

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。

研究分担者：

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

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

太平 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

波多野 悦朗

京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植
外科

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

阿部 雅則

愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内
分泌・代謝内科学

梅村 武司

信州大学医学部内科学第二教室（消化器
内科）

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。今年度は疾患レジストリの症例集積を継続しながら以下の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 レジストリの運用とその活用
(高橋敦史、原田憲一、常山幸一)
 - 2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成
(中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男)
 - 3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成
(有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄)
 - 4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成
(阿部雅則、高橋敦史、原田憲一、常山幸一)
 - 5) AIH 治療反応性の評価
(下田慎治、中本安成、近藤康輝、川上尚人)
 - 6) アザチオプリン使用例の解析
(高橋敦史、阿部雅則、城下 智)
- ### (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 診療に関するエビデンスの構築につながる臨床研究を実施しながら、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出口目標とした、活動を行っている。PBC 診療の質向上へつながる、a. PBC 全国実態調査、b. PBC-AIH overlap 診療指針の作成、c. 単～多施設臨床研究による最新のエビデンス構築を目的として、今年度の研究および活動を行った。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) 第 17 回 PBC 全国実態調査 (JPBCSG)

(仲野俊成、廣原淳子、小森敦正)

- 2) PBC-AIH overlap 診療指針の作成 (釘山有希、小森敦正)
- 3) AMA 陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設横断的観察研究 (小森敦正、梅村武司、川田一仁、吉治仁志、田中篤)
- 4) 肝硬度を用いた PBC 予後予測能の検証 (梅村武司、山下裕騎)
- 5) PBC 合併症に対する、UDCA 治療反応と組織学的進展度の関連 (吉治仁志、浪崎正)
- 6) 全国調査における PBC の臨床背景とステロイド治療の現状 (釘山有希)
- 7) 機械学習による原発性胆汁性胆管炎患の予後および予後規定因子予測モデルの作成 (寺井崇二、木村成宏)
- 8) 市民公開講座の開催と web 配信 (小森敦正)

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

- ① 原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリ WG : PSC の診療状況の実態を明らかにする。不明な病態を明らかにするために付随研究を行う。
- ② PSC 診断基準改訂 WG : 時代に即した PSC 診断基準を策定する。
- ③ 硬化性胆管炎 (SC) 研究 (ガイドライン、疫学調査など) WG : SC を包括した PSC ガイドラインの策定。
- ④ 免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての SC 研究 WG : irAE としての硬化性胆管炎の実態を明らかにする。
- ⑤ 肝内結石研究 WG : 肝内結石の実態を明らかにする。

(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 (EH0)、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。

(5) 急性肝不全分科会

急性肝不全分科会は、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5年度は2022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) 肝移植分科会

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) 多発性肝嚢胞の実態調査

多嚢胞性肝疾患には、常染色体優性多嚢嚢胞腎 (ADPKD) と関連して発症する場合と、腎嚢胞の合併のない多発性肝嚢胞 (PCLD) がある。無症状のことが多く、また遺伝的な要素があることが知られているが、本邦における有病率や症状など不明な点が多い。多発性肝嚢胞患者の全国疫学調査を行ない、有症状の多発性肝嚢胞症の有病者数を推定するとともに、臨床疫学像を明らかにし、重症度分

類を含む治療指針の策定を目指す。

(8) 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 レジストリの運用とその活用
疾患レジストリ研究の倫理申請が2021年3月で承認されており、EDC システムが2022年10月に完成し、過去の全国調査データの取り込みを2023年4月、および新規症例の登録を2023年6月から開始する。

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

急性肝不全分科会と連携し、症例解析とアルゴリズム案の検証を進める。

3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

PBC 分科会との共同で意見交換会、Web 会議にてステートメント作成を行う。

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

これまで集計した AIH 全国集計 (2009 年～2013 年) の結果と文献的検索により、NAFLD (MASLD) 合併 AIH の臨床像と治療法の現状および問題点について、愛媛大学および全国集計の評価と文献的検索を行う。

