

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5年度 総括・分担研究報告書

令和6（2024）年3月

研究代表者 田中 篤

序

私たち「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」では、本年度も引き続き、肝・胆道系指定難病の5疾患、すなわち自己免疫性肝炎(AIH)・原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、特発性門脈圧亢進症(IPH)、バッドキアリ症候群(BCS)、および劇症肝炎(急性肝不全)、肝内結石症、肝外門脈閉塞症(EHO)、Fontan術後関連肝疾患(FALD)の9疾患を対象として研究を続けてきました。さらに今年度は、未だ国内の実態が明らかになっておらず、治療指針も確定していない多発性肝嚢胞も研究対象疾患とし、関係の先生方や団体と協働しながら調査の準備を進めてきました。

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

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

令和6年3月

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

研究代表者 田中 篤

目 次

序

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 田中 篤

I. 総括研究報告

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

II. 分担研究の概要

1. 自己免疫性肝炎に関する研究	14
福島県立医科大学消化器内科	大平 弘正
2. 原発性胆汁性胆管炎に関する研究	17
長崎医療センター臨床研究センター/肝臓内科	小森 敦正
3. 肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究	23
順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学	伊佐山浩通
4. 門脈血行異常症に関する研究	32
東京女子医科大学附属足立医療センター検査科光学診療部	古市 好宏
5. 急性肝不全に関する研究	38
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	持田 智
6. 難治性の肝・胆道疾患に対する肝移植に関する研究	41
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. 分担研究報告

III-1. 自己免疫性肝炎分科会

1. 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害/胆管炎の病理学的解析	44
金沢大学医薬保健研究域医学系	原田 憲一
2. NAFLD(MASLD)合併 AIH の治療アルゴリズム作成に向けて	47
愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学	阿部 雅則
3. 自己免疫性肝炎患者レジストリの運用と活用	49
福島県立医科大学消化器内科	高橋 敦史

III-2. 原発性胆汁性胆管炎分科会

1. 肝硬度を用いた原発性胆汁性胆管炎の予後予測能の検証	52
信州大学医学部内科学第二教室	梅村 武司
2. 機械学習による原発性胆汁性胆管炎患者の予後および	
予後規定因子予測モデルの作成	54
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野	寺井 崇二

3. PBC 全国調査(JPBCSG)の進捗について	57
	関西医科大学内科学第三講座 廣原 淳子
4. 全国調査における原発性胆汁性胆管炎の臨床背景とステロイド治療の現状	59
	長崎医療センター肝臓内科 釘山 有希

Ⅲ－3. 門脈血行異常症分科会

1. 小児期発症の門脈血行異常症について	
-小児領域における門脈血行異常症ガイドライン作成に向けて-	61
	東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 仁尾 正記
2. Fontan 関連肝疾患 (FALD) における病態解析	64
	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 考藤 達哉
3. 門脈血行異常症の疾患レジストリ：定点モニタリング調査	66
	大阪公立大学大学院医学研究科 大藤さところ
	久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門 鹿毛 政義
	東北大学大学院医学系研究科 仁尾 正記
	埼玉医科大学医学部消化器内科・肝臓内科 持田 智
	東京女子医科大学附属足立医療センター消化器内科 古市 好宏
	東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 佐々木英之
	大分大学国際医療戦略研究推進センター 太田 正之
	浦添総合病院心臓血管外科 國吉 幸男
	日本医科大学消化器外科 吉田 寛
	福島県保健衛生協会内視鏡センター 小原 勝敏
	北里大学医学部消化器内科 日高 央
	九州大学災害・救急医学 赤星朋比古
	北九州古賀病院 橋爪 誠
	奈良県立医科大学消化器・代謝内科 吉治 仁志
4. Fontan 術後患者に関する全国疫学調査：患者数推計と臨床疫学特性	74
	大阪公立大学大学院医学研究科 大藤さところ
	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 考藤 達哉
	東京女子医科大学消化器内科 小木曾智美
5. 日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究	84
	大阪公立大学大学院医学研究科 大藤さところ

Ⅲ－4. 急性肝不全分科会

1. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2022 年)	
- 令和 5 年度全国調査 -	90
	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 中山 伸朗

2. 我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2022 年) ・	110
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	持田 智
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	中山 伸朗
3. Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) 発現は急性肝障害/ 急性肝不全の予後に相関し肝再生・修復に關与する ・ ・ ・ ・ ・	115
鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消化器疾患・生活習慣病学	井戸 章雄
4. B 型肝炎ウイルスの急速な増殖による肝細胞壊死 ・ ・ ・ ・ ・	120
広島大学	茶山 一彰
5. ACLF に対する老化細胞除去剤の効果機序解析 ・ ・ ・ ・ ・	124
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野	寺井 崇二

III-5. 肝移植分科会

1. 原発性硬化性胆管炎に対する肝移植 ・ ・ ・ ・ ・	126
東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学	長谷川 潔
東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学	赤松 延久
2. 難治性の肝・胆道疾患に対する肝移植の研究 ・ ・ ・ ・ ・	132
京都大学肝胆膵移植外科	波多野悦朗
京都大学肝胆膵移植外科	伊藤 孝司

III-6. 多発性肝嚢胞分科会

1. 多発肝嚢胞の実態調査 ・ ・ ・ ・ ・	134
東海大学医学部内科学系消化器内科	加川 建弘

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ・ ・ ・ ・ ・	136
V. 班員名簿 ・ ・ ・ ・ ・	146
VI. 令和 5 年度班会議総会プログラム ・ ・ ・ ・ ・	150

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

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

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

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

持田 智

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

井戸 章雄

鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消
化器疾患・生活習慣病学

太平 弘正

福島県立医科大学消化器内科学講座

小森 敦正

独立行政法人国立病院機構長崎医療セン
ター臨床研究センター

波多野 悦朗

京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植
外科

原田 憲一

金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理
学

伊佐山浩通

順天堂大学大学院医学研究科消化器内科
学

長谷川 潔

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工
臓器・移植外科

阿部 雅則

愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内
分泌・代謝内科学

梅村 武司

信州大学医学部内科学第二教室（消化器
内科）

古市 好宏

東京女子医科大学附属足立医療センター
検査科光学診療部

大藤さとこ

大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生
学

A. 研究目的

(1) 自己免疫性肝炎分科会

自己免疫性肝炎 (AIH) 分科会では、これまで全国疫学調査を行い、国内の実態や患者数を明らかとし、診断指針および重症度分類、診療ガイドラインを作成・改訂してきた。今年度は疾患レジストリの症例集積を継続しながら以下の6つの課題について調査研究を実施することを目標とした。

- 1) AIH レジストリの運用とその活用
(高橋敦史、原田憲一、常山幸一)
 - 2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成
(中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男)
 - 3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成
(有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄)
 - 4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成
(阿部雅則、高橋敦史、原田憲一、常山幸一)
 - 5) AIH 治療反応性の評価
(下田慎治、中本安成、近藤康輝、川上尚人)
 - 6) アザチオプリン使用例の解析
(高橋敦史、阿部雅則、城下 智)
- ### (2) 原発性胆汁性胆管炎分科会

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 分科会では、PBC 診療に関するエビデンスの構築につながる臨床研究を実施しながら、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出口目標とした、活動を行っている。PBC 診療の質向上へつながる、a. PBC 全国実態調査、b. PBC-AIH overlap 診療指針の作成、c. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンス構築を目的として、今年度の研究および活動を行った。具体的な研究テーマと活動内容は以下のとおりである。

- 1) 第 17 回 PBC 全国実態調査 (JPBCSG)

(仲野俊成、廣原淳子、小森敦正)

- 2) PBC-AIH overlap 診療指針の作成 (釘山有希、小森敦正)
- 3) AMA 陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設横断的観察研究 (小森敦正、梅村武司、川田一仁、吉治仁志、田中篤)
- 4) 肝硬度を用いた PBC 予後予測能の検証 (梅村武司、山下裕騎)
- 5) PBC 合併症に対する、UDCA 治療反応と組織学的進展度の関連 (吉治仁志、浪崎正)
- 6) 全国調査における PBC の臨床背景とステロイド治療の現状 (釘山有希)
- 7) 機械学習による原発性胆汁性胆管炎患の予後および予後規定因子予測モデルの作成 (寺井崇二、木村成宏)
- 8) 市民公開講座の開催と web 配信 (小森敦正)

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

- ① 原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリ WG : PSC の診療状況の実態を明らかにする。不明な病態を明らかにするために付随研究を行う。
- ② PSC 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 : SC を包括した PSC ガイドラインの策定。
- 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。

(4) 門脈血行異常症分科会

本研究の目的は、門脈血行異常症である特発性門脈圧亢進症 (IPH)、肝外門脈閉塞症 (EH0)、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。

(5) 急性肝不全分科会

急性肝不全分科会は、2011年に発表した「急性肝不全の診断基準」に準拠して、「急性肝不全および LOHF の全国調査」を平成23年以降実施している。また、2018年に発表した「ACLF の診断基準 (案)」は、これに準拠した症例の全国調査で有用性が明らかになり、2022年にはこれを正式な診断基準として採用した。令和5年度は2022年に発症した急性肝不全、LOHF、ACLF およびその関連病態の全国調査を実施し、これら症例の実態を検討した。また、ワーキンググループ (WG) としては、診断基準を検討する WG-1、副腎皮質ステロイドの意義を検討する WG-2、人工肝補助療法を標準化する WG-3、小児の急性肝不全の実態を解析する WG-4 が活動を続けている。さらに、個別研究としては劇症肝炎の診断、治療法、予後予測、肝移植の検討などの臨床研究を行った。

(6) 肝移植分科会

調査研究による肝移植成績の向上を通じて肝不全患者の治療成績向上を目指す。

(7) 多発性肝嚢胞の実態調査

多嚢胞性肝疾患には、常染色体優性多嚢胞腎 (ADPKD) と関連して発症する場合と、腎嚢胞の合併のない多発性肝嚢胞 (PCLD) がある。無症状のことが多く、また遺伝的な要素があることが知られているが、本邦における有病率や症状など不明な点が多い。多発性肝嚢胞患者の全国疫学調査を行ない、有症状の多発性肝嚢胞症の有病者数を推定するとともに、臨床疫学像を明らかにし、重症度分

類を含む治療指針の策定を目指す。

(8) その他

- ・本研究班が対象としている疾患に罹患した患者を対象としたアンケート調査により、同患者に対する新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性を後ろ向きに検証する。
- ・これらの研究結果を広く医師・一般に周知し、難治性の肝・胆道疾患の理解や予後の改善に寄与する。

B. 研究方法およびC. 研究結果

(1) 自己免疫性肝炎分科会

研究方法：

1) AIH レジストリの運用とその活用
疾患レジストリ研究の倫理申請が2021年3月で承認されており、EDC システムが2022年10月に完成し、過去の全国調査データの取り込みを2023年4月、および新規症例の登録を2023年6月から開始する。

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

急性肝不全分科会と連携し、症例解析とアルゴリズム案の検証を進める。

3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

PBC 分科会との共同で意見交換会、Web 会議にてステートメント作成を行う。

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

これまで集計した AIH 全国集計 (2009 年～2013 年) の結果と文献的検索により、NAFLD (MASLD) 合併 AIH の臨床像と治療法の現状および問題点について、愛媛大学および全国集計の評価と文献的検索を行う。

5) AIH 治療反応性の評価

国際的な AIH 治療反応性の評価基準を用いて関西医科大学における症例解析を実施する。

6) アザチオプリン使用例の解析

厚労省特別研究事業「アザチオプリンの副作用発言頻度に係る調査研究」班との共同で AIH におけるアザチオプリンの使用実態を解析する。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

研究結果：

1) AIH レジストリの運用とその活用

2023 年 12 月 27 日時点において、登録施設数は 169 施設、ログインアドレス登録は 79 施設である。症例登録数は 2009 年～2017 年発症が 2768 例、2018 年以降発症が 462 例となっている。今後、運営管理委員会 (AIH 分科会) で活用テーマを協議決定し、倫理申請を行い承認後に解析に着手する予定である。

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

共同協力者の中本らは、アルゴリズム作成に向けて自験例および急性肝不全分科会の全国調査データ (2010-2021 年) を用いて解析にて MELD20 \geq で予後不良であることが明らかとなった。解析の課題としてステロイド開始後のデータがないこと、2nd line としてのシクロスポリン治療情報がないことがあげられた。引き続き解析を進める予定である。

3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

共同協力者の有永らは PBC 分科会と共同にて 2024 年 3 月にステートメント案を完成し、両分科会内での意見集約を行い、4 月以降に公表を行う予定である。詳細は PBC 分科会からの報告書を参照されたい。

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

共同協力者の阿部らは愛媛大学での解析を行い、最近 10 年では AIH に 19.7% が脂肪肝を合併していた。脂肪肝合併例では BMI や耐

糖能異常の合併が脂肪肝非合併例に比べて有意に高かった。AIH 全国調査のデータにおいては、NAFLD は 17.0% に合併しており、NAFLD 合併例では、非合併例に比して男性の割合が多く、高齢であり、肝線維化進展例が多いといった特徴がみられた。

5) AIH 治療反応性の評価

共同研究者の下田らは、自験例を用いて AIH の肝硬変進展予測の検討を行い、糖尿病の合併、8 週後の治療性、24 週後の Fib4-index の有用性を示した。

6) アザチオプリン使用例の解析

厚労省特別研究事業「アザチオプリンの副作用発言頻度に係る調査研究」班におけるアンケート調査の結果、7139 例の集積で解析対象 6876 例のうち、AIH 例は 530 例集積され、男性 90 例、女性 440 例であった。NUDT15 遺伝子多型検査は 50.5% (251/497) で実施され、重篤な副作用のリスクのため投与が推奨されない Cys/Cys は 0% であった。530 例中 101 例 (19.1%) で副作用を認め、副作用の重症度は Grade 1 56%, Grade 2 31%, Grade 3 13% であった。

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会

研究方法：

以上の研究はいずれも介入を伴わない後ろ向き横断、観察研究である。いずれも帝京大学/関西医科大学(疾患レジストリ)、長崎医療センター、およびそれぞれの調査担当施設において倫理委員会へ申請、審査・承認を得たのちに、研究を開始した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査及び承認を得ている。

研究結果：

1) 第 17 回 PBC 全国実態調査 (JPBCSG)

(仲野俊成、廣原淳子、小森敦正)

2023.2 に電子的検査情報収集 (EDC) 入力サイトが開設された今回の JPBCSG への研究者登

録施設は 69 施設であった。同 4 月より本格的に入力始動となり、同 12 月時点での登録状況は、新規 1,213 例、既登録 1,925 例であった。今回から導入された内科治療情報登録フォーム(GLOBE score による治療反応)への登録は 1,053 例となった。

新規登録症例の性別は男性 237 例、女性 976 例で、男女比 1:4.1、年齢は 21 歳から 94 歳に分布しており平均 61.6 歳であった。診断時 213 例に症状がみられ、皮膚搔痒感 134 例、黄疸 53 例、腹水 39 例、浮腫 32 例、肝性脳症 6 例、消化管出血 18 例、食道静脈瘤 60 例、肝細胞癌 13 例であった。病理診断は 614 例(50.6%)に実施され、Scheuer 分類 I 298 例/II 185 例/III 108 例/IV 23 例であった。脂肪沈着は 98 例(16.0%)、インターフェイス肝炎は 305 例(49.7%)にみられた。自己抗体の陽性率は、抗ミトコンドリア M2 抗体 89.4%(960/1074)、抗核抗体 67.0%(744/1110)であった。診断時合併症は、シェーグレン症候群が 88 例と最も多く、慢性関節リウマチ 32 例、慢性甲状腺炎 74 例、レイノー現象 57 例、強皮症 56 例、潰瘍性大腸炎 2 例、悪性腫瘍 62 例であった。

2) PBC-AIH overlap 診療指針の作成(釘山有希、小森敦正)

PBC-AIH オーバーラップは、自己免疫性肝疾患の中でもその実態が不明で、かつ治療方針が十分に定まっていない疾患病態である。世界的に見ても、診断と治療に定義と基準、指針がないのが現状であり、日本の臨床現場でも、診療に不確実な状況が続いていることも予想された。このため PBC-AIH オーバーラップの概念、診断と治療について難治班としての立場を表明し、日本の臨床現場での指針とすべく、PBC および AIH 分科会のメンバーから構成される PBC-AIH overlap 診療ステートメント作成委員会を立ち上げ、PBC-AIH overlap 診療ステートメント 2024 を作成し

た。先に診断された端緒となる疾患に加えて、他方の overlap を疑う検査所見により最終診断、治療を行うことを、基本的な指針としている。現在日本肝臓学会ホームページにおいて、パブリックコメントを募集中である。

3) AMA 陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設横断的観察研究(小森敦正、梅村武司、川田一仁、吉治仁志、田中篤)

AMA は、PBC 患者の約 90%が陽性となる疾患特異的な自己抗体である。これに対し、抗核抗体の subclass である抗 gp210 抗体と抗 sp100 抗体は、AMA に比して PBC での感度は低いものの、特異度は 100%に近いため、PBC の 10~%を占める AMA 陰性 PBC の診断検査として、アメリカ肝臓学会(AASLD) およびヨーロッパ肝臓学会(EASL)の診療ガイドラインで利用が推奨されている。一方国内では、同抗体を承認・保険収載された体外診断用医薬品により測定することができず、本調査研究班による PBC の診療ガイドライン(2023)でも、同抗体陽性所見は PBC の診断基準に取り入れられていない。

上記 PBC 診療ガイドラインによると、PBC 疑い例の診断に際して、AMA 陰性の場合には画像検査で胆道閉塞を除外した上で、肝生検で確定診断がなされる。AASLD および EASL ガイドラインと同じく、AMA 陰性時に抗 gp210/抗 sp100 を測定し、陽性をもって PBC と診断することができれば、侵襲的な肝生検実施数を減少させる一方で、診断困難例の診断が可能となり、患者(高齢、および併存疾患を有するもの等)並びに医療経済上の負担軽減にも繋がるのが想定される。

PBC および AIH 分科会のメンバーを共同研究機関として、AMA 陰性 PBC に対する抗 gp210/sp100 抗体の診断能を主要評価項目とする多施設横断観察研究を、2023 年 7 月より開始した。抗 gp210/sp100 抗体値の測定は QUANTA Lite gp210 ELISA および QUANTA Lite

sp100 ELISA を用い、測定委託施設はアイ・エル・ジャパン（株）並びに INOVA Diagnostics inc (USA)である。

4) 肝硬度を用いた PBC 予後予測能の検証 (梅村武司、山下裕騎)

Fibroscan®により測定される肝硬度は、肝線維化測定として保険適用されており、非侵襲的に肝線維化を予測することが可能である。今回 Fibroscan®による肝硬度測定により、PBC の予後予測が可能であるか多施設共同後向き観察研究を行った。

PBC および AIH 分科会の中で肝硬度測定を行っている 9 施設から 416 例が登録された。年齢の中央値は 64 歳、女性は 84%であり、観察期間中央値は 1,440 日で、12 例 (2.9%) が死亡、肝関連死は 4 例 (1.0%)、肝移植例は 2 例であった。肝硬度の中央値は 5.8 kPa であり、高齢、肝硬度高値、肝機能検査値が死亡率と優位に関連していた。多変量解析では、高齢 (ハザード比 : 7.87, $p=0.011$)、肝硬度高値 (ハザード比 : 4.87, $p=0.041$) が有意に死亡と関連していた。

5) PBC 合併症に対する、UDCA 治療反応と組織学的進展度の関連 (吉治仁志、浪崎正)

PBC における搔痒症、静脈瘤、黄疸、腹水などの累積合併症発症率 (CD) と、組織学的病期 (HS) および UDCA 治療効果の関係について比較検討した。2010 年 1 月から 2017 年 12 月にかけて奈良県立医科大学消化器内科を受診した無症候性 PBC 患者 325 例中、肝生検後 UDCA を 1 年以上投与した 226 例を対象とした。HS は Scheuer 分類 (SS) と中沼分類 (NS) を用い、後者では肝線維化 (F) および胆管消失 (B) の 2 項目の合計で評価した。UDCA 治療効果判定には奈良基準、Paris II criteria、Barcelona criteria を使用した。診断時の HS は SS (stage1/2/3/4:70/102/51/3)、NS (stage1/2/3/4:20/89/107/10) であり、SS、NS、F、B の進行期群では早期群に比べ CD は

有意に高かった。HS の早期群および進行期群と UDCA 反応良好群および不良群を各々組み合わせた早期/良好 (A 群)、早期/不良 (B 群)、進行期/良好 (C 群)、進行期/不良 (D 群) の 4 群の CD を、両 HS 分類と 3 種類の判定基準を組み合わせた 12 群で検討した。HS と UDCA 治療効果の組み合わせによる検討で、CD は HS 進行期群では早期群に比べ高かったが、UDCA 治療効果による有意差は見られなかった。多変量解析では合併症発症のリスク因子として、NS 進行期のみが抽出された。

6) 全国調査における PBC の臨床背景とステロイド治療の現状 (釘山有希)

PBC 患者に対する副腎皮質ステロイド剤 (ステロイド) の使用は、PBC-AIH overlap の診断に関連すると考えられるため、同症例群の診断時臨床背景を解析することは重要である。対象は過去の PBC 全国実態調査 (第 13、14、15、16 回) に登録された PBC 患者 ($n=2335$)、観察期間中央値は 21.8 月、年齢平均値 59.1 歳、女性が 83.8%であった。診断時 ALP と ALT に有意な相関を認めた ($r=0.385$, $p<0.05$)。全症例を、A 群 : $ALT \geq ULN \times 2$ かつ $ALP < ULN \times 1$ ($n=80$) ; ALT 優位型、B 群 : $ALT \geq ULN \times 2$ かつ $ALP > ULN \times 1$ ($n=502$) ; 混合障害型、C 群 : $ALT < ULN \times 2$ かつ $ALP < ULN \times 1$ ($n=380$) ; 軽症型、D 群 : $ALT < ULN \times 2$ かつ $ALP > ULN \times 1$ ($n=1373$) ; ALP 優位型に分類し、臨床背景を比較解析した。年齢は、A 群、B 群で他群に比して優位に若年であった ($p<0.05$)。T-Bil は、B 群で他群に比して有意に高値であった ($p<0.05$)。一方 Alb は、B 群で他群に比して有意に低値であった ($p<0.05$)。搔痒症および黄疸の合併は、B 群で他群に比して有意に多かった ($p<0.05$)。各群のステロイド使用頻度は、A 群 13.8%、B 群 11.0%、C 群 5.3%、D 群 2.9%であり、A・B 群は他群に比して使用割合が高かった ($p<0.05$)。A 群におけるステロイド投与に関連する因子の多変量解析による

検討では、ALT 高値 (OR=1.023, p=0.009)、ALP 低値 (OR=0.981, p=0.014) が抽出された。B 群では、黄疸あり (OR=3.059, p=0.016)、AST 高値 (OR=1.003, p=0.027) が抽出された。7) 機械学習による原発性胆汁性胆管炎患者の予後および予後規定因子予測モデルの作成(寺井崇二、木村成宏)

人工知能(AI)を発展させた機械学習(ML)を用いて、PBC 症例の生命予後を予測する ML モデルの開発に着手した。自然言語処理モデルであり、従来の ML モデルと比較して①事前学習済みであり、新規のデータに対してさらに多くのデータを必要としない、②汎用性が高く、さまざまなタスクに応用がきく、③精度が高い Transformers を用いて、予後付き PBC 全国実態調査のデータを解析中である。8) 市民公開講座の開催と web 配信 (小森敦正)

市民公開講座 難治性疾患フォーラム「原発性胆汁性胆管炎(PBC): 治療が向かうところと新薬の未来は?」を収録し、2024.3 より長崎医療センターチャンネル、および YouTube にて配信している。PBC に対する新薬開発が国際的にも進んでいることから、患者が治験に参加する際の補足情報にもなるよう、テーマと内容を決定した。

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

研究方法:

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、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、小児栄養肝臓学会評議員施設に参加の呼びかけを行い、登録を進める。レジストリ登録症例数だけではまだ不十分なので、全国調査を行う。全国調査参加施設、登録症例のレジストリへの参加。登録を依頼する。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。

これまで策定されていなかった PSC の病期分類を計画する。

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: 全国調査が終了しており、解析、論文化を進める。

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が終了しており、解析、論文化を進める。新たな全国調査を行う。

(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。

研究結果:

①原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリ WG: 2024 年 4 月現在 73 施設から 134 例の登録を頂いた。2015 年全国調査で登録された 435 例と併せて 589 症例となっている。で、小児例 17 例を含んでいる。生体資料は 134 検体集積された。

レジストリ登録症例のみでの全国調査を予定していたが、まだ症例数が足りないと判断し、新たな全国調査を開始することになった。

現在全国調査の準備中である。

また、レジストリで収集した検体を用いた付随研究に関しては1. 塩川らが発見したPSC診断における抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体の感度、特異度を検証する臨床試験が遂行中であり、82.72% (67/81)、92.26% (322/349)と良好な結果であった。別の分担研究報告書に詳細が記載されており、現在論文投稿中である。2. ゲノム、プロテオミクス、メタボローム解析によるPSCの病因検索の2つが施行されている。1. に関しては京都大学 塩川医師を中心に解析が進み、良好な診断能が検証された。現在論文化、投稿準備中となっている。2. に関しては福岡医師（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行っている。解析が進み、論文化へ向けて最終解析中である。今後、ベザフィブラートの治療効果の後ろ向き解析なども計画されている。

②PSC診断基準改訂WG：改訂診断基準の暫定案ができており、細かい部分の修正を行っている最中である。特にMRIでの胆管像についての見解、参考所見としての超音波内視鏡や胆道鏡所見などの詳細を検討している。今回の特徴は、本邦では少ないといわれている炎症性腸疾患に重きを置き、より大腸内視鏡検査を行うようにすることである。論文発表は消化器病学会の英文誌で行い、二次出版で和文誌に載せていく予定である。

③硬化性胆管炎（SC）研究（ガイドライン、疫学調査）WG：新たな作成委員会の構成を行うこととしている。診断基準の完成を待つて活動を開始する予定であり、GRADE systemに準じたガイドライン作成を行う予定である。

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：現在二次調査が終了し、解析を進めているところである。今年度中の学会発表、論文化を予定している。

⑤肝内結石症WG：萎縮肝からの発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後の調査の両方が終了し、解析、論文化を準備中である。担当の杏林大学の鈴木先生が新しい施設へ異動、昇進されたので、計画が少し遅れることが予想されている。

現在新たに第9期全国横断調査も計画しており、今年度中の施行を計画している。

（4）門脈血行異常症分科会

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。

3. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児分野の取り入れ

門脈血行異常症ガイドラインは主に成人を対象とされて策定されたガイドラインであるため、小児分野の取り入れが必要である。特に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った。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。

4. 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。

5. 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。

（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。

研究結果：

1. ガイドラインの英文化と再改訂

2018 年に再改訂した日本語ガイドラインに

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は完成しており、分科会内の研究協力者による査読作業中である。来年度には外部評価委員からの意見を集約し英文誌に投稿予定である。

日本語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見直しを行った。また、日本門脈圧亢進症学会と日本肝臓学会との協力体制を構築中である。現在日本門脈圧亢進症学会へ 6 人のガイドライン担当者選出を要望申請しており、審議中である。また、日本肝臓学会には 4 人の担当者を要望申請している。

2. 疫学調査

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、2023 年度に協力医療機関を 58 施設に拡大した。その結果、2023 年度末の登録数は合計 185 人（IPH：62 人、EHO：55 人、BCS：68 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。

2024 年度からは全国疫学調査を行う予定であり、一次調査と二次調査に向けて倫理委員会書類を作成している。

3. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児分野の取り入れ

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58施設中16施設まで拡充した。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。小児EHOの臨床調査個人票には重症度分類に成長障害の項目が付与された。

4. FALD病態解析

マウス下大静脈部分結紮(pIVCL)後6週の時点で肝被膜近傍に線維化を認めた。同モデルは他の肝線維化モデル(CDD摂食NASHモデル、胆管結紮モデル等)に比べてALT上昇は軽度で免疫細胞の浸潤も軽度であった。同系マウスに化学発(Diethyl-nitrosoamine, DEN)投与後にpIVCLを行うと、pIVCL19週後に著明な肝腫瘍形成を認めた。DEN投与なしでもpIVCLマウスは52週後に約80%のマウスで肝腫瘍形成を認めた

FALDモデルの解析から、うっ血肝は炎症を介さずに肝臓被膜近傍優位に肝線維化を誘導すること、発がんのInitiationを受けた肝臓におけるうっ血は肝がんをPromotionすることが明らかになった。同モデルでの肝線維化にはSphingosine-1-phosphate(S1P)とS1P受容体2(S1PR2)が関与し、肝がん発症には類洞内皮細胞の活性化

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

5. 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、本議題についての了承を得ている。

(5) 急性肝不全分科会

研究方法・結果：

1. 急性肝不全、LOHFの全国調査(持田研究分担者、中山研究協力者)

急性肝不全171例(非昏睡型98例、急性型44例、亜急性型29例)とLOHF8例が登録され、肝炎症例は139例(非昏睡型78例、劇症肝炎急性型29例、亜急性型26例、LOHF6例)で、症例数は前年より8例少なかった。肝炎以外の症例は40例(非昏睡型20例、急性型15例、亜急性型3例、LOHF2例)で、前年までと同様に循環障害による症例が多かった。また、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加する傾向も続いていた。ウイルス性ではA型肝炎の登録がなく、E型肝炎も2例と減少していたことが注目される。また、免疫抑制・化学療法によるB型肝炎の再活性化例は、HBs抗原陽性が4例、既往感染が2例の計6例で、うち1例は核酸アナログ中止後の症例であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては。2021年までと変化はなかった。内科的治療による救命率は、非昏睡型は肝炎症例が89.7%、肝炎以外の症例が68.2%であったが、肝炎症例では急性型が40.9%、亜急性型が21.1%、LOHFが20.0%と低率、肝炎以外の症例ではそれぞれ41.7%、0%、0%であった。肝移植は肝炎症例では急性型7例(24.1%)、亜急性型7例(26.9%)、LOHF1例(16.7%)で、肝炎以外の症例では非昏睡型1例(5.0%)、急性型3例(20.0%)で実施されていた。

2. ACLFの全国調査(持田研究分担者、中山研究協力者)

ACLF64例、拡大例48例、疑診例43例、拡大疑診例18例の計173例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性がACLF例は

65.6%, 拡大例は60.4%, 疑診例は67.4%, 拡大疑診例は55.6%であり, 何れの病型でも最も多かった。また, 急性増悪要因もアルコールがACLFは42.2%, 拡大例が22.9%, 疑診例は41.8%, 拡大疑診例が44.4%で, 拡大例以外では最も多かった。重症度分類ではgrade-0の症例がACLFでは60.9%, 拡大例では75.0%, 疑診例では53.5%, 拡大疑診例では83.3%を占めていた。内科的治療によって救命されたのは, ALCFが48.4%, 疑診例が79.2%, 拡大例が60.5%, 拡大疑診例88.9%であった。以上の成績より, わが国のACLFとその関連病態には重症型アルコール性肝炎が多く, 欧米ではACLFから除外しているgrade-0の症例が多いことが確認された。

3. 小児における急性肝不全の全国調査
2016~22年に発症した急性肝不全症例が登録されており, 笠原研究協力者, 乾研究協力者がこれら症例の解析を進めている。

4. 予後予測に関する研究
井戸研究分担者は, 糖蛋白であるglycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB)に注目し, 急性肝炎患症例の血清および肝組織におけるその発現を解析し, これが患者の予後と相関し, 肝再生と修復に関与している可能性を見いだした。

5. 治療法に関する研究
茶山研究協力者は, ヒト肝細胞キメラマウスにおいて, precore, core promoter 変異を伴うHBVは肝細胞内で増殖時にHBs抗原が小胞体内に蓄積し, 小胞体ストレスを介したapoptosisを誘導末うことを証明し, これがHBV再活性化による肝障害の予防に繋がる可能性を報告した。
寺井研究協力者は, ALCFのマウスモデルにおいて, 肝細胞の老化がACLFの発症要因であり, 老化細胞のみを細胞死に導くNavitoclaxを投与することで, 肝不全が改善する可能性を報告した。

(6) 肝移植分科会

①PBCに対する肝移植レシピエントの前向き長期経過観察研究

本班研究において前分科会長江川裕人先生が2018年より開始された多施設共同前向き研究である。2022年3月末に症例登録を済ませ, 計119例が登録され, 現在経過観察中である。観察期間は2026年3月末までであり, その後, 解析検討を予定している。

②PSCの自己抗体と肝移植後再発の関連性の解明

2023年に京都大学Yoshidaらから, PSC患者における自己抗体として抗インテグリン α V β 6抗体の重要性が示された。PSC患者における本抗体の感度特異度はそれぞれ89.7%, 96.7%であった(J Gastroenterol 2023)。
本研究班における過去の研究においては, Egawaらが, 肝移植後PSC再燃が患者の予後に極めて強く影響し, PSC再発後のグラフトロス率は80%以上であることを報告した(Am J Transplant 2011)。またAkamatsuらはさらに近年の研究で, 同様にPSC再発の重要性を指摘するとともに, 高齢ドナーと弱い免疫抑制がPSC再発の危険因子であることを報告した(Transpl Int 2021)。さらにはYamadaらはCD20に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブを投与された血液型不適合生体肝移植症例においてPSC再燃を認めなかったとするケースシリーズを報告した(Transplant Direct 2018)。これら本研究班における先行研究を鑑み, 肝移植後PSC再燃についても抗インテグリン α V β 6抗体の関与を解明するための多施設共同研究を計画している。抗インテグリン α V β 6抗体をマーカーとした抗体価を下げる免疫抑制療法を開発し, 肝移植後PSC再燃に対する治療法の開発を目指す。

③肝移植後PSC再発の診断基準の作成
先述のように, PSC移植後再発は重大な課題

であり、本研究班においても長年その研究に積極的に取り組まれてきた。本研究班肝内結石・硬化性胆管炎分科会とも共同して、PSC 診断基準の改定を議論する中で、移植後 PSC 再発の診断基準も話題となっている。現行の診断基準は Graziadei らが 1999 年に発表したもの (HEPATOLOGY Vol. 29, No. 4, 1999) に準じているが、現行(本邦)の肝移植に即しているとはいえない。肝移植後のグラフト肝の場合、肝動脈狭窄・閉塞などによる血流障害や免疫学的グラフト障害(慢性・急性拒絶反応、抗体関連拒絶反応)、胆管吻合部の障害などに起因して PSC 同様の臨床所見・病理所見を呈するケースが多い。また、再発症例においても、通常 PSC にみられるような胆管像を認めない場合もおおく、胆管像と肝組織像双方を入念に検討した上で、PSC 再発の診断を下すことが重要である。このような背景をふまえ、多施設共同、多職種共同(移植外科医、肝臓内科医、胆道内科医、病理医)の体制で肝移植後 PSC 再発についてコンセンサスを得る必要があると考えるに至った。本分科会において、それに向けた共同研究を計画している。

(7) 多発性肝嚢胞の実態調査：

研究方法：

対象医療機関(3159 診療科)に、一次調査票を送付し、2021 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までに診療を受けた有症状の多発性肝嚢胞症(肝嚢胞が 10 個以上)の患者数を調査する。一次調査に回答した診療科の担当医宛に、二次調査個人票を送付し、背景、経過、治療歴などの患者情報を収集する。得られた匿名化済の情報を研究事務局にてデータ入力した後、共同研究施設と情報共有を行い、解析する。

(倫理面への配慮)

一次調査で回答した人数をもとに、研究事務局より調査対象番号を付与する。付与され

た調査対象番号との対応表は各機関の個人情報管理者によりネットワークから切り離されたコンピューターを使用して記録された外部記憶媒体、あるいは筆記等による紙媒体を、厳重に管理する。共同研究機関で取得された診療情報は、調査対象番号により匿名化された後に研究事務局に送付される。本研究で得られた研究成果の発表に際しても、被験者の秘密(プライバシー)を保護する。本研究は主研究施設として東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得ている(23RR132-001 MH)。

研究結果：

2024 年 3 月に対象医療機関(3159 診療科)に、一次調査票を送付した。現在、二次調査個人票発送の準備をしている。

(8) 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。この結果は日本肝臓学会英文誌 Hepatology Research にアクセプトされた(Hepatol Res 2024 Feb 1. doi: 10.1111/hepr.14018)。

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。また、ここでは一般および医療従事者からの質問を、info@hepatobiliary.jp のアドレスにおいてメールで受け付けている。

3) 患者会・難病講演会への講師派遣

患者会（東京肝臓友の会）や各自治体の難病相談支援センターが主催する難病講演会へ研究班から講師を派遣し、肝胆道領域の指定難病についての講演を行っている。令和5年度は東京都難病医療ネットワーク、神戸市難病団体連絡協議会、高知県難病支援相談センター、東京肝臓友の会が主催する講演会へ講師を派遣した。

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

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、疾患レジストリの症例集積を継続しながら
1) AIH レジストリの運用とその活用、2) 重症型急性発症 AIH（SA-AIH）の診療アルゴリズムの作成、3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成、4) NAFLD（MAFLD）合併 AIH の診療アルゴリズムの作成、5) AIH 治療反応性の評価、6) アザチオプリン使用例の解析について調査研究を実施した。レジストリでは新規症例（2018 年以降発症）が 462 例登録された。重症型急性発症 AIH（SA-AIH）の診療アルゴリズムの作成では、急性肝不全分科会と連携し解析を進めている。PBC-AIH overlap のステートメント作成では、ステートメント案が完成し今後公表する予定である。NAFLD（MAFLD）合併 AIH のアルゴリズム作成では、今年度は前段階として、文献検索とこれら症例の特徴を過去の全国調査データを用いて解析した。AIH 治療反応性の評価では肝硬変進展の予測因子として 8 週後の治療反応性が示された。アザチオプリン使用例の解析では、厚労省特別研究事業との連携によりアンケート調査を実施し、AIH 530 例（男性 90 例、女性 440 例）が集積され、NUDT15 遺伝子多型検査は 50.5%（251/497）で実施され、重篤な副作用のリスクのため投与が推奨されない Cys/Cys は 0%であった。530 例中 101 例（19.1%）で副作用を認め、副作用の重症度は Grade 1 56%、Grade 2 31%、Grade 3 13%であった。今年度の研究計画は概ね順調に進捗しており、次年度も疾患レジストリの症例集積を継続しながら検討課題に対して検討を進めていく予定である。

共同研究者

阿部雅則（愛媛大学）

有永照子（久留米大学）

乾あやの（済生会横浜市東部病院）

姜貞憲（手稲溪仁会病院）

小池和彦（東京慈恵会医科大学附属第三病院）

近藤泰輝（仙台徳洲会病院）

城下 智（信州大学）

下田慎治（関西医科大学）

鈴木義之（虎の門病院）

瀬崎ひとみ（虎の門病院）

銭谷幹男（赤坂山王メディカルセンター）

十河 剛（済生会横浜市東部病院）

高木章乃夫（岡山大学）

高橋敦史（福島県立医科大学）

常山幸一（徳島大学）

中本伸宏（慶應義塾大学）

中本安成（福井大学）

原田憲一（金沢大学）

藤澤知雄（済生会横浜市東部病院）

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、これまで全国疫学調査を行い、国内の実態や患者数を明らかとし、診断指針および重症度

分類、診療ガイドラインを作成・改訂してきた。今年度は疾患レジストリの症例集積を継続しながら以下の6つの課題について調査研究を実施することを目標とした。

1) AIH レジストリの運用とその活用

(高橋敦史、原田憲一、常山幸一)

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

(中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男)

3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

(有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄)

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

(阿部雅則、高橋敦史、原田憲一、常山幸一)

5) AIH 治療反応性の評価

(下田慎治、中本安成、近藤康輝、川上尚人)

6) アザチオプリン使用例の解析

(高橋敦史、阿部雅則、城下 智)

B. 研究方法

1) AIH レジストリの運用とその活用

疾患レジストリ研究の倫理申請が2021年3月で承認されており、EDCシステムが2022年10月に完成し、過去の全国調査データの取り込みを2023年4月、および新規症例の登録を2023年6月から開始する。

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

急性肝不全分科会と連携し、症例解析とアルゴリズム案の検証を進める。

3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

PBC分科会との共同で意見交換会、Web会議にてステートメント作成を行う。

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

これまで集計した AIH 全国集計 (2009 年～2013 年) の結果と文献的検索により、NAFLD (MASLD) 合併 AIH の臨床像と治療法の現状および問題点について、愛媛大学および全国集計の評価と文献的検索を行う。

5) AIH 治療反応性の評価

国際的な AIH 治療反応性の評価基準を用いて関西医科大学における症例解析を実施する。

6) アザチオプリン使用例の解析

厚労省特別研究事業「アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究」班との共同で AIH におけるアザチオプリンの使用実態を解析する。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

C. 研究結果

1) AIH レジストリの運用とその活用

2023年12月27日時点において、登録施設数は169施設、ログインアドレス登録は79施設である。症例登録数は2009年～2017年発症が2768例、2018年以降発症が462例となっている。今後、運営管理委員会 (AIH 分科会) で活用テーマを協議決定し、倫理申請を行い承認後に解析に着手する予定である。

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

共同協力者の中本らは、アルゴリズム作成に向けて自験例および急性肝不全分科会の全国調査データ (2010-2021年) を用いて解析にて MELD20 \geq で予後不良であることが明らかとなった。解析の課題としてステロイド開始後のデータがないこと、2nd

line としてのシクロスポリン治療情報がないことがあげられた。引き続き解析を進める予定である。

3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

共同協力者の有永らは PBC 分科会と共同にて 2024 年 3 月にステートメント案を完成し、両分科会内での意見集約を行い、4 月以降に公表を行う予定である。詳細は PBC 分科会からの報告書を参照されたい。

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

共同協力者の阿部らは愛媛大学での解析を行い、最近 10 年では AIH に 19.7% が脂肪肝を合併していた。脂肪肝合併例では BMI や耐糖能異常の合併が脂肪肝非合併例に比べて有意に高かった。AIH 全国調査のデータにおいては、NAFLD は 17.0% に合併しており、NAFLD 合併例では、非合併例に比べて男性の割合が多く、高齢であり、肝線維化進展例が多いといった特徴がみられた。

5) AIH 治療反応性の評価

共同研究者の下田らは、自験例を用いて AIH の肝硬変進展予測の検討を行い、糖尿病の合併、8 週後の治療性、24 週後の Fib4-index の有用性を示した。

6) アザチオプリン使用例の解析

厚労省特別研究事業「アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究」班におけるアンケート調査の結果、7139 例の集積で解析対象 6876 例のうち、AIH 例は 530 例集積され、男性 90 例、女性 440 例であった。NUDT15 遺伝子多型検査は 50.5% (251/497) で実施され、重篤な副作用のリスクのため投与が推奨されない Cys/Cys は 0% であった。530 例中 101 例 (19.1%) で副作用を認め、副作用の重症度は Grade 1 56%、Grade 2 31%、

Grade 3 13% であった。

D. 考察

6 つの課題について概ね順調に調査研究を実施できたと考えられる。

E. 結論

AIH 分科会では、今年度の研究計画はおおむね順調に進捗した。疾患レジストリの症例集積を継続しながら次年度も検討課題に対して検討を進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 大平弘正、阿部和道、高橋敦史。自己免疫性肝炎 up to date 日消誌 121 (1) : 10-16、2024

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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 診療に関するエビデンスの構築につながる臨床研究を実施しながら、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出口目標とした活動を行っている。今年度は、a. 第 17 回 PBC 全国実態調査(疾患レジストリ)の実施、b. PBC-AIH overlap 診療ステートメントの作成(AIH 分科会との共同事業)、c. 本邦における抗ミトコンドリア抗体(AMA)陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設共同研究の開始を行い、さらに単～多施設臨床研究による最新のエビデンス構築を目的とした個別臨床研究を行った。

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 (関西医科大学)
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 頭 (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 診療に関するエビデンスの構築につながる臨床研究を実施しながら、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出口目標とした、活動を行っている。PBC 診療の質向上へつながる、a. PBC 全国実態調査、b. PBC-AIH overlap 診療指針の作成、c. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンス構築を目的として、今年度の研究および活動を行った。具体的な研究テーマと活動内容は以下のとおりである。

- 1) 第 17 回 PBC 全国実態調査(JPBCSG)
(仲野俊成、廣原淳子、小森敦正)
- 2) PBC-AIH overlap 診療指針の作成 (釘山有希、小森敦正)
- 3) AMA 陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設横断的観察研究 (小森敦正、梅村武司、川田一仁、吉治仁志、田中篤)
- 4) 肝硬度を用いた PBC 予後予測能の検証 (梅村武司、山下裕騎)

- 5) PBC 合併症に対する、UDCA 治療反応と組織学的進展度の関連 (吉治仁志、浪崎正)
- 6) 全国調査における PBC の臨床背景とステロイド治療の現状 (釘山有希)
- 7) 機械学習による原発性胆汁性胆管炎患の予後および予後規定因子予測モデルの作成 (寺井崇二、木村成宏)
- 8) 市民公開講座の開催と web 配信 (小森敦正)

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

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

B. 研究方法

以上の研究はいずれも介入を伴わない後ろ向き横断、観察研究である。いずれも帝京大学/関西医科大学(疾患レジストリ)、長崎医療センター、およびそれぞれの調査担当施設において倫理委員会へ申請、審査・承認を得たのちに、研究を開始した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も当該施設倫理委員会の審査及び承認を得ている。

C. 研究結果

- 1) 第 17 回 PBC 全国実態調査 (JPBCSG) (仲野俊成、廣原淳子、小森敦正)

2023.2 に電子的検査情報収集 (EDC) 入力サイトが開設された今回の JPBCSG への研究者登録施設は 69 施設であった。同 4 月より本格的に入力始動となり、同 12 月時点での登録状況は、新規 1,213 例、既登録 1,925 例であった。今回から導入された内科治療情報登録フォーム (GLOBE score による治療

反応) への登録は 1,053 例となった。

新規登録症例の性別は男性 237 例、女性 976 例で、男女比 1:4.1、年齢は 21 歳から 94 歳に分布しており平均 61.6 歳であった。診断時 213 例に症状がみられ、皮膚掻痒感 134 例、黄疸 53 例、腹水 39 例、浮腫 32 例、肝性脳症 6 例、消化管出血 18 例、食道静脈瘤 60 例、肝細胞癌 13 例であった。病理診断は 614 例 (50.6%) に実施され、Scheuer 分類 I 298 例/II 185 例/III 108 例/IV 23 例であった。脂肪沈着は 98 例 (16.0%)、インターフェイス肝炎は 305 例 (49.7%) にみられた。自己抗体の陽性率は、抗ミトコンドリア M2 抗体 89.4% (960/1074)、抗核抗体 67.0% (744/1110) であった。診断時合併症は、シェーグレン症候群が 88 例と最も多く、慢性関節リウマチ 32 例、慢性甲状腺炎 74 例、レイノー現象 57 例、強皮症 56 例、潰瘍性大腸炎 2 例、悪性腫瘍 62 例であった。

- 2) PBC-AIH overlap 診療指針の作成 (釘山有希、小森敦正)

PBC-AIH オーバーラップは、自己免疫性肝疾患の中でもその実態が不明で、かつ治療方針が十分に定まっていない疾患病態である。世界的に見ても、診断と治療に定義と基準、指針がないのが現状であり、日本の臨床現場でも、診療に不確実な状況が続いていることも予想された。このため PBC-AIH オーバーラップの概念、診断と治療について難治班としての立場を表明し、日本の臨床現場での指針とすべく、PBC および AIH 分科会のメンバーから構成される PBC-AIH overlap 診療ステートメント作成委員会を立ち上げ、PBC-AIH overlap 診療ステートメント 2024 を作成した。先に診断された端緒となる疾患に加えて、他方の overlap を疑う検査所見により最終診断、治療を行うことを、基本的な指針としてい

る。現在日本肝臓学会ホームページにおいて、パブリックコメントを募集中である。

3) AMA 陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設横断的観察研究（小森敦正、梅村武司、川田一仁、吉治仁志、田中篤）

