

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。今年度は前年度に引き続き、（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および疾患レジストリ構築、（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、ガイドライン英語版の作成（AIH）、患者向けガイドブックの改訂（PBC）、および難病講演会への講師派遣を行った。（４）難治性の肝・胆道疾患に罹患している患者を対象として、新型コロナウイルスに対するワクチンの安全性・有効性についての調査を行い、その安全性・有効性を確認した。

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

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

大藤さとこ

大阪公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。今年度は以下の6つの課題について調査研究を実施することを目標とした。

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 の治療法の標準化への検討

（中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）

3) PBC 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、近藤康輝、中本安成、原田憲一、常山幸一）

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の肝病理評価

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

6) 診療ガイドラインの英語版作成と公表

（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 診療の質向上を目的として、全国レベルでの調査研究、および PBC の診療指針・重症度判定基準・診療ガイドライン・患者支援ツールの作成を行っている。

令和4年度も、PBC 全国実態調査（疾患レジストリ）の二次解析の更新、さらには診療ガイドライン/患者ガイドブックの改定を目的として活動を行った。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) PBC の予後評価に関する研究（梅村武司、山下裕騎）

2) PBC における肝胆道系酵素異常のパターンと副腎皮質ステロイド使用状況に関する研究（釘山有希、小森敦正）

る研究（釘山有希、小森敦正）

3) PBC の進展様式に関する実態調査（小森敦正、釘山有希）

4) 高齢、及び男性における原発性胆汁性胆管炎の特徴に関する研究（寺井崇二、薛徹）

5) PBC 診療ガイドライン 2023、同患者さん・ご家族のためのガイドブック 2023 の策定および発刊（診療ガイドラインの作成WG作業部会）

（3）肝内結石・硬化性胆管炎分科会

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリとして成人及び小児例を登録し、疫学調査を実施して疾患の実態を把握する。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より簡便かつ正確に PSC を診断するために基準を改訂する。小児例、増加してきた軽症例の診断や重症度分類の見直しを目的とする。③PSC ガイドラインを改訂し、新規エビデンスをまとめ、診断・治療法を啓蒙する。④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ため、実際調査を行う。⑤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調査、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。

(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)」は、これに準拠した症例の全国調査で有用性が明らかになり、2022年にはこれを正式な診断基準として採用した。令和4年度は2021年に発症した急性肝不全、LOHF、ACLFおよびその関連病態の全国調査を実施し、これら症例の実態を検討した。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) 移植分科会

調査研究による肝移植成績の向上を通じて肝不全患者の治療成績向上を目指す。

(7) その他

- ・本研究班が対象としている疾患に罹患した患者を対象としたアンケート調査により、同患者に対する新型コロナウイルスワクチンの安全性・有効性を後ろ向きに検証する。
- ・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。レジストリ構築のため、調査項目を整理しEDC入力項目を確定する。令和5年度内に運用開始を目指す。

2) 重症・急性肝不全AIHの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。本年度は慶応大学のデータを用いて重症型急性発症型自己免疫性肝炎(SA-AIH)診療アルゴリズムの案を作成する。

3) PBC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AIH全国調査を用いて検討してきたが、今年度はPBC全国調査データからオーバーラップ症例を拾い上げ、オーバーラップ例の臨床的特徴を明らかとする。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

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の肝病理評価

厚労省難治性疾患等政策研究事業の「IgG4関連疾患の診断基準なら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19例および②IgG4-SC疫学調査からの抽出21例を対象とする。

(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

調査項目を確定し、従来集積した全国調査結果を入力した。次年度からの新規に登録すべく、各施設への案内を開始する。

2) 重症・急性肝不全 AIH

慶応大学症例の検討から、AIH 急性肝不全(重症型急性発症型自己免疫性肝炎)の診療フロー案を作成した。副腎皮質ホルモン+/-人口肝補助治療後の肝移植を考慮・実行する指標として、①高度の肝性脳症 and/ または CLIF-C OF scores 9 点以上、CTLV/SLV 比 0.6 未満 or 急激な肝容積低下、②Day 3 SURFASA score (Day 4-5 MELD \geq 20)、Day 7 MELD \geq 20 を挙げたが今後他施設のデータでの再評価が必要である。

