

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3年度 総括・分担研究報告書

令和4（2022）年3月

研究代表者 田中 篤

序

私たち「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」では、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)、Fontan術後関連肝疾患(FALD)の9疾患を対象として研究を続けてきました。令和2年度に引き続き令和3年度も新型コロナウイルス感染症は収束の気配を見せず、加えて新型コロナウイルスに対するワクチン接種も始まり、これらへの対応をも行いながらの1年となりました。

私たちの研究班としては、これらの疾患に罹患した患者さんの実態を把握して疾患レジストリを構築し、今後の医療行政や新規治療の開発に貢献することが最も重要なテーマであり、各疾患とも従来から継続している全国調査や患者登録を継続しています。また、さまざまな視点からこれらのデータベースを解析し、今年度も新たなエビデンスを生み出してきました。加えて、昨年度から多施設共同研究として行ってきた肝・胆道系難病に罹患した患者さんを対象とした新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性についてもある程度の結果が得られ、ホームページで公開しています。

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4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

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	14
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	18
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	24
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	30
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	33
東京女子医科大学消化器・一般外科	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の構築	35
福島県立医科大学消化器内科	高橋 敦史
2. 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害	38
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
福井大学医学部内科学（2）	中本 安成
仙台厚生病院肝臓内科	近藤 泰輝
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	41
久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	有永 照子
4. 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の病理学的解析	46
金沢大学医薬保健研究域医学系	原田 憲一

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・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
長崎医療センター肝臓内科 釘山 有希
2. 国際 PBC-GWAS consortium の進捗状況・・・・・・・・・・・・・・・・ 51
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

Ⅲ－３． 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・・・・・・・・・・・・・・・・ 56
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
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
久留米大学医学部病理学教室 草野 弘宣
大阪市立大学大学院医学研究科 大藤さとし
2. 小児期発症の門脈血行異常症について・・・・・・・・・・・・・・・・ 60
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 仁尾 正記
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 佐々木英之
3. 門脈血行異常症に関する疫学研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 62
大阪市立大学大学院医学研究科 大藤さとし
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
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 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－４． 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（2020年）
- 令和3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 (2020 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治療介入指標としてのマーカー探索		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 -その後の展開		105
	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. 搬送システムによる集積データを用いた劇症化予知式の Update		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
6. 自己免疫性急性肝不全は亜急性の経過で進展する ー2004-2015 年全国症例の解析からー		115
	千葉大学大学院医学研究院消化器内科学	加藤 直也
7. Acute-on-chronic liver failure に対する老化肝細胞除去治療の基盤研究		127
	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
8. 本邦における移植後グラフト肝不全の実態調査		130
	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科	玄田 拓哉

III-5. 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		133
	東京女子医科大学消化器・一般外科	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		135
	東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	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	赤松 延久

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表		140
V. 班員名簿		151
VI. 令和 3 年度班会議総会プログラム		155

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 of 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ため、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議論し、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。

(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3年

度は各自治体難病相談支援センターなどが
主催する難病講演会への講師派遣を4回（東
京都、高知県、神戸市、滋賀県）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、診療ガイドラインの改訂、ならびに患者さん・ご家族のための診療ガイド作成を実施している。本年度はレジストリ構築の調査項目を確定し、新年度からの運用を予定している。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し、15.7%（131/837）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 92 例が集積され、うち 32 例の組織学的特徴として実質内の CD8 陽性細胞浸潤増加が特徴的であった。また、自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016 年 ver. 3）は CQ の追加、重症度分類の変更を行い 2021 年版として改訂し公開した。さらに、患者さん・ご家族のための診療ガイド（第 2 版）を作成した。

共同研究者

藤澤知雄（済生会横浜市東部病院）

阿部雅則（愛媛大学）

有永照子（久留米大学）

A. 研究目的

乾あやの（済生会横浜市東部病院）

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 6 つの課題について調査研究を実施している。

姜 貞憲（手稲溪仁会病院）

1) AIH レジストリの構築

小池和彦（東京慈恵会医科大学附属第三病院）

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

近藤泰輝（仙台厚生病院）

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化

城下 智（信州大学）

（中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）

鈴木義之（虎の門病院）

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

銭谷幹男（赤坂山王メディカルセンター）

（有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄）

十河 剛（済生会横浜市東部病院）

高木章乃夫（岡山大学）

高橋敦史（福島県立医科大学）

田中 篤（帝京大学）

常山幸一（徳島大学）

中本伸宏（慶應義塾大学）

中本安成（福井大学）

原田憲一（金沢大学）

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、近藤康輝、中本安成、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)

6) 診療ガイドラインの改訂

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4年度から症例登録を開始し、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

厚労省難治性疾患等政策研究事業の「IgG4 関連疾患の診断基準なら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確定し、次年度からの登録を開始する準備を実施した。

2) 重症・急性肝不全 AIH

劇症肝炎分科会との協議にて、重症度判定の見直しを行い、プロトロンビンの表記を PT-INR として、 $PT-INR \geq 1.3$ を重症の項目とした。

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の解析

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 γ -GTP 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、治療と効果をその他の AIH と比較した。

その結果、オーバーラップ 131 例、AIH 704 例を対象とした。オーバーラップ例では自己免疫疾患の合併が多く、組織学的には進行していた。PSL 治療は ALT 値、IgG 値、PT-INR の改善には有効だが UDCA 治療に関わらず胆道系酵素の改善が悪いことが明らかになった。したがって、PBC の特徴である胆管炎の改善が悪く、長期予後への影響が示唆された。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

6 施設から 92 例の臨床情報を集積し、そのうち 5 施設から 32 例の肝組織が提供された。肝組織所見では多様性を呈しており、肝実質内の CD8 陽性細胞浸潤増加が特徴的であったが、AIH との鑑別を中心に複数の病理医による解析がすすめられている。

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。

6) 診療ガイドラインの改訂

今回、診療ガイドラインの改訂を行ない、自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2021 年) として公開した。主な改訂項目は、AASLD の最新の診療ガイドラインの内容も踏まえ、CQ の 2 項目追加 (QIII-18 : HBV 再活性化について注意すべきことは? QIV-9 : AIH の生活の質 (QOL) で留意すべきことは?)、重症度判定基準項目の修正 (PT-INR ≥ 1.3)、治療反応性の定義を明記、PSC オーバーラップ、薬物起因性 AIH 様肝障害、非侵襲的線維化診断に関する追記である。また、エビデンスとなる文献については、1993/01/01～2020/12/31 の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索して内容の修正を行った。なお、このガイドラインについては日本

肝臓学会の協力を得てパブリックコメントを実施し、一部内容の修正を行ない、最終版として公開した

(<http://www.hepatobiliary.jp/>)。

さらに患者さん・ご家族のための自己免疫性肝炎診療ガイド (第 2 版) を作成した。

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・患者支援ツールの作成を行っている。ガイドライン改定および患者支援へとつながる、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、a1. 汎肝疾患予後評価法(ALBI)のPBCに対する有用性、a2 副腎皮質ステロイド使用に関連した臨床背景とその短期効果、a3 高齢、男性患者の特徴、さらにはb. 非侵襲的線維化マーカーであるELFスコアの合併症発症予測能が明らかになった。

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・患者支援ツールの作成を行っている。PBC診療の質向上へつながる、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) 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)
- 2) 原発性胆汁性胆管炎におけるFibroscanの予後予測能の検証：多施設コホート研究(梅村武司、山下裕騎)
- 3) 原発性胆汁性胆管炎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(小森敦正、釘山有希)
- 4) 高齢、及び男性における原発性胆汁性胆管炎の特徴に関する研究(寺井崇二、薛徹)

5) 原発性胆汁性胆管炎の合併症発症における線維化マーカーの有用性(吉治仁志、浪崎正)

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

以上の研究はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究である。いずれも帝京大学/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, 3, 4)においては各施設へ調査票を送付し回収解析したのち)結果を解析した。単施設の研究(5)では自施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。(2)は多

施設共同後ろ向き観察研究である。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査及び承認を得ている。

C. 研究結果

1) 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 ALBI score/grade を用いて初診時 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観察研究を行った。ALBI score/grade を計算し、病理学的病期 (Scheuer stage)、全死亡、肝関連死亡との関連性について検討したところ、ALBI score は Scheuer stage と有意な相関を示し (各 Stage 間 $P < 0.001$)、多変量解析では全死亡、肝関連死亡いずれに対しても独立した危険因子であった。

2) 原発性胆汁性胆管炎における Fibroscan の予後予測能の検証: 多施設コホート研究 (梅村武司、山下裕騎)

PBC の肝予後予測因子、さらには治療の代替エンドポイントとしての肝硬度の (FibroScan) 有用性を検証する目的で、多施設共同後ろ向き観察研究を開始した。

3) 原発性胆汁性胆管炎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 (小森敦正、釘山有希)

第 16 回全国調査新規登録症例 (2004-2015 年に診断された新規登録 PBC 症例 1416 例のうち、血液検査データ、その他調査項目に欠損のない 914 症例) において、PSL 使用例は 67 例 (7.3%) であった。また、AIH の合併、他の自己免疫性疾患の合併はそれぞれ、1.5%、4.6% であった。

多変量重回帰分析において、PSL 使用に寄

与する因子として、若年 ($P < 0.001$)、黄疸あり ($P = 0.045$)、ALT 高値 ($P = 0.039$)、Alb 低値 ($P = 0.027$)、AIH あり ($P < 0.001$)、他の自己免疫性疾患あり ($P < 0.001$) が抽出された。PSL 投与群 ($n = 67$) においては、最終診断時には診断時に比して、有意に AST ($P < 0.0001$)、ALT ($P < 0.0001$)、T-Bil ($P = 0.0011$)、ALP ($P < 0.0001$) の低下を認めた。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。

4) 高齢及び男性における原発性胆汁性胆管炎の特徴に関する研究 (寺井崇二、薛徹)

近年 PBC 例の高齢化が注目され、さらには従来非典型的とされてきた男性 PBC の増加が報告されている。本研究では、全国調査に登録された PBC 8300 例の診断時臨床情報、さらには 8251 例の予後情報を用いて、これらの特徴に関して検討した。

PBC 診断時年齢は 1970 年代には平均 49.1 歳であったが、経年的に上昇し 2010 年代には平均 60.1 歳となった。この中で男性 PBC 患者の割合は、1970 年代には 10.1% であったものが徐々に上昇し、2010 年代では 17.2% に至った。男女別診断時平均年齢に関しては、1970 年代には男性 54.6 歳、女性 48.5 歳であったが、経年的に男女差が少なくなり、2010 年代には男性が 61.9 歳、女性が 59.7 歳となった。予後調査の結果、累積発癌率が男性で高いことが明らかになった (HR 3.83, Log-Rank test)。生活環境の変化に伴い、本邦 PBC の臨床像にも変化が及んでいることが推察された。

5) 原発性胆汁性胆管炎の合併症発症における線維化マーカーの有用性 (吉治仁志、浪崎正)

早期診断および早期治療介入により PBC 患者予後の改善を認めるが、黄疸肝不全型など

症候性 PBC の予後は未だ不良である。本研究では、肝線維化マーカーが、合併症の発症予測因子となるか検討した。2010 年 1 月から 2017 年 12 月に奈良県立医科大学消化器・代謝内科を受診した PBC 患者 138 例のうち、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与前に各種肝線維化マーカー: ヒアルロン酸、P-III-P、TIMP1、ELF スコア、4 型コラーゲン 7S、Pro-C3、M2BPGi、Fib4 index、APRI を測定した 86 例を対象とした。86 例の組織学的病期は、中沼分類 (stage 1/2/3/4: 6/33/42/5 例)、線維化 (Fibrosis: F) スコア (score 0/1/2/3: 18/48/19/1 例)、胆管消失 (Bile duct loss: B) スコア (score 0/1/2/3: 9/31/30/16 例) であった。経過中に 22 例が合併症を発症したが、ELF スコアの発症予測能 (ROC 曲線: AUC) が 0.78 (Cut off: 10.55, 感度 68.2%, 特異度 82.8%) と最も高く、多変量解析では ELF スコアのみが有意な因子として抽出された [HR(95%CI) 3.97(1.050 - 15.0)、p=0.0421]。肝線維化マーカーの適切な使用により、PBC 合併症の発症予測が可能となることが示唆された。

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 (約 3,000 症例)、欧米人 (約 8,000 症例)、中国人 (約 1,200 症例) の 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。

イ. 国際メタ解析により同定された疾患感受性遺伝子領域 (60ヶ所) 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、同遺伝子群を用いた *in silico* drug efficiency screening により、

ベザフィブラートを含む複数の既存の治療薬が候補薬剤として選択されたが、PBC に最も有効とされている UDCA は候補薬剤としては選択されず、UDCA は疾患発症に関わるシグナル経路上に治療標的が存在しないことが示唆された。

ロ. eQTL 解析や *in vitro* ゲノム編集を用いた解析により、chr. 6q27 領域の疾患感受性遺伝子 rs9459874 と rs1012656 が順に CCR6、FGFR10P の causal variant 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 PBC 診療ガイドライン改訂および患者支援ツール作成に反映させる予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Gerussi A, Verda D, Bernasconi DP, et al. Machine learning in primary biliary cholangitis: A novel approach for risk stratification. *Liver Int* 2022 Mar;42(3):615-627.

2. Matsumoto K, Ohfuji S, Abe M, et al. Environmental factors, medical and family history, and comorbidities associated with primary biliary cholangitis in Japan: A multicenter case-control study. *J Gastroenterol.* 2022 Jan;57(1):19-29.

3. Fujinaga Y, Namisaki T, Takaya H, et al. Enhanced liver fibrosis score as a

surrogate of liver-related complications and mortality in primary biliary cholangitis. *Medicine* (Baltimore). 2021 Oct 1;100(39):e27403.

4. Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):572-581.

5. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*, 2021 Sep;75(3):565-571.

6. Asselta R, Paraboschi EM, Gerrusi A, et al. X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):2483-2495.

7. Arase Y, Matsumoto K, Anzai K, et al. Clinicopathological features of autoimmune hepatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *Dig Dis*. 2021;39(3):225-233.

8. Kimura NN, Takamura M, Takeda N, et al. Paris II and Rotterdam criteria are the best predictors of outcomes in patients with primary biliary cholangitis in Japan. *Hepatol Int*. 2021 Apr;15(2):437-443.

2. 学会発表

各分担研究の項を参照。

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

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	広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院 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	伊藤考司	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内科学講座 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内科学講座 消化器内科学分野	特命教授

研究要旨：本分化会の研究は多岐にわたるので、5つのワーキンググループ（WG）を立ち上げて、それぞれで研究を分担して行くことになった。1. 原発性硬化性胆管炎（PSC）レジストリ WG、2. PSC 診断基準改訂 WG、3. SC 研究（ガイドライン、疫学調査）WG、4. 免疫チェックポイント阻害剤の有害事象（irAE）としての SC 研究 WG、5. 肝内結石研究 WG の 5 つである。研究課題としては①PSC レジストリの充実と疫学調査の計画、今後の付随研究の立案。②PSC 診断基準の改訂、③PSC ガイドラインの改訂、④irAE) としての硬化性胆管炎の実態調査、⑤肝内結石の疫学調査、を挙げている。①では小児、成人両方のレジストリへの登録を進め、それを利用した疫学調査を計画中である。②では、発見が増加してきた軽症例の診断に MRCP 所見をどう活用するか、また重症度分類を作成することを計画している。③では PSC ガイドラインの改

訂に向けて Question (Background & Clinical) の見直しを開始したところである。
④では倫理委員会の承認が得られたのでこれから登録が始まる場所である。⑤では
二次性肝内結石調査と肝切除後胆管癌調査が進行中である。また、啓蒙活動として今
後 HP 上に公開している症例アトラスを充実させていくこととなった。

共同研究者

川上 尚 (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。②PSC 診断基準の改訂を計画し、増加し
てきた軽症例の診断や MRCP の使い方、重症
度の見直しなどを目的とする。③PSC ガイド
ラインを改訂し、新規エビデンスをまとめ、
治療法を啓蒙する。

二次性硬化性胆管炎:④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ため、実態調査
を行う。

肝内結石症:⑤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調査、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。難病プラットフォームと連携し
たレジストリへの成人及び小児例の登録を
進める。血清及び抽出した DNA 京都大学医学
研究科附属ゲノム医学センターでストック
する。今年度末にレジストリを利用した疫学
調査を施行予定である。また、病態解明のた
めの付随研究も行う。

②irAE 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、④
PSC 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。

⑤肝内結石症 WG: これまでに行われた全
国調査の追跡コホートとして、肝内結石に対
する肝切除後の異時性発癌の調査と二次性
肝内結石治療後の長期予後調査が進行して
いる。

(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

①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG：これまでに 64 施設から参加意思を確認し、54 施設で倫理委員会の承認が得られた。登録数は 477 症例で、小児例 42 例を含んでいる。しかし、以前に登録した症例が多いため生体資料は 68 症例のみであった。このため、参加施設への再度の呼びかけを 6 月までに行い、9 月に症例数の確認を行う。その結果を踏まえ、今年度中の疫学調査を予定している。付随研究に関しては、新たに発見された特異的抗体の検査を予定している。また、更なる付随研究のアイデアを検討中である。

②irAE 硬化性胆管炎研究 WG：irAE 硬化性胆管炎の実態調査研究は、主施設である京都大学の倫理委員会の承認が得られたので、これから他の参加施設での倫理申請を開始する。今年度中の症例集積を目指している。

③PSC の診断基準改訂 WG：会議により、昨今増えた早期診断例を含めた MRCP による PSC に特徴的な胆管像の判断基準を作成することを計画している。また、予後や治療の困難さを念頭においた重症度分類を作成することが計画されている。

④PSC ガイドライン改訂 WG：前版を参考とした Clinical question と Background question のたたき台を作成し、現在メール審議を行っているところである。MINDS の提唱する方法で作成し、Grade system を用いることが決まった。

⑤肝内結石症 WG：肝内結石に対する肝切除後の異時性発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後の両方ともが、既に参加施

設からの調査用紙の回収を行っている。未回答の施設への呼びかけを行っているところであり、今年度中の発表を目指している。また、以前に本分化会で作成した症例アトラスを改訂することになり、分担が話し合われた。

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。MRCP の普及に追うところが大きいと考えられているが、その胆管像の判断は検討されていない。今回、診断基準をこのような状況を踏まえて改訂し、新たなエビデンスを含むガイドラインを策定することは PSC 診療の進歩に寄与するものと考えている。また、疫学調査をレジストリで行うことで経時的なデータ収集が可能となり、研究が加速すると考えている。希少疾患であるので、実態調査のみならず、病態解明のための付随研究も加速すると考えている。

二次性硬化性胆管炎の一つである irAE 硬化性胆管炎は、現在注目されている免疫チェックポイント阻害剤の使用が広まるにつれて増加が予想される。実態を把握するとともに、診断基準や診療ガイドラインの策定が必要と考えられる

原発性肝内結石に関しては肝切除後にも新たに肝内胆管癌が発生する。また、増加している二次性肝内結石の病像と治療成績がいまだ明確になっていない。今回の調査で予後が判明することにより、経過観察法や予防的治療などの方法が立てられるようになると期待している。

E. 結論

原発性硬化性胆管炎は実態がだいぶ判明してきており、診断基準、ガイドラインの改訂を含め、標準的な診療ができるようになってきた。またレジストリの構築により踏み込

んだ研究ができるようになると、病態解明から早期発見、治療法が検討できるようになると考えている。また、最近問題となっている irAE としての硬化性胆管炎についても研究の端緒につき、診療の標準化への筋道が立ってきたと考えている。

肝内結石も指定難病ではなくなったが、診療は困難なままであり、長期的な予後も明らかにはなっていない。胆管癌発生を念頭に置いた研究がまだまだ必要と考えている。また、二次性結石の治療についても引き続き研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Horii Y, Chari ST, Tsuji Y, Takahashi N, Inoue D, Hart PA, Uehara T, Horibe M, Yamamoto S, Satou A, Zhang L, Notohara K, Naitoh I, Nakazawa T. Diagnosing Biliary Strictures: Distinguishing IgG4-Related Sclerosing Cholangitis From Cholangiocarcinoma and Primary Sclerosing Cholangitis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2021; 10:535-541.
2. Naito I, Kamisawa T, Tanaka A, et al. Pancreas and Biliary Tract Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. *Dig Liver Dis* 2021; 53:1308-1314.
3. Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Tazuma S, Nishino T, Inoue D, Naitoh I, Watanabe T, Notohara K, Kubota K, Ohara H, Tanaka A, Takikawa H, Masamune A, Unno M. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021 Mar;28(3):235-242.
4. Naito I, Nakazawa T. Classification and diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Gut Liver*. 2022; 6(1):28-36.
5. Naito I, Nakazawa T. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and intraductal ultrasonography in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Med Ultrason* 2021; 48(4):573-580.
6. Toyohara T, Nakazawa T, Zakharia K, Shimizu S, Miyabe K, Harada K, Notohara K, Yamada T, Hayashi K, Naitoh I, Hayashi K, Kataoka H. IgG4-related Sclerosing Cholangitis Complicated with Cholangiocarcinoma and Detected by Forkhead Box P3 Immunohistochemical Staining. *Intern Med*, 2021; 15;60(6):859-866.
7. Tanaka A, Notohara K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective. *Hepatol Res*, 2021; 51:850-859.
8. Notohara K. Histological features of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis with a correlation with imaging findings. *J Med Ultrason*, 2021;48(4):581-594.

9. 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; 28:1115-1120.
 10. Fujisawa T, Ushio M, Takahashi S, Yamagata W, Takasaki Y, Suzuki A, Okawa Y, Ochiai K, Tomishima K, Ishii S, Saito H, Isayama H. Role of Peroral Cholangioscopy in the Diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Diagnostics (Basel).* 2020; 29;10:268.
 11. 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 May;34(5):916-929. doi: 10.1111/tri.13852. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33629379.
 12. Shimatani M, Mitsuyama T, Tokuhara M, Masuda M, Miyamoto S, Ito T, Nakamaru K, Ikeura T, Takaoka M, Naganuma M, Okazaki K. Recent advances of endoscopic retrograde cholangiopancreatography using balloon assisted endoscopy for pancreaticobiliary diseases in patients with surgically altered anatomy - Therapeutic strategy and management of difficult cases. *Dig Endosc.* 33:912-923, 2021
 13. Yamaki S, Satoi S, Yamamoto T, Hashimoto D, Hirooka S, Sakaguchi T, Masuda M, Shimatani M, Ikeura T, Sekimoto M. Risk factors and treatment strategy for clinical hepatico-jejunostomy stenosis defined with intrahepatic bile duct dilatation after pancreaticoduodenectomy: a retrospective study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Dec 9. doi: 10.1002/jhbp.1095.
 14. 鈴木 裕, 森 俊幸, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中 篤, 阪本良弘: 胆道専門医講座 胆管結石治療 up-to-date 第4回肝内結石の治療. *胆道* 2021; 35: 758 - 765.
 15. 島谷昌明. 原発性硬化性胆管炎 8. 肝・胆・膵疾患. 福井次矢・高木 誠・小室一成 編. 今日の治療指針 2022 版. 東京: 医学書院, 556-557, 2022
 16. 島谷昌明, 光山俊行, 徳原満夫, 榊田昌隆, 伊藤崇志, 中丸 洗, 池浦 司, 高岡 亮, 長沼 誠. ダブルバルーン小腸内視鏡を用いた肝内結石治療のコツとトラブルシューティング. *肝胆膵*, 81(2)特大号: 210-220, 2020
 17. 島谷昌明, 光山俊行, 高山昇之, 佐々木浩太郎, 笠井健史. バルーン内視鏡下 ERCP における選択的胆管挿管/胆管空腸吻合部同定のコツ. *消化器内視鏡* 33 巻 3 号 548-553, 2021
2. 学会発表
 1. Kenji Notohara. Biopsy diagnosis of IgG4-related disease in the digestive organs. The 12th Asia Pacific International Academy of

- Pathology Congress. Web. 2021年11月.
2. 鈴木裕, 森俊幸, 新井孝明, 百瀬博一, 松木亮太, 小暮正晴, 杉山政則, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 滝川一. 肝内結石に合併する異時性肝内胆管癌の予測因子—多施設コホート調査から—. 第57回日本胆道学会学術集会, 東京, 2021年10月8日.
 3. 鈴木裕, 森俊幸, 新井孝明, 松木亮太, 小暮正晴, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 阪本良弘. 第42回胆汁酸研究会, 広島, 2021年11月27日.
 4. 能登原憲司. 系統的病理診断講習会: IgG4関連疾患の病理診断. 第110回日本病理学会総会. Web. 2021年4月.
 5. 能登原憲司. 消化器領域IgG4関連疾患の生検診断. 第29回日本消化器関連学会週間(JDDW). 神戸. 2021年11月.
 6. 赤松延久, 長谷川潔, 江川裕人, 田中篤, PD5-7 Long-term outcomes and factors associated with the disease recurrence after liver transplantation for PSC—a Japanese nationwide survey 第33回日本肝胆膵外科学会・学術集会 (Web開催, 2021年6月)
 7. 島谷昌明, 光山俊行, 高岡 亮. 術後再建腸管を有する胆道狭窄症例に対するダブルバルーン内視鏡を用いた胆道ドレナージ術の有用性に関する検討. 第57回日本胆道学会学術集会, 東京, 2021年10月7日.
 8. 横出 正隆, 塩川 雅広, 宇座 徳光, 川上 尚人. 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象としての胆管炎(irAE胆管炎)の現状と課題について.

て. 日本消化器病学会近畿支部第116回例会. 大阪. 2022年2月5日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分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（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）の診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。

目的達成には、主に疫学調査、ガイドラインの改定・作成、専門医紹介制度の構築に取り組んできた。昨年度からは、Fontan術後肝臓合併症（FALD）を新たに研究対象に加え、小児期の門脈血行異常症の研究を開始している。

今年度は門脈血行異常症とFALDの疫学調査が進んだ。門脈血行異常症については、協力施設は47施設に大幅に拡大し、登録数が順調に増加した。門脈血行異常症の定点モニタリング調査では、現時点で登録数は合計127人（IPH：47人、EHO：29人、BCS：51人）である。また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実施した。一次調査からFALDの数は、2018年～2020年の3年間で28,300人と推定された。二次調査を行った結果、2022年3月時点で、147施設から、男性578人、女性498人の回答を得た。今後これらの集計解析を行い、わが国におけるFALDの推計患者数および臨床疫学特性を明らかにする。

今回はFALDについて病理学的検討を行い、その肝病理像の特徴を明らかにした。免疫組織化学的検討の結果、FALDの肝臓は高酸化ストレス状態であることが示唆された。またマウスうっ血肝モデルでは、肝うっ血の単独の要因により肝発癌が惹起される可能性が示された。今後FALDやバッドキアリ症候群などのうっ血肝の病態を酸化ストレスの視点からも解析する予定である。

ガイドラインの改定作業が継続して行われた。ガイドラインの英文化も進められ、完成に近い。今後の改定作業の基本方針とロードマップが確認された。

専門医紹介システムは門脈圧亢進症のエキスパートの医師を紹介するシステムであり、患者支援に繋がると考える。システム構築について継続した討議が行われ、具体案が提示された。今後日本門脈圧亢進症学会など諸学会・研究会と連携を図り、本事業を進めていく予定である。

A. 研究目的

本研究の目的は、門脈血行異常症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3疾患の患者の診療の質の向上、予後と QOL の改善を図ることである。目的達成には、3つの研究の柱、すなわち疫学調査、ガイドラインの改定・作成、専門医紹介制度の構築を目標に研究を行っている。また、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が、昨年度からは、Fontan 術後肝臓合併症 (FALD) を新たに研究対象に加え、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んでいる。

B. 研究方法

疫学調査、ガイドラインの改定および専門医紹介システムの構築の方法や課題について記す。

1. 疫学調査

- 1) 門脈血行異常症 (IPH、EHO、BCS) 患者が集積する特定大規模施設を「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) のデータベース化 (EDC 化) を継続して実施する。
- 2) 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 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」の班長の考藤達哉および研究分担者の大藤さところを中心となって、Fontan 術後患者に関する全国疫学調査を実施する。

2. ガイドラインの改定

- 1) 古市好宏が中心になって平成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の見直し作業の基本方針とロードマップの策定を行う。
- 2) 平成30年度作成のガイドラインの英文化作業を行う。

3. 門脈血行異常症のエキスパートを紹介する専門医紹介システムの構築

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。本症の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を目指している。門脈血行異常症は希少疾患であり、その診断や治療には専門性の高い知識や治療技術が要求される。しかし、これらに対応できる門脈圧亢進症の専門医、例えば日本門脈圧亢進症学会 (門亢学会) の技術認定医や評議員は少ない。したがって患者や担当医師が専門医に容易に相談できない現状がある。この専門医紹介システムは、専門医に関する情報 (氏名や所属施設) を一般に提供し、門脈血行異常症の治療が得意な医師や施設を紹介する仕組みを検討する。

4. FALD の病態解析：肝の病理学的研究

FALD の肝病変の進展はうっ血によって惹起され、うっ血肝、肝線維症、さらにはうっ血性肝硬変に至り、肝細胞癌を合併することが報告されている。FALD は、BCS との病態や自然史の類似性は知られているが、その詳細は不明である。FALD の病態解析を目的に、国立国際医療研究センター国際研究開発費・重点研究班で収集された FALD 症例

21例の針肝生検肝の病理組織学的研究を行う。更に、マウスの部分下大静脈結索によるうっ血肝モデルを作成し、病理学的に検討する。

(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、個人情報への漏洩、盗難、紛失が起これないように研究責任者、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。

C. 研究結果

1. 疫学調査

1) 門脈血行異常症:2020年度までは48人の患者登録であったが、2021年度に協力医療機関を47施設に拡大した。その結果、2021年度末の登録数は合計127人(IPH:47人、EHO:29人、BCS:51人)と大幅に増加した。登録患者の検討結果、平均年齢はIPH:55.2歳、EHO:32.8歳、BCS:47.5歳、男性はIPH:34%、EHO:54%、BCS:63%を占めた。登録患者のうち、喫煙習慣ありは、IPH:6%、EHO:3%、BCS:12%、飲酒習慣ありは、IPH:19%、EHO:10%、BCS:20%であった。確定診断時の症状は、IPHは脾腫を半数に認め、EHOは吐下血、腹痛が多か

った。BCSは腹水、浮腫、肝機能異常が多かった。

確定診断時の内視鏡所見として、食道静脈瘤をIPH:62%、EHO:72%、BCS:63%に、胃静脈瘤はEHOで60%に認めた。

2) FALD:11,162科から3,557科(32%)を抽出し、2021年3月に一次調査を開始した。1,667科から返送(回収率47%)、うち「Fontan術後の患者あり」の回答は245施設で、患者数は男性3,460人、女性2,590人であった。一次調査の回答を元に推計したFontan術後の受療患者数は、2018年~2020年の3年間で28,300人であった。また、2020年の1年間に「Fontan術後の患者あり」と回答したのは230施設であり、報告患者数は男性2,350人、女性1,816人であった。この回答を元に推計したFontan術後の受療患者数は、2020年の1年間で15,600人であった。

2021年11月、一次調査で2020年の受療患者「あり」と回答した230施設に対して、二次調査を実施した。2022年3月時点で147施設から返送(回収率64%)、男性578人、女性498人の二次調査票を受領した。2022年度には、これらの集計解析を行い、わが国におけるFALDの推計患者数および臨床疫学特性を明らかにする。

2. ガイドラインの改定の進捗状況とロードマップ

平成30年度作成のガイドラインの改定作業の基本方針が検討され、次の点が確認された。

1) CQの再検討:当面は、クリニカルクエスションについて検討を行う。特に必要性の低いCQはあるかどうかの検証作

業を行う。

- 2) 調査結果の反映：2015年に実施した全国疫学調査の結果を反映させる。定点モニタリング調査のデータベース化（EDC化）を継続して行い、定点モニタリングの解析結果をガイドラインに反映し、内容を改定する。
 - 3) ガイドラインの英文化：平成30年度のガイドラインの英文化の作業については、日本語版の内容が膨大なため、内容をコンパクトに纏める作業を行っている。現在、全体の作業の約8割が達成されている。
 - 4) ロードマップ：2024年を目途に、CQの再検討、システミックレビュー、推奨度作成、草案作成などなど作業を進める。
 - 5) 小児の門脈血行異常症のガイドライン：FALDを含め小児の門脈血行異常症のガイドラインについて現在全国調査が実施されている状況であり、基本的な臨床疫学像についても明らかになっていない。したがってガイドライン作成は将来の課題であるが、その具体的な体制作りの検討が必要である。
3. 専門医紹介システムの構築の進捗状況

専門医紹介システム（紹介システム）の構築は、赤星朋比古、橋爪 誠を中心に具体化に向けて検討を継続した。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することが確認された、この作業に当たって門亢学会の協力を要請することにした。また全国的な紹介システムのネットワークの構築を前段階として、まず門亢学会九州地区で紹介システムの

モデルを構築したらどうかとの提言がなされた。

専門医紹介制度構築を進めるに当たって、このように門亢学会の協力や連携が必要である。令和3年12月鹿毛分科会長は門亢学会の國分茂博理事長と面談し、本分科会の専門医紹介制度構築の概要を説明し、賛同を得た。専門医紹介システムの構築の門亢学会への正式な協力要請は、本システムの構想がより具体化した時点で行う旨伝えられた。

4. FALD 肝の病理学的検討結果

FALD症例21例の針肝生検肝の病理組織学的検討の結果、全ての症例にうっ血性肝線維化が認められた。酸化ストレスマーカーの8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)の免役組織化学的検討では、半数の症例に肝細胞の8OHdGの強発現が観察された。また、マウスうっ血肝モデルの病理学的検索結果、うっ血性肝線維化が生じ、肝細胞の過形成結節や肝細胞癌の発生が観察された。その病態について、うっ血肝では毛細血管化肝類洞内皮細胞が誘導され、shingosine-1-phosphate(sip)がうっ血性肝線維化/肝細胞癌を惹起する可能性が示唆された。

D. 考察

今年度は門脈血行異常症とFALDの疫学調査が夫々に進んだ。まず門脈血行異常症については、協力施設は47施設に大幅に拡大し、登録数が順調に蓄積され、登録事業が軌道に乗ってきた。将来的に門脈血行異常症の実態をあらゆる貴重なデータベースとなることが期待される。本定点モニタリングシステムで登録された患者が、わが国

における門脈血行異常症患者を表している可能性が高い。2022年以降も登録を継続し、症例を蓄積し、臨床疫学特性をモニタリングしていく予定である。

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、その病因病態や自然史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作成する上でも極めて重要な課題と考えられる。

今回はFALD肝の病理学的検討も行った。その結果うっ血肝の病態や進展における酸化ストレスの関与が示唆された。更に症例を集積して、うっ血性肝疾患の病理学的解析を進める予定である。またマウスうっ血肝モデルでは、肝うっ血単独の要因により肝発癌が惹起されること、その病態形成には毛細血管化肝類洞内皮細胞が誘導され、sipが関与する可能性を明らかにした。この研究成果はHepatologyに掲載された。今後うっ血肝モデルを対象に酸化ストレスの視点からも病理学的解析を行いたい。

門脈血行異常症の診断・治療に関するガイドラインについては、その改定作業とガイドラインの英文化の作業が進められた。ガイドラインを含め、本分科会の門脈血行異常症に関する研究成果は、本研究班のホームページHPに掲載され、広く情報が提供されている。HPは医療従事者のみならず一般市民も閲覧可能であり、一般市民が疾患の概要や公費助成等についての情報を入手可能となっている。今後、本年度確認された改定作業の基本方針とロードマップに従い、ガイドラインの改定を着実に進めた

い。

門脈圧亢進症のエキスパートを紹介する専門医紹介システムの構築は、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であり、患者支援に繋がると考える。今後システム構築の具体化を目指して、諸学会や研究会と連携を図り、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か軌道に乗り、登録症例数の増加などの成果を上げることができた。新たに取り組んだFALDの実態調査も進んでいる。今後症例を蓄積することにより、門脈血行異常症やFALDの臨床疫学像の特性を一層明確にできるであろう。これらの研究成果をガイドラインの改定に反映させていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鹿毛政義、古市好宏、大藤さところ、隈部力、草野弘宣、近藤礼一郎、矢野博久、緒方俊郎、江森啓悟、井上博人、黒松亮子、於保和彦、田中篤. 【肝の希少疾患】特発性門脈圧亢進症. 消化器・肝臓内科 2021;9(5):555-566.
- 2) Kawai H, Osawa Y, Mtasuda M, Tsunoda T, Yanagida K, Hishikawa D, Okawara M, Sakamoto Y, Shimagaki T, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S, Hashi K, Doi H, Mori T, Yamazoe T, Yoshio S, Sugiyama M, Okuzaki D, Komatsu H, Inui A, Tamura-Nakano M, Oyama C, Shindou H, Kusano H, Kage M, Ikegami T, Yanaga K, Kanto T. Sphingosine-1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of

congestive hepatopathy. Hepatology.
2021Dec2. doi:10.1002/hep.32256.

- 3) Budd-Chiari syndrome: consensus guidance of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL).
Shukla A, Shreshtha A, Mukund A, Bihari C, Eapen CE, Han G, Deshmukh H, Cua IHY, Lesmana CRA, Al Meshtab M, Kage M, Chaiteeraki R, Treeprasertsuk S, Giri S, Punamiya S, Paradis V, Qi X, Sugawara Y, Abbas Z, Sarin SK. Hepatol Int. 2021 Jun;15(3):531-567.
- 4) Yoshida H, Shimizu T, Yoshioka M, Tani N. Management of portal hypertension based on portal hemodynamics. Hepatol Res 2021;51:251-262.