AMA は、PBC 患者の約 90%が陽性となる疾患特異的な自己抗体である。これに対し、抗核抗体の subclass である抗 gp210 抗体と抗 sp100 抗体は、AMA に比して PBC での感度は低いものの、特異度は 100%に近いため、PBC の 10~%を占める AMA 陰性 PBC の診断検査として、アメリカ肝臓学会 (AASLD) およびヨーロッパ肝臓学会 (EASL) の診療ガイドラインで利用が推奨されている。一方国内では、同抗体を承認・保険収載された体外診断用医薬品により測定することができず、本調査研究班による PBC の診療ガイドライン(2023)でも、同抗体陽性所見は PBC の診断基準に取り入れられていない。

上記 PBC 診療ガイドラインによると、PBC 疑い例の診断に際して、AMA 陰性の場合には画像検査で胆道閉塞を除外した上で、肝生検で確定診断がなされる。AASLD および EASL ガイドラインと同じく、AMA 陰性時に抗 gp210/抗 sp100 を測定し、陽性をもって PBC と診断することができれば、侵襲的な肝生検実施数を減少させる一方で、診断困難例の診断が可能となり、患者(高齢、および併存疾患を有するもの等)並びに医療経済上の負担軽減にも繋がることが想定される。

PBC および AIH 分科会のメンバーを共同研究機関として、AMA 陰性 PBC に対する抗 gp210/sp100 抗体の診断能を主要評価項目とする多施設横断観察研究を、2023 年 7 月より開始した。抗 gp210/sp100 抗体値の測定は QUANTA Lite gp210 ELISA および QUANTA Lite sp100 ELISA を用い、測定委託施設はアイ・エル・ジャパン (株) 並び

に INOVA Diagnostics inc (USA) である。

4) 肝硬度を用いた PBC 予後予測能の検証（梅村武司、山下裕騎）

Fibroscan®により測定される肝硬度は、肝線維化測定として保険適用されており、非侵襲的に肝線維化を予測することが可能である。今回 Fibroscan®による肝硬度測定により、PBC の予後予測が可能であるか多施設共同後向き観察研究を行った。

PBC および AIH 分科会の中で肝硬度測定を行っている 9 施設から 416 例が登録された。年齢の中央値は 64 歳、女性は 84%であり、観察期間中央値は 1,440 日で、12 例 (2.9%) が死亡、肝関連死は 4 例 (1.0%)、肝移植例は 2 例であった。肝硬度の中央値は 5.8 kPa であり、高齢、肝硬度高値、肝機能検査値が死亡率と優位に関連していた。多変量解析では、高齢 (ハザード比: 7.87, p=0.011)、肝硬度高値 (ハザード比: 4.87, p=0.041) が有意に死亡と関連していた。

5) PBC 合併症に対する、UDCA 治療反応と組織学的進展度の関連（吉治仁志、浪崎正）

PBC における搔痒症、静脈瘤、黄疸、腹水などの累積合併症発症率(CD)と、組織学的病期(HS)および UDCA 治療効果の関係について比較検討した。2010 年 1 月から 2017 年 12 月にかけて奈良県立医科大学消化器内科を受診した無症候性 PBC 患者 325 例中、肝生検後 UDCA を 1 年以上投与した 226 例を対象とした。HS は Scheuer 分類(SS)と中沼分類(NS)を用い、後者では肝線維化(F)および胆管消失(B)の 2 項目の合計で評価した。UDCA 治療効果判定には奈良基準、Paris II criteria、Barcelona criteria を使用した。診断時の HS は SS(stage1/2/3/4:70/102/51/3)、NS(stage1/2/3/4:20/89/107/10)であり、SS、NS、F、B の進行期群では早期群に比べ

CDは有意に高かった。HSの早期群および進行期群とUDCA反応良好群および不良群を各々組み合わせた早期/良好(A群)、早期/不良(B群)、進行期/良好(C群)、進行期/不良(D群)の4群のCDを、両HS分類と3種類の判定基準を組み合わせた12群で検討した。HSとUDCA治療効果の組み合わせによる検討で、CDはHS進行期群では早期群に比べ高かったが、UDCA治療効果による有意差は見られなかった。多変量解析では合併症発症のリスク因子として、NS進行期のみが抽出された。

6) 全国調査におけるPBCの臨床背景とステロイド治療の現状(釘山有希)

PBC患者に対する副腎皮質ステロイド剤(ステロイド)の使用は、PBC-AIH overlapの診断に関連すると考えられるため、同症例群の診断時臨床背景を解析することは重要である。対象は過去のPBC全国実態調査(第13、14、15、16回)に登録されたPBC患者(n=2335)、観察期間中央値は21.8月、年齢平均値59.1歳、女性が83.8%であった。診断時ALPとALTに有意な相関を認めた($r=0.385$, $p<0.05$)。全症例を、A群: $ALT \geq ULN \times 2$ かつ $ALP < ULN \times 1$ (n=80); ALT優位型、B群: $ALT \geq ULN \times 2$ かつ $ALP > ULN \times 1$ (n=502); 混合障害型、C群: $ALT < ULN \times 2$ かつ $ALP < ULN \times 1$ (n=380); 軽症型、D群: $ALT < ULN \times 2$ かつ $ALP > ULN \times 1$ (n=1373); ALP優位型に分類し、臨床背景を比較解析した。年齢は、A群、B群で他群に比して優位に若年であった($p<0.05$)。T-Bilは、B群で他群に比して有意に高値であった($p<0.05$)。一方Albは、B群で他群に比して有意に低値であった($p<0.05$)。搔痒症および黄疸の合併は、B群で他群に比して有意に多かった($p<0.05$)。各群のステロイド使用頻度は、A群13.8%、B群11.0%、C群5.3%、D群2.9%

であり、A・B群は他群に比して使用割合が高かった($p<0.05$)。A群におけるステロイド投与に関連する因子の多変量解析による検討では、ALT高値(OR=1.023, $p=0.009$)、ALP低値(OR=0.981, $p=0.014$)が抽出された。B群では、黄疸あり(OR=3.059, $p=0.016$)、AST高値(OR=1.003, $p=0.027$)が抽出された。

7) 機械学習による原発性胆汁性胆管炎患者の予後および予後規定因子予測モデルの作成(寺井崇二、木村成宏)

人工知能(AI)を発展させた機械学習(ML)を用いて、PBC症例の生命予後を予測するMLモデルの開発に着手した。自然言語処理モデルであり、従来のMLモデルと比較して①事前学習済みであり、新規のデータに対してさらに多くのデータを必要としない、②汎用性が高く、さまざまなタスクに応用がきく、③精度が高いTransformersを用いて、予後付きPBC全国実態調査のデータを解析中である。

8) 市民公開講座の開催とweb配信(小森敦正)

市民公開講座 難治性疾患フォーラム「原発性胆汁性胆管炎(PBC): 治療が向かうところと新薬の未来は?」を収録し、2024.3より長崎医療センターチャンネル、およびYou Tubeにて配信している。PBCに対する新薬開発が国際的にも進んでいることから、患者が治験に参加する際の補足情報にもなるよう、テーマと内容を決定した。

9) 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)

「難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践」(AMED 国土班)の研究分担者として、開発項目として「全ゲノムシーケンスによるPBCの難治症例、家族内集積症例の病態解明と治療標的の同定」を上げ、研究を開始した。

D. 考察

1) 新規登録症例の臨床背景には、過去の全国調査と大きな差異を認めなかった。一方今回新たに追加した病理診断項目である脂肪沈着は16%に、インターフェイス肝炎はほぼ半数で確認されており、今後の難治班内 PBC-SLD(脂肪)overlap、PBC-AIH overlap の実態調査につながることを期待される。

2) PBC-AIH overlap 診療に関する、デルファイ法を用いた国際実態調査研究が進行中である。一方今回のステートメントは診療の標準化を目的とした、本邦における初めての治療指針となる。今後は一般診療における導入率、ステロイド併用の実際、予後など、難治班内外で前向き調査を行い、改善と改定につなげて行きたいと考える。

3) AMA 陰性 PBC に対する抗 gp210/sp100 抗体の診断能検証試験は、対外診断薬承認申請を出口目的としたものである。診断能が証明されれば、PBC の診断基準改定につながることを期待される。

4) Fibroscan®は非侵襲的に肝線維化を評価可能であるが、普及率が低いため結果的に登録症例数が少なく、かつ選択バイアスが生じ、さらに本邦での認可時期にも関連して経過観察期間が短いため、イベント発生数が少ないことが、研究の limitation である。一方で本邦における多施設での検討は初めてであるため、他の説明因子も加えながら、臨床的意義を検討する必要がある。

5) PBC の合併症発症率は、UDCA の治療効果に関わらず、病期の進行に伴い高率になる可能性が示唆された。しかしながら、症例数、合併症の取り扱い（個別 or 複合）、二次治療薬の有無ばかりでなく、UDCA 治療効果判定基準が適切であるか(例 ALP 正常

化)等、さらなる検討が必要である。

6) 「ALT 優位型 PBC」の一部には、AIH の病態が優位な PBC-AIH overlap が含まれると推測された。実際に A 群の中でも、よりトランスアミナーゼ高値の症例に PSL が投与されていた。

一方で「混合障害型 PBC」は他群に比して、肝予備能低下や搔痒感を伴っていたことから、PBC-AIH overlap だけでなく、若年発症で疾患活動性が高く、病期が進行した PBC も含まれることが推測された。B 群の中でも、顕性黄疸やよりトランスアミナーゼ高値の症例に PSL が投与されていたが、実際に PBC-AIH overlap の重症例であったかは今後の検討が必要である。第 17 回 JPBCSG における新規登録例では、インターフェイス肝炎の有無、IgG 値、さらには GLOBE score による治療反応も調査されていることから、新規ステートメントに準拠した PBC-AIH overlap の診断と、ステロイド使用の現況について、より正確な調査が可能になっている。

7) Transformers を用いたモデルは、少ないデータで高精度な予測を可能とするばかりか、同一データから生命予後、合併症を個別に予測することにもつながることから、テーラーメイド治療や不必要な検査の削減による医療費削減にも貢献できると期待される。PBC 全国実態調査はおおよそ 1 万件の症例データを有しており、Transformer 解析に必要な十分な、本研究の目的に合致したデータベースであると思われる。

8) 電子患者支援ツールの整備と構築に平行して、繰り返し視聴可能な情報ソースとして、難治班主催/監修市民公開講座の web アーカイブ化が必要であると思われた。

E. 結論

本邦 PBC 診療の質向上のためには、PBC 全国実態調査（および二次解析）を継続しながら、単～多施設臨床研究による最新のエビデンス構築を行い、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行って行くことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, Joshita S, Hirohara J, Nakano T, Komori A, Tanaka A. Prognostic utility of albumin-bilirubin grade in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep* 5, 100662, 2023.
2. Tanifuji A, Ohfuji S, Matsumoto K, Abe M, Komori A, Takahashi A, Kawata K, Sato K, Joshita S, Umemura T, Ueno M, Nakayama N, Kakisaka K, Arinaga-Hino T, Ito K, Kanai S, Miura R, Arizumi T, Asaoka Y, Ito T, Shimizu T, Yoshida H, Ohta M, Mizuno S, Isayama H, Morimoto Y, Mochida S, Ohira H, Tanaka A. Safety and effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines for patients with intractable hepatobiliary diseases: A multicenter, questionnaire-based, cross-sectional study. *Hepatol Res* 2024, in press
3. 小森敦正. 原発性胆汁性胆管炎:診療の進歩とアンメットニーズ. *肝臓* 64, 466-475, 2023
4. 小森敦正. 原発性胆汁性胆管炎レジストリ. *Precision Medicine* 6, 34-37, 2023
5. 小森敦正. 原発性胆汁性胆管炎 up to date. *日本消化器病学会雑誌* 121, 17-25, 2024

2. 学会発表

各分担研究の項を参照

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究

研究分担者 伊佐山 浩通 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学 教授

研究要旨：本分科会の研究は多岐にわたるので、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）ガイドライン改訂 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 つのワーキンググループ（WG）に分かれて活動している。それぞれの WG の研究を列記する。①PSC レジストリーの充実、疫学調査の計画、レジストリー・収集検体を用いた付随研究が研究課題である。前回全国調査参加施設、胆道学会評議員施設、小児栄養・消化器・肝臓学会評議員施設に対して参加・登録要請を行い、レジストリーの登録症例数、生体試料の収集は増加傾向である。PSC の全国調査に関しては、レジストリーとは別に行うこと開始後の登録数は 134 症例（小児例 17 例）、生体資料は 119 症例集積された。②PSC 診断基準の改訂、③PSC ガイドラインの改訂、④irAE としての硬化性胆管炎の実態調査と診断基準策定、⑤肝内結石の疫学調査、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中的である。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 診断における抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体の感度、特異度のバリデーション試験が遂行中である。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、第 9 期全国横断調査を計画中的であり、計画書作成中である。

・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

・共同研究者（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

鈴木 裕 杏林大学医学部附属杉並病院
消化器外科 教授

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

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

水野 卓 埼玉医科大学 消化器内科 准
教授

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

中本伸宏 慶應義塾大学医学部内科学（消
化器） 准教授

藤澤聡郎 順天堂大学消化器内科 前任准
教授

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

中井 陽介 東京女子医科大学 消化器内
科 教授

八木真太郎 金沢大学肝胆膵・移植外科
教授

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

鈴木 光幸 順天堂大学医学部小児科学講
座 准教授

内藤 格 名古屋市立大学医学部附属みど
り市民病院 消化器内科 教授

高橋 幸治 千葉大学医学部附属病院 腫
瘍内科・消化器内科 助教

佐野 勝廣 順天堂大学医学部放射線医学
教室・放射線診断学講座 准教授

・共同研究者（アドバイザー）

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

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

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。不明な病態を明らかにするために付随
研究を行う。

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：SCを包括したPSC
ガイドラインの策定。

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、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、小児栄養肝臓学会評議員施設
に参加の呼びかけを行い、登録を進める。
レジストリー登録症例数だけではまだ不十
分なので、全国調査を行う。

全国調査参加施設、登録症例のレジストリ
ーへの参加。登録を依頼する。
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。

これまで策定されていなかったPSCの病
期分類を計画する。

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 : 全国調査が終了しており、解析、論文化を進める。

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が終了しており、解析、論文化を進める。

新たな全国調査を行う。

(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 : 2024 年 4 月現在 73 施設から 134 例の登録を頂いた。2015 年全国調査で登録された 435 例と併せて 589 症例となっている。で、小児例 17 例を含んでいる。生体資料は 134 検体集積された。

レジストリー登録症例のみでの全国調査を予定していたが、まだ症例数が足りないと判断し、新たな全国調査を開始することになった。現在全国調査の準備中である。また、レジストリーで収集した検体を用いた付随研究に関しては 1. 塩川らが発見した PSC 診断における抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体の感度、特異度を検証する臨床試験が遂行中であり、82.72% (67/81)、92.26% (322/349) と良好な結果であった。別の分担研究報告書に詳細が記載されており、現在論文投稿中である。2. ゲノム、プロテオミクス、メタボローム解析による PSC の病因検索の 2 つが施行されている。1. に関して

は京都大学 塩川医師を中心に解析が進み、良好な診断能が検証された。現在論文化、投稿準備中となっている。2. に関しては福間医師 (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行っている。解析が進み、論文化へ向けて最終解析中である。今後、ベザフィブラートの治療効果の後ろ向き解析なども計画されている。

②PSC 診断基準改訂 WG : 改訂診断基準の暫定案ができており、細かい部分の修正を行っている最中である。特に MRI での胆管像についての見解、参考所見としての超音波内視鏡や胆道鏡所見などの詳細を検討している。今回の特徴は、本邦では少ないといわれている炎症性腸疾患に重きを置き、より大腸内視鏡検査を行うようにすることである。論文発表は消化器病学会の英文誌で行い、二次出版で和文誌に載せていく予定である。

③硬化性胆管炎 (SC) 研究 (ガイドライン、疫学調査) WG : 新たな作成委員会の構成を行うこととしている。診断基準の完成を待って活動を開始する予定であり、GRADE system に準じたガイドライン作成を行う予定である。

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 : 現在二次調査が終了し、解析を進めているところである。今年度中の学会発表、論文化を予定している。

⑤肝内結石症 WG : 萎縮肝からの発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後の調査の両方が終了し、解析、論文化を準備中である。担当の杏林大学の鈴木先生が新しい施設へ異動、昇進されたので、計画が少し遅れることが予想されている。現在新たに第 9 期全国横断調査も計画しており、今年度中の施行を計画している。

D. 考察

原発性硬化性胆管炎は、症例数が増加傾向にあるが、診断されている症例はかなり進んだ症例と考えている。軽症のPSCを診断して介入していくことが重要と考えているが、診断基準が整備されていないので現在では困難である。診断基準の特異度を上げることが重要ではあるが、より感度を上げて軽症例の診断ができるようにしたいと思っている。塩川らが発見した特異的抗体は軽症例の診断にも有用と考えている。また、そのためには病期分類も重要であり、何も持って進行したといえるのか、軽症例とは何なのか、という疑問を解決すべく今後の研究を進めていくことを想定している。また、そのために基準や病期分類を策定すべきと考えている。早期発見例はMRCPの基準を作ることが重要であり、特異度を保つためには超音波内視鏡や胆道鏡などの参考所見も重要であり、それぞれの所見を収集し、策定へ向けて動いている。また、小児例の診断、肝移植例の再発診断も重要な課題であり、これまでUnmet needsであった。軽症例、小児例、再発例などの診断、治療について、ガイドラインを策定し、次なる発展につなげていく狙いがある。

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が、レジストリーだけではまだ難しいという結論に至った。全国調査を再度行うことで多くの症例、施設を把握できるので、それを足掛かりにレジストリーを一気に進めることを目論んでいる。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、だいぶ実態が把握

されてきており、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。診断、治療ともに難しく、経過観察中にがん発生の可能性もある病態であり、やはり難病と指定して、さらなる診療体系の構築を目指すのが妥当であると診療に携わっている者は考えている。また、二次性肝内結石は術後腸管例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。原発性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の病因に関してはまだ不明なところが多くあり、実態を把握しつつ病因を解明する研究にも力を入れて行く。病態においても、予後を変え得る小児期、発症早期、移植後再発などの状況の把握が不十分であり、それらの診断、評価ができるように尽力していく。

肝内結石も原発、二次性ともに診療困難な病態であり、更なる実態調査を基により詳細で予後を変え得る治療方針を探っていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanai S, Fujiwara H, Mizuno S, Kishikawa T, Nakatsuka T, Hamada T, Tanaka M, Arita J, Nakai Y, Isayama

- H, Kasuga M, Tateishi R, Tateishi K, Ushiku T, Hasegawa K, Koike K, Fujishiro M. Increased expression of TNFRSF14 and LIGHT in biliary epithelial cells of patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis.* 56(2):305-311, 2024.
2. Ueno M, Takabatake H, Kayahara T, Morimoto Y, Notohara K, Mizuno M. Long-term outcomes of drug-induced autoimmune-like hepatitis after pulse steroid therapy. *Hepatol Res.* 53(11): 1073-1083, 2023.
 3. Umeda S, Sujino T, Miyamoto K, Yoshimatsu Y, Harada Y, Nishiyama K, Aoto Y, Adachi K, Hayashi N, Amafuji K, Moritoki N, Shibata S, Sasaki N, Mita M, Tanemoto S, Ono K, Mikami Y, Sasabe J, Takabayashi K, Hosoe N, Suzuki T, Sato T, Atarashi K, Teratani T, Ogata H, Nakamoto N, Shiomi D, Ashida H, Kanai T. D-amino Acids Ameliorate Experimental Colitis and Cholangitis by Inhibiting Growth of Proteobacteria: Potential Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 16(6):1011-1031, 2023.
 4. Ueno M, Takabatake H, Itakura J, Fujita R, Kayahara T, Morimoto Y, Notohara K, Mizuno M. Corticosteroid-refractory autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *Clin J Gastroenterol.* 16(4): 554-558, 2023.
 5. Kuno M, Sawa N, Mizuno H, Oba Y, Ikuma D, Sekine A, Yamanouchi M, Hasegawa E, Suwabe T, Saito S, Kono K, Kinowaki K, Notohara K, Ubara Y. Immunoglobulin G4-related Hepatopathy after COVID-19 Vaccination. *Intern Med.* 62(14): 2139-2143, 2023. 2023/7
 6. Fujita N, Yasuda I, Endo I, Isayama H, Iwashita T, Ueki T, Uemura K, Umezawa A, Katanuma A, Katayose Y, Suzuki Y, Shoda J, Tsuyuguchi T, Wakai T, Inui K, Unno M, Takeyama Y, Itoi T, Koike K, Mochida S. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *J Gastroenterol.* 58(9): 801-833, 2023.
 7. Ichikawa M, Nakamoto N, Kredon-Russo S, Weinstock E, Weiner IN, Khabra E, Ben-Ishai N, Inbar D, Kowalsman N, Mordoch R, Nicenboim J, Golemb M, Zak N, Jablonska J, Sberro-Livnat H, Navok S, Buchshtab N, Suzuki T, Miyamoto K, Teratani T, Fujimori S, Aoto Y, Konda M, Hayashi N, Chu PS, Taniki N, Morikawa R, Kasuga R, Tabuchi T, Sugimoto S, Mikami Y, Shiota A, Bassan M, Kanai T. Bacteriophage therapy against pathological *Klebsiella pneumoniae* ameliorates the course of primary sclerosing cholangitis. *Nat Commun.* 14(1):3261, 2023.
 8. Yamamoto S, Inui K, Katano Y, Miyoshi H, Notohara K. Primary sclerosing cholangitis with partial steroid responsiveness: a case

- report. *Fujita Med J.* 9(2): 154-159, 2023.
9. Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Kurita Y, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K. Collaborators Reducing relapse through maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study. *J Gastroenterol Hepatol.* 38(4): 556-564, 2023.
 10. Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, Kitano M, Ito Y, Mizuno N, Hanada K, Ozaka M, Morizane C, Takeyama Y; Committee for Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of the Japan Pancreas Society. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2022 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Int J Clin Oncol*, 2023; 28(4): 493-511.
 11. Ichikawa M, Okada H, Nakamoto N, Taniki N, Chu PS, Kanai T. The gut-liver axis in hepatobiliary diseases. *Inflamm Regen.* 44(1):2, 2024.
 12. 能登原憲司. 【IgG4 関連疾患と鑑別疾患】 消化器病変. 病理と臨床, 42(2):140-146, 2024.
 13. 水野卓. 原発性硬化性胆管炎 up to date. *日本消化器病学会雑誌*, 121(1): 26-32, 2024.
 14. 水野卓, 伊佐山 浩通. 【胆膵疾患関連の診断基準と診療ガイドライン】 原発性硬化性胆管炎診療ガイドライン(解説). *胆と膵*, 44(特別号): 1407-1412, 2023.
 15. 船越早織, 鈴木裕, 山崎彩, 蓮井宣宏, 川口翔平, 百瀬博一, 松木亮太, 小暮正晴, 阿部展次, 須並英二, 阪本良弘. 【胆膵疾患関連の診断基準と診療ガイドライン】 胆石症診療ガイドライン 2021(改訂第3版) 肝内結石. *胆と膵*, 44(特別号): 1383-1387, 2023.
 16. 水野卓. 原発性硬化性胆管炎に対する Stenting Strategy. *胆と膵*, 44 (臨時増刊特大) : 1183-1187, 2023.
 17. 水野卓, 伊佐山浩通. 【早わかり消化器内視鏡関連ガイドライン 2023】 胆膵原発性硬化性胆管炎の診療指針(解説). *消化器内視鏡*, 35(9): 1352-1355, 2023.
 18. 鈴木裕, 船越早織, 山崎彩, 蓮井宣宏, 川口翔平, 百瀬博一, 松木亮太, 小暮正晴, 阿部展次, 須並英二, 阪本良弘. 【胆道癌と膵癌のリスクファクター】 肝内結石と肝内胆管癌の関連性. *胆と膵*, 44(9): 835-837, 2023.
 19. 藤澤聡郎, 奥秋匠, 山口友輔, 有井新, 萩原悠, 神保泰久, 生駒一平, 池村宗朗, 壁村大至, 太田寛人, 福間泰斗, 牛尾真子, 高橋翔, 高崎祐介, 鈴木彬実, 伊藤光一, 富嶋享, 石井重登, 伊佐山浩通. 【胆道癌と膵癌のリスクファクター】 原発性硬化性胆管炎(PSC)と胆管癌の関連性(解説). *胆と膵*, 44(9): 831-834, 2023.
 20. 能登原憲司. 【胆膵疾患診療～病理医との対話～】 胆道疾患 胆管生検の有用性と限界, 臨床医に求めること. *胆と膵*, 44(8): 733-740, 2023.
 21. 能登原憲司. 重症患者の二次性硬化性胆管炎. 原田憲一、能登原憲司. 非腫瘍性疾患病理アトラス: 肝胆膵. 文光

- 堂, 東京, 212-213, 2023.
22. 水野卓, 伊佐山浩通, 持田智. 手技の解説 原発性硬化性胆管炎に対する内視鏡的診断・治療(解説). *Gastroenterological Endoscopy*, 2023; 65(5): 478-485, 2023
 23. 藤澤聡郎, 福間泰斗, 伊藤光一, 富嶋享, 石井重登, 伊佐山浩通. 胆道専門医講座 硬化性胆管炎 診断と治療の進歩(第1回) 原発性硬化性胆管炎の診断とマネジメント(解説). *胆道*, 2023; 37(1): 122-129. 2023
 24. 鈴木裕, 森俊幸, 船越早織, 山崎彩, 蓮井宣宏, 川口翔平, 百瀬博一, 松木亮太, 小暮正晴, 阿部展次, 須並英二, 阪本良弘. 【診療-最新のガイドラインをふまえて-】肝内結石に対する外科的治療. *肝胆膵*, 86(1): 89-93, 2023.
 25. 水野卓, 伊佐山浩通. 【知っておきたい肝胆道疾患診療の最近の話題】非腫瘍性疾患 原発性硬化性胆管炎(PSC)(解説/特集). *診断と治療*, 2023; 111(1): 81-85.
2. 学会発表
1. Naito I. Proposal of revised diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. The 33th Annual Meeting the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, ICC Kyoto -Kyoto International Conference Hall, Kyoto, March 30, 2024.
 2. Shiokawa M. Anti-Integrin $\alpha v \beta 6$ autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. The 33th Annual Meeting the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, ICC Kyoto -Kyoto International Conference Hall, Kyoto, March 30, 2024.
 3. Fujisawa T. Characteristic findings of per-oral cholangioscopy in patients with PSC. The 33th Annual Meeting the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, ICC Kyoto -Kyoto International Conference Hall, Kyoto, March 30, 2024.
 4. Mizuno S. Recent advances in medical treatment for PSC. The 33th Annual Meeting the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, ICC Kyoto -Kyoto International Conference Hall, Kyoto, March 30, 2024.
 5. Suzuki Y. Short- and Long-term outcomes for secondary hepatolithiasis: Analysis from a nationwide cohort survey. *Biliary 3. Management of postoperative biliary complications. The 33th Annual Meeting the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, ICC Kyoto -Kyoto International Conference Hall, Kyoto, March 30, 2024.*
 6. Isayama H. Consensus on Endoscopic Management of Malignant Hilar Obstruction (T-CAP Representative). *Asian Pacific Digestive Week 2023 (APDW 2023)*, Queen Sirikit National Convention Centre, Thailand, December 7, 2023.
 7. Ichikawa M, Nakamoto N, Kanai T. Bacteriophage therapy against pathological *Klebsiella pneumoniae*

- that determine the clinical course of primary sclerosing cholangitis. EASL Annual meeting 2023, Messe Wien, Australia, June 21-24, 2023.
8. Kanai S, TNFRSF14 and LIGHT are upregulated in biliary epithelia of patients with primary sclerosing cholangitis. Digestive Disease Week 2023, poster award: Cholestatic and Autoimmune Liver Disease (AGA), McCormick Place, America, May 6-9, 2023.
 9. Shiokawa M, Kuwada T, Seno H et al. 「Anti-Integrin $\alpha v \beta 6$ Autoantibodies in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis」 APSAL2024, Kyoto ICC Kyoto, March30, 2024
 10. Fujisawa T, Isayama H.
 11. 田中篤, 原田憲一, 能登原憲司. IgG4 関連自己免疫性肝炎ならびに IgG4 関連肝疾患の臨床病理学的検討. 第 15 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会. 倉敷中央病院付属予防医療プラザ, 岡山, 2024 年 3 月 10 日.
 12. 池村宗朗, 藤澤聡郎, 福間泰斗, 石井重登, 伊佐山浩通. 原発性硬化性胆管炎における経口胆道鏡所見と造影所見との比較. 第 117 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会, シェーンバッハ・サボー, 東京, 2023 年 12 月 9 日.
 13. 福間泰斗, 藤澤聡郎, 伊佐山浩通. 原発性硬化性胆管炎の診断における経口胆道鏡所見の有用性の検討. JDDW2023 (第 65 回日本消化器病学会大会), 神戸コンベンションセンター, 兵庫, 2023 年 11 月 3 日.
 14. 能登原憲司, 原田憲一, 田中篤. IgG4 関連硬化性胆管炎患者の肝組織による IgG4 関連自己免疫性肝炎ならびに IgG4 関連肝疾患の病理学的解析. JDDW2023. 神戸コンベンションセンター, 兵庫, 2023 年 11 月 2 日.
 15. 有住俊彦, 松本康佑, 金井祥子, 伊藤光一, 水野卓, 伊佐山浩通, 田中篤. 原発性硬化性胆管炎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. 第 59 回日本胆道学会学術集会, 京王プラザホテル札幌, 北海道, 2023 年 9 月 14 日.
 16. 鈴木裕, 森俊幸, 百瀬博一, 松木亮太, 小暮正晴, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 阪本良弘 (要望演題). 膵・胆管合流異常、先天性胆道拡張症術後肝内結石症の短期・長期成績. 第 46 回日本膵・胆管合流異常研究会. 岡山大学創立五十周年記念館. 岡山. 2023 年 9 月 9 日.
 17. 伊佐山浩通. 原発性硬化性胆管炎診療の最新知見. IBD expert meeting in 東海, TKP 名古屋栄カンファレンスセンター, 愛知, 2023 年 7 月 12 日.
 18. 市川将隆, 中本伸宏, 金井隆典. 原発性硬化性胆管炎に対する bacteriophage を用いた新規治療の可能性. (ワークショップ) 第 59 回日本肝臓学会総会, 奈良県コンベンションセンター, 奈良, 2023 年 6 月 16 日.
 19. 能登原憲司. 消化器領域 IgG4 関連疾患の生検診断: 現状と課題. 第 105 回日本消化器内視鏡学会総会, グランドプリンスホテル新高輪, 国際館パミール, 東京, 2023 年 5 月 26 日.
 20. 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胆管造影と経口胆道鏡所見の比較検討. 第 105 回日本消化器内視鏡学会総会, グランドプリンスホテル新高輪/国際館パミ

ール，東京，2023年5月25日。

21. 鈴木裕、森俊幸、船越早織、山崎彩、蓮井宜宏、川口翔平、百瀬博一、松木亮太、小暮正晴、阿部展次、須並英二、阪本良弘。病態からみた肝内結石症の治療戦略—全国多施設調査42年間の解析から—。第123回日本外科学会定期学術集会，グランドプリンスホテル新高輪，東京，2023年4月27日。
22. 金井祥子，水野卓，藤城光弘。ワークショップ15「自己免疫性肝疾患の長期予後」原発性硬化性胆管炎における予後予測マーカーとしてのLIGHTの可能性。第109回日本消化器病学会総会，出島メッセ長崎，長崎，2023年4月8日。
23. 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，出島メッセ長崎，長崎，2023年4月8日。
24. 金井祥子，藤原弘明，藤城光弘。ワークショップ4「胆膵疾患の遺伝子解析による病態解明・臨床展開」患者組織検体を用いた原発性硬化性胆管炎における特異的分子病態の探索。第108回日本消化器病学会総会，京王プラザホテル，東京，2022年4月22日。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

門脈血行異常症に関する研究

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英文版の改訂。日本語版の再改訂。
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施設の拡充と症例増加による疫学特性の解明。
3. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児分野の取り入れ。
4. Fontan術後肝臓合併症（FALD）の病態解明。
5. 専門医紹介システムの構築。

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（宮城県立こども病院外科）
- ・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（北九州中央病院）
- ・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（小倉医療センター 臨床検査科）

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。

3. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児分野の取り入れ

門脈血行異常症ガイドラインは主に成人を対象とされて策定されたガイドラインであるため、小児分野の取り入れが必要である。特に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った。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。

4. 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。

5. 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。

（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、個人情報の漏洩、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。

C. 研究結果

1. ガイドラインの英文化と再改訂

2018年に再改訂した日本語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は完成しており、分科会内の研究協力者による査読作業中である。来年度には外部評価委員からの意見を集約し英文誌に投稿予定である。

日本語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見直しを行った。また、日本門脈圧亢進症学会と日本肝臓学会との協力体制を構築中である。現在日本門脈圧亢進症学会へ6人のガイドライン担当者選出を要望申請しており、審議中である。また、日本肝臓学会には4人の担当者を要望申請している。

2. 疫学調査

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、2023年度に協力医療機関を58施設に拡大した。その結果、2023年度末の登録数は合計185人（IPH：62人、EHO：55人、BCS：68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。

2024年度からは全国疫学調査を行う予定であり、一次調査と二次調査に向けて倫理委員会書類を作成している。

3. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児

分野の取り入れ

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58施設中16施設まで拡充した。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。小児EHOの臨床調査個人票には重症度分類に成長障害の項目が付与された。

4. FALD病態解析

マウス下大静脈部分結紮（pIVCL）後6週の時点で肝被膜近傍に線維化を認めた。同モデルは他の肝線維化モデル（CDD摂食NASHモデル、胆管結紮モデル等）に比べてALT上昇は軽度で免疫細胞の浸潤も軽度であった。同系マウスに化学発（Diethyl-nitrosoamine, DEN）投与後にpIVCLを行うと、pIVCL19週後に著明な肝腫瘍形成を認めた。DEN投与なしでもpIVCLマウスは52週後に約80%のマウスで肝腫瘍形成を認めた。

FALDモデルの解析から、うっ血肝は炎症を介さずに肝臓被膜近傍優位に肝線維化を誘導すること、発がんのInitiationを受けた肝臓におけるうっ血は肝がんをPromotionすることが明らかになった。同モデルでの肝線維化にはSphingosine-1-phosphate（S1P）とS1P受容体2（S1PR2）が関与し、肝がん発症には類洞内皮細胞の活性化

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

5. 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、本議題についての了承を得ている。

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が2023年度に完成し、現在校閲作業中である。また、門脈血行異常症定点モニタリングについては、協力施設は小児施設を中心に58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。2024年度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。また2024年度は全国疫学調査の一次調査を予定している。

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。

2021-2023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。

IPH・EH0・BCS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

英文版ガイドラインの改訂作業が完了した。来年度に英文誌に投稿する予定である。門脈血行異常症の定点モニタリングは軌道に乗り、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。小児参加施設の拡充も完了し、更に多くの小児患者の登録も期待できる。また動物実験を基盤としたFALDの実態解析調査も進んでいる。今後全国疫学調査を行いつつ症例を蓄積することにより、門脈血行異常症やFALDの臨床疫学像の特性を一層明確にできるであろう。これらの研究成果をガイドラインの改定に反映させていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Nishiguchi R, Furuichi Y(corresponding), Shimakawa T, Asaka

- S, Yamaguchi K, Shimojima Y, et al. Visceral fat indicates worsening of esophageal variceal recurrence in alcoholic/nonalcoholic steatohepatitis related liver cirrhosis. J Nippon Med Sch. 2024 in press.
- ② Furuichi Y, Nishiguchi R, Shimakawa T, Fujiwara T, Sato K, Kato H. Comparison of prognosis and recurrence rate of esophageal varices after endoscopic treatment between patients with alcoholic cirrhosis and those with viral cirrhosis. J Nippon Med Sch. 2024 in press.
- ③ 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 Sep 15;62(18):2597-2606.
- ④ Furuichi Y. Comparison between splenic dispersion slope and splenic shear wave speed on ultrasound elastography for predicting esophageal varices. Hepatol Res. 2023 ;53(2):88-90.
- ⑤ Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Koyano KS, Ishikawa T, Toyoda H, Takaguchi K, Watanabe T, Matsuura K, Ogawa C, Hiraoka A, Okubo H, Tateyama M, Uojima H, Nozaki A, Chuma M, Kato K, Mikami S, Tani J, Morishita A, Kawata K, Tada T, Furuichi Y, Okubo T, Kawano T, Arai T, Kawabe N, Kawamura N, Ikegami T, Nakamuta M, Shigefuku R, Iwasa M, Tanaka Y, Hatano M, Iwakiri K. Risk factors for portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis: a prospective, multicenter study. Hepatol Int. Feb;17(1):139-149.
- ⑥ Hayama K, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Iwasa M, Hasegawa H, Takaguchi K, Tsutsui A, Uojima H, Hidaka H, Okubo H, Suzuki T, Matsuura K, Tada T, Kawabe N, Tani J, Morishita A, Ishikawa T, Arase Y, Furuichi Y, Kato K, Kawata K, Chuma M, Nozaki A, Hiraoka A, Watanabe T, Kagawa T, Toyoda H, Taniai N, Yoshida H, Tanaka Y, Iwakiri K, Ktk Liver Study Group. Clinical outcomes of antithrombin III-based therapy for patients with portal vein thrombosis: A retrospective, multicenter study. Hepatol Res. Jan;53(1):51-60.
- ⑦ 古市好宏、鹿毛政義、小原勝敏、大藤さところ、赤星朋比古、日高央、太田正之、吉田寛、橋爪誠、田中篤。門脈血行異常症ガイドライン。消化器内視鏡。1295-1302 ; 2023
- ⑧ 古市好宏，引地拓人。食道・胃静脈瘤に対する治療。消化器内視鏡ハンドブック改訂第3版。2024 in press.
- ⑨ 古市好宏。巨大ひだを呈する病変 胃静脈瘤。内視鏡の読み方と鑑別診断—上部消化管第3版。276-277 ; 2023
- ⑩ 古市好宏、佐藤浩一郎、加藤博之。肝動脈化学塞栓術後の赤色吐物…診断は？画像診断道場腹部編。110-111 ; 2023
2. 学会発表
- ① 古市好宏。門脈圧亢進症への私の挑戦～HCV治療の最新話題を含めて～。第34回 北海道門脈圧亢進症研究会（特別講

- 演) 2024/3/9
- ② Ryohei Nishiguchi, Yoshihiro Furuichi, Shunichi Shiozawa. Visceral Fat exacerbates Recurrence rate of Esophageal Varices in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis-related Liver Cirrhosis. JDDW2023 (統合シンポジウム1). 2023/11/3
- ③ 古市好宏. 講演Ⅱ「肝臓パート」ウイルス性肝炎と門脈圧亢進症. 専門医に聞く肝胆膵セミナー (特別講演). 2023/10/3
- ④ 古市好宏, 佐藤浩一郎, 加藤博之. 門脈圧亢進症診療の未来予想図 (現状と課題): 禁酒不成功のアルコール性肝硬変に生じた食道静脈瘤に対する内視鏡治療後調査. 第59回日本肝臓学会総会 (パネルディスカッション) 2023/6/16
- ⑤ 古市好宏. 消化管静脈瘤に対する新しい診断法と治療法. 第4回近畿門脈圧亢進症研究会 (特別講演) 2023/6/3
- ⑥ 西口遼平, 古市好宏, 塩澤俊一. アルコール性/非アルコール性肝硬変患者における内視鏡的硬化療法前内臓脂肪測定の有用性. 第43回アルコール医学生物学研究会学術集会. 2024/2/2
- ⑦ 古市好宏, 佐藤浩一郎, 加藤博之. Red dichromatic imaging 画像の人工知能解析による食道静脈瘤の深さの予見. JDDW2023 (第65回日本消化器病学会大会) 2023/11/2
- ⑧ 古市好宏. 超音波エラストグラフィーを用いた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鑑別. 城東北部地区講演会 (東京) 2023/7/14
- ⑨ 古市好宏, 藤原智之, 下嶋理恵子, 佐藤浩一郎, 加藤博之. 高齢肝硬変例に合併した食道静脈瘤に対する内視鏡的治療後の留意点. 第105回日本消化器内視鏡学会総会 (東京) 2023/5/27
- ⑩ 古市好宏, 藤原智之, 下嶋理恵子, 佐藤浩一郎, 加藤博之. アルコール性肝硬変に合併した食道静脈瘤治療後の生存率、再発率、出血率について～C型肝硬変との比較から～. 第109回日本消化器病学会総会 (長崎) 2023/4/8
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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

急性肝不全に関する研究

研究分担者	持田 智	埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科	教授
同	井戸 章雄	鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病	教授
同	大平 弘正	福島県立医科大学 消化器内科	教授
同	長谷川 潔	東京大学 肝胆膵外科 人工臓器・移植外科	教授
同	阿部 雅則	愛媛大学 消化器・内分泌・代謝内科	教授
研究協力者	安部 隆三	大分大学 医学部救急医学講座	教授
同	乾 あやの	済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科	部長
同	井上 和明	国際医療福祉大学成田病院 消化器科	病院教授
同	柿坂 啓介	岩手医科大学 消化器内科肝臓分野	講師
同	笠原 群生	国立成育医療研究センター 臓器移植センター	センター長
同	加藤 直也	千葉大学 消化器内科	教授
同	玄田 拓哉	順天堂大学静岡病院 消化器内科	教授
同	高見 太郎	山口大学 消化器病態内科	教授
同	清水 雅仁	岐阜大学 第一内科	教授
同	茶山 一彰	広島大学 医療イノベーション共同研究講座	教授
同	寺井 崇二	新潟大学 消化器内科学分野	教授
同	中山 伸朗	埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科	准教授
同	吉治 仁志	奈良県立医科大学 消化器・代謝内科	教授
研究代表者	田中 篤	帝京大学医学部内科学講座	教授

研究要旨：全体研究としては、2022年に発症した急性肝不全、LOHF および acute-on-chronic liver failure (ACLF) の全国調査を実施した。急性肝不全 171 例（非昏睡型 98 例，急性型 44 例，亜急性型 29 例）と LOHF 8 例が登録され、2010~2021 年の症例と同様に、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していることが確認された。しかし、免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の再活性化例が根絶できておらず、予防のための啓発活動は未だ重要である。治療および予後に関しては、2021 年までの症例と著変がなかった。また、ACLF の全国調査では、ACLF 64 例，拡大例 48 例，疑診例 43 例，拡大疑診例 18 例の計 173 例が登録され、2017~2021 年の症例と同様に、何れの病型でも重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多かった。その他、急性肝不全と ACLF の診断，治療，予後予測の標準化に向けた WG 研究と個別研究が行われた。

A. 研究目的

劇症肝炎分科会は、2011 年に発表した「急性肝不全の診断基準」に準拠して、「急性肝不全および LOHF の全国調査」を平成 23 年以降実施している。また、2018 年に発表した「ACLF の診断基準（案）」は、これに準拠した症例の全国調査で有用性が明らかになり、2022 年にはこれを正式な診断基準として採用した。令和 5 年度は 2022 年

に発症した急性肝不全、LOHF、ACLF およびその関連病態の全国調査を実施し、これら症例の実態を検討した。また、ワーキンググループ（WG）としては、診断基準を検討する WG-1、副腎皮質ステロイドの意義を検討する WG-2、人工肝補助療法を標準化する WG-3、小児の急性肝不全の実態を解析する WG-4 が活動を続けている。さらに、個別研究としては劇症肝炎の診断，治療法，予後予測，肝移植の検討などの臨床研究を行っ

た。

B. 研究方法と成績

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

急性肝不全 171 例 (非昏睡型 98 例, 急性型 44 例, 亜急性型 29 例) と LOHF 8 例が登録され, 肝炎症例は 139 例 (非昏睡型 78 例, 劇症肝炎急性型 29 例, 亜急性型 26 例, LOHF 6 例) で, 症例数は前年より 8 例少なかった。肝炎以外の症例は 40 例 (非昏睡型 20 例, 急性型 15 例, 亜急性型 3 例, LOHF 2 例) で, 前年までと同様に循環障害による症例が多かった。また, 各病型でウイルス性の比率が低下し, 薬物性, 自己免疫性および成因不明の症例が増加する傾向も続いていた。ウイルス性では A 型肝炎の登録がなく, E 型肝炎も 2 例と減少していたことが注目される。また, 免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の再活性化例は, HBs 抗原陽性が 4 例, 既往感染が 2 例の計 6 例で, うち 1 例は核酸アナログ中止後の症例であった。合併症の頻度, 内科的治療に関しては, 2021 年までと変化はなかった。内科的治療による救命率は, 非昏睡型は肝炎症例が 89.7%, 肝炎以外の症例が 68.2%であったが, 肝炎症例では急性型が 40.9%, 亜急性型が 21.1%, LOHF が 20.0%と低率, 肝炎以外の症例ではそれぞれ 41.7%, 0%, 0%であった。肝移植は肝炎症例では急性型 7 例 (24.1%), 亜急性型 7 例 (26.9%), LOHF 1 例 (16.7%) で, 肝炎以外の症例では非昏睡型 1 例 (5.0%), 急性型 3 例 (20.0%) で実施されていた。

2. ACLF の全国調査 (持田研究分担者, 中山研究協力者)

ACLF 64 例, 拡大例 48 例, 疑診例 43 例, 拡大疑診例 18 例の計 173 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が ACLF 例は 65.6%, 拡大例は 60.4%, 疑診例は 67.4%, 拡大疑診例は 55.6%であり, 何れの病型でも最も多かった。また, 急性増悪要因もアルコールが ACLF は 42.2%, 拡大例が 22.9%, 疑診例は 41.8%, 拡大疑診例が 44.4%で, 拡大例以外では最も多かった。重症度分類では grade-0 の症例が ACLF では 60.9%, 拡大例では 75.0%, 疑診例では 53.5%, 拡大疑

診例では 83.3%を占めていた。内科的治療によって救命されたのは, ACLF が 48.4%, 疑診例が 79.2%, 拡大例が 60.5%, 拡大疑診例 88.9%であった。以上の成績より, わが国の ACLF とその関連病態には重症型アルコール性肝炎が多く, 欧米では ACLF から除外している grade-0 の症例が多いことが確認された。

3. 小児における急性肝不全の全国調査

2016~22 年に発症した急性肝不全症例が登録されており, 笠原研究協力者, 乾研究協力者がこれら症例の解析を進めている。

4. 予後予測に関する研究

井戸研究分担者は, 糖蛋白である glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) に注目し, 急性肝疾患症例の血清および肝組織におけるその発現を解析し, これが患者の予後と関連し, 肝再生と修復に関与している可能性を見いだした。

5. 治療法に関する研究

茶山研究協力者は, ヒト肝細胞キメラマウスにおいて, precore, core promoter 変異を伴う HBV は肝細胞内で増殖時に HBs 抗原が小胞体内に蓄積し, 小胞体ストレスを介した apoptosis を誘導末うことを証明し, これが HBV 再活性化による肝障害の予防に繋がる可能性を報告した。

寺井研究協力者は, ACLF のマウスモデルにおいて, 肝細胞の老化が ACLF の発症要因であり, 老化細胞のみを細胞死に導く Navitoclax を投与することで, 肝不全が改善する可能性を報告した。

結 論

わが国の急性肝不全, LOHF ではウイルス性症例, 特に B 型症例が減少しているが, 2022 年になっても免疫抑制・化学療法による再活性化例が根絶できていない。再活性化による重症肝炎の予防のための啓発活動は継続する必要がある。また, 増加している自己免疫性症例, 薬物性症例, 成因不明例の実態を解析し, 治療法の標準化を充実させる必要がある。また, ACLF の全国調