5) AIH 治療反応性の評価

国際的な AIH 治療反応性の評価基準を用いて関西医科大学における症例解析を実施する。

6) アザチオプリン使用例の解析

厚労省特別研究事業「アザチオプリンの副作用発言頻度に係る調査研究」班との共同で AIH におけるアザチオプリンの使用実態を解析する。

(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 レジストリの運用とその活用

2023 年 12 月 27 日時点において、登録施設数は 169 施設、ログインアドレス登録は 79 施設である。症例登録数は 2009 年～2017 年発症が 2768 例、2018 年以降発症が 462 例となっている。今後、運営管理委員会 (AIH 分科会) で活用テーマを協議決定し、倫理申請を行い承認後に解析に着手する予定である。

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

共同協力者の中本らは、アルゴリズム作成に向けて自験例および急性肝不全分科会の全国調査データ (2010-2021 年) を用いて解析にて MELD20 \geq で予後不良であることが明らかとなった。解析の課題としてステロイド開始後のデータがないこと、2nd line としてのシクロスポリン治療情報がないことがあげられた。引き続き解析を進める予定である。

3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

共同協力者の有永らは PBC 分科会と共同にて 2024 年 3 月にステートメント案を完成し、両分科会内での意見集約を行い、4 月以降に公表を行う予定である。詳細は PBC 分科会からの報告書を参照されたい。

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

共同協力者の阿部らは愛媛大学での解析を行い、最近 10 年では AIH に 19.7% が脂肪肝を合併していた。脂肪肝合併例では BMI や耐

糖能異常の合併が脂肪肝非合併例に比べて有意に高かった。AIH 全国調査のデータにおいては、NAFLD は 17.0% に合併しており、NAFLD 合併例では、非合併例に比して男性の割合が多く、高齢であり、肝線維化進展例が多いといった特徴がみられた。

5) AIH 治療反応性の評価

共同研究者の下田らは、自験例を用いて AIH の肝硬変進展予測の検討を行い、糖尿病の合併、8 週後の治療性、24 週後の Fib4-index の有用性を示した。

6) アザチオプリン使用例の解析

厚労省特別研究事業「アザチオプリンの副作用発言頻度に係る調査研究」班におけるアンケート調査の結果、7139 例の集積で解析対象 6876 例のうち、AIH 例は 530 例集積され、男性 90 例、女性 440 例であった。NUDT15 遺伝子多型検査は 50.5% (251/497) で実施され、重篤な副作用のリスクのため投与が推奨されない Cys/Cys は 0% であった。530 例中 101 例 (19.1%) で副作用を認め、副作用の重症度は Grade 1 56%, Grade 2 31%, Grade 3 13% であった。

(2) 原発性胆汁性胆管炎分科会

研究方法：

以上の研究はいずれも介入を伴わない後ろ向き横断、観察研究である。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、研究を開始した。

(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) 第 17 回 PBC 全国実態調査 (JPBCSG)

(仲野俊成、廣原淳子、小森敦正)

2023.2 に電子的検査情報収集 (EDC) 入力サイトが開設された今回の JPBCSG への研究者登

録施設は 69 施設であった。同 4 月より本格的に入力始動となり、同 12 月時点での登録状況は、新規 1,213 例、既登録 1,925 例であった。今回から導入された内科治療情報登録フォーム(GLOBE score による治療反応)への登録は 1,053 例となった。

新規登録症例の性別は男性 237 例、女性 976 例で、男女比 1:4.1、年齢は 21 歳から 94 歳に分布しており平均 61.6 歳であった。診断時 213 例に症状がみられ、皮膚搔痒感 134 例、黄疸 53 例、腹水 39 例、浮腫 32 例、肝性脳症 6 例、消化管出血 18 例、食道静脈瘤 60 例、肝細胞癌 13 例であった。病理診断は 614 例(50.6%)に実施され、Scheuer 分類 I 298 例/II 185 例/III 108 例/IV 23 例であった。脂肪沈着は 98 例(16.0%)、インターフェイス肝炎は 305 例(49.7%)にみられた。自己抗体の陽性率は、抗ミトコンドリア M2 抗体 89.4%(960/1074)、抗核抗体 67.0%(744/1110)であった。診断時合併症は、シェーグレン症候群が 88 例と最も多く、慢性関節リウマチ 32 例、慢性甲状腺炎 74 例、レイノー現象 57 例、強皮症 56 例、潰瘍性大腸炎 2 例、悪性腫瘍 62 例であった。