2. 学会発表

- 1) 大藤さとこ、古市好広、鹿毛政義、田中篤・門脈血行異常症の臨床疫学特性の検討・第107回日本消化器病学会学術集会・東京 Web・2021年4月15日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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・生活習慣病学 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	高見 太郎	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、2020年に発症した急性肝不全、LOHF および acute-on-chronic liver failure (ACLF) の全国調査を実施した。急性肝不全 179 例（非昏睡型 105 例，急性型 42 例，亜急性型 32 例）と LOHF 3 例が登録され、2010~2019 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ることが確認された。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根絶できておらず、予防のための啓発活動は未だ重要である。治療および予後に関しては、2019 年までの症例と著変がなかった。また、ACLF は 72 例、関連病態として拡大例が 58 例、疑診例が 51 例、拡大疑診例が 10 例登録され、2017~2019 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。また、2017 年以降の症例の解析で、ACLF 診断基準（案）の有用性が明らかになり、正式な診断基準として用いることを決定した。その他、急性肝不全と ACLF の診断、治療、予後予測の標準化に向けた WG 研究と個別研究が行われた。

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 3 年度は 2020 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）

2020 年に発症した急性肝不全 179 例（非昏睡型 105 例、急性型 42 例、亜急性型 32 例）と LOHF 3 例が登録された。肝炎症例は 151 例（非昏睡型 86 例、急性型 33 例、亜急性型 30 例、LOHF 2 例）で、前年までと比較してどの病型も減少していた。肝炎以外の症例は 31 例（非昏睡型 19 例、急性型 9 例、亜急性型 2 例、LOHF 1 例）で、前年までと同様に循環障害による症例が多かった。また、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加する傾向も続いていた。免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の再活性化例は、HBs 抗原陽性が 2 例、既往感染が 2 例の計 4 例であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2019 年までと著変がなかった。内科的治療による救命率は、非昏睡型は肝炎症例が 80.2%、肝炎以外の症例が 84.2%であったが、肝炎症例では急性型が 26.1%、亜急性型が 21.1%、LOHF が 0%と低率であった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が 5 例（5.8%）、急性型が 8 例（24.2%）、亜急性型が 11 例（36.7%）、LOHF が 1 例（50.0%）で、肝炎以外の症例は 2 例（6.5%）で実施されていた。

2. ACLF の全国調査（持田研究分担者、中山研究協力者）

ACLF 72 例、拡大例 58 例、疑診例 51 例、拡大疑診例 10 例の計 191 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 61.1%、拡大例は 43.1%、疑診例は 80.4%、拡大疑診例は 60.0%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が確診例は 41.7%、疑診例は 70.6%、拡大疑診例が 60.0%で最も多かったが、拡大例は 22.4%で、消化管失血の 31.0%、感染症の 29.3%に次いでいた。内科的治療によって救命されたのは、確診例 52.8%、疑診例 75.9%、拡大例 41.2%、拡大疑診例 80.0%であった。以上の成績より、わが国の ACLF とその関連病態には重症型アルコール性肝炎が多いことが確認された。また、2017~2019 年の発症例の解析から、予後を規定する要

因として、ACLF を対象にすると障害臓器数が、ACLF およびその関連病態を含めた全例を対象にすると病型が抽出された。従って、診断基準（案）は肝硬変症例のうち予後不良例を囲い込むためには有用と考えられ、これを正式の診断基準にすることを決定した。

3. 小児における急性肝不全の全国調査（笠原研究協力者、乾研究協力者、中山研究協力者）

2010~16 年に発症した急性肝不全 110 例が登録され、非昏睡型が 40 例（36.4%）、急性型が 52 例（47.3%）、亜急性型が 18 例（16.4%）で、56 例（50.9%）が成因不明であった。内科的治療での救命された症例の比率は、非昏睡型が 57.5%、急性型が 36.5%、亜急性型が 16.7%で、肝移植はそれぞれ 32.5%、32.7%、61.1%で実施されていた。また、成人で用いているスコア法は、小児でも利用できる可能性が示された。今後は成人例と小児例を何歳で区分して、全国集計を行うかが課題となる。

4. 予後予測に関する研究

井戸研究分担者は急性肝不全症例における治療開始基準に関する検討を行った。自己免疫性症例では、プロトロンビン時間 INR が 1.3 以上 1.5 未満で副腎皮質ステロイドを開始した症例は、より重症化してから開始した症例に比して予後が良好であることを示した。また、同基準は B 型症例で核酸アナログを開始する場合も同様であることを示した。

滝川研究協力者は劇症化の予知式を改訂する検討を行った。岩手医科大学の予知式は、北東北地区の診療連携に利用され、その有用性が示されていたが、最近の症例を用いた解析で、成因を定数項として、プロトロンビン時間を%表記から INR に変更する改訂を行った。有用性の検証が今後の課題になる。

吉治研究協力者は VWF と ADAMTS13 の比率が高値の肝硬変症例は、低値の症例に比して ACLF の累積発症率が高いことを示した。肝硬変症例における ACLF の発症リスクを評価する方法に繋がることを期待される。

また、清水研究協力者は全国調査に登録された ACLF 症例を対象に、予後を予測する決定木を作成した。MELD スコア、年齢、アルブミン値、重症度の grade を用いたシステムで、今後の症例で validation を行う必

要がある。

5. 自己免疫性症例に関する研究

加藤研究協力者は全国調査に登録された急性肝不全、LOHF 症例を解析し、急性型に分類されている症例は実際は亜急性型であり、初発症状の時期の判定に問題がある可能性を指摘した。これは急性肝不全の診断基準の根幹に関わる問題であり、急性型の自己免疫性症例が他の成因の症例とは異質で、亜急性型の自己免疫性症例を同一群に属することを明確にする検討が必要である。

6. 地域における診療連携に関する研究

阿部研究協力者は愛媛大学病院における急性肝不全患者の診療連携に関する解析を行い、肝臓内科医と移植外科医の密接な連携の確立が、肝移植実施例を増加させ、救命率の向上に繋がることを示した。

玄田研究協力者はわが国における肝移植後グラフト肝不全に関する実態調査を実施し、欧米では status I として再移植が優先される primary nonfunction、肝動脈血栓症などによる症例は少ないことを示した。しかし、これら症例は短期予後が不良であり、脳死肝移植症例が 100 例以上に増加して、早期のグラフト不全が脳死肝移植の対象になった際に向けて、適応を明確にすることが今後の課題になる。

7. On-line HDF の標準化に関する研究

井上研究協力者は治療の標準化に際して、on-line HDF の普及の妨げになる要因、トラブルシューティング、肝不全用透析液などの関する検討の現状を提示した。

安部研究協力者は on-line HDL 実施時の血液浄化量とバンコマイシンの血中濃度の関連を解析した。人工肝補助実施時の適切な抗菌薬の投与方法の確立に繋がることを期待される。

8. 新規治療法に関する研究

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 であるアバタセプトを投与することで、肝炎の抑制できることを明らかにした。その成果を基に 7 例の B 型急性肝炎にアバタセプトを投与し、6 例で改善がみられたことを報告した。

高見研究協力者は骨髄間葉幹細胞の急性肝不全への臨床応用を検討している。同治療法は肝硬変では既に臨床試験行われているが、急性肝不全では自己細胞を用いるこ

とが困難であり、iPS 細胞などを利用することを想定して、マウスモデルでの検討が進められている。

寺井研究協力者は、四塩化炭素とエンドトキシンを投与することでマウスの ACLF モデルを作成した。これを用いて、肝細胞の老化が ACLF 発症の要因で、老化細胞のみを細胞死に導く Navitoclax を投与することで、肝不全が改善することを報告した。

結論

わが国の急性肝不全、LOHF ではウイルス性症例、特に B 型症例が減少しているが、2020 年になっても免疫抑制・化学療法による再活性化例が根絶できていない。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。

9. 健康危険情報

2020 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 東京女子医科大学消化器・一般外科 教授

研究要旨：調査研究による肝移植成績の向上を通じて肝不全患者の治療成績向上を目指す。

1) PSC, PBC の肝移植成績調査と成績向上のための研究、2) 肝移植内科医育成・内科医への広報活動、3) その他の難治性肝・胆道疾患分科会との連携

共同研究者

長谷川 潔（東京大学）副会長

八木 眞太郎（金沢大学）

吉住 朋晴（九州大学）

長谷川 潔・赤松 延久（東京大学）

伊藤 孝司（京都大学）

玄田 拓哉（順天堂大学）

笠原 群生（国立研究開発法人国立成育医療研究センター）

上田 佳秀（神戸大学）

小木曾 智美（東京女子医科大学）

A. 研究目的

調査研究による肝移植成績の向上を通じて肝不全患者の治療成績の向上を目指す。

B. 研究方法

① PBC 前向き調査

② PSC Factor X 研究

③ 肝臓学会移植委員会活動 肝臓学会 HP 肝移植啓発ページ作成

④ 日本移植学会 移植内科医育成委員会

⑤ 新たな肝移植関連多施設調査研究
(倫理面への配慮)

PBC前向き観察研究：東京女子医科大学IRBで承認済み。同意取得時において年齢が20歳以

上の、本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人（代諾者が必要な場合は代諾者）の自由意志による文書同意が得られた患者を対象とする。治療介入は行わない。

PSC factor X 測定：神戸大学でIRB 審査中

C. 研究結果

①PBC 前向き調査

目標100例登録のところ、脱落症例5例を除いて105例が登録された。

② PSC Factor X 研究

論文執筆中。抗X抗体測定キット開発中。

③ 肝臓学会移植委員会活動

肝臓学会 HP 肝移植啓発ページ作成

④ 日本移植学会 移植内科医育成委員会
「一般内科医のための臓器移植患者診療ハンドブック（仮）」作成中

⑤ 新たな肝移植関連多施設調査研究

I. 多施設国際共同研究への参加

・国際生体肝移植学会プロジェクト（急性肝不全とバッドキアリ症候群の調査研究）

・移植後早期機能不全に関する国際共同研究

II. 国内調査研究

・日本医療研究開発機構(AMED) 肝炎等克服実用化研究事業「多機能幹細胞を用いた免疫賦活化療法による新規肝炎/肝癌治療の開発研究」(大段班)における肝細胞癌に対する肝臓移植の全国調査

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

D. 考察

① 内科と外科の連携をすすめる

・PBC 分科会、肝内結石分科会
(PSC)への積極的参加

・希少疾患の調査の提案(多発性肝
嚢胞やバッドキアリ症候群など)

② 肝臓内科医への啓発

・肝臓学会でアンサーアナラーザーによる内科医肝移植認知度調査

・School of Hepatology 移植医療第二弾

E. 結論

肝臓内科医と移植外科医が連携し個々の疾患の移植について知見を深めることで成績を向上することと、肝臓内科医だけでなく消化器内科医・一般内科医を啓発し移植医療を推進することは肝不全治療の発展に重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 蔵満薫、小木曾智美、他、江川裕人.
肝移植内科医育成のための現状と課題
肝臓 (in press)

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

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の構築

研究協力者 高橋敦史 福島県立医科大消化器内科 准教授

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

大平弘正（福島県立医科大学）
田中 篤（帝京大学）
銭谷幹男（赤坂山王メディカルセンター）
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）
中本安成（福井大学）
近藤泰輝（仙台厚生病院）
原田憲一（金沢大学）

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組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。また、 γ GTPがAIHの指標となることも初めて明らかとなった。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り、その構築が目的である。レジストリ構築により、本邦のAIH病態や診療の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。

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。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

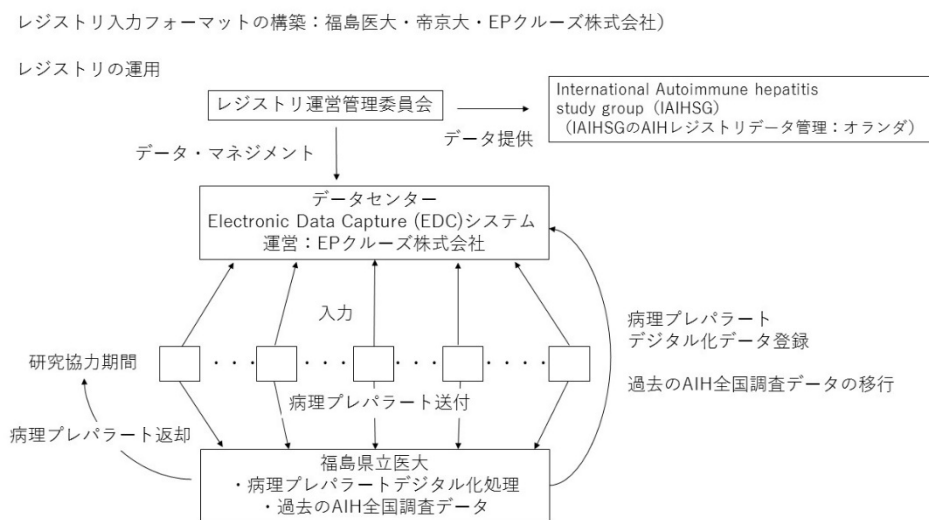
歴、既往歴、生活歴、服薬・飲酒歴、AIHスコア（改訂版、簡易版）、血液検査所見：ALB, AST, ALT, GTP, TB, DB, LDH, CK, Na, Crea, CRP, AFP, NH3, HGF, PLT, WBC, RBC, FDP, D-dimer, PT, HPT, IgG, IgM, ANA, ASMA, LKM-1, AMA, AMAM2, HLA, HBsAg, HBsAb, HBcAb, HCVAb, HCVRNA, 発症様式、臨床徴候（肝性脳症、肝濁音界の縮小・消失）、画像検査所見（肝サイズ縮小、肝実質の不均一化）、肝硬変徴候、肝線維化検査成績、骨密度、タナー段階、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 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。本研究に関しては福島県立医科大学倫理委員会の承認されている。（一般2021-036）

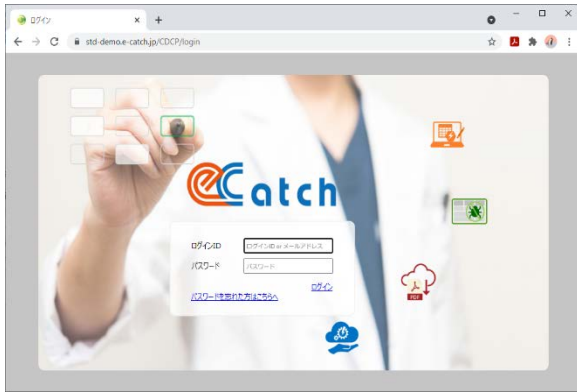
（概念図）



レジストリの現況

現在レジストリ登録用のフォーマットが完成し、実用に向け最終確認中である。

(ログイン画面)



(一覧画面)

登録番号	病名	性別	発症日付	登録日付
001-001	急性胆管炎(胆石)再発症例	男	1992/02/05	1992/02/05
001-002	胆石	男	2010/02/27	2010/02/27
001-003	胆管	男	1988/02/05	1988/02/05
001-004	胆管	男	1988/02/05	1988/02/05
001-005	胆管	女	1975/02/05	1975/02/05

(入力画面)

F. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Nakamoto N, Takaki A, Kang JH, Joshita S, Suzuki Y, Koike K, Inui A, Tanaka A, Japan Autoimmune Study Group. Risk factors for relapse of autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide survey. Hepatol Res.2022 (Online ahead of print)

2. 学会発表

高橋敦史, 田中篤, 大平弘正. 全国調査からみた薬物と自己免疫性肝炎. 第63回日本消化器病学会大会. 神戸. 2021年11月4日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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
研究協力者	中本安成	福井大学医学部内科学（2）	教授
研究協力者	近藤泰輝	仙台厚生病院肝臓内科	科長
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継続している。2022年1月現在で92例の臨床情報と32例の肝組織を集積した。自己免疫性肝炎との相違点を中心に、臨床学的特徴、病理学的特徴について解析を継続する予定としている。

共同研究者

伊藤 隆徳（名古屋大学）

ことを目的に、多施設共同研究を計画した。

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。これまでに、国内外からICI投与後の肝障害の臨床像については報告が散見されているが、統一したクライテリアでの検討や病理学的特徴も含めた検討は少ない。

今回、ICIに伴う肝障害の臨床病理学的特徴、とくにAIHとの相違を明らかにする

B. 研究方法

CI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）、肝病理プレパラー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）

C. 研究結果

2022年1月現在で6施設から92例の臨床情報を集積し、そのうち5施設から32例の肝組織が提供された。肝組織提出症例の原疾患は肺がん9例、悪性黒色腫12例、腎・泌尿器系がん8例、その他3例。投与開始から肝障害出現までは58日（中央値）。起因薬物はニボルマブ8例、ペンブ

ロリズマブ 10 例、アテゾリズマブ 3 例、アベルマブ 1 例、イピリムマブ 2 例、イピリムマブ+ニボルマブ 8 例。CTCAE grade は Grade 1、Grade 2 の症例はなく、Grade 3 26 例、Grade 6 例。薬物性肝障害の病型は肝細胞障害型 19 例 (59.4%)、混合型 8 例 (25.0%)、胆汁うっ滞型 5 例 (15.6%) であった。IgG 1700mg/dl 以上の上昇は 3/30 例、抗核抗体陽性は 6/31 例にみられた。

肝病理組織では多様性を呈しており、肝実質内の CD8 陽性細胞浸潤増加が特徴的であったが、AIH との鑑別を中心に複数の病理医による解析をすすめている。

D. 考察

ICI による肝障害の臨床像については、すでに国内外からの複数の報告がある。しかし、その臨床像や予後への影響は一定の見解に至っていない。この理由の一つとして、ICI を投与されるのは原則として進行した悪性腫瘍患者であり、ICI による薬物性肝障害は ICI 投与後の肝障害（肝機能検査異常）の一部であることもあげられる。

今後は病理学的診断が得られている ICI 投与後の肝障害症例を中心に、AIH、とくに急性期 AIH との鑑別を中心に解析を行っていく予定である。

E. 結論

ICI による肝障害の特徴について多施設共同研究を継続中である。症例集積は終了し、AIH との相違点を中心に、臨床学的特徴、病理学的特徴について解析を継続して行う予定としている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kitahata S, Yamamoto Y, Yoshida O, Tokumoto Y, Kawamura T, Furukawa S,

Kumagi T, Hirooka M, Takeshita E, Abe M, Ikeda Y, Hiasa Y: Ileal mucosa-associated microbiota overgrowth associated with pathogenesis of primary biliary cholangitis. Sci Rep 11: 19705, 2021.

2. 学会発表

1) 吉田理、阿部雅則、日浅陽一：自己免疫性肝炎における血清 IgG 値と病態の検討。第 57 回日本肝臓学会総会ワークショップ（札幌市、2021 年 6 月 27 日）

2) 北畑翔吾、山本安則、徳本良雄、白石佳奈、橋本悠、丹下和洋、花山雅一、川村智恵、富田英臣、竹下英次、池田宜央、阿部雅則、日浅陽一：原発性胆汁性胆管炎における粘膜関連腸内細菌叢と病態免疫。第 58 回日本消化器免疫学会総会（京都市、2021 年 7 月 2 日）

3) 阿部雅則、吉田理、日浅陽一：最近の当科における薬物性肝障害の特徴と診断の課題。第 25 回日本肝臓学会大会ワークショップ（神戸市、2021 年 11 月 4 日）

4) Abe M, Yoshida O, Watanabe T, Sunago K, Yukimoto A, Koizumi Y, Tokumoto Y, Hirooka M, Hiasa Y: Validity and reliability of PBC-10 in the assessment of the health-related QOL in Japanese patients with PBC. AASLD Liver Meeting 2021 (web、2021 年 11 月 12 日)

5) Kitahata S, Yamamoto Y, Yoshida O, Yokumoto Y, Kawamura T, Kumagi T, Hirooka M, Takeshita E, Abe M, Ikeda Y, Hiasa Y: Ileal mucosa-associated microbiota overgrowth in primary biliary cholangitis. AASLD Liver Meeting 2021 (web、2021 年 11 月 12 日)

6) 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

障害の臨床像と肝生検の有用性. 第44回日本肝臓学会西部会シンポジウム（岡山市、2021年12月10日）

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

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：日本肝臓学会理事、評議員が所属する施設で2014年1月から2017年12月に新規に診断された自己免疫性肝炎(AIH)884例が登録された。そのうち、Paris criteriaの原発性胆汁性胆管炎の基準を満たすものをオーバーラップ(OS)として抽出し、OS 131例、AIH 704例を比較した。診断時年齢60.1歳、F:M=699:136で両群間に差は無かった。診断時のOSの特徴として、改訂版スコアリングが有意に低く、ALP・ γ GTP以外ではPT-INRとIgG値が有意に高かった。自己免疫疾患の合併が有意に多かった。組織学的には肝硬変が多かった。両群ともプレドニゾロン(PSL)治療率は約85%で、開始量、維持量、パルス治療率にも差はなかった。一方、ウルソデオキシコール酸(UDCA)治療率はOSで有意に高く投与量も多かった。治療開始後ALT値とIgG値は両群とも有意差なく改善したが、ALP値、 γ GTP値はOSで有意に改善が悪く、UDCAの有無で差はなかった。今回の解析によりAIHの中のOSの特徴が明らかになった。肝硬変が多く、PSL治療は有効だが胆道系酵素の改善が悪いため、長期予後への影響が示唆された。

共同研究者

大平 弘正 福島県立医科大学
高橋 敦史 福島県立医科大学
小森 敦正 長崎医療センター
廣原 淳子 関西医科大学
高木 章乃夫 岡山大学
十河 剛 済生会横浜市東部病院

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)は独立した疾患概念はなく主たる病態に分類されるべきであると2011年IAIHGは提唱した。しかし、2020年のAASLDのAIHガイドラインでは非定型(特にOS症候群)を改善する研究を推進している。そこで、今回肝臓専門医が所属する施設で新たに得られたAIH多数例を用いてOSの特徴を明らかにすることを目的とした。

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AIH884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 γ GTP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、治療と効果をその他のAIHと比較した。なお、HBs抗原陽性例、HCVRNA陽性例と①②③のうちデータが1項目しかない例は除外し、OS131例、AIH704例を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究の解析に用いた患者情報や検査結果は研究目的ではなく診療目的で得られたものであるが、調査個人票記入の際に各施設で患者を符号化し特定できない状態で統計処理をおこなった。

C. 研究結果

疫学・臨床像の比較（表 1）では、診断時年齢や性別は両群間に差は無かった。診断スコアリングの改訂版が OS で有意に低かったが (13.0 vs 15.2, $p < 0.0001$)、簡易版では差がなかった。自己免疫疾患の合併が有意に多く (33.3% vs 22.7%, $p = 0.0136$)、悪性腫瘍の有無には差がなかった。診断時データ（表 2）では、OS は、ALP、 γ GTP、AMA 以外では PT-INR (1.21 vs 1.16, $p = 0.0028$) と IgG 値 (mg/dL) (2,437 vs 2,196, $p = 0.0006$) が有意に高かった。肝組織像（表 3）では OS は肝硬変が多く (12.4 vs 7.1, $p = 0.0154$)、胆管病変以外では形質細胞浸潤 (71.6% vs 61.7%, $p = 0.0319$) とロゼット形成 (44.4% vs 33.4%, $p = 0.0394$) が多かった。一方、脂肪肝は少なかった (9.6% vs 17.2%, $p = 0.0335$)。

両群ともプレドニゾロン (PSL) 治療率は約 85% で、開始量、維持量、パルス治療率も差はなかった。一方、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 治療率は OS で有意に高く (78.1% vs 64.0%, $p = 0.0016$)、投与量も多かった。治療後の経過は (図)、開始後 6 か月、12 か月後の ALT 値、IgG 値と PT-INR は両群とも有意差なく改善したが、ALP 値、 γ GTP 値は OS で有意に改善が悪く ($p < 0.0001$)、UDCA の有無で差はなかった。

D. 考察

AIH 中の OS は自己免疫疾患の合併が多く、組織学的には進行していた。PSL 治療は ALT 値、IgG 値、PT-INR の改善には有効だが UDCA 治療に関わらず胆道系酵素の改善が悪いことが明らかになった。つまり、PBC の特徴である胆管炎の改善が悪く、長期予後への影響が示唆された。

E. 結論

OS は AIH とは異なる特徴があり、治療の工夫が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sano T, Kawaguchi T, Ide T, Amano K, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, et al. Tenofovir Alafenamide Rescues Renal Tubules in Patients with Chronic Hepatitis B. *Life (Basel)*. 11(3):263, 2021.

Kawaguchi T, Arinaga-Hino T, Morishige S, Mizuochi S, Abe M, Kunitake K, et al. Prednisolone-responsive primary sclerosing cholangitis with autoimmune hemolytic anemia: a case report and review of the literature. *Clin J Gastroenterol*. Feb;14(1):330-335, 2021.

Kawaguchi T, Ide T, Amano K, Arinaga-Hino T, Kuwahara R, Sano T, et al. Enhanced liver fibrosis score as a predictive marker for hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication. *Mol Clin Oncol*. Oct;15(4):215, 2021.

Sano T, Amano K, Ide T, Kawaguchi T, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, et al. Short-term efficacy after switching from adefovir dipivoxil and tenofovir disoproxil fumarate therapy to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B. *Biomed Rep*. Jan;14(1):12, 2021.

2. 学会発表

Nikolaos K・Antimitochondrial antibodies in patients with autoimmune hepatitis: A large multicenter study・AASLD・2021/11/12-15

有永照子・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-自己免疫性観念全国調査より-・肝臓学会総会・札幌(Web)・2021/6/18

有永照子・自己免疫性肝炎における Growth differentiation factor 15 の役割・JDDW・神戸・2021/11/5

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 疫学・臨床像の比較

	OS	AIH	p
人数	131	704	
診断年齢	60.3	60	ns
性別 (F/M)	110/21 (84.0%)	589/115 (83.7%)	ns
飲酒歴 (有/無)	27/96 (22.0%)	127/548 (18.8%)	ns
被疑薬物 (有/無)	16/108 (12.9%)	111/564 (16.4%)	ns
健康食品 (有/無)	8/104 (7.1%)	51/594 (7.9%)	ns
診断 (典型/非典型)	88/22 (80.0%)	477/133 (78.2%)	ns
重症度 (軽/中/重症)	48/61/16	255/288/123	ns
改訂版(確診/疑診/他)	27/60/23	335/303/42	ns
改訂版点数	13.0	15.2	<0.0001
簡易版点数	6.6	6.2	ns
肝性脳症 (有/無)	4/113 (3.4%)	12/641 (1.8%)	ns
肝濁音縮小 (有/無)	4/105 (3.7%)	13/602 (2.1%)	ns
肝サイズ縮小 (有/無)	8/107 (7.0%)	27/618 (4.2%)	ns
肝不均一化 (有/無)	12/103 (10.4%)	76/564 (11.9%)	ns
自己免疫疾患 (有/無)	43/86 (33.3%)	157/535 (22.7%)	0.0097
悪性腫瘍 (有/無)	13/114 (10.0%)	65/622 (9.0%)	ns

表2 診断時データの比較

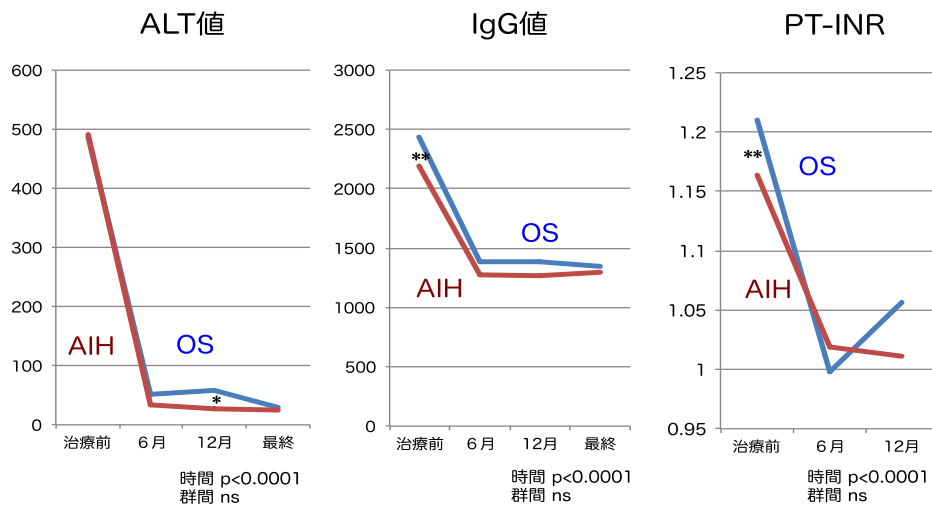
	OS	AIH	p
TB (mg/dL)	3.3±4.5	3.7±5.5	ns
AST (IU/L)	484.7±1252.7	403.5±480.2	ns
ALT (IU/L)	477.2±586.7	472.7±716.1	ns
ALP (IU/L)	808.0±592.0	470.2±262.8	<0.0001
γGTP (IU/mL)	352.6±303.9	196.1±197.4	<0.0001
PT (INR)	1.21±0.94	1.16±0.27	0.0028
IgG (mg/dL)	2437.4±850.0	2195.6±875.3	0.0006
ANA	112/17 (86.8%)	577/118 (83.0%)	ns
ASMA	18/20 (47.3%)	78/147 (34.7%)	ns
LKM-1	0/29 (0%)	13/186 (6.5%)	ns
HLA-DR2 (有/無)	2/15 (11.8%)	8/101 (7.34%)	ns
HLA DR4 (有/無)	11/7 (61.1%)	70/42 (62.5%)	ns
AMA (有/無)	23/34 (40.4%)	18/334 (5.1%)	<0.0001
AMA-M2 (有/無)	80/39 (67.2%)	61/519 (10.5%)	<0.0001

表3 肝組織像の比較

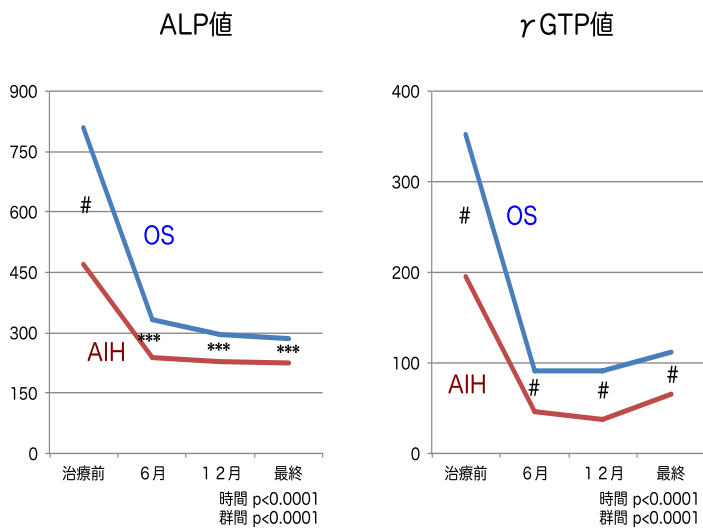
	OS	AIH	p
慢性/急性/肝硬変/他(%)	69.9/18.2/12.4/1.7	69.9/22.8/7.4/0.2	0.0154
interface hepatitis(明瞭%)	84.0%	77.5%	ns
門脈炎 (明瞭%)	79.3%	76.0%	ns
形質細胞浸潤 (明瞭%)	71.6%	61.7%	0.0319
胆管傷害 (有/無)	101/22 (82.1%)	63/515 (10.9%)	<0.0001
emperipoiesis (有/無)	22/41 (34.9%)	94/256 (26.9%)	ns
脂肪沈着 (有/無)	19/102 (15.7%)	114/500 (18.6%)	ns
肝線維化 F0/1/2/3/4(%)	8/33/37/14/8	16/36/26/15/7	0.07
ロゼット形成 (有/無)	44/55 (44.4%)	183/365 (33.4%)	0.0394
実質炎 (明瞭%)	57.4%	56.0%	ns
CZN (有/無)	26/26 (30.0%)	192/305 (38.6%)	ns
脂肪肝 (有/無)	12/113 (9.6%)	116/557 (17.2%)	0.0326

図 治療後の経過

* p<0.05
** p<0.01



*** p<0.005
p<0.0001



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の病理学的解析

研究分担者 原田憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

研究要旨：免疫チェックポイント阻害薬治療の普及にともない、従来からの薬物性肝障害とはまったく異なる病態で、免疫関連有害事象（irAE）肝障害が増えつつある。今回、irAE 関連肝障害の全国調査にて、肝生検の後ろ向きな検体収集を行い、その病理学的解析を行った結果、irAE 肝障害の組織学的多様性と特徴が明らかとなり、薬物性肝障害や自己免疫性肝炎とは特徴を異にする病態であることが明らかとなった。

共同研究者

常山幸一（徳島大学）、阿部雅則（愛媛大学）、
城下智（信州大学）、中本安成（福井大学）、近
藤泰輝（仙台厚生病院）、高橋敦史（福島県立
医科大学）、大平弘正（福島県立医科大学）

AIH 分科会で irAE 肝障害の全国調査を行
い、肝生検が施行された 32 例の肝組織検体
を後視的に収集した。HE 染色による組織学
的評価の他、CD4, CD8 の免疫染色を行い、
病型パターンおよびそれらの特徴、CD4,
CD8 の分布について検討した。

A. 研究目的

近年、がん患者に対する免疫チェックポ
イント阻害薬治療の普及に伴い、従来の薬物性
肝障害とは全く異なる病態で、免疫関連有害
事象(irAE)と称される肝障害症例が増加し
ている。現在使用されている免疫チェックポ
イント阻害薬は CTLA4, PD-1, PD-L1 を標的
としており、これらの分子は生体内の免疫寛
容の維持に重要な役割を果たすため、免疫チ
ェックポイント阻害薬の使用により免疫均
衡が破綻し、肝障害をはじめとする臓器障害
をきたす⁸⁾しかし、その病態は多様であり、
その組織像も非特異的な所見の組み合わせ
からなり、診断価値の高い特異的組織所見は
見いだされておらず、組織学的診断基準も策
定されていない。今回、全国から irAE 肝障
害の肝生検を収集し、病理学的解析を行った。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

irAE 肝障害の全国調査（アンケート調査）
に関しては研究責任者所属の福島県立医科
大学にて倫理審査はすでに承認を得ており
（一般 2019-137）、金沢大学でも医学倫理委
員会にて審査済みである。使用する病理検体
試料は、病理検査用に採取された病理検体
を使用するものであり、研究の遂行にあたり提
供者にあらたな侵襲や不利益が発生するこ
とはない。また試料はすべて匿名化にて管理
し、個人が特定できないよう、十分配慮し匿
名性を守る。試料およびデータの保存につい
ては、金沢大学の研究活動不正行為等防止規
程を遵守する。

C. 研究結果

組織学的評価：病態を形成する組織所見
の程度を表 1 に示す。中心静脈周囲性帯状

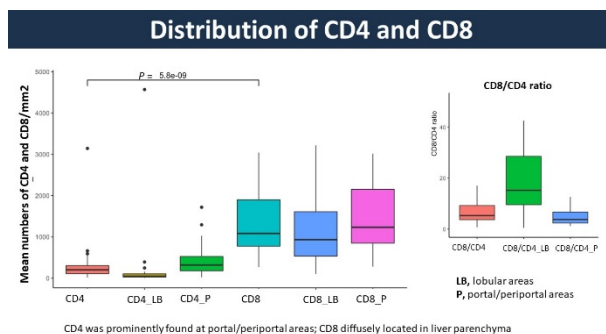
壊死 18.8%, 胆汁鬱滞 9.4%, 肉芽腫 21.9%に見られ、脂肪沈着も高頻度に出現していた。自己免疫性肝炎の特徴である形質細胞の浸潤はほとんどなく、好酸球浸潤も目立たない傾向がある。線維化はほとんどなく、純粋な急性疾患であることを示唆する。パターンとしては汎小葉性～中心静脈周囲性の急性肝炎型が56%を占め、形態的に慢性肝炎様の症例も1例見られた。

表 1

Histological features *, n (%)	Common histological pattern, n (%)		
Centrilobular necrosis	6/32 (18.8)	Acute hepatitis	18/32 (56.25)
Cholestasis	3/32 (9.4)	Panlobular	8/32 (25)
Steatosis, grade 0/1/2/3	21 (65.6)/ 9 (28.1)/2 (6.3)/0	Centrilobular necrosis	5/32 (15.6)
Granuloma/microgranuloma	7/32 (21.9)	Resolving acute hepatitis	5/32 (15.6)
Cholangitis, grade 0/1/2	0 /1 (3.1)/0	Simple steatosis	5/32 (15.6)
Plasma cell infiltration, score 0/1/2/3	31 (96.9) /1 (3.1) /0/0	Bland cholestasis	3/32 (9.4)
Eosinophil infiltration, score 0/1/2/3	20 (62.5)/11 (34.4)/0 /1(3.1)	Non specific reactive change	3/32 (9.4)
Fibrosis, stage F0/1/2/3/4	31 (96.9)/0/1/0/0	Granulomatous hepatitis	2/32 (6.3)
Activity grade, A0/1/2/3	9/13/5/5	Chronic hepatitis	1/32 (3.1)
Mean number of CD8/mm ²	1310.8 ± 808.4	Mean CD8/CD4 ratio (range)	6.5 (0.73 – 17.1)
Portal and periportal areas	1473.2 ± 840.1		
Lobular areas	1148.4 ± 869.1		
Mean number of CD4/mm ²	332.1 ± 546.8		
Portal and periportal areas	444.4 ± 387		
Lobular areas	219.8 ± 811		

CD4, CD8 陽性細胞の評価：CD4 陽性細胞に比べ、CD8 陽性細胞が優位に見られ、表1のごとく陽性細胞数としては小葉内に比し、門脈域およびその周囲で優位に見られた。CD8/CD4 比では平均 6.5(range 0.73-17.1)であり、図1の如く CD8/CD4 比は門脈域よりは小葉内での格差がより顕著であった。

図 1



D. 考察

免疫チェックポイント阻害剤による irAE の

病態発生機序として、免疫寛容の破綻による自己免疫現象が想定でき、自己免疫性肝炎やGVHDに類似する病態が推測される。しかし、irAE 肝障害の組織像は自己免疫性肝炎、GVHD よりは通常薬物性肝障害に近い組織像であり、自己免疫性肝炎様の慢性肝炎像を示す症例はごく一部のみであった。また、特徴的な所見として形質細胞浸潤が少ないことが挙げられ、病理診断の一助となりうる。また、肉芽腫性病変や胆管病変も見られる症例があり、原発性胆汁性胆管炎や薬物性肝障害との類似性も伺われ、病態形成における類似性が示唆される。また、CD4 に比して CD8 陽性 T リンパ球の浸潤が多いことが報告されており、CD8/CD4 比が自己免疫性肝炎に比し有意に高値であるが知られている。今回の検討でもその傾向は確認でき、特に小葉内での CD8/CD4 比が高いことが明らかとなった。

E. 結論

今回の irAE 肝障害の組織学的検討により、以下の特徴が明らかとなった。

- ・組織学的多様性
- ・実質内 CD4/CD8 比が特に高い
- ・形質細胞浸潤が少ない

F. 研究発表

1. 論文発表

①Kazuhito Kawata, Kenichi Harada et al. The ursodeoxycholic acid response score predicts pathological features in primary biliary cholangitis. *Hepatol Res* 51(1)80-89 2021

②Takeshi Okanoue, Kenichi Harada et al. Artificial intelligence/neural network system for the screening of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 51 554-569, 2021

③Kosuke Ishida , Kenichi Harada et al.
Restorative effect of adipose tissue-
derived stem cells on impaired
hepatocytes through Notch signaling in
non-alcoholic steatohepatitis mice.

Stem Cell Res 54 102425 2021

④Guiqiang Wang, Kenichi Harada et al.
The Asian Pacific Association for the
Study of the Liver clinical practice
guidance: the diagnosis and management
of patients with autoimmune hepatitis.

