

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

門脈血行異常症に関する疫学研究

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

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

定点モニタリング調査は、協力医療機関（20 施設）で 2016 年以降に初めて門脈血行異常症と診断された患者を対象として、診断時の臨床情報および以降 2 年毎の患者の臨床情報を EDC システムで登録することを依頼している。2019 年に調査を開始し、2 年が経過した現時点での登録数は 48 人（IPH：18 人、EHO：6 人、BCS：24 人）である。2021 年以降は協力医療機関を 34 施設に拡大し、登録数の蓄積を進める。

FALD の全国疫学調査は、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD (Fontan 術後肝臓合併症) のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」との共同研究として、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための 全国疫学調査マニュアル 第 3 版」に従って実施する。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 月に調査を開始した。

共同研究者

清水 哲也（日本医科大学消化器外科）、魚住 祥二郎（昭和大学病院医学部内科学講座消化器内科学部門）、江口 晋（長崎大学大学院移植・消化器外科）、加賀谷 尚史（（独）国立病院機構金沢医療センター消化器内科）、瓦谷 英人（奈良県立医科大学附属病院消化器・内分泌代謝内科）、菅原 道子（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）、鷹取 元（金沢大学附属病院消化器内科）、中野 茂（済生会横浜市東部病院消化器内科）、馬場 俊之（昭和大学横浜市北部病院消化器センター）、松本 直樹（日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野）、和栗 暢生（新潟市民病院消化器内科）、福本 晃平（市立奈良病院消化器肝臓病センター・消化器内科）、山門 亨一郎、小林 薫（兵庫医科大学放射線医学教室）、松浦 知香（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）、山本 晃（大阪市立大学大学院医学研究科放射線診断学・IVR学）、元山 宏行、河田 則文（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学）、瀧本 康史（国際医療福祉大学医学部小児外科）、木下 義晶（新潟大学小児外科）、石井 信二、東舘 成希（久留米大学小児外科）、横井 暁子（兵庫県立こども病院）、八木 孝仁（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（熊本大学小児外科・移植外科）、鈴木 光幸（順天堂大学小児科）

A. 研究目的

1) 門脈血行異常症（IPH：特発性門脈圧亢進症、EHO：肝外門脈閉塞症、BCS：Budd-Chiari症候群）の臨床疫学特性を明らかにすることを目的として、当該疾患患者が集積する特定

大規模施設（班員の所属施設および日本門脈圧亢進症学会・評議員の所属施設）を「定点」として、門脈血行異常症の新患例を継続的に登録し、登録患者の臨床情報を2年毎に更新して登録するシステム（定点モニタリング調査）を実施する。

2) Fontan術後肝臓合併症（FALD）の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD（Fontan術後肝臓合併症）のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」との共同研究として、Fontan術後患者に関する全国疫学調査を実施する。

B. 研究方法

1) 協力医療機関20施設において、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、Viedoc4を通じたEDCシステムにより、以下の情報を入力して、患者情報の登録を行う。
登録時の入力項目：診断名、性別、生年月、発症日、診断日、身長、体重、家族歴、飲酒、喫煙、輸血・手術・既往歴、確定診断時の症状、各種検査所見（血液・上部消化管内視鏡・画像所見）、重症度、治療内容など

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

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

（倫理面への配慮）

本研究で収集した情報は、研究成果を報告するまでの間、個人情報漏洩、盗難、紛失が起これないよう研究責任者、実施分担者の所属施設において厳重に保管する。また、解析の際には情報を総て数値に置き換え、個人

が特定できないようにする。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施する。また対象者には、不利益を蒙ることなく協力を拒否できる機会を保障する。本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：3774）。また、協力医療機関においても必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

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

一次調査の調査内容は、2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間に、調査対象診療科で診療を受けた Fontan 術後の患者数および性別である。これらの情報を用いて、年間受療患者数を推計する。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、人数分の調査個人票を送付し、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集する。調査内容は、患者基本情報（性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数）、Fontan 術（施行年月、施行した医療機関、原因病名、家系内発症、Glenn 手術、

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

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

C. 研究結果

1) 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。2021 年 1 月 19 日時点までに合計 48 人（IPH: 18 人、EH0: 6 人、BCS: 24 人）の患者が登録された。

BCS 患者 24 人の臨床疫学特性を検討したところ、男性は 15 人 (63%)、年齢は 28~68 歳 (中央値 47 歳)、家庭内同病者あり 0 人、喫煙者 4 人 (24%)、飲酒者 5 人 (31%)、手術歴あり 4 人 (25%)、確定診断時の症状として、腹水 3 人 (13%)、浮腫 3 人 (13%)、胸腹壁静脈怒張 2 人 (8%)、黄疸 3 人 (13%)、肝機能異常 8 人 (33%)、腹痛 3 人 (13%) に認めた。内視鏡所見として、食道静脈瘤を 12 人 (75%)、胃静脈瘤を 2 人 (13%) に認めたが、異所性静脈瘤を認めたものはいなかった。閉塞・狭窄部の治療は、13 人 (76%) に施行されており、8 人がバルーンカテーテルによる拡張術、1 人はステント留置、1 人が閉塞部穿孔術、3 人が直視下修復術、1 人が大静脈シャント術、1 人が肝移植を受けていた。

2) 11, 163 科から 3, 558 科 (31.7%) を抽出し、2021 年 3 月に一次調査を開始した。

D. 考察

1) 2019 年 1 月より、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設 20 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。登録開始から約 2 年が経過し、少しずつ登録患者は増えているものの、稀少疾患という特性のために、このままのペースでは登録数の蓄積にかなりの時間を要することが考えられた。また、対象施設に小児科・小児外科を含んでいなかったが、当該疾患の臨床疫学特性を網羅的に把握するためには小児患者の登録も必要であると考えられた。そこで、日本小児脾臓・門脈研究会および「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 (研究代表者：仁尾正記)」の協力のもと、関連施設に協力依頼を行い、12 施設から承諾を得た。

2021 年より登録施設を 34 施設に拡大し、登録数の蓄積に向けた活動を積極的に進める。登録数が順調に蓄積していけば、本調査は将来的に門脈血行異常症の実態をあらわす貴重なデータベースとなることが期待される。また、その際には、疾患重症化 (手術や死亡など) の規定因子を検討することも可能となろう。

2) 2021 年 3 月より、全国の医療機関を対象に Fontan 術後患者を対象とした全国疫学調査を開始した。Fontan 手術は複雑心奇形 (単心室等) に対して実施されるが、施行後 5~10 年の経過で、うっ血肝から肝硬変に進展し、中には肝臓がんを発症する症例がある。このような Fontan 術後の肝臓合併症 (FALD、Fontan associated liver disease) は、循環器外科と消化器肝臓内科との狭間に存在するため、肝臓精査が遅れ、肝硬変・肝臓がんへ進展した状態で発見されることもある。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。

なお、本研究で使用している方法は、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版」に沿ったものであり、研究精度が高く確立された研究方法である。

E. 結論

1) 門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングするため、20 施設の協力のもと、2018 年度より定点モニタリング調査を実施中である。2021 年以降はさらに 14 施設（うち小児科・小児外科 12 施設）からの協力を得て、登録数の蓄積を着実に進めていく。

2) 全国の医療機関を対象に、Fontan 術後患者を対象とした全国疫学調査を実施中である。この全国疫学調査は、確立した研究手法のもとで行なっており、FALD の有病者数を推定し、臨床疫学特性についての実態を把握する上で、確度の高い結果が得られることが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし