

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4年度 総括・分担研究報告書

令和5（2023）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年度以来の新型コロナウイルス感染症はいまだに収束せず、令和4年度も新型コロナウイルス感染症やワクチン接種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、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5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	12
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	15
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	19
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研究	27
東京女子医科大学附属足立医療センター検査科光学診療部	古市 好宏
5. 急性肝不全（劇症肝炎）に関する研究	33
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	36
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	38
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の解析	41
金沢大学医薬保健研究域医学系	原田 憲一
3. 肝炎型原発性胆汁性胆管炎（オーバーラップ）の特徴とステロイド治療の現状	
-原発性胆汁性胆管炎全国調査より-	44
久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	有永 照子

III-2. 原発性胆汁性胆管炎分科会

1. 原発性胆汁性胆管炎の進展様式に関する実態調査	51
長崎医療センター臨床研究センター/肝臓内科	小森 敦正
2. ALBI グレードの原発性胆汁性胆管炎の予後予測の有用性について	53
信州大学医学部内科学第二教室	梅村 武司

3. 高齢及び男性における原発性胆汁性胆管炎症例の特徴に関する検討の中間報告・・・ 55
 新潟大学医歯学総合病院消化器内科 寺井 崇二
4. 副腎皮質ステロイド使用状況からみた肝炎型原発性胆汁性胆管炎における
 患者背景と治療効果の検討・・・ 58
 長崎医療センター肝臓内科 釘山 有希

Ⅲ－ 3. 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

1. 肝内結石症肝切除後の異時性胆管癌発生に関する疫学研究・・・ 60
 杏林大学医学部消化器・一般外科 鈴木 裕
 佼成病院 外科 森 俊幸
 広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院 田妻 進
 千葉県立佐原病院 露口 利夫
 関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科 島谷 昌明
 順天堂大学消化器内科 藤澤 聡郎
 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 伊佐山 浩通
2. 二次性肝内結石症における治療モダリティ別の短期・長期成績・・・ 63
 杏林大学医学部消化器・一般外科 鈴木 裕
 佼成病院 外科 森 俊幸
 広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院 田妻 進
 千葉県立佐原病院 露口 利夫
 関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科 島谷 昌明
 順天堂大学消化器内科 藤澤 聡郎
 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 伊佐山 浩通
3. 免疫チェックポイント阻害薬による irAE 胆管炎の実態調査・・・ 67
 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 塩川 雅広
 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 児玉 裕三
 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. 原発性硬化性胆管炎の新規診断マーカーの有用性-「疾患レジストリを利用した
 原発性硬化性胆管炎の病態・自然経過・予後因子の解明」の付随研究-・・・ 69
 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 塩川 雅広
 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 児玉 裕三
 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学 伊佐山 浩通

Ⅲ－ 4. 門脈血行異常症分科会

1. 小児期の門脈血行異常症に関する調査研究（門脈血行異常症分科会）
 Fontan 関連肝疾患における酸化ストレスの関与についての病理学的検討・・・ 71
 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

	大阪公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	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. 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	79
	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
4. 門脈血行異常症の疾患レジストリ：定点モニタリング調査		82
	大阪公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	仁尾 正記
	埼玉医科大学医学部消化器内科・肝臓内科	持田 智
	東京女子医科大学附属足立医療センター消化器内科	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
	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
	奈良県立医科大学消化器・代謝内科	吉治 仁志
5. Fontan 術後患者に関する全国疫学調査		90
	大阪公立大学大学院医学研究科	大藤さとし
	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
	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	乾 あやの
	東京女子医科大学消化器内科	小木曾 智美
6. 日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究		98
	大阪公立大学大学院医学研究科	大藤さとし

Ⅲ－5. 急性肝不全分科会

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 (2021 年)		
		- 令和 3 年度全国調査 - 114
	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 (2021 年)		137
	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. 急性肝障害症例における治療介入指標および予後改善指標としての	
早期 PT-INR の有用性	142
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	147
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. Acute-on-chronic liver failure に対する老化肝細胞除去治療のメカニズム解析	151
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
6. 人工肝補助療法下の感染症治療	154
国際医療福祉大学成田病院	井上 和明
7. 本邦における急性肝不全に対する人工肝補助療法の有効性評価～施行方法および	
治療効果に関するアンケート調査結果	157
大分大学医学部救急医学	安部 隆三

III-6. 肝移植分科会

1. 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植後予後因子に関する多施設前向き研究	164
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	166
東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学	長谷川 潔
東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学	赤松 延久

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	172
V. 班員名簿	178
VI. 令和4年度班会議総会プログラム	182

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。今年度は前年度に引き続き、（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および疾患レジストリ構築、（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、ガイドライン英語版の作成（AIH）、患者向けガイドブックの改訂（PBC）、および難病講演会への講師派遣を行った。（４）難治性の肝・胆道疾患に罹患している患者を対象として、新型コロナウイルスに対するワクチンの安全性・有効性についての調査を行い、その安全性・有効性を確認した。

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

古市 好宏

東京女子医科大学附属足立医療センター
検査科光学診療部

大藤さとこ

大阪公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。今年度は以下の6つの課題について調査研究を実施することを目標とした。

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 の治療法の標準化への検討

（中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）

3) PBC 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、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 の肝病理評価

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

6) 診療ガイドラインの英語版作成と公表

(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 診療の質向上を目的として、全国レベルでの調査研究、および 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。

令和4年度も、PBC 全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析の更新、さらには診療ガイドライン/患者ガイドブックの改定を目的として活動を行った。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) PBC の予後評価に関する研究（梅村武司、山下裕騎）

2) PBC 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

研究(釘山有希、小森敦正)

3) PBC の進展様式に関する実態調査(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) PBC 診療ガイドライン 2023、同患者さん・ご家族のためのガイドブック 2023 の策定および発刊(診療ガイドラインの作成WG作業部会)

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリとして成人及び小児例を登録し、疫学調査を実施して疾患の実態を把握する。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より簡便かつ正確に PSC を診断するために基準を改訂する。小児例、増加してきた軽症例の診断や重症度分類の見直しを目的とする。③PSC ガイドラインを改訂し、新規エビデンスをまとめ、診断・治療法を啓蒙する。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、実際調査を行う。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。

(4) 門脈血行異常症分科会

本研究の目的は、門脈血行異常症である特発性門脈圧亢進症 (IPH)、肝外門脈閉塞症 (EHO)、バッドキアリ症候群 (BCS)、の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、すなわちガイドラインの改訂、疫学調査、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。

(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)」は、これに準拠した症例の全国調査で有用性が明らかになり、2022年にはこれを正式な診断基準として採用した。令和4年度は2021年に発症した急性肝不全、LOHF、ACLFおよびその関連病態の全国調査を実施し、これら症例の実態を検討した。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) 移植分科会

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。

(7) その他

- ・本研究班が対象としている疾患に罹患した患者を対象としたアンケート調査により、同患者に対する新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性を後ろ向きに検証する。
- ・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。レジストリ構築のため、調査項目を整理しEDC入力項目を確定する。令和5年度内に運用開始を目指す。

2) 重症・急性肝不全AIHの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。本年度は慶応大学のデータを用いて重症型急性発症型自己免疫性肝炎(SA-AIH)診療アルゴリズムの案を作成する。

3) PBC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AIH全国調査を用いて検討してきたが、今年度はPBC全国調査データからオーバーラップ症例を拾い上げ、オーバーラップ例の臨床的特徴を明らかとする。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

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の肝病理評価

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19例および②IgG4-SC疫学調査からの抽出21例を対象とする。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

研究結果：

1) AIHレジストリの構築

調査項目を確定し、従来集積した全国調査結果を入力した。次年度からの新規に登録すべく、各施設への案内を開始する。

2) 重症・急性肝不全 AIH

慶応大学症例の検討から、AIH 急性肝不全(重症型急性発症型自己免疫性肝炎)の診療フロー案を作成した。副腎皮質ホルモン+/-人口肝補助治療後の肝移植を考慮・実行する指標として、①高度の肝性脳症 and/ または CLIF-C OF scores 9 点以上、CTLV/SLV 比 0.6 未満 or 急激な肝容積低下、②Day 3 SURFASA score (Day 4-5 MELD \geq 20)、Day 7 MELD \geq 20 を挙げたが今後他施設のデータでの再評価が必要である。

3) PBC とのオーバーラップ (OS) 例の解析
OS は PBC に比べ、ALT 値と γ グロブリン値以外の診断時データでは TB 値、ALP 値、PT-INR、IgM 値が有意に高く、血小板数は少なかった。有症候が有意に多く、中でも黄疸、食道静脈瘤が多かった。両群ともウルソデオキシコール酸の治療率は 91% で差はなかったが、ステロイド治療率は OS で有意に高かった。最終時は TB、AST、症状は同様に改善したが、Alb、PT-INR、血小板数は OS の改善が乏しかった。生存率を Kaplan-Meyer 曲線で比較すると OS が有意に悪かった。また、OS のステロイド治療例は診断時に TB 値、AST 値、ALT 値が高く、黄疸、腹水例が多かったが最終時にはいずれも改善していた。これら解析から、OS では診断時データも悪く有症候が多いが、PSL を含めた治療により PBC と同様に改善していた。しかし、OS の予後は PBC と比較し悪いことが示された。

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、acute hepatitis, panlobular 15 例、acute hepatitis, centrozonal/confluent 7 例、granulomatous hepatitis 2 例、portal inflammation with minimal lobular

activity 4 例、steatosis 2 例であった。

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の実態調査

IgG4-AIH として提供いただいた 19 例のうち、病理学的診断で確診と診断できたのは 1 例、疑い症例は 3 例であった。IgG4-hepatopathy の確診例が 2 例存在した。IgG4-SC として登録され肝生検が施行された 21 例のうち、IgG4-hepatopathy の確診は 5 例・疑い症例は 4 例、偽腫瘍が 2 例存在した。今後、IgG4-AIH の診断基準案を作成し症例集積を行う予定である。

6) 診療ガイドラインの英語版作成と公表
Hepatology Research 誌に英語版診療ガイドラインを公表した。

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会

研究方法 :

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、結果を解析した。

(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) PBC の予後評価に関する研究 (梅村武司、山下裕騎)

1980 年から 2016 年の間に登録された、PBC レジストリ症例 (n=8, 768) を解析対象とした。年齢の中央値は 57 歳、女性は 86% であり、組織学的ステージ (Scheuer 分類) は 1 期: 35%、2 期: 23%、3 期: 10%、4 期: 3% であった。ALBI グレードはグレード 1/2/3 : 63%/33%/4% であった。観察期間中央値 5.3 年中、1, 227 例 (肝関連死は 789 例) が死亡し、113 例が肝移植を受けた。

ALBI グレードは組織学的ステージと

($p < 0.0001$)、一方同グレード 2 または 3 であることは、全死亡または肝移植の予後と有意に関連していた (ハザード比: 4.242, $p < 0.0001$)。診断から 5 年時の ア) 無移植生存率、および イ) 非肝関連生存率は、全 ALBI グレード間で有意差を認めた [ア) グレード 1: 97.2%, グレード 2: 82.4%, グレード 3: 38.8%, $p < 0.0001$, イ) グレード 1: 98.1%, グレード 2: 86.0%, グレード 3: 42.0%, $p < 0.0001$, 両者 log-rank test)。

2) PBC 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研究(釘山有希、小森敦正)

第 13-16 回レジストリ(観察期間中央値 21.8 か月)を利用し、PSL 投与群($n=126$)、非投与群($n=2210$)を対象として解析を行った。PSL 投与群は、非投与群に比して、診断時年齢(55.2 vs 59.3 歳, $p < 0.001$)は有意に低く、掻痒感(33.3 vs 17.9%, $p < 0.001$)、顕性黄疸(5.1 vs 2.6%, $p < 0.001$)、食道静脈瘤(13.5 vs 7.4%, $p=0.013$)、および肝性脳症(2.4 vs 0%, $p=0.012$)を伴う症例が有意に多かった。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($OR=0.97$, $p < 0.001$)、AST 高値($OR=1.00$, $p=0.003$)、掻痒感あり($OR=1.85$, $p < 0.006$)、Alb 低値($OR=0.60$, $p=0.018$)、顕性黄疸あり($OR=2.48$, $p=0.015$)、肝性脳症あり($OR=5.10$, $p=0.045$)、ALT 高値($OR=0.99$, $p=0.036$) が抽出された。PSL 投与群において、治療後(短期治療効果)の AST(73.0 vs 34.0 IU/L, $p < 0.001$)、ALT(75.5 vs 22.5 IU/L, $p < 0.001$)、T-Bil(0.9 vs 0.8 mg/dl, $p=0.017$)、は有意に低下し、掻痒感(33.3 vs 20.6%, $p=0.003$) 合併率は有意に減少していた。

3) PBC の進展様式に関する実態調査(小森敦正、釘山有希)

第 14 回($n=644$)、15 回($n=1111$)、16 回($n=1247$)レジストリを利用して、診断時肝合

併症の頻度を、高齢(Older: 診断時 70 歳 \leq)と非高齢患者(Non-older: 70 歳 $>$)間で比較した。掻痒感(P)、黄疸(J)ではなく、食道胃静脈瘤(V)および腹水(A)の高齢患者における合併頻度が高値であった(V: 第 14 回、9.4% vs 4.9%, $p=0.062$; 第 15 回、14.6% vs 6.2%, $p < 0.0009$; 第 16 回、9.8% vs 5.7%, $p=0.012$) (A: 第 14 回、5.0% vs 2.0%, $p=0.01$; 第 15 回、5.9% vs 2.3%, $p < 0.0009$; 第 16 回、9.3% vs 2.3%, $p < 0.0009$)。

第 16 回レジストリを利用し、P、J なしにもかかわらず、V ありとして初回登録された非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例を抽出し臨床像を解析した。診断登録時 J(-)/V(+) ($n=55$) に比べ J(+)/V(+) 症例($n=29$)で、P 合併率は高値であった(10.9% vs 51.7%, $p < 0.0004$)。P(-)/J(-)/V(+) 症例(非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症, $n=49$)の ALP(JFCC)および血小板数の中央値[25%-75% 範囲]は、591 U/L [303-880]、 $12.0 \times 10^4 / \mu L$ [7.9-15.4 $\times 10^4 / \mu L$]であった。Baveno VII (de Franchis R et al. J Hepatol 2022)で提唱された門脈圧亢進症診断基準の一つである血小板数 $< 15.0 \times 10^4 / \mu L$ を満たさない症例は 13 例(26.5%)であり、肝生検が施行された 16 例中 62.5%は Scheuer I-II 期に留まっており、IV 期は 3 例のみであった。

4) 高齢、及び男性における PBC の特徴に関する研究(寺井崇二、薛徹)

PBC レジストリ(第 6 回~第 16 回) ($n=8300$, 予後解析は $n=8251$)によると、診断時点での男性の割合は、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%にまで至っていた。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。発症時平均年齢の男女別経時推移に関しては、1970 年代では男性で 54.6 歳、女性で 48.5 歳と男性の方が高齢であったが、徐々に男女の差は

少なくなり、2010年代では男性が61.9歳、女性が59.7歳となった。発症年齢は、49～66歳が4分位範囲であり、49～66歳を好発年齢群、67歳以上を高年齢発症群として高年齢発症群の特徴を検討した結果、高年齢発症群では、好発年齢群と比較してALTが有意に低値であった(56.2 ± 73.2 U/L vs. 68.3 ± 101.1 U/L; p < 0.0001 Mann-U test)。

Cox比例ハザードモデルを用いた解析では、男性は女性と比較して発症リスクが高く、さらに高年齢発症群では発症リスクだけでなく、肝関連死のリスクが高いことが明らかになった。

5) PBC診療ガイドライン2023、同患者さん・ご家族のためのガイドブック2023の策定および発刊(診療ガイドラインの作成WG作業部会)

今回の診療ガイドライン改訂は、2017版のクリニカルクエスチョン(CQ)を、推奨を伴うCQとバックグラウンドクエスチョン(BQ)に区別した上で、2017年版発行後、エビデンス総体に大きな変化があり見直しが必要なCQのみ計2個を選定し、2017版を追補する形式で行った。具体的にはUDCA治療に効果が得られない場合の対応について、旧CQに対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定した。また各BQ/CQの解説文に関しても、2011年版発行後PBC診療体系の変化を鑑み、必要な更新を行った。

患者さん・ご家族のためのガイドブック改訂は、PBC診療ガイドライン2017/2023を基にして、初版より10年ぶりに行った(第2版)。

(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。

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を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。

②PSCの診断基準改訂WG、③PSCガイドライン改訂WGに関しては来年度の改訂を目指しており、委員会構成、課題を抽出する。

④irAE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。

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、萎縮肝からの発症の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後を遂行中する。

(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：

①原発性硬化性胆管炎レジストリWG:昨年事務局が帝京大学から順天堂大学に移管された。諸手続きで混乱があったが、だいぶ事務局運営がスムーズになってきた。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488症例で、小児例17例を含んでいる。生体資料は76症例、116検体集積された。レジストリの充実のために参加施設への再度の呼びかけを行った。前回全国調査参加施設、胆道学会評議委員施設に加えて小児栄養・消化器・

肝臓学会の評議員にも依頼書を送付した。2023年1-2月に送付したので、今年度は参加施設、登録数ともに増加を期待している。レジストリを整理し、今年度中の疫学調査を予定している。また、付随研究に関しては、現在3つ予定されている。まずはPSCの病因検索のために、ストックしている血液検体をゲノム、プロテオミクス、メタボローム解析を施行して病因検索を行う研究を、福間泰斗医師（順天堂大学）が京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターに国内留学して施行している。2つ目は、独自に発見したPSCの特異的抗原の診断能を検証する研究を京都大学 塩川医師が行っており、分担研究報告を別途作成している。3つ目は肝生検検体のGWASで得られた診断、進行度にかかわる因子を血清で解析することを予定している（東京大学 金井祥子医師）。

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、現在1次調査が終了し、123例の対象例が登録された。現在二次調査を開始したところであり、別途分担研究書を作成しているので参照されたい。

③PSCの診断基準改訂WG：会議にて抽出された問題点は、昨今増えた胆管変化、胆道系酵素上昇の軽微な症例の診断であった。また、より低侵襲な診断法である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、新たに加わった放射線専門医によるレビューを行っているところである。また、参考所見となる胆道鏡所見、超音波内視鏡所見、胆管内超音波初見についても基準を設けることにしており、臨床例の集積を行っている。また、今後診断基準に盛り込むべきパートとして、小児例の診断、肝移植後の再発例の診断が挙げられており、肝移植分科会と共同で作成にあたることを計画している。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も併せて計画されてい

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た。MINDSの提唱するGrade systemを用いることが決まった。作成委員会の組織を研究班の更新後に行うこととしている

⑤肝内結石症WG：萎縮肝からの発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後の調査の両方が終了しており、分担研究報告書がそれぞれに作成されている。また、以前に本分科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。

（4）門脈血行異常症分科会

研究方法：

1. ガイドラインの英文化と再改訂

2018年に改訂したガイドラインの英文化作業と再改訂作業の着手（基本方針とロードマップの策定）

2. 疫学調査

・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。

・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が中心となって、Fontan術後患者に関する全国疫学調査を実施する。

3. 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. 小児分野の拡充

EHO においては小児発症症例が多いため、小児班との連携が必要である。そのため、いまままで以上に定点モニタリング参加施設を拡充させ、その実態把握が必須である。また、ガイドライン内にも小児に対する診断・治療の項目を組み込む必要がある。

5. FALD の病態解析

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、個人情報情報の漏洩、盗難、紛失が起こ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、大阪公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。

研究結果：

1. **ガイドラインの英文化と再改訂**: 英文版の下原稿が完成した。現在、外部機関に英文校閲作業を依頼している。来年度には査読作業が終了し、外部評価からの意見を集約した後に、英文誌に投稿を予定している。

ガイドライン再改訂作業に着手しており、クリニカルクエスチョンの抽出のためには作成メンバーの拡充が必須であり、その具体案について話し合われた。今後 5 施設程拡充する予定となっている。

2. 疫学調査

門脈血行異常症定点モニタリング: 2020 年度までは協力医療機関 20 施設で登録患者数が 48 人であったが、2021 年度に協力医療機関を 48 施設に拡大した。その結果、2022 年度末の登録数は合計 161 人 (IPH: 52 人, EHO: 47 人, BCS: 62 人) と大幅に増加した。平均年齢は IPH: 55.4 歳, EHO: 47.4 歳, BCS: 47.7 歳、男性は IPH: 33%, EHO: 43%, BCS: 60% を占めた。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。確定診断時の血液検査所見として、IPH は汎血球減少、EHO は Hb 低下、BCS は T-bil 上昇、ALB 低下、血小板低下が特徴的であった。また、内視鏡所見として、食道静脈瘤を IPH: 64%, EHO: 62%, BCS: 64% に認め、胃静脈瘤は IPH: 36%, EHO: 53%, BCS: 21% に認めた。

2023 年度からは更に協力医療機関を 12 施設追加することが決定しており、更に多くの症例集積が期待される。

FALD 調査： 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。

3. 専門医紹介システム

門脈血行異常症分野のエキスパート臨床医、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、どこの施設に所属しているかという調査が確認された。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、まず門脈圧亢進症学会北海道地区、東北地区、関東甲信越地区、北陸地区、東海地区、近畿地区中国地区、四国地区、九州地区の各地区代表世話人に専門医を抽出してもらう必要性が論じられた。令和 5 年 4 月の門脈圧亢進症学会理事会において、本議題について議論していただく予定となっている。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予定である。

4. 小児施設の拡充

定点モニタリング参加 48 施設のうち、小児施設は 10 施設であったが、16 施設まで拡充

することで合意を得た。また、ガイドラインに小児診断・治療の項目を追加する際、成人と小児欄を分ける具体案が示された。

5. FALD 病態解析

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。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。

(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)

急性肝不全 186 例 (非昏睡型 105 例, 急性型 43 例, 亜急性型 38 例) と LOHF 1 例が登録され、肝炎症例は 152 例 (非昏睡型 83 例, 劇症肝炎急性型 34 例, 亜急性型 35 例, LOHF 0 例) で、症例数は前年とほぼ同一であった。肝炎以外の症例は 35 例 (非昏睡型 22 例, 急性型 9 例, 亜急性型 3 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 4 例の計 6 例で、HBs 抗原陽性例にはタクロリムス終了 24 ヶ月後、TAF 終了 4 カ月後に発症した症例が含まれていた。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2020 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 88.0%，肝炎以外の症例が 63.6%であったが、肝炎症例では急性型が 25.0%，亜急性型が 27.3%と低率であった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が 1 例（1.2%），急性型が 10 例（29.4%），亜急性型が 13 例（37.1%）で、肝炎以外の症例は 1 例（2.9%）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）

2021 年に発症した症例の全国調査を実施し、ACLF 73 例，拡大例 56 例，疑診例 39 例，拡大疑診例 13 例の計 181 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 65.8%，拡大例は 51.8%，疑診例は 76.9%，拡大疑診例は 76.9%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 ACLF は 42.5%，拡大例が 32.1%，疑診例は 71.8%，拡大疑診例が 46.2%で最も多かった。重症度分類では grade-0 の症例が ACLF では 74.0%，拡大例では 82.1%，疑診例では 64.1%，拡大疑診例では 84.6%を占めていた。内科的治療によって救命されたのは，ACLF が 63.0%，疑診例が 78.6%，拡大例が 61.5%，拡大疑診例 84.6%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。

3. 小児における急性肝不全の全国調査

2016~21 年に発症した急性肝不全 170 例が登録されており，笠原研究協力者，乾研究協力者がこれら症例の解析を進めている。

4. 予後予測に関する研究

井戸研究分担者は，多施設共同研究で急性肝不全症例も含めた急性肝障害症例を集積し，早期の PT-INR の有用性について検証した。その結果，早期の PT-INR の変化は予後予測を可能にし，治療介入の指標として利用でき，また 1 週間後の PT-INR の改善は予後改善の指標となり得ることを明らかにした。また，急性肝障害症例において治療介入指標、予後

改善指標として PT-INR を用いることは妥当であることが示唆された。

5. 自己免疫性症例に関する研究

自己免疫性症例における副腎ステロイド投与法と感染症の対策，重症化症例の治療方針に関して，加藤研究協力者，大平研究分担者が検討を続けている。

6. 地域における診療連携に関する研究

柿坂研究協力者，清水研究協力者，阿部研究協力者の各施設において，その地域における診療連携の構築と，これによる治療成績の変化を検討している。

7. On-line HDF の標準化に関する研究

井上研究協力者は，急性肝不全の最も重要な合併症である感染症の治療に関して，血液透析濾過および血漿交換が抗菌薬の血中薬物濃度に与える影響を検討した。β-ラクタム系，カルバペネム系などの小分子の抗菌薬は，血液浄化終了に最大量で投与することが望ましいことを報告した。

安部研究協力者は，急性肝不全の診療を行っている施設を対象に，全国調査を実施し，人工肝補助療の方法，適応基準，施行条件および転帰を調査した。治療成績を向上させるためには，用語の定義，施行条件を明確にした上で，標準化された人工肝補助療法を確立することが重要であることを報告した。

8. 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において，CTLA4-Ig を投与すると，肝炎が改善することを明らかにした。また，重症 B 型急性肝炎 6 症例でも CTLA4-Ig を投与することで，全例を救命できたこと，これら症例は HBs 抗原陰性，HBs 抗体陽性になったことを報告した。

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，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。さらに、*in vitro*, *in vivo*の両面からの検討で、その機序としてミトコンドリア機能の改善が介在する可能性を報告した。

肝移植に関しては、**玄田研究協力者**、**長谷川研究協力者**が、ACLF に関しては吉治研究協力者が、再生医療に関しては**高見研究協力者**が検討を進めている。

(6) 移植分科会

① PBC 前向き調査 (小木曾智美)

研究計画を修正して後ろ向き登録前向き観察を可能としたことで、16 施設から 119 例が登録され、脱落 5 例後、114 例経過観察中である。

② PSC Factor X 研究 (上田佳秀)

論文執筆中。今後の計画 1) 再発症例の血清収集、2) 新規 PSC 肝移植症例の刑事的血清収集

③ 脳死肝移植適応・選択基準検討委員会活動 (上田佳秀)

肝移植の保険適用疾患の追加・変更、脳死肝移植適応・選択基準の改定について議論された。

④ 日本移植学会 移植内科医育成委員会活動 (小木曾智美) 「一般内科医のための臓器移植患者診療ハンドブック」執筆参加 (小木曾智美、上田佳秀、赤松延久、玄田拓也)

⑤ 新規調査研究立ち上げ

多発性肝嚢胞肝移植症例の調査研究 (担当に八木眞太郎委員が指名された)

(7) その他 :

1) 新型コロナウイルスに対するワクチンの安全性・有効性の検証

528 例の肝・胆道疾患患者 (AIH 220 例、PBC 251 例、AIH-PBC オーバーラップ 6 例、PSC 39 例、BCS 4 例、IPH 5 例、EPO 3 例) を対象と

してアンケートによる安全性・有効性の調査を行った。研究計画は帝京大学医学系研究倫理委員会の承認 (帝倫 21-098) 及び各参加施設の倫理委員会によって承認されている。その結果、ワクチンの副反応は一般日本人と同等であり、接種後に肝機能検査値が悪化する症例もごく一部のみであった。接種後に新型コロナウイルスに感染する患者も極めて少なかった。以上より、肝・胆道疾患患者においても、新型コロナウイルスに対するワクチンは安全であり、有効であるものと結論した。

2) 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、info@hepatobiliary.jp のアドレスにおいてメールで受け付けている。

3) 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 4 年度は東京肝臓友の会が主催する難病講演会、および高知県難病支援センターが主催する難病講演会に対し講師派遣を行った。

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、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。今年度はAIHレジストリの構築、重症型急性発症型自己免疫性肝炎（SA-AIH）診療アルゴリズムの案を作成、PBCとのオーバーラップ症例の解析、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害およびIgG4関連AIHの肝病理評価、診療ガイドラインの英語版作成と公表を実施した。

共同研究者

阿部雅則（愛媛大学）
有永照子（久留米大学）
乾あやの（済生会横浜市東部病院）
姜貞憲（手稲溪仁会病院）
小池和彦（東京慈恵会医科大学附属第三病院）
近藤泰輝（仙台厚生病院）
城下 智（信州大学）
鈴木義之（虎の門病院）
銭谷幹男（赤坂山王メディカルセンター）
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）
藤澤知雄（済生会横浜市東部病院）

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）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。今年度は以下の6つの課題について調査研究を実施することを目標とした。

- 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の治療法の標準

化への検討

（中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）
3) PBC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、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の肝病理評価
（高橋敦史、大平弘正、田中篤）
6) 診療ガイドラインの英語版作成と公表

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。レジストリ構築のため、調査項目を整理しEDC入力項目を確定する。令和5年度内に運用開始を目指す。
- 2) 重症・急性肝不全AIHの治療法の標準化
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。本年度は慶応大学のデータを用いて重症型急性発症型

自己免疫性肝炎(SA-AIH)診療アルゴリズムの案を作成する。

3) PBC 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 AIH 全国調査を用いて検討してきたが、今年度は PBC 全国調査データからオーバーラップ症例を拾い上げ、オーバーラップ例の臨床的特徴を明らかにする。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

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 の肝病理評価

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 19 例および②IgG4-SC 疫学調査からの抽出 21 例を対象とする。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

C. 研究結果

1) AIH レジストリの構築

調査項目を確定し、従来集積した全国調査結果を入力した。次年度からの新規に登録すべく、各施設への案内を開始する。

2) 重症・急性肝不全 AIH

慶応大学症例の検討から、AIH 急性肝不全(重症型急性発症型自己免疫性肝炎)の診療フロー案を作成した。副腎皮質ホルモン+/- 人口肝補助治療後の肝移植を考慮・実行する指標として、①高度の肝性脳症 and/ または CLIF-C OF scores 9 点以上、CTLV/SLV 比 0.6 未満 or 急激な肝容積低下、②Day 3 SURFASA score (Day 4-5 MELD \geq 20)、Day 7 MELD \geq 20 を挙げたが今後他施設のデータでの再評価が必要である。

3) PBC とのオーバーラップ (OS) 例の解析

OS は PBC に比べ、ALT 値と γ グロブリン値以外の診断時データでは TB 値、ALP 値、PT-INR、IgM 値が有意に高く、血小板数は少なかった。有症候が有意に多く、中でも黄疸、食道静脈瘤が多かった。両群ともウ

ルソデオキシコール酸の治療率は 91% で差はなかったが、ステロイド治療率は OS で有意に高かった。最終時は TB、AST、症状は同様に改善したが、Alb、PT-INR、血小板数は OS の改善が乏しかった。生存率を Kaplan-Meyer 曲線で比較すると OS が有意に悪かった。また、OS のステロイド治療例は診断時に TB 値、AST 値、ALT 値が高く、黄疸、腹水例が多かったが最終時にはいずれも改善していた。これら解析から、OS では診断時データも悪く有症候が多いが、PSL を含めた治療により PBC と同様に改善していた。しかし、OS の予後は PBC と比較し悪いことが示された。

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、acute hepatitis, panlobular 15 例、acute hepatitis, centrozonal/confluent 7 例、granulomatous hepatitis 2 例、portal inflammation with minimal lobular activity 4 例、steatosis 2 例であった。

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の実態調査

IgG4-AIH として提供いただいた 19 例のうち、病理学的診断で確診と診断できたのは 1 例、疑い症例は 3 例であった。IgG4-hepatopathy の確診例が 2 例存在した。IgG4-SC として登録され肝生検が施行された 21 例のうち、IgG4-hepatopathy の確診は 5 例・疑い症例は 4 例、偽腫瘍が 2 例存在した。今後、IgG4-AIH の診断基準案を作成し症例集積を行う予定である。

6) 診療ガイドラインの英語版作成と公表
Hepatology Research 誌に英語版診療ガイドラインを公表した。

D. 結論

今後もレジストリ調査を継続、実施し解析を進める必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohira H, Takahashi A, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Joshita S, Takaki A, Nakamoto N, Kang JH, Suzuki Y, Sogo T, Inui A, Koike K, Harada K, Nakamoto Y, Kondo Y, Genda T, Tsuneyama K, Matsui T, Tanaka A. Clinical

practice guidelines for autoimmune hepatitis. Hepatol Res. 2022 Jul;52(7):571-585.

2) 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 Hepatitis Study Group. Risk factors for relapse of autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide survey. Hepatol Res. 2022 Jul;52(7):597-602.

2. 学会発表

1) 高橋敦史, 阿部和道, 大平弘正. 免疫疾患を合併した自己免疫性肝炎の特徴. 第26回の本肝臓学会大会; 20221027; 福岡.

2) 高橋敦史, 阿部和道, 大平弘正. 自己免疫性肝炎における metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)の実態. 第44回日本肝臓学会東部会; 20221125; 仙台. 肝臓.

3) 阿部和道, 高橋敦史, 大平弘正. 自己免疫性肝炎の診断および再燃予測バイオマーカーとしての細胞外小胞由来 microRNA の探索. 第58回日本肝臓学会総会; 20220602; 東京.

4) 有永照子, 小森敦正, 大平弘正. 自己免疫性肝疾患の新規エビデンス 肝炎型原発性胆汁性胆管炎 (オーバーラップ) の特徴とステロイド治療の現状 原発性胆汁性胆管炎全国調査より. 肝臓学会東部会. 仙台市, 2022/11/25.

5) Teruko Arinaga-Hino, Hiromasa Ohira, Atsushi Takahashi, Akinobu Takaki, Tsuyoshi Sogo, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Masanori Abe, Jong-Hon Kang, Kazuhiko Koike, Yasuteru Kondo, Nobuhiro Nakamoto, Yasunari Nakamoto, Satoru Joshita, Mikio Zeniya, Takumi Kawaguchi, Atsushi Tanaka, Japan AIH Study Group. Characteristics of overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Japan: A nationwide survey. AASLD, Washington DC, 7/Nov/2022.

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分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：研究要旨：原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、PBC 診療の質向上を目的として、全国レベルでの調査研究、および 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。今年度は、昨年までに実施した PBC 全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析を更新し、アルブミン-ビリルビン (ALBI) グレードによる PBC 予後予測法、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、年齢と関連した PBC の自然経過、非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例の特徴、高齢、男性患者の特徴と年次推移を明らかにした。さらには PBC 診療ガイドライン/患者ガイドブックの改定作業を行い、同ガイドライン 2023、患者ガイドブック 2023 の発刊が完了した。

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、PBC 診療の質向上を目的として、全国レベルでの調査研究、および 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。

令和4年度も、PBC 全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析の更新、さらには診療ガイドライン/患者ガイドブックの改定を目的として活動を行った。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) PBC の予後評価に関する研究 (梅村武司、山下裕騎)
- 2) PBC 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研究 (釘山有希、小森敦正)
- 3) PBC の進展様式に関する実態調査 (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) PBC 診療ガイドライン 2023、同患者さん・ご家族のためのガイドブック 2023 の策定および発刊(診療ガイドラインの作成 WG 作業部会)

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、結果を解析した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査及び承認を得ている。

C. 研究結果

1) PBC の予後評価に関する研究 (梅村武司、山下裕騎)

1980 年から 2016 年の間に登録された、PBC レジストリ症例(n=8,768)を解析対象とした。年齢の中央値は 57 歳、女性は 86%で

あり、組織学的ステージ (Scheuer 分類) は 1 期 : 35%、2 期 : 23%、3 期 : 10%、4 期 : 3%であった。ALBI グレードはグレード 1/2/3 : 63%/33%/4%であった。観察期間中央値 5.3 年中、1,227 例 (肝関連死は 789 例) が死亡し、113 例が肝移植を受けた。

ALBI グレードは組織学的ステージと ($p < 0.0001$)、一方同グレード 2 または 3 であることは、全死亡または肝移植の予後と有意に関連していた (ハザード比 : 4.242, $p < 0.0001$)。診断から 5 年時の α) 無移植生存率、および β) 非肝関連生存率は、全 ALBI グレード間で有意差を認めた [α) グレード 1 : 97.2%, グレード 2 : 82.4%, グレード 3 : 38.8%, $p < 0.0001$, β) グレード 1 : 98.1%, グレード 2 : 86.0%, グレード 3 : 42.0%, $p < 0.0001$, 両者 log-rank test)。

2) PBC 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研究 (釘山有希、小森敦正)
第 13-16 回レジストリ (観察期間中央値 21.8 か月) を利用し、PSL 投与群 ($n=126$)、非投与群 ($n=2210$) を対象として解析を行った。PSL 投与群は、非投与群に比して、診断時年齢 (55.2 vs 59.3 歳, $p < 0.001$) は有意に低く、搔痒感 (33.3 vs 17.9%, $p < 0.001$)、顕性黄疸 (5.1 vs 2.6 %, $p < 0.001$)、食道静脈瘤 (13.5 vs 7.4%, $p=0.013$)、および肝性脳症 (2.4 vs 0%, $p=0.012$) を伴う症例が有意に多かった。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 ($OR=0.97$, $p < 0.001$)、AST 高値 ($OR=1.00$, $p=0.003$)、搔痒感あり ($OR=1.85$, $p < 0.006$)、Alb 低値 ($OR=0.60$, $p=0.018$)、顕性黄疸あり ($OR=2.48$, $p=0.015$)、肝性脳症あり ($OR=5.10$, $p=0.045$)、ALT 高値 ($OR=0.99$, $p=0.036$) が抽出された。PSL 投与群におい

て、治療後 (短期治療効果) の AST (73.0 vs 34.0 IU/L, $p < 0.001$)、ALT (75.5 vs 22.5 IU/L, $p < 0.001$)、T-Bil (0.9 vs 0.8 mg/dl, $p=0.017$)、は有意に低下し、搔痒感 (33.3 vs 20.6%, $p=0.003$) 合併率は有意に減少していた。

3) PBC の進展様式に関する実態調査 (小森敦正、釘山有希)

第 14 回 ($n=644$)、15 回 ($n=1111$)、16 回 ($n=1247$) レジストリを利用して、診断時肝合併症の頻度を、高齢 (Older: 診断時 70 歳 \leq) と非高齢患者 (Non-older: 70 歳 $>$) 間で比較した。搔痒感 (P)、黄疸 (J) ではなく、食道胃静脈瘤 (V) および腹水 (A) の高齢患者における合併頻度が高値であった

(V: 第 14 回、9.4% vs 4.9%, $p=0.062$; 第 15 回、14.6% vs 6.2%, $p < 0.0009$; 第 16 回、9.8% vs 5.7%, $p=0.012$) (A: 第 14 回、5.0% vs 2.0%, $p=0.01$; 第 15 回、5.9% vs 2.3%, $p < 0.0009$; 第 16 回、9.3% vs 2.3%, $p < 0.0009$)。

第 16 回レジストリを利用し、P、J なしにもかかわらず、V ありとして初回登録された非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例を抽出し臨床像を解析した。診断登録時 J(-)/V(+) ($n=55$) に比べ J(+)/V(+) 症例 ($n=29$) で、P 合併率は高値であった (10.9 % vs 51.7 %, $p < 0.0004$)。P(-)/J(-)/V(+) 症例 (非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症, $n=49$) の ALP (JFCC) および血小板数の中央値 [25%-75% 範囲] は、591 U/L [303-880]、 $12.0 \times 10^4 / \mu L$ [7.9-15.4 $\times 10^4 / \mu L$] であった。Baveno VII (de Franchis R et al. J Hepatol 2022) で提唱された門脈圧亢進症診断基準の一つである血小板数 $< 15.0 \times 10^4 / \mu L$ を満たさない症例は 13 例 (26.5 %) であり、肝生検が施行された 16 例中 62.5 % は Scheuer I-II 期に留まっており、IV 期は 3 例のみであった。

4) 高齢、及び男性における PBC の特徴に関する研究(寺井崇二、薛徹)

PBC レジストリ(第 6 回～第 16 回)(n=8300, 予後解析は n=8251)によると、診断時点での男性の割合は、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%にまで至っていた。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。発症時平均年齢の男女別経時推移に関しては、1970 年代では男性で 54.6 歳、女性で 48.5 歳と男性の方が高齢であったが、徐々に男女の差は少なくなり、2010 年代では男性が 61.9 歳、女性が 59.7 歳となった。

発症年齢は、49～66 歳が 4 分位範囲であり、49～66 歳を好発年齢群、67 歳以上を高年齢発症群として高年齢発症群の特徴を検討した結果、高年齢発症群では、好発年齢群と比較して ALT が有意に低値であった (56.2 ± 73.2 U/L vs. 68.3 ± 101.1 U/L; $p < 0.0001$ Mann-U test)。

Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、男性は女性と比較して発癌リスクが高く、さらに高年齢発症群では発癌リスクだけでなく、肝関連死のリスクが高いことが明らかになった。

5) PBC 診療ガイドライン 2023、同患者さん・ご家族のためのガイドブック 2023 の策定および発刊(診療ガイドラインの作成 WG 作業部会)

今回の診療ガイドライン改訂は、2017 版のクリニカルクエスション(CQ)を、推奨を伴う CQ とバックグラウンドクエスション(BQ)に区別した上で、2017 年版発行後、エビデンス総体に大きな変化があり見直しが必要な CQ のみ計 2 個を選定し、2017 版を追補する形式で行った。具体的には UDCA 治療に効果が得られない場合の対応について、旧 CQ に

対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定した。また各 BQ/CQ の解説文に関しても、2011 年版発行後 PBC 診療体系の変化を鑑み、必要な更新を行った。

患者さん・ご家族のためのガイドブック改定は、PBC 診療ガイドライン 2017/2023 を基にして、初版より 10 年ぶりに行った(第 2 版)。

D. 考察

1) UDCA 治療不応 PBC 例が約 30%存在し、予後が不良であることから、診断時に ALBI グレード 2 以上の症例においては、治療開始時から UDCA に 2nd line 薬の併用を行う治療法も考慮/選択できる臨床的な可能性が示唆された。

2) PSL 投与は肝炎型 PBC に対して短期治療効果を有するが、肝炎型 PBC との鑑別が困難である若年発症進行 PBC 症例(顕性黄疸、食道静脈瘤、肝性脳症あり)にも PSL 投与が行われている可能性が示唆された。

3) 高齢 PBC 患者では、無症候期を含む罹病期間に依存した門脈圧亢進症の進行、および高齢に特異的な門脈圧亢進症の進展が生じる可能性が示唆された。PBC における非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例には、非硬変門脈圧亢進症、さらには近年提唱された疾患群である porto-sinusoidal vascular disorder が含まれる可能性が示唆された。

4) 年齢と性に関する PBC の臨床像に経年変化を認めることから、PBC 発症と生活因子との関連が推察された。男性症例の発癌、および高齢発症例での肝関連死リスク評価の重要性が示唆された。

E. 結論

本邦 PBC 診療の質向上のためには、PBC 全国実態調査(2023.2-第 17 回 EDC レジストリが開始)および二次解析を継続しながら、同診療指針・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と更新
が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita Y, Umemura T, Kimura T,
Joshita S, Hirohara J, Nakano T, Komori
A, Tanaka A. Prognostic utility of
albumin-bilirubin grade in Japanese
patients with primary biliary
cholangitis. JHEP Reports 2023; 5:
100662. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100662

2. 学会発表

各分担研究の項を参照。

G. 知的財産権の出願・登録状況

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	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 准教授
研究協力者	塩川 雅広	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 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	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学 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、昨年度より5つのワーキンググループ（WG）に分かれている。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、の5つである。①では事務局が帝京大学から順天堂大学に変更となり、これまでのデータや参加施設の登録状況などを見直して更新、修正した。また、登録促進のために胆道学会評議員の施設、小児消化器病学会の評議員施設へ参加登録、症例登録の呼びかけを行った。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。また、レジストリを利用した付随研

究も始まっており、病因解明のためのオミックス解析、PSC 特異的抗体のバリデーション試験である。②では、発見が増加してきた軽症例が診断基準に当てはまらないために、改訂を進めている。今回の改訂では小児例の診断も盛り込んでいくので、小児科のメンバーを増員し、肝移植分科会とも協力して再発の診断も盛り込む予定である。また、汎用性の観点から低侵襲な MRCP を活用するためにその診断能を検討している。重症度分類を作成することも重要であり、盛り込む予定である。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。メンバーの更新を待って委員会を再構成し、最新の MINDS の作成方法を取り入れて行う。④では倫理委員会の承認が得て、全国調査が開始され、一次調査が終了し、二次調査を開始している。⑤では二次性肝内結石調査と肝切除後胆管癌調査が終了し、結果の解析中である。また、啓蒙活動として HP 上に公開している症例アトラスの改訂を計画している。

共同研究者

川上 尚人 (近畿大学 腫瘍内科)

杉山晴俊 (千葉大学消化器内科)

花田敬士 (JA 尾道総合病院内視鏡センター)

芹川正浩 (広島大学大学院医系科学研究科
消化器・代謝内科学)

中沼伸一 (金沢大学肝胆膵・移植外科)

光山俊行 (関西医科大学総合医療センター
消化器肝臓内科)

酒井新 (神戸大学医学部附属病院消化器内
科)

奥村晋也 (京都大学肝胆膵移植外科)

谷木信仁 (慶應義塾大学医学部消化器内科)

栗田威 (京都大学大学院医学研究科消化器内
科学講座)

横出正隆 (京都大学大学院医学研究科消化器
内科学講座)

内藤格 (名古屋市立大学 肝・膵内科)

A. 研究目的

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリとして成人及び小児例を登録し、疫学調査を実施して疾患の実態を把握する。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より

簡便かつ正確に PSC を診断するために基準を改訂する。小児例、増加してきた軽症例の診断や重症度分類の見直しを目的とする。③PSC ガイドラインを改訂し、新規エビデンスをまとめ、診断・治療法を啓蒙する。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、実際調査を行う。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。

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 を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。

②PSC の診断基準改訂 WG、③PSC ガイドライン改訂 WG に関しては来年度の改訂を目

指しており、委員会構成、課題を抽出する。

④irAE 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。

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、萎縮肝からの発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後を遂行中する。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG：昨年事務局が帝京大学から順天堂大学に移管された。諸手続きで混乱があったが、だいぶ事務局運営がスムーズになってきた。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 488 症例で、小児例 17 例を含んでいる。生体資料は 76 症例、116 検体集積された。レジストリの充実のために参加施設への再度の呼びかけを行った。前回全国調査参加施設、胆道学会評議委員施設に加えて小児栄養・消化器・肝臓学会の評議員にも依頼書を送付した。2023 年 1-2 月に送付したので、今年度は参加施設、登録数ともに増加を期待している。レジストリを整理し、今年度中の疫学調査を予定している。

また、付随研究に関しては、現在 3 つ予定されている。まずは PSC の病因検索のために、ストックしている血液検体をゲノム、プロテオミクス、メタボローム解析を施行して病因検索を行う研究を、福間泰斗医師（順天堂大学）が京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターに国内留学して施行している。2 つ目は、独自に発見した PSC の特異的抗原の診断能を検証する研究を京都大学 塩川医師が行っており、分担研究報告を別途作成している。3 つ目は肝生検検体の GWAS で得られた診断、進行度にかかわる因子を血清で解析することを予定している（東京大学 金井祥子医師）。

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、現在 1 次調査が終了し、123 例の対象例が登録された。現在二次調査を開始したところであり、別途分担研究書を作成しているので参照されたい。

③PSC の診断基準改訂 WG：会議にて抽出された問題点は、昨今増えた胆管変化、胆道系酵素上昇の軽微な症例の診断であった。また、より低侵襲な診断法である 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、新たに加わった放射線専門医によるレビューを行っているところである。また、参考所見となる胆道鏡所見、超音波内視鏡所見、胆管内超音波初見についても基準を設けることにしており、臨床例の集積を行っている。また、今後診断基準に盛り込むべきパートとして、小児例の診断、肝移植後の再発例の診断が挙げられており、肝移植分科会と共同で作成にあたることを計画している。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も併せて計画されている。

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た。MINDS の提唱する Grade system を用いることが決まった。作成委員会の組織を研究班の更新後に行うこととしている

⑤肝内結石症 WG：萎縮肝からの発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後の調査の両方が終了しており、分担研究報告書がそれぞれに作成されている。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おり、胆管変化の強い症例の診断例が多いが実際には未診断の軽症例が多くいると考えている。その胆管像は検討されておらず、侵襲性を考えると MRCP での診断が望ましいと考えている。また、小児例の診断、肝移植例の再発診断、重症度分類策定も重要な課題であり、成人初発例に限ってきた診断基準の範囲を拡大・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。また、生体試料も一緒に集めているので、実態調査のみならず、病態解明のための研究も加速すると考えている。

irAE 硬化性胆管炎は、増加してきた免疫チェックポイント阻害剤の難治性の有害事象であり、実態の把握から診断・治療法の開発へとシフトしていく研究が重要と考えている。実態の把握が近日可能となるので、診断基準や診療ガイドラインの策定を今年度の目標としていきたい。

原発性肝内結石症例から発生する胆道癌の実態も明らかになりつつあり、今後は高危険群としてのフォローアップ法や、予防的手術の必要性なども論じていく必要がある。また、二次性肝内結石は術後腸管に発生するので通常の ERCP が施行困難である。そのため小腸内視鏡下の ERCP が行われてきたが、現在では超音波内視鏡下に経消化管壁的に穿刺、吻合作成から治療ができるようになった。今後は治療法の変遷を追いつつ、より効率的な治療法の開発に尽力していくことが重要と考えている。

E. 結論

原発性硬化性胆管炎は継続してきた調査により実態がだいぶ判明してきており、標準的な診療ができるようになってきた。診断基準、ガイドラインの策定が奏功してきているが、早期診断、介入を目指した診療体制の構築のためにさらなる努力が必要である。レジストリを活用し、実態調査から病態解明、治療法開発へと方向性を変える時が来ていると考えているので時代のニーズに合った研究を継続していきたい。irAE 硬化性胆管炎、原発・二次性肝内結石の診療体系の構築は不十分であり、今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Arizumi T, Tazuma S, Isayama H, Nakazawa T, Tsuyuguchi T, Takikawa H, Tanaka A; Japan PSC Study Group (JPSCSG). Ursodeoxycholic acid is associated with improved long-term outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 57(11): 902-912, 2022.

