

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

門脈血行異常症に関する調査研究

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

研究要旨：本研究は、稀少疾患である門脈血行異常症（バッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症）の診断と治療のガイドラインを作成し、3疾患の患者の予後とQOLの改善を目的とする。

平成30年度に作成された門脈血行異常症診療ガイドラインは、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班のHPにも記載され、臨床医だけでなく広く一般の方々にも利用できるものとなった。現在、このガイドラインを元に診断・治療した症例を登録し、定点モニタリング、門脈血行異常症患者のデータベース化(EDC化)の作業を継続している。このような疫学研究を通して、今年度も門脈血行異常症の臨床疫学特性が明らかにされた。疫学調査の課題であった登録数の増加と蓄積は、諸研究機関の協力により、協力医療機関の数が拡大した。今後登録数の増加が見込まれ、精度の高い疫学研究が期待される。

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

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

A. 研究目的

本研究は、稀少疾患であるバッドキアリ症候群(BCS)、特発性門脈圧亢進症(IPH)、肝外門脈閉塞症(EHO)の診断と治療のガイドラインを作成し、3疾患の患者の予後とQOLの改善を目的とする。従来、

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

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

B. 研究方法

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

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

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

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

（倫理面への配慮）

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

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

C. 研究結果

1. 門脈血行異常症のレジストリと定点モニタリング調査の進捗状況

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

2. 門脈血行異常症に関する全国疫学研究

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

（63%）、年齢は 28～68 歳（中央値 47

歳）、喫煙者 4 人（24%）、飲酒者 5 人

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

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

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

3. 小児期発症の門脈血行異常症の実態調査

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

に加えた FALD である。これらの疾患は成人と比して、更に希少であり、その実態は明らかにされていない。患者の実態調査を行うには、小児の肝疾患に関連する諸学会や研究会の協力が必須の要件となる。小児の門脈血行異常症については、小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究（班長：仁尾正記）ならびに日本小児脾臓・門脈研究会本研究会（代表世話人：仁尾正記）の協力が得られた。具体的には、特定大規模施設における門脈血行異常症の記述疫学に関する研究（定点モニタリング）への参加を呼びかけたところ、新たに 12 施設の参加意思表示施設を把握できた。

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

4. 門脈血行異常症のエキスパートを紹介するシステムの構築

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

D. 考察

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

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

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

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

E. 結論

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

待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Zen Y., Kondou H., Nakazawa A., Tanikawa K., Hasegawa Y., Bessho K., Imagawa K., Ishige T., Inui A., Suzuki M., Kasahara M., Yamamoto K., Yoshioka T., Kage M., Hayashi H. Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency. *Hepatol Res*, 50, 6, 754-762, 2020.
2. Oeda S., Takahashi H., Imajo K., Seko Y., Ogawa Y., Moriguchi M., Yoneda M., Anzai K., Aishima S., Kage M., Itoh Y., Nakajima A., Eguchi Y. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan((R)) M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol*, 55, 4, 428-440, 2020.
3. Oeda S., Takahashi H., Imajo K., Seko Y., Kobayashi T., Ogawa Y., Moriguchi M., Yoneda M., Anzai K., Irie H., Sueoka E., Aishima S., Kage M., Itoh Y., Eguchi Y., Nakajima A. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST score to identify non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Comparison between M and XL probes. *Hepatol Res*, 50, 7, 831-839, 2020.
4. Fukushima M., Miyaaki H., Sasaki R., Haraguchi M., Miuma S., Ishimaru H.,

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

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし