

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（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、（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、および難病講演会への講師派遣を行った。

研究分担者：

鹿毛 政義

久留米大学先端癌治療研究センター・分子
標的部門

仁尾 正記

東北大学大学院医学系研究科小児外科学
分野

江川 裕人

東京女子医科大学消化器・一般外科

井戸 章雄

鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消
化器疾患・生活習慣病学

持田 智

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

大平 弘正

福島県立医科大学消化器内科学講座

小森敦正

独立行政法人国立病院機構長崎医療セン
ター臨床研究センター

原田 憲一

金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理
学

伊佐山浩通

順天堂大学大学院医学研究科消化器内科
学

長谷川 潔

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工
臓器・移植外科

大藤さとし

大阪市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。本研究では以下の5つの課題について調査研究を行い、ガイドラインの改訂に反映させる。

1) AIH レジストリの構築

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化（鈴木義之、中本伸宏、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定(有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄)

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査(阿部雅則、城下 智、高橋敦史、原田憲一、常山幸一)

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の実態調査(高橋敦史、大平弘正、田中篤)

(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 の診療指針・重症度判定基準・診療ガイドラインの作成を行っている。2017 追補版ガイドライン改定へとつながる、a. PBC 全国実態調査(疾患レジストリ)の二次解析と b. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンスの構築を目的として、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) 自己免疫性肝炎(AIH)とのオーバーラップ、ならびに肝炎型 PBC の臨床像に対する横断的調査研究(小森敦正、釘山有希)

2) 原発性胆汁性胆管炎の予後評価に関する研究(梅村武司、山下裕騎)

3) 原発性胆汁性胆管炎診療における非侵襲的肝線維化マーカーおよび肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究(梅村武司、城下智)

4) 原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの合併症予測能に関する研究(吉治仁志、浪崎正)

5) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討:ゾレドロン酸との無作為化比較試験(Delta Study)(荒瀬吉孝)

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

1) 硬化性胆管炎:①原発性硬化性胆管炎レジストリの成人及び小児例の登録を充実させ、実態を把握する。登録された症例を基にした付随研究により病態を明らかにして今

後の治療法開発につなげていくことも目的とする。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象(irAE)としての硬化性胆管炎が増加してきているが、症例数や臨床像などの実態が明らかとはなっていないので、全国調査を実施して実態を把握する。将来的には臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていくことを目的とする。③PSC の診断基準改訂する④PSC ガイドラインを改訂する。

2) 肝内結石症:①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の短期、長期成績を明らかにする。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態を把握する。

(4) 門脈血行異常症分科会

本研究は、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。

(5) 劇症肝炎分科会

劇症肝炎分科会は、2011年に発表した「急性肝不全の診断基準」に準拠して、「急性肝不全およびLOHFの全国調査」を平成23年以降実施している。また、2018年に発表した「ACLFの診断基準(案)」に準拠して、「ACLFとその類縁病態の全国調査」を平成30年度以降実施している。令和2年度は2019年に発症したこれら疾患を集計し、わが国における急性肝不全の実態を検討した。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) その他

これらの研究結果を広く医師・一般に周知し、難治性の肝・胆道疾患の理解や予後の改善に寄与する。

B. 研究方法およびC. 研究結果

(1) 自己免疫性肝炎分科会

研究方法：

1) AIH レジストリの構築

これまで数年ごとに全国調査を行ってきたが、小児、重症化例も含めて疾患レジストリを構築し、重症例、非典型例等の診断指針、治療指針の策定に役立てる。令和3年度に症例登録を開始し、500例の登録を目指す。

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化：疾患レジストリおよび劇症肝炎分科会との共同研究により調査データを解析し、診断、治療法の標準化を目指す。

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

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査：急性肝炎期 AIH との鑑別も含め、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害例を集積し、臨床像と組織学的特徴を明らかとする。

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の実態調査：厚労省難治性疾患政策研究事業の「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究」班との共同研究として症例集積を行い、わが国におけ

る実態を明らかにする。

調査対象は①IgG4-SC データベースからの抽出(1097 例中肝生検施行 61 例)、②IgG4-SC 疫学調査からの抽出(1180 施設から 65 例)とする。

