

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の再改訂。英文版の再改訂。
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による疫学特性の解明。
3. 専門医紹介システムの構築。
4. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児分野の取り入れ。
5. Fontan術後肝臓合併症（FALD）の研究調査。

**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（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野）
- ・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）
- ・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）

**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、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

### 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。

・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。

### 3. 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。

### 4. 小児分野の拡充

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、いままですべて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る。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。

### 5. 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

### 1. ガイドラインの英文化と再改訂

英文版の下原稿が完成した。現在、外部機関に英文校閲作業を依頼している。来年度には査読作業が終了し、外部評価からの意見

を集約した後に、英文誌に投稿を予定している。

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抽出のためには作成メンバーの拡充が必須であり、その具体案について話し合われた。今後5施設程拡充する予定となっている。

## 2. 疫学調査

**門脈血行異常症定点モニタリング:**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、2021年度に協力医療機関を48施設に拡大した。その結果、2022年度末の登録数は合計161人（IPH:52人、EHO:47人、BCS:62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。

2023年度からは更に協力医療機関を12施設追加することが決定しており、更に多くの症例集積が期待される。

**FALD調査:**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。

## 3. 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。令和5年4月の門脈圧亢進症学会理事会において、本議題について議論していただく予定となっている。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予定である。

## 4. 小児施設の拡充

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、16施設まで拡充することで合意を得た。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。

## 5. FALD病態解析

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

うっ血性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ガイドライン英文改訂版の下原稿が完成し、現在英文校閲作業中である。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60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。2023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に関する全国疫学調査（二次調査）も無事終了し、現在、結果解析中である。2023年1月の時点で、FALD 477例のデータが集積されている。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。

#### E. 結論

門脈血行異常症の定点モニタリングが軌道に乗り、登録症例数の増加などの成果を上げることができた。英文版ガイドラインの改訂作業も大幅に進み、完了間近である。ま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

##### 【英文】

1. **Furuichi Y.** Comparison between splenic dispersion slope and splenic shear wave speed on ultrasound elastography for predicting esophageal varices. *Hepatol Res.* 2023 Feb;53(2):88-90.
2. **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 Feb 1. doi: 10.2169/internalmedicine.1166-22. Online ahead of print.
3. **Furuichi Y,** Sato K, Kato H. Through-the-scope endoscopic Doppler probe method before endoscopic variceal ligation. *Dig Endosc.* 2022 Nov;34(7):1380-1381.

4. **Furuichi Y**, Abe M, Yoshimasu Y, Takeuchi H, Itoi T. Liver and spleen stiffness on ultrasound elastography are predictors of the occurrence of esophagogastric varices after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Jun;29(6):713-722.
5. **Furuichi Y**, Koyama Y, Abe M, Yoshimasu Y, Takeuchi H, Itoi T. Discrimination between Portal Hypertensive Gastropathy and Helicobacter pylori-related Gastritis. *Intern Med.* 2022;61(5):601-603.
6. **Furuichi Y**. Measurement of spleen length and two-dimensional spleen index is comparable to spleen volumetry by computed tomography for predicting esophageal varices. *Hepato Res.* 2022 Feb;52(2):139-140.
7. **Furuichi Y**, Takeuchi H, Uojima H, Atsukawa M, Arai T, Arase Y, Kako M, Hidaka H, Itoi T. Lusutrombopag has slightly stronger effects on patients with mild thrombocytopenia compared with those with severe thrombocytopenia: A multicenter propensity score matching study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Apr;29(4):439-448.
8. **Furuichi Y**, Abe M, Itoi T. Response to reply to "Prognostic and recurrence factors after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices: Multivariate analysis with propensity score matching" by Abe et al. *Dig Endosc.* 2022 Mar;34(3):651.
9. Abe M, **Furuichi Y**, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Itoi T. Prognostic and recurrence factors after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices: Multivariate analysis with the propensity score matching: Multivariate analysis with propensity score matching. *Dig Endosc.* 2022 Jan;34(2):367-378.
10. **Furuichi Y**, Abe M, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Itoi T. Red dichromatic imaging reduces endoscopic treatment time of esophageal varices by increasing bleeding point visibility (with video). *Dig Endosc.* 2022 Jan;34(1):87-95.