査もさらに推進しなければならない。

6. 健康危険情報

2022年に発症した急性肝不全，LOHFには薬物性症例，免疫抑制・化学療法による再活性化症例など，医原病と見なされる症例が含まれていた。

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

難治性の肝・胆道疾患に対する肝移植に関する研究

研究分担者 長谷川 潔 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 教授

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）に対する肝移植に関し、前向き研究、後ろ向き研究を引き続き継続する。多発性嚢胞肝に対する肝移植の現状と成績を調査し、適切な肝移植基準を確立する。

共同研究者

八木真太郎（金沢大学肝胆膵・移植外科 教授）

江川裕人（浜松労災病院 病院長）

笠原群生（国立研究開発法人国立成育医療研究センター 病院長）

吉住朋晴（九州大学消化器総合外科 教授）

玄田拓哉（順天堂大学静岡病院消化器内科 教授）

上田佳秀（神戸大学消化器内科 特命教授）

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）

小木曾智美（東京女子医科大学消化器内科 講師）

伊藤孝司（京都大学肝胆膵・移植外科 講師）

A. PBC に対する肝移植レシピエントの前向き長期経過観察研究

本班研究において前分科会長江川裕人先生が2018年より開始された多施設共同前向き研究である。2022年3月末に症例登録を済ませ、計119例が登録され、現在経過観察中である。観察期間は2026年3月末までであり、その後、解析検討を予定している。

B. PSC の自己抗体と肝移植後再発の関連

性の解明

2023年に京都大学Yoshidaらから、PSC患者における自己抗体として抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体の重要性が示された。PSC患者における本抗体の感度特異度はそれぞれ89.7%、96.7%であった（J Gastroenterol 2023）。本研究班における過去の研究においては、Egawaらが、肝移植後PSC再燃が患者の予後に極めて強く影響し、PSC再発後のグラフトロス率は80%以上であることを報告した（Am J Transplant 2011）。またAkamatsuらはさらに近年の研究で、同様にPSC再発の重要性を指摘するとともに、高齢ドナーと弱い免疫抑制がPSC再発の危険因子であることを報告した（Transpl Int 2021）。さらにはYamadaらはCD20に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブを投与された血液型不適合生体肝移植症例においてPSC再燃を認めなかったとするケースシリーズを報告した（Transplant Direct 2018）。これら本研究班における先行研究を鑑み、肝移植後PSC再燃についても抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体の関与を解明するための多施設共同研究を計画している。抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体をマーカーとした抗体価を下げる免疫抑制療法を開発し、肝移植後PSC再燃に対するの治療法の開発を目指

す。

C. 多発性嚢胞肝に対する肝移植の研究

多発性嚢胞肝は多くは常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の患者に合併し、腎不全や透析の観点から、腎臓内科にてフォローされていることが多い。腎機能面では最終的には慢性腎不全、透析導入にいたるが、それよりも巨大化する嚢胞肝による腹部膨満に伴う諸症状や感染に苦しむ患者が多いが、上記背景もあり、肝臓内科医や移植外科医の関与が不十分となり、嚢胞肝への治療介入の遅れや不十分さが露呈しつつある。嚢胞肝に対する動脈塞栓術や穿刺ドレナージ、開窓術（肝部分切除含む）、がなされている場合もあるが、いずれも効果は極めて限定的であり、巨大化した多発性嚢胞肝に対しては肝移植のみが唯一の根治療法となる。近年、脳死ドナーの増加もあり、本疾患患者に対する、脳死肝移植、脳死肝腎同時移植の症例数も増加しつつある。日本肝移植学会のレジストリーによると、2021年未までに多発性嚢胞肝に対して生体肝移植52例、脳死肝移植25例が実施されており、脳死肝移植症例は移植後全例生存しているのに対し、生体肝移植においては5年生存率60%と有意に不良であることが示された。今後、本研究班において多施設共同研究として本疾患の詳細を検討し、肝移植適応基準の作成、適切な肝移植のタイミングを作成する。

D. 肝移植後PSC再発の診断基準の作成

先述のように、PSC移植後再発は重大な課題であり、本研究班においても長年その研究に積極的に取り組まれてきた。本研究班肝内結石・硬化性胆管炎分科会とも共同して、PSC診断基準の改定を議論する中で、移植後PSC再発の診断基準も話題となっている。現行の診断基準はGraziadeiら

が1999年に発表したもの(HEPATOLOGY Vol. 29, No. 4, 1999)に準じているが、現行(本邦)の肝移植に即しているとはいえない。肝移植後のグラフト肝の場合、肝動脈狭窄・閉塞などによる血流障害や免疫学的グラフト障害(慢性・急性拒絶反応、抗体関連拒絶反応)、胆管吻合部の障害などに起因してPSC同様の臨床所見・病理所見を呈するが多い。また、再発症例においても、通常PSCにみられるような胆管像を認めない場合もおおく、胆管像と肝組織像双方を入念に検討した上で、PSC再発の診断を下すことが重要である。このような背景をふまえ、多施設共同、多職種共同(移植外科医、肝臓内科医、胆道内科医、病理医)の体制で肝移植後PSC再発についてコンセンサスを得る必要があると考えるに至った。本分科会において、それに向けた共同研究を計画している。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Akamatsu N. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis-morbidities including disease recurrence. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024;13(1):143-146.
2. Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, Ohdan H, Yoshizawa A, Kokudo N, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H. Donor age (≥ 45 years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - a multicenter retrospective study. *Transpl Int.* 2021;34(5):916-929.
3. Uchida H, Sakamoto S, Yanagi Y, Shimizu S, Fukuda A, Ono H,

- Miyazaki O, Nosaka S, Schlegel A, Kasahara M: Significance of a multidisciplinary approach to congenital extrahepatic portosystemic shunt: A changing paradigm for the treatment. *Hepatol Res.* 2023 Jun; 53(6):540-555
4. Tamaoka S, Fukuda A, Nakabayashi K, Matsubara K, Ogata-Kawata H, Muranishi Y, Hata K, Kato-Fukui Y, Sakamoto S, Kasahara M, Fukami M: Rare sequence variants associated with the risk of non-syndromic biliary atresia. *Hepatol Res.* 2023 Nov;53(11):1134-1141
 5. 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)
 6. 赤松延久、長谷川潔 【自己免疫性肝疾患-いま何が問題となっているのか?】自己免疫性肝疾患に対する肝移植医学のあゆみ 283 巻 11-12 号 Page1076-1079
 7. 赤松延久 <胆道専門医講座硬化性胆管炎—診断と治療の進歩—>第 2 回原発性硬化性胆管炎に対する移植治療原発性硬化性胆管炎に対する肝移植 胆道 37 巻 2 号 257~264 (2023)
2. 学会発表
 1. Shintaro Yagi, Nobuhisa Akamatsu, Hironori Haga, Itaru Naito, Kiyoshi Hasegawa, Hiroyuki Isayama, Atsushi Tanaka. Proposal of Diagnostic Criteria of PSC Recurrence After Liver Transplantation. The 33rd Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2024, Kyoto.
 2. Akamatsu N, Hasegawa K. Liver transplantation for PBC and PSC. Hironori Haga, Itaru Naito, Kiyoshi Hasegawa, Hiroyuki Isayama, Atsushi Tanaka. Proposal of Diagnostic Criteria of PSC Recurrence After Liver Transplantation. The 33rd Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2024, Kyoto.
 3. Kasahara M: Optimize graft weight in pediatric liver transplantation and immunosuppression regimen: how is it different between children and adults?. Annual congress of Vietnam organ transplantation society, Vietnam, 2023.12.15
 4. 澤野 友耀、赤松 延久 原発性硬化性胆管炎 (PSC) に対する血液型不適合生体肝移植術後、グラフト不全に陥った一例 第 41 回日本肝移植学会(ANA クラウンプラザホテル松山、2023 年 6 月)
 5. 奥村晋也、伊藤孝司、波多野悦朗、自己免疫性肝疾患に対する肝移植の現状と長期予後、(第 109 回日本消化器病学会総会、2023/4/8)
- 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 特になし

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

免疫チェックポイント阻害薬による肝障害/胆管炎の病理学的解析

研究分担者 原田 憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

研究要旨:免疫チェックポイント阻害薬関連(ICI)の免疫関連有害事象としての肝障害および胆管炎の病理学的解析を行った。その結果、ICIによる肝障害および胆管炎の組織学的多様性と特徴が明らかとなり、ICIによる肝障害でも胆管病変が存在すること、また肝内外胆道系におよぶ胆管炎症例や肝内小型胆管レベルに局限した胆管炎症例も存在することが示唆された。

共同研究者

下田慎治(関西医科大学)

A. 研究目的

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として ICI の免疫関連有害事象として肝障害や胆管炎の症例が増加している。肝生検が施行される症例も多く、ICIに加えて、他の抗癌剤等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 ICI は、免疫寛容の維持に重要な CTLA4, PD-1, PD-L1 を標的としており、ICI 使用による免疫寛容の破綻が種々の臓器障害を来すと推測できる。昨年の本分科会では、本邦における実態を把握すべく全国調査および肝生検の病理学的解析を行い、ICIによる肝障害組織像の多様性について明らかにした。本年度は金沢大学自験例を用いて、胆管障害の組織学的マーカーである Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO-1) (Yoshimura et al., Med Mol Mor, 2023) の発現と臨床病理学的解析を行った。

B. 研究方法

金沢大学人体病理学にて収集した既報の ICI による肝障害/胆管炎症例(17例)に加えて、新たに肝障害3例および胆管炎2例の肝生検を加えた23例を対象とした。男/女=18/5、原疾患として肺癌/腎癌/鼻咽頭癌/その他=10/6/2/5、ICIとしてイピリムマブ+ニボルマブ5/ペンブロリズロマブ10/アテゾリズマブ1=7/12/2。HE染色等による組織学的観察の他、CK7およびIDO-1の免疫染色を施行し評価した。

(倫理面への配慮)

使用する肝生検試料は、病理検査用に採取された組織検体を使用するものであり、本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。なお金沢大学医学倫理委員会にて審査済みであり、試料およびデータの保存については、金沢大学研究活動不正行為等防止規程を遵守する。

C. 研究結果

臨床的に ICI による肝障害として肝生検

された 18 症例では種々の程度およびパターンの実質炎を認め、さらに胆管障害を伴う症例が 7 例存在し、IDO-1 発現を示す胆管も存在した。また臨床的に ICI による胆管炎として肝生検された症例のうち、肝生検で得られる末梢肝組織の小型胆管レベルにも胆管病変/胆管炎を確認できた症例もあり、これらの胆管病変では IDO-1 発現を認めた。さらに画像上、肝外胆管に所見はなく ICI による肝障害として肝生検された症例で、肝炎性変化は目立たず、むしろ肝内小型胆管がびまん性に胆管炎を来し、また IDO-1 も陽性を示す症例があり、肝内小型胆管型 (small duct type) の ICI による胆管炎症例と考えられた。

D. 考察

ICI による肝障害/胆管炎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、昨年の本分科会での検討では、ICI による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が、胆管障害像を伴う症例もみられた。今回、金沢大学症例を対象とした検討にて、胆管炎症例のみならず肝障害症例の障害胆管にも IDO-1 陽性を示す症例が存在した。また画像にて肝外胆管病変が確認された ICI による胆管炎症例の肝生検検体で、末梢の小型胆管レベルにも明確な胆管炎や IDO-1 陽性所見も確認できた症例があり、肝内外の胆道系において胆管病変が発生しうることが示唆された。また、ICI による肝内小型胆管型 (small duct type) の胆管炎症例の存在、また肝障害と (小型)胆管炎とが重複して出現する症例もあり、肝障害のみならず胆管炎に対する治療も必要な疾患群なのかもしれない。

E. 結論

現在、ICI による肝障害と胆管炎とは区別された病態であるが、両病態が重複する症例や肝内小型胆管型に限局する胆管炎の症例も存在することが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimura K, Shimoda S, Harada K, et al. 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 Morphol.* 2023; 56(2): 106-115. doi:10.1007/s00795-022-00344-7.
- 2) 原田憲一, 吉村かおり. 薬物性肝障害と鑑別疾患の病理. *診断病理.* 2023; 40(3):216-225.
- 3) 原田 憲一. 連載 鑑別の森 第19回 肝臓生検での自己免疫性肝炎 (AIH) と原発性胆汁性胆管炎 (PBC) *Answer 2. 病理と臨床.* 2023; 41(4): 422-427.

2. 学会発表

- 1) 原田憲一, 吉村かおり. 免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連副反応肝障害の組織学的特徴と診断. 第55回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. (福岡, 2023年9月29日)
- 2) 能登原憲司, 原田憲一, 田中篤. IgG4 関連硬化性胆管炎患者の肝組織による IgG4 関連自己免疫性肝炎ならびに IgG4 関連肝疾患の病理学的解析. 第27回肝臓学会大会. (神戸, 2023年11月2日).
- 3) 原田憲一, 阿部雅則, 田中篤. 免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連副反応

肝障害の組織学的解析. 第 27 回肝臓学会大会. (神戸, 2023 年 11 月 2 日)

4) 原田憲一. 薬物性肝障害の病理. 日本毒性病理学会主催 第 24 回教育セミナー. (オンライン会議, 2023 年 11 月 11 日)

5) 原田憲一. 急性肝炎の病理. 第 8 回甲信病理フォーラム. (松本, 2023 年 12 月 2 日)

6) 原田憲一. 急性肝炎の病理 - 薬物性肝障害と鑑別疾患 -. 第 103 回日本病理学会近畿支部学術集会. (京都, 2023 年 12 月 16 日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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

NAFLD (MASLD) 合併 AIH の治療アルゴリズム作成に向けて

研究分担者 阿部 雅則 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学 准教授

研究要旨：本研究は脂肪肝 (NAFLD, MASLD) を合併した自己免疫性肝炎 (AIH) の特徴を明らかにし、治療アルゴリズム作成に向けての検討を行うことを目的としている。本年度は愛媛大学および全国集計を用いて NAFLD (MASLD) 合併 AIH の頻度と臨床像を解析した。これまでの報告から、AIH における NAFLD (MASLD) の合併頻度は一般集団とほぼ同等と考えられた。今後は、NAFLD (MASLD) 合併 AIH の治療の実態を解析し、治療アルゴリズム作成について検討していきたい。

共同研究者

高橋敦史 (福島県立医科大学)

A. 研究目的

近年、肥満人口の増加により脂肪肝 (NAFLD, MASLD) の患者数が増加してきており、他疾患とのオーバーラップも散見される。本研究では、脂肪肝を合併した自己免疫性肝炎 (AIH) の臨床病理学的特徴を明らかにし、治療アルゴリズム作成に向けての検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

本邦の全国集計の結果と文献的検索により、NAFLD (MASLD) 合併 AIH の臨床像と治療法の現状および問題点を明らかにする目的で、愛媛大学および全国集計の評価と文献的検索を行った。

(倫理面への配慮) 該当なし

C. 研究結果

1) 1979-2021 年に愛媛大学で副腎皮質ステロイド投与前に肝生検を施行して AIH と診断した症例 (軽症・中等症) のうち、脂

肪肝 (肝細胞の 5% 以上の脂肪化) を来した症例は 12.3% であり、ほとんどは 2012 年以降の症例であり、最近 10 年では

19.7% が脂肪肝を合併していた。また、脂肪肝合併例では BMI や耐糖能異常の合併が脂肪肝非合併例に比べて有意に高かった。

2) 本調査班で行われた AIH 全国調査

(2009 年～2013 年) において、NAFLD は 17.0% に合併していた (Takahashi A, et al. JGH Open 2: 54-58, 2018)。NAFLD 合併例では、非合併例に比して男性の割合が多く、高齢であり、肝線維化進展例が多いといった特徴がみられた。

D. 考察

AIH における NAFLD (MASLD) の合併頻度は一般集団とほぼ同等と考えられた。国際 AIH 研究グループの調査でも AIH における NAFLD の合併は 22.8% であった (Zachou K, et al. JEP Rep 5: 10078, 2023)。一方、NASH の合併頻度については 2-3% との報告が多いが、病態や治療についてはコンセンサスが得られていない。この理由としては、両者はお互いに除外診断に定義されて

いること、どちらの病態を主に反映しているかを判断するのが困難であることなどが想定される。

治療方針として、メタボリック症状群（糖尿病、脂質異常症など）に対する食事療法、薬物療法を強化することは重要であることは間違いない。一方、副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法について NAFLD (MASLD) 非合併例と異なる治療指針を作成する必要性については、ある程度のクライテリアを設定して検討していく必要があると思われる。また、副腎皮質ステロイド投与に伴う脂肪肝に対する治療方針についても、病態や予後も含めて検討していきたいと考えている。

E. 結論

AIH における NAFLD (MASLD) の合併頻度は一般集団とほぼ同等と考えられた。今後は、NAFLD (MASLD) 合併 AIH の治療の実態を解析し、治療アルゴリズムの作成について、とくに免疫抑制療法を中心に検討していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sunago K, Abe M, Yoshida O, Watanabe T, Nakamura Y, Imai Y, Koizumi Y, Hirooka M, Tokumoto Y, Hiasa Y: Clinical and pathological features of immune checkpoint inhibitor-induced liver injury in comparison with drug-induced liver injury and autoimmune hepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 32(4): 488-296, 2023.
- 2) 阿部雅則: 肝疾患 診療のチェックポイント. 自己免疫性肝炎の診断. *臨床消化器内科* 38(7): 818-824, 2023.

3) 阿部雅則: 自己免疫性肝疾患～病因、診断、治療～ 診断の端緒～肝機能検査異常～. *Precision Medicine* 6(14): 1145-1148, 2023.

2. 学会発表

- 1) Tanifuji A, Ohfuji S, Abe M, Komori A, Takahashi A, Sato K, Kawata K, Ueno M, Umemura T, Tanaka A: Safety and effectiveness of SARS-Cov-2 vaccination in patients with autoimmune liver diseases-A multi-center, questionnaires-based study-. APASL 2023. Taipei 2023. 2. 18
- 2) 阿部雅則、吉田理、渡辺崇夫、盛田真、岡崎雄貴、矢野怜、今井祐輔、中村由子、小泉洋平、廣岡昌史、徳本良雄、日浅陽一: Metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD) 基準を満たす自己免疫性肝炎の特徴. 第9回肝臓と糖尿病・代謝研究会、鹿児島市、2023年5月13日
- 3) 阿部雅則、吉田理、日浅陽一: 自己免疫性肝炎にける Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子型とアザチオプリン治療. 第59回日本肝臓学会総会、奈良市、2023年6月16日
- 4) 盛田真、阿部雅則、日浅陽一: 当院の原発性胆汁性胆管炎による肝硬変の臨床的特徴. 第45回日本肝臓学会西部会、京都市、2023年12月8日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

自己免疫性肝炎患者レジストリの運用と活用

研究協力者 高橋 敦史 福島県立医科大消化器内科 准教授

研究要旨：これまでの自己免疫性肝炎（AIH）全国調査では、本邦の AIH の実態と課題が明らかとなり、その結果は AIH 診療ガイドラインに反映されてきた。一方、調査項目が限定された横断的な調査であったことから、国際的な AIH レジストリとの比較や患者の長期予後の検討は不可能であった。こうした課題を踏まえ、国際 AIH グループの患者レジストリの項目を採用し、EDC システムを利用しウェブ上でデータ入力を行うレジストリが完成した。2023 年 4 月には過去 2 回分の全国調査のデータ（2768 例）の取り込みが完了し、2023 年 6 月より 2018 年以降に新たに発症した新規症例の登録が開始となった。2023 年 12 月時点で 462 例が登録されている。集積したデータをもとに、未解決の課題に向け検討を進めていく予定である。

共同研究者

大平弘正（福島県立医科大学）

田中 篤（帝京大学）

銭谷幹男（赤坂山王メディカルセンター）

阿部雅則（愛媛大学）

高木章乃夫（岡山大学）

鈴木義之（虎の門病院）

瀬崎ひとみ（虎の門病院）

城下 智（信州大学）

有永照子（久留米大学）

姜 貞憲（手稲溪仁会病院）

中本伸宏（慶応義塾大学）

小池和彦（東京慈恵医大附属第三病院）

乾あやの（済生会横浜市東部病院）

中本安成（福井大学）

近藤泰輝（仙台厚生病院）

原田憲一（金沢大学）

A. 研究目的

これまでの自己免疫性肝炎（AIH）の全国調査により、急性発症型の AIH の病像や

非アルコール性脂肪肝を合併した AIH 患者の特徴、さらには AIH 再燃の要因など本邦 AIH 患者の実態が明らかとされてきた。一方、過去の全国調査は横断的調査であったため、患者の長期予後は未解決であった。加えて、調査項目も本邦独自のものであったことから国際的な比較ができない状況であった。こうした課題解決の目的から、国際 AIH グループの患者レジストリの項目を採用した患者レジストリの構築が進められてきた。EDC システムを利用したレジストリが完成し、2023 年 6 月から新規症例の登録が開始となった。

B. 研究方法

① レジストリ登録項目 AIH 患者データ

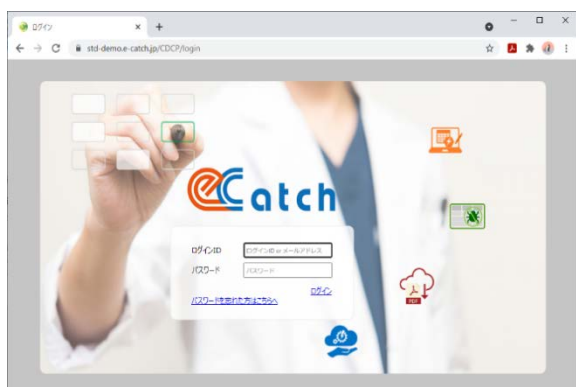
入力項目（診断時、治療開始時、治療 1, 3, 6, 12, 24, 36, 60, 120, 180 か月後、最終観視時）は以下の通り。

性別、生年月日、身長、体重、家族歴、既往歴、生活歴、服薬・飲酒歴、AIH スコ

ア（改訂版，簡易版），血液検査所見：ALB, AST, ALT, GTP, TB, DB, LDH, CK, Na, Crea, CRP, AFP, NH3, HGF, PLT, WBC, RBC, FDP, D-dimer, PT, HPT, IgG, IgM, ANA, ASMA, LKM-1, AMA, AMAM2, HLA, HBsAg, HBsAb, HBcAb, HCVAb, HCVRNA, 発症様式，臨床徴候（肝性脳症，肝濁音界の縮小・消失），画像検査所見（肝サイズ縮小，肝実質の不均一化），肝硬変徴候，肝線維化検査成績，骨密度，タナー段階，合併症，治療薬剤（ステロイドホルモン剤，ウルソデオキシコール酸，アザチオプリン，その他），治療経過，悪性腫瘍の有無，治療前後の合併症，転帰。

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

（ログイン画面）



（一覧画面）

患者ID	患者氏名	性別	生年月日	登録日
001-001	鈴木太郎	男	1980/01/01	2020/01/01
001-002	田中花子	女	1985/03/15	2020/03/15
001-003	山田一郎	男	1990/05/20	2020/05/20
001-004	佐藤美咲	女	1995/07/10	2020/07/10
001-005	高橋健太	男	1975/09/05	2020/09/05

（入力画面）

（倫理面への配慮）

本研究は既存の診療録情報（または，通常行われている診療の情報）を収集して解析するのみであり，研究対象者に特段の不利益は生じない．「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り，文書による同意に代えて，研究の実施についての情報を公開する．公開の方法は，研究の意義，目的，方法，研究に関する問い合わせ窓口等を記載した公開文書を作成し，研究参加施設のホームページに掲載する．この情報公開文書には，研究に参加したくない場合は問い合わせ窓口申し出れば良いことを明記する．本研究に関しては福島県立医科大学倫理委員会の承認されている．（一般2021-036）

C. 研究結果と考察

① 2023年12月時点の進捗状況

過去2回の全国調査（2009年-2017年に新規にAIHと診断された患者）のデータ入力（2768例）が終了。新規症例（2018年以降の発症）462例が登録済み。

② レジストリ活用に向けて

新規症例の登録が進んでいるが、未入力の項目のある症例も少なくない。登録数を増やすとともに、登録症例の調査項目の入力完了を協力施設に働きかける必要がある。レジストリ運営員会で検討の結果、完成したデータをもとに以下の検討課題が提案され解析が計画されている。

- ・重症型急性発症 AIH 診療アルゴリズム
- ・治療反応性の評価
- ・脂肪肝合併 AIH 治療アルゴリズム
- ・PBC とのオーバーラップの診断・治療指針
- ・ミコフェノール酸モフェチル使用症例の実態
- ・アザチオプリン使用例の解析

D. 結論

2023年12月時点で462例が登録されている。集積したデータをもとに、未解決の課題にむけ検討を進めていく予定である。

E. 研究発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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

肝硬度を用いた原発性胆汁性胆管炎の予後予測能の検証

研究分担者 梅村 武司 信州大学医学部内科学第二教室 教授

研究要旨：肝硬度は肝線維化を推測する方法として用いられている。本研究では PBC 患者に対して肝硬度を測定した本研究班の 8 施設から登録された 416 例について予後との関連性について検討を行った。多変量解析では肝硬度高値と高齢が死亡に関連する独立因子であり、肝硬度高値の場合にも有意に肝関連イベントが発生することを明らかにした。

共同研究者

山下 裕騎 (信州大学)

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は、病因、病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) が第一選択薬であり、約 70%の症例では UDCA 治療が奏功し、長期予後は良好である。従来は診断に肝生検が用いられ、その線維化の進行度により予後の予測がされていたが最近では、血清学的に診断され、侵襲のある肝生検の施行件数は減少している。最近では Fibroscan®により測定される肝硬度が肝線維化測定として保険適用となり、非侵襲的に肝の線維化を予測することが可能となった。よって、本研究では Fibroscan®による肝硬度測定値を用いて PBC の予後予測が可能であるか検討することを目的とする。

B. 研究方法

本研究班の中で肝硬度測定を行っている 9 施設から登録された 416 例を対象とした多施設共同後ろ向き検討である。肝硬度と患者背景、臨床検査について検討し、予後

や肝関連イベント (死亡、静脈瘤出血、腹水、脳症、肝細胞癌、肝移植) を予測し得るかどうか統計学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

信州大学医倫理委員会で承認済み (5313 番) であり、各施設で匿名化された資料であり、個人情報を含まないため研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、研究対象者に対する不利益、危険性の排除を行っている。

C. 研究結果

年齢の中央値は 64 歳、女性は 84%であり、観察期間中央値は 1,440 日で、12 例 (2.9%) 死亡、肝関連死は 4 例 (1.0%)、肝移植は 2 例が受けていた。肝硬度の中央値は 5.8kPa のコホートであった。死亡群と生存群の比較では高齢、肝硬度高値、肝機能検査値が悪い症例で死亡率が優位に関連していた。多変量解析の結果から高齢 (ハザード比 : 7.87, $p=0.011$)、肝硬度高値 (ハザード比 : 4.87, $p=0.041$) が有意に死亡と関連する因子であることが判明した。Log-rank test でも肝硬度高値が有意に死亡、静脈瘤出血、腹水発生、肝性脳症発症、肝細胞癌発生が発生することが判明した。

D. 考察

肝硬度は非侵襲的に肝線維化を評価可能であるが、どの施設にも設置されているわけではないため、登録症例数が少なく、さらに、経過観察期間が短いためイベント発生数が少ないことが limitation である。一方で我が国における多施設での検討はないため他の因子も加えながら最終的な臨床的意義を検討する必要がある。

E. 結論

肝硬度は非侵襲的に肝線維化を評価する方法であり、PBC における予後予測に使用できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, Joshita S, Hirohara J, Nakano T, Komori A, Tanaka A. Prognostic utility of albumin-bilirubin grade in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep* 5, 100662, 2023.

Tanifuji A, Ohfuji S, Matsumoto K, Abe M, Komori A, Takahashi A, Kawata K, Sato K, Joshita S, Umemura T, Ueno M, Nakayama N, Kakisaka K, Arinaga-Hino T, Ito K, Kanai S, Miura R, Arizumi T, Asaoka Y, Ito T, Shimizu T, Yoshida H, Ohta M, Mizuno S, Isayama H, Morimoto Y, Mochida S, Ohira H, Tanaka A. Safety and effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines for patients with intractable hepatobiliary diseases: A multicenter, questionnaire-based, cross-sectional study. *Hepatol Res* 2024;

田中篤, 梅村武司, 川田一仁, 有希 釘,

小森敦正, 浪崎正, 古川祥子, 本田彰: 田中篤(編); 患者さん・ご家族のための原発性胆汁性胆管炎 (PBC) ガイドブック, 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, 東京; 1-61, 2023

山下裕騎, 梅村武司: 【自己免疫性肝疾患～病因, 診断, 治療～】自己免疫性肝疾患における非侵襲的肝線維化評価. *Precision Medicine* 6 (14) 1149-1151, 2024

2. 学会発表

山下裕騎, 城下智, 岩垂隆諒, 奥村太規, 小林浩幸, 若林俊一, 杉浦亜弓, 木村岳史, 梅村武司 原発性原発性胆汁性胆管炎 (PBC) では治療介入後 ALP をより低値にすると予後改善に寄与する、第 27 回 日本肝臓学会大会、神戸コンベンションセンター、2023

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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

機械学習による原発性胆汁性胆管炎患者の予後および
予後規定因子予測モデルの作成

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

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎（PBC）は、肝硬変や肝不全に至る難治性疾患である。ウルソデオキシコール酸が第一選択であるがその治療反応性、掻痒感などの症状や肝細胞癌、消化管静脈瘤といった合併症によって予後が大きく左右される。本研究では、従来の統計学では困難だった PBC 患者の予後のみならず症状、合併症を機械学習（ML）の一つである transformers を用いて高精度に予測するモデルを開発したい。このモデルは、少ないデータで高精度な予測が可能と報告されており、さらに同一データから PBC 患者の生命予後、合併症を個別に予測可能でありテーラーメイド治療や不必要な検査の削減による医療費削減にも貢献できると期待される。

共同研究者

木村 成宏 新潟大学医歯学総合病院

A. 研究目的

原発性胆汁性胆管炎（PBC）は、自己免疫性肝疾患であり、肝内胆管が慢性・進行性に障害され、肝硬変や肝不全に至る可能性がある。ウルソデオキシコール酸（UDCA）は、1997年に米国食品医薬品局（FDA）により PBC の治療薬として承認され、胆汁鬱滞性疾患の第一選択薬となっている。しかし、20～40% 程度の患者さんが治療に反応せず、これらの症例では肝硬変や肝不全へと進行し予後不良となることが知られている。治療反応性が不良な症例では黄疸や掻痒感などの症状が出現する可能性が高くなり、有症状症例では無症状例と比較し予後不良であると言われている。また、門脈圧亢進症状が他の肝疾患よりも進行しやすいことも報告されており、消化管静脈瘤の発生および出血により時に致命的となる。さ

らに肝細胞癌も少ないながら発症することもある。一般には病状進行は緩徐であるが、症例によっては数年で急激に進行することもある。このように PBC ではさまざまな症状を呈することが判明しており、各症状によって予後不良となることが報告されている。そのため予後予測においては全体の傾向を掴むことも重要であるが、各患者がどのような症状で予後が規定されるかも非常に重要である。これまで疾患包括的な予後予測モデルは報告されているものの、各症状の出現を並行して予測するモデルは無かった。

これらの予後予測を行うことは、ひとつの症状を予測することであっても多数の因子が関与するため、従来の統計学では正確な予測は困難であった。しかし人工知能（AI）を発展させた機械学習（ML）は予測精度を高める一つの方法であることが明らかとなり、ML を用いた未来予測の有用性は、消化器病を含む様々な医学分野で報告

されている。MLではこれまでいわゆる深層学習であるディープニューラルネットワーク(DNN)などの大規模データを要するモデルが隆盛であった。しかしDNNでは10万を超えるデータが必要であり、さらに計算に時間を要することがデメリットであった。一方でTransformersを用いたモデルは並列処理が可能であることから大量のデータを高速に処理可能であり、さらにPre-trainingモデルを用いることでDNNと比べてモデル作成に必要なデータは少なくすむというメリットがある。それに加えてDNNと比べても正確性が高いことが報告されており、これらの報告に基づき、Transformersを用いたMLはPBC症例の予後予測に有用であると考へた。また、予測対象を予後だけでなく消化管静脈瘤や肝細胞癌、症状などへ変更することで同一データから予後や治療方針に影響する因子の予測も可能であると思われる。

本研究では、MLを用いてPBC症例の生命予後を予測するMLモデルを開発・検証したい。著者らは、新規のMLモデルを用いることで症例に応じたテーラーメイド的な治療方法を提案可能であり、総じて予後改善効果が期待できるものと考えている。さらに各症例における合併症のリスクに応じた検査を行うことで不必要な検査を回避可能であり、今後も増加する医療費削減にも貢献できる可能性がある。

B. 研究方法

本研究では二つの要因が重要であると考えられる。一つは精度が高いMLモデル、もう一つは十分なデータサンプル量である。TransformersをベースとしたMLモデルを作成する予定である。TransformersはGoogle AIが開発した自然言語処理モデルであり、従来のMLモデルと比較して①事前

学習済みであり、新規のデータに対してさらに多くのデータを必要としない、②汎用性が高く、さまざまなタスクに応用がきく、③精度が高い、といった特徴がある。このモデルは2017年に発表されたが、その後Chat-GPTなどへと応用され、2024年においても頻用されている。機械学習は非常に短いスパンでより良いモデルが報告されているものの、このtransformersベースのモデルは上記のように発表後7年経過しても第一線で活躍を続けている。このMLモデルであれば今後も十分に使用に値するモデルが作成できるものと思われる。

データに関して、申請者は厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患政策研究事業難治性の「肝・胆道疾患に関する調査研究」田中班に所属しており、本邦で集積しているPBC症例のデータベースを利用可能となっている。おおよそ1万件の症例データを利用可能であり、予後のみならず合併症の経過も利用可能であり、本研究での目的に合致したデータベースである。DNNなどの深層学習ではその10倍以上のデータが必要になると言われているが、上記のようにtransformersの利用であれば必要十分なデータ数であると思われる。

このように本研究で必須の要件はすでに利用可能であり、十分に研究の遂行が可能であると思われる。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。本研究により知り得た個人情報、個人情報保護法や関係各倫理指針に基づき、細心の注意を払い取り扱う。

C. 研究結果

研究報告書作成時点ではデータクリーニ

ング及びモデル作成を行なっているが、研究結果の発表ができる段階ではない。

D. 考察

特になし。

E. 結論

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

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

PBC 全国調査(JPBCSG)の進捗について

研究協力者 廣原 淳子 関西医科大学内科学第三講座 准教授

研究要旨：従来施行していた PBC 全国調査を電子化することとし、UMIN が提供している INDICE で構築を行った。2023 年より新規登録症例および追跡症例の予後情報の登録作業を依頼しており、今回は 2023 年 12 月における進捗状況を報告する。

共同研究者

仲野 俊成（関西医科大学）

小森 敦正（長崎医療センター）

田中 篤（帝京大学）

名加工情報として登録される。また、臨床研究においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、研究班でその妥当性を検討し、仮名加工情報として提供する。

A. 研究目的

PBC 全国調査を電子化することにより、従来行っていた全国調査のデータベースとともに、本邦の PBC 疾患データベース (JPBCSG) を構築し、PBC の病態解析や治療方法の検討等、各種臨床研究に寄与するものとする。

B. 研究方法

UMIN が提供するインターネット医学研究データセンター (INDICE) に PBC 症例データの登録フォームを作成し、併せて過去に登録された症例のうち、予後調査が必要な症例も登録することで、従来の調査と同様の全国調査を電子的に行えるように構築した。現在症例登録を継続中であり、今回は令和 5 年 12 月時点における登録状況について報告する。

（倫理面への配慮）

本研究は、関西医科大学および帝京大学倫理委員会にて承認を受けている。症例登録は各登録施設での対応表管理のもと、仮

C. 研究結果

JPBCSG への研究者登録施設は 69 施設、研究登録者数は 212 名である。前回の全国調査実施時における登録施設は 150 施設であり、引き続き登録を継続する。

追跡調査を依頼している症例は、4,220 例、肝移植症例は 157 例である。

JPBCSG への症例登録状況としては、基本登録フォームに 3,128 例（新規 1,213 例、既登録 1,925 例）が登録されているが、このうち、予後情報登録フォームには 1,319 例（新規 733 例、既登録 586 例）とまだ少なく、GLOBE score 検討目的で作成した内科治療情報登録フォームへの登録は 1,053 例であった。

新規登録症例 (1,213 例) について解析を行った。性別は男性 237 例、女性 976 例で男女比 1:4.1、年齢は 21 歳から 94 歳で平均 61.6 歳であった。性別による年齢分布をみると、女性がやや低い傾向にある。

診断時肝障害に基づく症状については、

213 例に症状がみられた。内訳としては皮膚搔痒感 134 例、黄疸 53 例、腹水 39 例、浮腫 32 例、肝性脳症 6 例、消化管出血 18 例、食道静脈瘤 60 例、肝細胞癌 13 例であった。

診断時病理診断は 614 例で実施され、Scheuer 分類 I 298 例、II 185 例、III 108 例、IV 23 例であった。また、脂肪沈着は 98 例、インターフェイス肝炎は 305 例にみられた。

診断時自己抗体の陽性率についてみると、抗ミトコンドリア抗体 66.4% (291/438)、抗ミトコンドリア M2 抗体 89.4% (960/1074)、抗核抗体 67.0% (744/1110)、抗平滑筋抗体 8.3% (17/168) であった。なお、抗ミトコンドリア抗体陽性 291 例中、抗核抗体陽性は 203 例、抗ミトコンドリア M2 抗体陽性 960 例中、抗核抗体陽性は 598 例であった。

診断時合併症は、シェーグレン症候群が 88 例と最も多く、慢性関節リウマチ 32 例、慢性甲状腺炎 74 例、レイノー現象 57 例、強皮症 56 例、潰瘍性大腸炎 2 例、悪性腫瘍 62 例であった。

D. 考察

新規登録症例の解析では、過去の全国調査と大きな差異はみられなかったが、病理診断で今回新たに追加した脂肪沈着は 16% に、インターフェイス肝炎はほぼ半数で確認されており、さらなる詳細な解析が必要である。

E. 結論

現在、JPBCSG による PBC 全国調査を継続しており、登録症例を増やして詳細解析を行う。

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

全国調査における原発性胆汁性胆管炎の臨床背景とステロイド治療の現状

研究協力者 釘山 有希 長崎医療センター肝臓内科 医師

研究要旨：肝炎型原発性胆汁性胆管炎（PBC）（オーバーラップ）は、自己免疫性肝炎（AIH）/PBC 単独症例に比して、肝合併症頻度が高く、予後不良であると報告されている。様々な診断基準が存在するが、統一されていないのが現状であるなか、日常診療ではステロイド併用の候補となる症例の拾い上げが必要になる。今回 PBC 全国調査を利用し、診断時の臨床背景とステロイド使用状況の検討を行った。

共同研究者

小森 敦正（長崎医療センター）

A. 研究目的

PBC 患者におけるステロイド使用状況と診断時の臨床背景を解析することで、ステロイドが必要/投与されている症例の特徴を明らかにする。

B. 研究方法

研究デザイン：後向き観察研究(生体試料を用いない探索的研究)

対象：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 PBC 分科会により調査された、第 13、14、15、16 回全国調査に登録された PBC 患者 (n=2335) を対象として後方視的に解析を行う。

調査項目：

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

②診断時の血液所見（血小板, PT%, TP, Alb, AST, ALT, ALP, T-Bil, T-Chol, γ g/lb, IgM, ANA, AMA, ASMA)

③治療開始時の病理学的所見

④治療薬剤（ステロイドホルモン剤、ウルソデオキシコール酸、ベザフィブラート他）

⑤転帰（最終転帰、転帰日）

評価項目：

A 群：ALT \geq ULN \times 2 かつ ALP $<$

ULN \times 1 (n=80) ALT 優位型、B 群：

ALT \geq ULN \times 2 かつ ALP $>$ ULN \times 1 (n=502) 混合

障害型、C 群：ALT $<$ ULN \times 2 かつ ALP $<$

ULN \times 1 (n=380) 軽症型、D 群：ALT $<$ ULN \times 2

かつ ALP $>$ ULN \times 1 (n=1373) ALP 優位型に群分けし、下記を評価した。

① 主要評価項目：

各群における診断時患者背景の解析、ステロイド使用に寄与する因子の検討。

（倫理面への配慮）

本研究は、新たに試料・情報を取得することはなく、既存情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を公開（病院内に掲示および病院ホームページへの掲載）する。

C. 研究結果

観察期間中央値は21.8か月、年齢平均値59.1歳、女性が83.8%であった。診断時ALPとALTに有意な相関を認めた($r=0.385$, $p<0.05$)。

臨床背景を4群間で比較すると、年齢は、A群、B群で他群に比して優位に若年であった($p<0.05$)。T-BilはB群で他群に比して、有意に高値であった($p<0.05$)。Albは、B群で他群に比して、有意に低値であった($p<0.05$)。掻痒および黄疸の自覚は、B群で他群に比して、有意に多かった($p<0.05$)。各群のステロイド使用頻度は、A群13.8%、B群11.0%、C群5.3%、D群2.9%であり、A・B群は他群に比して使用割合が高かった($p<0.05$)。A群におけるステロイド投与に関連する因子の多変量解析による検討では、ALT高値(OR=1.023, $p=0.009$)、ALP低値(OR=0.981, $p=0.014$)が抽出された。B群では、黄疸あり(OR=3.059, $p=0.016$)、AST高値(OR=1.003, $p=0.027$)が抽出された。

D. 考察

A群「ALT優位型」の一部には、AIHの病態が有意なPBC-AIH overlapが含まれると推測される。A群の中でも、よりトランスアミナーゼ高値の症例にPSLが投与されていた。

B群「混合障害型」には他群に比して、肝予備能低下や掻痒感を伴っていたことから、PBC-AIH overlapだけでなく、疾患活動性が高く病期が進行したPBCも含まれると推測される。

B群の中でも、顕性黄疸やよりトランスアミナーゼ高値の症例にPSLが投与されていた。

E. 結論

PBC症例において、ステロイド併用を検討すべき症例を明らかにするため、ステロイド使用状況や初診時血清異常パターンの解析は重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
未発表

2. 学会発表

釘山有希・全国調査における原発性胆汁性胆管炎の臨床背景とステロイド治療の現状・第45回日本肝臓学会西部会・国立京都国際会館・2023年12月8日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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

小児期発症の門脈血行異常症について
-小児領域における門脈血行異常症ガイドライン作成に向けて-

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の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班と本研究班との緊密な連携のもとで研究を行った。

今年度は海外における門脈血行異常症の状況を PubMed などの文献データベースのデータベースサーチによる調査を行い、現行の門脈血行異常症診療ガイドラインの改訂における小児領域の作成準備を進めた。

その結果、肝外門脈閉塞症を中心に、小児と成人とで枠組みが異なるクリニカルクエスションに対しては、連携しつつ別個に推奨文などを記述している体裁が多いことが確認された。

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、「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」班の対象疾患の一つでもある先天性門脈欠損症（先天性門脈体循環短絡症）の診療ガイドラインの作成とも連携しながら、改訂版の門脈血行異常症診療ガイドラインにおける小児領域の作成作業を進めていく予定である。

共同研究者

佐々木英之（宮城県立こども病院 外科）

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）の診療の質を向上させるべく、「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班および日本小児脾臓・門脈研究会と連携することで、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の門脈血行異常分科会が中心となって改訂作業を執り行う門脈血行異常症診療ガイドライン改定に向けた小児領域の作成準備を行うことを本年度

の目的とした。

B. 研究方法

海外における門脈血行異常症の状況を PubMed などの文献データベースのデータベースサーチを（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「ヘルシンキ宣言」を遵守して必要な倫理的対応を行いつつ実施する。

C. 研究結果

データベースサーチを経て、ガイドライン改定に資すると考えられた文書として、以

下の3点が検索された。

1. Vascular liver diseases: Position paper(s) from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFL), and the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology Vol. 44, 407-502, 2020
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children, Ann Hepatol. Jan-Feb:12 Suppl 1:S3-S24. 2013
3. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. Liver Int. Vol. 26, 512-9. 2006

2番目の文献「Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children」は小児のみを対象とした診療ガイドラインだったが、1番目と3番目の文献は下図のように、小児と成人とで枠組みが異なるクリニカルクエスチョンに対しては、連携しつつ別個に推奨文などを記述している体裁が多いことが確認された。

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			In children In adults
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	

D. 考察

門脈血行異常症の3疾患（特発性門脈圧

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

現行の門脈血行異常症の診療ガイドラインは、現在の小児領域の「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班との連携体制確立前に策定されたもので、成人領域の視点が重視されている。一方で、小児領域においては、肝外門脈閉塞症を中心に診療を必要とする症例が存在しており、これらの症例も対象した診療ガイドラインの策定の必要性は高い。現行の門脈血行異常症診療ガイドライン改定においては、現在の「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班との連携のなかで、Minds の Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0 に準拠して、作成していくことが、門脈血行異常症分科会内で議論されている。その準備段階として、今回は海外の診療ガイドラインの状況を確認したところ、上述のように、小児と成人とで枠組みが異なるクリニカルクエスチョンに対しては、連携しつつ別個に推奨文などを記述している体裁が多いことが確認された。

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、日本小児脾臓・門脈研究会幹事会で小児領域

の作業を行うことについての了解が得られ、研究班の作業工程に従って作業を行う用意ができていることより、「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」班の対象疾患の一つでもある先天性門脈欠損症（先天性門脈体循環短絡症）の診療ガイドラインの作成とも連携しながら、改訂版の門脈血行異常症診療ガイドラインにおける小児領域の作成作業を進めていく予定である。

E. 結論

小児期発症の門脈血行異常症について「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班との連携した研究活動により、改訂版の門脈血行異常症診療ガイドラインにおける小児領域の作成作業を進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

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

Fontan 関連肝疾患 (FALD) における病態解析

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

研究要旨：全国多施設共同で FALD 患者の臨床情報と検体の収集を行う研究グループ (FALD-J) と厚生労働省研究班 (代表：田中篤) との共同で、全国 FALD 患者の疫学調査を実施した。FALD 患者コホートを基にした肝線維化診断法の開発、肝線維化・発がんのバイオマーカーの探索、FALD 肝生検組織を収集し、病理学的診断法の確立を目指す。これらの知見を基に診療ガイドライン作成に資することを目標とする。また FALD モデルの解析を通して肝線維化と肝がんのバイオマーカーを探索し、FALD-J 共同研究から臨床応用の可能性を評価する。FALD モデルの解析から、うっ血肝は肝臓被膜近傍優位に肝線維化と腫瘍発生を誘導することが明らかになった。同モデルでは血漿中アミノ酸のインバランスが生じており、これは FALD 患者検体でも同様であった。現在、アミノ酸プロファイルと病態との関連性について検討しており、新たなリスク診断マーカーとしての有用性を検証する予定である。

共同研究者

大藤さとし (大阪公立大学)

田中 篤 (帝京大学)

A. 研究目的

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

B. 研究方法

マウス下大静脈部分結紮 (pIVCL) によるうっ血肝のモデルを樹立した。また、マウスモデル、FALD 患者血漿検体でのアミノ酸プロファイルを測定した。

(倫理面への配慮)

患者からの試料提供を受ける場合には、試料提供者、その家族、および同様の肝疾患患者

の人権、尊厳が保護されるよう十分に配慮する。厚生労働省等により定められた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日)に準拠し当該研究機関の医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームド・コンセントに係わる手続きを実施し、提供試料、個人情報厳格に管理、保存する。インフォームド・コンセントおよびインフォームド・アセントは文書で説明し、文書で同意を得る。本研究の開始に先立ち、臨床研究責任医師または臨床研究分担医師は対象者および未成年の場合には親権者に対して説明文書に基づいて説明した後、対象者および親権者になることについての本人の自由意思に基づいた同意を文書により得る。解析結果の管理については、ネットワークから独立したコンピューターを使用することで、データ流出が起きないように対策を講じている。