Hepatol Int 15 223-257, 2021

⑤Takeshi Okanoue, Kenichi Harada et
al. Efficacy and safety of apararenone
(MT - 3995) in patients with
nonalcoholic steatohepatitis: A

randomized controlled study. Hepatol
Res 51 943-956, 2021

⑥Kenta Takahashi, Kenichi Harada et
al. Notch - Hes1 signaling activation in
Caroli disease and polycystic liver
disease. Pathol Int, 71 521-529, 2021

⑦Jindan Sheng, Kenichi Harada et al.
Treatment of Retinoblastoma 1-Intact
Hepatocellular Carcinoma With Cyclin-
Dependent Kinase 4/6 Inhibitor
Combination Therapy. Hepatology 74(4)
1971-1993 2021

⑧Hiep Nguyen Canh, Kenichi Harada et
al. Diversity in cell differentiation,
histology, phenotype and vasculature of
mass-forming intrahepatic
cholangiocarcinomas. Histopathology 79
731-750 2021

⑨Kenichi Harada. Pathogenesis: Viral
Infection Ed. Masaki Nio Introduction
to Biliary Atresia. Springer Japan 2021
P47-54

2. 学会発表

①原田憲一 自己免疫性肝炎と類縁疾患
第110回日本病理学会総会 京王プラザホ
テル 2021年4月22日-24日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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

研究協力者 釘山有希 長崎医療センター肝臓内科 医師

原発性胆汁性胆管炎 (Primary Biliary Cholangitis : 以下 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候群/肝炎型 PBC が存在する。肝炎型 PBC は、PBC 単独よりも肝硬変、肝不全への急激な進行が報告されている一方で、UDCA に加え PSL や免疫抑制剤の投与により病態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。明確に分類するのは難しいことが多く、PBC と診断された患者において、肝逸脱酵素 (AST、ALT) 高値が目立つ症例では、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が、投与のタイミングは様々であり、長期的な効果・予後については不明確である。副作用の問題もあり、ステロイド適応症例については検討課題である。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で PBC の全国調査をもとに、診断時および最終観察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使用にかかわる因子の検討を行い、実臨床における「肝炎型 PBC」の臨床像、ステロイドの治療効果を明らかにする。

共同研究者

小森 敦正 (長崎医療センター)

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。

B. 研究方法

研究デザイン：後向き観察研究(生体試料を用いない探索的研究)

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。

調査項目：

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%, TP, 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)

⑤転帰 (最終転帰、転帰日)

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
(検討①)

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 (検討①)

PSL 投与群の診断時および最終観察時に
おける患者背景の解析 (検討②)

(倫理面への配慮)

本研究は、新たに試料・情報を取得する
ことはなく、既存情報のみを用いて実施す
る研究であるため、研究対象者から文書ま
たは口頭による同意は得ない。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) する。

C. 研究結果

検討①

第 16 回新規登録症例 (2004-2015 年に診
断された新規登録症例： 1416 例のうち、
血液検査データ、その他調査項目に欠損の
ない 914 症例) において、PSL 使用例は 67
例 (7.3%) であった。また、AIH の合併、他
の自己免疫性疾患の合併はそれぞれ、
1.5%、4.6% であった。ALT $>2 \times \text{ULN}$ 154 例
(16.8%)、 $>5 \times \text{ULN}$ 29 例 (3.2%) であった。

多変量解析において、PSL 使用に寄与す
る因子として、若年 ($P < 0.001$)、黄疸あり
($P = 0.045$)、ALT 高値 ($P = 0.039$)、Alb 低値
($P = 0.027$)、AIH あり ($P < 0.001$)、他の自己
免疫性疾患あり ($P < 0.001$) が抽出された。

検討②

第 16 回全国調査新規登録症例 PSL 投与群
($n = 67$) において、最終診断時には診断時に
比して、有意に AST (< 0.0001)、
ALT (< 0.0001)、T-Bil (0.0011)、

ALP (< 0.0001) 低下を認めた。また、有意に
黄疸 (< 0.0001)、浮腫 (0.0416)、静脈瘤
(0.0416) の改善を認めた。

D. 考察

今回は新規登録例で検討を行ったため、
PSL 使用・非使用例での累積生存率や、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

PBC の全国調査に登録された多数例にお
いて、PSL 使用の頻度は低いものの、ALT 高
値、若年、黄疸あり、Alb 低値の症例で PSL
を使用している傾向にあった。また、PSL
投与後は AST、ALT、T-Bil、ALP 低下、黄
疸、浮腫、静脈瘤の改善を認めた。

「肝炎型 PBC」に対する、実臨床における
PSL 使用状況を過去の PBC 全国調査結果を
用いて解析することは、臨床指針策定に有
用である。

長期観察例における治療効果や予後につ
いて、さらなる検討が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

第 44 回日本肝臓学会西部会

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

国際 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：我々とケンブリッジ大学の主導で、欧米人と東アジア人（PBC 患者 10,516 症例、健常対照者 20,772 例）の PBC-GWAS-国際メタ解析を実施し、新規疾患感受性遺伝子領域 20 ヶ所を含む計 60 ヶ所の PBC 疾患感受性遺伝子領域を同定した。また、ミラノ大学との共同研究で、X 染色体の PBC-GWAS-国際メタ解析を実施し、女性に自己免疫疾患が高頻度に発症することの原因となる super enhancer 領域を同定した。PBC 疾患感受性遺伝子は、集団（人種）間である程度の相違はあるものの、そのほとんどは自然免疫～抗原提示細胞～T 細胞～B 細胞の活性化に関連する共通した免疫経路上に存在することも確認された。同定された疾患感受性遺伝子を用いた in silico drug efficiency screening により、ベザフィブラートを含む複数の既存の治療薬が候補薬剤として選択されたが、PBC に最も有効とされているウルソデオキシコール酸は、この方法では候補薬剤としては選択されず、ウルソデオキシコール酸は、上記疾患発症経路上には治療標的が存在しないことが示唆された。また、ゲノム編集などの最新の分子生物学的手法を用いて、各々の疾患感受性遺伝子領域の中に多数存在する一塩基多型 (SNP) の中から、実際に PBC 発症に関与する causal variant と、causal variant により遺伝子の発現変化が生じる effector gene を同定した。

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 唐津赤十字病院
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) - GWAS の国際共同研究、post-GWAS 解析から、遺伝因子を介した PBC の疾患発症の分子機構、疾患発症経路の全貌を明らかとする。また、トランスクリプトームとの統合解析により、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 約 3,000 症例の GWAS データ、欧米人約 8,000 症例、中国人約 1,200 症例の GWAS 頻度情報、日本人 PBC 肝生検組織 (PBC 100 症例、CHC 20 症例、健常人 5 例) のトランスクリプトーム情報、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、*in silico* drug efficiency screening, 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・進展に関す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④)。

・同定された疾患感受性遺伝子を用いた *in silico* drug efficiency screening により、ベザフィブラートを含む複数の既存の治療薬が候補薬剤として選択されたが、PBC に最も有効とされているウルソデオキシコール酸は、この方法では候補薬剤としては選択されず、ウルソデオキシコール酸は、前記疾患発症経路上には治療標的が存在しないことが示唆された (論文④)。

・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が示唆された (論文⑤)。

・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⑥)。

・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、chr. 6q27 領域の疾患感受性遺伝子 rs9459874 と rs1012656 が順に *CCR6*, *FGFR10P* の causal variant であることが明らかとなった (論文①⑦)。

D. 考察

世界最大規模のPBC-GWAS国際共同研究により、PBCの発症や進展に関連したX染色体を含む多数の遺伝子領域（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の同定も可能となった。これらの解析データと公開データベースの情報とを統合することにより、PBCの疾患発症経路、治療標的が明らかとなった。

今後は、PBC症例の経時的臨床情報、GWAS情報、肝生検組織及び末梢血のトランスクリプトーム（RNA-seq）情報を統合して、①分子病態に基づくPBCの新たな病型分類の確立、②現在の標準的治療法に抵抗して肝硬変、肝不全に進行する予後不良症例の治療標的の同定、③PBCの発症や予後予測に関する数理モデルの作成、などを目的として国内外での多施設共同研究を継続する予定である

E. 結論

本、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の協力により、PBC-GWAS国際共同研究の成果が実りつつあり、今後は、さらなるPBC病態の解明、治療標的の同定が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

①Hitomi Y, Aiba Y, Ueno K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Yasunami M, Gervais O, Ito M, Cordell HJ, Mells GF, Nagasaki M, Tokunaga K, Tsuiji M, Nakamura M. rs9459874 and rs1012656 in CCR6/FGFR10P confer susceptibility to primary biliary cholangitis. *J Autoimmun.* 2022 Jan; 126:102775.

②Kakuta Y, Iwaki H, Umeno J, Kawai Y, Kawahara M, Takagawa T, Shimoyama Y, Naito T, Moroi R, Kuroha M, Shiga H, Watanabe K, Nakamura S, Nakase H, Sasaki M, Hanai H, Fuyuno Y, Hirano A, Matsumoto T, Kudo H, Minegishi N, Nakamura M, Hisamatsu T, Andoh A, Nagasaki M, Tokunaga K, Kinouchi Y; MENDEL study group, Masamune A. Crohn's disease and early exposure to thiopurines are independent risk factors for mosaic chromosomal alterations in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis.* 2021 Nov 9; jjab199. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab199. Online ahead of print. PMID: 34751398

③Aibara N, Ohyama K, Nakamura M, Nakamura H, Tamai M, Kishikawa N, Kawakami A, Tsukamoto K, Nakashima M, Kuroda N. Investigation of immune complexes formed by mitochondrial antigens containing a new lypoylated site in sera of primary biliary cholangitis patients. *Clin Exp Immunol.* 2021 Jun; 204(3):335-343.

④Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, Darlay R, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Nishida N, Khor SS, Gervais O, Kawai Y, Nagasaki M, Tokunaga K, Tang R, Shi Y, Li Z, Juran BD, Atkinson EJ, Gerussi A, Carbone M, Asselta R, Cheung A, de Andrade M, Baras A, Horowitz J, Ferreira MAR, Sun D, Jones DE, Flack S, Spicer A, Mulcahy VL, Byan J, Han Y, Sandford RN, Lazaridis KN, Amos CI, Hirschfield GM, Seldin MF, Invernizzi P, Siminovitch KA, Ma X, Nakamura M, Mells GF; PBC Consortia; Canadian PBC

Consortium; Chinese PBC Consortium; Italian PBC Study Group; Japan-PBC-GWAS Consortium; US PBC Consortium; UK-PBC Consortium. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis. Novel risk loci and candidate drugs. *J Hepatol*, 2021 Sep; 75(3):572-581.

⑤Asselta R, Paraboschi EM, Gerussi A, Cordell HJ, Mellis 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 M, Hirschfield G, Siminovitch KA; Canadian-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*. 2021 Jun; 160(7):2483-2495

⑥Gervais 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*. 2021 Aug; 29(8):1282-1291.

⑦Hitomi Y, Aiba Y, Kawai Y, Kojima K, Ueno K, Nishida N, Kawashima M, Gervais O, Khor SS, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M, Tsuiji M. rs1944919 in chromosome 11q23.1 and its effector genes *COLCA1/COLCA2* confer susceptibility to primary biliary cholangitis. *Sci Rep*, 2021 Feb25;

11(1):4557

2. 学会発表

- ①Ueno K, Hitomi Y, Aiba Y, Olivier Gervais, Kawai Y, Seik-Soon Khor, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Transcriptome and GWAS identified rs2238678 as a critical SNP for eosinophilia in primary biliary cholangitis. ASHG2021. Web, 2021.10.18-21.
- ②Olivier Gervais, Ueno K, Kawai Y, Hitomi Y, Aiba Y, Ueta M, Nakamura M, Tokunaga K, Nagasaki M. Applying the regional heritability mapping method to primary biliary cholangitis in the Japanese population. ASHG2021. Web, ASHG2021. 2021.10.18-21.
- ③Hitomi Y, Aiba Y, Kawai Y, Kojima K, Ueno K, Nishida N, Kawashima M, Olivier Gervais, Seik-Soon Khor, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M, Tsuiji M. rs1944919 on human chromosome 11q23.1 and its effector genes *COLCA1* and *COLCA2* confer susceptibility to primary biliary cholangitis. ASHG2021. Web, 2021.10.18-21.
- ④Hitomi Y, Aiba Y, Kawai Y, Kojima K, Ueno K, Nishida N, Kawashima M, Olivier Gervais, Seik-Soon Khor, Nagasaki M, Tokunaga K, Tsuiji M, Nakamura M. *COLCA1* and *COLCA2*, the effector genes driven by rs1944919 in primary biliary cholangitis (PBC) susceptibility locus chromosome 11q23.1 in the Japanese population. APASL STC 2021. 大阪(Web), 2021.09.02-03.
- ⑤Hitomi Y, Aiba Y, Tsuiji M, Nakamura

M. Identification of the primary functional variants in primary biliary cholangitis susceptibility gene

CCR6/FGFR10P. 第 50 回日本免疫学会総会. 奈良, 2021. 12. 08-10.

⑥相葉佳洋, 植野和子, 人見祐基, 伊東正博, 小森敦正, 橋元 悟, 戸次鎮宗, 阿比留正剛, 長岡進矢, 八橋 弘, 中村 稔. 肝組織アレイデータに基づいた日本人原発性胆汁性胆管炎の疾患感受性遺伝子 POU2AF1 とその関連遺伝子の解析. 第 58 回日本消化器免疫学会総会. 京都, 2021. 07. 02.

⑦相葉佳洋, 植野和子, 人見祐基, 西田奈央, 下田慎治, 小森敦正, 橋元 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おける疾患感受性遺伝子 POU2AF1 とその関連遺伝子の解析. 第 57 回日本肝臓学会総会. 札幌, 2021. 06. 18.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

小児期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 草野弘宣 久留米大学医学部病理学教室 講師
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

研究要旨：門脈血行異常症分科会は、主に成人を対象に研究を行ってきたが、新たに小児期の門脈血行異常症も対象に加え研究を開始した。昨年度から Fontan 関連肝疾患 (FALD) を研究対象に加え検討を行った。FALD は肝うっ血を基盤に肝病変が進展し、肝硬変に至り肝細胞癌を合併する。この病態と自然史はバッドキアリ症候群 BCS と類似する点が多く、FALD の研究は BCS の病態解析にも資すると考えられる。

研究目的は、FALD 患者の診療指針・ガイドラインを作り、患者の QOL の向上を図ることである。本分科会では考藤達哉が中心となり FALD 研究を進めている。考藤は国立国際医療研究センター国際研究開発費・重点研究班 (FALD-J) 班長であり、FALD-J と共同で作業を進めている。本分科会における役割分担については、疫学調査は主として大藤さところが、病理・病態解析は鹿毛政義と草野弘宣が担当している。本報告書では、FALD の病理・病態解析の結果について報告する。

1. FALD の肝生検組織の病理学的検討結果

FALD 症例 21 例の針肝生検を病理組織学的に検討した。全ての症例にうっ血性肝線維化が認められた。酸化ストレスマーカーの 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の免疫組織化学的検討では、半数の症例に肝細胞の 8OHdG の強発現が観察された。

2. マウスうっ血肝モデルの樹立と病態研究

マウスを用いて部分下大静脈結索を行い、うっ血性肝線維化モデルを作成した。病理学的検索結果、うっ血性肝線維化が生じ、肝細胞の過形成結節や肝細胞癌の発生が観察された。その病態について、うっ血肝では毛細血管化肝類洞内皮細胞が誘導され、shingosine-1-phosphate がうっ血性肝線維化/肝細胞癌を惹起する可能性が示唆された。

今回の検討で、うっ血肝の病態や進展における酸化ストレスの関与が示唆された。今後更に症例を集積して、うっ血性肝疾患の病理学的解析を進める予定である。

A. 研究目的

研究目的は、本邦におけるうっ血性肝疾患、すなわちバッドキアリ症候群（BCS）ならびに Fontan 関連肝疾患（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。

FALD を研究対象に取り上げた理由は、FALD は肝うっ血を基盤に肝病変が進展し、肝硬変に至り肝細胞癌を合併する。FALD の病態と自然史は BCS と類似する点が多く、FALD の研究は BCS の病態解析にも資すると考えられる。つまり FALD の研究は本分科会の研究対象疾患である BCS の病態解析に資するであろうとの判断に依る。

B. 研究方法

本分科会では考藤達哉が中心となり FALD 研究を進めている。考藤は国立国際医療研究センター国際研究開発費・重点研究班（FALD-J）（平成 30 年—継続中）班長であり、FALD-J と共同で研究を進めている。本分科会における役割分担については、疫学調査は主として大藤さところが、病理・病態解析は鹿毛政義と草野弘宣が担当している。本報告書では、FALD の病理・病態解析の結果について報告する。

今年度は、分担研究として次の 2 つの課題と取り組んだ。

2. FALD の肝生検組織の病理学的検討

FALD-J で収集された 21 例の FALD の針肝生検症例を病理組織学的に検討した。さらに、うっ血肝の線維化や肝細胞癌の病態形成における酸化ストレスに着目して、肝組織を対象に、酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の免役組織化学的検討を行った。

2. マウスうっ血肝モデルの樹立と病態研究

マウスを用いて部分下大静脈結索（pIVCL）を行い、うっ血性肝線維化モデルを作成し、ジエチルニトロサミン併用によりうっ血性肝癌モデルを作成した。肝類洞内皮細胞（LSEC）の関与および肝線維化腫瘍増殖に関与する shingosine-1-phosphate (S1P) に着目し、肝内 S1P を質量分析で評価した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、国立国際医療研究センター並びに大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. FALD の肝生検組織の病理学的検討結果

すべての症例にうっ血性肝線維化が観察され、その程度は症例により異なった。但し、うっ血性肝硬変は認めなかった。

肝組織の 8OHdG の免役組織化学の発現結果は、肝細胞の 8OHdG の発現の強度や肝小葉における発現肝細胞の分布は症例により異なった。21 症例中 11 例に、肝細胞の 8OHdG の強発現が観察された。

2. マウスうっ血肝モデルの研究結果

pIVCL 直後より門脈圧/下大静脈圧は上昇した。その後うっ血性肝線維化が生じ、さらに肝線維症を背景に肝細胞の過形成結節や肝細胞癌の発生が観察された。その病態について、うっ血肝では毛細血管化 LSEC が誘導され、S1P がうっ血性肝線維化/肝細胞癌を惹起することを明らかにした。

D. 考察

BCS では、肝病変の進展はうっ血によって惹起され、うっ血肝、肝線維症、さらにうっ血性肝硬変に至る。さらに BCS の特徴としてうっ血性肝硬変に高率に肝細胞癌を

合併することが報告されている。FALD については、BCS との病態や自然史の類似性は理解されているが、その詳細は不明である。今後本分科会で取り組まれている FALD の疫学調査により、本邦の FALD 患者の実態が明らかにされると期待される。他方、解明すべき病理学的課題も FALD には少なくない。FALD 肝病理組織学像については、すでに報告がある。今回の FALD-J で収集された肝生検組織の検討では、種々の程度に進行したうっ血性肝線維化が確認された。

FALD の臨床上重要な問題点として肝細胞癌の合併があるが、発がん機序については不明である。近年発癌機序として、長期間のうっ血により、肝細胞の壊死と再生が繰り返される過程で、何らの発がん物質が関与し、発がんが惹起されるのではないかと推察されている。ただし発がん物質は発見されていない。我々はかつて、BCS の発がん機序のひとつの要因として酸化ストレスに着目し、BCS の肝生検組織を対象に 8-OHdG の免役組織化学を行った。その結果は対照の C 型慢性肝炎に比して BCS では 8-OHdG を強い発現する症例が多かった。今回の FALD の肝組織においても約半数の症例において 8-OHdG の強発現が観察された。8-OHdG は活性酸素種に DNA が酸化損傷を受けて生成される物質の 1 つ酸化ストレスマーカーである。酸化ストレスは、生体内の酸化種と抗酸化システムのバランスが崩れ、酸化反応が優位になっている状態であり、がんの発生において酸化ストレスがその要因なりうるということが報告されている。今回検討した FALD のうっ血肝では酸化ストレスが亢進している可能性が示された。FALD の病態形成や肝発癌に酸化ストレスが関与する可能性が示された。

マウスを用いたうっ血肝の実験モデルでは興味深い結果が得られた。発癌物質のジ

エチルニトロサミンを投与した個体のみならず投与していない個体においても、肝細胞癌ないしは肝細胞癌に類似する病変が観察された。肝うっ血単独の要因により発癌が惹起されること可能性が示唆された。その病態について、今回の研究により慢性うっ血は肝類洞内皮細胞の毛細血管化を介して肝線維化および肝細胞癌を促進する可能性が示された。今後酸化ストレスの視点から FALD の病態形成や発癌機序の解明にアプローチしたい。

E. 結論

今後より多くの FALD 症例について病理学的検討を行い、うっ血肝から肝細胞合併に至る自然史と肝発癌機序の解明に取り組みたい。

<参考文献>

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 鹿毛政義、古市好宏、大藤さところ、隈部力、草野弘宣、近藤礼一郎、矢野博久、緒方俊郎、江森啓悟、井上博人、黒松亮子、於保和彦、田中篤。【肝の希少疾患】特発性門脈圧亢進症。消化器・肝臓内科 2021;9(5):555-566.

2) Kawai H, Osawa Y, Mtasuda M, Tsunoda T, Yanagida K, Hishikawa D, Okawara M, Sakamoto Y, Shimagaki T, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S, Hashi K, Doi H,

Mori T, Yamazoe T, Yoshio S, Sugiyama M, Okuzaki D, Komatsu H, Inui A, Tamura-Nakano M, Oyama C, Shindou H, Kusano H, Kage M, Ikegami T, Yanaga K, Kanto T*. Sphingosine-1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of congestive hepatopathy. Hepatology.

2021Dec2. doi:10.1002/hep.32256.

3) Shukla A, Shreshtha A, Mukund A, Bihari C, Eapen CE, Han G, Deshmukh H, Cua IHY, Lesmana CRA, Al Meshtab M, Kage M, Chaiteeraki R, Treeprasertsuk S, Giri S, Punamiya S, Paradis V, Qi X, Sugawara Y, Abbas Z, Sarin SK. Budd-Chiari syndrome: consensus guidance of the Asian Pacific Association for the study of the Liver (APASL). Hepatol Int. 2021 Jun;15(3):531-567.

2. 学会発表

1) 大藤さところ、古市好広、鹿毛政義、田中篤・門脈血行異常症の臨床疫学特性の検討
・第107回日本消化器病学会学術集会・東京Web・2021年4月15日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

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 客員教授
研究協力者 佐々木英之 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 准教授

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

具体的には「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、12施設が小児領域の診療を行っている施設として参加をした。うち5施設から9名の新たな肝外門脈閉塞症症例の症例登録が行われた。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。

共同研究者
佐々木英之（東北大学）

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し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確認できた。12施設が小児領域の診療を行っている施設として参加をした。うち5施設から9名の新たな肝外門脈閉塞症症例の症例登録が行われた。

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、門脈血行異常の定点モニタリングへの参加施設ならびに登録症例の増加を果たすことができた。今後はさらに登録症例の集積に努めるとともに、追跡

情報についても登録していくことで、小児期発症の門脈血行異常についての実態を解明していくことが肝要である。

E. 結論

小児期発症の門脈血行異常症について「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班との連携した研究活動により、当該疾患の実態把握に必要な、より悉皆性を高めた形での研究を行うことができた。さらに良好な移行期医療体制構築のために、必要な情報集積が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
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	大藤さとし	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	東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野	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では、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 システムで登録中である。2019 年に調査を開始し、現時点での登録数は合計 127 人（IPH：47 人、EHO：29 人、BCS：51 人）である。2022 年以降も登録を継続し、門脈血行異常症患者のデータベースを構築し、臨床疫学特性をモニタリングしていく。

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」に従って実施した。全国の心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科 11, 162 科から病床規模別に層化無作為抽出法にて 3, 557 科（32%）を選定して、2021 年 3 月に一次調査を開始した。一次調査の調査

内容は、2018年から2020年の期間に、当該診療科を受療したFontan術後の患者数および性別である。1,667科から返送があり（回収率47%）、うち「Fontan術後の患者あり」と回答したのは245施設で、報告患者数は男性3,460人、女性2,590人であった。一次調査の回答を元に推計したFontan術後の受療患者数は、2018年～2020年の3年間で28,300人（95%信頼区間：7,000人～49,600人）、2020年の1年間で15,600人（95%信頼区間：8,000人～23,200人）であった。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、二次調査個人票を送付し、カルテ番号の末尾が偶数の患者について、臨床情報の提供を依頼した。2022年3月末日時点で、147施設から、男性578人、女性498人の二次調査票の返送を得た。2022年度には、これらの集計解析を行い、わが国におけるFALDの推計患者数および臨床疫学特性を明らかにする。

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、高橋 悠（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、藤 智和（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、嶋田 圭太（熊本大学小児外科・移植外科）、鈴木 光幸（順天堂大学小児科）、井上 淳（東北大学病院消化器内科）、永井 英成（東邦大学医療センター大森病院）、小川 浩司（北海道大学病院消化器内科）、矢本 真也（静岡県立こども病院）、寺井 崇二、横山 純二（新潟大学医歯学総合病院消化器内科）、横山 圭二（福岡大学病院消化器内科学）、加藤 直也、近藤 孝行（千葉大学医学部附属病院消化器内科学）、竹原 徹郎、阪森 亮太郎（大阪大学医学部附属病院消化器内科学）、飯島 尋子、西村 貴士（兵庫医科大学病院消化器内科学）、加川 建弘、家田 さつき（東海大学医学部附属病院消化器内科学）、高原 武志、内田 雄一郎（藤田医科大学消化器内科学）、石川 剛、西村 達朗（山口大学大学院医学系研究科消化器内科学）、山門 亨一郎、小林 薫（兵庫医科大学放射線医学）、柿坂 啓介（岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野）

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) 協力医療機関において、2016年以降に初めて門脈血行異常症と診断された者 (他院からの紹介患者も含む) について、Viedoc 4 を通じた EDC システムにより、以下の情報を入力して、患者情報の登録を行う。

登録時の入力項目: 診断名、性別、生年月、発症日、診断日、身長、体重、家族歴、飲酒、喫煙、輸血・手術・既往歴、確定診断時の症状、各種検査所見 (血液・上部消化管内視鏡・画像所見)、重症度、治療内容など

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

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

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。なお、2020年度までは協力医療機関20施設との多機関共同研究として実施していたが、稀少疾患という特性および EHO は小児発症が多いという特性を踏まえ、3疾患とも十分な登録数の蓄積を達成できるよう、日本小児脾臓門脈研究会や2015年に実施した全国疫学調査で報告患者数が多かった施設に協力依頼を行い、2021年度には合計47施設に協力医療機関を拡大した。

(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、紛失が起らないよう研究責任者、実施分担者の所属施設において厳重に保管する。また、解析の際には情報を総て数値に置き換え、個人が特定できないようにする。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 44 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、調査対象診療科を受療した 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、二次調査個人票を送付し、カルテ番号の末尾が偶数の患者について、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、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) 2020 年度までは 20 施設の協力のもと 48 人（IPH：18 人、EHO：6 人、BCS：24 人）の患者登録を得ていたが、2021 年度に協力医療機関を 47 施設に拡大した結果、2022 年度末の登録数は合計 127 人（IPH：47 人、EHO：29 人、BCS：51 人）となった（図 1）。

登録患者の特性を検討したところ（表 1）、平均年齢は IPH：55.2 歳、EHO：32.8 歳、BCS：47.5 歳、男性は IPH：34%、EHO：54%、BCS：63%を占めた。BMI が 25.0kg/m²以上の肥満者は、IPH：8%、EHO：8%、BCS：27%であり、家庭内同病者は 3 疾患ともいなかった。

登録患者のうち、喫煙習慣ありは、IPH：6%、EHO：3%、BCS：12%、飲酒習慣ありは、IPH：19%、EHO：10%、BCS：20%であった。輸血歴を IPH：13%、EHO：10%に認め、手術歴は IPH：36%、EHO：45%、BCS：20%に認めた（表 2）。

確定診断時の症状として（表 3）、IPH は脾腫を半数に認めたが、EHO は吐血

(31%)、腹痛 (38%) が多かった。BCS は腹水 (36%)、浮腫 (27%)、肝機能異常 (25%) が多かった。

確定診断時の血液検査所見を表 4 に示す。BCS ではビリルビン高値、 γ GTP 高値が他の 2 疾患よりも多かった。

確定診断時の内視鏡所見として (表 5)、食道静脈瘤を IPH : 62%、EHO : 72%、BCS : 63% に認め、胃静脈瘤は EHO で 60% に認めたが、異所性静脈瘤を認めたものはわずかであった。

2) 11,162 科から 3,557 科 (32%) を抽出し、2021 年 3 月に一次調査を開始した。1,667 科から返送があり (回収率 47%)、うち「Fontan 術後の患者あり」と回答したのは 245 施設で、報告患者数は男性 3,460 人、女性 2,590 人であった。一次調査の回答を元に推計した Fontan 術後の受療患者数は、2018 年~2020 年の 3 年間で 28,300 人 (95%信頼区間 : 7,000 人~49,600 人) であった (表 6)。

また、2020 年の 1 年間に「Fontan 術後の患者あり」と回答したのは 230 施設であり、報告患者数は男性 2,350 人、女性 1,816 人であった。この回答を元に推計した Fontan 術後の受療患者数は、2020 年の 1 年間で 15,600 人 (95%信頼区間 : 8,000 人~23,200 人) であった (表 7)。

2021 年 11 月、一次調査で 2020 年の受療患者「あり」と回答した 230 施設に対して、二次調査を実施した。また、2022 年 2 月には回答のない施設に対して再依頼を行った。2022 年 3 月末日時点で 147 施設から返送を得て (回収率 64%)、男性 578 人、女性 498 人の二次調査票を受領した。2022 年度には、これらの集計解析を行い、わが国における FALD の推計患者数および臨床疫学特性を明らかにする。

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。開始当初は 20 施設の協力の下で実施していたが、登録数の蓄積に向けて 2021 年度より協力施設を 47 施設に拡大したところ、登録が軌道に乗ってきたように感じている。稀少疾患という特性のため、登録数の蓄積には時間を要するが、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ゆる貴重なデータベースとなることが期待される。

実際、現時点での登録者において、暫定的に集計解析を行ったところ、年齢や性別、既往歴、確定診断時の症状など、2015 年に実施した全国疫学調査¹⁾での集計結果と同様の結果が得られている。すなわち、本定点モニタリングシステムで登録された患者が、わが国における門脈血行異常症患者を表している可能性 (代表性) は高いことが示唆される。

2022 年以降も登録を継続し、門脈血行異常症患者のデータベースを構築し、臨床疫学特性をモニタリングしていく予定である。

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

見られることもある。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手法である。

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、47 施設の協力のもと、2019 年より定点モニタリング調査を実施中である。現在、登録がようやく軌道に乗ってきたところであり、2022 年度以降も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。現在、一次調査を終了し、二次調査の集計解析を行っている。一次調査・二次調査の回答内容を元に、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。

<参考文献>

1) Ohfuji S, Furuichi Y, Akahoshi T, Kage M, Obara K, Hashizume M, Matsuura T, Fukushima W, Nakamura Y. Japanese

periodical nationwide epidemiologic survey of aberrant portal hemodynamics. Hepatol Res. 2019;49(8):890-901.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 鹿毛政義、古市好宏、大藤さとこ、隈部力、草野弘宣、近藤礼一郎、矢野博久、緒方俊郎、江森啓悟、井上博人、黒松亮子、於保和彦、田中篤. 【肝の希少疾患】特発性門脈圧亢進症. 消化器・肝臓内科 2021;9(5):555-566.

2. 学会発表

1) 大藤さとこ、古市好広、鹿毛政義、田中篤・門脈血行異常症の臨床疫学特性の検討・第107回日本消化器病学会学術集会・東京 Web・2021年4月15日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. 定点モニタリングシステムの登録状況

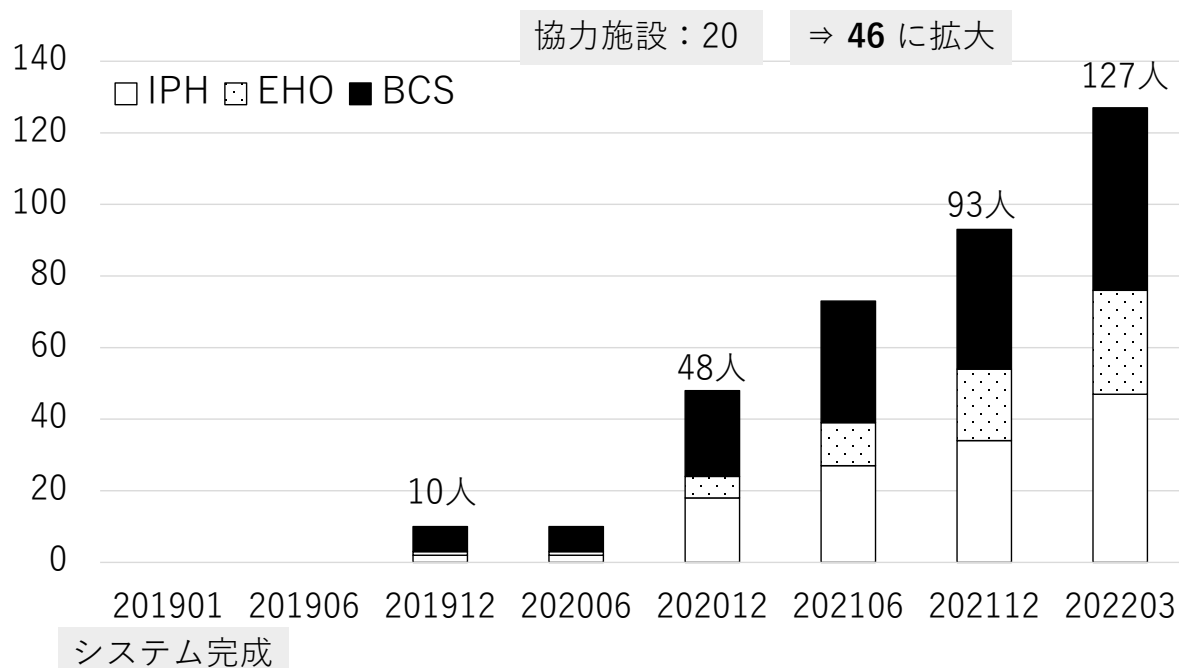


表1. 登録患者の特性

特性		IPH (N=47)	EHO (N=29)	BCS (N=51)
年齢 (歳)	平均±SD	55.2±16.3	32.8±21.0	47.5±18.0
	<20	0	10 (36%)	2 (4%)
	20-39	10 (21%)	7 (25%)	19 (37%)
	40-59	14 (30%)	7 (25%)	16 (32%)
	60+	23 (49%)	4 (14%)	14 (27%)
	欠損値		1	
性別	男性	16 (34%)	15 (54%)	32 (63%)
	欠損値		1	
身長 (cm)	平均±SD	158.8±7.4	151.8±22.9	163.7±9.2
	欠損値	9	4	5
体重 (kg)	平均±SD	64.7±64.3	50.2±20.4	71.4±57.9
	欠損値	9	4	5
BMI (kg/m ²)	平均±SD	25.7±26.2	20.6±4.6	26.9±23.4
	<18.5	6 (16%)	8 (28%)	4 (9%)
	18.5-24.9	28 (76%)	16 (64%)	29 (64%)
	25.0+	3 (8%)	2 (8%)	12 (27%)
	欠損値	9	4	5
家族内同病者	あり	0	0	0

表2. 登録患者の喫煙・飲酒習慣と既往歴

特性		IPH (N=47)	EHO (N=29)	BCS (N=51)
喫煙習慣	なし	25 (53%)	21 (72%)	31 (61%)
	あり	3 (6%)	1 (3%)	6 (12%)
	禁煙中	3 (6%)	1 (3%)	4 (8%)
	不明	16 (34%)	6 (21%)	10 (20%)
飲酒習慣	なし	24 (51%)	20 (69%)	33 (65%)
	あり	9 (19%)	3 (10%)	10 (20%)
	断酒中	6 (13%)	3 (10%)	4 (8%)
	不明	8 (17%)	3 (10%)	4 (8%)
輸血歴	なし	24 (51%)	16 (55%)	37 (73%)
	あり	6 (13%)	3 (10%)	0
	不明	17 (36%)	10 (34%)	14 (27%)
手術歴	なし	19 (40%)	13 (45%)	31 (61%)
	あり	17 (36%)	13 (45%)	10 (20%)
	不明	11 (23%)	3 (10%)	10 (20%)

表3. 登録患者の確定診断時の症状

症状		IPH (N=37)	EHO (N=26)	BCS (N=44)
吐下血	あり	4 (11%)	8 (31%)	2 (5%)
腹水	あり	3 (8%)	2 (8%)	16 (36%)
浮腫	あり	3 (8%)	0	12 (27%)
下肢静脈瘤	あり	1 (3%)	0	1 (2%)
胸腹壁の静脈怒張	あり	1 (3%)	0	2 (5%)
意識障害	あり	1 (3%)	1 (4%)	0
黄疸	あり	3 (8%)	1 (4%)	6 (14%)
肝機能異常	あり	5 (14%)	4 (15%)	11 (25%)
全身倦怠感	あり	0	3 (12%)	6 (14%)
脾腫	あり	17 (46%)	5 (19%)	3 (7%)
腹痛	あり	4 (11%)	10 (38%)	6 (14%)
嘔吐	あり	1 (3%)	3 (12%)	1 (2%)
肝性脳症	あり	1 (3%)	0	0

表 4. 登録患者の確定診断時の血液検査所見

特性		IPH (N=43)	EHO (N=24)	BCS (N=48)
白血球数	平均±SD	4333±1853	7146±4045	6426±2871
ヘモグロビン	平均±SD	11.6±2.5	11.6±2.9	13.3±2.2
血小板	平均±SD	17.2±27.9	18.9±27.1	17.7±10.0
T-Bilirubin	平均±SD	1.5±1.2	1.4±1.2	2.0±1.4
AST	平均±SD	29±12	31±29	36±21
ALT	平均±SD	26±15	32±62	28±17
γ GTP	平均±SD	59±53	49±93	109±94
	欠損値			2
Alubumin	平均±SD	3.9±0.6	3.9±0.7	3.6±0.7
PT%	平均±SD	74±21	76±19	64±24
	欠損値	9	3	8
PT-INR	平均±SD	1.22±0.35	1.20±0.25	1.37±0.37
	欠損値	2	2	3
アンモニア	平均±SD	59±34	45±29	65±44
	欠損値	13	8	16
HBs 抗原	陽性	0	0	0
HBc 抗体	陽性	1 (2%)	0	0
HCV 抗体	陽性	1 (2%)	0	0
抗核抗体	陽性	6 (14%)	4 (17%)	5 (10%)
抗ミトコンドリア抗体	陽性	0	0	0

表 5. 登録患者の確定診断時の上部内視鏡所見

症状		IPH (N=37)	EHO (N=25)	BCS (N=46)
食道静脈瘤	あり	23 (62%)	18 (72%)	29 (63%)
胃静脈瘤	あり	10 (27%)	15 (60%)	10 (22%)
異所性静脈瘤	あり	2 (5%)	1 (4%)	1 (2%)
門脈圧亢進症性胃腸症	あり	10 (27%)	5 (20%)	6 (13%)

表6. 2018年～2020年におけるFontan術後患者の推計患者数（一次調査）

診療科		施設数					男（2018-2020）		女（2018-2020）	
		対象	調査	抽出率	回収	回収率	報告患者数	推定患者数	報告患者数	推定患者数
1 小児科	大学医学部付属病院	135	135	100.0%	84	62.2%	726	1167	521	837
	500床以上の一般病院	211	211	100.0%	135	64.0%	537	839	457	714
	400～500床の一般病院	226	180	79.6%	112	62.2%	51	103	34	69
	300～399床の一般病院	358	143	39.9%	86	60.1%	29	121	22	92
	200～299床の一般病院	296	59	19.9%	36	61.0%	0	0	3	25
	100～199床の一般病院	656	131	20.0%	61	46.6%	2	22	5	54
	99床以下の一般病院	656	33	5.0%	21	63.6%	0	0	1	31
	特別階層病院	26	26	100.0%	15	57.7%	383	664	302	523
	小計	2,564	918	35.8%	550	59.9%	1728	2915	1345	2345
2 小児科	大学医学部付属病院	74	74	100.0%	45	60.8%	1	2	2	3
	500床以上の一般病院	76	76	100.0%	38	50.0%	0	0	0	0
	400～500床の一般病院	43	35	81.4%	14	40.0%	0	0	0	0
	300～399床の一般病院	38	16	42.1%	5	31.3%	0	0	0	0
	200～299床の一般病院	36	12	33.3%	6	50.0%	0	0	0	0
	100～199床の一般病院	38	12	31.6%	3	25.0%	26	329	30	380
	99床以下の一般病院	30	8	26.7%	3	37.5%	0	0	0	0
	特別階層病院	3	3	100.0%	1	33.3%	0	0	0	0
	小計	338	236	69.8%	115	48.7%	27	331	32	383
3 循環器科	大学医学部付属病院	130	130	100.0%	53	40.8%	97	238	61	150
	500床以上の一般病院	221	221	100.0%	93	42.1%	91	216	50	119
	400～500床の一般病院	246	196	79.7%	75	38.3%	6	20	7	23
	300～399床の一般病院	428	171	40.0%	64	37.4%	8	54	6	40
	200～299床の一般病院	431	86	20.0%	34	39.5%	844	10699	552	6997
	100～199床の一般病院	1309	130	9.9%	36	27.7%	0	0	0	0
	99床以下の一般病院	1079	53	4.9%	11	20.8%	0	0	0	0
	特別階層病院	5	5	100.0%	3	60.0%	166	277	134	223
	小計	3849	992	25.8%	369	37.2%	1212	11503	810	7552
4 心臓血管外科	大学医学部付属病院	108	108	100.0%	60	55.6%	100	180	97	175
	500床以上の一般病院	180	180	100.0%	98	54.4%	102	187	55	101
	400～500床の一般病院	141	112	79.4%	52	46.4%	0	0	0	0
	300～399床の一般病院	159	63	39.6%	27	42.9%	0	0	0	0
	200～299床の一般病院	98	19	19.4%	9	47.4%	0	0	0	0
	100～199床の一般病院	178	18	10.1%	6	33.3%	29	860	27	801
	99床以下の一般病院	94	5	5.3%	1	20.0%	0	0	0	0
	特別階層病院	5	5	100.0%	3	60.0%	0	0	0	0
	小計	963	510	53.0%	256	50.2%	231	1225	179	1077
5 消化器科	大学医学部付属病院	120	120	100.0%	78	65.0%	211	325	184	283
	500床以上の一般病院	209	209	100.0%	87	41.6%	33	79	28	67
	400～500床の一般病院	225	179	79.6%	79	44.1%	11	31	6	17
	300～399床の一般病院	374	150	40.1%	57	38.0%	6	39	5	33
	200～299床の一般病院	370	74	20.0%	27	36.5%	1	14	0	0
	100～199床の一般病院	1156	115	9.9%	33	28.7%	0	0	0	0
	99床以下の一般病院	989	49	5.0%	14	28.6%	0	0	1	71
	特別階層病院	5	5	100.0%	2	40.0%	0	0	0	0
	小計	3448	901	26.1%	377	41.8%	262	488	224	471
合計	11162	3557	31.9%	1667	46.9%	3460	16465	2590	11828	

