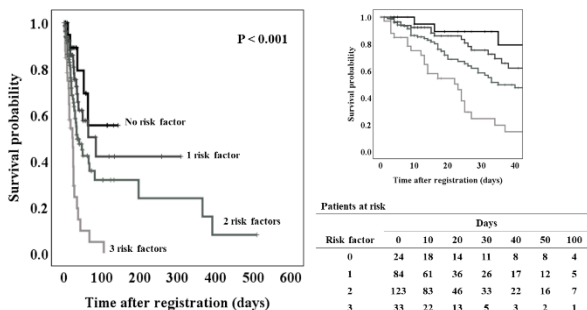


図4 待機生存期間：リスク数別



E. 結 論

急性肝不全患者に対する脳死肝移植は一定数の実施が期待しうる状況である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Genda T, et al. Outcome of patients with acute liver failure awaiting liver transplantation in Japan. *Hepatol Res.* 2020; 50: 1186-1195.

2. 学会発表

なし.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録なし

3. その他 なし

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

原発性胆汁性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 東京女子医科大学外科学講座肝胆膵外科学分野 教授
研究協力者 小木曾智美 東京女子医科大学消化器内科 准講師

研究要旨：PBC に対する生体肝移植において、DSA 制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在 30 症例が登録された。平成 30 年に抗ドナー抗体が保険収載と搬送業者の労働条件規制の変化に対応してプロトコルを改定し倫理審査で承認された。再発・進行症例の予測し、抗体関連拒絶戦略を導入することで免疫抑制個別化を可能にして、PBC 肝移植患者の長期予後改善を目指す。

共同研究者

伊藤孝司（京都大学）
長谷川潔（東京大学）
宮城重人（東北大学）
丸橋 繁（福島県立医科大学）
八木真太郎（金沢大学）
吉住朋晴（九州大学）

登録推進のために、血清収集を中止、移植後登録を可能とした。病理検査は中沼先生の退官により金沢大学原田教授に変更となった。

（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。（倫理面への配慮）

A. 研究目的

PBC に対する生体肝移植の長期予後向上

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
- 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：延長予定）

- 目標症例数 100 組

C. 研究結果

令和 3 年 2 月時点で、30 症例が登録されている。

現在、九州大学、名古屋大学、金沢大学、愛媛大学が移植後症例登録準備中。30 例組み入れ予定。

D. 考察

情報収集をより簡便化し、移植後登録も可能とし、登録締め切りを延長することで登録数増加を期待する。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, Ohdan H, Yoshizawa A, Kokudo N, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H. Donor age (≥ 45 years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - a multicenter retrospective study.

Transpl Int. 2021 Feb 24. doi: 10.1111/tri.13852.

2. Cherqui D, Ciria R, Kwon CHD, Kim KH, Broering D, Wakabayashi G, Samstein B, Troisi RI, Han HS, Rotellar F, Soubrane O, Briceño J, Alconchel F, Ayllón MD, Berardi G, Cauchy F, Luque IG, Hong SK, Yoon YY, Egawa H, Lerut J, Lo CM, Rela M, Sapisochin G, Suh KS. Expert Consensus Guidelines on Minimally Invasive Donor Hepatectomy for Living Donor Liver Transplantation From Innovation to Implementation: A Joint Initiative From the International Laparoscopic Liver Society (ILLS) and the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (A-PPBA).

Ann Surg. 2021 Jan 1;273(1):96-108. doi: 10.1097/SLA.0000000000004475

3. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Outcome of patients with acute liver failure awaiting liver transplantation in Japan. Hepatol Res. 2020 Oct;50(10):1186-1195.

4. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH, Fernández-Ruiz M, Humar A. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. Am J Transplant. 2020 Jul;20(7):1773-1779.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

原発性硬化性胆管炎に対する肝移植に関する研究

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
研究協力者 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

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。PSCに対する肝移植の全国調査を行い、その成績と再発危険因子についてまとめた。

A. 研究目的

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

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

は無い。

そこでわれわれは生体移植後の PSC 再発が本邦における特徴的な問題であることが知られるようになってからの、PSC に対する肝移植（およびその適応検討）の実態および肝移植後 PSC 再燃例における治療の解明を目的に、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究：移植分科会」および肝移植研究会の協力のもと、全国調査を行った。

B. 研究方法

- (1) 2016 年末までに 18 施設で施行された 197 症例の PSC に対する肝移植症例を対象とした。
- (2) 肝移植を施行した患者背景を検討し、その累積生存率・累積再発率について Kaplan-Meier 法を用いて解析した。また、Cox 多変量解析を用いて移植後 PSC 再発の危険因子を探索した。