2) PBC-AIH overlap 診療指針の作成(釘山有希、小森敦正)

PBC-AIH オーバーラップは、自己免疫性肝疾患の中でもその実態が不明で、かつ治療方針が十分に定まっていない疾患病態である。世界的に見ても、診断と治療に定義と基準、指針がないのが現状であり、日本の臨床現場でも、診療に不確実な状況が続いていることも予想された。このため PBC-AIH オーバーラップの概念、診断と治療について難治班としての立場を表明し、日本の臨床現場での指針とすべく、PBC および AIH 分科会のメンバーから構成される PBC-AIH overlap 診療ステートメント作成委員会を立ち上げ、PBC-AIH overlap 診療ステートメント 2024 を作成し

た。先に診断された端緒となる疾患に加えて、他方の overlap を疑う検査所見により最終診断、治療を行うことを、基本的な指針としている。現在日本肝臓学会ホームページにおいて、パブリックコメントを募集中である。

3) AMA 陰性 PBC の血清診断確立に向けた多施設横断的観察研究(小森敦正、梅村武司、川田一仁、吉治仁志、田中篤)

AMA は、PBC 患者の約 90%が陽性となる疾患特異的な自己抗体である。これに対し、抗核抗体の subclass である抗 gp210 抗体と抗 sp100 抗体は、AMA に比して PBC での感度は低いものの、特異度は 100%に近いいため、PBC の 10~%を占める AMA 陰性 PBC の診断検査として、アメリカ肝臓学会(AASLD) およびヨーロッパ肝臓学会(EASL)の診療ガイドラインで利用が推奨されている。一方国内では、同抗体を承認・保険収載された体外診断用医薬品により測定することができず、本調査研究班による PBC の診療ガイドライン(2023)でも、同抗体陽性所見は PBC の診断基準に取り入れられていない。

上記 PBC 診療ガイドラインによると、PBC 疑い例の診断に際して、AMA 陰性の場合には画像検査で胆道閉塞を除外した上で、肝生検で確定診断がなされる。AASLD および EASL ガイドラインと同じく、AMA 陰性時に抗 gp210/抗 sp100 を測定し、陽性をもって PBC と診断することができれば、侵襲的な肝生検実施数を減少させる一方で、診断困難例の診断が可能となり、患者(高齢、および併存疾患を有するもの等)並びに医療経済上の負担軽減にも繋がるのが想定される。

PBC および AIH 分科会のメンバーを共同研究機関として、AMA 陰性 PBC に対する抗 gp210/sp100 抗体の診断能を主要評価項目とする多施設横断観察研究を、2023 年 7 月より開始した。抗 gp210/sp100 抗体値の測定は QUANTA Lite gp210 ELISA および QUANTA Lite

sp100 ELISA を用い、測定委託施設はアイ・エル・ジャパン（株）並びに INOVA Diagnostics inc (USA)である。

4) 肝硬度を用いた PBC 予後予測能の検証 (梅村武司、山下裕騎)

Fibroscan®により測定される肝硬度は、肝線維化測定として保険適用されており、非侵襲的に肝線維化を予測することが可能である。今回 Fibroscan®による肝硬度測定により、PBC の予後予測が可能であるか多施設共同後向き観察研究を行った。

PBC および AIH 分科会の中で肝硬度測定を行っている 9 施設から 416 例が登録された。年齢の中央値は 64 歳、女性は 84%であり、観察期間中央値は 1,440 日で、12 例 (2.9%) が死亡、肝関連死は 4 例 (1.0%)、肝移植例は 2 例であった。肝硬度の中央値は 5.8 kPa であり、高齢、肝硬度高値、肝機能検査値が死亡率と優位に関連していた。多変量解析では、高齢 (ハザード比 : 7.87, $p=0.011$)、肝硬度高値 (ハザード比 : 4.87, $p=0.041$) が有意に死亡と関連していた。

