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

日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究

研究分担者　　大藤　さとこ　大阪公立大学大学院医学研究科　准教授

研究要旨：Budd-Chiari 症候群（BCS）は稀少疾患（日本全体で約 400 人）であり、指定難病に位置付けられている。疫学研究は世界的に少なく、BCS 患者の発生動向を把握し、疾病の予後に関連する因子を明らかにすることは重要課題である。本研究は、日本における BCS の発生動向と疫学像を明らかにすることを目的とした。情報は、2015 年度から 2019 年度における指定難病医療費助成の受給者証申請時に使用された臨床調査個人票から収集した。5 年間の登録患者はのべ 785 人（男 395 人、女 388 人、不明 2 人）、うち 70 人は新規登録であった。新規申請時の重症度分類は、Ⅰ/Ⅱが 12%、Ⅲが 64%、Ⅳ/Ⅴが 24%であった。今年度は、新規登録者の半数以上にみられた背景因子に着目し、5 年間の申請者（新規、更新）の疫学像を明らかにした。主要症状は、腹水、下腿浮腫、下肢静脈瘤、黄疸、肝機能障害、易出血性食道・胃静脈瘤、脾腫であった。超音波・CT・MRI・腹腔鏡での検査所見では、肝静脈・肝部下大静脈の狭窄・閉塞、肝静脈血流波形の平坦化、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大、肝静脈の閉塞がみられた。血液・生化学検査では、アンモニア上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、直接ビリルビン上昇がみられた。内視鏡検査では、食道静脈瘤、肝病理組織学的検査では、肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、うっ血性肝硬変、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化がみられた。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・拡張術が 5 年間の新規患者 51%に行われていた。新規・更新申請者の経過は、治癒・軽快が 17-27%、不変が 52-61%、悪化が 20-23%であった。

共同研究者
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

Budd-Chiari 症候群（BCS）は、主に肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により、門脈圧亢進症に至る症候群であり、まれな疾患である。世界の系統的レビューとメタアナリシスは、BCS がまれな血管性肝疾患であることを示した[1]。BCS の疫学研究は世界的に少なく、多くの国における疫学データが必要とされている。

日本では、1990 年に疫学調査が実施され、BCS 患者数は約 300 人と推定された [2]。

本研究は、日本における 2015 年度から 2019 年度の BCS 患者の疫学像を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

1. 研究デザイン

BCS 患者の指定難病医療費助成の受給者証申請時に使用された臨床調査個人票を用いて、BCS 患者の疫学像を明らかにする。

調査対象期間は、2015 年度から 2019 年度の 5 年間とした。研究期間内に調査票の移行があり、臨床調査個人票は、①「091. バッド・キアリ症候群（新規）」（2015 年度から 2017 年度）、②「091. バッド・キアリ症候群（更新）」（2015 年度から 2017 年度）、③「091. バッド・キアリ症候群」（2017 年度から 2019 年度）の 3 種類があった。

なお、本研究で使用する臨床調査個人票の既存データは、「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、データ提供について厚生労働省に申請を行い、利用許可を得て、提供を受けたものである。

2. 観察項目、検査項目、

指定難病患者データベースに入力された以下の既存情報（日常診療の一環として取得される診療情報）を使用した。

① 基本情報

新規/更新、性別、年齢、

② 診断基準に関する事項

A. 重症度分類、主要症状

B. 検査所見

超音波・CT・MRI・腹腔鏡検査

肝静脈・肝部下大静脈、肝静脈血流波形、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大、下静脈閉塞、

血液・生化学検査等

直接ビリルビン、AST、γ-GTP、ALP、アンモニア

内視鏡検査

食道静脈瘤

肝病理組織学的検査

肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、うっ血性肝硬変、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化

② 治療

閉塞・狭窄に関する治療

バルーンカテーテルによる開通術・拡張術

③ 経過

治癒・軽快、不変、悪化

3. 統計解析

3 種類の臨床調査個人票のデータ（「091. バッド・キアリ症候群（新規）、「091. バッド・キアリ症候群（更新）」、「091. バッド・キアリ症候群」を個人毎に連結した（2015 年度から 2019 年度）。個人は、研究用 ID で同定し、生年月で確認した。同一年度内に 2 回登録がある患者は、記載年月が新しい方、またはデータの欠損が少ない方を採用した。