C. 研究結果

- (1) 1989 年から 2016 年末までに本邦で行

われたPSCに対する肝移植数は、日本肝移植学会のレジストリーによると258例であり、今回その76% (197/258) の症例が集積された。

(2) 197例の患者背景は、年齢は中央値37歳 (10~68歳)、であり小児16例、成人181例、男性が111例 (56%) であった。MELDスコア18 (5~37) であり、炎症性腸疾患の併存は70例 (36%) に認めた。ドナーは両親 (28%)、子 (19%)、きょうだい (25%)、配偶者 (17%) であり、脳死ドナーは6%であった。

(3) 5, 10, 15年生存率、無再発生存率は、それぞれ、83%, 68%, 52%と71%, 62%, 55%であった。PSCの再発は51例 (25%) に認めた。そのうち23例 (45%) に再肝移植が実施された。移植後の大腸癌の合併頻度は2% (4例) であった。術後5例 (3%) に胆管癌の発生をみた。術後活動性の延長成長疾患の罹患率は25% (49例) であった。PSC再発症例における5, 10, 15年グラフト生着率は34%, 18%, 7%と極めて不良であるが ($p < 0.001$, log-rank test)、再移植により救命される症例が多く、患者生存率については再発有り無しで差を認めなかった。

(4) 197例中、移植後1年以上生存した症例180例において、PSC再発の危険因子を検証した。1親等ドナー、血縁ドナー、生体ドナー、いずれの因子もPSC再発の危険因子ではないことが確認された。単変量解析では、高齢ドナー ($p < 0.001$)、シクロスポリン使用 ($p = 0.012$)、移植後免疫抑制剤単剤 ($p < 0.001$)、術後胆管合併症 ($p < 0.001$)、移植後活動性の炎症性腸疾患 ($p < 0.001$) が危険因子としてあがった。最終的に多変量解析では、ドナー年齢 ≥ 45 歳 (Hazard ratio [HR], 1.65; 95% confidence interval [CI], 1.21-2.69; $p = 0.003$) と移植後免疫抑

制剂単剤 (HR, 2.38; 95%CI, 1.23-3.45; $p = 0.011$) が独立因子であった。

(5) 上記と同じ検討を、血液型一致か適合の成人生体肝移植症例142例に限定して行った。単変量解析では、高齢ドナー ($p < 0.001$)、HLAのマッチ座数4以上 ($p = 0.021$)、移植後免疫抑制剤単剤 ($p < 0.001$)、術後胆管合併症 ($p < 0.001$)、移植後活動性の炎症性腸疾患 ($p < 0.001$) が危険因子としてあがった。最終的に多変量解析では、ドナー年齢 ≥ 45 歳 (HR, 1.71; 95% CI, 1.22-2.91; $p = 0.002$) と移植後免疫抑制剤単剤 (HR, 2.35; 95%CI, 1.61-3.74; $p = 0.003$) が独立因子であった。

D. 考察

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。2011年の江川らの先行研究にて一親等ドナーがPSC再発危険因子であることが指摘された。それもより、PSCの移植後免疫抑制を強化する方向に動き、実際、2011年以降の移植症例では91%の症例で2剤もしくは3剤の免疫抑制剤が投与されていた (2011年以前は単剤投与が62%)。結果として、最近の生体肝移植症例の再発率が低下し、成績の向上や血縁ドナーの影響の低下に至ったと推察される。

E. 結論

PSCに対する肝移植後の原病再発は依然として重要な課題である。今回の研究により、若年ドナーや免疫抑制剤の強化により再発のリスクを軽減できる可能性が示唆された。前者については介入の余地はすくないが、後者については今後も詳細の検討を重ね、至適な免疫抑制プロトコールを作成していくことにより、成績の向上が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Watanabe T, Nakai Y, Mizuno S, Hamada T, Kogure H, Hirano K, Akamatsu N, Hasegawa K, Isayama H, Koike K. Prognosis of Primary Sclerosing Cholangitis According to Age of Onset. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Epub ahead of print. PMID: 33811469.
2. Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, Ohdan H, Yoshizawa A, Kokudo N, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H. Donor age (≥ 45 years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - a multicenter retrospective study. *Transpl Int.* 2021 Feb 24. doi: 10.1111/tri.13852. Epub ahead of print. PMID: 33629379.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.