2. Ueno M, Takabatake H, Hata A, Kayahara T, Morimoto Y, Notohara K, Mizuno. Mycophenolate mofetil for immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity relapsing during dose reduction of corticosteroid: A report of two cases and literature review. *Cancer Rep (Hoboken)*. 5(9): e1624, 2022.
3. Tanaka T, Sakai A, Tsujimae M, Yamada Y, Kobayashi T, Masuda A, Kodama Y. Delayed immune-related sclerosing cholangitis after discontinuation of pembrolizumab: A case report. *World J Gastroenterol*. 28(28):3732-3738, 2022.
4. 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*. 34(5): 916-929, 2021.
5. 藤澤聡郎, 福間泰斗, 伊藤光一, 富嶋亨, 石井重登, 伊佐山浩通. 第1回 原発性硬化性胆管炎の診断とマネジメント 胆道専門医講座 硬化性胆管炎—診断と治療の進歩—. *胆道*, 37(1): 122-129, 2023.
6. 赤松延久, 長谷川潔. 【自己免疫性肝疾患—いま何が問題となっているのか?】自己免疫性肝疾患に対する肝移植. *医学のあゆみ*. 283(11-12): 1076-1079, 2022.
7. 伊佐山浩通. 【診療ガイドライン改訂のエッセンス—慢性膵炎・胆石症】胆石症の予後・合併症 胆石症診療ガイドライン 2021(改訂第3版)(解説/特集). *消化器・肝臓内科*. 11(6): 705-708, 2022
8. 栗原啓介, 花田敬士, 清水晃典. 【明日の診療に役立つ 消化器内視鏡これ1冊】胆膵 膵管、胆管の細胞診・組織診断. *診断と治療*. 110: 258-265, 2022.
9. 清水晃典, 田妻進. 【肝・胆道系症候群(第3版)—その他の肝・胆道系疾患を含めて—肝臓編(下)】その他 肝内結石症. *日本臨床 別冊肝・胆道系症候群 II*: 329-331, 2021.
10. 清水晃典, 田妻進. 【消化器内科医のための IgG4 関連疾患】IgG4 関連硬化性胆管炎疫学. *臨床消化器内科*. 36(6): 635-638, 2021.
11. 藤澤聡郎, 伊佐山浩通, 福間泰斗, 生駒一平, 壁村大至, 太田寛人, 池村宗朗, 牛尾真子, 高橋翔, 高崎祐介, 伊藤光一, 富嶋亨, 石井重登. 【胆道狭窄の診断と治療】各論(治療) PSC に対する治療 up-to-date(解説/特集). *肝胆膵*. 83(5): 775-780, 2021.
12. 田妻進. 【免疫・炎症疾患のすべて】免疫・炎症疾患各論/消化器疾患 原発性硬化性胆管炎(PSC). *日本医師会雑誌*. 149(2): 241-243, 2020.
13. 田妻進. 【硬化性胆管炎をめぐる最近の進歩—PSC と IgG4-SC—】硬化性胆管炎診療の現状と展望. *日本消化器病学会雑誌*. 116(8): 617-623, 2019.
14. 田妻進. 【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 消化器系 原発性硬化性胆管炎[指定難病 94]. *日本医師会雑誌*. 148(特別1): S228-S231, 2019.
15. 花田敬士: 原発性硬化性胆管炎(PSC)に合併した潰瘍性大腸炎. *Pharma*

- Medica. 36(3): 89-91, 2018
16. 花田敬士. 手技の解説 膵胆道領域における経乳頭の細胞診・組織診. Gastroenterological Endoscopy. 60(3): 260-269, 2018.
 17. 南智之, 花田敬士, 平野巨通, 岡崎彰仁, 池本珠莉, 福原基允. 【硬化性胆管炎の診療における最近の進歩】硬化性胆管炎の鑑別診断におけるEUSの位置付け. 胆と膵. 38(6): 563-567, 2017.
 18. 花田敬士, 南智之, 岡崎彰仁, 池本珠莉, 福原基允, 平野巨通, 佐々木健司, 杉山佳代, 神田真規, 米原修治. 【ERCPのエキスパートを目指して】経乳頭の胆管・膵管生検と細胞診. 消化器内視鏡. 29(5): 847-852, 2017
 19. 池本珠莉, 花田敬士, 南智之, 岡崎彰仁. 胆道病変における超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)の有用性. 胆道. 31(2): 196-204, 2017.
2. 学会発表
1. Ushio M, Ko Tomishima K, Kabemura D, Ota H, Fukuma T, Takahashi S, Takasaki Y, Suzuki A, Ito K, Ishi S, Fujisawa T, Isayama H. The Usefulness of Endoscopic Ultrasound-guided Biliary Drainage (EUS-BD) for Benign Bile Duct Jejunal Anastomotic Stricture after Biliary Tract Cancer Surgery. APASL Oncology 2022 (APASL STC in Takamatsu), Kagawa, JR Hotel Clement Takamatsu, September 2, 2022.
 2. Notohara K. Pathological features of IgG4-related disease (IgG4-RD). Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS 2022), San Francisco Marriott Marquis, San Francisco, USA, June 21, 2022.
 3. Ushio M, Ko Tomishima K, Takasaki Y, Fukuma T, Takahashi S, Suzuki A, Ito K, Ishi S, Fujisawa T, Isayama H. EFFICACY AND SAFETY OF EUS-GUIDED HEPATICOGASTROSTOMY (EUS-HGS) FOR THE MANAGEMENT OF ANASTOMOTIC STRICTURE Digestive Disease Week 2022, the San Diego Convention Center in San Diego, CA, USA and online, May 23, 2022.
 4. Hanada K. Values of EUS for biliary imaging. Asian EUS Congress 2019, Schonbach Sabo, Tokyo, Japan, April 12, 2019.
 5. 福間泰斗, 藤澤聡郎, 伊佐山浩通. 原発性硬化性胆管炎の予後予測における経腹超音波下エラストグラフィとFib-4 indexの有用性. 第109回日本消化器病学会総会, 長崎, 出島メッセ長崎, 2023年4月8日.
 6. 鈴木裕, 森俊幸, 阪本良弘. 登録18年後の多施設コホート調査からみた肝内結石症の長期予後と異時性肝内胆管癌発生の解析, 第58回日本胆道学会学術集会, 神奈川, パシフィコ横浜, 2022年10月13日.
 7. 福間泰斗, 藤澤聡郎, 伊佐山浩通. 原発性硬化性胆管炎に対する経口胆道鏡所見の検討. 第58回日本胆道学会学術集会, 神奈川, パシフィコ横浜, 2022年10月14日.
 8. 牛尾真子, 藤澤聡郎, 伊佐山浩通. 術後吻合部狭窄に対する超音波内視鏡下胆道肝胃吻合術(EUS-HGS)ルートからの経口胆道鏡(PCOS)観察及び生検の

- 有用性と課題. 第 58 回日本胆道学会学術集会, 神奈川, パシフィコ横浜, 2022 年 10 月 13 日.
9. 清水晃典, 花田敬士, 田妻進. 良性および良悪鑑別困難な胆道狭窄に対するアプローチ 当院における親子式胆道鏡による胆道狭窄の診断に関する検討. 第 58 回日本胆道学会学術集会, 神奈川, パシフィコ横浜, 2022 年 10 月 13 日.
 10. 上田佳秀. PSC の基礎・臨床. 第 40 回日本肝移植学会, 東京, 京王プラザホテル, 2022 年 7 月 7 日.
 11. 北澤詩子, 福間泰斗, 蔡岳泰, 伊藤頭太郎, 谷田貝昂, 佐藤寿史, 上山浩也, 富嶋亨, 藤澤聡郎, 石川大, 内山明, 澁谷智義, 椎名秀一朗, 池嶋健一, 永原章仁, 伊佐山浩通. 硬化性胆管炎様の胆管像を示した好酸球性胆管炎の一例. 第 114 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会, 東京, シェーンバツハ・サボ一, 2022 年 6 月 11 日.
 12. 牛尾真子, 富嶋亨, 高崎祐介, 福間泰斗, 高橋翔, 鈴木彬実, 伊藤光一, 石井重登, 藤澤聡郎, 伊佐山浩通. 当院における術後吻合部狭窄に対する超音波内視鏡下胆道肝胃吻合術 (EUS-HGS) ルートからの胆道鏡 (PCOS) の有用性と課題. 第 103 回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 国立京都国際会館, 2022 年 5 月 15 日.
 13. 福間泰斗, 藤澤聡郎, 牛尾真子, 高橋翔, 高崎祐介, 伊藤光一, 富嶋亨, 石井重登, 伊佐山浩通. 原発性硬化性胆管炎に対する経口胆道鏡所見の検討. 第 103 回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 国立京都国際会館, 2022 年 5 月 13 日.
 14. 牛尾真子, 藤澤聡郎, 伊佐山浩通. 術後良性胆管空腸吻合部狭窄に対する超音波内視鏡下胆道ドレナージ (EUS-BD) の有用性の検討. 第 108 回日本消化器病学会総会, 東京, 京王プラザホテル, 2022 年 4 月 22 日.
 15. 清水晃典, 花田敬士, 田妻進, 栗原啓介, 池田守登. IgG4 関連硬化性胆管炎による胆管狭窄の評価における EUS の有用性. 第 57 回日本胆道学会学術集会, 東京, ベルサール虎ノ門, 2021 年 10 月 7 日.
 16. 佐久間聖, 富嶋亨, 岩野知世, 池村宗朗, 萩川真由子, 高橋翔, 鈴木彬実, 伊藤光一, 福嶋浩文, 中寺英介, 上山浩也, 深田浩大, 藤澤聡郎, 石川大, 内山明, 椎名秀一朗, 永原章仁, 池嶋健一, 伊佐山浩通. 胆道鏡にて特徴的な胆管粘膜所見を認めた irAE (immune-related adverse event) 肝障害・胆管炎の一例. 日本消化器病学会関東支部第 365 回例会, 海運クラブより無観客 Live 配信, 2021 年 7 月 10 日.
 17. 清水晃典, 花田敬士, 田妻進. 硬化性胆管炎を巡る諸問題 硬化性胆管炎の鑑別における EUS 所見に関する検討. 第 56 回日本胆道学会学術集会, 福岡, アクロス福岡, 2020 年 10 月 2 日.
 18. 菊地由花, 田妻進, 菅野啓司. 硬化性胆管炎を巡る諸問題 原発性硬化性胆管炎における CT 体幹筋評価の臨床的有用性. 第 56 回日本胆道学会学術集会, 福岡, アクロス福岡, 2020 年 10 月 2 日.
 19. 田妻進. 硬化性胆管炎を巡る諸問題 硬化性胆管炎診療の現状と問題点. 第 56 回日本胆道学会学術集会, 福岡, アクロス福岡, 2020 年 10 月 2 日.
 20. 池田守登, 花田敬士, 奥田康博, 矢野茂樹, 横出正隆, 栗原啓介, 清水晃典,

- 田妻進. IgG4 関連硬化性胆管炎の診断と治療における EUS の役割. 第 106 回日本消化器病学会総会, 広島, リーガロイヤルホテル広島、ホテルメルパルク広島, 2020 年 8 月 11 日.
21. 花田敬士. 膵胆道疾患の診断における内視鏡の役割～EUS の話題を中心に～. 第 29 回日本消化器内視鏡医学界中国支部セミナー, 岡山, 岡山コンベンションセンター, 2020 年 1 月 13 日.
 22. 田妻進. 硬化性胆管炎と肝内結石の診療の現状と課題 PSC および IgG4-SC 診療ガイドラインを中心に. 第 55 回日本肝臓学会総会, 東京, 京王プラザホテル, 2019 年 5 月 31 日.
 23. 福原基允, 花田敬士, 南智之. 膵胆道病変の診断、治療における SpyGlassDS の有用性. 第 59 回日本消化器病学会大会 JDDW 2017 (JDDW2017), 福岡, 福岡国際センター、福岡サンパレス、福岡国際会議場、マリンメッセ福岡, 2017 年 10 月 12 日.
 24. 南智之, 岡崎彰仁, 花田敬士. 硬化性胆管炎の診断と治療における進歩 硬化性胆管炎の鑑別における EUS の位置づけ. 第 58 回日本消化器病学会大会 (JDDW2016), 神戸, 神戸コンベンションセンター, 2016 年 11 月 5 日.

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研究

研究分担者 古市 好宏 東京女子医科大学附属足立医療センター

検査科光学診療部（内視鏡内科） 准教授

研究要旨：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）は、門脈血行動態の異常を来す原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者のQOLを著しく低下させる難治性疾患である。本疾患は1975年より厚生省特定疾患として、約40年間調査研究されてきた。しかし、これら疾患はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていないのが現状である。現時点では食道静脈瘤などの門脈圧亢進症に対する治療も対症療法に留まっている。そのため、病因病態を解明し、新規治療の開発及び、臨床診断・治療に有用なガイドラインを作成し改訂することが必要とされている。門脈血行分科会の目的は以下の5項目である。

1. 門脈血行異常症診断治療ガイドラインの再改訂。英文版の再改訂。
2. 患者が集積する特定大規模施設を「定点」とした定点モニタリングによる疫学特性の解明。
3. 専門医紹介システムの構築。
4. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児分野の取り入れ。
5. Fontan術後肝臓合併症（FALD）の研究調査。

共同研究者

- ・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）
- ・大藤さとこ（大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
- ・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（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野）
- ・赤星朋比古（九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 災害・救急医学分野）
- ・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）

A. 研究目的

本研究の目的は、門脈血行異常症である特発性門脈圧亢進症（IPH）、肝外門脈閉塞症（EHO）、バッドキアリ症候群（BCS）、の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、すなわちガイドラインの改訂、疫学調査、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

1. ガイドラインの英文化と再改訂

2018年に改訂したガイドラインの英文化作業と再改訂作業の着手（基本方針とロードマップの策定）

2. 疫学調査

・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。

・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。

3. 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. 小児分野の拡充

EHOにおいては小児発症症例が多いため、小児班との連携が必要である。そのため、いままですべて以上に定点モニタリング参加施設を拡充させ、その実態把握が必須である。また、ガイドライン内にも小児に対する診断・治療の項目を組み込む必要がある。

5. FALDの病態解析

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、個人情報情報の漏洩、盗難、紛失が起こ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、大阪公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. ガイドラインの英文化と再改訂

英文版の下原稿が完成した。現在、外部機関に英文校閲作業を依頼している。来年度には査読作業が終了し、外部評価からの意見

を集約した後に、英文誌に投稿を予定している。

ガイドライン再改訂作業に着手しており、クリニカルクエスションの抽出のためには作成メンバーの拡充が必須であり、その具体案について話し合われた。今後5施設程拡充する予定となっている。

2. 疫学調査

門脈血行異常症定点モニタリング:2020年度までは協力医療機関20施設で登録患者数が48人であったが、2021年度に協力医療機関を48施設に拡大した。その結果、2022年度末の登録数は合計161人（IPH:52人、EHO:47人、BCS:62人）と大幅に増加した。平均年齢はIPH:55.4歳、EHO:47.4歳、BCS:47.7歳、男性はIPH:33%、EHO:43%、BCS:60%を占めた。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。確定診断時の血液検査所見として、IPHは汎血球減少、EHOはHb低下、BCSはT-bil上昇、ALB低下、血小板低下が特徴的であった。また、内視鏡所見として、食道静脈瘤をIPH:64%、EHO:62%、BCS:64%に認め、胃静脈瘤はIPH:36%、EHO:53%、BCS:21%に認めた。

2023年度からは更に協力医療機関を12施設追加することが決定しており、更に多くの症例集積が期待される。

FALD調査: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。

3. 専門医紹介システム

門脈血行異常症分野のエキスパート臨床医、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、どこの施設に所属しているかという調査が確認された。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、まず門脈圧亢進症学会北海道地区、東北地区、関東甲信越地区、北陸地区、東海地区、近畿地区中国地区、四国地区、九州地区の各地区代表世話人に専門医を抽出してもらう必要性が論じられた。令和5年4月の門脈圧亢進症学会理事会において、本議題について議論していただく予定となっている。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予定である。

4. 小児施設の拡充

定点モニタリング参加48施設のうち、小児施設は10施設であったが、16施設まで拡充することで合意を得た。また、ガイドラインに小児診断・治療の項目を追加する際、成人と小児欄を分ける具体案が示された。

5. FALD病態解析

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。また、マ

うっ血性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ガイドライン英文改訂版の下原稿が完成し、現在英文校閲作業中である。また、門脈血行異常症定点モニタリングについては、協力施設は60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。2023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に関する全国疫学調査（二次調査）も無事終了し、現在、結果解析中である。2023年1月の時点で、FALD 477例のデータが集積されている。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ことがある。FALDは、循環器外科と消化器肝臓内科との狭間に存在するため、肝臓精査が遅れ、肝硬変・肝臓がんへ進展した状態で発見されることもある。FALDの病態は多彩であり、肝硬変・肝臓がんへの進展は、患児の生命予後に関連するが、そのような病因病態は未だ解明できていないのが現状である。また、わが国で、FALDと診断されている患者数も不明である。従って、FALD患者の実態に関する全

国調査は、FALDの全体像を把握するのみならず、今後、最適な診療・治療ガイドラインを描いて行く上でも極めて重要な課題と考えられる。

E. 結論

門脈血行異常症の定点モニタリングが軌道に乗り、登録症例数の増加などの成果を上げることができた。英文版ガイドラインの改訂作業も大幅に進み、完了間近である。ま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

【英文】

1. **Furuichi Y.** Comparison between splenic dispersion slope and splenic shear wave speed on ultrasound elastography for predicting esophageal varices. *Hepatol Res.* 2023 Feb;53(2):88-90.
2. **Furuichi Y,** Fujiwara T, Shimojima R, Sato K, Kato H. Enlargement of the spleen index is a predictor of the occurrence of esophageal varices and hepatocellular carcinoma after administering direct-acting antiviral agents. *Intern Med.* 2023 Feb 1. doi: 10.2169/internalmedicine.1166-22. Online ahead of print.
3. **Furuichi Y,** Sato K, Kato H. Through-the-scope endoscopic Doppler probe method before endoscopic variceal ligation. *Dig Endosc.* 2022 Nov;34(7):1380-1381.

4. **Furuichi Y**, Abe M, Yoshimasu Y, Takeuchi H, Itoi T. Liver and spleen stiffness on ultrasound elastography are predictors of the occurrence of esophagogastric varices after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Jun;29(6):713-722.
5. **Furuichi Y**, Koyama Y, Abe M, Yoshimasu Y, Takeuchi H, Itoi T. Discrimination between Portal Hypertensive Gastropathy and Helicobacter pylori-related Gastritis. *Intern Med.* 2022;61(5):601-603.
6. **Furuichi Y**. Measurement of spleen length and two-dimensional spleen index is comparable to spleen volumetry by computed tomography for predicting esophageal varices. *Hepato Res.* 2022 Feb;52(2):139-140.
7. **Furuichi Y**, Takeuchi H, Uojima H, Atsukawa M, Arai T, Arase Y, Kako M, Hidaka H, Itoi T. Lusutrombopag has slightly stronger effects on patients with mild thrombocytopenia compared with those with severe thrombocytopenia: A multicenter propensity score matching study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Apr;29(4):439-448.
8. **Furuichi Y**, Abe M, Itoi T. Response to reply to "Prognostic and recurrence factors after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices: Multivariate analysis with propensity score matching" by Abe et al. *Dig Endosc.* 2022 Mar;34(3):651.
9. Abe M, **Furuichi Y**, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Itoi T. Prognostic and recurrence factors after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices: Multivariate analysis with the propensity score matching: Multivariate analysis with propensity score matching. *Dig Endosc.* 2022 Jan;34(2):367-378.
10. **Furuichi Y**, Abe M, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Itoi T. Red dichromatic imaging reduces endoscopic treatment time of esophageal varices by increasing bleeding point visibility (with video). *Dig Endosc.* 2022 Jan;34(1):87-95.

【和文】

1. 古市 好宏 (責編:村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一) 門脈圧亢進症取扱い規約 第4版, II. 病因・病態 A. 門脈圧亢進症の病因 2. 特発性門脈圧亢進症 [IPH] 金原出版, p7-8, 2022
2. 古市 好宏 (責編:村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一) 門脈圧亢進症取扱い規約 第4版, II. 病因・病態 B. 門脈圧亢進症の病態 11. 門脈圧亢進症性胃腸症 [PHGE] 金原出版, p17, 2022
3. 古市 好宏 (責編:村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一) 門脈圧亢進症取扱い規約 第4版, III. 臨床 6. 画像検査 2) 超音波エラストグラフィー 金原出版, p59-61, 2022
4. 古市 好宏 (責編:村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一) 門脈圧亢進症取扱い規約 第4版, III. 臨床 7. 内視鏡検査 5) Red Dichromatic Imaging (RDI) および Narrow Band Imaging (NBI) 金原出版, p113-115, 2022
5. 古市 好宏 (責編:竹原 徹郎, 國分 茂博, 持田 智) 門脈圧亢進症の診療ガイド 2022, 第3章 門脈圧亢進症の治療適応と治療法の選択 4. 難治性腹水 2) 検査・診断 文光堂, p61-62, 2022
6. 古市 好宏 (責編:竹原 徹郎, 國分 茂博, 持田 智) 門脈圧亢進症の診療ガイド

2022, 第3章 門脈圧亢進症の治療適応と治療法の選択 5. 門脈圧亢進症性胃症 文光堂, p67-74, 2022

7. 古市 好宏, 加藤 博之, 糸井 隆夫 手技の解説: Endoscopic injection

sclerotherapy における Red dichromatic imaging の有用性 (動画付き) 日本消化器内視鏡学会雑誌 2022; 64: 1251-1261

8. 古市 好宏, 佐藤 浩一郎, 加藤 博之 (編著 西野徳之) 肝動脈化学塞栓術後の暗赤色吐物, 診断は? 画像診断道場 腹部編 日本医事新報社 p110-111, 2022

2. 学会発表

1. 古市 好宏, 阿部 正和, 糸井 隆夫 BRT0 後の全生存率と食道胃静脈瘤発生率に関わる予見因子 (パネルディスカッション6: 門脈圧亢進症の今後) 第108回日本消化器病学会総会 (東京) 2022/4/23

2. 古市 好宏, 阿部 正和, 高橋 宏史, 和田 卓也, 吉益 悠, 竹内 啓人, 杉本勝俊, 糸井 隆夫 消化器領域シンポジウム: エラストグラフィを用いた肝・脾粘弾性個別定量測定による門脈血行異常症の鑑別 日本超音波医学会第95回学術集会 (名古屋) 2022/5/20

3. 古市 好宏, 阿部 正和, 糸井 隆夫 パネルディスカッション4: 「消化管静脈瘤に対する、内視鏡診断と治療の現状と課題 ~薬物療法・IVR・外科治療の適応も踏まえて~」 Direct acting antivirals による治療後の食道静脈瘤発生に関わる予見因子 第114回 日本消化器内視鏡学会関東支部例会 (東京) 2022/6/12

4. 古市 好宏 特別講演: 消化管静脈瘤に対する新しい治療法 第5回 東北・北関東門脈圧亢進症研究会 2022/10/8

5. 古市 好宏, 藤原 智之, 下嶋理恵子, 佐

藤浩一郎, 加藤 博之 パネルディスカッション2: 「門脈圧亢進症は改善するか?」 C型肝炎ウイルス治療が食道静脈瘤及び肝細胞癌発生に与える影響 第29回 日本門脈圧亢進症学会総会 (大阪) 2022/9/8

6. 古市 好宏, 藤原 智之, 下嶋理恵子, 佐藤浩一郎, 加藤 博之 主題演題: 脾臓を如何に制御するか. 肝障害ラットモデルによる門脈圧亢進症における脾硬度上昇の解明 第11回脾臓研究会 (WEB) 2022/9/9

7. 古市 好宏, 阿部 正和, 糸井 隆夫 部分的脾動脈塞栓術と Texture and Color Enhancement Imaging 併用内視鏡的硬化療法が有用であった左側門脈圧亢進症合併胃静脈瘤 第103回日本消化器内視鏡学会総会 (京都) 2022/5/14

8. 古市 好宏, 魚嶋 晴紀, 厚川 正則 慢性肝疾患に伴う軽度血小板減少症と重度血小板減少症に対する Lusutrombopag の効果の違いー多施設共同プロペンシテイスコアマッチング解析よりー 第58回日本肝臓学会総会 (横浜) 2022/6/3

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

急性肝不全（劇症肝炎）に関する研究

研究分担者	持田 智	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	教授
同	井戸 章雄	鹿児島大学	消化器疾患・生活習慣病学	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	大分大学	医学部救急医学講座	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	教授
同	柿坂 啓介	岩手医科大学	消化器内科肝臓分野	講師
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	茶山 一彰	広島大学	医療イノベーション共同研究講座	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、2021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 186 例（非昏睡型 105 例，急性型 43 例，亜急性型 38 例）と LOHF 1 例が登録され、2010~2020 年の症例と同様に、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、2020 年までの症例と著変がなかった。また、ACLF の全国調査では、ACLF 73 例，拡大例 56 例，疑診例 39 例，拡大疑診例 13 例の計 181 例登録され、2017~2020 年の症例と同様に、何れの病型でも重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多かった。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）」は、これに準拠した症例の全国調査で有用性が明らかになり、2022 年にはこれを正式な診断基準として採用した。令和 4

年度は 2021 年に発症した急性肝不全、LOHF、ACLF およびその関連病態の全国調査を実施し、これら症例の実態を検討した。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）

急性肝不全 186 例（非昏睡型 105 例，急性型 43 例，亜急性型 38 例）と LOHF 1 例が登録され，肝炎症例は 152 例（非昏睡型 83 例，劇症肝炎急性型 34 例，亜急性型 35 例，LOHF 0 例）で，症例数は前年とほぼ同一であった。肝炎以外の症例は 35 例（非昏睡型 22 例，急性型 9 例，亜急性型 3 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 4 例の計 6 例で，HBs 抗原陽性例にはタクロリムス終了 24 ヶ月後，TAF 終了 4 カ月後に発症した症例が含まれていた。合併症の頻度，内科的治療に関しては。2020 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 88.0%，肝炎以外の症例が 63.6%であったが，肝炎症例では急性型が 25.0%，亜急性型が 27.3%と低率であった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が 1 例（1.2%），急性型が 10 例（29.4%），亜急性型が 13 例（37.1%）で，肝炎以外の症例は 1 例（2.9%）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）

2021 年に発症した症例の全国調査を実施し，ACLF 73 例，拡大例 56 例，疑診例 39 例，拡大疑診例 13 例の計 181 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が 65.8%，拡大例は 51.8%，疑診例は 76.9%，拡大疑診例は 76.9%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 ACLF は 42.5%，拡大例が 32.1%，疑診例は 71.8%，拡大疑診例が 46.2%で最も多かった。重症度分類では grade-0 の症例が ACLF では 74.0%，拡大例では 82.1%，疑診例では 64.1%，拡大疑診例では 84.6%を占めていた。内科的治療

によって救命されたのは，ACLF が 63.0%，疑診例が 78.6%，拡大例が 61.5%，拡大疑診例 84.6%であった。以上の成績より，わが国の ACLF とその関連状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。

3. 小児における急性肝不全の全国調査

2016~21 年に発症した急性肝不全 170 例が登録されており，笠原研究協力者，乾研究協力者がこれら症例の解析を進めている。

4. 予後予測に関する研究

井戸研究分担者は，多施設共同研究で急性肝不全症例も含めた急性肝障害症例を集積し，早期の PT-INR の有用性について検証した。その結果，早期の PT-INR の変化は予後予測を可能にし，治療介入の指標として利用でき，また 1 週間後の PT-INR の改善は予後改善の指標となり得ることを明らかにした。また，急性肝障害症例において治療介入指標，予後改善指標として PT-INR を用いることは妥当であることが示唆された。

5. 自己免疫性症例に関する研究

自己免疫性症例における副腎ステロイド投与方法と感染症の対策，重症化症例の治療方針に関して，加藤研究協力者，大平研究分担者が検討を続けている。

6. 地域における診療連携に関する研究

柿坂研究協力者，清水研究協力者，阿部研究協力者の各施設において，その地域における診療連携の構築と，これによる治療成績の変化を検討している。

7. On-line HDFの標準化に関する研究

井上研究協力者は，急性肝不全の最も重要な合併症である感染症の治療に関して，血液透析濾過および血漿交換が抗菌薬の血中薬物濃度に与える影響を検討した。β-ラクタム系，カルバペネム系などの小分子の抗菌薬は，血液浄化終了に最大量で投与することが望ましいことを報告した。

安部研究協力者は，急性肝不全の診療を行っている施設を対象に，全国調査を実施し，人工肝補助療の方法，適応基

準，施行条件および転帰を調査した。治療成績を向上させるためには，用語の定義，施行条件を明確にした上で，標準化された人工肝補助療法を確立することが重要であることを報告した。

8. 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において，CTLA4-Igを投与すると，肝炎が改善することを明らかにした。また，重症B型急性肝炎6症例でもCTLA4-Igを投与することで，全例を救命できたこと，これら症例はHBs抗原陰性，HBs抗体陽性になったことを報告した。

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，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。さらに，*in vitro*，*in vivo*の両面からの検討で，その機序としてミトコンドリア機能の改善が介在する可能性を報告した。

肝移植に関しては，**玄田研究協力者**，**長谷川研究協力者**が，ACLFに関しては吉治研究協力者が，再生医療に関しては**高見研究協力者**が検討を進めている。

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

2021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 特任教授

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) 脳死肝移植適応基準・選択基準策定の支援、4) 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)
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)

PBC前向き観察研究:東京女子医科大学IRB
で承認済み。

C. 研究結果

- ① PBC 前向き調査 (小木曾智美)
研究計画を修正して後ろ向き登録前向き観察を可能としたことで、16 施設から 119 例が登録され、脱落 5 例後、114 例経過観察中である。
- ② PSC Factor X 研究 (上田佳秀)
論文執筆中。今後の計画 1) 再発症例の血清収集、2) 新規 PSC 肝移植症例の刑事的血清収集
- ③脳死肝移植適応・選択基準検討委員会活動 (上田佳秀)
肝移植の保険適用疾患の追加・変更、
脳死肝移植適応・選択基準の改定について議論された。
- ④日本移植学会 移植内科医育成委員会活動 (小木曾智美)「一般内科医のための臓器移植患者診療ハンドブック」執筆参加 (小木曾智美、上田佳秀、赤松延久、玄田拓也)
- ⑤ 新規調査研究立ち上げ
多発性肝嚢胞肝移植症例の調査研究 (担当に八木眞太郎委員が指名された)

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 脳死肝移植適応・選択基準検討委員会活動
- ④ 日本移植学会 移植内科医育成委員会活動
- ⑤ 新たな肝移植関連多施設調査研究検討
多発肝嚢胞移植症例の調査研究
(倫理面への配慮)

⑥ 会長交代

江川会長から次世代への役員交替が提案され全委員に承認された。長谷川潔先生会長、八木眞太郎先生副会長就任が承認された。

D. 考察

研究のみならず肝移植の臨床において、内科と外科の連携をすすめることが重要である。脳死移植適応ならびに選択基準策定に協力していく。具体的には、PBC分科会、肝内結石分科会（PSC）への積極的参加や今回開始された多発性肝嚢胞のみならず、バッドキアリ症候群などの希少疾患の調査を提案していく。

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. Genda T, Ichida T, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Terai S, Inui A, Ueda Y, Ohdan H, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Inomata Y. Allograft liver failure awaiting liver transplantation in Japan. *J Gastroenterol.* 2022 Jul;57(7):495-504. doi: 10.1007/s00535-022-01880-w. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35648201

2. Taura K, Shimamura T, Akamatsu N, Umeshita K, Fujiyoshi M, Abe H, Morita S, Uemoto S, Eguchi S, Furukawa H, Takada Y, Egawa H, Ohdan H, Hatano E;

Japanese Liver Transplantation Society. No impact of donor sex on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 May;29(5):570-584. doi:10.1002/jhbp.1134. Epub 2022 Mar 22.

3. 蔵満 薫, 小木曾 智美, 伊藤 玲子, 高井 淳, 吉丸 洋子, 石上 雅敏, 楮 柏松, 高木 章乃夫, 成田 翔平, 渡邊 俊司, 柿坂 啓介, 山田 友春, 前阪 和城, 小川 浩司, 江川 裕人 肝移植内科医育成のための現状と課題 肝臓 2021 年 62 巻 12 号 p.785-792

4. 蔵満 薫, 江川 裕人 特集「Transplant Physician 育成」肝移植実施施設における肝移植内科医の現状と課題 移植 2021 年 56 巻 4 号 p.347-351

2. 学会発表

小木曾智美, 江川裕人, 徳重克年 (ワークショップ6 肝臓 移植のトータルマネージメント-術前・術中・術後の積極的介入) 当院で経験した肝移植症例の診断・治療における内科的治療介入とその問題点～ベストなサポートを目指して～第58回日本肝臓学会 横浜 令和4年6月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

内科医のための臓器移植診療ハンドブック 日本移植学会 Transplant Physician 委員会編 2023

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 福島県立医科大学消化器内科 准教授

研究要旨：これまでの本邦における自己免疫性肝炎（AIH）の全国調査では、AIHの病態や診療の実態が明らかにされてきた。直近の2018年の調査では従来の報告と比べ、急性肝炎様に発症するAIHの頻度が増加していた。さらに、全国調査のサブ解析からAIHと非アルコール性脂肪性肝疾患の合併の実態やAIHの新たな再燃要因が明らかとなった。一方で、本邦のAIH患者の長期予後や治療に伴う合併症、新たに保険収載となったアザチオプリンの効果など、多くの未解明の課題が残されている。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、患者登録に向け準備を進めている。

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）

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の再燃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。

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

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。

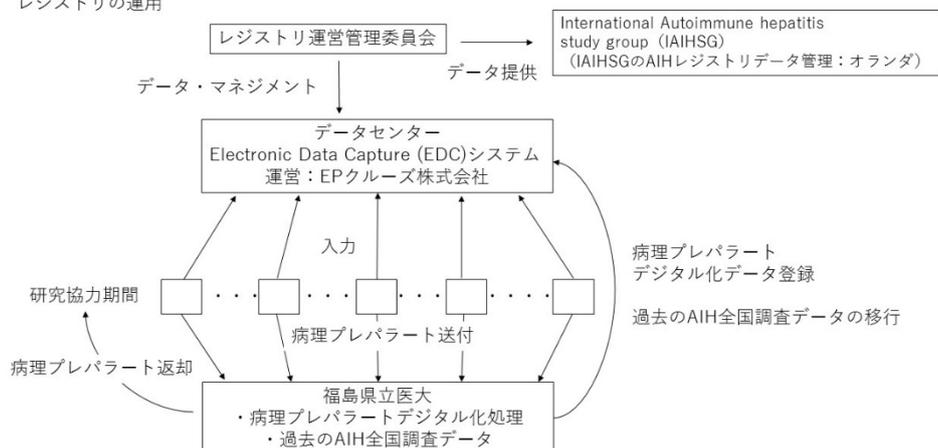
*集積データは厚生労働省難治性肝胆道系疾患研究班 AIH分科会の運営委員会のメンバーと運営管理のEPクルーズ株式会社の担当者のみがアクセス可能である。また，集積データは共同研究機関の国際自己免疫性肝炎研究グループ

(International Autoimmune hepatitis group)の担当者にも供与される。

(概念図)

レジストリ入力フォーマットの構築：福島医大・帝京大・EPクルーズ株式会社

レジストリの運用



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関連の免疫関連有害事象（irAE）肝障害の病態を検討する為、irAE 肝障害の全国調査にて得られた肝組織検体を対象に病理学的解析を行った。その結果、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)、能登原憲司(倉敷中央病院)、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)、梅村 武司(信州大学)、筒井朱美(香川県立中央病院)、伊藤隆徳(名古屋大学)、高橋敦史(福島県立医科大学)、大平弘正(福島県立医科大学)

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(ICI)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あるICI 関連免疫関連副反応(irAE)の肝障害症例が増加している。肝生検が施行される症例も多く、ICI の診断に加え、抗癌剤等の他の薬物による肝障害との鑑別が要求される症例もある。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、ICI 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来すと推測できる。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。本邦における状態を把握すべく、全国調査を行い、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

AIH 分科会で行われた ICI 関連 irAE 肝障害の全国調査結果をもとに、肝生検が施行され、中央評価が可能であった 30 例を対象とした。平均年齢 60.5 歳、男/女=16/14、原疾患として悪性黒色腫/肺癌/腎癌/その他=13/7/7/3、ICI としてイピリムマブ/ペンブロリズロマブ/ニボルマブ/アテゾリズマブ/アベルマブ=10/8/8/3/1、CTCAE Grade 3/4=24/6、薬物性肝障害(DILI)臨床的病型分類では肝細胞障害型/混合型/胆汁鬱滞型=19/7/4。HE 染色等による組織学的観察の他、CD4, CD8 の免疫染色を施行し陽性単核球を評価した。なお、最終評価は病理医 3 名で行った。

(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

小葉炎が目立つ症例で、既報の肝炎パターンにより、汎小葉型(15例)、中心静脈周囲型(7例)、肉芽腫型(2例)に大別できた。また小葉炎が乏しいパターンとして、門脈域炎のみが目立つ門脈域炎型(4例)や脂肪変性型(2例)があった。また胆管障害/胆管炎を8例に認めたが、組織パターンとの関連性は乏しく、臨床的病型分類の混合型/胆汁鬱滞型で多い傾向があった(肝細胞障害型 3/19, 混合型 3/7, 胆汁鬱滞型 2/4)。その他、血管内皮炎を2例に認めた。胆汁栓などの急性胆汁鬱滞を示す症例はなく、形質細胞浸潤は目立たなかった。CD4, CD8 の免疫染色では、CD4 に比べ CD8 陽性 T 細胞が優位に見られたが、その傾向は門脈域よりは実質内でより顕著であった。

D. 考察

ICI 関連 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 よりは通常の薬物性肝障害に近い組織像であった。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。

既報の ICI 関連肝障害の組織分類によると汎小葉肝炎型, 中心静脈周囲型の急性肝炎像を呈する症例が多く、急性肝炎期自己免疫性肝炎や DILI の組織像に類似していた。しかし、胆汁鬱滞型 DILI の組織像である急性胆汁鬱滞像(胆汁栓など)を呈する症例はなく、胆汁鬱滞型の ICI 関連肝障害と DILI とは発生機序の相違が示唆された。また、免疫学的関与を強く示唆する血管内皮炎を伴う症例があり、また CD4 に比べ CD8 優位のリンパ球浸潤は小葉内でより顕著であり、CD8 陽性細胞障害性 T 細胞による肝細胞障害の機序が示唆された。

E. 結論

今回、本邦における irAE 関連肝障害の組織学的検討により、組織学的特徴および実質内 CD8/CD4 比率が特に高い免疫環境が存在することが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

K Yoshimura, Y Tamano, H Nguyen Canh, Li Zihan, Dong Le Thanh, Y Sato, T Terashima, S Shimoda, K Harada. A novel pathologic marker, indoleamine 2,3-dioxygenase 1, for the cholangiopathy of immune checkpoint inhibitors-induced immune mediated hepatotoxicity as adverse events and the prediction of additional ursodeoxycholic acid treatment. *Med Mol Mor*, 2023 Jan 4. doi: 10.1007/s00795-

022-00344-7.

2. 学会発表

原田憲一、吉村かおり、下田慎治. 免疫チェックポイント阻害薬誘導性肝障害の胆管病変におけるインドールアミン酸素添加酵素 (IDO-1) の発現. 第 58 回日本肝臓学会総会 (2022 年 6 月 2-3 日, パシフィコ横浜)

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

肝炎型原発性胆汁性胆管炎（オーバーラップ）の特徴とステロイド治療の現状
-原発性胆汁性胆管炎全国調査より-

研究協力者 有永 照子 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 准教授

研究要旨：【目的・方法】厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」PBC 分科会の第 16 回 PBC 全国調査データ（1,415 例）を用い肝炎型原発性胆汁性胆管炎（PBC）（オーバーラップ；OS）の特徴とステロイド治療の現状を調査した。自己免疫性肝炎の特徴を併せ持つものを OS として抽出し、OS 218 例、PBC 383 例を対象とした。(1)疫学、臨床データ、治療内容を OS と PBC で比較した。(2)OS のプレドニゾロン(PSL)治療例の特徴と効果をみるために、PSL 治療の有無で診断時と最終時を比較した。【結果】(1) OS は PBC に比べ、ALT 値と γ gl 値以外の診断時データでは、TB 値、ALP 値、PT-INR、IgM 値が有意に高く、血小板数は少なかった。有症候が有意に多く、中でも黄疸、食道静脈瘤が多かった。両群ともウルソデオキシコール酸の治療率は 91%で差はなかったが、PSL 治療率は OS で有意に高かった(12.4% vs 5.7%, $p=0.0042$)。最終時は TB、AST、症状は同様に改善したが、Alb、PT-INR、血小板数は OS の改善が乏しかった。生存率を Kaplan-Meyer 曲線で比較すると OS が有意に悪かった。(2) OS の PSL 治療例は診断時に TB 値、AST 値、ALT 値が高く、黄疸、腹水例が多かったが、最終時にはいずれも改善していた。【結語】肝炎型 PBC(OS)は診断時データも悪く有症候が多いが、PSL を含めた治療により PBC と同様に改善していた。しかし OS の予後は PBC と比較し悪かった。

共同研究者

大平 弘正（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）
高橋 敦史（福島県立医科大学）
高木 章乃夫（岡山大学）

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性胆管炎(PBC)の特徴をもつ肝炎型 PBC（オーバーラップ：OS）は非定型例であり、これら非定型例を改善する研究は必要である。今回 OS の特徴とステロイド治療の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」PBC 分科会の第 16 回 PBC 全国調査データ（2011 年 9 月から 2016 年 3 月に新規登録された 1,415 例）を用いた。Paris criteria に基づいて AIH の特徴である①ALT \geq 正常上限の 5 倍 ② γ グロブリン \geq 正常上限の 1.1 倍 あるいは 抗平滑筋抗体陽性 いずれかを満たすものを OS として抽出した。検討項目として(1)OS とその他の PBC の診断時データ、症状、治療内容、予後を比較した。(2)OS のうちプレドニゾロン(PSL)治療の有無で診断時と最終時

を比較した。なお、HBs 抗原陽性例、HCV RNA 陽性例と①②項目の測定がないものは除外し、OS 218 例、PBC 383 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

OS と PBC の診断時データ・症状を比較すると(表 1、2)，ALT 値と γ gl 値以外では，OS は TB 値，ALP 値，PT-INR，IgM 値が有意に高く，血小板数は低かった。有症候が有意に多く (27.5% vs 17.7%， $p=0.0052$)，中でも黄疸 (12.6% vs 2.4%， $p<0.0001$)，食道静脈瘤 (9.5% vs 3.5%， $p=0.0025$) が多かった。治療内容を比較すると(表 3)，両群ともウルソデオキシコール酸の治療率は 91%であったが，PSL 治療率は OS で有意に高かった (12.4% vs 5.7%， $p=0.0042$)。最終時は TB，AST，症状は有意差なく改善したが，Alb(g/dL) (3.9 vs 4.1， $p<0.0001$)，PT-INR (1.1 vs 1.0， $p=0.0121$)，血小板数($\times 10^4$ /mL) (20.2 vs 21.7， $p=0.0279$) は OS の改善が乏しかった。生存率を Kaplan-Meier 曲線で比較すると OS が有意に悪かった (ログランク $p=0.0191$ ，Wilcoxon $p=0.0094$)。(2) OS の PSL 治療の有無による診断時の比較(表 3)では，PSL 治療例は診断時に TB(g/dL) (2.5 vs 1.2， $p<0.0001$)，AST(IU) (207.9 vs 87.7， $p=0.0025$)，ALT(IU) (220.6 vs 104.6， $p=0.0037$) が高く，Alb(g/dL) (3.6 vs 3.9， $p=0.0006$) は低く，症候性(%) (48.2 vs 24.5， $p=0.01$)，特に黄疸(%) (40.7 vs 8.5， $p<0.0001$)，

腹水例(%) (18.5 vs 3.2， $p=0.0007$) が多かったが，最終時には両群に有意差なく改善していた(図 1)。

D. 考察

PBC の全国調査のデータを用いて肝炎型 PBC(OS)の特徴を明らかにした。OS は診断時データも悪く有症候が多かった。そのため PSL や免疫抑制剤による治療率が高くなっているが，PT-INR や Alb 値，血小板数の改善は悪く，このことが PBC に比べ予後不良である要因だと考える。OS の中でもより肝機能が悪い症例や有症候例に PSL 治療が行われているが，PBC と比べ OS は生存率が有意に低い。PSL 未治療群の中に PSL 治療を考慮すべき症例が含まれているのではないかと考える。今回の研究対象には病理組織データがなく，組織学的な検討ができなかったことは残念である。今後は予後の改善のために，PSL や免疫調整剤の具体的な治療指針を明らかにできればと思う。

E. 結論

肝炎型 PBC(OS)は診断時データも悪く有症候が多いが，PSL 治療により PBC と同様に改善していた。しかし OS の予後は PBC に比べ悪く，PSL や免疫調整剤の治療指針が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sano T, Amano K, Ide T, Yokoyama K, Noguchi K, Nakamura H, Isoda H, Ohno M, Shirachi M, Morita Y, Yano Y, Sumie S, Kawaguchi T, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, et al. A combination of hepatic encephalopathy and body mass index was associated with the point of no return for improving liver functional reserve

after sofosbuvir/velpatasvir treatment in patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis.

Hepatol Res. 53:26-34, 2023

Suzuki H, Sano T, Shimasaki Y, Yamaguchi M, Ide T, Arinaga-Hino T, et al. TAFRO Syndrome That Responded to Prednisolone-only Treatment: Evaluating Changes in IL-6. Intern Med, 61:2967-2972, 2022

Arinaga-Hino T, Ide T, Akiba J, Suzuki H, et al. Growth differentiation factor 15 as a novel diagnostic and therapeutic marker for autoimmune hepatitis. Sci Rep. 12:8759, 2022

Kuromatsu R, Ide T, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Nakano M, Shirono T, Shimose S, Iwamoto H, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, et al. Hepatitis C Virus Elimination Using Direct Acting Antivirals after the Radical Cure of Hepatocellular Carcinoma Suppresses the Recurrence of the Cancer. Cancers (Basel). 14:2295, 2022

Suzuki H, Arinaga-Hino T, Sano T, Mihara Y, et al. Case Report: A Rare Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis-Type 1 With a Novel Heterozygous Pathogenic Variant of *ATP8B1*. Front Med (Lausanne). 9:891659, 2022

2. 学会発表

Teruko Arinaga-Hino, Hiromasa Ohira, Atsushi Takahashi, Akinobu Takaki,

Tsuyoshi Sogo, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Masanori Abe, Jong-Hon Kang, Kazuhiko Koike, Yasuteru Kondo, Nobuhiro Nakamoto, Yasunari Nakamoto, Satoru Joshita, Mikio Zeniya, Takumi Kawaguchi, Atsushi Tanaka, Japan AIH Study Group. Characteristics of overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Japan: A nationwide survey. AASLD, Washington DC, 7/Nov/2022.

佐野有哉、井出達也、天野恵介、有永照子、磯田広史、本間雄一、高橋宏和、原田大、川口巧. 慢性肝疾患の変遷と現状〜ウイルスから代謝性疾患へ〜 HCV 排除後の肝発がんへの脂肪肝のインパクト〈多施設共同研究〉. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会. 熊本市, 2022/12/2.

片渕るみ、天野恵介、井出達也、中原真由美、中野暖、佐野有哉、堤翼、有永照子、川口巧. 当院における肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業への取り組み. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会. 熊本市, 2022/12/3.

有永照子、小森敦正、大平弘正. 自己免疫性肝疾患の新規エビデンス 肝炎型原発性胆汁性胆管炎 (オーバーラップ) の特徴とステロイド治療の現状 原発性胆汁性胆管炎全国調査より. 肝臓学会東部会. 仙台市, 2022/11/25.

