

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

## 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

令和5（2023）年3月

研究代表者 田中 篤

## 序

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

一方、門脈血行異常症を研究対象とする「特発性門脈圧亢進症調査研究」班は昭和 50 年に設立され、昭和 59 年に「門脈血行異常症調査研究」班と名称が変更された。また、肝内結石症を研究対象とする「肝内胆管障害研究」班は昭和 53 年に設立され、昭和 56 年に「肝内結石症調査研究」班となった。これらの研究班も長年にわたり調査研究を続けてきたが、肝臓・胆道分野の研究班の統合を求める厚生労働省の方針により、「門脈血行異常症調査研究」班は平成 26 年から、「肝内結石症調査研究」班は平成 20 年から、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班とそれぞれ合同し、現在に至っている。平成 26 年度は本研究班の活動が大きく変革した年で、事業名が「難治性疾患克服研究事業」から「難治性疾患政策研究事業」に変更となった。それまで本研究班で行ってきた病態解明に関する研究は、「国立研究開発法人 日本医療研究開発機構」(AMED) によって行われることとなり、本研究班は難治性疾患の政策研究として、各疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成・改訂を中心課題として携わることとなった。

私は令和 2 年 4 月から本研究班の研究代表者を務め、肝・胆道系の指定難病である AIH、PBC、PSC、特発性門脈圧亢進症 (IPH)、バッドキアリ症候群 (BCS) の 5 疾患につき、かねてより作成されていた診断基準・重症度分類、診療ガイドラインの見直しを行い、最新のエビデンスに基づき改訂あるいは追補を行ってきた。指定難病ではないものの、肝胆道系の難病である劇症肝炎や肝内胆石症についても、順調に研究を継続している。

また、肝・胆道疾患の中には小児期に発症する疾患が数多く存在し、患児の成長に伴い成人担当医への円滑な移行が現在問題となっている。これについても、平成 28 年度から「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班と連携し、小児期発症希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療に

ついでの研究を行った。令和 4 年度からは小児期に先天性心疾患に対するフォンタン手術を受け、その後長期経過の中で発症するフォンタン術後肝合併症 (FALD) も研究対象疾患とし、関連学会と協働しながら研究を進めている。

これら研究対象疾患について正確な知識を広め、あわせて研究成果を周知するため、本研究班ではホームページを設けている (<http://www.hepatobiliary.jp>)。ここでは医療従事者を対象とした各疾患についての解説とともに、難治性の肝・胆道疾患について医療知識のない一般人にとっても分かりやすい説明を載せ、一般からの質問も受け付けている。IT 社会の現在、病院で主治医から病名を告げられた時に患者・家族がまず情報源としてアクセスするのはインターネットであろうが、ネット上にはあまりにも多くの情報が氾濫し、患者・家族が必要不可欠な情報にたどり着くのは容易ではない。このホームページはそのような患者・家族、心ならずも肝臓・胆道の難病とともに生きることを強いられている人々のために設けたものであり、一人でも多くの方に活用されることを期待している。

周知のように令和 2 年から世界中が新型コロナウイルス感染症に見舞われた。肝・胆道の難病に罹患している患者さんに対する知識の提供も本研究班の責務と考え、ホームページを通じた情報提供、ならびにアンケート調査による新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性の調査を行ってきた。今後もこの種の情報提供は継続的に行っていきたいと考えている。

最後に、これらの研究成果は言うまでもなく分科会長はじめ研究分担者、研究協力者のご尽力によるものであり、深くお礼を申し上げたい。あわせて、本研究班の目的をご理解いただき、調査票の記入など各種調査研究に快くご協力いただいた各疾患の患者の方々、東京肝臓友の会、PBC・AIH・PSC 部会の方々にも、この場を借りて心よりお礼を申し上げます。

令和 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. 総合研究報告

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

## II. 分担研究報告

1. 自己免疫性肝炎に関する研究	37
福島県立医科大学消化器内科	大平 弘正
2. 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の解析	41
金沢大学医薬保健研究域医学系	原田 憲一
3. 原発性胆汁性胆管炎に関する研究	45
長崎医療センター臨床研究センター/肝臓内科	小森 敦正
4. 肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究	53
順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学	伊佐山 浩通
5. 門脈血行異常症に関する研究	63
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
6. 小児期発症の門脈血行異常症について	71
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野	仁尾 正記
7. 門脈血行異常症に関する疫学研究	74
大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大藤 さとこ
8. 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 (2016-21 年)	
- 平成 29 年度～令和 4 年度全国調査	80
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	持田 智
9. 我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の	
全国調査 (2017～21 年)	102
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	持田 智
10. 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	108
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
11. 肝移植に関する研究	112
東京女子医科大学消化器・一般外科	江川 裕人
12. 難治性の肝・胆道疾患に対する肝移植における研究	115
東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学	長谷川 潔

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 令和2年度	121
2. 令和3年度	131
3. 令和4年度	142

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

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：本研究班は肝・胆道領域における指定難病、すなわち自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、バッド・キアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、およびその他の難治性疾患（劇症肝炎、肝内結石症、肝外門脈閉塞症）、以上8疾患を研究対象とし、長年研究を継続している。令和3年度からはフォンタン術後肝合併症（FALD）も研究対象として追加した。これらの疾患について適宜全国調査を行い、本邦における実態を把握して現状における問題点を抽出するとともに、研究成果の医療従事者や一般市民に対する周知を図ってきた。令和2年度～令和4年度においても、これら疾患についての臨床上的問題を解決するためさまざまなクリニカルエビデンスを蓄積し、今後の重症度分類・診療ガイドライン改訂に資すること、小児期発症の希少難治性肝・胆道疾患についてシームレスな移行期医療の推進を図ること、これらの研究結果をひろく医師・一般に周知し、難治性の肝・胆道疾患の理解や予後の改善に寄与することを目的として研究を行った。また、令和2年から蔓延した新型コロナウイルス感染症についてホームページその他で情報提供を行うとともに、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。

#### A. 研究目的

本研究班は肝・胆道領域における指定難病、すなわち自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）、原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）、バッド・キアリ症候群（Budd-Chiari syndrome; BCS）、特発性門脈圧亢進症（idiopathic portal hypertension; IPH）の5疾患、および肝外門脈閉塞症（extra-hepatic portal obstruction; EHO）、劇症肝炎（fulminant hepatitis; FH）、肝内結石症の8疾患を研究対象とし、長年研究を継続している。令和3年度からはフォンタン術後肝合併症（Fontan-associated liver disease; FALD）も研究対象とし、対照疾患は9疾患となった。

これらの疾患について適宜全国調査を行い、本邦における実態を把握して現状における問題点を抽出するとともに、研究成果の医療従事者や一般市民に対する周知を図ってきた。令和2年度～令和4年度においては、以下の7点を目的とした。

（1）前回までの疫学調査において肝・胆道難病の有病率の増加傾向が認められており、関連学会・患者団体と連携して今後も全国疫学調査およびQOL調査を定期的に行い、国内の患者動向を明らかにして、患者のアンメットニーズを把握する。

（2）未だ疾患レジストリが構築されていないAIHとPSCについて疾患レジストリを構築する。AIHについては2018年アザチオプリンが公知申請により保険適用となったが、これによる治療成績の改善が見られたか否かに

ついて併せて検証する。PSCについては難病プラットフォームと連携して個人情報と生体試料を備えたレジストリを構築し、生体試料はAMED研究班と協働してオミックス解析を行う。

(3) 小児発症例が存在する疾患(AIH、PSC、EHO、FH)については小児科施設をも疫学調査の対象とし、移行期を含む成人・小児を一体化した診療体制の構築を目指す。

(4) AIH、PBC、PSCでは、典型例とは病態・予後が異なる非典型例(オーバーラップ例)が存在し、国内外を問わず診断・治療方針が明確に定まっていない。各疾患のレジストリを活用して非典型例の診断基準や治療指針を策定する。

(5) AIHの中には劇症肝炎へと進展し得る急性発症例が存在し、死亡例もみられる。急性発症AIHを早期に診断し予後を改善するため診断基準、治療指針を策定する。

(6) これらの研究成果を基に、既に本研究班で作成した診断基準および重症度分類、診療ガイドラインを改訂して、関連学会で承認を得る。

(7) 研究成果を各関連学会や患者団体などへ、学術集会や講演会、研究班・難病情報センターホームページなどを通じ広く周知する。

## B. 研究方法

### (1) 自己免疫性肝炎(AIH) :

#### 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。この3年間で調査項目の確定と過去症例の入力を実施し、令和5年度から症例登録を開始する準備を整える。

2) 重症・急性肝不全AIHの診断、治療法の標準化

疾患レジストリおよび劇症肝炎分科会との共同研究により調査データを解析し、診断、治療法の標準化を目指す。さらに治療アルゴリズムの作成においては、分科会メンバーの施設症例を用いてアルゴリズム案を作成する。

3) PBC、PSCとのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定

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

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

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

5) IgG4関連AIHおよびIgG4関連hepatopathyの実態調査

厚労省難治性疾患等政策研究事業の「IgG4関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班との共同研究として症例集積を行い、わが国における実態を明らかにする。

調査対象は①IgG4-SCデータベースからの抽出(1097例中肝生検施行61例)

②IgG4-SC疫学調査からの抽出(1180施設から65例)とする。

なお、IgG4関連AIHの診断基準は、以下のものを用いる。

IgG4関連自己免疫性肝炎診断基準(案)

(1) 血清IgG4値が135mg/dL以上

(2) 肝組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤が10個以上(強視野)

(3) 帯状あるいは架橋性壊死を伴う慢性肝炎

(4) 同時性ないし異時性の他臓器 IgG4 関連疾患の合併

確 診：(1) + (2) + (3) + (4)

準確診：(1) + (2) + (3)

疑 診：(1) ~ (4) のうち 2 項目

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

## (2) 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) :

当該調査研究は、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のいずれか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。単施設/多施設共同後ろ向き研究では、施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。以下 8) は多施設共同前向き研究である。

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) 疾患レジストリを用いた、PBC における ALBI グレードの予後評価能に関する研究 (梅村 武司)

2) PBC における Fibroscan の予後予測能の検証: 多施設コホート研究 (梅村 武司)

3) 疾患レジストリを用いた、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)

4) PBC の進展様式に関する実態調査

(小森 敦正)

5) 疾患レジストリを用いた、高齢、及び男性における PBC の特徴に関する研究 (寺井 崇二)

6) 疾患レジストリを用いた、PBC の予後と bezafibrate 投与との関連に関する研究 (田中 篤、廣原 淳子、仲野 俊明)

7) PBC の肝関連合併症発症における、腸管透過性マーカーおよび線維化マーカーの予測能に関する研究 (吉治 仁志)

8) PBC 合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討: ゴレドロン酸との無作為化比較試験 (DELTA Study)

(荒瀬 吉孝)

9) PBC 症例対照研究による発症危険因子の探索 (田中 篤)

10) 肝・胆道系指定難病の患者に対する新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性に関する全国調査 (田中 篤)

11) 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)

12) PBC 患者さん向け講演会の実施と、WEB アーカイブ化 (小森 敦正、田中 篤)

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

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

(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。

## (3) 原発性硬化性胆管炎 (PSC) ・肝内結石

① 原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリ WG :  
すでに作成されたレジストリの充実のために、事務局の移管、参加施設の確認と担当者・倫理審査・登録有無の確認を行う。小児を含めた登録促進と参加施設増加のために、既参加施設、胆道学会評議員施設、小児の消化器系学会への参加呼びかけを行う。集積されたデータ、生体試料を用いた付随研究を行う。

②PSC 診断基準改訂 WG：最近発見されるようになった、胆管変化・胆道系酵素異常が軽微な症例を診断できるように、各項目特に MRCP を含めた画像所見を見直して、新たな診断基準を策定する。重症度分類も改訂する。

③硬化性胆管炎 (SC) 研究 (ガイドライン、疫学調査) WG：PSC ガイドラインの改訂および包括的な SC ガイドラインの策定作業を行う。PSC ガイドラインは現在のガイドライン作成の標準となりつつある Minds の方法に準じて作成する。

④免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての SC 研究 WG：全国調査を行う。主施設となる京都大学でプロトコール作成し、倫理委員会承認後に全国に調査を呼び掛け、一次調査から二次調査へと進むことを計画した。

⑤肝内結石研究 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を行う。原発性肝内結石からの発癌の現況と、二次性肝内結石の治療モダリティーが内視鏡にシフトしている状況の長期予後を明らかにする目的である。また、以前本分科会で作成した肝内結石の診療ガイドの改訂、ホームページに記載しているアトラスの改訂を行うことを計画した。

(倫理面への配慮)

レジストリや各全国調査では、実施計画書を作成し、対象症例の個人情報保護の方法について倫理審査を受けた。レジストリでは各個人からの同意書取得を必須としているが、」その他の調査は後ろ向きの調査であり、各施設でのオプトアウトを基本とした同意取得の方法を確認している。

#### (4) 門脈血行異常症

##### 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。全国疫学調査は、一次調査と二次調査で構成される。一次調査の調査対象科は、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院 99 床以下：5%、100-199 床：10%、200-299 床：20%、300-399 床：40%、400-499 床：80%、500 床以上：100%、大学病院：100%とした。班員の所属医療機関や小児循環器病学会の修練施設など特に患者が集中すると考えられる 44 医療機関は、特別階層として 100%の抽出率で調査対象に含めた。一次調査の調査内容は、2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間に、調査対象診療科を受療した Fontan 術後の患者数および性別である。これらの情報を用いて、年間受療患者数を推計する。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、二次調査個人票を送付し、カルテ番号の末尾が偶数の患者について、臨床疫学特性に関する情報を収集する。調査内容は、患者基本情報 (性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数)、Fontan 術 (施行年月、施行し

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

### 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、いままですら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。

### (5) 劇症肝炎

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（2016-21年）

- 平成29年度~令和4年度全国調査 -

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、役員が所属する483診療科および日本救急医学会の会員が所属する529診療科からなる計789施設を対象として、厚労省研究班の発表した急性肝不全ないしLOHFの診断基準に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を行った。回答があった診療科の対象に、該当する症例の背景、臨床像、治療法と予後に関する2次調査を実施した。これら症例から重複症例と診断基準に合致しない症例を除いてデータベースを作成し、記載内容に不明点がある症例に関して3次調査を実施した。なお、本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

2) 我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2017~21 年)

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, 2017 年 1 月~2021 年 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。

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

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

## (6) 肝移植

- ① PBC 前向き調査
- ② PSC 後ろ向き調査研究, 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
- ④ 新たな肝移植関連多施設調査研究立ち上げ
- ⑤ 国際共同研究への参加
- ⑥ 国内調査研究への参加 (倫理面への配慮)

PBC 前向き観察研究: 東京女子医科大学 IRB で承認済み。

## (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。

## C. 研究結果・考察

### (1) 自己免疫性肝炎 (AIH)

#### 1) AIH レジストリの構築

この3年間においてレジストリの調査項目を確定し, 過去全国調査症例の入力を実施した。令和5年度からの登録開始の準備をした。

#### 2) 重症・急性肝不全 AIH

劇症肝炎分科会との協議にて、重症度判定の見直しを行い、プロトロンビンの表記をPT-INRとして、PT-INR $\geq$ 1.3を重症の項目とし、ガイドラインを改訂した。また、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、PSCとのオーバーラップ例の解析

2014年1月から2017年12月に新規に診断されたAIH 884例が登録され、そのうち、PBCの特徴である①抗ミトコンドリア抗体陽性 ②ALP値>正常上限の2倍 あるいは  $\gamma$  GTP値>正常上限の5倍 ③組織学的な胆管病変のうち2項目を満たすものをOSとして抽出し、疫学、臨床データ、治療と効果をその他のAIHと比較した。

その結果、オーバーラップ131例、AIH 704例を対象とした。オーバーラップ例では自己免疫疾患の合併が多く、組織学的には進行していた。PSL治療はALT値、IgG値、PT-INRの改善には有効だがUDCA治療に関わらず胆道系酵素の改善が悪いことが明らかになった。したがって、PBCの特徴である胆管炎の改善が悪く、長期予後への影響が示唆された。一方、PBCの全国調査からの解析では、オーバーラップはPBCに比べ、ALT値と $\gamma$ 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、ステ

ロイド治療率はオーバーラップで有意に高かった。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曲線で比較するとオーバーラップが有意に悪かった。また、オーバーラップ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、オーバーラップ例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。

PSCとのオーバーラップの解析は引き続き検討をおこなっている。

### 4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

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, panlobular15例、acute hepatitis, centrozonal/confluent7例、granulomatous hepatitis2例、portal inflammation with minimal lobular activity4例、steatosis2例であった。

また、CD4に比してCD8陽性Tリンパ球の浸潤が多いことが報告されており、CD8/CD4比が自己免疫性肝炎に比し有意に高値であるが知られている。原田らの検討でもその傾向は確認でき、特に小葉内でのCD8/CD4比が高いことが明らかとなった。

### 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改訂

今回、診療ガイドラインの改訂を行ない、自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2021年) として公開した。主な改訂項目は、AASLDの最新の診療ガイドラインの内容も踏まえ、CQの2項目追加 (QIII-18: HBV再活性化について注意すべきことは? QIV-9: AIHの生活の質 (QOL) で留意すべきことは?)、重症度判定基準項目の修正 (PT-INR $\geq$ 1.3)、治療反応性の定義を明記、PSC オーバーラップ、薬物起因性 AIH 様肝障害、非侵襲的線維化診断に関する追記である。また、エビデンスとなる文献については、1993/01/01~2020/12/31の間に発表された英語の原著論文をPubMed-Medline 及びCochrane Libraryにてキーワード検索して内容の修正を行った。なお、このガイドラインについては日本肝臓学会の協力を得てパブリックコメントを実施し、一部内容の修正を行ない、最終版として公開した

(<http://www.hepatobiliary.jp/>)。さらに、Hepatology Research 誌に英語版診療ガイドラインを公表した。

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

#### (2) 原発性胆汁性胆管炎 (PBC)

1) 1980年から2016年の間に登録された、ALBIグレードが算出可能であった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)。5年時 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%, pc<0.0001, イ)グレード1:98.1%, グレード2:86.0%, グレード3:42.0%, pc<0.0001, 両者log-rank test)。

2) PBCの肝予後予測因子、さらには治療の代替エンドポイントとしての肝硬度の(FibroScan)有用性を検証する目的で、多施設共同後ろ向き症例登録が完了した。現在解析が進行中である。

3) 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)と非投与群(n=2210)との比較解析を行った。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。

4) 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≤)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(+)(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(+)(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]、 $12.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$  [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

< $15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 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。

5) PBCレジストリ(第6回~第16回)(n=8300, 予後解析はn=8251)において、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。

6) 2000年から登録され1年以上の観察が可能であったPBCレジストリ症例(n=3908)中、746例にはウルソデオキシコール酸(UDCA)にベザフィブレートが追加投与されていた。追加投与は、a. 全死亡、さらには b. 肝関連死+肝移植の低下と、有意に関連していた(調整ハザード比: a. 0.3253, 95% CI 0.1936-0.5466, b. 0.2748, 95% CI 0.1336-0.5655, 両者とも p < 0.001)。イベント発生の低下と、投与開始前の年齢、搔痒感の有無、T-Bil、Alb、ALP、組織学的病期には関連を認めなかった。

7) a) 肝線維化マーカーおよび b) 腸管透過性マーカーである血清可溶性CD163 (sCD163)が、PBCにおける肝関連合併症の発症予測因子となるか検討した。a) 2010年1月から2017年12月に奈良県立医科大学消化器・代謝内科を受診したPBC患者138例のうち、UDCA投与前に各種肝線維化マーカー: ヒアルロン酸、P-III-P、TIMP1、ELFスコア、4型コラーゲン7S、Pro-C3、M2BPGi、Fib4 index、APRIを測定した86例を対象とした。86例の組織学的病期は、中沼分類(stage 1/2/3/4: 6/33/42/5例)、線維化(Fibrosis: F)スコア(score 0/1/2/3: 18/48/19/1例)、胆管消失

(Bile duct loss: B)スコア (score 0/1/2/3: 9/31/30/16 例)であった。経過中に 22 例が掻痒感、食道静脈瘤、黄疸などの肝関連合併症を発症したが、ELF スコアの発症予測能 (ROC 曲線:AUC)が 0.78 (Cut off:10.55, 感度 68.2%, 特異度 82.8%)と最も高く、多変量解析では ELF スコアのみが有意な因子として抽出された [HR(95%CI) 3.97 (1.050 - 15.0), p=0.0421]。肝線維化マーカーの適切な使用により、PBC 合併症の発症予測が可能となることが示唆された。b) 1991 年 1 月から 2019 年 6 月に奈良医大消化器・代謝内科を受診した PBC 患者 325 例のうち UDCA 投与前に血清 sCD163 が測定可能であった 77 例を対象とし、肝関連合併症発症と血清 sCD163 値を含めた臨床病理学的因子との関係について検討を行った。77 例の診断時平均年齢は 63.5±9.8 歳、男性 11 例、女性 66 例であり、組織学的病期は、中沼 stage で 1/2/3/4: 6/28/40/3 例と分布しており、16 例で肝関連合併症が発症した。合併症発症群では非発症群群に比べ、sCD163 値 (31.4±26.5 ng/mL vs 18.5±13.5 ng/mL)は有意に高値であった。合併症発症に対する sCD163 の Cut off 値は 30.9 ng/mL (AUROC 0.64、感度 43.8%、特異度 86.9%)であり、コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、血清 sCD163 値のみが合併症発症に関連する因子として抽出された [リスク比 3.60 (1.31 - 9.91), P<0.05]。血清 sCD163 による治療前腸管透過性の評価は、PBC 合併症の発症予測に有用である可能性が示唆された。

8) PBC 合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目的として、PBC 合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性と安全性を、ゾレドロン酸との無作為化比較試験によって行った。症例は 2018 年 4 月より 2021 年 3 月まで 50 例登録され、重篤な副作用は報告されなかった。12 ヶ月後の骨密度変化率 (腰椎 L1-L4

および大腿骨近位部)を主要評価項目として、ゾレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証中である (2023 日本肝臓学会総会口演発表採択)。

9) 調査研究班を中心にした全国多施設症例対照研究 (n=548 vs n=548)により、身体、社会経済、環境暴露因子と PBC 発症との関連が解析された。条件付き多重ロジスティック回帰分析により、幼少時非水洗トイレの使用 (オッズ比:OR=1.63, p=0.0046)、幼少時非舗装道路近傍在住 (OR=1.63, p=0.016)、喫煙歴 (OR=1.70, p=0.001)、染毛剤使用歴 (OR=1.57, p=0.004)が、PBC の発症危険因子として同定された。

10) 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定は、今回の改定ガイドラインを基にして、初版より 10 年ぶりに行った (第 2 版)。

11) 令和 2 年 11 月、日本肝臓学会市民公開講座として患者向けの web 公開講座を収録し、令和 2 年 12 月 1 日～令和 3 年 1 月 31 日まで YouTube にて公開した。患者団体 (東京肝臓友の会)主催の難病講演会で患者向けの Web 講演会を令和 3 年 2 月 13 日に行った。さらに令和 4 年 3 月には PBC 分科会主催の web 医療講演会を行い、同 4 月から講演内容は YouTube 上で視聴可能となつて

おり (Web アーカイブ)、視聴回数も令和 5 年 3 月現在 5000 回を超えている。

1 2) 日本人 PBC-GWAS (約 3,000 症例)、欧米人 (約 8,000 症例)、中国人 (約 1,200 症例) の PBC-GWAS を対象とし、種々の公開データベース (eQTL など) を用いることで、疾患感受性遺伝子領域の網羅的同定、causal variant と effector gene の同定、遺伝因子を介した疾患発症の分子機構の解析、疾患発症経路上の分子標的の同定などを試みた。国際メタ解析により同定された疾患感受性遺伝子領域 (60 ヶ所) のほとんどは免疫関連分子 (サイトカイン、サイトカイン受容体、細胞内シグナル伝達分子、転写因子など) であり、同遺伝子群を用いた in silico drug efficiency screening により、ベザフィブラートを含む複数の既存の治療薬が候補薬剤として選択されたが、PBC に最も有効とされている UDCA は候補薬剤としては選択されず、UDCA は疾患発症に関わるシグナル経路上に治療標的が存在しないことが示唆された。

### (3) 原発性硬化性胆管炎 (PSC) ・肝内結石

1) 原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリ WG: 2022 年に事務局を帝京大学から順天堂大学に移管し、各施設の連絡担当者、倫理審査の状況、登録状況などを確認した。さらに生体試料を保管している京都大学ゲノム医学センターとも試料の扱い、保管の状態なども確認している。諸手続きで混乱があったが、2023 年になり、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。

2) PSC 診断基準改訂 WG: WG の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。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策定することも課題である。

3) 硬化性胆管炎 (SC) 研究 (ガイドライン、疫学調査) WG: 前版を参考とし、現在問題となっている臨床的に重要な課題を挙げて、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り、委員会

構成が決まった後に関係の先生からレクチャーを受けることになっている。現在、新たな研究班のメンバーが決定された後に、作成委員会の構成を行うこととしている。

4) 免疫チェックポイント阻害剤の有害事象(irAE)としてのSC研究WG: irAE 硬化性胆管炎の実態調査研究を計画し、実施計画書を作成し、主施設となる京都大学の倫理委員会の承認を得た後に1次調査を行った。123例の対象例が登録され、現在二次調査を開始したところである。

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を計画した。それぞれでのプロトコルを作成し、主施設である杏林大学での倫理審査後に調査を開始した。前回の調査施設に調査書を送り、症例情報を送っていただいた。現在解析を行い、学会発表、論文化へ向けて進めているところである。また、ガイドに関しては、日本消化器学会が作成した胆石症ガイドラインと重複する可能性があるため、作成委員長の藤田先生との調整後に、作成は見送ることになった。代わりに、研究班のHP上に掲載されている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。今後、症例の写真や情報を掲載し、難しいとされる本疾患の診療の啓蒙を行っていくこととした。

#### (4) 門脈血行異常症

##### 1) ガイドラインの英文化と再改訂

2018年に再改訂したガイドラインについて、その英文版を作成する作業に2020年度から着手した。現在、英文版ガイドラインの草案は完成しており、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、外部評価委員からの意見を集約する予定である。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、2022年度に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:2019年にEDCシステムが完成し、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科から返送があり(回収率47%)、うち「Fontan術後の患者あり」と回答したのは245施設で、報告患者数は男性3,460人、女性2,590人であった。一次調査の回答を元に推計したFontan術後の受療患者数は、2018年~2020年の3年間で28,300人(95%信頼区間:7,000人~49,600人)であった。また、2020年の1年間に「Fontan術後の患者あり」と回答したのは230施設であり、報告患者数は男性2,350人、女性1,816人であった。この回答を元に推計したFontan術後の受療患

者数は、2020年の1年間で15,600人(95%信頼区間:8,000人~23,200人)であった。2021年11月、一次調査で2020年の受療患者「あり」と回答した230施設に対して、二次調査を実施した。また、2022年2月には回答のない施設に対して再依頼を行った。2022年3月末日時点で147施設から返送を得て(回収率64%)、男性578人、女性498人の二次調査票を受領した。2022年度現在、集計解析作業中であり、来年度にはFALDの推計患者数および臨床疫学特性が明らかになる。

### 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。2023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

2022年度までは、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、2023年度より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)の免役組織化学的検討では、半数の症例に肝細胞の8OHdGの強発現が観察された。また、マウスうっ血肝モデルの病理学的検索結果、うっ血性肝線維化が生じ、肝細胞の過形成結節や肝細胞癌の発生が観察された。その病態について、うっ血肝では毛細血管化肝類洞内皮細胞が誘導され、

shingosine-1-phosphate(sip)がうっ血性肝線維化/肝細胞癌を惹起する可能性が示唆された。

### (5) 劇症肝炎

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(2016~21年)

-平成29年度~令和4年度全国調査-

急性肝不全1,373例(非昏睡型824例,急性型320例,亜急性型229例)とLOHF31例の計1,404例が登録され,肝炎症例は1,117例(非昏睡型666例,劇症肝炎急性型220例,亜急性型206例,LOHF25例),肝炎以外の症例が287例(非昏睡型158例,急性型100例,亜急性型23例,LOHF6例)であった。2016~21年の症例も2010~2015年の症例と同様に,2009年までの肝炎症例に比較すると,各病型でウイルス性の比率が低下し,薬物性,自己免疫性および成因不明の症例が増加していたが,特にB型キャリア例の減少が顕著であった。肝炎症例は非昏睡型を除くと内科治療による救命率が低率であった。肝炎以外の症例はどの病型も肝炎症例より予後不良であった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は,HBs抗原陽性が17例,既往感染が15例で,誘因はリツキシマブを含む化学療法,その他の化学療法,免疫抑制療法と多彩であった。合併症の頻度,内科的治療に関しては2015年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が17例(2.6%),急性型が50例(22.7%),亜急性型が72例(35.0%),

LOHF が 5 例 (20.0%) で、肝炎以外の症例は 19 例 (6.6%) で行われていた。

2) 我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2017~21 年) 同診断基準では INR 1.5 以上かつ総ビリルビン濃度 5.0 mg/dL 以上を肝不全の基準としているが、この何れかを満たす症例 (拡大例) や急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが明確でない症例 (疑診例) も関連病態として集計した。その結果、ACLF 328 例、拡大 305 例、疑診 177 例、拡大疑診 63 例の計 873 例が登録された。肝硬変の成因は、アルコール性が ACLF は 60.7%、拡大例は 43.3%、疑診例は 73.4%、拡大疑診例は 68.3% であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が ACLF は 41.5%、疑診例は 55.4%、拡大疑診例 39.7% で最も多かったが、拡大例は 20.0% と少なく、消化管出血が 23.9% で最も多かった。内科的治療によって 90 日後の時点で救命されたのは、ACLF 53.4%、疑診例 55.4%、拡大例 74.8%、拡大疑診例 84.1% で、肝移植が実施されたのは、それぞれ 2.4%、0.3%、4.5%、0% だった。わが国の ACLF では重症アルコール性肝炎が多いことが確認され、診断時の重症度は grade-0 の比率が半数以上を占め、肝移植の実施率は依然として低率だった。予後予測モデルの構築と診療体系の確立が、今後の課題である。

## (6) 肝移植

### 1) PBC 前向き調査

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

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

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「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

### 5) 田中班新規調査研究立ち上げ

日本肝移植学会に共同研究の申し入れをし、協働で移植患者の調査をすることとなった。移植前の患者については広義の PCLD (ADPLD + ADPKD) を対象とし、ADPKD を研究対象疾患としている別の厚労省研究班へも申し入れをして調査を進めていく。

### 6) 多施設国際共同研究への参加

・国際生体肝移植学会プロジェクト

急性肝不全とバッドキアリ症候群の調査研究 (執筆中)

・移植後早期機能不全に関する国際共同研究 (登録中)

### 7) 国内調査研究

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

## (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](mailto: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。

## D. 研究発表

### 【書籍】

1. Bile acid in gastroenterology, Bile acid and gallstones: Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis, and management. 2017, Springer, Tazuma S.
2. 診療ガイドライン  
UP-TO-DATE2018-2019、自己免疫性肝炎、2018、メディカルビュー社、大平弘正
3. 今日の治療指針、自己免疫性肝炎、2018、

医学書院、大平弘正

4. 私の治療 2017-18 年度版、自己免疫性肝炎、2017、日本医事新潮社、大平弘正
5. プリンシプル消化器疾患の臨床 4 ここまできた肝臓病診療、自己免疫性肝炎、2017、中山書店、大平弘正
6. 肝疾患治療マニュアル、肝疾患治療の実践 ～ガイドラインの一步先へ～ 原発性胆汁性胆管炎、2017、南江堂、田中 篤
7. Bile Acids in Gastroenterology, Bile Acids and Cholestatic Liver Disease 1: Primary Biliary Cholangitis (PBC). 2017, Springer, Tanaka A.
8. 別冊 医学のあゆみ「胆膵疾患診療の進歩」、硬化性胆管炎の診療の進歩、2017、医歯薬出版、田中 篤
9. Pathology of the Bile Duct, Immunopathology of Biliary Atresia、2017、Kenichi Harada
10. 小児臨床肝臓学-臨床と肝臓、原発性硬化性胆管炎、2017、東京医学社、梅津守一郎、藤澤知雄
11. プリンシプル消化器疾患の臨床 3 ここまできた肝臓病診療、II章 検査・診断画像診断 内視鏡検査、2017、中山書店、古市好宏、國分茂博
12. 日本臨床 75 巻増刊号 4、Budd-Chiari 症候群、2017、日本臨床社、古市好宏、森安史典
13. 日本医事新報 No. 4866、第 69 回 肝動脈化学塞栓術後の暗赤色吐物…診断は？、2017、日本医事新報社、古市好宏、小林功幸
14. Clinical Investigation of Portal Hypertension, Surgical Treatment:Laparoscopic Splenectomy, 2018, Springer, Makoto Hashizume and