2. 学会発表

【国内学会】

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔
SY1-7 Validation of indication criteria for living donor liver transplantation (LDLT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)

※以上、第32回日本肝胆膵外科学会・学術集会 (Web開催、2021年2月)

赤松延久、長谷川潔
SY2-2 東京大学における肝移植の歴史と継承

千代田武大、赤松延久、長谷川潔
SY3-3 HCC患者に対する生体肝移植術の適応基準の検証

渡邊元己、赤松延久、長谷川潔
WS3-1 生体肝移植における術前CTを用いた3D-volumetryの有用性

長田 梨比人、赤松 延久、長谷川潔

WS3-10 あきらかな合併症として顕在化しない生体肝移植ドナーの術後影響

高橋龍玄、赤松延久、長谷川潔

PD2-5 当院における再肝移植の現状と成績

中沢祥子、赤松延久、長谷川潔

K1-4 当院における後区域グラフト症例の治療成績

斐成寛、赤松延久、長谷川潔

0-029 当科における Acute on Chronic Liver Failure の現状 ALF との比較から見えるもの

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔

WS5-5 当科における血液型不適合、DSA 陽性症例に対する免疫抑制プロトコルと術後成績

※以上、第 38 回日本肝移植学会(誌上開催 2020 年 12 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

W2-5 肝臓に対する肝移植の適応拡大—ミラノ基準、5-5-500 基準、Tokyo 基準、Japan 基準

※以上、第 56 回日本肝臓学会 (Web 開催

、2020 年 12 月)

斐成寛、赤松延久、長谷川潔

SS2-5-3 当科の脳死肝移植登録の現況 - EVAS system は有効か -

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔

SS2-6-5 肝細胞癌に対する生体肝移植—Japan 基準・5-5-500 基準と術前バイオマーカーの有用性について—

赤松延久、長谷川潔

特別企画 肝移植前 DSA 陽性症例に対する rituximab による脱感作療法について

※以上、第 56 回日本移植学会総会 (WEB 開催、2020 年 11 月)

赤松延久、長谷川潔

SF055-4 成人生体肝移植における残された課題—過小グラフト症候群と術後胆管狭窄

※以上、第 120 回日本外科学会定期学術集会 (WEB 開催、2020 年 8 月)

斐成寛、赤松延久、長谷川潔

PD8-9 脳死肝移植からみた内科・外科の連携

※以上、第 56 回日本肝臓学会総会 (大阪・WEB 開催、2020 年 8 月)

金子順一、赤松延久、長谷川潔

VWS1-2 肝移植術前の食道胃静脈瘤の 療一生体 569 脳死 35 例の経験から—

※以上、第 27 回日本門脈圧亢進症学会総会 (WEB 開催、2020 年 10 月)

G. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	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
Tanaka A, Gershwin ME.	Primary Biliary Cholangitis.	In: Noel R Rose, Ian R Mackay Eds.	The Autoimmune Diseases. Sixth Edition.	Elsevier	オランダ	1149-1172	2020
Tanaka A, Leung PSC, Bowlus CL, et al.	Primary Biliary Cholangitis.	In: Gershwin ME, Vierling JM, Tanaka A, Manns MP Eds.	Liver Immunology. Thrid Edition.	Springer	アメリカ	335-358	2020
大平 弘正	自己免疫性肝炎	小池和彦、山本博徳、瀬戸泰之	消化器疾患の再診の治療 2021-2022	南江堂	日本	260-262	2020
原田 憲一	BS4 肝内胆管癌における前癌・早期癌病変、BS5 肝内胆管癌における腫瘍類似病変、CT1 肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別は可能か？	肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会	肝内胆管癌診療ガイドライン 2021年版	金原出版	日本	27-36	2020
原田 憲一	第5章 消化器系 (7) 胆道	吉野正	カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第7版	医歯薬出版	日本	305-313	2020
Harada K.	The Pathologist's Approach to Reviewing Liver	Editors : M. Eric Gershwin	Liver Immunology Principles	Springer	アメリカ	151-165	2020

	Histology		and Practice Third Edition				
Notohara K, Kitagawa H.	Pathology: Non-neoplastic and Neoplastic Diseases of the Gallbladder	Chung JB, Okazaki K	Diseases of the Gallbladder	Springer Nature Singapore Pte Ltd	Singapore	25-43	2020

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
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	2020
Tanaka A.	Autoimmune Hepatitis: 2019 Update.	Gut and Liver	Epub ahead of print		
Tanaka A.	PBC- no longer a Western disease?	Clin Liver Dis	16(6)	227-230	2021
Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.	Recurrent Autoimmune Liver Disease and its Scientific Significance.	Wiley Blackwell	-	247-261	2020
Deneau M, Valentino P, Mack C, et al.	The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) index: a prognostic tool for children.	Hepatology	73	1074-1087	2020
Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al.	Differences in autoimmune hepatitis based on inflammation localization.	Medl Mol Morphology	in press		
Yagi M, Matsumoto K, Komori A, et al, on behalf of Japan PBC Study Group (JPBCSG).	A validation study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis.	Liver Int	40(8)	1926-1933	2020
Tanaka A, Mori	Epidemiological features of	J Hepatobiliary Pancreat	27(9)	598-603	2020