男女合計の推計患者数：28,300人（95%信頼区間：7,000人～49,600人）

表7. 2020年におけるFontan術後患者の推計患者数（一次調査）

診療科		施設数					男（2020）		女（2020）	
		対象	調査	抽出率	回収	回収率	報告患者数	推定患者数	報告患者数	推定患者数
1	大学医学部付属病院	135	135	100.0%	84	62.2%	538	865	409	657
小	500床以上の一般病院	211	211	100.0%	135	64.0%	487	761	401	627
児	400～500床の一般病院	226	180	79.6%	112	62.2%	47	95	33	67
科	300～399床の一般病院	358	143	39.9%	86	60.1%	25	104	22	92
	200～299床の一般病院	296	59	19.9%	36	61.0%	0	0	3	25
	100～199床の一般病院	656	131	20.0%	61	46.6%	2	22	5	54
	99床以下の一般病院	656	33	5.0%	21	63.6%	0	0	1	31
	特別階層病院	26	26	100.0%	15	57.7%	273	473	226	392
	小計	2,564	918	35.8%	550	59.9%	1372	2319	1100	1944
2	大学医学部付属病院	74	74	100.0%	45	60.8%	1	2	2	3
小	500床以上の一般病院	76	76	100.0%	38	50.0%	0	0	0	0
児	400～500床の一般病院	43	35	81.4%	14	40.0%	0	0	0	0
外	300～399床の一般病院	38	16	42.1%	5	31.3%	0	0	0	0
科	200～299床の一般病院	36	12	33.3%	6	50.0%	0	0	0	0
	100～199床の一般病院	38	12	31.6%	3	25.0%	26	329	30	380
	99床以下の一般病院	30	8	26.7%	3	37.5%	0	0	0	0
	特別階層病院	3	3	100.0%	1	33.3%	0	0	0	0
	小計	338	236	69.8%	115	48.7%	27	331	32	383
3	大学医学部付属病院	130	130	100.0%	53	40.8%	91	223	55	135
循	500床以上の一般病院	221	221	100.0%	93	42.1%	87	207	49	116
環	400～500床の一般病院	246	196	79.7%	75	38.3%	5	16	7	23
器	300～399床の一般病院	428	171	40.0%	64	37.4%	8	54	6	40
科	200～299床の一般病院	431	86	20.0%	34	39.5%	331	4196	214	2713
	100～199床の一般病院	1309	130	9.9%	36	27.7%	0	0	0	0
	99床以下の一般病院	1079	53	4.9%	11	20.8%	0	0	0	0
	特別階層病院	5	5	100.0%	3	60.0%	136	227	109	182
	小計	3849	992	25.8%	369	37.2%	658	4922	440	3209
4	大学医学部付属病院	108	108	100.0%	60	55.6%	81	146	81	146
心	500床以上の一般病院	180	180	100.0%	98	54.4%	18	33	16	29
臓	400～500床の一般病院	141	112	79.4%	52	46.4%	0	0	0	0
血	300～399床の一般病院	159	63	39.6%	27	42.9%	0	0	0	0
管	200～299床の一般病院	98	19	19.4%	9	47.4%	0	0	0	0
外	100～199床の一般病院	178	18	10.1%	6	33.3%	27	801	23	682
科	99床以下の一般病院	94	5	5.3%	1	20.0%	0	0	0	0
	特別階層病院	5	5	100.0%	3	60.0%	0	0	0	0
	小計	963	510	53.0%	256	50.2%	126	980	120	858
5	大学医学部付属病院	120	120	100.0%	78	65.0%	121	186	86	132
消	500床以上の一般病院	209	209	100.0%	87	41.6%	30	72	27	65
化	400～500床の一般病院	225	179	79.6%	79	44.1%	10	28	5	14
器	300～399床の一般病院	374	150	40.1%	57	38.0%	5	33	5	33
科	200～299床の一般病院	370	74	20.0%	27	36.5%	1	14	0	0
	100～199床の一般病院	1156	115	9.9%	33	28.7%	0	0	0	0
	99床以下の一般病院	989	49	5.0%	14	28.6%	0	0	1	71
	特別階層病院	5	5	100.0%	2	40.0%	0	0	0	0
	小計	3448	901	26.1%	377	41.8%	167	333	124	315
	合計	11162	3557	31.9%	1667	46.9%	2350	8886	1816	6708

男女合計の推計患者数：15,600人（95%信頼区間：8,000人～23,200人）

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

我が国における急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の実態（2020年）
- 令和3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、2020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179例（非昏睡型105例，急性型42例，亜急性型32例）とLOHF3例が登録され，肝炎症例は151例（非昏睡型86例，劇症肝炎急性型33例，亜急性型30例，LOHF2例）で，前年までと比較してどの病型も減少していた。肝炎以外の症例は31例（非昏睡型19例，急性型9例，亜急性型2例，LOHF1例）で，前年までと同様に循環障害による症例が多かった。また，各病型でウイルス性の比率が低下し，薬物性，自己免疫性および成因不明の症例が増加する傾向も続いていた。免疫抑制・化学療法によるB型肝炎の再活性化例は，HBs抗原陽性が2例，既往感染が2例の計4例であった。うち3例はリツキシマブを含む化学療法が誘因の症例であり，他の1例はHBs抗原陽性で副腎皮質ステロイドとメトトレキサートが誘因で発症した関節リウマチの症例であった。合併症の頻度，内科的治療に関しては，2019年までと著変がなかった。内科的治療による救命率は，非昏睡型は肝炎症例が80.2%，肝炎以外の症例が82.4%であったが，肝炎症例では急性型が26.1%，亜急性型が21.1%，LOHFが0%と低率であった。肝移植は肝炎症例では非昏睡型が5例（5.8%），急性型が10例（30.3%），亜急性型が11例（36.7%），LOHFが1例（50.0%）で，肝炎以外の症例は2例（6.5%）で実施されていた。

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，非昏睡型の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した成因分類[3-6]に準拠して，2010~2015年に発症した急性肝不全と遅発性肝不全（LOHF）の全国集計を実施した。同調査には急性肝不全1,554例とLOHF49例が登録され，以下の知見が得られた[5,7-11]。(1)全ての病型でウイルス性症例の比率が低下し，薬物性，自己免疫性，成因不明例が増加している。(2)病

型，成因を問わず，内科的治療による救命率が低下している。(3)ガイドラインを遵守せず，免疫抑制・化学療法によってHBV再活性化を生じた症例が根絶できていない。(4)肝炎以外の症例の成因は循環不全が最も多く，その予後は肝炎症例に比して低率である。これら動向を2016~2019年の症例でも続いていたが[12,13]，令和3年度は，2020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475診療科および日本救急医学会の会員が所属する513診療科からなる計799施設の988診療科を対象として，急性肝不全および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

ト調査を行った。383 診療科（回収率 38.8%）から回答があり、症例のあった 104 診療科の 274 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 86 診療科（82.7%）から計 199 症例（72.6%）の登録があった。記載内容に不明点がある 72 症例に関して 3 次調査を実施した。その結果、5 例が重複例、12 例が基準に合致せず*、これらを除外した計 182 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：4 例，閉塞性黄疸：3 例，肝硬変：2 例，期日範囲外：1 例，基準値の逸脱：2 例。

C. 成績

1. 病型分類（図 1, 2）

診断基準に合致した 182 例は、急性肝不全 179 例（98.4%）と LOHF 3 例（1.6%）で、急性肝不全は非昏睡型 105 例（58.7%）と昏睡型 74 例（41.3%）からなり、昏睡型は急性型 42 例（56.8%：急性肝不全の 23.5%）と亜急性型 32 例（43.2%：急性肝不全の 17.9%）に分類された（図 1）。一方、急性肝不全は肝炎症例 149 例（83.2%）と肝炎以外の成因と考えられる 30 例（16.8%）からなり、肝炎症例は非昏睡型 86 例（57.7%），急性型 33 例（22.1%），亜急性型 30 例（20.1%）に、非肝炎症例は非昏睡型 19 例（63.3%），急性型 9 例（30.0%），亜急性型 2 例（6.7%）に分類された。なお、LOHF の 3 例は 2 例（66.7%）が肝炎症例，1 例（33.3%）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 105 例（57.7%），42 例（23.1%），32 例（17.6%），3 例（1.6%），肝炎症例では 86 例（57.0%），33 例（21.9%），30 例（19.9%），2 例（1.3%），肝炎以外の症例では 19 例（61.3%），9 例（29.0%），2 例（6.5%），1 例（3.2%）であった（図 2）。また、従来 of 劇症肝炎，LOHF に相当する症例は 65 例（35.7%）で、その

病型は急性型 33 例（50.8%），亜急性型 30 例（46.2%），LOHF 2 例（3.1%）であった。

2. 背景因子（表 1）

肝炎症例は、非昏睡型と急性型では男（54.7%と 57.6%）が、亜急性型では女（63.3%）が多く、LOHF は男女各 1 例であった。肝炎以外の症例は、非昏睡型では男（63.2%），急性型と亜急性型では女（77.8%と 100%）が多く、LOHF の 1 例は男であった。

患者年齢（歳；平均±SD）は、肝炎症例，肝炎以外の症例とも、病型による明らかな差異がなかった。肝炎症例では非昏睡型が 55.4±18.2，急性型が 51.2±24.0，亜急性型が 51.1±18.3，LOHF が 55 と 65 であった。肝炎以外の症例では、非昏睡型が 51.6±21.0，急性型が 53.3±24.2，亜急性型が 15 と 30，LOHF が 57 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 3.5%，急性型が 12.1%，亜急性型が 6.9%，LOHF が 0% であった。肝炎以外の症例には B 型キャリアは見られなかった。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 64.7%，急性型が 54.5%，亜急性型が 56.7%，LOHF が 50.0%，肝炎以外の症例は非昏睡型が 89.5%，急性型が 77.8%，亜急性型と LOHF がともに 100% 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 182 例の成因は、ウイルス性が 41 例（22.5%）で、その内訳は A 型 3 例（7.3%），B 型 20 例（48.8%），C 型 1 例（2.4%），E 型 10 例（24.4%），その他のウイルス 7 例（17.1%）であった。薬物性は 39 例（21.4%）で、うち肝炎症例は 34 例（18.7%）であった。自己免疫性は 26 例（14.3%），成因不明は 44 例（24.2%），その他の肝炎症例は 4 例（2.2%），評価不能は 2 例（1.1%），肝炎以外は 31 例（17.0%）であ

った (図 3)。

病型別では、非昏睡型 (105 例) はウイルス性が 27 例 (25.7%) で、A 型 3 例 (2.9%)、B 型 10 例 (9.5%)、C 型 1 例 (1.0%)、E 型 10 例 (9.5%)、その他のウイルス 3 例 (2.9%) であった。薬物性は 17 例 (16.2%)、自己免疫性は 20 例 (19.0%)、成因不明が 19 例 (18.1%)、その他の肝炎 3 例 (2.9%) で、肝炎以外の症例は 19 例 (18.1%) であった。

急性型 (42 例) はウイルス性が 10 例 (23.8%) で、A 型はなく、B 型が 7 例 (16.7%)、その他のウイルスが 3 例 (1.9%) であった。薬物性は 8 例 (19.0%)、自己免疫性は 1 例 (2.4%)、成因不明は 12 例 (28.6%)、その他の肝炎は 1 例 (2.4%)、評価不能は 1 例 (2.4%) で、肝炎以外は 9 例 (21.4%) であった。

亜急性型 (32 例) はウイルス性が 4 例 (12.5%) で、B 型が 3 例 (9.4%)、その他のウイルスが 1 例 (3.1%) であった。薬物性は 9 例 (28.1%)、自己免疫性は 4 例 (12.5%)、成因不明は 12 例 (37.5%)、評価不能は 1 例 (3.1%) で、肝炎以外が 2 例 (6.3%) であった。

LOHF (5 例) はウイルス性がなく、自己免疫性が 1 例 (33.3%)、成因不明が 1 例 (33.3%)、肝炎以外が 1 例 (33.3%) であった。

一方、肝炎症例 (151 例) に限定すると (図 4)、各成因の比率はウイルス性 27.2%、薬物性 22.5%、自己免疫性 17.2%、成因不明 29.1%、その他の肝炎 4 例 (2.6%)、評価不能 2 例 (1.3%) となる。病型別に成因の比率を見ると、非昏睡型 (86 例) ではウイルス性 31.4%、薬物性 19.8%、自己免疫性 23.3%、成因不明 22.1%、その他の肝炎 3.5%、評価不能 0 例 (0%)、急性型 (33 例) ではそれぞれ 30.3%、24.2%、3.0%、36.4%、3.0%、3.0%、亜急性型 (30 例) では 13.3%、30.0%、13.3%、40.0%、

0%、3.3%、LOHF (2 例) では 0%、0%、50.0%、50.0%、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。

画像検査における肝萎縮の頻度を肝炎症例で検討すると (表 4)、非昏睡型では 15.5% と低率であったが、急性型では 54.8%、亜急性型では 65.5%、LOHF では 100% と高率であった。なお、肝萎縮の頻度を予後との関連で見ると、救命例では非昏睡型は 4.7%、昏睡型は 30.0% と低率であったのに対して、死亡例では非昏睡型は 50.0%、昏睡型は 50.0%、移植例では非昏睡型は 50.0%、昏睡型は 90.0% と高率であった。

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 35.4%、脳浮腫が 3.1%、消化管出血が 9.2%、腎不全が 32.3%、DIC が 26.2%、心不全が 3.1% であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ 17.4%、0%、2.3%、7.0%、11.6%、2.3% で、何れもより低率であった。

一方、肝炎以外の症例では、感染症が 32.3%、腎不全が 29.0%、DIC が 19.4%、心不全が 12.9% で合併していた。しかし、脳浮腫は 6.5%、消化管出血は 3.2% と低率であった。

なお、肝炎症例で合併症数を見ると (表 6)、非昏睡型では 0 の症例が 62 例で 72.1% を占めており、これら症例における内科的治療による救命率は 94.9% と高率であった。また、非昏睡型では、合併症数が 1 の症例は 16 例 (18.6%) で、その 50.0% が救命されたが、2 以上の症例は 8 例 (9.3%) に過ぎず、救命率は 25.0% と低率であった。急性型は合併症なしが 14 例 (42.4%)、1 が 5 例 (14.2%) であり、内科的治療による救命率はそれぞれ 42.9% と 60.0% であった。しかし、合併症数が 2 は 10 例 (30.3%)、3 以上は 4 例 (12.1%) で、これらに救命例はなかった。亜急性型は合併症なしが 12 例

(40.0%) で 50.0%が救命されたが、数が 1 以上は 18 例 (60.0%) で内科的治療による救命率は 7.7%と低率であった。LOHF は 2 例とも合併症数が 2 で、何れも死亡した。

5. 治療法 (表 7)

肝炎症例では、血漿交換と血液濾過透析が、急性型では 75.8%と 81.8%, 亜急性型では 70.0%と 86.7%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 7.0%, 4.7%と低率であった。LOHF の 2 例はこれら人工肝補助が行われていなかった。肝炎以外の症例における実施率はそれぞれ 22.6%と 35.5%であった。

副腎皮質ステロイドは肝炎症例では急性型の 72.7%, 亜急性型の 80.0%, LOHF の 50.0%で投与され、非昏睡型における使用頻度も 64.0%と高率であったが、肝炎以外の症例では 29.0%と低率であった。核酸アナログによる抗ウイルス療法は肝炎症例では非昏睡型の 10.5%, 急性型の 21.2%, 亜急性型の 10.0%で実施されていた。また、抗凝固療法は肝炎症例では非昏睡型の 11.6%, 急性型の 24.2%, 亜急性型の 23.3%, 肝炎以外の症例では全体で 16.1%に行われていた。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 5 例 (5.8%), 急性型 10 例 (30.3%), 亜急性型 11 例 (36.7%), LOHF 1 例 (50.0%) の計 26 例 (17.2%) で実施されていた。また、肝炎以外の症例でも、急性型、亜急性型の各 1 例の計 2 例 (6.5%) で肝移植が行われていた。なお、肝炎症例のうち 8 例と肝炎以外の 2 例の計 10 例 (35.7%) では脳死肝移植が行われていた。

6. 予後 (表 8, 9)

肝炎症例における内科治療による救命率は、非昏睡型が 80.2%, 急性型が 29.2%, 亜

急性型が 21.1%, 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 90.0%, 亜急性型が 90.9%, LOHF が 100%で、全体では 92.6%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 81.4%, 急性型が 45.5%, 亜急性型が 46.7%, LOHF が 50.0%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科治療による救命率は非昏睡型が 84.2%, 急性型が 50.0%, 亜急性型が 100%, LOHF が 0%であった。肝移植実施例の 2 例は救命されており、肝移植例も含めた全体での救命率は非昏睡型が 84.2%, 急性型が 55.6%, 亜急性型が 100%, LOHF が 0%であった。

肝炎症例の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 92.3%, 薬物性 (肝炎) 75.0%, 自己免疫性 75.0%, 成因不明例 76.5%で、何れも高率であった。一方、昏睡型では、ウイルス性症例の救命率が急性型 20.0%, 亜急性型 33.3%, 薬物性は 14.3%と 16.7%, 自己免疫性は 0%と 50.0%, 成因不明例は 44.4%と 0%であり、非昏睡型よりも低率であった。

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 3 例, E 型 10 例の計 13 例が登録され、急性肝不全、LOHF 全体の 7.1%, 肝炎症例の 8.6%を占めていた。

登録施設は、A 型では宮崎県が 2 例、神奈川県と大阪府が 1 例、E 型では北海道が 7 例、広島県が 2 例、新潟県が 1 例であった。

糞口感染症全体では、男が 10 例 (76.9%), 女が 3 例 (23.1%) で、A 型は男 2 例と女 1 例、E 型は 8 例と 2 例で、何れも男が多かった。年齢は 22~84 歳に分布しており、60 歳未満が 4 例 (30.8%), 60 歳以上が 9 例 (69.2%) であった。A 型はそれぞれ 1 例と 2 例、E 型は 3 例と 7 例であり、何れも 60 歳以上が多かった。

病型は全例が非昏睡型で、合併症はなしが11例(84.6%)、1種類がA型、E型ともに各1例の計2例(15.4%)で、2種類以上の症例はなかった。また、全症例が内科的治療で救命されていた。

8. B型症例の特徴(図6, 7)

B型は20例で、全体の11.0%、肝炎症例の13.2%に相当した。感染形式は急性感染が9例(45.0%)、キャリアが9例(45.0%)で、2例(10.0%)は判定不能であった(図6)。急性感染例は非昏睡型が6例(66.7%)、急性型が3例(33.3%)、キャリア例は非昏睡型が3例(33.3%)、急性型が4例(44.4%)、亜急性型が2例(22.2%)であった。

急性感染例では、非昏睡型6例全例が内科的治療で救命された。しかし、急性型は3例中1例(33.3%)が内科的治療で救命され、2例では肝移植を実施され、うち1例が救命された。一方、キャリア例では、非昏睡型は3例中1例(33.3%)が内科的治療で救命されたが、1例(33.3%)は死亡し、1例(33.3%)では肝移植が実施されて救命された。一方、急性型は4例中1例(25.0%)が肝移植で救命されたが、内科的治療の3例(75.0%)は全例が死亡し、亜急性型の2例(100%)はともに死亡した。判定不能例は非昏睡型と亜急性型がそれぞれ1例で、いずれも内科的治療で救命された。

キャリア例のうち7例(77.8%)は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち2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(22.2%)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(55.6%)、「HBs抗原陽性キャリア例における再活性化例」が2例(22.2%)、「既往感染からの再活性化例」が2例(22.2%)で、計4例(44.4%)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1例(20.0%)、急性型が3例(60.0%)、亜急性型が1例(20.0%)で、非昏睡型の1例は内科的治療、急性型の1例は肝移植により救命されたが、急性型の2例と亜急性型の1例は死亡した。このため内科的治療による救命率は25.0%であった。

「HBs抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は、急性型が1例、亜急性型が1例で、何れも死亡した。誘因は悪性リンパ腫でリツキシマブを含む化学療法が1例、関節リウマチで副腎皮質ステロイド(プレドニゾン2.5 mg/日)とメトトレキサートによる免疫抑制療法が1例であった。

「既往感染からの再活性化例」は2例で、何れも非昏睡型であり、1例が内科的治療で救命されたが、1例では肝移植実施後に救命された。何れも悪性リンパ腫の症例で、リツキシマブを含む化学療法が誘因であった。

9. その他のウイルス症例および肝炎症例(図8)

肝炎ウイルス以外のウイルス症例は8例で、急性肝不全、LOHF全体の4.4%、肝炎症例の5.3%を占めていた。C型が1例(非昏睡型)、EVウイルスが4例(非昏睡型1例、急性型2例、亜急性型1例)、単純ヘルペスウイルスが2例(非昏睡型1例、急性型1例)、サイトメガロウイルスが1例(非昏睡型)で、C型、EBウイルスの2例と単純ヘルペスウイルスの1例の計4例(50.0%)が内科的治療で救命され、単純ヘルペスウイルスとサイトメガロウイルスの各1例は死亡し、EBウイルスの3例では肝移植が実施され、何れも救命された。

また、ウイルス以外の肝炎症例として、好酸球増多症(非昏睡型)、血球貪食症候群(HPS: 非昏睡型)、GVHD(非昏睡型)、成人Still病(急性型)の症例が登録された。好酸球増多症の症例は内科的治療で救命されたが、HPSの症例は死亡し、GVHDと成人Still病の症例は肝移植が実施されて救命さ

れた。

10. 薬物性症例の実態 (図 9)

薬物性は 39 例で全体の 21.4%を占めており、そのうち肝炎症例は 34 例 (87.2%) で、肝炎症例の 22.5%に相当した。肝炎症例は非昏睡型が 17 例 (50.0%)、急性型が 8 例 (23.5%)、亜急性型が 9 例 (26.5%)、肝炎以外の症例は非昏睡型が 3 例 (60.0%)、急性型が 1 例 (20.0%)、亜急性型が 1 例 (20.0%) であった。このため全体では非昏睡型 20 例 (51.3%)、急性型 9 例 (23.1%)、亜急性型 10 例 (35.6%) 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 5 例 (ニボルマブ: 1 例, ペンプロリズマブ: 4 例) で、病型は非昏睡型 2 例、急性型 2 例、亜急性型 1 例であり、非昏睡型の 1 例のみが内科的治療で救命され、その他の症例は死亡した。

一方、肝炎以外の 5 例 (12.8%) のうち、中毒性はアセトアミノフェンの大量投与による 1 例のみで、他の 4 例は特異体質代謝性と考えられ、原因薬物はイソニアジドが 2 例、ジスルフィラムが 1 例、ジクロフェバクが 1 例であった。

薬物性の診断根拠は、臨床経過が 27 例 (69.2%)、D-LST が 11 例 (28.2%) で、1 例 (2.6%) は不明であった。DDW-J 2004 にスコア法は 18 例 (46.2%) で診断に用いられていた。

肝炎症例は 14 例 (41.2%) が内科的治療で救命されたが、15 例 (44.1%) は死亡し、5 例では肝移植を実施して救命された。一方、肝炎以外の 5 例は 1 例で肝移植が実施され、全例が救命された。全体では、内科的治療による救命率は非昏睡型が 78.9%、急性型が 25.0%、亜急性型が 16.7%であった。肝移植で救命された症例が非昏睡型と急性型にはそれぞれ 1 例、亜急性型には 4 例あり、全体での救命率は非昏睡型が 80.0%、急性型が 33.3%、亜急性型が 50.0%であった。

11. 自己免疫性症例の実態 (図 10)

自己免疫性症例は 26 例で、全体の 14.3%、肝炎症例の 17.2%を占めていた。年齢は中央値が 59.5 (17~80) 歳で、男が 6 例 (23.1%)、女が 20 例 (76.9%) であった。病型は非昏睡型が 20 例 (76.9%)、急性型が 1 例 (3.8%)、亜急性型が 4 例 (15.4%)、LOHF が 1 例 (3.8%) であった。

国際診断基準のスコアは 21 例 (80.8%) で評価されており、最小 7 点、最大 21 点で、10 点未満は 3 例 (11.5%) で、10~15 点は 11 例 (42.3%)、16 点以上は 7 例 (26.9%) であった。血清 IgG 濃度は最小 1,159 mg/dL、最大 4,223 mg/dL で、2,000 mg/dL 以上は 12 例 (46.2%)、1,870 mg/dL 以上 2,000 mg/dL 未満は 3 例 (11.5%)、1,870 mg/dL 未満は 10 例 (38.5%)、不明が 1 例 (3.8%) であった。一方、抗核抗体は 25 例 (96.2%) が 40 倍以上の陽性で、160 倍以上の症例は 10 例 (38.5%) 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 15 例 (57.7%)、何れも満たさないのは 1 例 (3.8%) であった。

治療としては 24 例 (92.3%) で副腎皮質ステロイドが投与されており、20 例 (76.9%) で静脈内大量投与 (パルス療法) が実施されていた。26 例中 16 例 (61.5%) が内科的治療で救命されたが、8 例 (30.8%) は死亡し、2 例 (7.7%) では肝移植が実施されて、何れも救命された。従って、内科治療を実施した 24 例における救命率は 66.7%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 70.0%、急性型は 0%、亜急性型が 50.0%、LOHF は 0%であった。肝移植を実施したのは亜急性型の 2 例で、全体での救命率は、非昏睡型が 70.0%、急性型が 0%、亜急性型が 75.0%、LOHF が 0%であった。

12. 成因不明例の特徴 (図 11)

成因不明例は 44 例で、全体の 24.2%、肝炎症例の 29.1%を占めていた。その病型は非

昏睡型が19例(43.2%)、急性型が12例(27.3%)、亜急性型が12例(27.3%)、LOHFが1例(2.3%)であった。

成因不明例の救命率は全体では61.4%で、内科的治療を実施した33例では51.5%であった。病型別に内科的治療による救命率を見ると、非昏睡型は76.5%、急性型は44.4%、亜急性型は0%であった。肝移植は非昏睡型2例、急性型3例、亜急性型5例、LOHF1例で実施され、亜急性型の1例のみが死亡した。このため全症例における救命率は、非昏睡型が78.9%、急性型が58.3%、亜急性型が33.3%、LOHFが100%であった。

13. 肝炎以外の症例の特徴 (図12)

肝炎以外が成因の症例は31例で、急性肝不全、LOHF全体の17.0%を占めており、その病型は非昏睡型が19例(61.3%)、急性型が9例(29.0%)、亜急性型が2例(6.5%)、LOHFの1例(3.2%)であった。性は男が15例(48.4%)、女が16例(51.6%)であり、男の比率は非昏睡型が63.2%、昏睡型が25.0%であった。年齢は5~87歳に分布し、30歳以下は8例(25.8%)、31~60歳が11例(35.5%)、61歳以上が12例(38.7%)であった。

成因は循環不全が16例(51.6%)で最も多かった。次いで多かったのは薬物・中毒5例(16.1%)と代謝性と悪性腫瘍の肝浸潤とともに4例(12.9%)、肝切除後の肝不全が2例(6.5%)であった。薬物・中毒による症例の詳細は薬物性の項目に記載した。代謝性はWilson病が3例、急性妊娠脂肪肝が1例で、Wilson病の1例と急性妊娠脂肪肝の1例が内科的治療で救命され、Wilson病の1例が死亡し、1例は肝移植を実施して救命された。悪性腫瘍の肝浸潤は大腸癌、胆管癌、悪性リンパ腫、急性リンパ腺白血病が各1例で、悪性リンパ腫の症例のみが救命された。

内科治療による救命率は全体で72.4%、非昏睡型が84.2%、急性型が50.0%、亜急性

型が100%、LOHFが0%であった。肝移植実施例も含めた救命率はそれぞれ84.2%、55.6%、100%、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、2020年に発症した182例が登録された。これらのうち、従来の劇症肝炎とLOHFに相当する症例は65例(35.7%:急性型33例、亜急性型30例、LOHF2例)、急性肝炎重症型は86例(47.3%)、肝炎以外の症例は31例(17.0%)であった。2020年の登録症例数は2018年の286例、2019年の232例より少なく、急性肝不全の全国調査を開始した2010年の症例以降では最小であった(図13)。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]。2016~19年も同様に、4年間で1,035例(259例/年)が登録され、劇症肝炎とLOHFに相当する症例は300例(75例/年:39例/年、36例/年)と23例(6例/年)であった[12, 13]。1998~2003年は劇症肝炎634例(106例/年:急性型53例/年、亜急性型53例/年)とLOHF64例(9例/年)が[14]、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[15]。従って、肝炎症例の登録総数は、2003年までに比較して2004年以降は減少していたが、2010年以降は増加に転じているものの、2016年以降は再び減少しており、2020年はこれがさらに顕著になっていた。しかし、今年度の調査では2次調査の回答率が診療科数では82.7%、症例数では72.6%であり、昨年度の93.4%と86.5%に比して低率であり、症例数を過小評価している可能性がある。

肝炎症例の背景は、2010~2015年は非昏睡型と急性型で男、亜急性型とLOHFで女が多かった[11]。2020年の症例のも同様の傾向が見られている。一方、年齢に関しては、従来は非昏睡型、急性型に比して、亜急性型とLOHFが高齢であったが、2020年の症例にはこの傾向が見られなかった。1998年以降は全ての病型で高齢化が進んでいたが[11-16]、2020年の症例で見られた変化は2021年以降の症例で確認する必要がある。なお、1998年以降、基礎疾患と薬物歴の頻度が年々高率になっているが[11-16]、この傾向は2020年の症例でも認められた。また、肝炎以外の症例に関して、基礎疾患と薬物歴が高率であることは、2019年までと変わりなかった[11-13]。

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2020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]、2016~19年はそれぞれ25.8%と39.4%とさらに低率になっていた[12, 13]。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年は亜急性型全体では24.1%、肝炎症例では26.4%であったが[11]、2016~19年はそれぞれ15.1%と16.7%とさらに低下した[12, 13]。2020年もウイルス性の比率は急性型が23.8%と30.3%、亜急性型では12.5%と13.3%であり、何れもさらに低率になっていた。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%に高率になったが[12]、2019年は24.1%と28.3%と減少し[13]、2020年は25.7%と31.4%でさらに低率であった。これはA型とともにB型の減少によるものである。

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、2020年は13例でさらに少なく、特にA型は3例で2010年以降で最少であった(図14)。A型は2018~19年は首都圏からの登録症例が多く、両年で計9例のHIV共感染例が見られたが、2020年は首都圏の症例およびHIV共感染例はみられなかった。2018年以降のLGBTにおけるA型肝炎の流行は、終息に向かっていると推測される。一方、2020年はE型の登録数が10例で、2010年以降では2018年に次いで多く、北海道の症例が70%を占めていた。しかし、A型のみならずE型も全例が非昏睡型であり、合併症がない症例が84.6%と多く、全例が内科的治療で救命されていた。北海道の症例におけるE型の遺伝子型の動向を検討する必要がある。

ウイルス性のうちB型に関しては、2004年以降になって、免疫抑制・化学療法によるHBs抗原陰性既往感染からの再活性化例が登録されるようになり[15]、2015年になっても根絶されていなかった(図15)[9-13]。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]。しかし、2016年以降は減少する傾向があり、2020年までの5年間ではB型キャリア60例中26例(5.2例/年: HBs抗原陽性15例、既往感染11例)が医源病であった。HBVキャリアに占める比率も2015年までは54.7%であったが、2016年以降は43.3%と低下している。しかし、免疫抑制・化学療法による再活性化例は2020年になっても根絶できず、特に同年は4例中3例がリツキシマブを含む化学療法が誘因の症例であった。血液領域における再活性化例は、一時は減少していたが、再び見られるようになっており、あらゆる領域で啓発活動を継続する必要がある。

なお、2020年は肝炎ウイルス以外のウイルス性症例が8例と多く、好酸球増多症、血球貪食症候群（HPS）、GVHD、成人Still病など、薬物性、自己免疫性以外の肝炎症例も登録されていた。これら症例は希少な急性肝不全症例であり、1例ごとの臨床像を詳細に解析する必要がある。

2010年以降はウイルス性が減少する一方で、薬物性、自己免疫性、成因不明例が増加しているが[11-13]、2020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年以降の症例では、イソニアジド、分子標的薬などによる症例を、特異体質代謝性のDILIとして、肝炎以外の症例に分類することにした。この分類は2018年までの症例の集計とは異なっていることに留意する必要がある[11, 12]。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例見られたが[13]、2020年も5例の登録があり、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、2020年の症例は男の比率が23.1%と前年よりも高率であったが、IgG値、抗核抗体価ともに診断基準を見たさない症例は3.8%と低率であった。2019年と同様に、自己免疫性肝炎として典型例が多く登録されている。一方、非昏睡型であっても内科的治療による救命率が70.0%であり、前年までに比較して低率であったことも注目された。高齢の症例の増加がその原因と考えられた。

2020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、2019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、2020年の症例でも確認された。また、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少な

らず存在したことは、2019年までと同様であった。肝移植実施率は非昏睡型が5.8%、急性型が30.3%、亜急性型が36.7%、LOHFが6.5%で、計29例中10例（34.5%）が脳死肝移植であった。

予後に関しては、内科治療による救命率が1998~2003年は劇症肝炎急性型が53.7%、亜急性型が24.4%、LOHFが11.5%[15]、2004~2009年はそれぞれ48.7%、24.4%、13.0%であったのに対して[16]、2010~2015年の肝炎症例ではそれぞれ33.0%、26.9%、2.8%[11]で、急性型とLOHFで低下する傾向が見られた。2016~19年はそれぞれ41.6%、22.9%、15.8%で急性型とLOHFの予後が改善していたが[12, 13]、2020年はそれぞれ26.1%、21.1%、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]、2016~19年が89.3%[12, 13]に対して、2019年は80.2%であり、同様に低下していた。

肝炎以外の症例は、2020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2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、内科的治療による救命率は肝炎症例よりも低率であることが2019年までの症例で明らかであったが[11, -13]、2020年は非昏睡型が84.2%、急性型が50.0%、亜急性型が100%、LOHFが0%で、LOHF以外では肝炎症例よりも高率であった。

E. 結 語

2020年に発症した急性肝不全、LOHFの全国調査によって、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、2021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. 持田 智, et al. 分担研究報告書(全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態(2019年):令和2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

る調査研究」令和2年度報告書.

14. Fujiwara K, et al. Hepatol Res 2008; 38: 646-657.
15. Oketani M, et al. Hepatol Res 43: 97-105, 2013.
16. Nakao M, et al. Hepatol Res 2019; 49(8): 844-853.

G. 研究発表

1. 論文発表

Hisanaga T, Hidaka I, Sakaida I, Nakayama N, Ido A, Kato N, Takikawa Y, Inoue K, Shimizu M, Genda T, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S, Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group of Japan. Analysis of the safety of pretransplant corticosteroid therapy in patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. JGH Open 2021 Mar 5; 5 (4): 428-433. doi: 10.1002/jgh3.12508. eCollection 2021 Apr.

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

表 2. 急性肝不全, LOHF 症例の昏睡Ⅱ度以上出現時における身体所見

	劇症肝炎+LOHF (n= 65)			急性型 (n= 33)			亜急性型 (n= 30)			LOHF (n= 2)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
体温変動 ^a	9/54 (16.7)			7/29 (24.1)			2/23 (8.7)			0/2 (0)		
	1/9	6/29	2/16	1/6	5/14	1/9	0/3	1/14	1/6	-	0/1	0/1
黄疸	61/63 (96.8)			31/32 (96.9)			28/29 (96.6)			2/2 (100)		
	10/10	29/31	22/22	6/6	15/16	10/10	4/4	13/14	11/11	-	1/1	1/1
腹水	37/62 (59.7)			16/31 (51.6)			20/29 (69.0)			1/2 (50.0) [#]		
	3/10	18/31	16/21	1/6	7/16	8/9	2/4	10/14	8/11	-	1/1	0/1
痙攣	1/57 (1.8)			1/30 (3.3)			0/25 (0) [#]			0/2 (0) [#]		
	0/10	1/30	0/17	0/6	1/16	0/8	0/4	0/13	0/8	-	0/1	0/1
頻脈 ^b	31/53 (58.5)			18/28 (64.3)			12/23 (52.2)			1/2 (50.0)		
	6/9	15/28	10/16	4/5	7/14	7/9	2/4	7/13	3/6	-	1/1	0/1
呼吸促進 ^c	14/33 (42.4)			10/18 (55.6)			4/15 (26.7)			- (-)		
	4/4	3/18	7/11	2/2	3/10	5/6	2/2	0/8	2/5	-	-	-
肝濁音界消失	15/33 (45.5)			5/18 (27.8)			10/15 (66.7)[#]			- (-)		
	1/7	6/11	8/15	0/4	3/7	2/7	1/3	3/4	6/8	-	-	-
羽ばたき振戦	42/58 (72.4)			20/28 (71.4)			20/28 (71.4)			2/2 (100)		
	7/10	20/28	15/20	4/6	11/14	5/8	3/4	8/13	9/11	-	1/1	1/1
肝性口臭	17/39 (43.6)			7/18 (38.9)			10/19 (52.6)			0/2 (0)		
	1/7	8/17	8/15	1/5	4/8	2/5	0/2	4/8	6/9	-	0/1	0/1
下腿浮腫	26/49 (53.1)			9/24 (37.5)			16/23 (69.6)			1/2 (50.0)		
	0/8	15/23*	11/18*	0/6	5/12	4/6	0/2	9/10	7/11	-	1/1	0/1

^a 体温: >38℃または<36℃, ^b 脈拍数:> 90/min, ^c 呼吸数: >20/min または PaCO₂:<32Torr
[#]p<0.05 vs 急性型, *p<0.05 vs 生存 by χ square tests and residual analysis.