- Tomohiko Akahoshi.
15. 消化器疾患最新の治療 2019-2020、急性肝不全、劇症肝炎、2019、南江堂、森内昭博、井戸章雄
  16. 最新ガイドライン準拠 消化器疾患 診断・治療指針、肝疾患/びまん性肝疾患 劇症肝炎、2018、中山書店、森内昭博、井戸章雄
  17. 消化器疾患 診断・治療の指針、自己免疫性肝疾患、2018、中山書店、大平弘正
  18. 消化器疾患の最新医療、自己免疫性肝炎の病態と治療 最新の知見、2018、先端医療技術研究所、大平弘正
  19. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis, IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, 2018, Springer, Tanaka A.
  20. カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第6版、第5章消化器系(7)胆道、2018、医歯薬出版、原田憲一
  21. Clinical investigation of portal hypertension, Liver and spleen stiffness measurement, 2018, Yoshihiro Furuichi, Fuminori Moriyasu.
  22. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2020-2021、急性肝不全・遅発性肝不全、2020、メディカルビュー社、中山伸朗、持田 智
  23. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2020-2021、自己免疫性肝炎、2020、メディカルビュー社、大平弘正
  24. 日本臨床 2020 第78巻第1号、特集 自己免疫性肝疾患 II 基礎 遺伝子、2020、日本臨床社、中村 稔
  25. 別冊日本臨床 No. 10 消化管症候群(第3版) (II) その他の消化管疾患を含めて、食道・胃静脈瘤、2020、日本臨床社、古市好宏
  26. 指定難病ペディア 2019、バッドキアリ症候群(指定難病91)、2019、日本医師会、橋爪 誠、赤星朋比古
  27. 指定難病ペディア 2019、特発性門脈圧亢進症(指定難病92)、2019、日本医師会、橋爪 誠、赤星朋比古
  28. 新臨床静脈学、Budd-Chiari 症候群、2019、株式会社メディカルビュー社、稲福 斉
  29. Clinical Investigation of Portal Hypertension, Chapter 18 Conservative treatment: Balloon tamponade, 2019, Springer, Ohta M, Inomata M, Kitano S.
  30. Clinical Investigation of Portal Hypertension, Chapter 22 Endoscopic treatment of esophageal varices: Kitano method, 2019, Springer, Ohta M, Inomata M, Kitano S.
  31. 肝硬変治療マニュアル、自己免疫性肝疾患による肝硬変(AIH、PBC)、2019、南江堂、大平弘正
  32. 内科学書、自己免疫性肝炎、2019、中山書店、大平弘正
  33. 原発性肝癌取扱い規約 第6版 補訂版、原発性肝癌取扱い規約、2019、金原出版、原田憲一ほか 原発性肝癌取扱い規約委員会
  34. 内科学書 改訂第9版、Vol.4 消化管・腹膜疾患 肝・胆道・膵疾患 1 肝疾患 肝臓の構造と機能、2019、中山書店、高橋健太、原田憲一
- 【雑誌】
1. 消化器・肝臓内科、1(6)、PBCの病名変更ー「肝硬変」から「胆管炎」へー、2017、田中 篤、滝川 一

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

- Fukuda A, Furukawa H, Sakisaka S, Kobayashi E, Tanaka E, Inomata Y, Kawasaki S, Shimada M, Kokudo N, Egawa H, Ohdan H, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society.
15. *Hepatol Res*, 47(11), Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan. 2017, Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y; Assessment Committee of Indication for Transplantation.
  16. *Hepatol Commun*, 1(5), Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. 2017, Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, Tani ai M, Hashimoto E, Tokushige K, Sakisaka S, Sakabayashi S, Yamamoto M, Umeshita K, Uemoto S.
  17. *Transplantation*, 101(5), Impact of Antibodies That React With Liver Tissue and Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Pediatric Idiopathic Posttransplantation Hepatitis. 2017, Hirata Y, Yoshizawa A, Egawa H, Ueda D, Okamoto S, Okajima H, Yurugi K, Hishida R, Hirai H, Miyagawa-Hayashino A, Maekawa T, Haga H, Uemoto S.
  18. *J Clin Pathol*, 70(11), Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. 2017, Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Yoshizawa K, Takahashi A, Abe M, Kang JH, Koike K, Inui A, Fujisawa T, Takaki A, Arinaga-Hino T, Torimura T, Suzuki Y, Fujiwara K, Zeniya M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan.
  19. *Hepatol Res*, 47(10), Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis. 2017, Harada K, Hiep NC, Ohira H.
  20. 肝胆膵、74 (6) 、自己免疫性肝・胆疾患の update 自己免疫現象を伴う NASH-AIH との鑑別を中心に、2017、高橋敦史、阿部和道、大平弘正
  21. 臨床と研究、94 (5) 、激変する肝疾患診療の進歩 「自己免疫性肝疾患の治療」、2017、岡井研、阿部和道、高橋敦史、大平弘正
  22. 日本臨床、76(2)、肝癌の主な病因とその治療 原発性胆汁性胆管炎、2018、田中 篤
  23. 医学のあゆみ、264(8)、自己免疫性肝疾患の最新情報、2018、田中 篤
  24. 日本医師会雑誌、147(2)、IgG4 関連硬化性胆管炎、2018、田中 篤
  25. *J Gastroenterol*, 52, Geoepidemiology and Changing mortality in primary biliary cholangitis. 2017, Floreani A, Tanaka A, Bowlus C, Gershwin ME.
  26. *Hepatology Communications*, 1, Toward solving the etiological mystery of primary biliary cholangitis. 2017, Tanaka A, Leung P, Young H, Gershwin ME.

27. *Hepatology*, 66, The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: an international, multicenter collaboration. 2017, Deneau M, El-Matary W, Valentino P, Abdou R, Alqoer K, Amin A, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, Cotter J, Doan S, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya K, Gottrand F, Gottrand M, Gupta NA, Homan M, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Ledder O, Mack C, Martinez M, Miloh T, Mohan P, O' Cathain N, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Tanaka A, Varier RU, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Smolka V, Woynarowski M, Yap J, Jensen MK.
28. *Liver Int*, 37, Finding the cure for primary biliary cholangitis - Still waiting. 2017, Tanaka A, Gershwin ME.
29. *Modern Physician*, 37, 自己免疫性肝炎と原発性胆汁性胆管炎、2017、田中 篤
30. *Medical Practice*, 34, PBCの病名変更 - 「肝硬変」から「胆管炎」へ -、2017、田中 篤
31. *臨床と研究*, 94(5)、原発性胆汁性胆管炎、2017、田中 篤
32. *肝胆膵*, 74(6)、PBCにおける自覚症状 - 「無症候性」をめぐって -、2017、田中 篤
33. *消化器・肝臓内科*, 1(5)、胆汁うっ滞性肝障害 (PBC、PSC) における肝移植とその適応、2017、田中 篤
34. *胆と膵*, 38(6)、原発性硬化性胆管炎の予後予測因子としての血清 ALP 値、2017、田中 篤
35. *Medical Practice*, 34(7)、原発性硬化性胆管炎の診断と治療、2017、田中 篤
36. *消化器・肝臓内科*, 1(6)、原発性胆汁性胆管炎の診断と治療、2017、田中 篤
37. *Dig Dis*, 35(6), Clinicopathological Study of Autoimmune Hepatitis Cases That Were Difficult to Differentiate from Drug-Induced Liver Injury. 2017, Tsutsui A, Harada K, Tsuneyama K, Senoh T, Nagano T, Takaguchi K, Ando M, Nakamura S, Mizobuchi K, Kudo M.
38. *Pediatr Surg Int*, DOI 10.1007/s00383-017-4154-8, Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity. 2017, Harada K.
39. *Hum Mol Genet*, 26(3), Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. 2017, Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Harada K, et al.
40. *消化器・肝臓内科*, 1(6)、原発性胆汁性胆管炎の病理学的特徴、2017、原田 憲一、大内啓史
41. *肝胆膵*, 74(6)、AIHの病理、2017、原田 憲一
42. *病理と臨床*, 35(3)、自己免疫性肝疾患、2017、原田 憲一
43. *Modern physician*, 37(3)、自己免疫性肝炎の病理学的特徴、2017、原田 憲一、佐藤保則

44. *Hepatology Research*, 47, Comparison between real-time elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. 2017, Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, Nakamura Y, Imai Y, Yukimoto A, Kumagi T, Takeshita E, Ikeda Y, Hiasa Y.
45. *Modern Physician*, 37, 自己免疫性肝炎 up to date 自己免疫性肝炎の疫学、2017、阿部雅則
46. *肝胆膵*, 74, 自己免疫性肝・胆管疾患の病態 急性肝炎様発症 AIH の臨床病理、2017、阿部雅則
47. *J Hum Genet*, 62, Association of autoimmune hepatitis with Src homology 2 adaptor protein 3 gene polymorphisms in Japanese patients. 2017, Umemura T, Joshita S, Hamano H, Yoshizawa K, Kawa S, Tanaka E, Ota M.
48. *PLoS One*, 12, HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. 2017, Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsushashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K.
49. *消化器・肝臓内科*, 1, 原発性胆汁性胆管炎: 病名変更後の動向: わが国における原発性胆汁性胆管炎の実態、2017、廣原淳子、仲野俊成、関壽人、岡崎和一、田中篤、滝川一
50. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 33(1), Possible involvement of chemokine C-C receptor 7- programmed cell death-1+ follicular helper T-cell subset in the pathogenesis of autoimmune hepatitis. 2018, Kimura N, Yamagiwa S, Sugano T, Setsu T, Tominaga K, Kamimura H, Takamura M, Terai S.
51. *Int. J. Med. Sci*, 14(5), Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C. 2017, Yamagiwa S, Ishikawa T, Waguri N, Sugitani S, Kamimura K, Tsuchiya A, Takamura M, Kawai H, Terai S.
52. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29(1), Clinical significance of the Scheuer histological staging system for primary biliary cholangitis in Japanese patients. 2017, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Nishimura N, Seki K, Kaji K, Sato S, Sawada Y, Yamao J, Mitoro A, Uejima M, Mashitani T, Shimozaoto N, Nakanishi K, Furukawa M, Saikawa S, Kubo T, Yoshiji H.
53. *Hepatol Res*, 47(3), Liver fibrosis progression predicts survival in patients with primary biliary cirrhosis. 2017, Namisaki T, Moriya K, Noguchi R, Kitade M, Kawaratani H, Yamao J, Mitoro A, Yoshida M, Sawai M, Uejima M, Mashitani T, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Takaya H, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y,

- Sato S, Seki K, Yoshiji H.
54. *Hepatol Res*, 48(5), Usefulness of serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis. 2017, Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T.
  55. *Gut*, 66(7), Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis. 2017, Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M.
  56. *J Gastroenterol*, 52(5), Dual red imaging (novel advanced endoscopy) can increase visibility and can predict the depth in diagnosing esophageal varices. 2017, Furuichi Y, Gotoda T, Moriyasu F, Ogawa S, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sano T, Sugimoto K, Kawai T, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T.
  57. *Clin J Gastroenterol*, 10(4), Narrow-band imaging can increase the visibility of fibrin caps after bleeding of esophageal varices: a case with extensive esophageal candidiasis. 2017, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Sugimoto K, Kobayashi Y, Nakamura I, Itoi T.
  58. 肝臓、58(9)、短報：超音波 Shear Wave Dispersion Imaging による肝の弾性と粘性の測定、2017、杉本勝俊，森安史典，大城 久，吉益 悠，竹内啓人，笠井美孝，古市好宏，小林功幸，中村 郁夫，糸井隆夫
  59. *Hepatol Res*, 48, Corticosteroid might reduce serum levels of pro-inflammatory cytokines in fulminant hepatitis: a case series. 2018, Fujiwara K, Hida S, Yasui S, Yokosuka O, Oda S.
  60. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 24, Diagnostic utility of radiological heterogeneity in acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. 2017, Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N.
  61. *Korean J Intern Med*, 33, Splenic infarction associated with acute infectious mononucleosis. 2018, Suzuki Y, Kakisaka K, Kuroda H, Sasaki T, Takikawa Y.
  62. *Medicine (Baltimore)*, 96, Fatal acute hepatic failure in a family infected with the hepatitis A virus subgenotype IB: A case report. 2017, Yoshida Y, Okada Y, Suzuki A, Kakisaka K, Miyamoto Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Nishizawa T, Okamoto H.
  63. *J Gastroenterol*, 52, Appropriate timing to start and optimal response evaluation of high-dose corticosteroid therapy for patients with acute liver failure. 2017, Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, Kuroda H, Takikawa Y.
  64. *Hepatol Res*, 47, Updating Neuropsychological Test System for the Elderly and Modern Touch Screen Tablet Society by Resetting of the Cut-off Values. 2017, Kawaguchi T, Konishi M, Kato A, Kato M, Kooka Y, Sawara K, Endo R, Torimura T, Suzuki

- K, Takikawa Y.
65. Clin J Gastroenterol, 10, Asymptomatic acute hepatitis E in a female patient with ulcerative colitis. 2017, Suzuki K, Kumagai I, Yoshida Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Kamiya R, Kondo K, Kato A, Chiba T, Okamoto H.
  66. EBio medicin, 23, Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of the Anti-Fibrotic Small Molecule PRI-724, a CBP/ $\beta$ -Catenin Inhibitor, in Patients with Hepatitis C Virus-related Cirrhosis: A Single-Center, Open-Label, Dose Escalation Phase 1 Trial. 2017, Kimura K, Ikoma A, Shibakawa M, Shimoda S, Harada K, Saio M, Imamura J, Osawa Y, Kimura M, Nishikawa K, Okusaka T, Morita S, Inoue K, Kanto T, Todaka K, Nakanishi Y, Kohara M, Mizokami M.
  67. Clin Colorect Cancer 17, e49-e58, Clinical features of regorafenib-induced liver injury in Japanese patients from postmarketing experience. 2018, Uetake H, Sugihara K, Muto K, Sunaya T, Horiuchi-Yamamoto Y, Takikawa H.
  68. Hepatol Res, 48, Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. 2018, Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, Takikawa H; Japan AIH Study Group (JAIHSG).
  69. Hepatol Res, 48(4), A Multicenter Pilot Survey to Clarify the Clinical Features of Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan. 2018, Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H, Mochida S.
  70. Hepatol Res, 48(4), Proposed Diagnostic Criteria for Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan. 2018, Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H.
  71. J Gastroenterol, 53(6), Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. 2018, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Sakaida I, Yokosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S.
  72. J Gastroenterol, 53(7), A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort. 2018, Suzuki, Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Nakazato T, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M.
  73. J Gastroenterol, 53, The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury. 2018, Mawatari S, Moriuchi A, Ohba F, Kawano T, Oda K, Takikawa Y, Takikawa H, Ido A, Tsubouchi H.
  74. J Palliat Med, 21(6), Factors influencing cancer patients' choice

- of end-of-life care place. 2018, Natsume M, Watanabe K, Matsumoto S, Naruge D, Hayashi K, Furuse J, Kawamura M, Jinno H, Sano K, Fukushima R, Osawa C, Aruga E, Hashiguchi Y, Tanaka A, Takikawa H, Seki N.
75. *JGH Open*, 2(2), Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis. 2018, Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang J-H, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H, Japan AIH Study Group (JAIHSG) .
  76. *Hepatol Res*, 48, Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis. 2018, Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Yagi M, Namisaki T, Yoshiji H, Hakanuma Y, Takikawa H, Japna PBC Study Group (JPBCSG).
  77. *J Gastroenterol*, 53(9), Clinical Guidelines for Primary Sclerosing Cholangitis 2017. 2018, Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group.
  78. *J Gastroenterol*, 53(9), Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. 2018, Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG).
  79. *J Gastroenterol*, 53, Is patient-reported outcome improved by nalfurafine hydrochloride in patients with primary biliary cholangitis and refractory pruritus? A post-marketing, single-arm, prospective study. 2018, Yagi M, Tanaka A, Namisaki T, Takahashi A, Abe M, Honda A, Matsuzaki Y, Ohira H, Yoshiji H, Takikawa H; Japan PBC Study Group (JPBCSG).
  80. *Sci Rep*, 8(1), Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. 2018, Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki Y, Takikawa H.
  81. *PLoS One*, 13(10), Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey. 2018, Takahashi A, Moriya K, Ohira H, Arinaga-Hino T, Zeniya M, Torimura T,

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

- Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ.
93. 肝臓、59(11)、自己免疫性肝炎におけるアザチオプリンの公知申請認可について、2018、大平弘正、田中篤
94. 肝胆膵、76(6)、Acute on chronic—慢性病態の急性増悪— 他疾患の superimpose、overlap による慢性肝疾患（非肝硬変例）の急性増悪、2018、阿部和道、藤田将史、林学、岡井研、高橋敦史、大平弘正
95. 消化器・肝臓内科、3(6)、難治性肝・胆道・膵疾患—最近の動向—自己免疫性肝炎 AIH、2018、大平弘正、藤田将史、林学、岡井研、阿部和道、高橋敦史
96. *Front Immunol*, 9, Anti-drug antibodies against a novel humanized anti-CD20 antibody impair its therapeutic effect on primary biliary cholangitis in human CD20- and Fc  $\gamma$ R-expressing mice. 2018, Moritoki Y, Tsuneyama K, Nakamura Y, Kikuchi K, Shiota A, Ohsugi Y, Lian ZX, Zhang W, Yang GX, Ueki S, Takeda M, Omokawa A, Saga T, Watanabe D, Miura M, Ueno Y, Leung PSC, Tanaka A, Gershwin ME, Hirokawa M.
97. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 34-35, Evolution of our understanding of PBC. 2018, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
98. *Clin Exp Immunol*, doi:10.1111/cei.13198. [Epub ahead of print], Pathogen infections and primary biliary cholangitis. 2018, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
99. *Hepatol Commun*, 2(11), Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. 2018, Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T.
100. *Sci Rep*, 8(1), NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. 2018, Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
101. *JGH open*, 2(3), Treatment with Daclatasvir and Asunaprevir for 24 weeks improves health-related quality of life in Japanese patients infected with hepatitis C virus.

- 2018, Ikeda H, Watanabe T, Matsumoto N, Hiraishi T, Nakano N, Noguchi Y, Hattori N, Shigefuku R, Matsunaga K, Ishii T, Okuse C, Yotsuyanagi H, Tanaka A, Suzuki M and Itoh F.
102. *J Viral Hepat*, 25(8), Treatment of Hepatitis C Virus Leads to Economic Gain Related to Reduction in Cases of Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Decompensated Cirrhosis in Japan. 2018, Zobair M. Younossi, Tanaka A, Eguchi Y, L Henry, Beckerman R, Mizokami M.
103. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 16(6), Is HBV-associated intrahepatic cholangiocarcinoma preventable with antiviral treatment? 2018, Tanaka A.
104. *Experimental Biology and Medicine*, 243(2), Environmental Basis of Autoimmunity. 2018, Tanaka A, Gershwin ME.
105. *Archives of Medical Science*, 14(4), Therapeutic and immunological interventions in primary biliary cholangitis: from mouse models to humans. 2018, Tanaka A, Gershwin ME.
106. 肝臓、59(4)、改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎ガイドライン、2018、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会
107. 胆道、50(32)、原発性硬化性胆管炎 (PSC) の up-to-date、2018、田中 篤
108. 肝臓、59(9)、急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理、2018、原田 憲一
109. 肝胆膵、76(6)、組織学的に慢性経過 (非硬変例) を示す AIH の急性憎悪—誘因と病態を含めて—、2018、原田 憲一
110. *病理と臨床*、36(6)、肝病変、2018、原田 憲一
111. *The American Journal of pathology*, 188(9), Characterization of Peribiliary Gland-Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract. 2018, Satoshi Matsui, Kenichi Harada, et al.
112. *Transplant International*, 32(4), Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. 2019, Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, Egawa H, Furukawa H, Todo S.
113. *Journal of surgical oncology, Ann Surg*. 2018 Aug 3, Response to: Factors Associated With the Early Outcome in Living Donor Liver Transplantation in Reply to Sonbare. 2018, Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N.
114. *Hepatol Res*, 48(6), Serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein more reliably distinguishes liver fibrosis stages in non-alcoholic fatty liver disease than serum Mac-2 binding protein. 2018, Atsukawa M, A Tsubota, T Okubo,

- T Arai, A Nakagawa, N Itokawa, C Kondo, K Kato, T Hatori, H Hano, T Oikawa, N Emoto, M Abe, M Kage, and K Iwakiri.
115. *J Hum Genet*, 63(5), Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis. 2018, Imagawa K, H Hayashi, Y Sabu, K Tanikawa, J Fujishiro, D Kajikawa, H Wada, T Kudo, M Kage, H Kusuhara, and R Sumazaki.
116. *Hepatol Res*, 48(12), Pathological findings that contribute to tissue stiffness in the spleen of liver cirrhosis patients. 2018, Kondo R, M Kage, H Iijima, J Fujimoto, T Nishimura, N Aizawa, J Akiba, Y Naito, H Kusano, M Nakayama, Y Mihara, M Tanigawa, and H Yano.
117. *Hepatol Commun*, 2(1), Quantitative assessment of liver fibrosis reveals a nonlinear association with fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease. 2018, Masugi Y, T Abe, H Tsujikawa, K Effendi, A Hashiguchi, M Abe, Y Imai, K Hino, S Hige, M Kawanaka, G Yamada, M Kage, M Korenaga, Y Hiasa, M Mizokami, and M Sakamoto.
118. *Biomarkers*, 23(4), New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2018, Tada T, T Kumada, H Toyoda, T Saibara, M Ono, and M Kage.
119. *Gastrointest Endosc*, 87(2), Role of dual red imaging to guide intravariceal sclerotherapy injection of esophageal varices (with videos). 2018, Furuichi Y, Gotoda T, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kawai T, Itoi T.
120. *J Med Ultrason*, 45(2), Liver fibrosis: noninvasive assessment using supersonic shear imaging and FIB4 index in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2018, Takeuchi H, Sugimoto K, Oshiro H, Iwatsuka K, Kono S, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Sakamaki K, Itoi T.
121. *Ultrasound Med Biol*, 44(9), Viscoelasticity Measurement in Rat Livers Using Shear-Wave US Elastography. 2018, Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Itoi T.
122. *Hepatology Research*, 48, Restoration of natural killer cell activity by interferon-free direct-acting antiviral combination therapy in chronic hepatitis C patients. 2018, Nakamura I, Furuichi Y, Sugimoto K.
123. *Clin J Gastroenterol*, 11(2), A case of severe stenosis of hepatic veins and inferior vena cava with stomal variceal bleeding induced by oxaliplatin-based chemotherapy. 2018, Yamaguchi H, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sugimoto K, Nakamura I, Itoi T.
124. *肝臓*, 59(7)、NAFLD 病態評価におけ

- る Shear Wave Dispersion Imaging の有用性、2018、杉本 勝俊、森安 史典、大城 久、吉益 悠、竹内 啓人、笠井 美孝、古市 好宏、糸井 隆夫
125. Rad Fan, 16(5)、門脈圧亢進症における超音波検査 BRT0による肝脾硬度の変化、2018、古市 好宏、吉益 悠、笠井 美孝、竹内 啓人、杉本 勝俊、糸井 隆夫
126. Medicine (Baltimore), 97, Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: Two case reports. 2018, Sasaki T, Suzuki Y, Ishida K, Kakisaka K, Abe H, Sugai T, Takikawa Y.
127. Haemophilia, 24, Orthotopic liver transplantation for haemophilia A may not always lead to a phenotypic cure of haemophilia A: A case report. 2018, Suzuki Y, Kakisaka K, Matsumoto T, Nogami K, Katagiri H, Takahara T, Takikawa Y.
128. Hepatol Res, 49 (2), High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. 2019, Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, Kato N, Oda S.
129. Aliment Pharmacol Ther, 48, Acute liver failure of indeterminate etiology. 2018, Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Kato N.
130. Hepatology, 68, A role of renal replacement therapy for acute liver failure. 2018, Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N.
131. Hepatol Int, 12, Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis. 2018, Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O, Kato N.
132. Intern Med, 57, Early combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue induces rapid cessation of inflammation in acute liver failure due to transient infection of hepatitis B virus. 2018, Fujiwara K, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Oda S, Yokosuka O, Kato N.
133. 消化器・肝臓内科、4(6)、Acute on chronic liver failure の治療 急性肝不全・慢性肝不全との相違(解説/特集)、2018、井上 和明
134. 肝臓、59(11)、血液浄化療法発展の歴史 概念の形成から人工肝への応用まで、2018、井上 和明
135. 日本アフェレシス学会雑誌、37(2)、温故知新の人工肝補助療法 歴史的経験から新たな展望、2018、井上 和明
136. 肝臓、59(3)、我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準(案)、2018、持田 智、中山 伸朗、井戸 章雄、井上 和明、玄田 拓哉、滝川 康裕、坂井田 功、寺井 崇二、横須賀 収、清水 雅仁、滝川 一
137. Sci Rep, 8(1), Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. 2018, Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, Komori A,

- Abiru S, Nagaoka S, Migita K, Yatsushashi H, Tokunaga K, Nakamura M.
138. *Sci Rep*, 8(1), Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese. 2018, Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, Nakamura M, Tokunaga K, Yasui Y.
139. 消化器・肝臓内科、3(1)、【ゲノムサイエンスの肝疾患診療への応用】原発性胆汁性胆管炎(PBC)の疾患感受性遺伝子 - 臨床応用への展望 -、2018、中村 稔
140. *J Gastroenterol Hepatol*, 33(6), Persistent reduction of mucosal-associated invariant T cell in primary biliary cholangitis. 2018, Setsu T, Yamagiwa S, Tominaga K, Kimura N, Honda H, Kamimura H, Tsuchiya A, Takamura M, Terai S.
141. *Hepatology*, 70, A novel model to predict 1-month risk of transplant or death in hepatitis A-related acute liver failure. 2019, Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ.
142. *Hepatol Res*, 49, Deteriorated outcome of recent patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure caused by infection with hepatitis A virus: A subanalysis of patients seen between 1998 and 2015 and enrolled in nationwide surveys in Japan. 2019, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S.
143. *Hepatol Res*, 49, Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. 2019, Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H.
144. *Hepatology*, 70, Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis. Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A, Abe M, Inao M, Namisaki T, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ninomiya M, Kang JH, Arakawa M, Yamagiwa S, Joshita S, Umemura T, Sato K, Kaneko A, Kikuchi K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Fujii H, Kawada N, Takikawa Y, Masaki T, Ohira H, Mochida S, Yoshiji H, Iimuro S, Matsuzaki Y, Takikawa H.
145. *Hepatol Res*, 49, The long-term outcomes of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: a single center experience in Japan. Umetsu S, Notohara K, Nakazawa T, Tsunoda T, Sogo T, Komatsu H, Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, Inui A, Fujisawa T.
146. *Oncologist*, 24, Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical practice

- setting. 2019, Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, Nishida T, Yamazaki N, Takikawa H, Morimoto T, Chosa M, Sunaya T, Hamada Y, Muro K, Sugihara K.
147. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 26(1), Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. 2019, Kamisawa T, Tazuma S.
148. *Hepatol Res*, 49(8), Japanese periodical nationwide epidemiologic survey of aberrant portal hemodynamics. 2019, Ohfuji S, Furuichi Y, Akahoshi T, Kage M, Obara K, Hashizume M, Matsuura T, Fukushima W, Nakamura Y.
149. *Surg Case Rep*, 5(1), Correctable biliary atresia and cholangiocarcinoma: a case report of a 63-year-old patient. 2019, Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Hashimoto M, Nakajima Y.
150. *Pediatr Surg Int*, 35 (11) , A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan. 2019, Uto K, Inomata Y, Sakamoto S, Hibi T, Sasaki H, Nio M.
151. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 26 (1) , Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. 2019, Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, Nio M, Tahara K, Kanamori Y, Shinkai M, Yamamoto H, Sugawara Y, Hibi T, Ishimaru T, Kawashima H, Koga H, Yamataka A, Uchida H.
152. 小児外科、51 (7) 、【外来必携フォローのポイント-いつまで何をみるか】胆道閉鎖症、2019、田中 拓、佐々木英之、仁尾正記
153. 日本医師会雑誌、148 (1) 、指定難病ペディア 2019【個別の指定難病 消化器系 胆道閉鎖症[指定難病 296]、2019、佐々木英之、仁尾正記
154. 日本小児外科学会雑誌、55 (2) 、胆道閉鎖症全国登録 2017 年集計結果、2019、仁尾正記、佐々木英之、村井陽子、日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局
155. 日本臨床外科学会雑誌、80(6)、腹腔鏡下左肝切除を施行した肝粘液性農法腫瘍の1例、2019、藤永淳郎、内田博喜、岩下幸雄、板井勇介、太田正之、猪股雅史
156. *Cancer Sci*, 110(10), CXCL12 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma is associated with metastasis and poor prognosis. 2019, Miyata T, Yamashita Y, Yoshizumi T, Shiraishi M, Ohta M, Eguchi S, Aishima S, Fujiola H, Baba H.
157. *Cancer Chemother Pharmacol*, 85(2), Pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of 5-fluorouracil administration after major hepatectomy in a rat model. 2020, Tada K, Iwashita Y, Shiraiwa K, Uchida H, Oshima Y, Sato Y, Nakanuma H, Hirashita T, Masuda T, Endo Y, Takeuchi Y, Ohta M, Itoh H, Inomata M.
158. *BMC Cancer*, 20(1), Altered glycosylation associated with

- dedifferentiation of hepatocellular carcinoma: A lectin microarray-based study. 2020, Takayama H, Ohta M, Iwashita Y, Uchida H, Shitomi Y, Yada K, Inomata M.
159. Journal of Nippon Medical School, in press, New thrombopoietin receptor agonist (Lusutrombopag) is more effective in impaired renal function patients with chronic liver disease. 2020, Hirohito Takeuchi , Yoshihiro Furuichi, Yu Yoshimasu, Yoshitaka Kasai , Masakazu Abe , Katsutoshi Sugimoto , Takao Itoi.
160. World J Gastroenterol, 7;26(1), Usefulness of autotaxin for the complications of liver cirrhosis. 2020, Shao X, Uojima H, Setsu T, Okubo T, Atsukawa M, Furuichi Y, Arase Y, Hidaka H, Tanaka Y, Nakazawa T, Kako M, Kagawa T, Iwakiri K, Terai S, Koizumi W.
161. J Gastrointest Liver Dis, 28(1), Predictive factors for hepatocellular carcinoma occurrence or recurrence after direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C. 2020, Yoshimasu Y, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Sugimoto K, Nakamura I, Itoi T.
162. J Gastroenterol, 55(4), Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan® M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. 2020, Oeda S, Takahashi H, Imajo K, Seko Y, Ogawa Y, Moriguchi M, Yoneda M, Anzai K, Aishima S, Kage M, Itoh Y, Nakajima A, Eguchi Y.
163. Sci Rep, 19;9(1), Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis. 2019, Nakano S, Osaka S, Sabu Y, Minowa K, Hirai S, Kondou H, Kimura T, Azuma Y, Watanabe S, Inui A, Bessho K, Nakamura H, Kusano H, Nakazawa A, Tanikawa K, Kage M, Shimizu T, Kusuhashi H, Zen Y, Suzuki M, Hayashi H.
164. Hepatol Res, 49(7), Liver fibrosis markers as assessed by ultrasound elastography and serum samples: A large comparative study in hepatitis virus B and C liver diseases. 2019, Nishimura T, Iijima H, Nishikawa H, Kondo R, Yano H, Kage M, Aoki T, Nakano C, Yuri Y, Ishii N, Hasegawa K, Takata R, Yoh K, Sakai Y, Takashima T, Aizawa N, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S.
165. Dig Liver Dis, 51(7), Association of vitamin D levels and vitamin D-related gene polymorphisms with liver fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. 2019, Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Koeda M, Yoshida Y, Okubo T, Nakagawa A, Itokawa N, Kondo C, Nakatsuka K, Masu T, Kato K, Shimada N, Hatori T, Emoto N, Kage M, Iwakiri K.
166. Hum Genome Var, 6, Novel