M, Kubota K, et al.	immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan.	Sci			
Tanaka A.	Current Understanding of Primary Biliary Cholangitis.	Clin Mol Hepatol	27(1)	1-21	2021
Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al.	Increasing incidence of acute autoimmune hepatitis: a nationwide survey in Japan.	Sci Rep	10(1)	14250	2020
Takahashi A, Abe M, Yasunaka T, et al.	Quality of life among patients with autoimmune hepatitis in remission: A comparative study.	Medicine	99(43)	e039947	2020
田中 篤	Meeting Report-第四回 School of Hepatology in Hamamatsu	肝臓	61(2)	77-78	2020
田中 篤	自己免疫への招待: リレーエッセイ リレーエッセイの企画にあたって	肝臓	61(4)	65-66	2020
Zen Y, Kondou H, Nakazawa A, et al.	Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency.	Hepatol Res	50(6)	754-762	2020
Oeda S, Takahashi H, Imajo K, et al.	Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan((R)) 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
Oeda S, Takahashi H, Imajo K, et al.	Diagnostic accuracy of FibroScan-AST score to identify non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Comparison between M and XL probes.	Hepatol Res	50(7)	831-839	2020
Fukushima M,	Inferior Vena Cava Anomalies	Intern Med	59(22)	2897-2901	2020

Miyaaki H, Sasaki R, et al.	with Portal Vein System Continuation Presenting as Portal Hypertension with a Long-term Follow-up.				
佐々木 英之、仁 尾 正記	【最新のリスク・重症度分類に 応じた治療】胆道閉鎖症	小児外科	52(6)	603-606	2020
Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, et al, Japanese Liver Transplantation Society.	Longterm Outcome of Liver Transplantation for Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunt.	Liver transplantation	27(2)	236-247	2020
Ando H, Inomata Y, Iwanaka T, et al, Japanese Biliary Atresia Society.	Clinical practice guidelines for biliary atresia in Japan: A secondary publication of the abbreviated version translated into English.	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	28(1)	55-61	2021
Okubo R, Nio M, Sasaki H, the Japanese Biliary Atresia Society.	Impacts of Early Kasai Portoenterostomy on Short - Term and Long - Term Outcomes of Biliary Atresia.	Hepatology Communications	5(2)	234-243	2021
熊谷 公太郎	急性肝不全一病態解明：発症機 序から肝再生まで一	日本消化器病学会雑誌	117(9)	750-755	2020
Nishikoba N, Kumagai K, Kanmura S, et al.	HGF-MET Signaling Shifts M1 Macrophages Toward an M2-Like Phenotype Through PI3K-Mediated Induction of Arginase-1 Expression.	Front Immunol	11	2135	2020
Fujiwara K, Nakayama N, Kato N, et al, Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan.	Infectious complications and timing for liver transplantation in autoimmune acute liver failure in Japan: a subanalysis based on nationwide survey between 2010 and 2015.	J Gastroenterol	55(9)	888-898	2020
Hisanaga T, Hidaka I,	Analysis of the safety of pretransplant corticosteroid	JGH Open	5(4)	428-433	2021

Sakaida I, et al.	therapy in patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan.				
Genda T, Ichida T, Sakisaka S, et al.	Outcome of patients with acute liver failure awaiting liver transplantation in Japan.	Hepatol Res	50 (10)	1186-1195	2020
持田 智	急性肝不全とその類縁疾患：わが国における動向	日本消化器病学会雑誌	117 (9)	739-749	2020
持田 智	免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の再活性	日本内科学会雑誌	109 (9)	1790-1795	2020
Abe K, Fujita M, Hayashi M, et al.	Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with severe necroinflammatory activity and inflammatory cytokine production in type I autoimmune hepatitis.	PLoS One	15 (12)	e0243473	2020
高橋 敦史、阿部和道、大平 弘正	小児期にステロイド導入例の transition での対応	肝胆膵	82 (3)	357-361	2021
大平 弘正	自己免疫性肝炎 (AIH)	日本医師会雑誌	149 特別号 (2)	233-234	2020
大平 弘正、阿部和道、高橋 敦史	自己免疫性肝炎	生体の科学	71 (5)	432-433	2020
大平 弘正	自己免疫性肝疾患の最近の動向	日本内科学会雑誌	109 (9)	1878-1884	2020
大平 弘正、阿部和道、高橋 敦史	オーバーラップ症候群を含む難治例の治療方針	消化器・肝臓内科	8 (3)	296-300	2020
阿部 和道、藤田将史、林学 他	自己免疫性肝炎	消化器・肝臓内科	7 (6)	538-543	2020
大平 弘正、阿部和道、高橋 敦史	自己免疫性肝炎	日本臨牀	別冊 1	151-154	2021
Komori A.	Recent updates on the management of autoimmune hepatitis.	Clin Mol Hepatol	27	58-69	2021
原田 憲一、吉村かおり	NAFLD/NASH の病理診断の現状	Progress in Medicine	40 (5)	485-489	2020
高橋 健太、原田	肝臓のメカニズム	月刊薬事	62 (2)	16-23	2020