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

C. 研究結果

pIVCL 後 6 週の時点で肝被膜近傍に線維化を認めた。同モデルは他の肝線維化モデル (CDD 摂食 NASH モデル、胆管結紮モデル等) に比べて ALT 上昇は軽度で免疫細胞の浸潤も軽度であった。他の肝線維化モデルマウスでは、被膜近傍と中心部とで、線維化の程度に差を認めなかった。Lazor Micro-dissection によって、肝臓部位別に組織を回収し、RNAseq 解析を行うと、被膜部近傍では線維化やリモデリングに関与する遺伝子群が高発現であった。同モデルの血漿中、FALD 患者での血漿中では特定のアミノ酸の増加と低下が認められ、マウスモデルと患者検体でアミノ酸インバランスが一致した。

D. 考察

うっ血肝は炎症を介さずに肝被膜近傍優位に肝線維化と腫瘍形成を誘導すること、

アミノ酸インバランスが認められることを明らかにした。

E. 結論

FALD の肝線維化・発がんは肝被膜近傍に好発する。アミノ酸インバランスが FALD 病態に関与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kawai H, Osawa Y, Tsunoda T, Matsuda M, Okawara M, Sakamoto Y, Shimagaki T, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S, Doi H, Mori T, Yamazoe T, Yoshio S, Okamura T, Sugiyama M, Okuzaki D, Komatsu H, Inui A, Yanaga K, Ikegami T, **Kanto T**. Peripheral-dominant liver fibrosis and tumor distribution in a mouse model of congestive hepatopathy. *Hepatol Res*. 2023 Apr;53(4):370-376. doi: 10.1111/hepr.13866. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36461886

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

門脈血行異常症の疾患レジストリ：定点モニタリング調査

研究分担者	大藤 さとこ	大阪公立大学大学院医学研究科 准教授
研究協力者	鹿毛 政義	久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門 客員教授
研究分担者	仁尾 正記	東北大学大学院医学系研究科 客員教授
研究分担者	持田 智	埼玉医科大学医学部消化器内科・肝臓内科 教授
研究協力者	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 准教授
研究協力者	佐々木 英之	東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 准教授
研究協力者	太田 正之	大分大学国際医療戦略研究推進センター 教授
研究協力者	國吉 幸男	浦添総合病院心臓血管外科 顧問
研究協力者	吉田 寛	日本医科大学消化器外科 教授
研究協力者	小原 勝敏	福島県保健衛生協会内視鏡センター センター長
研究協力者	日高 央	北里大学医学部消化器内科 診療教授
研究協力者	赤星 朋比古	九州大学災害・救急医学 准教授
研究協力者	橋爪 誠	北九州古賀病院 病院長
研究協力者	吉治 仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科 教授

研究要旨：門脈血行異常症の臨床疫学特性をモニタリングするシステムとして、患者が集積する特定大規模施設を対象とした疾患レジストリ（定点モニタリング調査）を実施している。

登録対象は2016年以降に初めて門脈血行異常症と診断された患者として、診断時の臨床情報および以降2年毎の臨床情報をEDCシステムで登録中である。2019年に調査を開始し、2023年末時点での登録数は合計185人（IPH：62人、EH0：55人、BCS：68人）である。登録患者の臨床疫学特性は、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。2024年以降も登録を継続し、門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングする患者データベースを構築する。

共同研究者

高木 忠之（福島県立医科大学消化器内視鏡先端医療支援講座）、清水 哲也（日本医科大学消化器外科）、魚住 祥二郎（昭和大学病院医学部内科学講座消化器内科学部門）、江口 晋（長崎大学大学院移植・消化器外科）、加賀谷 尚史（（独）国立病院機構金沢医療センター消化器内科）、瓦谷 英

人（奈良県立医科大学附属病院消化器・内分泌代謝内科）、菅原 道子（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）、鷹取 元（金沢大学附属病院消化器内科）、中野 茂、高橋 悠（済生会横浜市東部病院消化器内科）、馬場 俊之（昭和大学横浜市北部病院消化器センター）、阿部 正和（東京医科大学消化器内科）、松本 直樹（日本大学医学部内科

学系消化器肝臓内科学分野)、和栗 暢生 (新潟市民病院消化器内科)、福本 晃平 (市立奈良病院消化器肝臓病センター・消化器内科) ; 2023 年以降大阪府済生会吹田病院消化器内科)、山門 亨一郎、小林 薫、小笠原 篤 (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)、瀧本 康史 (国際医療福祉大学医学部小児外科)、木下 義晶 (新潟大学小児外科)、石井 信二、東舘 成希 (久留米大学小児外科)、横井 暁子 (兵庫県立こども病院)、榎田 祐三、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)、榎本 平之、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)、松浦 俊治 (九州大学大学院医学研究院小児外科)、上野 豪久 (大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科)、大矢 雄希 (熊本労災病院小児外科)、内田 広夫 (名古屋大学大学院医学系研究科小児外科学)、蓮田 憲夫 (山梨大学小児外科)、大矢知 昇 (山梨県立中央病院小児外科)、永島 一憲 (獨協医科大学医学部内科学 (消化器) 講座)、谷合 麻紀子 (東京女子医科大学消化器内科)、大久保 裕直 (順天堂大学消化器内科)

A. 研究目的

門脈血行異常症 (IPH : 特発性門脈圧亢進症、EHO : 肝外門脈閉塞症、BCS : Budd-Chiari 症候群) の新患例を登録し、登録患者の臨床情報を 2 年毎に登録する疾患レジストリを構築し、門脈血行異常症の臨床疫学特性を継続的に検討する。

B. 研究方法

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

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

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

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

2019 年 1 月に EDC システムが完成し、各協力医療機関に対して、2016 年以降の該当

患者の臨床情報につき、入力依頼を行った。毎年6月に入力依頼のリマインドを行い、毎年12月には2回目のリマインドおよびその年の該当患者についての入力依頼を行った。なお、2020年度までは協力医療機関20施設との多機関共同研究として実施していたが、稀少疾患という特性およびEHOは小児発症が多いという特性を踏まえ、3疾患とも十分な登録数の蓄積を達成できるよう、日本小児脾臓門脈研究会や2015年に実施した全国疫学調査で報告患者数が多かった施設に協力依頼を行い、2023年度には合計57施設に協力医療機関を拡大した。

(倫理面への配慮)

本研究で収集した情報は、研究成果を報告するまでの間、個人情報情報の漏洩、盗難、紛失が起こらないよう研究責任者、実施分担者の所属施設において厳重に保管する。また、解析の際には情報を総て数値に置き換え、個人が特定できないようにする。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施する。また対象者には、不利益を蒙ることなく協力を拒否できる機会を保障する。本研究の実施については、大阪公立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た(承認番号:3774)。また、協力医療機関においても必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2019年1月にEDCシステムが完成し、2023年度末の登録数は合計185人(IPH:62人、EHO:55人、BCS:68人)となった(図1)。

登録患者の特性を検討したところ(表1)、平均年齢はIPH:56.6歳、EHO:35.2歳、BCS:47.5歳、男性はIPH:32%、EHO:54%、BCS:63%を占めた。BMIが25.0kg/m²以上の肥満者は、IPH:20%、

EHO:14%、BCS:23%であり、家庭内同病者は3疾患ともいなかった。

確定診断時の症状として(図2)、IPHは脾腫が多く(34%)、EHOは吐下血(29%)、腹痛(22%)が多かった。BCSは腹水(26%)、浮腫(21%)、肝機能異常(22%)が多かった。

確定診断時の血液検査所見を図3に示す。BCSではビリルビン上昇、AST・ALT・γGTP上昇、アルブミン低下、PT低下、PT-INR延長が他の2疾患よりも多かった。

確定診断時に約90%の患者で上部内視鏡検査を実施していた(図4)。食道静脈瘤をIPH:61%、EHO:58%、BCS:57%に認め、胃静脈瘤はEHOで47%に認めたが、異所性静脈瘤を認めたものはわずかであった。

確定診断時の画像所見では(図5)、脾腫をIPH:78%、EHO:70%、BCS:63%に認めた。このほか、EHOでは門脈血栓を42%に認めた。BCSでは肝腫大、傍臍静脈シャント、腹壁静脈怒張、肝表面の不整、辺縁萎縮と代償性中心腫大を他の2疾患よりも多く認めた。

確定診断時の重症度として、治療を要する重症度3以上の患者はIPH:66%、EHO:54%、BCS:64%であった(図6)。

治療内容は(表2)、IPHの56%が静脈瘤、21%は脾機能亢進症の治療を受けていた。また、EHOの55%が静脈瘤、16%が脾機能亢進症の治療を受けていた。BCSでは28%が静脈瘤、3%が脾機能亢進症、59%が狭窄・閉塞部の治療を受けていた。

D. 考察

2019年1月より、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設を「定点」として、門脈血行異常症患者を登録するシステムを実施中である。開始当初は20施設の協力の下で実施していたが、登録数の蓄積に

向けて段階的に協力施設を拡大し、2023年度では57施設の協力の下で本システムを運営している。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、将来的に門脈血行異常症の実態をあらわす貴重なデータベースとなることが期待される。

実際、現時点での登録者において、暫定的に集計解析を行ったところ、登録患者の臨床疫学特性は2015年に実施した全国疫学調査¹⁾での集計結果と同様の結果が得られており、本定点モニタリングシステムで登録された患者の代表性は高い。

2024年以降も登録を継続し、門脈血行異常症患者のデータベースを構築し、臨床疫学特性を継続的にモニタリングしていく予定である。

E. 結論

門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングするため、57施設の協力のもと、2019年より定点モニタリング調査を実施中である。2024年度以降も登録数の蓄積を着実に進めていく。

<参考文献>

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

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

図1. 定点モニタリングシステムの登録状況

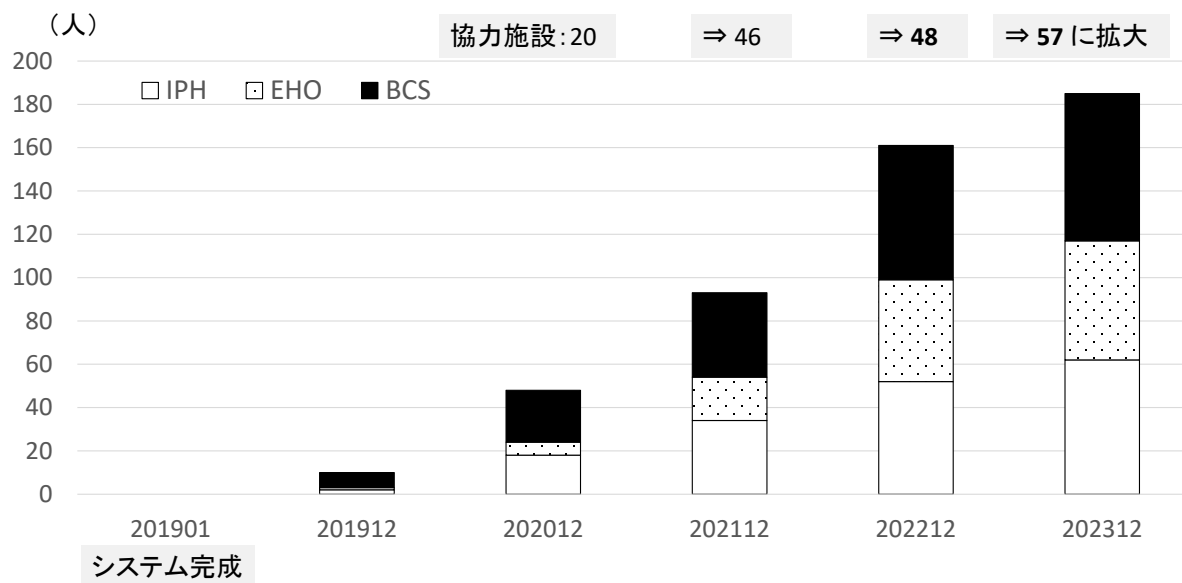
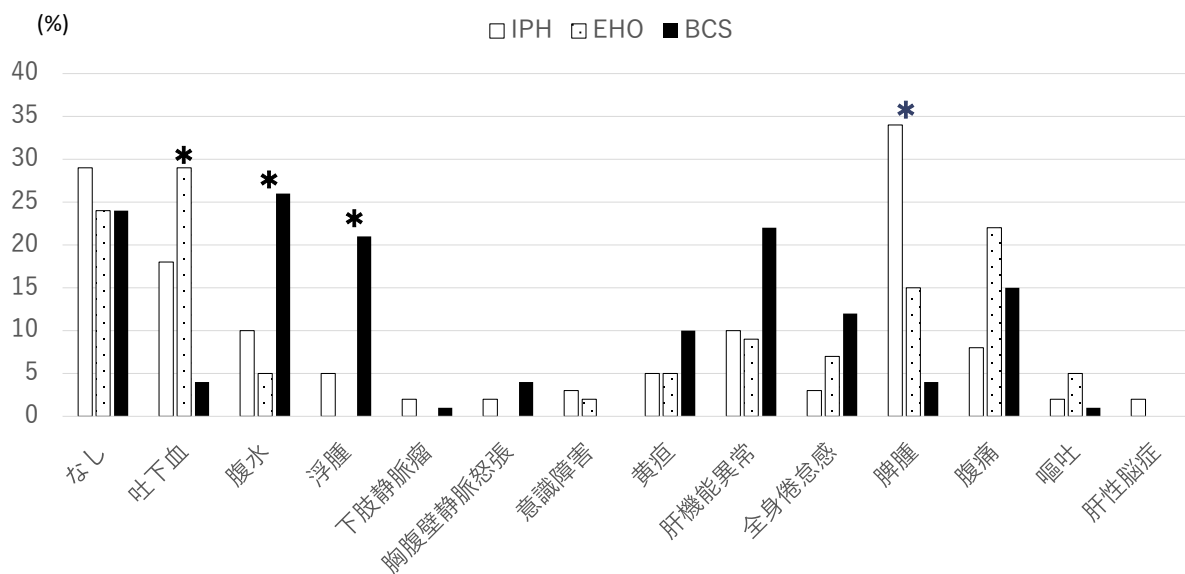


表1. 登録患者の特性

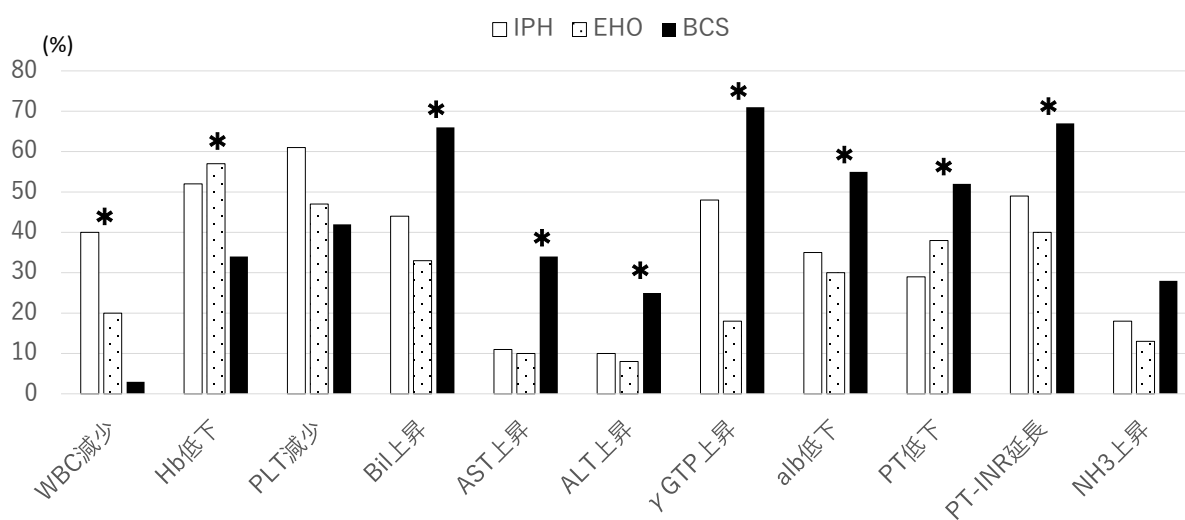
特性		IPH (N=62)	EHO (N=55)	BCS (N=68)
年齢 (歳)	平均±SD	56.6±16.4	35.2±22.7	47.5±17.4
	<20	0	19 (35%)	2 (3%)
	20-39	12 (19%)	10 (19%)	23 (34%)
	40-59	20 (32%)	14 (26%)	25 (37%)
	60+	30 (48%)	11 (20%)	18 (26%)
	欠損値		1	
性別	男性	20 (32%)	29 (54%)	43 (63%)
	欠損値		1	
BMI (kg/m ²)	平均±SD	22.2±3.8	21.0±4.5	23.3±4.3
	<18.5	9 (16%)	11 (22%)	5 (8%)
	18.5-24.9	36 (64%)	31 (63%)	44 (69%)
	25.0+	11 (20%)	7 (14%)	15 (23%)
	欠損値	6	6	4
家族内同病者	あり	0	0	0

図2. 登録患者の確定診断時の症状



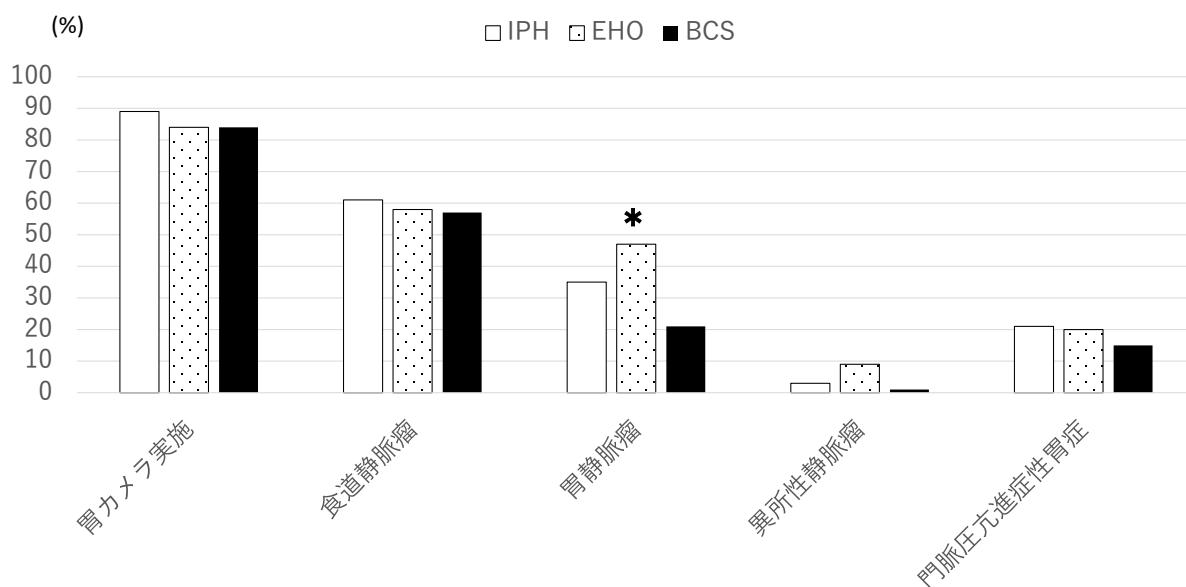
*P<0.05

図3. 登録患者の確定診断時の血液検査所見



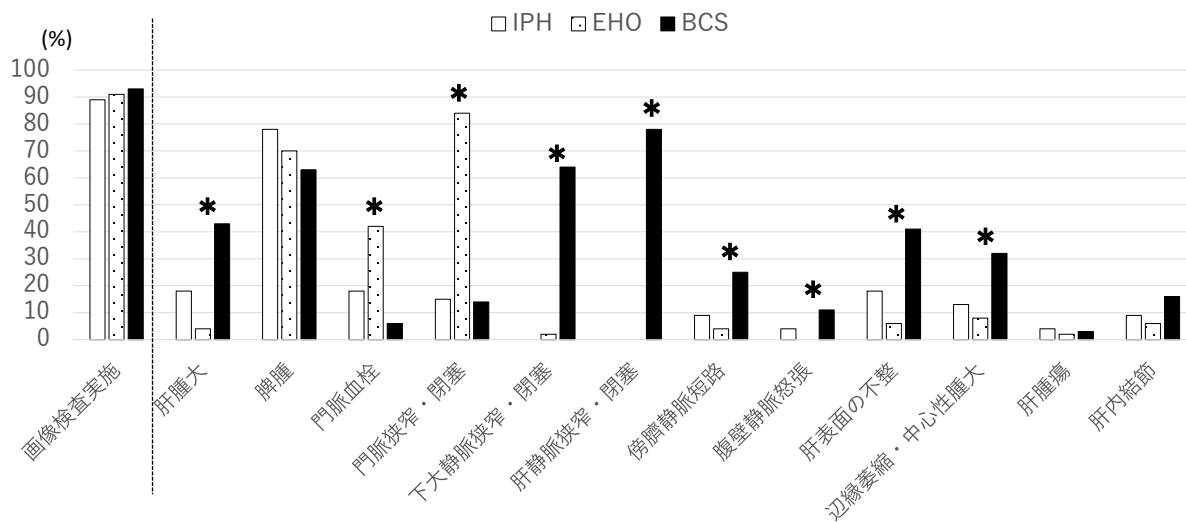
*P<0.05

図4. 登録患者の確定診断時の上部内視鏡所見



*P<0.05

図5. 登録患者の確定診断時の画像所見



*P<0.05

図6. 確定診断時の重症度

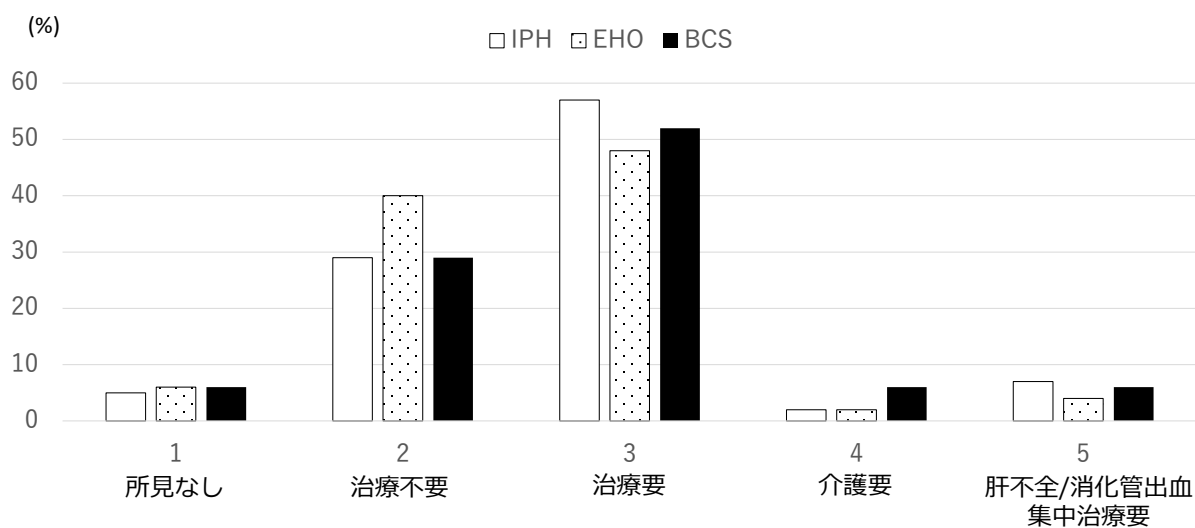


表2. 確定診断時の治療内容

治療内容		IPH (N=62)	EHO (N=55)	BCS (N=68)
静脈瘤の治療	あり	35 (56%)	30 (55%)	19 (28%)
内視鏡的硬化療法		13	23	18
内視鏡的結紮術		12	16	14
BRTO		4	4	1
Hassab 手術		1	2	6
血行遮断術		0	0	2
脾機能亢進症の治療	あり	13 (21%)	9 (16%)	2 (3%)
部分的脾動脈塞栓術		6	6	1
脾臓摘出術		7	3	1
狭窄・閉塞部の治療	あり	-	-	40 (59%)
バルーンカテーテル				24
ステント留置				3
用指膜破砕術				1
閉塞部穿孔術				2
直視下修復術 (体外循環使用下)				6
大静脈シャント手術				3
肝移植				8

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

Fontan 術後患者に関する全国疫学調査：患者数推計と臨床疫学特性

研究分担者 大藤 さとこ 大阪公立大学大学院医学研究科 准教授
研究協力者 考藤 達哉 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター
研究センター長
研究協力者 小木曾 智美 東京女子医科大学消化器内科 講師

研究要旨：Fontan 術後肝臓合併症（FALD、Fontan associated liver disease）の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD（Fontan 術後肝臓合併症）のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」との共同研究として、Fontan 術後患者に関する全国疫学調査を実施した。一次調査では、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、2018～2020 年の期間に受療した Fontan 術後の患者数および性別を調査した。1,666 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 229 施設に対して、個々の患者の臨床疫学特性を調査した（二次調査）。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 7,810 人（95%信頼区間：5,430-10,200 人）、FALD 患者数は 3,120 人（2,160-4,080 人）であった。

二次調査の情報を元に、FALD 患者と FALD 診断のない患者を比較した結果、FALD 患者は消化器内科・肝胆膵内科で診療を受けている人が多く、年齢が高い、初回 Fontan 術の年齢が高い、Glenn 術を受けていた人が少ない、低出生体重児や早産児が少ない、などの特徴があった。FALD 診断時の年齢は中央値 18.3 歳、初回 Fontan 術から FALD 診断までの経過年数は中央値が 13.8 年であった。FALD 診断の契機は γ GTP 上昇が多く（41%）、うち 45%は肝線維化も認めた。FALD 患者は、 γ GTP 上昇、BNP 上昇、BiI 上昇、ヒアルロン酸上昇、PLT 低下、Cre 上昇、Alb 低下が多かった。一方、FALD 診断のない者でも半数以上で、AST・ γ GTP・ALP 上昇を認め、FALD 可能性例の存在が示唆された。

次年度は FALD の診断基準案構築に向けた詳細解析を行う予定である。

A. 研究目的

わが国における Fontan 術後肝臓合併症（FALD、Fontan associated liver disease）の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD（Fontan 術後肝臓合併

症）のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究（2022 年 9 月より「FALD の疫学調査・レジストリ拡充と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」として継続）」との共同研究として、Fontan 術後患者に関する全国疫学調

査を実施する。

B. 研究方法

「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版」に従って実施した。一次調査の調査対象科は、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院 99 床以下：5%、100–199 床：10%、200–299 床：20%、300–399 床：40%、400–499 床：80%、500 床以上：100%、大学病院：100%とした。班員の所属医療機関や小児循環器病学会の修練施設など特に患者が集中すると考えられる 44 医療機関は、特別階層として100%の抽出率で調査対象に含めた。

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

二次調査では、一次調査で「2020 年の受療患者あり」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した。調査内容は、患者基本情報(性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数)、Fontan 術(施行年月、施行した医療機関、原因病名、家系内発症、Glenn 手術、FALD 診断、診断年月、診断した医療機関、FALD 診断の契機)、嗜好品、既往歴、腹腔内手術歴、現在の症状、所見・合併症、身体活動度、血液検査結果、心電図、単純胸部レントゲン、圧測定、心エコー検査、肝臓画像所見、超音波エラストグラフィ、肝組織所見、治療、受療状況、併診医療機関、現在の状況である。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

11,162 科から 3,557 科(32%)を抽出し、2021 年 3 月に一次調査を開始した(図 1)。あり得ない数値の回答があった 1 診療科を除くと 1,666 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 244 施設で、報告患者数は男性 2,706 人、女性 2,105 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 229 施設であり、報告患者数は男性 2,088 人、女性 1,651 人であった(表 1)。

2021 年 11 月、一次調査で「2020 年の受療患者あり」と回答した 229 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い、最終的に 154 施設から返送を得た(回

収率 67%)。受療した二次調査票を精査したところ、年齢や性別、Fontan 手術日等の内容から 25 人の情報は 2 つの診療科から報告された同一患者の情報と考えられた。同一患者の情報は、欠損値の少ない方を採用することとし、1,168 人の二次調査票の情報を解析に付した。1,168 人のうち、他診療科との併診を行っている患者は 50%、FALD の診断を受けている患者は 40%であった。この併診率および FALD 診断率を考慮して推計した Fontan 術後患者数は 2020 年の 1 年間で 7,810 人 (95%信頼区間 : 5,430-10,200 人)、FALD 患者数は 3,120 人 (2,160-4,080 人) であった (表 2)。

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

FALD 診断時の年齢は中央値 18.3 歳、初回 Fontan 術から FALD 診断までの経過年数は中央値が 13.8 年であった。FALD 診断の契機は γ GTP 上昇が多く (41%)、うち 45% は肝線維化も認めた (図 2)。また、その他の多くはエコー・CT・MRI などの画像所見によるものであった。

また、FALD 患者は、FALD 診断のない患者と比較して、 γ GTP 上昇、BNP 上昇、Bil 上昇、ヒアルロン酸上昇、PLT 低下、Cre 上昇、A1b 低下が多かった。一方、FALD 診断のない者でも半数以上で、AST・ γ GTP・ALP 上昇を認め、FALD 可能性例の存在が示唆された (図 3)。

臨床症状や他覚所見に関しては、FALD 患者は、FALD 診断のない患者と比較して、チアノーゼ、不整脈、浮腫などの心不全所見や、黄疸、腹水、静脈瘤、腎機能異常、蛋

白漏出胃腸症を認めた (図 4、図 5)。腹部画像所見としては、肝腫大、脾腫、肝静脈拡張、肝硬変、肝腫瘍、門脈血流低下、肝萎縮などの所見を多く認めた (図 6)。

肝がんを報告した 6 人の特徴として (表 4)、うち 5 人は FALD 診断年齢や FALD 診断の契機から判断すると、肝疾患が進展した段階で FALD の診断を受けていた可能性が示唆された。

D. 考察

Fontan 手術は複雑心奇形 (単心室等) に対して実施されるが、施行後 5~10 年の経過で、うっ血肝から肝硬変に進展し、中には肝がんを発症する症例がある。このような Fontan 術後の肝臓合併症 (FALD) は、循環器外科と消化器肝臓内科との狭間に存在するため、肝臓精査が遅れ、肝硬変・肝がんへ進展した状態で発見されることもある。実際、本研究においても肝がんを報告した症例を認め、肝がん症例の多くは肝疾患が進展した段階で FALD の診断を受けていた可能性が示唆された。

FALD の病態は多彩であり、肝硬変・肝臓がんへの進展は、患児の生命予後に関連するが、そのような病因病態は未だ解明できていない。また、本研究では、FALD 診断を受けていない患者においても、肝機能異常を呈する症例が半数近くを占めていたことから、FALD 可能性例の存在が示唆される。

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

E. 結論

全国の医療機関を対象に、Fontan 術後患者を対象とした全国疫学調査を実施し、わ

が国における Fontan 術後患者数、FALD 患者数を推計し、FALD 患者の臨床疫学特性を示した。今後、FALD 診断基準の構築に向けた検討を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohfuji S, Tanaka A, Kogiso T, Kanto T. Epidemiology of Fontan-associated liver disease in Japan: Results from a nationwide survey in 2021. Hepatol Res 2024 (In Press)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

Stratum (no. of hospital beds)	First-stage survey					Number of reported patients (2018-2020)			Number of reported patients (2020)		
	No. of departments	No. of selected departments	Sampling proportion (%)	No. of responded departments	Response proportion (%)	Total	Men	Women	Total	Men	Women
University hospitals	567	567	100	320	56	2000	1135	865	1465	832	633
≥500 beds	897	897	100	451	50	1353	763	590	1098	610	488
400-499	881	702	80	332	47	115	68	47	107	62	45
300-399	1357	543	40	239	44	76	43	33	71	38	33
200-299	1231	250	20	111	44	161	91	70	139	82	57
100-199	3337	406	12	139	34	119	57	62	113	55	58
<99 beds	2848	148	5	50	34	2	0	2	2	0	2
Specialized hospitals	44	44	100	24	55	985	549	436	744	409	335
Total	11162	3557	32	1666	47	4811	2706	2105	3739	2088	1651

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

	2018-2020	2020
Estimated number of cases after the Fontan procedure (95% CI)	9490 (6770-12 200)	7810 (5430-10 200)
Period prevalence (per million)	75.2	61.9
Estimated number of cases diagnosed with FALD (95% CI)	3790 (2700-4890)	3120 (2160-4080)
Period prevalence (per million)	30.1	24.7

Abbreviation: CI, confidence interval.

表 3. FALD 患者と FALD の診断のない患者の特性比較

Characteristic		Total (N = 1168)	Non-FALD (n = 697)	FALD (n = 471)	p value
Age at Fontan procedure (years)	Median (IQR)	3.1 (2.2-4.6)	2.8 (2.1-3.9)	3.4 (2.5-6.3)	<0.01
	Unknown	9	6	3	-
Glenn procedure	Received	923/1137 (81%)	589/680 (87%)	334/457 (73%)	<0.01
Age at Glenn procedure (years)	Median (IQR)	1.0 (0.7-1.8)	0.9 (0.6-1.3)	1.3 (0.8-2.7)	<0.01
	Unknown	11	4	7	-
Background characteristics					
Birth weight	<2500 g	160/896 (18%)	111/554 (20%)	49/342 (14%)	0.03
Gestation weeks at birth	<37 weeks	75/884 (8%)	54/551 (10%)	21/333 (6%)	0.07
Sex	Male	626/1163 (54%)	370/695 (53%)	256/468 (55%)	0.62

TABLE 3 (Continued)

Characteristic		Total (N = 1168)	Non-FALD (n = 697)	FALD (n = 471)	p value
At the time of the present survey					
Age at survey (years)	Median (IQR)	17 (10–25)	14 (8–20)	22 (15–29)	<0.01
Duration from Fontan procedure (years)	Median (IQR)	13.8 (7.6–20.0)	10.5 (5.2–16.5)	18.2 (12.0–23.8)	<0.01
	Unknown	9	6	3	–
Past medical history	Cognitive heart failure	356/1106 (32%)	150/663 (23%)	206/443 (47%)	<0.01
	Cholecystitis/cholangitis	3/1105 (0.3%)	1/665 (0.2%)	2/440 (0.5%)	0.57
	Pancreatitis	2/1107 (0.2%)	2/666 (0.3%)	0/441 (0%)	0.52
	Venous thrombosis	22/1102 (2%)	11/664 (2%)	11/438 (3%)	0.32
	Cancer	11/1135 (1.0%)	5/681 (0.7%)	6/454 (1.3%)	0.36
	Collagen diseases	3/1132 (0.3%)	2/681 (0.3%)	1/451 (0.2%)	1.00
	Hepatitis	10/1126 (0.9%)	1/674 (0.2%)	9/452 (2.0%)	<0.01
	Blood diseases	7/1131 (0.6%)	4/679 (0.6%)	3/452 (0.7%)	1.00
	Ejection fraction (%)	Median (IQR)	58 (51–65)	58.5 (51–65)	57 (51–64)
Unknown		316	180	136	–
NYHA heart failure class	I	613 (58%)	427 (66%)	186 (44%)	<0.01
	II	401 (37%)	196 (30%)	205 (49%)	–
	III	41 (4%)	17 (3%)	24 (6%)	–
	IV	8 (1%)	3 (0.5%)	5 (1%)	–
	Unknown	105	54	51	–
Drug	Cardiotonic	131/1155 (11%)	52/690 (8%)	79/465 (17%)	<0.01
	Antiarrhythmic	116/1151 (10%)	58/689 (8%)	58/462 (13%)	0.02
	Anticoagulant	694/1156 (60%)	419/690 (61%)	275/466 (59%)	0.56
	β-blocker	305/1155 (26%)	168/690 (24%)	137/465 (29%)	0.05
	Branched-chain amino acid	6/1153 (1%)	0/689 (0%)	6/464 (1%)	<0.01
	Diuretic	471/1152 (41%)	270/688 (39%)	201/464 (43%)	0.17
	Antiplatelet	849/1156 (73%)	563/691 (81%)	286/465 (62%)	<0.01
	Peripheral vasodilator	603/1156 (52%)	384/690 (56%)	219/466 (47%)	<0.01
	Pulmonary vasodilator	264/1153 (23%)	182/690 (26%)	82/463 (18%)	<0.01
	Respiratory management	Oxygenation	190/1157 (16%)	113/688 (16%)	77/469 (16%)
Ventilation		7/1153 (1%)	4/686 (1%)	3/467 (1%)	1.00
Invasive treatment for heart	Catheter treatment	499/1161 (43%)	307/693 (44%)	192/468 (41%)	0.27
	Pacemaker	114/1154 (10%)	56/687 (8%)	58/467 (12%)	0.02
Disease condition ^a	Recovered	41 (4%)	41 (6%)	0 (0%)	<0.01
	Improved	232 (20%)	173 (25%)	59 (13%)	–
	Unchanged	855 (74%)	465 (67%)	390 (83%)	–
	Aggravated	19 (2%)	9 (1%)	10 (2%)	–
	Deceased	14 (1%)	5 (1%)	9 (2%)	–
Cause of death	Heart failure	3 (21%)	2 (40%)	1 (11%)	0.30
	Liver failure	1 (7%)	0 (0%)	1 (11%)	–
	Liver cancer	3 (21%)	0 (0%)	3 (33%)	–
	Others ^b	7 (50%)	3 (60%)	4 (44%)	–
Age at death (years)	Median (IQR)	23.6 (14.6–32.7)	7.6 (3.8–18.7)	30.1 (19.9–33.8)	0.06

Abbreviations: IQR, interquartile range; NYHA, New York Heart Association.

^aBased on the information of 1161 patients (693 non-FALD patients and 468 FALD patients).

^bOthers include two infectious diseases and one suicide for non-FALD cases, and two protein-losing gastroenteropathy, one antineutrophil cytoplasmic autoantibody-related vasculitis, and one lung hemorrhage for FALD cases.

図1. フローチャート

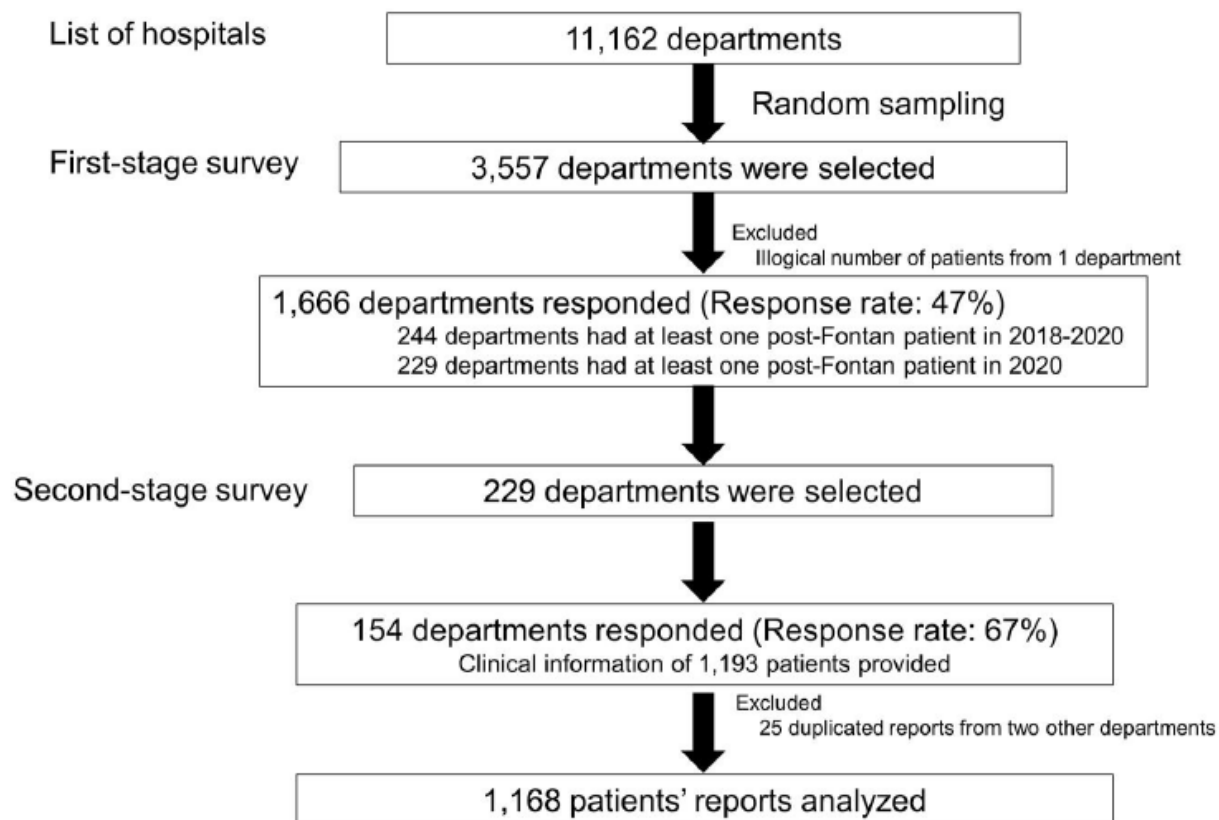


図2. FALD 診断の契機

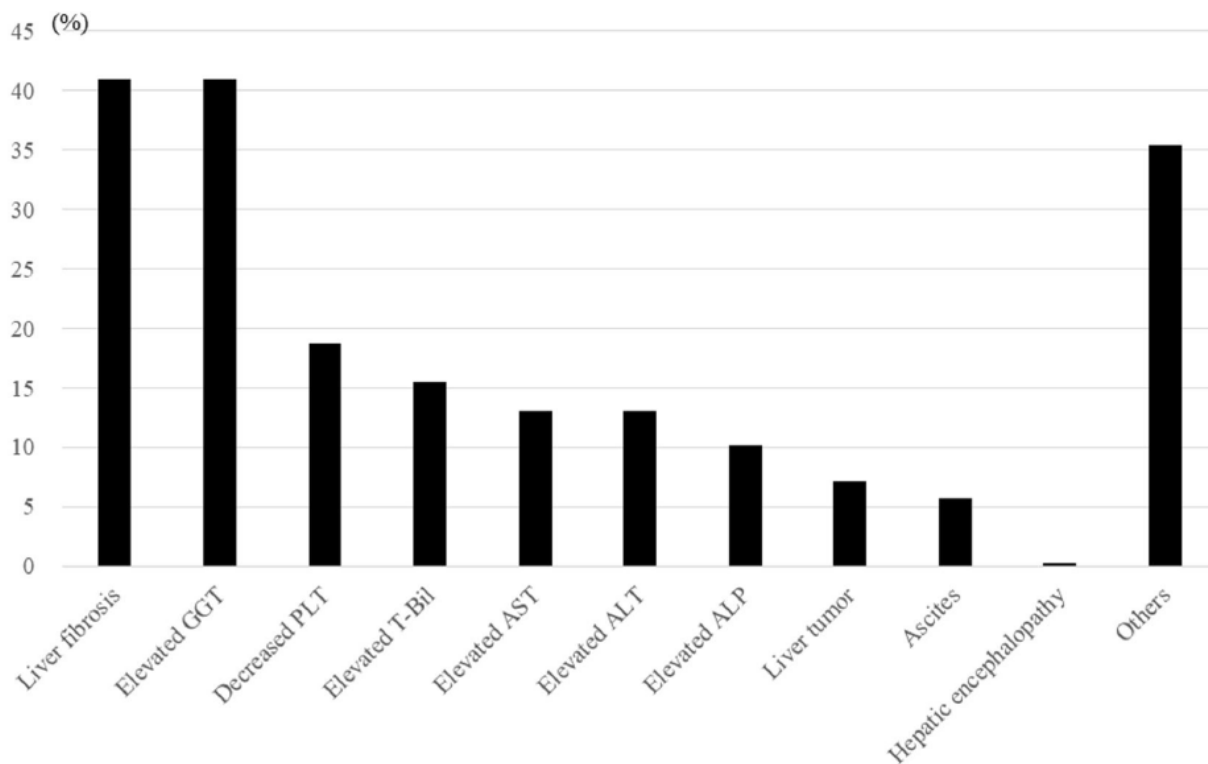


図3. FALD患者とFALD診断のない患者での血液検査所見の比較

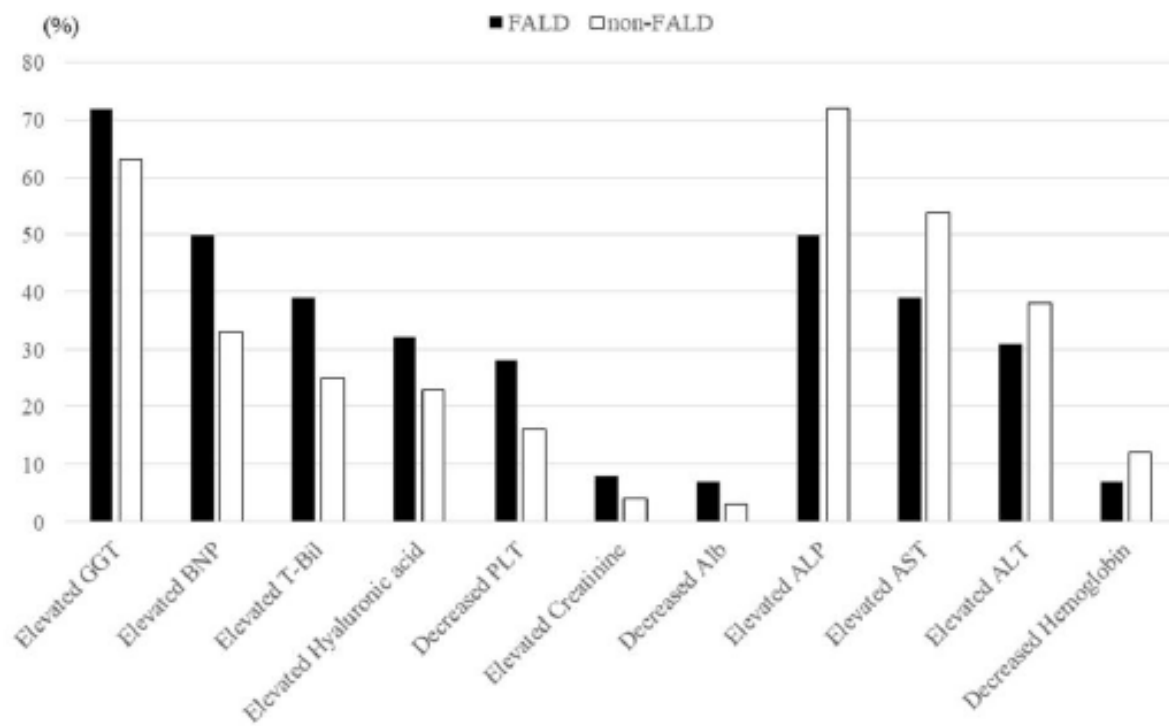


図4. FALD患者とFALD診断のない患者での臨床症状の比較

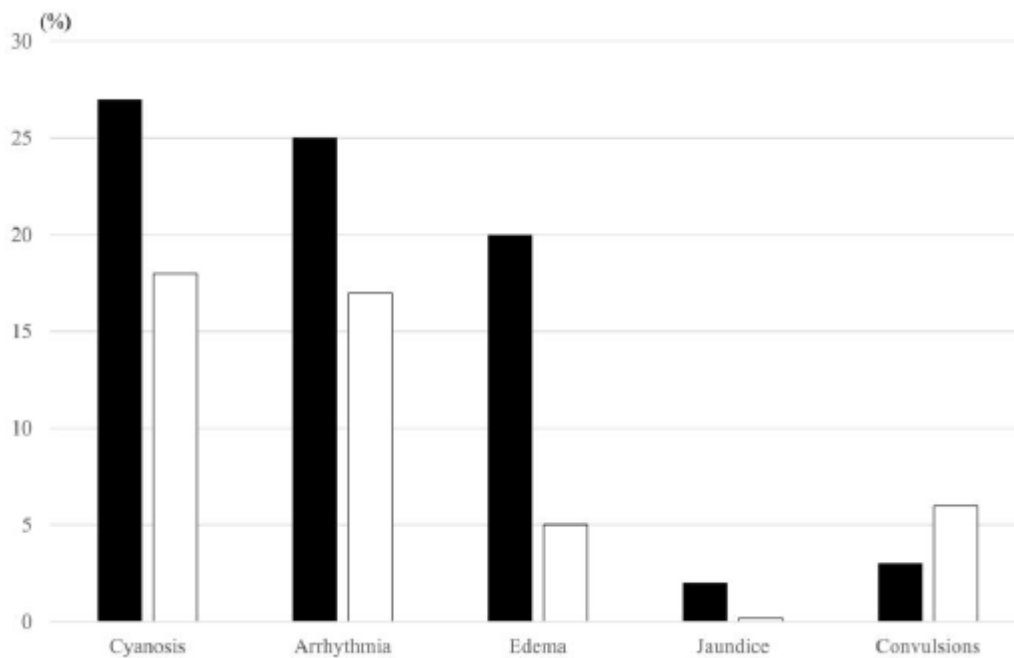


図5. FALD患者とFALD診断のない患者での他覚所見の比較

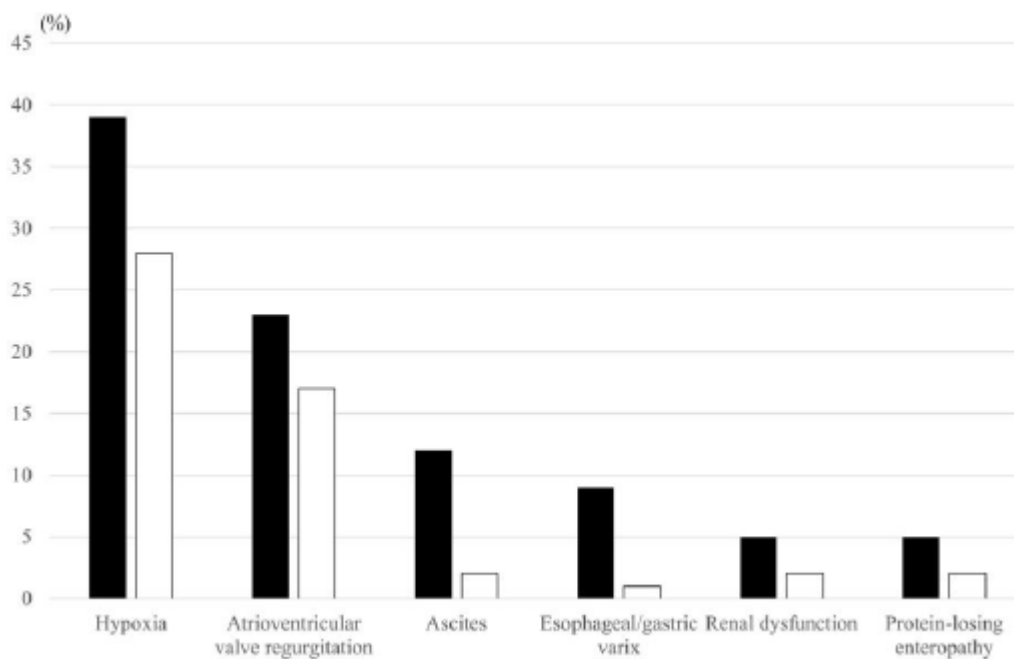


図6. FALD患者とFALD診断のない患者での腹部画像所見の比較

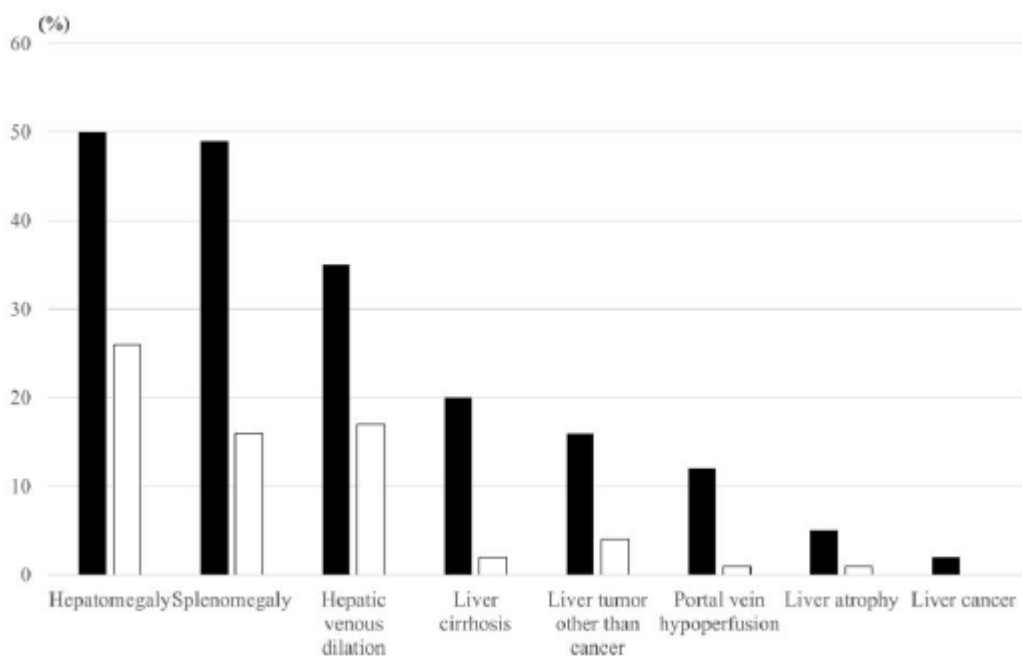


表 4. 肝がん合併 FALD の特徴

Patient	Sex	Age at survey (years)	Age at FALD diagnosis (years)	Signs leading to FALD diagnosis	Age at Fontan procedure (years)	Age at Glenn procedure (years)	Liver cancer			Varix	Ascites	Liver cirrhosis	Outcome
							Size (mm)	Number	Treatment				
1	Male	27	Unknown	Unknown	1.5	Unknown	25	5	RFA, TACE	Unknown	Unknown	Absent	Alive
2	Male	27	25.4	Liver cancer	2.5	0.7	200	1	Limited resection	Absent	Absent	Absent	Alive
3	Male	33	31.5	Liver cancer, ascites	7.3	None	150	1	HAIC	Absent	Mild	Present	Death from liver cancer
4	Male	33	32.4	Liver cancer, ALP, GGT, PLT	5	None	180	1	HAIC, molecular targeted therapy	Present	Mild	Unknown	Death from liver cancer
5	Male	33	30.5	Liver cancer, GGT,	5.7	3.5	10	1	Limited resection, TACE	Absent	Absent	Present	Alive
6	Female	38	35.5	Bilirubin, PLT, NH3	6.3	None	24	2	TACE, radiation	Absent	Mild	Present	Alive

Note: All patients were diagnosed by imaging findings, whereas patient 1 was confirmed by target biopsy of tumor, and patient 2 and patient 5 were histologically confirmed at the time of surgery.

