

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

肝がん・重度肝硬変の医療水準と患者の QOL 向上等に関する研究

吉治 仁志 奈良県立医科大学 消化器内科学 教授
(研究協力者)
佐藤 慎哉 奈良県立医科大学 消化器内科学 学内講師

非代償性肝硬変の合併症の病態解明や QOL 向上に関するエビデンス構築を目的とした多施設共同研究の推進

A 研究目的

本研究分担者らは 2020 年に『肝硬変診療ガイドライン』を作成した。その過程において、非代償性肝硬変に合併する腹水および肝性脳症に関するエビデンスが極めて乏しいことが明らかとなった。これを背景に、非代償性肝硬変の主要な合併症に対する新たなエビデンスの構築を目的として、本臨床研究を企画・遂行するに至った。

B 研究方法

非代償性肝硬変における腹水や肝性脳症を中心とした合併症に対する科学的根拠を構築すべく、以下の臨床研究を実施している。特に①⑤は奈良県立医科大学を中心とした多施設共同研究として実施されている。

- ① 肝性脳症患者を対象としたリファキシミン長期投与の安全性に関する多施設共同研究 (UMIN000028637)
- ② 慢性肝疾患患者における飲酒状況の多施設共同縦断調査
- ③ 肝硬変外来患者における活動量低下の実態調査
- ④ 肝硬変患者における Covert 肝性脳症の診断マーカーとしての血清亜鉛値の有用性

の検討

- ⑤ アルコール関連肝疾患に対するナルメフェンによる飲酒量低減治療後の肝機能の推移に関する研究
- ⑥ 肝硬変における非代償化や予後に関連する因子の同定 (SLD 由来肝硬変にも注目)
- ⑦ 肝硬変に対するアバトロンボパグの有効性および安全性に関する研究
(倫理的配慮)

上記の臨床研究は、各実施医療機関において倫理審査委員会の承認を得た上で実施しており、倫理的配慮を十分に行っている。

C 研究結果

研究①に関しては、リファキシミン長期投与後 3 年間のデータ解析を完了し、学術論文として出版済みである。さらに腸内細菌叢に関する追加解析も進行中である。研究②、③についてはすでに論文化が完了し、海外学術誌で成果を発信している。研究④は現在論文投稿中であり、研究⑤は患者登録が終了し解析中である。研究⑥⑦については現在データ収集を開始した段階である。

D 考察

これまでに我々は、水利尿薬トルバプタン、腹水穿刺、腹水濾過濃縮再静注法（CART）を用いた難治性腹水治療に関する臨床エビデンスを多施設共同研究などで構築してきた。今回、不顕性肝性脳症を対象としたリファキシミン長期投与に関する有効性および安全性を明らかにし、論文化することが出来たため、次に Covert 肝性脳症に関する血清診断マーカーの探索研究に注力している。新たな関心領域としてアルコール関連肝疾患に対するナルメフェンによる飲酒量低減治療後の肝機能の推移に関する研究や SLD 由来肝硬変の非代償化および予後関連因子に着目した研究も開始しており、今後これらの検討を順次進めていく予定である。

E 結論

2026 年に改訂される「肝硬変診療ガイドライン」に向けて非代償性肝硬変の合併症に関するさらなるエビデンス構築を進めていく。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1.論文発表

1. Hiraoka A, Namiaki T, Yoshiji H, et al, Relationship between daily physical activity and muscle cramping in elderly liver cirrhosis patients-A multicenter study. Intern Med. 2025
2. Koyano K, Yoshiji H, Iwakiri K et al, Association Between Laboratory Values and Covert Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis: A Multicenter, Retrospective Study, J Clin Med, 14(6):1858, 2025
3. Miwa T, Tsuruoka M, Yoshiji H et al, Current management and future perspectives of covert hepatic encephalopathy in Japan: a nationwide survey, J Gastroenterol, Online ahead of print, 2025
4. Kawaratani H, Namiaki T, Yoshiji H et al, Real-World Setting of Efficacy and Safety of 3 Years of Rifaximin Administration in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy: A Multicenter Retrospective Study, J Clin Med, 14(4):1358, 2025
5. Tahata Y, Yoshiji H, Takehara T et al, Share Factors involved in gastroesophageal varix-related events in patients with hepatitis C virus-related compensated and decompensated cirrhosis after direct-acting antiviral therapy Hepatol Res. 2024
6. Namiaki T, Sato S, Yoshiji H, Role of combined aerobic and resistance exercise in liver cirrhosis, J Gastroenterol, 59(4):359-360, 2024
7. Iwai S, Akahane T, Yoshiji H et al, Ratio of von Willebrand factor to ADAMTS13 is a useful predictor of esophagogastric varices progression after sustained virologic response in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis, Hepatol Res, 12(4):1116-1127, 2024
8. Hara N, Hiraoka A Yoshiji H. Brief intervention for chronic liver disease patients with alcohol use disorder in a hepatology outpatient unit: Effects and limitations, Hepatol Res. 2024
9. So R, Horie Y, Yoshiji H, Prevalence of hazardous drinking and suspected alcohol dependence in Japanese primary care settings Gen Hosp Psychiatry. 2024
10. Enomoto H, Tateishi R, Yoshiji H et al, Etiological changes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-complicated