佐野有哉、天野恵介、井出達也、横山圭二、磯田広史、有永照子、桑原礼一郎、釈迦堂敏、平井郁仁、高橋宏和、鳥村拓司. 慢性肝疾患診療における現状と課題 C型肥大症性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパ

タスビル治療後の肝予備能改善に関する検討 多施設共同研究. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会. 佐賀市, 2022/6/22.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 診断時データの比較

	OS	PBC	p
人数 (%)	218 (36.3)	383 (63.7)	
性 (F%) (F/M)	85.3 (186/32)	84.3 (319/62)	
年齢	59.6±13.1	60.0±12.1	
TB (g/dL)	1.4±2.1	0.8±0.7	0.0001
AST (IU)	102.6±123.0	46.4±24.4	<0.0001
ALT (IU)	119.0±190.9	47.5±28.2	<0.0001
ALP (U/L)	752.8±709.6	593.1±459.3	0.0003
Tcho (mg/dL)	213.9±95.1	209.6±48.3	
Alb (g/dL)	3.9±0.6	4.1±0.5	<0.0001
γ gl (g/dL)	2.7±0.9	1.5±0.3	<0.0001
IgM (mg/dl)	428.1±366.4	314.9±215.0	0.0001
PT-INR	1.03±0.12	1.00±0.13	0.0004
PLT (x10 ⁴ /mL)	20.7±7.9	22.3±7.0	0.0064
AMA-M2 (%) (有/無)	76.5 (143/44)	77.3 (256/75)	
ANA (%) (有/無)	71.1 (143/58)	68.2 (251/117)	

OS: オーバラップ, PBC: 原発性胆汁性胆管炎, AMA: 抗ミトコンドリア抗体

表2 診断時症状の比較

	OS	PBC	p
人数	218	383	
病期 (%) (症候/無症候)	27.5 (58/153)	17.7 (66/308)	0.0052
掻痒 (%) (有/無)	11.6 (25/191)	11.9 (45/333)	
黄疸 (%) (有/無)	12.6 (27/188)	2.4 (9/369)	<0.0001
腹水 (%) (有/無)	5.1 (11/204)	2.4 (9/368)	
浮腫 (%) (有/無)	3.4 (7/201)	2.7 (10/366)	
肝性脳症 (%) (有/無)	0.9 (2/213)	0.0 (0/378)	
消化管出血 (%) (有/無)	0.5 (1/214)	0.5 (2/376)	
食道静脈瘤 (%) (有/無)	9.5 (20/191)	3.5 (13/361)	0.0025
HCC (%) (有/無)	0.9 (2/213)	1.3 (5/371)	

OS: オーバラップ, PBC: 原発性胆汁性胆管炎, HCC: 肝細胞癌

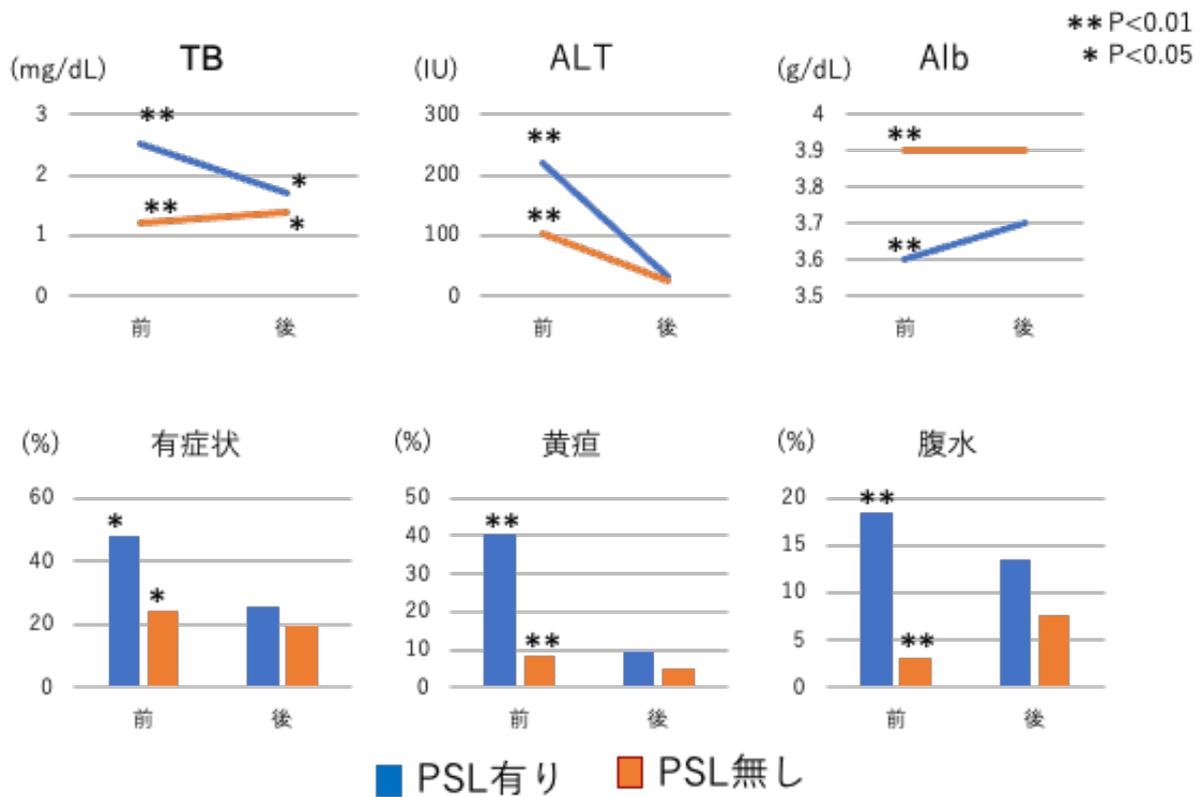
表3 治療の比較

	OS	PBC	p
人数	218	383	
ウルソデオキシコール酸 (%) (n)	91.3 (199)	91.1 (349)	
コルヒチン(n)	0	3	
ベザフィブレート (%) (n)	19.2 (42)	20.4 (78)	
プレドニゾロン (%) (n)	12.4 (27)	5.7 (22)	0.0042
免疫抑制剤 (%) (n)	0.03 (7)	0.003 (1)	0.0028
アザチオプリン	5	1	
シクロスポリン	1	0	
メトトレキサート	1	0	

表4 PSL 治療の有無での比較 (診断時)

	PSL 有り	PSL 無し	p
人数 (%)	27 (12.4)	191 (87.6)	
性 (F%) (F/M)	92.6 (25/2)	84.3 (161/30)	
年齢	55.7±16.2	60.2±12.5	
TB (g/dL)	2.5±2.5	1.2±2.0	<0.0001
AST (IU)	207.9±213.6	87.7±96.2	0.0025
ALT (IU)	220.6±261.8	104.6±174.9	0.0037
ALP (U/L)	930.9±1351.4	727.3±563.1	
Alb (g/dL)	3.6±0.6	3.9±0.6	0.0006
γgl (g/dL)	2.7±0.8	2.7±0.9	
PT-INR	1.08±0.14	1.02±0.11	0.0635
PLT (x10 ⁴ /mL)	22.1±10.3	20.5±7.5	
AMA-M2 (%) (有/無)	60.0 (15/10)	79.0 (128/34)	0.037
病期 (%) (症候/無症候)	48.2 (13/14)	24.5 (45/139)	0.01
搔痒 (%) (有/無)	22.2 (6/21)	10.1 (19/170)	0.0645
黄疸 (%) (有/無)	40.7 (11/16)	8.5 (16/172)	<0.0001
腹水 (%) (有/無)	18.5 (5/22)	3.2 (6/182)	0.0007
食道静脈瘤 (%) (有/無)	7.4 (2/25)	9.8 (18/166)	

図1 OSにおけるPSL治療の有無での治療前後



PSL 治療によりデータ、症状とも改善した。OS:オーバーラップ、PSL:プレドニゾロン

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

原発性胆汁性胆管炎の進展様式に関する実態調査

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

PBCの進展様式を明らかにする目的で原発性胆汁性胆管炎(PBC)全国調査を利用し、関連症状と年齢との関連解析、ならびに掻痒症と黄疸を伴わない非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症として診断されたPBC患者像の実態を調査した。高齢PBC患者では、無症候期を含む罹病期間に依存した門脈圧亢進症の進行のみならず、1) 高齢に特異的な門脈圧亢進症の進展が生じ、さらには2) PBCにおける非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例には、非肝硬変性、ひいては近年提唱された疾患群であるporto-sinusoidal vascular disorderが含まれる可能性が示唆された。

共同研究者

廣原 淳子 (関西医科大学)

田中 篤 (帝京大学)

釘山有希 (長崎医療センター)

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎(PBC)は、中年以降の女性に好発する掻痒症と黄疸を特徴とする胆汁うっ滞性肝疾患であるが、両症状を伴わずに食道胃静脈瘤、腹水など臨床的な門脈圧亢進症(clinically significant portal hypertension: CSPH)が先行する症例群が存在する。本研究はPBC全国調査を利用し、1) PBCの進展機序と関連症状が年齢に依存するとの仮説を検証し、さらに2) 掻痒症と黄疸を伴わない非胆汁うっ滞型CSPHとして診断されたPBC患者像の実態を解析するものである。

B. 研究方法

介入を伴わない後ろ向き調査研究として、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、研究を行った。

1) 厚生労働省難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 PBC 全国調査第 14 回 (診断日: 2005 年 3 月—2009 年 9 月) (N=644)、15 回 (同: 2008 年 3 月—2012 年 9 月) (N=1111)、16 回 (同: 2011 年 9 月—2016 年 3 月) (N=1247) データベースを利用して、診断時掻痒感 (Pruritus: P)、黄疸 (T-Bil 2mg/dl<) (Jaundice: J)、食道胃静脈瘤 (Varix: V)、腹水 (Ascites: A) 合併の頻度を、高齢患者 (Older: 診断時 70 歳≤) と非高齢患者 (Non-older: 70 歳>) 間で比較した (χ^2 検定)。

2) 上記第 16 回全国調査データベースを利用し、P(-)、J(-) にもかかわらず、V(+) として初回登録された非胆汁うっ滞型 CSPH 症例を抽出し、その臨床像を解析した。(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) 第14回、第15回、第16回調査における診断時P、J、V、Aの合併頻度は、それぞれP (19.9%、19.4%、14.9%)、J (4.4%、5.1%、6.3%)、V (5.8%、7.9%、6.7%)、A (2.1%、3.0%、4.0%)であった。PおよびJは年齢区分間 (Older vs Non-older) で合併頻度に概ね差を認めなかったが (P: 第14回、24.0% vs 18.9%、 $p=0.213$; 第15回、17.9% vs 19.8%、 $p=0.532$; 第16回、13.0% vs 15.6%、 $p=0.266$) (J: 第14回、2.5% vs 4.9%、 $p=0.246$; 第15回、2.3% vs 5.8%、 $p=0.031$; 第16回、7.0% vs 6.1%、 $p=0.189$)、VおよびAは高齢患者における合併頻度が高値であった (V: 第14回、9.4% vs 4.9%、 $p=0.062$; 第15回、14.6% vs 6.2%、 $p<0.0009$; 第16回、9.8% vs 5.7%、 $p=0.012$) (A: 第14回、5.0% vs 2.0%、 $p=0.01$; 第15回、5.9% vs 2.3%、 $p<0.0009$; 第16回、9.3% vs 2.3%、 $p<0.0009$)。

2) 診断登録時J(-)/V(+) (N=55)に比べJ(+)/V(+)症例(N=29)で、P合併率は高値であった(10.9% vs 51.7%、 $p<0.0004$)。P(-)/J(-)/V(+)症例(非胆汁うっ滞型CSPH、N=49)のALP(JFCC)および血小板数の中央値[25%-75%範囲]は、591 U/L [303-880]、 $12.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ [7.9-15.4 $\times 10^4 / \mu\text{L}$]であった。Baveno VII (de Franchis R et al. J Hepatol 2022)で提唱されたCSPH診断基準の一つである血小板数 $<15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ を満たさない症例は13例(26.5%)であり、肝生検が施行された16例中62.5%はScheuer I-II期に留まっており、IV期は3例のみであった。

D. 考察

1) 高齢PBC患者では、無症候期を含む罹

病期間に依存した門脈圧亢進症の進行、および高齢に特異的な門脈圧亢進症の進展が生じる可能性が示唆された。

2) PBCにおける非胆汁うっ滞型CSPH症例には、non-cirrhotic PH、さらには近年提唱された疾患群であるporto-sinusoidal vascular disorderが含まれる可能性が示唆された。

E. 結論

高齢PBC患者における臨床的門脈圧亢進症の進展機序、および治療標的探索に関する取り組みが必要である。さらにはPBCの臨床においても、肝硬度および血小板数による非侵襲的PH診断能の評価と確立が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

小森敦正、釘山有希、廣原淳子 原発性胆汁性胆管炎全国調査における、非胆汁うっ滞門脈圧亢進症先行型進行症例の実態 第44回日本肝臓学会東部会 仙台国際センター 2022/11/25

小森敦正、釘山有希、廣原 淳子 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の症状は年齢と関連するか? PBC全国調査14-16回にみる高齢患者の特徴 第58回日本肝臓学会総会 パシフィコ横浜会議センター 2022/6/2

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

ALBI グレードの原発性胆汁性胆管炎の予後予測の有用性について

研究協力者 梅村 武司 信州大学医学部内科学第二教室 教授

研究要旨：アルブミン-ビリルビン (ALBI) グレードは肝予備能を推測する方法として用いられている。本研究では全国調査の PBC 患者に対して ALBI グレードを測定した。ALBI グレードは肝組織学的ステージと有意に相関を示し、全死亡、肝関連死亡を予測する因子であることを明らかにした。

共同研究者

山下 裕騎 (信州大学)

廣原 淳子 (関西医科大学)

小森 敦正 (国立病院機構長崎医療センター)

田中 篤 (帝京大学)

性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

PBC 分科会による全国調査の大規模データ

を用いて ALBI グレードが、PBC の組織学的ステージや予後予測に有用かどうかを検討した。

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は、病因、病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) が第一選択薬であり、約 70% の症例では UDCA 治療が奏功し、長期予後は良好である。しかし、無治療例、あるいは治療が行われても反応不良な症例では、肝硬変から肝不全を呈し、肝移植を行わないと救命できない。よって、診断時に予後を正確に予測することは临床上重要である。アルブミン-ビリルビン

(ALBI) グレードはアルブミン値と総ビリルビン値のみから算出可能であり、肝細胞癌の患者における肝予備能を正確に評価する数値として開発された。現在までに様々な慢性肝疾患の臨床的意義が検討されており、PBC でも予後を予測する可能性が報告されている。本研究では厚生労働省「難治

B. 研究方法

1980 年から 2016 年の間に全国 469 施設から登録された PBC の診断基準を満たし、かつ ALBI グレードが算出可能であった 8,768 例を解析対象とした。ALBI グレードと患者背景、肝病理学的所見の関連について検討し、予後 (全死亡、肝移植、肝関連死) を予測し得るかどうか統計学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

信州大学医倫理委員会で承認済み (4906 番)

PBC 分科会による PBC 全国調査既登録 9919 例 (平成 16 年 9 月 27 日付で関西医科大学医学倫理審査承認 (関医倫第エ 0402-1)) は匿名化された資料であり、関西医科大学より情報の提供を受ける。

いずれの資料も個人情報を含まず電子化された記録媒体で、同研究班員以外はアクセスできない状態で提供を受け研究を実施

する。

C. 研究結果

年齢の中央値は 57 歳、女性は 86%であり、組織学的ステージ (Scheuer 分類) は 1 期 : 35%、2 期 : 23%、3 期 : 10%、4 期 : 3%であった。ALBI グレードはグレード 1 : 63%、グレード 2 : 33%、グレード 3 : 4%であった。観察期間中央値 5.3 年中、1,227 例 (肝関連死は 789 例) が死亡し、113 例が肝移植を受けた。ALBI グレードは組織学的ステージと有意に関連していた

($p < 0.0001$)。ALBI グレード 2 または 3 であることは、全死亡または肝移植の予後に有意に関連していた (ハザード比 : 3.453, $p < 0.0001$)。同様に、肝関連死または肝移植の予後に有意に関連していた (ハザード比 : 4.242, $p < 0.0001$)。5 年時の無移植生存率は、全 ALBI グレード間で有意差を認めた (グレード 1 : 97.2%, グレード 2 : 82.4%, グレード 3 : 38.8%, $p < 0.0001$, log-rank test)。また同様に 5 年時の非肝関連生存率についても、全 ALBI グレード間で有意差を認めた (グレード 1 : 98.1%, グレード 2 : 86.0%, グレード 3 : 42.0%, $p < 0.0001$, log-rank test)。

D. 考察

現在、UDCA 治療不応例が約 30%存在し、予後が不良であることが報告されていることから、診断時に ALBI グレード 2 以上の症例においては治療開始時から UDCA に 2nd line の治療を併用すると治療選択を提唱できる可能性がある。

E. 結論

本邦の全国調査を用いた検討によって、PBC 診断時の ALBI グレードは予後を非侵襲

的に予測しうることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, Joshita S, Hirohara J, Nakano T, Komori A, Tanaka A. Prognostic utility of albumin-bilirubin grade in Japanese patients with primary biliary cholangitis. JHEP Reports 2023; 5: 100662. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100662

2. 学会発表

Umemura T, Yamashita Y, Joshita S, Kimura T, Hirohara J, Nakano T, Komori A, Tanaka A. THE ALBUMIN-BILIRUBIN (ALBI) SCORE / GRADE: ASSOCIATION OF HISTOLOGICAL STAGE AND PROGNOSIS IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS AASLD The Liver Meeting 2022 Washington, DC, USA 2022/11/4-8

城下智、木村岳史、梅村武司 脂質異常症合併原発性胆汁性胆管炎患者におけるペマフィブラート治療と中期的な生化学的変動に関する検討 第 44 回日本肝臓学会東部会 仙台国際センター 2022/11/25-26

奥村太規、城下智、梅村武司 原発性胆汁性胆管炎の診断時 ALBI grade 1 症例における予後予測因子の検討 JDDW 2022 Fukuoka 福岡国際センター他 2022/10/27-30

山下裕騎、城下智、梅村武司 aMAP score は PBC のにおける肝発癌予測に有用か? 第 108 回日本消化器病学会総会 京王プラザホテル 2022/4/21-23

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

高齢及び男性における原発性胆汁性胆管炎症例の特徴に関する検討の中間報告

研究協力者 寺井 崇二 新潟大学医歯学総合病院消化器内科 教授

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎症（PBC）例の高齢化が注目されている。また、従来非典型的とされてきた男性 PBC の割合が増えていることが報告されるようになった。本研究では、これらの症例の特徴に関して PBC 全国調査に基づいて検討した。経時的に男性 PBC 症例の比率が増加し、また診断時年齢が高齢化していることが明らかとなった。発癌率は女性と比較して有意に高いことも明らかとなった。今後もデータの検討を進め、各病態の特徴を明らかとしていく。

共同研究者

薛 徹 新潟大学医歯学総合病院消化器内科 助教

木村 成宏 新潟大学医学部消化器疾患診療ネットワーク講座 特任助教

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）は自己免疫学的機序による慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患で、従来 1:7 で女性に多く、好発年齢は 50-60 歳台であるとされてきた。血清免疫学的検査では、胆道系酵素の上昇と IgM の上昇、高ミトコンドリア抗体陽性を特徴とし、また一部の症例では肝逸脱酵素の上昇を伴う、いわゆる AIH とのオーバーラップ症候群と診断される。PBC は無症候性と症候性に大別されるが、診断時に多くの症例は無症候性に分類され、多くの症例はウルソデオキシコール酸による治療で安定した経過を辿る。一部の治療抵抗例でもベザフィブラートによる治療や、AIH とのオーバーラップ症候群でもステロイド治療に反応する場合はほとんどである。

一方で近年、男性症例の増加の報告が本

邦でもなされている他（行間の間隔が違わない？）、発症年齢の高齢化や PBC 症例全体高齢化が報告されている。今回の研究では、これら男性症例・高齢症例の診断時の肝障害臨床像の特徴を明らかとし、実際に使用されている治療介入法と予後を検証する。これにより、従来の典型的 PBC との差異を明らかとし、実臨床での診断や治療選択へのフィードバックを行うことを目的とする。

B. 研究方法

PBC 全国調査既登録例（第 6 回～第 16 回）（平成 16 年 9 月 27 日付け関西医科大学倫理審査承認 {関医倫第エ 0402-1}）に関する情報を関西医科大学より、匿名化された状態で提供を受けた。

（倫理面への配慮）

新潟大学医学部のホームページ上でオプトアウトを実施した。（承認番号 2021-0124）

C. 研究結果

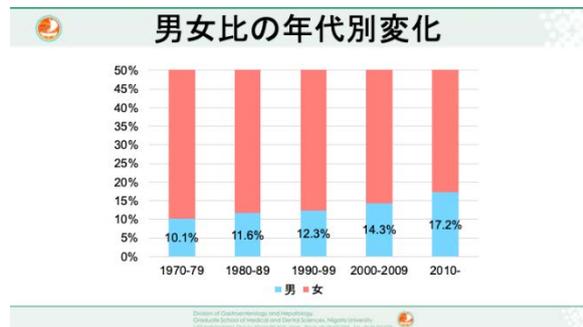
全国調査データベースに登録された 8300 例に関する診断時の臨床情報データを解析

した。さらにこのうち、8251例に関する予後解析を実施した。

○男女比率・診断時年齢の経時的推移

診断時点での男性の割合は、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(図1)。また診断時の年齢は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(図2)。これに関して、男女別に発症時平均年齢の経時的な推移を見ると、1970年代では男性で54.6歳、女性で48.5歳と男性の方が高齢であったが、徐々に男女の差は少なくなり、2010年代では男性が61.9歳、女性が59.7歳となった(図3)。

図1



○男性 PBC 症例の特徴

診断時の血清免疫学的特徴を男女別に比較すると、男性では女性と比較して抗ミトコンドリア抗体、抗ミトコンドリア M2 抗体の陽性率が高く(それぞれ 88.9% vs. 83.5%; $p < 0.0001$, 86.6% vs. 81.0%; $p < 0.0001$ Mann-U test) また抗核抗体の陽性率は低値であった(55.0% vs. 66.7%; $p < 0.0001$)。組織学的検索が実施されている症例での検討では、診断時病理病気には男女で差を認めなかった。

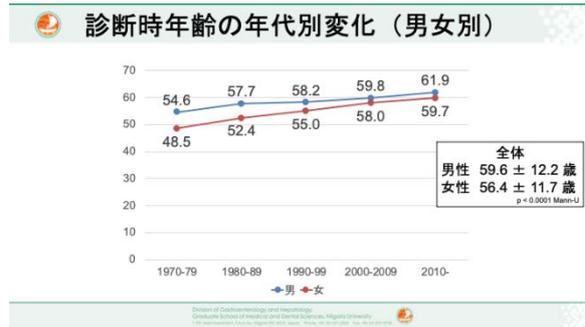
図2



○高齢 PBC 症例の特徴検討

今回検討した PBC 症例全体での発症年齢を見ると、49~66歳が4分位範囲であった。このことから49~66歳を好発年齢群、67歳以上を高齢発症群として高齢発症群の特徴を検討した。高齢発症群では、好発年齢群と比較して ALT が有意に低値であった(56.2 ± 73.2 U/L vs. 68.3 ± 101.1 U/L; $p < 0.0001$ Mann-U test)。血清免疫学的特徴としては年齢群別に特徴を認めなかった。

図3



○性別と年齢が予後に与える影響

Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、男性は女性と比較して発癌リスクが高くなっていた。また、高齢発症群では発癌リスクが高いだけでなく、肝関連しのリスクが高いことがわかった(図4)

図 4



G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

D. 考察

経時的に男性PBC症例の比率が増加し、また診断時年齢が高齢化していることが明らかとなった。一方で、診断時点での男女間の年齢差は年次ごとに徐々に縮まっていることがわかった。生活環境の変化に伴い、PBC発症像にも変化が及んでいることが推察される。男性では血清免疫学的な特徴では女性と比較して高ミトコンドリア抗体陽性で抗核抗体が陰性である「典型的な」PBC症例が多いが、発癌率は女性と比較して有意に高く、フォローは慎重に実施する必要がある可能性が明らかになった。また、以前より若年発症のPBCでは治療反応性が乏しいことが知られていたが、今回の検討では高齢発症であることも肝関連死のリスクが高い事がわかった。PBC治療への反応性との関連も今後、検討を追加していく。

E. 結論

PBC症例の男女差、高齢PBCの特徴を明らかとした。今後も検討を追加し、各病態の特徴を明らかとしていく。

F. 研究発表

薛徹 木村成宏 寺井崇二 男性の原発性胆汁

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

副腎皮質ステロイド使用状況からみた肝炎型原発性胆汁性胆管炎における
患者背景と治療効果の検討

研究協力者 釘山 有希 長崎医療センター肝臓内科 医師

研究要旨：肝炎型原発性胆汁性胆管炎（PBC）は自己免疫性肝炎（AIH）/PBC 単独症例に比して、肝合併症頻度が高く、予後不良であると報告されている。予後改善のためには免疫調整剤併用検討症例の拾い上げを行うことが重要である。PBC 全国調査を利用し、副腎皮質ステロイド（PSL）使用状況からみた肝炎型 PBC における診断時患者背景と治療効果の検討を行った。

共同研究者

小森 敦正（長崎医療センター）

A. 研究目的

PBC 患者を PSL 投与群・非投与群に分け、診断時患者背景と治療効果の検討を行う。また、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。第 13、14、15、16 回全国調査(観察期間中央値 21.8 か月)を利用し、PSL 投与群(n=126)、非投与群(n=2210)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：

・診断時における PSL 投与群・非投与群の患者背景の比較

・PSL 投与群における治療前・後の患者背景の比較

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

（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

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

PSL 投与群は、非投与群に比して、診断時の年齢(55.2 vs 59.3 歳, $p < 0.001$)は有意に低く、AST(73.0 IU/L vs 44.0 IU/L, $p < 0.001$)、ALT(77.5 IU/L vs 44.0 IU/L, $p < 0.001$)、T-Bil(0.9 vs 0.7 mg/dl, $p < 0.001$)は有意に高値、Alb(3.9 vs 4.1g/dl, $p < 0.001$)は有意に低値だった。また、搔痒感(33.3 vs 17.9%, $p < 0.001$)および顕性黄疸(2.6 vs 5.1%, $p < 0.001$)、食道静脈瘤(13.5 vs 7.4%, $p = 0.013$)、肝性脳症(2.4 vs 0%, $p = 0.012$)を伴う症例が有意に多かった。PSL 使用に寄与する因子として、若年($OR = 0.97$, $p < 0.001$)、AST 高値($OR = 1.00$, $p = 0.003$)、搔痒感あり($OR = 1.85$, $p < 0.006$)、Alb 低値 ($OR = 0.60$, $p = 0.018$)、顕性黄疸あり ($OR = 2.48$, $p = 0.015$)、肝性脳症あり ($OR = 5.10$, $p = 0.045$)、ALT 高値 ($OR = 0.99$, $p = 0.036$)、が抽出された。さらに、PSL 投与群において、治療前に比して治療後は、AST(73.0 vs 34.0 IU/L, $p < 0.001$)、ALT(75.5 vs 22.5 IU/L, $p < 0.001$)、T-Bil(0.9 vs 0.8 mg/dl, $p = 0.017$)、は有意に低下、搔痒感(33.3 vs 20.6%, $p = 0.003$)は有意に減少していた。

D. 考察

今回は、前年度よりも症例数を増やし検討を行ったが、ほぼ同等の結果を示した。PBC 全国調査の登録システム・項目等が刷新された。これをもとに、今後、さらに詳細な検討を行い、肝炎型 PBC の特徴を明らかにしていく。

E. 結論

肝逸脱酵素高値で肝予備能低下を伴う若年 PBC 患者が、肝炎型 PBC として PSL 投与を受けている傾向が明らかとなった。また、PSL 投与により、短・中期的には肝逸脱酵素や搔痒感など自覚症状の改善をもたらしていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

第 59 回日本肝臓学会総会（発表予定）

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

肝内結石症肝切除後の異時性胆管癌発生に関する疫学研究

研究協力者	鈴木 裕	杏林大学医学部消化器・一般外科 准教授
研究協力者	森 俊幸	佼成病院 外科
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
研究協力者	露口 利夫	千葉県立佐原病院 院長
研究協力者	島谷 昌明	関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科 教授
研究協力者	藤澤 聡郎	順天堂大学消化器内科 前任准教授
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 教授

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

共同研究者

久保正二（四天王大学教育学部教授）

杉山晴俊（千葉大学消化器内科）

A. 研究目的

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

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発生は、継続する胆汁うっ滞や胆道感染を契機に慢性胆管炎、胆管上皮障害をきたし、前癌病変である Bi1IN や IPNB を経て浸潤癌となる。研究班では 2006 年の横断調査の登録

症例を対象に肝内胆管癌の危険因子を解析し、胆道再建の既往と肝萎縮が有意な肝内胆管癌発生の危険因子として抽出した。さらに、肝萎縮を伴う胆管癌合併例を検討すると、88%に萎縮肝に発癌していた。

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

可能性があると思われた。

しかし、異時性胆管癌に対する治療成績は満足するものではない。本研究の目的は、異時性胆管癌の臨床像を検討することにより、その病態を解明し、有効な診断や治療法を考察することにある。

B. 研究方法

対象は肝内結石症に対して肝切除術を施行し、肝内胆管癌が発生した症例である。

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

● 一次調査

対象施設（日本消化器病学会認定施設、日本消化器外科学会認定施設、日本胆道学会指導施設、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班班員所属施設）に、本研究参加の可否、過去に肝内結石症に対して肝切除術を施行し、異時性肝内胆管癌発生例の有無および症例数について調査をする。

● 二次調査

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

調査項目は、患者背景（年齢、性別、居住地、嗜好、既往歴）、肝内結石の病状（診断日、臨床症状、分類（IE分類、LR分類）、胆管狭窄・拡張、肝萎縮の部位、結石種類）、肝内結石に対する手術術式、術後合併症、切除肝の前癌病変（Bi1IN、IPNB）と部位、術後フォローアップ（間隔、モダリティ）、経過観察中の問題点（遺残結石、遺

残胆管狭窄、遺残胆管拡張、結石再発、胆管炎（回数）、黄疸）、異時性肝内胆管癌の臨床像（診断日、診断モダリティ、発生部位、治療法、癌進行度、転帰）。

以上につき、Start Point を肝切除施行日、End Point を最終確認日、死亡日、異時性肝内胆管癌発生日とし、Kaplan-Meier法（Log-rank test）にて予後不良因子や異時性肝内胆管癌の病像を解析する。

（倫理面への配慮）

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会）および、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針臨床研究に関する倫理指針」に従って実施する。

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

C. 研究結果

18例を登録した。性別は男性9例、女性9例で、平均年齢は55歳であった。肝内結石に対して行われた術式は、葉切除が8例、区域切除が8例、区域+亜区域切除が1例であり、8例に胆道再建が付加された。

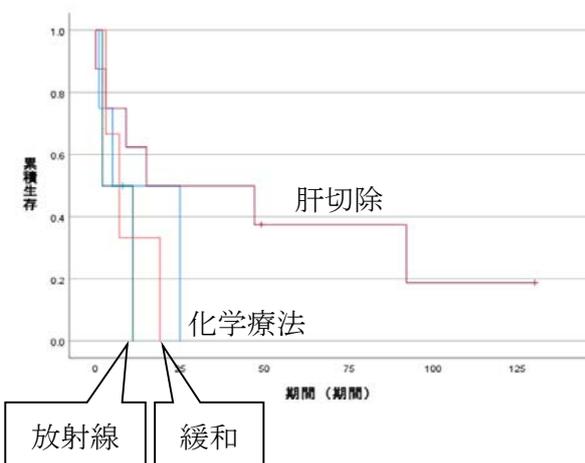
肝切除時の病理所見では、切除肝の病理所見で胆管癌0例、Bi1IN6例、IPNB1例で

あった。また、肝切除面の病理所見では、胆管癌 0 例、BiIIN5 例、IPNB1 例であった。

術後のフォローアップではモダリティは造影 CT が 10 例と最多であり、腫瘍マーカーが 9 例と次いで多かった。また検査の間隔は 5 例が 6 か月ごとに行い、3 か月と 12 か月が 2 例であった。

肝内結石症に対する肝切除術から異時性胆管癌の診断までの期間は中央値 163 か月（19～616 か月）であった。診断のきっかけとなった所見は、臨床症状および画像所見がそれぞれ 10 例であった。臨床症状では疼痛が 5 例、発熱が 4 例、黄疸が 3 例であった。また画像モダリティでは造影 CT が 7 例と最多であり、腹部超音波が 2 例、MRI/MRCP と PTC、PET/CT がそれぞれ 1 例であった。診断に有用なモダリティとしても造影 CT が 15 例中 14 例（93.3%）と最も診断能が高かった。

異時性胆管癌の治療は、9 例に手術が施行され、化学療法 4 例、放射線治療 2 例、放射線化学療法 1 例、緩和治療 3 例であった。治療法別の成績を見ると各治療モダリティでの有意差は見られなかったが、肝切除術が最も長期生存を得られていた（図）。転帰に関して、14 例が死亡し、8 例は胆道癌が死因であった。生存期間中央値は 11 か月（0～130 か月）であった。



D. 考察

肝内結石症に対する肝切除後に発生した異時性胆管癌の特徴と治療成績について解析した。異時性胆管癌の診断は造影 CT が最も有用であった。肝切除術から胆管癌発生までの中央値は 163 か月と長期であった。また、いったん発癌するとその予後は不良であった。有意差はなかったが、肝切除術が長期生存を見込める唯一の治療であり、肝内結石症に対するフォローアップに際しては常に発癌を念頭に置き、かつ長期間フォローの重要性が示唆された。

E. 結論

肝内結石の重要な合併症である胆管癌は長期間経過してから発生することもあり、肝内結石症に対するフォローアップに際しては常に発癌を念頭に置き、かつ長期間フォローが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

鈴木裕, 森俊幸, 阪本良弘. 登録 18 年後の多施設コホート調査からみた肝内結石症の長期予後と異時性肝内胆管癌発生の解析, 第 58 回日本胆道学会学術集会, 横浜, 2022 年 10 月 13 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

二次性肝内結石症における治療モダリティ別の短期・長期成績

研究協力者 鈴木 裕 杏林大学医学部消化器・一般外科 准教授
研究協力者 森 俊幸 佼成病院 外科
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
研究協力者 露口 利夫 千葉県立佐原病院 院長
研究協力者 島谷 昌明 関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科 教授
研究協力者 藤澤 聡郎 順天堂大学消化器内科 先任准教授
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 教授

研究要旨：二次性肝内結石症の治療に関して、その成績、とくに長期成績はいまだ不明である。本研究の目的は、二次性肝内結石の治療モダリティ別の短期・長期成績を解析し、二次性肝内結石症の適切な取扱いを検討することにある。対象は2017年に行われた全国調査の登録症例354例のうち、二次性肝内結石症例171例。胆道再建の原因疾患は先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常が多かった。治療法は内科的治療、とくにバルーンERCが中心であった。しかしながら、内科的治療は外科的治療に比べ結石遺残や結石再発が多い傾向であった。経過中の胆道狭窄や拡張は結石再発や胆管炎の危険因子であり、これらに対する治療が重要である。肝内結石症に対しては低侵襲な内視鏡的治療を第一選択となるが、効果不十分である場合は外科的治療との併用も検討すべきである。

共同研究者

杉山晴俊（千葉大学消化器内科）

A. 研究目的

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

B. 研究方法

対象は2017年に行われた全国調査の登録症例354例（2016年の1年間に肝内結石症で通院歴のある症例）のうち、二次性肝内結石症例171例。

本研究は診療録ベースの後ろ向きコホート調査である。対象症例保有施設に対して調査票を送付し、回答された調査票をもとに二次性肝内結石症におけるモダリティ別の治療成績を解析する。

（倫理面への配慮）

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会）および、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針臨

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

C. 研究結果

対象症例 171 例のうち 128 例 (74.9%) に回答を得、解析対象とした。

胆道再建の原因となる疾患は先天性胆道拡張症が 34 例で最多であり、膵・胆管合流異常が 29 例であった (表 1)。

表 1. 胆道再建の原因疾患

原因疾患	症例数
先天性胆道拡張症	34
膵・胆管合流異常	29
膵癌	14
肝外胆管癌	14
乳頭部癌	12
IPMN	12
総胆管結石	11
胆嚢癌	4
P-NEN	4
先天性胆道閉鎖症	3
その他	18

治療に関してみると、51 例 (39.8%) に胆道ドレナージが行われていた。最多は EBD で 30 例 (23.4%)、次いで ENBD12 例 (9.4%)、PTBD9 例 (7.0%) であった。結石に対しては 110 例 (85.9%) に治療が行われており、97 例 (88.2%) に内科的治療、16 例 (14.5%) に外科的治療が行われていた (3 例に内科的治療、外科的治療の両方)。その内訳をみると内科的治療ではバルーン ERC が、外科的治療では系統的肝切除術が最多であった (表 2)。

表 2. 治療法の内訳

治療法	症例数
内科的治療 (97 例)	
バルーン ERC	77 例
ERC	12 例
PTCSL	4 例
術後胆道鏡	3 例
POCS	2 例
外科的治療 (16 例)	
系統的肝切除術	12 例
胆管空腸再吻合術	7 例

内科的治療の詳細を検討した。治療回数を見ると、1 回が 51 例 (52.6%) と最多であり続いて 2 回が 25 例 (25.8%)、3 回以上が 17 例 (17.5%) であった。碎石は 24 例 (24.7%) で行われており、最多は EML の 19 例であった。また採石はバルーン採石が 32 例 (33.0%)、バスケット採石が 13 例 (13.4%)、バルーンとバスケットの両方が 20 例 (20.6%) であった。狭窄に対する処置はバルーン拡張が 30 例 (30.9%) と最多であり、次いでバルーン拡張+3 か月以上のステント留置の 15 例 (15.5%) であった。

肝切除術、ERC、およびバルーン ERC の成績を検討してみると、結石遺残率は肝切除術よりも ERC やバルーン ERC が高く、結石再発率は肝切除術予知バルーン ERC が若干

高い傾向であった (表 3)。

表 3. 治療法別の成績

治療法	結石遺残
肝切除術	0% (0 / 7)
ERC	79% (11 / 14)
バルーン ERC	24% (18 / 75)
結石再発	
肝切除術	14% (1 / 7)
ERC	0% (0 / 3)
バルーン ERC	19% (11 / 57)

経過観察中の狭窄と拡張の有無と合併症を検討した。経過中の胆道狭窄と胆道拡張はいずれも再発や胆管炎発症の有意な危険因子であった (表 4、5)。

表 4. 胆道狭窄と合併症

	5年発症率		P 値
	狭窄なし	狭窄あり	
再発	17.8%	67.3%	<0.001
胆管炎	8.6%	55.1%	<0.001
胆道癌	0%	5%	0.273

狭窄に対する拡張法はバルーン拡張 (30例) とバルーン拡張+ステント留置3か月以上 (15例) が多く行われていた。処置法別の成績をみると、バルーン拡張による狭窄解除率は43.3% (13例/30例) であり、バルーン+ステント3か月以上留置でも53.3% (8例/15例) であった。

表 5. 胆道拡張と合併症

	5年発症率		P 値
	拡張なし	拡張あり	
再発	6.4%	55.7%	<0.001
胆管炎	0%	45.0%	<0.001
胆道癌	0%	2.1%	0.298

また、経過観察中の肝萎縮と発癌の関係を検討すると、肝萎縮例は非萎縮例よりも有意に胆管癌の発症率が高いことが分かっ

た (11.1% vs 0%, p=0.001)。

D. 考察

近年増加している二次性肝内結石のモダリティ別の治療成績について解析した。胆道再建の原因となる疾患は先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常を多く認めた。先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常は二次性肝内結石症の発症リスクが高く、長期フォローアップが必要と考えられた。

治療に関しては内科的治療、とくに内視鏡的治療が中心であった。腸管再建後の発症であるため、バルーン ERC が最も多く行われていた。一方、外科的治療はその多くに対して系統的肝切除術が行われていた。内視鏡治療は外科的治療に比較して結石遺残率と再発率が多い傾向にあった。さらに、経過中の胆道狭窄と胆道拡張は胆汁うっ滞の原因となり、結石再発と胆管炎発症の有意な危険因子であった。内科的治療での狭窄処置ではバルーン拡張およびバルーン拡張+ステント留置3か月以上でも拡張解除効果はおおよそ半数であり、十分な効果は得られていなかった。

E. 結論

肝内結石症に対する治療では結石除去のみでなく胆道狭窄や拡張に対する治療が重要である。低侵襲な内視鏡的治療を第一選択となるが、効果不十分である場合は外科的治療との併用も検討すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表

鈴木裕, 森俊幸, 阪本良弘. 登録18年後の多施設コホート調査からみた肝内

結石症の長期予後と異時性肝内胆管癌
発生の解析，第 58 回日本胆道学会学術
集会，横浜，2022 年 10 月 13 日．

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

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

免疫チェックポイント阻害薬による irAE 胆管炎の実態調査

研究協力者 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 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

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

共同研究者
川上 尚人 (近畿大学)

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

胆道系酵素の上昇 (ALP/AST>3)

閉塞のない肝外胆管拡張

びまん性の肝外胆管壁肥厚

除外基準としては、オプトアウトにより、拒否された症例とする。研究の方法としては、一次調査と二次調査に分けて実施す

る。一次調査は irAE 胆管炎の症例数を把握するためのアンケート調査であり、郵送にてアンケート用紙を調査実施施設に送付し調査票を京都大学で回収する。二次調査は、一次調査で irAE 胆管炎の症例を有していた施設においてのみ行う個別の症例調査である。調査用紙を各研究施設に送付し、対象者の患者診療情報(年齢、性別、治療薬剤、発症前後の血液検査成績(血算、血液像、TP、Alb、AST、ALT、ALP、T-Bil、D-Bil、 γ GTP、AMY、BUN、Cre、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA、HCV 抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、IgG4、抗核抗体)、画像所見、治療経過、転帰)を集積する。さらに肝もしくは胆管病理組織プレパラートを集積し、病理組織像を評価および解析を行う。また、病理学的評価に関しては、倉敷中央病院病理診断科による評価を行う。主要評価項目は irAE 胆管炎の採血データや画像所見、病理組織像の特徴、副次的な評価項目を治療経過や予後を明らかにすることとし、横断的に irAE 胆管炎の臨床像を解析することを目指す。

(倫理面への配慮)

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会)および、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正)に従って本研究を実施する。各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管する。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報を保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルもパスワードによる暗号化という二重のブロックで管理する。さらに、本研究専用のコンピュータは本研究専用とし、他のデータは入力しない。また、指紋認証装置を導

入し、特定された個人しか起動できないようにする。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行う。

C. 研究結果

令和4年4月より一次調査を行なった。一次調査の対象施設125施設中、90施設(72%)から返答があり、そのうち56施設で合計123例の irAE 胆管炎と思われる症例を有していることが判明した。52施設が二次調査へ参加することとなった。一次調査を踏まえ、ワーキンググループメンバーを増員した。二次調査参加施設を京都大学での中央一括審査等の倫理申請手続を行なった。令和5年1月より、二次調査を開始しており、症例集積中である。

D. 考察

進捗状況はおおむね予定通りである。今後は、二次調査を進め症例を集積していく。

E. 結論

次年度は二次調査を完了し、解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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の新規診断マーカーの有用性
- 「疾患レジストリを利用した原発性硬化性胆管炎の病態・自然経過・
予後因子の解明」の付随研究-

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 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

原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; PSC) は原因不明の難治性慢性肝内胆汁うっ滞性肝疾患であるが、診断に特異的な検査所見はなく、臨床経過や画像所見から総合的に診断されているのが現状である。自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、IgG4 関連硬化性胆管炎、胆管癌、結石などによる二次性胆管炎との鑑別に苦慮することが少なくないことが問題であり、診断に有用な新規バイオマーカーが切望されている。研究班の班員より PSC で高率に陽性となる抗 X 抗体を発見した。同抗体について京都大学に通院している PSC 症例の血液試料で検討したデータでは約 90%の症例において陽性であり、PSC の診断においても非常に有用であると考え (論文投稿中)。本研究では、他研究「疾患レジストリを利用した原発性硬化性胆管炎の病態・自然経過・予後因子の解明」で収集した血液検体、臨床情報を二次利用し、PSC 診断における抗 X 抗体の感度、特異度を検証する。特異的な診断マーカーとして PSC の診断基準に記載されることを目標としている。

A. 研究目的

「疾患レジストリを利用した原発性硬化性胆管炎の病態・自然経過・予後因子の解明:RADDAR-J [13]」登録症例の臨床情報、バイオレポジトリに保存されている血清を用い、PSC と診断されている症例における抗 X 抗体の感度、特異度を検証する。

B. 研究方法

研究デザインは多機関共同後ろ向き観察研究である。「疾患レジストリを利用した原発性硬化性胆管炎の病態・自然経過・予後因子の解明」で収集された血液試料・保管された臨床情報を二次利用する。コントロール群として「自己免疫疾患におけ

る抗原の同定」、「IgG4 関連疾患における疾患関連遺伝子の解析」「愛媛県における肝疾患実態調査」、「原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の疾患活動性と治療反応;血中上皮マーカーを用いた解析」に登録された自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、IgG4 関連硬化性胆管炎の症例、京都大学医学部附属病院クリニカルバイオリソースセンターに保存された胆管癌患者の血液試料、病名情報を二次利用する。「

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (厚生労働省、令和 3 年 3 月 23 日)」を遵守する。すべての研究者は、研究対象者の人権、福祉および安全性を

最大限に確保するよう努力する。仮名化 ID を付与された試料・情報を受領し、個人を特定しうる対応表は受領しない。

「疾患レジストリを利用した原発性硬化性胆管炎の病態・自然経過・予後因子の解明」の二次利用について、本研究の開始前に研究の実施計画（概要）とオプトアウトについての情報を京都大学消化器内科ホームページ（<https://gastro.kuhp.kyoto-u.ac.jp>）に掲載する。「自己免疫疾患における抗原の同定」、「IgG4 関連疾患における疾患関連遺伝子の解析」、「愛媛県における肝疾患実態調査」、「原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の疾患活動性と治療反応；血中上皮マーカーを用いた解析」「クリニカルバイオリソースセンター」に登録された病名情報、血液試料の二次利用については、京都大学医学部附属病院の情報公開ページ（<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/research/disclosure.html>）に掲載する。

本研究の根拠、利益、不利益性、費用負担がないこと、参加拒否が自由であることを記載し、質問の場合、拒否の機会保障を設けることで研究による同意得たものとする。

本研究の実施にあたり、京都大学医の倫理委員会による承認を得ている。（倫理委員会承認番 R3344）

C. 研究結果

現在、血液検体を収集できた症例の抗 X 抗体価を測定中である。また PSC 症例の臨床情報と上記抗体価の照合を行っている最中である。

D. 考察

令和 5 年度中に論文化を予定している。

E. 結論

未定

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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

小児期の門脈血行異常症に関する調査研究（門脈血行異常症分科会）
Fontan 関連肝疾患における酸化ストレスの関与についての病理学的検討

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
研究分担者 大藤 さとこ 大阪公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の取り組みとして、門脈血行異常症の1つである Fontan 関連肝疾患（FALD）の実態解明を目指し、疫学調査や臨床病理学的検討を行ってきた。

我々は FALD の肝疾患の病態を明らかにする目的で、肝生検組織を対象に病理学的検討を進めている。FALD の多くの症例で、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の結果、肝細胞の核に一致して種々の程度に 8-OHdG が肝細胞発現していることを報告した。さらに、これらの免疫組織化学的の結果について画像解析を行い、FALD の肝臓における酸化ストレスの状態を客観的に評価した。研究方法は、DAB 発色した免疫組織化学標本のデジタル画像（200 倍）を作成し、画像解析ソフト WinROOF を用いて 8-OHdG の発現総面積を症例毎に求めた。その結果、FALD の肝細胞の 8-OHdG の発現面積は、対照症例に比べ高値を示し、かつ、その発現強度は症例により大きく異なった。

FALD の症例の中には肝臓が高酸化ストレス状態にあり、その状態は症例により大きく異なることが確認された。今後、症例間の酸化ストレス発現強度の違いの成因や酸化ストレス発現とうっ血性肝病変の組織学的関連について解明を進める予定である。

A. 研究目的

研究目的は、うっ血性肝疾患である Budd-Chiari 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。

Fontan 術は先天性心疾患に行われる手術である。術後数年から数十年の経過を経て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とが報告されて、Fontan 関連肝疾患（FALD）と称されている。FALD の肝障害の病態について不明な点が多い。我々は FALD の病態解析を酸化ストレスの視点から試みてきた。

FALD の肝生検組織を対象に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索を行った結果、肝細胞に種々の程度に 8OHdG の発現

が観察されたことを報告した。さらに、これらの結果を画像解析ソフトを用いて解析した。

B. 研究方法

対象症例は、8-OHdG の免疫組織化学的検討を行った FALD の針肝生検組織の 22 検体並びに対照として大腸癌肝転移に対する肝切除症例の非癌組織の 4 検体である。なお用いた抗体は抗 8-OHdG 抗体（クローン N45.1；希釈倍率 1:40）である。8-OHdG の免疫組織化学を行い DAB 発色した標本のデジタル画像（200 倍）を対象に画像解析ソフト WinROOF を用いて解析した。DAB 発色部位に疑似カラーを設定し、発色細胞の抽出を行い、発色総面積、すなわち 8-OHdG 発現総面積を症例毎に求めた。

（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。

C. 研究結果

1. FALD 症例 21 例の針肝生検肝の病理組織学的検討の結果、うっ血肝、うっ血性肝線維症、うっ血性肝硬変にいたる様々な程度のうっ血と肝線維化の進行が観察された。
2. 肝組織における 8-OHdG の発現状態

1) 8-OHdG の発現は肝細胞の核に一致して見られた。FALD の症例の 8-OHdG の発現例を図 1 に示す。（図 1 A: 強発現例、図 1 B: 弱発現例）

2) 肝組織における 8-OHdG の発現の結果

FALD ならびに対照の各症例の肝組織における 8-OHdG の発現面積を症例毎に示す（図 2）。FALD の肝細胞の 8-OHdG の発現面積は症例により大きく異なった。対照症例の 8-OHdG の発現面積はいずれの症例も低値を示した。

3) FALD 症例 (FALD 群) と対照症例 (対照群) の肝組織の 8-OHdG の発現面積の比較

8-OHdG の発現面積の平均は、FALD 群では、 998.9 ± 1154.66 、対照群では 59.73 ± 55.94 であり、FALD 群は対照群に比して 8-OHdG の発現が高度であった（図 3）。

D. 考察

今回の FALD の肝細胞の 8-OHdG の発現状態は症例により大きく異なり、低発現症例から高発現症例まで多様であった。対照肝の 8-OHdG の発現状態は明らかに弱く、FALD の肝細胞が高酸化ストレス状態にあることが客観的に確認された。

8-OHdG は酸化ストレスマーカーであり、活性酸素種に DNA が酸化損傷を受けて生成される物質である。酸化ストレスの亢進は、細胞の代謝障害を惹起することが知られ、がんの発生要因ともみなされている。FALD の症例の中には肝臓が高酸化ストレス状態にある症例の存在が確認された。FALD 肝の酸化ストレスと肝障害の病態ならびに肝発癌との関連についての解明は今後の課題である。

E. 結論

我々の検討により FALD の肝病態に酸化ストレスの関与が確認され、かつ酸化スト

レス発現強度の症例間の違いが明確になった。症例間の酸化ストレスの発現違いが何に起因するのか、その病態は不明であり、検討すべき課題である。今後より多くの FALD 症例について臨床病理学的検討を行い、酸化ストレスの視点から FALD の病態の解明を試みたい。

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) 徳原 大介, 江原 英治, 趙 有季, 山本 晃, 磯浦 喜晴, 義之 愛子, 草野 弘宣, 水落 建輝, 桑江 優子, 木岡 清英, 村上 洋介 【小児期発症慢性肝疾患における移行期医療の現状と課題-小児と成人のダイアログ-】 FALD(Fontan-associated liver disease) Fontan-associated liver disease (FALD)を中心とした Fontan 術後消化器合併症における多科連携の重要性. 肝胆膵 2021;82(3)(0389-4991):441-449.