5) PBC 合併症に対する、UDCA 治療反応と組織学的進展度の関連 (吉治仁志、浪崎正)

PBC における搔痒症、静脈瘤、黄疸、腹水などの累積合併症発症率 (CD) と、組織学的病期 (HS) および UDCA 治療効果の関係について比較検討した。2010 年 1 月から 2017 年 12 月にかけて奈良県立医科大学消化器内科を受診した無症候性 PBC 患者 325 例中、肝生検後 UDCA を 1 年以上投与した 226 例を対象とした。HS は Scheuer 分類 (SS) と中沼分類 (NS) を用い、後者では肝線維化 (F) および胆管消失 (B) の 2 項目の合計で評価した。UDCA 治療効果判定には奈良基準、Paris II criteria、Barcelona criteria を使用した。診断時の HS は SS (stage1/2/3/4:70/102/51/3)、NS (stage1/2/3/4:20/89/107/10) であり、SS、NS、F、B の進行期群では早期群に比べ CD は

有意に高かった。HS の早期群および進行期群と UDCA 反応良好群および不良群を各々組み合わせさせた早期/良好 (A 群)、早期/不良 (B 群)、進行期/良好 (C 群)、進行期/不良 (D 群) の 4 群の CD を、両 HS 分類と 3 種類の判定基準を組み合わせさせた 12 群で検討した。HS と UDCA 治療効果の組み合わせによる検討で、CD は HS 進行期群では早期群に比べ高かったが、UDCA 治療効果による有意差は見られなかった。多変量解析では合併症発症のリスク因子として、NS 進行期のみが抽出された。

6) 全国調査における PBC の臨床背景とステロイド治療の現状 (釘山有希)

PBC 患者に対する副腎皮質ステロイド剤 (ステロイド) の使用は、PBC-AIH overlap の診断に関連すると考えられるため、同症例群の診断時臨床背景を解析することは重要である。対象は過去の PBC 全国実態調査 (第 13、14、15、16 回) に登録された PBC 患者 ($n=2335$)、観察期間中央値は 21.8 月、年齢平均値 59.1 歳、女性が 83.8%であった。診断時 ALP と ALT に有意な相関を認めた ($r=0.385$, $p<0.05$)。全症例を、A 群 : $ALT \geq ULN \times 2$ かつ $ALP < ULN \times 1$ ($n=80$) ; ALT 優位型、B 群 : $ALT \geq ULN \times 2$ かつ $ALP > ULN \times 1$ ($n=502$) ; 混合障害型、C 群 : $ALT < ULN \times 2$ かつ $ALP < ULN \times 1$ ($n=380$) ; 軽症型、D 群 : $ALT < ULN \times 2$ かつ $ALP > ULN \times 1$ ($n=1373$) ; ALP 優位型に分類し、臨床背景を比較解析した。年齢は、A 群、B 群で他群に比して優位に若年であった ($p<0.05$)。T-Bil は、B 群で他群に比して有意に高値であった ($p<0.05$)。一方 Alb は、B 群で他群に比して有意に低値であった ($p<0.05$)。搔痒症および黄疸の合併は、B 群で他群に比して有意に多かった ($p<0.05$)。各群のステロイド使用頻度は、A 群 13.8%、B 群 11.0%、C 群 5.3%、D 群 2.9%であり、A・B 群は他群に比して使用割合が高かった ($p<0.05$)。A 群におけるステロイド投与に関連する因子の多変量解析による

検討では、ALT 高値 (OR=1.023, p=0.009)、ALP 低値 (OR=0.981, p=0.014) が抽出された。B 群では、黄疸あり (OR=3.059, p=0.016)、AST 高値 (OR=1.003, p=0.027) が抽出された。7) 機械学習による原発性胆汁性胆管炎患者の予後および予後規定因子予測モデルの作成(寺井崇二、木村成宏)