- neuroblastoma amplified sequence (NBAS) mutations in a Japanese boy with fever-triggered recurrent acute liver failure. 2019, Ono S, Matsuda J, Watanabe E, Akaike H, Teranishi H, Miyata I, Otomo T, Sadahira Y, Mizuochi T, Kusano H, Kage M, Ueno H, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kanegane H, Ouchi K.
167. Hepatology International, 13, Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. 2019, Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Soin AS, Devarbhavi H, Kim DJ, Dhiman RK, Duseja A, Taneja S, Eapen CE, Goel A, Ning Q, Chen T, Ma K, Duan Z, Yu C, Treeprasertsuk S, Hamid SS, Butt AS, Jafri W, Shukla A, Sar-aswat V, Tan SS, Sood A, Midha V, Goyal O, Ghazinyan H, Arora A, Hu J, Sahu M, Rao PN, Lee GH, Lim SG, Lesmana LA, Lesmana CR, Shah S, Prasad VGM, Payawal DA, Abbas Z, Dokmeci AK, Sollano JD, Carpio G, Shresta A, Lau GK, Fazal Karim M, Shiha G, Gani R, Kalista KF, Yuen MF, Alam S, Khanna R, Sood V, Lal BB, Pamecha V, Jindal A, Rajan V, Arora V, Yokosuka O, Niriella MA, Li H, Qi X, Tanaka A, Mochida S, Chaudhuri DR, Gane E, Win KM, Chen WT, Rela M, Kapoor D, Rastogi A, Kale P, Rastogi A, Sharma CB, Bajpai M, Singh V, Premkumar M, Maharashi S, Olithselvan A, Philips CA, Srivastava A, Yachha SK, Wani ZA, Thapa BR, Saraya A, Shalimar, Kumar A, Wadhawan M, Gupta S, Madan K, Sakhuja P, Vij V, Sharma BC, Garg H, Garg V, Kalal C, Anand L, Vyas T, Mathur RP, Kumar G, Jain P, Pasupuleti SSR, Chawla YK, Chowdhury A, Alam S, Song DS, Yang JM, Yoon EL; APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party.
168. 臨床消化器内科、35 (2)、B型肝炎再活性化とその対策、2020、持田 智
169. 救急・集中治療、31 (3)、急性肝不全・遅発性肝不全、2020、持田 智
170. 救急・集中治療、31 (3)、急性肝不全に対する薬物療法、2020、持田 智
171. 月刊薬事、62 (2)、急性肝不全、2020、持田 智
172. 医学のあゆみ、272 (7)、ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) ; はじめに、2020、持田 智
173. 医学のあゆみ、272 (7)、ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) ; わが国の診断基準と全国調査に基づいた実態、2020、中山伸朗
174. 臨床消化器内科：特集「肝と免疫 2019」、34 (5)、自己免疫性肝不全の実態、2019、持田 智
175. 日本臨床、78(1)、【特集：自己免疫性肝疾患】VI. 治療・予後 自己免疫性肝炎、2020、高橋敦史、阿部和道、大平弘正
176. 臨床消化器内科、34(5)、【肝と免疫 2019】自己免疫性肝炎 自己免疫性肝炎の治療と予後、2019、大平弘正、阿部和道、高橋敦史
177. 消化器・肝臓内科、6(2)、【内科医が知っておくべき妊娠合併者の対応】妊娠と自己免疫性肝疾患、2019、阿部

- 和道、藤田将史、林学、高橋敦史、大平弘正
178. 消化器病サイエンス、3(4)、これからの肝疾患を再考する AIHの発症機序と展望、2019、阿部和道、高橋敦史、大平弘正
179. 日本医師会雑誌、148・特別号(1)、自己免疫性肝炎、2019、大平弘正
180. Clin Liver Dis, in press, PBC- no longer a Western disease? 2019, Tanaka A.
181. J Pediatr Gastroenterol Nutr, doi: 10.1097/MPG.0000000000002522. [Epub ahead of print], Assessing the Validity of Adult-Derived Prognostic Models for Primary Sclerosing Cholangitis Outcomes in Children. 2019, Deneau M, Valentino P, Mack C, Alqoer K, Amin M, Amir A, Aumar M, Auth M, Broderick A, DiGuglielmo M, Draijer LG, El-Matary W, Ferrari F, Furuya K, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Koot BG, Iorio R, Martinez M, Miloh T, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Varier R, Venkat V, Vitola B, Woynarowski M, Guthery S.
182. J Dig Dis, 20(7), Unmet needs in autoimmune liver diseases. 2019, Chang C, Tanaka A, Gershwin ME.
183. Gut and Liver, doi: 10.5009/gnl19261. [Epub ahead of print], Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. 2019, Tanaka A.
184. Cellular Immunol, 347:104021, Recurrence of Disease Following Organ Transplantation in Autoimmune Liver Disease and Systemic Lupus Erythematosus. 2019, Tanaka A, Leung P, Kono H, Gershwin ME.
185. Expt Opi Invest Drugs, 29(4), The Use of Biologics in the Treatment of Autoimmune Liver Disease. 2019, Chang C, Tanaka A, Gershwin ME.
186. J Autoimmunity, 105:102328, The Challenges of Primary Biliary Cholangitis: What is new and what needs to be done. 2019, Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling J, Adams D, Alpini G, Bañales Asurmendi J, Beuers U, Björnsson E, Bowlus CL, Carbone M, Chazouillères O, Dalekos G, De Gottardi A, Harada K, Hirschfield G, Invernizzi P, Jones D, Krawitt E, Lanzavecchia A, Lian ZX, Ma X, Manns M, Mavilio D, Quigley E, Sallusto F, Shimoda S, Strazzabosco M, Swain M, Tanaka A, Trauner M, Tsuneyama K, Zigmund E, ME Gershwin.
187. J Dig Dis, 20(7), Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: A review. 2019, Tanaka A.
188. Gut and Liver, 13(3), IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. 2019, Tanaka A.
189. Hepatol Res, 49(5), Emerging novel treatments for autoimmune liver diseases. 2019, Tanaka A.
190. Hepatol Res, 49(1), An analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. 2019, Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, Kagawa T, Watanabe M, Tanaka A, Sato

- K, Sakisaka S, Hiasa Y, Takei Y, Ohira H, Ayada M, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Ohmoto K, Takaki A, Torimura T, Matsuzaki Y, Tajiri K, Yoneda M, Ito T, Kato N, Ikejima K, Mochida S, Yasuda H, Sakamoto N.
191. *Sci Rep*, 9(1), POGlut1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33. 2019, Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Nakamura H, Kouno H, Kouno H, Ohta H, Sugi K, Nikami T, Yamashita T, Katsushima S, Komeda T, Ario K, Naganuma A, Shimada M, Hirashima N, Yoshizawa K, Makita F, Furuta K, Kikuchi M, Naeshiro N, Takahashi H, Mano Y, Yamashita H, Matsushita K, Tsunematsu S, Yabuuchi I, Nishimura H, Shimada Y, Yamauchi K, Komatsu T, Sugimoto R, Sakai H, Mita E, Koda M, Nakamura Y, Kamitsukasa H, Sato T, Nakamura M, Masaki N, Takikawa H, Tanaka A, Ohira H, Zeniya M, Abe M, Kaneko S, Honda M, Arai K, Arinaga-Hino T, Hashimoto E, Taniai M, Umemura T, Joshita S, Nakao K, Ichikawa T, Shibata H, Takaki A, Yamagiwa S, Seike M, Sakisaka S, Takeyama Y, Harada M, Senju M, Yokosuka O, Kanda T, Ueno Y, Ebinuma H, Himoto T, Murata K, Shimoda S, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
192. *Aliment Pharmacol Ther*, 49(6), Systematic Review with Meta-Analysis: The Extrahepatic Manifestations in Chronic Hepatitis C Virus-Infected Patients in East Asia. 2019, Younossi Z, Henry L, Ong J, Tanaka A, Eguchi Y, Mizokami M, Lim, YS, Dan, YY, Yu, ML, Stepanova, M.
193. *Curr Opin Gastroenterol*, 35(2), The Genetics of Primary Biliary Cholangitis. 2019, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
194. *Clin Liver Dis*, 22(3), The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis. 2019, Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.
195. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 34-35, Geoepidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis. 2019, Rosa R, Cristofori L, Tanaka A, Invernizzi P.
196. 胆道、33(2)、IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン、2019、神澤輝実、中沢貴宏、田妻 進、全 陽、田中 篤、大原弘隆、村木 崇、乾 和郎、井上大、西野隆義、内藤 格、糸井隆夫、能登原憲司、菅野 敦、窪田賢輔、平野賢二、伊佐山浩通、清水京子、露口利夫、下瀬川徹、川 茂幸、千葉 勉、岡崎和一、滝川 一、木村 理、海野倫明、吉田雅博
197. 日本消化器病学会雑誌、116(8)、原発性硬化性胆管炎ガイドラインについて、2019、伊佐山浩通、田中 篤、田妻 進
198. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, doi:10.1111/jgh.14654, Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for nonalcoholic

- steatohepatitis. 2019, Kazutoshi Yamada, Eishiro Mizukoshi, Takuya Seike, Rika Horii, Takeshi Terashima, Noriho Iida, Masaaki Kitahara, Hajime Sunagozaka, Kuniaki Arai, Tatsuya Yamashita, Masao Honda, Toshinari Takamura, Kenichi Harada and Shuichi Kaneko.
199. *Cancer Management and Research*, 11, Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1- $\alpha$  in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells. Wendi Yan, Xue Wang, 1, Tesi Liu, Liyan Chen, Longzhe Han, Jing Xu, Guihua Jin, Kenichi Harada, Zhenhua Lin, Xiangshan Ren.
200. *Clinical Journal of Gastroenterology*, <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01049-8>, Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations. 2019, Atsushi Nanashima, Naoya Imamura, Masahide Hiyoshi, Takeomi Hamada, Koichi Yano, Takashi Wada, Hiroshi Kawakami, Tesshin Ban, Yoshimasa Kubota, Yuichiro Sato, Kenichi Harada.
201. *臨床画像*, 35(3)、肝腫瘍：病理、2019、原田憲一
202. *Medical Practice*, 36(9)、脂肪肝・NASHの肝組織診断、2019、原田憲一、吉村かおり
203. *臨床放射線*, 64、糖尿病の若年女性に生じた炎症性肝細胞腺腫の1例、2019、尾崎公美、吉川 淳、原田憲一、山本 亨、前田一也、波佐谷兼慶、海崎泰治、蒲田敏文
204. *臨牀消化器内科*, 34(5)、Lymphoid organとしての肝臓、2019、原田憲一
205. *消化器・肝臓内科*, 5(5)、自己免疫性肝疾患からの肝細胞癌、2019、原田憲一、吉村かおり
206. *日本臨床*, 78、診断 自己免疫性肝炎、2019、阿部雅則
207. *FEBS Open Bio*, 9(12), IL-8 induces transdifferentiation of mature hepatocytes toward the cholangiocyte phenotype. 2019, Sasaki T, Suzuki Y, Kakisaka K, Wang T, Ishida K, Suzuki A, Abe H, Sugai T, Takikawa Y.
208. *Hepatol Res*, 49(11), Unfavorable prognosis of patients with acute liver injury due to drug-induced liver injury and acute exacerbation of hepatitis B virus infection. 2019, Kakisaka K, Suzuki Y, Jinnouchi Y, Kanazawa J, Sasaki T, Yonezawa T, Yoshida Y, Kuroda H, Takikawa Y.
209. *Internal Medicine*, 58(16), Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults. 2019, Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazaki R, Takikawa Y.
210. *Hepatol Res*, 49(7), A Lille model for predicting the response of severe alcoholic hepatitis to corticosteroid treatment in Japanese patients. 2019, Suzuki Y, Kakisaka K, Suzuki A, Takahara T,

- Sasaki T, Sato T1, Yonezawa T, Nitta H, Takikawa Y.
211. Hepatology Communications, vol 0, Integrated GWAS and mRNA Microarray Analysis Identified IFNG and CD40L as the Central Upstream Regulators in Primary Biliary Cholangitis. 2020, Kazuko Ueno, Yoshihiro Aiba, Yuki Hitomi, Shinji Shimoda, Hitomi Nakamura, Olivier Gervais, Yosuke Kawai, Minae Kawashima, Nao Nishida, Seik-Soon Kohn, Kaname Kojima, Shinji Katsushima, Atsushi Naganuma, Kazuhiro Sugi, Tatsuji Komatsu, Tomohiko Mannami, Kouki Matsushita, Kaname Yoshizawa, Fujio Makita, Toshiki Nikami, Hideo Nishimura, Hiroshi Kouno, Hirotaka Kouno, Hajime Ohta, Takuya Komura, Satoru Tsuruta, Kazuhiko Yamauchi, Tatsuro Kobata, Amane Kitasato, Tamotsu Kuroki, Seigo Abiru, Shinya Nagaoka, Atsumasa Komori, Hiroshi Yatsushashi, Kiyoshi Migita, Hiromasa Ohira, Atsushi Tanaka, Hajime Takikawa, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, and Minoru Nakamura, PBC-GWAS Consortium in Japan.
212. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 7(3), NFKB1 and MANBA Confer Disease Susceptibility to Primary Biliary Cholangitis via Independent Putative Primary Functional Variants. Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K.

E. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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

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

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、疾患レジストリ構築、重症・肝不全 AIH の診断、治療法の標準化、PBC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害および IgG4 関連 AIH の実態調査、診療ガイドラインの改訂を実施した。疾患レジストリ構築では調査項目を確定し本格運用を予定している。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し、今後多施設で評価を行う必要がある。PBC とのオーバーラップ例に関しては、既存の AIH および PBC 全国調査データからオーバーラップ症例を集積し、その臨床的特徴について解析した。免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害例は 92 例が集積され、うち 32 例の組織学的特徴を示すことができた。自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016 年 ver. 3）は CQ の追加、重症度分類の変更を行い 2021 年版として改訂し、英語版と共に公開した。なお、患者さん・ご家族のための診療ガイド（第 2 版）を作成した。

共同研究者

藤澤知雄（済生会横浜市東部病院）

阿部雅則（愛媛大学）

有永照子（久留米大学）

A. 研究目的

乾あやの（済生会横浜市東部病院）

自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、これまで全国疫学調査を行い、国内の実態や患者数を明らかとし、診断指針および重症度分類、診療ガイドラインを作成・改訂してきた。本研究では以下の 6 つの課題について調査研究を実施している。

姜貞憲（手稲溪仁会病院）

1) AIH レジストリの構築

小池和彦（東京慈恵会医科大学附属第三病院）

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

近藤泰輝（仙台厚生病院）

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化

城下 智（信州大学）

（中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）

鈴木義之（虎の門病院）

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定

銭谷幹男（赤坂山王メディカルセンター）

（有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄）

十河 剛（済生会横浜市東部病院）

高木章乃夫（岡山大学）

高橋敦史（福島県立医科大学）

田中篤（帝京大学）

常山幸一（徳島大学）

中本伸宏（慶應義塾大学）

中本安成（福井大学）

原田憲一（金沢大学）

#### 4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

(阿部雅則、城下 智、高橋敦史、近藤康輝、中本安成、原田憲一、常山幸一)

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

(高橋敦史、大平弘正、田中篤)

#### 6) 診療ガイドラインの改訂

### B. 研究方法

#### 1) AIH レジストリの構築

これまで数年ごとに全国調査を行ってきたが、小児、重症化例も含めて疾患レジストリを構築し、重症例、非典型例等の診断指針、治療指針の策定に役立てる。この3年間で調査項目の確定と過去症例の入力を実施し、令和5年度から症例登録を開始する準備を整える。

#### 2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化

疾患レジストリおよび劇症肝炎分科会との共同研究により調査データを解析し、診断、治療法の標準化を目指す。さらに治療アルゴリズムの作成においては、分科会メンバーの施設症例を用いてアルゴリズム案を作成する。

#### 3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定

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

#### 4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

急性肝炎期 AIH との鑑別も含め、分科会メンバーの施設から免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害例を集積し、臨床像と組織学的特徴を明らかとする。

#### 5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連

#### hepatopathy の実態調査

厚労省難治性疾患等政策研究事業の

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班との共同研究として症例集積を行い、わが国における実態を明らかにする。

調査対象は①IgG4-SC データベースからの抽出 (1097 例中肝生検施行 61 例)

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

なお、IgG4 関連 AIH の診断基準は、以下のものを用いる。

#### IgG4 関連自己免疫性肝炎診断基準 (案)

(1) 血清 IgG4 値が 135mg/dL 以上

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

(3) 帯状あるいは架橋性壊死を伴う慢性肝炎

(4) 同時性ないし異時性の他臓器 IgG4 関連疾患の合併

確 診 : (1) + (2) + (3) + (4)

準確診 : (1) + (2) + (3)

疑 診 : (1) ~ (4) のうち 2 項目

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

### C. 研究結果

#### 1) AIH レジストリの構築

この3年間においてレジストリの調査項目を確定し、過去全国調査症例の入力を実施した。令和5年度からの登録開始の準備をした。

#### 2) 重症・急性肝不全 AIH

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

目とし、ガイドラインを改訂した。また、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、PSC とのオーバーラップ例の解析

2014 年 1 月から 2017 年 12 月に新規に診断された AIH 884 例が登録され、そのうち、PBC の特徴である①抗ミトコンドリア抗体陽性 ②ALP 値>正常上限の 2 倍 あるいは  $\gamma$ GTP 値>正常上限の 5 倍 ③組織学的な胆管病変 のうち 2 項目を満たすものを OS として抽出し、疫学、臨床データ、治療と効果をその他の AIH と比較した。

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

一方、PBC の全国調査からの解析では、オーバーラップは PBC に比べ、ALT 値と  $\gamma$ 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、ステロイド治療率はオーバーラップで有意に高かった。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 曲線で比較するとオーバーラップが有意に悪かった。また、オーバーラップ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、オーバーラップ例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。

PSC とのオーバーラップの解析は引き続き検討をおこなっている。

### 4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

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。

また、CD4 に比して CD8 陽性 T リンパ球の浸潤が多いことが報告されており、CD8/CD4 比が自己免疫性肝炎に比し有意に高値であるが知られている。原田らの検討でもその傾向は確認でき、特に小葉内での CD8/CD4 比が高いことが明らかとなった。

### 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改訂

今回、診療ガイドラインの改訂を行ない、自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2021 年) として公開した。主な改訂項目は、AASLD の最新の診療ガイドラインの内容も踏まえ、CQ の 2 項目追加 (QⅢ-18 : HBV 再活性化について注意すべきことは? QⅣ-9 : AIH の生活の質 (QOL) で留意すべきことは?)、重症度判定基準項目の修正

(PT-INR $\geq$ 1.3)、治療反応性の定義を明記、PSC オーバーラップ、薬物起因性 AIH 様肝障害、非侵襲的線維化診断に関する追記である。また、エビデンスとなる文献については、1993/01/01~2020/12/31 の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索して内容の修正を行った。なお、このガイドラインについては日本肝臓学会の協力を得てパブリックコメントを実施し、一部内容の修正を行ない、最終版として公開した

(<http://www.hepatobiliary.jp/>)。さらに、Hepatology Research 誌に英語版診療ガイドラインを公表した。

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

#### D. 結論

今後もレジストリ調査を継続・実施し、臨床病態の解析を進める必要がある。

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

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

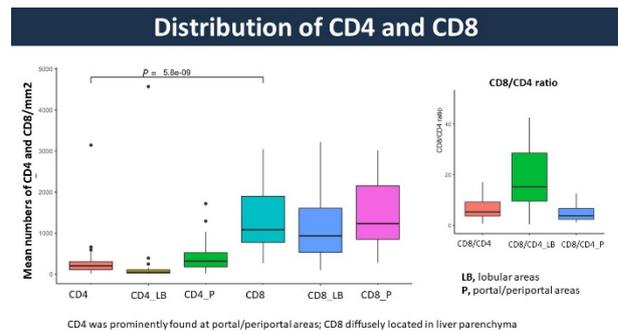
組織学的評価：病態を形成する組織所見の程度を表1に示す。中心静脈周囲性帯状壊死 18.8%，胆汁鬱滞 9.4%，肉芽腫 21.9%に見られ、脂肪沈着も高頻度に出現していた。自己免疫性肝炎の特徴である形質細胞の浸潤はほとんどなく、好酸球浸潤も目立たない傾向がある。線維化はほとんどなく、純粋な急性疾患であることを示唆する。小葉炎が目立つ症例は、既報の肝炎パターンにより、汎小葉型(15例), 中心静脈周囲型(7例), 肉芽腫型(2例)に大別できた。また小葉炎が乏しいパターンとして、門脈域炎のみが目立つ門脈域炎型(4例)や脂肪変性型(2例)があった。また胆管障害/胆管炎を8例に認めたが、組織パターンとの関連性は乏しく、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。

表1 組織所見と出現頻度

Histological features *, n (%)	Common histological pattern, n (%)
Centrilobular necrosis	Acute hepatitis
6/32 (18.8)	18/32 (56.25)
Cholestasis	Panlobular
3/32 (9.4)	8/32 (25)
Steatosis, grade 0/1/2/3	Centrilobular necrosis
21 (65.6)/ 9 (28.1)/2 (6.3)/0	5/32 (15.6)
Granuloma/microgranuloma	Resolving acute hepatitis
7/32 (21.9)	5/32 (15.6)
Cholangitis, grade 0/1/2	Simple steatosis
0/1 (3.1)/0	5/32 (15.6)
Plasma cell infiltration, score 0/1/2/3	Bland cholestasis
31 (96.9)/1 (3.1)/0/0	3/32 (9.4)
Eosinophil infiltration, score 0/1/2/3	Non specific reactive change
20 (62.5)/11 (34.4)/0/1(3.1)	3/32 (9.4)
Fibrosis, stage F0/1/2/3/4	Granulomatous hepatitis
31 (96.9)/0/1/0/0	2/32 (6.3)
Activity grade, A0/1/2/3	Chronic hepatitis
9/13/5/5	1/32 (3.1)
Mean number of CD8/mm2	
1310.8 ± 808.4	
Portal and periportal areas	1473.2 ± 840.1
Lobular areas	1148.4 ± 869.1
Mean number of CD4/mm2	
332.1 ± 546.8	
Portal and periportal areas	444.4 ± 387
Lobular areas	219.8 ± 811
	<b>Mean CD8/CD4 ratio (range)</b>
	<b>6.5 (0.73 – 17.1)</b>

CD4, CD8 陽性細胞の評価：CD4 陽性細胞に比べ、CD8 陽性細胞が優位に見られ、表1のごとく陽性細胞数としては小葉内に比し、門脈域およびその周囲で優位に見られ

図1 CD4, CD8 陽性細胞の分布



た。CD8/CD4 比では平均 6.5(range 0.73-17.1)であり、図1の如く CD8/CD4 比は門脈域よりは小葉内での格差がより顕著であった。

### 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

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

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

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

non-alcoholic steatohepatitis mice. *Stem Cell Res* 54 102425 2021

④Guiqiang Wang, Kenichi Harada et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* 15 223-257, 2021

⑤Takeshi Okanoue, Kenichi Harada et al. Efficacy and safety of apsararenone (MT-3995) in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled study. *Hepatol Res* 51 943-956, 2021

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

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

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

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

⑩ 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

- ①原田憲一 自己免疫性肝炎と類縁疾患  
第110回日本病理学会総会 京王プラザホテル 2021年4月22日-24日
- ②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  
総合研究報告書

原発性胆汁性胆管炎に関する研究

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

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎(PBC)分科会では、PBC 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。3年間の調査研究により、アルブミン-ビリルビン(ALBI)グレードを用いたPBCの予後予測法、副腎皮質ステロイド使用に関連したPBCの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PBC患者の特徴とその変遷、ベザフィブレート追加投与と長期予後改善との関連、腸管透過性および線維化マーカーを用いた肝合併症発症予測、環境化学因子とPBC発症との関連、PBC患者に対する新型コロナウイルスワクチン2回接種の安全性と有効性が明らかになった。同時に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。PBC患者さん向け講演会を複数回実施し、一部のwebアーカイブ化も行った。

本邦PBC診療の質向上のためには、PBC全国実態調査とその二次解析、さらには難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班内での多施設共同/単施設観察/介入研究を発展させ、世界のPBC診療に関するエビデンス総体の更新に寄与しながら、同時にPBC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を継続して行く必要がある。

共同研究者

荒瀬 吉孝 (東海大学)  
上田 佳秀 (神戸大学)  
梅村 武司 (信州大学)  
川田 一仁 (浜松医科大学)  
菊池 健太郎 (帝京大学)  
釘山 有希 (長崎医療センター)  
小木曾 智美 (東京女子医科大学)  
下田 慎治 (唐津赤十字病院)  
横山 圭二 (福岡大学)  
谷合 麻紀子 (東京女子医科大学)  
寺井 崇二 (新潟大学)  
中村 稔 (長崎医療センター)  
仲野 俊明 (関西医科大学)

古川 祥子 (東京肝臓友の会)  
本多 顕 (東京医科大学)  
廣原 淳子 (関西医科大学)  
安田 論 (大垣市民病院)  
吉治 仁志 (奈良県立医科大学)  
田中 篤 (帝京大学; 研究班長)

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。

2020年度から3年間、a. PBC全国実態調

査(疾患レジストリ)の二次解析、b. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンスの構築、c. 診療ガイドライン/患者ガイドブックの改定、d. 患者支援を目的として、具体的な研究および活動を行った。

## B. 研究方法

当該調査研究は、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のいずれか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。単施設/多施設共同後ろ向き研究では、施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。以下8)は多施設共同前向き研究である。

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) 疾患レジストリを用いた、PBCにおけるALBIグレードの予後評価能に関する研究(梅村 武司)

2) PBCにおけるFibroscanの予後予測能の検証：多施設コホート研究(梅村 武司)

3) 疾患レジストリを用いた、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)

4) PBCの進展様式に関する実態調査(小森 敦正)

5) 疾患レジストリを用いた、高齢、及び男性におけるPBCの特徴に関する研究(寺井 崇二)

6) 疾患レジストリを用いた、PBCの予後とbezafibrate投与との関連に関する研究(田中 篤、廣原 淳子、仲野 俊明)

7) PBCの肝関連合併症発症における、腸管透過性マーカーおよび線維化マーカーの予測能に関する研究(吉治 仁志)

8) PBC合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討：ゾレ

ドロン酸との無作為化比較試験(DELTA Study)(荒瀬 吉孝)

9) PBC症例対照研究による発症危険因子の探索(田中 篤)

10) 肝・胆道系指定難病の患者に対する新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性に関する全国調査(田中 篤)

11) 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)

12) PBC患者さん向け講演会の実施と、WEBアーカイブ化(小森 敦正、田中 篤)

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

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

(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) 1980年から2016年の間に登録された、ALBIグレードが算出可能であった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,  $p < 0.0001$ ）。5年時 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の肝予後予測因子、さらには治療の代替エンドポイントとしての肝硬度の(FibroScan)有用性を検証する目的で、多施設共同後ろ向き症例登録が完了した。現在解析が進行中である。

3) 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( $n=126$ )と非投与群( $n=2210$ )との比較解析を行った。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。

4) 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(+)( $n=29$ )で、P合併率は高値であった(10.9% vs 51.7%,  $p < 0.0004$ )。P(-)/J(-)/V(+)(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]、 $12.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$  [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 $< 15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 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。

5) PBCレジストリ(第6回~第16回)( $n=8300$ , 予後解析は $n=8251$ )において、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。

6) 2000年から登録され1年以上の観察が可能であったPBCレジストリ症例(n=3908)中、746例にはウルソデオキシコール酸(UDCA)にベザフィブレートが追加投与されていた。追加投与は、a. 全死亡、さらにはb. 肝関連死+肝移植の低下と、有意に関連していた(調整ハザード比: a. 0.3253, 95% CI 0.1936-0.5466, b. 0.2748, 95% CI 0.1336-0.5655, 両者とも  $p < 0.001$ )。イベント発生の低下と、投与開始前の年齢、掻痒感の有無、T-Bil、Alb、ALP、組織学的病期には関連を認めなかった。

7) a) 肝線維化マーカーおよびb) 腸管透過性マーカーである血清可溶性CD163(sCD163)が、PBCにおける肝関連合併症の発症予測因子となるか検討した。a) 2010年1月から2017年12月に奈良県立医科大学消化器・代謝内科を受診したPBC患者138例のうち、UDCA投与前に各種肝線維化マーカー:ヒアルロン酸、P-III-P、TIMP1、ELFスコア、4型コラーゲン7S、Pro-C3、M2BPGi、Fib4 index、APRIを測定した86例を対象とした。86例の組織学的病期は、中沼分類(stage 1/2/3/4: 6/33/42/5

例)、線維化(Fibrosis: F)スコア(score 0/1/2/3: 18/48/19/1例)、胆管消失(Bile duct loss: B)スコア(score 0/1/2/3: 9/31/30/16例)であった。経過中に22例が掻痒感、食道静脈瘤、黄疸などの肝関連合併症を発症したが、ELFスコアの発症予測能(ROC曲線:AUC)が0.78(Cut off:10.55, 感度68.2%, 特異度82.8%)と最も高く、多変量解析ではELFスコアのみが有意な因子として抽出された[HR(95%CI) 3.97(1.050 - 15.0)、 $p=0.0421$ ]。肝線維化マーカーの適切な使用により、PBC合併症の発症予測が可能となることが示唆された。b) 1991年1月から2019年6月に奈良医大消化器・代謝内科を受診したPBC患者325例のうちUDCA投与前に血清sCD163が測定可能であった77例を対象とし、肝関連合併症発症と血清sCD163値を含めた臨床病理学的因子との関係について検討を行った。77例の診断時平均年齢は63.5 ± 9.8歳、男性11例、女性66例であり、組織学的病期は、中沼stageで1/2/3/4: 6/28/40/3例と分布しており、16例で肝関連合併症が発症した。合併症発症群では非発症群群に比べ、sCD163値(31.4 ± 26.5 ng/mL vs 18.5 ± 13.5 ng/mL)は有意に高値であった。合併症発症に対するsCD163のCut off値は30.9 ng/mL(AUROC 0.64、感度43.8%、特異度86.9%)であり、コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、血清sCD163値のみが合併症発症に関連する因子として抽出された[リスク比 3.60(1.31 - 9.91)、 $P < 0.05$ ]。血清sCD163による治療前腸管透過性の評価は、PBC合併症の発症予測に有用である可能性が示唆された。

8) PBC合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目的として、PBC合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性と安全性を、

ゾレドロン酸との無作為化比較試験によって行った。症例は2018年4月より2021年3月まで50例登録され、重篤な副作用は報告されなかった。12ヶ月後の骨密度変化率（腰椎L1-L4および大腿骨近位部）を主要評価項目として、ゾレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証中である（2023日本肝臓学会総会口演発表採択）。

9) 調査研究班を中心にした全国多施設症例対照研究(n=548 vs n=548)により、身体、社会経済、環境暴露因子とPBC発症との関連が解析された。条件付き多重ロジスティック回帰分析により、幼少時非水洗トイレの使用(オッズ比:OR=1.63, p=0.0046)、幼少時非舗装道路近傍在住(OR=1.63, p=0.016)、喫煙歴(OR=1.70, p=0.001)、染毛剤使用歴(OR=1.57, p=0.004)が、PBCの発症危険因子として同定された。

10) 肝・胆道系指定難病の患者に対する新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性について、同患者を対象として2回接種後の安全性・有効性についての全国調査が行われた。解析結果は、令和3年12月18日に第1報として本研究班ホームページで公開された後、日本肝臓学会第44回東部会にて発表された。

11) 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定は、今回の改定ガイドラインを基にして、初版より10年ぶりに行った（第2版）。

12) 令和2年11月、日本肝臓学会市民公開講座として患者向けのweb公開講座を収録し、令和2年12月1日～令和3年1月31日までYouTubeにて公開した。患者団体（東京肝臓友の会）主催の難病講演会で患者向けのWeb講演会を令和3年2月13日に行った。さらに令和4年3月にはPBC分科会主催のweb医療講演会を行い、同4月から講演内容はYouTube上で視聴可能となっており(Webアーカイブ)、視聴回数も令和5年3月現在5000回を超えている。

13) 日本人PBC-GWAS(約3,000症例)、欧米人(約8,000症例)、中国人(約1,200症例)のPBC-GWASを対象とし、種々の公開データベース(eQTLなど)を用いることで、疾患感受性遺伝子領域の網羅的同定、causal variantとeffector geneの同定、遺伝因子を介した疾患発症の分子機構の解析、疾患発症経路上の分子標的の同定などを試みた。国際メタ解析により同定された疾患感受性遺伝子領域(60ヶ所)のほとんどは免疫関連分子(サイトカイン、サイトカイン受容体、細胞内シグナル伝達分子、転写因子など)であり、同遺伝子群を用いたin silico drug efficiency screeningにより、ベザフィブラートを含む複数の既存の治療薬が候補薬剤として選択されたが、PBCに最も有効とされているUDCAは候補薬剤としては選択されず、UDCAは疾患発症に関わるシグナル経路上に治療標的が存在しないことが示唆された。

## D. 考察

1. 汎用生化学検査値による ALBI グレードを用いた PBC の生命予後予測法が、さらには血清バイオマーカー(腸管透過性および線維化)による肝合併症発症予測能が明らかになった。診断時の予後予測に、UDCA に対する治療反応(UK PBC score、Globe score 等、もしくは治療反応予測マーカー;UDCA response score)を加えることで、個別化医療に繋がることが期待される。

2. 副腎皮質ステロイド使用に関連した PBC の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 PBC 患者の特徴とその変遷が明らかになった。環境因子により PBC の病型と自然経過が変化している可能性も示唆されるが、レジストリ研究をさらに解析応用し、個別の病態評価を精緻にすることが必要だと思われる。

3. ベザフィブレート追加投与と長期予後改善との関連が、PBC レジストリによる後ろ向き大規模観察研究により明らかになった。この結果も踏まえて、PBC 診療ガイドライン 2023 版では、“UDCA を投与されるも生化学的治療反応が得られず、効果判定基準により生命予後が良好でないと予想される症例に対して、bezafibrate 併用を検討する。”ことが、推奨度 1(エビデンスレベル B)に改定された。UDCA 治療反応不良例に対して、2nd line 薬(obetecholic acid, ベザフィブレート)add-on 療法が全世界で確立しつつあるが、診断時に予後不良と予測された患者に対する、治療開始時からの dual therapy に対する評価も今後期待されよう。

4. PBC 患者に対する新型コロナウイルスワクチン 2 回接種の安全性と有効性が明らかになった。調査研究班による今回の迅速な全国調査は、今後の新興感染症 pandemic に際しても、貴重な経験(プロトタイプ)にな

ると予想される。

5. PBC-GWAS 研究の結果を本研究班の成果と統合することによって、PBC の難病指定基準の改訂、医療費の節減、国民健康の増進が可能となることが期待される。

## E. 結論

本邦 PBC 診療の質向上のためには、PBC 全国実態調査とその二次解析、さらには難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班内での多施設共同/単施設観察/介入研究を進展させ、世界の PBC 診療に関するエビデンス総体の更新に寄与しながら、同時に PBC 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を継続して行く必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, et al. Prognostic utility of albumin-bilirubin grade in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Reports* 2022 Dec;5(4):100662.