2. 学会発表

1) 入江理恵、坂元亨宇、草野弘宣、鹿毛政義、徳原大介、乾 あやの、考藤達哉. うっ血肝の肝生検における肝線維化評価法確立にむけた検討の臨床疫学特性の検討. 日本消化器関連学会週間 (JDDW 2022) 福岡 2022 年 10 月 27 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 FALD 例の肝細胞の 8-OHdG 発現状態

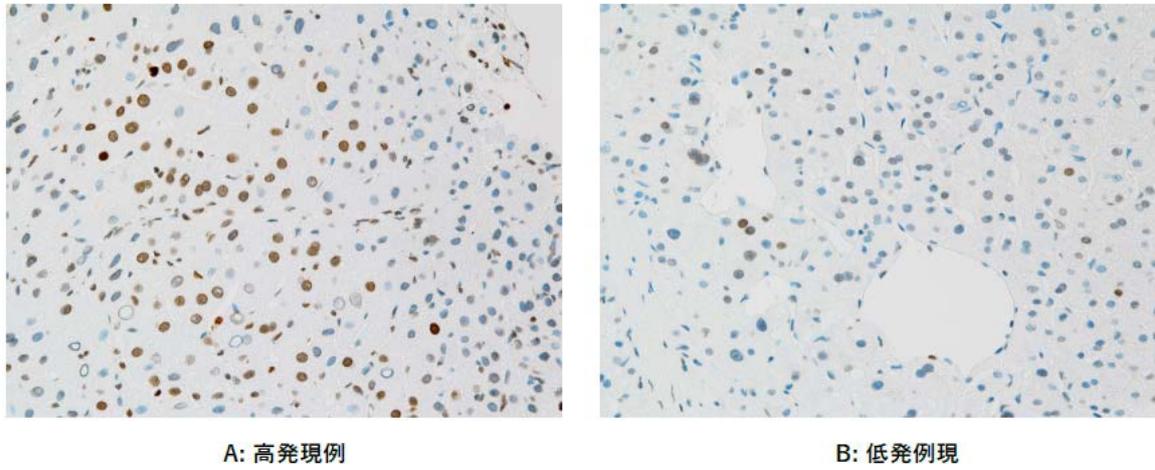


図2 FALD 例と対照例、夫々の肝組織の 8-OHdG 発現面積

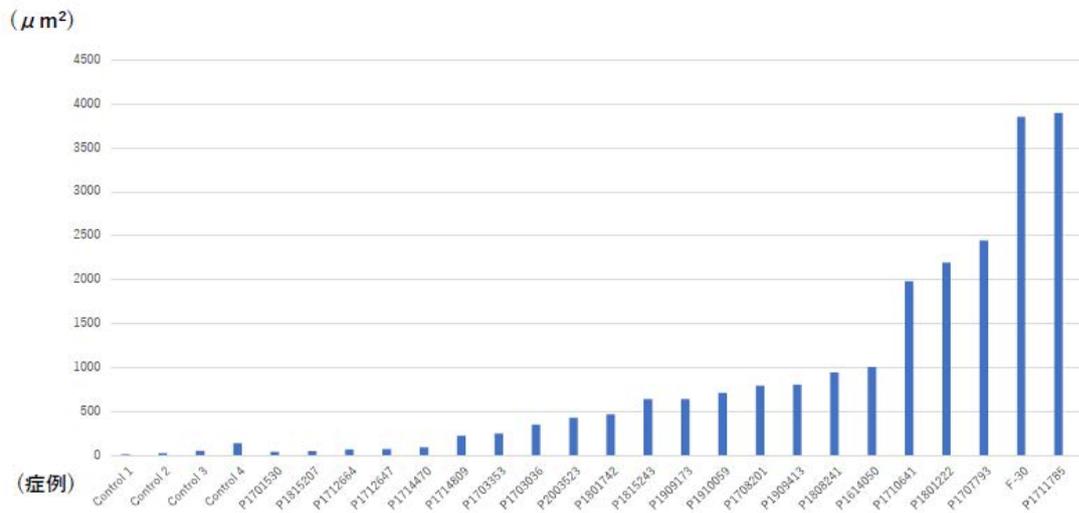
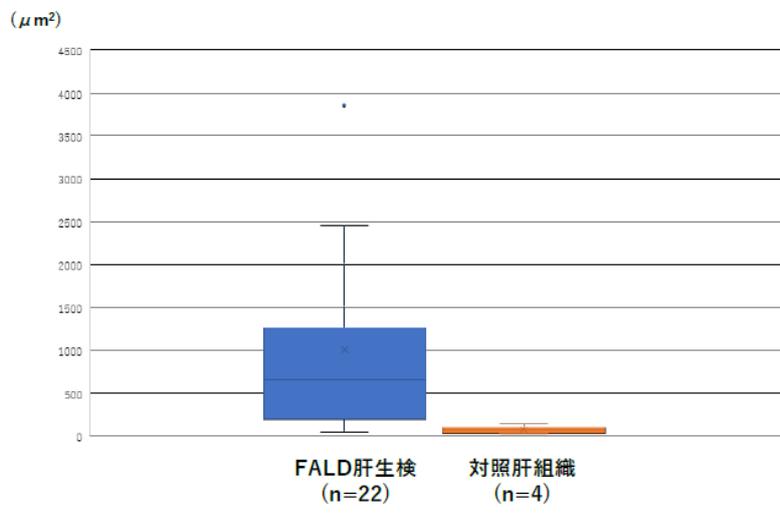


図3 FALD例と対照例の肝の8-OHdG発現面積の比較



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

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。さらに門脈血行異常症診療ガイドライン改定作業を見据えて、海外のガイドラインの状況をデータベースサーチにより調査した。

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）への参加施設拡大については、日本小児脾臓・門脈研究会からの働きかけで新たに7施設の参加意向が確認された。今回のデータベースサーチでは、フランスおよびメキシコのガイドライン、The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) による consensus statement が抽出された。これらのガイドラインでは項目により小児と成人との記述が独立して併記されていることが、現行の門脈血行異常症診療ガイドラインとは異なる点だった。またフランスのガイドラインでは移行期医療についての言及がなされていた。

海外のガイドライン状況調査より、小児領域からみた肝外門脈閉塞症に関するガイドライン改訂においては、1) 項目 (CQ) に応じて、成人と小児との記述を分割する、2) フランスのガイドラインのような移行期に関する記述、などが望ましいと考えられた。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、研究を継続する予定である。

A. 研究目的

小児期発症の門脈血行異常症の3疾患（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）のうち、特に小児で診療する機会が多い肝外門脈閉塞症を中心に、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、定点モニタリング）の悉皆性を向上させることと、海外のガイドラインの状況をデータベースサーチによ

り調査することで、より実態に即した門脈血行異常症診療ガイドライン改定作業へとつなげることを目的とした。

B. 研究方法

定点モニタリングの悉皆性向上については「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。

データベースサーチでは、PubMed でキーワード「extrahepatic portal vein obstruction」「portal cavernoma」

「children」を用いて検索し、ガイドライン論文を抽出した。

(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、実施する。

C. 研究結果

定点モニタリングの参加施設拡大については、7施設の参加意向が確認され、各施設で必要な倫理的手続きを進めていくこととなった

ガイドラインとして以下の3点が抽出された。それぞれの構成とともに示す

1. Vascular liver diseases: Position paper(s) from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER). Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Sep;44(4):407-409.

ガイドラインの構成

Portal cavernoma or chronic non cirrhotic extrahepatic portal vein obstruction

What are the manifestations and how can we perform the diagnosis?	What are the manifestations?	In adults In children
	What complications can occur? How is the diagnosis obtained?	
What treatments are available for chronic non cirrhotic extrahepatic portal vein obstruction?	Anticoagulation	In adults In children
	How can portal hypertension-related complications be managed?	In adults In children
	How should portal cavernoma cholangiopathy be managed?	In adults In children
	When to perform surgery?	In adults In children

2. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. Liver Int. 2006 Jun;26(5):512-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01269.x.

Consensus statementの構成

Terminology			
prevalence			In children In adults
etiology			In children In adults
pathology			
clinical presentation and natural history			
EHPVO and pregnancy			
Hemodynamic studies in EHPVO			
diagnosis			
management	variceal bleeding	endoscopic therapies shunt surgery	
	anti-coagulants		recent EHPVO chronic EHPVO
	special situations	hypersplenism portal biliopathy	

3. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. Ann Hepatol. 2013 Jan-Feb;12 Suppl 1:S3-S24. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31403-6.

ガイドラインの構成

GENERAL INFORMATION, CAUSES AND DIAGNOSIS	INTRODUCTION NON-ENDOSCOPIC DIAGNOSIS ENDOSCOPIC DIAGNOSIS
TREATMENT	PRIMARY PROPHYLAXIS CONTROL OF ACUTE VARICEAL BLEEDING SECONDARY PROPHYLAXIS MANAGEMENT OF GASTRIC AND DUODENAL VARICES
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE CLINICAL COMPLICATIONS OF EHPVO IN CHILDREN	SECONDARY HYPERSPLENISM HEPATOPULMONARY SYNDROME PORTOPULMONARY HYPERTENSION PORTAL BILIOPATHY
SURGICAL TREATMENT FOR EHPVO	

いずれのガイドラインも項目 (CQ) に応じて、成人と小児との記述を分割されていた。また1) では移行期医療についての独立した記述があることが特徴的だった。

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。しかし、小児領域で診療される肝外門脈閉塞症と成人領域で診療される同疾患とでは、患者背景や病態が異なることが知られており、この点は現行の門脈血行異常症診療ガイドラインでも述べられている。

今回の抽出された海外のガイドラインではこの点がより明確に構成されていたことが

明らかとなった。

E. 結論

海外のガイドライン状況調査より、小児領域からみた肝外門脈閉塞症に関するガイドライン改訂においては、1) 項目 (CQ) に応じて、成人と小児との記述を分割する、2) フランスのガイドラインのような移行期に関する記述、などが望ましいと考えられた。さらに良質なガイドライン作成のために、必要な情報収集も重要である。

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

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

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

研究要旨：全国多施設共同で FALD 患者の臨床情報と検体の収集を行う研究グループ (FALD-J) と厚生労働省研究班 (代表：田中篤) との共同で、全国 FALD 患者の疫学調査を行う。FALD 患者コホートを基にした肝線維化診断法の開発、肝線維化・発がんのバイオマーカーの探索、FALD 肝生検組織を収集し、病理学的診断法の確立を目指す。これらの知見を基に診療ガイドライン作成に資することを目標とする。また FALD モデルの解析を通して肝線維化と肝がんのバイオマーカーを探索し、FALD-J 共同研究から臨床応用の可能性を評価する。FALD モデルの解析から、うっ血肝は炎症を介さずに肝臓被膜近傍優位に肝線維化を誘導すること、発がんの Initiation を受けた肝臓におけるうっ血は肝がんを Promotion することが明らかになった。同モデルでの肝線維化には Sphingosine-1-phosphate (S1P) と S1P 受容体 2 (S1PR2) が関与し、肝がん発症には類洞内皮細胞の活性化 (Capillarization) と S1P、S1PR1 が関与することを明らかにした。

共同研究者

大藤さとこ (大阪公立大学)

田中 篤 (帝京大学)

A. 研究目的

FALD モデルの解析を通して肝線維化と肝がんのバイオマーカーを探索し、FALD-J 共同研究から臨床応用の可能性を評価する。

B. 研究方法

マウス下大静脈部分結紮 (pIVCL) によるうっ血肝のモデルを樹立した。

(倫理面への配慮)

患者からの試料提供を受ける場合には、試料提供者、その家族、および同様の肝疾患患者の人権、尊厳が保護されるよう十分に配慮す

る。厚生労働省等により定められた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日)に準拠し当該研究機関の医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームド・コンセントに係わる手続きを実施し、提供試料、個人情報厳格に管理、保存する。インフォームド・コンセントおよびインフォームド・アセントは文書で説明し、文書で同意を得る。本研究の開始に先立ち、臨床研究責任医師または臨床研究分担医師は対象者および未成年の場合には親権者に対して説明文書に基づいて説明した後、対象者および親権者になることについての本人の自由意思に基づいた同意を文書により得る。解析結果の管理については、ネットワークから独立したコンピューターを使用することで、データ流出が起きないように対策を講じている。

解析結果の公表に際しては、個人情報保護を徹底する。研究参加施設における検体利用に関しては、各施設の倫理委員会において迅速に申請、承認が得られる見通しである。動物実験に関しては「動物の保護および管理に関する法律」(昭和48年法律第105号)および「実験動物の飼育及び保管に関する基準」(昭和55年総理府公示第6号)の法律および基準の他、「大学等における実験動物について」(文部科学省国際学術局長通知、文学情第141号)の通知を踏まえつつ、動物実験が有効かつ適切に行われるよう配慮する。当該研究機関の動物実験倫理委員会に申請し、承認を得た後に実施する。遺伝子組換え実験においては「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(平成15年法律第97号)を遵守する。

C. 研究結果

pIVCL 後 6 週の時点で肝被膜近傍に線維化を認めた。同モデルは他の肝線維化モデル (CDD 摂食 NASH モデル、胆管結紮モデル等) に比べて ALT 上昇は軽度で免疫細胞の浸潤も軽度であった。同系マウスに化学発癌剤 (Diethyl-nitrosoamine, DEN) 投与後に pIVCL を行うと、pIVCL19 週後に著明な肝腫瘍形成を認めた。DEN 投与なしでも pIVCL マウスは 52 週後に約 80% のマウスで肝腫瘍形成を認めた。同モデルでの肝線維化には Sphingosine-1-phosphate (S1P) と S1P 受容体 2 (S1PR2) が関与し、肝がん発症には類洞内皮細胞の活性化

(Capillarization) と S1P、S1PR1 が関与することを明らかにした。

D. 考察

うっ血肝は炎症を介さずに肝臓被膜近傍優位に肝線維化を誘導すること、発がんの Initiation を受けた肝臓におけるうっ血は

肝がんを Promotion することが明らかになった。

E. 結論

pIVCL マウス、DEN+pIVCL マウスは FALD の肝線維化・発がん病態を反映するモデルとして有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kawai H, Osawa Y, Matsuda 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* 2021 76(1):112-125.

2. 学会発表

1. 河合裕成, 大澤陽介, 考藤達哉. FALD の病態解明を目指した発癌機序と局在解析-うっ血肝モデルマウスを用いて. 第 58 回日本肝臓学会総会 (横浜). 2022 年 6 月 1-2 日
2. 大澤陽介, 河合裕成, 考藤達哉. うっ血肝線維化における CD44 の役割. 第 57 回日本肝臓学会総会 (札幌). 2021 年 6 月 17-18 日
3. 河合裕成, 大澤陽介, 考藤達哉. うっ血肝は末梢側優位な線維化・腫瘍形成を誘導する. 第 57 回日本肝臓学会総会 (札幌). 2021 年 6 月 17-18 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

門脈血行異常症の疾患レジストリ：定点モニタリング調査

研究分担者	大藤 さとこ	大阪公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 客員教授
研究分担者	持田 智	埼玉医科大学医学部消化器内科・肝臓内科 教授
研究分担者	古市 好宏	東京女子医科大学附属足立医療センター消化器内科 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 准教授
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	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	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：門脈血行異常症の臨床疫学特性をモニタリングするシステムとして、患者が集積する特定大規模施設を対象とした疾患レジストリ（定点モニタリング調査）を実施している。

登録対象は2016年以降に初めて門脈血行異常症と診断された患者として、診断時の臨床情報および以降2年毎の臨床情報をEDCシステムで登録中である。2019年に調査を開始し、2022年度末時点での登録数は合計161人（IPH：52人、EH0：47人、BCS：62人）である。登録患者の年齢、性別、確定診断時の症状、各種検査所見などの臨床疫学特性は、2015年に実施した全国疫学調査での集計結果と同様の結果が得られており、本システムで登録された患者の代表性は高いことが示唆される。2023年以降も登録を継続し、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患者データベースを構築する。

共同研究者	高木 忠之（福島県立医科大学消化器内視鏡先端医療支援講座）、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)、阿部 正和 (東京医科大学消化器内科)、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 (大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)、山本 晃 (大阪公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 (大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)、渕本 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)、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)、井上 淳 (東北大学病院消化器内科)、寺井 崇二、横山 純二 (新潟大学歯学総合病院消化器内科)、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)、横山 圭二 (福岡大学病院消化器内科学)、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)、矢本 真也 (静岡県立こども病院)、竹原 徹郎、疋田 隼人 (大阪大学医学部附属病院消化器内科学)、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)、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

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) の新患例を登録し、登録患者の臨床情報を 2 年毎に登録する疾患レジストリを構築し、門脈血行異常症の臨床疫学特性を継続的に検討する。

B. 研究方法

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、2022年度には合計48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、個人情報情報の漏洩、盗難、紛失が起こ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、大阪公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

2019年1月にEDCシステムが完成し、2022年度末の登録数は合計161人(IPH:52人、EHO:47人、BCS:62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:55.4歳、EHO:47.4歳、BCS:47.7歳、男性はIPH:33%、EHO:43%、BCS:60%を占めた。BMIが25.0kg/m²以上の肥満者は、IPH:11%、EHO:10%、BCS:25%であり、家庭内同病者は3疾患ともいなかった。

確定診断時の症状として(図2)、IPHは脾腫が多く(41%)、EHOは吐下血(31%)、腹痛(31%)が多かった。BCSは腹水(30%)、浮腫(24%)、肝機能異常(24%)が多かった。

確定診断時の血液検査所見を図3に示

す。BCSではビリルビン上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇、アルブミン低下、PT低下、PT-INR延長が他の2疾患よりも多かった。

確定診断時に90%以上の患者で上部内視鏡検査を実施していた(図4)。食道静脈瘤をIPH:64%、EHO:62%、BCS:64%に認め、胃静脈瘤はEHOで53%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。

確定診断時の画像所見では(図5)、脾腫をIPH:85%、EHO:70%、BCS:62%に認めた。このほか、IPHでは脾腎シャントや脾動静脈怒張、門脈血流の増加、脾静脈血流の増加を多く認めた。また、EHOでは肝内門脈血栓を25%、肝外門脈血栓を41%に認めた。BCSでは肝腫大、傍臍静脈シャント、肝表面の不整、辺縁萎縮と代償性中心腫大を他の2疾患よりも多く認めた。

確定診断時の重症度として、治療を要する重症度3以上の患者はIPH:64%、EHO:52%、BCS:62%であった(図6)。

治療内容は(表2)、IPHの55%が静脈瘤、20%は脾機能亢進症の治療を受けていた。また、EHOの47%が静脈瘤、22%が脾機能亢進症の治療を受けていた。BCSでは28%が静脈瘤、4%が脾機能亢進症、65%が狭窄・閉塞部の治療を受けていた。

D. 考察

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、2022年度にはさらに1施設を加えて、登録が軌道に乗りつつある。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わす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。

2023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、臨床疫学特性を継続的にモニタリングしていく予定である。

E. 結論

門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングするため、48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。2023年度以降も登録数の蓄積を着実に進めていく。

<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
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

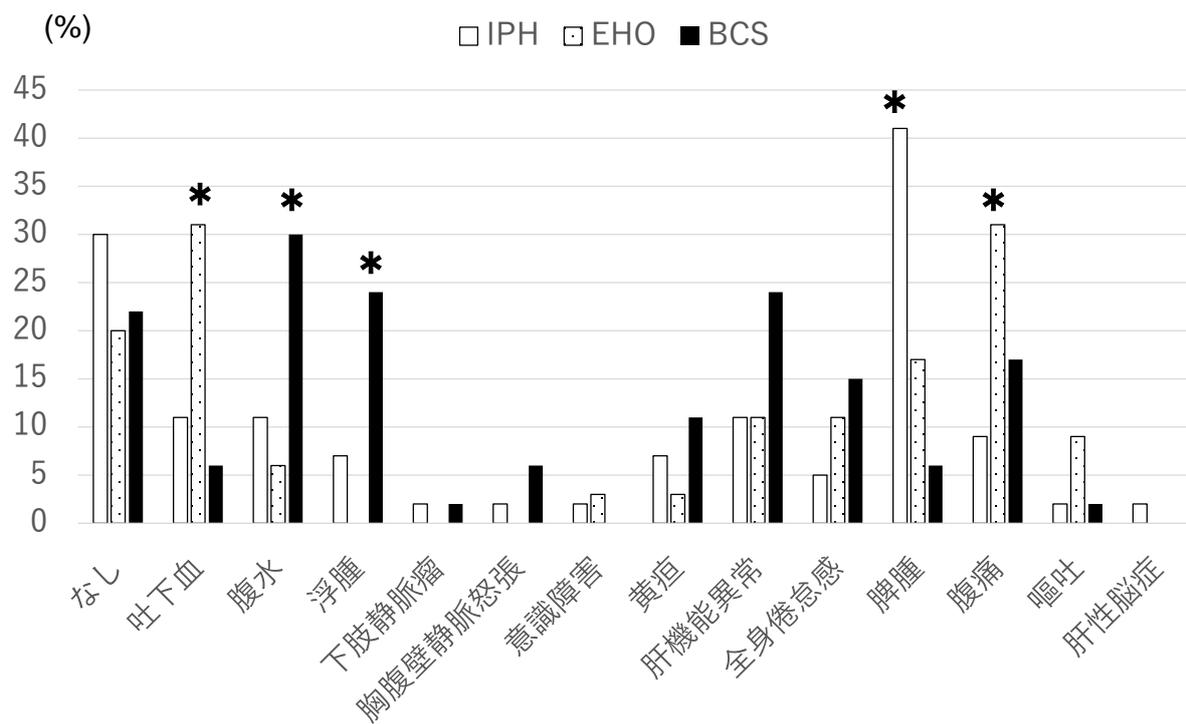
図1. 定点モニタリングシステムの登録状況



表1. 登録患者の特性

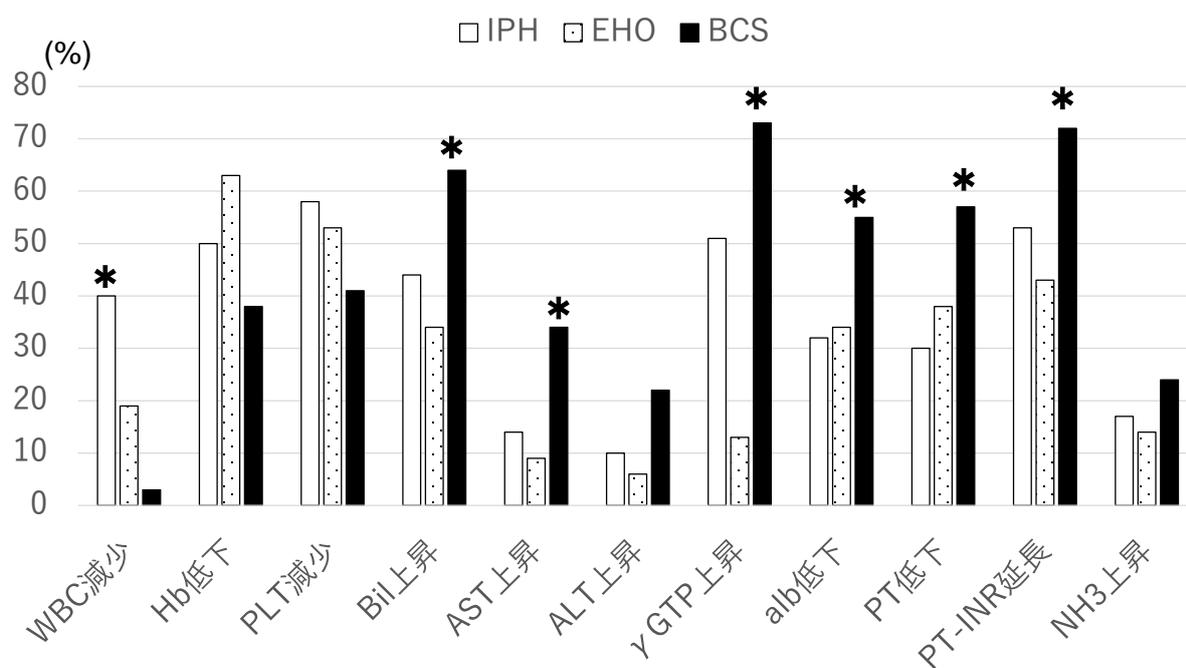
特性		IPH (N=52)	EHO (N=47)	BCS (N=62)
年齢 (歳)	平均±SD	55.4±16.5	47.4±21.3	47.7±17.5
	<20	0	25 (54%)	2 (3%)
	20-39	12 (23%)	7 (15%)	21 (34%)
	40-59	15 (29%)	9 (20%)	23 (37%)
	60+	25 (48%)	5 (11%)	16 (26%)
	欠損値		1	
性別	男性	17 (33%)	20 (43%)	37 (60%)
	欠損値		1	
BMI (kg/m ²)	平均±SD	21.7±2.9	20.1±4.3	23.2±4.5
	<18.5	7 (16%)	13 (33%)	5 (9%)
	18.5-24.9	32 (73%)	23 (58%)	38 (67%)
	25.0+	5 (11%)	4 (10%)	14 (25%)
	欠損値	8	7	5
家族内同病者	あり	0	0	0

図2. 登録患者の確定診断時の症状



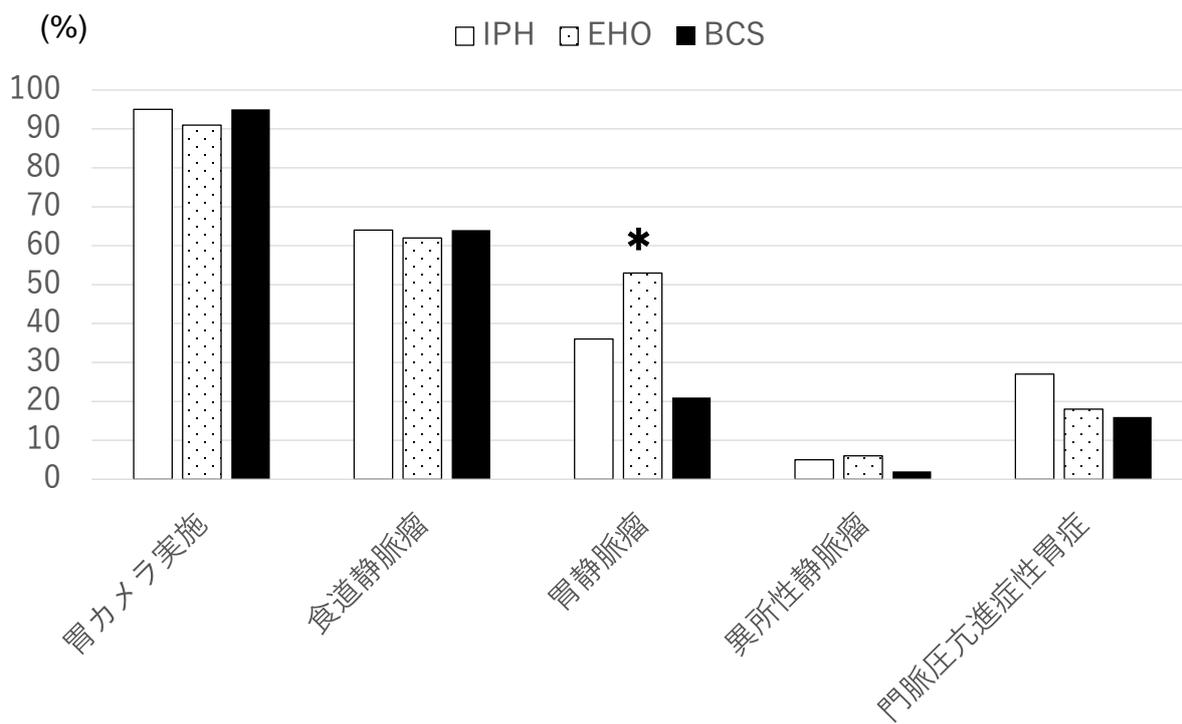
*P<0.05

図3. 登録患者の確定診断時の血液検査所見



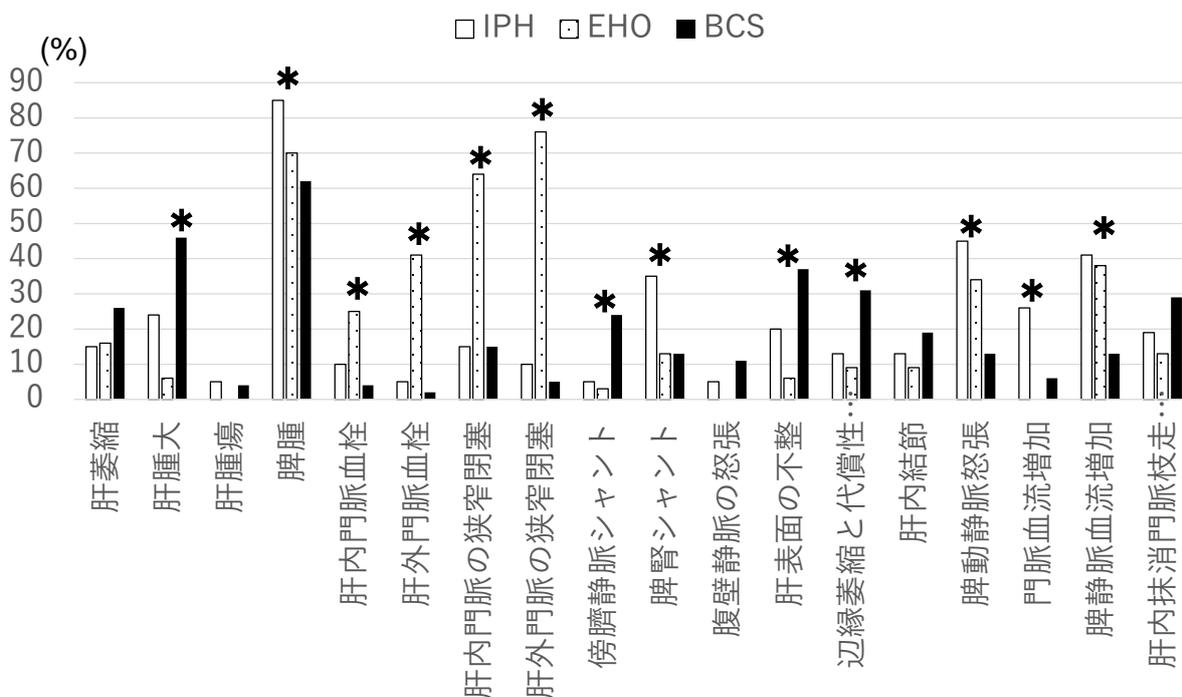
*P<0.05

図4. 登録患者の確定診断時の上部内視鏡所見



*P<0.05

図5. 登録患者の確定診断時の画像所見



*P<0.05

図6. 確定診断時の重症度

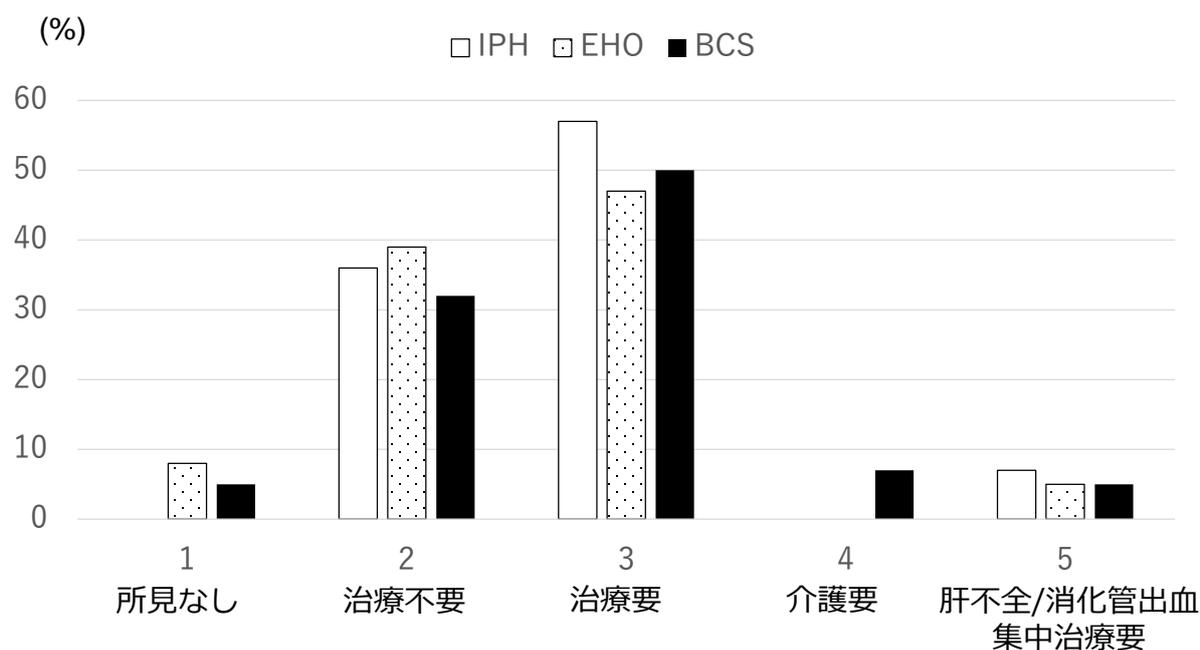


表2. 確定診断時の治療内容

治療内容		IPH (N=52)	EHO (N=47)	BCS (N=62)
静脈瘤の治療	あり	24/44 (55%)	17/36 (47%)	16/57 (28%)
内視鏡的硬化療法		13	13	7
内視鏡的結紮術		12	7	7
BRTO		4	0	1
Hassab 手術		1	2	0
血行遮断術		0	2	0
脾機能亢進症の治療	あり	9/44 (20%)	8/36 (22%)	2/57 (4%)
部分的脾動脈塞栓術		4	6	1
脾臓摘出術		5	2	1
狭窄・閉塞部の治療	あり	-	-	37/57 (65%)
バルーンカテーテル				23
ステント留置				3
用指膜破碎術				1
閉塞部穿孔術				0
直視下修復術 (体外循環使用下)				6
大静脈シャント手術				3
肝移植				5

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

Fontan 術後患者に関する全国疫学調査

研究分担者 大藤 さとこ 大阪公立大学大学院医学研究科 准教授
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 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 小木曾 智美 東京女子医科大学消化器内科 講師

研究要旨：Fontan 術後肝臓合併症（FALD、Fontan associated liver disease）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「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、報告患者数は男性 2,338 人、女性 1,811 人であった。また、二次調査で回答を得た併診率（50%）および FALD 診断率（40%）を考慮して推計した Fontan 術後患者数は 2020 年の 1 年間で 11,670 人（95%信頼区間：5,980–17,350 人）、FALD 患者数は 4,670 人（2,390–6,940 人）であった。

二次調査の情報を元に、FALD 患者と FALD 診断のない患者を比較した結果、FALD 患者は消化器内科・肝胆膵内科で診療を受けている人が多く、年齢が高い、初回 Fontan 術の年齢が高い、Glenn 術を受けていた人が少ない、低出生体重児や早産児が少ない、などの特徴があった。FALD 診断時の年齢は中央値 18.4 歳、初回 Fontan 術から FALD 診断までの経過年数は中央値が 13.6 年であった。FALD 診断の契機は γ GTP 上昇が多く（40%）、うち 44%は肝線維化も認めた。FALD 患者は、Cre 上昇、BNP 上昇、PLT 低下、Alb 低下、Bil 上昇、 γ GTP 上昇、ヒアルロン酸上昇が多かった。一方、FALD 診断のない者でも半数以上で、AST・ALT・ γ GTP・ALP 上昇を認め、FALD 可能性例の存在が示唆された。

今後、さらに詳細解析を行い、FALD の診断基準構築に向けた検討を行う予定である。

A. 研究目的

わが国における Fontan 術後肝臓合併症（FALD、Fontan associated liver disease）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（2022 年 9 月より「FALD の疫学調査・レジストリ拡充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」として継続)」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

「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。

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

ラフィー、肝組織所見、治療、受療状況、併診医療機関、現在の状況である。

（倫理面への配慮）

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

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。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 2,338 人、女性 1,811 人であった（表 1）。

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8月末日時点で154施設から返送を得て（回収率67%）、合計1,193人の二次調査票を受領した。1,193人のうち、他診療科との併診を行っている患者は50%、FALDの診断を受けている患者は40%であった。この併診率およびFALD診断率を考慮して推計したFontan術後患者数は2020年の1年間で11,670人（95%信頼区間：5,980-17,350人）、FALD患者数は4,670人（2,390-6,940人）であった（表2）。

FALD患者とFALD診断のない患者の特性を比較した（表3）。FALD患者は、消化器内科・肝胆膵内科で診療を受けている人が多く、年齢が高い、初回Fontan術の年齢が高い、Glenn術を受けていた人が少ない、低出生体重児や早産児が少ない、などの特徴があった。

FALD診断時の年齢は中央値18.4歳（図1）、初回Fontan術からFALD診断までの経過年数は中央値が13.6年であった（図2）。FALD診断の契機は γ GTP上昇が多く（40%）、うち44%は肝線維化も認めた（図3）。また、その他の多くはエコー・CT・MRIなどの画像所見によるものであった。

また、FALD患者は、FALD診断のない患者と比較して、Cre上昇、BNP上昇、PLT低下、Alb低下、Bil上昇、 γ GTP上昇、ヒアルロン酸上昇が多かった（図4）。一方、FALD診断のない者でも半数以上で、AST・ALT・ γ GTP・ALP上昇を認め、FALD可能性例の存在が示唆された。

臨床症状に関しては、FALD患者は、FALD診断のない患者と比較して、不整脈、チアノーゼ、浮腫などの心不全所見や、黄疸、肝腫大、静脈瘤、腹水、門脈血流低下、脾腫などのうっ血肝から門脈圧亢進による所

見を多く認めた（図5）。

肝がんを報告した7人の特徴として（表4）、うち5人はFALD診断年齢やFALD診断の契機から判断すると、肝疾患が進展した段階でFALDの診断を受けていた可能性が示唆された。

D. 考察

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）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・肝がんへ進展した状態で発見されることもある。実際、本研究においても肝がんを報告した症例を認め、肝がん症例の多くは肝疾患が進展した段階でFALDの診断を受けていた可能性が示唆された。

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。また、本研究では、FALD診断を受けていない患者においても、肝機能異常を呈する症例が半数近くを占めていたことから、FALD可能性例の存在が示唆される。

従って、本全国疫学調査で得られた情報を元に、FALDの全体像を把握するのみならず、今後、最適な診断基準の構築や診療・治療ガイドラインを描いて行く必要がある。

E. 結論

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し、わが国におけるFontan術後患者数、FALD患者数を推計し、FALD患者の臨床疫学特性を示した。今後、FALD診断基準の構築に向け

た検討を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 2018年～2020年におけるFontan術後患者の報告患者数（一次調査）

施設名	施設数					報告患者数（2018-2020）			報告患者数（2020）		
	対象	調査	抽出率	回収	回収率	合計	男性	女性	合計	男性	女性
大学医学部付属病院	567	567	100.0%	320	56.4%	2000	1135	865	1465	832	633
500床以上の一般病院	897	897	100.0%	451	50.3%	1353	763	590	1098	610	488
400～500床の一般病院	881	702	79.7%	332	47.3%	115	68	47	107	62	45
300～399床の一般病院	1357	543	40.0%	239	44.0%	76	43	33	71	38	33
200～299床の一般病院	1231	250	20.3%	112	44.8%	1400	845	555	549	332	217
100～199床の一般病院	3337	406	12.2%	139	34.2%	119	57	62	113	55	58
99床以下の一般病院	2848	148	5.2%	50	33.8%	2	0	2	2	0	2
特別階層病院	44	44	100.0%	24	54.5%	985	549	436	744	409	335
合計	11162	3557	31.9%	1667	46.9%	6050	3460	2590	4149	2338	1811

表2. 2018年～2020年におけるFontan術後患者数およびFALD患者数の推計

	2018-2020	2020
Estimated number of cases after Fontan surgery	28290	15550
Proportion of cases who treated at two or more departments		50%
Corrected number of cases after Fontan surgery (95% CI)	21220 (5240-37200)	11670 (5980-17350)
Proportion of cases who diagnosed as Fontan associated liver diseases		40%
Estimated number of cases with Fontan associated liver diseases (95% CI)	8490 (1500-14880)	4670 (2390-6940)

表3. FALD患者とFALDの診断のない患者の特性比較

	FALD (N=477)	Non-FALD (N=716)	P
年齢（歳） 中央値（範囲）	22 (2-56)	14 (1-49)	<0.01
Fontan手術時の年齢（歳）	3.4 (0-41.4)	2.8 (0.2-39.8)	<0.01
男性	55%	53%	0.52
先天性心疾患の家族歴あり	1%	2%	0.61
Glenn手術あり	73%	86%	<0.01
Glenn手術時の年齢（歳）	1.3 (0.2-41.0)	0.9 (0-29.3)	<0.01
出生時体重<2500g	14%	20%	0.02
在胎週数<37W	6%	10%	0.04

図1. FALD 診断時の年齢：中央値 18.4 歳（範囲：0-56.1 歳）

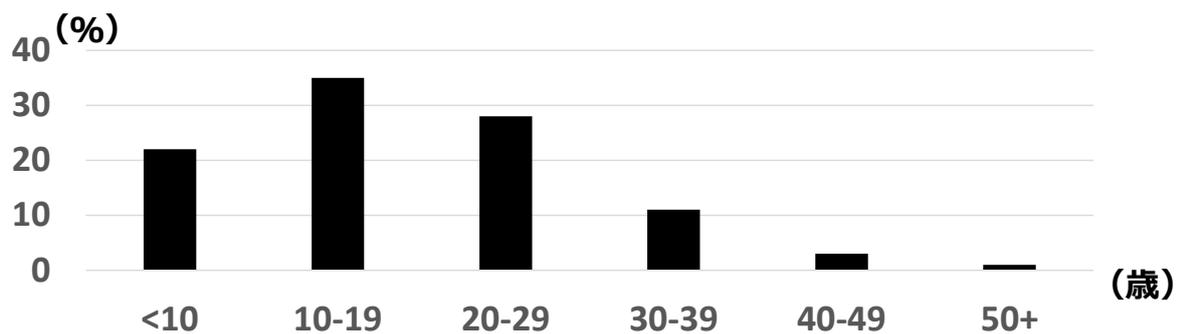


図2. Fontan 術から FALD 診断までの期間：中央値 13.6 年（範囲：0-35.6 年）

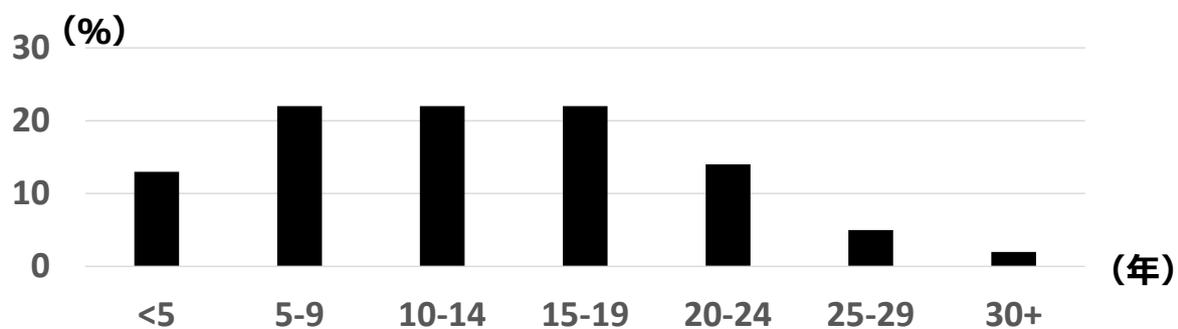


図3. FALD 診断の契機

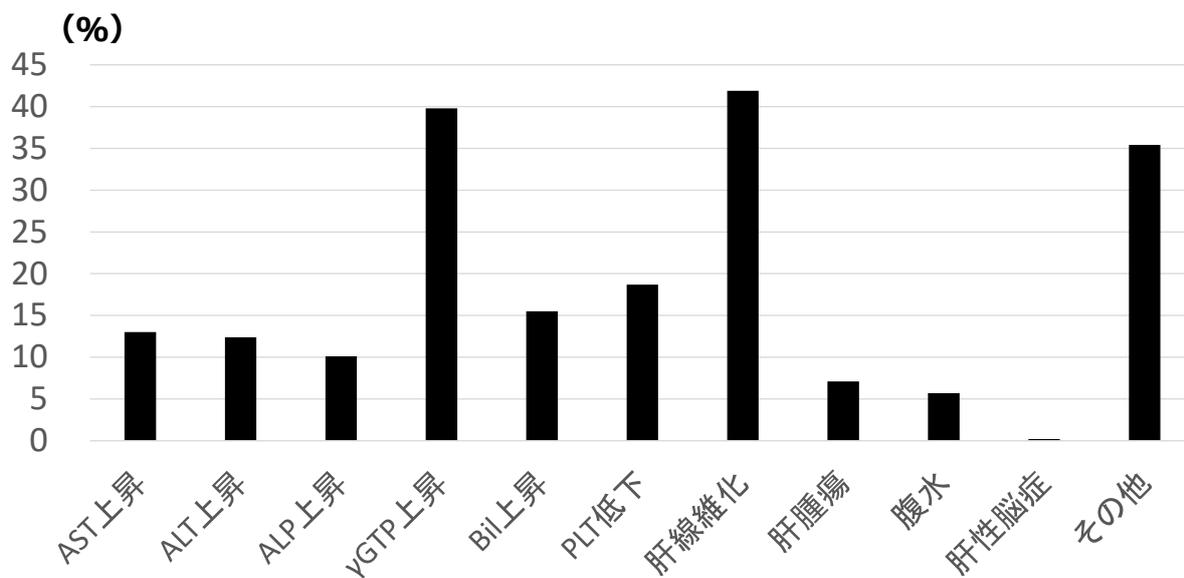


図4. FALD患者とFALD診断のない患者での血液検査所見の比較

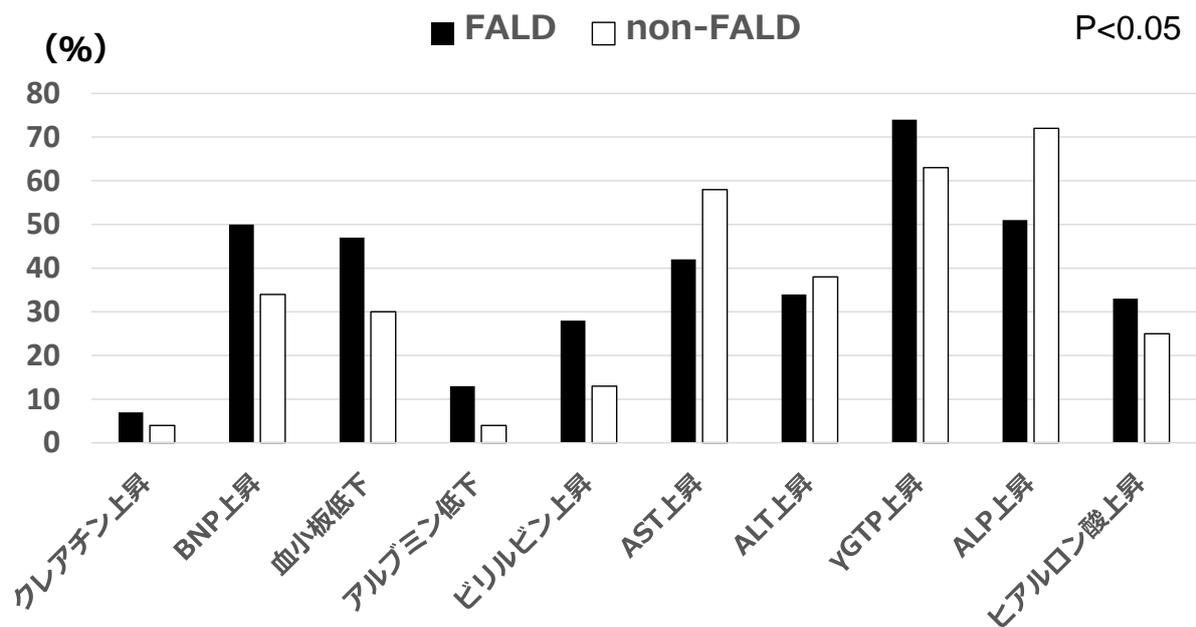


図5. FALD患者とFALD診断のない患者での臨床症状の比較

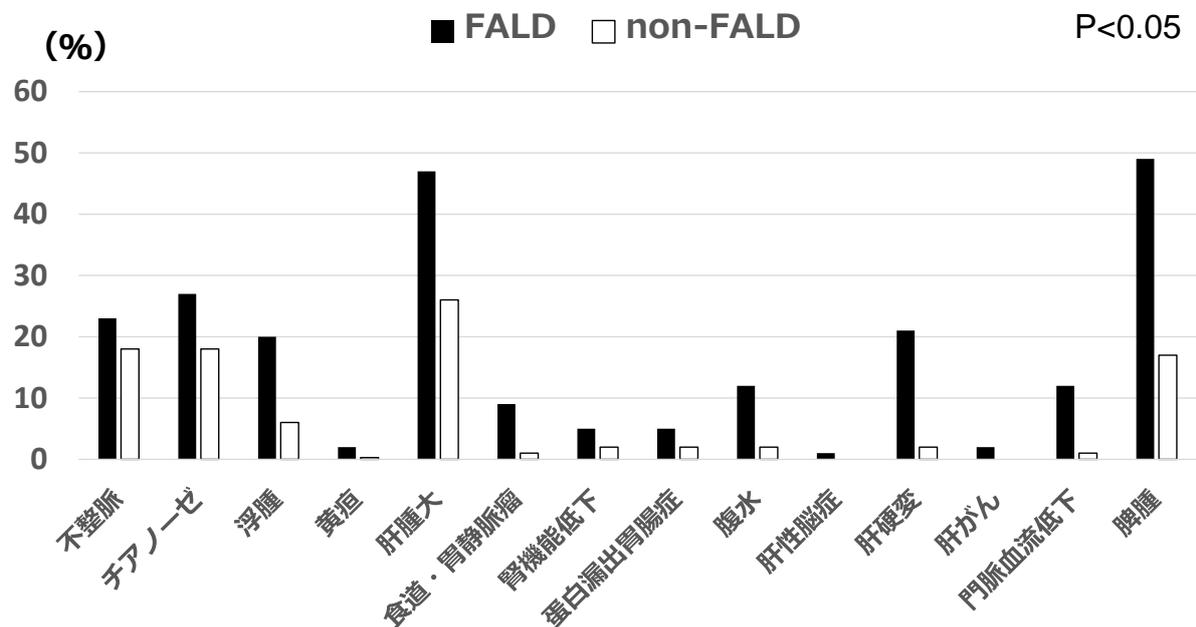


表4. 肝がん合併 FALD の特徴

性	年齢	Glenn 術年齢	Fontan 初回 手術年齢	FALD 診断年齢	FALD 診断契機	静脈瘤	腹水	肝硬変	転帰
男	27 歳	2.8 歳	3.9 歳	15.3 歳	—	あり	高度	なし	死亡 (PLE)
女	38 歳	なし	6.3 歳	35.5 歳	Bi1, PLT, NH3	なし	軽度	あり	
男	33 歳	なし	7.3 歳	31.5 歳	肝腫瘍、 腹水	なし	軽度	なし	死亡 (HCC)
男	33 歳	なし	5.0 歳	32.4 歳	ALP, γ GTP, PLT, 肝腫瘍	あり	軽度		死亡 (HCC)
男	27 歳	不明	1.5 歳	—	—	—	—	なし	
男	27 歳	0.7 歳	2.5 歳	25.4 歳	肝腫瘍	なし	なし	なし	
男	33 歳	3.5 歳	5.7 歳	30.5 歳	γ GTP, 肝腫瘍	なし	なし	あり	

