

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（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。

目的達成には、主に疫学調査、ガイドラインの改定・作成、専門医紹介制度の構築に取り組んできた。昨年度からは、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の研究を開始している。

今年度は門脈血行異常症とFALDの疫学調査が進んだ。門脈血行異常症については、協力施設は47施設に大幅に拡大し、登録数が順調に増加した。門脈血行異常症の定点モニタリング調査では、現時点で登録数は合計127人（IPH：47人、EHO：29人、BCS：51人）である。また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実施した。一次調査からFALDの数は、2018年～2020年の3年間で28,300人と推定された。二次調査を行った結果、2022年3月時点で、147施設から、男性578人、女性498人の回答を得た。今後これらの集計解析を行い、わが国におけるFALDの推計患者数および臨床疫学特性を明らかにする。

今回はFALDについて病理学的検討を行い、その肝病理像の特徴を明らかにした。免疫組織化学的検討の結果、FALDの肝臓は高酸化ストレス状態であることが示唆された。またマウスうっ血肝モデルでは、肝うっ血の単独の要因により肝発癌が惹起される可能性が示された。今後FALDやバッドキアリ症候群などのうっ血肝の病態を酸化ストレスの視点からも解析する予定である。

ガイドラインの改定作業が継続して行われた。ガイドラインの英文化も進められ、完成に近い。今後の改定作業の基本方針とロードマップが確認された。

専門医紹介システムは門脈圧亢進症のエキスパートの医師を紹介するシステムであり、患者支援に繋がると考える。システム構築について継続した討議が行われ、具体案が提示された。今後日本門脈圧亢進症学会など諸学会・研究会と連携を図り、本事業を進めていく予定である。

A. 研究目的

本研究の目的は、門脈血行異常症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、すなわち疫学調査、ガイドラインの改定・作成、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、昨年度からは、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

疫学調査、ガイドラインの改定および専門医紹介システムの構築の方法や課題について記す。

1. 疫学調査

- 1) 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。
- 2) FALD の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」の班長の考藤達哉および研究分担者の大藤さところを中心となって、Fontan 術後患者に関する全国疫学調査を実施する。

2. ガイドラインの改定

- 1) 古市好宏が中心になって平成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の見直し作業の基本方針とロードマップの策定を行う。
- 2) 平成30年度作成のガイドラインの英文化作業を行う。

3. 門脈血行異常症のエキスパートを紹介する専門医紹介システムの構築

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 (門亢学会) の技術認定医や評議員は少ない。したがって患者や担当医師が専門医に容易に相談できない現状がある。この専門医紹介システムは、専門医に関する情報 (氏名や所属施設) を一般に提供し、門脈血行異常症の治療が得意な医師や施設を紹介する仕組みを検討する。

4. FALD の病態解析：肝の病理学的研究

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、さらにはうっ血性肝硬変に至り、肝細胞癌を合併することが報告されている。FALD は、BCS との病態や自然史の類似性は知られているが、その詳細は不明である。FALD の病態解析を目的に、国立国際医療研究センター国際研究開発費・重点研究班で収集された FALD 症例

21例の針肝生検肝の病理組織学的研究を行う。更に、マウスの部分下大静脈結索によるうっ血肝モデルを作成し、病理学的に検討する。

(倫理面への配慮)

本研究で収集した情報は、研究成果を報告するまでの間、個人情報漏洩、盗難、紛失が起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。

C. 研究結果

1. 疫学調査

1) 門脈血行異常症:2020年度までは48人の患者登録であったが、2021年度に協力医療機関を47施設に拡大した。その結果、2021年度末の登録数は合計127人(IPH:47人、EHO:29人、BCS:51人)と大幅に増加した。登録患者の検討結果、平均年齢はIPH:55.2歳、EHO:32.8歳、BCS:47.5歳、男性はIPH:34%、EHO:54%、BCS:63%を占めた。登録患者のうち、喫煙習慣ありは、IPH:6%、EHO:3%、BCS:12%、飲酒習慣ありは、IPH:19%、EHO:10%、BCS:20%であった。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。

確定診断時の内視鏡所見として、食道静脈瘤をIPH:62%、EHO:72%、BCS:63%に、胃静脈瘤はEHOで60%に認めた。

2) FALD:11,162科から3,557科(32%)を抽出し、2021年3月に一次調査を開始した。1,667科から返送(回収率47%)、うち「Fontan術後の患者あり」の回答は245施設で、患者数は男性3,460人、女性2,590人であった。一次調査の回答を元に推計したFontan術後の受療患者数は、2018年~2020年の3年間で28,300人であった。また、2020年の1年間に「Fontan術後の患者あり」と回答したのは230施設であり、報告患者数は男性2,350人、女性1,816人であった。この回答を元に推計したFontan術後の受療患者数は、2020年の1年間で15,600人であった。

2021年11月、一次調査で2020年の受療患者「あり」と回答した230施設に対して、二次調査を実施した。2022年3月時点で147施設から返送(回収率64%)、男性578人、女性498人の二次調査票を受領した。2022年度には、これらの集計解析を行い、わが国におけるFALDの推計患者数および臨床疫学特性を明らかにする。