3) PBC とのオーバーラップ (OS) 例の解析
OS は PBC に比べ、ALT 値と γ グロブリン値以外の診断時データでは TB 値、ALP 値、PT-INR、IgM 値が有意に高く、血小板数は少なかった。有症候が有意に多く、中でも黄疸、食道静脈瘤が多かった。両群ともウルソデオキシコール酸の治療率は 91% で差はなかったが、ステロイド治療率は OS で有意に高かった。最終時は TB、AST、症状は同様に改善したが、Alb、PT-INR、血小板数は OS の改善が乏しかった。生存率を Kaplan-Meyer 曲線で比較すると OS が有意に悪かった。また、OS のステロイド治療例は診断時に TB 値、AST 値、ALT 値が高く、黄疸、腹水例が多かったが最終時にはいずれも改善していた。これら解析から、OS では診断時データも悪く有症候が多いが、PSL を含めた治療により PBC と同様に改善していた。しかし、OS の予後は PBC と比較し悪いことが示された。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

6 施設から 92 例の臨床情報を集積し、そのうち 5 施設から 32 例の肝組織が提供された。肝組織所見では多様性を呈しており、acute hepatitis, panlobular 15 例、acute hepatitis, centrozonal/confluent 7 例、granulomatous hepatitis 2 例、portal inflammation with minimal lobular

activity 4 例、steatosis 2 例であった。

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の実態調査

IgG4-AIH として提供いただいた 19 例のうち、病理学的診断で確診と診断できたのは 1 例、疑い症例は 3 例であった。IgG4-hepatopathy の確診例が 2 例存在した。IgG4-SC として登録され肝生検が施行された 21 例のうち、IgG4-hepatopathy の確診は 5 例・疑い症例は 4 例、偽腫瘍が 2 例存在した。今後、IgG4-AIH の診断基準案を作成し症例集積を行う予定である。

6) 診療ガイドラインの英語版作成と公表
Hepatology Research 誌に英語版診療ガイドラインを公表した。

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会

研究方法 :

いずれも介入を伴わない後ろ向き調査研究である。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、結果を解析した。

(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) PBC の予後評価に関する研究 (梅村武司、山下裕騎)

1980 年から 2016 年の間に登録された、PBC レジストリ症例 (n=8, 768) を解析対象とした。年齢の中央値は 57 歳、女性は 86% であり、組織学的ステージ (Scheuer 分類) は 1 期: 35%、2 期: 23%、3 期: 10%、4 期: 3% であった。ALBI グレードはグレード 1/2/3 : 63%/33%/4% であった。観察期間中央値 5.3 年中、1, 227 例 (肝関連死は 789 例) が死亡し、113 例が肝移植を受けた。

ALBI グレードは組織学的ステージと

($p < 0.0001$)、一方同グレード 2 または 3 であることは、全死亡または肝移植の予後と有意に関連していた (ハザード比: 4.242, $p < 0.0001$)。診断から 5 年時の ア) 無移植生存率、および イ) 非肝関連生存率は、全 ALBI グレード間で有意差を認めた [ア) グレード 1: 97.2%, グレード 2: 82.4%, グレード 3: 38.8%, $p < 0.0001$, イ) グレード 1: 98.1%, グレード 2: 86.0%, グレード 3: 42.0%, $p < 0.0001$, 両者 log-rank test)。

2) PBC における肝胆道系酵素異常のパターンと副腎皮質ステロイド使用状況に関する研究(釘山有希、小森敦正)