憲一					
山村 美奈子、原田 憲一	IgG4 関連硬化性胆管炎	胆と膵	41(6)	583-587	2020
原田 憲一、吉村 かわり、高橋 健太	原発性胆汁性胆管炎の病理	日本臨牀	78(1)	78-85	2020
Amano N, Sato S, Murata A, et al.	A case of primary biliary cholangitis overlapping with type 2 autoimmune hepatitis.	Clinical Journal of Gastroenterology	13(1)	79-82	2020
Yamamura M, Sato Y, Takahashi K, et al.	The cyclin-dependent kinase pathway involving CDK1 is a potential therapeutic target for cholangiocarcinoma.	ONCOLOGY REPORTS	43	306-317	2020
Fukunishi S, Takamura M, Inoue O, et al.	Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial.	JMIR RESEARCH PROTOCOLS	9(3)	e17904 p1-7	2020
Nakagawa R, Nguyen Canh Hiep, Ouchi H, et al.	Expression of fatty-acid-binding protein 5 in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: the possibility of different energy metabolisms in anatomical location.	Medical Molecular Morphology	53	42-49	2020
Margaux Sala, Delphine Gonzales, Thierry Leste-Lasserre, et al.	ASS1 Overexpression: A Hallmark of Sonic Hedgehog Hepatocellular Adenomas; Recommendations for Clinical Practice.	Hepatology Communications	4(6)	809-824	2020
Nakanuma Y, Harada K, Sato Y, et al.	Gastric subtype of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: The pathologic spectrum.	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	27(7)	402-413	2020

Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, et al.	Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort.	Dig Liver Dis	Online ahead of print		
Watanabe T, Nakai Y, Mizuno S, et al.	Prognosis of Primary Sclerosing Cholangitis According to Age of Onset.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	Online ahead of print		
Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, et al.	Donor age (≥ 45 years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - a multicenter retrospective study.	Transpl Int.	Epub ahead of print.		
Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, et al.	Role of autoimmunity in patients transplanted for acute liver failure of unknown origin: A clinical and graft biopsy analysis.	Liver Transpl	27	309-310	2021
太田 正之、藤永 淳郎、多田 和裕 他	腹腔鏡下脾臓摘出術に必要な局所解剖	手術	74(5)	789-794	2020
Yamashita Y, Aishima S, Nakao Y, et al.	Clinicopathological characteristics of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from the viewpoint of patient prognosis after hepatic resection: High rate of early recurrence and its predictors.	Hepatol Res	50(7)	863-870	2020
Takayama H, Ohta M, Iwashita Y, et al.	Altered glycosylation associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma: A	BMC cancer	20(1)	192	2020

	lectin microarray-based study.				
柿坂 啓介、滝川 康裕	急性肝不全 劇症化の予知と予防(総説/特集)	日本消化器病学会雑誌	117(9)	756-762	2020
柿坂 啓介、滝川 康裕	薬物性肝障害(DILI)へのアプローチ DILI 重症化予測と治療	薬事	62(2)	350-355	2020
柿坂 啓介、滝川 康裕	海外の診断基準 EASL-Clif Consortium と APASL ACLF Research Consortium	医学のあゆみ	272(7)	577-580	2020
Kuroda H, Abe T, Fujiwara Y, et al.	Contrast-enhanced ultrasonography-based hepatic perfusion for early prediction of prognosis in acute liver failure.	Hepatology	Online ahead of print		
Kakisaka K, Suzuki Y, Abe H, et al.	Early identification using the referral system prolonged the time to onset for hepatic encephalopathy after diagnosing severe acute liver injury.	Sci Rep	10(1)	17280	2020
Takikawa Y, Kakisaka K, Suzuki Y, et al.	Multicenter study on the consciousness-regaining effect of a newly developed artificial liver support system in acute liver failure: An on-line continuous hemodiafiltration system.	Hepatology Research	Online ahead of print		
Teraoka Y, Imamura M, Uchida T, et al.	Abatacept treatment for patients with severe acute hepatitis caused by hepatitis B virus infection-Pilot study.	J Viral Hepat.	28	400-409	2021
Akahori Y, Kato H, Fujita T, et al.	Establishment of a novel hepatitis B virus culture system using immortalized human hepatocytes.	Sci Rep.	10	21718	2020
Takeuchi Y, Tsuge M,	Signal Activation of Hepatitis B Virus-Related	J Infect Dis.	222	2061-2070	2020