本研究では、申請時の情報を年度毎に集計した。

血液・生化学検査は、国立がん研究センター中央病院臨床検査部基準値（表に示す）に従ってカテゴリー化した。各項目にみられた外れ値は欠損値とした（直接ビリルビン：≧ 100（mg/dl））。

新規登録者の半数以上にみられた背景因子に着目し、各年度の申請者（新規・更新）の重症度分類、主要症状、検査所見、治療、経過について割合（%）を算出した。

解析には、SAS Version 9.3（SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA）を用いた。

（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、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

申請者数（新規、更新）は、2015 年度 150 人、2016 年度 184 人、2017 年度 174 人、2018 年度 151 人、2019 年度 126 人であった。

2015 年度の申請者は、臨床調査個人票①「091. バッド・キアリ症候群（新規）」（2015 年度から 2017 年度）を用いた登録の初年度であったため、新規と更新の区別がつかなかった。そこで、2016 年度から 2019 年度の発症から申請までの経過年数の中央値を参考とし（0～1 年）、本研究では 2015 年度の新規申請者を発症から申請までの経過年数が 0～1 年の患者と定義した。

5 年間で新規申請患者は 70 人（男 41 人、女 29 人）であった。5 年間の新規登録者の半数以上にみられた背景因子背景因子（重症度分類、主要症状、検査所見、治療、経過）は、表 1-3 に示す項目であった。各年度と 5 年間の新規における割合（%）を示す。

■ 基本情報（表 1）

各年度において更新が占める割合は、87-93%であった。性別は、男性が各年度では 48-52%であったが、新規では 59%を占めた。

■ 申請年齢（表 1）

各年度で同様の分布を示した。新規患者でみると、20-59 歳が約 70%を占めた。

■ 重症度分類（表 1）

新規申請時の重症度はⅢが 64%を占めた。

■ 主要症状（表 1）

腹水は、新規患者では 51%にみられたが、各年度の新規・更新では、27-32%となるため、更新では少ない。

下腿浮腫、下肢静脈瘤は、新規患者では51%にみられたが、各年度の新規・更新では、40-48%となるため、更新患者でも4割以上にみられる。

黄疸、肝機能障害は、新規患者では55%にみられ、各年度の新規・更新では、2018-2019年では、2017年までより多くなり、40%以上を示している。

脾腫は、新規患者では73%にみられ、各年度の新規・更新でも56-63%を示し最も多い主要症状であった。

■　超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査（表2）

新規患者の肝静脈・肝部下大静脈の検査所見は、狭窄48%、閉塞33%であった。

肝静脈血流波形の平坦化、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大は、各年度の新規・更新でも50%以上を示した。

■　血液・生化学検査（表2）

新規患者の半数以上が正常値でなかった項目は、直接ビリルビン上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、アンモニア上昇であった。

■　内視鏡検査（表3）

食道静脈瘤ありは、各年度の新規・更新でも58-62%を示した。

■　肝病理組織学的検査（表3）

肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、うっ血性肝硬変、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化は、各年度の新規・更新で50%以上を示した。

■　閉塞・狭窄に関する治療（表3）

バルーンカテーテルによる開通術・拡張術が新規患者で51%にみられた。

■　経過（表3）

各年度の新規・更新では、治癒・軽快が17-27%、不変52-61%、悪化20-23%であった。

D．考察

本研究では、新規申請において男性がやや多く（59%）、新規の申請年齢は、20-39歳が35%、40-59歳が34%、60歳以上が29%であった。主要症状は、腹水、下腿浮腫、下肢静脈瘤、黄疸、肝機能障害、易出血性食道・胃静脈瘤、脾腫、が新規患者に多くみられた。

1975-1989年（30年以上前）に実施された日本の疫学調査[2]では、症例157例が分析され、平均年齢は、男性36.4歳、女性46.5歳で、発症から初診までの平均期間は6.6年であり、ほとんどが慢性患者であったことが示唆された。主な臨床的特徴は、肝腫大、下肢浮腫、腹水、体幹上の静脈拡張であった。

1998年から2017年の間の米国におけるBudd-Chiari症候群の全国的分析では、BCSに関連する入院が増加しており、一般的な症状は腹水と急性腎障害であった[3]。

E．結論

2015年度から2019年度における指定難病医療費助成の受給者証申請時に使用された臨床調査個人票からBCSの発生動向と疫学像を明らかにした。5年間の登録患者はのべ785人（男395人、女388人、不明2人）、うち70人は新規登録であった。新規患者では、男性が59%、20-59歳が約70%、重症度Ⅲが64%を占めた。