第 13-16 回レジストリ(観察期間中央値 21.8 か月)を利用し、PSL 投与群($n=126$)、非投与群($n=2210$)を対象として解析を行った。PSL 投与群は、非投与群に比して、診断時年齢(55.2 vs 59.3 歳, $p < 0.001$)は有意に低く、掻痒感(33.3 vs 17.9%, $p < 0.001$)、顕性黄疸(5.1 vs 2.6%, $p < 0.001$)、食道静脈瘤(13.5 vs 7.4%, $p=0.013$)、および肝性脳症(2.4 vs 0%, $p=0.012$)を伴う症例が有意に多かった。多変量重回帰分析において、PSL 使用に寄与する因子として、若年($OR=0.97$, $p < 0.001$)、AST 高値($OR=1.00$, $p=0.003$)、掻痒感あり($OR=1.85$, $p < 0.006$)、Alb 低値($OR=0.60$, $p=0.018$)、顕性黄疸あり($OR=2.48$, $p=0.015$)、肝性脳症あり($OR=5.10$, $p=0.045$)、ALT 高値($OR=0.99$, $p=0.036$) が抽出された。PSL 投与群において、治療後(短期治療効果)の AST(73.0 vs 34.0 IU/L, $p < 0.001$)、ALT(75.5 vs 22.5 IU/L, $p < 0.001$)、T-Bil(0.9 vs 0.8 mg/dl, $p=0.017$)、は有意に低下し、掻痒感(33.3 vs 20.6%, $p=0.003$) 合併率は有意に減少していた。

3) PBC の進展様式に関する実態調査
(小森敦正、釘山有希)

第 14 回($n=644$)、15 回($n=1111$)、16 回($n=1247$)レジストリを利用して、診断時肝合

併症の頻度を、高齢 (Older: 診断時 70 歳 \leq) と非高齢患者 (Non-older: 70 歳 $>$) 間で比較した。掻痒感(P)、黄疸(J)ではなく、食道胃静脈瘤(V)および腹水(A)の高齢患者における合併頻度が高値であった(V: 第 14 回、9.4% vs 4.9%, $p=0.062$; 第 15 回、14.6% vs 6.2%, $p < 0.0009$; 第 16 回、9.8% vs 5.7%, $p=0.012$) (A: 第 14 回、5.0% vs 2.0%, $p=0.01$; 第 15 回、5.9% vs 2.3%, $p < 0.0009$; 第 16 回、9.3% vs 2.3%, $p < 0.0009$)。

第 16 回レジストリを利用し、P、J なしにもかかわらず、V ありとして初回登録された非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症例を抽出し臨床像を解析した。診断登録時 J(-)/V(+) ($n=55$) に比べ J(+)/V(+) 症例($n=29$)で、P 合併率は高値であった(10.9% vs 51.7%, $p < 0.0004$)。P(-)/J(-)/V(+) 症例(非胆汁うっ滞型門脈圧亢進症, $n=49$)の ALP(JFCC)および血小板数の中央値 [25%-75% 範囲] は、591 U/L [303-880]、 $12.0 \times 10^4 / \mu L$ [7.9-15.4 $\times 10^4 / \mu L$] であった。Baveno VII (de Franchis R et al. J Hepatol 2022) で提唱された門脈圧亢進症診断基準の一つである血小板数 $< 15.0 \times 10^4 / \mu L$ を満たさない症例は 13 例 (26.5%) であり、肝生検が施行された 16 例中 62.5% は Scheuer I-II 期に留まっており、IV 期は 3 例のみであった。

4) 高齢、及び男性における PBC の特徴に関する研究(寺井崇二、薛徹)

PBC レジストリ(第 6 回~第 16 回) ($n=8300$, 予後解析は $n=8251$)によると、診断時点での男性の割合は、1970 年代には 10.1% であったものが徐々に上昇し、2010 年代では 17.2% にまで至っていた。診断時年齢は、1970 年代には平均 49.1 歳であったが経年的に上昇し、2010 年代には平均 60.1 歳となった。発症時平均年齢の男女別経時推移に関しては、1970 年代では男性で 54.6 歳、女性で 48.5 歳と男性の方が高齢であったが、徐々に男女の差は