Tsushima K, et al.	Hepatocarcinogenesis by Up-regulation of SUV39h1.				
Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, et al.	Pilot study of tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon-alpha 2a add-on therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B.	J Gastroenterol.	55	977-989	2020
Cheng X, Uchida T, Xia Y, et al.	Diminished hepatic IFN response following HCV clearance triggers HBV reactivation in coinfection.	J Clin Invest.	130	3205-3220	2020
Gervais O, Ueno K, Kawai Y, et al.	Regional heritability mapping identifies several novel loci (STAT4, ULK4, and KCNH5) for primary biliary cholangitis in the Japanese population.	Eur J Hum Genet.	in press		
Asselta R, Paraboschi EM, Gerussi A, et al.	X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis.	Gastroenterology	in press		
Hitomi Y, Aiba Y, Kawai Y, et al.	rs1944919 on chromosome 11q23.1 and its effector genes COLCA1/COLCA2 confer susceptibility to primary biliary cholangitis.	Sci Rep	11	4557	2021
中村 稔	原発性胆汁性胆管炎	生体の科学	71 (5)	428-429	2020
人見 祐基、中村 稔	PBC の疾患感受性遺伝子と病態の関連性	肝胆膵	80 (6)	965-974	2020
Toyohara T, Nakazawa T, Zakharia K, et al.	IgG4-related Sclerosing Cholangitis Complicated with Cholangiocarcinoma and Detected by Forkhead Box P3 Immunohistochemical Staining.	Intern Med	60 (6)	859-866	2021
能登原 憲司	硬化性胆管炎の病理	胆道	34 (5)	282-839	2020
Joshita S, Yamashita Y, Sugiura A, et	Clinical utility of FibroScan as a non-invasive diagnostic test for primary biliary	J Gastroenterol Hepatol	35	1208-14	2020

al.	cholangitis.				
Furukawa M, Moriya K, Namisaki T, et al.	Gut dysbiosis associated with clinical prognosis of patients with primary biliary cholangitis.	Hepatology Research	50	840-852	2020

序

令和2年度より、それまで6年間研究代表者をお勤めくださった滝川一先生に代わり、私が厚労科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の取りまとめを行うこととなりました。本年度も引き続き、肝・胆道系指定難病の5疾患、すなわち自己免疫性肝炎(AIH)・原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、特発性門脈圧亢進症(IPH)、バッドキアリ症候群(BCS)、および劇症肝炎(急性肝不全)、肝内結石症、肝外門脈閉塞症(EHO)の8疾患について、研究を継続していますが、本年度はこれに加え、近年小児期からの移行期医療上問題となっているFontan術後関連肝疾患(FALD)も研究対象疾患としました。

本研究班は3年間の研究期間で運営しており、令和2年度はその初年度でしたので、新型コロナウイルス感染のため従来通りの研究活動が妨げられる中、各疾患とも新たなエビデンス構築およびガイドライン改訂に向け国内の状況の把握に尽力してきました。AIHについては従来の横断調査に加え予後調査を可能とするレジストリ構築、PBCおよび肝内結石症については過去世界的にも貴重なデータベースを生み出している全国調査の継続、PSCについては全国調査から生体試料をも収集するレジストリ構築を開始しました。門脈血行異常症についても定点モニタリング調査のデータベース化および新たな取り組みとしてFALDの全国疫学調査を開始し、急性肝不全についても全国調査を継続しています。加えて、新型コロナウイルス感染症が蔓延する中、このウイルス感染およびワクチン接種について肝胆道領域の難病に罹患した患者の方々への的確な情報を提供することも急務と考え、研究班のホームページ上で適宜情報をアップデートしてきました。

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

令和3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 田中 篤

班 員 名 簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	田中 篤	帝京大学医学部内科学講座	教授
研究分担者	伊佐山 浩通	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学	教授
	井戸 章雄	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	教授
	江川 裕人	東京女子医科大学消化器・一般外科	教授
	大平 弘正	福島県立医科大学医学部消化器内科学講座	主任教授
	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准教授
	鹿毛 政義	久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門	客員教授
	小森 敦正	国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター	難治性疾患 研究部長
	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
	長谷川 潔	東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	教授
	原田 憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学	教授
	持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	教授
研究協力者	赤星 朋比古	九州大学災害・救急医学	准教授
	赤松 延久	東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	講師
	浅岡 良成	帝京大学医学部内科学講座	准教授
	阿部 雅則	愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内分泌・代謝内科学	准教授
	安部 隆三	千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学	准教授/集中治療部長
	荒瀬 吉孝	東海大学医学部附属大磯病院消化器内科	講師
	有永 照子	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	准教授
	伊藤 孝司	京都大学医学部附属病院肝胆膵移植外科	助教
	乾 あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	部長
	井上 和明	国際医療福祉大学成田病院消化器内科	教授

岩切 泰子	Yale 大学医学部消化器科	Associate Professor
上田 佳秀	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	特命教授
梅津 守一郎	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	医長
梅村 武司	信州大学医学部内科学第二教室（消化器内科）	教授
太田 正之	大分大学国際医療戦略研究推進センター	教授
小木曾 智美	東京女子医科大学消化器内科	講師
小原 勝敏	福島県保健衛生協会内視鏡センター	センター長
笠原 群生	国立成育医療研究センター臓器移植センター	センター長 /副院長
加藤 直也	千葉大学大学院医学研究院消化器内科学	教授
川上 尚人	近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門	講師
川田 一仁	浜松医科大学内科学第二講座（肝臓内科）	病院講師
姜 貞憲	手稲溪仁会病院消化器病センター	医長
考藤 達哉	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター	研究センター長
菊池 健太郎	帝京大学医学部附属溝口病院第四内科	准教授
釘山 有希	国立病院機構長崎医療センター肝臓内科	常勤医師
草野 弘宣	久留米大学医学部病理学講座	講師
國吉 幸男	浦添総合病院心臓血管外科	顧問
玄田 拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科	教授
小池 和彦	東京慈恵会医科大学附属第三病院消化器・肝臓内科	診療部長
児玉 裕三	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	教授
坂井田 功	山口大学消化器内科	教授
佐々木 英之	東北大学病院小児外科	講師
塩川 雅広	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座	助教
島谷 昌明	関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科	教授

清水 雅仁	岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学	教授
下田 慎治	九州大学病院臨床教育研修センター	准教授
城下 智	信州大学医学部内科学第二教室	助教
鈴木 裕	杏林大学消化器一般外科	准教授
鈴木 義之	虎の門病院肝臓内科	部長
銭谷 幹男	赤坂山王メディカルセンター	院長
十河 剛	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	副部長
高木 章乃夫	岡山大学消化器内科	准教授
高橋 敦史	福島県立医科大学医学部消化器内科学講座	准教授
高村 昌昭	新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野	准教授
滝川 康裕	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野	教授
竹山 康章	福岡大学消化器内科	准教授
田妻 進	広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院	病院長
谷合 麻紀子	東京女子医科大学消化器内科	臨床教授
茶山 一彰	広島大学消化器・代謝内科	教授
常山 幸一	徳島大学大学院疾患病理学分野	教授
露口 利夫	千葉県立佐原病院	院長
寺井 崇二	新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野	教授
中沢 貴宏	名古屋市立大学医学部消化器・代謝内科学	非常勤講師
中村 稔	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御学系専攻肝臓病学講座/長崎医療センター臨床研究センター	教授/客員 研究員
中本 伸宏	慶應義塾大学医学部内科学（消化器）	准教授
中山 伸朗	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	准教授
能登原 憲司	倉敷中央病院病理診断科	主任部長
橋爪 誠	北九州古賀病院	病院長
日高 央	北里大学医学部消化器内科	診療教授

廣原 淳子	関西医科大学内科学第三講座	准教授
藤澤 聡郎	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学	准教授
藤澤 知雄	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	顧問
古市 好宏	東京医科大学消化器内科学分野	准教授
古川 祥子	特定非営利活動法人東京肝臓友の会	PBC・AIH・PSC 部会担当
本多 彰	東京医科大学茨城医療センター消化器内科	教授
水野 卓	東京大学医学部消化器内科	助教
森 俊幸	杏林大学消化器一般外科	教授
八木 真太郎	金沢大学肝胆膵・移植外科	教授
安田 諭	大垣市民病院消化器内科	医長
吉治 仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科	教授
吉住 朋晴	九州大学消化器・総合外科	准教授
吉田 寛	日本医科大学消化器外科	教授

