

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

門脈血行異常症の疾患レジストリ：定点モニタリング調査

研究分担者	大藤 さとこ	大阪公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 客員教授
研究分担者	持田 智	埼玉医科大学医学部消化器内科・肝臓内科 教授
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消化器内科 准教授
研究協力者	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 准教授
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	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	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：門脈血行異常症の臨床疫学特性をモニタリングするシステムとして、患者が集積する特定大規模施設を対象とした疾患レジストリ（定点モニタリング調査）を実施している。

登録対象は2016年以降に初めて門脈血行異常症と診断された患者として、診断時の臨床情報および以降2年毎の臨床情報をEDCシステムで登録中である。2019年に調査を開始し、2022年度末時点での登録数は合計161人（IPH：52人、EH0：47人、BCS：62人）である。登録患者の年齢、性別、確定診断時の症状、各種検査所見などの臨床疫学特性は、2015年に実施した全国疫学調査での集計結果と同様の結果が得られており、本システムで登録された患者の代表性は高いことが示唆される。2023年以降も登録を継続し、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患者データベースを構築する。

共同研究者	高木 忠之（福島県立医科大学消化器内視鏡先端医療支援講座）、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、高橋 悠（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)、阿部 正和 (東京医科大学消化器内科)、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 (大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)、山本 晃 (大阪公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 (大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)、渕本 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、藤 智和 (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、嶋田 圭太 (熊本大学小児外科・移植外科)、鈴木 光幸 (順天堂大学小児科)、加藤 直也、近藤 孝行 (千葉大学医学部附属病院消化器内科学)、井上 淳 (東北大学病院消化器内科)、寺井 崇二、横山 純二 (新潟大学歯学総合病院消化器内科)、永井 英成 (東邦大学医療センター大森病院)、小川 浩司 (北海道大学病院消化器内科)、横山 圭二 (福岡大学病院消化器内科学)、飯島 尋子、西村 貴士 (兵庫医科大学病院消化器内科学)、加川 建弘、家田 さつき (東海大学医学部附属病院消化器内科学)、高原 武志、内田 雄一郎 (藤田医科大学消化器内科学)、矢本 真也 (静岡県立こども病院)、竹原 徹郎、疋田 隼人 (大阪大学医学部附属病院消化器内科学)、石川 剛、西村 達朗 (山口大学大学院医学系研究科消化器内科学)、柿坂 啓介 (岩手医科大学内

科学講座消化器内科肝臓分野)

#### A. 研究目的

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) の新患例を登録し、登録患者の臨床情報を 2 年毎に登録する疾患レジストリを構築し、門脈血行異常症の臨床疫学特性を継続的に検討する。

#### B. 研究方法

協力医療機関において、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、Viedoc 4 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

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。なお、2020 年度までは協力医療機関 20 施設との多機関共同研究として実施していたが、稀少疾患という特性および EHO は小児発症が多いという特性を踏まえ、3 疾患とも十分な登録数の蓄積を達成できる

よう、日本小児脾臓門脈研究会や2015年に実施した全国疫学調査で報告患者数が多かった施設に協力依頼を行い、2022年度には合計48施設に協力医療機関を拡大した。

(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

2019年1月にEDCシステムが完成し、2022年度末の登録数は合計161人(IPH:52人、EHO:47人、BCS:62人)となった(図1)。

登録患者の特性を検討したところ(表1)、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。BMIが25.0kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者は、IPH:11%、EHO:10%、BCS:25%であり、家庭内同病者は3疾患ともいなかった。

確定診断時の症状として(図2)、IPHは脾腫が多く(41%)、EHOは吐下血(31%)、腹痛(31%)が多かった。BCSは腹水(30%)、浮腫(24%)、肝機能異常(24%)が多かった。

確定診断時の血液検査所見を図3に示

す。BCSではビリルビン上昇、AST上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、アルブミン低下、PT低下、PT-INR延長が他の2疾患よりも多かった。

確定診断時に90%以上の患者で上部内視鏡検査を実施していた(図4)。食道静脈瘤をIPH:64%、EHO:62%、BCS:64%に認め、胃静脈瘤はEHOで53%に認めたが、異所性静脈瘤を認めたものはわずかであった。

確定診断時の画像所見では(図5)、脾腫をIPH:85%、EHO:70%、BCS:62%に認めた。このほか、IPHでは脾腎シャントや脾動静脈怒張、門脈血流の増加、脾静脈血流の増加を多く認めた。また、EHOでは肝内門脈血栓を25%、肝外門脈血栓を41%に認めた。BCSでは肝腫大、傍臍静脈シャント、肝表面の不整、辺縁萎縮と代償性中心腫大を他の2疾患よりも多く認めた。