人工知能(AI)を発展させた機械学習(ML)を用いて、PBC 症例の生命予後を予測する ML モデルの開発に着手した。自然言語処理モデルであり、従来の ML モデルと比較して①事前学習済みであり、新規のデータに対してさらに多くのデータを必要としない、②汎用性が高く、さまざまなタスクに応用がきく、③精度が高い Transformers を用いて、予後付き PBC 全国実態調査のデータを解析中である。8) 市民公開講座の開催と web 配信 (小森敦正)

市民公開講座 難治性疾患フォーラム「原発性胆汁性胆管炎(PBC): 治療が向かうところと新薬の未来は?」を収録し、2024.3 より長崎医療センターチャンネル、および YouTube にて配信している。PBC に対する新薬開発が国際的にも進んでいることから、患者が治験に参加する際の補足情報にもなるよう、テーマと内容を決定した。

(3) 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

研究方法:

①原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリ WG:すでに作成されたレジストリの充実のために、小児を含めた登録促進と参加施設増加のために、既参加施設、胆道学会評議員施設、小児栄養肝臓学会評議員施設に参加の呼びかけを行い、登録を進める。レジストリ登録症例数だけではまだ不十分なので、全国調査を行う。全国調査参加施設、登録症例のレジストリへの参加。登録を依頼する。集積されたデータ、生体試料を用いた付随研

究を行う。

②PSC 診断基準改訂 WG:最近発見されるようになった、胆管変化・胆道系酵素異常が軽微な症例を診断できるように、各項目特に MRCP を含めた画像所見を見直して、新たな診断基準を策定する。

これまで策定されていなかった PSC の病期分類を計画する。

③硬化性胆管炎 (SC) 研究(ガイドライン、疫学調査) WG: PSC ガイドラインの改訂および包括的な SC ガイドラインの策定作業を行う。PSC ガイドラインは現在のガイドライン作成の標準となりつつある Minds の方法に準じて作成する。

④免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての SC 研究 WG: 全国調査が終了しており、解析、論文化を進める。

⑤肝内結石研究 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が終了しており、解析、論文化を進める。新たな全国調査を行う。

(倫理面への配慮)

レジストリや各全国調査では、実施計画書を作成し、対象症例の個人情報保護の方法について倫理審査を受けた。レジストリでは各個人からの同意書取得を必須としているが、その他の調査は後ろ向きの調査であり、各施設でのオプトアウトを基本とした同意取得の方法を確認している。

研究結果:

①原発性硬化性胆管炎 (PSC) レジストリ WG: 2024 年 4 月現在 73 施設から 134 例の登録を頂いた。2015 年全国調査で登録された 435 例と併せて 589 症例となっている。で、小児例 17 例を含んでいる。生体資料は 134 検体集積された。

レジストリ登録症例のみでの全国調査を予定していたが、まだ症例数が足りないと判断し、新たな全国調査を開始することになった。

現在全国調査の準備中である。

また、レジストリで収集した検体を用いた付随研究に関しては1. 塩川らが発見したPSC診断における抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体の感度、特異度を検証する臨床試験が遂行中であり、82.72% (67/81)、92.26% (322/349)と良好な結果であった。別の分担研究報告書に詳細が記載されており、現在論文投稿中である。2. ゲノム、プロテオミクス、メタボローム解析によるPSCの病因検索の2つが施行されている。1. に関しては京都大学 塩川医師を中心に解析が進み、良好な診断能が検証された。現在論文化、投稿準備中となっている。2. に関しては福岡医師（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行っている。解析が進み、論文化へ向けて最終解析中である。今後、ベザフィブラートの治療効果の後ろ向き解析なども計画されている。

②PSC診断基準改訂WG：改訂診断基準の暫定案ができており、細かい部分の修正を行っている最中である。特にMRIでの胆管像についての見解、参考所見としての超音波内視鏡や胆道鏡所見などの詳細を検討している。今回の特徴は、本邦では少ないといわれている炎症性腸疾患に重きを置き、より大腸内視鏡検査を行うようにすることである。論文発表は消化器病学会の英文誌で行い、二次出版で和文誌に載せていく予定である。