2. Fujinaga Y, Namisaki T, Tsuji Y, et al. macrophage activation markers predict liver-related complications in primary biliary cholangitis. *Int J Mol Sci* 2022 Aug; 23(17):9814.

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

4. Matsumoto K, Ohfuji S, Abe M, et al. Environmental factors, medical and family history, and comorbidities associated with primary biliary

- cholangitis in Japan: A multicenter case-control study. *J Gastroenterol.* 2022 Jan;57(1):19-29.
5. Fujinaga Y, Namisaki T, Takaya H, et al. Enhanced liver fibrosis score as a surrogate of liver-related complications and mortality in primary biliary cholangitis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Oct 1;100(39):e27403.
6. Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):572-581.
7. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):565-571.
8. Asselta R, Paraboschi EM, Gerrusi A, et al. X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis. *Gastroenterology.* 2021 Jun;160(7):2483-2495.
9. Arase Y, Matsumoto K, Anzai K, et al. Clinicopathological features of autoimmune hepatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *Dig Dis.* 2021;39(3):225-233.
10. Kimura NN, Takamura M, Takeda N, et al. Paris II and Rotterdam criteria are the best predictors of outcomes in patients with primary biliary cholangitis in Japan. *Hepatol Int.* 2021 Apr;15(2):437-443.
11. Takamura M, Matsuda Y, Kimura N, et al. Changes in disease characteristics of primary biliary cholangitis: An observational retrospective study from 1982 to 2016. *Hepatol Res.* 2021 Feb;51(2):166-175.
12. Namisaki T, Fujinaga Y, Moriya K, et al. The association of histological progression with biochemical response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. *Hepatol Res.* 2021 Jan;51(1):31-38.
13. Kawata K, Joshita S, Shimoda S, et al. The ursodeoxycholic acid response score predicts pathological features in primary biliary cholangitis. *Hepatol Res.* 2021 Jan; 51(1):80-89.
14. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Jan;27(1):58-69.
15. Ito T, Ishigami M, Morooka H, et al. The albumin-bilirubin score as a predictor of outcomes in Japanese patients with PBC: an analysis using time-dependent ROC. *Sci Rep.* 2020 Oct 20;10(1):17812.
16. Yagi M, Matsumoto K, Komori A, et al. A validation study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *Liv Int* 2020 Aug 40(8):926-923.
17. Furukawa M, Moriya K, Nakayama J, et al. Gut dysbiosis associated with clinical prognosis of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Res.* 2020 Jul;50(7):840-852.
2. 学会発表  
(レジストリ研究を利用した研究のみ記載)
1. 薛徹 木村成宏 寺井崇二 男性の原発性胆汁性胆管炎の検討 第44回日本肝臓学会

東部会 仙台国際センター 2022/11/25  
2. 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

3. Umemura T, Yamashita Y, Joshita S, et al. 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

4. 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

5. 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

6. 小森敦正、釘山有希、廣原 淳子 原発性胆汁性胆管炎における肝胆道系酵素異常のパターンと副腎皮質ステロイド使用状況に関する検討:第1報 第44回日本肝臓学会西部会 ANA クラウンプラザホテル岡山 2021/12/10

7. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Bezafibrate add-on therapy improves liver transplantation-free survival in patients with primary biliary

cholangitis: a Japanese nationwide cohort study. The Digital International Liver Congress 2020. 2020/11/27-29

8. 松本康佑、廣原淳子、田中篤 原発性胆汁性胆管炎に対するベザフィブレート追加投与の長期～PBC 全国調査の結果から～第56回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場 2020/5/21

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) なし

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

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

研究要旨：本分化会の研究は多岐にわたるので、今回から5つのワーキンググループ（WG）に分かれて活動することにした。①原発性硬化性胆管炎（PSC）レジストリーWG、②PSC 診断基準改訂WG、③硬化性胆管炎（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 レジストリー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、及び包括的なSCのガイドライン策定、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、事務局機能の移管とともに、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ーへの登録を進め、それを利用した疫学調査を計画している。また、レジストリー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

研究分担者 長谷川 潔 東京大学医学部肝  
胆膵外科、人工臓器・移植外科 教授

研究協力者 田妻 進 広島県厚生農業協  
同組合連合会尾道総合病院 病院長、広島  
大学 客員教授

研究協力者 露口利夫 千葉県立佐原病院

院長

研究協力者 中沢貴宏 名古屋市立大学医  
学部消化器・代謝内科 非常勤講師

研究協力者 能登原憲司 倉敷中央病院病  
理診断科 主任部長

研究協力者 森 俊幸 杏林大学消化器一

般外科 教授

研究協力者 鈴木 裕 杏林大学消化器・  
一般外科 准教授

研究協力者 島谷昌明 関西医科大学総合  
医療センター 消化器肝臓内科 教授

研究協力者 梅津守一郎 済生会横浜市東  
部病院小児肝臓消化器科 医長

研究協力者 八木真太郎 金沢大学肝胆  
膵・移植外科 教授

研究協力者 伊藤考司 京都大学肝胆膵・  
移植外科 助教

研究協力者 水野 卓 東京大学医学部消  
化器内科 助教

研究協力者 塩川雅広 京都大学大学院医  
学研究科消化器内科学講座 助教

研究協力者 中本伸宏 慶應義塾大学医学  
部内科学（消化器） 准教授

研究協力者 藤澤聡郎 順天堂大学消化器  
内科 准教授

研究協力者 赤松延久 東京大学医学部肝  
胆膵外科、人工臓器・移植外科 講師

研究協力者 児玉 裕三 神戸大学大学院  
医学研究科内科学講座 消化器内科学分野  
教授

研究協力者 上田 佳秀 神戸大学大学院  
医学研究科内科学講座消化器内科学分野  
特命教授

#### A. 研究目的

①原発性硬化性胆管炎（PSC）レジストリーWG：PSCの診療状況の実態を明らかにする。付随研究として、不明な病態を明らかにする。

②PSC診断基準改訂WG：時代に即したPSC診断基準を策定する。

③硬化性胆管炎（SC）研究（ガイドライン、疫学調査など）WG：PSCガイドライン及び包括的なSCのガイドライン策定。

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：irAEとしての硬化性胆管炎の実態を明らかにする。

⑤肝内結石研究WG：肝内結石の実態を明らかにする。

#### B. 研究方法

①原発性硬化性胆管炎（PSC）レジストリーWG：すでに作成されたレジストリーの充実のために、事務局の移管、参加施設の確認と担当者・倫理審査・登録有無の確認を行う。小児を含めた登録促進と参加施設増加のために、既参加施設、胆道学会評議員施設、小児の消化器系学会への参加呼びかけを行う。集積されたデータ、生体試料を用いた付随研究を行う。

②PSC診断基準改訂WG：最近発見されるようになった、胆管変化・胆道系酵素異常が軽微な症例を診断できるように、各項目特にMRCPを含めた画像所見を見直して、新たな診断基準を策定する。重症度分類も改訂する。

③硬化性胆管炎（SC）研究（ガイドライン、疫学調査）WG：PSCガイドラインの改訂および包括的なSCガイドラインの策定作業を行う。PSCガイドラインは現在のガイドライン作成の標準となりつつあるMindsの方法に準じて作成する。

④免疫チェックポイント阻害剤の有害事象（irAE）としてのSC研究WG：全国調査を行う。主施設となる京都大学でプロトコール作成し、倫理委員会承認後に全国に調査を呼び掛け、一次調査から二次調査へと進むことを計画した。

⑤肝内結石研究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を行う。原発性肝内結石からの発癌の現況と、二次性肝内結石の治療モダリティが内視鏡にシフトしている状況の長期予後を明らかにする目的である。また、以前

本分科会で作成した肝内結石の診療ガイドの改訂、ホームページに記載しているアトラスの改訂を行うことを計画した。

(倫理面への配慮)

レジストリーや各全国調査では、実施計画書を作成し、対象症例の個人情報保護の方法について倫理審査を受けた。レジストリーでは各個人からの同意書取得を必須としているが、その他の調査は後ろ向きの調査であり、各施設でのオプトアウトを基本とした同意取得の方法を確認している。

### C. 研究結果

①原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリー WG : 2022 年に事務局を帝京大学から順天堂大学に移管し、各施設の連絡担当者、倫理審査の状況、登録状況などを確認した。さらに生体試料を保管している京都大学ゲノム医学センターとも試料の扱い、保管の状態なども確認している。諸手続きで混乱があったが、2023 年になり、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。レジストリー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。レジストリーを整理し、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)。

②PSC 診断基準改訂 WG : WG の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。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策定することも課題である。

③硬化性胆管炎 (SC) 研究 (ガイドライン、疫学調査) WG : 前版を参考とし、現在問題となっている臨床的に重要な課題を挙げて、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り、委員会構成が決まった後に関係の先生からレクチャーを受けることになっている。現在、新たな研究班のメンバーが決定された後に、作成委員会の構成を行うこととしている。

④免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての SC 研究 WG : irAE 硬化性

胆管炎の実態調査研究を計画し、実施計画書を作成し、主施設となる京都大学の倫理委員会の承認を得た後に1次調査を行った。123例の対象例が登録され、現在二次調査を開始したところである。

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を計画した。それぞれでのプロトコルを作成し、主施設である杏林大学での倫理審査後に調査を開始した。前回の調査施設に調査書を送り、症例情報を送っていただいた。現在解析を行い、学会発表、論文化へ向けて進めているところである。また、ガイドに関しては、日本消化器学会が作成した胆石症ガイドラインと重複する可能性があるため、作成委員長の藤田先生との調整後に、作成は見送ることになった。代わりに、研究班のHP上に掲載されている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。今後、症例の写真や情報を掲載し、難しいとされる本疾患の診療の啓蒙を行っていくこととした。

#### 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られる。その胆管像は詳細に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ー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、遅れている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、診断基準やガイドラインの策定により標準的な診療ができるようになってきた。しかし、予後改善を目指して早期診断・介入を考慮した診療体制の構築は不十分であり、さらなる努力が必要である。また、レジストリーを活用し、実態調査のみならず病態解明、治療法開発が可能な研究体制を構築していきたい。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、今後の課題と考えている。

## 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 ( $\geq 45$  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. Hori Y, Chari ST, Tsuji Y, Takahashi N, Inoue D, Hart PA, Uehara T, Horibe M, Yamamoto S, Satou A, Zhang L, Notohara K, Naitoh I, Nakazawa T. Diagnosing Biliary Strictures: Distinguishing IgG4-Related Sclerosing Cholangitis From Cholangiocarcinoma and Primary Sclerosing Cholangitis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 10:535-541, 2021.
6. Naito I, Kamisawa T, Tanaka A, et al. Pancreas and Biliary Tract Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. *Dig Liver Dis.* 53:1308-1314, 2021.
7. Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Tazuma S, Nishino T, Inoue D, Naitoh I, Watanabe T, Notohara K, Kubota K, Ohara H, Tanaka A, Takikawa H, Masamune A, Unno M. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). *J Hepatobiliary Pancreat Sci,* 2021 Mar;28(3):235-242. Naito I, Nakazawa T. Classification and diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Gut Liver.* 6(1):28-36, 2022
8. Yamaki S, Satoi S, Yamamoto T, Hashimoto D, Hirooka S, Sakaguchi T, Masuda M, Shimatani M, Ikeura T,

- Sekimoto M. Risk factors and treatment strategy for clinical hepatico-jejunoscopy stenosis defined with intrahepatic bile duct dilatation after pancreaticoduodenectomy: a retrospective study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 29(11): 1204-1213, 2022.
9. Naito I, Nakazawa T. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and intraductal ultrasonography in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Med Ultrason.* 48(4):573-580, 2021.
  10. Toyohara T, Nakazawa T, Zakharia K, Shimizu S, Miyabe K, Harada K, Notohara K, Yamada T, Hayashi K, Naitoh I, Hayashi K, Kataoka H. IgG4-related Sclerosing Cholangitis Complicated with Cholangiocarcinoma and Detected by Forkhead Box P3 Immunohistochemical Staining. *Intern Med*, 2021; 15;60(6):859-866.
  11. Tanaka A, Notohara K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective. *Hepatol Res.* 51:850-859, 2021.
  12. Notohara K. Histological features of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis with a correlation with imaging findings. *J Med Ultrason.* 48(4):581-594, 2021,
  13. 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.* 28:1115-1120, 2021.
  14. Shimatani M, Mitsuyama T, Tokuhara M, Masuda M, Miyamoto S, Ito T, Nakamaru K, Ikeura T, Takaoka M, Naganuma M, Okazaki K. Recent advances of endoscopic retrograde cholangiopancreatography using balloon assisted endoscopy for pancreaticobiliary diseases in patients with surgically altered anatomy - Therapeutic strategy and management of difficult cases. *Dig Endosc.* 33: 912-923, 2021.
  15. Fujisawa T, Ushio M, Takahashi S, Yamagata W, Takasaki Y, Suzuki A, Okawa Y, Ochiai K, Tomishima K, Ishii S, Saito H, Isayama H. Role of Peroral Cholangioscopy in the Diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Diagnostics (Basel).* 10(5):268, 2020.
  16. 藤澤聡郎, 福間泰斗, 伊藤光一, 富嶋享, 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.
  17. 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.
  18. 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
19. 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.
  20. 福井次矢, 高木誠, 小室一成編. 今日の治療指針 2022 版. 東京: 医学書院, 556-557, 2022.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 島谷昌明, 光山俊行, 高山昇之, 佐々木浩太郎, 笠井健史. バルーン内視鏡下 ERCP における選択的胆管挿管/胆管空腸吻合部同定のコツ. 消化器内視鏡. 33(3): 548-553, 2021.
  24. 鈴木裕, 森俊幸, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 阪本良弘. 胆道専門医講座 胆管結石治療 up-to-date 第4回 肝内結石の治療. 胆道. 35: 758 - 765, 2021.
  25. 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, 富嶋享, 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.
  26. 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.
  27. 島谷昌明, 光山俊行, 徳原満夫, 榊田昌隆, 伊藤崇志, 中丸洗, 池浦司, 高岡亮, 長沼誠. ダブルバルーン小腸内視鏡を用いた肝内結石治療のコツとトラブルシューティング. 肝胆膵. 81(2)特大号: 210-220, 2020.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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
  31. 花田敬士. 手技の解説 膵胆道領域における経乳頭的細胞診・組織診. Gastroenterological Endoscopy. 60(3): 260-269, 2018.
  32. 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.
  33. 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】経乳頭的胆管・膵管生検と細胞診. 消化器内視鏡. 29(5): 847-852, 2017.
  34. 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. Kenji Notohara. Biopsy diagnosis of IgG4-related disease in the digestive organs. The 12th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress. Web. November, 2021.
  5. Hanada K. Values of EUS for biliary imaging. Asian EUS Congress 2019, Schonbach Sabo, Tokyo, Japan, April 12, 2019.
  6. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 北澤詩子, 福間泰斗, 蔡岳泰, 伊藤顕太郎, 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, シェーンバッハ・サボ一, 2022年6月11日.
13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 横出 正隆, 塩川 雅広, 宇座 徳光, 川上 尚人. 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象としての胆管炎 (irAE 胆管炎) の現状と課題について. 日本消化器病学会近畿支部第116回例会, 大阪, 大阪国際会議場, 2022年2月5日.
  17. 鈴木裕, 森俊幸, 新井孝明, 松木亮太, 小暮正晴, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 阪本良弘. 第42回胆汁酸研究会, 広島, 2021年11月27日.
  18. 能登原憲司. 消化器領域 IgG4 関連疾患の生検診断. 第29回日本消化器関連学会週間 (JDDW2021), 神戸, 神戸コンベンションセンター, 2021年11月4日.
  19. 鈴木裕, 森俊幸, 新井孝明, 百瀬博一, 松木亮太, 小暮正晴, 杉山政則, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 滝川一. 肝内結石に合併する異時性肝内胆管癌の予測因子—多施設コホート調査から—. 第57回日本胆道学会学術集会, 東京, ベルサール虎ノ門, 2021年10月8日.
  20. 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.
  21. 島谷昌明, 光山俊行, 高岡 亮. 術後再建腸管を有する胆道狭窄症例に対するダブルバルーン内視鏡を用いた胆道ドレナージ術の有用性に関する検討. 第57回日本胆道学会学術集会, 東京, ベルサール虎ノ門, 2021年10月7日.
  22. 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.

23. 赤松延久、長谷川潔、江川裕人、田中篤. PD5-7 Long-term outcomes and factors associated with the disease recurrence after liver transplantation for PSC—a Japanese nationwide survey. 第33回日本肝胆膵外科学会・学術集会, Web, 2021年6月2日.
24. 能登原憲司. 系統的病理診断講習会: IgG4関連疾患の病理診断. 第110回日本病理学会総会, Web, 2021年4月22日～6月28日.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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  
総合研究報告書

門脈血行異常症に関する研究

研究分担者 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）
- ・橋爪 誠（北九州古賀病院）
- ・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）
- ・太田 正之（大分大学国際医療戦略研究推

進センター）

- ・國吉 幸男（浦添総合病院心臓血管外科）
- ・吉田 寛（日本医科大学消化器外科）
- ・小原 勝敏（福島県保健衛生協会内視鏡センター）
- ・日高 央（北里大学医学部消化器内科）
- ・岩切 泰子（Yale 大学医学部消化器科）
- ・草野 弘宣（久留米大学医学部病理学講座）

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、2020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。全国疫学調査は、一次調査と二次調査で構成される。一次調査の調査対象科は、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院99床以下：5%、100-199床：10%、200-299床：20%、300-399床：40%、400-499床：80%、500床以上：100%、大学病院：100%とした。班員の所属医療機関や小児循環器病学会の修練施設など特に患

者が集中すると考えられる44医療機関は、特別階層として100%の抽出率で調査対象に含めた。一次調査の調査内容は、2018年1月1日から2020年12月31日の期間に、調査対象診療科を受療したFontan術後の患者数および性別である。これらの情報を用いて、年間受療患者数を推計する。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、二次調査個人票を送付し、カルテ番号の末尾が偶数の患者について、臨床疫学特性に関する情報を収集する。調査内容は、患者基本情報（性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数）、Fontan術（施行年月、施行した医療機関、原因病名、家系内発症、Glenn手術、FALD診断、診断年月、診断した医療機関、FALD診断の契機）、嗜好品、既往歴、腹腔内手術歴、現在の症状、所見・合併症、身体活動度、血液検査結果、心電図、単純胸部レントゲン、圧測定、心エコー検査、肝臓画像所見、超音波エラストグラフィー、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。

### 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。

### C. 研究結果

#### 1. ガイドラインの英文化と再改訂

2018年に再改訂したガイドラインについて、その英文版を作成する作業に2020年度から着手した。現在、英文版ガイドラインの草案は完成しており、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、外部評価委員からの意見を集約する予定である。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、2022年度に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：2019年にEDCシステムが完成し、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科から返送があり(回収率47%)、うち「Fontan術後の患者あり」と回答した

のは245施設で、報告患者数は男性3,460人、女性2,590人であった。一次調査の回答を元に推計したFontan術後の受療患者数は、2018年～2020年の3年間で28,300人(95%信頼区間：7,000人～49,600人)であった。また、2020年の1年間に「Fontan術後の患者あり」と回答したのは230施設であり、報告患者数は男性2,350人、女性1,816人であった。この回答を元に推計したFontan術後の受療患者数は、2020年の1年間で15,600人(95%信頼区間：8,000人～23,200人)であった。

2021年11月、一次調査で2020年の受療患者「あり」と回答した230施設に対して、二次調査を実施した。また、2022年2月には回答のない施設に対して再依頼を行った。2022年3月末日時点で147施設から返送を得て(回収率64%)、男性578人、女性498人の二次調査票を受領した。2022年度現在、集計解析作業中であり、来年度にはFALDの推計患者数および臨床疫学特性が明らかになる。

### 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。2023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

2022年度までは、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、2023年度より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。

### D. 考察

2020年度から着手した門脈血行異常症ガイドライン英文改訂版の草案が2022年度に完成し、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。2021-2022年度は、FALD肝の病理学的検討も行った。その結果うっ血肝の病態や進展における酸化ストレスの関与が示唆された。更に症例を集積して、うっ血性肝疾患の病理学的解析を進める予定である。またマウスうっ血肝モデルでは、肝うっ血単独の要因により肝発癌が惹起されること、その病態形成には毛細血管化肝類洞内皮細胞が誘導され、sipが関与する可能性を明らかにした。この研究成果はHepatologyに掲載された。今後うっ血肝モデルを対象に酸化ストレスの視点からも病理学的解析を行いたい。

門脈圧亢進症のエキスパートを紹介する専門医紹介システムの構築は、医療従事者のみならず患者や家族にとっても有益な情報提供システムであり、患者支援に繋がると考える。今後システム構築の具体化を目指して、諸学会や研究会と連携を図り、活動を継続していく予定である。

## E. 結論

この3年間で、門脈血行異常症の定点モニタリングが軌道に乗り、登録症例数の大幅な増加に繋がる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の全国疫学調査は終了し、実態解析調査も進んでいる。小児参加施設の拡充も決定し、更に多くの小児患者の登録も期待できる。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. *Hepatol 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.
11. 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.* 2022 Jul;76(1):112-125.
12. Furuichi Y, Sugimoto K, Oshiro H, Abe M, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Itoi T. Elucidation of spleen elasticity and viscosity in a carbon tetrachloride rat model of liver cirrhosis using a new ultrasound elastography. *J Med Ultrason (2001).* 2021 Oct;48(4):431-437.
13. Furuichi Y, Abe M, Itoi T. Treatment of gastric body variceal bleeding caused by splenic vein thrombosis using color Doppler endoscopic ultrasonography. *Dig Endosc.* 2021 Sep;33(6):e121-e122.
14. Furuichi Y, Honjo M, Itoi T. Treatment of jejunal variceal bleeding with portal vein thrombosis after bile duct cancer surgery by short single-balloon endoscope. *Dig Endosc.* 2021 May;33(4):e60-e62.

15. Furuichi Y, Abe M, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Itoi T. Secure intravariceal sclerotherapy with red dichromatic imaging decreases the recurrence rate of esophageal varices: A propensity score matching analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 May;28(5):431-442.
16. Shukla A, Shreshtha A, Mukund A, Bihari C, Eapen CE, Han G, Deshmukh H, Cua IHY, Lesmana CRA, Al Meshtab M, Kage M, Chaiteeraki R, Treeprasertsuk S, Giri S, Punamiya S, Paradis V, Qi X, Sugawara Y, Abbas Z, Sarin SK. Budd-Chiari syndrome: consensus guidance of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int.* 2021 Jun;15(3):531-567.
17. Yoshida H, Shimizu T, Yoshioka M, Taniai N. Management of portal hypertension based on portal hemodynamics. *Hepatol Res* 2021;51:251-262.
18. Furuichi Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kasai Y, Abe M, Itoi T. Thrombopoietin receptor agonist is more effective than platelet transfusion for chronic liver disease with thrombocytopenia, shown by propensity score matching. *Hepatol Res.* 2020 Sep;50(9):1062-1070.
19. Takeuchi H, Furuichi Y, Yoshimasu Y, Kasai Y, Abe M, Sugimoto K, Itoi T. The Thrombopoietin Receptor Agonist Lusutrombopag Is Effective for Patients with Chronic Liver Disease and Impaired Renal Function. *J Nippon Med Sch.* 2021 Jan 8;87(6):325-333.
- 【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
9. 鹿毛 政義, 古市 好宏, 大藤 さとこ

、隈部 力、草野 弘宣、近藤 礼一郎、矢野 博久、緒方 俊郎、江森 啓悟、井上 博人、黒松 亮子、於保 和彦、田中 篤。【肝の希少疾患】特発性門脈圧亢進症。消化器・肝臓内科 2021;9(5):555-566.

## 2. 学会発表

1. 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

9. 大藤 さとこ, 古市 好宏, 鹿毛 政義, 田中 篤・門脈血行異常症の臨床疫学特性の検討・第 107 回日本消化器病学会学術集会・東京 Web・2021 年 4 月 15 日

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

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

小児期発症の門脈血行異常症について

研究分担者 仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 客員教授

研究要旨：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における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」班と本研究班との緊密な連携のもとで研究を行った。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本研究期間に 12 施設が新たに参加し、さらに令和 4 年度には 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を追加する、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。

共同研究者

佐々木英之（東北大学）

A. 研究目的

小児期発症の門脈血行異常症の 3 疾患（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）のうち、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、(1) 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、(2) 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

(1) 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における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」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。

(2) 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、「人を対象とする生命科学・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

(1) 定点モニタリングの参加施設拡大については、令和2年度の日本小児脾臓・門脈研究会（以下、研究会）の幹事会にて本研究への研究会としてのサポートが承認された。その承認を受けて、研究会施設会員に対して、本研究の説明と研究参加の意思を確認したところ、令和3年度に12施設が新たに参加し、症例登録が行われた。さらに令和4年度には新たに7施設の参加意向が確認された。

(2) 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

The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)によるconsensus statement		
Terminology		
prevalence		
etiology		In children In adults
pathology		
clinical presentation and natural history		In children In adults
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

Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children	
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。

現行の門脈血行異常症の診療ガイドラインでもCQ D-2「肝外門脈閉塞症において、食道・胃静脈瘤の治療として、シャント手術と直達術のどちらが有効か？」における解説に「特に小児の場合は meso-Rex bypass 作成の成績が良好である。」と記載されている。しかし小児領域では Meso-Rex shunt の位置づけ・適応などについてのコンセンサスが得られているとは言えない状況である。小児領域の門脈血行異常症3疾患に対する新たなエビデンスを求めるためにも、現在実施されている本研究の枠組みを小児領域に拡大することは有意義である。その基盤として本研究班との連携が確立されている「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」班および日本小児脾臓・門脈研究会への働きかけにより、門脈血行異常の定点モニタリングへの参加施設ならびに登録症例の増加を果たすことができた。

さらに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

小児期発症の門脈血行異常症について「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」班との連携した研究活動により、当該疾患の実態把握に必要な、より悉皆性を高めた形での研究を行うことができた。ま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。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  
総合研究報告書

門脈血行異常症に関する疫学研究

研究分担者 大藤 さとこ 大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学 准教授

研究要旨：門脈血行異常症に関する疫学調査として、1) 患者が集積する特定大規模施設を対象とした患者登録（定点モニタリング調査）、2) Fontan 術後肝臓合併症（FALD）の患者数および臨床疫学特性を明らかにするための全国疫学調査、3) Budd-Chiari 症候群（BCS）の臨床調査個人票を用いた臨床疫学特性の検討、を実施した。

定点モニタリング調査では、2016 年以降に初めて門脈血行異常症と診断された患者を対象として、診断時の臨床情報および以降 2 年毎の患者の臨床情報を EDC システムで登録中である。2019 年に調査を開始し、2022 年度末時点での登録数は合計 161 人（IPH：52 人、EHO：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。

FALD の全国疫学調査は、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。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  $\gamma$  GTP 上昇が多く（40%）、うち 44% は肝線維化も認めた。

BCS の臨床調査個人票を用いた臨床疫学特性の検討では、2015 年度～2019 年度の情報を利用した。2015 年度～2019 年度の 5 年間で新規登録された BCS 患者は 70 人（男 41 人、女 29 人）、発病年齢は中央値 42.0 歳、発病から申請までの経過年数は中央値 1.0 年であった。画像検査所見では、肝静脈・肝部下大静脈の開存 19%、狭窄 48%、閉塞 33%、であり、重症度は I：1%、II：10%、III：64%、IV：14%、V：10%、であった。

研究分担者 鹿毛 政義（久留米大学先端癌治療研究センター 分子標的部門）、仁尾 正記（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野）、持田 智

(埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)

研究協力者

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)、佐々木英之 (東北大学病院小児外科)、太田 正之 (大分大学国際医療戦略研究推進センター)、國吉 幸男 (浦添総合病院心臓血管外科)、吉田 寛 (日本医科大学消化器外科)、小原 勝敏 (福島県保健衛生協会内視鏡センター)、日高 央 (北里大学医学部消化器内科)、赤星 朋比古 (九州大学災害・救急医学)、橋爪 誠 (北九州古賀病院)、吉治 仁志 (奈良県立医科大学消化器・代謝内科)、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)、乾 あやの (済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科)

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)、湊本 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 (新潟大学医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)、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

1) 門脈血行異常症 (IPH: 特発性門脈圧亢進症、EHO: 肝外門脈閉塞症、BCS: Budd-Chiari 症候群) の新患例を登録し、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。

2) Fontan 術後肝臓合併症 (FALD) の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD (Fontan 術後肝臓合併症) のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究 (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。

3) 2015 年度～2019 年度に指定難病患者データベースに登録された BCS 患者について集計解析を行い、日本における BCS 患者の臨床疫学特性を明らかにする。