なお、IgG4 関連 AIH の診断基準は、以下のものを用いる。

IgG4 関連自己免疫性肝炎診断基準 (案)

(1) 血清 IgG4 値が 135mg/dL 以上

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

(3) 帯状あるいは架橋性壊死を伴う慢性肝炎

(4) 同時性ないし異時性の他臓器 IgG4 関連疾患の合併

確診：(1) + (2) + (3) + (4)

準確診：(1) + (2) + (3)

疑診：(1) ~ (4) のうち 2 項目

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

研究結果：

1) AIH レジストリの構築

今年度は調査項目を検討し、次年度からの登録準備を行った。

2) 重症・急性肝不全 AIH

劇症肝炎分科会との協議にて、レジストリ構築までは、これまでの調査データを用いた解析を行なうことを確認した。

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の解析
AIH 全国調査からの症例集積では、835 例中 131 例 (15.7%) が①抗ミトコンドリア抗体陽性 ②ALP 値 > 2 ULN あるいはγGTP 値 > 5 ULN ③組織学的な胆管病変、①-③のうち 2 項目を満たしていた。これら症例を今後解析予定である。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害

の実態調査

これまで32例が集積され、起因薬剤としてはニボルマブが21例と多く、重症度ではGrade3が10例、Grade4が4例であった。今度、組織評価も含め解析を進める予定である。

5) IgG4関連AIHおよびIgG4関連hepatopathyの実態調査

現在、2次調査を実施し症例集積中である。

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会

研究方法：

以上の研究のうち、1~4はいずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究、5は介入を伴う前向き研究である。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(疾患レジストリを用いた研究(1,2)においては各施設へ調査票を送付し回収解析したのち)結果を解析した。単施設の研究(3,4)では自施設の診療記録を参照し必要なデータを取得・解析した。5は多施設共同前向き研究である。

(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) 自己免疫性肝炎(AIH)とのオーバーラップ、ならびに肝炎型PBCの臨床像に対する横断的調査研究(小森敦正、釘山有希)

2015年に実施した第16回PBC全国調査(解析症例:血液検査に欠損値のない1281例)を対象として、診断時の肝胆道系酵素異常のパターン、および副腎皮質ステロイド(PSL)使用に関わる因子を明らかにすることを目的とした。診断時ALTが2x正常上限(ULN)く、ならびに5xULNくを呈した症例は、それぞれ全体の37.5%、10.1%であった。PSL使用例は88例(6.9%)であり、診断時のASTおよびALT値は非使用群に比べ有意に高値であった

(AST:70.0 IU/L vs 43.0 IU/L, ALT: 61.0 IU/L vs 43.0 IU/L, 共に $p < 0.001$)。PSL使用に寄与する因子として(多変量重回帰分析)、年齢(51歳未満, $p < 0.001$)、顕性黄疸($p = 0.008$)、AST (≥ 68 IU/mL, $p = 0.002$)、ALT高値 (≥ 112 IU/mL, $p = 0.036$)、Alb (3.97 g/dl 未満 $p = 0.025$)が抽出された。疾患レジストリを用いた、肝炎型PBCの頻度およびPSL使用に関する経時変遷の解析は、AIHとのオーバーラップ症例に対する臨床指針策定に有用であることが示唆された。

2) 原発性胆汁性胆管炎の予後評価に関する研究(梅村武司、山下裕騎)

汎用生化学検査(ALB, T-Bil)を用いた肝予備能評価法である初診時ALBI scoreを用いてPBCの肝予後予測が可能か、第16回PBC全国実態調査までに集積された登録症例の肝疾患予後をエンドポイントとした後ろ向き調査研究を開始した。

3) 原発性胆汁性胆管炎診療における非侵襲的肝線維化マーカーおよび肝硬度測定 of 臨床的有用性に関する研究(梅村武司、城下智) 肝硬度(FibroScan)と血清肝線維化マーカー(M2BPGi)が、PBCの病理病期診断(中沼分類)の代替検査として有用かを明らかにすることを目的とした。信州大学付属病院にて診断されたUDCA等の治療未介入なPBC患者74例(女性:84%、年齢中央値:64歳、組織学的診断例:69例、臨床的肝硬変進展例:5例)を対象とし、FibroScanによる肝硬度(LSM)および血清M2BPGiと病理病期診断(中沼stage)の相関を検討した。中沼stageとLSM間に($r = 0.501$, $P < 0.001$)、さらにLSMとM2BPGi間に($r = 0.606$, $P < 0.001$)相関を認めた。中沼stage ≥ 3 の診断において、 $LSM \geq 7.0$ kPaかつ $M2BPGi \geq 1.00$ COIをcut-offとした場合、感度/特異度/正確度は、0.58/0.82/0.74であり、LSMとM2BPGiの組み合わせはPBC患者の非侵襲的病期診断法として有用で