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

日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究

研究分担者 大藤 さとこ 大阪公立大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨：Budd-Chiari 症候群（BCS）は稀少疾患（日本全体で約 400 人）であり、指定難病に位置付けられている。疫学研究は世界的に少なく、BCS 患者の発生動向を把握し、疾病の予後に関連する因子を明らかにすることは重要課題である。本研究では、日本における BCS の発生動向と疫学像を明らかにすることを目的とした。情報は、2015 年度から 2019 年度における指定難病医療費助成の受給者証申請時に使用された臨床調査個人票から収集した。5 年間で新規登録患者は 70 人（男 41 人、女 29 人）、発病年齢は、中央値 42.0 歳（四分位範囲 29.5–54.5 歳）、発病から申請までの経過年数は、中央値 1.0 年（四分位範囲 0–5.0 年）であった。超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査による肝静脈・肝部下大静脈の検査所見は、開存：13 人（19%）、狭窄：32 人（48%）、閉塞：22 人（33%）であった。下大静脈、肝静脈造影及び圧測定では、肝部下大静脈の開存：12 人（31%）、狭窄：17 人（44%）、閉塞：10 人（26%）であった。重症度は、Ⅰ：1 人（1%）、Ⅱ：7 人（10%）、Ⅲ：44 人（64%）、Ⅳ：10 人（14%）、Ⅴ：7 人（10%）であった。

共同研究者

近藤 亨子（大阪公立大学医学部・附属病院事務局）

A. 研究目的

Budd-Chiari 症候群（BCS）は、主に肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により、門脈圧亢進症に至る症候群であり、まれな疾患である。世界の系統的レビューとメタアナリシスは、BCS がまれな血管性肝疾患であることを示した[1]。BCS の疫学研究は世界的に少なく、多くの国における疫学データが必要とされている。

日本では、1990 年に疫学調査が実施され、BCS 患者数は約 300 人と推定された。15 年間にわたる臨床研究では、157 人の BCS 患者が分析され、男性 87 名（平均 36.4 歳）、女性 70 名（平均 46.5 歳）で、発症見込みから初

診までの平均期間は 6.6 年であった。慢性症例が多いことが示唆され、主な臨床的特徴は、肝腫大、下肢浮腫、腹水症および体幹上の静脈拡張であった。93%に下大静脈の肝部分に閉塞病変を示した[2]。

本研究は、日本における近年の BCS 患者の疫学像を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

BCS 患者の指定難病医療費助成の受給者証申請時に使用された臨床調査個人票を用いて、新規 BCS 患者の疫学像を明らかにする。

調査対象期間は、2015 年度から 2019 年度の 5 年間とした。研究期間内に調査票の移行があり、臨床調査個人票は、①「091. バッド・キアリ症候群（新規）」（2015 年度から

2017年度)、②「091. バッド・ケアリ症候群(更新)」(2015年度から2017年度)、③「091. バッド・ケアリ症候群」(2017年度から2019年度)の3種類があった。

なお、本研究で使用する臨床調査個人票の既存データは、「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」に基づき、データ提供について厚生労働省に申請を行い、利用許可を得て、提供を受けたものである。

2. 観察項目および検査項目及び方法等

指定難病患者データベースに入力された以下の既存情報(日常診療の一環として取得される診療情報)を使用した。

- ① 基本情報：性別、年齢、生年月、発病年月、出生地、医療機関の所在地、家族歴、介護認定、生活状況
- ② 診断基準に関する事項：
 - A. 症状：病期分類、主要症状、
 - B. 検査所見：超音波・CT・MRI・腹腔鏡検査、下大静脈、肝静脈造影および圧測定、血液・生化学検査等、内視鏡検査、肝病理組織学的検査、
 - C. 鑑別診断
- ③ 発症と経過：家族歴(類縁疾患)、既往歴、経過
- ④ 治療：閉塞・狭窄に関する治療、食道・胃静脈、脾機能亢進に対する治療
- ⑤ 重症度分類
- ⑥ 人工呼吸器に関する事項：使用の有無、生活状況

3. 統計解析

3種類の臨床調査個人票のデータ(「091. バッド・ケアリ症候群(新規)」、「091. バッド・ケアリ症候群(更新)」、「091. バッド・ケアリ症候群」を個人毎に連結した(2015年度から2019年度)。個

人は、研究用IDで同定し、生年月で確認した。同一年度内に2回登録がある患者は、記載年月が新しい方、またはデータの欠損が少ない方を採用した。

本研究では、新規申請時の情報を年度毎に集計した。

出生地は、北海道・東北、関東、中部、近畿、中国・四国、九州・沖縄の6つに分類した。医療機関所在地は、電話番号の市外局番より同様の6つに分類した。

血液・生化学検査は、国立がん研究センター中央病院臨床検査部基準値(表に示す)に従ってカテゴリー化した。各項目にみられた外れ値は欠損値とした(赤血球数： $<200(10^4/\mu\text{L})$ 、白血球数： $<1.0, \text{ or } \geq 400.0(10^3/\mu\text{L})$ 、ヘモグロビン： $\geq 100(\text{g/dl})$ 、血小板数： $\geq 1000(10^4/\mu\text{L})$ 、PT： $\geq 443(\%)$ 、INR： ≥ 112 、ALT： $\geq 5000(\text{U/L})$ 、総ビリルビン： $\geq 115(\text{mg/dl})$ 、直接ビリルビン： $\geq 100(\text{mg/dl})$)。

調査票の項目について、連続変数は、平均値±標準偏差(正規分布)または中央値(四分位範囲(IQR))(非正規分布)、カテゴリー変数は、n(%)を算出した。

解析には、SAS Version 9.3(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

(倫理面への配慮)

本調査は「匿名化された既存情報の提供を受けて実施する観察研究」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、教室のホームページへの掲載により行った。本研究の実施につき、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2020-159、承認日2020年9月14日)。

C. 研究結果

申請者数は、2015年度151人、2016年度184人（新規21人、更新163人）、2017年度174人（新規13人、更新161人）、2018年度151人（新規19人、更新132人）、2019年度126人（新規10人、更新116人）であった。

2015年度の申請者は、臨床調査個人票①「091. バッド・キアリ症候群（新規）」（2015年度から2017年度）を用いた登録の初年度であったため、新規と更新の区別がつかなかった。そこで、2016年度から2019年度の発症から申請までの経過年数の中央値を参考とし（0から1年）、本研究では2015年度の新規申請者を発症から申請までの経過年数が0から1年の患者と定義した。

5年間で新規申請患者は70人（男41人、女29人）であった。5年間の合計と各年度の新規申請患者の背景因子を表に示す。

5年間合計の結果を以下に述べる。

■ 基本情報

発病年齢は、中央値42.0歳（四分位範囲29.5-54.5歳）、発病から申請までの経過年数は、中央値1.0年（四分位範囲0-5.0年）であった。

家族内発症は見られなかった。

介護認定なしは、96%であった。

生活状況は、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、不安／ふさぎ込みは約70%で問題はなかったが、痛み／不快感をもつ患者は42%にみられた。

■ 診断基準に関する事項

病期分類は、2が多く（38%）、次いで3が29%、1、4、5は、約10%であった。

患者の40%以上で見られた主要症状は、腹水あり（51%）、下腿浮腫、下肢静脈瘤あり（51%）、胸腹壁の静脈怒張あり（43%）、貧血・出血傾向あり（46%）、黄疸、肝機能障害あり

（55%）、易出血性食道・胃静脈瘤あり（51%）、門脈圧亢進症性胃腸症あり（49%）、脾腫あり（73%）であった。

超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査による肝静脈・肝部下大静脈の検査所見は、開存19%、狭窄48%、閉塞33%であった。40%以上で見られた所見は、肝静脈主幹や肝部下大静脈の逆流・乱流あり（48%）、肝静脈血流波形の平坦化（52%）、脾臓の腫大あり（81%）、うっ血性肝腫大あり（54%）、肝尾状葉腫大あり（61%）、肝静脈閉塞（一枝閉塞19%、二枝閉塞27%、三枝閉塞24%）であった。

下大静脈、肝静脈造影及び圧測定で40%以上で見られた所見は、肝部下大静脈（狭窄44%、閉塞26%）、肝静脈主幹（一枝閉塞11%、二枝閉塞28%、三枝閉塞28%）、側副血行路あり（70%）、肝静脈枝相互間吻合あり（43%）であった。

血液・生化学検査で、患者の半数以上が正常値でなかった項目は、血小板数低下（65%）、PT低下（55%）、INR上昇（55%）、アンモニア上昇（51%）、AST上昇（54%）、 γ -GTP上昇（78%）、ALP上昇（52%）、総ビリルビン上昇（53%）、直接ビリルビン上昇（66%）であった。

内視鏡検査では、食道静脈瘤ありは75%で見られたが、胃静脈瘤ありは27%であった。

肝病理組織学的検査で、患者の半数以上で見られたのは、肝類洞のうっ血あり（94%）、うっ血性肝腫大あり（75%）、肝線維化あり（88%）、肝実質の脱落・再生あり（75%）、うっ血性肝硬変あり（50%）、類洞の拡張あり（86%）、中心性壊死あり（75%）、中心帯領域の線維化あり（88%）、中心帯連結架橋性線維化あり（50%）であった。

鑑別診断は、全て除外可が97%であった。除外不可が1名でみられ、除外不可であった疾患は、肝外門脈閉塞症であった。

■ 発症と経過

類縁疾患の家族歴は、99%がなかった。

既往歴は、膠原病、血液疾患、静脈血栓症なしが90%以上であった。

経過の状態は、治癒0%、軽快22%、不変30%、徐々に悪化39%、急速に悪化9%であった。

■ 治療

閉塞・狭窄に関する治療では、バルーンカテーテルによる開通術・拡張術ありが51%であった。

■ 重症度分類

重症度Ⅰ 1%、重症度Ⅱ 10%、重症度Ⅲ 64%、重症度Ⅳ 14%、重症度Ⅴ 10%であった。

■ 人工呼吸器に関する事項

人工呼吸器使用ありは、7%であった。

生活状況は、食事、車いすとベッド間移動、整容、トイレ動作、入浴、歩行、階段昇降、着替え、排便コントロール、排尿コントロールにおいて80%以上が自立していた。

D. 考察

2015-2019年の情報を用いた本研究は、1975-1989年(30年以上前)に実施された日本の疫学調査[2]と比較すると、男性がやや多く(59% vs. 55%)、発症見込みから初診までの平均期間はやや短かった(5.0年 vs. 6.6年)。

本研究でみられた主要症状は、腹水、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の静脈怒張、貧血・出血傾向、黄疸、肝機能障害、易出血性食道・胃静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、脾腫、であり、過去研究と同様な症状が多かった。腹痛は、過去研究では2.5%にみられたが、本研究では、27%であった。

E. 結論

BCS患者の新規登録は、5年間で70人(男41人、女29人)、発病年齢の中央値は42.0歳(四分位範囲29.5-54.5歳)、発病から

申請までの経過年数の中央値は1.0年(四分位範囲0-5.0年)であった。主要症状は、脾腫、黄疸、肝機能障害、腹水、下腿浮腫、下肢静脈瘤、易出血性食道・胃静脈瘤が多くみられた。

謝辞

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」に基づき、データ提供を受けた。なお、本研究結果はBudd-Chiari症候群の新規申請者における疫学像を明らかにするために集計解析を行ったものであり、厚生労働省が公表している統計等とは異なる。

参考文献

1. Li Y, De Stefano V, Li H, Zheng K, Bai Z, Guo X, Qi X. Epidemiology of Budd-Chiari syndrome: A systematic review and meta-analysis Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019 Aug;43(4):468-474.
2. Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. J Hepatol. 1995 Jan;22(1):1-9.

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

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計		申請年度									
			2015年	2016年	2017年	2018年	2019年					
	N=70		N=7		N=21		N=13		N=19		N=10	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
■ 基本情報												
性別												
男	41	(59)	4	(57)	10	(48)	9	(69)	13	(68)	5	(50)
女	29	(41)	3	(43)	11	(52)	4	(31)	6	(32)	5	(50)
欠損	0		0		0		0		0		0	
申請時年齢												
中央値 (IQR)	47.0	(34.0-62.0)	42.0	(33.0-49.0)	47.0	(36.0-62.0)	47.0	(31.0-58.0)	51.0	(35.0-66.0)	44.5	(33.0-66.0)
<10	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
10-19	2	(3)	0	(0)	2	(10)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
20-29	6	(9)	1	(14)	1	(5)	3	(23)	0	(0)	1	(10)
30-39	18	(26)	2	(29)	4	(19)	3	(23)	6	(32)	3	(30)
40-49	14	(20)	3	(43)	4	(19)	1	(8)	3	(16)	3	(30)
50-59	10	(14)	0	(0)	4	(19)	3	(23)	3	(16)	0	(0)
60-69	9	(13)	1	(14)	1	(5)	1	(8)	5	(26)	1	(10)
70-79	6	(9)	0	(0)	3	(14)	1	(8)	1	(5)	1	(10)
80+	5	(7)	0	(0)	2	(10)	1	(8)	1	(5)	1	(10)
欠損	0		0		0		0		0		0	
発病年齢												
中央値 (IQR)	42.0	(29.5-54.5)	42.0	(32.0-49.0)	42.0	(18.0-53.0)	41.5	(22.0-54.5)	45.0	(33.0-55.0)	36.0	(29.0-68.5)
<10	1	(2)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
10-19	6	(9)	0	(0)	4	(21)	2	(17)	0	(0)	0	(0)
20-29	9	(14)	1	(14)	0	(0)	3	(25)	3	(17)	2	(25)
30-39	14	(22)	2	(29)	3	(16)	1	(8)	5	(28)	3	(38)
40-49	11	(17)	3	(43)	4	(21)	1	(8)	3	(17)	0	(0)
50-59	11	(17)	0	(0)	4	(21)	3	(25)	4	(22)	0	(0)
60-69	5	(8)	1	(14)	0	(0)	1	(8)	2	(11)	1	(13)
70-79	6	(9)	0	(0)	3	(16)	0	(0)	1	(6)	2	(25)
80+	1	(2)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)	0	(0)
欠損	6		0		2		1		1		2	
発病から申請までの経過年数												
中央値 (IQR)	1.0	(0-5.0)	0	(0-1.0)	1.0	(0-10.0)	0.5	(0-3.0)	0.5	(0-12.0)	0	(0-7.0)
<1	34	(53)	5	(71)	9	(47)	6	(50)	9	(50)	5	(63)
1-4	13	(20)	2	(29)	5	(26)	3	(25)	2	(11)	1	(13)
5-9	4	(6)	0	(0)	0	(0)	2	(17)	2	(11)	0	(0)
10-14	4	(6)	0	(0)	2	(11)	0	(0)	1	(6)	1	(13)
15-19	3	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(11)	1	(13)
20+	6	(9)	0	(0)	3	(16)	1	(8)	2	(11)	0	(0)
欠損	6		0		2		1		1		2	

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計		申請年度									
			2015年		2016年		2017年		2018年		2019年	
	N=70		N=7		N=21		N=13		N=19		N=10	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
出生地												
北海道・東北	4	(19)					1	(20)	1	(10)	2	(33)
関東	2	(10)					0	(0)	2	(20)	0	(0)
中部	4	(19)					1	(20)	2	(20)	1	(17)
近畿	6	(29)	NA		NA		3	(60)	2	(20)	1	(17)
中国・四国	3	(14)					0	(0)	3	(30)	0	(0)
九州・沖縄	2	(10)					0	(0)	0	(0)	2	(33)
欠損	21						8		9		4	
医療機関の所在地												
北海道・東北	11	(16)	2	(29)	2	(10)	3	(23)	2	(11)	2	(20)
関東	17	(25)	2	(29)	6	(30)	4	(31)	1	(5)	4	(40)
中部	10	(14)	0	(0)	3	(15)	1	(8)	4	(21)	2	(20)
近畿	14	(20)	0	(0)	5	(25)	5	(38)	3	(16)	1	(10)
中国・四国	10	(14)	1	(14)	3	(15)	0	(0)	5	(26)	1	(10)
九州・沖縄	7	(10)	2	(29)	1	(5)	0	(0)	4	(21)	0	(0)
欠損	1		0		1		0		0		0	
家族内発症												
あり	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
なし	61	(92)	6	(86)	19	(90)	10	(91)	17	(100)	9	(90)
不明	5	(8)	1	(14)	2	(10)	1	(9)	0	(0)	1	(10)
欠損	4		0		0		2		2		0	
社会保障												
介護認定												
要介護	2	(3)	0	(0)	1	(5)	1	(8)	0	(0)	0	(0)
要支援	1	(1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)
なし	64	(96)	7	(100)	18	(95)	12	(92)	18	(95)	9	(100)
欠損	3		0		2		0		0		1	
生活状況												
移動の程度												
歩き回るのに問題はない	51	(73)	5	(71)	15	(71)	9	(69)	16	(84)	6	(60)
いづらか問題がある	15	(21)	2	(29)	5	(24)	3	(23)	3	(16)	2	(20)
寝たきりである	4	(6)	0	(0)	1	(5)	1	(8)	0	(0)	2	(20)
欠損	0		0		0		0		0		0	
身の回りの管理												
洗面や着替えに問題はない	56	(81)	5	(83)	16	(76)	11	(85)	17	(89)	7	(70)
いづらか問題がある	10	(14)	1	(17)	5	(24)	1	(8)	2	(11)	1	(10)
自分でできない	3	(4)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)	2	(20)
欠損	1		1		0		0		0		0	
ふだんの活動												
問題はない	46	(67)	4	(57)	13	(62)	9	(69)	13	(72)	7	(70)
いづらか問題がある	17	(25)	3	(43)	6	(29)	3	(23)	5	(28)	0	(0)
行うことができない	6	(9)	0	(0)	2	(10)	1	(8)	0	(0)	3	(30)
欠損	1		0		0		0		1		0	
痛み／不快感												
ない	40	(58)	4	(57)	14	(67)	6	(50)	12	(63)	4	(40)
中程度ある	25	(36)	3	(43)	7	(33)	4	(33)	7	(37)	4	(40)
ひどい	4	(6)	0	(0)	0	(0)	2	(17)	0	(0)	2	(20)
欠損	1		0		0		1		0		0	
不安／ふさぎ込み												
問題はない	48	(69)	5	(71)	15	(71)	7	(54)	15	(79)	6	(60)
中程度	17	(24)	2	(29)	4	(19)	5	(38)	4	(21)	2	(20)
ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる	5	(7)	0	(0)	2	(10)	1	(8)	0	(0)	2	(20)
欠損	0		0		0		0		0		0	

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計 N=70 n (%)	申請年度				
		2015年 N=7 n (%)	2016年 N=21 n (%)	2017年 N=13 n (%)	2018年 N=19 n (%)	2019年 N=10 n (%)
■ 診断基準に関する事項						
A. 症状						
病期分類						
1	8 (12)	0 (0)	2 (10)	2 (15)	2 (11)	2 (20)
2	26 (38)	3 (43)	10 (48)	4 (31)	6 (33)	3 (30)
3	20 (29)	3 (43)	4 (19)	5 (38)	7 (39)	1 (10)
4	8 (12)	1 (14)	3 (14)	1 (8)	2 (11)	1 (10)
5	7 (10)	0 (0)	2 (10)	1 (8)	1 (6)	3 (30)
欠損	1	0	0	0	1	0
主要症状						
腹水						
あり	36 (51)	4 (57)	12 (57)	7 (54)	7 (37)	6 (60)
なし	34 (49)	3 (43)	9 (43)	6 (46)	12 (63)	4 (40)
欠損	0	0	0	0	0	0
下腿浮腫、下肢静脈瘤						
あり	36 (51)	4 (57)	14 (67)	5 (38)	8 (42)	5 (50)
なし	34 (49)	3 (43)	7 (33)	8 (62)	11 (58)	5 (50)
欠損	0	0	0	0	0	0
胸腹壁の静脈怒張						
あり	30 (43)	3 (43)	14 (67)	3 (23)	7 (37)	3 (30)
なし	40 (57)	4 (57)	7 (33)	10 (77)	12 (63)	7 (70)
欠損	0	0	0	0	0	0
吐血、下血						
あり	5 (7)	0 (0)	3 (14)	0 (0)	1 (5)	1 (10)
なし	65 (93)	7 (100)	18 (86)	13 (100)	18 (95)	9 (90)
欠損	0	0	0	0	0	0
貧血・出血傾向						
あり	32 (46)	2 (29)	11 (52)	5 (38)	9 (47)	5 (50)
なし	38 (54)	5 (71)	10 (48)	8 (62)	10 (53)	5 (50)
欠損	0	0	0	0	0	0
黄疸、肝機能障害						
あり	38 (55)	3 (43)	10 (48)	7 (54)	12 (67)	6 (60)
なし	31 (45)	4 (57)	11 (52)	6 (46)	6 (33)	4 (40)
欠損	1	0	0	0	1	0
易出血性食道・胃静脈瘤						
あり	19 (51)			3 (38)	10 (53)	6 (60)
なし	18 (49)	NA	NA	5 (63)	9 (47)	4 (40)
欠損	5			5	0	0
異所性静脈瘤						
あり	6 (17)			2 (25)	4 (21)	0 (0)
なし	30 (83)	NA	NA	6 (75)	15 (79)	9 (100)
欠損	6			5	0	1
門脈圧亢進症性胃腸症						
あり	17 (49)			2 (25)	12 (63)	3 (38)
なし	18 (51)	NA	NA	6 (75)	7 (37)	5 (63)
欠損	7			5	0	2
脾腫						
あり	27 (73)			4 (50)	16 (84)	7 (70)
なし	10 (27)	NA	NA	4 (50)	3 (16)	3 (30)
欠損	5			5	0	0
腹痛						
あり	10 (27)			2 (25)	4 (21)	4 (40)
なし	27 (73)	NA	NA	6 (75)	15 (79)	6 (60)
欠損	5			5	0	0
嘔吐						
あり	5 (14)			2 (25)	0 (0)	3 (30)
なし	32 (86)	NA	NA	6 (75)	19 (100)	7 (70)
欠損	5			5	0	0
急速な肝腫大						
あり	12 (32)			2 (25)	4 (21)	6 (60)
なし	25 (68)	NA	NA	6 (75)	15 (79)	4 (40)
欠損	5			5	0	0

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計	申請年度				
		2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
		N=70	N=7	N=21	N=13	N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
B. 検査所見						
① 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査						
肝静脈・肝部下大静脈(下大静脈)						
開存	13 (19)	2 (29)	6 (32)	2 (17)	1 (5)	2 (20)
狭窄	32 (48)	2 (29)	9 (47)	6 (50)	11 (58)	4 (40)
閉塞	22 (33)	3 (43)	4 (21)	4 (33)	7 (37)	4 (40)
欠損	3	0	2	1	0	0
肝静脈主幹や肝部下大静脈の逆流・乱流						
あり	31 (48)	2 (33)	6 (32)	7 (58)	11 (61)	5 (56)
なし	33 (52)	4 (67)	13 (68)	5 (42)	7 (39)	4 (44)
欠損	6	1	2	1	1	1
肝静脈の逆流						
あり	19 (33)	0 (0)	7 (41)	3 (30)	6 (38)	3 (33)
なし	39 (67)	6 (100)	10 (59)	7 (70)	10 (63)	6 (67)
欠損	12	1	4	3	3	1
肝静脈血流波形						
平坦化	13 (52)			4 (80)	4 (33)	5 (63)
欠如	12 (48)	NA	NA	1 (20)	8 (67)	3 (38)
欠損	17			8	7	2
門脈本幹、肝内門脈枝						
開存	35 (97)			8 (100)	18 (95)	9 (100)
狭窄	0 (0)	NA	NA	0 (0)	0 (0)	0 (0)
閉塞	1 (3)			0 (0)	1 (5)	0 (0)
欠損	6			5	0	1
脾臓の腫大						
あり	30 (81)			5 (63)	17 (89)	8 (80)
なし	7 (19)	NA	NA	3 (38)	2 (11)	2 (20)
欠損	5			5	0	0
うっ血性肝腫大						
あり	20 (54)			2 (25)	11 (58)	7 (70)
なし	17 (46)	NA	NA	6 (75)	8 (42)	3 (30)
欠損	5			5	0	0
肝尾状葉腫大						
あり	42 (61)	2 (29)	15 (75)	9 (69)	9 (47)	7 (70)
なし	27 (39)	5 (71)	5 (25)	4 (31)	10 (53)	3 (30)
欠損	1	0	1	0	0	0
肝内腫瘍性病変						
あり	8 (11)	1 (14)	3 (14)	1 (8)	1 (5)	2 (20)
なし	62 (89)	6 (86)	18 (86)	12 (92)	18 (95)	8 (80)
欠損	0	0	0	0	0	0
肝静脈						
開存	20 (30)	1 (14)	8 (42)	4 (31)	5 (26)	2 (22)
一枝閉塞	13 (19)	1 (14)	1 (5)	4 (31)	4 (21)	3 (33)
二枝閉塞	18 (27)	3 (43)	7 (37)	2 (15)	5 (26)	1 (11)
三枝閉塞	16 (24)	2 (29)	3 (16)	3 (23)	5 (26)	3 (33)
欠損	3	0	2	0	0	1

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計 N=70 n (%)	申請年度				
		2015年 N=7 n (%)	2016年 N=21 n (%)	2017年 N=13 n (%)	2018年 N=19 n (%)	2019年 N=10 n (%)
② 下大静脈、肝静脈造影および圧測定						
肝部下大静脈						
開存	12 (31)	2 (67)	3 (23)	1 (13)	4 (36)	2 (50)
狭窄	17 (44)	1 (33)	6 (46)	5 (63)	4 (36)	1 (25)
閉塞	10 (26)	0 (0)	4 (31)	2 (25)	3 (27)	1 (25)
欠損	31	4	8	5	8	6
肝静脈主幹						
開存	6 (33)	0 (0)	6 (50)	0 (0)	NA	NA
一枝閉塞	2 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (67)		
二枝閉塞	5 (28)	2 (67)	3 (25)	0 (0)		
三枝閉塞	5 (28)	1 (33)	3 (25)	1 (33)		
狭窄	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
欠損	23	4	9	10		
側副血行路						
あり	14 (70)	NA	NA	3 (60)	8 (73)	3 (75)
なし	2 (10)			1 (20)	0 (0)	1 (25)
不明	4 (20)			1 (20)	3 (27)	0 (0)
欠損	22			8	8	6
肝静脈枝相互間吻合						
あり	9 (43)	NA	NA	2 (40)	4 (36)	3 (60)
なし	4 (19)			1 (20)	2 (18)	1 (20)
不明	8 (38)			2 (40)	5 (45)	1 (20)
欠損	21			8	8	5
肝部下大静脈圧						
中央値 (IQR)	17.3 (13.0-20.0)	NA	17.3 (9.5-19.5)	NA	17.0 (17.0-26.0)	NA
欠損	27		13		14	
肝静脈圧						
中央値 (IQR)	26.0 (19.5-35.8)	NA	23.0 (18.5-48.0)	NA	26.0 (19.0-42.5)	NA
欠損	33		17		16	
閉塞肝静脈圧						
中央値 (IQR)	37.5 (27.0-49.0)	NA	27.0 (20.0-250)	NA	38.0 (37.0-49.0)	NA
欠損	34		18		16	
血液・生化学検査等						
赤血球数 (10 ⁴ /μL)						
中央値 (IQR)	446 (391-505)	445 (420-483)	454 (390-504)	505 (436-553)	438 (385-474)	433 (327-516)
上昇	12 (19)	1 (14)	4 (20)	3 (27)	2 (12)	2 (25)
正常(男:435-555,女:386-492)	33 (52)	4 (57)	11 (55)	6 (55)	9 (53)	3 (38)
低下	18 (29)	2 (29)	5 (25)	2 (18)	6 (35)	3 (38)
欠損	7	0	1	2	2	2
白血球数 (10 ³ /μL)						
中央値 (IQR)	5.5 (4.3-9.7)	5.0 (3.6-9.8)	4.5 (3.7-5.8)	7.5 (5.1-10.2)	5.9 (4.8-7.6)	9.8 (4.6-12.9)
上昇	19 (29)	2 (33)	3 (14)	6 (46)	3 (18)	5 (56)
正常(3.3-8.6)	41 (62)	3 (50)	14 (67)	6 (46)	14 (82)	4 (44)
低下	6 (9)	1 (17)	4 (19)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
欠損	4	1	0	0	2	1
ヘモグロビン (g/dl)						
平均±標準偏差	13.3 ± 2.7	13.3 ± 3.5	12.8 ± 2.2	14.6 ± 2.3	12.9 ± 2.5	13.4 ± 3.5
上昇	7 (10)	1 (17)	1 (5)	2 (15)	1 (6)	2 (20)
正常(男:13.7-16.8,女:11.6-14.8)	37 (54)	3 (50)	11 (52)	9 (69)	9 (50)	5 (50)
低下	24 (35)	2 (33)	9 (43)	2 (15)	8 (44)	3 (30)
欠損	2	1	0	0	1	0
血小板数 (10 ⁴ /μL)						
中央値 (IQR)	14.5 (9.8-22.8)	14.0 (12.6-20.3)	13.7 (11.2-19.1)	14.6 (14.3-17.1)	12.7 (8.9-23.9)	14.9 (9.3-52.3)
上昇	10 (15)	1 (14)	2 (10)	1 (8)	3 (17)	3 (30)
正常(15.8-34.8)	14 (21)	1 (14)	4 (20)	3 (23)	4 (22)	2 (20)
低下	44 (65)	5 (71)	14 (70)	9 (69)	11 (61)	5 (50)
欠損	2	0	1	0	1	0

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計 N=70 n (%)	申請年度				
		2015年 N=7 n (%)	2016年 N=21 n (%)	2017年 N=13 n (%)	2018年 N=19 n (%)	2019年 N=10 n (%)
PT (%)						
平均±標準偏差	62 ± 26	49 ± 25	64 ± 28	74 ± 26	59 ± 24	58 ± 30
上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
正常(70-140)	30 (45)	2 (29)	12 (60)	6 (50)	7 (37)	3 (33)
低下	37 (55)	5 (71)	8 (40)	6 (50)	12 (63)	6 (67)
欠損	3	0	1	1	0	1
INR						
中央値 (IQR)	1.23 (1.11-1.46)	1.38 (1.16-1.61)	1.14 (1.08-1.61)	1.17 (1.10-1.39)	1.25 (1.14-1.41)	1.33 (1.22-1.54)
上昇	36 (55)	5 (71)	7 (39)	5 (42)	11 (58)	8 (80)
正常(0.80-1.20)	30 (45)	2 (29)	11 (61)	7 (58)	8 (42)	2 (20)
低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠損	4	0	3	1	0	0
アルブミン (g/dL)						
中央値 (IQR)	3.8 (3.1-4.4)	4.0 (2.2-4.4)	3.7 (3.1-4.4)	4.3 (3.1-4.4)	3.5 (2.9-4.1)	3.4 (3.1-4.3)
低下	1 (1)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
正常または上昇 (≥4.1)	69 (99)	7 (100)	20 (95)	13 (100)	19 (100)	10 (100)
欠損	0	0	0	0	0	0
アンモニア (μg/dL)						
中央値 (IQR)	68 (46-98)	70 (38-92)	70 (46-83)	81 (53-114)	57 (48-94)	61 (19-206)
上昇	20 (51)	2 (67)	5 (56)	4 (57)	7 (44)	2 (50)
正常または低下 (≤66)	19 (49)	1 (33)	4 (44)	3 (43)	9 (56)	2 (50)
欠損	31	4	12	6	3	6
AST(U/L)						
中央値 (IQR)	33 (26-53)	48 (36-85)	32 (26-51)	29 (27-57)	31 (26-45)	33 (19-104)
上昇	38 (54)	7 (100)	11 (52)	5 (38)	10 (53)	5 (50)
正常または低下 (≤30)	32 (46)	0 (0)	10 (48)	8 (62)	9 (47)	5 (50)
欠損	0	0	0	0	0	0
ALT(U/L)						
中央値 (IQR)	27 (19-46)	30 (22-73)	25 (18-45)	27 (20-34)	26 (17-41)	37 (25-79)
上昇	26 (38)	2 (29)	9 (45)	3 (23)	6 (32)	6 (60)
正常または低下 (男:≤42, 女:≤23)	43 (62)	5 (71)	11 (55)	10 (77)	13 (68)	4 (40)
欠損	1	0	1	0	0	0
γ-GTP(U/L)						
中央値 (IQR)	91 (46-164)	109 (45-154)	86 (49-142)	100 (65-203)	112 (44-212)	76 (35-162)
上昇	54 (78)	5 (71)	16 (80)	11 (85)	14 (74)	8 (80)
正常または低下 (男:≤64, 女:≤32)	15 (22)	2 (29)	4 (20)	2 (15)	5 (26)	2 (20)
欠損	1	0	1	0	0	0
ALP(U/L)						
中央値 (IQR)	333 (253-504)	425 (276-511)	307 (224-466)	355 (253-389)	377 (310-656)	282 (212-363)
上昇	35 (52)	4 (57)	8 (40)	7 (54)	14 (74)	2 (25)
正常または低下 (≤322)	32 (48)	3 (43)	12 (60)	6 (46)	5 (26)	6 (75)
欠損	3	0	1	0	0	2
総ビリルビン(mg/dL)						
中央値 (IQR)	1.7 (0.9-2.4)	1.8 (1.1-3.7)	1.3 (0.8-2.1)	2.1 (1.4-2.4)	2.0 (1.1-2.6)	1.2 (0.8-2.8)
上昇	37 (53)	4 (57)	7 (33)	8 (62)	14 (74)	4 (40)
正常または低下 (≤1.5)	33 (47)	3 (43)	14 (67)	5 (38)	5 (26)	6 (60)
欠損	0	0	0	0	0	0
直接ビリルビン(mg/dL)						
中央値 (IQR)	0.5 (0.2-1.0)	0.5 (0.2-0.7)	0.5 (0.2-1.1)	0.7 (0.5-1.0)	0.5 (0.3-1.0)	0.5 (0.2-0.8)
上昇	35 (66)	4 (67)	9 (64)	7 (88)	10 (59)	5 (63)
正常または低下 (≤0.3)	18 (34)	2 (33)	5 (36)	1 (13)	7 (41)	3 (38)
欠損	17	1	7	5	2	2
HBs抗原						
陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
陰性	68 (97)	7 (100)	21 (100)	13 (100)	18 (95)	9 (90)
不明	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (10)
欠損	0	0	0	0	0	0
HCV抗体						
陽性	3 (4)	0 (0)	1 (5)	1 (8)	1 (5)	0 (0)
陰性	65 (93)	7 (100)	20 (95)	12 (92)	17 (89)	9 (90)
不明	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (10)
欠損	0	0	0	0	0	0

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計		申請年度				
			2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
	N=70	N=7	N=21	N=13	N=19	N=10	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
内視鏡検査							
食道静脈瘤							
あり	45 (75)	4 (67)	13 (68)	7 (78)	15 (83)	6 (75)	
なし	15 (25)	2 (33)	6 (32)	2 (22)	3 (17)	2 (25)	
欠損	10	1	2	4	1	2	
F1	28 (62)	2 (50)	9 (75)	6 (75)	8 (53)	3 (50)	
F2	13 (29)	2 (50)	2 (17)	1 (13)	6 (40)	2 (33)	
F3	4 (9)	0 (0)	1 (8)	1 (13)	1 (7)	1 (17)	
欠損	25	3	9	5	4	4	
RC-	29 (64)	4 (100)	9 (69)	5 (71)	7 (47)	4 (67)	
RC+	9 (20)	0 (0)	2 (15)	1 (14)	6 (40)	0 (0)	
RC++	5 (11)	0 (0)	2 (15)	1 (14)	2 (13)	0 (0)	
RC+++	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	
欠損	25	3	8	6	4	4	
胃静脈瘤							
あり	16 (27)	2 (33)	4 (21)	3 (33)	4 (22)	3 (43)	
なし	43 (73)	4 (67)	15 (79)	6 (67)	14 (78)	4 (57)	
欠損	11	1	2	4	1	3	
F1	11 (73)	0 (0)	2 (67)	2 (67)	4 (100)	3 (100)	
F2	3 (20)	2 (100)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
F3	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	
欠損	55	5	18	10	15	7	
Lg-c	8 (53)	1 (50)	2 (67)	1 (33)	2 (50)	2 (67)	
Lg-f	4 (27)	1 (50)	1 (33)	2 (67)	0 (0)	0 (0)	
Lg-cf	3 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	1 (33)	
欠損	55	5	18	10	15	7	
異所性静脈瘤							
あり	4 (7)	0 (0)	2 (11)	1 (11)	1 (6)	0 (0)	
なし	55 (93)	6 (100)	17 (89)	8 (89)	17 (94)	7 (100)	
欠損	11	1	2	4	1	3	

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計		申請年度				
			2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
	N=70	N=7	N=21	N=13	N=19	N=10	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
肝病理組織学的検査							
肝類洞のうっ血							
あり	15 (94)	2 (100)	4 (80)	4 (100)	4 (100)	1 (100)	
なし	1 (6)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
欠損	54	5	16	9	15	9	
うっ血性肝腫大							
あり	6 (75)	NA	NA	3 (100)	2 (50)	1 (100)	
なし	2 (25)			0 (0)	2 (50)	0 (0)	
欠損	34			10	15	9	
肝線維化							
あり	14 (88)	2 (100)	3 (60)	4 (100)	4 (100)	1 (100)	
なし	2 (13)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
欠損	54	5	16	9	15	9	
肝実質の脱落・再生							
あり	6 (75)	NA	NA	3 (100)	2 (50)	1 (100)	
なし	2 (25)			0 (0)	2 (50)	0 (0)	
欠損	34			10	15	9	
うっ血性肝硬変							
あり	8 (50)	1 (50)	2 (40)	1 (25)	4 (100)	0 (0)	
なし	8 (50)	1 (50)	3 (60)	3 (75)	0 (0)	1 (100)	
欠損	54	5	16	9	15	9	
類洞の拡張							
あり	6 (86)	NA	NA	2 (100)	3 (75)	1 (100)	
なし	1 (14)			0 (0)	1 (25)	0 (0)	
欠損	35			11	15	9	
中心性壊死							
あり	6 (75)	NA	NA	3 (100)	2 (50)	1 (100)	
なし	2 (25)			0 (0)	2 (50)	0 (0)	
欠損	34			10	15	9	
肝小葉の逆転							
あり	3 (21)	1 (50)	1 (20)	1 (33)	0 (0)	NA	
なし	11 (79)	1 (50)	4 (80)	2 (67)	4 (100)		
欠損	46	5	16	10	15		
中心帯領域の線維化							
あり	7 (88)	NA	NA	3 (100)	4 (100)	0 (0)	
なし	1 (13)			0 (0)	0 (0)	1 (100)	
欠損	34			10	15	9	
中心帯連結架橋性線維化							
あり	4 (50)	NA	NA	2 (67)	2 (50)	0 (0)	
なし	4 (50)			1 (33)	2 (50)	1 (100)	
欠損	34			10	15	9	

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計	申請年度				
		2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
		N=70	N=7	N=21	N=13	N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
C. 鑑別診断						
全て除外可	36 (97)	NA	NA	8 (100)	18 (95)	10 (100)
除外不可	1* (3)			0 (0)	1* (5)	0 (0)
不明	0 (0)			0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠損	5			5	0	0
* 除外不可であった疾患は、肝外門脈閉塞症						
■ 発症と経過						
家族歴(類縁疾患)						
近親者の膠原病の有無						
あり	1 (1)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
なし	66 (99)	7 (100)	19 (95)	12 (100)	18 (100)	10 (100)
欠損	3	0	1	1	1	0
近親者の血液疾患の有無						
あり	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
なし	66 (100)	7 (100)	20 (100)	12 (100)	17 (100)	10 (100)
欠損	4	0	1	1	2	0
近親者の静脈血栓症の有無						
あり	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
なし	67 (100)	7 (100)	20 (100)	11 (100)	19 (100)	10 (100)
欠損	3	0	1	2	0	0
既往歴						
膠原病						
あり	4 (6)	0 (0)	1 (5)	2 (15)	1 (5)	0 (0)
なし	66 (94)	7 (100)	20 (95)	11 (85)	18 (95)	10 (100)
欠損	0	0	0	0	0	0
血液疾患						
あり	7 (10)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (17)	3 (30)
なし	62 (90)	6 (86)	21 (100)	13 (100)	15 (83)	7 (70)
欠損	1	0	0	0	1	0
静脈血栓症						
あり	5 (7)	0 (0)	2 (10)	1 (8)	1 (5)	1 (10)
なし	64 (93)	6 (100)	19 (90)	12 (92)	18 (95)	9 (90)
欠損	1	1	0	0	0	0
その他						
あり	17 (25)	3 (50)	5 (26)	2 (15)	5 (26)	2 (20)
なし	50 (75)	3 (50)	14 (74)	11 (85)	14 (74)	8 (80)
欠損	3	1	2	0	0	0
経過						
経過の状態						
治癒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
軽快	14 (22)	1 (14)	1 (5)	6 (50)	4 (25)	2 (25)
不変	19 (30)	3 (43)	8 (38)	2 (17)	5 (31)	1 (13)
徐々に悪化	25 (39)	2 (29)	9 (43)	3 (25)	7 (44)	4 (50)
急速に悪化	6 (9)	1 (14)	3 (14)	1 (8)	0 (0)	1 (13)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠損	6	0	0	1	3	2

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計		申請年度				
	N=70		2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
	n	(%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
■ 治療その他							
閉塞・狭窄に関する治療							
バルーンカテーテルによる開通術・拡張術							
あり	23	(51)	1 (20)	10 (56)	6 (60)	4 (50)	2 (50)
なし	22	(49)	4 (80)	8 (44)	4 (40)	4 (50)	2 (50)
欠損	25		2	3	3	11	6
ステント留置							
あり	6	(13)	0 (0)	3 (17)	2 (73)	0 (0)	1 (25)
なし	39	(87)	5 (100)	15 (83)	8 (27)	8 (100)	3 (75)
欠損	25		2	3	3	11	6
閉塞・狭窄に関する手術							
用指膜破碎術							
あり	0	(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
なし	39	(100)	5 (100)	17 (100)	6 (100)	7 (100)	4 (100)
欠損	31		2	4	7	12	6
閉塞部穿孔術							
あり	1	(3)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
なし	39	(98)	5 (100)	17 (100)	6 (86)	7 (100)	4 (100)
欠損	30		2	4	6	12	6
大静脈シャント							
あり	1	(2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
なし	40	(98)	5 (100)	17 (100)	7 (100)	7 (88)	4 (100)
欠損	29		2	4	6	11	6
肝移植							
あり	1	(3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
なし	38	(97)	5 (100)	16 (100)	7 (100)	6 (86)	4 (100)
欠損	31		2	5	6	12	6
食道・胃静脈、脾機能亢進に対する治療							
内視鏡的硬化療法							
あり	8	(20)	0 (0)	4 (25)	2 (29)	2 (20)	0 (0)
なし	32	(80)	4 (100)	12 (75)	5 (71)	8 (80)	3 (100)
欠損	30		3	5	6	9	7
内視鏡的結紮術							
あり	9	(23)	0 (0)	3 (20)	1 (14)	4 (40)	1 (33)
なし	30	(77)	4 (100)	12 (80)	6 (86)	6 (60)	2 (67)
欠損	31		3	6	6	9	7
手術							
あり	1	(3)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
なし	37	(97)	4 (100)	13 (93)	7 (100)	10 (100)	3 (100)
欠損	32		3	7	6	9	7
■ 重症度分類に関する事項							
重症度Ⅰ	1	(1)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
重症度Ⅱ	7	(10)	0 (0)	1 (5)	1 (8)	3 (16)	2 (20)
重症度Ⅲ	44	(64)	5 (71)	14 (67)	7 (58)	14 (74)	4 (40)
重症度Ⅳ	10	(14)	2 (29)	3 (14)	2 (17)	1 (5)	2 (20)
重症度Ⅴ	7	(10)	0 (0)	3 (14)	1 (8)	1 (5)	2 (20)
欠損	1		0	0	1	0	0

表. Budd-Chiari症候群新規申請患者(70例)における背景因子

項目	合計		申請年度									
	N=70		2015年	2016年	2017年	2018年	2019年					
	n	(%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
■ 人工呼吸器に関する事項												
使用の有無												
あり	2	(7)	0	(0)	1	(6)	0	(0)	NA	1	(100)	
なし	27	(93)	7	(100)	16	(94)	4	(100)		0	(0)	
欠損	22		0		4		9			9		
生活状況												
食事												
自立	28	(97)	1	(100)	4	(100)	7	(100)	9	(100)	7	(88)
部分介助	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
全介助	1	(3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(13)
欠損	41		6		17		6		10		2	
車いすとベッド間移動												
自立	25	(86)	1	(100)	2	(67)	6	(86)	9	(100)	7	(78)
軽度介助	1	(3)	0	(0)	1	(33)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
部分介助	1	(3)	0	(0)	0	(0)	1	(14)	0	(0)	0	(0)
全介助	2	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(22)
欠損	41		6		18		6		10		1	
整容												
自立	27	(93)	1	(100)	4	(100)	6	(100)	9	(100)	7	(78)
部分介助/全介助	2	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(22)
欠損	41		6		17		7		10		1	
トイレ動作												
自立	26	(90)	1	(100)	2	(67)	7	(100)	9	(100)	7	(78)
部分介助	1	(3)	0	(0)	1	(33)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
全介助	2	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(22)
欠損	41		6		18		6		10		1	
入浴												
自立	25	(83)	1	(100)	2	(50)	7	(100)	9	(100)	6	(67)
部分介助/全介助	5	(17)	0	(0)	2	(50)	0	(0)	0	(0)	3	(33)
欠損	40		6		17		6		10		1	
歩行												
自立	25	(83)	1	(100)	2	(50)	6	(86)	9	(100)	7	(78)
軽度介助	2	(7)	0	(0)	2	(50)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
部分介助	1	(3)	0	(0)	0	(0)	1	(14)	0	(0)	0	(0)
全介助	2	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(22)
欠損	40		6		17		6		10		1	
階段昇降												
自立	24	(80)	1	(100)	2	(50)	7	(100)	8	(89)	6	(67)
部分介助	3	(10)	0	(0)	1	(25)	0	(0)	1	(11)	1	(11)
不能	3	(10)	0	(0)	1	(25)	0	(0)	0	(0)	2	(22)
欠損	40		6		17		6		10		1	
着替え												
自立	28	(93)	1	(100)	4	(100)	7	(100)	9	(100)	7	(78)
部分介助	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
全介助	2	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(22)
欠損	40		6		17		6		10		1	
排便コントロール												
自立	28	(93)	1	(100)	4	(100)	7	(100)	9	(100)	7	(78)
部分介助	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
全介助	2	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(22)
欠損	40		6		17		6		10		1	
排尿コントロール												
自立	27	(93)	1	(100)	4	(100)	7	(100)	9	(100)	6	(75)
部分介助	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
全介助	2	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(25)
欠損	41		6		17		6		10		2	

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

分担研究報告書（全体研究）

我が国における急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の実態（2021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、2021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186例（非昏睡型105例，急性型43例，亜急性型38例）とLOHF1例が登録され，肝炎症例は152例（非昏睡型83例，劇症肝炎急性型34例，亜急性型35例，LOHF0例）で，症例数は前年とほぼ同一であった。肝炎以外の症例は35例（非昏睡型22例，急性型9例，亜急性型3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4例の計6例で，HBs抗原陽性例にはタクロリムス終了24ヶ月後，TAF終了4ヶ月後に発症した症例が含まれていた。合併症の頻度，内科的治療に関しては，2020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88.0%，肝炎以外の症例が63.6%であったが，肝炎症例では急性型が25.0%，亜急性型が27.3%と低率であった。肝移植は肝炎症例では非昏睡型が1例（1.2%），急性型が10例（29.4%），亜急性型が13例（37.1%）で，肝炎以外の症例は1例（2.9%）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。これら動向は2016~2020年の症例でも続いていたが[12, 13, 14]，令和3年度は，2021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次アンケート調査を行った。365診療科（回収率37.9%）から回答があり，症例のあった114診療科の248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94診療科（82.5%）から225症例（90.7%）とACLF調査から移動した5症例の計230例の登録があった。記載内容に不明点がある57症例に関して3次調査を実施した。その結果，10例が重複例，6例が基準に合致せず*，これら16例と別途解析予定のアルコール性肝炎症例27例を除外した計187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。

*アルコール性肝硬変：5例，PBC肝硬変：1例。

C. 成績

1. 病型分類（図1，2）

診断基準に合致した187例は，急性肝不全186例（98.5%）とLOHF1例（0.5%）で，急性肝不全は非昏睡型105例（56.5%）と昏睡型81例（43.5%）からなり，昏睡型は急性型43例（53.1%：急性肝不全の23.1%）と亜急性型38例（46.9%：急性肝不全の20.4%）に分類された（図1）。一方，急性肝不全は肝炎症例152例（81.7%）と肝炎以外の成因と考えられる34例（18.3%）からなり，肝炎症例は非昏睡型83例（54.6%），急性型34例（22.4%），亜急性型35例（23.0%）に，非肝炎症例は非昏睡型22例（64.7%），急性型9例（26.5%），亜急性型3例（8.8%）に分類された。なお，LOHFの1例は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，それぞれ105例（56.1%），43例（23.0%），38例（20.3%），1例（0.5%）で，肝炎以外の症例での比率は62.9%，25.7%，8.6%，2.9%であった（図2）。また，従来の劇症肝炎，LOHFに相当する症例は69例（36.9%）で，その病型は急性型34例（49.3%），亜急性型35例（50.7%），LOHF0例（0%）であった。

