

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英文版の改訂。日本語版の再改訂。
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施設の拡充と症例増加による疫学特性の解明。
3. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児分野の取り入れ。
4. Fontan術後肝臓合併症（FALD）の病態解明。
5. 専門医紹介システムの構築。

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（宮城県立こども病院外科）
- ・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）
- ・橋爪 誠（北九州古賀病院）
- ・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）
- ・太田 正之（北九州中央病院）
- ・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）
- ・岩切 泰子（Yale大学医学部消化器科）
- ・草野 弘宣（小倉医療センター 臨床検査科）

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、2020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。

3. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児分野の取り入れ

門脈血行異常症ガイドラインは主に成人を対象とされて策定されたガイドラインであるため、小児分野の取り入れが必要である。特に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った。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。

4. 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。

5. 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。

（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

2018年に再改訂した日本語ガイドラインについて、その英文版を作成する作業に2020年度から着手した。現在、英文版ガイドラインは完成しており、分科会内の研究協力者による査読作業中である。来年度には外部評価委員からの意見を集約し英文誌に投稿予定である。

日本語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見直しを行った。また、日本門脈圧亢進症学会と日本肝臓学会との協力体制を構築中である。現在日本門脈圧亢進症学会へ6人のガイドライン担当者選出を要望申請しており、審議中である。また、日本肝臓学会には4人の担当者を要望申請している。

2. 疫学調査

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、2023年度に協力医療機関を58施設に拡大した。その結果、2023年度末の登録数は合計185人（IPH：62人、EHO：55人、BCS：68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。

2024年度からは全国疫学調査を行う予定であり、一次調査と二次調査に向けて倫理委員会書類を作成している。

3. 門脈血行異常症ガイドラインへの小児

分野の取り入れ

2022年度までは、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、2023年度より58施設中16施設まで拡充した。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。小児EHOの臨床調査個人票には重症度分類に成長障害の項目が付与された。

4. FALD病態解析

マウス下大静脈部分結紮（pIVCL）後6週の時点で肝被膜近傍に線維化を認めた。同モデルは他の肝線維化モデル（CDD摂食NASHモデル、胆管結紮モデル等）に比べてALT上昇は軽度で免疫細胞の浸潤も軽度であった。同系マウスに化学発（Diethyl-nitrosoamine, DEN）投与後にpIVCLを行うと、pIVCL19週後に著明な肝腫瘍形成を認めた。DEN投与なしでもpIVCLマウスは52週後に約80%のマウスで肝腫瘍形成を認めた。

FALDモデルの解析から、うっ血肝は炎症を介さずに肝臓被膜近傍優位に肝線維化を誘導すること、発がんのInitiationを受けた肝臓におけるうっ血は肝がんをPromotionすることが明らかになった。同モデルでの肝線維化にはSphingosine-1-phosphate（S1P）とS1P受容体2（S1PR2）が関与し、肝がん発症には類洞内皮細胞の活性化

（Capillarization）とS1P、S1PR1が関与することを明らかにした。

5. 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。2023年4月の門脈圧亢進症学会理事会において、本議題についての了承を得ている。

D. 考察

2020年度から着手した門脈血行異常症ガイドライン英文改訂版が2023年度に完成し、現在校閲作業中である。また、門脈血行異常症定点モニタリングについては、協力施設は小児施設を中心に58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。2024年度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。また2024年度は全国疫学調査の一次調査を予定している。

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。

2021-2023年度は、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。

IPH・EH0・BCS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

英文版ガイドラインの改訂作業が完了した。来年度に英文誌に投稿する予定である。門脈血行異常症の定点モニタリングは軌道に乗り、登録症例数の大幅な増加に繋がる成果を上げることができた。小児参加施設の拡充も完了し、更に多くの小児患者の登録も期待できる。また動物実験を基盤としたFALDの実態解析調査も進んでいる。今後全国疫学調査を行いつつ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 Nishiguchi R, Furuichi Y(corresponding), Shimakawa T, Asaka