2. ガイドラインの改定の進捗状況とロードマップ

平成30年度作成のガイドラインの改定作業の基本方針が検討され、次の点が確認された。

1) CQの再検討:当面は、クリニカルクエスションについて検討を行う。特に必要性の低いCQはあるかどうかの検証作

業を行う。

- 2) 調査結果の反映：2015年に実施した全国疫学調査の結果を反映させる。定点モニタリング調査のデータベース化（EDC化）を継続して行い、定点モニタリングの解析結果をガイドラインに反映し、内容を改定する。
 - 3) ガイドラインの英文化：平成30年度のガイドラインの英文化の作業については、日本語版の内容が膨大なため、内容をコンパクトに纏める作業を行っている。現在、全体の作業の約8割が達成されている。
 - 4) ロードマップ：2024年を目途に、CQの再検討、システミックレビュー、推奨度作成、草案作成などなど作業を進める。
 - 5) 小児の門脈血行異常症のガイドライン：FALDを含め小児の門脈血行異常症のガイドラインについて現在全国調査が実施されている状況であり、基本的な臨床疫学像についても明らかになっていない。したがってガイドライン作成は将来の課題であるが、その具体的な体制作りの検討が必要である。
3. 専門医紹介システムの構築の進捗状況

専門医紹介システム（紹介システム）の構築は、赤星朋比古、橋爪 誠を中心に具体化に向けて検討を継続した。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することが確認された、この作業に当たって門亢学会の協力を要請することにした。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、まず門亢学会九州地区で紹介システムの

モデルを構築したらどうかとの提言がなされた。

専門医紹介制度構築を進めるに当たって、このように門亢学会の協力や連携が必要である。令和3年12月鹿毛分科会長は門亢学会の國分茂博理事長と面談し、本分科会の専門医紹介制度構築の概要を説明し、賛同を得た。専門医紹介システムの構築の門亢学会への正式な協力要請は、本システムの構想がより具体化した時点で行う旨伝えられた。

4. FALD 肝の病理学的検討結果

FALD 症例 21 例の針肝生検肝の病理組織学的検討の結果、全ての症例にうっ血性肝線維化が認められた。酸化ストレスマーカーの 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の免疫組織化学的検討では、半数の症例に肝細胞の 8OHdG の強発現が観察された。また、マウスうっ血肝モデルの病理学的検索結果、うっ血性肝線維化が生じ、肝細胞の過形成結節や肝細胞癌の発生が観察された。その病態について、うっ血肝では毛細血管化肝類洞内皮細胞が誘導され、shingosine-1-phosphate(sip)がうっ血性肝線維化/肝細胞癌を惹起する可能性が示唆された。

D. 考察

今年度は門脈血行異常症と FALD の疫学調査が夫々に進んだ。まず門脈血行異常症については、協力施設は 47 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。2022年以降も登録を継続し、症例を蓄積し、臨床疫学特性をモニタリングしていく予定である。

FALD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、その病因病態や自然史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作成する上でも極めて重要な課題と考えられる。

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

門脈血行異常症の診断・治療に関するガイドラインについては、その改定作業とガイドラインの英文化の作業が進められた。ガイドラインを含め、本分科会の門脈血行異常症に関する研究成果は、本研究班のホームページHPに掲載され、広く情報が提供されている。HPは医療従事者のみならず一般市民も閲覧可能であり、一般市民が疾患の概要や公費助成等についての情報を入手可能となっている。今後、本年度確認された改定作業の基本方針とロードマップに従い、ガイドラインの改定を着実に進めた

い。

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

E. 結論

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か軌道に乗り、登録症例数の増加などの成果を上げることができた。新たに取り組んだFALDの実態調査も進んでいる。今後症例を蓄積することにより、門脈血行異常症やFALDの臨床疫学像の特性を一層明確にできるであろう。これらの研究成果をガイドラインの改定に反映させていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鹿毛政義、古市好宏、大藤さところ、隈部力、草野弘宣、近藤礼一郎、矢野博久、緒方俊郎、江森啓悟、井上博人、黒松亮子、於保和彦、田中篤. 【肝の希少疾患】特発性門脈圧亢進症. 消化器・肝臓内科 2021;9(5):555-566.
- 2) Kawai H, Osawa Y, Mtasuda M, Tsunoda T, Yanagida K, Hishikawa D, Okawara M, Sakamoto Y, Shimagaki T, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S, Hashi K, Doi H, Mori T, Yamazoe T, Yoshio S, Sugiyama M, Okuzaki D, Komatsu H, Inui A, Tamura-Nakano M, Oyama C, Shindou H, Kusano H, Kage M, Ikegami T, Yanaga K, Kanto T. Sphingosine-1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of

congestive hepatopathy. Hepatology.
2021Dec2. doi:10.1002/hep.32256.

- 3) Budd-Chiari syndrome: consensus guidance of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL).
Shukla A, Shreshtha A, Mukund A, Bihari C, Eapen CE, Han G, Deshmukh H, Cua IHY, Lesmana CRA, Al Meshtab M, Kage M, Chaiteeraki R, Treeprasertsuk S, Giri S, Punamiya S, Paradis V, Qi X, Sugawara Y, Abbas Z, Sarin SK. Hepatol Int. 2021 Jun;15(3):531-567.
- 4) Yoshida H, Shimizu T, Yoshioka M, Tani N. Management of portal hypertension based on portal hemodynamics. Hepatol Res 2021;51:251-262.

2. 学会発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他