2. 背景因子（表1）

肝炎症例は，急性型では男（55.9%）が，非昏睡型と亜急性型では女（53.0%，65.7%）が多かった。肝炎以外の症例は，非昏睡型では男女同数で，急性型では男

（55.6%）が多く，亜急性型の3例とLOHFの1例は男であった。

患者年齢（歳；平均±SD）は，肝炎症例では病型による明らかな差異がなく，非昏睡型が53.2±20.4，急性型が52.9±25.4，亜急性型が52.5±17.7であった。肝炎以外の症例では，非昏睡型が56.5±24.9，急性型が53.9±16.1，亜急性型が46.3±19.7，LOHFが34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1.2%，急性型が14.7%，亜急性型が11.4%で，肝炎以外の症例では非昏睡型で5.0%，その他の病型は0%であった。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56.6%，急性型が55.9%，亜急性型が48.6%，肝炎以外の症例は非昏睡型が90.5%，急性型，亜急性型とLOHFは何れも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187例の成因は，ウイルス性が36例（19.3%）で，その内訳はA型2例（5.6%），B型26例（76.5%），C型0例（0%），E型3例（8.3%），その他のウイルス5例（13.9%）であった。薬物性は42例（22.5%）で，うち肝炎症例は33例（18.2%）であった。自己免疫性は26例（17.6%），成因不明は40例（21.4%），その他の肝炎症例は2例（1.1%），評価不能は7例（3.7%），肝炎以外は35例（18.7%）であった（図3）。

病型別では，非昏睡型（105例）はウイルス性が15例（14.3%）で，A型2例（1.9%），B型9例（8.6%），C型0例（0%），E型3例（2.9%），その他のウイルス1例（1.0%）であった。薬物性は23例（21.9%），自己免疫性は22例（21.0%），成因不明が19例（18.1%），その他の肝炎2例（1.9%），評価不能2例（1.9%）で，肝炎以外の症例は22例（21.0%）であった。

急性型（43例）はウイルス性が15例（34.9%）で，A型はなく，B型が12例（27.9%），その他のウイルスが3例

(7.0%)であった。薬物性は6例(14.3%)、自己免疫性は0例(0%)、成因不明は19例(2%)、その他の肝炎は0例(0%)、評価不能は3例(7.0%)で、肝炎以外は9例(20.9%)であった。

亜急性型(38例)はウイルス性が6例(15.8%)で、B型が5例(13.2%)、その他のウイルスが1例(2.6%)であった。薬物性は6例(14.0%)、自己免疫性は11例(28.9%)、成因不明は11例(28.9%)、その他の肝炎は0例(0%)、評価不能は2例(5.3%)で、肝炎以外が3例(7.9%)であった。

LOHF(1例)は肝炎以外の症例であった。

一方、肝炎症例(152例)に限定すると(図4)、各成因の比率はウイルス性22.7%、薬物性21.7%、自己免疫性17.1%、成因不明26.3%、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1.3%、評価不能4.6%、非昏睡型(83例)ではそれぞれ18.1%、27.7%、26.5%、22.9%、2.4%、2.4%、急性型(34例)ではそれぞれ44.1%、17.6%、0%、29.4%、0%、8.8%、亜急性型(35例)では17.1%、14.3%、31.4%、31.4%、0%、5.7%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13.5%と低率であったが、急性型では56.3%、亜急性型では78.8%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11.0%、急性型は33.3%、亜急性型は60.0%であったのに対して、死亡例では非昏睡型は33.3%、急性型は68.8%、亜急性型は81.3%、移植例では非昏睡型は100%、急性型は50.0%、亜急性型は83.3%と高率であった。

肝炎症例における合併症の頻度は(表5)、昏睡型全体では、感染症が30.4%、脳浮腫が11.6%、消化管出血が7.2%、腎不全が30.4%、DICが26.1%、心不全が2.9%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ18.1%、0%、3.6%、7.2%、13.3%、1.2%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51.4%、消化管出血が20.0%、腎不全が57.1%、DICが48.6%、心不全が28.6%で合併していた。しかし、脳浮腫は5.7%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57例で68.7%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98.2%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19例(22.9%)で、その89.5%が救命されたが、2以上の症例は7例(8.4%)に過ぎず、救命率は14.3%と低率であった。急性型は合併症なしが12例(35.3%)であり、内科的治療による救命率は42.9%であった。しかし、合併症数が1は7例(20.6%)、2は11例(32.4%)、3以上は4例(11.4%)で、救命率はそれぞれ0%、30%、0%であった。亜急性型は合併症なしが16例(45.7%)、数が1は11例(31.4%)で、それぞれ55.6%と14.3%が内科的治療で救命されたが、2以上は8例(22.9%)で、救命例はなかった。

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67.6%と64.7%、亜急性型では60.0%と77.1%で実施されていた。一方、非昏睡型における実施頻度はそれぞれ13.3%、4.8%と低率であった。肝炎以外の症例における実施率はそれぞれ22.9%と51.4%であった。

副腎皮質ステロイドは肝炎症例では急性型の73.5%、亜急性型の82.9%で投与され、非昏睡型における頻度も74.7%と高率であったが、肝炎以外の症例では20.0%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9.6%、急性型の35.3%、亜急性型の14.3%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11.5%、急性型の17.6%、亜急性型の17.1%、肝炎以外の症例では28.6%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1例(5.8%)、急性型10例(29.4%)、亜急性型13例(37.1%)の計24例(15.8%)で実施されていた。また、肝炎以外の症例でも1例(2.9%)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1例の計9例(36.0%)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89.0%、急性型が25.0%、亜急性型が27.3%であった(表 8)。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型が100%、急性型が80.0%、亜急性型が76.9%で、全体では79.2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89.2%、急性型が41.2%、亜急性型が45.7%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63.6%、急性型が55.6%、亜急性型が0%、LOHFが0%であった。肝移植実施例の亜急性型1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63.6%、急性型が55.6%、亜急性型が33.3%、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93.3%、薬物性(肝炎)95.7%、自己免疫性90.9%、成因不明例77.8%で、どれも高率であった。一方、昏睡型では、ウイルス性症例の救命率が急性型18.2%、亜急性型25.0%、薬物性は何れも0%、自己免疫性は急性型は症例がなく、亜急性型が50.0%、成因不明例は50.0%と25.0%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)

2021年は糞口感染例としてA型2例、E型3例の計5例が登録され、急性肝不全、LOHF全体の2.7%、肝炎症例の3.3%を占めていた。

登録施設は、A型では岩手県と京都府が各1例、E型では北海道、青森県、神奈川県が各1例であった。

糞口感染症全体では、男が4例(80.0%)、女が1例(20.0%)で、A型は男1例と女1例、E型は男3例であった。年齢は51~74歳に分布しており、60歳未満が2例(40.0%)、60歳以上が3例(60.0%)で、A型は何れも1例、E型は1例と2例であった。

病型は全例が非昏睡型で、合併症はなしが4例(80.0%)、1種類がA型1例(20.0%)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26例で、全体の13.9%、肝炎症例の17.1%に相当した。感染形式は急性感染が15例(57.7%)、キャリアが11例(42.3%)で(図 6)。急性感染例は非昏睡型が7例(46.7%)、急性型が7例(46.7%)、亜急性型が1例(6.7%)、キャリア例は非昏睡型が2例(18.2%)、急性型が4例(36.4%)、亜急性型が5例(45.5%)であった。

急性感染例では、非昏睡型7例中6例(85.7%)が内科的治療で救命され、1例が死亡した。しかし、急性型は7例中2例(28.6%)が内科的治療で救命され、4例(57.1%)は死亡、1例(14.3%)は肝移植を実施されて救命された。亜急性型の1例は肝移植を実施して救命された。一方、キャリア例では、非昏睡型の2は何れも内科的治療で救命された。一方、急性型の4例は何れも死亡した。亜急性型の5例は1例(20.0%)が内科的治療で救命され、3例(60.0%)は死亡、1例(20.0%)は肝移植を実施して救命された。

キャリア例のうち7例(63.6%)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、4例(36.4%)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

(45.5%)、「HBs抗原陽性キャリア例における再活性化例」が2例(18.2%)、「既往感染からの再活性化例」が4例(36.4%)で、計6例(54.5%)が医原病に相当した(図7)。

「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」は、急性型が1例(20.0%)、亜急性型が4例(80.0%)で、急性型の1例は死亡したが、亜急性型の1例は内科的治療で救命され、1例が死亡し、2例は肝移植が実施され、うち1例が救命された。このため内科的治療で救命されたのは全体で20.0%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(50.0%)、亜急性型が1例(50.0%)で、何れも死亡した。誘因は何れもリツキシマブ以外の化学療法で、フルダラビンを投与された慢性リンパ性白血病が1例、成人性T細胞白血病で造血幹細胞移植後が1例であった。後者の症例は、タクロリムス終了24ヶ月で、tenofovir alafenamide (TAF)を中止4ヶ月後に再活性を生じていた。

「既往感染からの再活性化例」は4例で、非昏睡型が2例(50.0%)、急性型が2例(50.0%)で、非昏睡型の2例は内科的治療で救命されたが、急性型の2例は死亡した。誘因別では、原発性マクログロブリン血症に対してリツキシマブを含む化学療法を実施した1例が死亡し、慢性リンパ性白血病に対してイブルチマブを投与した1例が死亡した。関節リウマチとサルコイドーシスの症例は何れも副腎皮質ステロイドを投与されており、前者は内科的治療で救命されたが、後者は死亡した。

9. その他のウイルスおよびその他の肝炎症例(図8)

肝炎ウイルス以外のウイルス症例は5例で、急性肝不全、LOHF全体の2.7%、肝炎症例の3.3%を占めていた。単純ヘルペスウイルスの1例は急性型で死亡した。EBウイ

ルスは3例で急性型は2例で何れも肝移植を施行して救命され、亜急性の1例は内科的治療で死亡した。サイトメガロウイルスの1例は非昏睡型で内科的治療によって救命された。

また、ウイルス以外の肝炎症例として、成人Still病の症例は2例登録され、何れも非昏睡型で内科的治療に寄って救命された。

10. 薬物性症例の実態(図9)

薬物性は42例で全体の22.5%を占めており、そのうち肝炎症例は34例(81.0%)で、肝炎症例の22.4%に相当した。男、女とも21例であり、年齢中央値は58歳(15~89歳)であった。

肝炎症例は非昏睡型が23例(67.6%)、急性型が6例(17.6%)、亜急性型が5例(14.7%)、肝炎以外の症例は非昏睡型が5例(62.5%)、急性型が2例(25.0%)、LOHFが1例(12.5%)であった。このため全体では非昏睡型28例(66.7%)、急性型8例(19.0%)、亜急性型5例(11.9%)、LOHFは1例(2.4%)であった。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、免疫チェックポイント阻害薬は上顎骨肉癌の1例(ペンブロリズマブ)で、病型は急性型、内科的治療で死亡した。

一方、肝炎以外の8例(19.0%)のうち、中毒性はアセトアミノフェンの大量投与による3例とコントミンを含む多数の薬物による2例で、他の3例は特異体質代謝性と考えられ、原因薬物はクリノチニブが1例、複数の分子標的薬が1例、UFTとUZTLが1例であった。

薬物性の診断根拠は、臨床経過が32例(76.2%)、D-LSTが10例(23.8%)であった。DDW-J 2004にスコア法は29例(69.0%)で診断に用いられていた。

肝炎症例は22例(64.7%)が内科的治療で救命されたが、11例(32.4%)は死亡し、1例(2.9%)は肝移植を実施して救命された。一方、肝炎以外の症例は7例(87.5%)が内科的治療で救命され、1例

(12.5%)は死亡した。全体では、内科的治療による救命率は非昏睡型が96.4%，急性型が28.6%，亜急性型とLOHFは0%であった。肝移植を実施した急性型の1例も含めると、全体での救命率は非昏睡型が96.4%，急性型が37.5%，亜急性型とLOHFが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33例で、全体の17.6%，肝炎症例の21.7%を占めていた。年齢は中央値が60(18~78)歳で、男が8例(24.2%)，女が25例(75.8%)であった。病型は非昏睡型が22例(66.7%)で、急性型はなく、亜急性型が11例(33.3%)であった。

国際診断基準のスコアは30例(90.9%)で評価されており、最小8点，最大20点で、10点未満は3例(9.1%)で、10~15点は16例(48.5%)，16点以上は11例(33.3%)であった。血清IgG濃度は最小878 mg/dL，最大6,489 mg/dLで、2,000 mg/dL以上は20例(60.6%)，1,870 mg/dL以上2,000 mg/dL未満は1例(3.0%)，1,870 mg/dL未満は12例(36.4%)であった。一方、抗核抗体は27例(81.8%)が40倍以上の陽性で、160倍以上の症例は14例(42.4%)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20例(60.0%)，何れも満たさないのは5例(15.2%)であった。

治療としては全例で副腎皮質ステロイドが投与されており、31例(93.9%)で静脈内大量投与(パルス療法)が実施されていた。33例中24例(72.7%)が内科的治療で救命されたが、6例(18.2%)は死亡し、3例(9.1%)では肝移植が実施されて、2例が救命された。従って、内科治療を実施した30例における救命率は80.0%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90.9%，亜急性型が50.0%であった。肝移植を実施したのは亜急性型の3例で、全体での救命率は、非昏睡型が90.9%，亜急性型が54.5%であった。

12. 成因不明例の特徴 (図 11)

成因不明例は40例で、全体の21.4%，肝炎症例の26.3%を占めていた。男が16例(42.5%)，女が23例(57.5%)で、年齢中央値は43.5(1~90)歳で、18歳以下が5例(12.5%)，19~60歳が20例(50.0%)，61歳以上が15例(37.5%)であった。病型は非昏睡型が19例(47.5%)，急性型が10例(25.0%)，亜急性型が11例(27.5%)であった。

予後は18例(45.0%)が内科的治療で救命され、10例(25.0%)が死亡し、12例(30.0%)では肝移植が実施された。このため内科的治療を実施した28例での救命率は、非昏睡型は77.8%，急性型は50.0%，亜急性は25.0%であった。肝移植は非昏睡型1例，急性型4例，亜急性型7例で実施され、急性型と亜急性型の各1例が死亡した。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60.0%，亜急性が63.6%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35例で、急性肝不全、LOHF全体の18.7%を占めており、その病型は非昏睡型が22例(62.9%)，急性型が9例(15.7%)，亜急性型が3例(8.6%)，LOHFの1例(2.9%)であった。男が20例(57.1%)，女が15例(42.9%)であり、男の比率は非昏睡型が50.0%，昏睡型が69.2%であった。年齢中央値は61(7~90)で、30歳以下は5例(14.3%)，31~60歳が15例(42.9%)，61歳以上が15例(42.9%)であった。

成因は循環不全が23例(65.7%)で最も多かった。次いで多かったのは薬物・中毒8例(22.9%)で、悪性腫瘍の肝浸潤と肝切除・肝移植後肝不全がともに2例(5.7%)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。悪性腫瘍の肝浸潤は急性型の神経内分泌腫瘍と亜急性型のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫で、何れも死亡した。肝切除後の1例と生体肝移植後の1例は何れも非昏睡型で死亡した。

19例(54.3%)が内科的治療で救命され、15例(42.9%)が死亡し、1例(2.9%)で肝移植が実施されて救命された。このた

め内科治療による救命率は全体では 55.9% であり、非昏睡型が 61.9%、急性型が 55.6%、亜急性型が 0%、LOHF が 0%であった。肝移植例でも含めた全体での救命率はそれぞれ 61.9%、55.6%、33.3%、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、2021 年に発症した 1827 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 69 例 (36.9%: 急性型 34 例、亜急性型 35 例)、急性肝炎重症型は 83 例 (44.4%) で、肝炎以外の症例は 35 例 (18.7%) であった。2020 年の登録症例数は 182 例で、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が、2021 年も 187 例で前年とほぼ同数であった (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 LOHF 64 例 (9 例/年) が [15]、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 [16]。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、2016 年以降は再び減少しており、2020 年以降はこれがさらに顕著になっていることが、2021 年の症例でも確認された。

肝炎症例の背景は、2010~2015 年は非昏睡型と急性型で男、亜急性型と LOHF で女が多かった [11]。2020 年の症例のも同様の傾向が見られていたが、2021 年は非昏睡型

で女性が多くなっていた。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 年の症例と同様に、2021 年の症例でも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 年以降の症例で見られている変化は、2022 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 2021 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、2020 年までと同様であった。

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 2021 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 [15, 16]、2010~2015 年は急性型全体の 32.7%、肝炎症例に限定しても 43.8%と低下し [11]、2016~19 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 [14]。しかし、2021 年はこれらの比率は急性型が 34.9%と 44.1%、亜急性型では 15.5%と 17.1%であり、前年より高率になっており、この動向は 2022 年以降の症例で確認する必要がある。

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%でさらに低率となり [14]、2021 年には 14.3%と 18.1%にまで低下した。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、2020年は13例と低下し、2021年は5例とさらに少なくなっていた。特に、A型は2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年以降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したようである。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%を占めていたが、2021年は3例と低下し、北海道の症例も1例に過ぎなかった。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80.0%と多く、全例が内科的治療で救命されていた。この動向は2020年の症例と同様である。

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[16]、2020年になっても根絶されていなかった(図15)[9-14]。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、2021年までの6年間ではB型キャリア71例中32例(5.3例/年:HBs抗原陽性17例、既往感染15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45.1%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2021年になっても根絶できていない。また、HBs抗原陽性例で、免疫抑制薬投与終了2年以上経過してから核酸アナログを終了したものの、再活性化してしまった症例が登録されたことが注目される。ガイドライン遵守例であり、その臨床像を再確認する必要がある。

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。2021年も肝炎ウイル

ス以外の症例は5例で、成人Still病の症例も2例登録されていた。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[11-14]、2021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例と増加したものの[14]、2021年は1例と減少していた。

一方、自己免疫性に関しては、2021年の症例は男の比率が24.2%と2020年と同等に2019年までに比して高率であった。IgG値、抗核抗体価ともに診断基準を見たさない症例も15.2%であり、自己免疫性肝炎として非典型例が多く登録されている。

2021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、2020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、2021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からず存在したことは、2020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29.4%、亜急性型が37.1%であり、計25例中9例(36.0%)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 [14]。2021年は急性型が25.0%, 亜急性27.3%で、2020年と同様に低率であった。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、2020年は80.2%と低下したが [14], 2021年は89.0%で2019年までと同等になっていた。

肝炎以外の症例は、2021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と肝移植後の肝不全が各1例登録されており、2017年以降はこれら症例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2020年までの症例で明らかであったが [11, -14], 2021年は非昏睡型が63.6%, 急性型が55.6%, 亜急性型が0%, LOHFが0%で、急性型以外では肝炎症例よりも低率であった。

E. 結 語

2021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、2022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・胆道疾患に関する調査研究」令和2年度報告書.
14. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2020年): 令和3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3年度報告書.

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

G. 研究発表

1. 論文発表

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1. 急性肝不全, LOHFの背景因子 (2021年: 187例)

肝 炎 152例	非昏睡型 (n=83)	急性型 (n=34)	亜急性型 (n=35)	LOHF (n=0)
男:女	39:44	19:15	12:23	-
年齢(平均±SD)	53.2 ± 20.4	52.9 ± 25.4	52.5 ± 17.7	-
B型キャリア (%)	1.2	14.7	11.4	-
基礎疾患 (%)	56.6	55.9	48.6	-
薬物歴 (%)	58.5	55.9	68.6	-
肝炎以外 35例	非昏睡型 (n=22)	急性型 (n=9)	亜急性型 (n=3)	LOHF (n=1)
男:女	11:11	5:4	3:0	1:0
年齢(平均±SD)	56.5 ± 24.9	53.9 ± 16.1	46.3 ± 19.7	34
B型キャリア (%)	5.0	0	0	0
基礎疾患 (%)	90.5	100	100	100
薬物歴 (%)	80.0	100	66.7	100

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= 69)			急性型 (n= 34)			亜急性型 (n= 35)			LOHF (n= 0)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	11/58 (19.0)			8/29 (27.6)			3/29 (10.3)			-		
	0/10*	4/30*	7/18	0/10*	4/30*	7/18	0/10*	4/30*	7/18	-	-	-
黄疸	58/65 (89.2)			25/31 (80.6)			33/34 (97.1)[#]			-		
	9/10	28/33	21/22	-	28/33	21/22	9/10	28/33	21/22	-	-	-
腹水	31/61 (50.8)			12/29 (41.4)			19/32 (59.4)			-		
	4/10	14/31	13/20	-	14/31	13/20	4/10	14/31	13/20	-	-	-
痙攣	2/63 (3.2)			2/31 (6.5)			0/32 (0)			-		
	1/11	1/33	0/19	-	1/33	0/19	1/11	1/33	0/19	-	-	-
頻脈 ^b	30/58 (51.7)			20/29 (69.0)			10/29 (34.5) [#]			-		
	2/10	17/30	11/18	-	17/30	11/18	2/10	17/30	11/18	-	-	-
呼吸促迫 ^c	19/28 (67.9)			13/16 (81.3)			6/12 (50.0)			-		
	2/4	10/15	7/9	-	10/15	7/9	2/4	10/15	7/9	-	-	-
肝濁音界消失	9/28 (32.1)			4/15 (26.7)			5/13 (38.5)			-		
	0/5	4/15	5/8	-	4/15	5/8	0/5	4/15	5/8	-	-	-
羽ばたき振戦	38/49 (77.6)			13/18 (72.2)			25/31 (80.6)			-		
	8/8^{&}	14/24	16/17^{&}	-	14/24	16/17^{&}	8/8^{&}	14/24	16/17^{&}	-	-	-
肝性口臭	15/37 (40.5)			6/17 (35.3)			9/20 (45.0)			-		
	0/5*	6/21*	9/11	-	6/21*	9/11	0/5*	6/21*	9/11	-	-	-
下腿浮腫	20/46 (43.5)			6/21 (28.6)			14/25 (56.0)			-		
	2/9	10/23	8/14	-	10/23	8/14	2/9	10/23	8/14	-	-	-

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

[#]p<0.05 vs 急性型, *p<0.05 vs 移植, &p<0.05 vs 死亡 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=69)			急性型(n=34)			亜急性型(n=35)			LOHF (n=0)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	34.9±20.0			40.4±25.2			28.5±8.4			-
PT (%)	25.5±13.0			25.3±18.9			26.1±10.1			-
PT-INR	3.2±1.8			3.7±2.2			2.6±0.8			-
ATIII (%)	2.2±1.2			2.6±1.6			1.8±0.4			-
albumin (g/dl)	3.0±0.6			3.2±0.6			2.8±0.6			-
T.Bil (mg/dL)	13.3±9.0			8.1±6.2			19.1±8.2			-
D.Bil (mg/dL)	9.1±6.2			5.8±4.3			12.3±6.2			-
D/T 比	0.6±0.2			0.6±0.2			0.6±0.2			-
AST (IU/L)	639 [30-25707]			2224.5[30-25707]			149 [31-1147]			-
ALT (IU/L)	943 [14-11673]			2771 [22-11673]			338 [14-3157]			-
LDH (IU/L)	493 [172-15700]			788 [259-15700]			329.5 [172-601]			-
CK (IU/L)	90.5 [17-5653]			168.5 [27-5653]			72.5 [17-1274]			-
BUN (mg/dL)	16.9 [1.0-151.0]			20.0 [1-91.0]			11.05 [4.1-151.0]			-
CRNN (mg/dL)	1.7±2.3			1.7±2.1			1.7±2.5			-
CRP (mg/dL)	0.68 [0.02-25.10]			1.055 [0.15-25.1]			0.58 [0.02-20.87]			-
AFP (ng/mL)	4.0 [2.0-559]			5.85 [2.0-51.9]			4.0 [2.6-559.0]			-
NH3 (ng/dL)	150±102			158±127			115±50			-
HGF (ng/mL)	65.4±131.9			4.15, 22.4			91.5±161.9			-
血小板 (万/mm ³)	13.0±6.9			12.6±7.8			13.5±5.9			-
白血球 (千/mm ³)	11.2±6.5			10.2±4.8			12.2±7.9			-
赤血球 (万/mm ³)	413±73			419±84			407±60			-
FDP (μg/mL)	19.5±20.1			24.5±23.4			14.3±15.0			-
D-dimer (μg/mL)	16.1±17.6			21.5±20.1			8.8±10.0			-
	13.8±12.6			20.9±18.2			6.6±5.2			-

平均±標準偏差, 中央値[最小-最大]

表4. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における画像診断 (2021年: 152例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝 炎			
	非昏睡型 n=83	急性型 n=34	亜急性型 n=35	LOHF n=0
全症例	13.5 (12/83)	56.3 (18/32)	78.8 (26/33)	-
救命例	11.0 (8/73)	33.3 (2/ 6)	60.0 (3/ 5)	-
死亡例	33.3* (3/ 9)	68.8 (11/16)	81.3 (13/16)	-
移植例	100 (1/ 1)	50.0 (5/10)	83.3 (10/12)	-

*p<0.05 vs 救命例

表5. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2021年: 187例)

	肝 炎				肝炎以外 n=35
	非昏睡型 n=83	急性型 n=34	亜急性型 n=35	LOHF n=0	
感 染	18.1	32.4	28.6	-	51.4
脳浮腫	0	14.7	8.6	-	5.7
消化管出血	3.6	11.8	2.9	-	20.0
腎不全	7.2	35.3	25.7	-	57.1
DIC	13.3	29.4	22.9	-	48.6
心不全	1.2	2.9	2.9	-	28.6

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 n=35	
	非昏睡型 n=83		急性型 n=34		亜急性型 n=35		LOHF n=0			
	症例数*	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	57 (68.7)	98.2	12 (35.3)	42.9	16 (45.7)	55.6	-	-	5 (14.3)	100
1	19 (22.9)	89.5	7 (20.6)	0	11 (31.4)	14.3	-	-	7 (20.0)	33.3
2	5 (6.0)	20.0	11 (32.4)	30.0	4 (11.4)	0	-	-	12 (34.3)	41.7
3	1 (1.2)	0	2 (5.9)	0	3 (8.3)	0	-	-	4 (11.4)	75.0
4以上	1 (1.2)	0	2 (5.9)	0	1 (2.9)	0	-	-	7 (20.0)	33.3

表7. 急性肝不全, LOHFにおける治療 (2021年: 187例)

	肝 炎				非肝炎 n=35
	非昏睡型 n=83	急性型 n=34	亜急性型 n=35	LOHF n=0	
副腎皮質ステロイド	74.7	73.5	82.9	-	20.0
GI療法	2.4	2.9	5.7	-	5.7
特殊組成アミノ酸	3.6	5.9	5.7	-	8.6
血漿交換	13.3	67.6	60.0	-	22.9
血液濾過透析	4.8	64.7	77.1	-	51.4
プロスタグランジン	0	0	0	-	2.9
インターフェロン	0	0	2.9	-	0
サイクロスポリン	2.4	2.9	0	-	0
核酸アナログ	9.6	35.3	14.3	-	2.9
抗凝固療法	11.5	17.6	17.1	-	28.6
肝移植 (症例数: 生体+ 脳死)	5.8 (1+0)	29.4 (7+3)	37.1 (8+5)	-	2.9 (0+1)

表8. 急性肝不全, LOHFの予後 (2021年: 187例)

肝炎 152例	非昏睡型 (n=83)	急性型 (n=34)	亜急性型 (n=35)	LOHF (n=0)
内科治療: n=128	89.0 (73/82)	25.0 (6/24)	27.3 (6/22)	-
肝移植: n=24	100 (1/1)	80.0 (8/10)	76.9 (10/13)	-
全 体	89.2 (74/83)	41.2 (14/34)	45.7 (16/35)	-
肝炎以外 35例	非昏睡型 (n=22)	急性型 (n=9)	亜急性型 (n=3)	LOHF (n=1)
内科治療: n=34	63.6 (14/22)	55.6 (5/9)	0 (0/2)	0 (0/1)
肝移植: n=1	-	-	100 (1/1)	-
全 体	63.6 (14/22)	55.6 (5/9)	33.3 (1/3)	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 (%) (2021年: 肝移植非実施の156例)

	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
ウイルス性	93.3 (14/15)	18.2 (2/11)	25.0 (1/4)	-
A 型	100 (2/ 2)	-	-	-
B 型	88.9 (8/ 9)	20.0 (2/10)	33.3 (1/3)	-
急性感染	85.7 (6/ 7)	33.3 (2/ 6)	-	-
Carrier	100 (2/ 2)	0 (0/ 4)	33.3 (1/3)	-
薬物性	95.7 (22/23)	0 (0 /5)	0 (0/5)	-
自己免疫性	90.9 (20/22)	-	50.0 (4/8)	-
成因不明	77.8 (14/18)	50.0 (3/ 6)	25.0 (1/4)	-
肝炎以外	63.6 (14/22)	55.6 (5 9)	0 (0/2)	0 (0/1)

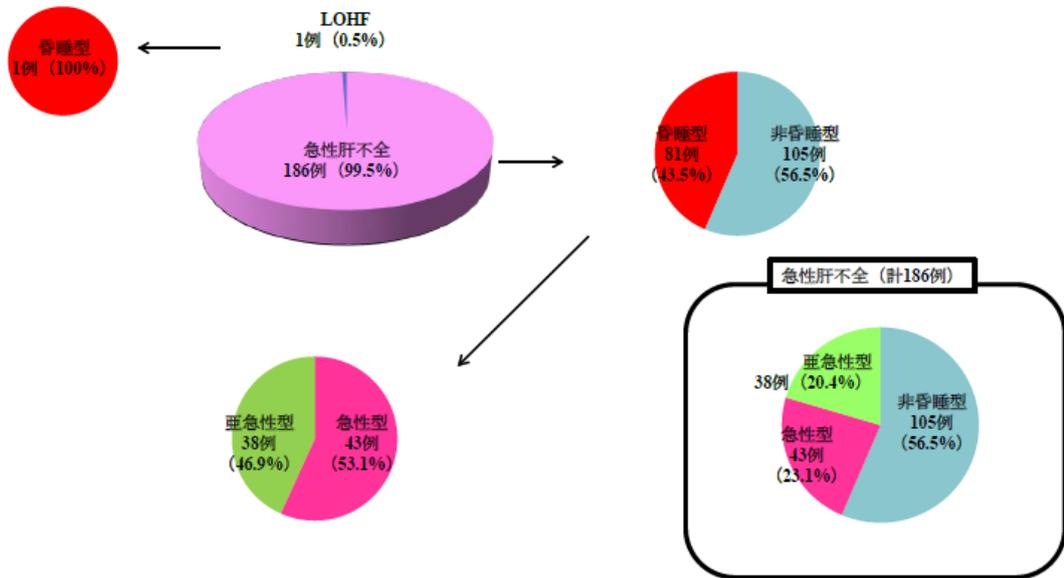


図1. わが国の急性肝不全, LOHF: 昏睡の有無 (2021年: 187例)

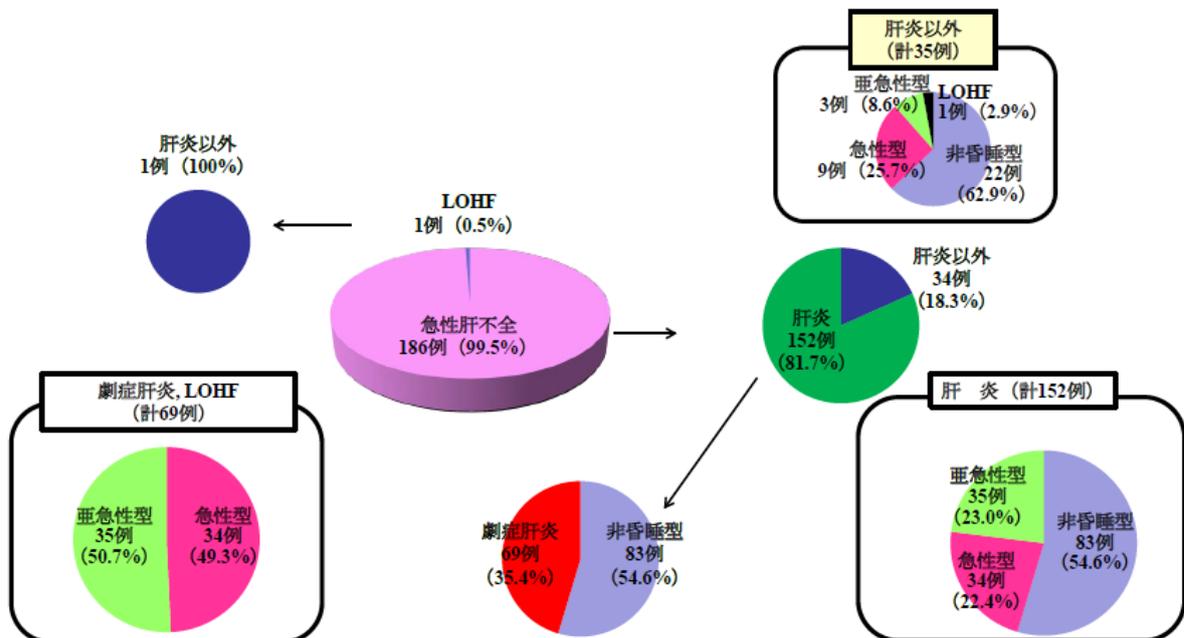


図2. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎の有無 (2021年: 187例)

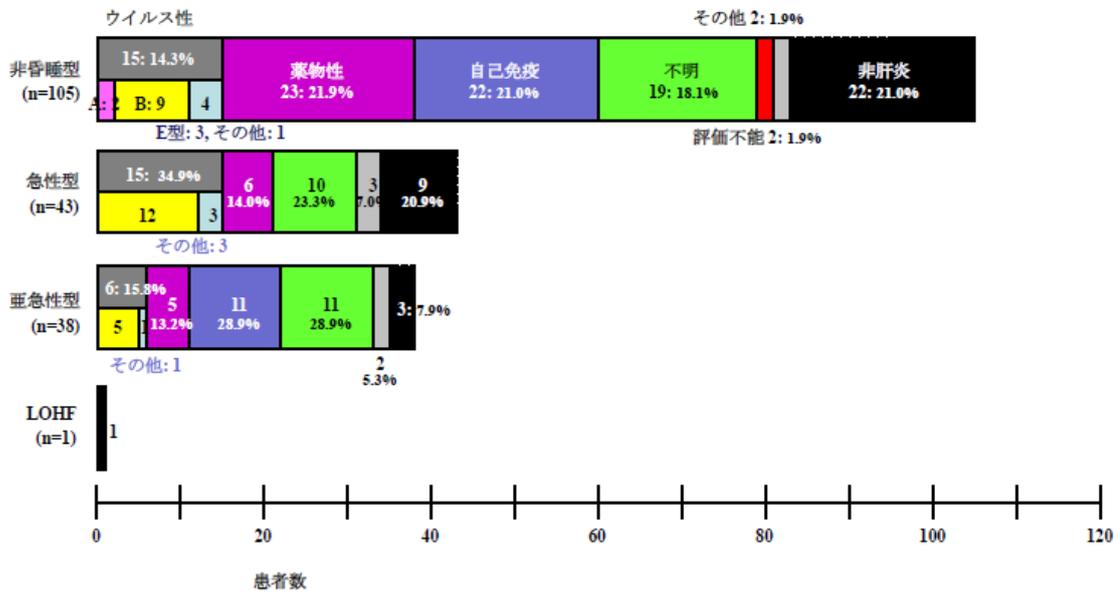


図3. わが国の急性肝不全, LOHF: 全症例での成因 (2021年: 187例)

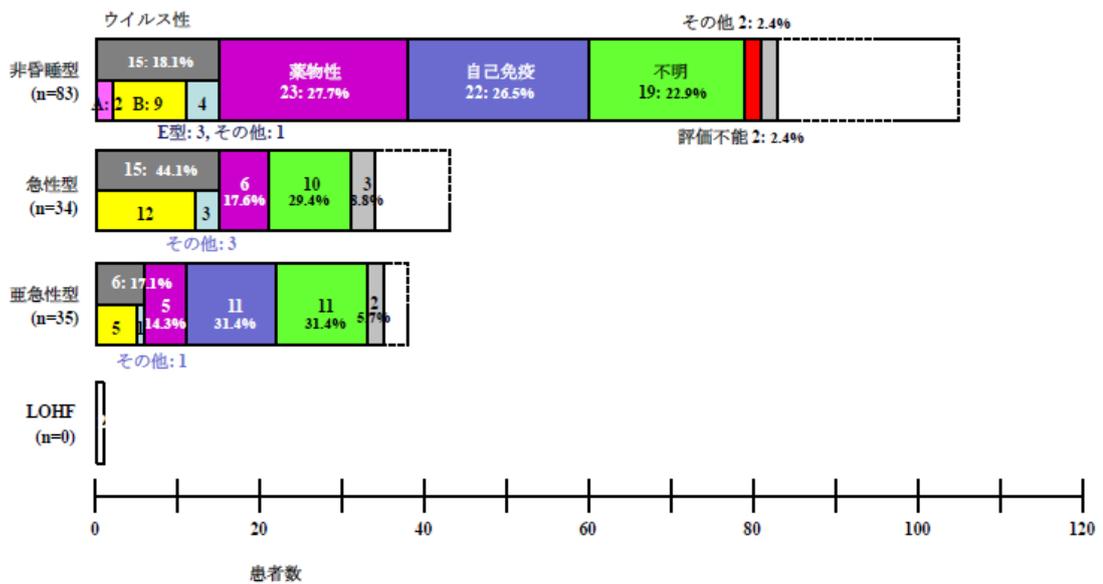


図4. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎症例での成因 (2021年: 152例)

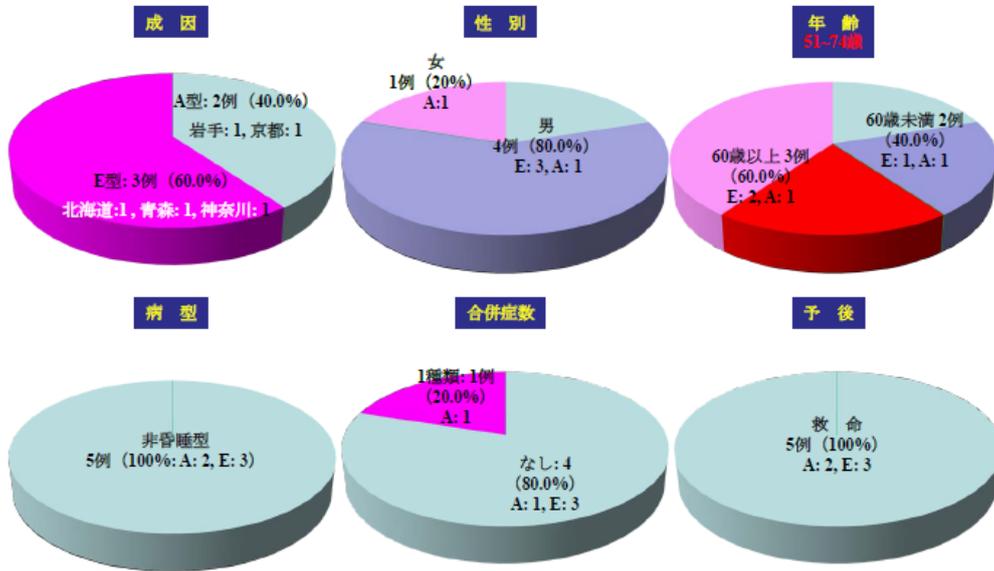


図5. 糞口感染による肝炎症例 (A, E型) の特徴 (2021年: 5例)

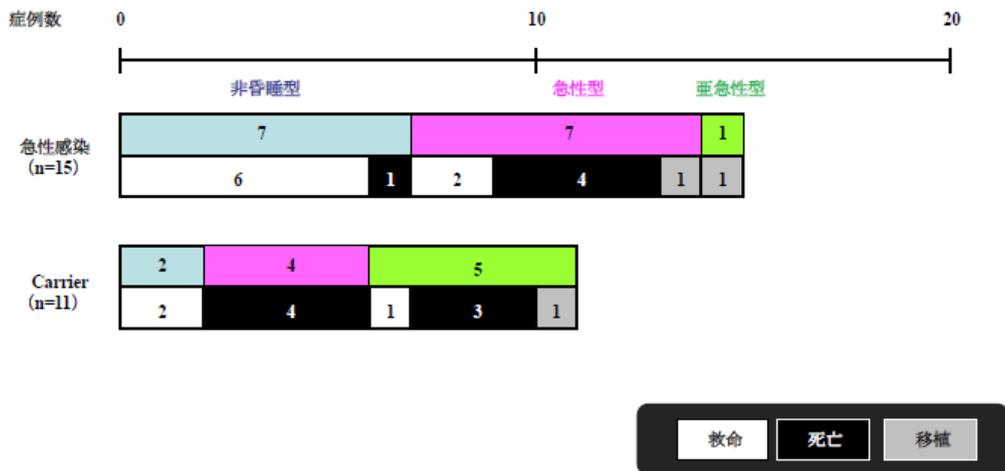


図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2021年: 26例)

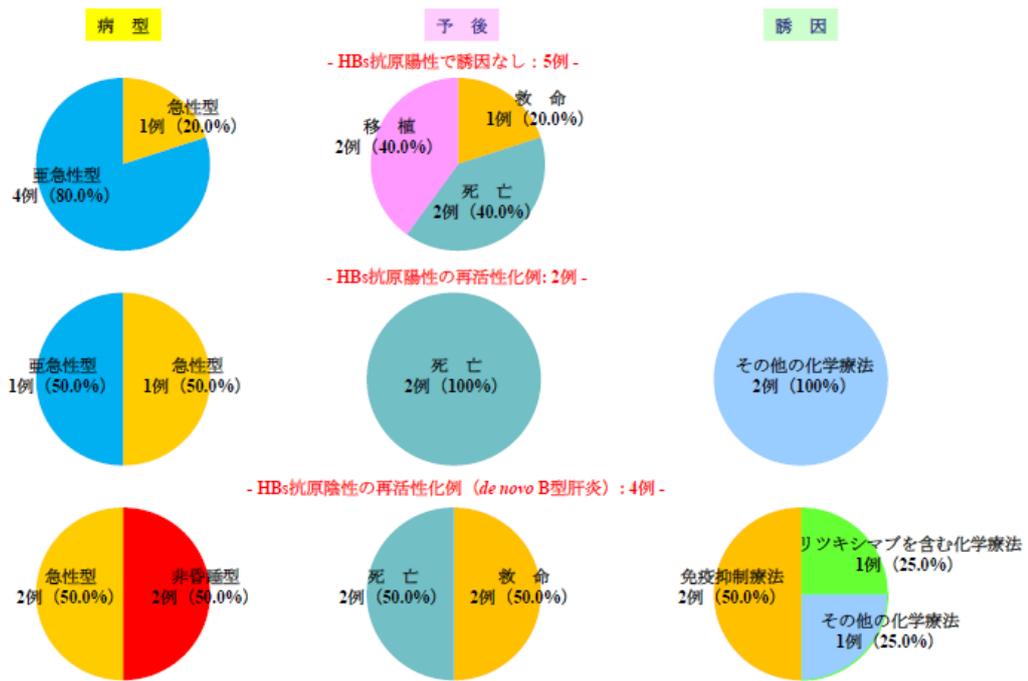


図7. 急性肝不全, LOHFにおけるHBVキャリア例 (2021年: 11例)

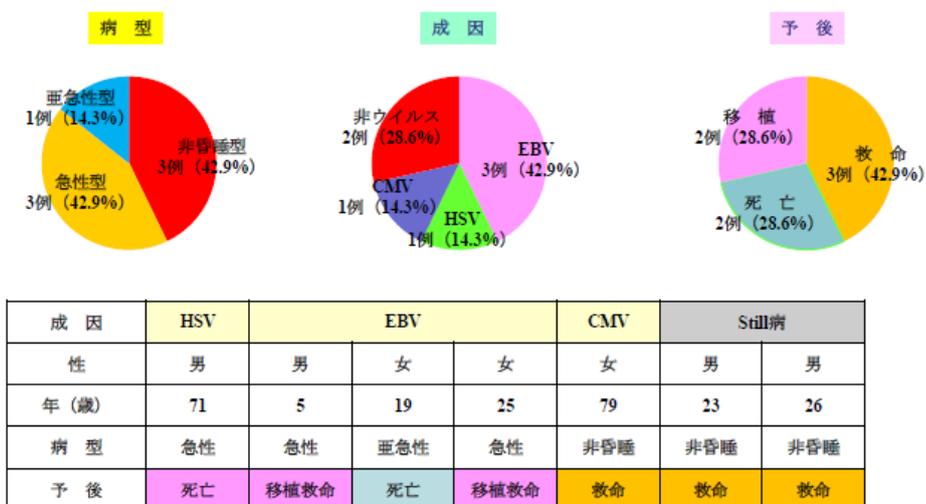


図8. 急性肝不全, LOHFにおけるその他の肝炎症例 (2021年: 7例)

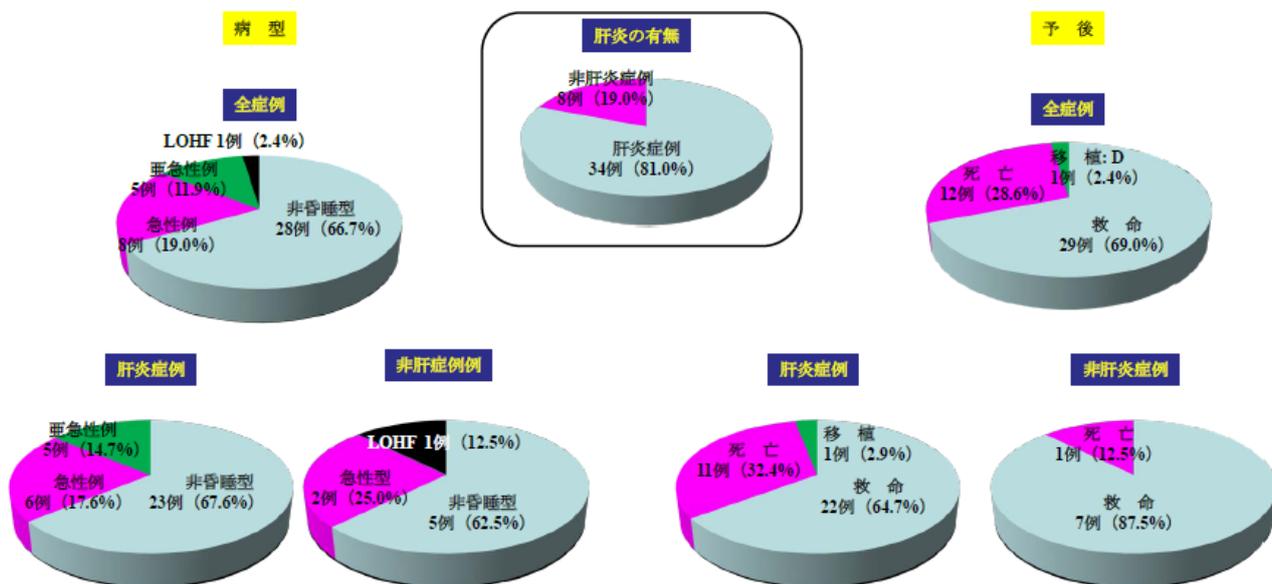


図9. 急性肝不全, LOHFにおける薬物性症例 (2021年: 42例)



図10. 急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2021年: 33例)

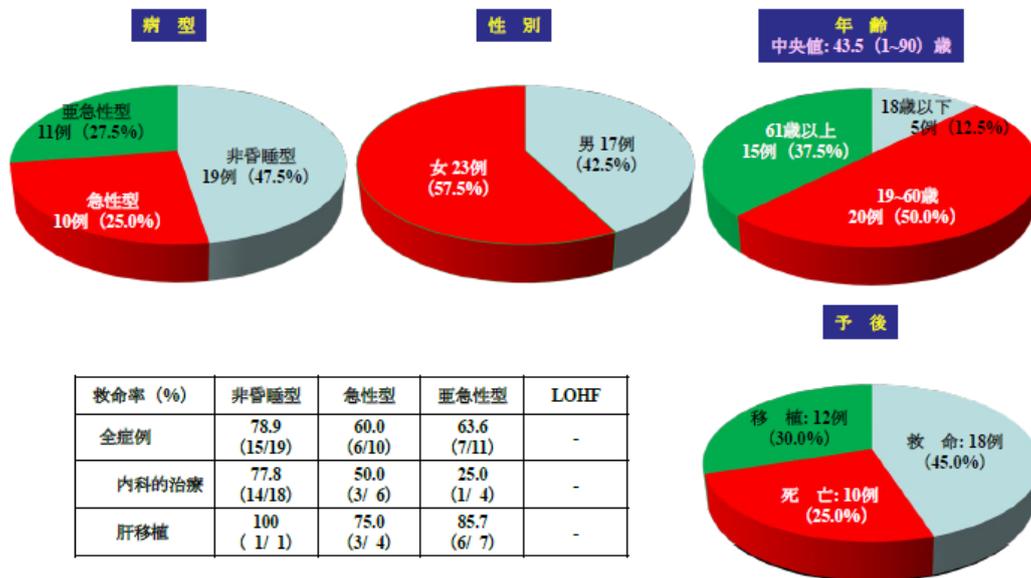


図11. 急性肝不全, LOHFにおける成因不明例 (2021年: 40例)

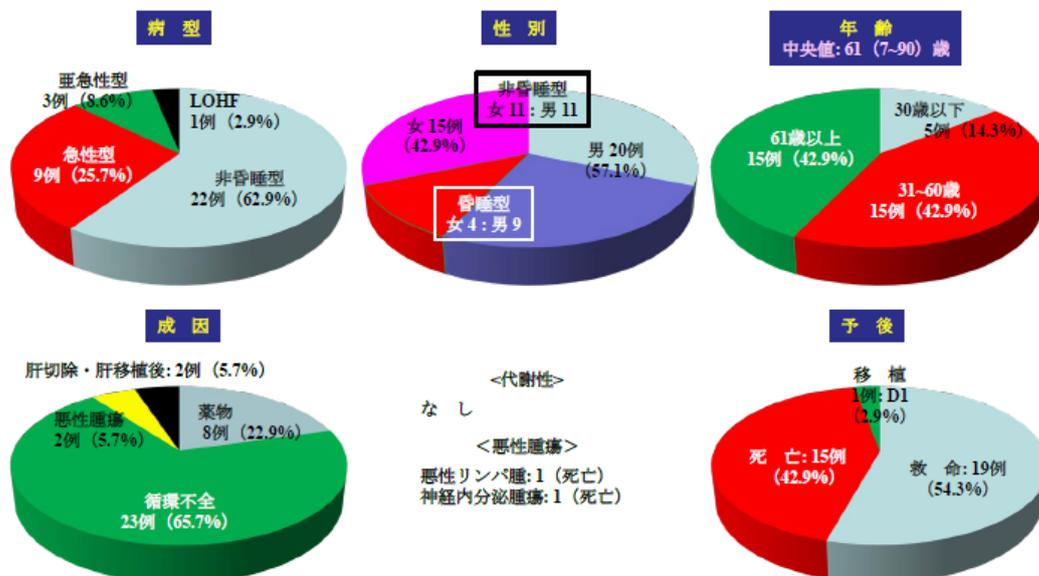


図12. 肝炎以外の急性肝不全, LOHF (2021年: 35例)