少なくなり、2010年代では男性が61.9歳、女性が59.7歳となった。発症年齢は、49～66歳が4分位範囲であり、49～66歳を好発年齢群、67歳以上を高年齢発症群として高年齢発症群の特徴を検討した結果、高年齢発症群では、好発年齢群と比較してALTが有意に低値であった(56.2 ± 73.2 U/L vs. 68.3 ± 101.1 U/L; p < 0.0001 Mann-U test)。

Cox比例ハザードモデルを用いた解析では、男性は女性と比較して発症リスクが高く、さらに高年齢発症群では発症リスクだけでなく、肝関連死のリスクが高いことが明らかになった。

5) PBC診療ガイドライン2023、同患者さん・ご家族のためのガイドブック2023の策定および発刊(診療ガイドラインの作成WG作業部会)

今回の診療ガイドライン改訂は、2017版のクリニカルクエスチョン(CQ)を、推奨を伴うCQとバックグラウンドクエスチョン(BQ)に区別した上で、2017年版発行後、エビデンス総体に大きな変化があり見直しが必要なCQのみ計2個を選定し、2017版を追補する形式で行った。具体的にはUDCA治療に効果が得られない場合の対応について、旧CQに対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定した。また各BQ/CQの解説文に関しても、2011年版発行後PBC診療体系の変化を鑑み、必要な更新を行った。

患者さん・ご家族のためのガイドブック改訂は、PBC診療ガイドライン2017/2023を基にして、初版より10年ぶりに行った(第2版)。

(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。

①原発性硬化性胆管炎レジストリWG。難病プラットフォームと連携したレジストリへ

の成人及び小児例の登録を進める。血清及び抽出したDNAを京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターでストックする。今年度末にレジストリを利用した疫学調査を施行予定である。また、病態解明のための付随研究も行う。

②PSCの診断基準改訂WG、③PSCガイドライン改訂WGに関しては来年度の改訂を目指しており、委員会構成、課題を抽出する。

④irAE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。

⑤肝内結石症WG:これまでに行われた全国調査の追跡コホートとして、萎縮肝からの発症の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後を遂行中する。

(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：

①原発性硬化性胆管炎レジストリWG:昨年事務局が帝京大学から順天堂大学に移管された。諸手続きで混乱があったが、だいぶ事務局運営がスムーズになってきた。これまでに64施設から参加意思を確認し、54施設で倫理委員会の承認が得られた。登録数は488症例で、小児例17例を含んでいる。生体資料は76症例、116検体集積された。レジストリの充実のために参加施設への再度の呼びかけを行った。前回全国調査参加施設、胆道学会評議委員施設に加えて小児栄養・消化器・

肝臓学会の評議員にも依頼書を送付した。2023年1-2月に送付したので、今年度は参加施設、登録数ともに増加を期待している。レジストリを整理し、今年度中の疫学調査を予定している。また、付随研究に関しては、現在3つ予定されている。まずはPSCの病因検索のために、ストックしている血液検体をゲノム、プロテオミクス、メタボローム解析を施行して病因検索を行う研究を、福間泰斗医師（順天堂大学）が京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターに国内留学して施行している。2つ目は、独自に発見したPSCの特異的抗原の診断能を検証する研究を京都大学 塩川医師が行っており、分担研究報告を別途作成している。3つ目は肝生検検体のGWASで得られた診断、進行度にかかわる因子を血清で解析することを予定している（東京大学 金井祥子医師）。

②irAE 硬化性胆管炎研究WG：irAE 硬化性胆管炎の実態調査研究は、現在1次調査が終了し、123例の対象例が登録された。現在二次調査を開始したところであり、別途分担研究書を作成しているので参照されたい。