あった。

4) 原発性胆汁性胆管炎における腸管透過性マーカーの合併症予測能に関する研究(吉治仁志、浪崎正)

PBCにおいて、病態と腸肝軸との関連が注目されている。今回、PBCにおいて腸管透過性マーカーである血清可溶性 CD163 (sCD163) が症候化予測因子になり得るかを検討した。1991年1月から2019年6月に奈良医大消化器・代謝内科を受診したPBC患者325例のうちウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与前に血清 sCD163 が測定可能であった77例を対象とし、掻痒感、食道静脈瘤、黄疸などの合併症発症と血清 sCD163 値を含めた臨床病理学的因子との関係について検討を行った。77例の診断時平均年齢は 63.5 ± 9.8 歳、男性11例、女性66例であり、組織学的病期は、中沼 stage で 1/2/3/4: 6/28/40/3 例と分布しており、16例で合併症が発症した。合併症発症群では非発症群に比べ、sCD163 値 (31.4 ± 26.5 ng/mL vs 18.5 ± 13.5 ng/mL) は有意に高値であった。ROC 解析で合併症発症に対する sCD163 の Cut off 値は 30.9 ng/mL (AUROC 0.64、感度 43.8%、特異度 86.9%) であり、コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、血清 sCD163 値のみが合併症発症に関連する因子として抽出された [リスク比 3.60 (1.31 - 9.91)、 $P < 0.05$]。血清 sCD163 による治療前腸管透過性の評価は、PBC 合併症の発症予測に有用である可能性が示唆された。

5) 原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討: ゴレドロン酸との無作為化比較試験 (DELTA Study) (荒瀬吉孝)

PBC 合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目的として、原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対するデノスマブ治療の有効性と安全性を、ゴレドロン酸との無作為化比較試験に

よって2018年4月より検証中である。2021年3月で登録を終了し(50例)、12ヶ月後の骨密度変化率(腰椎L1-L4および大腿骨近位部)で、ゴレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証する。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

研究方法:

研究目的に応じた Working group (WG) を作成し、それぞれの WG で研究を推進する。

硬化性胆管炎: ①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG。レジストリへの成人及び小児例の登録を進める。胆道学会や小児例を診療している施設へ呼びかけを行う。レジストリ情報を基に全国調査を今後予定しているので、時期を決定して症例を解析する。また、病態把握のための付随研究を行うが、レジストリに関する WG で登録施設の把握、増加に向けての努力と付随研究のアイデアを議論し、研究を進める。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての硬化性胆管炎研究 WG。irAE 硬化性胆管炎の実態調査を計画し、臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていく。次年度は倫理委員会の承認を得て調査開始が目標である。調査する施設を決定し、一次調査、二次調査を行い、症例を登録する。③PSC の診断基準改訂 WG、④PSC ガイドライン改訂 WG。③、④に関しては来年度の改訂を目指しており、今年度中に改定に向けての会議を招集し、担当者を決める。

肝内結石症 WG では、①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の短期、長期成績を明らかにすることために、前回2017年に行った全国調査で登録された175例について解析を行う。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態調査を行い、臨床像を明らかとして今後の治療や経過観察の方法などの方針を検討する。

(倫理面への配慮)

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

研究結果：

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG。レジストリにこれまでの全国調査で収集した 300 例超のデータを移行し、各施設での倫理委員会承認作業を進めている段階である。また、小児例を今回は収集する予定であり、小児 PSC の診療を行っている施設へ協力依頼を行っている。また、WG で現在研究のアイデアを募集している最中であり、収集データの有効な利用に向けて準備を整えている。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての硬化性胆管炎研究 WG。irAE 硬化性胆管炎の実態調査を計画し、臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていく。次年度は倫理委員会の承認を得て調査開始が目標である。③PSC の診断基準改訂 WG、④PSC ガイドライン改訂 WG。③、④に関しては来年度の改訂を目指しており、現在はまだ WG の編成を行ったのみである。肝内結石症では、計画書を作成中であり、今後倫理審査を経て研究を開始する予定である。