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」

令和二年度総会プログラム

研究代表者 : 田中 篤
(帝京大学医学部内科学講座 教授)

期日 : 令和3年1月22日(金) 13:00~16:15

オンライン会議(Zoom)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」

事務局: 帝京大学医学部内科学講座 畔野 カヨノ

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

TEL : 03-3964-1211 Ext.34647、FAX : 03-3964-6627

E-mail : a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

開 会	13:00
1. 開会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)	13:00~13:10
2. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶	13:10~13:20
3. 各分科会からの発表	13:20~16:00
(1) 劇症肝炎分科会 (30分)	13:20~13:50
1) 分科会からの報告	持田 智 (埼玉医科大学)
2) 小児劇症肝炎	内田 孟 (国立成育医療研究センター)
(2) 自己免疫性肝炎分科会 (20分)	13:50~14:10
1) 分科会からの報告	大平 弘正 (福島県立医科大学)
2) PBC, PSC オーバーラップについて	有永 照子 (久留米大学)
3) 自己免疫性肝炎レジストリの構築	高橋 敦史 (福島県立医科大学)
(3) 原発性胆汁性胆管炎分科会 (20分)	14:10~14:30
1) 分科会からの報告	小森 敦正 (長崎医療センター)
— 休憩 (10分) —	
(4) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (20分)	14:40~15:00
1) 分科会からの報告	伊佐山 浩通 (順天堂大学)
2) 小児期の原発性硬化性胆管炎今後の展望	梅津 守一郎 (済生会横浜市東部病院)
3) 免疫チェックポイント阻害剤による胆管炎に関する実態調査 (案)	児玉 裕三 (神戸大学)
4) 肝内結石症肝切除後の異時性肝内胆管癌発生に関する疫学研究	鈴木 裕 (杏林大学)

(5) 門脈血行異常症分科会 (40分)	15:00~15:40
1) 分科会からの報告	鹿毛 政義 (久留米大学)
2) 門脈血行異常症改訂版ガイドラインの見直しについて	古市 好宏 (東京医科大学)
3) 門脈血行異常症の疫学研究 (進捗報告)	大藤 さとこ (大阪市立大学)
4) Fontan 術後肝障害 (FALD)	考藤 達哉 (国立国際医療研究センター)
5) 先天性門脈体循環短絡	内田 孟 (国立成育医療研究センター)
(6) 肝移植分科会	15:40~16:00
1) 分科会からの報告 (20分)	江川 裕人 (東京女子医科大学)
4. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 講評	16:00~16:05
5. 事務局連絡	16:05~16:10
6. 閉会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)	16:10~16:15
閉 会	16:15

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学
 所属研究機関長 職名 学 長
 氏名 冲永佳史

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授
 (氏名・フリガナ) 田中 篤 ・ タナカ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学医学系研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

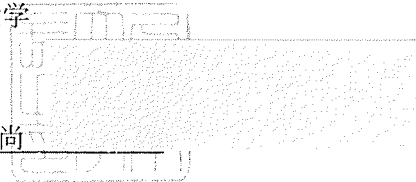
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 内村 直尚



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 先端癌治療研究センター・分子標的部門・客員教授
 (氏名・フリガナ) 鹿毛 政義 ・ カゲマサヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

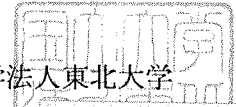
令和3年3月23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 仁尾 正記 (ニオ マサキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 江川 裕人・エガワ ヒロト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 佐野 輝

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 井戸 章雄 ・ イド アキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美

印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部消化器内科・肝臓内科 / 教授
(氏名・フリガナ) 持田 智 / モチダ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・主任教授

(氏名・フリガナ) 大平 弘正・オオヒラ ヒロマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 4 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
長崎医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 江崎 宏典

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター・難治性疾患研究部長

(氏名・フリガナ) 小森 敦正・コモリ アツマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 山崎 光悦

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健研究域医学系・教授
(氏名・フリガナ) 原田 憲一・ハラダ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 新井 一

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 教授
(氏名・フリガナ) 伊佐山 浩通 (イサヤマ ヒロユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申告する経済的利益関係がないため)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 五神 真

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 (20F C 1023)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授
(氏名・フリガナ) 長谷川 潔・ ハセガワ キヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 西澤 良記

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 大藤さとこ・オオフジサトコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。