

課題番号「633-VII」

課題名「厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班急性肝不全の全国調査  
(平成 23 年～令和 4 年度)」

申請者「持田 智 (埼玉医科大学病院・消化器内科・肝臓内科)」

## 変更履歴

Version. 1      2011 年 6 月 24 日

Version. 2      2012 年 7 月 24 日

「研究計画書の変更 (救急医学会の会員施設を調査対象に追加)」

Version. 3      2014 年 2 月 17 日

「研究計画書の変更 (研究内容が追加になり, 学外の研究者に研究協力を依頼)」

Version. 4      2015 年 4 月 10 日

「研究計画書の変更 (研究内容が追加になり, 学外の研究者に研究協力を依頼)」

Version. 5      2016 年 7 月 30 日

「研究計画書の変更 (研究内容が追加になり, 学外の研究者に研究協力を依頼および研究期間の延長)」

Version. 6      2017 年 10 月 23 日

「研究計画書の変更 (「人を対象とする医学系研究 に関する倫理指針」の改正に伴う修正)」

Version. 7      2018 年 4 月 6 日

「研究計画書の変更 (小児外科学会の会員施設等を調査対象に追加)」

Version. 8      2018 年 5 月 23 日

「研究計画書の変更 (研究協力者氏名を追加)」

Version. 9      2018 年 8 月 31 日

「研究計画書の変更 (日本小児肝臓研究会, 日本小児救急医学会の会員施設を調査対象に追加)」

Version. 10      2019年 6月 18日

「研究計画書の変更（HAV ワクチン費用対効果研究計画の追加と学内外の研究者に研究協力依頼）」

Version. 11      2020年 3月 16日

「研究計画書の延長（厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班令和2年～令和4年度申請に伴い）」

Version. 12      2020年 6月 8日

「研究計画書に研究者を追加（厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班令和2年～令和4年度申請承認後の分科会再編成に伴い）」

## 1 研究課題名

厚生労働研究 難治性疾患等政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」  
班・急性肝不全の全国調査（平成 23 年～令和 4 年度）

## 2 研究機関名と代表研究者および分担研究者氏名，研究実施の場所

1) 研究機関名	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科		
2) 研究代表者	帝京大学医学部内科学講座	教授	田中 篤
研究分担者	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	教授	持田 智
研究分担者	鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学	教授	井戸 章雄
研究協力者	岩手医科大学消化器内科肝臓分野	教授	滝川 康裕
研究協力者	千葉大学消化器内科学	教授	加藤 直也
研究協力者	新潟大学消化器内科学分野	教授	寺井 崇二
研究協力者	順天堂大学静岡病院消化器内科	教授	玄田 拓哉
研究協力者	岐阜大学消化器病態学分野	教授	清水 雅仁
研究協力者	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	部長	乾 あやの
研究分担者	東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科	教授	長谷川 潔
研究分担者	東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科	講師	赤松 延久
研究分担者	福島県立医科大学消化器内科学	教授	大平 弘正
研究協力者	奈良県立医科大学消化器内科学	教授	吉治 仁志
研究協力者	広島大学消化器・代謝内科学	教授	茶山 一彰
研究協力者	愛媛大学消化器内科学	准教授	阿部 雅則
研究協力者	千葉大学救急集中治療医学	准教授	安部 隆三
研究協力者	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	准教授	中山 伸朗
事務局協力者	日本 IBM シニア・データマイニング・アナリスト		河村 佳洋
	国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 客員研究員		
	(株) キー・ステーション 21		
事務局協力者	武漢科技大学 計算機学院	教授	張 曉龍 (张 晓龙)
	(株) キー・ステーション 21		
研究協力者	山口大学 消化器病態内科学	教授	坂井田 功
事務局協力者	山口大学 消化器病態内科学	助教	日高 勲
研究協力者	国際医療福祉大学成田病院消化器内科	教授	井上 和明
研究協力者	国立成育医療研究センター臓器移植センター長		笠原 群生
事務局協力者	国立成育医療研究センター臓器移植センター副センター長		阪本 靖介
事務局協力者	広島大学 疫学・疾病制御学	教授	田中 純子
事務局協力者	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	助教	中尾 将光
事務局協力者	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	助教	内田 義人
事務局協力者	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	大学院生	植村 隼人
事務局協力者	埼玉医科大学教職員学生健康推進センター	教授	富谷 智明
事務局協力者	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	研究生	大森 芳枝