確定診断時の重症度として、治療を要する重症度3以上の患者はIPH:64%、EHO:52%、BCS:62%であった(図6)。

治療内容は(表2)、IPHの55%が静脈瘤、20%は脾機能亢進症の治療を受けていた。また、EHOの47%が静脈瘤、22%が脾機能亢進症の治療を受けていた。BCSでは28%が静脈瘤、4%が脾機能亢進症、65%が狭窄・閉塞部の治療を受けていた。

### D. 考察

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。開始当初は20施設の協力の下で実施していたが、登録数の蓄積に向けて2021年度より協力施設を47施設に拡大し、2022年度にはさらに1施設を加えて、登録が軌道に乗りつつある。稀少疾患という特性のため、登録数の蓄積には時間を要するが、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。

実際、現時点での登録者において、暫定的に集計解析を行ったところ、年齢や性別、既往歴、確定診断時の症状など、2015年に実施した全国疫学調査<sup>1)</sup>での集計結果と同様の結果が得られている。すなわち、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（代表性）は高いことが示唆される。

2023年以降も登録を継続し、門脈血行異常症患者のデータベースを構築し、臨床疫学特性を継続的にモニタリングしていく予定である。

#### E. 結論

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、48施設の協力のもと、2019年より定点モニタリング調査を実施中である。2023年度以降も登録数の蓄積を着実に進めていく。

#### <参考文献>

1) Ohfuji S, Furuichi Y, Akahoshi T, Kage M, Obara K, Hashizume M, Matsuura T, Fukushima W, Nakamura Y. Japanese periodical nationwide epidemiologic survey of aberrant portal hemodynamics. *Hepatol Res.* 2019;49(8):890-901.