③PSCの診断基準改訂WG：会議にて抽出された問題点は、昨今増えた胆管変化、胆道系酵素上昇の軽微な症例の診断であった。また、より低侵襲な診断法であるMRCPによるPSCに特徴的な胆管像の判断基準を作成することを計画し、新たに加わった放射線専門医によるレビューを行っているところである。また、参考所見となる胆道鏡所見、超音波内視鏡所見、胆管内超音波初見についても基準を設けることにしており、臨床例の集積を行っている。また、今後診断基準に盛り込むべきパートとして、小児例の診断、肝移植後の再発例の診断が挙げられており、肝移植分科会と共同で作成にあたることを計画している。予後や治療の困難さを念頭においた重症度分類を作成することも併せて計画されてい

る。

④PSCガイドライン改訂WG：前版を参考としたClinical questionとBackground questionのたたき台を作成した。MINDSの提唱するGrade systemを用いることが決まった。作成委員会の組織を研究班の更新後に行うこととしている

⑤肝内結石症WG：萎縮肝からの発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後の調査の両方が終了しており、分担研究報告書がそれぞれに作成されている。また、以前に本分科会で作成した症例アトラスを改訂することになり、分担が話し合われた。

（4）門脈血行異常症分科会

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が中心となって、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、いまままで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。

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、クリニカルクエスチ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 (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。

(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)

急性肝不全 186 例 (非昏睡型 105 例、急性型 43 例、亜急性型 38 例) と LOHF 1 例が登録され、肝炎症例は 152 例 (非昏睡型 83 例、劇症肝炎急性型 34 例、亜急性型 35 例、LOHF 0 例) で、症例数は前年とほぼ同一であった。肝炎以外の症例は 35 例 (非昏睡型 22 例、急性型 9 例、亜急性型 3 例、LOHF 1 例) で、前年までと同様に循環障害による症例が多かった。また、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する傾向も続いていた。免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の再活性化例は、HBs 抗原陽性が 2 例、既往感染が 4 例の計 6 例で、HBs 抗原陽性例にはタクロリムス終了 24 ヶ月後、TAF 終了 4 カ月後に発症した症例が含まれていた。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2020 年までと著変がなかった。内科的治療による救命率は、非昏睡型は肝炎

症例が 88.0%，肝炎以外の症例が 63.6%であったが、肝炎症例では急性型が 25.0%，亜急性型が 27.3%と低率であった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が 1 例（1.2%），急性型が 10 例（29.4%），亜急性型が 13 例（37.1%）で、肝炎以外の症例は 1 例（2.9%）で実施されていた。

2. ACLF の全国調査（持田研究分担者，中山研究協力者）

2021 年に発症した症例の全国調査を実施し、ACLF 73 例，拡大例 56 例，疑診例 39 例，拡大疑診例 13 例の計 181 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 65.8%，拡大例は 51.8%，疑診例は 76.9%，拡大疑診例は 76.9%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が ACLF は 42.5%，拡大例が 32.1%，疑診例は 71.8%，拡大疑診例が 46.2%で最も多かった。重症度分類では grade-0 の症例が ACLF では 74.0%，拡大例では 82.1%，疑診例では 64.1%，拡大疑診例では 84.6%を占めていた。内科的治療によって救命されたのは，ACLF が 63.0%，疑診例が 78.6%，拡大例が 61.5%，拡大疑診例 84.6%であった。以上の成績より，わが国の ACLF とその関連病態には重症型アルコール性肝炎が多いことが確認された。

3. 小児における急性肝不全の全国調査

2016~21 年に発症した急性肝不全 170 例が登録されており，笠原研究協力者，乾研究協力者がこれら症例の解析を進めている。

4. 予後予測に関する研究

井戸研究分担者は，多施設共同研究で急性肝不全症例も含めた急性肝障害症例を集積し，早期の PT-INR の有用性について検証した。その結果，早期の PT-INR の変化は予後予測を可能にし，治療介入の指標として利用でき，また 1 週間後の PT-INR の改善は予後改善の指標となり得ることを明らかにした。また，急性肝障害症例において治療介入指標、予後

