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
総合研究報告書

門脈血行異常症に関する疫学研究

研究分担者　大藤　さとこ　大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学　准教授

研究要旨：門脈血行異常症に関する疫学調査として、１）患者が集積する特定大規模施設を対象とした患者登録（定点モニタリング調査）、２）Fontan 術後肝臓合併症（FALD）の患者数および臨床疫学特性を明らかにするための全国疫学調査、３）Budd-Chiari 症候群（BCS）の臨床調査個人票を用いた臨床疫学特性の検討、を実施した。

定点モニタリング調査では、2016 年以降に初めて門脈血行異常症と診断された患者を対象として、診断時の臨床情報および以降 2 年毎の患者の臨床情報を 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、EHO：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。

FALD の全国疫学調査は、全国の心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科 11,162 科から病床規模別に層化無作為抽出法にて 3,557 科（32%）を選定して、2021 年３月に一次調査を開始した。一次調査の調査内容は、2018 年から 2020 年の期間に、当該診療科を受療した Fontan 術後の患者数および性別である。1,667 科から返送があり（回収率 47%）、うち「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、報告患者数は男性 2,338 人、女性 1,811 人であった。また、二次調査で回答を得た併診率（50%）および FALD 診断率（40%）を考慮して推計した Fontan 術後患者数は 2020 年の 1 年間で 11,670 人（95%信頼区間：5,980～17,350 人）、FALD 患者数は 4,670 人（2,390-6,940 人）であった。FALD 診断時の年齢は中央値 18.4 歳、初回 Fontan 術から FALD 診断までの経過年数は中央値が 13.6 年であった。FALD 診断の契機はγGTP 上昇が多く（40%）、うち 44%は肝線維化も認めた。

BCS の臨床調査個人票を用いた臨床疫学特性の検討では、2015 年度～2019 年度の情報を利用した。2015 年度～2019 年度の 5 年間で新規登録された BCS 患者は 70 人(男 41 人、女 29 人)、発病年齢は中央値 42.0 歳、発病から申請までの経過年数は中央値 1.0 年であった。画像検査所見では、肝静脈・肝部下大静脈の開存 19%、狭窄 48%、閉塞 33%、であり、重症度はⅠ：1%、Ⅱ：10%、Ⅲ：64%、Ⅳ：14%、Ⅴ：10%、であった。

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）、持田　智

(埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)
研究協力者
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)、佐々木英之（東北大学病院小児外科)、太田 正之（大分大学国際医療戦略研究推進センター)、國吉 幸男（浦添総合病院心臓血管外科)、吉田　寛（日本医科大学消化器外科)、小原 勝敏（福島県保健衛生協会内視鏡センター)、日高　央（北里大学医学部消化器内科)、赤星朋比古（九州大学災害・救急医学)、橋爪誠（北九州古賀病院)、吉治 仁志（奈良県立医科大学消化器・代謝内科)、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)、乾 あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科)
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（新潟大学医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（東海大学医学部付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)、近藤　亨子（大阪公立大学医学部・附属病院事務局)

Ａ．研究目的

１）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）のの新患例を登録し、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。

２）Fontan 術後肝臓合併症（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（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（2022 年 9 月より「FALD の疫学調査・レジストリ拡充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」として継続)」との共同研究として、Fontan 術後患者に関する全国疫学調査を実施する。

３）2015 年度～2019 年度に指定難病患者データベースに登録された BCS 患者について集計解析を行い、日本における BCS 患者の臨床疫学特性を明らかにする。

Ｂ．研究方法

１）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

（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。

２)「難病の患者数と臨床疫学像把握のための 全国疫学調査マニュアル 第 3 版」 に従って実施する。全国疫学調査は、一次調査と二次調査で構成される。一次調査の調査対象科は、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院 99 床以下：5%、100－199 床：10%、200－299 床：20%、300－399 床：40%、400－499 床：80%、500 床以上：100%、大学病院：100%とした。班員の所属医療機関や小児循環器病学会の修練施設など特に患者が集中すると考えられる 45 医療機関は、特別階層として 100%の抽出率で調査対象に含めた。

一次調査の調査内容は、2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間に、調査対象診療科で診療を受けた Fontan 術後の患者数および性別である。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、人数分の調査個人票を送付し、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集する。調査内容は、患者

基本情報（性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数)、Fontan 術（施行年月、施行した医療機関、原因病名、家系内発症、Glenn 手術、FALD 診断、診断年月、診断した医療機関、FALD 診断の契機)、嗜好品、既往歴、腹腔内手術歴、現在の症状、所見・合併症、身体活動度、血液検査結果、心電図、単純胸部レントゲン、圧測定、心エコー検査、肝臓画像所見、超音波エラストグラフィー、肝組織所見、治療、受療状況、併診医療機関、現在の状況である。

（倫理面への配慮）

一次調査は受診患者数および性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。二次調査では診療録から臨床情報を収集するため、個人情報保護の観点より配慮する必要がある。従って、二次個人調査票には氏名および施設カルテ番号を記載せず、本調査独自の調査対象者番号のみ記載し、施設カルテ番号と調査対象者番号の対応表は各診療科で厳重に保管することを依頼した。なお、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によると、二次調査は「匿名化された既存情報のみを用いる観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、参加施設の外来および病棟に本研究に関するポスターを掲示することにより行う。本研究の実施にあたっては、大阪公立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た（承認番号：2020-286)。

３）2015 年度～2019 年度に指定難病患者データベースに登録された BCS 患者のデータ提供について、「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」に基づき厚生労働省に申請を行い、利用許可を得た。解析では、以下の情報を使用した：性別、年齢、生年月、発病年月、出生地、医療機関の所在地、家族歴、介護認定、生活状況、病期分類、主要症状、 各種検査所見、鑑別診断、家族歴（類縁疾患）、既往歴、経過、治療内容、重症度分類、人工呼吸器使用の有無、生活状況。