## B. 研究方法

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

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

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

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

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

一次調査の調査内容は、2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間に、調査対象診療科で診療を受けた Fontan 術後の患者数および性別である。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、人数分の調査個人票を送付し、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集する。調査内容は、患者

基本情報（性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数）、Fontan 術（施行年月、施行した医療機関、原因病名、家系内発症、Glenn 手術、FALD 診断、診断年月、診断した医療機関、FALD 診断の契機）、嗜好品、既往歴、腹腔内手術歴、現在の症状、所見・合併症、身体活動度、血液検査結果、心電図、単純胸部レントゲン、圧測定、心エコー検査、肝臓画像所見、超音波エラストグラフィー、肝組織所見、治療、受療状況、併診医療機関、現在の状況である。

（倫理面への配慮）

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

3) 2015 年度～2019 年度に指定難病患者データベースに登録された BCS 患者のデータ

提供について、「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」に基づき厚生労働省に申請を行い、利用許可を得た。解析では、以下の情報を使用した：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、病期分類、主要症状、各種検査所見、鑑別診断、家族歴（類縁疾患）、既往歴、経過、治療内容、重症度分類、人工呼吸器使用の有無、生活状況。

（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、大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学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 2020-159、承認日 2020 年 9 月 14 日）。

## C. 研究結果

1) 2020 年度までは 20 施設の協力により実施していたが、2021 年度に 47 施設、2022 年度には 48 施設に拡大した結果、2022 年度末の登録数は合計 161 人（IPH：52 人、EH0：47 人、BCS：62 人）となった。登録患者の特性を検討したところ、年齢や性別、既往歴、確定診断時の症状、検査所見など、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た。

2) 11,162 科から 3,557 科（32%）を抽出し、2021 年 3 月に一次調査を開始した。

1,667科から返送があり（回収率47%）、うち「Fontan術後の患者あり」と回答したのは245施設で、報告患者数は男性3,460人、女性2,590人であった。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。

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。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。他診療科との併診率（50%）、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。

FALD患者とFALD診断のない患者の特性を比較したところ、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 $\gamma$ -GTP上昇が多く（40%）、うち44%は肝線維化も認めた。また、エコー・CT・MRIなどの画像所見によるものも多かった。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、 $\gamma$ -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・ $\gamma$ -GTP・ALP上昇を認め、FALD可能性例の存在が示唆された。肝がんを報告した7人の特徴として、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。

3) 2015年度～2019年度にBCS指定難病医療費助成の新規申請を行っていた患者は70人（男41人、女29人）であった。発病年齢は中央値42.0歳、発病から申請までの経過年数は中央値1.0年であった。家族内発症は見られず、4%が介護認定を受けていた。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、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、脾腫であった。画像検査所見では、肝静脈・肝部下大静脈の開存19%、狭窄48%、閉塞33%であった。血液・生化学検査で、患者の半数以上で認めた所見は、血小板数低下、PT低下、INR上昇、アンモニア上昇、AST上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、ALP上昇、総ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇であった。内視鏡検査では、食道静脈瘤を75%、胃静脈瘤を27%に認めた。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。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。重症度はⅠ：1%、Ⅱ：10%、Ⅲ：64%、Ⅳ：14%、Ⅴ：10%、であった。

#### D. 考察

1) 2019年1月より、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設を「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、2022年度には48施設に拡大したところ、登録が軌道に乗ってきたように感じて

いる。稀少疾患という特性のため、登録数の蓄積には時間を要するが、登録数が順調に蓄積していけば、本調査は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。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、臨床疫学特性をモニタリングしていく予定である。

2) 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。

3) 指定難病医療費助成の申請時に提出している臨床調査個人票データを用いて、BCS患者の臨床疫学特性を検討した。2015年度~2019年度に新規申請された患者の特性は、1975-1989年(30年以上前)に実施さ

れた日本の疫学調査と比較すると、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)。主要症状の多くは過去研究と同様であったが、腹痛(本研究では27%)は過去研究(2.5%)に比べると増加している可能性があった。

## E. 結論

門脈血行異常症患者の疫学像を把握するため、疾患レジストリ構築のための定点モニタリング調査、Fontan術後患者を対象とした全国疫学調査、指定難病患者データベースを利用したBCS患者の特性を検討した。

## 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. 学会発表

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

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
 総合研究報告書（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（2016-21年）  
 - 平成29年度～令和4年度全国調査 -

研究分担者	持田 智	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	教授
同	井戸 章雄	鹿児島大学	消化器疾患・生活習慣病	教授
研究協力者	安部 隆三	大分大学	救急医学講座	教授
同	井上 和明	国際福祉大学	消化器内科	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	柿坂 啓介	岩手医科大学	消化器内科肝臓内科	講師
同	笠原 群生	国立成育医療研究センター		病院長
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	清水 雅仁	岐阜大学	第一内科	教授
同	高見 太郎	山口大学	消化器病態内科	教授
同	寺井 崇二	新潟大学	消化器内科学分野	教授
同	中山 伸朗	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	准教授
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：**本研究班が2011年に発表した急性肝不全の診断基準に準拠して、2016~21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1,373例（非昏睡型824例，急性型320例，亜急性型229例）とLOHF31例の計1,404例が登録され，肝炎症例は1,117例（非昏睡型666例，劇症肝炎急性型220例，亜急性型206例，LOHF25例），肝炎以外の症例が287例（非昏睡型158例，急性型100例，亜急性型23例，LOHF6例）であった。2016~21年の症例も2010~2015年の症例と同様に，2009年までの肝炎症例に比較すると，各病型でウイルス性の比率が低下し，薬物性，自己免疫性および成因不明の症例が増加していたが，特にB型キャリア例の減少が顕著であった。肝炎症例は非昏睡型を除くと内科治療による救命率が低率であった。肝炎以外の症例はどの病型も肝炎症例より予後不良であった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は，HBs抗原陽性が17例，既往感染が15例で，誘因はリツキシマブを含む化学療法，その他の化学療法，免疫抑制療法と多彩であった。合併症の頻度，内科的治療に関しては2015年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が17例（2.6%），急性型が50例（22.7%），亜急性型が72例（35.0%），LOHFが5例（20.0%）で，肝炎以外の症例は19例（6.6%）で行われていた。

共同研究者 中尾 将光 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科

**A. 研究目的**

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は2011年に「我が国における急性肝不全の診断基準」を2011年に発表した[1,2]。同基準ではプロトロンビン時間INR1.5以上の症例を急性肝不全と診断しており，劇症肝炎から除外していた肝炎以外の

症例と非昏睡型症例も含まれることになった。平成23~28年度はこの新診断基準と付随して作成された成因分類に準拠して[3-6]，2010~2015年に発症した急性肝不全と遅発性肝不全（LOHF）の全国集計を実施した。同調査には急性肝不全1,554例とLOHF49例が登録され，以下の知見が得られた[5,7-11]。

(1) 全ての病型でウイルス性症例の比率が低下し，薬物性，自己免疫性，成因不明例が増加している。(2) 病型，成因を問わず，内

科的治療による救命率が低下している。(3) ガイドラインを遵守せず、免疫抑制・化学療法によって HBV 再活性化を生じた症例が根絶できていない。(4) 肝炎以外の症例の成因は循環不全が最も多く、その予後は肝炎症例に比して低率である。これら動向を 2016~2021 年に発症した症例の全国調査を基に解析した。

## A. 方法

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、役員が所属する 483 診療科および日本救急医学会の会員が所属する 529 診療科からなる計 789 施設を対象として、厚労省研究班の発表した急性肝不全ないし LOHF の診断基準に合致する症例の有無を確認する 1 次アンケート調査を行った。回答があった診療科の対象に、該当する症例の背景、臨床像、治療法と予後に関する 2 次調査を実施した。これら症例から重複症例と診断基準に合致しない症例を除いてデータベースを作成し、記載内容に不明点がある症例に関して 3 次調査を実施した。なお、本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

## B. 成績

### 1. 病型分類 (図 1, 2)

診断基準に合致した 1,404 例は、急性肝不全 1,373 例 (97.9%) と LOHF 31 例 (2.1%) で、急性肝不全は非昏睡型 824 例 (60.0%) と昏睡型 549 例 (40.0%) に分類され、昏睡型は急性型 320 例 (60.5% : 急性肝不全の 23.3%) と亜急性型 119 例 (41.7% : 急性肝不全の 16.7%) に区分された (図 1)。一方、急性肝不全は肝炎症例 1,092 例 (79.5%) と、肝炎以外が成因の 281 例 (20.5%) に区分され、肝炎症例は非昏睡型 666 例 (61.0%)、急性型 220 例 (20.1%)、亜急性型 206 例 (18.9%) に、肝炎以外の症例は非昏睡型 158 例 (56.2%)、急性型 100 例 (35.6%)、亜急性型 23 例 (8.2%) に分類された。なお、LOHF の 31 例は肝炎が 25 例 (80.6%)、肝炎以外が 6 例 (19.4%) あった。従って、非昏睡型、急性型、亜急性型、LOHF は、全体ではそれぞれ 824 例 (59.8%)、320 例 (22.7%)、229 例 (14.8%)、31 例 (2.7%)、肝炎症例では 666 例 (59.6%)、220 例 (19.7%)、206 例 (18.4%)、25 例 (2.2%)、肝炎以外の症例では 158 例 (55.1%)、100 例 (34.8%)、23 例 (8.0%)、6 例 (2.1%) であ

った (図 2)。また、従来の劇症肝炎、LOHF に相当するのは 451 例 (32.1%) で、その病型は急性型 220 例 (48.8%)、亜急性型 206 例 (45.7%)、LOHF 25 例 (5.5%) であった。

### 2. 背景因子 (表 1)

肝炎症例は何れの病型も男女がほぼ同数で病型間に差は無かった (女性の比率 = 非昏睡型: 47.7%, 急性型: 44.1%, 亜急性型: 52.9%, LOHF: 56.0%)。肝炎以外の症例も同様であった (非昏睡型: 44.3%, 急性型: 49.0%, 亜急性型: 47.8%, LOHF 33.3%)。

患者年齢に関しては、肝炎症例は非昏睡型 (歳; 平均±SD: 51.6±19.3), 急性型 (52.2±22.7), 亜急性型 (52.9±18.8) に対して、LOHF (62.0±12.5) は有意に高齢であった ( $P < 0.01$ )。肝炎以外の症例は非昏睡型 (54.0±21.9), 急性型 (51.2±27.1), 亜急性型 (45.7±23.6), LOHF (47.3±10.7) で病型間に統計学的な差はなかった。

B 型キャリアの頻度は、肝炎症例では非昏睡型が 55.4%, 急性型が 6.4%, 亜急性型が 9.7%, LOHF が 12.0% であったが、肝炎以外の症例は非昏睡型と急性型に 2 例ずつ (それぞれ 1.3% と 2.0%) 認められた。生活習慣病、精神疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患の頻度は、肝炎症例では非昏睡型が 56.6%, 急性型が 53.2%, 亜急性型が 53.4%, LOHF が 72.0% で、何れの病型も高率であった。肝炎以外の症例も、非昏睡型が 75.3%, 急性型が 78.0%, 亜急性型が 69.6%, LOHF が 66.7% 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 1,404 例の成因は、ウイルス性が 354 例 (25.2%) で、その内訳は A 型 91 例 (6.5%), B 型 121 例 (8.6%), C 型 2 例 (0.1%), E 型 41 例 (2.9%), その他ウイルス 30 例 (2.1%) であった。薬物性 (肝炎) は 200 例 (14.2%), 自己免疫性は 221 例 (15.7%), 成因不明は 300 例 (21.4%), 評価不能は 36 例 (2.6%), 肝炎以外は 287 例 (20.4%) であった (図 3)。

病型別では、非昏睡型 (824 例) はウイルス性が 230 例 (27.9%) で、A 型 81 例 (9.8%), B 型 98 例 (11.9%), C 型 2 例 (0.2%), E 型 34 例 (4.1%), その他ウイルス 15 例 (1.8%) であった。薬物性は 124 例 (17.7%), 自己免疫性は 146 例 (17.7%), 成因不明が 148 例

(18.0%), 評価不能は13例(1.6%)で、肝炎以外の症例は158例(19.2%)であった。

急性型(320例)はウイルス性が86例(26.9%)で、A型7例(2.2%), B型64例(20.0%), E型3例(0.9%), その他ウイルス12例(3.8%)と分類された。薬物性は38例(11.9%), 自己免疫性は13例(4.1%), 成因不明は68例(21.3%), 評価不能は14例(4.4%)で、肝炎以外は100例(31.3%)であった。

亜急性型(229例)はウイルス性が34例(14.8%)で、A型が3例(1.3%), B型が25例(10.9%), E型3例(1.3%), その他ウイルス3例(1.3%)であった。薬物性は34例(14.8%), 自己免疫性は52例(22.7%), 成因不明は78例(34.1%), 評価不能は8例(3.5%)で、肝炎以外が23例(10.0%)であった。

LOHF(31例)はウイルス性が4例(12.9%)で、B型が3例(9.7%), E型が1例(3.2%)であった。薬物性は4例(12.9%), 自己免疫性は10例(32.3%), 成因不明例は6例(19.4%), 評価不能は1例(3.2%), 肝炎以外は6例(19.4%)であった。

一方、肝炎症例(1,117例)に限定すると(図4), 各成因の比率はウイルス性31.7%, 薬物性17.9%, 自己免疫性19.8%, 成因不明例26.9%, 評価不能3.2%となる。肝炎症例を病型別に成因の比率を見ると、非昏睡型(666例)ではウイルス性35.4%, 薬物性18.6%, 自己免疫性21.9%, 成因不明22.2%, 評価不能1.8%, 急性型(220例)ではそれぞれ39.1%, 17.3%, 5.9%, 30.9%, 6.4%, 亜急性型(206例)では16.5%, 16.5%, 25.2%, 37.9%, 3.9%, LOHF(25例)では16.0%, 16.0%, 40.0%, 24.0%, 4.0%であった。

#### 4. 臨床所見(表2-4)

画像検査による肝萎縮の有無を肝炎症例で検討すると(表2), 非昏睡型における頻度は15.9%と低率であるが、急性型は50.5%, 亜急性型は67.7%, LOHFは95.8%と高率であった。なお、肝萎縮の頻度を予後別に見ると、救命例では非昏睡型が11.6%, 急性型が17.7%, 亜急性型が40.0%であり、LOHFの66.7%を除くと低率であった。しかし、死亡例は非昏睡型が34.7%と低率であったのに対して、急性型が61.5%, 亜急性型が65.3%, LOHFが100%と高率であった。また、移植例は非昏睡型が81.3%, 急性型が71.4%, 亜急

性型が82.9%, LOHFが100%で、何れも高率であった。

肝炎症例における合併症の頻度は(表3), LOHFも含む昏睡型全体では、感染症が33.7%, 脳浮腫が10.4%, 消化管出血が10.0%, 腎不全が36.4%, DICが29.7%, 心不全が3.8%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ13.8%, 0.3%, 2.3%, 12.3%, 8.4%, 2.4%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38.7%, 消化管出血が15.0%, 腎不全が46.0%, DICが42.2%, 心不全が27.2%で合併していたが、脳浮腫は5.6%と低率であった。

なお、肝炎症例における合併症数を見ると(表4), 非昏睡型は0の症例が482例で72.4%を占めており、これら症例の内科的治療による救命率は97.9%と高率であった。また、非昏睡型では、合併症数1の症例は130例(19.5%)で76.4%が救命されたが、2以上の症例は54例(8.1%)に過ぎず、救命率は32.1%であった。なお、合併症の認められない症例は肝炎以外の症例でも予後良好で、83.1%であった。内科的治療による救命率は、急性型と亜急性型は合併症が見られると低率であり、LOHFは合併症の有無に関わらず低率であった。一方、肝炎以外の症例も、内科的治療による救命率は合併症数に応じて低下し、1の場合は56.1%, 2の場合は47.1%であった。

#### 5. 治療法(表5)

肝炎症例における治療法を表5に示す。血漿交換と血液濾過透析は、急性型では70.9%と75.5%, 亜急性型では69.9%と74.3%, LOHFでは48.0%と64.0%で実施されていた。一方、非昏睡型における実施頻度はそれぞれ13.7%, 7.8%と低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の66.8%, 亜急性型の76.7%, LOHFの84.0%で投与され、非昏睡型における頻度も67.6%と高率であった。核酸アナログによる抗ウイルス療法は非昏睡型では14.0%, 急性型では26.4%, 亜急性型では12.1%, LOHFでは12.0%で実施されていた。また、抗凝固療法は非昏睡型では15.2%, 急性型では23.2%, 亜急性型では26.7%, LOHFで16.0%で行われていた。一方、グルカゴン・インスリン療法、特殊組成アミノ酸、プロスタグランジン製剤、インタ

ーフェロン製剤, サイクロスポリン A による治療の頻度は何れの病型でも低率であった。

肝移植は肝炎症例では非昏睡型 17 例 (2.6%), 急性型 50 例 (22.7%), 亜急性型 72 例 (35.0%), LOHF 5 例 (20.0%) で実施されていた。また, 肝炎以外の症例でも非昏睡型 5 例, 急性型 4 例, 亜急性型 8 例, LOHF 2 例の計 19 例 (6.4%) で肝移植が行われていた。なお, 脳死肝移植は肝炎症例では計 52 例, 肝炎以外の症例では 7 例の計 59 例 (36.2%) で実施されていた。

## 6. 予後 (表 6, 7)

肝炎症例における内科治療による救命率は, 非昏睡型が 88.3%, 急性型が 37.1%, 亜急性型が 23.1%, LOHF が 15.0%であった (表 6)。肝移植実施例における救命率は, 非昏睡型が 94.1%, 急性型が 86.0%, 亜急性型が 88.9%, LOHF が 100%で, 全体では 88.9%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 88.4%, 急性型が 48.6%, 亜急性型が 46.1%, LOHF が 32.0%であった。

一方, 肝炎以外の症例では, 内科治療による救命率は非昏睡型が 71.2%, 急性型が 35.4%, 亜急性型が 20.0%, LOHF が 0%であった。肝移植実施例の 11 例は, うち 9 例 (81.8%) が救命された。この結果, 肝移植例も含めた全体の救命率は非昏睡型が 71.5%, 急性型が 37.0%, 亜急性型が 43.5%, LOHF が 33.3%であった。

成因と内科的治療による救命率の関連を見ると (表 7), 非昏睡型はウイルス性 93.9%, 薬物性 (肝炎) 85.2%, 自己免疫性 91.5%, 成因不明例 83.6%で, 何れも高率であった。一方, 昏睡型では, ウイルス性症例の救命率が急性型は 32.8%, 亜急性型が 25.0%で, その内訳は A 型が急性型 7 例, 亜急性型 3 例で, それぞれ 5 例と 2 例が救命されたが (70.0%), B 型は急性型が 29.8%, 亜急性型が 25.0%と低率であった。B 型は急性感染例では急性型の 43.8%, 亜急性型の 66.7%が救命されたが, キャリア例は亜急性型の 2 例を除き, 急性型, 亜急性型, LOHF とも全例が死亡した。一方, 薬物性 (肝炎) の救命率は急性型 38.2%, 亜急性型は 12.0%と低率で, LOHF は全例が死亡した。自己免疫性は急性型の 30.0%, 亜急性型の 33.0%, LOHF の 25.0%が救命された。

成因不明例は急性型の 44.2%, 亜急性型の 18.4%, LOHF の 33.3%が救命された。肝炎以外の症例は, 内科的治療による救命率が非昏睡型でも 71.2%とやや低率で, 急性型は 35.4%, 亜急性型は 20.4%が救命されたが, LOHF の 4 例は全例が死亡していた。

## 7. A 型と E 型症例の特徴 (図 5)

糞口感染例は A 型 91 例, E 型 41 例の計 132 例が登録され, 急性肝不全, LOHF 全症例の 9.4%, 肝炎症例の 11.8%を占めていた。

A 型は 4 年に一度の流行年に急性肝不全の登録数が増えることを繰り返してきた。2018 年の流行では 39 例登録されたが, 例年と異なり男性例が大半を占め, HIV 感染者が 5 例であった。2019 年は 15 例で, うち HIV 感染 3 例であった。その後, 2020 年 3 例, 2021 年 2 例と登録数が減少した。

A 型の登録数を都道府県別に示すと, 東京都が 23 例, 神奈川県が 9 例, 埼玉県が 7 例, 千葉県が 2 例で, 首都圏が計 41 例で 45.1%を占めていた。その他では福岡県が 6 例, 福島県が 6 例, 宮崎県が 4 例, 岩手県, 京都府, 鳥取県, 広島県, 沖縄県が各 3 例で次ぎ, 北海道, 長野県, 兵庫県がそれぞれ 2 例で, その他の府県で複数の患者発生はなかった。なお, 東京都の 5 例, 神奈川県, 京都府, 福岡県, 沖縄県の各 1 例は, HIV 感染例であったが, 何れも 2018 年と 2019 年の症例であった。一方, E 型は北海道が 16 例, 東京都が 7 例, 千葉県が 3 例, 青森県, 神奈川, 広島県が 2 例で, その他の府県で複数の患者発生はなかった。

糞口感染症全体では, 男 104 例 (78.8%), 女 28 例 (21.2%) で, A 型は男 70 例, 女 21 例, E 型はそれぞれ 34 例と 7 例で, 何れも男が多かった。年齢は 20~84 歳に分布しており, 60 歳未満が 84 例 (63.6%), 60 歳以上が 48 例 (36.4%) であり, A 型はそれぞれ 67 例と 24 例, E 型は 17 例と 24 例で, A 型で 60 歳未満が多かった。病型は非昏睡型 115 例 (87.1%) で, 急性型は 10 例 (7.6%), 亜急性型は 6 例 (4.5%), LOHF が 1 例 (0.8%) で, A 型はそれぞれ 81 例, 7 例, 3 例, 0 例, E 型は 34 例, 3 例, 3 例, 1 例であった。合併症は 30 例 (22.7%) で認められ, 1 種類が 20 例, 2 種類が 3 例, 3 種類以上が 7 例であった。A 型は 88 例が救命され, 3 例は死亡した。

一方、E型は33例が救命され、7例が死亡、1例は肝移植を実施して救命された。

## 8. B型症例の特徴 (図6, 7)

B型は190例で全体の13.5%、肝炎症例の17.0%に相当した。感染形式は急性感染116例(61.1%)とキャリア71例(37.4%)、判定不能3例(1.6%)に分類された(図6)。急性感染例は非昏睡型が64例(53.2%)、急性型が47例(40.5%)、亜急性型が5例(4.3%)であった。一方、キャリア例は非昏睡型が32例(45.1%)、急性型と亜急性型がそれぞれ17例(23.9%)と19例(26.8%)、LOHFが3例(4.2%)であった。

急性感染例では、非昏睡型64例は1例を除き内科的治療で救命された。しかし、急性型は47例中14例(29.8%)が内科的治療で救命され、18例は死亡し、肝移植を受けた15例中、12例が救命された。また、亜急性型は5例中2例(40.0%)が内科的治療で救命され、1例は死亡し、2例は肝移植で救命された。一方、キャリア例は非昏睡型32例中22例(68.8%)が内科的治療で救命されたが、9例は死亡し、1例が肝移植で救命された。急性型の17例のうち15例が死亡、2例が肝移植を受け、1例が救命された。亜急性型は2例が内科的に救命、14例が死亡し、肝移植実施の3例のうち2例が救命、LOHFは3例とも死亡した。

キャリア例のうち56例(78.9%)は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち17例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、15例はHBs抗原陰性の既往感染からの再活性化例であった。従って、B型キャリア例の内訳は、「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」が39例(54.9%)、「HBs抗原陽性キャリア例における再活性化例」が17例(23.9%)、「既往感染からの再活性化例」が15例(21.1%)で、計32例(45.1%)が医原病に相当した(図7)。

「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」は非昏睡型が19例(48.7%)、急性型が8例(20.5%)、亜急性型が11例(28.2%)、LOHFが1例(2.6%)に分類された。非昏睡型は17例が内科的治療で救命されたが、2例が死亡した。一方、急性型は内科治療の6例が全例死亡し、肝移植実施の2例中1例が救命された。亜急性型は内科治療の8例中1例のみが

生存し、3例で肝移植を実施して2例救命、LOHFの1例は死亡した。このため内科的治療による救命率は、非昏睡型は89.5%であったが、昏睡型全体では7.1%であり、肝移植実施例を含めても救命率は20.0%に留まった

「HBs抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は非昏睡型7例(41.2%)、急性型3例(17.6%)、亜急性型5例(29.4%)、LOHF2例(11.8%)で、誘因はリツキシマブを含む化学療法が4例(23.5%)、その他の化学療法が6例(35.3%)、免疫抑制療法が7例(41.2%)であった。非昏睡型の7例中3例が内科的治療で救命されたが、その他の症例は全て死亡した。

「既往感染からの再活性化例」は非昏睡型、急性型が共に6例(40.0%)ずつ、亜急性型3例(20.0%)で、誘因はリツキシマブを含む化学療法が8例(53.3%)、その他の化学療法が3例(20.0%)、免疫抑制療法が4例(26.7%)であった。非昏睡型の2例と亜急性型の1例が内科治療で、また非昏睡型の1例が肝移植でそれぞれ救命された。

## 9. 薬物性症例の実態 (図8)

悪性腫瘍に対する分子標的薬に起因する急性肝不全が2012年から登録されるようになり、当初、それらの症例は肝炎として登録していた。もっとも症例数の多いレゴラフェニブの他、クリゾチニブ、ゲフィニチブなどのマルチキナーゼ阻害薬(Multi-targeted tyrosine kinase inhibitors: TKIs)については、CYP3A4により代謝され、その過程で生じた代謝産物が肝障害の原因と推定されている。これは、薬物性肝障害の成立機序による分類では、代謝性特異体質に該当する。TKIs以外にも、イソニアチド、UFT、バルプロ酸ナトリウムは、代謝性特異体質により肝障害を起こす薬物として、厚労省発行の重篤副作用疾患別対応マニュアル薬物性肝障害の表1に掲載されている。これら3剤による急性肝不全についても従来の集計では肝炎に分類していた。2020年度の調査(2019年発症例)より、代謝性特異体質の機序で肝障害を惹起する薬物が被疑薬の急性肝不全については、非肝炎に分類することにした。本稿では、2016~18年の発症例に関しても代謝性特異体質の薬物性症例は、非肝炎に修正し、再集計を実施した。

薬物性は 243 例で全体の 17.3%を占めており、そのうち肝炎症例は 200 例 (82.3%) で、肝炎症例の 17.9%に相当した。肝炎症例は非昏睡型が 124 例 (62.5%)、急性型が 38 例 (19.0%)、亜急性型が 34 例 (17.0%)、LOHF が 4 例 (2.0%) で、肝炎以外の薬物/中毒症例は非昏睡型が 24 例 (55.8%)、急性型が 12 例 (27.9%)、亜急性型が 6 例 (14.0%)、LOHF が 1 例 (2.3%) であった。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、irAE 症例は 2018~21 年発症の計 11 例が登録され、うち 7 例でペムブロリズマブが被疑薬だった。性別は 1 例を除き、男性、転帰は非昏睡型 6 例中 4 例が救命されたが、急性型 4 例、亜急性型 1 例に救命例はなかった。一方、肝炎以外の薬物/中毒性症例の内訳は、代謝性特異体質の機序での発生が 12 例、アセトアミノフェン大量服用など薬物中毒例が 31 例であった。

肝炎症例における診断根拠は、臨床経過 160 例 (65.8%)、D-LST が 73 例 (30.0%: 1 例は臨床経過、再投与と重複)、偶然の再投与が 3 例 (1.2%: 1 例は臨床経過、D-LST と重複)、1 例 (0.4%) が肝組織所見であった。DDW-J 2004 にスコア法は 146 例 (60.1%) で診断に用いられていた。

肝炎症例は 120 例 (60.0%) が救命、65 例 (32.5%) が死亡、15 例 (7.5%) で肝移植を実施されて全例が救命された。従って、内科的治療による救命率は 64.9%であった。肝炎と非肝炎を合わせた病型別では、非昏睡型が 86.3%、急性型が 44.4%、亜急性型が 13.3%、LOHF が 0%であった。肝移植は非昏睡型 2 例、急性型 5 例、亜急性型 10 例で実施され、これらも含めた全体での救命率は 68.7%、病型別ではそれぞれ 86.5%、50.0%、35.0%、0%であった。

## 10. 自己免疫性症例の実態 (図 9)

自己免疫性症例は 221 例で、全体の 15.7%、肝炎症例の 19.8%を占めていた。年齢は中央値が 59 (16~90) 歳で、男が 42 例 (19.0%)、女が 179 例 (81.0%) であった。病型は非昏睡型が 146 例 (66.1%)、急性型が 13 例 (5.9%)、亜急性型が 52 例 (23.5%)、LOHF が 10 例 (4.5%) であった。

国際診断基準のスコアは 187 例 (84.6%) で評価されており、10 点未満は 26 例 (11.8%)

で、10~15 点は 99 例 (44.8%)、16 点以上は 62 例 (28.1%) であった。血清 IgG 濃度は最低 41.5mg/dL、最大 6,985 mg/dL で、2,000 mg/dL 以上は 128 例 (57.9%)、1,870 mg/dL 以上 2,000 mg/dL 未満は 12 例 (5.4%)、1,870 mg/dL 未満は 78 例 (35.3%)、不明が 3 例 (1.4%) であった。一方、抗核抗体は 186 例 (84.2%) が 40 倍以上の陽性例で、160 倍以上の症例は 91 例 (41.2%) 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 131 例 (59.3%)、何れも満たさないのは 23 例 (10.4%) であった。

治療としては 214 例 (96.8%) で副腎皮質ステロイドが投与されており、174 例 (78.7%) で静脈内大量投与 (パルス療法) が実施されていた。221 例中 148 例 (67.0%) が内科的治療で救命、51 例 (23.1%) が死亡、22 例 (10.0%) で肝移植が実施された。従って、内科治療を実施した 199 例における救命率は 74.4%であった。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が 91.5%、急性型が 30.0%、亜急性型が 33.3%、LOHF は 25.0%であった。肝移植を施行したのは非昏睡型の 4 例、急性型 3 例、亜急性型の 11 例、LOHF の 2 例で、亜急性型の 2 例を除き全例が救命された。このため全体での救命率は、非昏睡型が 91.8%、急性型と亜急性型が共に 46.2%、LOHF が 40.0%であった。

## 11. 成因不明例の特徴 (図 10)

成因不明例は 300 例で、全体の 21.4%、肝炎症例の 26.9%を占めていた。その病型は非昏睡型が 148 例 (49.3%)、急性型が 68 例 (22.7%)、亜急性型が 78 例 (26.0%)、LOHF が 6 例 (2.0%) であった。

成因不明例の救命率は全体では 68.7%で、内科的治療を実施した 233 例では 63.5%、肝移植を実施した 67 例では 86.6%であった。病型別に内科的治療による救命率を見ると、非昏睡型は 83.6%、急性型は 44.2%、亜急性型は 18.4%で、LOHF が 33.3%であった。肝移植は非昏睡型 8 例、急性型 16 例、亜急性型 40 例と LOHF 3 例で実施され、非昏睡型の 7 例、急性型の 13 例、亜急性型の 35 例、LOHF の 3 例が救命された。このため全症例における救命率は、非昏睡型が 83.8%、急性型が 52.9%、亜急性型が 53.8%、LOHF が 66.7%であった。

## 12. 肝炎以外の症例の特徴 (図 11)

肝炎以外が成因の症例は 287 例で、急性肝不全、LOHF 全体の 20.4%を占めており、その病型は非昏睡型が 158 例 (55.1%)、急性型が 100 例 (34.8%)、亜急性型が 23 例 (8.0%) で、LOHF が 6 例 (2.1%) であった。性別は男 155 例 (54.0%)、女 132 例 (46.0%) であり、男の比率は非昏睡型が 55.7%、昏睡型が 51.9%であった。年齢は 1~97 歳に分布し、30 歳以下は 62 例 (21.6%)、31~60 歳が 98 例 (34.1%)、61 歳以上が 127 例 (44.3%) であった。