③硬化性胆管炎（SC）研究（ガイドライン、疫学調査）WG：新たな作成委員会の構成を行うこととしている。診断基準の完成を待つて活動を開始する予定であり、GRADE systemに準じたガイドライン作成を行う予定である。

④免疫チェックポイント阻害剤の有害事象（irAE）としてのSC研究WG：現在二次調査が終了し、解析を進めているところである。今年度中の学会発表、論文化を予定している。

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、解析、論文化を準備中である。担当の杏林大学の鈴木先生が新しい施設へ異動、昇進されたので、計画が少し遅れることが予想されている。

現在新たに第9期全国横断調査も計画しており、今年度中の施行を計画している。

（4）門脈血行異常症分科会

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

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。

(5) 急性肝不全分科会

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171例(非昏睡型98例、急性型44例、亜急性型29例)とLOHF8例が登録され、肝炎症例は139例(非昏睡型78例、劇症肝炎急性型29例、亜急性型26例、LOHF6例)で、症例数は前年より8例少なかった。肝炎以外の症例は40例(非昏睡型20例、急性型15例、亜急性型3例、LOHF2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。ウイルス性ではA型肝炎の登録がなく、E型肝炎も2例と減少していたことが注目される。また、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4例、既往感染が2例の計6例で、うち1例は核酸アナログ中止後の症例であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては。2021年までと変化はなかった。内科的治療による救命率は、非昏睡型は肝炎症例が89.7%、肝炎以外の症例が68.2%であったが、肝炎症例では急性型が40.9%、亜急性型が21.1%、LOHFが20.0%と低率、肝炎以外の症例ではそれぞれ41.7%、0%、0%であった。肝移植は肝炎症例では急性型7例(24.1%)、亜急性型7例(26.9%)、LOHF1例(16.7%)で、肝炎以外の症例では非昏睡型1例(5.0%)、急性型3例(20.0%)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)

ACLF64例、拡大例48例、疑診例43例、拡大疑診例18例の計173例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性がACLF例は

65.6%, 拡大例は60.4%, 疑診例は67.4%, 拡大疑診例は55.6%であり, 何れの病型でも最も多かった。また, 急性増悪要因もアルコールがACLFは42.2%, 拡大例が22.9%, 疑診例は41.8%, 拡大疑診例が44.4%で, 拡大例以外では最も多かった。重症度分類ではgrade-0の症例がACLFでは60.9%, 拡大例では75.0%, 疑診例では53.5%, 拡大疑診例では83.3%を占めていた。内科的治療によって救命されたのは, ALCFが48.4%, 疑診例が79.2%, 拡大例が60.5%, 拡大疑診例88.9%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く, 欧米ではACLFから除外しているgrade-0の症例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
2016~22年に発症した急性肝不全症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, 糖蛋白であるglycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB)に注目し, 急性肝炎患症例の血清および肝組織におけるその発現を解析し, これが患者の予後と相関し, 肝再生と修復に関与している可能性を見いだした。

5. 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, precore, core promoter 変異を伴うHBVは肝細胞内で増殖時にHBs抗原が小胞体内に蓄積し, 小胞体ストレスを介したapoptosisを誘導末うことを証明し, これがHBV再活性化による肝障害の予防に繋がる可能性を報告した。
寺井研究協力者は, ALCFのマウスモデルにおいて, 肝細胞の老化がACLFの発症要因であり, 老化細胞のみを細胞死に導くNavitoclaxを投与することで, 肝不全が改善する可能性を報告した。

(6) 肝移植分科会

①PBCに対する肝移植レシピエントの前向き長期経過観察研究

本班研究において前分科会長江川裕人先生が2018年より開始された多施設共同前向き研究である。2022年3月末に症例登録を済ませ, 計119例が登録され, 現在経過観察中である。観察期間は2026年3月末までであり, その後, 解析検討を予定している。