表 3. 急性肝不全, LOHF 症例の昏睡Ⅱ度以上出現時における血液検査所見

	劇症肝炎・LOHF (n=65)			急性型(n=33)			亜急性型(n=30)			LOHF (n=2)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	30.9±12.2			30.1±10.5			32.6±14.2			18.9
	32.6±14.9	29.9±12.8	31.9±10.3	30.0±5.8	29.1±11.3	32.0±11.6	36.1±24.1	31.0±14.7	32.6±14.2	
PT (%)	26.3±11.4			26.7±12.6			24.9±9.9			38.9, 41.0
	26.9±8.2	27.6±13.2	24.1±9.5	24.2±4.5	29.1±14.7	24.0±11.0	29.6±11.0	25.1±11.6	22.6±6.7	
PT-INR	2.7±1.1			2.8±1.2			2.6±0.9			1.7, 1.8
	2.5±0.6	2.7±1.3	2.8±0.9	2.7±0.7	2.8±1.4	2.9±1.2	2.2±0.4	2.6±1.1	2.8±0.6	
HPT (%)	-			-			-			-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ATⅢ (%)	38.5±14.8			40.1±16.9			35.8±10.9			-
	38.3±11.2	34.1±18.8	43.1±11.5	41.7±10.7	33.3±26.8	43.3±13.2	27.9	34.7±13.0	41, 43.8	
albumin (g/dl)	2.9±0.6			3.0±0.7			2.8±0.5			3.7
	3.0±0.7	2.7±0.7	3.0±0.6	3.4±0.5	2.7±0.7	3.3±0.4	2.6±0.8	2.9±0.4	2.7±0.5	
T.Bil (mg/dL)	16.3±11.7			13.0±8.1			20.1±13.8			9.0, 9.5
	12.5±6.8	17.3±14.6	16.5±8.1	9.7±6.0	13.4±7.7	14.4±10.0	16.1±6.7	22.1±19.1	19.0±6.0	
D.Bil (mg/dL)	10.3±9.9			8.1±5.5			13.3±13.1			4.7, 6.0
	8.2±4.9	11.5±13.1	9.7±5.9	6.1±3.6	8.1±4.9	9.2±7.3	10.8±5.5	16.3±18.7	10.7±4.7	
D/T 比	0.6±0.1			0.6±0.1			0.6±0.2			0.5, 0.7
	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.2	0.7±0.1	0.6±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	0.6±0.2	0.6±0.2	
AST (IU/L)	548 [40-15178]			1309.5[62-15178]			157 [40-1516]			74, 758
	252 [40-15178]	447.5 [58-7242]	590.5 [41-4920]	2546 [208-15178]	1338 [62-7242]	1032 [129-4920]	64 [40-252]	200.5 [58-1516]	157 [41-671]	
ALT (IU/L)	594 [23-5522]			1339.5 [23-5522]			308 [44-1531]			43, 1248
	840 [63-5522]	528 [23-4701]	959.5 [44-4245]	2597 [819-5522]	638 [23-4701]	1882.5 [278-4245]	245.5 [63-840]	363.5 [50-1040]	285 [44-1531]	
LDH (IU/L)	456 [217-28495]			564 [249-28495]			343 [217-2495]			575, 643
	492 [245-6168]	475 [217-28495]	417 [247-2270]	596 [447-6168]	478 [249-28495]	564 [300-2270]	292 [245-323]	468.5 [217-2495]	329.5 [247-527]	
CK (IU/L)	133.5 [19-1795]			147 [38-1795]			76.5 [19-1333]			1037
	188 [44-337]	143 [20-1795]	104 [19-1037]	239 [44-337]	205.5 [38-1795]	110 [38-753]	89	125 [20-1333]	58.5 [19-1333]	
BUN (mg/dL)	14.2 [1.0-132.0]			12.5 [4.2-101.9]			15.95 [1.0-132.0]			18.5, 51.0
	12.4 [4.2-34.6]	23.4 [4.2-132.0]	13.65 [1.0-56.5]	7.3 [4.2-14.0]	21.0 [4.2-101.9]	9.0 [4.7-26.3]	14.7 [5.9-34.6]	30.95 [5.7-132.0]	13.75 [1.0-56.5]	
CRNN (mg/dL)	1.7±2.1			1.4±1.7			1.8±2.1			1.6, 8.3
	1.0±0.9	2.1±2.2	1.5±2.2	1.1±1.1	1.8±2.2	0.8±0.5	0.8±0.6	2.3±2.4	1.8±2.1	
CRP (mg/dL)	0.086 [0.01-31.89]			0.825 [0.01-31.89]			0.96 [0.04-21.4]			0.64, 4.37
	0.32 [0.01-3.76]	1.36 [0.04-31.89]	0.52 [0.1-1.55]	0.32 [0.01-1.46]	1.36 [0.04-31.89]	0.625 [0.17-1.31]	0.29 [0.04-3.76]	1.32 [0.06-21.4]	0.355 [0.1-1.55]	
AFP (ng/mL)	32.05 [1.0-264.2]			37.0 [2.2-264.2]			27.1 [1.0-235.8]			19.4
	2.2, 91.5	15.15 [1.0-125.0]	37.0 [3.7-264.2]	2.2, 91.5	3.2, 125.0	37.0 [3.7-264.2]	-	1.0, 27.1	235.8	
NH3 (ng/dL)	128±62			127±60			132±67			62, 130
	128±65	127±70	130±51	122±54	130±62	124±68	136±84	128±82	136±35	
HGF (ng/mL)	4.87±3.86			5.64±3.97			1.76			-
	1.28	3.28	6.59±4.19	1.28	3.28	1.76, 9.30	-	-	1.76	
血小板 (万/mm ³)	13.2±7.7			14.4±7.5			12.3±8.1			5.6, 12.1
	17.2±10.5	12.1±6.8	13.2±7.7	19.8±12.0	13.1±5.4	14.0±8.2	14.6±9.8	11.5±8.1	12.4±8.0	
白血球 (千/mm ³)	12.3±7.0			12.3±7.6			12.8±6.4			2.8, 6.9
	11.9±5.5	13.1±8.3	11.3±5.2	10.0±7.4	12.9±8.9	12.3±5.7	13.7±2.9	14.0±7.8	10.8±4.9	
赤血球 (万/mm ³)	369±73			372±64			364±75			238, 523
	404±41	344±80	395±56	410±37	356±76	381±45	399±50	340±84	395±52	
FDP (μg/mL)	23.4±27.2			25.0±31.4			22.4±18.5			3.4
	13.1±12.1	26.5±24.7	21.3±35.3	13.1±12.1	29.2±30.4	25.3±39.7	-	23.8±19.3	11.3	
D-dimer (μg/mL)	14.3±16.8			17.1±19.7			10.1±8.8			1.1
	12.1±13.0	20.3±21.2	7.5±8.0	14.7±13.4	28.0±27.4	8.8±8.8	1.5	12.7±9.1	1.2, 10.0	

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 (2020年: 182例)

肝炎 151例	非昏睡型 (n=86)	急性型 (n=33)	亜急性型 (n=30)	LOHF (n=2)
男:女	47:39	19:14	11:19	1:1
年齢 (平均±SD)	55.4 ± 18.2	51.2 ± 24.0	51.1 ± 18.3	55, 65
B型キャリア (%)	3.5	12.1	6.9	0
基礎疾患 (%)	64.7	54.5	56.7	50.0
薬物歴 (%)	68.3	53.1	65.5	50.0
肝炎以外 31例	非昏睡型 (n=19)	急性型 (n=9)	亜急性型 (n=2)	LOHF (n=1)
男:女	12:7	2:7	0:2	1:0
年齢 (平均±SD)	51.6 ± 21.0	53.3 ± 24.2	15, 30	57
B型キャリア (%)	0	0	0	0
基礎疾患 (%)	89.5	77.8	100	100
薬物歴 (%)	83.3	25.0	50.0	100

表4. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における画像診断 (2020年: 151例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝炎			
	非昏睡型 n=86	急性型 n=33	亜急性型 n=30	LOHF n=2
全症例	15.5 (13/84)	54.8 (17/31)	65.5 (19/29)	100 (2/2)
救命例	4.7 (3/64)	33.3 (2/6)	25.0 (1/4)	-
死亡例	50.0 [*] (8/16)	46.7 (7/15)	53.3 (8/15)	100 (1/1)
移植例	50.0 [*] (2/4)	80.0 (8/10)	100 ^{*,#} (10/10)	100 (1/1)

*p<0.05 vs 救命例, #p<0.05 vs 死亡例

表5. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2020年: 182例)

	肝 炎				肝炎以外 n=31
	非亜急性型 n=86	急性型 n=33	亜急性型 n=30	LOHF n=2	
感 染	17.4	45.5	23.3	50.0	32.3
脳浮腫	0	6.1	0	0	6.5
消化管出血	2.3	6.1	10.0	50.0	3.2
腎不全	7.0	24.2	43.3	0	29.0
DIC	11.6	33.3	20.0	0	19.4
心不全	2.3	3.0	3.3	0	12.9

表6. 急性肝不全, LOHFにおける合併数と内科治療による救命率 (2020年: 182例)

* (%)	肝 炎								肝炎以外	
	非亜急性型 n=86		急性型 n=33		亜急性型 n=30		LOHF n=2		n=31	
	症例数*	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	62 (72.1)	94.9	14 (42.4)	42.9	12 (40.0)	50.0	0 (0)	-	10 (32.3)	66.7
1	16 (18.6)	50.0	5 (15.2)	60.0	10 (33.3)	0	2 (100)	0	13 (41.9)	66.7
2	6 (7.0)	16.7	10 (30.3)	0	6 (20.0)	20.0	0 (0)	-	6 (19.5)	83.3
3	1 (1.2)	0	2 (6.1)	0	1 (3.3)	0	0 (0)	-	1 (3.2)	100
4以上	1 (1.2)	100	2 (6.1)	0	1 (3.3)	0	0 (0)	-	1 (3.2)	100

表7. 急性肝不全, LOHFにおける治療 (2020年: 182例)

	肝 炎				非肝炎 n=31
	非昏睡型 n=86	急性型 n=33	亜急性型 n=30	LOHF n=2	
副腎皮質ステロイド	64.0	72.7	80.0	50.0	29.0
GI療法	1.2	0	3.3	0	3.2
特殊組成アミノ酸	3.5	21.2	20.0	50.0	16.1
血漿交換	7.0	75.8	70.0	0	22.6
血液濾過透析	4.7	81.8	86.7	0	35.5
プロスタグランジン	0	0	0	0	0
インターフェロン	1.2	0	0	0	0
サイクロスポリン	2.3	0	0	0	0
核酸アナログ	10.5	21.2	10.0	0	0
抗凝固療法	11.6	24.2	23.3	0	16.1
肝移植 (症例数: 生体+ 腐死)	5.8 (4+1)	30.3 (9+1)	36.7 (5+6)	50.0 (1+0)	6.5 (0+2)

表8. 急性肝不全, LOHFの予後 (2020年: 182例)

肝 炎 151例	非昏睡型 (n=86)	急性型 (n=33)	亜急性型 (n=30)	LOHF (n=2)
内科治療: n=124	80.2 (65/81)	26.1 (6/23)	21.1 (4/19)	0 (0/1)
肝移植: n=27	100 (5/5)	90.0 (9/10)	90.9 (10/11)	100 (1/1)
全 体	81.4 (70/86)	45.5 (15/33)	46.7 (14/30)	50.0 (1/2)
肝炎以外 31例	非昏睡型 (n=19)	急性型 (n=9)	亜急性型 (n=2)	LOHF (n=1)
内科治療: n=29	84.2 (16/19)	50.0 (4/8)	100 (1/1)	0 (0/1)
肝移植: n=2	-	100 (1/1)	100 (1/1)	-
全 体	84.2 (16/19)	55.6 (5/9)	100 (2/2)	0 (0/1)

表9. 急性肝不全, LOHFの成因と内科治療による救命率 (%) (2020年: 肝移植非実施の153例)

	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
ウイルス性	92.3 (24/26)	20.0 (1/5)	33.3 (1/3)	-
A 型	100 (3/ 3)	-	-	-
B 型	88.9 (8/ 9)	25.0 (1/4)	33.3 (1/3)	-
急性感染	100 (6/ 6)	100 (1/1)	-	-
Carrier	50.0 (1/ 2)	0 (0/3)	0 (0/2)	-
薬物性	75.0 (12/16)	14.3 (1/7)	16.7 (1/6)	-
自己免疫性	75.0 (15/20)	0 (0/1)	50.0 (1/2)	0 (0/ 1)
成因不明	76.5 (13/17)	44.4 (4/9)	0 (0/7)	-
肝炎以外	84.2 (16/19)	50.0 (4/8)	100 (1/ 1)	0 (0/ 1)

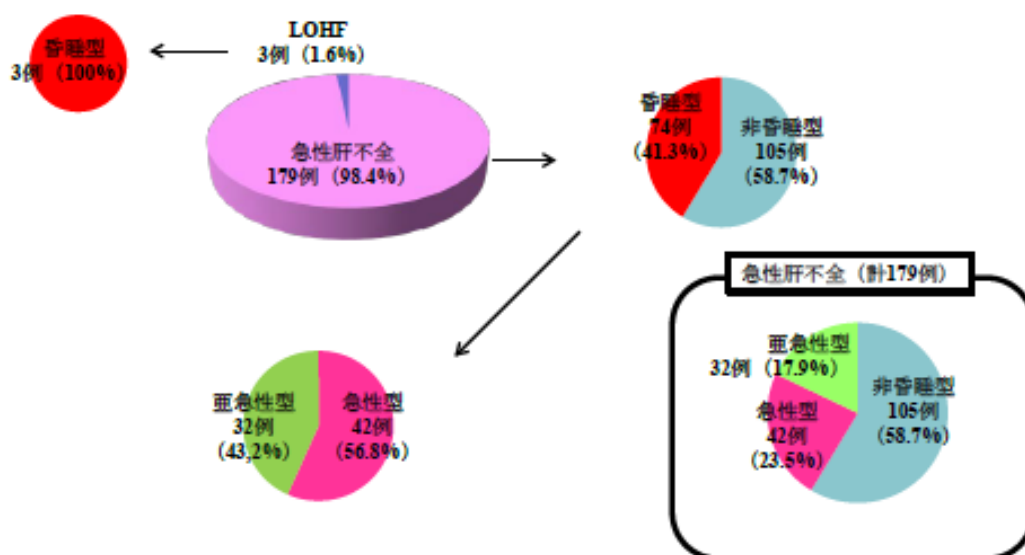
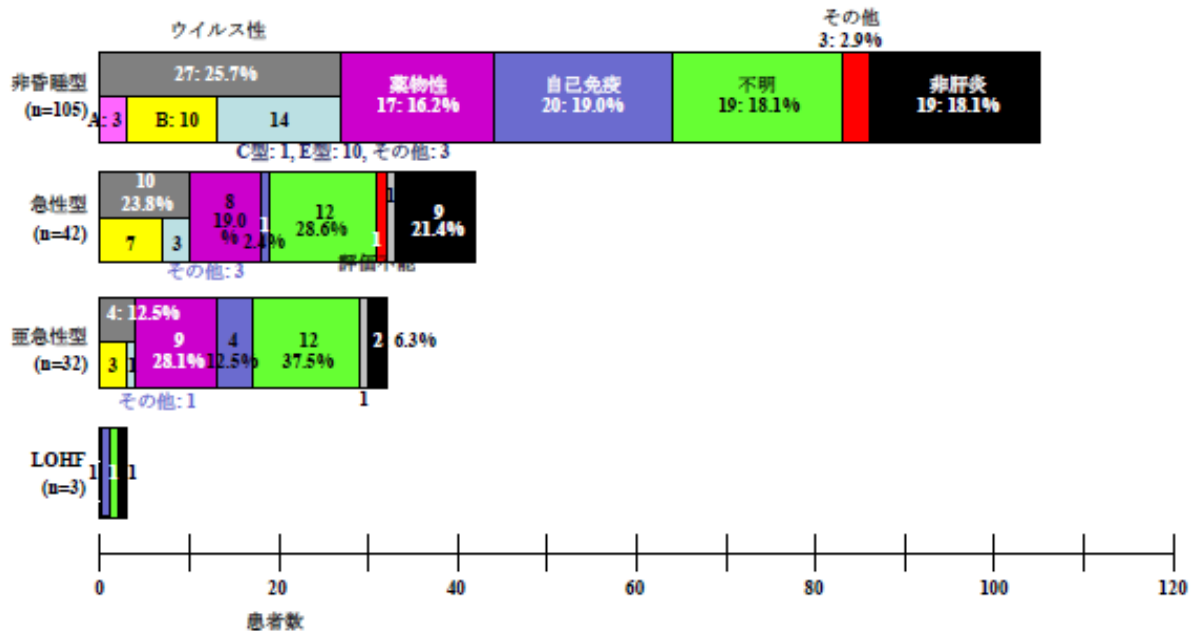
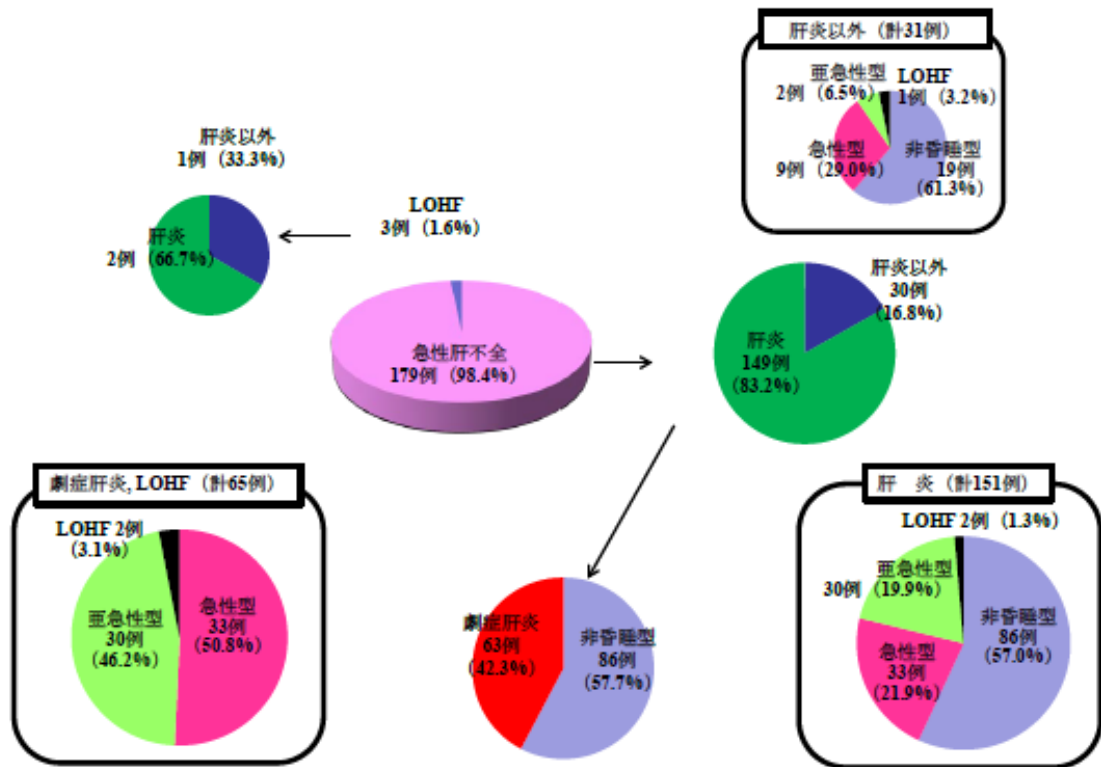


図1. わが国の急性肝不全, LOHF: 昏睡の有無 (2020年: 182例)



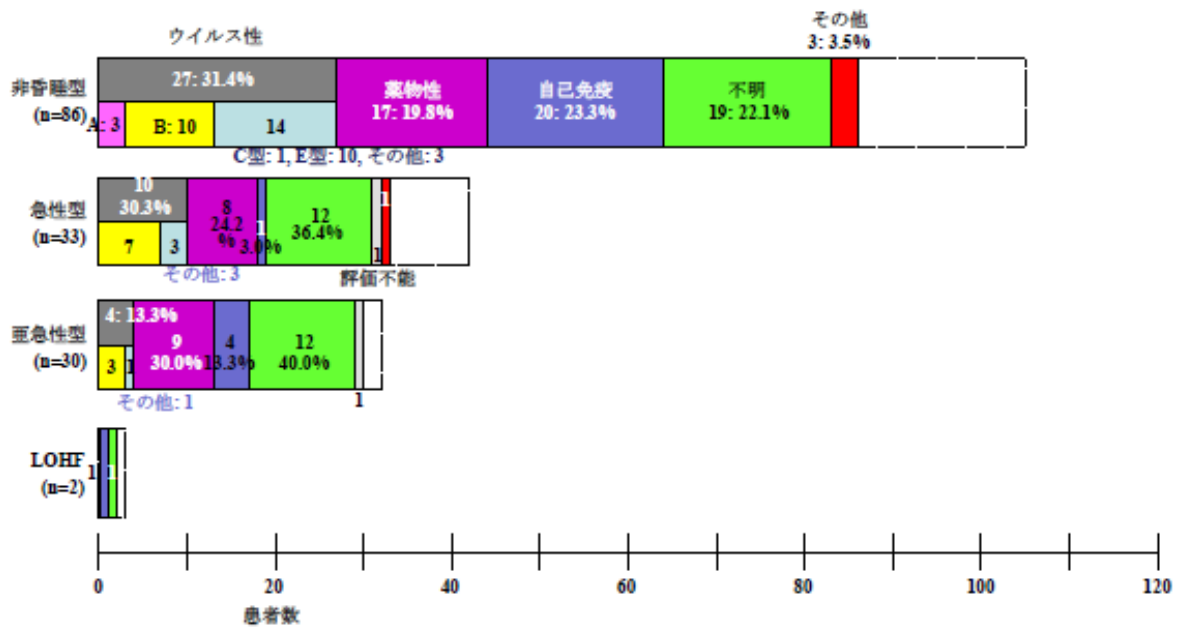


図4. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎症例での成因 (2020年: 151例)

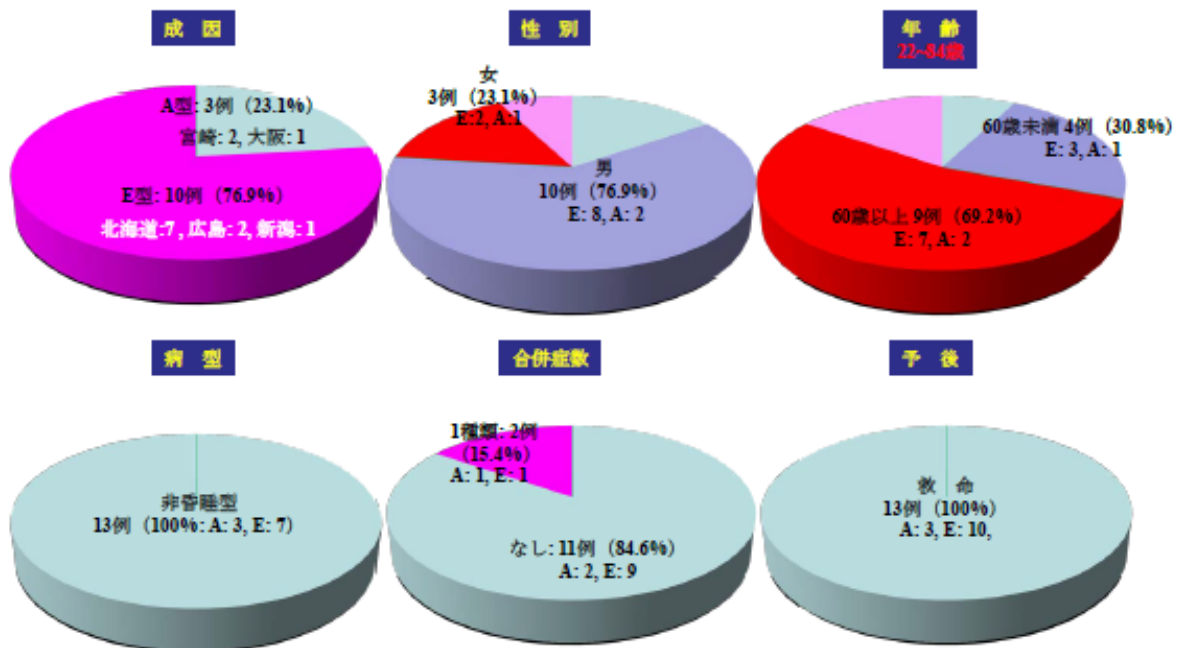


図5. 糞口感染による肝炎症例 (A, E型) の特徴 (2020年: 13例)

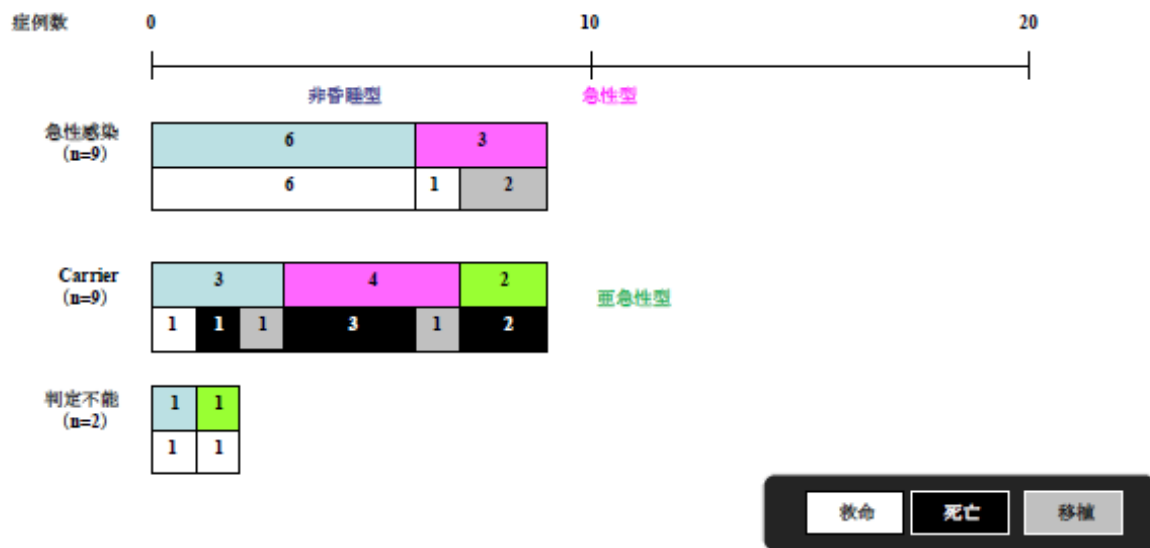


図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2020年: 20例)

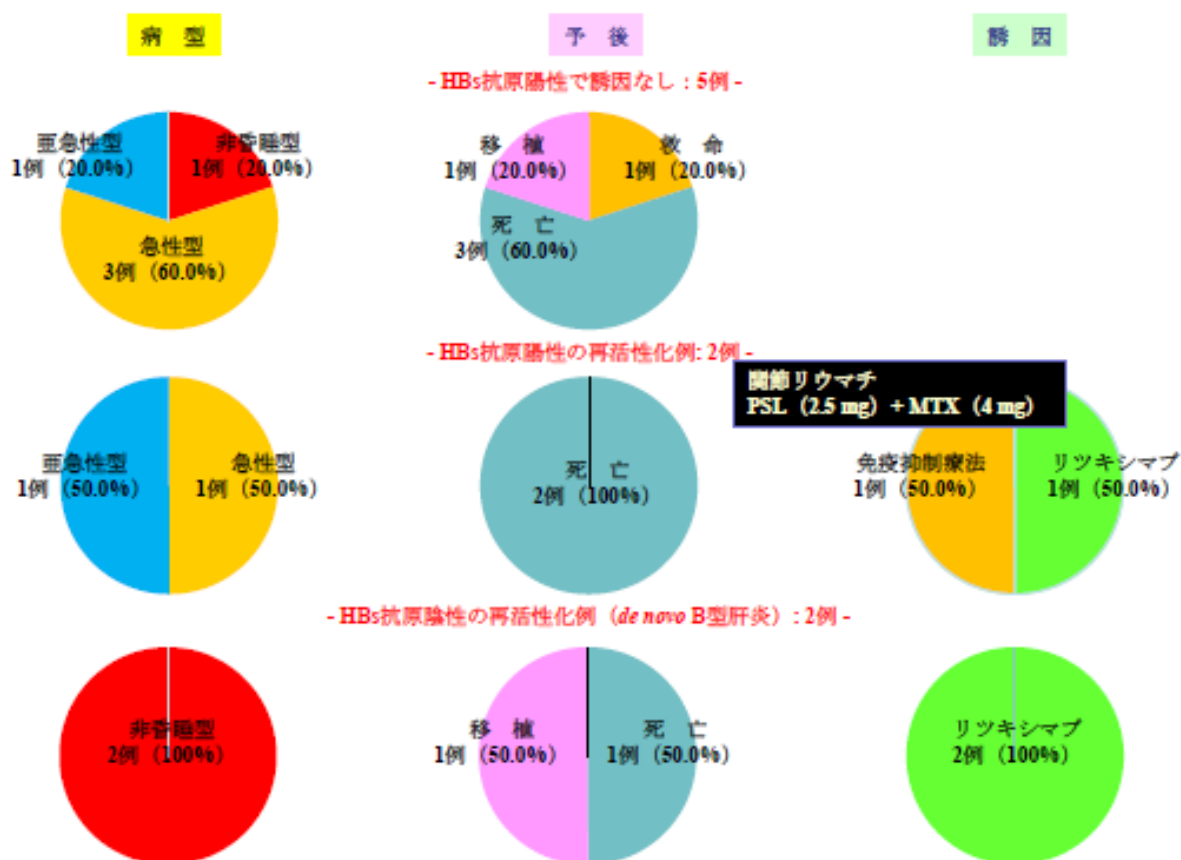
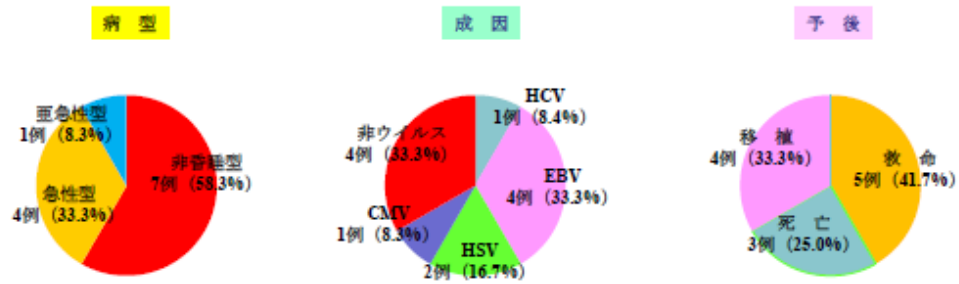


図7. 急性肝不全, LOHFにおけるHBVキャリア例 (2020年: 9例)



成因	HCV	HSV		EBV				CMV	好酸球	HPS	GVHD	Still
性		男	男	男	女	女	男	女	女	男	男	女
年(歳)		48	80	2	4	9	25	67	78	66	3	56
病型	非昏睡	非昏睡	急性	急性	急性	亜急性	非昏睡	非昏睡	非昏睡	非昏睡	非昏睡	急性
予後	救命	救命	死亡	移植	移植	移植	救命	死亡	救命	死亡	移植	移植

図8. 急性肝不全, LOHFにおけるその他の肝炎症例 (2020年: 12例)

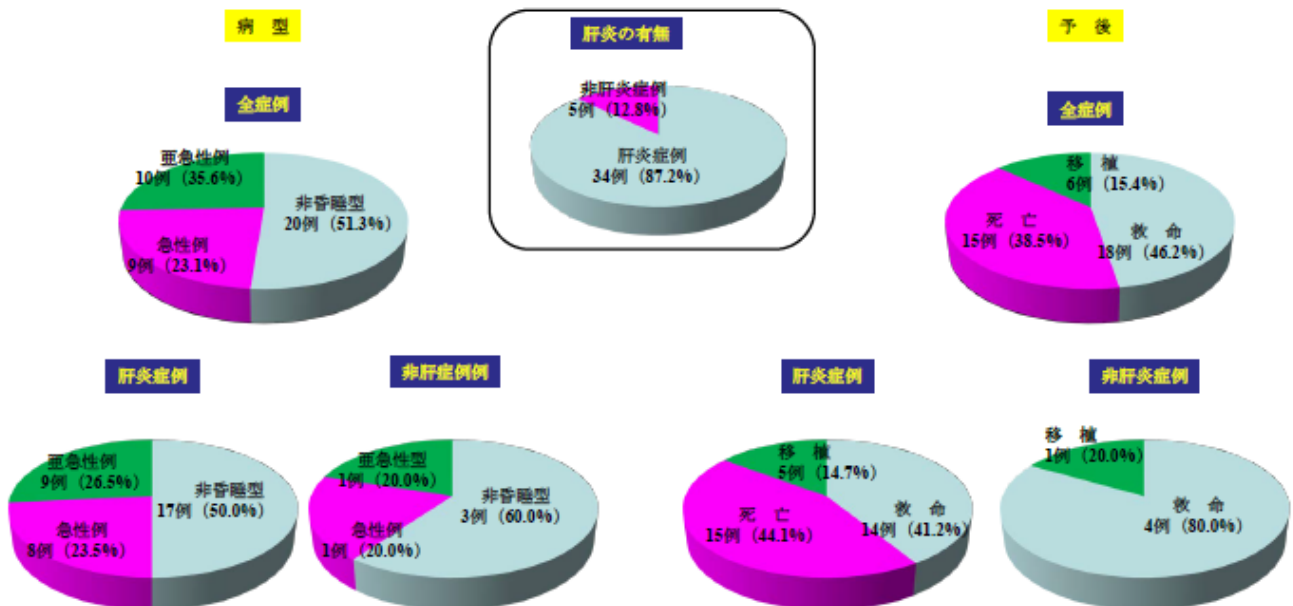


図9. 急性肝不全, LOHFにおける薬物性症例 (2020年: 39例)

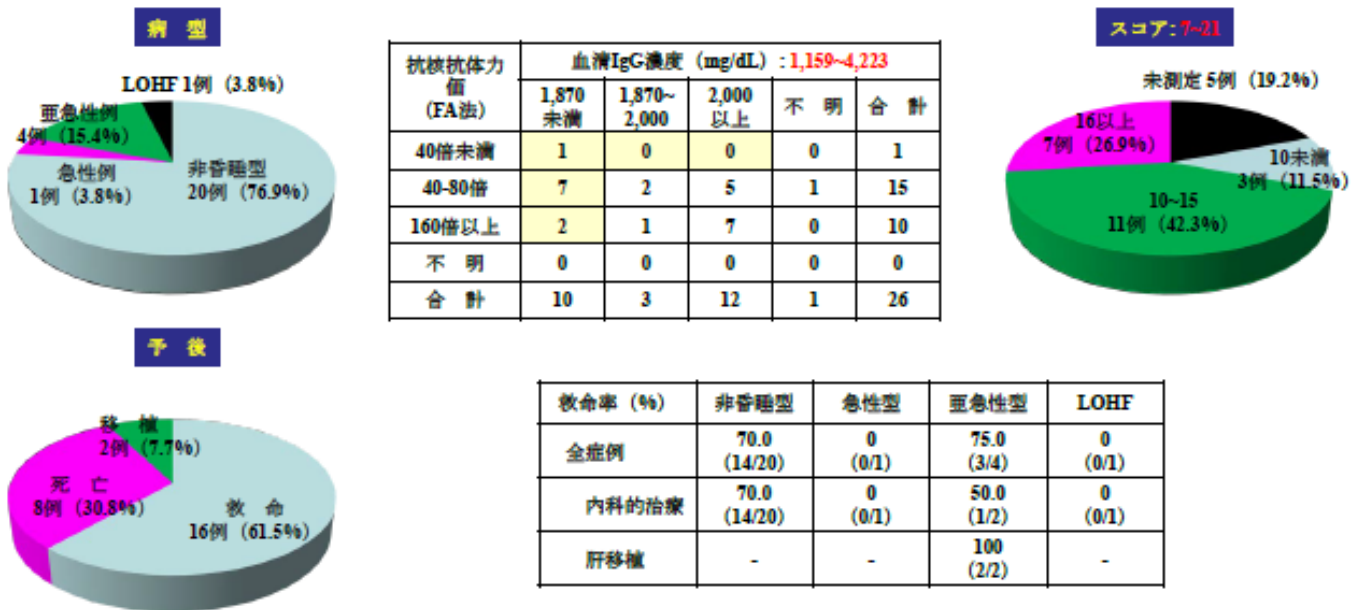


図10. 急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2020年: 26例)

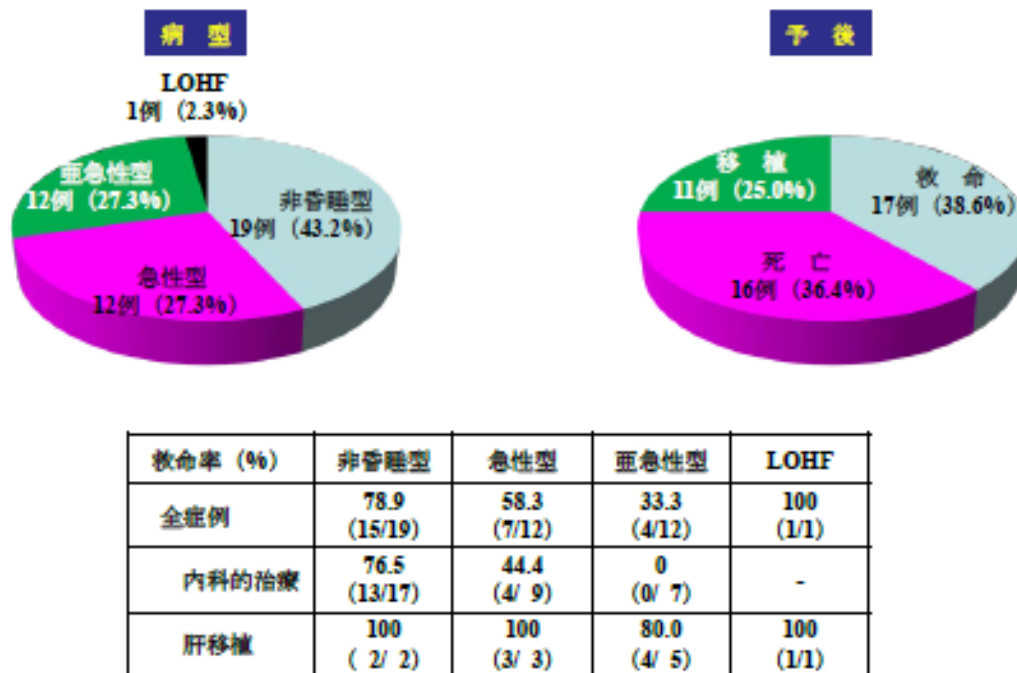


図11. 急性肝不全, LOHFにおける成原因不明例 (2020年: 44例)