### 3) 研究実施の場所

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

## 3 本研究の歴史の変遷

劇症肝炎の診断基準は昭和 56 年に定められた。この基準に従った劇症肝炎の全国的集計は厚生省「難治性の肝炎調査研究班」により全国主要施設を対象に昭和 59 年の症例から実施されている。その後遅発性肝不全 (LOHF) の概念を取り入れ昭和 60 年からは LOHF 症例も集計の対象となった。平成 11 年から 16 年までの 6 年間は当科の藤原研司前主任教授が研究班の分担研究者として、当科に事務局を置き「劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査」を総括した。その後は鹿児島大学の坪内博仁教授が昨年度まで研究班内の劇症肝炎分科会長として担当した。そして、平成 23 年度から従来の劇症肝炎および LOHF を含むより広い疾患概念である急性肝不全が定義されたことにより(資料 3, 4), 「急性肝不全の全国調査」と名称も一新した本研究の統括を、分科会長に推挙された当科の持田 智教授が継承して、3 年間、全国調査を実施した。

平成 23 年度の調査では 2010 年発症の急性肝不全 209 例と LOHF 10 例の計 219 例、平成 24 年度には 2011 年発症の急性肝不全 282 例と LOHF 7 例の計 289 例、そして平成 25 年度には 2012 年発症の急性肝不全 267 例と LOHF 11 例の計 278 例が登録された。これら症例の解析から、非昏睡型と肝炎以外の症例が増加していること、急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し、薬物性症例と成因不明例が増加していることが明らかになった。内科的治療による救命率は、全体では平成 22 年度までの調査と同程度で、1998 年以降は明らかな変化が認められていない。しかし、昏睡型では B 型の予後が特に不良であり、その中にはキャリアおよび既往感染の再活性化例が未だ多く含まれていた。一方、予後不良であった自己免疫性の救命率は、2012 年の症例では向上していた。なお、非昏睡型の予後は肝炎症例では良好であったが、循環不全が主体である肝炎以外の症例は、非昏睡型、昏睡型ともに救命率が低かった。治療法に関して、非昏睡型で人工肝補助の実施頻度が増加していたが、肝移植など他の治療法に関しては平成 22 年度までと比べて大きな変化は見られない。以上の動向に関して、2013 年以降の症例でも検討を重ね、予後向上に寄与する施策を見出す必要があった。

そこで平成 26 年度以降も本研究を継続することになった。一方、劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン(日本急性肝不全研究会)は最近の症例を対象にすると正診率が低下しており、厚生省研究班はこれに代わる予後予測法として多変量解析に基づくスコアリングシステムを発表した。しかし、このシステムによる予測死亡率は、スコアの合計が 4 点では 50~60%であり、肝移植適応の判断が困難になるという問題があった。我々はデータマイニング手法を利用して、98 年から 2003 年に発症した症例のデータに基づき、4 種類の予後予測モデルを作成した。さらに E-mail で端末と症例データと計算値の授受を行うスタンドアローンの予後予測モデル・システムを開発して、平成 25 年 3 月より実用化した。これら予後予測モデルは何れもスコアリングシステムに比して正診率が高

率であるが、予測精度の向上のため、最新のデータで常に検証を行うことが求められる。このため、全国集計に登録された症例のデータを用いて、予後予測モデルの検証と更新の作業を行っている。そしてスタンドアローンの予後予測モデルの利便性を高めるために、ブラウザー・サーバーシステムの構築を進めている。