成因は循環不全が 161 例 (56.1%) で最も多かった。循環不全の症例には心疾患以外に、敗血症性ショック、熱中症などが含まれていた。次いで多かったのは代謝性が 33 例 (11.5%) で、その内訳は Wilson 病、甲状腺クリーゼ、Refeeding 症候群、アミロイドーシスなどであった。その他は悪性腫瘍の肝浸潤が 20 例 (7.0%)、薬物/中毒が 43 例 (15.0%)、肝切除ないし肝移植後肝不全が 15 例 (5.2%) で、血球貪食症候群などその他の成因 15 例 (5.2%) が登録されていた。

肝炎以外の症例では、原疾患に対する治療が中心となるが、血漿交換 78 例 (27.2%)、血液濾過透析は 122 例 (42.5%) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では 13.9%と 26.4%、昏睡型で 43.4%と 61.2%であった。

肝炎以外では、肝移植は非昏睡型 5 例、急性型 4 例、亜急性型 8 例、LOHF 2 例の計 19 例 (6.6%) で実施され、非昏睡型、急性型、亜急性型の各 1 例を除いて救命された。内科治療による救命率は全体で 54.5%、非昏睡型が 71.2%、急性型が 35.4%、亜急性型が 20.0%、LOHF が 0%で、肝移植実施例も含めた救命率はそれぞれ 71.5%、37.0%、43.5%、33.3%であった。

### C. 考案

「わが国における急性肝不全の診断基準」と「急性肝不全の成因分類」に従って [1-6]、急性肝不全および LOHF の全国調査を実施し、2016~21 年に発症した 1,404 例が登録された [12-17]。これらのうち、従来の劇症肝炎と LOHF に相当する症例は 451 例 (32.1%: 75 例/年、急性型 37 例/年、亜急性型 34 例/年、LOHF 4 例/年)、急性肝炎重症型は 666 例 (47.4%: 111 例/年)、肝炎以外の症例は 287

例 (20.4%: 48 例/年) であった。2010~15 年の 6 年間は計 1,603 例 (267 例/年) が登録され、劇症肝炎と LOHF に相当する肝炎例は 99 例/年 (急性型 51 例/年、亜急性型 48 例/年) と 8 例/年、急性肝炎重症型は 107 例/年、肝炎以外の症例は 54 例/年であった [11]。1998~2003 年は劇症肝炎 634 例 (106 例/年: 急性型 53 例/年、亜急性型 53 例/年) と LOHF 64 例 (9 例/年) が [13]、2004~09 年はそれぞれ 460 例 (77 例/年: 32 例/年、39 例/年) と 28 例 (5 例/年) が登録されていた [14]。従って、劇症肝炎、LOHF に相当する症例の登録総数は、2009 年までに比して、2004~09 年には減少したが、2010~15 年は増加したものの、2016 年以降は 2004~09 年と同等の状態ないしはより低下傾向にある (図 12)。一方、肝炎以外の症例数は 2010~15 年に比して減少傾向を示し、急性肝炎重症型に相当する症例は増加傾向だったが、2018 年がピークで、以後、減少に転じている。

肝炎症例の背景は、2010~2015 年は非昏睡型と急性型で男、亜急性型と LOHF で女が多かったが [11]、2016~21 年は病型間で男女の比率に統計学的な差がなくなっていた。自己免疫性症例が増加傾向にあるのにも拘らず、男性の比率が高まっており、この動向は 2022 年以降の症例で観察する必要がある。また、1998 年以降は全ての病型で高齢化が進んでおり、基礎疾患と薬物歴の頻度が年々高率になっているが [11, 18, 19]、この傾向は 2016~21 年の症例でも見られている。一方、肝炎以外の症例に関しては、基礎疾患と薬物歴が高率であることは、2015 年までと変わりなかった [11]。

急性肝不全の成因は、2010 年以降に変化が見られており、これが 2016~21 年でも続いている。1998~2009 年の症例では、劇症肝炎急性型におけるウイルス性の比率が 67.4%であったのに対して [18, 19]、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]、2016~21 年はそれぞれ 26.9%と 39.1%であり、さらに低率になっていた。また、劇症肝炎亜急性型におけるウイルス性の頻度は 2009 年までは 30.9% [18, 19]、2010~2015 年は全体では 24.1%、肝炎症例では 26.4%であったが [11]、2016~21 年はそれぞれ 14.8%と 16.5%と大幅に低下していた。一方、非昏睡型におけるウイルス性の比率は全体の 27.9%、肝炎症例の 35.4%で、

2010~15年の28.7%と37.2%と同等であった。

2016~21年はA型、E型の糞口感染例が132例で、うちA型が91例(68.9%)、E型が41例(31.1%)であるが、何れも特に2018年の登録症例数が多かった(図13)。A型症例は首都圏からの登録症例が多く、2018年の5例と2019年の3例はHIV共感染例であった。2018年はA型急性肝炎の流行年で、特にLGBTでの流行が注目されたが、これを反映した結果と考えられた。一方、E型症例が2018年に多かった原因に関してはさらなる検討が必要である。なお、A型は89.0%、E型は82.9%が非昏睡型であり、これがウイルス性症例の比率が非昏睡型では2015年までと同等にも拘らず、急性型で低下した要因になっていた。

ウイルス性のうちB型に関しては、2004年以降になって、免疫抑制・化学療法によるHBs抗原陰性既往感染からの再活性化例が登録されるようになり[19]、2015年になっても根絶されていなかった(図14)[9, 11]。また、2010年以降はHBs抗原陽性キャリアの免疫抑制・化学療法による再活性化も区分するようになり[9]、2015年までの6年間で登録されたB型キャリア117例中64例(10.7例/年; HBs抗原陽性33例、既往感染31例)が医源病であった[11]。2016年も免疫抑制・化学療法による再活性化例はHBs抗原陽性が7例、既往感染が4例で、医源病が減少する兆しはなかった[12]。2017年はそれぞれ3例と1例の計4例[13]、2018年は1例と2例の計3例[14]と減少したが、2019年以降、毎年それぞれ2~3例、2~4例が登録されている。

再活性化例の病態は、2010年以降になって変化している。2009年までは既往感染の再活性化例は大部分が亜急性型でリツキシマブを含む化学療法が誘因の症例が中心であった[16]。しかし、2010年以降は病態が多彩となり、誘因はリツキシマブを含む化学療法が計18例(28.1%; HBs抗原陽性キャリア1例、既往感染例17例)と減少し、免疫抑制薬が32例(50.0%; 22例と10例)と増加していた[9, 11]。2016年は再活性化の11例中、リツキシマブを含む化学療法がHBs抗原陽性キャリア、既往感染例ともに3例の計6例(66.7%)であった。血液領域でHBV再活性化の予防対策が緩慢になっている可能性が危惧された[12]。しかし、2017年はリツ

キシマブによる症例はなく、HBs抗原陽性例は免疫抑制療法が2例と固形癌の化学療法が1例、既往感染例は固形癌の化学療法が1例であり、血液領域での予防対策が再度強化されている実態が窺われた[13]。しかし、血液領域での症例が再発した。2018年の既往感染2例、2020年のHBs抗原陽性のキャリア1例と既往感染2例は何れも悪性リンパ腫に対してリツキシマブを用いた化学療法が実施された症例であり、2021年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既往感染1例が登録された[14, 16, 17]。全ての領域で啓発活動を継続する必要がある。

2010年以降はウイルス性が減少する一方で、薬物性、自己免疫性、成因不明例が増加しているが[11]、2016年の症例では特に自己免疫性の増加が顕著で[12]、2017年もこの傾向が続いていた[13]。2010~2015年は非昏睡型の成因は、自己免疫性が全体では10.0%、肝炎症例では12.9%であったが[11]、2016~21年はそれぞれ15.7%と19.8%と増加していた。一方、急性型は薬物性、自己免疫性、成因不明例とも、2010~2015年と2016年で比率に大差はなかったが、2017年は急性型における自己免疫性症例は全体の7.3%、肝炎症例の11.8%と増加していた[13]。しかし、2016~21年では、それぞれ、4.1%、5.9%であった。亜急性型でも自己免疫性が増加しており、2010~2015年は13.7%と14.9%であったが[11]、2016年は24.5%と26.7%[12]、2017年は26.3%と28.6%とこの傾向が続いていた[13]。しかし、2018年は自己免疫性の比率は、非昏睡型ではそれぞれ13.4%と15.2%、急性型では3.2%と4.7%、亜急性型では21.9%と25.0%で、再び減少に転じていた[14]。2016~21年では、それぞれ、22.7%、25.2%であった。2018年は自己免疫性における非昏睡型の比率が69.4%と2017年までより高率で[15]、その全例が内科的治療で救命されており、自己免疫性症例の予後が向上し、急性肝不全に至る症例が減少している可能性が示唆された。2016~21年では、非昏睡型の比率は66.1%で、91.5%が内科的に救命された。この動向に関しては2022年以降の症例で検証を要する。一方、薬物性に関しては、免疫チェックポイント阻害薬が原因の症例が2018~21年発症の計11例が登録され、非昏睡型は6例中4例が救命されたが、昏睡

型 5 例に救命例はなく、予後不良であることが明らかとなった。今後も irAE など新薬に起因する症例の動向を注視する必要がある。

2016~18 年に発症した急性肝不全と LOHF のうち肝炎症例に関しては、合併症などの臨床所見および治療法に関して、2015 年までの症例と大きな差異は見られていない。また、昏睡型と肝炎以外の症例では感染症、腎不全、DIC などの合併症の併発例が多く、これが予後を規定することなどが、2016~21 年の症例でも確認された。また、肝炎症例の治療も 2015 年までと大きな変化はない。一方、高齢化と基礎疾患を高率に合併するなどの患者背景の変化によって、血漿交換、血液濾過透析を実施しない症例が昏睡型であっても約 30% 存在した。肝移植実施率は非昏睡型が 2.6%、急性型が 22.7%、亜急性型が 35.0%、LOH が 20.0% で、2010~15 年と同等であった。

予後に関しては、内科治療による救命率が 1998~2003 年は劇症肝炎急性型が 53.7%、亜急性型が 24.4%、LOHF が 11.5% [15]、2004~2009 年はそれぞれ 48.7%、24.4%、13.0% であったのに対して [16]、2010~2015 年の肝炎症例ではそれぞれ 33.0%、26.9%、2.8% [11] であり、急性型と LOHF で低下する傾向が見られた。そして 2016~21 年はそれぞれ 37.1%、23.1%、15.0% で、変化はなかった。非昏睡型に関しては、内科治療による救命率が 2010~2015 年が 88.0% [11]、2016~21 年が 88.3% と同様であった。

成因別に内科治療による救命率を見ると、糞口感染例は A 型の 89.0%、E 型の 82.9% が非昏睡型で、内科治療によって前者は 100%、後者は 97.0% が救命された。A 型の死亡例は急性型 2 例、亜急性型 1 例であった。一方、E 型の死亡例は非昏睡型、LOHF が各 1 例、急性型 2 例、亜急性型 3 例であり、その他に非昏睡型の 1 例で肝移植が実施されて救命された。以上のように 2016~21 年の A 型症例は予後が良好であった。一方、2015 年までは A 型症例が高齢化し、合併症を併発して、救命率が低下していた [11, 20]。A 型症例で予後が向上している原因は、今後の症例でも検討する必要がある。

B 型は急性感染例では非昏睡型では 1 例を除き全例が内科治療で救命されていた。しかし、急性型は 47 例中 18 例が死亡し、15

例が移植されており、亜急性型は 5 例中 1 例が死亡し、2 例で移植が行われていた。一方、キャリア例は非昏睡型 32 例中 23 例が救命されたが、昏睡例は亜急性型の 2 例が保存的に、また急性型の 1 例と亜急性型の 2 例が肝移植で救命されたが、その他は内科治療で死亡していた。B 型は昏睡型の救命率が低く、特にキャリア例の予後が、免疫抑制・化学療法などの誘因の有無に関わらず不良であることは、2010~15 年の症例と同様であった [11]。

薬物性 (肝炎)、自己免疫性と成因不明例は、内科治療による救命率が、非昏睡型は 85.2%、91.5%、83.6% で何れも高率であったが、急性型はそれぞれ 38.2%、30.0%、44.2%、亜急性型はそれぞれ 12.0%、33.3%、18.4% で低率であったが、これら数値は自己免疫性と成因不明では 2010~15 年の症例とほぼ同等だったが、薬物性では低下していた [11]。

肝炎以外の症例は、2016~21 年も循環不全による症例は最も多かった。その他の成因では肝切除後ないし肝移植後肝不全が計 8 例ほど登録されていたことが注目される。また、救命率は肝炎症例よりも低率であることが 2010~15 年の症例で明らかであったが [11]、2016~21 年は非昏睡型が 71.5%、急性型が 37.0%、亜急性型が 43.5%、LOHF 33.3% で、亜急性と LOHF は肝炎と同等の成績であった。

#### D. 結 語

2016~21 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査によって、患者の高齢化、基礎疾患を有する症例の増加、B 型症例が減少する一方で、自己免疫性、薬物性および成因不明例が増加といった動向が確認された。また、B 型キャリア例に関しては、既往感染のみならず HBs 抗原陽性キャリアの再活性化例も減少しているが、根絶はできておらず、昏睡型の予後不良であることが確認された。これらの動向に関しては、2022 年以降の症例で、検証する必要がある。また、代謝性特異体質により肝障害を起こす薬物に起因する症例を非肝炎として再分類した。

#### E. 参考文献

1. 持田 智, *et al.* 肝臓 52: 393-398, 2011.

2. Mochida S, *et al.* *Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
  3. 持田 智, *et al.* *肝臓* 2014; 55: 132-135.
  4. Mochida S, *et al.* *Hepatol Res* 2014; 44: 365-367.
  5. 持田 智, *et al.* *肝臓* 2015; 56: 453-460.
  6. Mochida S, *et al.* *Hepatol Res* 2016; 46: 369-371.
  7. Sugawara K, *et al.* *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.
  8. 持田 智. *日本消化器病学会雑誌* 2015; 112: 813-821.
  9. Mochida S, *et al.* *J Gastroenterol* 2016; 51: 999-101.
  10. 持田 智. *日本内科学会雑誌* 2016; 105: 1463-1471.
  11. Nakao M, *et al.* *J Gastroenterol* 2018 June; 53: 752-769.
  12. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2016 年): 平成 29 年度全国調査」. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 29 年度報告書.
  13. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2017 年): 平成 30 年度全国調査」. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 30 年度報告書.
  14. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2018 年): 令和元年度全国調査」. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」令和元年度報告書.
  15. 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 2 年度報告書.
  16. 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.
  17. 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 (2021 年): 令和 4 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 4 年度報告書.
  18. Fujiwara K, *et al.* *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
  19. Oketani M, *et al.* *Hepatol Res* 43: 97-105, 2013.
  20. Nakao M, *et al.* *Hepatol Res* 2019; 49 (8): 844-853.
- F. 研究発表**
1. 論文発表
- Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, **Mochida S**, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: analysis of the liver transplant registry in Japan. *Hepatol Res* 2017; 47: 1155-1164.
- Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Yomiya T, Ido A, Sakaida I, Yoskosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, **Mochida S**. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol* 2018; 53 (6): 752-769.
- Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, **Mochida S**. Deteriorated outcome of

recent patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure caused by infection with hepatitis A virus: A subanalysis of patients seen between 1998 and 2015 and enrolled in nationwide surveys in Japan. *Hepatol Res* 2019; 49 (8): 844-853.

Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, **Mochida S**, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ. A novel model to predict 1-month risk of transplant or death in hepatitis A-related acute liver failure. *Hepatology* 2019; 70: 621-629.

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 pre-transplant 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.

Kumagai K, Mawatari S, Moriuchi A, Oda KI, Takikawa Y, Kato **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* 2022; 53 (2): 160-171.

#### 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

表1. 急性肝不全, LOHFの背景因子 (2016-21年: 1,404例)

肝 炎 1,117例	非昏睡型 (n=666)	急性型 (n=220)	亜急性型 (n=206)	LOHF (n=25)
男:女 (%)	348:318 (47.7)	123:97 (44.1)	97:109 (52.9)	11:14 (56.0)
年齢:平均±SD	51.6 ± 19.3 <sup>&amp;</sup>	52.2 ± 22.7 <sup>&amp;</sup>	52.9 ± 18.8 <sup>&amp;</sup>	62.0 ± 12.5
B型キャリア (%)	36 ( 5.4)	14 ( 6.4)	18 ( 9.7)	3 (12.0)
基礎疾患 <sup>a</sup> (%)	377 (56.6)	117 (53.2)	110 (53.4)	18 (72.0)
薬物歴 (%)	399 (59.9)	131 (59.5)	131 (63.6)	17 (68.0)

肝炎以外 287例	非昏睡型 (n=158)	急性型 (n=100)	亜急性型 (n=23)	LOHF (n=6)
男:女 (%)	88:70 (44.3)	51:49 (49.0)	12:11 (47.8)	4:2 (33.3)
年齢:平均±SD	54.0 ± 21.9	51.2 ± 27.1	45.7 ± 23.6	47.3 ± 10.7
B型キャリア (%)	2 ( 1.3)	2 ( 2.0)	0 ( 0 )	0 ( 0 )
基礎疾患 <sup>a</sup> (%)	119 (75.3)	78 (78.0)	16 (69.6)	4 (66.7)
薬物歴 (%)	105 (66.5)	65 (65.0)	15 (65.2)	3 (50.0)

<sup>a</sup>HBV carrierを含まない:生活習慣病,悪性疾患,精神疾患など  
<sup>&</sup>p<0.01 vs LOHF by ANOVA.

表2. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における画像診断 (2016-21年: 1,117例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝 炎			
	非昏睡型 n=666	急性型 n=220	亜急性型 n=206	LOHF n=25
全症例	15.9 (103/649)	50.5 (102/202)	67.7 (134/198)	95.8 (23/24)
救命例	11.6 (65/561)	17.7 (11/ 62)	40.0 (12/ 30)	66.7 ( 2/ 3)
死亡例	34.7 (25/ 72)	61.5 (56/ 91)	65.3 (64/ 98)	100 (17/17)
移植例	81.3 (13/16)	71.4 (35/ 49)	82.9 (58/ 70)	100 ( 4/ 4)

表3. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2016~21年: 1,404例)

	肝 炎				肝炎以外 n=287
	非昏睡型 n=666	急性型 n=220	亜急性型 n=206	LOHF n=25	
感 染	13.8 (92/666)	34.1 (75/220)	31.6 (65/206)	50.0 (12/25)	38.7 (111/287)
脳浮腫	0.3 ( 2/666)	11.8 (26/220)	10.2 (21/206)	0 ( 0/25)	5.6 (16/287)
消化管出血	2.3 (15/666)	10.0 (22/220)	9.2 (19/206)	16.0 ( 4/25)	15.0 (43/287)
腎不全	12.3 (82/666)	41.8 (92/220)	29.1 (60/206)	48.0 (12/25)	46.0 (132/287)
DIC	8.4 (56/666)	33.6 (74/220)	27.2 (56/206)	24.0 ( 6/25)	42.2 (121/287)
心不全	2.4 (16/666)	4.1 ( 9/220)	3.9 ( 8/206)	0 ( 0/25)	27.2 (78/287)

表4. 急性肝不全, LOHFにおける合併数と内科治療による救命率 (2016~21年: 1,404例)

* (%)	肝 炎								肝炎以外 n=287	
	非昏睡型 n=666		急性型 n=220		亜急性型 n=206		LOHF n=25			
	症例数*	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	482 (72.4)	97.9 (462/473)	69 (31.4)	62.5 (30/48)	71 (34.5)	60.6 (20/33)	4 (16.0)	50.0 ( 1/ 2)	68 (23.7)	83.1 (49/59)
1	130 (19.5)	76.4 ( 94/123)	51 (23.2)	47.4 (18/38)	75 (36.4)	17.6 ( 9/51)	12 (48.0)	11.1 ( 1/ 9)	65 (22.6)	56.1 (32/57)
2	36 ( 5.4)	36.1 ( 13/ 36)	63 (28.6)	27.5 (14/51)	35 (17.0)	3.6 ( 1/28)	7 (28.0)	14.3 ( 1/ 7)	72 (25.1)	47.1 (33/70)
3	11 ( 1.7)	37.5 ( 3/ 10)	27 (12.3)	4.0 ( 1/25)	18 ( 8.7)	6.7 ( 1/15)	2 ( 8.0)	0 ( 0/ 2)	44 (15.3)	40.9 (18/44)
4以上	7 ( 1.1)	14.3 ( 1/ 7)	10 ( 4.5)	0 ( 0/ 8)	7 ( 3.4)	0 ( 0/ 7)	0 ( 0 )	-	38 (13.2)	36.8 (14/38)

表5. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における治療 (2016~21年: 1,404例)

	非昏睡型 n=666	急性型 n=220	亜急性型 n=206	LOHF n=25
副腎皮質ステロイド	67.6 (450/666)	66.8 (147/220)	76.7 (158/206)	84.0 ( 21/ 25)
GI療法	0.9 ( 6/666)	2.3 ( 5/220)	5.3 ( 11/206)	0 ( 0/ 25)
特殊組成アミノ酸	3.9 ( 26/666)	10.0 ( 22/220)	12.6 ( 26/206)	16.0 ( 4/ 25)
血漿交換	13.7 ( 91/666)	70.9 (156/220)	69.9 (144/206)	48.0 ( 12/ 25)
血液濾過透析	7.8 ( 52/666)	75.5 (166/220)	74.3 (153/206)	64.0 ( 14/ 25)
プロスタグランジン	0.3 ( 2/666)	0 ( 0/220)	0 ( 0/206)	0 ( 0/ 25)
インターフェロン	0.9 ( 6/666)	2.3 ( 5/220)	1.9 ( 4/206)	4.0 ( 1/ 25)
サイクロスポリン	1.7 ( 11/666)	0.9 ( 2/220)	0.5 ( 1/206)	0 ( 0/ 25)
核酸アナログ	14.0 ( 93/666)	26.4 ( 58/220)	12.1 ( 25/206)	12.0 ( 3/ 25)
抗凝固療法	15.2 (101/666)	23.2 ( 51/220)	26.7 ( 55/206)	16.0 ( 4/ 25)
肝移植	2.6 ( 17/666)	22.7 ( 50/220)	35.0 ( 72/206)	20.0 ( 5/ 25)
脳死症例	3	19	34	3

表6. 急性肝不全, LOHFの予後 (2016~21年: 1,404例)

肝 炎 1,117例	非昏睡型 (n=666)	急性型 (n=220)	亜急性型 (n=206)	LOHF (n=25)
内科治療: n=973	88.3 (573/649)	37.1 (63/170)	23.1 (31/134)	15.0 (3/20)
肝移植: n=144	94.1 (16/17)	86.0 (43/50)	88.9 (64/72)	100 (5/5)
全 体	88.4 (589/666)	48.6 (107/220)	46.1 (95/206)	32.0 (8/25)
肝炎以外 287例	非昏睡型 (n=158)	急性型 (n=100)	亜急性型 (n=23)	LOHF (n=6)
内科治療: n=268	71.2 (109/153)	35.4 (34/96)	20.0 (3/15)	0 (0/4)
肝移植: n=19	80.0 (4/5)	75.0 (3/4)	87.5 (7/8)	100 (2/2)
全 体	71.5 (113/158)	37.0 (37/100)	43.5 (10/23)	33.3 (2/6)

表7. 急性肝不全, LOHFの成因と内科的治療による救命率 (2016~21年: 肝移植非実施 1,241例)

	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
ウイルス性	93.9 (214/228)	32.8 (21/64)	25.0 ( 7/28)	0 ( 0/ 4)
A 型	100 ( 81/ 81)	71.4 ( 5/ 7)	66.7 ( 2/ 3)	-
B 型	89.7 ( 87/ 97)	29.8 (14/47)	25.0 ( 5/20)	0 ( 0/ 3)
急性感染	98.4 ( 63/ 64)	43.8 (14/32)	66.7 ( 2/ 3)	-
Carrier	71.0 ( 22/ 31)	0 ( 0/15)	12.5 ( 2/16)	0 ( 0/ 3)
薬物性	85.2 (104/122)	38.2 (13/34)	12.0 ( 3/25)	0 ( 0/ 4)
自己免疫性	91.5 (130/142)	30.0 ( 3/10)	33.3 (13/39)	25.0 ( 2/ 8)
成因不明	83.6 (117/140)	44.2 (23/52)	18.4 ( 7/38)	33.3 ( 1/ 3)
肝炎以外	71.2 (109/153)	35.4 (34/96)	20.0 ( 3/15)	0 ( 0/ 4)

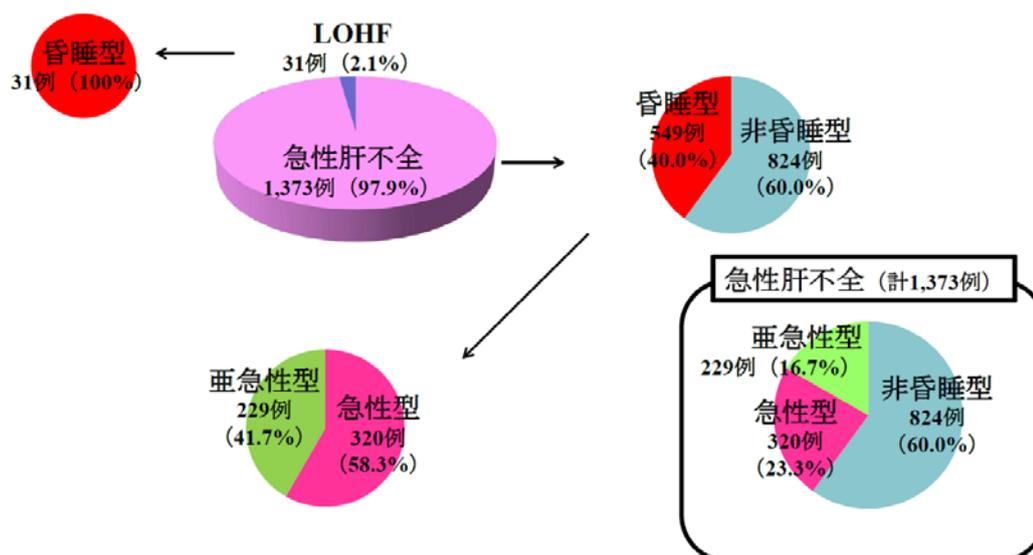


図1. わが国の急性肝不全, LOHF : 昏睡の有無 (2016~21年: 1,404例)

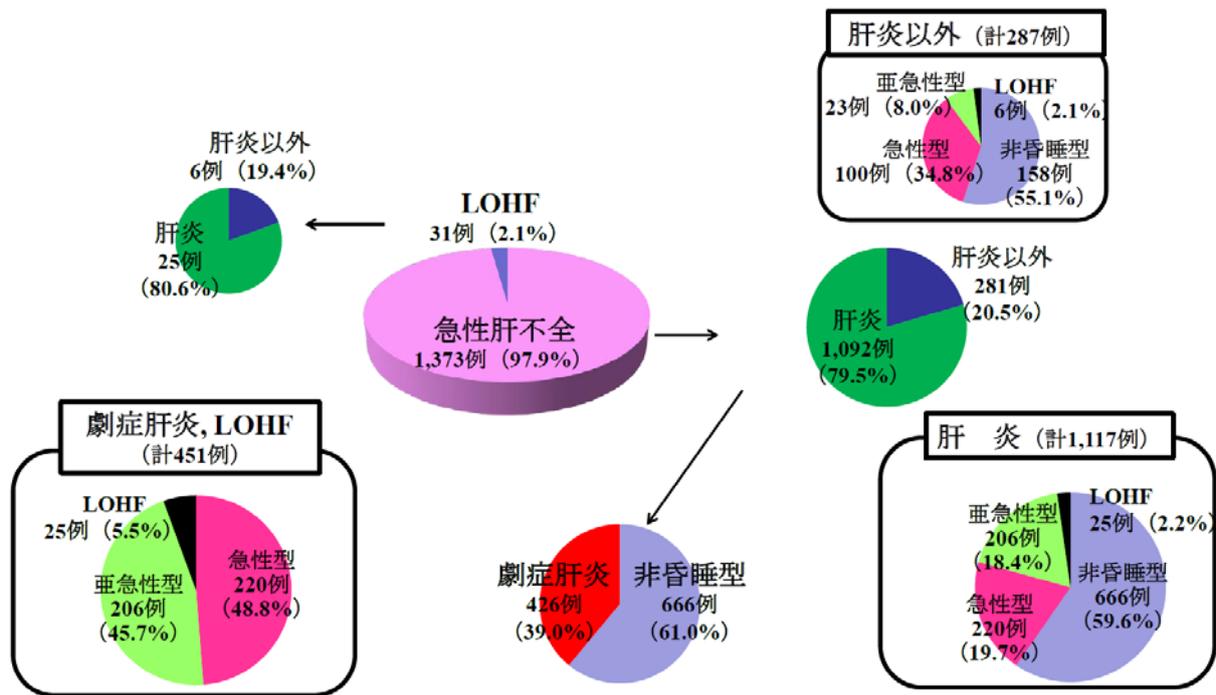


図2. わが国の急性肝不全, LOHF : 肝炎の有無 (2016~21年: 1,404例)

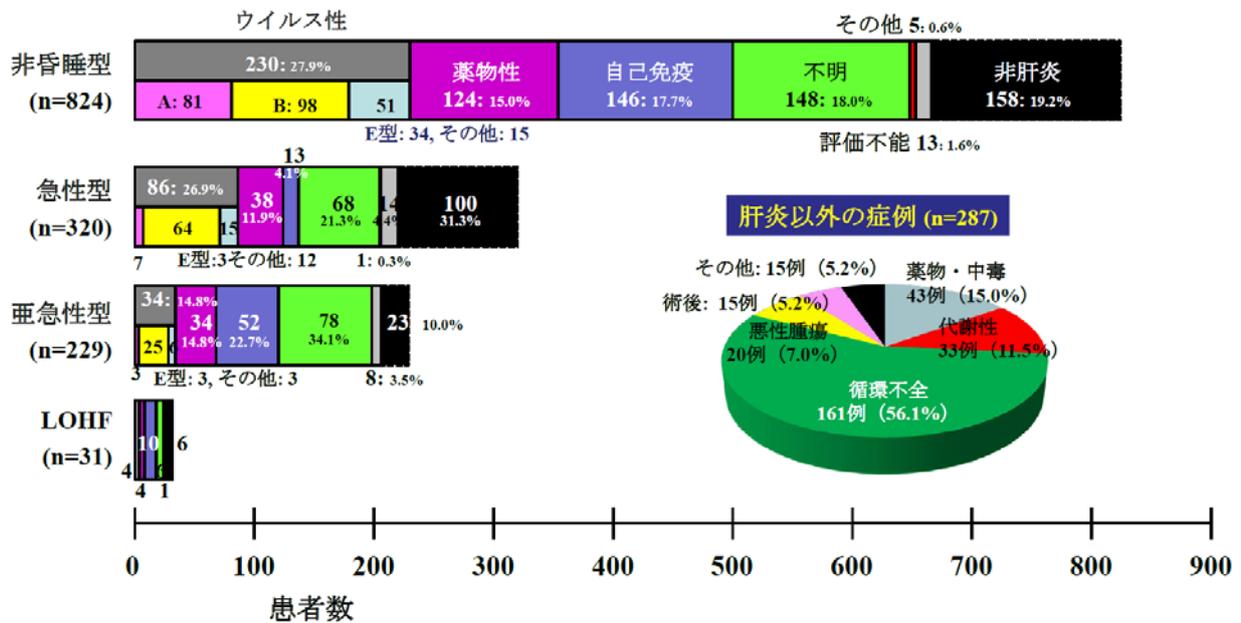


図3. わが国の急性肝不全, LOHF : 全症例での成因 (2016~21年: 1,404例)