【和文】

1. 古市 好宏 (責編: 村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一) 門脈圧亢進症取扱い規約 第4版, II. 病因・病態 A. 門脈圧亢進症の病因 2. 特発性門脈圧亢進症 [IPH] 金原出版, p7-8, 2022
2. 古市 好宏 (責編: 村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一) 門脈圧亢進症取扱い規約 第4版, II. 病因・病態 B. 門脈圧亢進症の病態 11. 門脈圧亢進症性胃腸症 [PHGE] 金原出版, p17, 2022
3. 古市 好宏 (責編: 村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一) 門脈圧亢進症取扱い規約 第4版, III. 臨床 6. 画像検査 2) 超音波エラストグラフィー 金原出版, p59-61, 2022
4. 古市 好宏 (責編: 村島 直哉, 橋爪 誠, 原田 憲一) 門脈圧亢進症取扱い規約 第4版, III. 臨床 7. 内視鏡検査 5) Red Dichromatic Imaging (RDI) および Narrow Band Imaging (NBI) 金原出版, p113-115, 2022
5. 古市 好宏 (責編: 竹原 徹郎, 國分 茂博, 持田 智) 門脈圧亢進症の診療ガイド 2022, 第3章 門脈圧亢進症の治療適応と治療法の選択 4. 難治性腹水 2) 検査・診断 文光堂, p61-62, 2022
6. 古市 好宏 (責編: 竹原 徹郎, 國分 茂博, 持田 智) 門脈圧亢進症の診療ガイド

2022, 第3章 門脈圧亢進症の治療適応と治療法の選択 5. 門脈圧亢進症性胃症 文光堂, p67-74, 2022

7. 古市 好宏, 加藤 博之, 糸井 隆夫 手技の解説: Endoscopic injection

sclerotherapy における Red dichromatic imaging の有用性 (動画付き) 日本消化器内視鏡学会雑誌 2022; 64: 1251-1261

8. 古市 好宏, 佐藤 浩一郎, 加藤 博之 (編著 西野徳之) 肝動脈化学塞栓術後の暗赤色吐物, 診断は? 画像診断道場 腹部編 日本医事新報社 p110-111, 2022

## 2. 学会発表

1. 古市 好宏, 阿部 正和, 糸井 隆夫 BRT0 後の全生存率と食道胃静脈瘤発生率に関わる予見因子 (パネルディスカッション6: 門脈圧亢進症の今後) 第108回日本消化器病学会総会 (東京) 2022/4/23

2. 古市 好宏, 阿部 正和, 高橋 宏史, 和田 卓也, 吉益 悠, 竹内 啓人, 杉本勝俊, 糸井 隆夫 消化器領域シンポジウム: エラストグラフィを用いた肝・脾粘弾性個別定量測定による門脈血行異常症の鑑別 日本超音波医学会第95回学術集会 (名古屋) 2022/5/20

3. 古市 好宏, 阿部 正和, 糸井 隆夫 パネルディスカッション4: 「消化管静脈瘤に対する、内視鏡診断と治療の現状と課題 ~薬物療法・IVR・外科治療の適応も踏まえて~」 Direct acting antivirals による治療後の食道静脈瘤発生に関わる予見因子 第114回 日本消化器内視鏡学会関東支部例会 (東京) 2022/6/12

4. 古市 好宏 特別講演: 消化管静脈瘤に対する新しい治療法 第5回 東北・北関東門脈圧亢進症研究会 2022/10/8

5. 古市 好宏, 藤原 智之, 下嶋理恵子, 佐

藤浩一郎, 加藤 博之 パネルディスカッション2: 「門脈圧亢進症は改善するか?」 C型肝炎ウイルス治療が食道静脈瘤及び肝細胞癌発生に与える影響 第29回 日本門脈圧亢進症学会総会 (大阪) 2022/9/8

6. 古市 好宏, 藤原 智之, 下嶋理恵子, 佐藤浩一郎, 加藤 博之 主題演題: 脾臓を如何に制御するか. 肝障害ラットモデルによる門脈圧亢進症における脾硬度上昇の解明 第11回脾臓研究会 (WEB) 2022/9/9

7. 古市 好宏, 阿部 正和, 糸井 隆夫 部分的脾動脈塞栓術と Texture and Color Enhancement Imaging 併用内視鏡的硬化療法が有用であった左側門脈圧亢進症合併胃静脈瘤 第103回日本消化器内視鏡学会総会 (京都) 2022/5/14

8. 古市 好宏, 魚嶋 晴紀, 厚川 正則 慢性肝疾患に伴う軽度血小板減少症と重度血小板減少症に対する Lusutrombopag の効果の違いー多施設共同プロペンシテイスコアマッチング解析よりー 第58回日本肝臓学会総会 (横浜) 2022/6/3

## 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