- S, Yamaguchi K, Shimojima Y, et al. Visceral fat indicates worsening of esophageal variceal recurrence in alcoholic/nonalcoholic steatohepatitis related liver cirrhosis. J Nippon Med Sch. 2024 in press.
- ② Furuichi Y, Nishiguchi R, Shimakawa T, Fujiwara T, Sato K, Kato H. Comparison of prognosis and recurrence rate of esophageal varices after endoscopic treatment between patients with alcoholic cirrhosis and those with viral cirrhosis. J Nippon Med Sch. 2024 in press.
- ③ 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 Sep 15;62(18):2597-2606.
- ④ Furuichi Y. Comparison between splenic dispersion slope and splenic shear wave speed on ultrasound elastography for predicting esophageal varices. Hepatol Res. 2023 ;53(2):88-90.
- ⑤ Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Koyano KS, Ishikawa T, Toyoda H, Takaguchi K, Watanabe T, Matsuura K, Ogawa C, Hiraoka A, Okubo H, Tateyama M, Uojima H, Nozaki A, Chuma M, Kato K, Mikami S, Tani J, Morishita A, Kawata K, Tada T, Furuichi Y, Okubo T, Kawano T, Arai T, Kawabe N, Kawamura N, Ikegami T, Nakamuta M, Shigefuku R, Iwasa M, Tanaka Y, Hatano M, Iwakiri K. Risk factors for portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis: a prospective, multicenter study. Hepatol Int. Feb;17(1):139-149.
- ⑥ Hayama K, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Iwasa M, Hasegawa H, Takaguchi K, Tsutsui A, Uojima H, Hidaka H, Okubo H, Suzuki T, Matsuura K, Tada T, Kawabe N, Tani J, Morishita A, Ishikawa T, Arase Y, Furuichi Y, Kato K, Kawata K, Chuma M, Nozaki A, Hiraoka A, Watanabe T, Kagawa T, Toyoda H, Tani N, Yoshida H, Tanaka Y, Iwakiri K, Ktk Liver Study Group. Clinical outcomes of antithrombin III-based therapy for patients with portal vein thrombosis: A retrospective, multicenter study. Hepatol Res. Jan;53(1):51-60.
- ⑦ 古市好宏、鹿毛政義、小原勝敏、大藤さところ、赤星朋比古、日高央、太田正之、吉田寛、橋爪誠、田中篤。門脈血行異常症ガイドライン。消化器内視鏡。1295-1302 ; 2023
- ⑧ 古市好宏，引地拓人。食道・胃静脈瘤に対する治療。消化器内視鏡ハンドブック改訂第3版。2024 in press.
- ⑨ 古市好宏。巨大ひだを呈する病変 胃静脈瘤。内視鏡の読み方と鑑別診断—上部消化管第3版。276-277 ; 2023
- ⑩ 古市好宏、佐藤浩一郎、加藤博之。肝動脈化学塞栓術後の赤色吐物…診断は？画像診断道場腹部編。110-111 ; 2023
2. 学会発表
- ① 古市好宏。門脈圧亢進症への私の挑戦～HCV治療の最新話題を含めて～。第34回 北海道門脈圧亢進症研究会（特別講

- 演) 2024/3/9
- ② Ryohei Nishiguchi, Yoshihiro Furuichi, Shunichi Shiozawa. Visceral Fat exacerbates Recurrence rate of Esophageal Varices in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis-related Liver Cirrhosis. JDDW2023 (統合シンポジウム1). 2023/11/3
- ③ 古市好宏. 講演Ⅱ「肝臓パート」ウイルス性肝炎と門脈圧亢進症. 専門医に聞く肝胆膵セミナー (特別講演). 2023/10/3
- ④ 古市好宏, 佐藤浩一郎, 加藤博之. 門脈圧亢進症診療の未来予想図 (現状と課題): 禁酒不成功のアルコール性肝硬変に生じた食道静脈瘤に対する内視鏡治療後調査. 第59回日本肝臓学会総会 (パネルディスカッション) 2023/6/16
- ⑤ 古市好宏. 消化管静脈瘤に対する新しい診断法と治療法. 第4回近畿門脈圧亢進症研究会 (特別講演) 2023/6/3
- ⑥ 西口遼平, 古市好宏, 塩澤俊一. アルコール性/非アルコール性肝硬変患者における内視鏡的硬化療法前内臓脂肪測定の有用性. 第43回アルコール医学生物学研究会学術集会. 2024/2/2
- ⑦ 古市好宏, 佐藤浩一郎, 加藤博之. Red dichromatic imaging 画像の人工知能解析による食道静脈瘤の深さの予見. JDDW2023 (第65回日本消化器病学会大会) 2023/11/2
- ⑧ 古市好宏. 超音波エラストグラフィーを用いた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鑑別. 城東北部地区講演会 (東京) 2023/7/14
- ⑨ 古市好宏, 藤原智之, 下嶋理恵子, 佐藤浩一郎, 加藤博之. 高齢肝硬変例に合併した食道静脈瘤に対する内視鏡的治療後の留意点. 第105回日本消化器内視鏡学会総会 (東京) 2023/5/27
- ⑩ 古市好宏, 藤原智之, 下嶋理恵子, 佐藤浩一郎, 加藤博之. アルコール性肝硬変に合併した食道静脈瘤治療後の生存率、再発率、出血率について～C型肝硬変との比較から～. 第109回日本消化器病学会総会 (長崎) 2023/4/8
- 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