(4) 門脈血行異常症分科会

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)

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、EHO：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、

EHO、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 施設の参加意思表明施設を把握できた。

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(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。

(5) 劇症肝炎分科会

研究方法・結果:

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

2019 年に発症例の全国調査を実施し、急性肝不全 227 例(非昏睡型 133 例, 急性型 54 例, 亜急性型 40 例) と LOHF 5 例が登録され、肝炎症例は 189 例(非昏睡型 113 例, 劇症肝炎急性型 36 例, 亜急性型 37 例, LOHF 3 例) で、前年までより非昏睡型が少なかった。肝炎以外の症例が 43 例(非昏睡型 20 例, 急性型 18 例, 亜急性型 3 例, LOHF 2 例) であった。2019 年の症例も 2010~2018 年の症例と同様に、2009 年までの肝炎症例に比較すると、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと内科治療による救命率が低率であった。肝炎以外の症例はどの病型も肝炎症例より予後不良で、免疫

抑制・化学療法による再活性化例は、HBs 抗原陽性が3例、既往感染が2例で、リツキシマブを含む化学療法が誘因の症例はなかったが、既往感染例でオビヌツウマブによる症例が登録された。合併症の頻度、内科的治療に関しては。2018年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が2例(1.8%)、急性型が7例(19.4%)、亜急性型が10例(27.0%)、LOHFが1例(33.3%)で、肝炎以外の症例は5例(11.6%)で行われていた。

2) WG-1 研究報告(持田研究分担者, 中山研究協力者)

2019年に発症した ACLF とその類縁病態の症例の全国調査を実施した。同診断基準では INR 1.5 以上かつ総ビリルビン濃度 5.0 mg/dL 以上を肝不全の基準としているが、この何れかを満たす症例(拡大例)も別途集計した。また、急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが明確でない症例(疑診例)も集計した。その結果、確診 53 例、拡大 54 例、疑診 23 例、拡大疑診 11 例の計 141 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が確診例は 54.7%、拡大例は 44.4%、疑診例は 65.2%、拡大疑診例は 90.0%であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が確診例は 35.8%、拡大例は 60.9%で最も多かったが、拡大例は 18.5%、拡大疑診例は 27.3%と少なく、前者は感染症が 25.9%、後者は消化管出血が 45.4%で最も多かった。内科的治療によって救命されたのは、確診例 36.9%、疑診例 64.8%、拡大例 43.5%、拡大疑診例 72.7%であった。以上の成績は 2017~18 年の症例を対象とした前年の全国調査と同等であった。

3) WG-2 研究報告(坂井田研究協力者, 加藤研究協力者)

坂井田研究協力者は、2010~15年に発症した急性肝不全と LOHF 症例のうち肝移植を実施した 167 例を対象に、移植前の副腎皮質ステ

ロイド投与が予後に与える影響を検討した。投与によって肝移植後の死亡率は増悪しないうが、感染症の合併率が高くなる傾向があり、感染症合併例では発症から肝移植までの期間とステロイド投与から肝移植までの期間および昏睡出現から移植までの期間が長期であった。これらから 2 週程度の副腎皮質ステロイドの投与は、肝移植後の予後に影響しないことが明らかになった。

加藤研究協力者は、2010~15年に発症した急性肝不全と LOHF 症例のうち、自己免疫性である 144 例を対象に、感染症の実態と副腎皮質ステロイドの投与状況との関連で解析した。副腎皮質ステロイドは 97%で投与され、感染症は 26%で見られた。感染症は肝不全が高度の症例で見られ、感染症併発例の救命率は非併発例よりも低値であった。副腎皮質ステロイド開始から感染症発症までに期間は中央値が 18.5 日であった。従って、坂井田研究協力者の検討と同様に、2 週間程度の副腎皮質ステロイドの投与は、予後に影響を与えないことが示された。

4) WG-3 研究報告(井上研究協力者, 安部研究協力者)