（倫理面への配慮）

本調査は「匿名化された既存情報の提供を受けて実施する観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室のホームページへの掲載により行った。本研究の実施につき、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 2020-159、承認日 2020 年 9 月 14 日)。

C．研究結果

１）2020 年度までは 20 施設の協力により実施していたが、2021 年度に 47 施設、2022 年度には 48 施設に拡大した結果、2022 年度末の登録数は合計 161 人（IPH：52 人、EHO：47 人、BCS：62 人）となった。登録患者の特性を検討したところ、年齢や性別、既往歴、確定診断時の症状、検査所見など、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た。

２）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 科から返送があり（回収率 47%）、うち「Fontan 術後の患者あり」と回答したのは 245 施設で、報告患者数は男性 3,460 人、女性 2,590 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 2,338 人、女性 1,811 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。154 施設から返送を得て（回収率 67%）、合計 1,193 人の二次調査票を受領した。他診療科との併診率（50%）、FALD 診断率（40%）を考慮して推計した Fontan 術後患者数は 2020 年の 1 年間で 11,670 人（95%信頼区間：5,980-17,350 人）、FALD 患者数は 4,670 人（2,390-6,940 人）であった。

FALD 患者と FALD 診断のない患者の特性を比較したところ、FALD 患者は消化器内科・肝胆膵内科で診療を受けている人が多く、年齢が高い、初回 Fontan 術の年齢が高い、Glenn 術を受けていた人が少ない、低出生体重児や早産児が少ない、などの特徴があった。FALD 診断時の年齢は中央値 18.4 歳、初回 Fontan 術から FALD 診断までの経過年数は中央値が 13.6 年であった。FALD 診断の契機はγGTP 上昇が多く（40%）、うち 44%は肝線維化も認めた。また、エコー・CT・MRI などの画像所見によるものも多かった。また、FALD 患者は、FALD 診断のない患者と比較して、Cre 上昇、BNP 上昇、PLT 低下、Alb 低下、Bil 上昇、γGTP 上昇、ヒアルロン酸上昇が多かった。一方、FALD 診断のない者でも半数以上で、AST・ALT・γGTP・ALP 上昇を認め、FALD 可能性例の存在が示唆された。肝がんを報告した 7 人の特徴として、うち 5 人は FALD 診断年齢や FALD 診断の契機から判断すると、肝疾患が進展した段階で FALD の診断を受けていた可能性が示唆された。

３）2015 年度～2019 年度に BCS 指定難病医療費助成の新規申請を行っていた患者は 70 人（男 41 人、女 29 人）であった。発病年齢は中央値 42.0 歳、発病から申請までの経過年数は中央値 1.0 年であった。家族内発症は見られず、4%が介護認定を受けていた。病期分類は、2 が多く（38%）、次いで 3 が 29%、1, 4, 5 は、約 10%であった。患者の 40%以上で見られた主要症状は、腹水、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の静脈怒張、貧血・出血傾向、黄疸、肝機能障害、易出血性食道・胃静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、脾腫であった。画像検査所見では、肝静脈・肝部下大静脈の開存 19%、狭窄 48%、閉塞 33%であった。血液・生化学検査で、患者の半数以上で認めた所見は、血小板数低下、PT 低下、INR 上昇、アンモニア上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇であった。内視鏡検査では、食道静脈瘤を 75%、胃静脈瘤を 27%に認めた。経過の状態は、治癒 0%、軽快 22%、不変 30%、徐々に悪化 39%、急速に悪化 9%であった。閉塞・狭窄に関する治療では、バルーンカテーテルによる開通術・拡張術ありが 51%であった。重症度はⅠ：1%、Ⅱ：10%、Ⅲ：64%、Ⅳ：14%、Ⅴ：10%、であった。

D．考察

１）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、2022 年度には 48 施設に拡大したところ、登録が軌道に乗ってきたように感じて

いる。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。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、臨床疫学特性をモニタリングしていく予定である。

２）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、中には肝がんを発症する症例がある。このようなFontan術後の肝臓合併症（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・肝がんへ進展した状態で発見されることもある。実際、本研究においても肝がんを報告した症例を認め、肝がん症例の多くは肝疾患が進展した段階でFALDの診断を受けていた可能性が示唆された。

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。また、本研究では、FALD診断を受けていない患者においても、肝機能異常を呈する症例が半数近くを占めていたことから、FALD可能性例の存在が示唆される。従って、本全国疫学調査で得られた情報を元に、FALDの全体像を把握するのみならず、今後、最適な診断基準の構築や診療・治療ガイドラインを描いて行く必要性がある。

３）指定難病医療費助成の申請時に提出している臨床調査個人票データを用いて、BCS患者の臨床疫学特性を検討した。2015年度～2019年度に新規申請された患者の特性は、1975-1989年（30年以上前）に実施された日本の疫学調査と比較すると、男性がやや多く（59% vs. 55%）、発症見込みから初診までの平均期間はやや短かった（5.0年 vs. 6.6年）。主要症状の多くは過去研究と同様であったが、腹痛（本研究では27%）は過去研究（2.5%）に比べると増加している可能性があった。

Ｅ．結論

門脈血行異常症患者の疫学像を把握するため、疾患レジストリ構築のための定点モニタリング調査、Fontan術後患者を対象とした全国疫学調査、指定難病患者データベースを利用したBCS患者の特性を検討した。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1）鹿毛政義、古市好宏、大藤さとこ、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.　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
なし