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; FALD, Fontan-associated liver disease; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy; NH3, ammonia; PLT, platelet; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization.

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

日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究

研究分担者 大藤 さとこ 大阪公立大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨：Budd-Chiari 症候群 (BCS) は稀少疾患 (日本全体で約 400 人) であり、指定難病に位置付けられている。疫学研究は世界的に少なく、BCS 患者の発生動向を把握し、疾病の予後に関連する因子を明らかにすることは重要課題である。本研究は、日本における BCS の発生動向と疫学像を明らかにすることを目的とした。情報は、2015 年度から 2019 年度における指定難病医療費助成の受給者証申請時に使用された臨床調査個人票から収集した。5 年間の登録患者はのべ 785 人 (男 395 人、女 388 人、不明 2 人)、うち 70 人は新規登録であった。新規申請時の重症度分類は、Ⅰ/Ⅱが 12%、Ⅲが 64%、Ⅳ/Ⅴが 24%であった。今年度は、新規登録者の半数以上にみられた背景因子に着目し、5 年間の申請者 (新規、更新) の疫学像を明らかにした。主要症状は、腹水、下腿浮腫、下肢静脈瘤、黄疸、肝機能障害、易出血性食道・胃静脈瘤、脾腫であった。超音波・CT・MRI・腹腔鏡での検査所見では、肝静脈・肝部下大静脈の狭窄・閉塞、肝静脈血流波形の平坦化、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大、肝静脈の閉塞がみられた。血液・生化学検査では、アンモニア上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、直接ビリルビン上昇がみられた。内視鏡検査では、食道静脈瘤、肝病理組織学的検査では、肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、うっ血性肝硬変、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化がみられた。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・拡張術が 5 年間の新規患者 51%に行われていた。新規・更新申請者の経過は、治癒・軽快が 17-27%、不変が 52-61%、悪化が 20-23%であった。

共同研究者

近藤 亨子 (大阪公立大学医学部・附属病院事務局)

A. 研究目的

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

日本では、1990 年に疫学調査が実施され、BCS 患者数は約 300 人と推定された [2]。

本研究は、日本における 2015 年度から 2019 年度の BCS 患者の疫学像を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

BCS 患者の指定難病医療費助成の受給者証

申請時に使用された臨床調査個人票を用いて、BCS 患者の疫学像を明らかにする。

調査対象期間は、2015 年度から 2019 年度の 5 年間とした。研究期間内に調査票の移行があり、臨床調査個人票は、①「091. バッド・キアリ症候群 (新規)」(2015 年度から 2017 年度)、②「091. バッド・キアリ症候群 (更新)」(2015 年度から 2017 年度)、③「091. バッド・キアリ症候群」(2017 年度から 2019 年度) の 3 種類があった。

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

2. 観察項目、検査項目、

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

① 基本情報

- 新規/更新、性別、年齢、
- ② 診断基準に関する事項
- A. 重症度分類、主要症状
- B. 検査所見
- 超音波・CT・MRI・腹腔鏡検査
- 肝静脈・肝部下大静脈、肝静脈血流波形、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大、下静脈閉塞、
- 血液・生化学検査等
- 直接ビリルビン、AST、 γ -GTP、ALP、アンモニア
- 内視鏡検査
- 食道静脈瘤
- 肝病理組織学的検査
- 肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、うっ血性肝硬変、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化
- ② 治療
- 閉塞・狭窄に関する治療
- バルーンカテーテルによる開通術・拡張術
- ③ 経過
- 治癒・軽快、不変、悪化

3. 統計解析

3種類の臨床調査個人票のデータ（「091. バッド・キアリ症候群（新規）」、「091. バッド・キアリ症候群（更新）」、「091. バッド・キアリ症候群」を個人毎に連結した（2015年度から2019年度）。個人は、研究用IDで同定し、生年月で確認した。同一年度内に2回登録がある患者は、記載年月が新しい方、またはデータの欠損が少ない方を採用した。

本研究では、申請時の情報を年度毎に集計した。

血液・生化学検査は、国立がん研究センター中央病院臨床検査部基準値（表に示す）に従ってカテゴリー化した。各項目にみられた外れ値は欠損値とした（直接ビリルビン： ≥ 100 (mg/dl)）。

新規登録者の半数以上にみられた背景因子に着目し、各年度の申請者（新規・更新）の重症度分類、主要症状、検査所見、治療、経過について割合（%）を算出した。

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

（倫理面への配慮）

本調査は「匿名化された既存情報の提供を受けて実施する観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、教室のホームページへの掲載により行った。本研究の実施につき、大阪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

申請者数（新規、更新）は、2015年度150人、2016年度184人、2017年度174人、2018年度151人、2019年度126人であった。

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

5年間で新規申請患者は70人（男41人、女29人）であった。5年間の新規登録者の半数以上にみられた背景因子背景因子（重症度分類、主要症状、検査所見、治療、経過）は、表1-3に示す項目であった。各年度と5年間の新規における割合（%）を示す。

■ 基本情報（表1）

各年度において更新が占める割合は、87-93%であった。性別は、男性が各年度では48-52%であったが、新規では59%を占めた。

■ 申請年齢（表1）

各年度で同様の分布を示した。新規患者で見ると、20-59歳が約70%を占めた。

■ 重症度分類（表1）

新規申請時の重症度はⅢが64%を占めた。

■ 主要症状（表1）

腹水は、新規患者では51%にみられたが、各年度の新規・更新では、27-32%となるため、更新では少ない。

下腿浮腫、下肢静脈瘤は、新規患者では51%にみられたが、各年度の新規・更新では、40-48%となるため、更新患者でも4割以上にみられる。

黄疸、肝機能障害は、新規患者では55%にみられ、各年度の新規・更新では、2018-2019年では、2017年までより多くなり、40%以上を示している。

脾腫は、新規患者では73%にみられ、各年度の新規・更新でも56-63%を示し最も多い主要症状であった。

■ 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査（表2）

新規患者の肝静脈・肝部下大静脈の検査所見は、狭窄48%、閉塞33%であった。

肝静脈血流波形の平坦化、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大は、各年度の新規・更新でも50%以上を示した。

■ 血液・生化学検査（表2）

新規患者の半数以上が正常値でなかった項目は、直接ビリルビン上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇、アンモニア上昇であった。

■ 内視鏡検査（表3）

食道静脈瘤ありは、各年度の新規・更新でも58-62%を示した。

■ 肝病理組織学的検査（表3）

肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、うっ血性肝硬変、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化は、各年度の新規・更新で50%以上を示した。

■ 閉塞・狭窄に関する治療（表3）

バルーンカテーテルによる開通術・拡張術が新規患者で51%にみられた。

■ 経過（表3）

各年度の新規・更新では、治癒・軽快が17-27%、不変52-61%、悪化20-23%であった。

D. 考察

本研究では、新規申請において男性がやや多く（59%）、新規の申請年齢は、20-39歳が35%、40-59歳が34%、60歳以上が29%であった。主要症状は、腹水、下腿浮腫、下

肢静脈瘤、黄疸、肝機能障害、易出血性食道・胃静脈瘤、脾腫、が新規患者に多くみられた。

1975-1989年（30年以上前）に実施された日本の疫学調査[2]では、症例157例が分析され、平均年齢は、男性36.4歳、女性46.5歳で、発症から初診までの平均期間は6.6年であり、ほとんどが慢性患者であったことが示唆された。主な臨床的特徴は、肝腫大、下腿浮腫、腹水、体幹上の静脈拡張であった。

1998年から2017年の間の米国におけるBudd-Chiari症候群の全国的分析では、BCSに関連する入院が増加しており、一般的な症状は腹水と急性腎障害であった[3]。

E. 結論

2015年度から2019年度における指定難病医療費助成の受給者証申請時に使用された臨床調査個人票からBCSの発生動向と疫学像を明らかにした。5年間の登録患者はのべ785人（男395人、女388人、不明2人）、うち70人は新規登録であった。新規患者では、男性が59%、20-59歳が約70%、重症度Ⅲが64%を占めた。

新規・更新で多くみられた因子は、主要症状では、脾腫、検査所見では、肝静脈血流波形の平坦化、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大、 γ -GTP上昇、食道静脈瘤、肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化であった。

謝辞

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

参考文献

1. Li Y, De Stefano V, Li H, Zheng K, Bai Z, Guo X, Qi X. Epidemiology of Budd-Chiari syndrome: A systematic review and meta-analysis Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019 Aug;43(4):468-474.

2. Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. J Hepatol. 1995; 22(1): 1-9.
3. Alukal JJ, Zhang T, Thuluvath PJ. A Nationwide Analysis of Budd-Chiari Syndrome in the United States. J Clin Exp Hepatol. 2021;11(2): 181-187.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. Budd - Chiari症候群申請患者の背景因子 (%)

申請年度 (年)	2015	2016	2017	2018	2019	2015-2019 (新規のみ)
更新	93	89	93	87	92	
性別						
男	48	49	51	52	52	59
申請年齢 (歳)						
<19	<10	<10	<10	0	<10	<10
20-39	22	21	22	25	25	35
40-59	41	42	41	42	46	34
60+	37	35	35	32	29	29
重症度分類						
I/II 所見なし or 治療不要	52	47	47	40	39	12
III 所見あり、治療要	36	43	44	53	55	64
IV/V 介護要 or 肝不全・消化 管出血・集中治療要	12	10	<10	<10	<10	24
主要症状						
腹水	31	27	27	32	27	51
下腿浮腫、下肢静脈瘤	44	40	42	48	44	51
黄疸、肝機能障害	38	37	39	50	43	55
易出血性食道・胃静脈瘤	NA	NA	26	31	27	51
脾腫	NA	NA	56	63	60	73

表2. Budd - Chiari症候群申請患者の検査所見 (%)

申請年度 (年)	2015	2016	2017	2018	2019	2015-2019 (新規のみ)
超音波, CT, MRI, 腹腔鏡検査						
肝静脈・肝部下大静脈 開存	53	41	36	25	32	19
狭窄	32	43	44	49	45	48
閉塞	15	16	20	26	23	33
肝静脈血流波形 平坦化	NA	NA	70	65	68	52
脾臓の腫大	NA	NA	74	74	72	81
肝尾状葉腫大	56	56	57	54	48	61
肝静脈 開存	54	50	45	39	40	30
一枝閉塞	13	16	14	14	18	19
二枝閉塞	20	19	21	24	22	27
三枝閉塞	13	15	20	22	20	24
血液・生化学検査						
直接ビリルビン上昇 (>0.3 mg/dL)	48	48	44	45	38	66
AST上昇 (>30 U/L)	39	34	31	37	30	54
γ-GTP上昇 (男 : >64 U/L, 女 : >32 U/L)	62	68	64	66	59	78
ALP上昇 (>322 U/L)	50	44	46	51	37	52
アンモニア上昇 (>66 μg/dL)	41	41	37	50	40	51

表3. Budd - Chiari症候群申請患者の検査所見、治療、経過 (%)

申請年度 (年)	2015	2016	2017	2018	2019	2015-2019 (新規のみ)
内視鏡検査						
食道静脈瘤	58	62	61	61	56	75
肝病理組織学的検査						
肝類洞のうっ血	70	83	84	85	88	94
うっ血性肝腫大	NA	NA	50	55	57	75
肝線維化	70	67	89	93	97	88
肝実質の脱落・再生	NA	NA	50	55	63	75
うっ血性肝硬変	50	50	43	61	50	50
類洞の拡張	NA	NA	71	76	73	86
中心性壊死	NA	NA	62	49	57	75
中心帯領域の線維化	NA	NA	71	72	83	88
中心帯連結架橋性線維化	NA	NA	62	61	65	50
閉塞・狭窄に関する治療						
バルーンカテーテルによる開通術 ・拡張術	36	39	40	43	44	51
経過						
治癒・軽快	19	17	27	23	26	22
不変	58	61	53	52	54	30
悪化	21	22	20	23	20	48

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

分担研究報告書（全体研究）

わが国における急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の実態（2022年）
- 令和5年度全国調査 -

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

研究要旨：本研究班が2011年に発表した急性肝不全の診断基準に準拠して、2022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171例（非昏睡型98例、急性型44例、亜急性型29例）とLOHF8例が登録され、肝炎症例は139例（非昏睡型78例、劇症肝炎急性型29例、亜急性型26例、LOHF6例）で、症例数は前年より8例少なかった。肝炎以外の症例は40例（非昏睡型20例、急性型15例、亜急性型3例、LOHF2例）で、前年までと同様に循環障害による症例が多かった。また、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加する傾向も続いていた。ウイルス性ではA型肝炎の登録がなく、E型肝炎も2例と減少していたことが注目される。また、免疫抑制・化学療法によるB型肝炎の再活性化例は、HBs抗原陽性が4例、既往感染が2例の計6例で、うち1例は核酸アナログ中止後の症例であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2021年までと変化はなかった。内科的治療による救命率は、非昏睡型は肝炎症例が89.7%、肝炎以外の症例が68.2%であったが、肝炎症例では急性型が40.9%、亜急性型が21.1%、LOHFが20.0%と低率、肝炎以外の症例ではそれぞれ41.7%、0%、0%であった。肝移植は肝炎症例では急性型7例（24.1%）、亜急性型7例（26.9%）、LOHF1例（16.7%）で、肝炎以外の症例では非昏睡型1例（5.0%）、急性型3例（20.0%）で実施されていた。

A. 研究目的

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は、2011年に「我が国における急性肝不全の診断基準」を発表した[1-3]。同基準ではプロトロンビン時間INR1.5以上の症例を急性肝不全と診断しており、劇症肝炎から除外していた肝炎以外の症例と、非昏睡型の症例も含まれることになった。平成23年~令和4年度は、この新診断基準と付随して作成した成因分類[4]に準拠して、2010~2021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2,225例とLOHF71例の計2,296例が登録され、以下の知見が得られた[5, 6]。(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。令和3年度は、2022年に発症した症例の全国調査を基に、その後の動向を解析した。

B. 方法

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、役員が所属する462診療科および日本救急医学会の会員が所属する488診療科からなる計759施設の950診療科を対象として、急性肝不全およびLOHFの診断基準に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を行った。335診療科（回収率35.3%）から回答があり、症例のあった107診療科の288例を対象に、その背景、臨床像、治療法と予後に関する2次調査を実施した。同調査では78診療科（72.9%）から計215症例（74.7%）の登録があった。記載内容に不明点がある55

症例に関して3次調査を実施した。その結果、4例が重複例、32例が基準に合致せず*、これらを除外した計179例に関して、病型別にその実態を解析した。なお、本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

*アルコール性肝疾患：26例、0歳：5例、期日範囲外：1例。

C. 成績

1. 病型分類 (図1, 2)

診断基準に合致した179例は、急性肝不全171例(95.5%)とLOHF 8例(4.5%)で、急性肝不全は非昏睡型98例(57.3%)と昏睡型73例(42.7%)からなり、昏睡型は急性型44例(60.3%:急性肝不全の25.7%)と亜急性型29例(39.7%:急性肝不全の17.0%)に分類された(図1)。一方、急性肝不全は肝炎症例133例(77.8%)と肝炎以外の成因と考えられる38例(22.2%)からなり、肝炎症例は非昏睡型78例(58.6%)、急性型29例(21.8%)、亜急性型26例(19.5%)に、非肝炎症例は非昏睡型20例(52.6%)、急性型15例(39.5%)、亜急性型3例(7.9%)に分類された。なお、LOHFの8例は肝炎が6例(75.0%)、非肝炎が2例(25.0%)であった。従って、非昏睡型、急性型、亜急性型、LOHFは、それぞれ98例(54.7%)、44例(24.6%)、29例(16.2%)、8例(4.5%)で、肝炎症例での比率はそれぞれ56.1%、20.9%、18.7%、4.3%、肝炎以外ではそれぞれ50.0%、37.5%、7.5%、5.0%であった(図2)。また、従来劇症肝炎、LOHFに相当する症例は61例(34.1%)で、その病型は急性型29例(47.5%)、亜急性型26例(42.6%)、LOHF 6例(9.8%)であった。

2. 背景因子 (表1)

肝炎症例は、何れの病型も女が多かった(非昏睡型62.8%、急性型51.7%、亜急性型57.7%、LOHF 66.7%)。肝炎以外の症例は、非昏睡型とLOHFは男(それぞれ70.0%、100%)が、急性型と亜急性型は女(いずれも66.7%)が多かった。

患者年齢(歳;平均±SD)は、肝炎症例では急性型が最も低く(49.4±24.8)、非昏睡型(52.6±20.5)、亜急性型(56.7±21.6)、LOHF(63.2±9.9)の順に高齢になった。肝炎以外の症例も急性型が最も低く(44.0±29.4)非昏睡型(52.8±23.3)、亜急性型(73.3±8.5)の順に高齢になり、LOHFは75と79で

あった。

B型キャリアの頻度は、肝炎症例では非昏睡型が7.7%、急性型が10.3%、亜急性型が3.8%で、LOHFが33.3%であった。肝炎以外の症例にはB型キャリアはなかった。生活習慣病、精神疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患の頻度は、肝炎症例では非昏睡型が66.7%、急性型が55.2%、亜急性型が69.2%、LOHFが83.3%、肝炎以外の症例は非昏睡型が70.0%、急性型が73.3%、亜急性型が66.7%、LOHFが10%で、何れも高率であった。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179例の成因は、ウイルス性が22例(12.3%)で、その内訳はA型0例(0%)、B型18例(81.8%)、C型0例(0%)、E型2例(9.1%)、その他のウイルス2例(9.1%)であった。薬物性は43例(24.0%)で、うち肝炎症例は37例(77.1%:全体の20.7%)であった。自己免疫性は29例(16.2%)、成因不明は48例(26.8%)、その他の肝炎症例は2例(1.1%)、評価不能は1例(0.6%)、肝炎以外は40例(22.3%)であった(図3)。

病型別では、非昏睡型(98例)はウイルス性が9例(9.2%)で、A型0例(0%)、B型8例(88.9%:非昏睡型の8.2%)、C型0例(0%)、E型0例(0%)、その他のウイルス1例(11.1%:1.3%)であった。薬物性は23例(21.3%)、自己免疫性は24例(22.2%)、成因不明が21例(19.4%)、その他の肝炎1例(0.9%)、評価不能0例(0%)で、肝炎以外の症例は20例(18.5%)であった。

急性型(44例)はウイルス性が7例(15.9%)で、A型はなく、B型が6例(85.7%:急性型の13.6%)、その他のウイルスが1例(14.3%:2.3%)であった。薬物性は7例(15.9%)、自己免疫性は2例(4.5%)、成因不明は13例(29.5%)で、肝炎以外は15例(34.1%)であった。

亜急性型(29例)はウイルス性が4例(13.8%)で、B型が3例(75.0%:亜急性型の10.3%)、E型が1例(25.0%:3.4%)であった。薬物性は6例(20.7%)、自己免疫性は2例(6.9%)、成因不明は12例(41.4%)、その他の肝炎は1例(3.4%)、評価不能は1例(3.4%)で、肝炎以外が3例(10.3%)であった。

LOHF(8例)はウイルス性が2例(25.0%)

で、B型が1例(50.0%: LOHFの12.5%), E型が1例(50.0%: 12.5%)であった。薬物性は1例(12.5%), 自己免疫性は1例(12.5%), 成因不明は2例(25.0%)で、肝炎以外が2例(25.0%)であった。

一方、肝炎症例(139例)に限定すると(図4), 各成因の比率はウイルス性15.8%, 薬物性26.6%, 自己免疫性20.9%, 成因不明24.5%, その他の肝炎1.4%, 評価不能0.7%となる。病型別に成因の比率を見ると、非昏睡型(78例)ではウイルス性11.5%, 薬物性29.5%, 自己免疫性30.8%, 成因不明26.9%, その他の肝炎1.3%, 評価不能0%, 急性型(29例)ではそれぞれ24.1%, 24.1%, 6.9%, 44.8%, 0%, 0%, 亜急性型(26例)では15.4%, 23.1%, 7.7%, 46.2%, 3.8%, 3.8%, LOHF(6例)では33.3%, 16.7%, 16.7%, 33.3%であった。

4. 臨床所見(表2-6)

肝炎症例における昏睡Ⅱ出現時の身体所見および血液検査所見を表2, 3に示す。

画像検査における肝萎縮の頻度を肝炎症例で検討すると(表4), 非昏睡型では11.5%と低率であったが、急性型では34.5%, 亜急性型では57.7%, LOHFでは83.3%と高率であった。なお、肝萎縮の頻度を予後との関連で見ると、救命例では非昏睡型は8.6%, 急性型は22.2%, 亜急性型は25.0%であったのに対して、死亡例では非昏睡型は37.5%, 急性型は30.8%, 亜急性型は53.3%, 移植例では非昏睡型はなく、急性型は57.1%, 亜急性型は85.7%と高率であった。LOHFは救命例(100%), 死亡例(75.0%), 移植例(100%)の何れも高率であった。

肝炎症例における合併症の頻度は(表5), 昏睡型全体では、感染症が27.9%, 脳浮腫が11.5%, 消化管出血が11.5%, 腎不全が37.7%, DICが44.3%, 心不全が3.3%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ12.8%, 0%, 3.8%, 14.1%, 20.5%, 0%で、何れも低率であった。

一方、肝炎以外の症例では、感染症は30.0%, 消化管出血は5.0%, 腎不全は50.0%, DICは57.5%, 心不全は22.5%で合併していた。しかし、脳浮腫は2.5%と低率であった。

なお、肝炎症例で合併症数を見ると(表6), 非昏睡型では0の症例が54例で69.2%を占めており、これら症例における内科的治療による救命率は94.4%と高率であった。一方、合併症数が1の症例は13例(16.7%)で、内

科的治療で全例が救命されたが、2以上の症例は11例(14.1%)で、54.5%が救命された。急性型は合併症なしおよび合併症数1が何れも9例(31.0%)で、内科的治療による救命率は前者が71.4%, 後者が66.7%で高率であった。しかし、合併症数が2以上も9例(31.0%)であったが、これらに内科的治療で救命された症例はなかった。亜急性型は合併症なしが7例(26.9%)で内科による救命率は66.7%であったが、数が1以上の19例(73.1%)で、内科的治療で救命された症例はなかった。LOHFは全例で合併症が見られ、合併症数が1の1例のみが内科的治療で救命された。

5. 治療法(表7)

肝炎症例では、血漿交換と血液濾過透析が、急性型では62.1%と65.5%, 亜急性型では53.8%と57.7%, LOHFでは何れも83.3%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12.8%, 10.3%と低率であった。肝炎以外の症例における実施率はそれぞれ15.0%と35.0%であった。

副腎皮質ステロイドは肝炎症例では急性型の89.7%, 亜急性型の92.3%, LOHFの66.7%で投与され、非昏睡型における頻度も88.5%と高率であったが、肝炎以外の症例では40.0%と低率であった。核酸アナログによる抗ウイルス療法は肝炎症例では非昏睡型の9.0%, 急性型の20.7%, 亜急性型の11.5%, LOHFの16.7%で実施されていた。また、抗凝固療法は肝炎症例では非昏睡型の14.1%, 急性型の17.2%, 亜急性型の7.7%, LOHFの33.3%, 肝炎以外の症例では25.0%に行われていた。一方、グルカゴン・インスリン療法、特殊組成アミノ酸、プロスタグランジン製剤、インターフェロン製剤、サイクロスポリンAによる治療の頻度は何れの病型でも低率であった。

肝移植は肝炎症例では非昏睡型では行われていなかった。肝炎症例の急性型では7例(24.1%), 亜急性型では7例(24.1%), LOHFでは1例(16.7%)で実施されていた。また、肝炎以外の症例でも4例(10.0%)で肝移植が行われていた。従って、肝移植実施例は全体で19例(10.6%)であった。なお、肝炎症例のうち8例と肝炎以外の2例の計10例(52.6%)では脳死肝移植が行われていた。

6. 予後(表8, 9)

肝炎症例における内科治療による救命率は、非昏睡型が 89.7%，急性型が 40.9%，亜急性型が 21.1%，LOHF が 20.0%であった（表 8）。肝移植実施例における救命率は、急性型が 85.7%，亜急性型が 100%，LOHF が 0%で、全体では 86.7%であった。従って、肝移植実施例も含めた全症例での救命率は、非昏睡型が 89.7%，急性型が 41.2%，亜急性型が 42.3%，LOHF が 16.7%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科治療による救命率は非昏睡型が 68.2%，急性型が 41.7%，亜急性型が 0%，LOHF が 0%であった。肝移植実施例の非昏睡型の 1 例、急性型 3 例の全てが救命されており、肝移植例も含めた全体での救命率は非昏睡型が 70.0%，急性型が 53.3%，亜急性型が 0%，LOHF が 0%であった。

肝炎症例の成因と内科治療による救命率の関連を見ると（表 9），非昏睡型はウイルス性 77.8%，薬物性（肝炎）82.6%，自己免疫性 95.8%，成因不明例 95.2%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 33.0%，亜急性型 0%，LOHF 0%，薬物性はそれぞれ 60.0%，50.0%，0%，自己免疫性は何れも 0%，成因不明例は 50%，25%，100%であり、成因不明の LOHF を除くと、非昏睡型よりも低率であった。

7. A 型と E 型症例の特徴（図 5）

2022 年は糞口感染例として A 型は登録されず、E 型の 2 例のみであり、急性肝不全、LOHF 全体の 1.1%，肝炎症例の 1.4%を占めていた。

E 型の登録施設は、E 型では北海道と広島県であった。何れも男性で、51 歳と 71 歳で、病型は亜急性型と LOHF であった。合併症数は 1 種類と 3 種類で、両症例とも死亡した。

8. B 型症例の特徴（図 6, 7）

B 型は 18 例で、全体の 10.1%，肝炎症例の 12.9%に相当した。感染形式は急性感染が 7 例（38.9%），キャリアが 11 例（61.1%）で（図 6）。急性感染例は非昏睡型が 3 例（42.9%），急性型が 3 例（42.9%），亜急性型が 1 例（14.3%）キャリア例は非昏睡型が 6 例（54.5%），急性型が 2 例（18.2%），亜急性型が 2 例（18.2%），LOHF が 1 例（9.1%）であった。

急性感染例では非昏睡型 3 例全例（100%）が内科的治療で救命された。しかし、急性型

は 3 例中 1 例（33.3%）が内科的治療で救命され、2 例（66.7%）は死亡した。また、亜急性型の 1 例は死亡した。肝移植実施例はなかった。

一方、キャリア例では、非昏睡型の 6 中 3 例（50.0%）が内科的治療で救命され、3 例は死亡した。急性型も 2 例中 1 例（50.0%）が内科的治療で救命され、1 例は死亡した。亜急性型の 2 例と LOHF の 1 例も死亡した。キャリア例にも肝移植実施例はなかった。

キャリア例のうち 9 例（81.8%）は肝不全発症前から HBs 抗原が陽性で、うち 4 例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、2 例（18.2%）は HBs 抗原陰性の既往感染からの再活性化例であった。従って、B 型キャリア例の内訳は、「誘因なしの HBs 抗原陽性キャリア例」が 5 例（45.5%），「HBs 抗原陽性キャリア例における再活性化例」が 4 例（36.4%），「既往感染からの再活性化例」が 2 例（18.2%）で、計 6 例（54.5%）が医原病に相当した（図 7）。

「誘因なしの HBs 抗原陽性キャリア例」は、非昏睡型が 3 例（60.0%），急性型が 2 例（40.0%）で、非昏睡型の 2 例を急性型の 1 例は内科的治療で救命されたが、非昏睡型の 1 例と急性型の 1 例は死亡した。

「HBs 抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は、非昏睡型が 2 例（50.0%），亜急性型が 1 例（25.0%）で、LOHF が 1 例（25.0%）で、全例が死亡した。誘因は悪性リンパ腫に対してオビヌツズマブ（抗 CD20）とベンダムスチンを投与した症例が 1 例、関節リウマチでメトトレキサートを投与した症例が 2 例、皮膚筋炎関連間質性肺炎で副腎皮質ステロイドをタクロリムスが投与された症例が 1 例であった。なお、悪性リンパ腫の症例はエンテカビルを自己判断で中止した症例であった。

「既往感染からの再活性化例」は 2 例で、非昏睡型が 1 例（50.0%），亜急性型が 1 例（50.0%）で、非昏睡型の症例は内科的治療で救命されたが、亜急性型の症例は死亡した。誘因は肺癌でロルラチニブした症例と、腎移植後で副腎皮質ステロイド、シクロスポリン A，ミゾリビンが投与されていた症例で、前者は死亡、後者は救命された。

9. その他のウイルスおよびその他の肝炎症例

肝炎ウイルス以外のウイルス症例は 2 例で、何れも EB ウイルスによる症例であった。非昏睡型の症例は救命されたが、急性型の症例は肝移植を実施して救命された。その他の肝炎症例は血栓性血小板減少紫斑病と胆管消失症候群の症例で、前者の非昏睡型は内科的治療で救命されたが、後者は亜急性型で死亡した。

10. 薬物性症例の実態 (図 8)

薬物性は 43 例で全体の 24.0%を占めており、そのうち肝炎症例は 37 例 (86.0%) で、肝炎症例の 26.6%に相当した。男が 20 例、女が 23 例 (53.5%) であり、年齢中央値は 58 歳 (11~90 歳) であった。

肝炎症例は非昏睡型が 23 例 (62.2%)、急性型が 7 例 (18.9%)、亜急性型が 6 例 (16.2%)、LOHF が 1 例 (2.7%) で、肝炎以外の症例は非昏睡型が 2 例 (33.3%)、急性型が 2 例 (33.3%)、LOHF が 2 例 (33.3%) であった。このため全体では非昏睡型 25 例 (58.1%)、急性型 9 例 (20.9%)、亜急性型 6 例 (14.0%)、LOHF は 3 例 (7.0%) であった。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、免疫チェックポイント阻害薬による免疫介在性有害事象 (imAE) は 6 例で、ペンブロリズマブが 4 例、ニボルマブが 1 例、ニボルマブとイピリブマブが 1 例で。ペンブロリズマブの 1 例とニボルマブの 1 例が死亡し、他の 4 例は内科的治療で救命された。

一方、肝炎以外の 6 例 (14.0%) のうち、中毒性はアセトアミノフェンの大量投与による 1 例のみで、アミオダロンの 2 例、isoniazid の 1 例およびカナキヌマブの 1 例の計 4 例は特異体質代謝性、タモキシフェンないしアベマシクリブによる 1 例は特殊型ないし特異体質代謝性と考えられた。

薬物性の診断根拠は、肝炎症例では臨床経過が 33 例 (89.2%)、D-LST が 4 例 (10.8%) で、DDW-J 2004 にスコア法は 30 例 (81.1%) で診断に用いられていた。

肝炎症例は 24 例 (64.9%) が内科的治療で救命されたが、9 例 (34.3%) は死亡し、4 例 (10.8%) は肝移植を実施して救命された。一方、肝炎以外の症例は 3 例 (50.0%) が内科的治療で救命され、2 例 (33.3%) は死亡し、1 例 (16.7%) は肝移植を実施して救命された。

全体では、内科的治療による救命率は非昏

睡型が 84.0%、急性型が 66.7%、亜急性型が 50.0%、LOHF が 0%であった。肝移植を実施した急性型の 3 例、亜急性型の 1 例は救命され、全体での救命率は非昏睡型が 84.0%、急性型が 77.8%、亜急性型が 60.0%、LOHF が 0%であった。

11. 自己免疫性症例の実態 (図 9)

自己免疫性症例は 29 例で、全体の 16.2%、肝炎症例の 20.9%を占めていた。年齢は中央値が 60 (26~85) 歳で、男が 5 例 (17.2%)、女が 24 例 (82.8%) であった。病型は非昏睡型が 24 例 (82.8%) で、急性型が 2 例 (6.9%)、亜急性型が 3 例 (10.3%) であった。

国際診断基準のスコアは 26 例 (89.7%) で評価されており、最小 6 点、最大 21 点で、10 点未満は 4 例 (13.8%) で、10~15 点は 11 例 (37.9%)、16 点以上は 11 例 (37.9%) であった。血清 IgG 濃度は最小 1,137 mg/dL、最大 5,389 mg/dL で、2,000 mg/dL 以上は 17 例 (58.6%)、1,870 mg/dL 以上 2,000 mg/dL 未満は 2 例 (6.9%)、1,870 mg/dL 未満は 10 例 (34.5%) であった。一方、抗核抗体は 25 例 (86.2%) が 40 倍以上の陽性で、160 倍以上の症例は 9 例 (31.0%) 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 19 例 (65.5%)、何れも満たさないのは 4 例 (13.8%) であった。

治療としては 28 例 (96.6%) で副腎皮質ステロイドが投与されており、26 例 (89.7%) で静脈内大量投与 (パルス療法) が実施されていた。23 例 (79.3%) が内科的治療で救命されたが、3 例 (10.3%) は死亡し、3 例 (10.3%) では肝移植が実施されて、全例が救命された。従って、内科治療を実施した 30 例における救命率は 88.5%であった。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が 95.8%、急性型と亜急性型が 0%であった。肝移植を実施したのは急性型の 1 例と亜急性型の 2 例で、全体での救命率は、非昏睡型が 98.5%、急性型が 50.0%、亜急性型が 66.7%であった。

12. 成因不明例の特徴 (図 10)

成因不明例は 48 例で、全体の 26.8%、肝炎症例の 34.5%を占めていた。男が 17 例 (35.4%)、女が 31 例 (64.6%) で、年齢中央値は 45.5 (1~86) 歳で、19 歳以下が 8 例 (16.7%)、20~59 歳が 24 例 (50.0%)、60 歳以上が 16 例 (33.3%) であった。病型は非昏睡型が 21 例 (43.8%)、急性型が 13 例 (27.1%)、

亜急性型が12例(25.0%), LOHFが2例(4.2%)であった。

予後は27例(56.3%)が内科的治療で救命され、13例(27.1%)が死亡し、8例(16.7%)では肝移植が実施された。このため内科的治療を実施した40例での救命率は67.5%で、非昏睡型は95.2%、急性型は40.0%、亜急性型は25.0%、LOHFが100%であった。肝移植は急性型3例、亜急性型4例、LOHFの1例で実施され、急性型とLOHFの各1例が死亡した。このため全症例における救命率は、非昏睡型が95.2%、急性型が46.2%、亜急性型が50.0%、LOHFが50.0%であった。

13. 肝炎以外の症例の特徴 (図11)

肝炎以外が成因の症例は40例で、急性肝不全、LOHF全体の22.3%を占めており、その病型は非昏睡型が20例(50.0%)、急性型が15例(37.5%)、亜急性型が3例(7.5%)、LOHFの2例(5.0%)であった。男が22例(55.0%)、女が18例(45.0%)であり、男の比率は非昏睡型が70.0%、昏睡型が40.0%であった。年齢中央値は53.5(1~98)で、20歳以下は7例(17.5%)、21~59歳が15例(37.5%)、60歳以上が18例(45.0%)であった。

成因は循環不全が22例(55.0%)で最も多かった。次いで多かったのは悪性腫瘍の管浸潤7例(17.5%)で、薬物性6例(15.0%)、代謝性5例(12.5%)であった。薬物・中毒による症例の詳細は薬物性の項目に記載した。悪性腫瘍の肝浸潤は悪性リンパ腫が5例、乳癌ないし卵巣癌が2例で、何れも死亡した。代謝性はWilson病が3例で何れも肝移植で救命、アミロイドーシスが1例で死亡し、低栄養が1例で内科的治療によって救命された。

18例(45.0%)が内科的治療で救命され、18例(45.0%)が死亡し、4例(2.9%)で肝移植が実施されて救命された。このため内科治療による救命率は全体では50.0%であり、非昏睡型が68.2%、急性型が41.7%、亜急性型が0%、LOHFが0%であった。肝移植例でも含めた全体での救命率はそれぞれ70.0%、55.6%、53.3%、0%であった。

D. 考案

「わが国における急性肝不全の診断基準」と「急性肝不全の成因分類」に従って[1-4]、急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施し、2022年に発症した179例が登録された。こ

れらのうち、従来の劇症肝炎とLOHFに相当する症例は61例(34.1%:急性型29例、亜急性型26例、LOHF6例)、急性肝炎重症型は78例(43.6%)で、肝炎以外の症例は40例(22.3%)であった。2021年の登録症例数は187例で、2018年の286例、2019年の232例と漸減傾向にあり、急性肝不全の全国調査を開始した2010年の症例以降では最も少なかった(図12)。なお、2010~2015年の6年間は計1,603例(267例/年)が登録され、劇症肝炎とLOHFに相当する肝炎例は592例(99例/年:急性型51例/年、亜急性型48例/年)と46例(8例/年)、急性肝炎重症型は107例/年、肝炎以外の症例は54例/年であった[5]。2016~21年も同様に、6年間で1,404例(234例/年)が登録され、劇症肝炎とLOHFに相当する症例は426例(71例/年:急性型37例/年、亜急性型36例/年)と23例(6例/年)であった[6]。1998~2003年は劇症肝炎634例(106例/年:急性型53例/年、亜急性型53例/年)とLOHF64例(9例/年)が[7]、2004~2009年はそれぞれ460例(77例/年:32例/年、34例/年)と25例(4例/年)が登録されていた[8]。従って、肝炎症例の登録総数は、2003年までに比較して2004年以降は減少していたが、2010年以降は増加に転じているものの、2016年以降は再び減少しており、2020年以降はこれがさらに顕著になっていることが、2022年の症例でも確認された。

肝炎症例の背景は、2010~2015年は非昏睡型と急性型で男、亜急性型とLOHFで女が多かった[5]。2020年までの症例でも同様の傾向が見られていたが、2021年は非昏睡型で女が多くなっていた。2022年も同様で、今回は全ての病型で女が多くなっている。一方、年齢に関しては、従来は非昏睡型、急性型に比して、亜急性型とLOHFが高齢であったが、2020年以降はこの傾向が見られなくなっていた。しかし、2022年は従来傾向が見られるようになり、また、全ての病型において高齢化が進んでいる[5-8]、なお、1998年以降、基礎疾患と薬物歴の頻度が年々高率になっているが[5-8]、この傾向は2022年の症例でも認められた。また、肝炎以外の症例に関して、基礎疾患と薬物歴が高率であることは、2021年までと同様であった。

急性肝不全の成因は、2010年以降に変化が見られており、これが2022年になっても続いている。1998~2009年の症例では、劇症

肝炎急性型および亜急性型におけるウイルス性の比率は 67.4%と 30.9%であったのに対して [7, 8], 2010~2015 年は肝炎症例に限定すると 43.8%と 26.4%と低下し [5], 2016~21 年はそれぞれ 39.1%と 16.5%とさらに低率になり [6], 2022 年も 24.1%と 15.4%と低下傾向が続いていた。一方、非昏睡型におけるウイルス性の頻度は、肝炎症例に限定すると 2010~15 年は 37.2%であったのが [5], 2016~21 年は 35.4%で大きな変化は見られなかったが [6], 2022 年は 11.5%と大幅に低下した。

2018 年は A 型, E 型の糞口感染例が 50 例で, 2010 年以降で最も多かったが, 2019 年は 22 例, 2020 年は 13 例と低下し, 2021 年は 5 例, 2022 年は 2 例と大幅に減少している。特に, A 型は登録がなく, これは全国集計開始以降初めてのことであった (図 13)。A 型は 2018~19 年は首都圏からの登録症例が多く, 両年で計 9 例の HIV 共感染例が見られたが, 2020 年以降は首都圏の症例および HIV 共感染例はみられなくなっている。2018 年以降の MSM における A 型肝炎の流行は終息し, COVID-19 の蔓延による外食の機会が減ったことで, 特に A 型の症例が著減したようである。一方, 2020 年は E 型の登録数が 10 例で, 2010 年以降では 2018 年に次いで多く, 北海道の症例が 70%を占めていたが, 2021 年は 3 例, 2022 年は 2 例と減少し, 北海道の症例は両年とも 1 例であった。今年の E 型は病型が亜急性型と LOHF であり, いずれも合併症を併発しており, 肝移植非実施で死亡していた。この動向は 2023 年以降の症例で検証する必要がある。

ウイルス性のうち B 型に関しては, 2004 年以降になって, 免疫抑制・化学療法による HBs 抗原陰性既往感染からの再活性化例が登録されるようになり [7], 2021 年になっても根絶されていなかった (図 14) [5, 6]。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, 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 [5]。しかし, 2016 年以降は減少する傾向があり, 2021 年までの 6 年間では B 型キャリア 71 例中 32 例 (5.3 例/年: HBs 抗原陽性 17 例, 既往感染 15 例) が医原病であった。HBV キャリアに占める比率も 2015 年までは 54.7%であったが, 2016 年

以降は 45.1%と低下していた。しかし, 2022 年も再活性化例はキャリア 11 例中 6 例であり, 2021 年と同数で未だに根絶できていない。なお, 2022 年はリツキシマブ以外の抗 CD20 による症例が登録されたことと, 核酸アナログを自己判断で中止して発症した症例が見られたことが注目される。

2020 年は肝炎ウイルス以外のウイルス性症例が 8 例と多く, 好酸球増多症, 血球貪食症候群 (HPS), GVHD, 成人 Still 病など, 薬物性, 自己免疫性以外の肝炎症例も登録されていた。2021 年も肝炎ウイルス以外の症例は 5 例で, 成人 Still 病の症例も 2 例登録されていた。2022 年は肝炎ウイルス以外のウイルス性は EB ウイルスによる 2 例で, その他に TTP, 胆管消失症候群の症例が肝炎症例として登録されていた。TTP の症例は循環不全による肝炎以外の症例に分類することも考慮され, その位置付けに関しては, 今後の検討が必要である。

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 [5, 6], 2022 年の症例でもこの傾向が続いていた。なお, 薬物性に関しては, 2019 年以降の症例では, イソニアジド, 分子標的薬などによる症例を, 特異体質代謝性の DILI として, 肝炎以外の症例に分類することにした。一方, 免疫チェックポイント阻害薬による imAE の肝障害は肝炎症例に分類し, 2019 年には 4 例, 2020 年には 5 例が登録されたが, 2021 年は 1 例と減少した [6]。しかし, 2022 年には 6 例と増加しており, 2021 年における減少は一時的な動向と見なされる。

自己免疫性に関しては, 2021 年の症例では男の比率が 24.2%と高率であったが, 2022 年は 17.2%と減少した。IgG 値, 抗核抗体価ともに診断基準を満たす症例は 65.5%, 何れも満たさない症例は 13.8%であり, 自己免疫性肝炎として非典型例が多いことは, 前年までと同様である。なお, 自己免疫性では非昏睡型の比率が増加傾向にある。2010 年以降 2022 年までの比率は 56.3%, 52.6%, 63.0%, 52.2%, 56.0%, 45.8%, 58.1%, 64.3%, 69.4%, 65.9%, 74.1%, 66.7%, 77.4%であった [5, 6]。非昏睡型, 昏睡型ともに, この間の内科的治療による救命率が向上していないことを考慮すると, 最近は昏睡の出現を予防できるようになり, 自己免疫性症例の予後は向上して

いる可能性がある。

2022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、2021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、2022年の症例でも確認された。また、高齢化と基礎疾患を高率に合併するなどの患者背景の変化によって、血漿交換、血液濾過透析を実施しない症例が昏睡型であっても少なからず存在したことは、2021年までと同様であった。肝移植実施率は肝炎症例では非昏睡型が0%、急性型が24.1%、亜急性型が26.9%、LOHFが16.7%、肝炎以外の症例は10.0%で、全体では10.6%であり、計19例中10例(52.6%)が脳死肝移植であった。脳死肝移植の症例の比率は増加している。

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% [7]、2004~2009年はそれぞれ48.7%、24.4%、13.0%であったのに対して [8]。2010~2015年の肝炎症例ではそれぞれ33.0%、26.9%、2.8%、2016~2021年の肝炎症例ではそれぞれ37.1%、23.1%、15.0%であった [5, 6]。この比率は2022年では40.9%、21.1%、20.0%であり、1998年以降内科的治療による予後には大きな変化は認められない。肝炎症例の非昏睡型に関しては、内科的治療による救命率は2010~2015年が88.0% [5]、2016~2021年が88.3% [6]であり、2022年も89.7%と高率が続いていた。

肝炎以外の症例は、2022年も循環不全による症例は最も多かった。内科的治療による救命率は肝炎症例よりも低率であることが2021年までの症例で明らかになっていたが [5, 6]、2022年も非昏睡型が68.2%、急性型が41.7%、亜急性型が0%、LOHFが0%で、急性型以外では肝炎症例よりも低率であった。

E. 結 語

2022年に発症した急性肝不全、LOHFの全国調査によって、基礎疾患を有する症例の増加、A型、B型などのウイルス性症例が減少する一方で、薬物性、自己免疫性および成因不明例が増加といった成因の変化が、2010年以降は継続していることが確認された。また、A型は登録された症例がなく、E型も減少し

たのは、COVID-19による生活習慣の変化による可能性がある。また、B型キャリア例に関しては、既往感染のみならずHBs抗原陽性キャリアの再活性化例が前年と同様に多い実態が明らかになった。予後に関しては、自己免疫性では昏睡出現を抑制し、全体での救命率は向上しているが、その他の成因も含めて、昏睡出現例では内科的治療による救命率に変化は見られていない。

F. 参考文献

1. 持田 智, *et al.* *肝臓* 2011; 52: 393-398.
2. Mochida S, *et al.* *Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
3. Sugawara K, *et al.* *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.
4. Mochida S, *et al.* *Hepatol Res* 2016; 46: 369-371.
5. Nakao M, *et al.* *J Gastroenterol* 2018 June; 53: 752-769.
6. 持田 智, *et al.* 総合研究報告書(全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態(2016-21年):平成29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.
7. Fujiwara K, *et al.* *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
8. Oketani M, *et al.* *Hepatol Res* 43: 97-105, 2013.
9. Nakao M, *et al.* *Hepatol Res* 2019; 49 (8): 844-853.