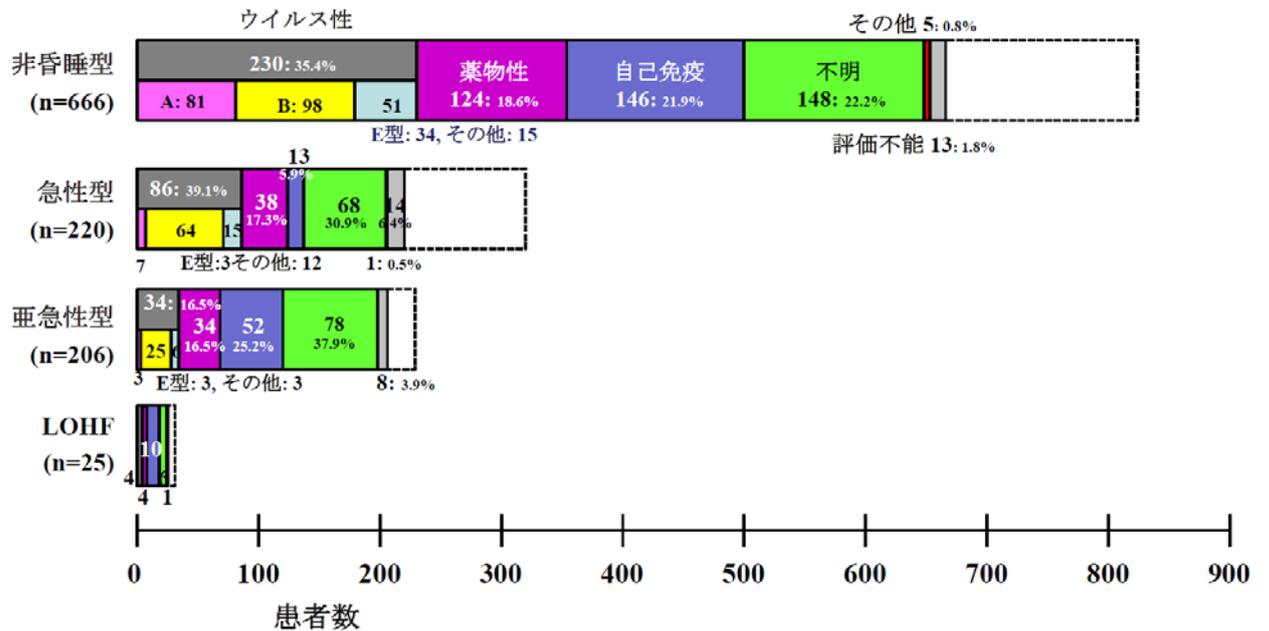


図4. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎症例での成因 (2016~21年: 1,117例)

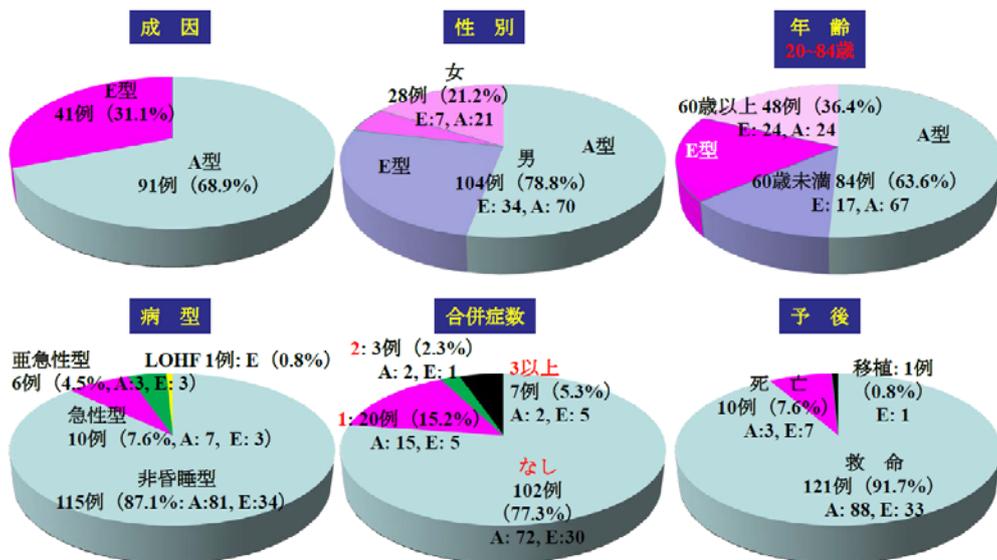


図5. 糞口感染による肝炎症例 (A, E型) の特徴 (2016~21年: 132例)

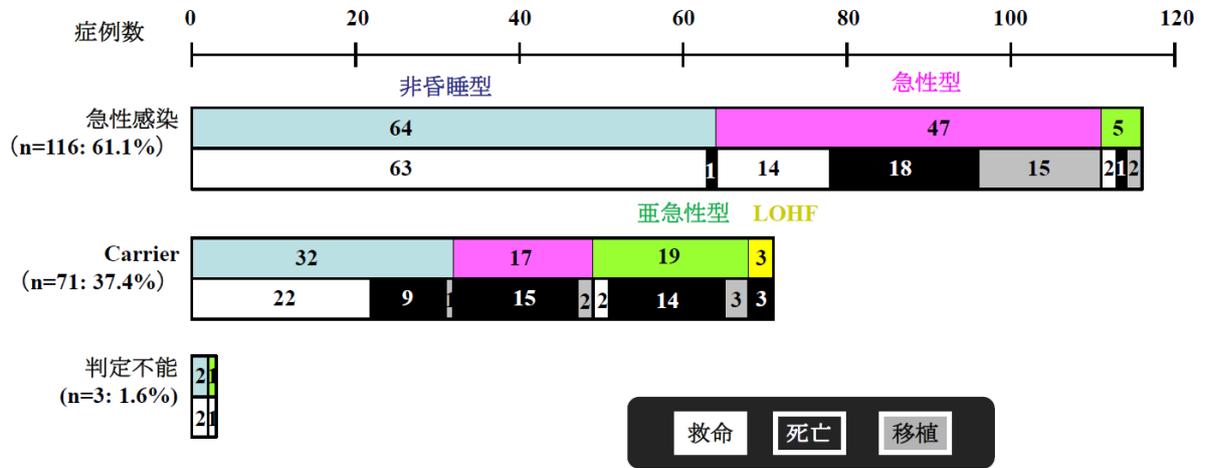


図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2016~21年: 190例)

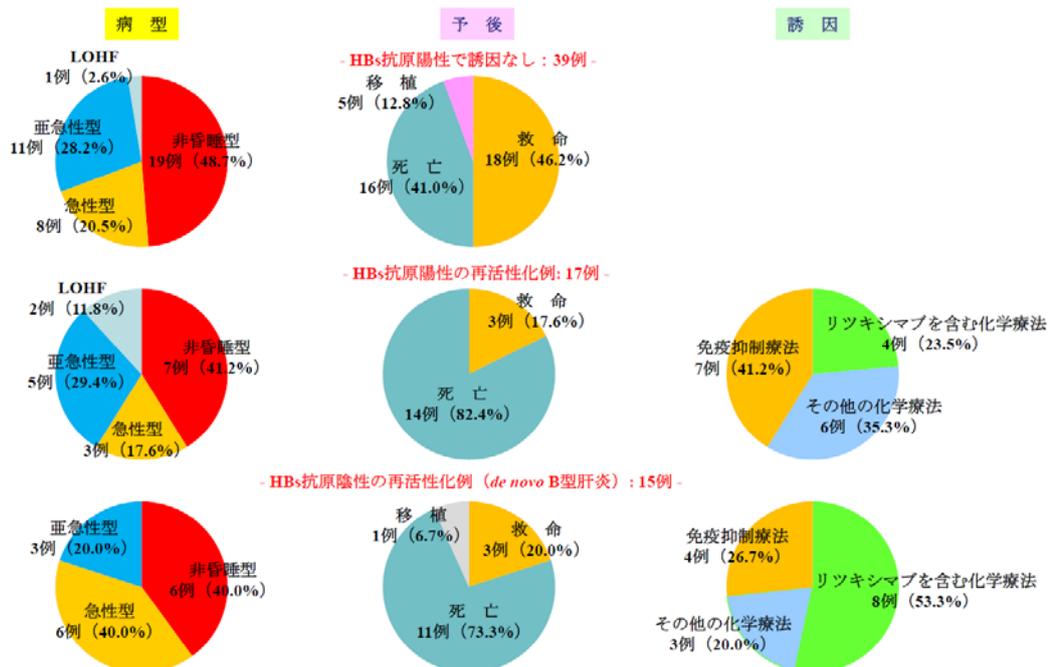


図7. 急性肝不全, LOHFにおけるHBVキャリア例 (2016~21年: 71例)

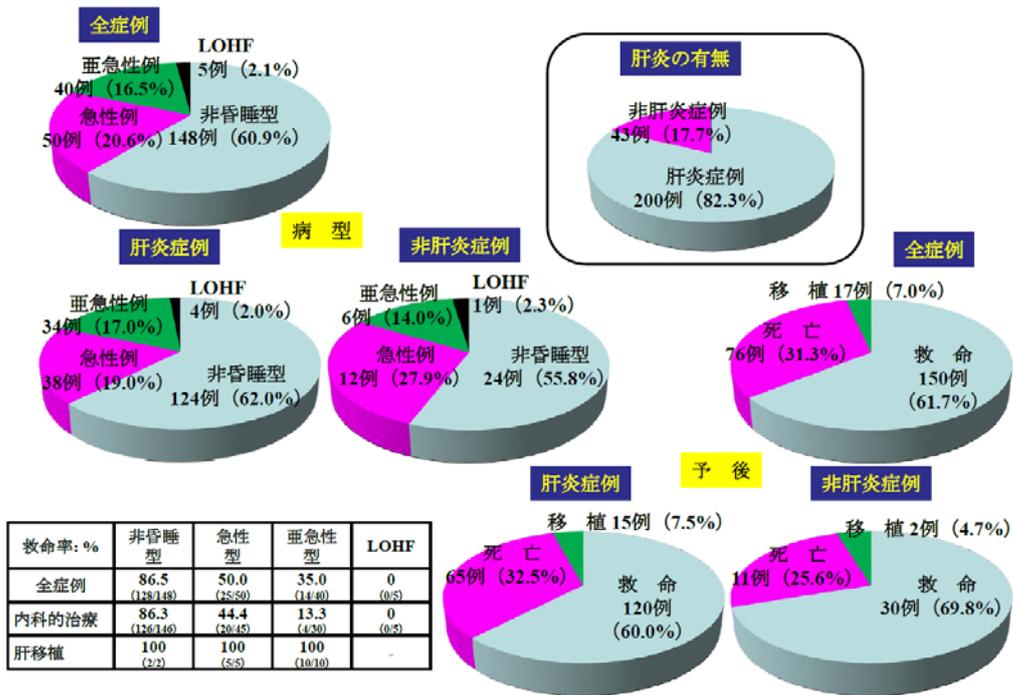


図8. 急性肝不全, LOHFにおける薬物性症例 (2016~21年: 243例)

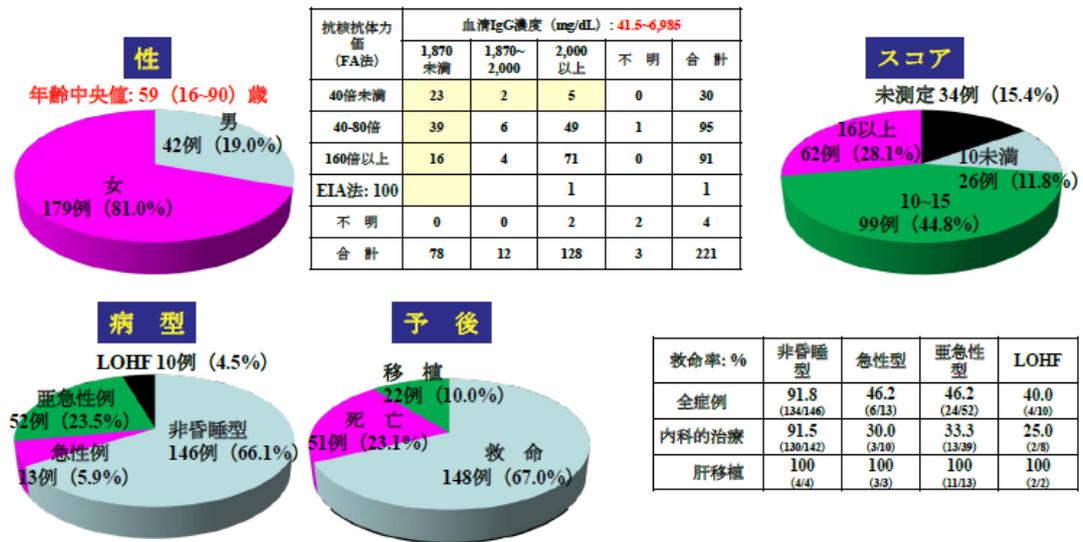


図9. 急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2016~21年: 221例)

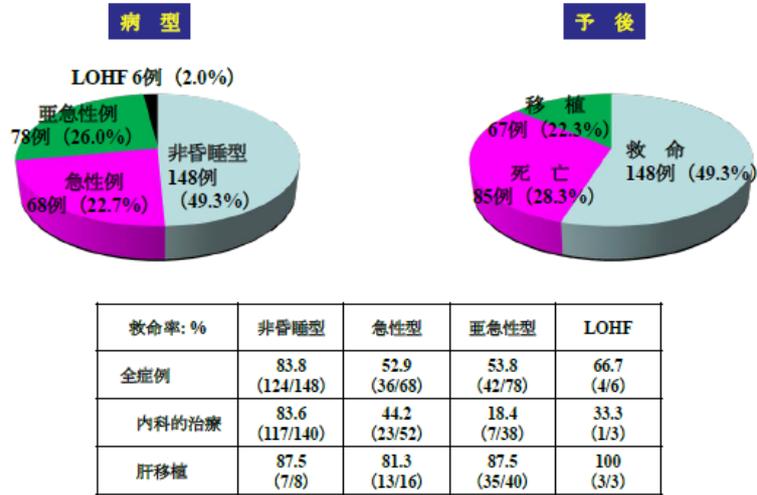


図10. 急性肝不全, LOHFにおける成因不明例 (2016~21年: 300例)

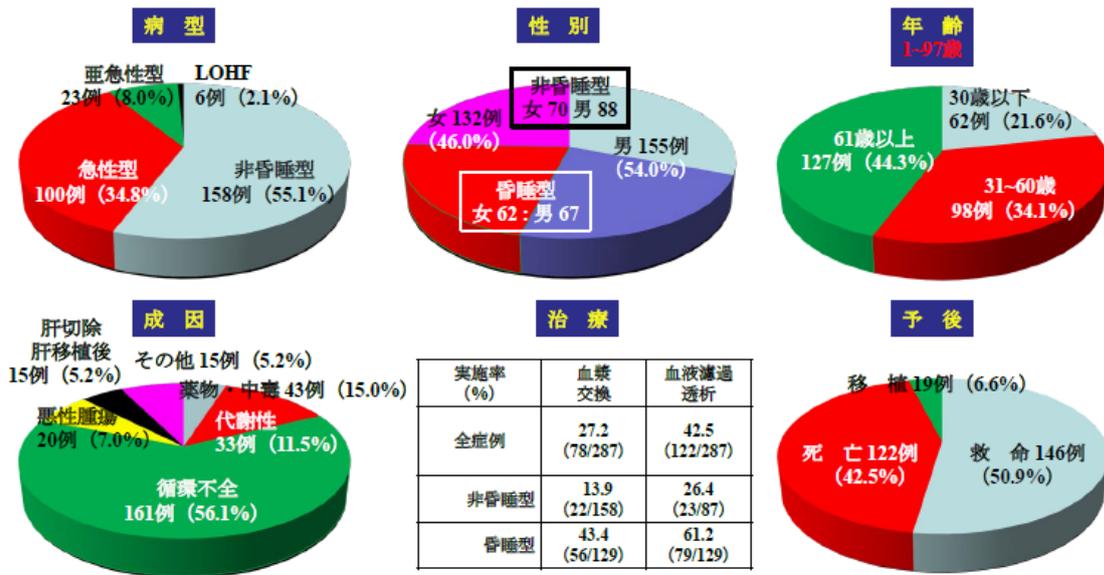


図11. 肝炎以外の急性肝不全, LOHF (2016~21年: 287例)

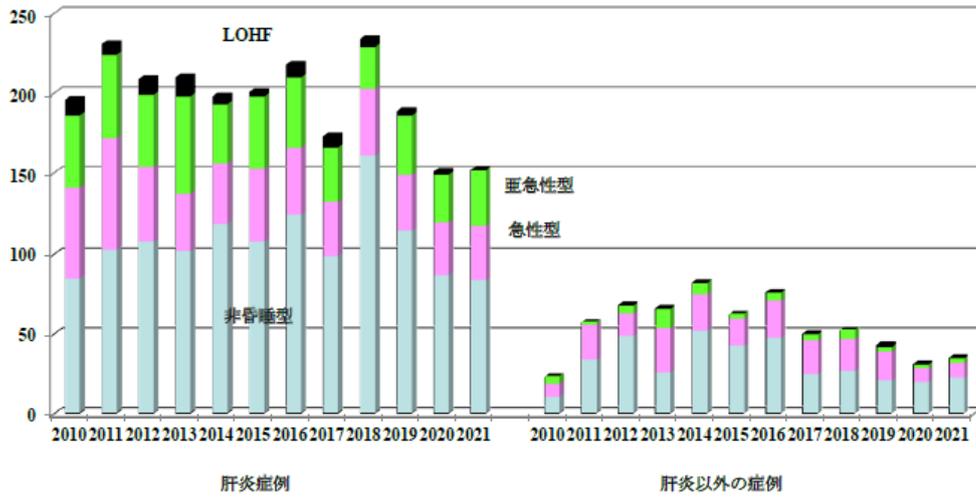


図12. 急性肝不全, LOHFの登録患者数 (2010-2021年: 3,007例)

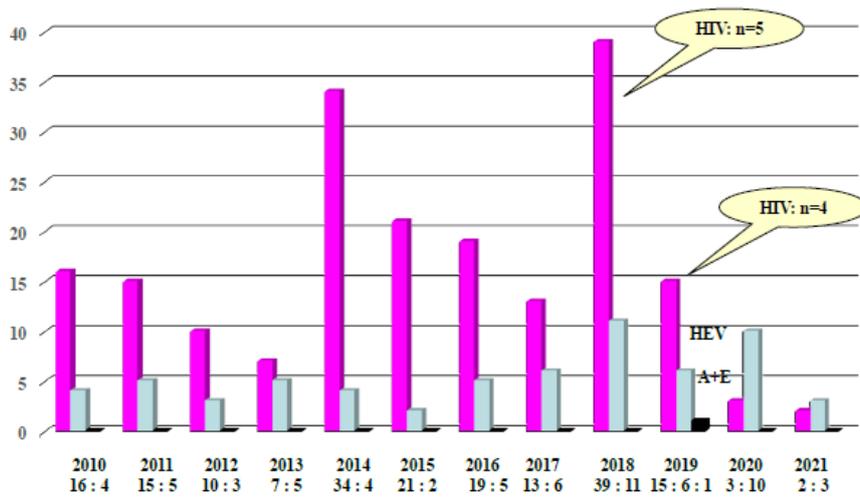


図13. 糞口感染症例の年次推移 (2010-21年: 259例, A型: 194例, E型: 64例, A型+E型: 1例)

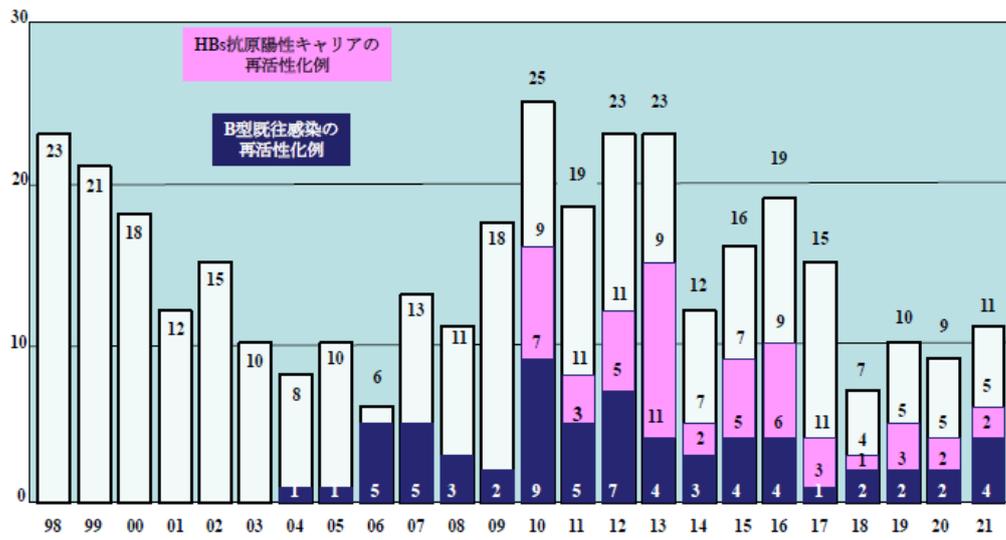


図14. 急性肝不全, LOHFにおけるHBVキャリア例 (1998~2021年: 計343例) - 2010年以降は非慢性型も含む -

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

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2017~21 年)

研究分担者	持田 智	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	教授
同	井戸 章雄	鹿児島大学	消化器疾患・生活習慣病	教授
研究協力者	安部 隆三	大分大学	救急医学講座	教授
同	井上 和明	国際福祉大学	消化器内科	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	柿坂 啓介	岩手医科大学	消化器内科肝臓内科	講師
同	笠原 群生	国立成育医療研究センター		病院長
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	清水 雅仁	岐阜大学	第一内科	教授
同	高見 太郎	山口大学	消化器病態内科	教授
同	寺井 崇二	新潟大学	消化器内科学分野	教授
同	中山 伸朗	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	准教授
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**：2018年に発表した我が国における Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準に準拠して、2017~21年に発症した症例の全国調査を実施した。同診断基準では INR 1.5 以上かつ総ビリルビン濃度 5.0 mg/dL 以上を肝不全の基準としているが、この何れかを満たす症例（拡大例）や急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが明確でない症例（疑診例）も関連病態として集計した。その結果、ACLF 328 例、拡大 305 例、疑診 177 例、拡大疑診 63 例の計 873 例が登録された。肝硬変の成因は、アルコール性が ACLF は 60.7%、拡大例は 43.3%、疑診例は 73.4%、拡大疑診例は 68.3%であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が ACLF は 41.5%、疑診例は 55.4%、拡大疑診例 39.7%で最も多かったが、拡大例は 20.0%と少なく、消化管出血が 23.9%で最も多かった。内科的治療によって 90 日後の時点で救命されたのは、ACLF 53.4%、疑診例 55.4%、拡大例 74.8%、拡大疑診例 84.1%で、肝移植が実施されたのは、それぞれ 2.4%、0.3%、4.5%、0%だった。わが国の ACLF では重症アルコール性肝炎が多いことが確認され、診断時の重症度は grade-0 の比率が半数以上を占め、肝移植の実施率は依然として低率だった。予後予測モデルの構築と診療体系の確立が、今後の課題である。

共同研究者 植村 隼人 埼玉医科大学  
消化器内科・肝臓内科 助教

#### A. 研究目的

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

EASL) と米国肝臓学会 (the American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) が共同で EASL-AASLD consensus definition を発表し [1]、これを準拠して EASL の慢性肝不全 (chronic liver failure: Clif) 委員会が、大規模な前向き研究である CANONIC study を実施し、その結果を基に ACLF の診断基準を提案した [2]。一方、アジア太平洋肝臓学会 (the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: APASL) と中国医学会 (Chinese Medical Association: CMA) は、それぞれ ACLF の

診断基準を発表している [3-5]。そこで、厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の劇症肝炎分科は、平成 27 年度にワーキンググループを立ち上げて、海外から発表された ACLF の診断基準を満たす症例の実態を調査することにした。9 施設から 112 例が登録され [6]、これを基に我が国における ACLF の診断基準と重症度分類を作成した [7, 8]。この新たな診断基準に準拠して、我が国における ACLF の全国調査を 2018 年度に開始し、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、2020~21 年の発症例の全国調査を実施したところ、372 例が追加され [12, 13]、5 年間の登録症例は計 873 例となった。これら症例の臨床像を解析した。

## B. 方法

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、役員が所属する 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、2017 年 1 月~2021 年 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

873 例の内訳は、ACLF は 328 例、拡大例は 305 例、疑診例は 177 例、疑診拡大例は 63 例であった。各症例の背景を表 1 に示す。何れも男が女よりも多く、平均年齢は ACLF が最小 (56.9 歳)、拡大例が最大 (62.6 歳) であった。肝癌の併発ないし既往は、ACLF、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 はアルコール性が 60.7%、アルコール+ウイルス性が 5.8%、ウイルス性が 11.0%、その他が 22.6%であった (図 1a)。拡大例はアルコール性が 43.3%であったが、アルコール+ウイルス性が 6.2%で、アルコールが原因の症例が半数を占めた。疑診例と疑診拡大例もアルコール性がそれぞれ 73.4%と 68.3%で最も多かった。何れの群も NASH などその他の成因は少なかった。

一方、急性増悪要因は、ACLF でアルコール多飲は 41.5%、感染症は 20.1%、消化管出血が 9.1%、原疾患の増悪が 7.0%、そ

の他が 23.3%であった (図 1b)。拡大例はアルコール多飲が 20.0%で少なかったが、疑診例は 65.0%、疑診拡大例は 39.7%と高率であった。拡大例では消化管出血が 23.9%と多く、疑診拡大例でも 28.6%とアルコール多飲に次いで多かった。

診断から 90 日後の予後は、確診例は救命が 53.4%、死亡が 47.7%、肝移植が 2.4%であった (図 1c)。救命例の比率は、疑診例が 55.4%と次いで低く、拡大例が 74.8%、疑診拡大例が 84.1%と、これらは予後が良好であった。なお、重症度との関連は、ACLF では grade-0, 1, 2, 3 がそれぞれ 222 例 (67.7%), 39 例 (11.9%), 47 例 (14.3%), 20 例 (6.1%) で、内科的治療で救命されたのは 137 例 (61.7%), 24 例 (61.5%), 13 例 (27.7%), 1 例 (5.0%) であった。一方、拡大例はそれぞれ grade-0 が 245 例 (80.3%), grade-1 が 42 例 (13.8%), grade-2 が 14 例 (4.6%), grade-3 が 4 例 (1.3%) で、それぞれ 194 例 (79.2%), 25 例 (59.5%), 6 例 (42.9%), 3 例 (75.0%) が内科的治療で救命された。疑診例と疑診拡大例はそれぞれ 101 例 (57.1%) と 52 例 (82.5%) が grade-0 で、それぞれ 75 例 (74.3%) と 46 例 (88.5%) が内科的治療で救命された。肝移植は計 19 例で実施されたが、grade-0 の拡大例 1 例と grade -2 の ACLF 1 例を除くと全例が救命された。

#### D. 結語

わが国における ACLF の診断基準に準拠して、その関連病態の症例をも対象とした全国調査を実施し、2017~21 年に発症した 873 例が登録された。これらのうち ACLF は 328 例 (37.6%) で、2017~19 年の発症例と同様に重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多いことが確認された。予後予測モデルの構築と診療体系の確立が、今後の課題である。

#### F. 参考文献

1. Jalan R, *et al.* Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-1348.
2. Moreau R *et al.* Acute-on-chronic

liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426-37.

3. Sarin SK *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int*. 2014; 8: 453-71.
4. Zheng SJ *et al.* Prognostic value of M30/M65 for outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 2403-11.
5. Zhang Q *et al.* Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PLoS One*. 2015 18; 10: e0122158. doi: 10.1371/journal.pone.0122158. eCollection 2015.
6. Nakayama N, *et al.* A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 303-312.
7. 持田 智, *et al.* 我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準 (案). *肝臓* 2018; 59: 155-161.
8. Mochida S, *et al.* Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 219-224.
9. 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 (WG-1) 「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.
13. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (WG-1) 「我が国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) の実態 (2021年) : 令和4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4年度報告書.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H, **Mochida S**. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 303-312.

**Mochida S**, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 219-224.

**持田 智**, 中山伸朗, 井戸章雄, 井上和明, 玄田拓哉, 滝川康裕, 坂井田功, 寺井崇二, 横須賀収, 清水雅仁, 滝川 一. 我が国におけるAcute-On-Chronic Liver

Failure (ACLF) の診断基準 (案). *肝臓* 2018; 59: 155-161.

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

Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Imai Y, Tomiya T, Terai S, Yoshiji H, Genda T, Ido A, Inoue K, Kato N, Sakaida I, Shimizu M, Takikawa Y, Abe M, Abe R, Chayama K, Hasegawa K, Inui A, Kasahara M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H, **Mochida S**. Nationwide

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

**Mochida S**, 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* 2022 52 (5): 417-421.

**持田 智**, 中山 伸朗, 寺井 崇二, 吉治 仁志, 清水 雅仁, 井戸 章雄, 井上 和明, 玄田 拓哉, 滝川 康裕, 高見 太郎, 加藤 直也, 阿部 雅則, 安部 隆三, 乾 あやの, 大平 弘正, 笠原 群生, 茶山 一彰, 長谷川 潔, 田中 篤. 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.