改善指標として PT-INR を用いることは妥当であることが示唆された。

5. 自己免疫性症例に関する研究

自己免疫性症例における副腎ステロイド投与法と感染症の対策，重症化症例の治療方針に関して，加藤研究協力者，大平研究分担者が検討を続けている。

6. 地域における診療連携に関する研究

柿坂研究協力者，清水研究協力者，阿部研究協力者の各施設において，その地域における診療連携の構築と，これによる治療成績の変化を検討している。

7. On-line HDF の標準化に関する研究

井上研究協力者は，急性肝不全の最も重要な合併症である感染症の治療に関して，血液透析濾過および血漿交換が抗菌薬の血中薬物濃度に与える影響を検討した。β-ラクタム系，カルバペネム系などの小分子の抗菌薬は，血液浄化終了に最大量で投与することが望ましいことを報告した。

安部研究協力者は，急性肝不全の診療を行っている施設を対象に，全国調査を実施し，人工肝補助療の方法，適応基準，施行条件および転帰を調査した。治療成績を向上させるためには，用語の定義，施行条件を明確にした上で，標準化された人工肝補助療法を確立することが重要であることを報告した。

8. 治療法に関する研究

茶山研究協力者は，ヒト肝細胞キメラマウスにおいて，CTLA4-Ig を投与すると，肝炎が改善することを明らかにした。また，重症 B 型急性肝炎 6 症例でも CTLA4-Ig を投与することで，全例を救命できたこと，これら症例は HBs 抗原陰性，HBs 抗体陽性になったことを報告した。

寺井研究協力者は，四塩化炭素とエンドトキシンを投与することでマウスの ACLF モデルを作成し，肝細胞の老化が ACLF 発症の要因で，老化細胞のみを細胞死に導く Navitoclax

を投与することで、肝不全が改善することを報告した。さらに、*in vitro*, *in vivo*の両面からの検討で、その機序としてミトコンドリア機能の改善が介在する可能性を報告した。

肝移植に関しては、**玄田研究協力者**、**長谷川研究協力者**が、ACLFに関しては吉治研究協力者が、再生医療に関しては**高見研究協力者**が検討を進めている。

(6) 移植分科会

① PBC 前向き調査 (小木曾智美)

研究計画を修正して後ろ向き登録前向き観察を可能としたことで、16施設から119例が登録され、脱落5例後、114例経過観察中である。

② PSC Factor X 研究 (上田佳秀)

論文執筆中。今後の計画 1) 再発症例の血清収集、2) 新規 PSC 肝移植症例の刑事的血清収集

③ 脳死肝移植適応・選択基準検討委員会活動 (上田佳秀)

肝移植の保険適用疾患の追加・変更、脳死肝移植適応・選択基準の改定について議論された。

④ 日本移植学会 移植内科医育成委員会活動 (小木曾智美) 「一般内科医のための臓器移植患者診療ハンドブック」執筆参加 (小木曾智美、上田佳秀、赤松延久、玄田拓也)

⑤ 新規調査研究立ち上げ

多発性肝嚢胞肝移植症例の調査研究 (担当に八木眞太郎委員が指名された)

(7) その他 :

1) 新型コロナウイルスに対するワクチンの安全性・有効性の検証

528例の肝・胆道疾患患者 (AIH 220例、PBC 251例、AIH-PBC オーバーラップ 6例、PSC 39例、BCS 4例、IPH 5例、EPO 3例) を対象と

してアンケートによる安全性・有効性の調査を行った。研究計画は帝京大学医学系研究倫理委員会の承認 (帝倫 21-098) 及び各参加施設の倫理委員会によって承認されている。その結果、ワクチンの副反応は一般日本人と同等であり、接種後に肝機能検査値が悪化する症例もごく一部のみであった。接種後に新型コロナウイルスに感染する患者も極めて少なかった。以上より、肝・胆道疾患患者においても、新型コロナウイルスに対するワクチンは安全であり、有効であるものと結論した。

2) 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、info@hepatobiliary.jp のアドレスにおいてメールで受け付けている。

3) 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4年度は東京肝臓友の会が主催する難病講演会、および高知県難病支援センターが主催する難病講演会に対し講師派遣を行った。