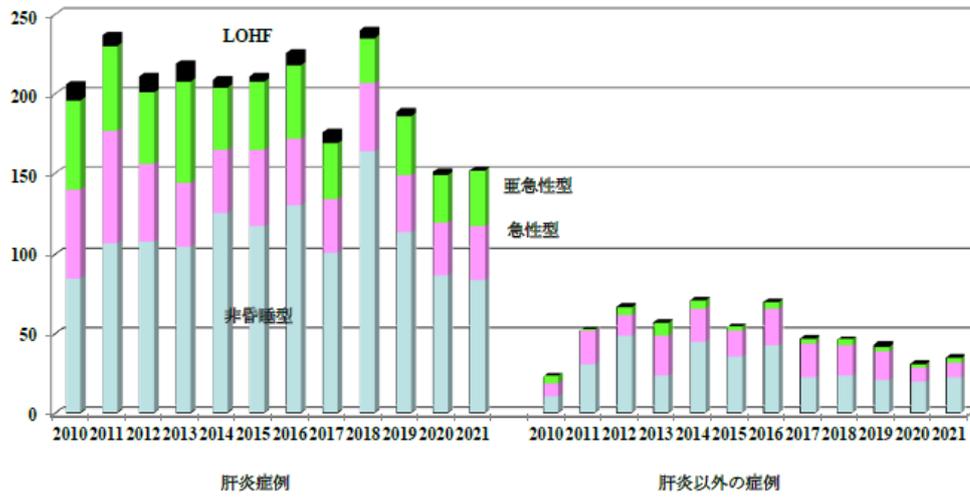


図13. 急性肝不全, LOHFの登録患者数 (2010-2021年: 3,007例)

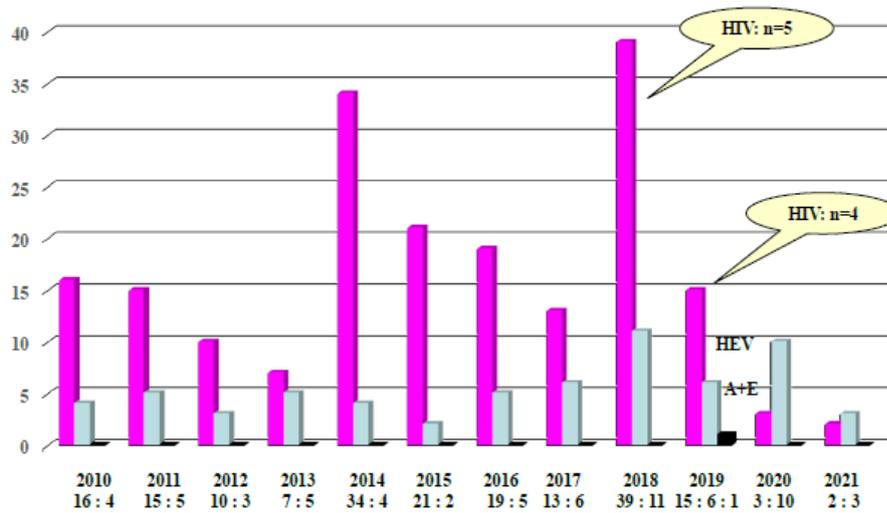


図14. 糞口感染症例の年次推移 (2010-21年: 259例, A型: 194例, E型: 64例, A型+E型: 1例)

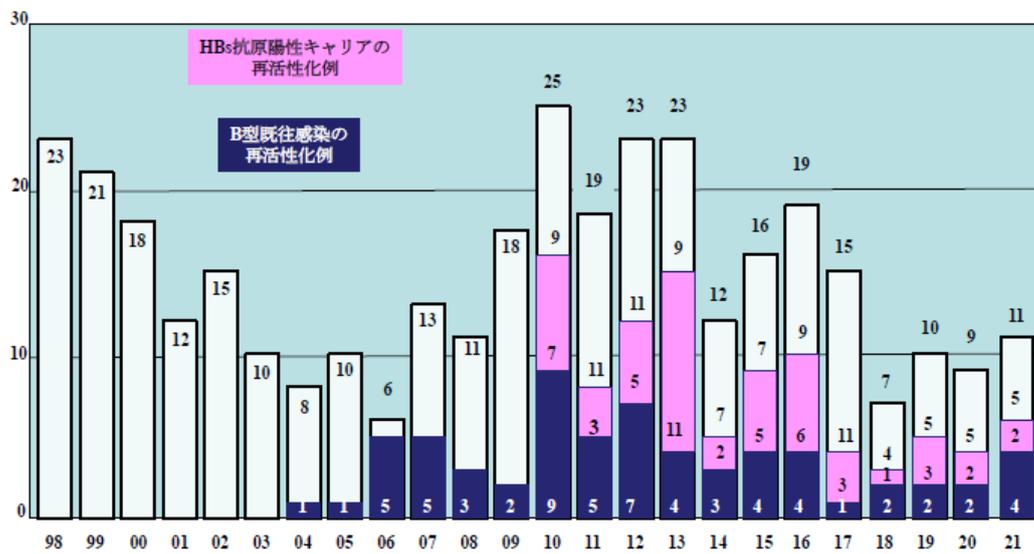


図15. 急性肝不全，LOHFにおけるHBVキャリア例（1998～2021年：計343例） - 2010年以降は非昏睡型も含む -

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究 (WG-1) 報告書

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2021 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)は2021年に正式な診断基準としたが、これに準拠して2021年に発症した症例の全国調査を実施した。その結果、ACLF 73例、拡大例 56例、疑診例 39例、拡大疑診例 13例の計 181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 65.8%、拡大例は 51.8%、疑診例は 76.9%、拡大疑診例は 76.9%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 ACLF は 42.5%、拡大例が 32.1%、疑診例は 71.8%、拡大疑診例が 46.2%で最も多かった。重症度分類では grade-0 の症例が ACLF では 74.0%、拡大例では 82.1%、疑診例では 64.1%、拡大疑診例では 84.6%を占めていた。内科的治療によって救命されたのは、ACLF が 63.0%、疑診例が 78.6%、拡大例が 61.5%、拡大疑診例 84.6%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。

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(案)と重症度分類を作成した [7, 8]。この新たな診断基準(案)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]。これ

ら症例の解析から、診断基準（案）の有用性が明確になり、これを正式の診断基準とすることが2021年に決定した [10, 11]。その後の症例を蓄積するために、昨年度の2020年の調査に引き続いて [12]、今年度は2021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、厚労省研究班の発表したACLFの診断基準 [10, 11] 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、2021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 [10, 11]。

<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 [10, 11]。

<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 [10, 11]。

<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 [10, 11]。

C. 成績

確診例は73例、拡大例は56例、疑診例は39例、拡大疑診例は13例の計181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57.0±12.3で、拡大例が63.9±13.0で最高、疑診例が51.9±10.7で最小、拡大疑診例は63.2±12.4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65.8%、アルコール+ウイルス性が8.2%、ウイルス性が6.8%、その他が19.2%であった（図1a）。アルコール性は拡大例では51.8%、疑診例と拡大疑診例は76.9%で、何れも最多であった。

一方、急性増悪要因は、ACLF症例ではアルコールが42.5%、感染症が21.9%、消化管出血が8.2%、原疾患の増悪が8.2%、その他

が21.9%であった(図1b)。アルコールは拡大例では32.1%、疑診例では71.8%、拡大疑診例では46.2%と何れも最多であった。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42.5%、拡大例では32.1%、疑診例では71.8%、拡大疑診例では46.2%を占めていた。

重症度は、ACLF症例ではgrade-0が74.0%で、grade-1、grade-2、grade-3がそれぞれ4.1%、15.1%、6.8%であった(表1)。Grade-0の症例は、拡大例では82.1%、疑診例では64.1%、拡大疑診例では84.6%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63.0%、死亡が31.5%、肝移植が5.5%であった(図1c)。救命例の比率は、疑診例が61.5%で最も低率であり、拡大例が78.6%、拡大疑診例が84.6%と高率であった。死因が肝不全であったのは、ACLF症例では52.2%、拡大例は27.3%、疑診では78.6%、拡大疑診例では0%であった。

D. 考案

2021年に発症したACLF 73例、関連病態108例の計181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。2020年の症例では拡大例で急性増悪要因に消化管出血と感染症が多かったが[12]、2021年の症例ではACLFと同様にアルコール多飲が最多であった。また、疑診例の救命率がACLF症例よりも低率であることは、2020年の症例と同様であった[12]。2019年までの症例とは異なる動向も見られており、これらに関しては、2022年以降の症例で検証する必要がある。

E. 結語

2021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。

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* 2022 52 (5): 417-421.
 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* 2022; 63 (5): 219-223.
 12. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究) 「我が国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) の実態 (2020 年) : 令和 3 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 3 年度報告書.
- 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* 2022 52 (5): 417-421.
- 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* 2022; 63 (5): 219-223.

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama N, *et al.* Nationwide survey

表1. わが国におけるACLFとその関連病態の臨床像（2021年: 181例）

	確診 (n=73)	拡大 (n=56)	疑診 (n=39)	疑診拡大 (n=13)
男 (%) : 女	49 (67.1) : 24	29 (51.9) : 27	20 (51.3) : 19	9 (69.2) : 4
年齢: 歳, 平均±SD	57.0 ± 12.3	63.9 ± 13.0	51.9 ± 10.7	63.2 ± 12.4
Child-Pughスコア: 5 (%)	10 (14.0)	9 (16.1)		
6	9 (12.2)	15 (26.8)		
7	16 (21.9)	7 (7.1)	不明	不明
8	19 (26.0)	14 (25.0)		
9	19 (26.0)	14 (25.0)		
肝癌 (%)				
既往	5 (6.8)	4 (7.2)	0 (0)	0 (0)
進行例	7 (9.6)	7 (12.5)	0 (0)	0 (0)
0	38 (52.8)	41 (70.7)	21 (41.2)	6 (60.0)
Grading				
1	17 (37.5)	14 (24.1)	8 (15.7)	3 (30.0)
2	11 (15.3)	2 (3.4)	9 (17.6)	1 (10.0)
3	6 (8.3)	1 (1.7)	13 (25.5)	0 (0.0)

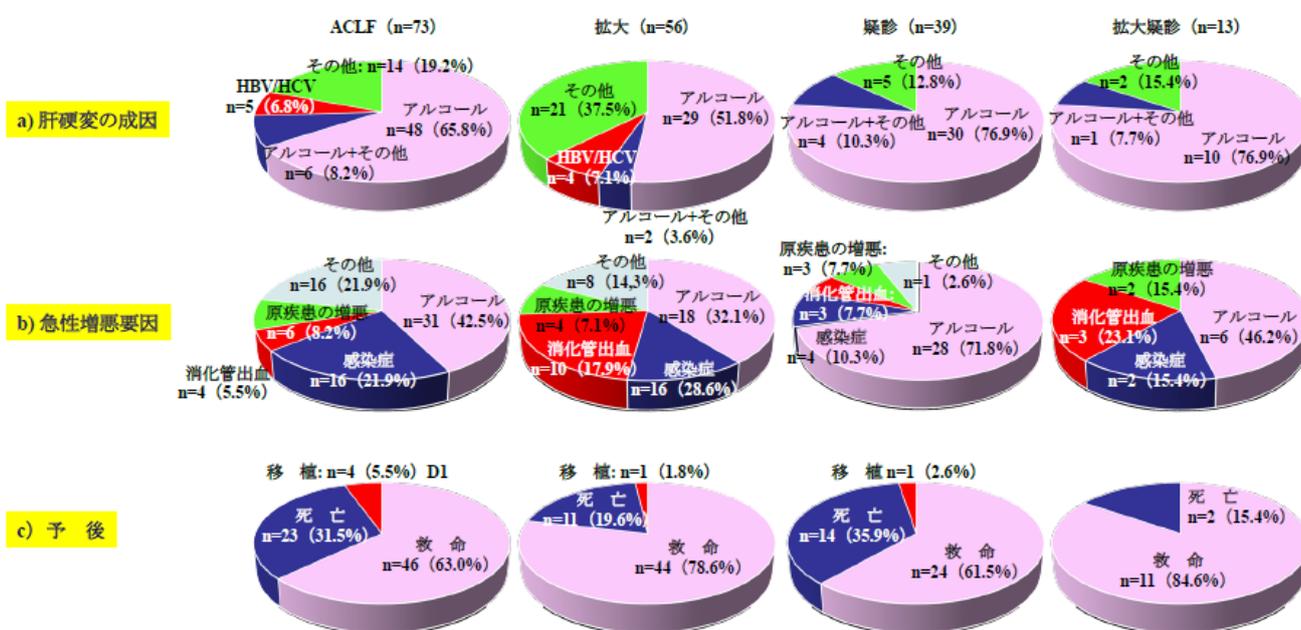


図1. わが国におけるacute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の臨床像: 2021年: 181例)

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

急性肝障害症例における治療介入指標および予後改善指標としての
早期 PT-INR の有用性

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、内科的治療による救命率が非常に低い病態である。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、予後改善指標としての意義を明らかにしてきた。今回早期の PT-INR が独立した予後予測因子となりうるか、またその予後予測能は最も優れているかを検証した。統計学的手法を用いて、年齢、成因、PT-INR を含めた各種パラメーターを用いて解析すると、PT-INR は、PT-INR を最初に測定した日である Day 1、Day 8 時点いずれにおいても独立した予後因子であった。さらに ROC 解析で予後予測能を評価すると、PT-INR が最も AUROC が高く、統計学的にも他のパラメーターより有意に予後予測能が高く、MELD スコアと比較しても非劣性であった。以上のことから、急性肝障害症例において治療介入指標、予後改善指標として PT-INR を用いることは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
柿坂 啓介 先生
千葉大学大学院消化器・腎臓内科学
加藤 直也 先生
千葉大学附属病院救急科・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

鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
熊谷 公太郎 先生

A. 研究目的

急性肝不全は予後不良な疾患である。特に昏睡型は内科的治療による救命率は低く、肝移植以外に有効な治療法がない。我々は以前より急性肝障害、急性肝不全の予後予測の指標として、早期のプロトロンビン時間 (PT-INR) の変化に着目してきた。急性肝不全の定義には PT-INR 1.5 以上が含まれているが、PT-INR が 1.5 以上となった時点では広範囲な肝細胞死が生じており、その時点で内科的治療介入を行っても遅い可能性が考えられる。そこで我々は先行研究により、前急性肝不全状態である PT-INR 1.3 をカットオフとすることで、早期に予後が予測できることを見出した。令

和元年度から、多施設共同研究により集積した急性肝障害 595 例を解析し、PT-INR を最初に測定した日を Day 1 と定義した時、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。今回我々はこのコホートを用いて、PT-INR が独立した予後因子となりうるか、また予後予測能が最も優れているかについて検証した。

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、PT-INR が未測定の場合は除外し、595 例で以下の検討を行った。PT-INR を最初に測定した日を Day 1 とし、背景に関しては Table 1 に示す。

Table 1. Patient characteristics of Study 1 cohort.

Total number of patients	N=595
Duration of observation (days)	30 (1–455)
Age (years)	54 (9–88)
Sex	
Male	279 (47%)
Female	316 (53%)
Etiology	
Viral (HAV/HBV/HCV/HEV/Others)	211 (46/115/5/20/25) (35%)
AIH	124 (21%)
DILI	122 (21%)
Indeterminate	121 (20%)
Ischemic liver injury	17 (3%)
Final disease type	
ALI excluding ALF	350 (59%)
ALF without HE	179 (30%)
ALF with HE, Acute type	30 (5%)
ALF with HE, Subacute type	36 (6%)
Outcome	
Transplant-free survival	535 (90%)
Liver transplantation	13 (2.2%)
Death	47 (7.8%)
PT-INR (n=595)	1.28 (0.8–18.9)
T-bilirubin (mg/dL) (n=593)	5.1 (0.3–47.3)
D/T ratio (n=533)	0.68 (0.10–0.95)
Platelet count ($\times 10^4$ /mL) (n=589)	17.3 (0.3–49.5)
ALT (U/L) (n=595)	1,343 (301–12, 119)
MELD score (n=577)	16 (6–40)
Treatments and median when to start treatments	
Steroids (n=310)	2 (-100–86)*
Nucleoside/nucleotide analogs (n=82)	1 (-81–34)*
Plasma exchange and/or hemodiafiltration (n=81)	1 (-6–77)*

検討 1 : Day 1 および Day 8 における予後因子の解析 (年齢、性別、成因、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアを用いて Kaplan-Meier 法 (単変量解析) および Cox 回帰分析 (多変量解析))

検討 2 : Day 1 および Day 8 における予後予測能の比較 (年齢、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアを用いて ROC 解析を行い Delong test で比較)

(倫理面への配慮)

本研究は、患者個人への同意取得はしないが、鹿児島大学病院ホームページ上に本研究の実施を公開し、研究対象者またはその代諾者が研究の対象になることを拒否できる機会を保障した。研究対象者は、各共同研究機関で匿名化され、個人の特定ができないように配慮してデータベース作成シ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のみに使用する。

C. 研究結果

検証 1 : Day 1 における予後因子として、年齢、性別、成因、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアを用いて Kaplan-Meier 法を行った。予後不良因子として、男性、PT-INR、総ビリルビン、血小板数、ALT 値、MELD スコアが挙げられた。多変量解析を行うにあたり、今回のコホートでは移植例 + 死亡例が 60 例であり、選択可能な変数は 6 因子未満と考えられた。また変数を選択するにあたり、すでに既報にて予後因子と判明している PT-INR、総ビリルビン、血小板数を選択した。MELD スコアは非常に有用な予後予測因

子ではあるが、PT-INR、総ビリルビンが計算式に含まれており交絡することと、より簡便な予後予測因子を見出すことを目的としており、今回の解析からは外した。多変量解析では、いずれの因子も有意差があるが、PT-INR が最もハザード比が高かった (Table 2)。

Table 2. Identification of independent prognostic factors on day 1 in patients with ALI and ALF.

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value
Age, years	1.016 (1.000–1.033)	0.054	-	-
Sex				
Male	1.000			
Female	0.550 (0.330–0.919)	0.022*	-	-
Etiology				
Viral infection	1.000			
AIH	0.242 (0.098–0.597)	0.002*	-	-
DILI	0.733 (0.356–1.507)	0.398	-	-
Indeterminate	1.208 (0.644–2.264)	0.556	-	-
Ischemic liver injury	2.418 (0.723–8.083)	0.152	-	-
PT-INR	1.264 (1.207–1.324)	<0.0001***	1.330 (1.240–1.426)	<0.0001***
T-bilirubin (mg/dL)	1.054 (1.028–1.081)	<0.0001***	1.082 (1.050–1.116)	<0.0001***
D/T ratio	3.098 (0.523–18.344)	0.213	-	-
Platelet count ($\times 10^4$ /mL)	0.927 (0.890–0.964)	<0.0001***	0.907 (0.868–0.948)	<0.0001***
ALT (U/L)	1.000 (1.000–1.000)	0.002*	-	-
MELD score	1.175 (1.142–1.212)	<0.0001***	-	-

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, and ****p<0.0001. All laboratory data and MELD scores were measured on day 1. PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio; ALI: acute liver injury; ALF: acute liver failure; AIH: autoimmune hepatitis; DILI: drug-induced liver injury; ALT: alanine aminotransferase; D/T ratio: direct bilirubin/total bilirubin ratio

Day 8 も Day 1 と同様の解析を行った。単変量解析では、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板、MELD スコアに有意差を認めた。Day 1 の検証と同様に多変量解析には既往にて報告のある PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数を選択した。いずれも有意差あったが、PT-INR が最もハザード比が高かった (Table 3)。

Table 3. Identification of independent prognostic factors on day 8 in patients with ALI and ALF.

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value
Age, years	1.015 (0.995–1.036)	0.134	-	-
Sex				
Male	1.000			
Female	0.663 (0.358–1.229)	0.192	-	-
Etiology				
Viral infection	1.000			
AIH	0.504 (0.168–1.515)	0.223	-	-
DILI	1.053 (0.474–2.340)	0.899	-	-
Indeterminate	0.731 (0.316–1.691)	0.463	-	-
Ischemic liver injury	1.270 (0.358–4.449)	0.711	-	-
PT-INR	1.785 (1.493–2.133)	<0.0001***	1.459 (1.072–1.973)	0.016*
T-bilirubin (mg/dL)	1.071 (1.033–1.110)	<0.0001***	1.053 (1.004–1.105)	0.035*
D/T ratio	0.025 (0.006–0.107)	<0.0001***	0.140 (0.024–0.802)	0.027*
Platelet count ($\times 10^4$ /mL)	0.859 (0.810–0.910)	<0.0001***	0.880 (0.828–0.935)	<0.0001***
ALT (U/L)	1.000 (0.999–1.000)	0.180	-	-
MELD score	1.182 (1.130–1.246)	<0.0001***	-	-

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, and ****p<0.0001. All laboratory data and MELD scores were measured on day 8. PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio; ALT: alanine aminotransferase; AIH: autoimmune hepatitis; DILI: drug-induced liver injury; ALT: alanine aminotransferase; D/T ratio: direct bilirubin/total bilirubin ratio

検証 2 : Day 1 および Day 8 における予後予測能を評価するために、年齢、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアを用いて ROC 解析を行った。

Day 1 では年齢 (AUROC : 0.6276)、PT-INR (AUROC : 0.8918)、総ビリルビン (AUROC : 0.7449)、血小板数 (AUROC : 0.6495) が予後予測能を持ち、その中でも PT-INR が最も AUROC が高く、DeLong test でも他因子と比較しても有意差を認めた (p<0.0001)。さらに PT-INR を MELD スコア (AUROC : 0.8961) とも比較したが、AUROC 間で有意差なく、同等の予後予測能であった (p=0.8516) (Table 4A)。

Day 8 でも同様の解析を行った。年齢 (AUROC : 0.6246)、PT-INR (AUROC : 0.9725)、総ビリルビン (AUROC : 0.8182)、D/T 比 (AUROC : 0.5616)、血小板数 (AUROC : 0.8625)、ALT 値 (AUROC : 0.7372) が予後予測能を持ち、Day 1 と比較し、PT-INR (p=0.0008)、血小板数 (p<

0.0001)、ALT 値 (p=0.002) はいずれも有意に AUROC が良好であった (Day 1 vs Day 8)。Day 1 同様、PT-INR が最も AUROC が高く、DeLong test でも他因子と比較しても有意差を認めた (p<0.0001)。さらに PT-INR を MELD スコア (AUROC : 0.946) とも比較したが、AUROC 間で有意差なく、同等の予後予測能であった (p=0.2488) (Table 4B)。

Table 4. Comparison of the AUROCs using DeLong test.

A

Day 1	AUROC	Standard Error	P-value* (vs. PT-INR on Day 1)
Age	0.6276	0.0353	p<0.0001
Total-bilirubin	0.7449	0.03135	p<0.0001
D/T ratio	0.5022	0.03721	p<0.0001
Platelet	0.6495	0.03641	p<0.0001
ALT	0.5352	0.0413	p<0.0001
PT-INR	0.8918	0.02146	-
MELD score	0.8961	0.023	0.8516

B

Day 8	AUROC	Standard Error	P value** (vs PT-INR on Day 8)	P value*** (vs Day 1)
Age	0.6246	0.04807	p<0.0001	0.9599
Total-bilirubin	0.8182	0.03693	p<0.0001	0.1302
D/T ratio	0.5916	0.04142	p<0.0001	0.1084
Platelet	0.8625	0.03142	p=0.0004	p<0.0001
ALT	0.7372	0.05054	p<0.0001	p=0.002
PT-INR	0.9725	0.01108	-	p=0.0008
MELD score	0.946	0.02298	0.2488	0.1248

Compare the AUROCs by DeLong test. The AUROCs and standard errors of Age, T-bil, D/T ratio, Platelet, ALT, PT-INR, and MELD score on Day 1 and 8 are shown. * Comparison with the AUROC of PT-INR on Day 1. ** Comparison with the AUROC of PT-INR on Day 8. *** Comparison with the AUROC of each parameter on Day 1. D/T ratio: direct bilirubin/total bilirubin ratio; ALT: alanine aminotransferase; PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio

D. 考察

我々は急性肝障害症例において、PT-INR 1.3 をカットオフとした治療介入指標および予後改善指標としての検証を行ってきた。実際に Kaplan-Meier 法で PT-INR 1.3 以上の症例は予後不良で、その結果は成因に依存しないことを確認している。今回の研究では、このコホートにおいて、PT-INR は独立した予後因子となりうるのか、また最も優れた予測能を持ち得るのかについて検討した。

検討 1 では、今回症例収集の際に集積し

たパラメータである年齢、性別、成因、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアで単変量解析を行い、その中から有意差があり、既報にて予後因子として報告のあるものを抽出して多変量解析まで行った。Day 1 および Day 8 のいずれにおいても、PT-INR は独立した予後因子であった。さらに検討 2 では、各種パラメータの予後予測能について ROC 解析で評価した。Day 1 および Day 8 いずれにおいても PT-INR は非常に高い AUROC を示し、エビデンスのある MELD スコアと比較しても予後予測能に差はなかった。

我々の研究コンセプトは、急性肝不全に至る前病態である急性肝障害の早期に、誰でも、いつでも、どこでも簡単に治療介入のタイミング、治療介入後の改善を予測可能な指標を見出すことである。PT-INR は我々のコンセプトに合致するマーカーであり、有用であることが今回の検討で明らかとなった。

PT-INR 1.5 以上となった急性肝不全におけるステロイド投与に関してはエビデンスがないことが報告されている。我々はステロイドを使用するタイミングはさらに早期が良いと考えており、今回の解析結果は、自己免疫性肝炎以外のステロイド治療の介入指標にもなりうると考えている。

今回の検討は多施設共同後ろ向き観察研究で行った。急性肝障害症例において PT-INR 1.3 をカットオフとして治療介入指標、予後改善指標となりうるかは、今後前向きな観察研究が必要と考えており、今後計画していく予定である。

E. 結論

急性肝障害症例において治療介入指標、予後改善指標として PT-INR を用いることは妥当であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kumagai K, Mawatari S, Moriuchi A, Oda K, Takikawa Y, Kato N, Oda S, Inoue K, Terai S, Genda T, Shimizu M, Sakaida I, Mochida S, Ido A. Early-phase prothrombin time-international normalized ratio in acute liver injury indicates the timing of therapeutic intervention and predicts prognostic improvement. *Hepatol Res.* 2023 Feb;53(2):160-171.

doi:10.1111/hepr.13848. Epub 2022 Nov

10. PMID: 36301000.

2. 学会発表

熊谷公太郎, 急性肝障害における治療介入指標としての早期 PT-INR の意義, 第 58 回日本肝臓学会総会, パシフィコ横浜会議センター, 2022 年 6 月 3 日

熊谷公太郎, 自己免疫性肝疾患の病態解明と治療戦略, JDDW2022, マリンメッセ福岡, 2022 年 10 月 27 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

重症 B 型急性肝炎の新規治療法の開発

研究協力者 茶山 一彰 広島大学大学院医系科学研究科
医療イノベーション共同研究講座 教授

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

A. 研究目的

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

Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe-Chayama H, Nelson Hayes C, Aikata H, Chayama K. J Viral Hepat. 2021 Feb;28(2):400-409 に記載されている。

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

Human Cytotoxic T Lymphocyte-Mediated Acute Liver Failure and Rescue by Immunoglobulin in Human Hepatocyte Transplant TK-NOG Mice.

Uchida T, Hiraga N, Imamura M, Tsuge M, Abe H, Hayes CN, Aikata H, Ishida Y, Tateno C, Yoshizato K, Ohdan H, Murakami K, Chayama K. J Virol. 2015 Oct;89(19):10087-96,

Abatacept treatment for patients with severe acute hepatitis caused by hepatitis B virus infection-Pilot study.

Teraoka Y, Imamura M, Uchida T, Ohya K, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T,

C. 研究結果

重症 B 型急性肝炎と診断された 6 例に対して治療を行った。脳浮腫により脳死肝移植を行った症例以外は全例軽快退院した。脳死肝移植の症例を含め、CTLA4-Ig 投与による有害事象は認めなかった。これらの症例の長期的な HBs 抗原抗体系の調査を行った。他院に転院して詳細不明の 2 例を除いて HBs 抗体の陽性化が確認された。

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。キャリア化のリスクも少ないことが想定される。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchida T, Imamura M, Hayes CN, Suehiro Y, Teraoka Y, Ohya K, Aikata H, Abe-Chayama H, Ishida Y, Tateno C, Hara Y, Hino K, Okamoto T, Matsuura Y, Aizaki H, Wake K, Kohara M, Liang TJ, Oka S, Chayama K. HBV with precore and basal core promoter mutations exhibits a high replication phenotype and causes ER stress-mediated cell death in humanized liver chimeric mice. *Hepatology*. In Press. 2023
2. Suehiro Y, Tsuge M, Kurihara M, Uchida T, Fujino H, Ono A, Yamauchi M, Naswa Makokha G, Nakahara T, Murakami E, Abe-Chayama H, Kawaoka T, Miki D, Imamura M, Aikata H, Nelson Hayes C, Fujita T, Chayama K. Hepatitis B Virus (HBV) Upregulates TRAIL-R3 Expression in Hepatocytes Resulting in Escape From Both Cell Apoptosis and Suppression of HBV Replication by TRAIL. *J Infect Dis*. 227(5), 686-695. 2023
3. Uchida T, Teraoka Y, Imamura M, Abe-Chayama H, Makokha GN, Hayes CN, Aikata H, Hamamura S, Ishida Y, Tateno C, Shirouzu T, Kawai S, Tanaka Y, Ohdan H, Okada S, Chayama K. A novel cDNA-uPA/SCID/Rag2(-/-)/Jak3(-/-) mouse model for hepatitis virus infection and reconstruction of human immune system. *J Viral Hepat*. 30(3), 262-272. 2023
4. Makokha GN, Zhang P, Hayes CN, Songok E, Chayama K. The burden of Hepatitis B virus infection in Kenya: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 11, 986020. 2023
5. Zhang P, Ono A, Fujii Y, Hayes CN, Tamura Y, Miura R, Shirane Y, Nakahara H, Yamauchi M, Uchikawa S, Uchida T, Teraoka Y, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Miki D, Kawaoka T, Okamoto W, Makokha GN, Imamura M, Arihiro K, Kobayashi T, Ohdan H, Fujita M, Nakagawa H, Chayama K, Aikata H. The presence of vessels encapsulating tumor clusters is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 151(12), 2278-2290. 2022
6. Yoshikawa Y, Imamura M, Yamauchi M, Hayes CN, Aikata H, Okamoto W, Miyata Y, Okada M, Hattori N, Sugiyama K, Yoshioka Y, Toratani S, Takechi M, Ichinohe T, Ueda T, Takeno S, Kobayashi T, Ohdan H, Teishima J, Hide M, Nagata Y, Kudo Y, Iida K, Chayama K. Prevalence of immune-related adverse events and anti-tumor efficacy following immune checkpoint inhibitor therapy in Japanese patients with various solid tumors. *BMC Cancer*. 22(1), 1232. 2022
7. Nagaoki Y, Sugiyama A, Mino M, Kodama H, Abe K, Imada H, Ouoba S, E B, Ko K, Akita T, Sako T, Kumada T, Chayama K, Tanaka J. Prevalence of fatty liver and advanced fibrosis by ultrasonography and FibroScan in a general population random sample. *Hepatol Res*. 52(11), 908-918. 2022
8. Fujita M, Chen MM, Siwak DR, Sasagawa S, Oosawa-Tatsuguchi A, Arihiro K, Ono A, Miura R, Maejima K, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Yamaue H, Chayama K, Lee JS, Lu Y, Mills GB, Liang H, Nishizuka SS, Nakagawa H. Proteo-genomic characterization of virus-associated liver cancers reveals potential subtypes and therapeutic targets. *Nat Commun*. 13(1), 6481. 2022
9. Yuen MF, Heo J, Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Xie Q, Jia J, Karino Y, Hou J, Chayama K, Imamura M, Lao-Tan JY, Lim SG, Tanaka Y, Xie W, Yoon JH, Duan Z, Kurosaki M, Park SJ, Labio ME, Kumar R, Kweon YO, Yim HJ, Tao Y, Cremer J, Elston R, Davies M, Baptiste-Brown S, Han K,

- Campbell FM, Paff M, Theodore D. Phase IIa, randomised, double-blind study of GSK3389404 in patients with chronic hepatitis B on stable nucleos(t)ide therapy. *J Hepatol.* 77(4), 967–977. 2022
10. Takehara T, Izumi N, Mochida S, Genda T, Fujiyama S, Notsumata K, Tamori A, Suzuki F, Suri V, Mercier RC, Matsuda T, Matsuda K, Kato N, Chayama K, Kumada H. Sofosbuvir-velpatasvir in adults with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis in Japan. *Hepatol Res.* 52(10), 833–840. 2022
 11. Kodama K, Kawaoka T, Kosaka M, Johira Y, Shirane Y, Miura R, Yano S, Murakami S, Amioka K, Naruto K, Ando Y, Kosaka Y, Uchikawa S, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Okamoto W, Yamauchi M, Miki D, Imamura M, Kuroda S, Kobayashi T, Ohdan H, Aikata H, Chayama K. Calcium channel blockers improve the prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *J Gastroenterol.* 57(9), 676–683. 2022
 12. Yokokawa H, Shinohara M, Teraoka Y, Imamura M, Nakamura N, Watanabe N, Date T, Aizaki H, Iwamura T, Narumi H, Chayama K, Wakita T. Patient-derived monoclonal antibody neutralizes HCV infection in vitro and vivo without generating escape mutants. *PLoS One.* 17(9), e0274283. 2022
 13. Hayes CN, Imamura M, Tanaka J, Chayama K. Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. *Liver Int.* 42(9), 1935–1944. 2022
 14. Kiyose H, Nakagawa H, Ono A, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Yamaue H, Chayama K, Shimada M, Wong JH, Fujimoto A. Comprehensive analysis of full-length transcripts reveals novel splicing abnormalities and oncogenic transcripts in liver cancer. *PLoS Genet.* 18(8), e1010342. 2022
 15. Fujiwara N, Kubota N, Crouchet E, Koneru B, Marquez CA, Jajoriya AK, Panda G, Qian T, Zhu S, Goossens N, Wang X, Liang S, Zhong Z, Lewis S, Taouli B, Schwartz ME, Fiel MI, Singal AG, Marrero JA, Fobar AJ, Parikh ND, Raman I, Li QZ, Taguri M, Ono A, Aikata H, Nakahara T, Nakagawa H, Matsushita Y, Tateishi R, Koike K, Kobayashi M, Higashi T, Nakagawa S, Yamashita YI, Beppu T, Baba H, Kumada H, Chayama K, Baumert TF, Hoshida Y. Molecular signatures of long-term hepatocellular carcinoma risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Transl Med.* 14(650), eabo4474. 2022
 16. Naruto K, Kawaoka T, Kodama K, Ogawa Y, Amioka K, Yoshikawa Y, Kikukawa C, Suehiro Y, Yamaoka K, Ando Y, Kosaka Y, Uchikawa S, Nakahara T, Murakami E, Ono A, Uchida T, Yamauchi M, Okamoto W, Takahashi S, Imamura M, Chosa K, Awai K, Kubo K, Nagata Y, Chayama K, Aikata H. Efficacy and safety of chemoradiation therapy using one-shot cisplatin via hepatic arterial infusion for advanced hepatocellular carcinoma with major macrovascular invasion: a single-arm retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 22(1), 275. 2022
 17. Mochida S, Nakayama N, Terai S, Yoshiji H, Shimizu M, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Takami T, Kato N, Abe M, Abe R, Inui A, Ohira H, Kasahara M, Chayama K, Hasegawa K, Tanaka A. Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res.* 52(5), 417–421. 2022
 18. Qian T, Fujiwara N, Koneru B, Ono A, Kubota N, Jajoriya AK, Tung MG, Crouchet E, Song WM, Marquez CA, Panda G, Hoshida A, Raman I, Li QZ, Lewis C, Yopp A, Rich NE, Singal AG, Nakagawa S, Goossens N, Higashi T, Koh AP, Bian CB, Hoshida H,

Tabrizian P, Gunasekaran G, Florman S, Schwarz ME, Hiotis SP, Nakahara T, Aikata H, Murakami E, Beppu T, Baba H, Rew Warren, Bhatia S, Kobayashi M, Kumada H, Fobar AJ, Parikh ND, Marrero JA, Rwema SH, Nair V, Patel M, Kim-Schulze S, Corey K, O'Leary JG, Klintmalm GB, Thomas DL, Dibas M, Rodriguez G, Zhang B, Friedman SL, Baumert TF, Fuchs BC, Chayama K, Zhu S, Chung RT, Hoshida Y. Molecular Signature Predictive of Long-Term Liver Fibrosis Progression to Inform Antifibrotic Drug Development. *Gastroenterology*. 162(4), 1210-1225. 2022

19. Yamasaki T, Saeki I, Yamauchi Y, Matsumoto T, Suehiro Y, Kawaoka T, Uchikawa S, Hiramatsu A, Aikata H, Kobayashi K, Kondo T, Ogasawara S, Chiba T, Takami T, Chayama K, Kato N, Sakaida I. Management of Systemic Therapies and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Based on Sarcopenia Assessment. *Liver Cancer*. 11(4), 329-340. 2022

2. 学会発表

SONG HOJOONG, 宮山 陽平, 今村 道雄, 寺岡 雄史, 茶山 弘美, 茶山 一彰, 渡士 幸一, 土方 誠, 野生型 HCV1b の組換え体感染性粒子産生系の構築, 第 69 回日本ウイルス学会学術集会, 出島メッセ長崎, 2022/11/13

茶山 弘美, 鮑 華睿, 茶山 一彰, HBV 特異的幹細胞様メモリーT細胞(Tscm)の検出と機能解析, 第 69 回日本ウイルス学会学術集会, 出島メッセ長崎, 2022/11/13

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

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

Acute-on-chronic liver failure に対する老化肝細胞除去治療のメカニズム解析

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。これまでの研究で、ACLF には肝老化細胞が多数存在し、老化細胞除去薬である Navitoclax を用いることで、ACLF を改善させることを明らかにした。今回は Navitoclax により ACLF を改善させることができるメカニズムを明らかにするために、ミトコンドリア機能に着目してさらなる解析を実施した。

【方法】放射線照射で作成した老化肝細胞に、Navitoclax (1.25 μ M)を添加した前後でのATPの変化量と膜電位の変化量を計測した。四塩化炭素とリポポリサッカライドで作成したACLFマウスに、Navitoclax (50mg/kg)を投与した前後でのATPの変化量を計測した。

【結果】放射線照射で作成した老化肝細胞において、ATPはNavitoclax投与後に34.9%増加($p < 0.05$)、膜電位は58.9%上昇($p < 0.01$)した。ACLFマウスにおいて、ATPはNavitoclax投与後に43.2%増加($p < 0.01$)した。

【結論】In vitro、In vivoの両面からミトコンドリア機能評価を実施し、ACLFに対してNavitoclaxが効果を示す背景には、ミトコンドリア機能の改善が介在する可能性があると考えられた。さらなる検証を行い、ACLFに対する新規治療開発を目指したい。

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)

ズムを明らかにするために、ミトコンドリア機能に着目して、さらなる解析を実施した。

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。これまでの研究で、ACLFには肝老化細胞が多数存在し、老化細胞除去薬である Navitoclax を用いることで、ACLF を改善させることを明らかにした。今回は、同薬により ACLF を改善させることができるメカニ

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、添加後48時間時点でのATP合成量を吸光度測定法により計測し、添加していない群のATP合成量と比較解析した。また、同様の方法で、膜電位の計測を蛍光免疫染色で実施して、Navitoclaxを添加していない群の膜電位と

比較解析した。

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) とリ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、7 日後に肝組織を採取して ATP 合成量を吸光度測定法により計測した。計測値をコントロール群 (PBS を経口内服投与) の肝組織における ATP 合成量と比較解析した。

(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 の肝細胞へ放射線を照射して肝老化細胞化すると照射前と比べて ATP 合成量が 46.5% 低下した ($p < 0.01$)。Navitoclax を添加して 48 時間培養すると、ATP 合成量は 34.9% 増加した ($p < 0.05$)。膜電位について、同様に放射線を照射すると、照射前と比べて膜電位は 81.6% 低下した ($p < 0.01$)。Navitoclax を添加して 48 時間培養すると、膜電位は 63.2% 増加した ($p < 0.05$)。

In vivo では、ACLF マウスの肝組織における ATP 合成量は Wild マウス肝組織と比較すると 73.2% 低下していた ($p < 0.01$)。一方で Navitoclax 投与群の肝組織における ATP 合成量は ACLF マウス肝組織と比較して 43.2% 上昇していた ($p < 0.01$)。

D. 考察

In vitro と In vivo の結果において、Navitoclax 投与後に ATP 合成量や膜電位が有意に増加していた結果から、Navitoclax が ACLF に対して効果を示す過程に、ミトコンドリア機能の改善が介在している可能性が考えられた。

E. 結論

Navitoclax が肝組織内のミトコンドリア機能を改善し、ACLF 治療に貢献する可能性がある。今回の結果を基盤にして ACLF に対する新規治療開発を目指していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yusuke Watanabe, Atsunori Tsuchiya, Shuji Terai, et al. Navitoclax improves acute-on-chronic liver failure by eliminating senescent cells in mice. *Hepatol Res.* 2023 Jan 11. DOI: 10.1111/hepr.13879.

Yusuke Watanabe, Atsunori Tsuchiya, Shuji Terai, et al. Prognostic study of acute-on-chronic liver failure patients: Usefulness of the fibrosis-4 index. *Medicine.* 2022 Nov 4; 101(44): e31328.

2. 学会発表

渡邊雄介、土屋淳紀、寺井崇二・Acute-on-chronic liver failure に対する老化細胞除去治療の新規開発のための基盤研究・第 108 回日本消化器病学会総会 シンポジウム 3・WEB 開催・2022 年 4 月 23 日

渡邊雄介、土屋淳紀、寺井崇二・老化細胞除去治療の Acute-on-chronic liver failure に対する効果の検証・日本肝臓学会総会 2022

一般演題・WEB開催・2022年6月3日

Yusuke Watanabe, Atsunori Tsuchiya,
Shuji Terai. The basic research to
develop a novel treatment for ACLF. The
30th JDDW Panel Discussion, At Fukuoka,
October 27th /2022.

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

人工肝補助療法下の感染症治療

研究協力者 井上 和明 国際医療福祉大学成田病院 教授

研究要旨：急性肝不全治療において、感染症は最も重要な合併症である。血液浄化療法が不可欠のため、その影響を考慮し抗菌薬を投与する必要がある。今日まで血中薬物濃度に血液透析濾過、血漿交換の与える影響は症例報告以外、殆どない。血液浄化の性能と薬理学的特性を考えると、βラクタム系やカルバペネム系のように小分子で体内分布容積の小さな薬剤は、血液浄化終了に最大量投与することが望ましいといえる。

共同研究者
昭和大学藤が丘病院消化器内科 五味邦代

一般に入手可能な情報を用いた研究であり
倫理審査を必要としない研究である。

A. 研究目的

人工肝補助療法を行っている急性肝不全患者は、compromised host で、意識障害により経気道感染、透析カテーテルにより血流感染のリスクが高く、内科的救命する場合も移植に bridge する場合も感染症のコントロールが重要な課題である、人工肝補助療法下の感染症治療を標準化する目的で今回は既報の文献と汎用される薬剤の特性を元に現時点で標準的と考えられる投与方法について考案した。

B. 研究方法

急性肝不全を対象とした人工肝補助療法下（血液透析濾過(hemodiafiltration; HDF、及び血漿交換; plasma exchange とその組み合わせ)の薬物血中濃度についての検討は殆どない。また HDF の血中の drug level に与える影響の検討は少ないので、血液浄化の物質除去効率と抗菌薬の薬理学的特性をもとに検討を行った。
(倫理面への配慮)

C. 研究結果

HDF による物質除去

①拡散:濃度勾配による→低分子量成分の除去に有効

②限外濾過:圧力勾配による→クリアランスは対流体積の大きさと関連(分子量の影響を受けにくく中分子領域まで除去可能)

HDF 中の薬物クリアランスに影響を与える可能性のある透析特性

①透析効率 a) ダイアライザー面積, b) 血流量, c) 限外濾過係数
d) 透析膜組成

②治療時間 腎透析より長時間である。

③治療頻度 腎透析より高頻度に施行される。

HDF 中の薬物クリアランスに影響を与える可能性のある薬物特性

1. 分子量:分子量 500 以上でも high flux ダイアライザーで除去可能であり、HDF では限外濾過も加わるので大半の抗菌薬は除去可能となる。

2. 蛋白結合性:薬物の蛋白結合していない部分が除去される。

3. 分布容積: 大きな分布容積をもつ薬物は組織全体に広く分布し、血液中には少量しか存在しないので除去効率は悪い。

4. 血漿クリアランス、非腎クリアランスの大きい薬剤に HDF の効果は限定的であるが、重症肝障害の場合この影響も最小である

血漿交換による除去について

血液型不適合輸血が広まるにつれて血漿交換の除去能力が再度注目されている。

血漿交換の物質除去の特性として血液型不適合の検討から明らかにされていることは、IgG と IgM は分布に相違あり IgG は血管内 35-45%分布するが、IgM は血管内に 75-95%分布する。置換液等量の血漿交換で IgG は 6-7 回、IgM は 3-4 回で depletion することが明らかにになっている。

血漿交換で除去されやすい因子

1. 分布容積が小さい
2. 蛋白結合率が高い
3. 半減期が長い といえる。

各論 βラクタム

βラクタム: ペニシリン・セファロスポリン・カルバペネムは親水性で分布容積が小さく、分子量 500 以下が多い。ただし蛋白結合率は 10%未満から 90%以上と物質により大きく異なる。

有効性は Time over MIC で規定される

1. ピペラシリン 分子量は 517、蛋白結合率は 15-20% HDF でクリアランスは増強される。
2. セフトリアキソン 分子量 554 蛋白結合率 85~95% HDF によるクリアランスの可能性は低い
3. カルバペネム ドリペネム、メロペネム 分子量はそれぞれ 420, 383 蛋白結合率はともに 10%以下で最も容易に除去される

各論 2 トリアゾール系抗真菌薬

フルコナゾールは分子量 306 Vd が小さく、蛋白結合率 12%、親水性化合物で容易に除去可能である。HDF 後の投与が推奨される。

一方イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾールは高度の蛋白結合特性を持つ親油性化合物で HDF は薬物クリアランスに限定した影響しか与えない。

ボリコナゾールは薬物動態の予測が難しいため、一部では TDM が推奨されている。

HDF と PE は抗菌薬の血中レベルに与える影響が異なる

セフトリアキソン HDF: 除去されにくい
PE: 除去されやすい

ピペラシリン HDF: 除去されやすく PE: 除去されにくい

D. 考察

急性肝不全に対する血液浄化療法は昏睡覚醒を目的として HDF、血漿蛋白補充を目的として PE を行っている。治療時間は一般の腎透析が 4 時間であるのに比べて長く、かつ 2 つの除去特性の異なる治療法を用いていることを念頭におく必要がある。HDF は蛋白結合性低い物質を除去は可能であるが、蛋白結合性の高い物質の除去は殆ど期待できない。PE はその逆であり蛋白結合性の高い物質の除去は可能であるが、水溶性物質の除去効率は極めて限定的である。両治療法ともに体内分布容積の大きな物質を除去することは困難である。現時点で感染症治療の中心である βラクタム系、カルバペネム系共に分子量が小さく、蛋白結合性が低く体内分布容積が小さいため HDF で容易に除去される。したがって体内に分布させる工夫として、投与のタイミングが重要である。血液浄化終了時に最大量の抗菌薬を投与することで、簡便に Time over MIC を最大にすることが可能である。

E. 結論

Online-HDF, PE 施行中の抗菌薬の動態について利用可能な前向き研究はほとんど存在しないが、血液浄化の特性と薬物特性を考

慮して現時点での望ましい抗菌薬投与方法を
考案した。また透析効率を向上させて治療時
間短縮を図ることも必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

検討中

2. 学会発表

検討中

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

本邦における急性肝不全に対する人工肝補助療法の有効性評価～施行方法および
治療効果に関するアンケート調査結果

研究協力者 安部 隆三 大分大学医学部救急医学 教授

研究要旨：本研究は、急性肝不全に対する人工肝補助療法の有効性を施行方法や適応基準別に評価し、治療成績向上のための課題を抽出することを目的とし、全国の急性肝不全診療施設を対象にアンケート調査を行った。各施設で施行されている人工肝補助療法の方法、適応基準、施行条件、および転帰を調査した。

共同研究者

塚本菜穂（大分大学救急医学）、中丸桃瑚（大分大学医学部）、大村拓（千葉大学救急集中治療医学）、長野南（千葉大学医学部附属病院臨床工学センター）、鈴木達也（千葉大学医学部附属病院薬剤部）

人工肝補助ワーキンググループ

中山伸朗（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）、井上和明（国際医療福祉大学成田病院消化器内科）、滝川康裕（岩手医科大学消化器内科）

A. 研究目的

昏睡型急性肝不全症例の救命のためには、人工肝補助療法による肝性昏睡からの回復と全身状態の維持が不可欠である。難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 劇症肝炎分科会 人工肝補助ワーキンググループ(WG)では、これまで人工肝補助の施行方法や至適条件について検討を重ね、2014年には急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言、2020年にはOn-line HDFを急性肝不全の患者に施行する際の診療ガイドを発行してきた。しかし実際に行われている人工肝補助療法の方法やその治療効果に関しては、

同WGにて2011年に施行し、全国125施設から回答を得たアンケート調査以降、調査が行われておらず、実態は明らかでない。今回、現在の本邦における人工肝補助の施行方法、臨床効果、および転帰について調査し、人工肝補助療法の有効性と課題を検証することとした。

B. 研究方法

劇症肝炎分科会による「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態調査」において、2018年1月～2020年12月の2年間に血液濾過透析または血漿交換を施行した症例を登録した102施設に対して、同期間に経験した急性肝不全症例に対する人工肝補助療法の施行方法、および転帰に関するアンケート調査を行った。アンケートは医師が回答するパートIと臨床工学技士が回答するパートIIの2部構成とし、調査項目は以下の通りとした。

1)急性肝不全症例数および病型別症例数、人工肝補助療法施行症例数、意識覚醒症例数、内科的治療転帰、肝移植転帰、2)施行している人工肝補助療法、およびバスキュラーアクセス、3)各人工肝補助療法(血液濾過透析、

血漿交換, その他)の開始基準と離脱基準,
4)各人工補助療法(血液濾過透析, 血漿交換,
その他)の施行条件.