G. 研究発表

1. 論文発表

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 (2022年: 179例)

肝 炎 139例	非昏睡型 (n=78)	急性型 (n=29)	亜急性型 (n=26)	LOHF (n=6)
男:女	29:49	14:15	11:15	2:4
年齢 (平均±SD)	52.6 ± 20.5	49.4 ± 24.8	56.7 ± 21.6	63.2 ± 9.9
B型キャリア (%)	7.7	10.3	3.8	33.3
基礎疾患 (%)	66.7	55.2	69.2	83.3
薬物歴 (%)	75.3	65.5	80.8	83.3
肝炎以外 40例	非昏睡型 (n=20)	急性型 (n=15)	亜急性型 (n=3)	LOHF (n=2)
男:女	14:6	5:10	1:2	2:0
年齢 (平均±SD)	52.8 ± 23.3	44.0 ± 29.4	73.3 ± 8.5	75, 79
B型キャリア (%)	0	0	0	0
基礎疾患 (%)	70.0	73.3	66.7	100
薬物歴 (%)	75.0	73.3	66.7	100

表 2. 急性肝不全, LOHF のうち昏睡型の肝炎症例における昏睡Ⅱ度以上出現時における身体所見

	全 体 (n= 61) (%)			急性型 (n= 29) (%)			亜急性型 (n= 26) (%)			LOHF (n= 6) (%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
体温変動 ^a	4/55 (7.3)			2/27 (7.4)			2/23 (8.7)			0/5 (0)		
	1/12	3/28	0/15	1/8	1/12	0/7	0/3	2/13	0/7	0/1	0/3	0/1
黄疸	56/58 (96.6)			26/28 (92.9)			24/24 (100)			6/6 (100)		
	12/13	29/30	15/15	8/9	11/12	7/7	3/3	14/14	7/7	1/1	4/4	1/1
腹水	41/54 (75.9)			15/25 (60.0)			21/23 (91.3) [#]			5/6 (83.3) [#]		
	8/13	21/27	12/14	4/9	6/10	5/6	3/3	12/13	6/7	1/1	3/4	1/1
痙攣	2/52 (3.8)			1/25 (4.0)			1/21 (4.8)			0/6 (0)		
	0/12	0/27	2/13	0/8	0/10	1/7	0/3	0/13	1/5	0/1	0/4	0/1
頻脈 ^b	30/57 (52.6)			16/28 (57.1)			13/24 (54.2)			1/5 (20.0)		
	2/13 ^{*,&}	18/29	10/15	2/9	9/12	5/7	0/3	9/14	4/7	0/1	0/3	1/1
呼吸促進 ^c	17/47 (36.2)			11/23 (47.8)			6/20 (30.0)			0/4 (0)		
	2/11	11/22	4/14	2/8	6/8	3/7	0/2	5/12	1/6	0/1	0/2	0/1
肝濁音 界消失	8/27 (29.6)			3/12 (25.0)			3/13 (23.1)			2/2 (100)		
	0/7	6/11	2/9	0/2	3/7	0/3	0/3	1/4	2/6	-	2/2	-
羽ばた き振戦	26/38 (68.4)			13/17 (76.5)			7/15 (46.7) ^{*,†}			6/6 (100)		
	6/8	13/19	7/11	4/5	4/7	5/5	1/2	5/8	1/5	1/1	4/4	1/1
肝性口 臭	8/32 (25.0)			3/13 (23.1)			4/16 (25.0)			1/3 (33.3)		
	0/8 ^{&}	8/18	0/6 ^{&}	0/4	3/6	0/3	0/3	4/10	0/3	0/1	1/2	-
下腿浮 腫	19/43 (44.2)			7/20 (35.0)			9/20 (45.0)			3/3 (100)		
	3/9	11/24	5/10	1/5	3/11	3/4	1/3	6/11	2/6	1/1	2/2	-

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

[#]p<0.05 vs 急性型, ^{*}p<0.05 vs 移植, [&]p<0.05 vs 死亡 by χ square tests and residual analysis

表 3. 急性肝不全, LOHF のうち昏睡型の肝炎症例における昏睡Ⅱ度以上出現時における血液検査所見

	劇症肝炎・LOHF (n=61)			急性型(n=29)			亜急性型(n=26)			LOHF (n=6)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	38.3±27.3			43.0±34.1			29.7±17.9			49.0±10.5
PT (%)	27.3±15.3			26.8±16.1			28.6±15.2			24.8±14.0
PT-INR	3.3±2.8			3.9±3.7			2.8±1.4			3.0±1.5
ATⅢ (%)	43.6±18/9			43.6±17.4			37.1±18.7			61.3±15.7
albumin (g/dl)	2.9±0.6			3.2±0.5			2.7±0.6			2.7±0.7
T.Bil (mg/dL)	14.7±8.6			12.2±9.5			16.1±8.2			19.1±1.2
D.Bil (mg/dL)	9.6±6.1			6.6±6.0			11.5±6.0			12.4±2.0
D/T 比	0.6±0.1			0.6±0.1			0.7±0.1			0.7±0.1
AST (IU/L)	618 [49-20110]			1426 [61-20110]			214.5 [49-3380]			119.5 [62-745]
ALT (IU/L)	687 [20-11160]			2107 [67-11160]			235 [20-3115]			250 [65-766]
LDH (IU/L)	430 [183-10260]			453 [218-10260]			423 [183-4736]			417.5 [303-582]
CK (IU/L)	99 [7-3848]			129 [23-1382]			75.5 [7-3848]			75 [37-524]
BUN (mg/dL)	16.6 [3.0-76.4]			16.6 [3.0-76.4]			17.0 [3.0-61.0]			14.7 [6.2-40.2]
CRNN (mg/dL)	1.5±1.8			1.8±2.3			1.4±1.2			1.2±1.1
CRP (mg/dL)	0.88 [0.03-15.52]			0.59 [0.03-15.52]			1.305 [0.1-9.16]			1.02 [0.39-1.76]
AFP (ng/mL)	12.4 [0.9-2014]			3.1 [0.9-51.0]			32.0 [2.7-2014]			2.0, 14.0
NH3 (ng/dL)	129±76			141±71			122±86			113±56
HGF (ng/mL)	17.1±30.5			6.55, 79.25			5.3, 6.75			1.36, 3.3
血小板 (万/mm ³)	14.0±10.0			16.0±12.1			12.6±8.2			11.3±3.5
白血球 (千/mm ³)	11.6±7.9			10.9±8.5			12.3±8.2			11.7±5.0
赤血球 (万/mm ³)	379±93			415±93			338±85			371±65
FDP (μg/mL)	11.7 [2.6-687.9]			11.7 [3.1-337]			10.0 [2.6-687.9]			15.3 [4.5-36.4]
D-dimer (μg/mL)	5.4 [1.1-409.4]			5.1 [1.4-30.7]			9.6 [1.1-409.4]			6.53 [4.95-19.4]

平均±標準偏差, 中央値 [最小-最大]

表4. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における画像診断 (2022年: 139例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝 炎			
	非昏睡型 n=78	急性型 n=29	亜急性型 n=26	LOHF n=6
全症例	11.5 (9/78)	34.5 (10/29)	57.7 (15/26)	83.3 (5/ 6)
救命例	8.6 (6/70)	22.2 (2/ 9)	25.0 (1/ 4)	100 (1/ 1)
死亡例	37.5 (3/ 8)	30.8 (4/13)	53.3 (8/15)	75.0 (3/ 4)
移植例	-	57.1 (4/ 7)	85.7 (6/ 7)	100 (1/ 1)

*p<0.05 vs 救命例

表5. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2022年: 179例)

	肝 炎				肝炎以外 n=40
	非昏睡型 n=78	急性型 n=29	亜急性型 n=26	LOHF n=6	
感 染	12.8	20.7	26.9	66.7	30.0
脳浮腫	0	13.8	7.7	16.7	2.5
消化管出血	3.8	6.9	15.4	16.7	5.0
腎不全	14.1	37.9	34.6	50.0	50.0
DIC	20.5	41.4	46.2	50.0	57.5
心不全	0	3.3	0	0	22.5

表6. 急性肝不全, LOHFにおける合併数と内科治療による救命率 (2022年: 179例)

* (%)	肝 炎								肝炎以外 n=40	
	非昏睡型 n=78		急性型 n=29		亜急性型 n=26		LOHF n=6			
	症例数 *	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	54 (69.2)	94.4	9 (31.0)	71.4	7 (26.9)	66.7	0 (0)	-	7 (17.5)	83.3
1	13 (16.7)	100	9 (31.0)	66.7	7 (26.9)	0	3 (50.0)	33.3	12 (30.0)	55.6
2	7 (9.0)	57.2	6 (20.7)	0	9 (34.6)	0	1 (16.7)	0	10 (25.0)	50.0
3	3 (3.8)	66.7	4 (13.8)	0	3 (11.5)	0	1 (16.7)	-	9 (22.5)	22.2
4以上	1 (1.3)	0	1 (3.4)	0	0 (0)	-	1 (16.7)	0	2 (5.0)	50.0

表7. 急性肝不全, LOHFにおける治療 (2022年: 179例)

	肝 炎				非肝炎 n=40
	非昏睡型 n=78	急性型 n=29	亜急性型 n=26	LOHF n=6	
副腎皮質ステロイド	73.1	89.7	92.3	66.7	40.0
GI療法	0	0	3.8	16.7	5.0
特殊組成アミノ酸	3.8	3.4	11.5	33.3	2.5
血漿交換	12.8	62.1	53.8	83.3	15.0
血液濾過透析	10.3	65.5	57.7	83.3	35.0
プロスタグランジン	0	0	0	0	0
インターフェロン	0	3.4	0	0	0
サイクロスポリン	1.3	0	0	0	2.5
核酸アナログ	9.0	20.7	11.5	16.7	0
抗凝固療法	14.1	17.2	7.7	33.3	25.0
肝移植 (症例数: 生体+ 脳死)	0	24.1 (4+3)	26.9 (2+5)	16.7 (1+0)	10.0 (2+2)

表8. 急性肝不全, LOHFの予後 (2022年: 179例)

肝 炎 139例	非昏睡型 (n=78)	急性型 (n=29)	亜急性型 (n=26)	LOHF (n=6)
内科治療: n=124	89.7 (70/78)	40.9 (9/22)	21.1 (4/19)	20.0 (1/ 5)
肝移植: n=15	-	85.7 (6/ 7)	100 (7/ 7)	0 (0/ 1)
全 体	89.7 (70/78)	41.2 (14/34)	42.3 (11/26)	16.7 (1/ 6)
肝炎以外 40例	非昏睡型 (n=20)	急性型 (n=15)	亜急性型 (n=3)	LOHF (n=2)
内科治療: n=36	68.2 (13/19)	41.7 (5/12)	0 (0/ 3)	0 (0/ 2)
肝移植: n=4	100 (1/ 1)	100 (3/ 3)	-	-
全 体	70.0 (14/20)	53.3 (8/15)	0 (0/ 3)	0 (0/ 2)

表9. 急性肝不全, LOHFの成因と内科治療による救命率 (%) (2022年: 肝移植非実施の160例)

	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
ウイルス性	77.8 (7 /9)	33.3 (2/ 6)	0 (0/ 4)	0 (0/ 2)
A 型	-	-	-	-
B 型	75.0 (6/ 8)	33.3 (1/ 3)	0 (0/ 3)	0 (0/ 1)
急性感染	100 (3/ 3)	33.3 (1/ 3)	0 (0/ 1)	-
Carrier	60.0 (3/ 5)	33.3 (1/ 3)	0 (0/ 2)	0 (0/ 1)
薬物性	82.6 (19/23)	60.0 (3/ 5)	50.0 (2/ 4)	0 (0/ 1)
自己免疫性	95.8 (23/24)	0 (0/ 1)	0 (0/ 1)	0 (0/ 1)
成因不明	95.2 (20/21)	50.0 (4/10)	25.0 (2/ 8)	100 (1/ 1)
肝炎以外	68.2 (13/19)	41.7 (5/12)	0 (0/ 3)	0 (0/ 2)

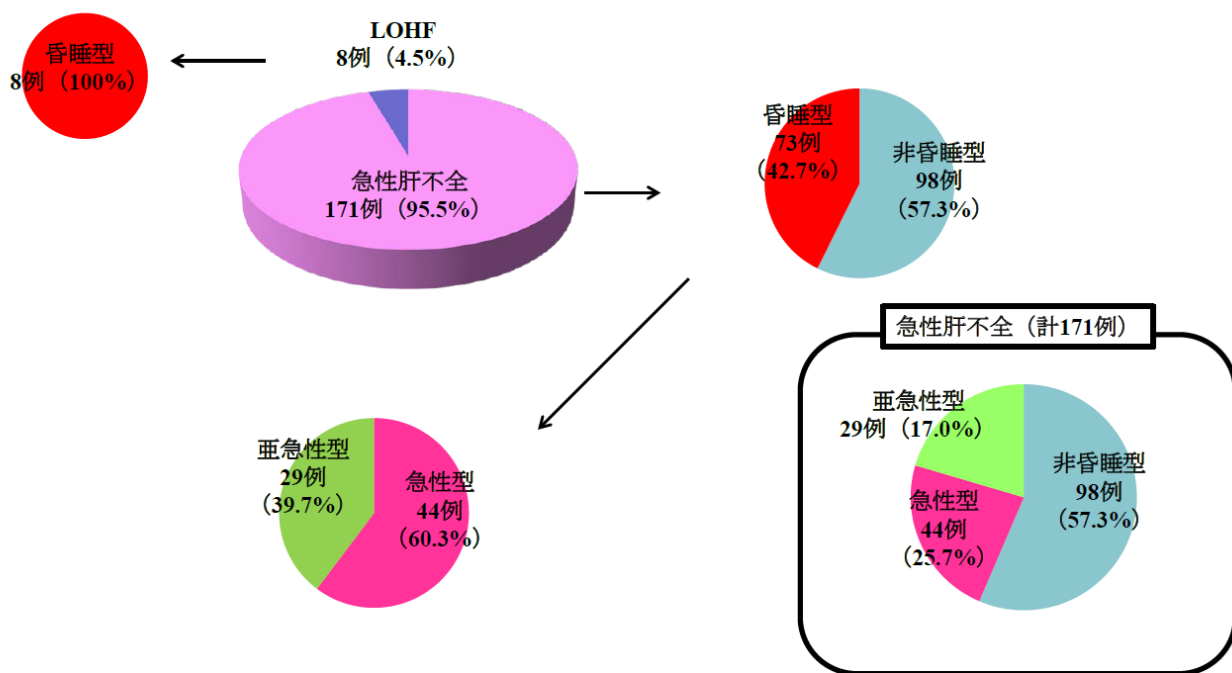


図1. わが国の急性肝不全, LOHF: 昏睡の有無 (2022年: 179例)

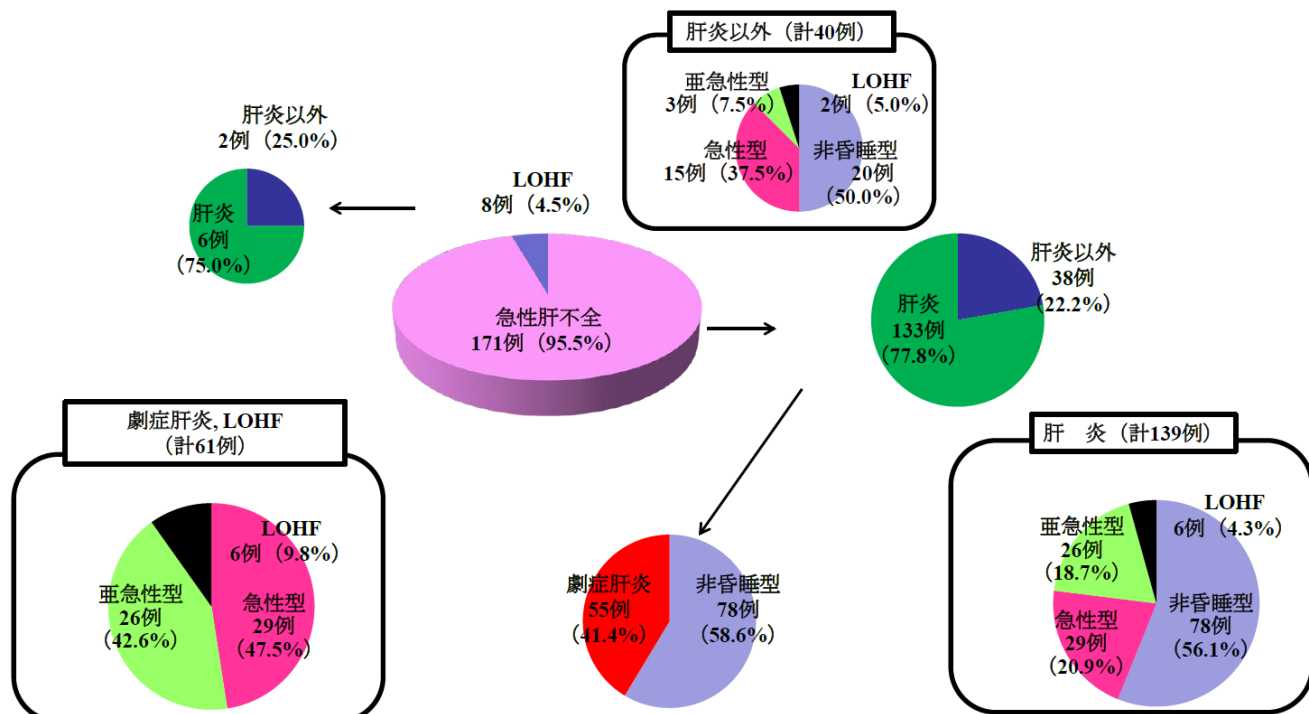


図2. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎の有無 (2022年: 179例)

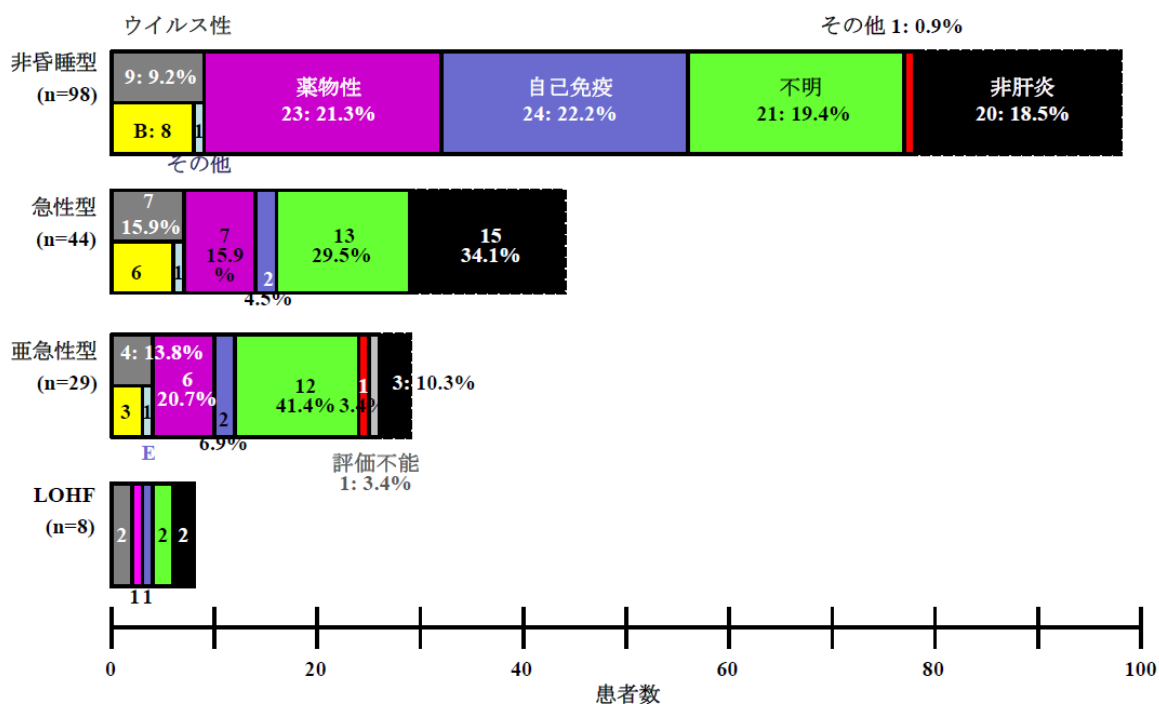


図3. わが国の急性肝不全, LOHF: 全症例での成因 (2022年: 179例)

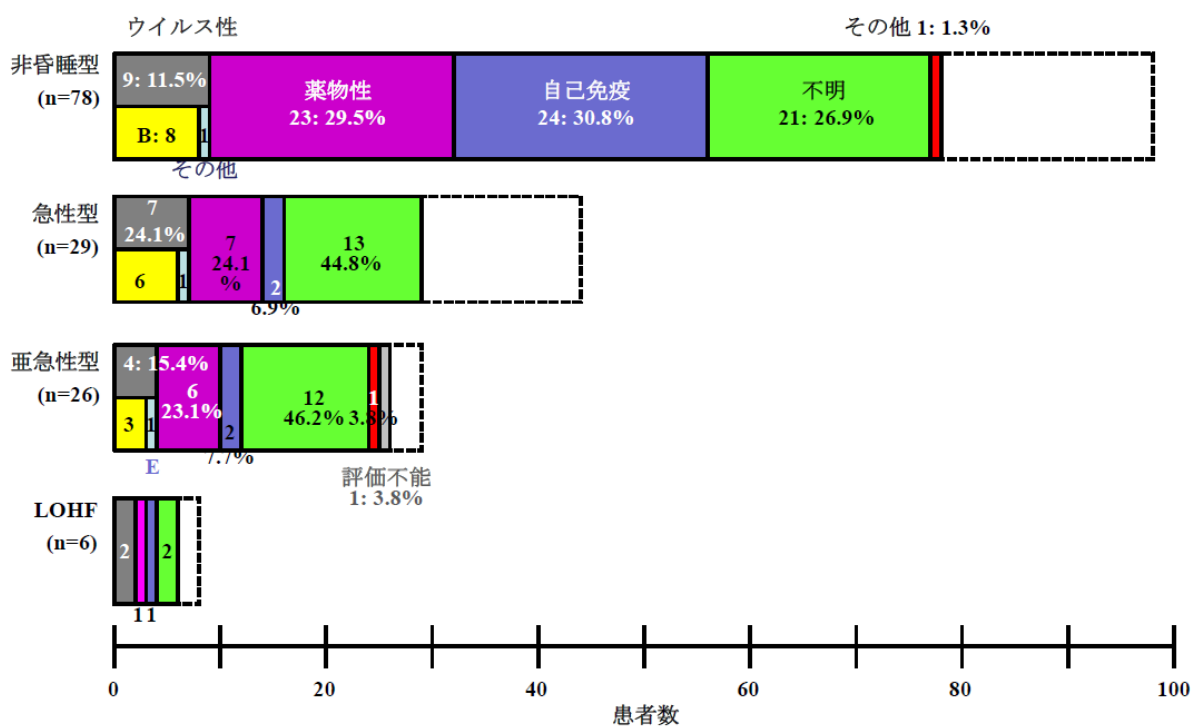


図4. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎症例での成因 (2022年: 139例)

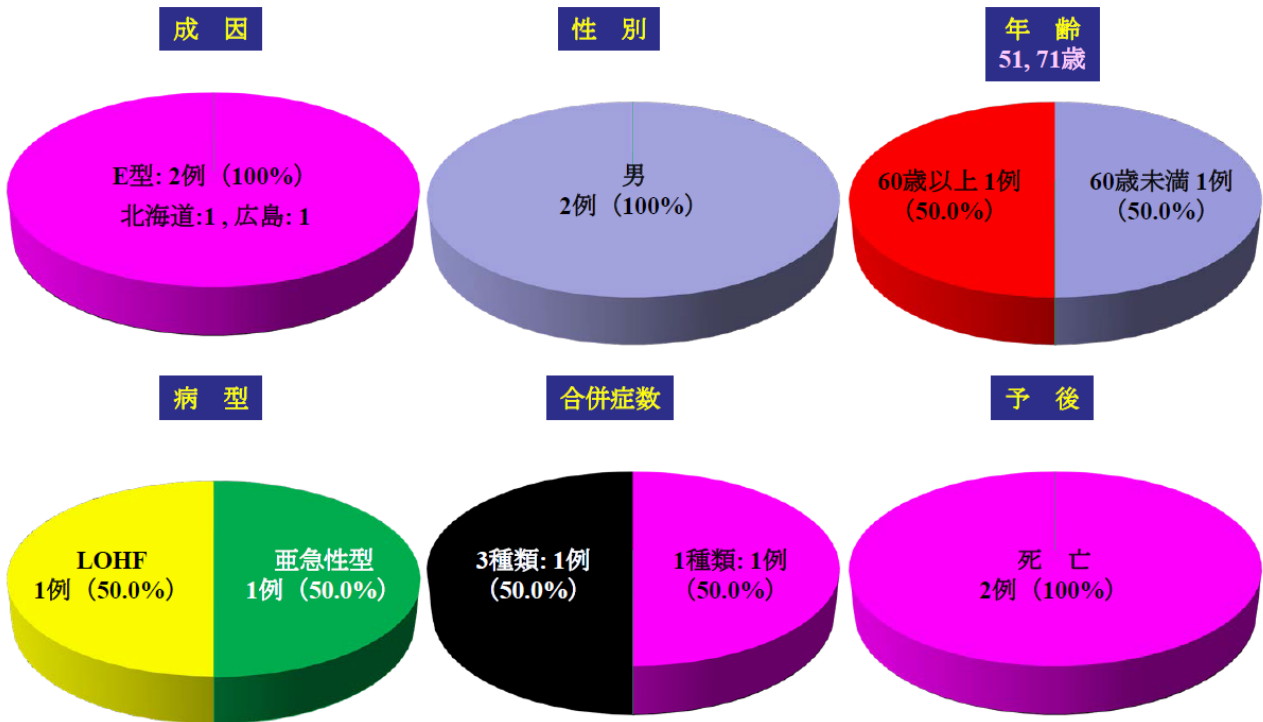


図5. 糞口感染による肝炎症例 (A, E型) の特徴 (2022年: 2例)

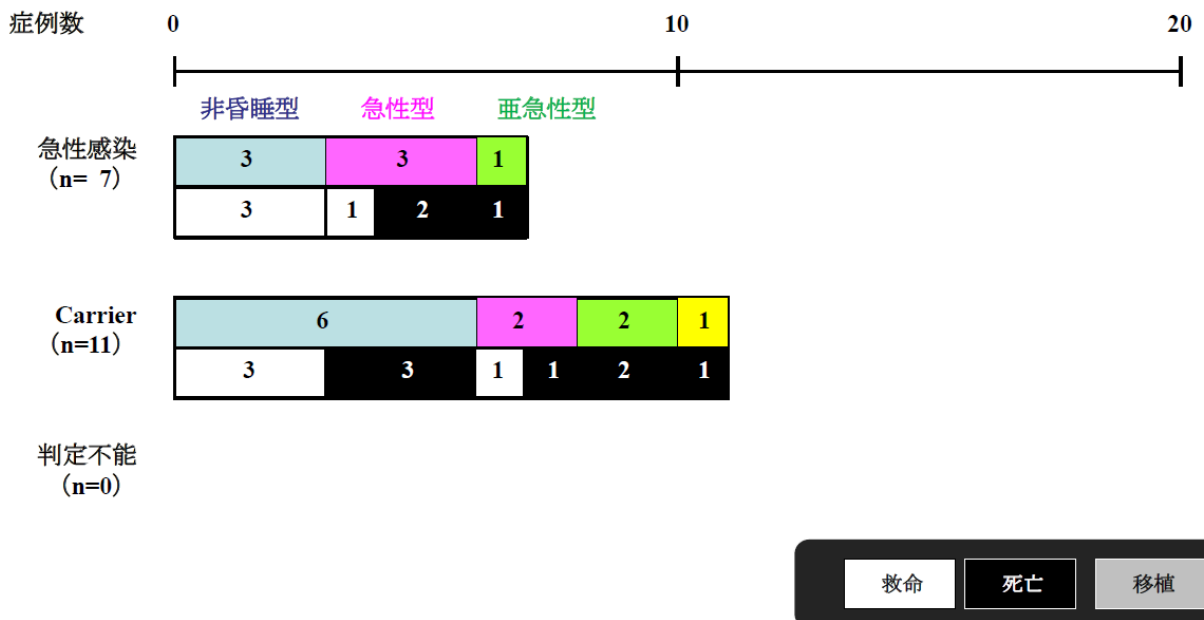


図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2022年: 18例)

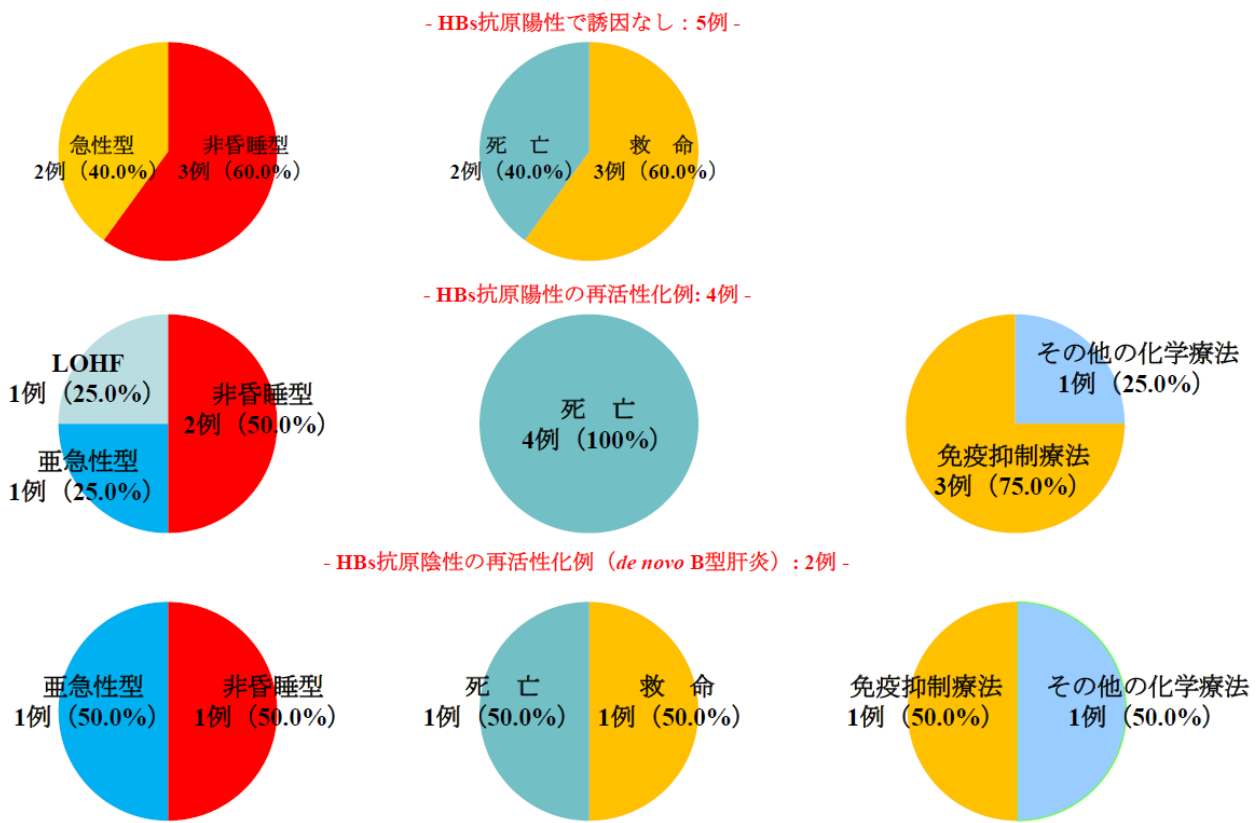


図7. 急性肝不全, LOHFにおけるHBVキャリア例 (2022年: 11例)

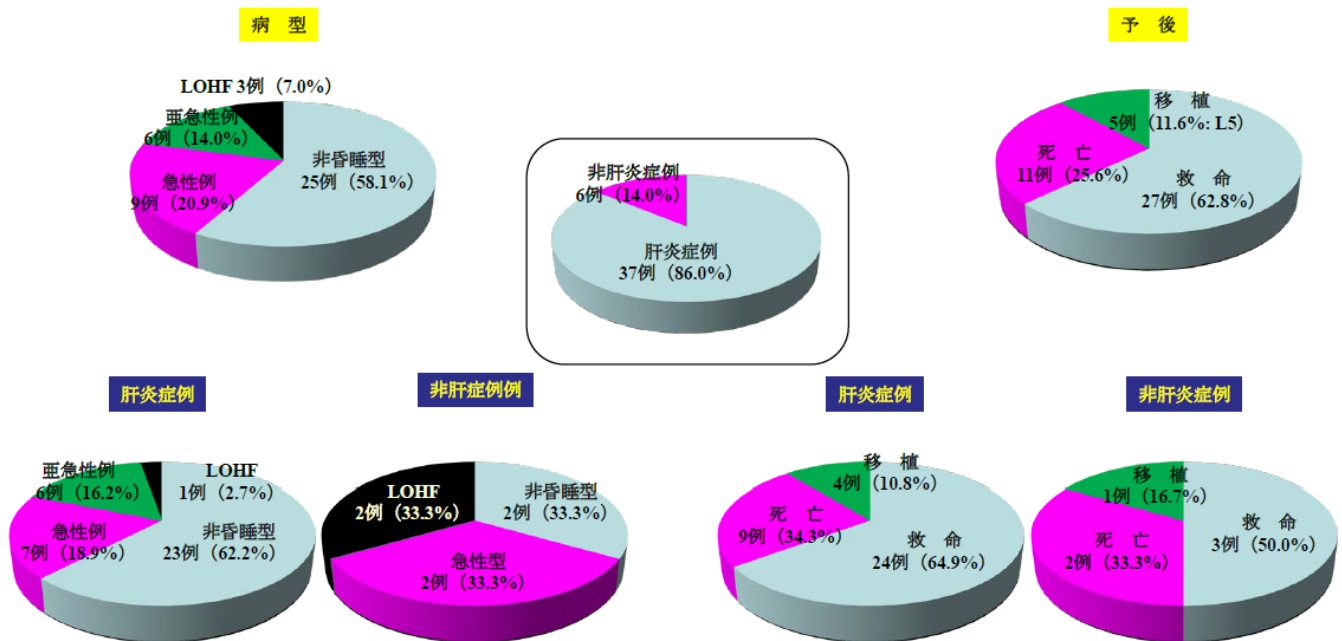


図8. 急性肝不全, LOHFにおける薬物性症例 (2022年: 43例)

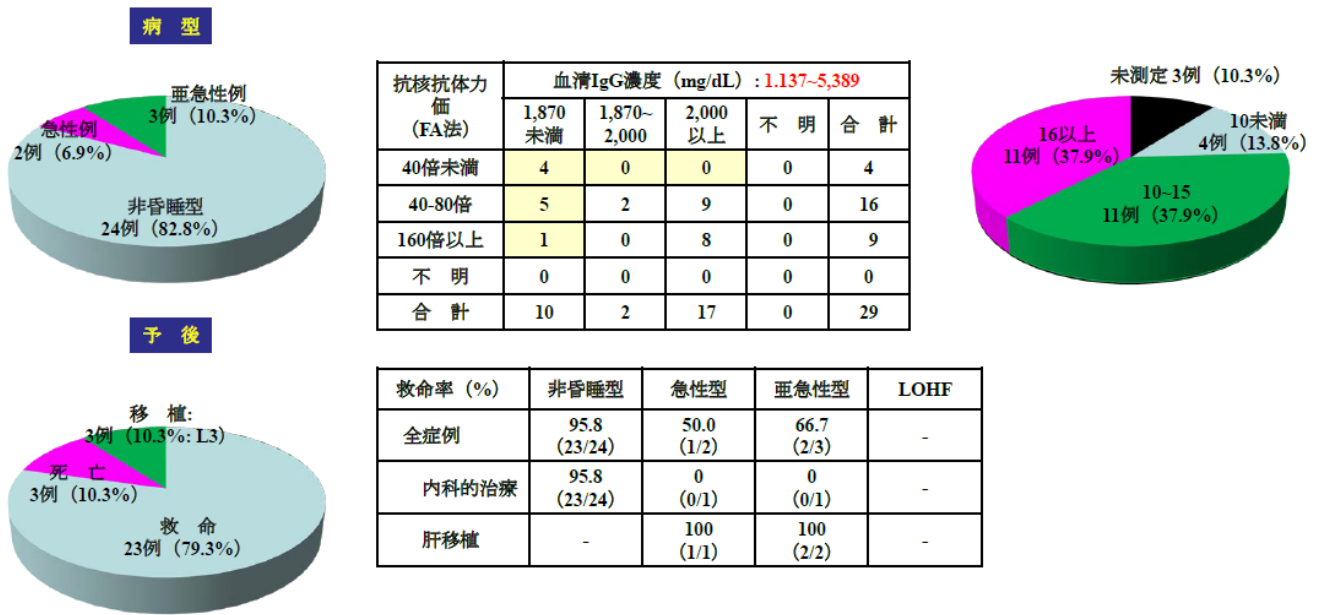


図9. 急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2022年: 29例)

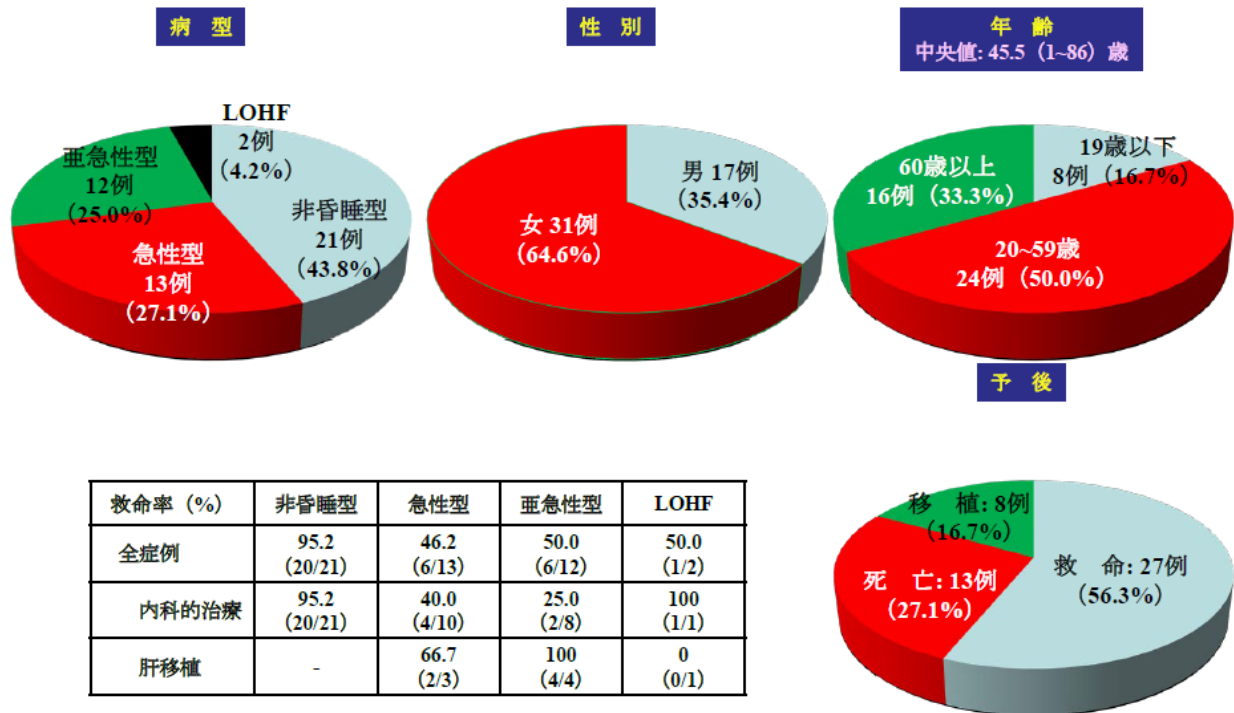


図10. 急性肝不全, LOHFにおける成因不明例 (2022年: 48例)

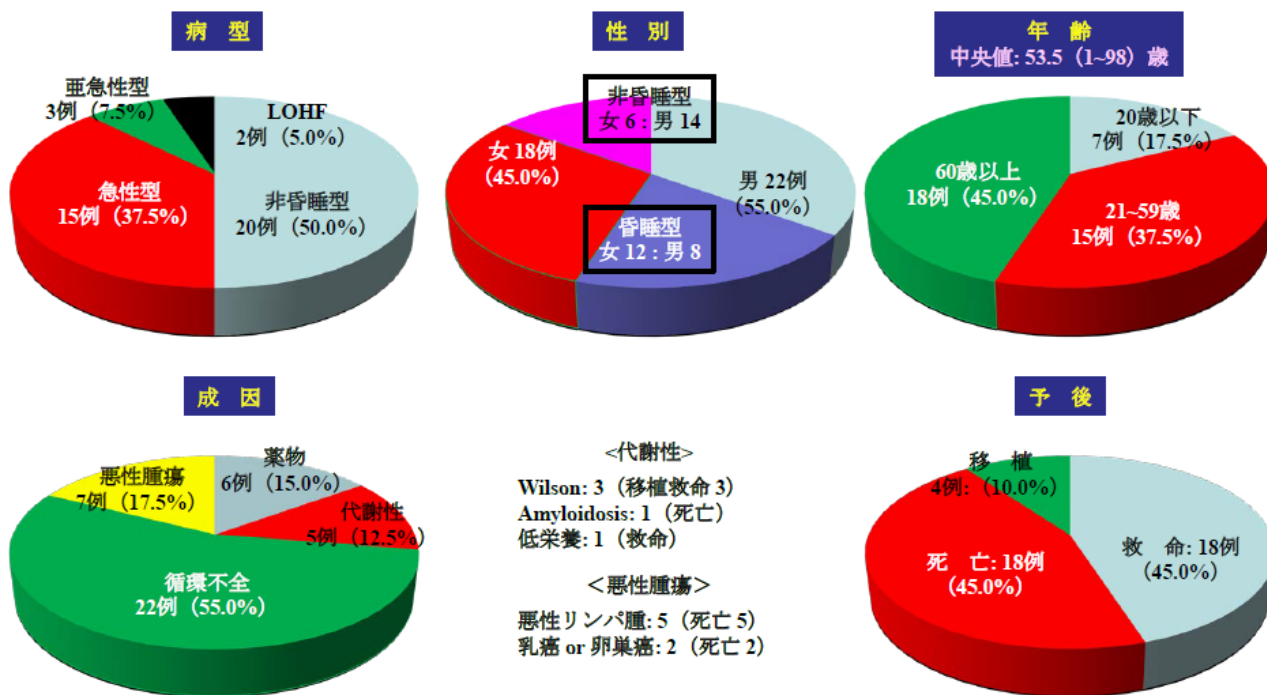


図11. 肝炎以外の急性肝不全, LOHF (2022年: 40例)