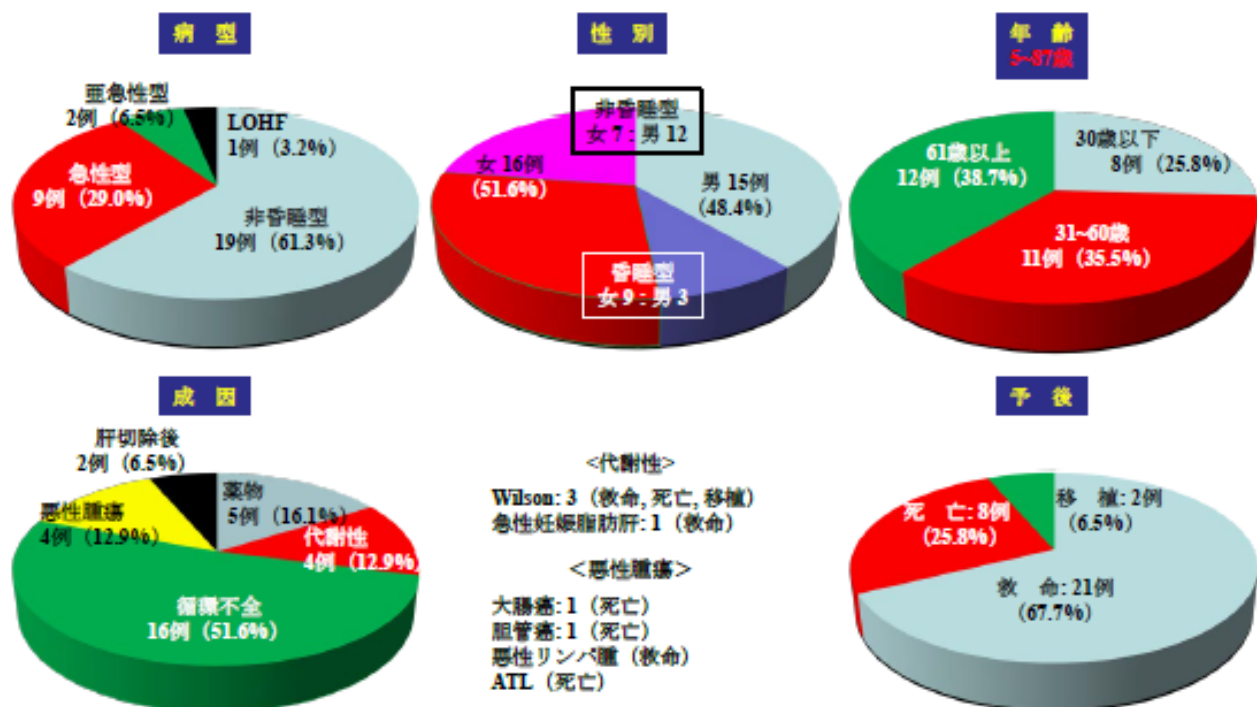


図12. 肝炎以外の急性肝不全, LOHF (2020年: 31例)

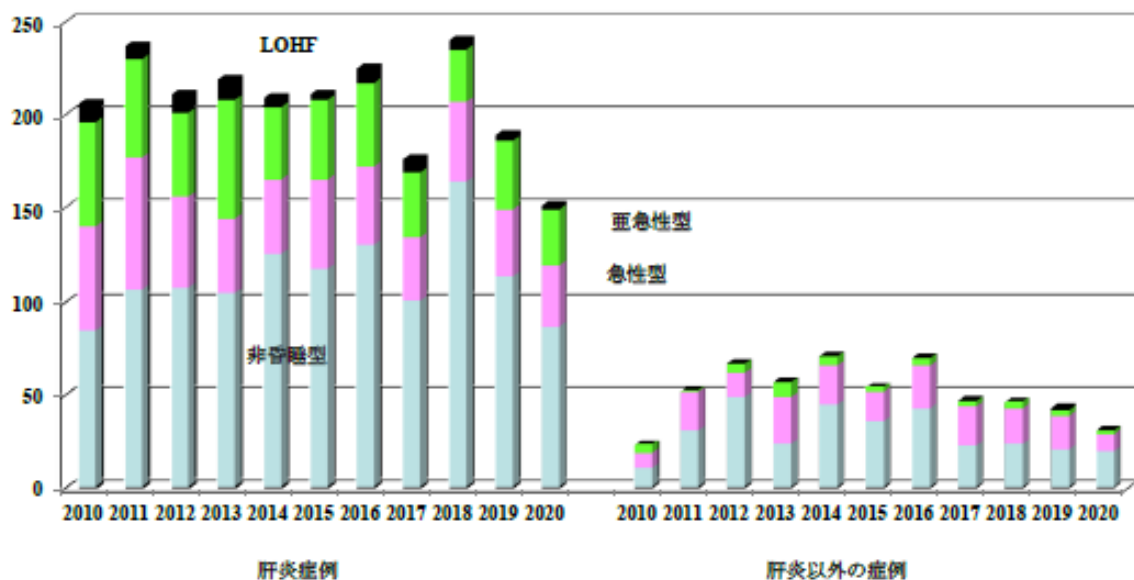


図13. 急性肝不全, LOHFの登録患者数 (2010~2020年: 2,822例)

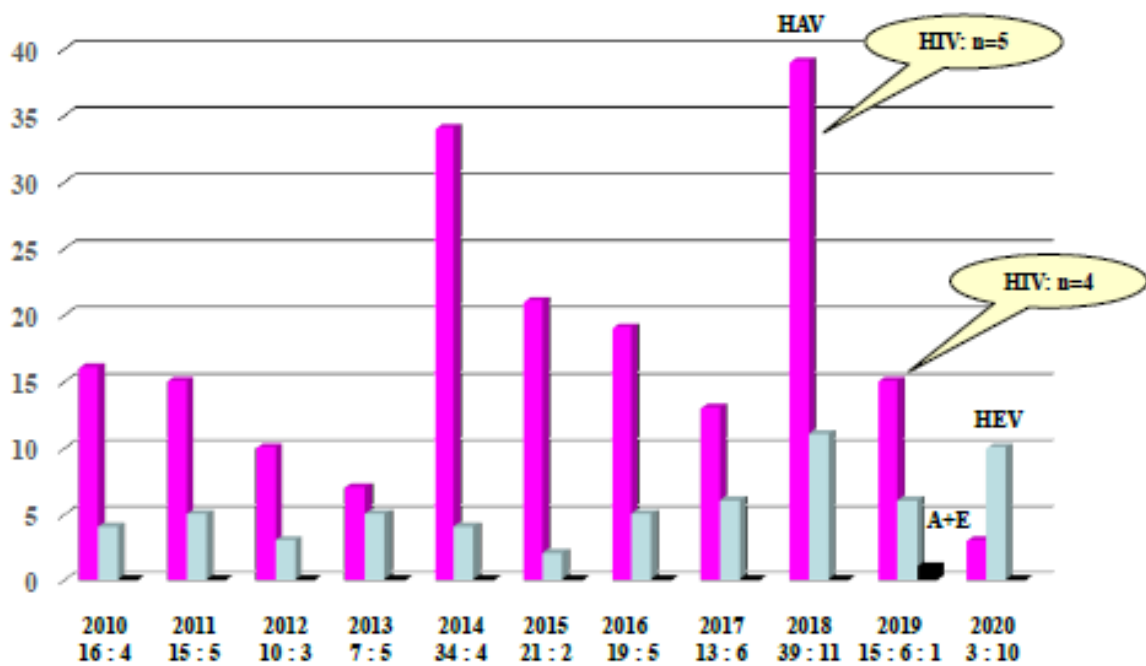


図14. 糞口感染症例の年次推移（2010~20年: 254例, A型: 192例, E型: 61例, A型+E型: 1例）

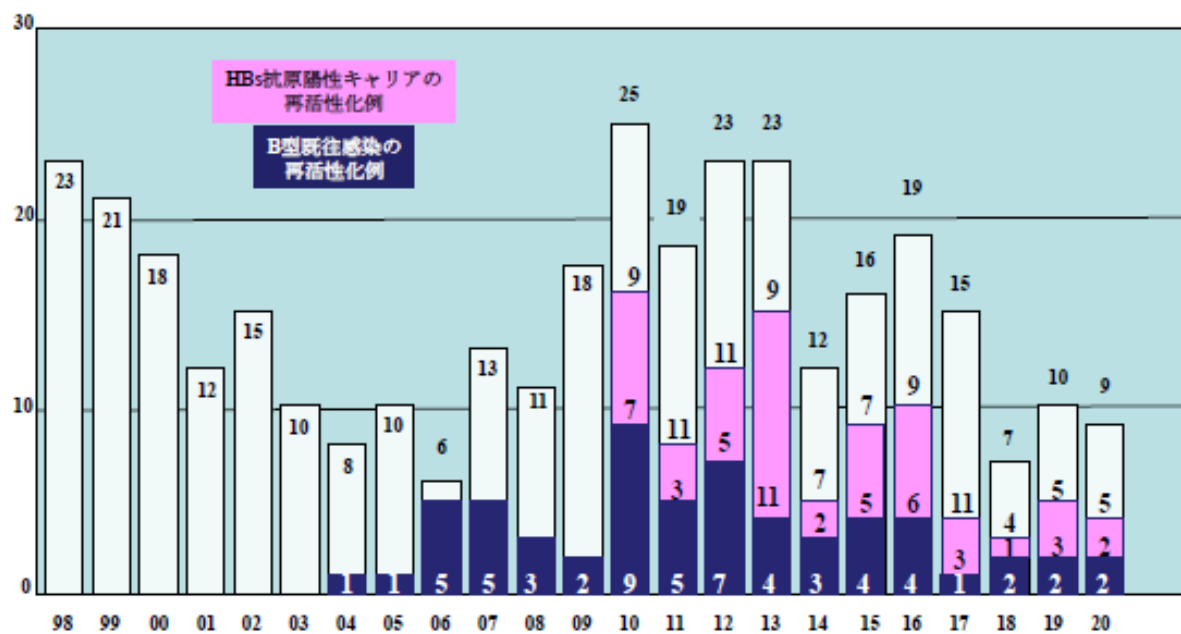


図15. 急性肝不全, LOHFにおけるHBVキャリア例（1998~2020年: 計332例） - 2010年以降は非呑睡型も含む -

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 (WG-1) 報告書

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2020 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 (案) に準拠して、2020 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、ACLF 72 例、拡大例 58 例、疑診例 51 例、拡大疑診例 10 例の計 191 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 61.1%、拡大例は 43.1%、疑診例は 80.4%、拡大疑診例は 60.0%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が確診例は 41.7%、疑診例は 70.6%、拡大疑診例が 60.0%で最も多かったが、拡大例は 22.4%で、消化管失血の 31.0%、感染症の 29.3%に次いでいた。重症度分類では grade-0 の症例が ACLF では 52.8%、拡大例では 70.7%、疑診例では 41.2%、拡大疑診例では 60.0%を占めていた。内科的治療によって救命されたのは、確診例 52.8%、疑診例 75.9%、拡大例 41.2%、拡大疑診例 80.0%であった。以上の成績より、わが国の ACLF とその関連病態には重症型アルコール性肝炎が多いことが確認された。また、2017~2019 年の発症例の解析から、予後を規定する要因として、ACLF を対象にすると障害臓器数が、ACLF およびその関連病態を含めた全例を対象にすると病型が抽出された。従って、診断基準 (案) は肝硬変症例のうち予後不良例を囲い込むためには有用と考えられ、これを正式の診断基準にすることを決定した。

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) 委員会が、大規模な前向き研究である CANONIC study を実施し、その結果を基に

ACLF の診断基準を提案した [2]。一方、アジア太平洋肝臓学会 (the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: APASL) と中国医学会 (Chinese Medical Association: CMA) は、それぞれ ACLF の診断基準を発表している [3-5]。そこで、厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の劇症肝炎分科は、平成 27 年度にワーキンググループを立ち上げて、海外から発表された ACLF の診断基準を満たす症例の実態を調査することにした。9 施設から 112 例が登録され [6]、これを基に我が国における ACLF の診断基準と重症度分類を作成した [7, 8]。この新たな診断基準に準拠して、我が国における ACLF の全国調査を 2018 年に開始

し、2017~19年に発症した183例と関連病態の318例の計501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2020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475診療科および日本救急医学会の会員が所属する513診療科からなる計799施設の988診療科を対象として、厚生省研究班の発表したACLFの診断基準[7, 8]に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を行ない、2020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。

<ACLF>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[7, 8]。

<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[7, 8]。

<拡大疑診例> 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、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[7, 8]。

C. 成績

確診例は72例、拡大例は58例、疑診例は51例、拡大疑診例は10例の計191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、年齢(歳:平均±SD)はACLF症例が53.8±18.3で、拡大疑診例が60.1±15.3で最高、疑診例が53.2±10.8で最小、拡大例は56.0±21.0であった。発症前のChild-Pughスコアは、ACLF症例、拡大例ともに5~9点に偏りなく分布していた。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、ACLF症例ではアルコール性が61.1%、アルコール+ウイルス性が4.2%、ウイルス性が6.9%、その他が27.9%で、うち3例は自己免疫性肝炎であった(図1a)。アルコール性は拡大例では43.1%、疑診例では80.4%、拡大疑診例では60.0%で、何れも最多であった。なお、拡大例ではウイルス性は20.7%で、他の病型よりも多く見られた。

一方、急性増悪要因は、ACLF症例ではアルコールが41.7%、感染症が16.7%、消化管出血が15.3%、原疾患の増悪が6.9%、その他が19.4%であった(図1b)。アルコールは疑診例では70.6%、拡大疑診例では40.0%と最多であったが、拡大例では22.4%で、消化管出血の31.0%、感染症の29.3%に次いでいた。このため重症型アルコール性肝炎に相当する症例は、ACLFでは

41.7%, 拡大例では22.4%, 疑診例では70.6%, 拡大疑診例では40.0%を占めていた。

重症度は、ACLF症例ではgrade-0が52.8%で、grade-1, grade-2, grade-3がそれぞれ37.5%, 15.3%, 8.3%であった(図1c)。Grade-0の症例は、拡大例では70.7%, 疑診例では41.2%, 拡大疑診例では60.0%であり、何れの病型でも最も多かった。

予後は、ACLF症例では救命が52.8%, 死亡が45.8%, 肝移植が1.4%であった(図1d)。救命例の比率は、疑診例が41.2%で最も低率であり、拡大例が75.9%, 拡大疑診例が80.0%と高率であった。死因が肝不全であったのは、ACLF症例では57.6%, 拡大例と疑診では64.3%, 拡大疑診例では0%であった。

D. 考案

2020年に発症したACLF 72例, 関連病態119例の計191例の解析でも、わが国では重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多く、その多くは欧米ではACLFから除外しているgrade-0の症例であることが確認された。しかし、拡大例では急性増悪要因に消化管出血と感染症が多く、疑診例の救命率がACLF症例よりも低率であるなど、2019年までの症例とは異なる動向が見られた。これらに関しては、2021年以降の症例で検証する必要がある。

また、2017~2019年に発症したACLFの183例を対象とした解析では、予後を規定する要因として年齢とともに障害のある臓器の数が抽出された[9]。また、拡大例191例, 疑診例87例, 拡大疑診例40例も含めた計501例で解析すると、予後を規定する要因として年齢, 血清アルブミン値, MELDスコアとともに病型が抽出された[9]。従って、わが国のACLFの診断基準(案)は、肝硬変症例のうち予後不良の症例を囲い込むのに有用であり、障害臓器数

を基に診断する重症度分類も妥当であると考えられた。そこで、ACLFの診断基準(案)は、今後は正式な診断基準として、わが国では用いることを決定した[10, 11]。

E. 結語

2020年に発症例を対象とした解析でも、わが国のACLFおよびその関連病態の症例は、重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多く含まれていることが確認された。その診療体系を確立することが、今後の課題となる。また、2017年以降の症例の解析から、わが国の診断基準(案)の妥当性が明らかになり、同(案)は正式な診断基準として採用することが決定した。

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. Nakayama N, et al. Nationwide survey for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria. *J Gastroenterol* 2021; 56 (12): 1092-1106.
10. Mochida S, et al. Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res* (in press)
11. 持田 智, et al. わが国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の診断基準. *肝臓* (印刷中)

持田 智, et al. わが国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の診断基準. *肝臓* (印刷中)

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama N, et al. Nationwide survey for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria. *J Gastroenterol* 2021; 56 (12): 1092-1106.

Mochida S, et al. Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res* (in press)

表1. わが国におけるACLFとその関連病態の背景 (2020年: 191例)

	確 診 (n=72)	拡 大 (n=58)	疑 診 (n=51)	疑診拡大 (n=10)
男:女 (%)	43 : 29 (59.7)	42 : 16 (72.4)	41 : 10 (80.4)	8 : 2 (80.0)
年齢: 歳, 平均±SD	53.8±18.3	56.0±21.0	53.2±10.8	60.1±15.3
Child-Pughスコア: 5 (%)	18 (25.0)	5 (8.6)		
6	8 (11.1)	9 (15.5)		
7	13 (18.1)	15 (25.9)	不 明	不 明
8	13 (18.1)	16 (27.6)		
9	20 (27.8)	13 (22.4)		
肝癌 (%)	既 往	7 (9.7)	1 (2.0)	1 (10.0)
	進 行例	3 (4.2)	7 (12.1)	1 (2.0)

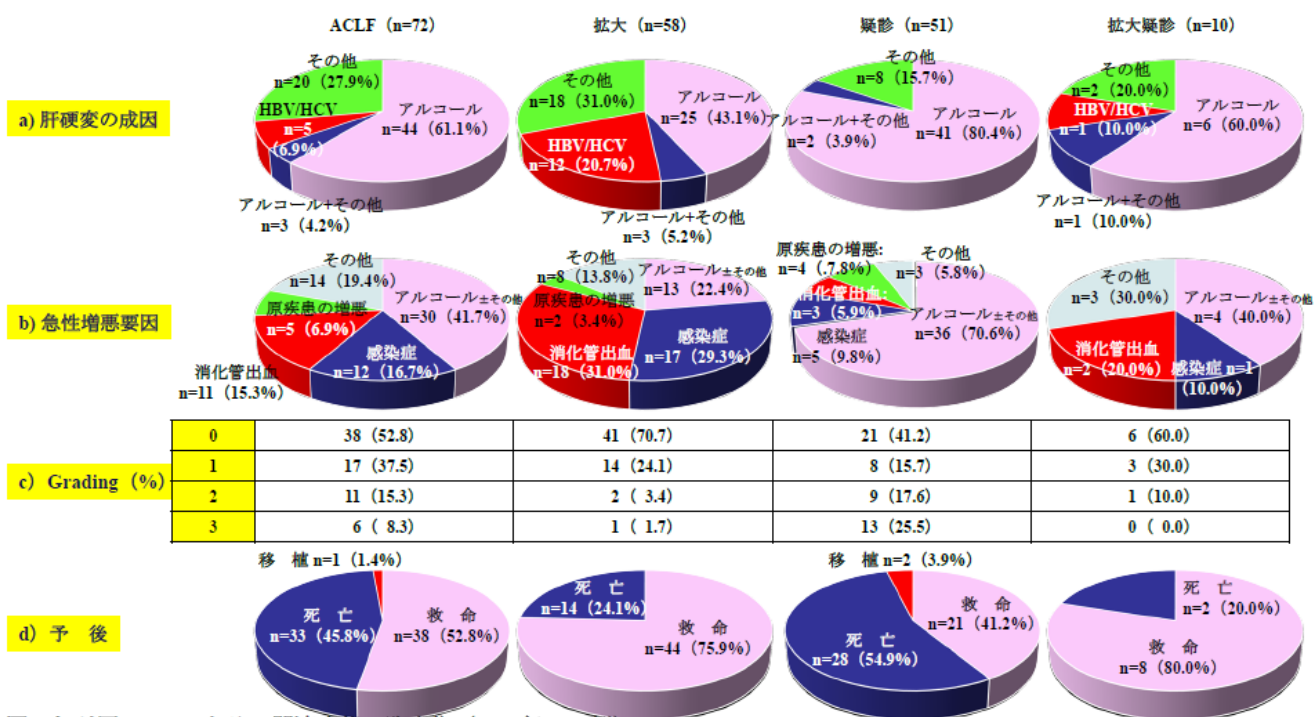


図1. わが国のACLFとその関連病態の臨床像 (2020年: 191例)

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治療介入指標としてのマーカー探索

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、広範囲な肝細胞死、それに引き続く再生不全の観点から肝不全へ移行した後の治療介入では効果的な内科的治療介入は困難と考えられる。今回我々は早期の PT-INR を用いて 1.3 をカットオフとし、治療介入指標として妥当かを検証した。PT-INR1.3 以上、1.5 未満の時点でステロイド治療を開始された自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、成因不明例は PT-INR 1.5 以上の症例に比し、予後良好であった。また PT-INR1.3 以上、1.5 未満の時点で核酸アナログ製剤を投与された HBV 初感染の症例も同様に予後は良好であった。以上のことから、急性肝障害症例において治療介入の指標として PT-INR 1.3 をカットオフとすることが妥当であることが示唆された。

共同研究者

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

持田 智 先生

岩手医科大学消化器内科・肝臓内科

滝川 康裕 先生

千葉大学大学院消化器・腎臓内科学

加藤 直也 先生

千葉大学付属病院救急科・集中治療部

安部 隆三 先生

国際医療福祉大学成田病院消化器内科

井上 和明 先生

新潟大学大学院消化器内科学分野

寺井 崇二 先生

順天堂大学附属静岡病院 消化器内科

玄田 拓哉 先生

岐阜大学大学院消化器病態学・血液病態学

清水 雅仁 先生

山口大学大学院 消化器病態内科学

高見 太郎 先生

A. 研究目的

急性肝不全は予後不良な疾患で、特に昏睡型の症例は内科的治療による救命率は低い。以前より我々は急性肝障害における PT-INR の予後予測能に着目し、研究を行ってきた。鹿児島大学および岩手医科大学の共同研究では最終観察時の PT-INR 1.3 以上の症例では肝移植実施率や死亡率が高く、1.3 未満であれば死亡例はなかったことから、PT-INR 1.3 をカットオフとし、予後予測が可能であることが示唆された。加えて、令和元年度には、他施設共同研究により集積した 595 例を解析し、PT-INR を最初に測定した日を Day 1 とした時、Day 1 の PT-INR が 1.3 以上の症例は非常に予後が不良であり、Day 8 の PT-INR が 1.3 未満であれば全例生存していたことを報告した。肝細胞破壊、それに伴う Coagulopathy の観点からは急性肝不全の定義である PT-INR 1.5 以上での治療介入はタイミングとして遅い

と考えられ、より早期の治療介入が望まれる。そこで、今回我々は予後予測のカットオフ値としている PT-INR 1.3 が急性肝障害症例の治療介入の指標として妥当かについて検討した。

B. 研究方法

対象は 2010 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の間に発症し、鹿児島大学病院消化器センター消化器内科および共同研究施設にて入院加療を行い、経過中に ALT 300 U/L 以上を呈した急性肝障害症例を対象とした。成因がその他、悪性腫瘍、アルコール性、慢性肝疾患の急性増悪例、プロトロンビン時間 PT-INR が未測定 of 症例は除外し、595 例で検討を行った。595 例中、自己免疫性肝炎（以下、AIH）124 例、薬物性肝障害（以下、DILI）122 例、成因不明（Indeterminate）122 例、HBV 初感染 81 例含まれ、それぞれ Day 1 時点で PT-INR 1.3 以上、かつステロイド治療または核酸アナログ製剤を Day 1 から 1 週以内に開始された症例が 33 例、31 例、34 例、30 例であった（図 1, 2）。これらの症例を PT-INR 1.3 以上かつ 1.5 未満と 1.5 以上の 2 群に分け、Kaplan-Meier 法を用いて以下の検討を行った。

検討 1：ステロイド治療における PT-INR 1.3 の妥当性

検討 2：核酸アナログ製剤による PT-INR 1.3 の妥当性

図 1: 検討 1 における解析対象

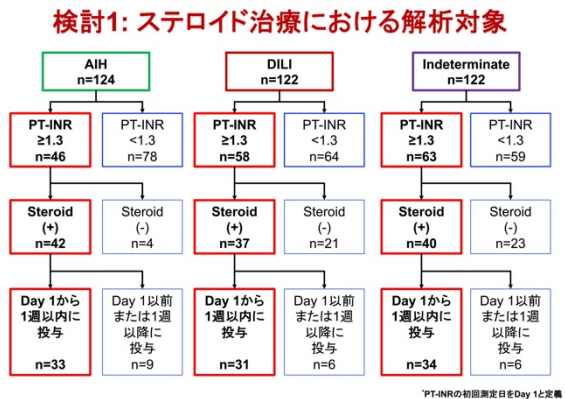
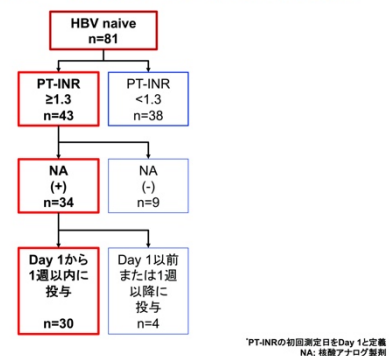


図 2: 検討 2 における解析対象

検討2: 核酸アナログ製剤における解析対象



（倫理面への配慮）

本研究は、患者個人への同意取得はしないが、鹿児島大学病院ホームページ上に本研究の実施を公開し、研究対象者またはその代諾者が研究の対象になることを拒否できる機会を保障した。研究対象者は、各共同研究機関で匿名化され、個人の特定ができないように配慮してデータベース作成しファイルにはパスワードを設定した。データベースには、通し番号・年齢・性別・診断名・診断日・および経過中の検査成績が含まれるが、個人識別情報や要配慮個人情報には含まれない。また、提供された資料は本研究のためだけに使用する。

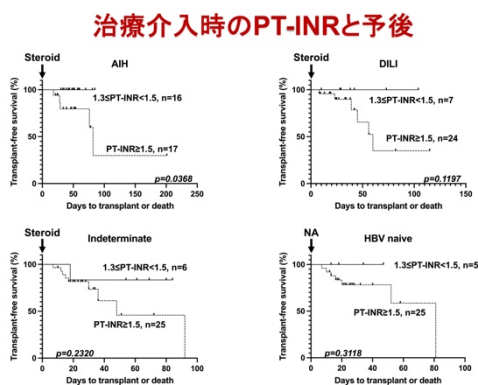
C. 研究結果

検討 1：AIH では、PT-INR 1.3 以上かつ

1.5未満の症例が16例、1.5以上の症例が17例であった。累積肝移植無実施生存率は、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満は全例生存し、1.5以上の症例では有意に予後が不良であった ($p=0.0368$)。DILIにおいては、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満の症例が7例、1.5以上の症例が24例であった。累積肝移植無実施生存率は、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満は全例生存し、1.5以上の症例では予後が不良であったが、有意差はなかった ($p=0.1197$)。成因不明では、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満の症例が6例、1.5以上の症例が25例であった。累積肝移植無実施生存率は、PT-INR 1.5以上の症例では予後が不良であったが、有意差はなかった ($p=0.2320$)。

検討2：PT-INR 1.3以上かつ1.5未満の症例が5例、1.5以上の症例が25例と前者は少数例であった。累積肝移植無実施生存率は、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満は全例生存し、1.5以上の症例では予後が不良であったが、有意差はなかった ($p=0.3118$) (図3)。

図3: PT-INR と予後



D. 考察

今回、多施設の後向き観察研究で集積した急性肝障害症例のうち、ステロイド治

療および核酸アナログ製剤による治療介入のタイミングとして、早期のPT-INR 1.3をカットオフとした治療介入指標が妥当かを検討した。ステロイド治療が行われている症例は主にAIH、DILI、成因不明であったが、いずれの成因でもPT-INRが1.3以上で1.5未満の症例では治療介入後、予後が良好で、急性肝不全の定義となるPT-INR 1.5以上での治療介入では予後が不良であった。しかしながら、DILIおよび成因不明はステロイドを全例投与されているわけではなく、投与された症例のみでの解析であり、バイアスがかかっている。一方でAIHの症例はほぼ全例ステロイド治療が行われているため、そのバイアスは排除され、データの信頼性は高いと考えられる。核酸アナログ製剤を投与されたHBV初感染の症例においても、少数例ではあるが、PT-INRが1.3以上で1.5未満の症例では治療介入後、予後が良好であり、HBV初感染例における治療介入のタイミングとしてPT-INR 1.3をカットオフとするには妥当である可能性が示唆された。

E. 結論

多施設共同研究にて急性肝障害症例の経時的PTを用いて、成因別に治療介入時期について検証した。急性肝障害に対する治療介入時期としては、少なくともDay 1のPT-INR 1.3以上かつPT-INR 1.5未満の時点が妥当と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(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-その後の展開

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 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。これまでに 7 例に治療を実施、良好な効果を得ている。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
(広島大学)

A. 研究目的

B 型重症肝炎、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(teraoak et al. J Viral Hepatitis 2021)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 7 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、有効性の検証を行い、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. Suehiro Y, Tsuge M, Kurihara M, Uchida T, 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, Fujita T, Chayama K HBV upregulates TRAIL-R3 expression in hepatocytes for escaping both cell apoptosis and suppression of their replication by TRAIL *J Infect Dis* 2022, 28, jiac044 , 28, jiac044, 2022.
2. Kamiya N, Sugimoto T, Abe-Chayama H, Akiyama R, Tsuboi Y, Mogami A, Imamura M, Hayes CN, Chayama K Untying relaxed circular DNA of hepatitis B virus by polymerase reaction provides a new option for accurate quantification and visualization of covalently closed circular DNA *J Gen Virol* 2022, 103(2) , 103(2), 2022.
3. Takemori T, Sugimoto-Ishige A, Nishitsuji H, Futamura Y, Harada M, Kimura-Someya T, Matsumoto T, Honma T, Tanaka M, Yaguchi M, Isono K, Koseki H, Osada H, Miki D, Saito T, Tanaka T, Fukami T, Goto T, Shirouzu M, Shimotohno K, Chayama K Establishment of a Monoclonal Antibody against Human NTCP That Blocks Hepatitis B Virus Infection *J Virol* 2022, 96(5), e0168621 , 96(5), e0168621, 2022.
4. Hatooka H, Shimomura Y, Imamura M, Teraoka Y, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Makokha GN, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe-Chayama H, Hayes CN, Aikata H, Tanaka S, Chayama K Construction of an anti-hepatitis B virus preS1 antibody and usefulness of preS1 measurement for chronic hepatitis B patients: Anti-HBV PreS1 antibody *J Infect* 2022, 84(3), 391-399 , 84(3), 391-399, 2022.
5. Uchida T, Park SB, Inuzuka T, Zhang M, Allen JN, Chayama K, Liang TJ Genetically edited hepatic cells expressing the NTCP-S267F variant are resistant to hepatitis B virus infection *Mol Ther Methods Clin Dev* 2021, 23:597-605 , 23:597-605, 2021.
6. Álvarez EG, Demeulemeester J, Otero P, Jolly C, García-Souto D, Pequeño-Valtierra A, Zamora J, Tojo M, Temes J, Baez-Ortega A, Rodríguez-Martin B, Oitaben A, Bruzos AL, Martínez-Fernández M, Haase K, Zumalave S, Abal R, Rodríguez-Castro J, Rodríguez-Casanova A, Diaz-Lagares A, Li Y, Raine KM, Butler AP, Otero I, Ono A, Aikata H, Chayama K, Ueno M, Hayami S, Yamaue H, Maejima K, Blanco MG, Fornis X, Rivas C, Ruiz-Bañobre J, Pérez-Del-Pulgar S, Torres-Ruiz R, Rodríguez-Perales S, Garaigorta U, Campbell PJ, Nakagawa H, Van Loo P, Tubio JMC Aberrant integration of Hepatitis B virus DNA promotes major restructuring of human hepatocellular carcinoma genome architecture *Nat Commun* 2021, 12(1), 6910 , 12(1), 6910, 2021.
7. Zhang M, Zhang Z, Imamura M, Osawa M, Teraoka Y, Piotrowski J, Ishida Y, Sozzi V, Revill PA, Saito T, Chayama K, Liang TJ Infection courses, virological features and IFN- α responses of HBV genotypes in cell culture and animal models *J Hepatol* 2021, 75(6), 1335-1345 , 75(6), 1335-1345, 2021.
8. Nishida Y, Imamura M, Teraoka Y, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe-Chayama H,

Hayes CN, Aikata H, Sasaki N, Sekiguchi T, Kinukawa H, Yoshimura T, Chayama K
Serum PreS1 and HBsAg ratio reflects liver fibrosis and predicts the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients J Viral Hepat 2021, 28(9), 1304-1311 , 28(9), 1304-1311, 2021.

9. Ibrahim MK, Abdelhafez TH, Takeuchi JS, Wakae K, Sugiyama M, Tsuge M, Ito M, Watashi K, El Kassas M, Kato T, Murayama A, Suzuki T, Chayama K, Shimotohno K, Muramatsu M, Aly HH, Wakita T MafF Is an Antiviral Host Factor That Suppresses Transcription from Hepatitis B Virus Core Promoter J Virol 2021, 95(15), e0076721 , 95(15), e0076721, 2021.

10. Reinharz V, Ishida Y, Tsuge M, Durso-Cain K, Chung TL, Tateno C, Perelson AS, Uprichard SL, Chayama K, Dahari H Understanding Hepatitis B Virus Dynamics and the Antiviral Effect of Interferon Alpha Treatment in Humanized Chimeric Mice J Virol 2021, 95(14), e0049220 , 95(14), e0049220, 2021

2. 学会発表

1. 茶山一彰, B型肝炎治療の問題点, 第107回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル(Web), 2021/4/15.
2. 柘植雅貴, 竹内泰江, 茶山一彰, エンテカビル治療 B型慢性肝炎症例における肝発癌・HBs抗原低下と血清サイトカインとの関連, 第107回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル(Web), 2021/4/15.

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

搬送システムによる集積データを用いた劇症化予知式の Update

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:2004年より劇症化予知式に基づいた急性肝障害ネットワークを運用している。予知式作成当時と比して各成因における劇症化率は大きく変化している。これまでに集積した症例を用いて、成因ごとに設定していたリスクを考慮しない改訂版予知式と従来の予知式の劇症化予知精度を検証した。2004年から2021年までにネットワークに登録された肝炎成因による急性肝障害患者460例を対象とした。460例のうち無作為に30%の抽出を60回繰り返し、データセットを作成した。それぞれのデータセットで現行の予知式と改訂版予知式の劇症化予知精度をAUCで評価した。改訂版予知式のAUCから現行の予知式のAUCの差を60セットすべてで評価したところ、中央値0.001155、95%信頼区間が[0.000516 - 0.01793]であり、改訂版劇症化予知式の診断精度が良好であった。改訂版劇症化予知式をもとにPT-INRを用いる式も作成した。ネットワークによる患者早期覚知を継続し、改訂版劇症化予知式の有用性を今後検証していく。

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講師

A. 研究目的

急性肝障害の約1~2%が昏睡型急性肝不全に移行し、内科救命率は20-40%と依然予後不良である。昏睡型急性肝不全の救命率は依然不良である。北東北における肝不全の集学的治療（肝移植を含む）を行う専門施設として、広域診療ネットワークを構築し、重症化または重症化の可能性の高い症例の早期治療介入を行っている¹⁾。これまでの研究から、成因毎の劇症化率は予知式作成当初とは大きく変化している²⁾。ネットワークによる患者早期覚知を前提として、現在の成因毎の劇症化率を考慮した劇症化予知式の改訂を試

みた。

B. 研究方法

2004年4月から2021年1月までにネットワークに登録された肝炎成因の急性肝障害患者460名を対象とし、劇症化予知式における成因の項で、すべての成因を0.5とした改訂劇症化予知式による劇症化確率を算出し、現行の予知式との劇症化予知精度を検証した。現行の劇症化予知式、改訂劇症化予知式、その後作成したPT-INRを用いた予知式の算出に用いたそれぞれのLambdaは図1にまとめた。全症例の30%を統計ソフトで無作為に60回抽出し作成したデータセットそれぞれにおける劇症化予知に対するAUCを算出した。予測精度検証は改訂劇症化予知式と現行の予知式のAUCの差の95%信頼区間で評価した。本研究は岩手医科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

患者背景は年齢中央値 54 才、男性 213 名 (46%)、最終病型が急性肝障害 267 例、急性肝不全非昏睡型 157 例、急性肝不全昏睡型 33 例 (急性型 10 例、亜急性型 23 例)、遅発性肝不全 3 例であった。死亡 38 例、肝移植 8 例であった。血液検査所見は表 1、成因は図 2 に示す。

60 データセットでそれぞれ算出した劇症化予知に対する AUC の中央値、95%信頼区間は、現行の予知式、改訂劇症化予知式はそれぞれ 0.883、[0.869 - 0.897]、0.895、[0.880 - 0.910]であった。データセットごとに改訂版予知式の AUC から現行の予知式の AUC の差を算出したところ、差の中央値、95%信頼区間は 0.001155、[0.000516 - 0.01793]であった。それぞれの予知式に対して

Hosmer-Lemeshow test をおこなった。460 例をそれぞれの劇症化予知式に基づいて重症順に 10 分割し、予測劇症化確率と分割した群内で観察された劇症化割合を比較した。高危険群である第 1 群において現行の予知式では予測確率の中央値と劇症化割合は 67%、39%であったが (図 3 a)、改訂予知式では 63%、50%と差が改善していた (図 3 b)。

改訂劇症化予知式の劇症化診断能を ROC 解析で検討した。予測確率 20%、50%でそれぞれ感度 0.83、特異度 0.82、感度 0.50、特異度 0.98 であった。

改訂版予知式をもとに PT-INR を用いた改訂版予知式を作成した。算出された結果は改訂版予知式の結果と $\rho=0.981$, $p<0.0001$ と有意な正の相関関係であった。

D. 考察

肝炎成因による急性肝障害に対して劇症化予知式により算出された劇症化確率によって専門施設への搬送や特殊治療を行う広域診療ネットワークに集積されたデータを用いて劇症化予知式の改訂をおこなった。予

知式作成時から各成因における劇症化率は大きく変化しており、それぞれの成因で劇症化のリスクが低下していた。これに基づいたすべての成因のリスクを同等とし成因因子に 0.5 を代入し定数項とした改訂版予知式を作成した。

Hosmer-Lemeshow test では高危険群に分類される第一群での予測劇症化確率の中央値と劇症化割合の差が、現行の予知式の場合と比較して改善されており、より正確に劇症化を予知することが可能となった。専門施設搬送、特殊治療開始基準として運用していた劇症化確率 20%、50%の基準についても 20%では高い感度、50%では高い特異度であり、現行のシステムと同様の運用が可能な精度であった。

いずれの予知式でも第 2 群では予測劇症化確率と劇症化割合に大きな差があった。これは第 2 群に早期覚知に基づいた適切な治療介入で劇症化を免れた症例が多く含まれていたためであることを想定している。現在、B 型肝炎ウイルスによる急性肝不全に対する核酸アナログや自己免疫性肝炎による急性肝不全に対するステロイド治療など有効性が期待される薬剤治療が報告されており、これらの治療が早期に導入できている効果も影響している可能性がある。

各成因で劇症化率が低下し、急性肝不全昏睡型の症例数は予知式作成当時より減少傾向にある。一方で、急性肝不全昏睡型の内科救命率の劇的な改善はない。これは早期覚知、治療介入でも劇症化を抑制できず予後不良となる病態が存在していることを示唆している。専門施設として搬送後により詳細な重症度評価を行い³⁻⁴⁾、これらの病態を呈する患者を抽出し円滑な移植医療との連携の必要性が明らかとなった。

文献

1. Takikawa Y, et al. J Hepatol. 2009

- Dec;51(6):1021-9.
2. Kakisaka K, et al. Cytokine. 2016 Oct; 86:21-28.
 3. Kuroda H, et al. Hepatology. 2021 Jun;73(6):2455-2467.
 4. Suzuki Y, et al. Sci Rep. 2021 Jun 15;11(1):12518.
- F. 研究発表
1. 論文発表
 1. 柿坂啓介、鈴木悠地、吉田雄一、滝川康裕. 肝臓 62(10), 613-619, 2021
 2. Kuroda H, Abe T, Fujiwara Y, Nagasawa T, Suzuki Y, Kakisaka K, Takikawa Y. Hepatology. 2021 Jun;73(6):2455-2467.
 3. Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, Nishikawa H, Hige S, Takikawa Y, Taniai M, Ishikawa I, Yasui K, Takaki A, Takaguchi K, Ido A, Kurosaki M, Kanto T, Nishiguchi S, Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group in the 54th Annual Meeting of JSH J Gastroenterol. 2021 Feb;56(2):158-167.
 4. Fujiwara Y, Suzuki K, Yusa K, Eizuka M, Miura M, Watanabe Y, Takahashi H, Takikawa Y. Intern Med. 2021;60(7):1027-1033.
 5. Hisanaga T, Hidaka I, Sakaida I, Nakayama N, Ido A, Kato N, Takikawa Y, Inoue K, Shimizu M, Genda T, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S, Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group Of Japan. JGH Open. 2021 Mar 5;5(4):428-433.
 6. Suzuki Y, Suzuki A, Kakisaka K, Takikawa Y. Clin Case Rep. 2021 May 25;9(5):e04326.
 7. Suzuki Y, Kakisaka K, Sato T, Mikami R, Abe H, Sasaki T, Takikawa Y. Sci Rep. 2021 Jun 15;11(1):12518.
 8. Kakisaka K, Suzuki Y, Abe H, Eto H, Kanazawa J, Takikawa Y. Clin J Gastroenterol. 2021 Oct;14(5):1470-1475
 9. Kakisaka K, Suzuki Y, Kowata S, Ito S, Takikawa Y. Intern Med. 2021;60(15):2431-2436
 10. Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Imai Y, Tomiya T, Terai S, Yoshiji H, Genda T, Ido A, Inoue K, Kato N, Sakaida I, Shimizu M, Takikawa Y, Abe M, Abe R, Chayama K, Hasegawa K, Inui A, Kasahara M, Ohira H, Takana A, Takikawa H, Mochida S. J Gastroenterol. 2021 Dec;56(12):1092-1106.
 11. Matsumoto K, Ohfuji S, Abe M, Komori A, Takahashi A, Fujii H, Kawata K, Noritake H, Tadokoro T, Honda A, Asami M, Namisaki T, Ueno M, Sato K, Kakisaka K, Arakawa M, Ito T, Tanaka K, Matsui T, Setsu T, Takamura M, Yasuda S, Katsumi T, Itakura J, Sano T, Nishitani A, Ueno Y, Terai S, Takikawa Y, Morimoto Y, Yoshiji H, Mochida S, Ikegami T, Masaki T, Kawada N, Ohira H, Tanaka A. J Gastroenterol. 2022 Jan;57(1):19-29.
 12. Suzuki Y, Kakisaka K, Takikawa Y. Hepatology. 2021 Dec 13. doi: 10.1002/hep.32280. Online ahead of print.
 13. Kakisaka K, Suzuki Y, Takahashi F, Takikawa Y. Hepatol Res. 2022 Apr;52(4):401-410.