調査は web-based のアンケートアプリケーションを用いて行い, 出力したデータを統計学的に解析した. なお, 本研究は埼玉医科大学倫理委員会にて審査の上, 承認を得て行った.

C. 研究結果

57施設(55.8%)から回答を得た. アンケート項目および結果は, 以下の通りである.

I. 症例数

非昏睡型急性肝不全, 昏睡型急性肝不全(急性型), 昏睡型急性肝不全(亜急性型), LOHFのそれぞれの病型について, 症例数, 人工肝補助施行症例数, 意識覚醒症例数, 内科的治療症例数(生存, 死亡), 肝移植症例数(生存, 死亡)について回答を得た. 症例数は399例であり, その病型内訳は, 非昏睡型急性肝不全207例, 昏睡型急性肝不全185例(急性型134例, 亜急性型51例), LOHF7例であった. 死亡率は非昏睡型18.4%(38/207例), 昏睡型48.6%(90/185例)であり, 内科的治療例の死亡率は37.5%(126/336例), 移植例の死亡率は9.5%(6/63例)であった.

人工肝補助施行例は54%(216/399例)であり, 非昏睡型でも24%(49/207例)に対して施行されていた. 昏睡型急性肝不全急性型では90.3%(121/134例), 亜急性型では82.4%(42/51例), 遅発性肝不全では57.1%(4/7例)で人工肝補助が施行されていた.

また, 人工肝補助施行例の意識覚醒率は全体で45.5%(76/167例)であり, 急性型で39.7%(48/121例), 亜急性型で59.5%(25/42例), 遅発性肝不全で75.0%(3/4例)であった. 肝性昏睡からの意識覚醒率をHDF施行方法別に見ると, OLHDF施設では43.8%(7/16例),

HFCHDF施設では51.6%(16/31例)であったのに対し, CHDF施設では24.8%(25/101例)であった.

II. 人工肝補助療法の方法

(1) 主に行っている人工肝補助療法

血漿交換単独が6施設11%, 血液濾過透析単独が5施設9%, 血漿交換と血液濾過透析が45施設79%であった(図1)

(2) バスキュラーアクセス挿入部位

第一選択のバスキュラーアクセス挿入部位は, 内頸静脈が88%(49/56施設), 大腿静脈が11%(6/56施設)であった.

III. 血液濾過透析(hemodiafiltration, HDF)

(1) HDFの方法(複数回答可)

持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)を行っている施設が28施設, High-flow dialysate CHDF(HFCHDF)と回答した施設は15施設, On-line HDF(OLHDF)と回答した施設は12施設であった. しかし後述の通り, その施行条件には大きな施設間格差があり, 特にCHDFと回答している施設と同様の施行条件でHFCHDFと回答している施設が複数認められた.

(2) HDF導入基準

脳症発現前, 脳症発現後, 血液検査結果, およびその他の4つを選択肢として, 複数回答可で回答を得た. 脳症発現前+脳症発現後, また脳症発現前+血液検査結果との回答は, 血液検査結果とみなした.

肝性昏睡度を導入基準としている施設が42%(21/50施設), 血液検査結果が6%(3/50施設), 肝性昏睡度と血液検査結果を合わせて判断している施設が48%(24/50施設)であった(図2).

導入基準とする肝性昏睡度は, II度

83%(38/46 施設), III度 13%(6/46 施設), IV度 2%(1/46 施設)であった. 導入基準とする血液検査指標(複数回答可)としては, 血中アンモニア値が 15 施設と最多であり, 次いで PT (%) 14 施設であった(図 3). 血液検査指標として血中アンモニア値のみを用いている施設が 6 施設あり, 残りは PT(%), PT-INR と合わせて判断していた. HDF 導入基準としての血中アンモニア値は, 施設によって $70 \mu\text{g/dl}$ ~ $200 \mu\text{g/dl}$ と幅があり, $200 \mu\text{g/dl}$ としている施設が 3 施設あった. PT%40%, PT-INR1.5, T-Bil 5mg/dl を指標として挙げた施設がそれぞれ 11, 4, 3 施設あった.

(3) 1 症例あたりの施行回数/施行日数

1 症例あたり中央値 6 (1-30) 回(持続的施行の場合は日)であった.

(4) 血流量(QB), 透析液流量(QD), 濾過流量(QF), 置換液流量(QS)

CHDF を施行している 28 施設の設定条件として, QB, QD, QF, QS の基本設定の中央値はそれぞれ 100ml/min, 750ml/hr, 800ml/hr, 500ml/hr であった. HFCHDF と回答した 15 施設のうち, 設定条件が通常の CHDF の範囲に留まる 8 施設を除外した 7 施設の QB, QD, QF, QS の中央値は, それぞれ 175ml/min, 500ml/min, 2000ml/hr, 2000ml/hr であった. OLHDF と回答した 12 施設のうち, 置換補充液流量が少ない 2 施設を除外した 10 施設の QB, QD, QF, QS の中央値はそれぞれ 225ml/min, 500ml/min, 9000ml/hr, 10500ml/hr であった.

HFCHDF と回答していたが設定条件が CHDF の範囲にあると判断して除外した 8 施設の設定条件は, QD が 13.3 から 67ml/min であり, 高流量の透析液を用いているとは言い難いと判断した.

(5) HDF の離脱, 終了基準

導入基準を満たさなくなった(39 施設)が最多であり, 次いで意識状態の改善(5 施設), その他, 腎機能の改善(4 施設), 肝移植の

見込みがないと判断した(4 施設)という回答があった.

(6) 施設で技術的に可能な方法について (複数回答可)

HDF 施行可能と回答した全 50 施設中, HDF43 施設, CHDF46 施設, HFCHDF34 施設, on-line HDF22 施設であった.

IV. 血漿交換療法 (plasma exchange, PE)

(1) PE の目的 (複数回答可)

凝固因子の補充が 38 施設と最多で, 肝性昏睡物質の除去が 36 施設, ビリルビンの除去が 10 施設であった(図 4).

(2) PE 導入基準

脳症発現前, 脳症発現後, 血液検査結果, およびその他の 4 つを選択肢として, 複数回答可で回答を得た. 脳症発現前+脳症発現後, また脳症発現前+血液検査結果との回答は, 血液検査結果とみなした.

肝性昏睡度を導入基準としている施設が 20%(10/51 施設), 血液検査結果が 22%(11/51 施設), 肝性昏睡度と血液検査結果を合わせて判断している施設が 55%(28/51 施設)であった(図 5).

導入基準とする肝性昏睡度は, II 度 88%(35/40 施設), III度 10%(4/40 施設), IV度 3%(1/40 施設)であった. 導入基準とする血液検査指標としては, PT(%)が 34 施設と最多であり, 次いで PT-INR 15 施設, アンモニア 8 施設と続いた(図 6). 38 施設のうち 15 施設は, 複数の血液検査指標に基づいて判断すると回答していた. PE 導入の基準値として, PT%40%, PT-INR1.5, T-Bil 5mg/dl を挙げた施設がそれぞれ 21, 7, 3 施設あった.

(3) 1 例あたりの施行回数, 施行時間, 置換新鮮凍結血漿量

PE は 1 例当たり中央値で 5.5 回施行されており, 1 回 4 時間未満で施行している施設が 51 施設中 28 施設と最も多かった. 1 回あ

たりの置換新鮮凍結血漿量は中央値 22 (2～40) 単位で、40 単位と回答した施設が 13 施設と最も多かった。

(4) 血漿分離器, 膜面積, CHDF との併用について

PE を施行している 51 施設中, 膜型血漿分離器を使用している施設が 50 施設で, 膜面積 0.5m² を使用している施設が 28 施設と最多であった。また, CHDF と同時施行している施設は 30 施設であった。

D. 考察

本研究では, I. 急性肝不全症例数と転帰, II. 人工肝補助の方法, III. 血液濾過透析の詳細, IV. 血漿交換の詳細, の 4 つの内容を調査した。回答率が 55.8% と低かった原因としては, 回答期間が短かったことが考えられた。

症例数に関しては, 劇症肝炎分科会による「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態調査」において各施設から提出された症例を確認した上で調査を行ったが, 全症例数や内訳については, 同実態調査の集計結果を参照いただきたい。人工肝補助施行症例数を見ると, 非昏睡型症例においても 24% で人工肝補助療法が施行されていた。昏睡型では急性型で 90.3%, 亜急性型で 82.4% の症例に対して人工肝補助療法が施行されており, 全体の意識覚醒率は 45.5% であった。さらに, HDF 施行方法別に見た意識覚醒率は OLHDF で 43.8%, HFCHDF で 51.6%, CHDF で 24.8% と, 既報に比し低い結果であり¹⁾, 以下に述べる適応基準や施行方法, 設定条件と合わせて, 詳細に検討する必要があると考えられる。

人工肝補助の方法としては, PE と HDF の両方を施行しているとの回答が 79% を占めたが, PE 単独と回答した施設が 11% を占め

た。この比率は, 2011 年に行った調査とほぼ同様の結果であり²⁾, 本研究班から発行した提言³⁾や診療ガイド⁴⁾が十分浸透していないことを示唆していると考えられる。

人工肝補助療法のうち HDF の導入基準については, 肝性昏睡度と血液検査結果を合わせて判断しているとの回答が最多であり, 指標とする肝性昏睡度は II 度, 用いる血液検査はアンモニアが最多であった。HDF の施行条件設定は施設によって多彩で, 血液浄化量に大きな差があったばかりでなく, HFCHDF と回答した 15 施設のうち 8 施設の設定は, CHDF と回答した施設と同等の血液浄化量であることが判明した。正確な検討を行うためには, 用語の定義の統一が必要であることが明らかとなった。

PE の施行目的としては, 凝固因子の補充との回答が最多であったが, 導入基準としては肝性昏睡度と血液検査結果を合わせて判断しているとの回答が 55%, 肝性昏睡度のみとの回答が 20% を占めていた。肝性昏睡からの意識覚醒に寄与する人工肝補助療法は HDF であるという提言や診療ガイド発行後の現在も, 肝性昏睡物質の除去を目的に PE を施行している施設が多数あるということが明らかになった。PE の導入基準としては, プロトロンビン時間 (% , または international normalized ratio: INR) を用いている施設が最多であった。

E. 結論

既報における OLHDF, HFCHDF による高い意識覚醒率を根拠に, 血液浄化量を強化した人工肝補助療法を推奨してきたが, 現在の本邦の実態としては低流量の CHDF が広く行われており, 血液浄化量に応じて意識覚醒率が低かった。今後, 治療成績の向上を目指すためには, 用語の定義や施行条件を明確にした上で, 標準化された人工肝補助療法の確立が

重要と考えられる。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, Abe R, Yasui S, et al. High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2019; 49:224-231
2. 藤原慶一, 横須賀收, 織田成人, 他 : 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会 血液浄化法の有効性評価を目的としたワーキンググループ. 急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価 : 急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告. *肝臓* 2012; 53:530-533.
3. 藤原慶一, 織田成人, 井上和明, 他 : 急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言 : high-flow CHDF, on-line HDF による覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性. *肝臓* 2014; 55:79-81.
4. 井上和明, 織田成人, 安部隆三, 他 : On-line HDF を急性肝不全の患者に施行する際の診療ガイド. *肝臓* 2020; 60:47-60.

G. 研究発表

1. 論文発表
◆ なし
2. 学会発表
◆ 安部隆三, 人工肝補助療法の変遷と今後の展望, 第 48 回日本急性肝不全研究会, パシフィコ横浜, 2022 年 6 月 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

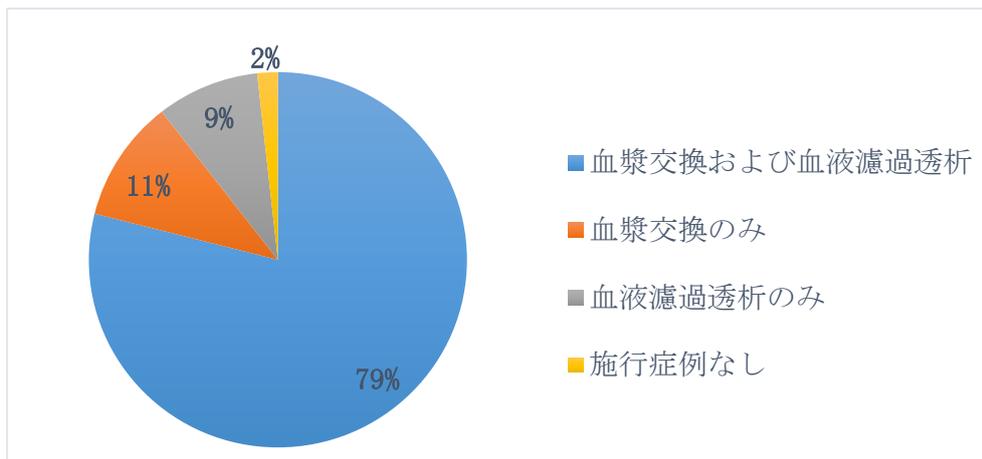


図 1. 主に行っている人工肝補助療法

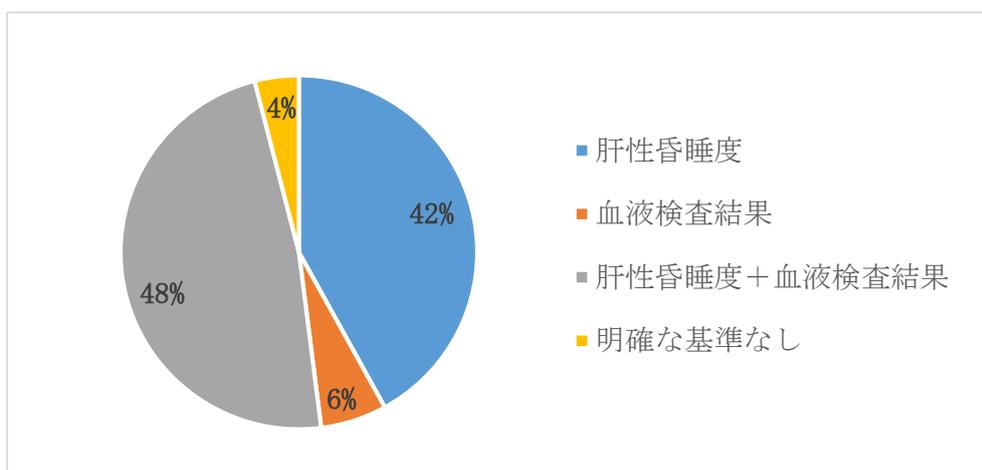


図 2. HDF 導入基準

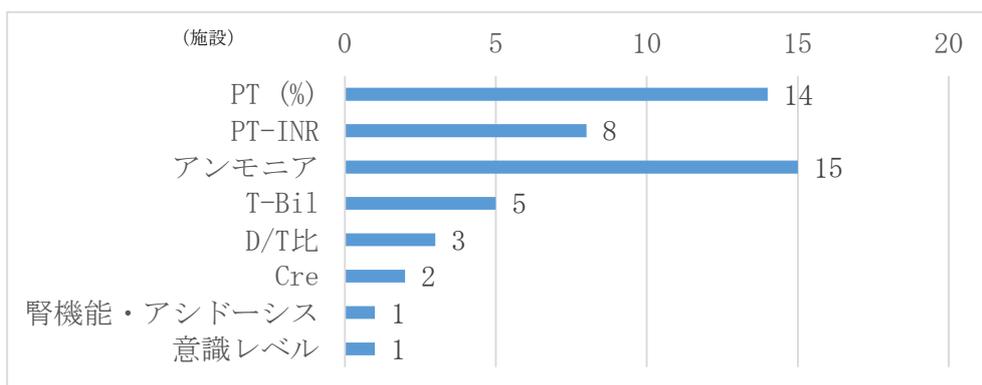


図 3. HDF 導入基準として用いる血液検査指標

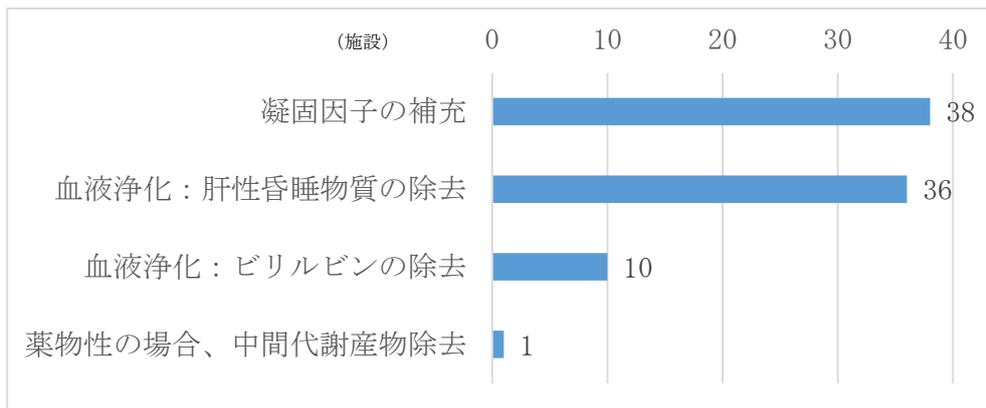


図 4. PE の目的

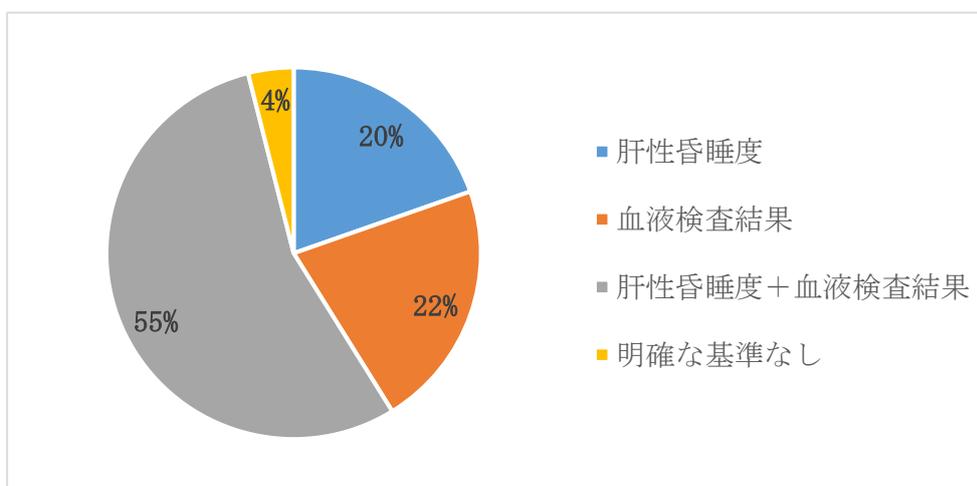


図 5. PE 導入基準

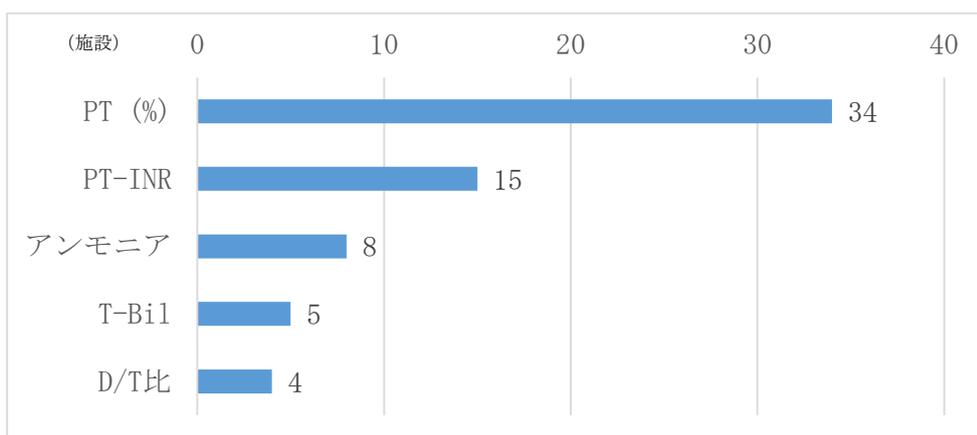


図 6. PE 導入基準として用いる血液検査指標

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 特任教授
研究協力者 小木曾 智美 東京女子医科大学 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。16施設から119例が登録され、脱落5例後、114例経過観察中である。

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）

片桐弘勝（岩手医科大学）

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）

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

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

情報集積中である。

E. 結論

情報集積中である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

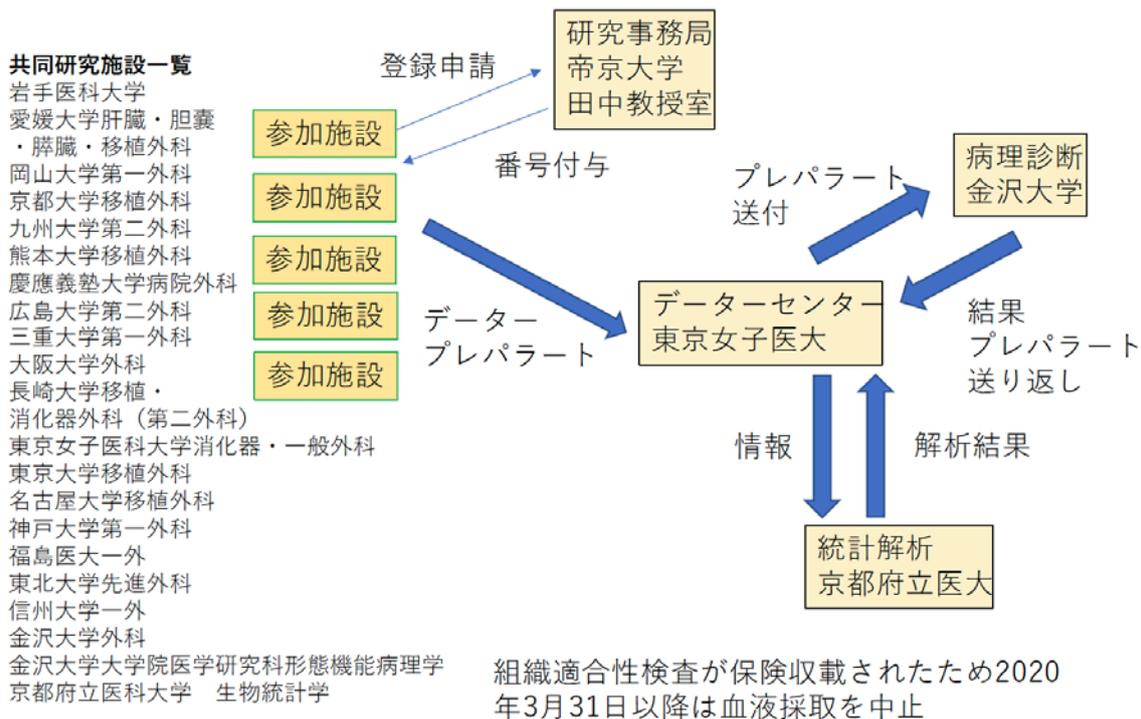
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究体制



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

原発性硬化性胆管炎に対する肝移植

研究分担者 長谷川 潔 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 教授
研究協力者 赤松 延久 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 准教授

研究要旨：難治性肝胆道疾患のうち、原発性硬化性胆管炎（PSC）は比較的若年者に発症し、多くは末期肝硬変に移行し肝移植が適応となる。肝移植後も移植肝に高率に原病再発が起こるうえに、東京大学における PSC に対する生体肝移植自験例を検討した。また本邦における PSC に対する肝移植の現状を把握するため、また移植後 PSC 再燃の実態を解明するための多施設共同研究を実施・報告した。

I. 教室での原発性硬化性胆管炎（PSC）に対する生体肝移植症例の検討

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎（以下PSC）：PSCは、胆管周囲の慢性炎症および線維化により肝内・肝外に狭窄を来す進行性胆汁うっ滞性疾患である。進行例では予後不良なため、根治的治療として肝移植が選択肢の一つとなる。そこで、当院におけるPSCに対する生体肝移植の現状を検討した。

B. 研究方法

(1) 1996年から2022年12月までの間、PSCに対して肝移植を施行され当科でフォローされた全症例を解析の対象とした。
(2) 当該症例のうち、当科で肝移植を施行した群の患者背景を検討し、その累積生存率・累積再発率についてカプラン・マイヤー法を用いて解析した。また、移植後にPSCの再発を認めた症例について詳細を検討した。

C. 研究結果

(1) 1996年から2022年末までに当院にお

いて肝生体移植は798例施行された。そのうちPSC症例は45例（5.6%）であった。
(2) 当科にて生体肝移植を施行された45例に関して、年齢の中央値は31（19-68）歳、性別は男性31例（76.9%）、初発症状から移植までの年数は11（1-19）年、移植時MELDスコアは19（12-37）・Mayo PSC risk scoreは3.3（1.8-4.2）であった。45例中20例（44%）に潰瘍性大腸炎の合併を認めた。ドナーはきょうだいが13名（29%）、両親が14名（31%）、子が6名（13%）、配偶者が8名（18%）であった。44%の症例で第一親等ドナーからのLDLTであった。当該45例の移植後観察期間の中央値は14（0.5-22）年で、累積生存率は5年94%、10年66%であり、現在の時点では非PSC症例の生存率と差を認めていない。肝移植後のPSC再発はGraziadeiらの基準（Hepatology 1999）に基づいて診断され、累積再発率は5年31%、10年33%であり45例中15例（33%）に再発を認めた。再発までの期間の中央値は4.6（1.1-6.1）年だった。再発した15例のうち、期間中に11例が生存（内1例が脳死肝移植待機中）、4例が死亡（1例は海外渡航し

再移植後に死亡、1例は脳死肝移植待機中に死亡)していた。

D. 考察

教室では2007年にPSC再燃がPSCに対するLDLT後に高率に起こる可能性を示唆した(Tamuraら、2007)。引き続き本邦の全国調査(Egawaら、2011)が行われ、一親等ドナーからのLDLTがPSC再燃の危険因子であることが示された。しかしながら、脳死ドナーの絶対不足もあり、教室では一親等ドナーを容認しており、むしろ近年PSC症例数が増加していた。PSCでは内科治療が奏功し安定した経過をたどる症例も有ることから、「移植適応時期」としての判断には慎重になるべきであるが、一方で非代償性肝硬変に至っている症例では、脳死待機の猶予は無く、今回の検討からは、生体肝移植のsurvival benefitが示された。また後述する、教室が行った全国調査でも、PSCに対するLDLTの成績は向上していることが確認されており、もはや一親等ドナーも予後不良因子ではない。

E. 結論

PSCに対する生体肝移植の成績は良好であり、確立された治療法である。内科的治療にもかかわらず肝不全/非代償性肝硬変へ進行する症例については、救命のための肝移植が現在のところ唯一の根治治療である。引き続き我が国のデータを蓄積し、本邦における上記疾患の臨床的特徴や肝移植のタイミング・成績について包括的な評価を続ける必要がある。また生体肝移植でのドナーの負担は決して小さいものではなく、本邦における脳死肝移植のさらなる発展・増加が待たれる。

II. 原発性硬化性胆管炎に対して肝移植を

施行された患者に関する全国調査(多施設共同後ろ向き研究)

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。

III. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Hakoda H, Akamatsu N, Shibata E, et al. Interventional treatment for portal vein complications utilizing a hybrid operating room after liver transplantation. *HPB (Oxford)*. E-pub
2. Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, et al. Living Donor Liver Transplantation. *The IASGO Textbook of Multi-Disciplinary Management of Hepato-Pancreato-Biliary Diseases*.
3. Mochida S, Nakayama N, Terai S, et al. Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res*. 2022;52:417-421.
4. Akamatsu N, Hasegawa K, Nojiri K, et al. Long-term quality of life of living liver donors: A Japanese nationwide survey. *Liver Transpl*. 2022;28:1800-1803.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.

和文論文

1. 赤松延久、長谷川潔 【自己免疫性肝疾患-いま何が問題となっているのか?】自己免疫性肝疾患に対する肝移植医学のあゆみ 283 巻 11-12 号 Page1076-1079
 2. 金子 順一, 赤松 延久, 長谷川 潔 肝移植レシピエント手術手技 肝全摘(解説) 日本門脈圧亢進症学会雑誌 28 巻 4 号 Page305-307
 3. 赤松延久、長谷川潔 【嚢胞腎】多発性嚢胞腎(ADPKD と ARPKD)の治療 多発性肝嚢胞合併患者に対する臓器移植 肝移植, 腎移植 腎と透析 93 巻 4 号 Page562-566(2022. 10)
2. 学会発表
【国内学会】

赤松延久、長谷川潔
肝細胞癌に対する salvage LDLT、primary LDLT、肝切除の適応についての考察

※以上、第 122 回日本外科学会定期学術集会 熊本城ホール 2022 年 4 月)

長田 梨比人、赤松 延久
生体肝移植における肝静脈再建法と、肝静脈流出路障害に対するステント治療の経験

佐々木 脩、市田 晃彦、赤松 延久
Atezolizumab+Bevacizumab 療法後に肝細胞癌に対して肝切除を行い、術後肝不全に対し生体肝移植を行った 1 例

箱田 浩之、赤松 延久
肝移植後合併症に対するハイブリッド手術室での治療経験

市田 晃彦、赤松 延久
呼吸不全を伴う重症肝移植症例の周術期管理における V-V ECMO の使用経験

※以上、第 40 回日本肝移植学会(京王プラザホテル、東京、2022 年 7 月)

赤松延久、長谷川潔
The biomarkers in the era of expanded criteria for HCC in liver transplantation

※以上、第 34 回日本肝胆膵外科学会学術集会(愛媛県民文化会館、2022 年 6 月)

はい 成寛、赤松 延久、長谷川 潔
Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の現状と課題 -ALF との比較 移植施設の

見地から—

※以上、JDDW2022 (マリンメッセ福岡、
2022年10月)

三瓶祐次、赤松延久、長谷川潔
臓器・組織提供連携を円滑に進める認定組
織移植コーディネーターによる院内ドナー
コーディネーション体制

三瓶祐次、赤松延久、長谷川潔
東日本組織移植ネットワークにおける臓器
提供との連携の現況

箱田浩之、赤松延久
肝移植後の血管合併症に対するハイブリッ
ド手術室での治療経験

赤松延久、長谷川潔
高難度肝移植症例～手術手技と術前術後管
理の観点から

※以上、第58回日本移植学会総会 (名古屋
観光ホテル、2022年10月)

斐成寛、赤松延久、長谷川潔
肝移植におけるHBV再活性化—当科100例
の経験から現状と課題—

斐成寛、赤松延久、長谷川潔
当科におけるAcute on Chronic Liver
Failure (ACLF) の現況—ALFとの比較 移植
施設の見地から—

長谷川 潔、赤松 延久
肝移植医療の未来

※以上、第58回日本肝臓学会総会 (パシフ

ィコ横浜、2022年6月)

関裕介、赤松延久
肝移植における凍結保存同種静脈グラフト
の利用と今後の展望について

※以上、第44回日本肝臓学会東部会 (仙台
国際センター、2022年11月)

赤松延久、長谷川潔
肝細胞癌に対するsalvage生体肝移植につ
いての考察

※以上、第77回日本消化器外科学会総会 (パ
シフィコ横浜、2022年7月)

市田 晃彦、赤松 延久、
当科の成人生体肝移植後長期成績と今後の
課題

※以上、第84回日本臨床外科学会総会 (福
岡国際会議場 2022年11月)

IV. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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	猿田享男、北村惣一郎	私の治療 2023-2024年度版	日本医事 新潮社	東京	2022	44-45
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2023-2024	総合医学 社	東京	2023	240-246
Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, et al.	Living Donor Liver Transplantation.	Masatoshi Makuuchi, Norihiro Kokudo, Irinel Popescu, Jacques Belghiti, Ho-Seong Han, Kyoichi Takaori, Dan G. Duda	The IASG 10 Textbook of Multidisciplinary Management of Hepato-Pancreato-Biliary Diseases	Springer	Singapore	2022	501-508
古市 好宏	Ⅱ. 病因・病態 A. 門脈圧亢進症の病因 2. 特発性門脈圧亢進症 [IPH]	村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一	門脈圧亢進症取扱い規約 第4版	金原出版	東京	2022	7-8
古市 好宏	Ⅱ. 病因・病態 B. 門脈圧亢進症の病態 11. 門脈圧亢進症性胃腸症 [PHGE]	村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一	門脈圧亢進症取扱い規約 第4版	金原出版	東京	2022	17

古市 好宏	Ⅲ. 臨床 6. 画像検査 2) 超音波エラストグラフィ	村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一	門脈圧亢進症取扱い規約 第4版	金原出版	東京	2022	59-61
古市 好宏	Ⅲ. 臨床 7. 内視鏡検査 5) Red Dichromatic Imaging (RDI) および Narrow Band Imaging (NBI)	村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一	門脈圧亢進症取扱い規約 第4版	金原出版	東京	2022	113-115
古市 好宏	第3章 門脈圧亢進症の治療適応と治療法の選択 4. 難治性腹水 2) 検査・診断	竹原 徹郎, 國分 茂博, 持田 智	門脈圧亢進症の診療ガイド	文光堂	東京	2022	61-62
古市 好宏	第3章 門脈圧亢進症の治療適応と治療法の選択 5. 門脈圧亢進症性胃症	竹原 徹郎, 國分 茂博, 持田 智	門脈圧亢進症の診療ガイド	文光堂	東京	2022	67-74
井上 和明	急性肝不全に対する集中治療	江川裕人	必携 内科医のための臓器移植診療ハンドブック	ぱーそん書房	東京	2023	140-141

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, et al.	Nationwide Cohort Study on Albumin-Bilirubin Score/Grade and Prognosis in Primary Biliary Cholangitis.	JHEP Reports	in press		2023
Kimura M, Ogawa E, Harada K, et al.	Feasibility, safety, and tolerability of the CREB-binding protein/ β -catenin inhibitor OP-724 in	BMJ Open Gastroenterology	doi: 10.1136/bmjgast-2022		2022

	patients with advanced primary biliary cholangitis: an investigator-initiated, open-label, non-randomized, two-centre, phase 1 study.		-0010 01		
Cynthia L, Stuart K, Christopher L. B, et al.	GLIMMER: A randomized Phase 2b dose-ranging trial of linerixibat in primary biliary cholangitis patients with pruritus.	Clin Gastroenterol Hepatol	S1542-3565 (22)	01021-7	2022
Arizumi T, Tazuma S, Isayama H, et al.	Ursodeoxycholic acid is associated with improved long-term outcome in patients with primary sclerosing cholangitis.	J Gastroenterol	57(11)	902-912	2022
Kawai H, Osawa Y, Matsuda M, et al.	Sphingosine -1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of congestive hepatopathy.	Hepatology	76(1)	112-125	2022
Mochida S, Nakayama N, Terai S, et al.	Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan.	Hepatology Res	52 (5)	417-421	2022
持田 智, 中山伸朗, 寺井 崇二, 等	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	63 (5)	219-223	2022
Kumagai K, Mawatari S, Moriuichi A, et al.	Early - phase prothrombin time - international normalized ratio in acute liver injury indicates the timing of therapeutic intervention and predicts prognostic improvement	Hepatology Res	53 (2)	160-171	2022
Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al. ; Japa	Risk factors for relapse of autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide surve	Hepatology Res	52(7)	597-602	2022

n Autoimmune Hepatitis Study Group	y.				
Ohira H, Takahashi A, Zeniya M, et al.	Clinical practice guidelines for autoimmune hepatitis	Hepatol Res	52(7)	571-585	2022
高橋 敦史, 大平 弘正	自己免疫性肝疾患患者のQOL.	医学のあゆみ	283(11-12)	1068-1071	2022
大平 弘正、阿部 和道、高橋 敦史	自己免疫性肝疾患の鑑別診断	肝臓クリニカルアップデート	7(2)	179-184	2022
大平 弘正	自己免疫性肝炎	内科	129(4)	850-853	2022
Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, et al.	Prognostic utility of albumin-bilirubin grade in Japanese patients with primary biliary cholangitis.	JHEP Reports	5	100662	2023
Yoshimura K, Tamano Y, H Nguyen Canh, et al.	A novel pathologic marker, indoleamine 2,3-dioxygenase 1, for the cholangiopathy of immune checkpoint inhibitors-induced immune mediated hepatotoxicity as a adverse events and the prediction of additional ursodeoxycholic acid treatment.	Med Mol Mor	doi: 10.1007/s00795-022-00344-7		2023
Ueno M, Takabatake H, Hata A, et al.	Mycophenolate mofetil for immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity relapsing during dose reduction of corticosteroid: A report of two cases and literature review.	Cancer Rep (Hoboken)	5(9)	e1624	2022
Tanaka T, Sakai A, Tsujimae M, et al.	Delayed immune-related sclerosing cholangitis after discontinuation of pembrolizumab: A case report.	World J Gastroenterol.	28(28)	3732-3738	2022
藤澤 聡郎, 福岡 泰斗, 伊藤 光一, 等	第1回 原発性硬化性胆管炎の診断とマネジメント 胆道専門医講座 硬化性胆管炎—診断と治療の進歩—.	胆道	37(1)	122-129	2023

赤松 延久, 長谷川 潔	【自己免疫性肝疾患-いま何が問題となっているのか?】自己免疫性肝疾患に対する肝移植.	医学のあゆみ	283(11-12)	1076-1079	2022
伊佐山 浩通	【診療ガイドライン改訂のエッセンス-慢性膵炎・胆石症】胆石症の予後・合併症 胆石症診療ガイドライン2021(改訂第3版)(解説/特集).	消化器・肝臓内科	11(6)	705-708	2022
栗原 啓介, 花田 敬士, 清水 晃典	【明日の診療に役立つ 消化器内視鏡これ1冊】胆膵 膵管、胆管の細胞診・組織診断.	診断と治療	110	258-265	2022
Hakoda H, Akamatsu N, Shibata E, et al.	Interventional treatment for portal vein complications utilizing a hybrid operating room after liver transplantation.	HPB (Oxford)	S1365	182X(23)00033-3	2023
Akamatsu N, Hasegawa K, Nojiri K, et al.	Long-term quality of life of living liver donors: A Japanese nationwide survey.	Liver Transpl	28(11)	1800-1803	2022
Takahashi R, Akamatsu N, Nakazawa A, et al.	Effect of the response to preoperative treatment for hepatorenal syndrome on the outcome of recipients of living-donor liver transplantation.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	29(7)	798-809	2022
古市 好宏, 加藤 博之, 糸井 隆夫	Endoscopic injection sclerotherapy におけるRed dichromatic imaging の有用性(動画付き)	日本消化器内視鏡学会雑誌	64	1251-1261	2022
Furuichi Y	Comparison between splenic dispersion slope and splenic shear wave speed on ultrasound elastography for predicting esophageal varices.	Hepatol Res.	53	88-90	2023
Furuichi Y, Abe M, Yoshimasu et al.	Liver and spleen stiffness on ultrasound elastography are predictors of the oc	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	29	713-722	2022

	currence of esophagogastric varices after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration.				
Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, et al.	Corticosteroid use in indeterminate acute liver failure	Liver Int	42	1209	2022
Fujiwara K, Yokosuka O, Kato N.	Histological re-evaluation of autoimmune hepatitis with acute presentation.	Liver Int	42	1916-1917	2022
Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, et al.	Analysis of non-severe acute onset autoimmune hepatitis according to the presence of radiological heterogeneity.	Hepatol Res	52	804-810	2022
Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, et al.	Thirty-two years' experience of treating fulminant hepatitis in a Japanese single center.	Hepatol Res	53	357-369	2023
Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, et al.	Long-term of treating autoimmune hepatitis with acute presentation.	Liver Transpl	in press		2023
藤原 慶一、加藤直也	自己免疫性肝炎と急性肝不全	消化器・肝臓内科	12	541-549	2022
Watanabe Y, Terai S, et al.	Navitoclax improves acute-on-chronic liver failure by eliminating senescent cells in mice.	Hepatology Research	Early view	Online ahead of print.	2023
Watanabe Y, Terai S, et al.	Prognostic study of acute-on-chronic liver failure patients: usefulness of the Fibrosis-4 index.	Medicine	101(44)	e31328	2022
井上 和明	急性肝不全における肝移植	肝胆膵	85(5)	627-634	2022
井上 和明	病態メカニズムに基づく急性肝不全肝性脳症治療	消化器・肝臓内科	12(1)	101-107	2022
井上 和明	肝性脳症の発症メカニズムについて	日門亢会誌	28	161-163	2022

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	特任教授
	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	大阪公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
	古市 好宏	東京女子医科大学附属足立医療センター	准教授
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	大分大学医学部救急医学講座	教授
	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
柿坂 啓介	岩手医科大学内科学講座消化器内科分野	講師
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
加藤 直也	千葉大学大学院医学研究院消化器内科学	教授
川上 尚人	近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門	講師
川田 一仁	浜松医科大学内科学第二講座 (肝臓内科)	病院講師
姜 貞憲	手稲溪仁会病院消化器病センター	医長
考藤 達哉	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター	研究センター 長
菊池 健太郎	帝京大学医学部附属溝口病院第四内科	准教授
釘山 有希	国立病院機構長崎医療センター肝臓内科	常勤医師
草野 弘宣	久留米大学医学部病理学講座	講師
國吉 幸男	浦添総合病院心臓血管外科	顧問
玄田 拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科	教授
小池 和彦	東京慈恵会医科大学附属第三病院消化器・肝臓内科	診療部長
児玉 裕三	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学 分野	教授
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	唐津赤十字病院内科	内科部長
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	特任部長
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
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
中井 陽介	東京大学医学部消化器内科	准教授
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	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	准教授
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
横山 圭二	福岡大学医学部消化器内科	講師
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	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4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4年5月28日(土) 13:00～15:35

オンライン会議(Zoom)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」

事務局: 帝京大学医学部内科学講座 畔野 カヨノ

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

TEL : 03-3964-1211 Ext.34647、FAX : 03-3964-6627

E-mail : a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

開 会	13:00
1. 開会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)	13:00~13:05
2. 厚生労働省健康局難病対策課 高橋 友香里先生 ご挨拶	13:05~13:10
3. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶	13:10~13:15
4. 各分科会からの発表	13:15~15:25
(1) 劇症肝炎分科会 (20分)	13:15~13:35
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)	13:35~13:55
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)	13:55~14:15
分科会からの研究計画 小森 敦正 (長崎医療センター)	
— 休憩 (14 : 15~14 : 25) —	
(4) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (20分)	14:25~14:45
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)	14:45~15:05
分科会からの研究計画 鹿毛 政義 (久留米大学)	
(6) 肝移植分科会 (20分)	15:05~15:25
分科会からの研究計画 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	15:25~15:30
6. 閉会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)	15:30~15:35
閉 会	15:35

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4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5年1月7日(土) 10:00～16:30

場所：TKP 品川カンファレンスセンター
(東京都港区高輪 3-25-23 京急第2ビル 7階 ホール 7AB)

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」

事務局：帝京大学医学部内科学講座

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

TEL : 03-3964-1211 Ext.34647、FAX : 03-3964-5710

E-mail : k-unno@med.teikyo-u.ac.jp

＜会場のご案内＞

TKP 品川カンファレンスセンター

東京都港区高輪 3-25-23 京急第2ビル (代表) 03-5793-3571

- JR 山手線、横須賀線、京浜東北線、東海道本線 品川駅 高輪口 徒歩 3 分
- 京急本線 品川駅 高輪口 徒歩 4 分



開 会

10:00

1. 各分科会での研究討議

10:00~12:00

ルーム 7C : 劇症肝炎分科会 (座長 : 持田 智)

1) 分科会からの報告

持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)

2) 急性肝障害症例における治療介入指標および予後改善指標としての早期 PT-INR の有用性

井戸 章雄 (鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学)

3) irAE 肝障害の実態とマネジメント—千葉大病院での検討

加藤 直也 (千葉大学医学部附属病院消化器内科)

4) 人工肝補助療法下の感染症治療

井上 和明 (国際医療福祉大学成田病院消化器内科)

5) 急性肝不全 MSC 有効性評価

高見 太郎 (山口大学大学院医学系研究科消化器内科学)

6) ACLF における老化細胞の関与と、老化細胞除去薬の効果の検証

寺井 崇二 (新潟大学消化器内科)

ルーム 9F : 自己免疫性肝炎分科会 (座長 : 大平 弘正)

1) AIH 分科会全体説明

大平 弘正 (福島県立医科大学消化器内科学講座)

2) WG からの報告

・重症型急性発症型自己免疫性肝炎 (SA-AIH) 診療アルゴリズム (案)

中本 伸宏 (慶應義塾大学医学部内科学)

・オーバーラップ

有永 照子 (久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門)

・irAE 肝障害

原田 憲一 (金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学)

阿部 雅則 (愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学)

・AIH レジストリ構築

高橋 敦史 (福島県立医科大学消化器内科学講座)

・抗 PD-1 抗体

高木 章乃夫 (岡山大学消化器内科)

3) 意見交換

ルーム 9E : 原発性胆汁性胆管炎分科会 (座長 : 小森 敦正)

1) 分科会からの報告

小森 敦正（長崎医療センター臨床研究センター）

2) 原発性胆汁性胆管炎における合併症発症予測因子の探索

吉治 仁志（奈良県立医科大学消化器・代謝内科）

3) PBCにおけるALBI gradeの予後予測の有用性について

梅村 武司（信州大学医学部内科学第二教室）

4) 第17回PBC全国調査(JPBCSG)の実施について

廣原 淳子（関西医科大学内科学第三講座）

5) 副腎皮質ステロイド使用状況からみた肝炎型原発性胆汁性胆管炎における患者背景と治療効果の検討

内科)

釘山 有希（長崎医療センター肝臓

6) 全国レジストリを使用した、男性PBC及び高齢発症PBC症例の検討

寺井 崇二（新潟大学消化器内科）

ルーム 9GH：肝内結石・硬化性胆管炎分科会（座長：伊佐山 浩通）

1) 各種討議

ルーム 7FG：門脈血行異常症分科会（座長：古市 好宏）

1) 門脈血行異常症ガイドライン再改訂と英文化について

古市 好宏（東京女子医科大学附属足立医療センター）

2) 小児領域からみた肝外門脈閉塞症に関するガイドライン改訂の方向性について

佐々木 英之（東北大学病院小児外科）

3) 門脈血行異常症の疫学研究

大藤 さとこ（大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

4) 門脈血行異常症診療ネットワークの構築

赤星 朋比古（九州大学災害・救急医学）

5) うっ血肝モデルマウスを用いたFALD腫瘍発生病態の解析

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）

— 昼食・休憩（12:00～12:50） —

2. 研究分担者会議（昼食時）： ルーム 7E 12:10～12:40

3. 全体会：ホール 7AB 12:50～16:30

1：開会の挨拶（研究代表者 田中 篤） 12:50～13:00

2：国立保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶 13:00～13:10

3：各分科会からの発表 13:10～16:10

(1) 劇症肝炎分科会 (座長: 持田 智) 13:10~13:45

1) 分科会からの報告

持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)

2) 急性肝障害症例における治療介入指標および予後改善指標としての早期 PT-INR の有用性

井戸 章雄 (鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学)

3) irAE 肝障害の実態とマネジメント—千葉大病院での検討

加藤 直也 (千葉大学医学部附属病院消化器内科)

4) 人工肝補助療法下の感染症治療

井上 和明 (国際医療福祉大学成田病院消化器内科)

5) 急性肝不全 MSC 有効性評価

高見 太郎 (山口大学大学院医学系研究科消化器内科学)

6) ACLF における老化細胞の関与と、老化細胞除去薬の効果の検証

寺井 崇二 (新潟大学消化器内科)

(2) 自己免疫性肝炎分科会 (座長: 大平 弘正) 13:45~14:15

1) AIH 分科会全体説明

大平 弘正 (福島県立医科大学消化器内科学講座)

2) AIH-PBC オーバーラップ

有永 照子 (久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門)

3) irAE 肝障害の病理学的検討

原田 憲一 (金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学)

4) AIH レジストリ構築

高橋 敦史 (福島県立医科大学消化器内科学講座)

(3) 原発性胆汁性胆管炎分科会 (座長: 小森 敦正) 14:15~14:40

1) 分科会からの報告

小森 敦正 (長崎医療センター臨床研究センター)

— 休憩 (14:40~15:00) —

(4) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (座長: 伊佐山 浩通) 15:00~15:25

1) 分科会からの報告

伊佐山 浩通 (順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学)

(5) 門脈血行異常症分科会 (座長: 古市 好宏) 15:25~15:55

1) 分科会からの報告

古市 好宏 (東京女子医科大学附属足立医療センター)

2) 門脈血行異常症ガイドライン再改訂と英文化について

古市 好宏 (東京女子医科大学附属足立医療センター)

3) 小児領域からみた肝外門脈閉塞症に関するガイドライン改訂の方向性について

佐々木 英之 (東北大学病院小児外科)

4) 門脈血行異常症の疫学研究

大藤 さとこ (大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

(6) 肝移植分科会 (座長: 江川 裕人)

15:55~16:10

1) 分科会からの報告

江川 裕人 (東京女子医科大学消化器・一般外科)

4 : 国立保健医療科学院 武村 真治先生 講評

16:10~16:20

5 : 閉会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)

16:20~16:30

閉 会

16:30

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 冲永 佳史

次の職員の令和4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 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4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4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 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 4 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・特任教授

(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4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4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 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4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・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 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4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4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"/>	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。

令和5年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一

次の職員の令和4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"/>	京都大学	<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4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 5 年 3 月 25 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和 4 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・准教授

(氏名・フリガナ) 古市 好宏・フルイチ ヨシヒロ

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)

ガイドライン作成のみ

(※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4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
- 研究者名 (所属部署・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(現:大阪公立大学)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(現:大阪公立大学)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。