新規・更新で多くみられた因子は、主要症状では、脾腫、検査所見では、肝静脈血流波形の平坦化、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大、γ-GTP上昇、食道静脈瘤、肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化であった。

謝辞

「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、データ提供を受けた。なお、本研究結果はBudd-Chiari症候群の新規申請者における疫学像を明らかにするために集計解析を行ったものであり、厚生労働省が公表している統計等とは異なる。

参考文献

1. Li Y, De Stefano V, Li H, Zheng K, Bai Z, Guo X, Qi X. Epidemiology of Budd-Chiari syndrome: A systematic review and meta-analysis Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019 Aug;43(4):468-474.

2. Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. J Hepatol. 1995; 22(1): 1-9.
3. Alukal JJ, Zhang T, Thuluvath PJ. A Nationwide Analysis of Budd-Chiari Syndrome in the United States. J Clin Exp Hepatol. 2021;11(2): 181-187.

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

表1. Budd - Chiari症候群申請患者の背景因子（%）

申請年度（年）	2015	2016	2017	2018	2019	2015-2019 (新規のみ)
更新	93	89	93	87	92	
性別						
男	48	49	51	52	52	59
申請年齢（歳）						
<19	<10	<10	<10	0	<10	<10
20-39	22	21	22	25	25	35
40-59	41	42	41	42	46	34
60+	37	35	35	32	29	29
重症度分類						
Ⅰ/Ⅱ　所見なし or 治療不要	52	47	47	40	39	12
Ⅲ　所見あり、治療要	36	43	44	53	55	64
Ⅳ/Ⅴ　介護要 or 肝不全・消化管出血・集中治療要	12	10	<10	<10	<10	24
主要症状						
腹水	31	27	27	32	27	51
下腿浮腫、下肢静脈瘤	44	40	42	48	44	51
黄疸、肝機能障害	38	37	39	50	43	55
易出血性食道・胃静脈瘤	NA	NA	26	31	27	51
脾腫	NA	NA	56	63	60	73

表2. Budd - Chiari症候群申請患者の検査所見（%）

申請年度（年）	2015	2016	2017	2018	2019	2015-2019 (新規のみ)
超音波，CT，MRI，腹腔鏡検査						
肝静脈・肝部下大静脈　開存	53	41	36	25	32	19
狭窄	32	43	44	49	45	48
閉塞	15	16	20	26	23	33
肝静脈血流波形　平坦化	NA	NA	70	65	68	52
脾臓の腫大	NA	NA	74	74	72	81
肝尾状葉腫大	56	56	57	54	48	61
肝静脈　開存	54	50	45	39	40	30
一枝閉塞	13	16	14	14	18	19
二枝閉塞	20	19	21	24	22	27
三枝閉塞	13	15	20	22	20	24
血液・生化学検査						
直接ビリルビン上昇 (>0.3 mg/dL)	48	48	44	45	38	66
AST上昇（>30 U/L）	39	34	31	37	30	54
γ-GTP上昇 (男：>64 U/L，女：>32 U/L)	62	68	64	66	59	78
ALP上昇　(>322 U/L)	50	44	46	51	37	52
アンモニア上昇　(>66μg/dL)	41	41	37	50	40	51

表3. Budd‐Chiari症候群申請患者の検査所見、治療、経過（%）

申請年度（年）	2015	2016	2017	2018	2019	2015-2019 (新規のみ)
内視鏡検査						
食道静脈瘤	58	62	61	61	56	75
肝病理組織学的検査						
肝類洞のうっ血	70	83	84	85	88	94
うっ血性肝腫大	NA	NA	50	55	57	75
肝線維化	70	67	89	93	97	88
肝実質の脱落・再生	NA	NA	50	55	63	75
うっ血性肝硬変	50	50	43	61	50	50
類洞の拡張	NA	NA	71	76	73	86
中心性壊死	NA	NA	62	49	57	75
中心帯領域の線維化	NA	NA	71	72	83	88
中心帯連結架橋性線維化	NA	NA	62	61	65	50
閉塞・狭窄に関する治療						
バルーンカテーテルによる開通術・拡張術	36	39	40	43	44	51
経過						
治癒・軽快	19	17	27	23	26	22
不変	58	61	53	52	54	30
悪化	21	22	20	23	20	48