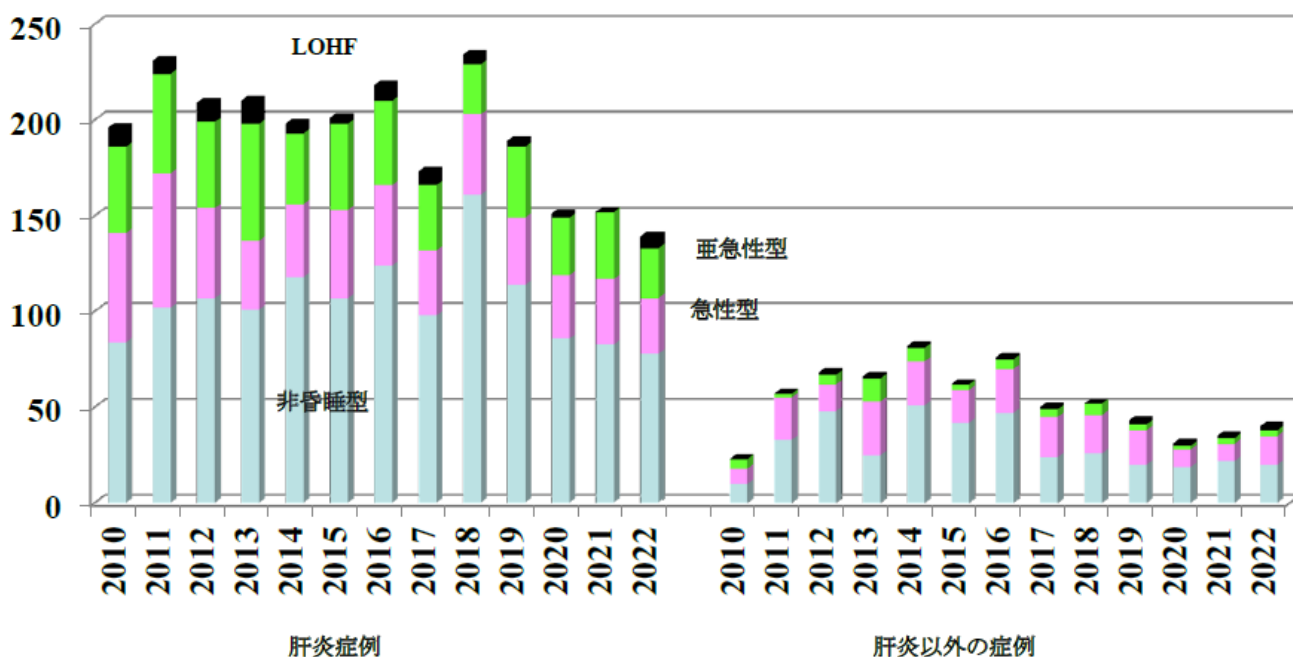


図12. 急性肝不全, LOHFの登録患者数 (2010~2022年: 3,186例)

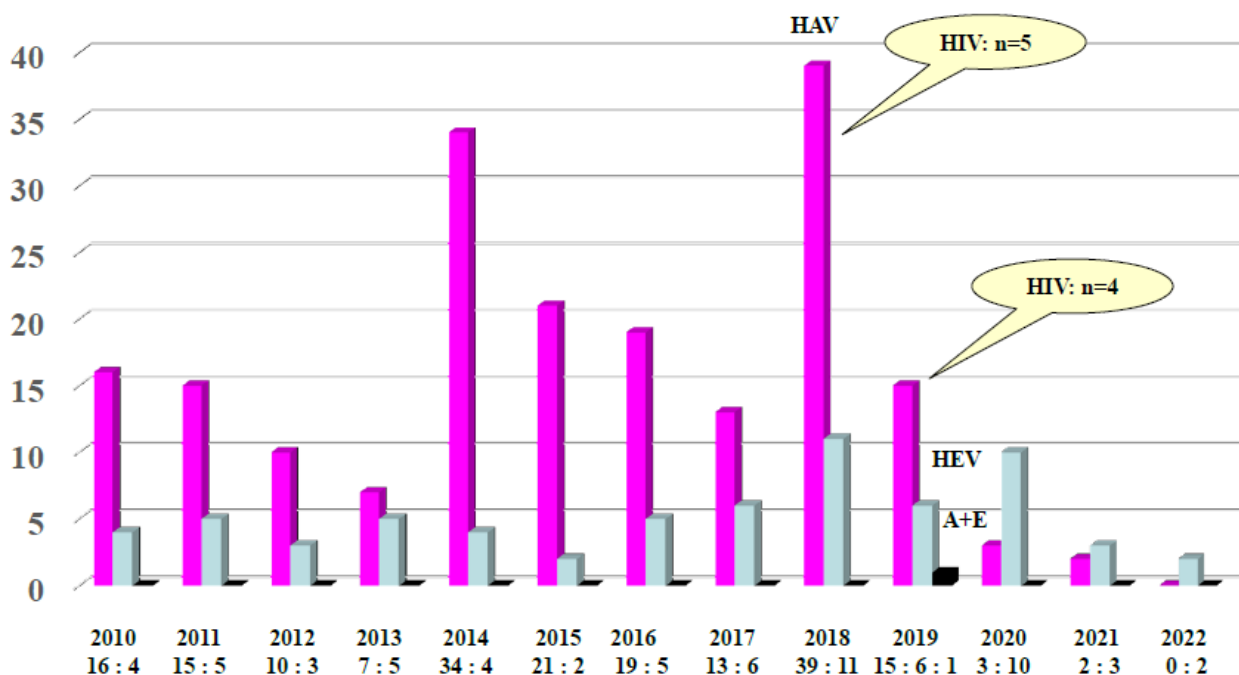


図13. 糞口感染症例の年次推移 (2010~22年: 256例, A型: 192例, E型: 63例, A型+E型: 1例)

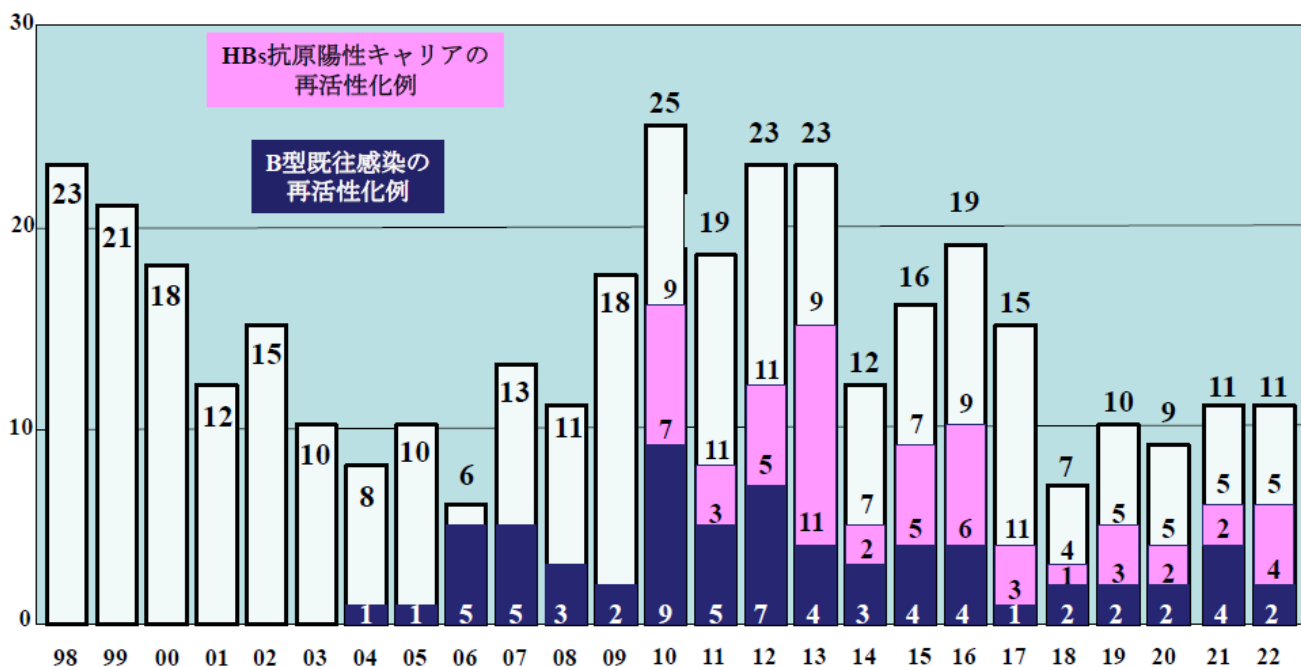


図14. 急性肝不全, LOHFにおけるHBVキャリア例 (1998~2021年: 計355例) - 2010年以降は非昏睡型も含む -

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

わが国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2022 年)

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

研究要旨：2018年に発表した我が国における Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準(案)は2021年に正式な診断基準としたが、これに準拠して2022年に発症した症例の全国調査を実施した。その結果、ACLF 64例、拡大例 48例、疑診例 43例、拡大疑診例 18例の計 173例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が ACLF 例は 65.6%、拡大例は 60.4%、疑診例は 67.4%、拡大疑診例は 55.6%であり、何れの病型でも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコールが ACLF は 42.2%、拡大例が 22.9%、疑診例は 41.8%、拡大疑診例が 44.4%で、拡大例以外では最も多かった。重症度分類では grade-0 の症例が ACLF では 60.9%、拡大例では 75.0%、疑診例では 53.5%、拡大疑診例では 83.3%を占めていた。内科的治療によって救命されたのは、ACLF が 48.4%、疑診例が 79.2%、拡大例が 60.5%、拡大疑診例 88.9%であった。以上の成績より、わが国の ACLF とその関連病態には重症型アルコール性肝炎が多く、欧米では ACLF から除外している grade-0 の症例が多いことが確認された。

A. 研究目的

Acute on Chronic Liver Failure (ACLF: 慢性肝不全の急性増悪)は、慢性肝疾患、特に肝硬変を背景に発症する予後不良の病態であり、その病態解明と治療法の確立に向けて、海外では研究が進められている。しかし、ACLF の定義、診断基準は、未だ国際的に統一されていない。欧州肝臓学会 (European Association for the Study of the Liver: EASL) と米国肝臓学会 (the American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) が共同で EASL-AASLD consensus definition を発表し [1]、これを準拠して EASL の慢性肝不全 (chronic liver failure: Clif) 委員会が、大規模な前向き研究である CANONIC study を実施し、その結果を基に ACLF の診断基準を提案した [2]。一方、アジア太平洋肝臓学会 (the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: APASL) と中国医学会 (Chinese Medical Association: CMA) は、それぞれ ACLF の診断基準を発表している [3-5]。そこで、厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の劇症肝炎分科は、平成 27 年度

にワーキンググループを立ち上げて、海外から発表された ACLF の診断基準を満たす症例の実態を調査することにした。9 施設から 112 例が登録され [6]、これを基に我が国における ACLF の診断基準(案)と重症度分類を作成した [7, 8]。この新たな診断基準(案)に準拠して、我が国における ACLF の全国調査を 2018 年に開始し、2017~19 年に発症した 183 例と関連病態の 318 例の計 501 例が登録された [9]。これら症例の解析から、診断基準(案)の有用性が明確になり、これを正式の診断基準とすることが 2021 年に決定した [10, 11]。その後の症例を蓄積するために、2020 年、2021 年の調査に引き続いて [12, 13]、今年度は 2022 年の発症例の全国調査を実施した。

B. 方法

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、役員が所属する 462 診療科および日本救急医学会の会員が所属する 488 診療科からなる計 759 施設の 950 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、2022 年 1 月~12 月に発症した ACLF 症例ないしこ

れの関連する病態の症例が存在する施設には、その臨床所見に関する2次調査を実施した。なお、本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

ACLF とその関連病態は、以下のように定義した。

<ACLF> Child-Pugh スコアが5~9点の代償性ないし非代償性肝硬変に、アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患増悪などの増悪要因が加わって、28日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が1.5以上ないし同活性が40%以下で、血清総ビリルビン値が5.0 mg/dL以上を示す肝障害 [10, 11]。

<拡大例> Child-Pugh スコアが5~9点の代償性ないし非代償性肝硬変に、アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患増悪などの増悪要因が加わって、28日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が1.5以上ないし同活性が40%以下、または血清総ビリルビン値が5.0 mg/dL以上を示す肝障害 [10, 11]。

<疑診例> Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で、アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患増悪などの増悪要因が加わって、28日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が1.5以上ないし同活性が40%以下で、血清総ビリルビン値が5.0 mg/dL以上を示す肝障害 [10, 11]。

<拡大疑診例> Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で、アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患増悪などの増悪要因が加わって、28日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が1.5以上ないし同活性が40%以下、または血清総ビリルビン値が5.0 mg/dL以上を示す肝障害 [10, 11]。

C. 成績

ACLF 例は64例、拡大例は48例、疑診例は43例、拡大疑診例は18例の計173例が登録された。各症例の背景を表1に示す。何れも男が女よりも多く、年齢(歳: 平均±SD)はACLF 症例が55.3±13.2で、拡大疑診例が63.6±12.7で最高、疑診例が51.7±12.1で最小、拡大例は61.5±11.7であった。発症前のChild-Pugh スコアは、

ACLF 症例、拡大例ともに5~9点に偏りなく分布していた。肝癌の併発ないし既往は、ACLF 例、拡大例に比して、疑診例と疑診拡大例が少なかった。

肝硬変の成因は、ACLF 症例ではアルコール性が65.6%、アルコール+ウイルス性が4.7%、ウイルス性が6.3%、その他が23.4%であった(図1a)。アルコール性は拡大例では60.4%、疑診例では67.4%、拡大疑診例は55.6%で、何れの病型でも最多であった。

一方、急性増悪要因は、ACLF 症例ではアルコールが42.2%、感染症が17.2%、消化管出血が20.3%、原疾患の増悪が3.1%、その他が17.2%であった(図1b)。アルコールは疑診例では41.8%、拡大疑診例では44.4%と最多であったが、拡大例では22.9%で、感染症と消化管出血の25.0%に次いでいた。重症型アルコール性肝炎に相当する症例は、ACLF では42.2%、拡大例では22.9%、疑診例では39.5%、拡大疑診例では44.4%を占めていた。

重症度は、ACLF 症例ではgrade-0が60.9%で、grade-1, grade-2, grade-3がそれぞれ14.1%, 18.8%, 6.3%であった(表1)。Grade-0の症例は、拡大例では75.0%、疑診例では53.5%、拡大疑診例では83.3%であり、何れの病型でも最も多かった。

予後は、ACLF 症例では救命が48.4%、死亡が45.3%、肝移植が6.3%であった(図1c)。救命例の比率は、拡大例が79.2%、疑診例では60.5%、拡大疑診例が88.9%でACLF 症例よりも高率であった。死因が肝不全であったのは、ACLF 症例では72.4%、拡大例は55.6%、疑診では76.9%、拡大疑診例では0%であった。

D. 考案

2022年に発症したACLF 64例、関連病態109例の計173例の解析でも、わが国では重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多く、その多くは欧米ではACLF から除外しているgrade-0の症例であることが確認された。やだし、拡大例では急性増悪要因が消化管出血と感染症が多いことに留意する必要がある。また、ACLF 症例の救命率が他の病型の症例より低いことも確認された。

E. 結 語

2022年に発症例を対象とした解析でも、わが国の ACLF およびその関連病態の症例は、重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多く含まれていることが確認された。その診療体系を確立することが、今後の課題となる。

F. 参考文献

1. Jalan R, *et al.* Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-1348.
2. Moreau R *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426-37.
3. Sarin SK *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int*. 2014; 8: 453-71.
4. Zheng SJ *et al.* Prognostic value of M30/M65 for outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 2403-11.
5. Zhang Q *et al.* Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PLoS One*. 2015 18; 10: e0122158. doi: 10.1371/journal.pone.0122158. eCollection 2015.
6. Nakayama N, *et al.* A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 303-312.
7. 持田 智, *et al.* 我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準 (案). *肝臓* 2018; 59: 155-161.
8. Mochida S, *et al.* Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 219-224.
9. Nakayama N, *et al.* Nationwide survey for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria. *J Gastroenterol* 2021; 56 (12): 1092-1106.
10. Mochida S, *et al.* Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res* 2022 52 (5): 417-421.
11. 持田 智, *et al.* 我が国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の診断基準. *肝臓* 2022; 63 (5): 219-223.
12. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究) 「我が国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) の実態 (2020 年) : 令和 3 年度全国調査」. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」令和 3 年度報告書.
13. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究) 「我が国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) の実態 (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, *et al.* Nationwide survey for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria. *J Gastroenterol* 2021; 56 (12): 1092-1106.

Mochida S, *et al.* Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res* 2022 52 (5): 417-421.

持田 智, *et al.* わが国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の診断基準. *肝臓* 2022; 63 (5): 219-223.

表1. わが国におけるACLFとその関連病態の臨床像 (2022年: 173例)

	ACLF (n=64)	拡大 (n=48)	疑診 (n=43)	疑診拡大 (n=18)
男 (%) : 女	38 (59.4) : 26	32 (66.7) : 16	35 (81.4) : 8	13 (72.2) : 5
年齢: 歳, 平均±SD	55.3 ± 13.2	61.5 ± 11.7	51.7 ± 12.1	63.6 ± 12.7
Child-Pughスコア: 5 (%)	8 (12.5)	8 (16.7)		
6	9 (14.1)	10 (20.8)		
7	8 (12.5)	8 (16.7)	不明	不明
8	14 (21.9)	13 (27.1)		
9	25 (39.1)	9 (18.1)		
肝臓 (%)				
既往	8 (12.5)	11 (22.9)	1 (2.3)	1 (5.6)
合併例	7 (10.9)	07 (14.6)	0 (0)	0 (0)
0	39 (60.9)	36 (76.0)	23 (53.5)	15 (83.3)
Grading				
1	9 (14.1)	5 (10.4)	2 (4.7)	1 (5.6)
2	12 (18.8)	3 (6.3)	8 (18.6)	2 (11.1)
3	4 (6.3)	4 (8.3)	10 (23.3)	0 (0.0)

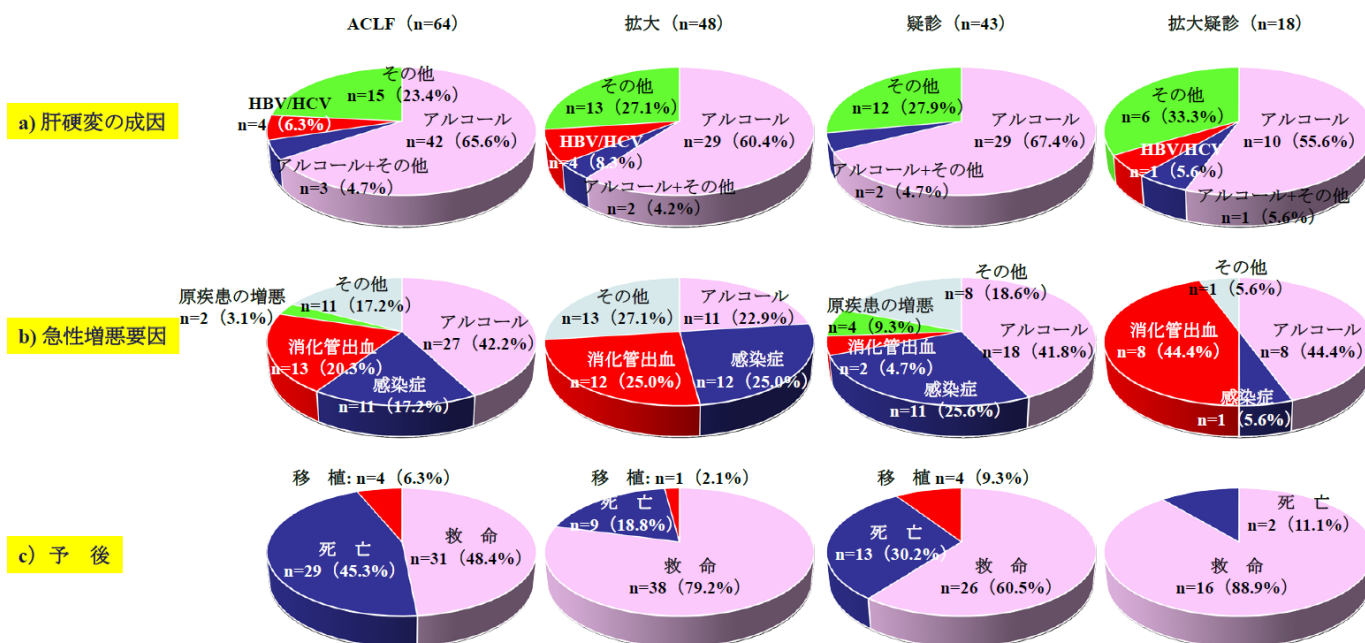


図1. わが国におけるacute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の臨床像: 2022年: 173例)

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

Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) 発現は
急性肝障害/急性肝不全の予後に相関し肝再生・修復に關与する

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

研究要旨：急性肝不全は予後不良な疾患であり、新規治療薬の開発は重要な課題である。そのためには急性肝不全の病態を明らかにする必要がある。我々は以前より Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) という糖蛋白に着目し、急性肝不全における役割について解析してきた。今回ヒト急性肝障害、急性肝不全症例の血清および肝組織における GPNMB 発現について検討した。急性肝不全症例では血清 GPNMB 値が有意に高値で、特に昏睡型では ALT 改善後にピークに達し、MELD score のような予後因子と相関した。肝組織でも重症度に比例して GPNMB 発現が増強していた。またその GPNMB 発現細胞は CD68 陽性マクロファージ (MAC)、特に CD206 中等度発現、CD163 高度発現する M2c MAC であった。ヒト末梢血単球由来マクロファージでも M2c MAC に GPNMB は強発現していた。GPNMB は急性肝不全において肝組織中の M2c MAC に強発現し、急性肝不全からの肝再生、修復への関与が示唆された。

共同研究者
鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
熊谷 公太郎 先生

A. 研究目的

急性肝不全 (ALF) は予後不良な疾患である。昏睡型に移行すると、内科的救命率は低く、肝移植が唯一の救命手段になる。しかしながら、本邦は生体肝移植がほとんどであり、ドナー不足から移植待機中の死亡例も存在する。肝移植以外の新規治療薬の開発は重要な課題であるが、そのためには急性肝不全の病態を明らかにする必要がある。

以前より我々は Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) という糖蛋白に着目している。GPNMB はヒ

トメラノーマ細胞から単離された分子であり、様々な癌細胞の浸潤、転移に關与していると報告されている。一方で、免疫細胞であるマクロファージや樹状細胞にも GPNMB は発現し、リンパ系造血幹細胞の成熟促進や T 細胞の活性化抑制などの作用がある。我々の検討でも、急性肝障害モデルマウスにおいて修復期に浸潤してくるマクロファージに GPNMB が発現し、高い貪食能を有することを明らかにした。ヒトにおいては、非アルコール性脂肪肝炎やアルコール性肝炎で血清 GPNMB 値が上昇すること、肝硬変症例の肝組織内に GPNMB 発現マクロファージが浸潤していることが報告されているが、未だ不明な点が多い。

今回我々はヒト急性肝障害 (ALI)、急性肝不全 (ALF) における血清および肝組織中

GNPMB の発現と予後との関連について解析し、さらにその役割について検討した。

B. 研究方法

2006年6月1日から2018年12月30日までに鹿児島大学病院消化器内科に入院したALI、ALFの症例のうち、経過中に血清が少なくとも3回以上測定可能であった56例を対象とした単施設後方視的観察研究である。

検討1) 臨床背景

検討2) 血清GNPMB値の経時的推移と予後との相関

検討3) 肝組織中GNPMB発現の比較と肝組織におけるGNPMB発現細胞の表現型

検討4) ヒト末梢血単核細胞(PBMC)から単離された単球由来マクロファージにおける表現型とGNPMB発現の比較

検討5) ヒトALI、ALF症例のPBMCにおける表現型の比較

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

検討1) ALIが23例、急性肝不全非昏睡型(ALF-NC)が23例、昏睡型(ALF-C)が

10例であった。ALF-CでASTおよびALTが有意に低値で、MELD score、MELD-Na score、SOFA scoreはALF-Cで有意に高値であった。ALF-Cでは10例中4例生存、3例肝移植、3例死亡となっており、ALI、ALF-NCでは死亡例はなかった(Table 1)。

検討2) ALIに比し、ALFで血清GNPMB値

TABLE 1 Patient characteristics.

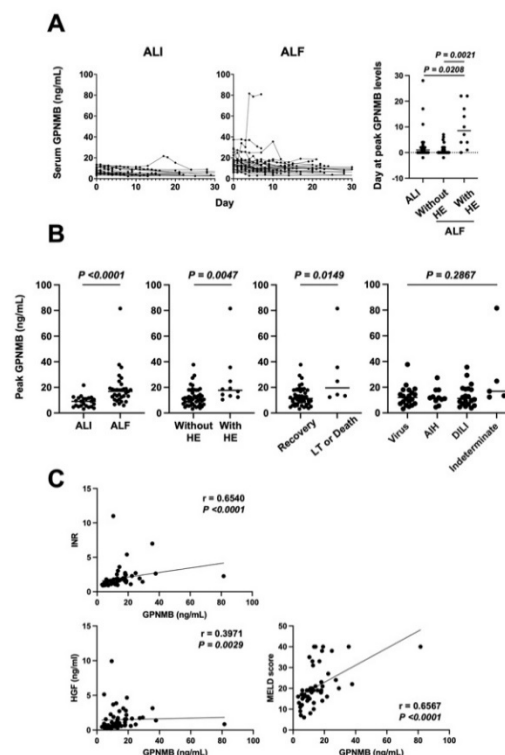
	ALI	ALF without HE	ALF with HE	p-value
Median (Min-Max)				
Age (years)	55 (19-83)	60 (26-72)	49 (19-72)	0.0579
Sex (Male/Female)	10/12	6/7	5/5	0.2388
INR	1.13 (0.86-1.43)	1.67 (1.34-2.53)	2.55 (1.57-5.43)	<0.0001
Aspartate aminotransferase (U/L)	437 (45-6489)	2324 (176-43335)	519 (226-6424)	0.0068
Alanine aminotransferase (U/L)	891 (65-6313)	3126 (125-64378)	718 (246-5481)	0.0210
Total bilirubin (mg/dL)	6.1 (0.96-16.1)	5.2 (1.7-20.0)	9.3 (4.1-23.2)	0.2550
Creatinine (mg/dL)	0.69 (0.46-1.91)	0.64 (0.44-2.27)	1.13 (0.45-5.90)	0.2454
MELD score	15 (8-20)	19 (13-31)	39 (33-40)	<0.0001
MELD-Na score	17 (8-23)	22 (12-32)	39 (33-40)	<0.0001
SOFA score	3 (3-5)	3 (1-8)	8 (4-16)	<0.0001
Etiology (Virus (HAV/HEV/HCV/EBV or CMV)/Autoimmune Hepatitis/Drug-induced liver injury/Idiopathic)	8 (2/0/0/2/0)	11 (0/0/0/0/3/0)	1 (0/0/0/0/0/0)	0.75
Liver failure (Absent/Present)	23/0	6/23	0/10	<0.0001
Development of hepatic encephalopathy (Absent/Present)	23/0	23/0	0/10	<0.0001
Clinical outcome (Survived/Liver transplantation/Death)	23/0/0	25/0/0	4/3/3	<0.0001

MELD, Model for End-Stage Liver Disease; SOFA, sequential organ failure assessment; HAV, hepatitis A virus; HEV, hepatitis E virus; HCV, hepatitis C virus; EBV, Epstein-Barr virus; CMV, cytomegalovirus; ALI, acute liver injury; ALF, acute liver failure; HE, hepatic encephalopathy; INR, international normalized ratio.

は経時的に高値を示していた。また血清GNPMB値のピーク値は、ALIおよびALF-NCではALTのピークと同様であったが、ALF-CではALTのピーク後に血清GNPMB値がピークに達していた。また血清GNPMB値のピークはALF-C症例、肝移植例/死亡例において有意に高値で、PT-INR、HGF、MELD scoreと有意に相関していた(Figure 1)。

検討3) ALI 4例、ALF-NC 4例、ALF-C 4

Figure 1.



例（コントロールとして正常肝（NL）4例）の肝生検組織または術後摘出標本を用いて解析した。予後に相関して、CD68 陽性マクロファージ、GPNMB の発現が有意に高値であった。また GPNMB 陽性細胞は CD68 陽性マクロファージであり、最も GPNMB 発現が強かった ALF-C の肝組織では、CD80 および CCR7 陰性、CD206 中等度陽性、CD163 強陽性の表現型を示していた（Figure 2, 3）。

検討 4) ヒト PBMC 由来の単球から M0、M1、M2a、M2b、M2c マクロファージを誘導した。GPNMB は M0 および M2c マクロファージで mRNA 発現が有意に高く、M2c マクロファージは CD80 および CCR7 陰性、CD206 中等度陽性、CD163 強陽性の表現型を示し、GPNMB が最も強く発現していた（Figure 4）。

検討 5) ALI および ALF 56 例のうち、34 例で PBMC が採取可能であり、ALI 11 例、ALF-NC 17 例、ALF-C 6 例で PBMC より mRNA を抽出し解析した。ALI に比し、ALF では CCR7 および IL-6 といった M1 マーカーが有意に低下し、M2 マーカーである CD163 は有意に増加した。また GPNMB 発現も有意に高値であった（Figure 5）。

Figure 2.

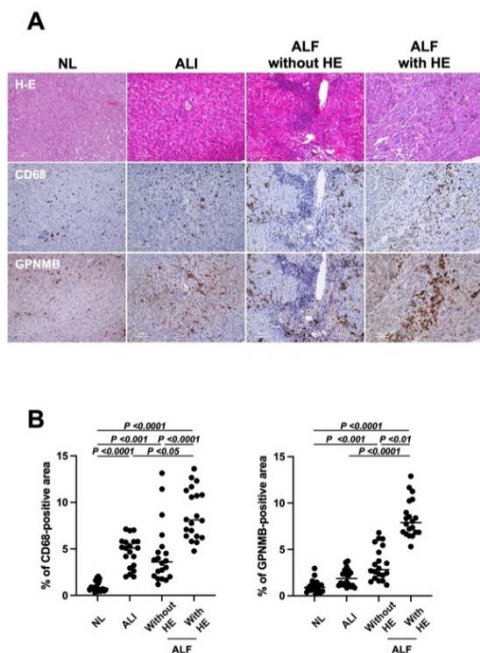


Figure 3.

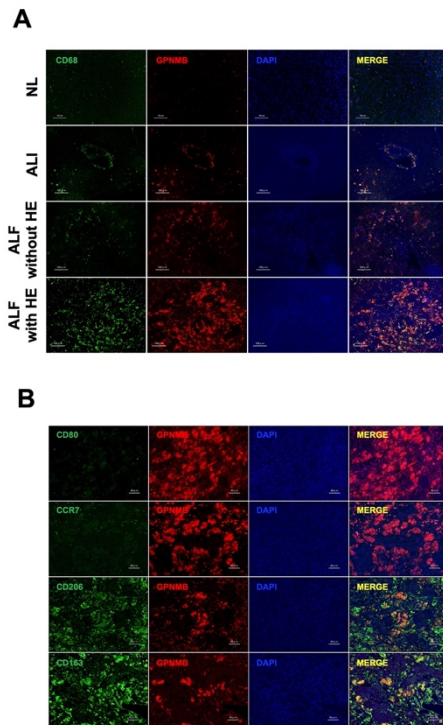


Figure 4.

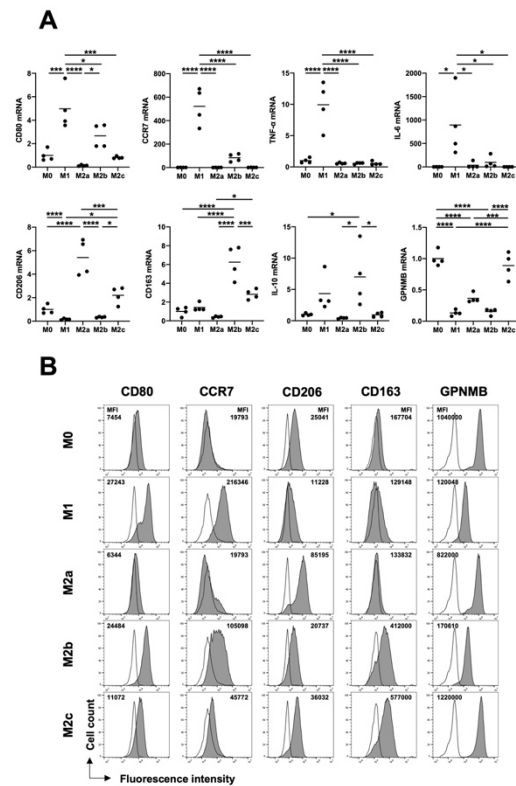
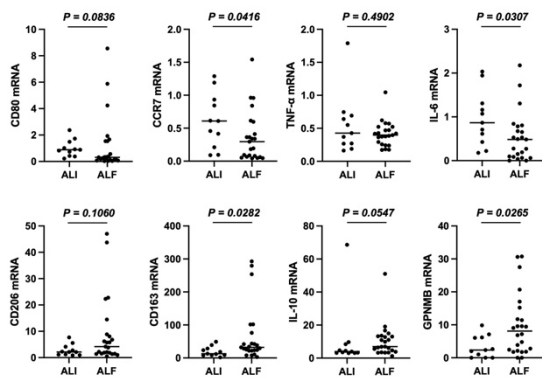


Figure 5.



D. 考察

本研究では、ALF、特に ALF-C で血清 GPNMB 値が上昇し、そのピーク値は ALI および ALF の重症度および予後と相関した。障害肝組織に浸潤する M2c マクロファージにおける GPNMB の発現は重症度とともに増加し、ALF 症例の PBMC では、ALI 症例の PBMC と比較して GPNMB と CD163 が高発現していることを確認した。

以前、我々は四塩化炭素誘導急性肝障害モデルマウスで GPNMB の発現が急性肝障害の修復期に浸潤してくるマクロファージに強発現することを報告した。そこでヒト ALI および ALF 症例でも ALT のピーク後に血清 GPNMB 値が上昇するのではないかと考えた。実際に ALI および ALF 症例において血清 GPNMB 値は ALT のピークと同じタイミングか、ALT がピークに達した後に上昇した。特に ALF-C 症例は、ALI 症例に比し、血清 GPNMB 値が持続的に高く、そのピークは ALT のピーク到達後、遅れて上昇し、急性肝障害モデルマウスと同等の反応を確認できた。またその血清 GPNMB のピーク値は急性肝不全の重症度、予後を示す PT-INR、HGF、MELD score と相関したため、血清 GPNMB 値のピークが予後を反映する可能性が示唆された。

ALI および ALF 症例の肝組織中に浸潤す

るマクロファージに GPNMB が発現していた。血清だけでなく、肝組織中の GPNMB 発現量も重症度、予後と相関し、重要なことはその発現細胞は免疫抑制型の細胞である M2c マクロファージに高発現していたことである。通常、M2c マクロファージは組織修復に重要な役割を果たしているため、GPNMB は肝障害の修復期に誘導されると考えられる。しかしながら、我々の検討では予後不良な ALF-C において最も強く発現しており、その発現にも関わらず、肝組織の修復が得られていなかった。このことは、肝障害の発症時に過剰な肝細胞障害が生じ、全身性炎症反応症候群 (SIRS) に移行すると、肝再生・修復のため、代償性抗炎症反応症候群 (CARS) が生じる。この病態が ALF-C 症例では過剰に誘導されており、本来免疫抑制系の指標となる GPNMB が持続的にかつ強く誘導されていると推測する。

E. 結論

血清 GPNMB 値の持続的高値とそのピーク値は、ALI および ALF の重症度と予後を反映していた。さらに、GPNMB は障害肝組織に浸潤する M2c マクロファージに発現していた。血清 GPNMB 値の上昇は肝障害の修復期を反映すると考えられるが、持続的な高値は過度の肝障害後の再生不全を示している可能性がある。従って、血清 GPNMB 値の持続的高値は ALI や ALF 症例の予後予測マーカーになりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kumagai K, Kanmura S, Mawatari S, Nakamura Y, Eguchi H, Taniyama O, Toyodome A, Ijuin S, Sakae H, Tabu K, Oda K, Shimata K, Hibi T and Ido A. Glycoprotein non-metastatic melanoma

protein B expression correlates with the prognosis of acute liver injury/failure. *Front. Cell Dev. Biol.* 11:1242152 (2023).

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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

B 型肝炎ウイルスの急速な増殖による肝細胞壊死

研究協力者 茶山 一彰 広島大学 教授

研究要旨: B型肝炎ウイルスは細胞障害性がないとされている。今回当研究協力者は、ヒト肝細胞キメラマウスを用いて、B型肝炎ウイルスにより広範な肝細胞壊死が生じることを明らかにした。Precore, core promoter に変異を有するウイルスは増殖能力が高いことが知られているが、このウイルスが肝細胞内で急速に増殖した場合、HBs抗原が小胞体内に蓄積し、小胞体ストレスを介した肝細胞の apoptosis をもたらすことを明らかにした。この時、肝細胞が広範に死滅するにも拘わらず、ALT があまり上昇しなかった。この現象は免疫抑制剤による HBV の再活性化の状況に極めて類似しており、再活性化による急性肝不全の予防や治療を考える上で重要な情報を提供するものと考えられた。

A. 研究目的

本研究協力者はヒト肝細胞キメラマウスに様々な HBV を感染させる実験を行っている際に、急速なウイルスの増加後に、ヒトアルブミンの急速な減少を伴う HBV DNA の減少が起きる strain が存在することに気づいた。そこで、この現象の原因を明らかにし、臨床病態との関連を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

ヒト肝細胞キメラマウスに患者由来の HBV 感染血清を静脈内投与した。Wild type, precore/core promoter の有無別にマウス血清中のヒトアルブミン、HBV DNA を測定した。また、ヒト肝細胞キメラマウス由来のヒト肝細胞の初代培養を行い、同様に in vitro における感染実験を実施した。マウス肝内に置いて起きる変化を組織学的に、また電子顕微鏡を用いて解析した。さらに、肝内の遺伝子の発現状況を RNA sequencing により解析した。また、

wild type、pre-core mutation、core promoter mutation のいずれかあるいは両方を導入した over length の plasmid を作製し、これを hepG2 細胞に導入することによりウイルス粒子を作製してヒト肝細胞キメラマウスに投与することにより、変異の影響を解析した。

C. 研究結果

野生型、変異型 (pre-core, core promoter とも変異あり) のウイルスを感染させた結果を図 1 に示した。

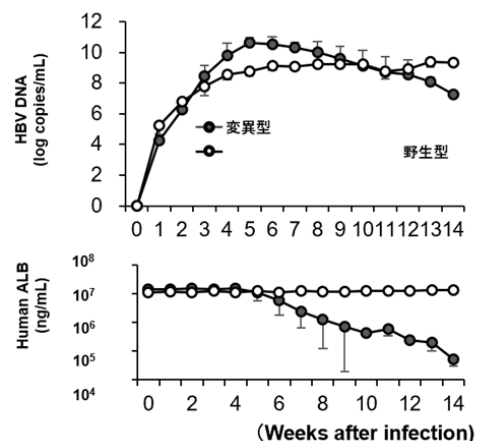


図 1、症例A、野生型○と症例B、変異型●感染後のHBV DNA(上)とヒトアルブミン(下)の変動。

野生型ではHBV DNAは8 log copies/ml程度でplateauに達し、その値が長期間継続した。これに対して変異株では感染5週目あたりで10.0 log copies/mlと高度に増加し、その後ヒトアルブミン、HBV DNAとも低下に転じた。これらのマウスのhuman ALTとHBsAgの変動を図2に示した。hALTは野生型ウイルスの感染したマウスでは週齢が進むにつれて緩やかに上昇したが、変異型のウイルスが感染したマウスではアルブミンの低下が始まる4週目あたりでピークとなるALTの上昇が認められた。しかし、この上昇は200U/L程度であり、以前我々が作製した劇症肝炎モデルでは1,000U/L以上に上昇していたのは大きく

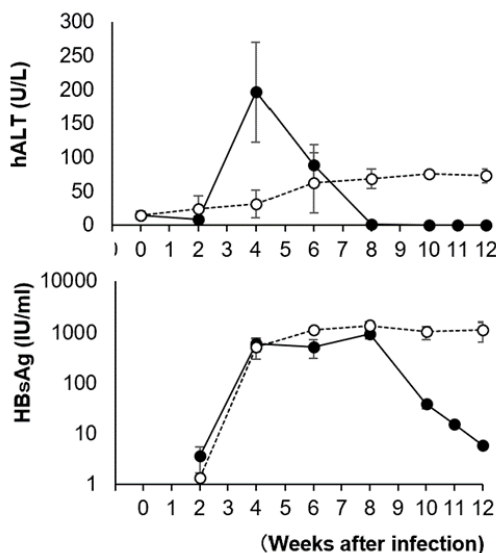


図2、症例A、野生型○と症例B、変異型●感染後のhuman ALT(上)とHBs抗原(下)の変動。

異なっていた。このことは肝炎の炎症による肝細胞の破壊と、本実験で示されたHBVによる直接の肝細胞障害との間には、大きな差異があることが考えられた。これらのマウスの肝組織を組織学的に解析したところ、図3に示すように、野生型のHBVが感染したマウスでは、ヒト肝細胞が保たれ、ほぼ全ての肝細胞にHBVが感染した状態であることが示された。一方変異型のウイルスが感染したマウスでは14週目にはヒトア

ルブミンが染色される細胞はほとんど存在しなくなり、HBc抗体で染色される感染細胞もほぼ完全に消失していた。

これらの肝細胞の消失がapoptosisによるものかどうかを解析するために、terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) assayを行ったところ、陽性細胞が認められ、これらの細胞死がapoptosisによるものであることが確認された。電子顕微鏡による観察でも、同様にapoptosisの所見が認められた。

この特徴的なHBV DNAとアルブミンの減

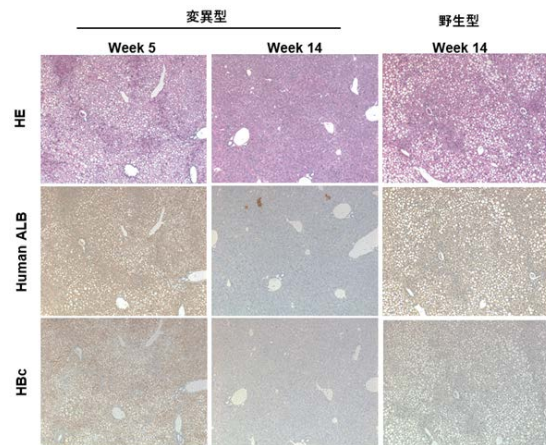


図3、変異型、野生型マウスの肝臓の組織学的解析

少がこの症例Aに感染しているHBVに特異的なものであるか否かを証明するために、eAgが陰性であった3症例、症例C, D, Eから得られた血清を投与したマウスの経過を

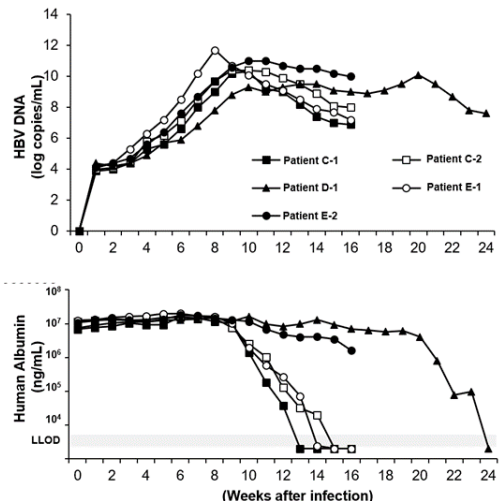


図4、eAg陰性の3症例、症例C、D、Eの血清投与による感染後のHBV DNA(上)とヒトアルブミン(下)の変動。

図4に示す。4例とも、多少の時期のずれはあったものの、高度のHBV DNAの上昇と、その後のヒトアルブミンの減少、HBV DNAの減少が認められ、この現象が症例特異的でなく、eAg陰性の症例に共通のものであることが想定された。なお、これらの症例は全て genotype Cの慢性肝炎の症例であり、特に通常の慢性肝炎の経過と変わらないものであった。

これら、野生株と変異株のウイルス感染の肝細胞障害の差異が In vitro でも同様に認められるかを解析するために、ヒト肝細胞キメラマウスから得られたヒト肝細胞を使用して、初代培養肝細胞を作製し、感染実験を行ったところ、in vivo の実験と同様に、HBV DNAの高度の増加とアルブミン産生の低下が認められた。蛍光免疫染色では変異型ウイルスの感染した肝臓で高度のHBs抗原の集積が認められ、小胞体との共局在が認められた。

D. 考察

HBVに感染した症例で、年齢の若いキャリアでは肝障害が起きず、ウイルス量が多いことから、HBV そのものには肝細胞障害がないものと考えられている。我々はこれまで、ヒト肝細胞キメラマウスを使用して、HBVの感染実験を多数行ってきた。この中で、たまたま eAg 陰性の症例を投与したマウスで、急速なウイルスの減少とヒトアルブミンの減少が認められたことから、本研究を行うことを発想した。ヒト肝細胞キメラマウスは scid がベースのマウスであり、T細胞、B細胞は存在しない。このため通常のB型肝炎でみられるような細胞障害性T細胞による肝障害は起きないことが想定される。以前本研究協力者はNK細胞による劇症肝炎モデルを作製し、報告したが、これはヒトNK細胞を移入することにより引

き起こされたものである。従って、本研究の対象とした急速な肝細胞障害と、ヒトアルブミン低下の現象には、通常の肝炎では見られない事象が起きていることが想定された。Tunel染色で陽性の肝細胞が生じることが証明されたことから、この肝細胞死が apoptosis によるものであることが明らかになった。RNA sequence による解析でも小胞体ストレスに関連した遺伝子の発現の変化が認められたことから、この肝細胞死が apoptosis により消失したものであることが確認された。

このモデルで特徴的であったことは、ALTの上昇が極めて軽度であったことである。我々が以前作製して報告したCTLによる肝障害のモデルでは1,000程度まで上昇していたことから、肝細胞障害のメカニズムが異なり、apoptosisによる肝障害ではALTがあまり上昇しないのが特徴であることが示唆された。

このことは、臨床的に二つの重要なポイントを示唆している。一つは、劇症肝炎や免疫抑制剤によるHBVの高度増殖による肝障害ではALTがあまり上昇しないことから、特にHBs抗原が高値の症例においては、ALTの上昇の程度が肝障害の程度と関係がなく、ALTが低いからといって、高度の肝不全に陥るリスクが十分にあるということである。

もう一つの重要なポイントはこのような肝障害が起きた場合には、ALTの上昇が軽度にもかかわらず肝細胞の再生が間に合わず、致命的な経過を取ってしまうことから、このことを勘案した新規治療を考案する必要があることである。これは現在の治療では不可能であるが、将来的に高い抗ウイルス効果(核酸アナログのように効果の発現が遅かったり、IFNのように抗ウイルス効果が弱いものでなく)のある薬物の開発と

早期使用をするという観点からの治療を考案する必要があることである。本研究で示された、ALTの上昇の少ない、HBVの高度な増殖による、急速に進行する肝不全の存在を念頭に置いた治療が開発されることが望まれる。

replication phenotype and causes ER stress-mediated cell death in humanized liver chimeric mice. International HBV meeting, 2023/9/22.

E. 結論

HBVの急速な高度増殖によるHBs抗原の肝細胞内への蓄積は、massiveな肝細胞壊死を来すことを明らかにした。大量に産生されたHBs抗原の小胞体への蓄積によるapoptosisが肝障害を来す要因となっており、ALTの上昇が少ないことが示され、このような肝細胞死に対する治療の開発の必要性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Uchida T, Imamura M, Hayes CN, Suehiro Y, Teraoka Y, Ohya K, Aikata H, Abe-Chayama H, Ishida Y, Tateno C, Hara Y, Hino K, Okamoto T, Matsuura Y, Aizaki H, Wake K, Kohara M, Liang TJ, Oka S, **Chayama K**, HBV with precore and basal core promoter mutations exhibits a high replication phenotype and causes ER stress-mediated cell death in humanized liver chimeric mice. *Hepatology*, 78(3), 929-942, 2023.