②PSCの自己抗体と肝移植後再発の関連性の解明

2023年に京都大学Yoshidaらから, PSC患者における自己抗体として抗インテグリン α V β 6抗体の重要性が示された。PSC患者における本抗体の感度特異度はそれぞれ89.7%, 96.7%であった (J Gastroenterol 2023)。

本研究班における過去の研究においては, Egawaらが, 肝移植後PSC再燃が患者の予後に極めて強く影響し, PSC再発後のグラフトロス率は80%以上であることを報告した (Am J Transplant 2011)。またAkamatsuらはさらに近年の研究で, 同様にPSC再発の重要性を指摘するとともに, 高齢ドナーと弱い免疫抑制がPSC再発の危険因子であることを報告した (Transpl Int 2021)。さらにはYamadaらはCD20に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブを投与された血液型不適合生体肝移植症例においてPSC再燃を認めなかったとするケースシリーズを報告した (Transplant Direct 2018)。

これら本研究班における先行研究を鑑み, 肝移植後PSC再燃についても抗インテグリン α V β 6抗体の関与を解明するための多施設共同研究を計画している。抗インテグリン α V β 6抗体をマーカーとした抗体価を下げる免疫抑制療法を開発し, 肝移植後PSC再燃に対する治療法の開発を目指す。

③肝移植後PSC再発の診断基準の作成
先述のように, PSC移植後再発は重大な課題

であり、本研究班においても長年その研究に積極的に取り組まれてきた。本研究班肝内結石・硬化性胆管炎分科会とも共同して、PSC 診断基準の改定を議論する中で、移植後 PSC 再発の診断基準も話題となっている。現行の診断基準は Graziadei らが 1999 年に発表したもの (HEPATOLOGY Vol. 29, No. 4, 1999) に準じているが、現行(本邦)の肝移植に即しているとはいいがたい。肝移植後のグラフト肝の場合、肝動脈狭窄・閉塞などによる血流障害や免疫学的グラフト障害(慢性・急性拒絶反応、抗体関連拒絶反応)、胆管吻合部の障害などに起因して PSC 同様の臨床所見・病理所見を呈するケースが多い。また、再発症例においても、通常 PSC にみられるような胆管像を認めない場合もおおく、胆管像と肝組織像双方を入念に検討した上で、PSC 再発の診断を下すことが重要である。このような背景をふまえ、多施設共同、多職種共同(移植外科医、肝臓内科医、胆道内科医、病理医)の体制で肝移植後 PSC 再発についてコンセンサスを得る必要があると考えるに至った。本分科会において、それに向けた共同研究を計画している。

(7) 多発性肝嚢胞の実態調査：

研究方法：

対象医療機関(3159 診療科)に、一次調査票を送付し、2021 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までに診療を受けた有症状の多発性肝嚢胞症(肝嚢胞が 10 個以上)の患者数を調査する。一次調査に回答した診療科の担当医宛に、二次調査個人票を送付し、背景、経過、治療歴などの患者情報を収集する。得られた匿名化済の情報を研究事務局にてデータ入力した後、共同研究施設と情報共有を行い、解析する。

(倫理面への配慮)

一次調査で回答した人数をもとに、研究事務局より調査対象番号を付与する。付与され

た調査対象番号との対応表は各機関の個人情報管理者によりネットワークから切り離されたコンピューターを使用して記録された外部記憶媒体、あるいは筆記等による紙媒体を、厳重に管理する。共同研究機関で取得された診療情報は、調査対象番号により匿名化された後に研究事務局に送付される。本研究で得られた研究成果の発表に際しても、被験者の秘密(プライバシー)を保護する。本研究は主研究施設として東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得ている(23RR132-001 MH)。

研究結果：

2024 年 3 月に対象医療機関(3159 診療科)に、一次調査票を送付した。現在、二次調査個人票発送の準備をしている。

(8) 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。この結果は日本肝臓学会英文誌 Hepatology Research にアクセプトされた(Hepatol Res 2024 Feb 1. doi: 10.1111/hepr.14018)。

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。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5年度は東京都難病医療ネットワーク、神戸市難病団体連絡協議会、高知県難病支援相談センター、東京肝臓友の会が主催する講演会へ講師を派遣した。