表1. わが国におけるACLFとその関連病態の背景 (2017~21年 : 873例)

	ACLF n=328	拡大 n=305	疑診 n=177	疑診拡大 n=63
男 : 女	213 : 115 (35.1)	201 : 104 (34.1)	126 : 51 (28.8)	44 : 19 (30.2)
年齢 (平均±SD)	56.9 ± 15.0	62.6 ± 15.3	58.6 ± 14.0	58.0 ± 15.3
Child-Pughスコア : 5 (%)	57 (17.4)	42 (13.8)		
6	49 (14.9)	52 (17.0)		
7	68 (20.7)	51 (16.7)	不明	不明
8	66 (20.1)	66 (21.6)		
9	88 (26.8)	94 (30.8)		
肝 癌				
既往	61 (18.6)	84 (27.5)	5 ( 2.8)	8 (12.7)
合併例	34 (10.4)	64 (21.0)	4 ( 2.3)	4 ( 6.3)
0	222 (67.7)	245 (80.3)	101 (57.1)	52 (82.5)
Grading				
1	39 (11.9)	42 (13.8)	21 (11.9)	7 (11.1)
2	47 (14.3)	14 ( 4.6)	31 (17.5)	3 ( 4.8)
3	20 ( 6.1)	4 ( 1.3)	24 (13.6)	1 ( 1.6)

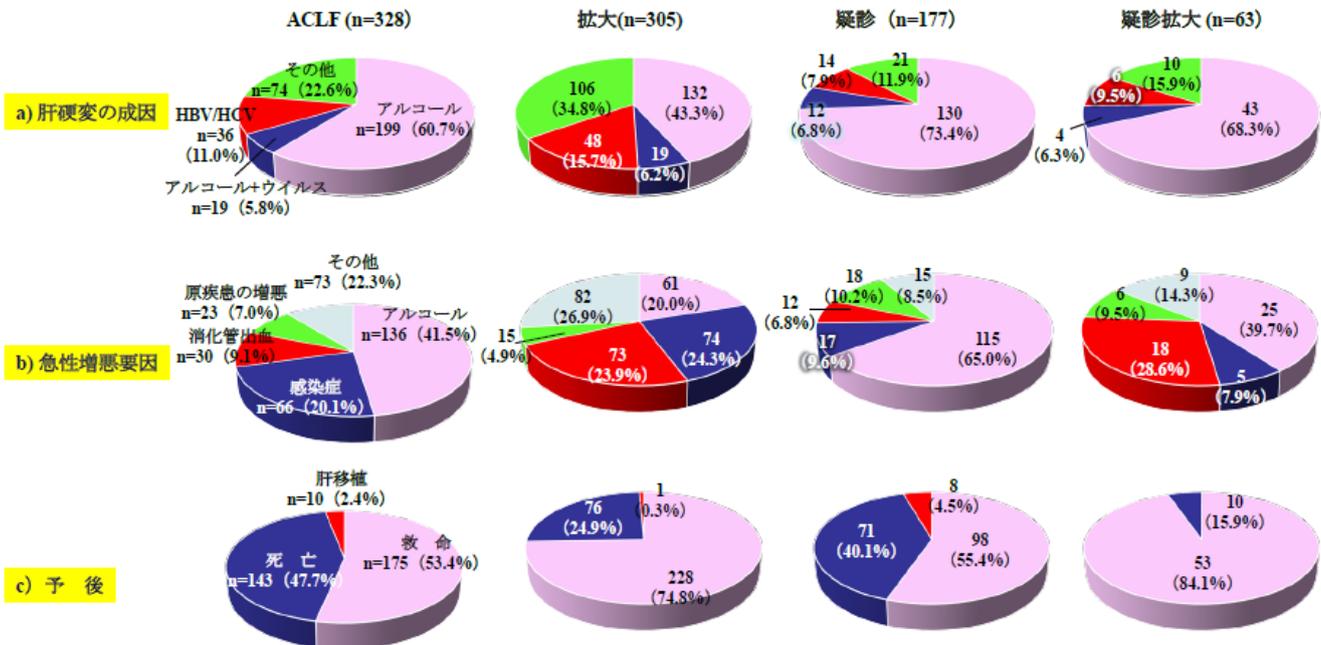


図1. わが国のACLFとその関連病態の臨床像 (2017~21年 : 873例)

a) 肝硬変の成因, b) 急性増悪要因, c) 90日後の予後

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

急性肝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：我々は以前より急性肝障害症例における早期の PT-INR が予後予測に有用であり、その予後は PT-INR 1.3 をカットオフとして判別できることを報告してきた。今回、多施設共同研究において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。PT-INR を最初に測定した日を Day 1 とし、Day 1 および Day 8 時点で PT-INR は独立した予後因子で高い予後予測能を有していた。PT-INR 1.3 以上、未満の 2 群で無移植生存率を比較すると、Day 1 時点で PT-INR 1.3 以上の症例は無移植生存率が有意に低く、Day 8 時点で PT-INR 1.3 未満の症例は無移植生存率が 100%であった。以上のことから急性肝障害症例において早期の 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が明らかとなった。

共同研究者	高見 太郎 先生
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
持田 智 先生	熊谷 公太郎 先生
岩手医科大学消化器内科・肝臓内科	A. 研究目的
柿坂 啓介 先生	急性肝不全は予後不良な疾患であり、内
千葉大学大学院消化器・腎臓内科学	科的治療のみでは救命率は低く、肝移植を
加藤 直也 先生	必要とする場合が多い。本邦においては、
千葉大学附属病院救急科・集中治療部	欧米に比し、脳死ドナー不足の観点から生
安部 隆三 先生	体肝移植が多く移植に至らないケースも存
国際医療福祉大学成田病院消化器内科	在する。急性肝不全の予後改善を目指すべ
井上 和明 先生	く、新規の治療薬開発は急務と考える。
新潟大学大学院消化器内科学分野	一方で、急性肝不全を含めた急性肝障害
寺井 崇二 先生	に対する早期の治療介入指標や予後改善指
順天堂大学附属静岡病院 消化器内科	標はない。急性肝不全の定義である PT-INR
玄田 拓哉 先生	1.5 以上を呈した時点を治療介入のタイミ
岐阜大学大学院消化器病態学・血液病態学	ングとすると、ステロイド治療は予後を改
清水 雅仁 先生	善しなかったと報告されている。以上のこ
山口大学大学院 消化器病態内科学	とを踏まえると、PT-INR 1.5 以上となった

時点での治療介入は遅い可能性があり、より早期の治療介入が望ましいと考えられる。また治療介入後の予後改善に関しても長期の観察期間が必要だが、早期に予後改善を予測可能なサロゲートマーカーを見出すことで早期に治療効果が評価可能となり、長期に観察する必要がなくなる。

我々は先行研究にて前急性肝不全状態である PT-INR 1.3 をカットオフとして予後予測が可能であり、その後の PT-INR が 1.3 未満となれば予後良好であることを報告した。そこで我々は、早期の PT-INR 1.3 をカットオフとして、急性肝不全を含めた急性肝障害症例の治療介入指標および予後改善指標となりう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 が未測定の症例は除外し、595 例で以下の検討を行った。595 例中、ウイルス性 211 例、自己免疫性肝炎（以下、AIH）124 例、薬物性肝障害（以下、DILI）122 例、成因不明（Indeterminate）121 例、虚血性肝障害 17 例含まれ、PT-INR を最初に測定した日を Day 1 とした（Figure 1）。

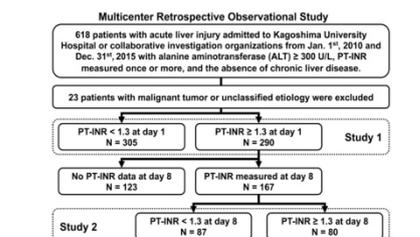


Figure 1. Study outline. This multicenter retrospective observational study screened a total of 618 patients. Day 1 was defined as the first day on which the prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) was measured during the observation period. In Studies 1 and 2, we assessed the transplant-free survival rates based on data for days 1 and 8 in patients with a PT-INR value  $\geq 1.3$  on day 1, respectively.

Study 1 : Day 1 時点の PT-INR の予後予測能評価（ROC 解析）および Day 1 時点で PT-INR 1.3 以上または 1.3 未満の 2 群間での予後評価（Kaplan-Meier 法）。

Study 2 : Day 1 時点で PT-INR 1.3 以上の症例で、Day 8 時点の PT-INR の予後予測能評価（ROC 解析）および Day 8 時点での PT-INR 1.3 以上または 1.3 未満の 2 群間での予後評価（Kaplan-Meier 法）。

## （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、個人の特徴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

Study 1 : まず年齢、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値で ROC 解析を行い、PT-INR が最も高い AUROC を示した（AUROC : 0.8918,  $p < 0.0001$ ）（Figure 2）。Day 1 時点で PT-INR 1.3 未満であった 305 例と 1.3 以上であった 290 例で無移植生存率を比較すると、PT-INR 1.3 以上の症例で有意に無移植生存率が低下した。さらに成因別の検討でも、AIH、DILI、HBV 初感染、HBV キャリア、成因不明のいずれにおいても PT-INR 1.3 以上の症例は有意に無移植生存率が低下した（Figure 3）。

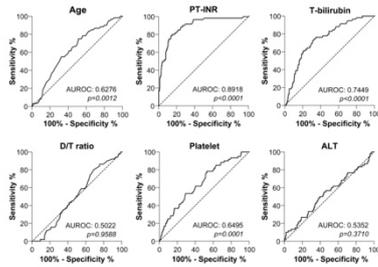


Figure 2. Prediction of prognosis in patients with acute liver injury analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves using age, prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), total bilirubin levels, direct bilirubin/total bilirubin (D/T) ratio, platelet count, and alanine aminotransferase (ALT) on day 1. The ROC curves for day 1 data were used to verify this. Areas under the ROC curves (AUROCs) and p values are shown in individual graphs.

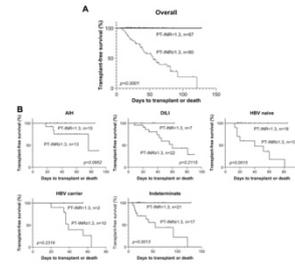


Figure 5. Cumulative rate of transplant-free survival in patients with acute liver injury, including acute liver failure, on day 8. (A) Kaplan-Meier method and log-rank test were used to compare survival rates between patients with a prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) value < 1.3 (n = 87) and those with a PT-INR value ≥ 1.3 (n = 80). (B) Transplant-free survival rates were compared based on etiology (autoimmune hepatitis [AIH], drug-induced liver injury [DILI], hepatitis B virus [HBV]-positive, HBV carrier, and indeterminate). p values are presented in individual graphs.

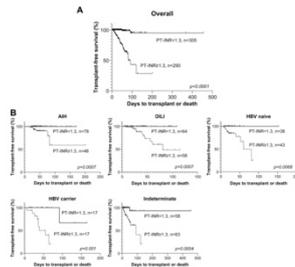


Figure 3. Cumulative rate of transplant-free survival in patients with acute liver injury (ALI), including acute liver failure (ALF), on day 1. (A) The Kaplan-Meier method and log-rank test were used to compare survival rates between patients with a prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) value < 1.3 (n = 369) and those with a PT-INR value ≥ 1.3 (n = 205). Only two patients with a PT-INR value < 1.3 died (causes: ALF, 1; pneumocystis pneumonia, 1). (B) Transplant-free survival rates were compared based on etiology (autoimmune hepatitis [AIH], drug-induced liver injury [DILI], hepatitis B virus [HBV]-positive, HBV carrier, and indeterminate). p values are presented in individual graphs.

Study 2 : Study 1 と同様に、年齢、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値で ROC 解析を行い、Day 8 時点でも PT-INR が最も高い AUROC を示した (AUROC : 0.9725,  $p < 0.0001$ ) (Figure 4)。Day 1 の PT-INR 1.3 以上の症例で、Day 8 時点で PT-INR が 1.3 以上のままであった症例は 80 例あり、Day 8 時点で PT-INR 1.3 未満に改善した 87 例に比し、有意に無移植生存率が低下した。一方で Day 8 時点で PT-INR 1.3 未満に改善した症例は全例生存していた (Figure 5)。

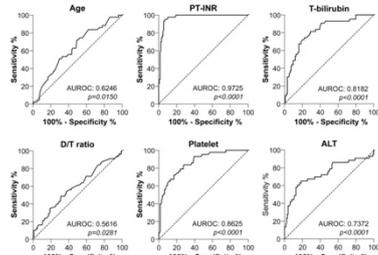


Figure 4. Prediction of prognosis analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve using age, prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), total bilirubin levels, direct bilirubin/total bilirubin (D/T) ratio, platelet count, and alanine aminotransferase (ALT) on day 8. ROC curves for day 8 data were used to verify this. The areas under the ROC curves (AUROCs) and p values are presented in individual graphs.

## D. 考察

我々が以前先行研究にて報告した PT-INR 1.3 をカットオフとして予後予測が可能であることを今回は多施設共同研究でさらに検証した。今回の検討でも PT-INR を最初に測定した時点である Day 1 の PT-INR を用いても、すでに 1.3 以上の症例は無移植生存率が有意に低下していた。また Day 1 時点で PT-INR が 1.3 以上の予後不良な症例の中で、1 週間後の Day 8 時点で PT-INR が 1.3 未満まで改善した症例は全例生存し、1.3 以上のままであった症例は無移植生存率が有意に低下した。以上のように、早期の PT-INR の変化を解析することで治療介入のタイミングおよび予後改善の予測が可能と考える。

ROC 解析では、PT-INR が最も AUROC が高く、優れた予後予測能を有していることが明らかとなった (Day 1: 0.8918, Day 8: 0.9725)。今年度の検討で、予後予測因子としてエビデンスのある MELD スコアの AUROC も比較したが、AUROC は同等であった (Day 1: 0.8961, Day 8: 0.946)。MELD スコアには PT-INR が含まれているが、総ビリルビン、クレアチニンとの複雑な計算式で構成されている。PT-INR のみで予後予測が可能となれば、簡便で、いつでも、どこでも、誰でも測定可能で、治療介入のタイミングや予後改善の指標としても非肝臓専門医の先生にも浸透しやすいと考える。

急性肝不全を含む急性肝障害症例におい

て、早期治療介入が非常に重要であり、ステロイドや抗ウイルス薬投与の一つの治療介入指標としてPT-INR 1.3が目安になり、また治療介入後の予後改善の指標としても1.3未満まで改善すれば予後良好であることを示すことができるデータと考えられる。

今回の解析結果は、急性肝障害、急性肝不全領域における今後の新規治療薬開発において、治療介入基準、予後改善基準として利用可能と考えられ、新規治療薬の開発促進につながる可能性があり、今後の医学の進歩に貢献する検討と考えられ、論文化し、Hepatology researchに掲載された。

#### E. 結論

急性肝障害症例において早期のPT-INRの変化は予後予測を可能にし、特に1.3をカットオフとし、治療介入指標として利用でき、また1週間後のPT-INR 1.3未満への改善は予後改善指標となり得る。

#### 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  
総合研究報告書

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内科・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、5) 国内・国外新規調査研究計画実行及び支援

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)

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 後ろ向き調査研究、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立ち上げ

⑥ 国際共同研究への参加

⑦ 国内調査研究への参加

(倫理面への配慮)

PBC前向き観察研究:東京女子医科大学IRBで承認済み。

C. 研究結果

① PBC 前向き調査 (小木曾智美)

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 田中班新規調査研究立ち上げ

日本肝移植学会に共同研究の申し入れを

し、協働で移植患者の調査をすることとなった。移植前の患者については広義の PCLD (ADPLD+ADPKD) を対象とし、ADPKD を研究対象疾患としている別の厚労省研究班へも申し入れをして調査を進めていく。(八木眞太郎)

#### ⑥多施設国際共同研究への参加

- ・国際生体肝移植学会プロジェクト  
急性肝不全とバッドキアリ症候群の調査研究 (執筆中)
- ・移植後早期機能不全に関する国際共同研究 (登録中)

#### ⑦国内調査研究

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

#### D. 考察

研究のみならず肝移植の臨床や移植行政において、内科と外科の連携をすすめることが重要である。具体的には、脳死移植適応ならびに選択基準策定への協力や、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, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Outcome of patients with acute liver failure awaiting liver transplantation in Japan. *Hepatol Res.* 2020 Oct;50(10):1186-1195. doi: 10.1111/hepr.13549. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32720378.
2. Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, Ohdan H, Yoshizawa A, Kokudo N, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H. Donor age ( $\geq 45$  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.
3. Sakamoto S, Akamatsu, Hasegawa K, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: A retrospective Japanese nationwide study. *Hepatology Research Hepatology Research* 2021:1-10 doi: 10.1111/hepr.13643
4. 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
5. 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.

6. 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
7. 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

1. 児玉和久, 江川裕人, 徳重克年 (パネルディスカッション 肝移植医療における内科・外科連携の現状と問題点) 原発性胆汁性胆管炎・原発性硬化性胆管炎の移植後の経過 第 56 回日本肝臓学会総会(大阪) 令和 2 年 8 月
2. 江川裕人 (ランチョンセミナー9 これらの移植医療と多職種連携のあり方) 臓器移植の現況とさらなる普及に向けて—多職種連携の重要性 第 23 回日本臨床救急医学会会・学術集会(Web 開催) 令和 2 年 8 月
3. 小木曾智美, 江川裕人, 徳重克年 (ワークショップ 1 肝移植の現状と課題) 原発性硬化性胆管炎・原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植治療と移植後経過 第 57 回日本肝臓学会総会(札幌) 令和 3 年 6 月
4. 江川裕人 (パネスディスカッション肝

移植医療—内科と外科の融合—) 肝移植医療—内科と外科の融合— 移植内科医育成 第 25 回日本肝臓学会大会・第 63 回日本消化器病学会大会・第 19 回日本消化器外科学会大会 (JDDW2021) (神戸) 令和 3 年 11 月

5. 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
6. 小木曾智美, 江川裕人, 徳重克年 (シンポジウム 3 PBC/PSC の肝移植) PBC の合併症と肝移植後経過 第 40 回日本肝移植学会学術集会(東京) 令和 4 年 7 月

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当しない
2. 実用新案登録  
該当しない
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 難治性疾患等政策研究事業  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
総合研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に対する肝移植における研究

研究分担者 長谷川 潔 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 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、主に原発性硬化性胆管炎（PSC）に関し、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。また「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2022」「臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 2022」「原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン（2023 年）」の作成に協力した

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 Kaplan-Meier 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  $\geq 45$  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  $\geq 45$  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。それも有り、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. 各種ガイドライン作成

「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2022」、「臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 2022」、「原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン (2023 年)」の作成に協力し、ガイドラインを完成した。

## IV. 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 ( $\geq 45$  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  
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  
提供との連携の現状

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

## 令和2年度 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Tanaka A, Gershwin ME.	Primary Biliary Cholangitis.	In: Noel R Rose, Ian R Mackay Eds.	The Autoimmune Diseases. Sixth Edition.	Elsevier	オランダ	1149-1172	2020
Tanaka A, Leung PSC, Bowlus CL, et al.	Primary Biliary Cholangitis.	In: Gershwin ME, Vierling JM, Tanaka A, Manns MP Eds.	Liver Immunology. Thrid Edition.	Springer	アメリカ	335-358	2020
大平 弘正	自己免疫性肝炎	小池和彦、山本博徳、瀬戸泰之	消化器疾患の再診の治療 2021-2022	南江堂	日本	260-262	2020
原田 憲一	BS4 肝内胆管癌における前癌・早期癌病変、BS5 肝内胆管癌における腫瘍類似病変、CT1 肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別は可能か？	肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会	肝内胆管癌診療ガイドライン 2021年版	金原出版	日本	27-36	2020
原田 憲一	第5章 消化器系 (7) 胆道	吉野正	カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第7版	医歯薬出版	日本	305-313	2020
Harada K.	The Pathologist's Approach to Reviewing Liver	Editors : M. Eric Gershwin	Liver Immunology Principles	Springer	アメリカ	151-165	2020

	Histology		and Practice Third Edition				
Notohara K, Kitagawa H.	Pathology: Non-neoplastic and Neoplastic Diseases of the Gallbladder	Chung JB, Okazaki K	Diseases of the Gallbladder	Springer Nature Singapore Pte Ltd	Singapore	25-43	2020

## 雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
Chang C, Tanaka A, Gershwin ME.	The Use of Biologics in the Treatment of Autoimmune Liver Disease.	Expt Opi Invest Drugs	29(4)	385-398	2020
Tanaka A.	Autoimmune Hepatitis: 2019 Update.	Gut and Liver	Epub ahead of print		
Tanaka A.	PBC- no longer a Western disease?	Clin Liver Dis	16(6)	227-230	2021
Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME.	Recurrent Autoimmune Liver Disease and its Scientific Significance.	Wiley Blackwell	-	247-261	2020
Deneau M, Valentino P, Mack C, et al.	The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) index: a prognostic tool for children.	Hepatology	73	1074-1087	2020
Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al.	Differences in autoimmune hepatitis based on inflammation localization.	Medl Mol Morphology	in press		
Yagi M, Matsumoto K, Komori A, et al, on behalf of Japan PBC Study Group (JPBCSG).	A validation study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis.	Liver Int	40(8)	1926-1933	2020
Tanaka A, Mori	Epidemiological features of	J Hepatobiliary Pancreat	27(9)	598-603	2020

M, Kubota K, et al.	immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan.	Sci			
Tanaka A.	Current Understanding of Primary Biliary Cholangitis.	Clin Mol Hepatol	27(1)	1-21	2021
Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al.	Increasing incidence of acute autoimmune hepatitis: a nationwide survey in Japan.	Sci Rep	10(1)	14250	2020
Takahashi A, Abe M, Yasunaka T, et al.	Quality of life among patients with autoimmune hepatitis in remission: A comparative study.	Medicine	99(43)	e039947	2020
田中 篤	Meeting Report-第四回 School of Hepatology in Hamamatsu	肝臓	61(2)	77-78	2020
田中 篤	自己免疫への招待: リレーエッセイ リレーエッセイの企画にあたって	肝臓	61(4)	65-66	2020
Zen Y, Kondou H, Nakazawa A, et al.	Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency.	Hepatol Res	50(6)	754-762	2020
Oeda S, Takahashi H, Imajo K, et al.	Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan((R)) M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study.	J Gastroenterol	55(4)	428-440	2020
Oeda S, Takahashi H, Imajo K, et al.	Diagnostic accuracy of FibroScan-AST score to identify non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Comparison between M and XL probes.	Hepatol Res	50(7)	831-839	2020
Fukushima M,	Inferior Vena Cava Anomalies	Intern Med	59(22)	2897-2901	2020

Miyaaki H, Sasaki R, et al.	with Portal Vein System Continuation Presenting as Portal Hypertension with a Long-term Follow-up.				
佐々木 英之、仁 尾 正記	【最新のリスク・重症度分類に 応じた治療】胆道閉鎖症	小児外科	52(6)	603-606	2020
Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, et al, Japanese Liver Transplantation Society.	Longterm Outcome of Liver Transplantation for Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunt.	Liver transplantation	27(2)	236-247	2020
Ando H, Inomata Y, Iwanaka T, et al, Japanese Biliary Atresia Society.	Clinical practice guidelines for biliary atresia in Japan: A secondary publication of the abbreviated version translated into English.	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	28(1)	55-61	2021
Okubo R, Nio M, Sasaki H, the Japanese Biliary Atresia Society.	Impacts of Early Kasai Portoenterostomy on Short - Term and Long - Term Outcomes of Biliary Atresia.	Hepatology Communications	5(2)	234-243	2021
熊谷 公太郎	急性肝不全一病態解明：発症機 序から肝再生まで一	日本消化器病学会雑誌	117(9)	750-755	2020
Nishikoba N, Kumagai K, Kanmura S, et al.	HGF-MET Signaling Shifts M1 Macrophages Toward an M2-Like Phenotype Through PI3K-Mediated Induction of Arginase-1 Expression.	Front Immunol	11	2135	2020
Fujiwara K, Nakayama N, Kato N, et al, Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan.	Infectious complications and timing for liver transplantation in autoimmune acute liver failure in Japan: a subanalysis based on nationwide survey between 2010 and 2015.	J Gastroenterol	55(9)	888-898	2020
Hisanaga T, Hidaka I,	Analysis of the safety of pretransplant corticosteroid	JGH Open	5(4)	428-433	2021

Sakaida I, et al.	therapy in patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan.				
Genda T, Ichida T, Sakisaka S, et al.	Outcome of patients with acute liver failure awaiting liver transplantation in Japan.	Hepatol Res	50(10)	1186-1195	2020
持田 智	急性肝不全とその類縁疾患：わが国における動向	日本消化器病学会雑誌	117(9)	739-749	2020
持田 智	免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の再活性	日本内科学会雑誌	109(9)	1790-1795	2020
Abe K, Fujita M, Hayashi M, et al.	Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with severe necroinflammatory activity and inflammatory cytokine production in type I autoimmune hepatitis.	PLoS One	15(12)	e0243473	2020
高橋 敦史、阿部和道、大平 弘正	小児期にステロイド導入例の transition での対応	肝胆膵	82(3)	357-361	2021
大平 弘正	自己免疫性肝炎 (AIH)	日本医師会雑誌	149 特別号 (2)	233-234	2020
大平 弘正、阿部和道、高橋 敦史	自己免疫性肝炎	生体の科学	71 (5)	432-433	2020
大平 弘正	自己免疫性肝疾患の最近の動向	日本内科学会雑誌	109(9)	1878-1884	2020
大平 弘正、阿部和道、高橋 敦史	オーバーラップ症候群を含む難治例の治療方針	消化器・肝臓内科	8 (3)	296-300	2020
阿部 和道、藤田将史、林学 他	自己免疫性肝炎	消化器・肝臓内科	7 (6)	538-543	2020
大平 弘正、阿部和道、高橋 敦史	自己免疫性肝炎	日本臨牀	別冊 1	151-154	2021
Komori A.	Recent updates on the management of autoimmune hepatitis.	Clin Mol Hepatol	27	58-69	2021
原田 憲一、吉村かおり	NAFLD/NASH の病理診断の現状	Progress in Medicine	40(5)	485-489	2020
高橋 健太、原田	肝臓のメカニズム	月刊薬事	62(2)	16-23	2020

憲一					
山村 美奈子、原田 憲一	IgG4 関連硬化性胆管炎	胆と膵	41(6)	583-587	2020
原田 憲一、吉村 かわり、高橋 健太	原発性胆汁性胆管炎の病理	日本臨牀	78(1)	78-85	2020
Amano N, Sato S, Murata A, et al.	A case of primary biliary cholangitis overlapping with type 2 autoimmune hepatitis.	Clinical Journal of Gastroenterology	13(1)	79-82	2020
Yamamura M, Sato Y, Takahashi K, et al.	The cyclin-dependent kinase pathway involving CDK1 is a potential therapeutic target for cholangiocarcinoma.	ONCOLOGY REPORTS	43	306-317	2020
Fukunishi S, Takamura M, Inoue O, et al.	Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial.	JMIR RESEARCH PROTOCOLS	9(3)	e17904 p1-7	2020
Nakagawa R, Nguyen Canh Hiep, Ouchi H, et al.	Expression of fatty-acid-binding protein 5 in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: the possibility of different energy metabolisms in anatomical location.	Medical Molecular Morphology	53	42-49	2020
Margaux Sala, Delphine Gonzales, Thierry Leste-Lasserre, et al.	ASS1 Overexpression: A Hallmark of Sonic Hedgehog Hepatocellular Adenomas; Recommendations for Clinical Practice.	Hepatology Communications	4(6)	809-824	2020
Nakanuma Y, Harada K, Sato Y, et al.	Gastric subtype of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: The pathologic spectrum.	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	27(7)	402-413	2020

Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, et al.	Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort.	Dig Liver Dis	Online ahead of print		
Watanabe T, Nakai Y, Mizuno S, et al.	Prognosis of Primary Sclerosing Cholangitis According to Age of Onset.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	Online ahead of print		
Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, et al.	Donor age ( $\geq 45$ years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - a multicenter retrospective study.	Transpl Int.	Epub ahead of print.		
Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, et al.	Role of autoimmunity in patients transplanted for acute liver failure of unknown origin: A clinical and graft biopsy analysis.	Liver Transpl	27	309-310	2021
太田 正之、藤永 淳郎、多田 和裕 他	腹腔鏡下脾臓摘出術に必要な局所解剖	手術	74(5)	789-794	2020
Yamashita Y, Aishima S, Nakao Y, et al.	Clinicopathological characteristics of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from the viewpoint of patient prognosis after hepatic resection: High rate of early recurrence and its predictors.	Hepatol Res	50(7)	863-870	2020
Takayama H, Ohta M, Iwashita Y, et al.	Altered glycosylation associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma: A	BMC cancer	20(1)	192	2020

	lectin microarray-based study.				
柿坂 啓介、滝川 康裕	急性肝不全 劇症化の予知と予防(総説/特集)	日本消化器病学会雑誌	117(9)	756-762	2020
柿坂 啓介、滝川 康裕	薬物性肝障害(DILI)へのアプローチ DILI 重症化予測と治療	薬事	62 (2)	350-355	2020
柿坂 啓介、滝川 康裕	海外の診断基準 EASL-Clif Consortium と APASL ACLF Research Consortium	医学のあゆみ	272(7)	577-580	2020
Kuroda H, Abe T, Fujiwara Y, et al.	Contrast-enhanced ultrasonography-based hepatic perfusion for early prediction of prognosis in acute liver failure.	Hepatology	Online ahead of print		
Kakisaka K, Suzuki Y, Abe H, et al.	Early identification using the referral system prolonged the time to onset for hepatic encephalopathy after diagnosing severe acute liver injury.	Sci Rep	10(1)	17280	2020
Takikawa Y, Kakisaka K, Suzuki Y, et al.	Multicenter study on the consciousness-regaining effect of a newly developed artificial liver support system in acute liver failure: An on-line continuous hemodiafiltration system.	Hepatology Research	Online ahead of print		
Teraoka Y, Imamura M, Uchida T, et al.	Abatacept treatment for patients with severe acute hepatitis caused by hepatitis B virus infection-Pilot study.	J Viral Hepat.	28	400-409	2021
Akahori Y, Kato H, Fujita T, et al.	Establishment of a novel hepatitis B virus culture system using immortalized human hepatocytes.	Sci Rep.	10	21718	2020
Takeuchi Y, Tsuge M,	Signal Activation of Hepatitis B Virus-Related	J Infect Dis.	222	2061-2070	2020

Tsushima K, et al.	Hepatocarcinogenesis by Up-regulation of SUV39h1.				
Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, et al.	Pilot study of tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon-alpha 2a add-on therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B.	J Gastroenterol.	55	977-989	2020
Cheng X, Uchida T, Xia Y, et al.	Diminished hepatic IFN response following HCV clearance triggers HBV reactivation in coinfection.	J Clin Invest.	130	3205-3220	2020
Gervais O, Ueno K, Kawai Y, et al.	Regional heritability mapping identifies several novel loci (STAT4, ULK4, and KCNH5) for primary biliary cholangitis in the Japanese population.	Eur J Hum Genet.	in press		
Asselta R, Paraboschi EM, Gerussi A, et al.	X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis.	Gastroenterology	in press		
Hitomi Y, Aiba Y, Kawai Y, et al.	rs1944919 on chromosome 11q23.1 and its effector genes COLCA1/COLCA2 confer susceptibility to primary biliary cholangitis.	Sci Rep	11	4557	2021
中村 稔	原発性胆汁性胆管炎	生体の科学	71 (5)	428-429	2020
人見 祐基、中村 稔	PBC の疾患感受性遺伝子と病態の関連性	肝胆膵	80 (6)	965-974	2020
Toyohara T, Nakazawa T, Zakharia K, et al.	IgG4-related Sclerosing Cholangitis Complicated with Cholangiocarcinoma and Detected by Forkhead Box P3 Immunohistochemical Staining.	Intern Med	60 (6)	859-866	2021
能登原 憲司	硬化性胆管炎の病理	胆道	34 (5)	282-839	2020
Joshita S, Yamashita Y, Sugiura A, et	Clinical utility of FibroScan as a non-invasive diagnostic test for primary biliary	J Gastroenterol Hepatol	35	1208-14	2020

al.	cholangitis.				
Furukawa M, Moriya K, Namisaki T, et al.	Gut dysbiosis associated with clinical prognosis of patients with primary biliary cholangitis.	Hepatology Research	50	840-852	2020

# 令和3年度 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
大平弘正	自己免疫性肝炎	福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針2022	医学書院	東京	554-555	2022
大平弘正	自己免疫性肝炎	門脇孝、小室一成、宮地良樹	日常診療に活かす診療ガイドラインUP-TO-DATE2022-2023	メディカルビュー社	東京	360-363	2022
大平弘正	自己免疫性肝炎	矢崎義雄、小室一成	内科学第12版	朝倉書店	東京	Ⅲ-226-228	2022
大平弘正	自己免疫性肝炎	中島 淳	最新ガイドラインに基づく消化器疾患診療指針	総合医学社	東京	225-231	2021
大平弘正	原発性胆汁性胆管炎	下瀬川徹、渡辺守	専門医のための消化器病学第3版	医学書院	東京	471-422	2021
Kenichi Harada	Pathogenesis: Viral Infection	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	Japan	47-54	2021
島谷昌明	原発性硬化性胆管炎 8. 肝・胆・膵疾患	福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針 2022版	医学書院	東京	556-557	2022

## 雑誌

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

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

Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al.	Association of Bezafibrate with Transplant-Free Survival in Patients with Primary Biliary Cholangitis.	J Hepatol	75 (3)	565-571	2021
Asselta R, Paraboschi EM, Gerussi A, et al.	X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis.	Gastroenterology	160 (7)	2483-2495 . e26	2021
Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, et al.	Donor age ( $\geq 45$ years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation.	Transplant International	34 (5)	916-929	2021
Suzuki Y, Mori T, Momose H, et al.	Predictive Factors for Subsequent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Associated with Hepatolithiasis-Japanese National Cohort Study for 18 Years.	J Gastroenterol	In press.		
Furuichi Y, Abe M, Takeuchi H, et al.	Red dichromatic imaging reduces endoscopic treatment time of esophageal varices by increasing bleeding point visibility (with video).	Dig Endosc	34 (1)	87-95	2022
Furuichi Y, Koyama Y, Abe M, et al.	Discrimination between portal hypertensive gastropathy and Helicobacter pylori-related gastritis.	Intern Med	61 (5)	601-603	2022
Furuichi Y.	Measurement of spleen length and two-dimensional spleen index is comparable to spleen volumetry by computed tomography for predicting esophageal varices.	HepatolRes	52 (2)	139-140	2022
Abe M, Furuichi Y, Takeuchi H, et al.	Prognostic and recurrence factors after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices:	Dig Endosc	34 (2)	367-378	2022

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

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

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

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

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

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

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

	s in patients with inflammatory bowel diseases.		cco-jcc/jjab 199		
Gervais O, Ueno K, Kawai Y, et al.	Regional heritability mapping identifies several novel loci (STAT4, ULK4, and KCNH5) for primary biliary cholangitis in the Japanese population.	Eur J Hum Genet.	29(8)	1282-1291	2021
Sato S, Amano N, Sato S, et al.	Elevated serum tyrosine concentration is associated with a poor prognosis among patients with liver cirrhosis.	Hepatology Res.	51	786-795	2021
Sato S, Tsuzura H, Kita Y, et al.	Post-treatment serum Wisteria floribunda agglutinin-positive mac-2-binding protein level is a useful predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication.	JGH Open	5	1203-1209	2021

# 令和4年度 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/ $\beta$ -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 p7 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