#### 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

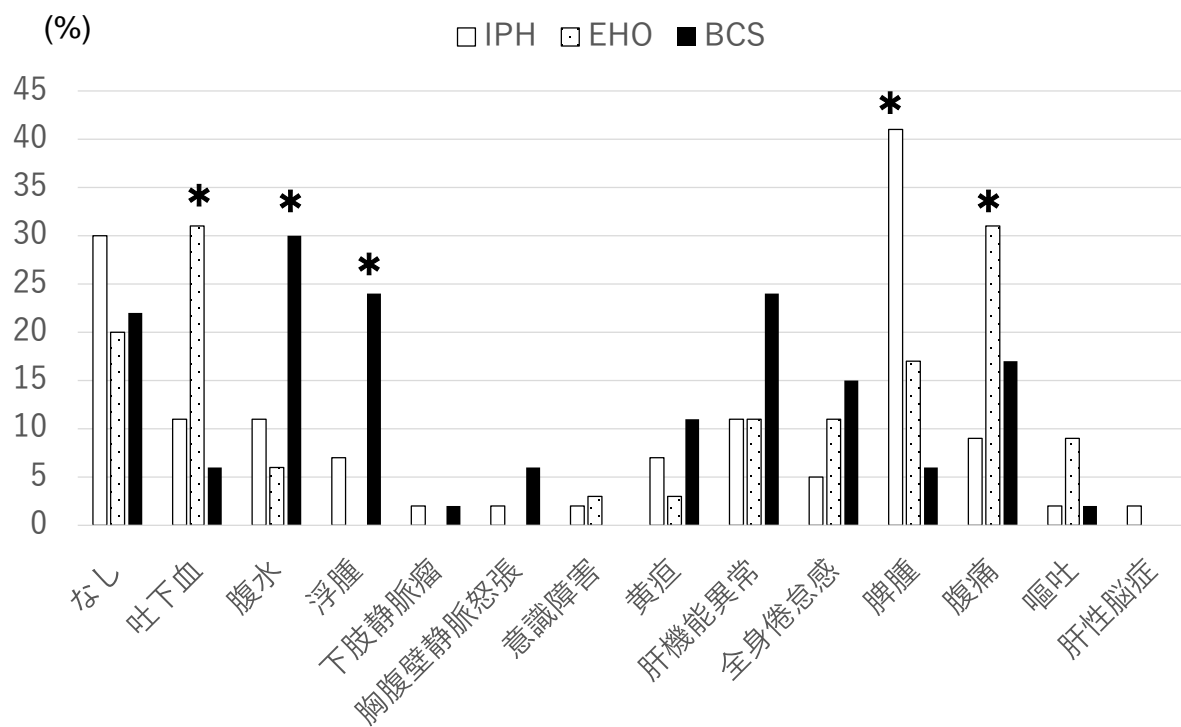
図1. 定点モニタリングシステムの登録状況



表1. 登録患者の特性

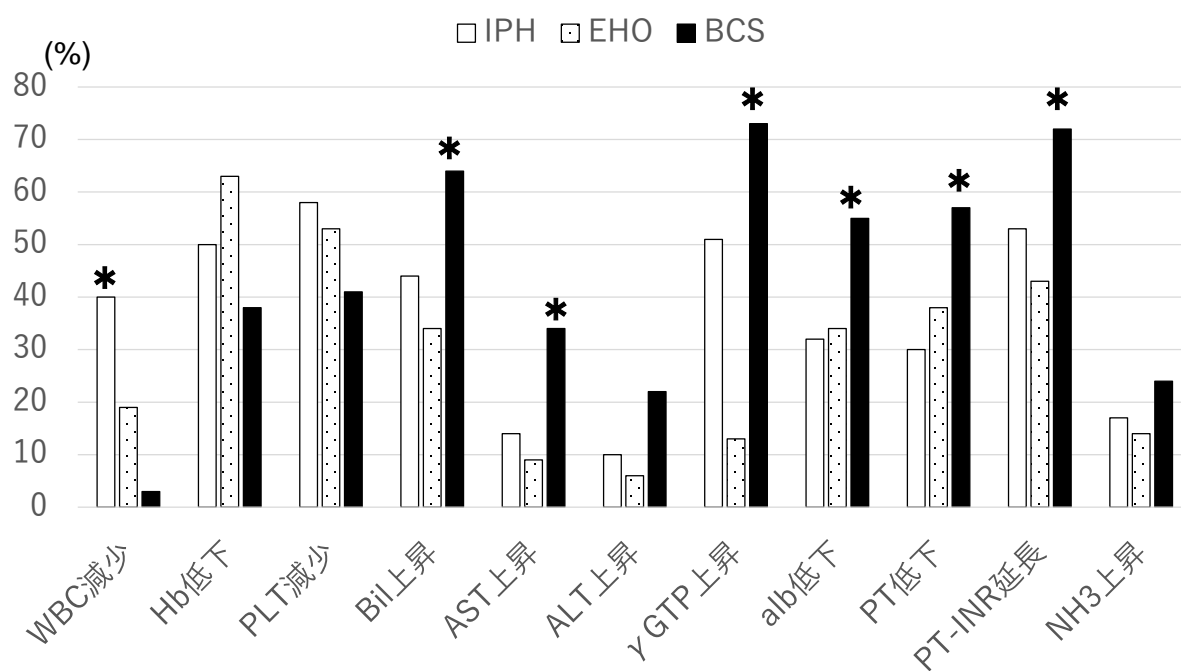
特性		IPH (N=52)	EHO (N=47)	BCS (N=62)
年齢 (歳)	平均±SD	55.4±16.5	47.4±21.3	47.7±17.5
	<20	0	25 (54%)	2 (3%)
	20-39	12 (23%)	7 (15%)	21 (34%)
	40-59	15 (29%)	9 (20%)	23 (37%)
	60+	25 (48%)	5 (11%)	16 (26%)
	欠損値		1	
性別	男性	17 (33%)	20 (43%)	37 (60%)
	欠損値		1	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均±SD	21.7±2.9	20.1±4.3	23.2±4.5
	<18.5	7 (16%)	13 (33%)	5 (9%)
	18.5-24.9	32 (73%)	23 (58%)	38 (67%)
	25.0+	5 (11%)	4 (10%)	14 (25%)
	欠損値	8	7	5
家族内同病者	あり	0	0	0