1. 学会発表

1. 小岡 洋平、柿坂 啓介、滝川 康裕、日本門脈圧亢進症学会雑誌(1344-8447)27 巻 3 号 Page176(2021. 08)
2. 岩泉 康子、三浦 幸枝、宮坂 昭生、滝川 康裕、日本消化器病学会雑誌(0446-6586)118 巻臨増総会 Page A262(2021. 03)
3. 柿坂 啓介、鈴木 悠地、滝川 康裕、日本消化器病学会雑誌(0446-6586)118 巻臨増総会 Page A226(2021. 03)
4. 柿坂 啓介、鈴木 悠地、滝川 康裕、日本消化器病学会雑誌(0446-6586)118 巻臨増総会 Page A109(2021. 03)
5. 金沢 条、鈴木 悠地、柿坂 啓介、滝川康裕、日本消化器病学会東北支部例会プログラム・抄録集 210 回 Page39(2021. 02)
6. 鈴木 悠地、柿坂 啓介、滝川 康裕、肝臓(0451-4203)62 巻 Suppl. 1 Page A115(2021. 04)
7. 柿坂 啓介、鈴木 悠地、滝川 康裕、肝臓(0451-4203)62 巻 Suppl. 1 Page A113(2021. 04)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 患者背景

		Median	IQR	Range (Min – Max)
Age		54	30.3	
PT	%	62.85	25.875	4.4 – 100
PTINR		1.32	0.4225	0.88 – 8.96
AST	U/L	808	1122	42 - 25958
ALT	U/L	1021	1408	63 - 13448
T-Bil	mg/dL	5.5	9.3	0.2 – 38.2
Cre	mg/dL	0.66	0.27	0.10 – 6.83
NH₃	mg/dL	49	31	31 - 343

図1. 劇症化予知式

劇症化予知式

$$\lambda = [0.692 \times \ln(1 + \text{T-Bil (mg/dL)})] - 0.065 \times \text{PT}(\%) + [1.388 \times \text{Age}(\text{years})] + [0.868 \times \text{Etiology}] - 1.156,$$

- Age is 1 in patients older than 50 years
- Etiology is 1 : flare-up of HBV, AIH or unknown

改訂劇症化予知式

$$\lambda = [0.692 \times \ln(1 + \text{T-Bil (mg/dL)})] - 0.065 \times \text{PT}(\%) + [1.388 \times \text{Age}(\text{years})] + [0.868 \times 0.5] - 1.156$$

$$= [0.692 \times \ln(1 + \text{T-Bil (mg/dL)})] - 0.065 \times \text{PT}(\%) + [1.388 \times \text{Age}(\text{years})] - 0.772$$

- Age is 1 in patients older than 50 years

改訂劇症化予知式 (PT-INR)

$$\lambda = [0.692 \times \ln(1 + \text{T-Bil (mg/dL)})] - 5.811 \times \text{PT-INR} + [1.388 \times \text{Age}(\text{years})] - 0.772$$

- Age is 1 in patients older than 50 years

劇症化確率 : $p = 100 / (1 + e^\lambda)$

図2. 各成因の割合

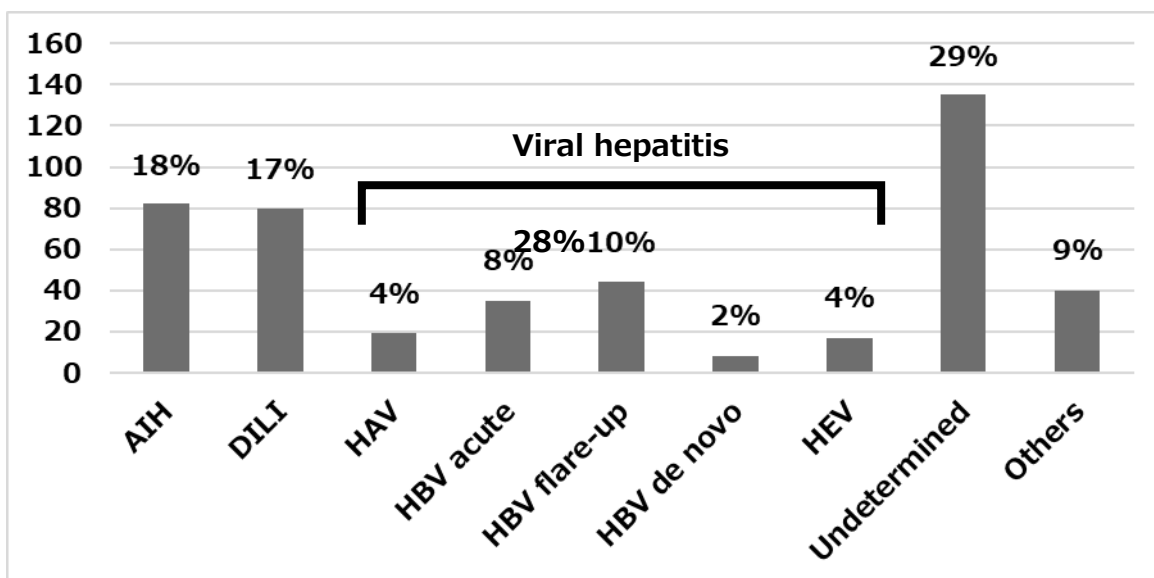
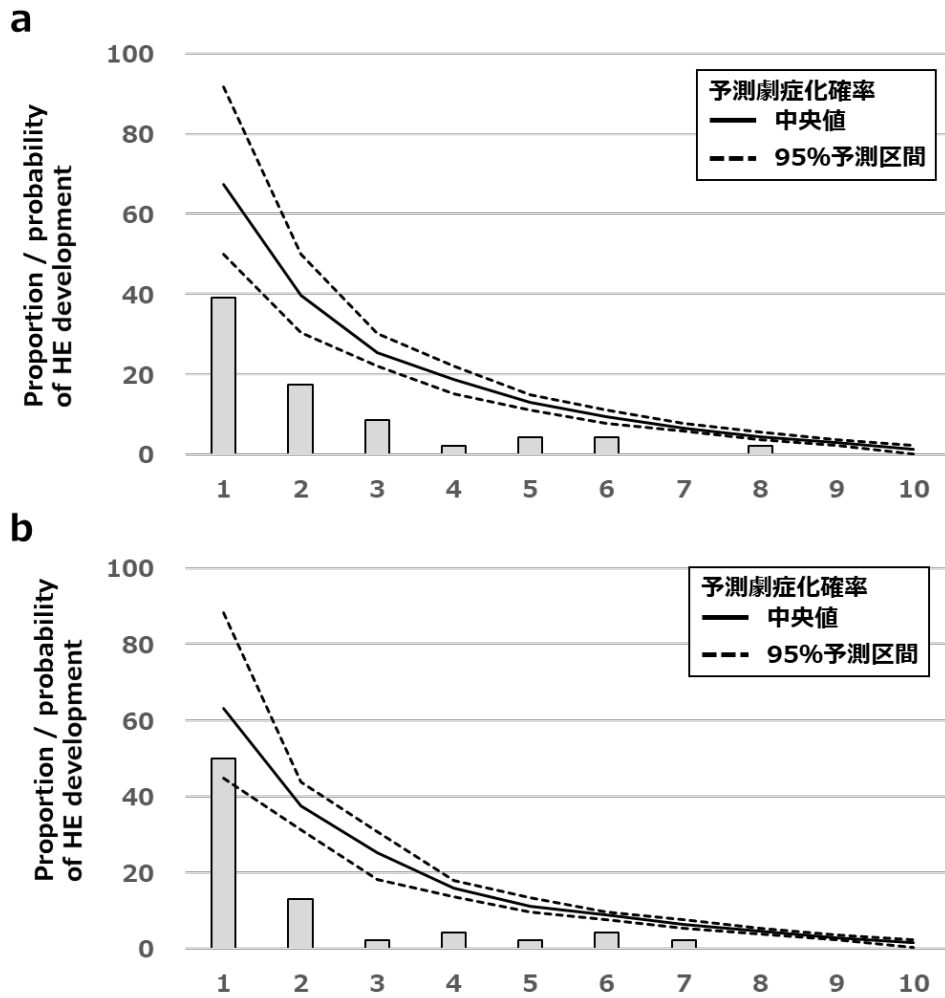
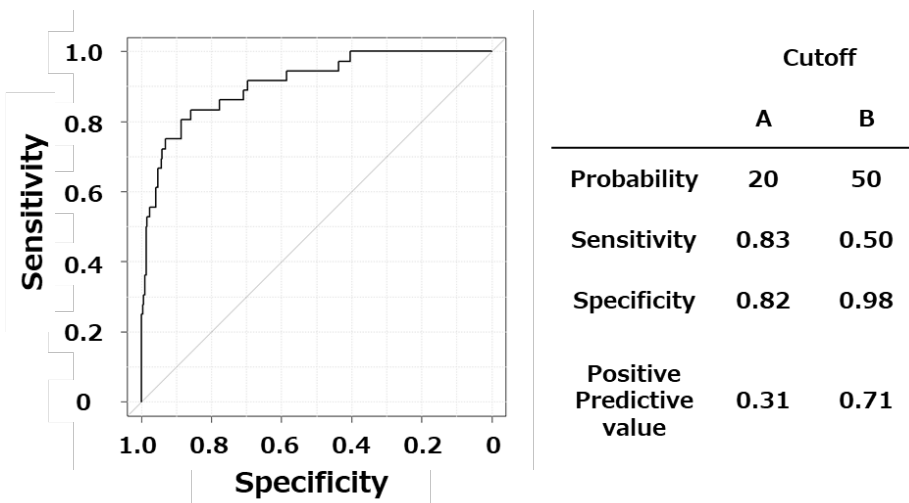


図3. Hosmer-Lemeshow test



a: 劇症化予知式、b: 改訂劇症化予知式

図4. 改訂劇症化予知式による劇症化診断能 (ROC 解析)



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は亜急性の経過で進展する
—2004-2015 年全国症例の解析から—

研究協力者 加藤直也 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 教授

研究要旨: 自験の急性発症型自己免疫性肝炎(A-AIH)では、亜急性の経過をとることが多く、特に昏睡例では全例が亜急性型・遅発性肝不全であった。これに対し、全国調査症例では昏睡例の20%で急性型を呈していた。今回、診断の前提となる「AIHを疑う」臨床知見を収集、検証し、積み重ねていく一貫として、自己免疫性急性肝不全(AIH-ALF)急性型とは何かについて全国症例で検討した。AIH-ALF急性型症例の解析により、その多くは亜急性型AIHで、少数の非AIHを含むと考えられた。これはA-AIHは発症時の自覚症状に乏しく、多くの症例で肝障害指摘時や黄疸発現時を発症ポイントと判断し、実際よりも遅れた時期を発症ポイントとせざるを得ないことに起因するものと考えられた。AIH-ALFも非重症A-AIHと同様にほとんどが潜伏性に発症し、亜急性の経過で進展すると考えられた。

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

中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝
臓内科 准教授

熊谷公太郎 鹿児島大学大学院消化器疾
患・生活習慣病学 助教

井戸 章雄 鹿児島大学大学院消化器疾
患・生活習慣病学 教授

持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝
臓内科 教授

自験の急性発症型自己免疫性肝炎 (acute onset autoimmune hepatitis, A-AIH) 非重症症例では、ALT 高値が長期間持続する症例を多く認めた[1] (図1、2)。4週間以上持続する症例も半数近くあり、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A-AIHを考慮する特徴の一つになりうると考えている。A-AIH非重症例の進展した病態であるAIH-ALF・LOHFでも亜急性の経過をとることが予想され、実際に自験のAIH-ALF昏睡型・遅発性肝不全(LOHF)でも急性型は1例も認めなかった[2]。一方、全国集計(2010-2015)[3]では急性型が20%をしめており、これはいかなる病態なのか個人的に興味をもっていた(表1)。

そこで今回、AIH-ALF急性型とは何かを知るため、全国調査の症例調査票を用いて、臨床・病理学的な検討を行なった。

A. 研究目的

我々は昨年度、自己免疫性急性肝不全(AIH-ALF)の診断における課題として、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が重要であることを報告した。

B. 研究方法

1999年に国際AIHグループの revised original criteria が publish されたことから、それ以降の2004-2009年劇症肝炎全国調査(担当:鹿児島大学) [4]、2010-2015年急性肝不全全国調査(担当:埼玉医科大学) [3]の症例調査票を用いて、2004-2015年の自己免疫性劇症肝炎、急性肝不全昏睡型、LOHF症例について臨床・病理学的検討を行なった。

急性型の評価は調査票に記載された生の data、各症例の経過と画像所見、組織所見、自験例(既報のウイルス性、自己免疫性、成因不明の急性肝不全例)での発症からの期間と生化学的 data の関連に基づいて行なった。さらに急性型症例の病型判断の妥当性については、鹿児島大学、埼玉医科大学の各担当事務局実務者の先生方の検証もいただいた。

(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) 各全国調査毎の症例数・病型、転帰

わが国ではAIH-ALF昏睡型・LOHF症例は減少しておらず(図3)、予後も改善していないことがわかる(図4)。

(2) 2004-2015年症例の診断時所見

対象は112例、平均年齢は 58.7 ± 14.6 歳、男/女は18/94、発症から脳症発言までの平均期間は 41.0 ± 30.8 日、病型は急性型17例、亜急性型73例、LOHF22例であった(表2)。

年次別の症例数、病型を図5に示す。前述のように減少傾向は見られなかった。診断時

の検査成績を表3に示す。IgGは25%で正常、ANAは23%でx40以下であった(図6)。これは自験例と同様であった。画像上の肝実質の不均一壊死は45%に認められた(表4)。剖検肝、摘出肝では肉眼的に認められたが、画像では認めない報告も見られ、画像所見の評価の見直しも必要と考えられた。

(3) 組織学的検索

組織所見は79%で acute form、21%で chronic form であった(表4、図7)。発症から組織検索までの期間は acute hepatitis/severe acute hepatitis 群で submassive necrosis/massive necrosis 群よりも有意に長く、繊維化を有する群で期間が長いということではなかった(図7)。過去に報告した自験例でも同様で各群間に有意差はなく、A-AIHの進展速度は症例により様々である(臨床的にも heterogeneity がある)ことが確認されている(図8) [5]。

(4) 転帰

病型と転帰のまとめを表5に示す。非移植生存率は17.9%、移植率は21.4%、非移植死亡率は60.7%であった。年次別の転帰にも改善傾向は認められなかった(図8)。

(5) AIH-ALF急性型17例の解析

17例のデータを表6に示す。13例は亜急性型と考えられた。1例はAIHとして非典型的で、1例はデータ不十分であった。2例は急性型を否定できなかった。

(6) 急性型と亜急性型/LOHFの比較

急性型と亜急性型/LOHFの臨床病理学的因子の比較を表7に示す。急性型ではT-BILが有意に低く($p=0.031$)。また、ALTは高く($p=0.059$)、画像的不均一は低い($p=0.068$)傾

向があった。他因子には有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の AIH-ALF 急性型の解析により、そのほとんどは亜急性型で、少数の非 AIH 症例と急性型を否定できない AIH 症例を含み、他成因のように明らかに典型的な急性型であると診断できる症例はなかった。

A-AIH は発症時の自覚症状に乏しく、多くの症例で肝障害指摘時や黄疸発現時を発症ポイントと判断し、実際よりも遅れた時期を発症ポイントとせざるを得ないことに起因するものと考えられた。

解析をする前は、これまでの臨床経験や case reports の査読の経験から、AIH-ALF 急性型は非 AIH を多く含んでいるのではないかと予想していたが、実際にはそうではなく、AIH ではあるが真の発症ポイントを捉えることが困難なため、疾患の性質上やむを得ず急性型と診断されていることがわかった。

また、2013 年の NEJM の ALF の review[6] で、ALF の分類として Japanese system も紹介されているが、黄疸が起点になった誤った記載がなされているため、それに倣った判断がなされている例もあるのではないかと危惧していたが、それはなかった。

前述のように、急性型 17 例の data の評価は調査票に記載された生の data、各症例の経過と画像所見、組織所見、自験例（既報のウイルス性、自己免疫性、成因不明の急性肝不全例[1, 7, 8]）での発症からの期間と生化学的 data の関連に基づいて行なった。評価の妥当性については、症例調査票の生 data をはじめに検証し、まとめられた鹿児島大学、埼玉医科大学の実務者の先生方が最適任であるため、検証していただき、了承をいただいた。個々の症例が急性型かどうかは内容的

に明確な結論は出ないが、提示した data から経験ある hepatologists の間ではコンセンサスが得られるのではないかと思われる。

全国症例での AIH-ALF の病型を解析する上で、いつを発症ポイントと判断しているのかという根本的な臨床上的の問題点に気がつき、自験の非重症 A-AIH で発症時の症候を調べてみた。その結果、2/3 以上で自覚症状がなく偶然の血液検査で肝障害を発見されており、残りの多くは黄疸が発現してから医療機関を受診していることがわかった [unpublished data]。真の発症ポイントは診断されたポイントよりも前であることを再認識することが acute AIH の本質を理解する上で重要である。

A-AIH は医療機関受診後にも高度の肝障害が長期間持続し、亜急性の経過で進展することはよく認識していたが、それ以前に潜伏性に発症、進展し受診に至ることを再認識した。

E. 結論

自己免疫性急性肝不全はその多くが潜伏性に発症し、亜急性の経過で進展する。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, et al. High level of persistent liver injury is one of clinical characteristics in treatment-naive acute onset autoimmune hepatitis: experience in a community hospital. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016; 23: 174-180.
2. 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.
3. Nakao M, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. J Gastroenterol 2018; 53: 752-769.
 4. Oketani M, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. Hepatol Res 2013; 43: 97-105.
 5. Fujiwara K, et al. Efforts at making the diagnosis of acute onset autoimmune hepatitis. Hepatology 2011; 54: 371-2.
 6. Bernal W, et al. Acute liver failure. N Engl J Med 2013; 369: 2525-34.
 7. Fujiwara K, et al. Efficacy of high-dose corticosteroid in the early stage of viral acute liver failure. Hepatol Res 2014; 44: 491-501.
 8. Fujiwara K, et al. Severe and fulminant hepatitis of indeterminate etiology in a Japanese center. Hepatol Res 2015; 45: E141-149.
- G. 研究発表
1. 論文発表
Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, Kato N. Corticosteroid use in indeterminate acute liver failure. Liver Int 2022 Mar 1. doi: 10.1111/liv.15220. Online ahead of print.
 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
- (文責：藤原)

表 1 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)

表 2 対象

自己免疫性急性肝不全昏睡型・LOHF (2004-2015)

n	112
年齢	58.7 ± 14.6
男/女	18 / 94
発症から脳症発現までの期間 (日)	41.0 ± 30.8
病型	
急性肝不全昏睡型	90
急性型	17
亜急性型	73
LOHF	22

表3 臨床・検査所見(1)

診断時検査成績

AST (IU/L)	534 ± 1576
ALT (IU/L)	428 ± 469
LDH (IU/L)	426 ± 392
T-BIL (mg/dL)	17.2 ± 7.8
PT (%)	30 ± 12
PT (INR)	2.65 ± 1.27
IgG (mg/dl)	2395 ± 953
ANA	
≤ x 40	26
≥ x 80	84

表4 臨床・検査所見(2)

画像上の肝実質の不均一	50 (45%)
AIH score (revised original)	13.5 ± 4.0
組織所見	
Acute hepatitis/Severe acute hepatitis	26
Submassive necrosis/Massive necrosis	26
Chronic hepatitis/Liver cirrhosis	14
(Not available)	(46)
ステロイド投与	103 (92%)

表5 病型と転帰

病型と転帰

	非移植生存	非移植死亡	移植
急性肝不全昏睡型	18	51	21
(急性型)	(5)	(10)	(2)
(亜急性型)	(13)	(41)	(19)
LOHF	2	17	3
Total	20 (17.9%)	68 (60.7%)	24 (21.4%)

表6 自己免疫性急性肝不全急性型症例

急性型症例 (n=17)

Pt	Year	Age/Sex	Onset-Coma (days)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	LDH (IU/l)	T-BIL (mg/dl)	PT (%)	IgG (mg/dl)	ANA	Histology	Outcome	evaluation
1	2006	21/F	3	14945	192	6630	3.6	12	1006	x160	-	Death	Non-AIH
2	2006	75/F	8	3062	2048	559	19.7	26	3154	x320	AH	Recovery	Subacute
3	2006	63/F	9	105	82	278	7.8	48	1233	x160	-	Death	Subacute?
4	2007	27/F	10	150	170	177	10.9	49	3093	x160	SMN	Recovery	Subacute?
5	2008	82/M	4	2173	1221	859	16.1	22	4357	x1280	CH	Death	Subacute
6	2011	78/M	3	541	422	297	20.0	30	3609	< x40	-	Death	Subacute
7	2011	78/F	5	1395	586	597	10.4	39	2601	x1280	-	Death	
8	2012	39/F	7	84	174	618	7.8	43	2726	x1280	AH	Recovery	Subacute?
9	2012	72/F	8	121	256	355	14.8	15	3124	x320	LC	Death	Subacute
10	2013	50/F	1	1490	1447	569	3.9	33	3020	x80	-	Recovery	Insufficient
11	2014	55/F	5	493	2565	305	5.2	49	1397	x40	AH	Recovery	
12	2014	52/M	6	1631	2663	390	16.8	9	2097	x40	SMN	LT	Subacute
13	2015	61/M	4	715	678	486	20.0	10	1510	x320	SMN	Death	Subacute
14	2015	76/F	8	82	268	460	22.4	40	1722	x40	LC	Death	Subacute
15	2015	65/F	2	87	89	686	12.0	45	2257	x80	-	Death	Subacute
16	2015	59/F	3	93	370	287	10.9	45	2105	x160	(-)	LT	Subacute
17	2015	72/M	5	406	261	647	20.8	10	2151	< x40	-	Death	Subacute

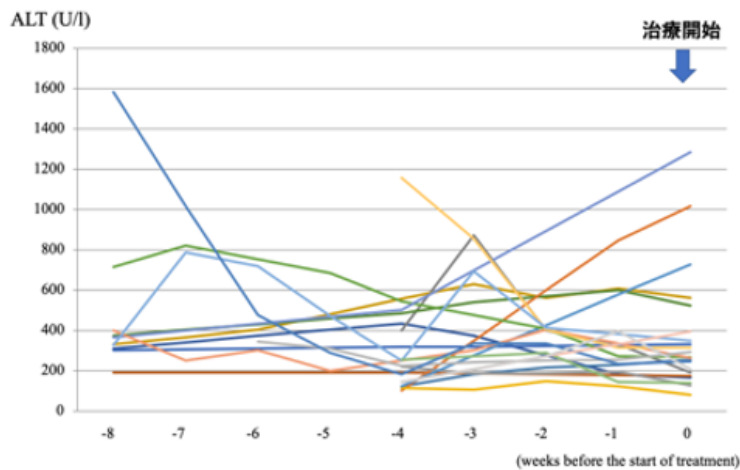
表7 自己免疫性急性肝不全急性型と亜急性型・LOHF の比較

急性型 vs 亜急性型 + LOHF

	Acute type	Subacute type + LOHF	p
n	17	95	
Age (years)	63.1 ± 12.6	58.0 ± 14.8	0.18
Sex (male / female)	3 / 14	14 / 81	0.50
Interval from onset of symptoms to onset of encephalopathy (days)	4.6 ± 2.2	42.0 ± 30.0	<0.001
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L)	1759 ± 4021	348 ± 562	0.17
ALT (IU/L)	816 ± 897	370 ± 339	0.059
LDH (IU/L)	497 ± 182	416 ± 414	0.19
T-BIL (mg/dL)	13.4 ± 6.7	17.8 ± 7.8	0.031
PT (%)	28 ± 16	30 ± 12	0.63
PT (INR)	3.33 ± 1.96	2.54 ± 1.10	0.12
IgG (mg/dl)	2421 ± 909	2390 ± 966	0.90
ANA			0.54
≤ x 40	5	21	
≥ x 80	12	72	
Presence of radiological heterogeneity of hepatic parenchyma	4	46	0.068
AIH score (revised original)	13.1 ± 4.2	13.6 ± 4.0	0.64
Histology			
Acute hepatitis/Severe acute hepatitis	3	23	0.63
Submassive necrosis/Massive necrosis	3	23	
Chronic hepatitis/Liver cirrhosis	3	11	
Not available	8	38	
Corticosteroid use	15	87	0.83
Outcome			
Recovery without liver transplantation (LT)	5	15	0.30
Death without LT	10	58	
LT	2	22	

図1 非重症急性発症型自己免疫性肝炎の治療前 ALT の推移(実数値)

非重症acute AIH：治療開始までのALTの推移



(Fujiwara et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図2 非重症急性発症型自己免疫性肝炎の治療前 ALT の推移(治療開始時比)

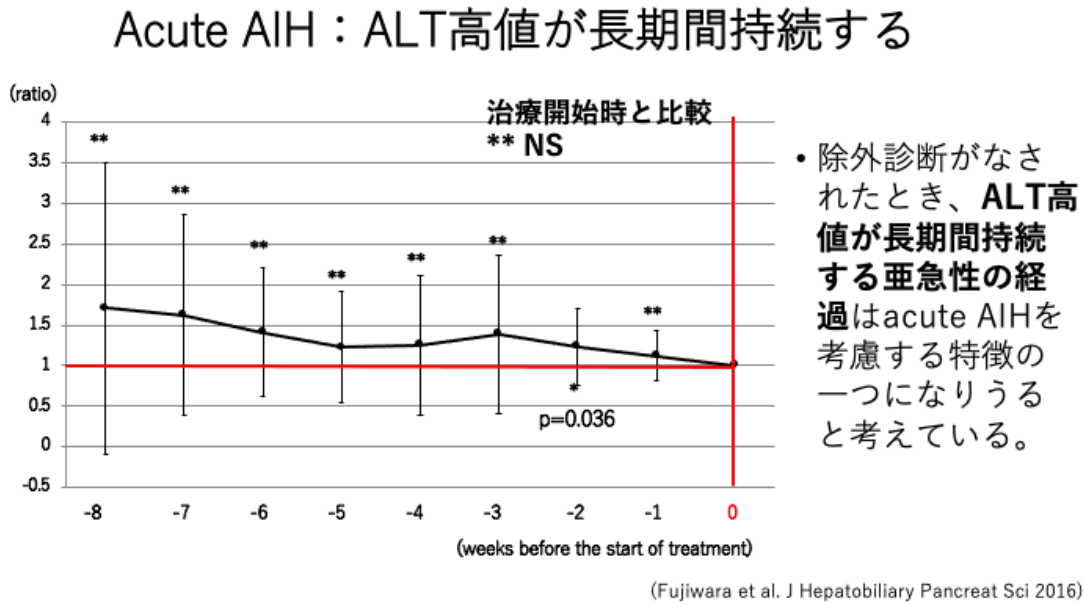


図3 自己免疫性急性肝不全昏睡型・LOHF 全国調査毎の症例数・病型

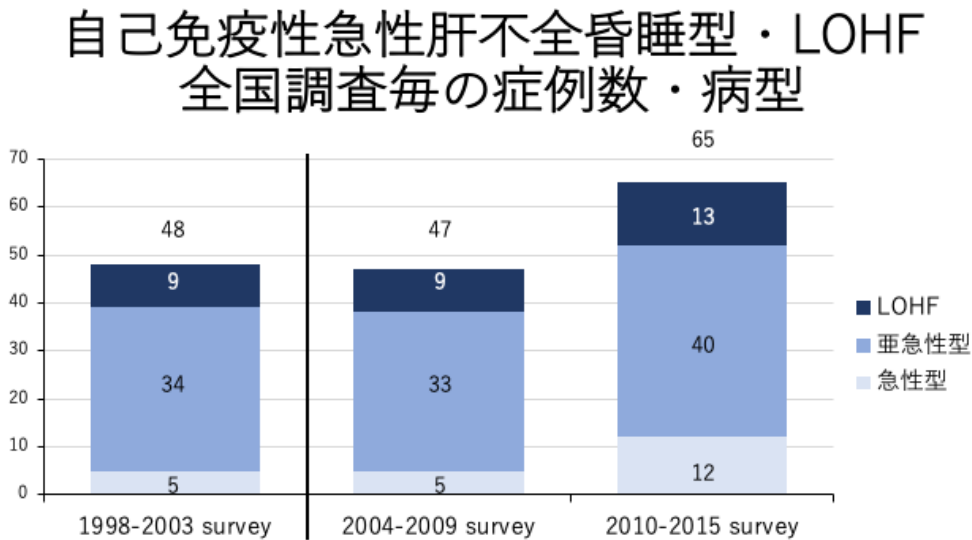
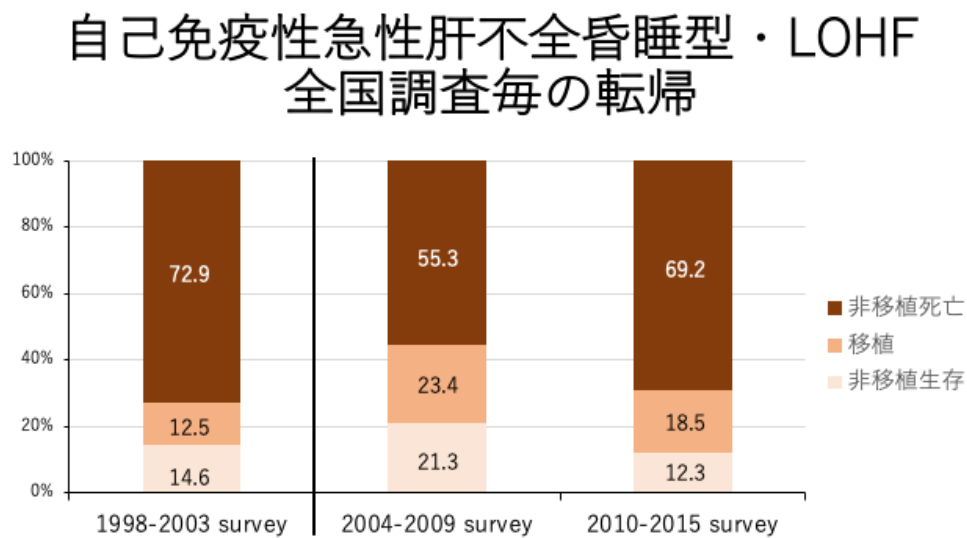


図4 自己免疫性急性肝不全昏睡型・LOHF 全国調査毎の転帰



(Fujiwara et al. Hepatol Res 2008, Oketani et al. Hepatol Res 2013, Nakao et al. J Gastroenterol 2018)

図5 年次別症例数・病型

年次別 症例数・病型 (2004-2015)

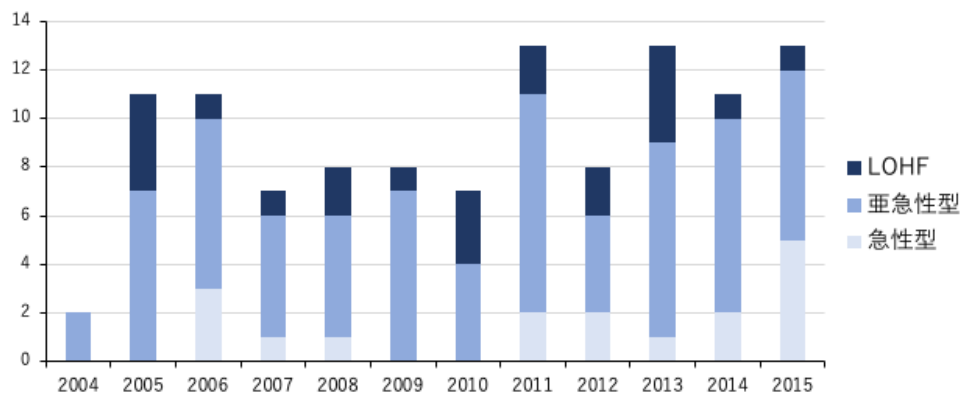


図6 IgG、抗核抗体の分布

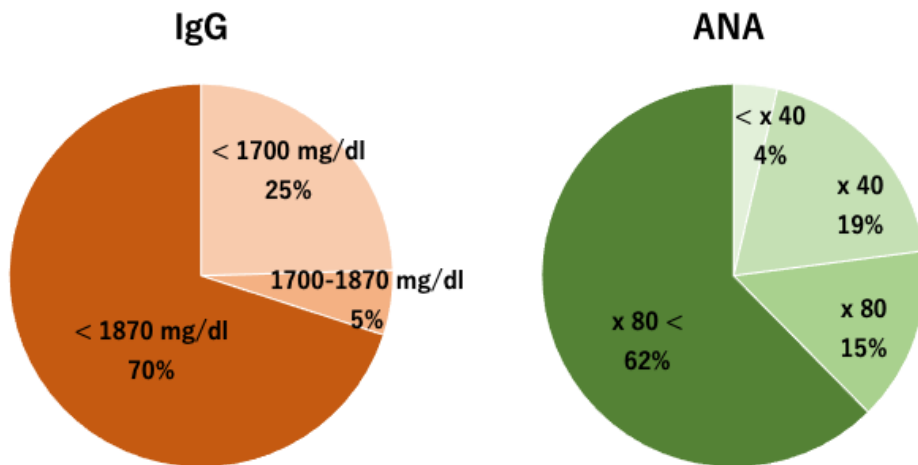


図7 組織所見、発症から組織検索までの期間

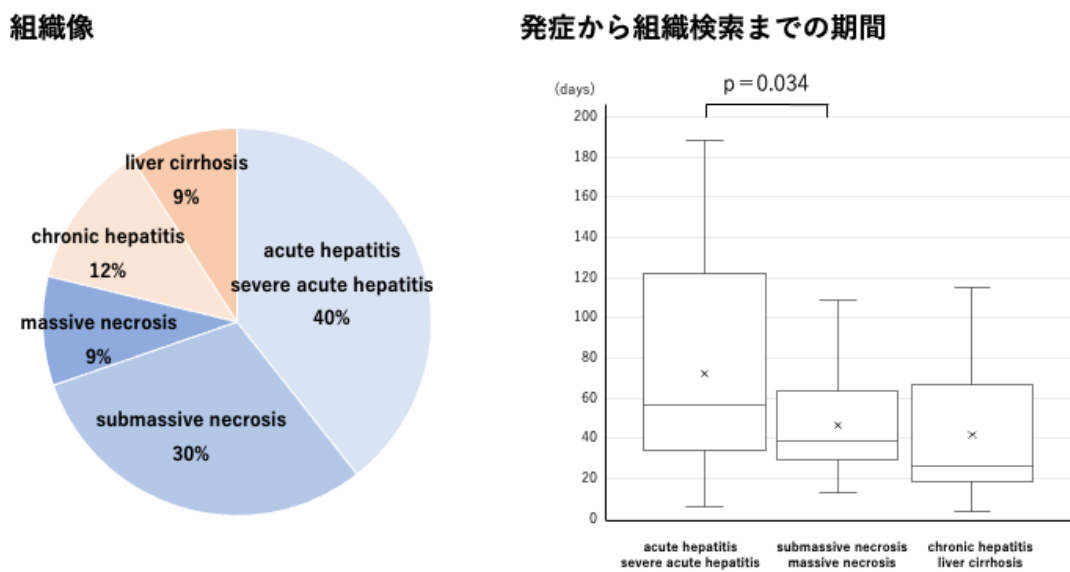
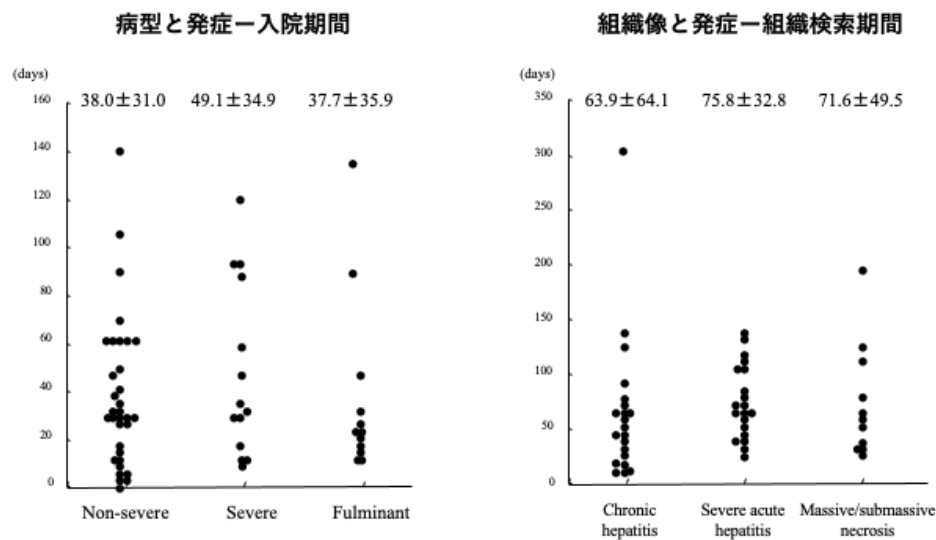