liver cirrhosis in Japan: Updated nationwide survey from 2018 to 2021, Hepatol Res, 54(8):763-772, 2024

2.学会発表

1. 慢性肝疾患における亜鉛の役割、第 29 回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会、大阪、2025.2.8
2. 芝本 彰彦、浪崎 正、田中 美彩子、鍛治 孝祐、吉治 仁志 肝硬変におけるサルコペニアの診断マーカーの探索 —アルコール性肝硬変を含めた検討、第 44 回アルコール医学生物学研究会学術集会、新潟、2025.1.31
3. 松田 卓也、浪崎 正、吉治 仁志 肝硬変合併症診断における血清亜鉛値の有用性、第 45 回日本肝臓学会東部会、仙台、2024. 12. 8
4. 増田 泰之、浪崎 正、松田 卓也、小泉 有利、佐藤 慎哉、鍛治 孝祐、吉治 仁志 門脈圧亢進症を背景にした肝硬変の急性腎障害の発症予測、第 26 回肝不全治療研究会、高知、2024. 9.27
5. 松田 卓也、浪崎 正、増田 泰之、小泉 有利、佐藤 慎哉、鍛治 孝祐、吉治 仁志 肝硬変合併症診断における血清亜鉛値の有用性、第31回日本門脈圧亢進症学会総会、高知、2024. 9.26
6. 浪崎 正、依岡 伸幸、小泉 有利、松田 卓也、佐藤 慎哉、鍛治 孝祐、吉治 仁志 難治性腹水濾過濃縮再静注法 (CART) による亜鉛や凝固因子の回収、第 31 回日本門脈圧亢進症学会総会、高知、2024. 9.26
7. 吉治 仁志 奈良宣言 2023～ウイルス性肝炎・脂肪肝・アルコール性肝障害などに要注意！～、第 5 回近畿門脈圧亢進症研究会、橿原、2024. 8.24
8. 吉治 仁志 ADAMTS13 による肝腎症候群の新規治療法開発、第 34 回犬山シンポジウム、愛知、2024. 8. 1
9. 原 なぎさ、平岡 淳、吉治 仁志 本邦における慢性肝疾患患者の減酒指導の実態—AUDIT を用いた多施設共同縦断調査—、第 60 回日本肝臓学会総会、熊本、2024. 6.14
10. 芝本 彰彦、浪崎 正、吉治 仁志 低ヘモグロビン値は肝硬変におけるサルコペニアのリスク因子である、日本肝臓学会総会、熊本、2024. 6.14
11. 鈴木 淳也、浪崎 正、吉治 仁志 ADAMTS13 活性の肝硬変門脈血栓発症バイオマーカーとしての可能性、日本肝臓学会総会、熊本、2024. 6.14
12. 吉治 仁志 腸内細菌と肝疾患～実地診療 Tips～、日本肝臓学会総会、熊本、2024. 6.14
13. 芝本 彰彦 肝硬変サルコペニアにおける代謝関連因子の検討 第 14 回肥満と消化器疾患研究会、徳島、2024. 5.8
14. 芝本 彰彦、浪崎 正、辻 裕樹、佐藤 慎哉、西村 典久、鍛治 孝祐、瓦谷 英人、赤羽 たけみ、吉治 仁志 肝硬変におけるサルコペニアはヘモグロビン値で診断可能か？ 第 110 回消化器病学会総会 2024 徳島、2024.5.11

H 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