井上研究協力者は WG で討議した on-line 血液透析濾過(HDF)の標準化に関して、構成員の意見をまとめて、これを日本肝臓学会の和文誌に発表した。

安部研究協力者は日本消化器病学会、日本肝臓学会の役員、評議員の所属施設および救急科専門医指定施設、救命救急センターを対象に、2018~20年に各施設で診療した昏睡型急性肝不全例に関して、人工肝補助療法の実施状況のアンケート調査を行う研究計画を発表した。

5) WG-4 研究報告(笠原研究協力者, 乾研究協力者, 長谷川研究協力者, 中山研究協力者) 2016年以降に発症した小児の急性肝不全の全国調査を、日本小児肝臓研究会、日本小児

救急医学会，日本小児栄養消化器肝臓学会，日本肝移植学会，日本小児外科学会を対象に実施している。2016~17年に発症した64例が登録され，その解析が開始されている。また，笠原研究協力者はわが国に最も症例数の多い国立成育医療研究センターでの治療成績を発表し，専門施設への紹介のタイミング，成因に精査も含めた急性管理法の構築が課題であることを示した。

6) 個別研究

井戸研究分担者は，HGFの臨床応用に向けた準備を行っている。その治療効果を向上させるために，急性肝不全の病態を明確にする必要があり，アセトアミノフェン誘導急性肝障害モデルマウスを用いて，その修復期における肝マクロファージの動態を解析した。

加藤研究分担者は，急性肝不全における細胞死の動態を解析するために，サイトカインなどの血中バイオマーカーを測定した。ネクロプトーシスのマーカーとしてはRIPK3の有効性を，TNF- α ，IL-6，IL-1 β ，HGF，cCK18，CK18などとの関連で報告した。また，自己免疫性急性肝不全の病態と肝組織像に関する新たな検討も開始した。

玄田研究協力者は，2007年3月から2017年3月までに脳死肝移植待機リストに登録された成人の急性肝不全264例を解析し，脳死肝移植の実施に寄与する因子は改正臓器移植法施行のみで，2010年以降の脳死移植施行率はそれ以前の4倍となっていることを示した。また，待機死亡に寄与する因子は年齢，昏睡度，INRであることも報告した。また，清水雅仁協力者は，肝移植適応評価のスコアリングシステムの再検討を行っている。

滝川研究協力者は，自己免疫性と薬物性の急性肝不全の鑑別することを目的に，それぞれ43例と30例の臨床像を解析し，簡易RUCAMとIAIHスコアが病初期におけるDILIとの鑑別診断に有用である可能性を報告した。ま

た，阿部研究協力者も，特に自己免疫性急性肝不全に関して，病診連携を構築する試みを進めている。

茶山研究協力者は，ヒト肝細胞キメラマウスを使用した急性肝不全モデルで，CTLA4-Igを投与することで，肝炎の抑制できることを明らかにした。6例のB型急性肝炎にCTLA4-Igを投与し，5例で改善がみられたことを報告した。

寺井研究協力者は，ACLFとその類縁病態である拡大例の臨床像を解析し，FIB-4はACLFの重症度スコアであるCLIF-Cスコアと関連し，4.22以上の症例ではACLFに移行する頻度が高いことを報告した。また，吉治研究協力者は，ACLFの病態をエンドトキシンとの関連で解析した。

(6) その他：

1) 研究班ホームページの運営

本研究班が研究対象としている疾患のうちAIH、PSC、PBC、バッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症の5疾患は指定難病であり、これら5疾患をふくめた各疾患についての研究成果や知識の一般、及び医療従事者への周知・普及を目的として立ち上げたホームページ (<http://www.hepatobiliary.jp>) において、一般向けに各疾患の分かりやすい解説や指定難病制度についての説明を記載し、加えて医療従事者向けの専門的な説明、一般向けの講演会の案内も掲載している。令和2年度は新型コロナウイルス感染症と肝胆道領域指定難病との関連について一般向けの平易な解説を掲載した。また、ここでは一般および医療従事者からの質問をメールで受け付けている。

2) 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2年

度は新型コロナウイルス感染症のため、現地へ講師を派遣することはなかったものの、オンラインによる講演会を2回、及び患者交流会への参加を1回行った。