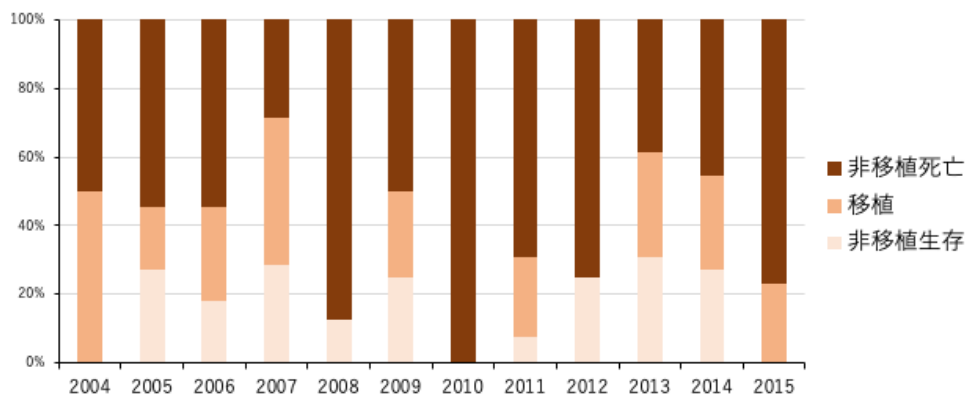
図8 組織所見、発症から組織検索までの期間(自験例)



自験のacute onset AIHで、いずれの群間もn.s. (Fujiwara et al. Hepatology 2011)

図9 年次別転帰

年次別転帰 (2004-2015)



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

Acute-on-chronic liver failure に対する老化肝細胞除去治療の基盤研究

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)は致死率の高い疾患である。根治治療としての肝移植では救命率が改善せず、新規治療開発が望まれる。ACLF の機序には肝細胞老化の関与が示唆されており、老化細胞を除去する薬剤である Navitoclax を用いて、ACLF の新規治療を基盤研究の面から模索した。

【方法】 In vitro では、放射線照射で作成した老化肝細胞に、Navitoclax(1.25 μ M)を添加し、老化肝細胞が減少するか検証した。In vivo では、四塩化炭素とりポポリサッカライドで作成した ACLF マウスに、Navitoclax (50mg/kg) を投与して、肝胆道系酵素、肝老化細胞数、肝細胞分裂数、炎症性サイトカインの変化を計測した。

【結果】 In vitro では、Navitoclax 添加後に老化肝細胞は 36.3%減少($p < 0.05$)した。In vivo では、Navitoclax 投与で肝酵素の低下($p < 0.01$)、肝臓内の老化細胞の 73.4%の減少($p < 0.01$)、肝細胞分裂数の 55.2%の増加($p < 0.01$)を認めた。さらに Navitoclax 投与軍では、肝臓内の炎症性サイトカインである IL-1 β ・IL-6 の発現低下($p < 0.01$)を認めた。

【結論】 In vitro、In vivo の両面から、Navitoclax が肝老化細胞を除去し、ACLF 治療に貢献する可能性があるを示した。介在する機序をさらに検証し、新規治療開発を目指す。

共同研究者

土屋淳紀（新潟大学・准教授）

渡邊雄介（新潟大学・特任助教）

A. 研究目的

ACLF は致死率が高く予後不良な疾患である。ACLF に対する根治治療としては肝移植が存在するが、移植治療は侵襲性が高く、救命率の改善も乏しいため、移植治療に取って代わる新規治療開発が必要である。これまでの研究から、ACLF の発症機序には、肝細胞の老化の関与が示唆されている。そこで今回我々は、老化細胞を排除する薬剤である Navitoclax を用いて、ACLF に対する新規治療を基盤研究の面から模索することとした。

B. 研究方法

In vitro では、Cell-line の肝細胞 (AML12、ATCC 社より購入) に対して放射線照射 (Total 10Gy) を行い、老化肝細胞を作成し、Navitoclax (Selleck 社より購入) を 1.25 μ M の濃度で添加し、48 時間培養した後の老化細胞数の変化 (p21 蛍光免疫染色) と細胞分裂数の変化 (Ki-67 蛍光免疫染色) とサイトカインおよび老化マーカーの mRNA level の変化 (Real-time PCR) を非添加群と比較した。

In vivo では、四塩化炭素 (0.5ml/kg) を 8 週間腹腔内投与した後に 4 倍量の四塩化炭素 (2.0ml/kg) とりポポリサッカライド (1.0 μ g/kg) を腹腔内投与し、急性障害を模

倣して ACLF マウスを作成した。ACLF マウスに、急性障害の直後から Navitoclax (50mg/kg) を 5 日間連続で経口内服投与し、肝胆道系酵素 (血液生化学検査) と肝老化細胞数 (p21 免疫染色) と肝細胞分裂数 (Ki-67 免疫染色) とサイトカインおよび老化マーカーの mRNA level の変化 (Real-time PCR) を、コントロール群 (PBS を経口内服投与) と比較した。

(倫理面への配慮)

実験の際には麻酔薬や鎮痛薬を使用し、動物への苦痛を最小限にして実験を実施した。また、所属機関の実験規則に基づいて動物実験計画書を申請し、動物実験倫理委員会より承認を得て研究を行った。

C. 研究結果

In vitro では、Cell-line の肝細胞へ Navitoclax 添加して 48 時間培養すると、老化肝細胞数 (p21 陽性細胞数) が 36.3%減少 ($p < 0.05$) し、細胞分裂数 (Ki-67 陽性細胞数) が 85.3%増加 ($p < 0.01$) した。また、IL-1 β と TNF- α の mRNA level には変化を認めなかったが、p21 と IL-6 の mRNA level は発現の低下 (それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$) を認めた。

In vivo では、Navitoclax 投与群で血清 ALT が低下 (389IU/L \rightarrow 147IU/L、 $p < 0.01$) し、肝臓内の老化細胞数 (p21 陽性細胞数) が 73.4%減少 ($p < 0.01$) し、肝細胞分裂数 (Ki-67 陽性細胞数) の 55.2%の増加 ($p < 0.01$) を認めた。さらに Navitoclax 投与群では、全肝臓の p21 の mRNA level の発現低下 ($p < 0.05$) を認め、IL-1 β ・IL-6 の発現低下 (それぞれ $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$) を認めた。

D. 考察

In vitro の結果から、Navitoclax は、老

化した肝細胞を除去し、それに伴って老化細胞に由来した炎症性サイトカイン (SASP) を減少させる可能性を認めた。

In vivo では、In vitro で想定した通り、Navitoclax は、ACLF 肝臓内の老化細胞を排除し、老化細胞由来の SASP を減少させた。その結果、肝臓の炎症が軽減し、分裂肝細胞が増加して、最終的に ACLF 治療に貢献する可能性を認めた。

E. 結論

In vitro、In vivo の両面から、Navitoclax が肝老化細胞を除去し、ACLF 治療に貢献する可能性があるを示した。今回の結果に介在する機序をさらに検証し、新規治療開発を目指していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

渡邊雄介、土屋淳紀、寺井崇二・Improvement of hepatocyte senescence for acute on chronic liver failure・日本消化器病学会総会 International session・WEB 開催・2021 年 4 月 15 日

渡邊雄介、土屋淳紀、寺井崇二・Acute on chronic liver failure モデルに対する老化肝細胞除去治療の基礎的検討・日本肝不全研究会パネルディスカッション・WEB 開催・2021 年 6 月 16 日

渡邊雄介、土屋淳紀、寺井崇二・Acute on chronic liver failure に対する老化肝細胞除去治療の基盤研究・肝類洞壁細胞研究会 Basic research session・新潟県新潟市・2021 年 12 月 16 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

本邦における移植後グラフト肝不全の実態調査

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: 移植後グラフト肝不全は、急性肝不全と同じく肝移植最優先疾患として取り扱われる可能性があるが、本邦における実態は明らかではない。脳死肝移植待機登録されたグラフト肝不全患者の実態を調査したところ、本邦のグラフト肝不全の最も頻度の高い原因は再発 HCV 感染と再発原発性硬化性胆管炎であった。また、待機生存に寄与する因子は年齢、ALT 値、Child・MELD スコア、グラフト肝不全の原因であり、グラフト肝不全患者の肝移植優先順位決定にはこれらの因子を考慮することが必要と考えられた。

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

移植後グラフト肝不全の一部は急性肝不全と同じく脳死ドナー肝配分最優先疾患として取り扱われる場合がある。本研究では、脳死肝移植待機登録された移植後グラフト肝不全患者の実態を調査した。

B. 研究方法

2007 年から 2016 年 5 月までに脳死肝移植適応評価委員会で評価を行った 2686 例のうち再肝移植を目的とした成人グラフト肝不全患者 192 例を対象とした。初回肝移植の適応疾患、グラフト肝不全の原因、および待機生存率に関して調査を行った。

C. 研究結果

調査対象とした 192 例における、前回肝移植から再肝移植目的の脳死肝移植待機登録までの期間の中央値は 1548 日（範囲 4-8449 日）であった（図 1）。192 例中 31 例（16.1%）は前回肝移植から 100 日以内の登

録、107 例（55.7%）は 1000 日以降の登録であった。初回肝移植適応疾患で最多のものは HCV 感染（49 例、25.5%）、2 番目に頻度の多い適応疾患は原発性硬化性胆管炎（PSC、43 例、22.4%）であった（表 1）。同時期に PSC 感染に対して行われた初回肝移植は 159 例であることから、PSC における推定グラフト肝不全発症率は 27.0%と算出され、他の初回適応疾患と比較して有意に高かった。グラフト不全の主な原因は頻度の高い順に原疾患再発、慢性拒絶、胆道系合併症などであり、それぞれ 33.3%、24.5%、15.1%を占めていた（表 2）。グラフト不全の原因は原疾患により有意な差が認められ、原疾患再発は HCV 感染と PSC での頻度が高かった（図 1）。グラフト肝不全患者の待機生存期間中央値 439 日であり、3 ヶ月、1 年累積生存率はそれぞれ 72.1%、52.5%であった。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、ALT \geq 350IU/mL、Child・MELD スコア高値、グラフト不全の原因が有意な予後因子であった。Kaplan-Meier 法による原因別累積待機生存率の解析では、過少グラフト症候

群、肝動脈血栓症、Primary nonfunctionで待機予後が不良であった（図2）。

表1 グラフト肝不全患者の初回肝移植適応疾患の内訳

初回肝移植適応	グラフト肝不全での臨床肝移植待機登録数	同時期における初回肝移植数	初回肝移植数に対するグラフト肝不全登録数の比率
全症例	192	4832	3.8%
HCV感染	49	1076	4.6%
PSC	43	159	27.0%
胆道癌様症	24	1019	2.4%
急性肝不全	17	386	4.4%
PBC	12	376	3.2%
HBV感染	11	384	2.9%
Wilson病	8	55	14.5%
アルコール性肝硬変	6	215	2.8%
NASH/原因不明肝硬変	6	235	2.6%
その他	16	835	1.9%

表2 グラフト肝不全の発症原因

原因	Number (%)
原疾患再発	64 (33.3)
慢性拒絶	47 (24.5)
胆道系合併症	29 (15.1)
急性拒絶	12 (6.3)
De novo AIH	9 (4.7)
肝動脈血栓症	6 (3.1)
門脈血栓症	4 (2.1)
過少グラフト症候群	4 (2.1)
Primary nonfunction	2 (1.0)
不明/その他	15 (7.8)

図1 初回肝移植適応別グラフト肝不全発症原因

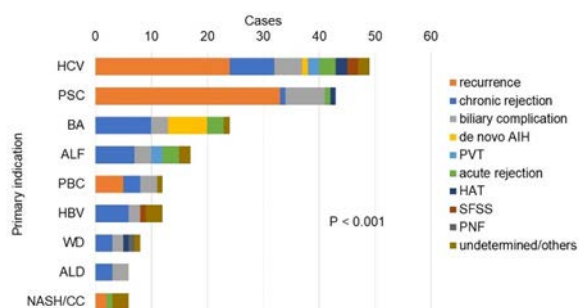
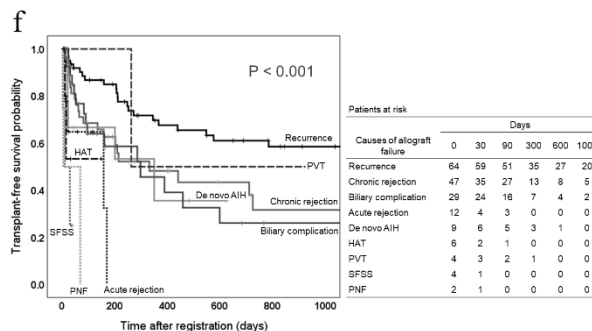


図2 グラフト肝不全発症原因別待機生存率



D. 考察

わが国のグラフト肝不全の主な原因はHCV感染とPSCの再発であった。肝移植後グラフト肝不全の一部には急性肝不全同様短期予後不良の群が存在し、その予測にはChild/MELDスコアに加えて血清ALT値やグラフト不全の原因が有用と考えられる。

E. 結論

グラフト肝不全の肝移植優先順位決定にはChild/MELDスコアに加えて血清ALT値やグラフト不全の原因が考慮されるべきと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Sato S, Amano N, Sato S, Kita Y, Ikeda Y, Kabemura D, Murata A, Yatagai N, Tsuzura H, Shimada Y, Genda T. Elevated serum tyrosine concentration is associated with a poor prognosis among patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2021; 51: 786–795.
2. Sato S, Tsuzura H, Kita Y, Ikeda Y, Kabemura D, Sato S, Amano N, Yatagai N, Murata A, Shimada Y,

Genda T. Post-treatment serum
Wisteria floribunda agglutinin-
positive mac-2-binding protein
level is a useful predictor of
hepatocellular carcinoma
development after hepatitis C virus
eradication. JGH Open. 2021; 5:
1203-1209.

学会発表

1. 玄田拓哉. 移植待機患者から見たわが国の急性肝不全患者の現状. 第107回日本消化器病学会総会. 東京 2021. 4. 16.
2. 佐藤 祥, 佐藤俊輔, 玄田拓哉. 肝硬変患者の血中アミノ酸濃度測定による予後評価. 第107回日本消化器病学会総会. 東京 2021. 4. 17.
3. 玄田拓哉. わが国の肝臓移植の現状. 第57回日本肝臓学会総会. 札幌 2021. 6. 17

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 東京女子医科大学消化器・一般外科 教授
研究協力者 小木曾智美 東京女子医科大学消化器内科 講師

研究要旨：原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植後予後因子を明らかにするために、多施設前向き研究をおこなう。令和4年3月31日に登録を終了し令和8年3月31日まで観察を行う。目標100例のところ、登録終了時で脱落症例を除いて105例が登録された。

共同研究者

江口英利（大阪大学）

八木眞太郎・中沼伸一（金沢大学）

高田泰次・小川晃平（愛媛大学）

江口晋・日高匡章（長崎大学）

日比泰造（熊本大学）

吉住朋晴・戸島剛男（九州大学）

宮城重人・藤尾 淳（東北大学）

長谷川潔・赤松延久・長田梨比人・市田

晃彦・富樫 順一（東京大学）

牛込秀隆・中村緑佐（京都府立医科大学）

波多野悦朗・伊藤孝司（京都大学）

丸橋繁・佐藤直哉（福島県立医科大学）

後藤了一（北海道大学）

三田篤義（信州大学）

大杉頌子（慶應義塾大学）

し、解析する

（倫理面への配慮）

同意取得時において年齢が20歳以上の、本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人（代諾者が必要な場合は代諾者）の自由意志による文書同意が得られた患者を対象とする。治療介入は行わない。

C. 研究結果

情報集積中である。

D. 考察

E. 結論

情報集積中。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植後予後因子を明らかにする

B. 研究方法

多施設前向き研究

登録症例について前向きに臨床情報を集積

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 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

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; $p = 0.003$) と移植後免疫抑制剤単剤 (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。それもあがり、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. Takahashi R, Akamatsu N, Nakazawa A, Nagata R, Ichida A, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K. Effect of the response to preoperative treatment for hepatorenal syndrome on the outcome of recipients of living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Mar 24.
2. Ichida A, Akamatsu N, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Bae SK, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K. Efficacy and Safety of Lenvatinib for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Living Donor Liver Transplantation: A Report of Two Cases. *Anticancer Res.* 2022 Feb;42(2):1161-1167.
3. Komagome M, Maki A, Nagata R, Masuda W, Kogure R, Mitsui T, Ninomiya R, Akamatsu N, Hasegawa K, Beck Y. Refractory Acute Antibody Mediated Rejection in Liver Transplant After Desensitization of Preformed Donor Specific Antibody-Validity of Bortezomib and Everolimus: A Case Report. *Transplant Proc.* 2022 Jan-Feb;54(1):147-152.
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 Epub ahead of print. PMID: 33811469.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

2. 学会発表

【国内学会】

赤松延久、長谷川潔

PD5-7 Long-term outcomes and factors associated with the disease recurrence after liver transplantation for PSC-a Japanese nationwide survey

※以上、第33回日本肝胆膵外科学会・学術集会 (Web開催、2021年6月)

長田梨比人、赤松延久、長谷川潔
SY1-2 疑似症例の経験から得た COVID-19
禍における肝移植のための提言

高尾幹也、赤松延久、長谷川潔
SY3-4 肝左三区域切除、動脈門脈切除再
建術後肝不全に対する生体肝移植術

斐成寛、赤松延久、長谷川潔
PD2-1 脳死肝移植を通して見える肝臓内科
医の役割

赤松 延久
PD3-4 東京大学における肝移植の歴史と継
承

赤松延久、長谷川潔
WS1-7 肝臓に対する肝移植の適応拡大ーミ
ラノ基準、5-5-500 基準、Japan 基準

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔
WS3-7 マージナルドナー／グラフトの有効活
用と脳死肝移植後の成績について

福田開人、赤松延久、長谷川潔
K4-6 Portal modulation (脾摘、側副血行
路遮断) を併施せず、標準肝容積の 40%未
満のグラフトを用いた生体肝移植術後成績
の検討

※以上、第 39 回日本肝移植学会 (WEB 2021
年 6 月)

赤松延久、長谷川潔
WS20-3 肝臓に対する肝移植の適応拡大ー
ミラノ基準、5-5-500 基準、Tokyo 基準、
Japan 基準

※以上、第 76 日本消化器外科学会総会 (京
都、2021 年 7 月)

長田梨比人、赤松延久、長谷川潔
O3-3 生体肝移植後の肝静脈流出路障害に対
するステント治療の経験 -

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔
O1-5 リツキシマブを用いた免疫抑制プ
ロトコルと血液型不適合移植の術後成績

赤松延久、長谷川潔
SWS5-3 肝細胞癌に対する肝移植の適応拡
大に関する考察

※以上、第 57 回日本移植学会総会 (WEB 開
催、2021 年 9 月)

長田 梨比人、赤松延久、長谷川潔
PS-026-2 生体肝移植ドナーの術後筋肉量
変化ならびにその精査に関する検討

※以上、第 121 回日本外科学会定期学術集
会 (WEB 開催、2021 年 4 月)

長田 梨比人、赤松延久、長谷川潔
WS19-12 当院における急性肝不全に対する
肝移植成績

金子順一、赤松延久、長谷川潔
WS15-7 原発性胆汁性胆管炎 101 例に対する
成人生体肝移植の長期成績

※以上、第 107 回日本消化器病学会総会 (東
京、2021 年 4 月)

金子順一、赤松延久、長谷川潔

SY3-7 肝移植術前の食道胃静脈瘤の治療方針—生体と脳死肝移植の違いはあるか？—
※以上、第 28 回日本門脈圧亢進症学会総会
(WEB 開催、2021 年 9 月)

金子順一、赤松延久、長谷川潔
PD20-8 成人生体肝移植に対する脾摘の方針—
脾摘は必要か—

三原裕一郎、赤松延久、長谷川潔
PD18-11 肝移植後の肝細胞癌再発に対するレ
ンバチニブの使用経験

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔
SY20-4 肝細胞癌に対する生体肝移植と 5-5-
500 基準・Japan 基準の妥当性について

赤松延久、長谷川潔
R0-11-3 当院における生体肝移植レシピエ
ント管理の knack & pitfall

長田 梨比人、赤松延久、長谷川潔
WS12-1 COVID-19 禍下での継続的な肝移植
施行と、疑似症例から得た経験

※以上、第 83 回日本臨床外科学会総会（
WEB・東京開催、2021 年 11 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
大平弘正	自己免疫性肝炎	福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針2022	医学書院	東京	554-555	2022
大平弘正	自己免疫性肝炎	門脇孝、小室一成、宮地良樹	日常診療に活かす診療ガイドラインUP-T0-DATE2022-2023	メディカルレビュー社	東京	360-363	2022
大平弘正	自己免疫性肝炎	矢崎義雄、小室一成	内科学第12版	朝倉書店	東京	Ⅲ-226-228	2022
大平弘正	自己免疫性肝炎	中島 淳	最新ガイドラインに基づく消化器疾患診療指針	総合医学社	東京	225-231	2021
大平弘正	原発性胆汁性胆管炎	下瀬川徹、渡辺守	専門医のための消化器病学第3版	医学書院	東京	471-422	2021
Kenichi Harada	Pathogenesis: Viral Infection	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	Japan	47-54	2021
島谷昌明	原発性硬化性胆管炎 8. 肝・胆・膵疾患	福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針 2022 版	医学書院	東京	556-557	2022

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
J Montano-Loza A, Ronca V, Ebadi M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG).	Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation.	J Hepatol	S0168-8278(2020)00067-8.	doi: 10.1016/j.jhep.2022.01.022	2022
You H, Ma X, Efe C, et al.	APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with	Hepatology Int.	16(1)	1-23	2022

	primary biliary cholangitis.				
Gerussi A, Verda D, Paolo Bernasconi D, et al. the Japan PBC Study Group, the Global PBC Study Group and the Italian PBC study group.	Machine learning in primary biliary cholangitis: a novel approach for risk stratification.	Liver Int	42 (3)	615-627	2022
Matsumoto K, Ohfuji S, Abe M, et al.	Environmental factors, medical and family history, and comorbidities associated with primary biliary cholangitis in Japan: A multicenter case-control study.	J Gastroenterol	57 (1)	19-29	2022
Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, et al.	Nationwide Survey for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure Occurring between 2017 and 2019 and Diagnosed According to Proposed Japanese Criteria.	J Gastroenterol	56 (12)	1092-1106	2021
Akitomi Y, Asaoka Y, Miura R, et al.	Budd-Chiari syndrome during long-term follow-up after allogeneic umbilical cord blood transplantation.	Intern Med		doi: 10.2169/internalmedicine.8226-21	2021
Wang G, Tanaka A, Zhao H, et al.	The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis.	Hepatol Int	15 (2)	223-257	2021
Martinez M, Perito ER, Valentino P, et al.	Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplant in children: an international observational study.	Hepatology	74 (4)	2047-2057	2021

Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al.	Association of Bezafibrate with Transplant-Free Survival in Patients with Primary Biliary Cholangitis.	J Hepatol	75 (3)	565-571	2021
Asselta R, Paraboschi EM, Gerussi A, et al.	X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis.	Gastroenterology	160 (7)	2483-2495 . e26	2021
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.	Transplant International	34 (5)	916-929	2021
Suzuki Y, Mori T, Momose H, et al.	Predictive Factors for Subsequent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Associated with Hepatolithiasis-Japanese National Cohort Study for 18 Years.	J Gastroenterol	In press.		
Furuichi Y, Abe M, Takeuchi H, et al.	Red dichromatic imaging reduces endoscopic treatment time of esophageal varices by increasing bleeding point visibility (with video).	Dig Endosc	34 (1)	87-95	2022
Furuichi Y, Koyama Y, Abe M, et al.	Discrimination between portal hypertensive gastropathy and Helicobacter pylori-related gastritis.	Intern Med	61 (5)	601-603	2022
Furuichi Y.	Measurement of spleen length and two-dimensional spleen index is comparable to spleen volumetry by computed tomography for predicting esophageal varices.	HepatolRes	52 (2)	139-140	2022
Abe M, Furuichi Y, Takeuchi H, et al.	Prognostic and recurrence factors after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices:	Dig Endosc	34 (2)	367-378	2022

	Multivariate analysis with the propensity score matching: Multivariate analysis with propensity score matching.				
Obara K.	Endoscopic treatment of esophagogastric varices.	Dig Endosc	34 Suppl 2	40-45	2022
Furuichi Y, Sugimoto K, Oshiro H, et al.	Elucidation of spleen elasticity and viscosity in a carbon tetrachloride rat model of liver cirrhosis using a new ultrasound elastography.	J Med Ultrason (2001).	48 (4)	431-437	2021
Furuichi Y, Honjo M, Itoi T.	Treatment of jejunal variceal bleeding with portal vein thrombosis after bile duct cancer surgery by short single-balloon endoscope.	Dig Endosc	33 (4)	e60-e62	2021
Hidaka H, Uojima H.	Ultrasonography in the diagnosis of complications in patients with portal hypertension.	J Med Ultrason (2001).		doi: 10.1007/s 10396-021 -01158-3.	2021
Yoshida H, Shimizu T, Yoshioka M, Taniai N.	Management of portal hypertension based on portal hemodynamics.	Hepatol Res	51 (3)	251-262	2021
Shukla A, Shreshtha A, Mukund A, et al.	Budd-Chiari syndrome: consensus guidance of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL).	Hepatol Int	15 (3)	531-567.	2021
Kawai H, Osawa Y, Mtasuda M, et al.	Sphingosine-1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of congestive hepatopathy.	Hepatology		doi: 10.1002/h ep.32256.	2021
Osawa, Y; Kawai, H, Tsunoda, T, et al.	Cluster of differentiation 44 promotes liver fibrosis and serves as a biomarker in	Hepatol Comm.	5 (8)	1437-1447	2021

	congestive hepatopathy.				
Cho Y, Kabata D, Ehara E, et al.	Assessing liver stiffness with conventional cut-off values overestimates liver fibrosis staging in patients who received the Fontan procedure.	Hepatol Res	51 (5)	593-602	2021
Hsu SJ, Zhang C, Jeong J, et al.	Enhanced meningeal lymphatic drainage ameliorates neuroinflammation and hepatic encephalopathy in cirrhotic rats.	Gastroenterology	160 (4)	1315-1329	2021
Su T, Yang Y, Lai S, et al.	Single-cell transcriptomics reveals zone-specific alterations of liver sinusoidal endothelial cells in cirrhosis.	Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	11 (4)	1139-1161	2021
Yang Y, Sangwung P, Jung Y, et al.	Alcohol-induced Hsp90 acetylation is a novel driver of liver sinusoidal endothelial dysfunction and alcoholic liver disease.	Journal of Hepatology	75 (2)	377-386	2021
Kondo R, Kawaguchi N, McConnell MJ, et al.	Pathological characteristics of liver sinusoidal thrombosis in COVID-19 patients: a series of 43 cases.	Hepatology Research	51 (9)	1000-1006	2021
Hisanaga T, Hidaka I, Sakaida I, et al.	Analysis of the safety of pretransplant corticosteroid therapy in patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan.	JGH Open	5 (4)	428-433	2021
Mochida S, Nakayama N, Terai S, et al.	Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan.	Hepatol Res	in press		
持田智、中山伸朗、寺井崇二、他	わが国におけるacute-on-chronic liver failure (ACLF) とそ	肝臓	印刷中		

	の関連病態の診断基準				
Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, et al.	An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs.	J Hepatol.	75	572-581.	2021
Kawata K, Joshi S, Shimoda S, et al.	The ursodeoxycholic acid response score predicts pathological features in primary biliary cholangitis.	Hepatology Research	51(1)	80-89	2021
Okanoue T, Shima T, Mitsumoto Y, et al.	Artificial intelligence/neural network system for the screening of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis.	Hepatology Research	51	554-569	2021
Ishida K, Seki A, Kawaguchi K, et al.	Restorative effect of adipose tissue-derived stem cells on impaired hepatocytes through Notch signaling in non-alcoholic steatohepatitis mice	Stem Cell Research	54	102425	2021
Okanoue T, Sakamoto M, Harada K, et al.	Efficacy and safety of aparenone (MT - 3995) in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled study	Hepatology Research.	51	943-956	2021
Takahashi K, Sato Y, Yamamura M, et al.	Notch - Hes1 signaling activation in Caroli disease and polycystic liver disease	Pathology International.	71	521-529	2021
Sheng J, Kohno S, Okada N, et al.	Treatment of Retinoblastoma 1-Intact Hepatocellular Carcinoma With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Combination Therapy	Hepatology	74(4)	1971-1993	2021
Nguyen Canh H, Takahashi K, Yamamura M, et al.	Diversity in cell differentiation, histology, phenotype and vasculature of mass-forming intrahepatic cholang	Histopathology	79	731-750	2021

	iocarcinomas				
Naito I, Nakazawa T.	Classification and diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis.	Gut Liver	6(1)	28-36	2022
Hori Y, Chari ST, Tsuji Y, et al.	Diagnosing Biliary Strictures: Distinguishing IgG4-Related Sclerosing Cholangitis From Cholangiocarcinoma and Primary Sclerosing Cholangitis.	Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes	10	535-541	2021
Naito I, Kamisawa T, Tanaka A, et al.	Pancreas and Biliary Tract Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort.	Dig Liver Dis	53	1308-1314	2021
Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, et al.	Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012).	J Hepatobiliary Pancreat Sci	28(3)	235-242	2021
Naito I, Nakazawa T.	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and intraductal ultrasonography in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis.	J Med Ultrason	48(4)	573-580	2021
Toyohara T, Nakazawa T, Zakharia K, et al.	IgG4-related Sclerosing Cholangitis Complicated with Cholangiocarcinoma and Detected by Forkhead Box P3 Immunohistochemical S	Intern Med	60(6)	859-866	2021

	taining.				
Tanaka A, Notohara K.	Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective.	Hepatol Res	51	850-859	2021
Notohara K.	Histological features of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis with a correlation with imaging findings.	J Med Ultrason	48(4)	581-594	2021
Watanabe T, Nakai Y, Mizuno S, et al.	Prognosis of primary sclerosing cholangitis according to age of onset.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	28	1115-1120	2021
Shimatani M, Mitsuyama T, Tokuhara M, et al.	Recent advances of endoscopic retrograde cholangiopancreatography using balloon assisted endoscopy for pancreaticobiliary diseases in patients with surgically altered anatomy - Therapeutic strategy and management of difficult cases.	Dig Endosc	33	912-923	2021
Yamaki S, Satoi S, Yamamoto T, et al.	Risk factors and treatment strategy for clinical hepatico-jejunostomy stenosis defined with intrahepatic bile duct dilatation after pancreaticoduodenectomy: a retrospective study.	Hepatobiliary Pancreat Sci		doi: 10.1002/jhb.p.1095.	2021
鈴木裕、森俊幸、伊佐山浩通、他	胆道専門医講座 胆管結石治療up-to-date 第4回肝内結石の治療.	胆道	35	758-765	2021
島谷昌明、光山	バルーン内視鏡下ERCPにお	消化器内視鏡	33 (3)	548-553	2021

俊行、高山昇之、他	ける選択的胆管挿管/胆管空腸吻合部同定のコツ.				
Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, et al.	Corticosteroid use in indeterminate acute liver failure.	Liver Int		doi: 10.1111/liv.15220.	2022
十河剛、梅津守一郎、陶山友憲、他	原発性硬化性胆管炎に合併する潰瘍性大腸炎	IBD Research	15(4)	52-56	2021
Suehiro Y, Tsuge M, Kurihara M, et al.	HBV upregulates TRAIL-R3 expression in hepatocytes for escaping both cell apoptosis and suppression of their replication by TRAIL.	J Infect Dis.	28	jiac044	2022
Kamiya N, Sugimoto T, Abe-Chayama H, et al.	Untying relaxed circular DNA of hepatitis B virus by polymerase reaction provides a new option for accurate quantification and visualization of covalently closed circular DNA.	J Gen Virol.	103(2)	2	2022
Takemori T, Sugimoto-Ishige A, Nishitsuji H, et al.	Establishment of a Monoclonal Antibody against Human NTCP That Blocks Hepatitis B Virus Infection.	J Virol	96(5)	e0168621	2022
Hatooka H, Shimomura Y, Imamura M, et al.	Construction of an anti-hepatitis B virus preS1 antibody and usefulness of preS1 measurement for chronic hepatitis B patients: Anti-HBV PreS1 antibody.	J Infect	84(3),	391-399	2022
Uchida T, Park SB, Inuzuka T, et al.	Genetically edited hepatic cells expressing the NTCP-S267F variant are resistant to hepatitis B virus infection.	Mol Ther Methods Clin Dev.	23	597-605	2021
Álvarez EG, Demeulemeester J, Otero P, et al.	Aberrant integration of Hepatitis B virus DNA promotes major restructuring of human hepatocellular carcinoma gen	Nat Commun.	12(1),	6910	2021

	ome architecture.				
Zhang M, Zhang Z, Imamura M, et al.	Infection courses, virological features and IFN- α responses of HBV genotypes in cell culture and animal models.	J Hepatol	75(6)	1335-1345	2021
Nishida Y, Imamura M, Teraoka Y, et al.	Serum PreS1 and HBsAg ratio reflects liver fibrosis and predicts the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patient.	J Viral Hepat	28(9)	1304-1311	2021
Ibrahim MK, Abdelhafez TH, Takeuchi JS, et al.	Is an Antiviral Host Factor That Suppresses Transcription from Hepatitis B Virus Core Promoter.	J Virol.	95(15)	e0076721	2021
Reinharz V, Ishida Y, Tsuge M, et al.	Understanding Hepatitis B Virus Dynamics and the Antiviral Effect of Interferon Alpha Treatment in Humanized Chimeric Mice.	J Virol	95(14)	e0049220	2021
Kitahata S, Yamamoto Y, Yoshida O, et al.	Ileal mucosa-associated microbiota overgrowth associated with pathogenesis of primary biliary cholangitis	Sci Rep	11	19705	2021
Koyama M, Yamazaki T, Joshita S, et al.	An Autopsy Case of Primary Biliary Cholangitis with Histological Submassive Hepatic Necrosis Caused by Acute Hepatitis E Virus Infection	Intern Med	60	1863-1870	2021
Hitomi Y, Aiba Y, Ueno K, et al.	rs9459874 and rs1012656 in CCR6/FGFR10P confer susceptibility to primary biliary cholangitis.	J Autoimmun.	126	102775	2022
Kakuta Y, Iwaki H, Umeno J, et al.	Crohn's disease and early exposure to thiopurines are independent risk factors for mosaic chromosomal alteration	J Crohn's Colitis.	jjab199. doi: 10.1093/e	Online ahead of print	2021

	s in patients with inflammatory bowel diseases.		cco-jc c/jjab 199		
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.	29(8)	1282-1291	2021
Sato S, Amano N, Sato S, et al.	Elevated serum tyrosine concentration is associated with a poor prognosis among patients with liver cirrhosis.	Hepato Res.	51	786-795	2021
Sato S, Tsuzura H, Kita Y, et al.	Post-treatment serum Wisteria floribunda agglutinin-positive mac-2-binding protein level is a useful predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication.	JGH Open	5	1203-1209	2021

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	客員教授
	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	東海大学医学部内科学系消化器内科学	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 一長
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
五味 邦代	昭和大学藤が丘病院消化器内科	講師
近藤 泰輝	仙台厚生病院肝臓内科	科長
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
高見 太郎	山口大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授
高村 昌昭	長岡中央総合病院	副院長
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
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
中本 安成	福井大学消化器内科	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
吉田 正雄	杏林大学医学部 衛生学公衆衛生学教室	准教授

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3年度第一回総会プログラム

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7月9日(金) 15:00～17:50

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		15:00
1. 開会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)		15:00~15:10
2. 厚生労働省健康局難病対策課 谷口 倫子先生 ご挨拶		15:10~15:20
3. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶		15:20~15:30
4. 各分科会からの発表		15:30~17:40
(1) 劇症肝炎分科会 (20分)		15:30~15:50
分科会からの研究計画	持田 智 (埼玉医科大学)	
(2) 自己免疫性肝炎分科会 (20分)		15:50~16:10
分科会からの研究計画	大平 弘正 (福島県立医科大学)	
(3) 原発性胆汁性胆管炎分科会 (20分)		16:10~16:30
分科会からの研究計画	小森 敦正 (長崎医療センター)	
— 休憩 (16 : 30~16 : 40) —		
(4) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (20分)		16:40~17:00
分科会からの研究計画	伊佐山 浩通 (順天堂大学)	
(5) 門脈血行異常症分科会 (20分)		17:00~17:20
総括的な報告	鹿毛 政義 (久留米大学)	
患者登録	大藤 さとこ (大阪市立大学)	
ガイドライン	古市 好宏 (東京医科大学)	
専門医紹介制度	赤星 朋比古 (九州大学)	
(6) 肝移植分科会 (20分)		17:20~17:40
分科会からの研究計画	江川 裕人 (東京女子医科大学)	
5. 閉会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)		17:40~17:50
閉 会		17:50

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3年度第二回総会プログラム

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4年1月15日(土) 15:00～18:00

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	15:00
1. 開会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)	15:00~15:10
2. 厚生労働省健康局難病対策課 谷口 倫子先生 ご挨拶	15:10~15:20
3. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶	15:20~15:30
4. 各分科会からの発表	15:30~17:40
(1) 劇症肝炎分科会 (20分)	15:30~15:50
分科会からの報告	持田 智 (埼玉医科大学)
(2) 自己免疫性肝炎分科会 (20分)	15:50~16:10
分科会からの報告	大平 弘正 (福島県立医科大学)
オーバーラップについて	有永 照子 (久留米大学)
免疫チェックポイント阻害薬による肝障害	阿部 雅則 (愛媛大学)
AIH レジストリ構築	高橋 敦史 (福島県立医科大学)
急性発症 AIH における抗 PD-1 自己抗体の臨床的意義	高木 章乃夫 (岡山大学)
(3) 原発性胆汁性胆管炎分科会 (20分)	16:10~16:30
分科会からの報告	小森 敦正 (長崎医療センター)
第17回 PBC 全国調査 (JPBCSG) の実施について	仲野 俊成 (関西医科大学)
— 休憩 (16 : 30 ~ 16 : 40) —	
(4) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (20分)	16:40~17:00
分科会からの報告	伊佐山 浩通 (順天堂大学)
肝内結石症全国疫学調査	鈴木 裕 (杏林大学)
irAE 胆管炎の実態調査	塩川 雅広 (京都大学)
(5) 門脈血行異常症分科会 (20分)	17:00~17:20
総括報告	鹿毛 政義 (久留米大学)
ガイドライン	古市 好宏 (東京医科大学)
患者登録	大藤 さとこ (大阪市立大学)
FALD	考藤 達哉 (国立国際医療研究センター)
	草野 弘宣 (久留米大学)

(6) 肝移植分科会 (20分) 分科会からの報告	17:20~17:40 江川 裕人 (東京女子医科大学)
5. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 講評	17:40~17:50
6. 閉会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)	17:50~18:00
閉 会	18:00

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 沖永 佳史

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 客員教授
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 3 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 別所 正美

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3年度厚生労働科学研究費補助金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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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 八橋 弘

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	順天堂大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

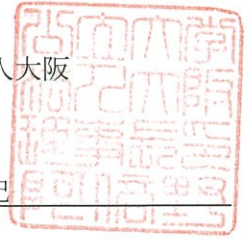
令和 4年 3月 17日

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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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:人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)	<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"/>

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。