2. 学会発表

Takuro Uchida, Yuji Ishida, Chise Tateno, Hideki Aizaki, T. Jake Liang, **Kazuaki Chayama**, Shiro Oka, Kazunari Murakami, HBV with precore and basal core promoter mutations exhibits a high

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

ACLF に対する老化細胞除去剤の効果機序解析

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

研究要旨：【目的】 Acute-on-chronic liver failure (ACLF)は致死率の高い疾患である。根治治療としての肝移植では救命率が改善せず、新規治療開発が望まれる。これまでの研究で、ACLF には肝老化細胞が多数存在し、老化細胞除去薬である Navitoclax を用いることで、ACLF を改善させることを明らかにした。また、ACLF の改善の機序には、ミトコンドリア機能の上昇が関与している可能性があることを明らかにした。今回はこれらのデータをより強固にするため、細胞のミトコンドリア機能評価を目的として酸素消費速度の検証を行ったため報告する。

【方法】放射線照射で作成した老化肝細胞に、Navitoclax (1.25 μ M) を添加した前後での酸素消費速度を計測し、老化させていない肝細胞、老化肝細胞に Navitoclax を添加しない群と比較解析した。

【結果】老化肝細胞に Navitoclax を添加した群の酸素消費速度は、Navitoclax を添加しない群に比べて増加し、老化させていない肝細胞の酸素消費速度より減少していた。

【結論】 Navitoclax 添加群で酸素消費速度が増加していた結果から、Navitoclax によりミトコンドリア機能が上昇する可能性があることを Biogenesis の面からも確認することができた。さらなる検証を行い、ACLF に対する新規治療開発を目指したい。

共同研究者

土屋淳紀（新潟大学・准教授）

渡邊雄介（新潟大学・特任助教）

A. 研究目的

ACLF は致死率が高く予後不良な疾患である。ACLF に対する根治治療としては肝移植が存在するが、移植治療は侵襲性が高く、救命率の改善も乏しいため、移植治療に取って代わる新規治療開発が必要である。これまでの研究で、ACLF には肝老化細胞が多数存在し、老化細胞除去薬である Navitoclax を用いることで、ACLF を改善させることを明らかにした。また、改善の機序にはミトコンドリア機能の上昇が関与し

ている可能性があり、ATP 変化量と膜電位の変化量から、ミトコンドリア機能が上昇することを明らかにした。今回は、これらのデータをより強固にする目的で酸素消費速度の検証を行い、ミトコンドリアの Biogenesis の面からの解析を実施した。

B. 研究方法

In vitro では、Cell-line の肝細胞 (AML12、ATCC 社より購入) に対して放射線照射 (Total 10Gy) を行い、老化肝細胞を作成し、Navitoclax (Selleck 社より購入) を 1.25 μ M の濃度で添加した。OCR late assay Kit (DOJINDO 社から購入) の手順に従い、添加後から約 200 分間の断続的な酸

素消費量を測定し、消費量から算出した消費速度を、Navitoclax を添加していない群、老化させていない正常な肝細胞の群と比較解析した。解析は INFINIT 200Pro M series (TECAN 社から購入) のマイクロプレートリーダーを用いて、少なくとも3つの異なる検体で検証した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

Navitoclax を添加した群の酸素消費速度は、Navitoclax を添加しない群よりも増加していた。Navitoclax を添加した群の酸素消費速度は、老化させていない肝細胞の群に比べて減少していた。

D. 考察

Navitoclax を添加したことにより酸素消費速度が増加したことから、老化肝細胞のミトコンドリア機能を上昇させたと考えられる。一方で、その消費速度は老化させていない肝細胞よりは減少しており、老化する以前までのミトコンドリア機能の回復には至らなかったと考えられる。

E. 結論

ミトコンドリア機能の Biogenesis の面からも、Navitoclax は、ミトコンドリア機能を上昇させる可能性がある。これまでの実験結果と総合して、Navitoclax が老化細胞除去の観点から、ACLF の新規治療となる可能性が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yusuke Watanabe, Atsunori Tsuchiya, Shuji Terai, et al. Navitoclax improves acute-on-chronic liver failure by eliminating senescent cells in mice. *Hepatol Res.* 2023 May, 53(5): 460-472.

2. 学会発表

Yusuke Watanabe, Atsunori Tsuchiya, Shuji Terai. The relationships between liver fibrosis and senescent cells in ACLF. The 59th Japan Society of Hepatology, Panel Discussion 1, At Nara, June 16th /2023.

渡邊雄介、土屋淳紀、寺井崇二
新規 ACLF モデルの開発と老化細胞除去の効果の検討、急性肝不全研究会、奈良県、2023年6月13日発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特になし

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

原発性硬化性胆管炎に対する肝移植

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

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

I. 教室での原発性硬化性胆管炎（PSC）に対する生体肝移植症例の検討

A. 研究目的

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

B. 研究方法

(1)1996年から2023年12月までの間、PSCに対して肝移植を施行され当科でフォローされた全症例を解析の対象とした。
(2)当該症例のうち、当科で肝移植を施行した群の患者背景を検討し、その累積生存率・累積再発率についてカプラン・マイヤー法を用いて解析した。また、移植後にPSCの再発を認めた症例について詳細を検討した。

C. 研究結果

(1) 1996年から2023年12月末までに当院において生体肝移植は854例施行された。そ

のうちPSC症例は50例（5.6%）であった。
(2) 当科にて生体肝移植を施行された50例に関して、年齢の中央値は31（19-68）歳、性別は男性39例（78%）、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。50例中22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14名（28%）、両親が16名（32%）、子が8名（16%）、配偶者が11名（22%）であった。48%の症例で第一親等ドナーからのLDLTであった。当該50例の移植後観察期間の中央値は14（0.5-24）年で、累積生存率は5年92%、10年65%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35%であり50例中15例（30%）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2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年未までに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カプラ

ン・マイヤー法を用いて解析した。また、Cox 多変量解析を用いて移植後PSC再発の危険因子を探索した。

C. 研究結果

(1) 1989年から2016年末までに本邦で行われたPSCに対する肝移植数は、日本肝移植学会のレジストリーによると258例であり、今回その76% (197/258) の症例が集積された。

(2) 197例の患者背景は、年齢は中央値37歳 (10~68歳)、であり小児16例、成人181例、男性が111例 (56%) であった。MELDスコア18 (5~37) であり、炎症性腸疾患の併存は70例 (36%) に認めた。ドナーは両親 (28%)、子 (19%)、きょうだい (25%)、配偶者 (17%) であり、脳死ドナーは6%であった。

(3) 5, 10, 15年生存率、無再発生存率は、それぞれ、83%, 68%, 52%と71%, 62%, 55%であった。PSCの再発は51例 (25%) に認めた。そのうち23例 (45%) に再肝移植が実施された。移植後の大腸癌の合併頻度は2% (4例) であった。術後5例 (3%) に胆管癌の発生をみた。術後活動性の延長成長疾患の罹患率は25% (49例) であった。PSC再発症例における5, 10, 15年グラフト生着率は34%, 18%, 7%と極めて不良であるが ($p<0.001$, log-rank test)、再移植により救命される症例が多く、患者生存率については再発有り無しで差を認めなかった。

(4) 197例中、移植後1年以上生存した症例180例において、PSC再発の危険因子を検証した。1親等ドナー、血縁ドナー、生体ドナー、いずれの因子もPSC再発の危険因子ではないことが確認された。単変量解析では、高齢ドナー ($p<0.001$)、シクロスポリン使用 ($p=0.012$)、移植後免疫抑制剤単剤 ($p<0.001$)、術後胆管合併症 ($p<0.001$)、移植後活動性の

炎症性腸疾患 ($p<0.001$) が危険因子としてあがった。最終的に多変量解析では、ドナー年齢 ≥ 45 歳 (Hazard ratio [HR], 1.65; 95% confidence interval [CI], 1.21-2.69; $p=0.003$) と移植後免疫抑制剤単剤 (HR, 2.38; 95%CI, 1.23-3.45; $p=0.011$) が独立因子であった。

(5) 上記と同じ検討を、血液型一致か適合の成人生体肝移植症例142例に限定して行った。単変量解析では、高齢ドナー ($p<0.001$)、HLAのマッチ座数4以上 ($p=0.021$)、移植後免疫抑制剤単剤 ($p<0.001$)、術後胆管合併症 ($p<0.001$)、移植後活動性の炎症性腸疾患 ($p<0.001$) が危険因子としてあがった。最終的に多変量解析では、ドナー年齢 ≥ 45 歳 (HR, 1.71; 95% CI, 1.22-2.91; $p=0.002$) と移植後免疫抑制剤単剤 (HR, 2.35; 95%CI, 1.61-3.74; $p=0.003$) が独立因子であった。

D. 考察

現段階では、本邦のPSCに対する肝移植は、生体ドナーに頼らざるを得ない状態に変化はない。2011年の江川らの先行研究にて一親等ドナーがPSC再発危険因子であることが指摘された。それも、PSCの移植後免疫抑制を強化する方向に動き、実際、2011年以降の移植症例では91%の症例で2剤もしくは3剤の免疫抑制剤が投与されていた (2011年以前は単剤投与が62%)。結果として、最近の生体肝移植症例の再発率が低下し、成績の向上や血縁ドナーの影響の低下に至ったと推察される。

E. 結論

PSCに対する肝移植後の原病再発は依然として重要な課題である。今回の研究により、若年ドナーや免疫抑制剤の強化により再発のリスクを軽減できる可能性が示唆された。前者については介入の余地はすくないが、後者

については今後も詳細の検討を重ね、至適な免疫抑制プロトコールを作成していくことにより、成績の向上が期待できる。

III. 研究発表

1. 論文発表 英文論文

1. Nagata R, Akamatsu N, Shibata E, Takao H, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Abe O, Hasegawa K. Metallic Stents for Hepatic Venous Outflow Obstruction After Living-Donor Liver and Their Therapeutic Effects. *Transplant Proc.* 2024;S0041-1345(23)00750-9.
2. Akamatsu N. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis-morbidities including disease recurrence. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024;13(1):143-146.
3. 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
4. Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, et al. Living Donor Liver Transplantation. *The IASGO Textbook of Multi-Disciplinary Management of Hepato-Pancreato-Biliary Diseases.*
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

和文論文

1. 赤松延久、長谷川潔 【肝・胆・膵疾患 肝】生体肝移植 消化器疾患最新の治療 2023-2024 357-360
2. 市田晃彦, 赤松 延久, 長谷川 潔 肝 【肝移植手術を再考する】肝移植医療におけるドナー選択のプロセス(解説) 手術 (0037-4423) 77 巻 1 号 Page27-35(2023. 01)
3. 赤松延久、長谷川潔 【肝・胆・膵疾患 肝】生体肝移植 消化器疾患最新の治療 2023-2024 357-360.
4. 赤松延久、長谷川潔 【再発肝細胞癌：再肝切除 vs. サルベージ生体肝移植】サルベージ生体肝移植の立場から 消化器外科 (0387-2645) 46 巻 10 号 Page1122-

1127(2023. 10)

5. 赤松延久 <胆道専門医講座硬化性胆管炎—診断と治療の進歩—>第2回原発性硬化性胆管炎に対する移植治療原発性硬化性胆管炎に対する肝移植 胆道 37 巻 2 号 257~264 (2023)

学会発表

【国内学会】

赤松延久、長谷川潔

移植前ドナー特異的抗HLA抗体陽性症例におけるリツキシマブによる脱感作療法の全国調査

※以上、第123回日本外科学会定期学術集会 グランドプリンスホテル新高輪 2023年4月)

澤野 友耀、赤松 延久

原発性硬化性胆管炎 (PSC) に対する血液型不適合生体肝移植術後、グラフト不全に陥った一例

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

ハイブリッド手術室での肝移植後血管合併症に対する治療

市田 晃彦、赤松 延久

当科における肝移植後エベロリムスの使用とその効果

赤松延久、長谷川潔

当科における胆管胆管吻合の現状と成績

赤松延久、長谷川潔

東京大学における肝移植の歴史と継承

高橋 龍玄、赤松 延久

肝腎症候群に対する肝移植前の治療効果が長期予後に及ぼす影響

早川 智彬、市田 晃彦、長谷川潔

血液型不適合移植の術後成績 -リツキシマブを用いた脱感作の有効性と注意点-

※以上、第41回日本肝移植学会(ANA クラウンプラザホテル松山、2023年6月)

赤松 延久、長谷川 潔

Unmet need among liver transplantation for HCC in the era of expanded criteria -

斐 成寛、赤松延久、長谷川潔

再発率0%を目指す Intermediate stage 戦略 -肝移植という癌治療-

※以上、JDDW2023 (神戸国際会議場、2023年11月)

前田 浩志、赤松延久、長谷川潔

10年間の調査結果から示唆される組織摘出における医師の負担とチーム編成の課題

三瓶祐次、赤松延久、長谷川潔

コロナ禍における東日本組織移植ネットワークドナー情報の推移

箱田浩之、赤松延久

肝移植後の門脈合併症に対する治療

赤松延久、長谷川潔

私が経験した印象深い Miracle Recovery
Cases

金子順一、長谷川潔
高齢レシピエントに対する肝移植の成績

関 裕介、赤松延久、長谷川潔
ヒト凍結同種静脈グラフト移植における病
理・免疫組織化学的検討

西岡裕次郎、赤松延久、長谷川潔
院における非アルコール性脂肪肝炎（NASH
）に対する生体肝移植後成績

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔
当科における再肝移植の術後成績

※以上、第58回日本移植学会総会（京都市
勧業館 みやこめっせ、2023年9月）

裊 成寛、赤松延久、長谷川潔
急性肝不全診断時における予後予測の重要
性—移植施設の見地から

※以上、第59回日本肝臓学会総会（奈良県
コンベンションセンター、2023年6月）

赤松延久、長谷川潔
肝癌に対する肝移植の適応拡大と今後の課
題

※以上、第78回日本消化器外科学会総会（
函館アリーナ、2023年7月）

IV. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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

難治性の肝・胆道疾患に対する肝移植の研究

研究分担者 波多野 悦朗 京都大学肝胆膵移植外科 教授
研究協力者 伊藤 孝司 京都大学肝胆膵移植外科 講師

研究要旨：本研究班での肝移植分科会として、難治性の肝・胆道疾患の移植後の課題解決に向けた研究を行っている。難治性の肝・胆道疾患では、肝硬変に至り肝移植を必要とする疾患が数多く認められるが、肝移植後の長期経過において、再び同疾患の再発を多々認める。本研究では、移植後の難治性の肝・胆道疾患における現状の把握調査とその状況から難治性の肝・胆道疾患が再発した場合の改善方法、解決策が見いだせるかを検討し、解決策を求めることを目的として研究を行った。課題解決へむけての解決策は困難も多く、今後も継続して課題解決の研究を引き続き行う必要が示唆された。

A. 研究目的

難治性肝・胆道疾患における調査研究として、肝移植分野における調査研究を行った。移植後の難治性の肝・胆道疾患における現状の把握調査とその状況から難治性の肝・胆道疾患が再発した場合の改善方法、解決策が見いだせるかを検討し、解決策を求めることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

当科において2023年に肝移植を行った症例57例中、難治性肝・胆道疾患にあたる症例（PSC、PBC、AIH、ADPKD、肝門部胆管癌、先天性門脈欠損症）14例と、これまで肝移植を施行し、外来にて経過観察している難治性肝・胆道疾患を対象として再研究を行った。

（倫理面への配慮）

術後の経過観察研究を行う場合には匿名化した上でデータを情報し、個人情報を含めず収集しており、調査結果などは、厳重に管理することを実施計画書に記載して行っ

ている。

C. 研究結果

難治性肝・胆道疾患において14例の生体、脳死肝移植を行った。難治性肝・胆道疾患のうち、PSCは全国レジストリへの登録を行い、PBC、AIH等の疾患も当院の消化器内科、難治性の肝・胆道疾患の各分解会への報告を行った。また、PSCに関しては、消化器内科とともに組織検体の採取に努めた。

また、外来での経過観察中の患者の経過観察では、PSCでは36%の再発を認め、再び肝硬変になる症例も認められた。PBCに関しては、約半数に病理学的所見で再発を認めるものの、肝硬変に至る症例は2例しか認めず、肝移植後の免疫抑制療法にて悪化を認めなかった。

D. 考察

難治性の肝・胆道疾患は未だに発生機序や原因が不明な疾患が多く存在し、治療法

や予防法も確立されていない。

難治性の肝・胆道疾患の肝移植は一旦正常肝へリセットされ、その後再発が起こってくるため、疾患の再発機序を研究するためには重要な位置づけとなる。

我々の症例でもPSCの再発が多く、以前この研究班の移植後のPSC再発の全国調査では、多剤の免疫抑制剤が入っている症例は有意に再発が少ないことが見出された。しかし、観察研究の結果調査であり、今後の再発機序や再発予防への原因究明の研究が必要である。

E. 結論

各難治性肝・胆道疾患において再発のし易い疾患、再発のほとんど認めない疾患群があり、それらの機序解明が必要と考えられる。また、今後も課題が多く残されている状態が浮き彫りにされた。今後も継続して課題解決の研究を引き続き行う必要が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

奥村晋也、伊藤孝司、波多野悦朗、自己免疫性肝疾患に対する肝移植の現状と長期予後、第109回日本消化器病学会総会、2023/4/8

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

多発肝嚢胞の実態調査

研究協力者 加川 建弘 東海大学医学部内科学系消化器内科 教授

研究要旨：多発性肝嚢胞患者の全国疫学調査を行ない、有症状の多発性肝嚢胞症の有病者数を推定するとともに、臨床疫学像を明らかにし、重症度分類を含む治療指針の策定を目指す。

共同研究者

田中 篤（帝京大学医学部内科学講座）
大藤さとこ（大阪公立大学公衆衛生学）
鶴谷康太（東海大学消化器内科）
諏訪部達也（虎の門病院分院腎センター内科）
星野純一（東京女子医大腎臓内科）

A. 研究目的

多嚢胞性肝疾患には、常染色体優性多発嚢胞腎（ADPKD）と関連して発症する場合と、腎嚢胞の合併のない多発性肝嚢胞（PCLD）がある。無症状のことが多く、また遺伝的な要素があることが知られているが、本邦における有病率や症状など不明な点が多い。多発性肝嚢胞患者の全国疫学調査を行ない、有症状の多発性肝嚢胞症の有病者数を推定するとともに、臨床疫学像を明らかにし、重症度分類を含む治療指針の策定を目指す。

B. 研究方法

対象医療機関（3159 診療科）に、一次調査票を送付し、2021 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までに診療を受けた有症状の多発性肝嚢胞症（肝嚢胞が 10 個以上）の患者数を調査する。一次調査に回答した診療科の担当医宛に、二次調査個人票を送付し、背景、経過、治療歴などの患者情報を収集する。得ら

れた匿名化済の情報を研究事務局にてデータ入力した後、共同研究施設と情報共有を行い、解析する。

（倫理面への配慮）

一次調査で回答した人数をもとに、研究事務局より調査対象番号を付与する。付与された調査対象番号との対応表は各機関の個人情報管理者によりネットワークから切り離されたコンピューターを使用して記録された外部記憶媒体、あるいは筆記等による紙媒体を、厳重に管理する。共同研究機関で取得された診療情報は、調査対象番号により匿名化された後に研究事務局に送付される。本研究で得られた研究成果の発表に際しても、被験者の秘密（プライバシー）を保護する。本研究は主研究施設として東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得ている（23RR132-001 MH）。

C. 研究結果

2024 年 3 月に対象医療機関（3159 診療科）に、一次調査票を送付した。現在、二次調査個人票発送の準備をしている。

D. 考察

研究遂行中

E. 結論

研究遂行中

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究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	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	240-246	2023
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2024-2025	メディカルビュー社	東京	371-374	2024
波多野 悦朗	京大式 肝・腎・肺移植マニュアル	伊達洋至、波多野悦朗、小林恭	京大式 肝・腎・肺移植マニュアル	南江堂	東京	51-52	2023
吉村 かおり、原田 憲一	第1部 肝臓 II. 各論 C 急性肝炎 3 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害	原田憲一、能登原憲司	非腫瘍性疾患病理アトラス 肝胆膵	文光堂	東京	81-88	2023
原田 憲一	第1部 肝臓 II. 各論 C 急性肝炎 4 急性肝炎期自己免疫性肝炎	原田憲一、能登原憲司	非腫瘍性疾患病理アトラス 肝胆膵	文光堂	東京	88-93	2023
阿部 雅則	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 2023年度版	医学書院	東京	541-542	2023
古市 好宏、鹿毛 政義、小原 勝敏、他	門脈血行異常症ガイドライン	榎田博史	消化器内視鏡	東京医学社	東京	2023	1295-1302
古市 好宏、引地 拓人	食道・胃静脈瘤に対する治療.	日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会	消化器内視鏡ハンドブック改訂第3版	医学図書出版	東京	2024	in press
古市 好宏	巨大ひだを呈する病変 胃静脈瘤	春間賢, 小原勝俊, 貝瀬満, 後藤田卓志	内視鏡の読み方と鑑別診断—上部消化管第3版.	医学書院	東京	2023	276-277

古市 好宏、 佐藤 浩一 郎、加藤 博 之	肝動脈化学塞栓 術後の赤色吐物 …診断は？	西野徳之	画像診断 道場腹部 編	日本医事 新報社	東京	2023	110-111
能登原 憲司	重症患者の二次 性硬化性胆管炎	原田憲一、 能登原憲 司	非腫瘍性 疾患病理 アトラ ス：肝胆 膵	文光堂	東京	212-213	2023
廣原 淳子	原発性胆汁性胆 管炎	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治 療指針	医学書院	東京	551-553	2024

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
Jones DE, Tanaka A.	Primary Biliary Cholangitis Drug Evaluation and Regulatory Approval: Where Do We Go from Here?	Hepatology	in press		2024
Takikawa T, Kikuta K, Sano T, et al.	Maintenance steroid therapy is associated with decreased risk of malignancy and better prognosis of patients with autoimmune pancreatitis: a multicenter cohort study in Japan.	Pancreatology	S1424 -3903 (24)0 0023- 1.		2024
Tanifuji A, Ohfuji S, Matsumoto K, et al.	Safety and effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines for patients with intractable hepatobiliary diseases: a multicenter, questionnaire-based, cross-sectional study.	Hepatol Res	doi: 10.11 11/he pr.14 018.	Online ahead of print.	2024
Tanaka A.	New Therapies on the Horizon for Primary Biliary Cholangitis.	Drugs	84(1)	1-15	2024
Matsumoto K, Hirohara J, Takeuchi A, et	Determinants of the effectiveness of bezafibrate combined with	Hepatol Res	53(10)	989-997	2023

al.	ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis.				
Kalliopi Zachou, Kalliopi Azariadis, Ellina Lytvyak, et al.	Response to treatment and outcome of patients with autoimmune hepatitis and non-alcoholic fatty liver disease.	JHEP Rep	in press		2023
Michael Trauner, Chuhan Chung, Kate Sterling, et al.	PRIMIS: design of a pivotal, randomized, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of the nonsteroidal farnesoid X receptor agonist cilofexor in noncirrhotic patients with primary sclerosing cholangitis.	BMC Gastroenterol.	23(1)	75	2023
Yamashita M, Honda A, Shimoyama S, et al.	Breach of tolerance versus burden of bile acids: Resolving the conundrum in the immunopathogenesis and natural history of primary biliary cholangitis.	J Autoimmunity	doi: 10.1016/j.jaut.2023.103027.		2023
Tanaka A, Atsukawa M, Tsuji K, et al.	Japanese subgroup analysis of GLIMMER: a global Phase 2b study of linerixibat for the treatment of cholestatic pruritus in patients with primary biliary cholangitis.	Hepatol Res	53(7)	629-640	2023
田中 篤	自己免疫性肝・胆道疾患 up to date	日本消化器病学会誌	121	6-9	2024
田中 篤	薬物性肝障害と自己免疫性肝疾患	日本内科学会雑誌	113	32-38	2024
Kakisaka K, Nakayama N, Kumagai K, et al.	Distinction of drug-induced liver injury from autoimmune hepatitis in patients with acute	Gastro Hep Advances	2(4)	497-504	2023

	liver injury: proposal of a combination of diagnostic scores.				
Kumagai K.	Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B expression correlates with the prognosis of acute liver injury/failure.	Front. Cell Dev. Biol.	11		2023
大平 弘正	自己免疫性肝炎	新薬と臨床	73 (1)	31-34	2024
大平 弘正	スコアリングによる自己免疫性肝炎の診断 肝疾患—臨床検査でどう迫る?	臨床検査	67 (10 特大号)	1098-1101	2023
大平 弘正、高橋 敦史、阿部和道	自己免疫性肝炎 up to date	日本消化器病学会雑誌	121 (1)	10-16	2024
Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, et al.	Prognostic utility of albumin-bilirubin grade in Japanese patients with primary biliary cholangitis.	JHEP Rep	5	100662	2023
小森 敦正	原発性胆汁性胆管炎:診療の進歩とアンメットニーズ	肝臓	64	466-475	2023
小森 敦正	原発性胆汁性胆管炎レジストリ	Precision Medicine	6	34-37	2023
小森 敦正	原発性胆汁性胆管炎 up to date	日本消化器病学会雑誌	121	17-25	2024
Tajima T, Hata K, Hatano E, et al.	Risk Factors for Antibody-Mediated Rejection in ABO blood-type Incompatible & Donor-Specific Antibody-positive Liver Transplantation	Liver Transplantation	29	711-723	2023
Yoshimura K, Tamano Y,	A novel pathologic marker, indoleamine	Med Mol Morphol	56 (2)	106-115	2023

Nguyen CH, et al.	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.				
原田 憲一、吉村 かおり	薬物性肝障害と鑑別疾患の病理.	診断病理	40(3)	216-225	2023
原田 憲一	連載 鑑別の森 第19回肝臓生検での自己免疫性肝炎 (AIH)と原発性胆汁性胆管炎 (PBC) Answer 2.	病理と臨床	41(4)	422-427	2023
Kanai S, Fujiwara H, Mizuno S, et al.	Increased expression of TNFRSF14 and LIGHT in biliary epithelial cells of patients with primary sclerosing cholangitis.	Dig Liver Dis. J	56(2)	305-311	2024
Umeda S, Sujino T, Miyamoto K, et al.	D-amino Acids Ameliorate Experimental Colitis and Cholangitis by Inhibiting Growth of Proteobacteria: Potential Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease.	Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	16(6)	1011-1031	2023
Fujita N, Yasuda I, Endo I, et al.	Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021.	J Gastroenterol.	58(9)	801-833	2023
Ichikawa M, Nakamoto N, Kredo-Russo S, et al.	Bacteriophage therapy against pathological <i>Klebsiella pneumoniae</i> ameliorates the course of primary sclerosing cholangitis.	Nat Commun.	14(1)	3261	2023
Kubota K,	Reducing relapse through	J Gastroenterol	38(4)	556-564	2023

Kamisawa T, Nakazawa T, et al.	maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study.	Hepatol.			
Ichikawa M, Okada H, Nakamoto N, et al.	The gut-liver axis in hepatobiliary diseases.	Inflamm Regen.	44(1)	2	2024
水野 卓、伊佐 山 浩通	【胆膵疾患関連の診断基準 と診療ガイドライン】原発性 硬化性胆管炎診療ガイドラ イン(解説).	胆と膵	44(特 別号)	1407-1412	2023
水野 卓	原発性硬化性胆管炎up to date	日本消化器病学会雑誌	121	26-32	2024
船越 早織、鈴木 裕、山崎 彩、他	【胆膵疾患関連の診断基準 と診療ガイドライン】胆石症 診療ガイドライン2021(改訂 第3版) 肝内結石	胆と膵	44(特 別号)	1383-1387	2023
鈴木 裕、船越 沙織、山崎 文、 他	【胆道癌と膵癌のリスクフ ァクター】肝内結石と肝内胆 管癌の関連性. ,	胆と膵	44(特 別号)	835-837	2023
藤澤 聡郎、奥 秋 匠、山口 友 輔、他	【胆道癌と膵癌のリスクフ ァクター】原発性硬化性胆管 炎(PSC)と胆管癌の関連性	胆と膵	44(特 別号)	831-834	2023
水野 卓、伊佐 山 浩通、持田 智	手技の解説 原発性硬化性 胆管炎に対する内視鏡的診 断・治療	Gastroenterological Endoscopy	65(5)	478-485	2023
藤澤 聡郎、福 間 泰斗、伊藤 光一、他	胆道専門医講座 硬化性胆 管炎 診断と治療の進歩(第 1回) 原発性硬化性胆管炎 の診断とマネージメント	胆道	37(1)	122-129	2023
Akamatsu N	Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis-morbidities including disease	Hepatobiliary Surg Nutr.	13	143-146	2024

	recurrence.				
赤松 延久	<胆道専門医講座硬化性胆管炎—診断と治療の進歩—> 第2 回原発性硬化性胆管炎に対する移植治療 原発性硬化性胆管炎に対する肝移植	胆道	37	257-264	2023
Sunago K, Abe M, Yoshida O, et al.	Clinical and pathological features of immune checkpoint inhibitor-induced liver injury in comparison with drug-induced liver injury and autoimmune hepatitis.	J Gastrointestin Liver Dis	32(4)	488-496	2023
阿部 雅則	自己免疫性肝炎の診断	臨床消化器内科	38(7)	818-824	2023
阿部 雅則	自己免疫性肝疾患～病因、診断、治療～ 診断の端緒～肝機能検査異常～	Precision Medicine	6(14)	1145-1148	2023
山下 裕騎、梅村 武司	自己免疫性肝疾患における非侵襲的肝線維化評価	Precision Medicine	6	1149-1151	2024
Furuichi Y.	Comparison between splenic dispersion slope and splenic shear wave speed on ultrasound elastography for predicting esophageal varices	Hepatol Res.	53	80-90	2023
Furuichi Y, Fujiwara T, Shimojima R, et al.	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.	60	2597-2606	2023
Furuichi Y, Nishiguchi R, Shimakawa T,	Outcomes and recurrence rate of esophageal varices after endoscopic treatment	J Nippon Med Sch.	accepted	in press	2024

et al.	in patients with alcoholic cirrhosis and viral cirrhosis				
Nishiguchi R, Furuichi Y, Shimakawa T, et al.	Visceral Fat Exacerbates Esophageal Variceal Recurrence in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis-related Liver Cirrhosis	J Nippon Med Sch.	accepted	in press	2024
Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, et al.	Risk factors for portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis: a prospective, multicenter study	Hepatol Int.	17	139-149	2023
Hayama K, Atsukawa M, Tsubota A, et al.	Clinical outcomes of antithrombin III-based therapy for patients with portal vein thrombosis: A retrospective, multicenter study	Hepatol Res.	53	51-60	2023
Ohfuji S, Tanaka A, Kogiso T, et al.	Epidemiology of Fontan-associated liver disease in Japan: Results from a nationwide survey in 2021.	Hepatol Res	in press		2024
Watanabe Y, Terai S, et al.	Navitoclax improves acute-on-chronic liver failure by eliminating senescent cells in mice.	Hepatology Research	53(5)	460-472	2023
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 experience of treating autoimmune hepatitis with acute	Liver Transpl	29	E31-32	2023

	presentation.				
Kanda T, Sasaki-Tanaka R, Ishii K, et al. AMED HAV and HEV Study Group.	Recent advances in hepatitis A virus (HAV) research and clinical practice guidelines for HAV infection in Japan.	Hepatol Res	54	4-23	2024
Ueda J, Mamada Y, Taniai N, et al.	Evaluation of splenic infarction ratio and platelet increase ratio after partial splenic artery embolization	J Int Med Res	51(8)	1-8	2023
犬飼 惇、大城 幸雄、賀亮、他	【外科における医工連携】温度測定サーマルカメラを用いた肝切除ナビゲーション	消化器外科	46(8)	849-853	2023
古市 好宏、鹿毛 政義、小原 勝敏、他	【早わかり消化器内視鏡関連ガイドライン2023】消化器全般におよぶもの 門脈血行異常症ガイドライン	消化器内視鏡	35(9)	1295-1302	2023
Iwai T, Shimizu T, Yamada T, et al.	Devascularization for peristomal varices: A video vignette	Asian J Surg	46(10)	4556-4557	2023
吉田 寛、清水 哲也、川野 陽一、他	【研修医・専攻医サバイバルブック】IV肝胆膵 脾摘術：開腹手術	臨床外科	78(11)	260-262	2023
Shimizu T, Yoshida H, Taniai N, et al.	Clinical features of extrahepatic portal vein obstruction: Myeloproliferative neoplasms eliminate hypersplenic hematologic changes in extrahepatic portal vein obstruction.	Intractable & Rare Disease Research	13(1)	63-68	2024
川野 陽一、清水 哲也、上田 純志、他	当科でのデンバーシャント挿入法	日本門脈圧亢進症学会雑誌	29(4)	251-255	2023

Kawai H, Osawa Y, Tsunoda T, et al.	Peripheral-dominant liver fibrosis and tumor distribution in a mouse model of congestive hepatopathy.	Hepatol Res	53(4)	370-376	2023
Ueno M, Takabatake H, Kayahara T, et al.	Long-term outcomes of drug-induced autoimmune-like hepatitis after pulse steroid therapy.	Hepatol Res	53(11)	1073-1083	2023
Yamamoto S, Inui K, Katano Y, et al.	Primary sclerosing cholangitis with partial steroid responsiveness: a case report	Fujita Med J	9(2)	154-159	2023
Ueno M, Takabatake H, Itakura J, et al.	Corticosteroid-refractory autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review.	Clin J Gastroenterol	16(4)	554-558	2023
Kuno M, Sawa N, Mizuno H, et al.	Immunoglobulin G4-related Hepatopathy after COVID-19 Vaccination.	Intern Med	62(14)	2139-2143	2023
能登原 憲司	【IgG4関連疾患と鑑別疾患】 消化器病変	病理と臨床	42(2)	140-146	2024
能登原 憲司	【胆膵疾患診療～病理医との対話～】胆道疾患 胆管生検の有用性と限界, 臨床医に求めること	胆と膵	44(8)	733-740	2023

班 員 名 簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	田中 篤	帝京大学医学部内科学講座	教授
研究分担者	阿部 雅則	愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内分泌・代謝内科学	准教授
	伊佐山 浩通	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学	教授
	井戸 章雄	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	教授
	梅村 武司	信州大学医学部内科学第二教室（消化器内科）	教授
	大平 弘正	福島県立医科大学医学部消化器内科学講座	主任教授
	大藤 さとこ	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准教授
	小森 敦正	国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター	難治性疾患 研究部長
	仁尾 正記	東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野	客員教授
	長谷川 潔	東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	教授
	波多野 悦朗	京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科	教授
	原田 憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学	教授
	古市 好宏	東京女子医科大学附属足立医療センター	准教授
持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	教授	
研究協力者	赤星 朋比古	九州大学災害・救急医学	准教授
	赤松 延久	東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	講師
	浅岡 良成	帝京大学医学部内科学講座	准教授
	安部 隆三	大分大学医学部救急医学講座	教授
	荒瀬 吉孝	東海大学医学部内科学系消化器内科学	講師
	有永 照子	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	准教授
	伊藤 孝司	京都大学医学部附属病院肝胆膵移植外科	助教
	乾 あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	部長

井上 和明	国際医療福祉大学成田病院消化器内科	教授
岩切 泰子	Yale 大学医学部消化器科	教授
上田 佳秀	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	特命教授
梅津 守一郎	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	医長
江川 裕人	浜松ろうさい病院	院長
太田 正之	大分大学グローバル感染症研究センター	教授
小原 勝敏	福島県保健衛生協会内視鏡センター	センター長
加川 建弘	東海大学医学部内科学系消化器内科	主任教授
柿坂 啓介	岩手医科大学内科学講座消化器内科分野	講師
鹿毛 政義	久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門	客員教授
笠原 群生	国立成育医療研究センター臓器移植センター	病院長
加藤 直也	千葉大学大学院医学研究院消化器内科学	教授
川上 尚人	近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門	講師
川田 一仁	浜松医科大学内科学第二講座(肝臓内科)	病院講師
姜 貞憲	手稲溪仁会病院消化器病センター	医長
考藤 達哉	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター	研究センター長
菊池 健太郎	帝京大学医学部附属溝口病院第四内科	准教授
釘山 有希	国立病院機構長崎医療センター肝臓内科	常勤医師
草野 弘宣	小倉医療センター 臨床検査科	医長
國吉 幸男	浦添総合病院心臓血管外科	顧問
玄田 拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科	教授
小池 和彦	東京慈恵会医科大学附属第三病院消化器・肝臓内科	診療部長
小木曾 智美	東京女子医科大学消化器内科	講師
児玉 裕三	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	教授
五味 邦代	昭和大学藤が丘病院消化器内科	講師

近藤 泰輝	仙台厚生病院肝臓内科	科長
佐々木 英之	宮城県立こども病院外科	部長
佐野 勝廣	順天堂大学医学部放射線医学教室・放射線診断学講座	准教授
塩川 雅広	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座	助教
島谷 昌明	関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科	教授
清水 雅仁	岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学	教授
下田 慎治	関西医科大学消化器肝臓内科	診療教授
城下 智	国保依田窪病院内科	副院長
鈴木 光幸	順天堂大学医学部小児科学講座	准教授
鈴木 裕	杏林大学消化器一般外科	准教授
鈴木 義之	虎の門病院肝臓内科	特任部長
諏訪部 達也	虎の門病院分院腎センター内科	医長
瀬崎 ひとみ	虎の門病院肝臓内科	医長
十河 剛	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	副部長
高木 章乃夫	岡山大学肝・腎疾患連携推進講座	准教授
高橋 敦史	福島県立医科大学医学部消化器内科学講座	准教授
高橋 幸治	千葉大学医学部附属病院腫瘍内科・消化器内科	助教
高見 太郎	山口大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授
谷合 麻紀子	東京女子医科大学消化器内科	臨床教授
茶山 一彰	広島大学大学院医系科学研究科医療イノベーション共同研究講座	教授
常山 幸一	徳島大学大学院疾患病理学分野	教授
寺井 崇二	新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野	教授
内藤 格	名古屋市立大学医学部附属みどり市民病院消化器内科	教授
中井 陽介	東京大学医学部消化器内科	准教授
中村 稔	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御学系専	教授/客員

		攻肝臓病学講座/長崎医療センター臨床研究センター	研究員
中本 伸宏		慶應義塾大学医学部内科学（消化器）	准教授
中本 安成		福井大学消化器内科	教授
中山 伸朗		埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	准教授
能登原 憲司		倉敷中央病院病理診断科	主任部長
羽賀 博典		京都大学医学部附属病院 病理診断科	教授
橋爪 誠		北九州古賀病院	病院長
日高 央		北里大学医学部消化器内科	診療教授
廣原 淳子		関西医科大学内科学第三講座	准教授
藤澤 聡郎		順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学	准教授
藤澤 知雄		済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	顧問
古川 祥子		特定非営利活動法人東京肝臓友の会	PBC・AIH・PSC 部会担当
星野 純一		東京女子医科大学腎臓内科	教授
本多 彰		東京医科大学茨城医療センター消化器内科	教授
水野 卓		埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	准教授
八木 真太郎		金沢大学肝胆膵・移植外科	教授
安田 諭		大垣市民病院消化器内科	医長
横山 圭二		福岡大学医学部消化器内科	講師
吉治 仁志		奈良県立医科大学消化器・代謝内科	教授
吉住 朋晴		九州大学消化器・総合外科	教授
吉田 寛		日本医科大学消化器外科	教授
吉田 正雄		杏林大学医学部 衛生学公衆衛生学教室	准教授

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」

令和5年度第一回総会プログラム

研究代表者：田中 篤
(帝京大学医学部内科学講座 教授)

期日：令和5年5月20日(土) 13:00～15:50

オンライン会議(Zoom)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」

事務局: 帝京大学医学部内科学講座 畔野 カヨノ

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

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

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

開 会	13:00
1. 開会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)	13:00~13:10
2. 厚生労働省健康局難病対策課 ご挨拶	13:10~13:15
3. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶	13:15~13:20
4. 各分科会からの発表	13:20~15:40
(1) 急性肝不全分科会 (20分)	13:20~13:40
分科会からの研究計画 持田 智 (埼玉医科大学)	
(2) 自己免疫性肝炎分科会 (20分)	13:40~14:00
分科会からの研究計画 大平 弘正 (福島県立医科大学)	
AIH レジストリの稼働 高橋 敦史 (福島県立医科大学)	
(3) 原発性胆汁性胆管炎分科会 (20分)	14:00~14:20
分科会からの研究計画 小森 敦正 (長崎医療センター)	
— 休憩 (14 : 20~14 : 30) —	
(4) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (20分)	14:30~14:50
分科会からの研究計画 伊佐山 浩通 (順天堂大学)	
(5) 門脈血行異常症分科会 (20分)	14:50~15:10
分科会からの研究計画 古市 好宏 (東京女子医科大学)	
門脈血行異常症の疫学研究 大藤 さとこ (大阪公立大学)	
小児領域における門脈血行異常症ガイドラインについて 佐々木 英之 (東北大学)	
(6) 肝移植分科会 (20分)	15:10~15:30
分科会からの研究計画 長谷川 潔 (東京大学)	
(7) 多発性肝嚢胞の調査研究 (10分) 加川 建弘 (東海大学)	15:30~15:40
5. 国立保健医療科学院 武村 真治先生 講評	15:40~15:45
6. 閉会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)	15:45~15:50
閉 会	15:50

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」

令和5年度第二回総会プログラム

研究代表者：田中 篤
(帝京大学医学部内科学講座 教授)

期日：令和6年1月6日(土) 10:00～16:35

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

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」

事務局：帝京大学医学部内科学講座

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

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

E-mail：k-unno@med.teikyo-u.ac.jp

<会場のご案内>

TKP 品川カンファレンスセンター

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

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



開 会

10:00

1. 各分科会での研究討議

10:00~12:00

ルーム 7D：急性肝不全分科会（座長：持田 智）

1) 分科会からの報告

持田 智（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）

2) 間葉系幹細胞製剤による ALF/ACLF 治療開発

高見 太郎（山口大学大学院医学系研究科消化器内科学）

3) ACLF に対する老化細胞除去剤の効果機序解析

寺井 崇二（新潟大学消化器内科）

4) 急性肝障害/急性肝不全症例における Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) 発現が予後に与える影響

井戸 章雄（鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学）

5) 血漿交換の適応を再考する

井上 和明（国際医療福祉大学成田病院消化器内科）

ルーム 9EF：自己免疫性肝炎分科会（座長：大平 弘正）

1) AIH 分科会全体報告

大平 弘正（福島県立医科大学消化器内科学講座）

2) SA-AIH 治療アルゴリズムの検討

中本 伸宏（慶應義塾大学医学部内科学）

3) PBC-AIH オーバーラップの診断指針・治療指針

有永 照子（久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門）

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズム

阿部 雅則（愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学）

5) AIH における肝硬変進展予測スコアの樹立とその検証

下田 慎治（関西医科大学消化器肝臓内科）

6) レジストリの運用とその活用

高橋 敦史（福島県立医科大学消化器内科学講座）

ルーム 7C：原発性胆汁性胆管炎分科会（座長：小森 敦正）

1) PBC 全国調査 INDICE 進捗について

廣原 淳子（関西医科大学内科学第三講座）

2) 抗ミトコンドリア抗体陰性原発性胆汁性胆管炎に対する、QUANTA Lite gp210 ELISA および QUANTA Lite sp100 ELISA の診断特性：多施設共同検証試験

小森 敦正（長崎医療センター臨床研究センター）

3) 原発性胆汁性胆管炎の合併症発症予測には組織学的病期 UDCA 治療効果のどちらがより重要か？

吉治 仁志（奈良県立医科大学消化器・代謝内科）

4) PBC-AIH オーバーラップ 診療ステートメント

釘山 有希 (長崎医療センター肝臓内科)

5) 全体討論

小森 敦正 (長崎医療センター臨床研究センター)

ルーム 9C : 門脈血行異常症分科会 (座長 : 古市 好宏)

1) 門脈血行異常症の疫学調査

大藤 さとこ (大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

2) 小児の門脈血行異常症ガイドライン

佐々木 英之 (宮城県立こども病院外科)

3) FALD の病態解析

考藤 達哉 (国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター)

4) 門脈血行異常症ガイドライン再改訂における CQ と英文化

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)

— 昼食・休憩 (12:00~12:50) —

2. 研究分担者会議 (昼食時) : ルーム 7E 12:10~12:40

3. 全体会 : ホール 7AB 12:50~16:35

1 : 開会の挨拶 (研究代表者 田中 篤) 12:50~12:55

2 : 国立保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶 12:55~13:00

3 : リアルワールドデータ活用および成人移行支援
(研究代表者 田中 篤) 13:00~13:10

4 : 各分科会からの発表 13:10~16:25

(1) 急性肝不全分科会 (座長 : 持田 智) 13:10~13:40

1) 分科会からの報告

持田 智 (埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)

2) ACLF に対する老化細胞除去剤の効果機序解析

寺井 崇二 (新潟大学消化器内科)

3) 急性肝障害/急性肝不全症例における Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) 発現が予後に与える影響

井戸 章雄 (鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学)

(2) 自己免疫性肝炎分科会 (座長 : 大平 弘正) 13:40~14:15

1) AIH 分科会全体報告

大平 弘正 (福島県立医科大学消化器内科学講座)

2) SA-AIH 治療アルゴリズムの検討

中本 伸宏 (慶應義塾大学医学部内科学)

- 3) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズム
阿部 雅則 (愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学)
- 4) AIH における肝硬変進展予測スコアの樹立とその検証
下田 慎治 (関西医科大学消化器肝臓内科)
- 5) レジストリの運用とその活用
高橋 敦史 (福島県立医科大学消化器内科学講座)

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

1) PBC 分科会の報告

小森 敦正 (長崎医療センター臨床研究センター)

— 休憩 (14:40~14:55) —

(4) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会 (座長: 伊佐山 浩通) 14:55~15:20

1) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会~研究計画~

伊佐山 浩通 (順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学)

2) irAE 胆管炎 全国調査中間報告

塩川 雅広 (京都大学消化器内科)

児玉 裕三 (神戸大学消化器内科)

(5) 門脈血行異常症分科会 (座長: 古市 好宏) 15:20~15:50

1) 門脈血行異常症分科会全体報告、ガイドライン再改訂と英文化

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)

2) 門脈血行異常症の疫学調査

大藤 さとこ (大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

3) 小児の門脈血行異常症ガイドライン

佐々木 英之 (宮城県立こども病院外科)

(6) 肝移植分科会 (座長: 長谷川 潔) 15:50~16:15

1) 肝移植分科会報告

長谷川 潔 (東京大学肝胆膵外科)

2) PSC 患者における自己抗体

上田 佳秀 (神戸大学消化器内科)

(7) 多発性肝嚢胞の進捗について 16:15~16:25

加川 建弘 (東海大学医学部内科学系消化器内科)

5 : 国立保健医療科学院 武村 真治先生 講評	16:25~16:30
6 : 閉会の挨拶 (研究代表者 田中 篤)	16:30~16:35
閉 会	16:35

令和 6年 2月 20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 冲永 佳史

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 田中 篤 ・ タナカ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学医学系研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年2月21日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 客員教授
(氏名・フリガナ) 仁尾 正記 (ニオ マサキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 6年 2月 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 竹内 勤

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部消化器内科・肝臓内科 / 教授
(氏名・フリガナ) 持田 智 / モチダ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 佐野 輝

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授

(氏名・フリガナ) 井戸 章雄・イド アキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 竹之下 誠一

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・主任教授(氏名・フリガナ) 大平 弘正・オオヒラ ヒロマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 高山 隼人

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究センター 難治性疾患研究部長
(氏名・フリガナ) 小森 敦正 コモリ アツマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 伊佐 正

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 波多野 悦朗 ・ ハタノ エツロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健研究域医学系・教授

(氏名・フリガナ) 原田 憲一・ハラダ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 代田 浩之

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・肝道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 伊佐山 浩通・イサヤマ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・教授
(氏名・フリガナ) 長谷川 潔・ハセガワ キヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人愛媛大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 羽藤 直人

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 阿部 雅則・アベ マサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛媛大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中村 宗一郎

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究院医学系・教授

(氏名・フリガナ) 梅村 武司・ウメムラ タケジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学 信州大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 古市 好宏・フルイチ ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 福島 伸一

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 准教授

(氏名・フリガナ) 大藤さとこ・オオフジサトコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪市立大学(現:大阪公立大学) 大学院医学研究科倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪市立大学(現:大阪公立大学) 大学院医学研究科倫理委員会	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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