図2. 登録患者の確定診断時の症状



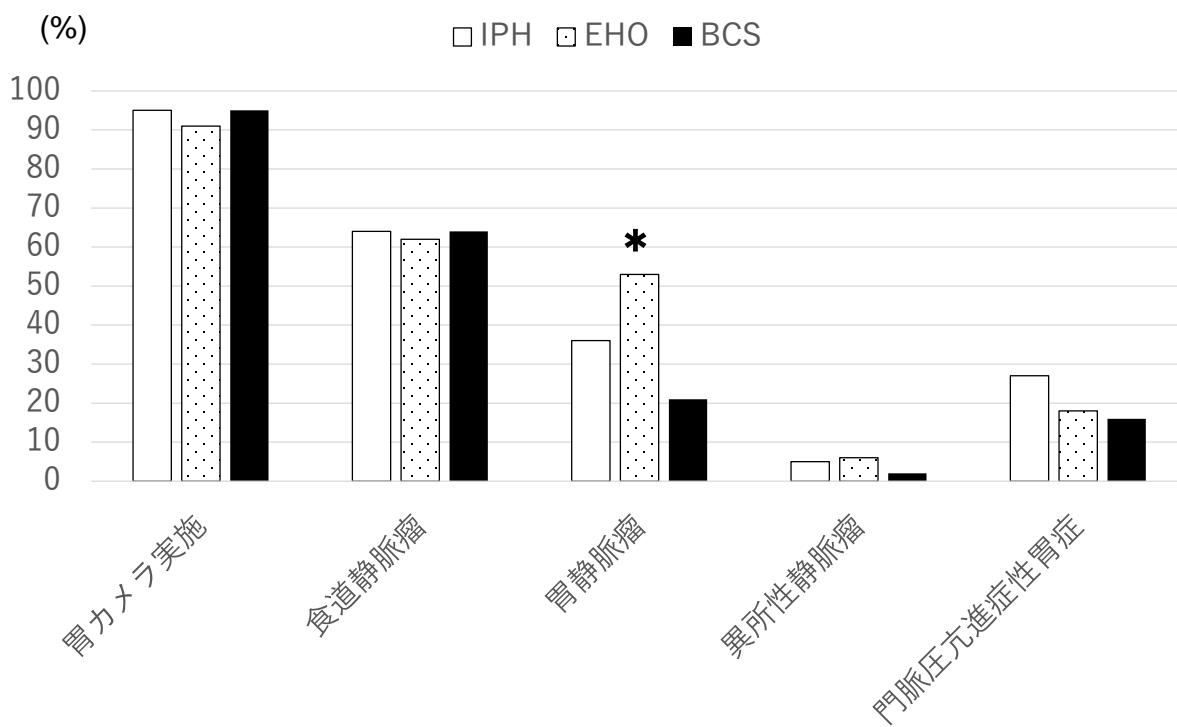
\*P<0.05

図3. 登録患者の確定診断時の血液検査所見



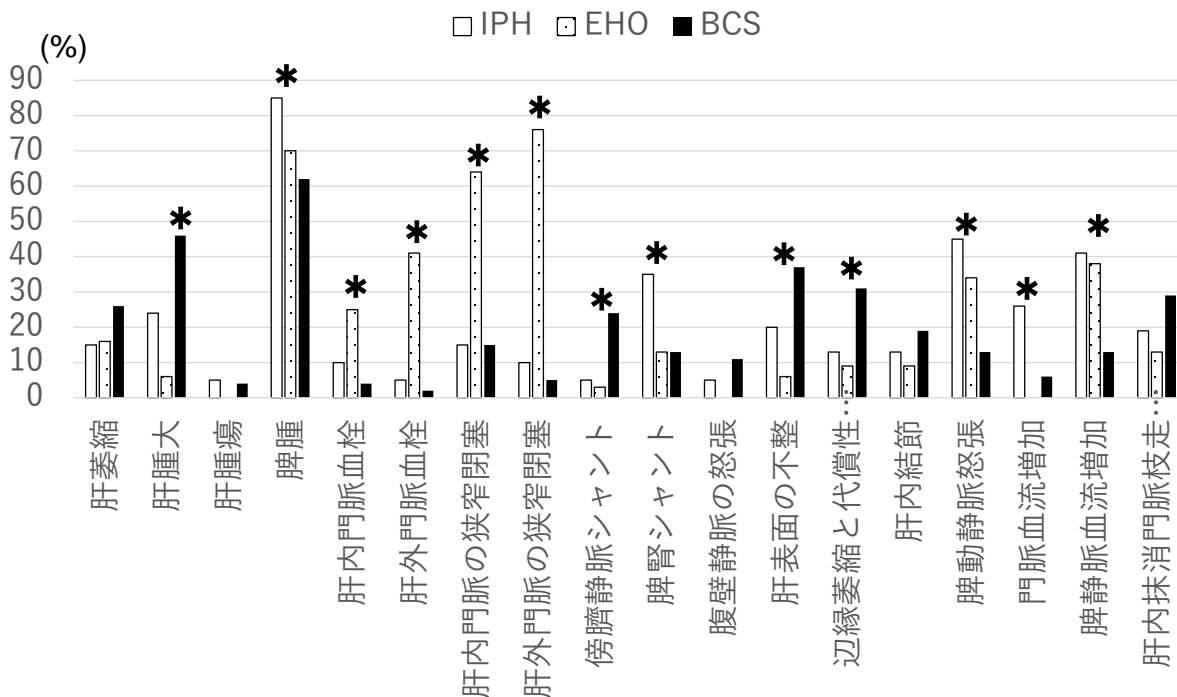
\*P<0.05

図4. 登録患者の確定診断時の上部内視鏡所見



\*P<0.05

図5. 登録患者の確定診断時の画像所見



\*P<0.05

図6. 確定診断時の重症度

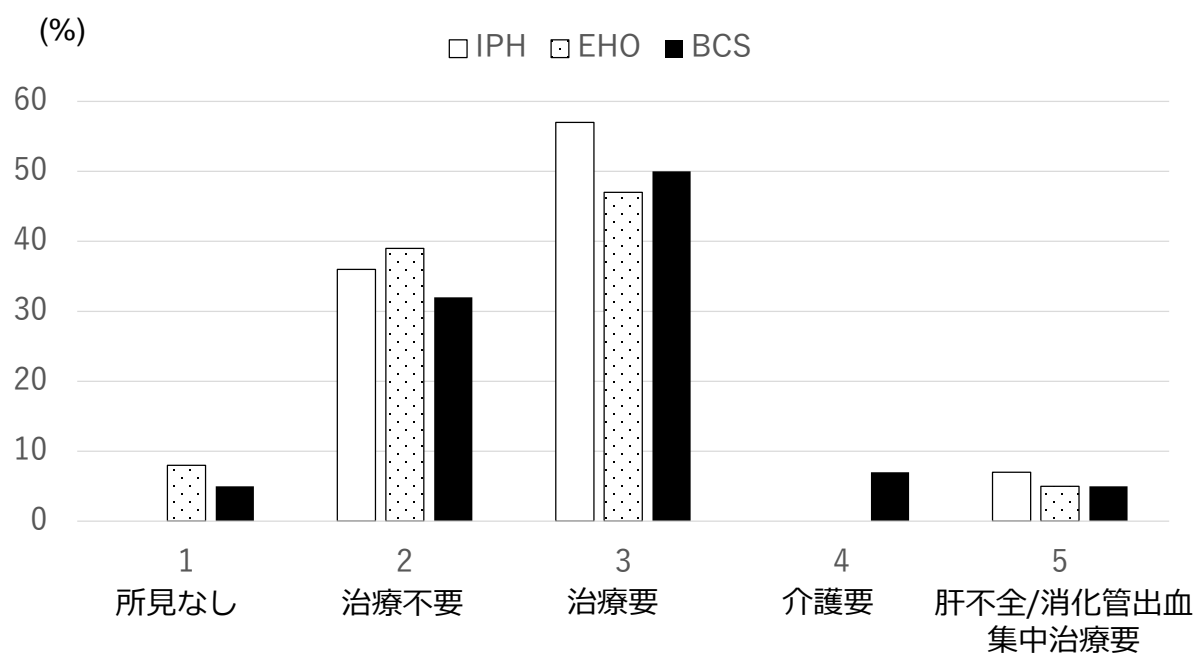


表2. 確定診断時の治療内容

治療内容		IPH (N=52)	EHO (N=47)	BCS (N=62)
<b>静脈瘤の治療</b>	<b>あり</b>	<b>24/44 (55%)</b>	<b>17/36 (47%)</b>	<b>16/57 (28%)</b>
内視鏡的硬化療法		13	13	7
内視鏡的結紮術		12	7	7
BRTO		4	0	1
Hassab 手術		1	2	0
血行遮断術		0	2	0
<b>脾機能亢進症の治療</b>	<b>あり</b>	<b>9/44 (20%)</b>	<b>8/36 (22%)</b>	<b>2/57 (4%)</b>
部分的脾動脈塞栓術		4	6	1
脾臓摘出術		5	2	1
<b>狭窄・閉塞部の治療</b>	<b>あり</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>37/57 (65%)</b>
バルーンカテーテル				23
ステント留置				3
用指膜破砕術				1
閉塞部穿孔術				0
直視下修復術 (体外循環使用下)				6
大静脈シャント手術				3
肝移植				5