以上の平成 26 年度以降の研究内容に関しては、大学倫理委員会において 633-III として平成 27 年 5 月 22 日に承認された。平成 28 年には、「難治性の肝炎調査研究班」研究代表者の滝川一教授（帝京大）からの薦めで、国立ソウル大学病院内科 Yoon Jun Kim 教授と共同研究を行うことになり、また当該研究班は平成 29 年度以降も継続となる見込みであることから、研究期間を平成 30 年度までとして変更の申請を行い、633-IV として平成 28 年 11 月 25 日に承認された。平成 29 年 12 月 28 日には「人を対象とする医学系研究 に関する倫理指針」の改正に伴う修正版の計画書が受理された。平成 30 年から、小児診療を専門とする施設を調査対象に加え、日本小児肝臓研究会が 2005 年で中断して以降、全国規模での解析が実施されていなかった小児の急性肝不全調査を行うこととなった。また、「難治性の肝炎調査研究班」は平成 31 年度まで継続される見込みとなったことから、平成 30 年には調査対象の拡大と、研究期間を平成 31 年度までとする変更について申請を行った。前回には、A 型急性肝不全の予防対策としての A 型肝炎（HAV）ワクチン接種について、これまでの本研究のデータをもとに費用対効果の研究を開始することになったので、修正申請を行なった。「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（研究代表者：滝川 一）の平成 29 年～平成 31 年（令和元年）度の研究計画は 2020 年 3 月 31 日で終了となるが、代表研究者を帝京大学内科教授 田中 篤が引き継ぎ、再び本学の持田 智を分担研究者として令和 2 年～令和 4 年度の研究申請を行った。これに伴い、本研究計画の延長申請を行うこととし、劇症肝炎分科会構成員の再編成に伴い、新たな研究力者が加わることとなった。また、厚労省研究班は令和元年度に、覚醒効果に優れ、現時点で最善の人工肝補助療法であるオンライン HDF の標準化を目的として、臨床の現場で有用なマニュアルを作成した（資料 8）。これに関連して、人工肝補助療法の実態を明らかにするため、2014 年から 2018 年の 5 年間に血液濾過透析を受け、本調査研究に登録した症例に対して、血液濾過透析の方法の詳細について追加で調査することにした。

#### 4 研究協力者の選定の方針

専門的な高次医療を必要とする急性肝不全症例の診療を担っている厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班分担施設、日本消化器病学会、日本肝臓学会の理事および評議員が所属する施設（600 施設）と救急医学会の会員施設（502 施設）（資料 1）を対象にわが国における急性肝不全の実態調査を行う。また急性肝不全の予後予測モデルの検証・更新とブラウザー・サーバーシステムの構築には高度な専門的知識と技術を要するため、データマイニング・アナリストの河村佳洋氏と武漢科技大学の張 曉龍教授に協力を依頼した。さらに、予後不良な B 型の急性肝不全における内科的治療のエビデンスの確立を目指して、厚労省研究班で研究分担者の山口大学 消化器病態内科学の坂井田 功教授と日高 勲助教に後方視的な「B 型急性肝不全に対する副腎皮質ホル

モンの早期投与に関する研究」を依頼した。坂井田教授は、平成 23 年度～25 年度に「B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究」を実施した実績がある。

オンライン HDF の標準化を目的したマニュアルをまとめ、血液濾過透析に詳しい国際医療福祉大学 井上和明教授に人工肝補助療法の実態調査への協力を要請した。

小児急性肝不全調査については、国立成育医療研究センター臓器移植センター 笠原群生センター長、阪本 靖介副センター長に協力を要請することになった。

A 型急性肝不全・昏睡型の非移植例では、2003 年までの発症例に比して、2004 年以降の発症例は有意に高齢化し、糖尿病など基礎疾患を高率に合併することで予後不良になっていることが本研究により明らかとなった。特に 2010 年以降に発症した 65 歳以上の症例には、内科的治療の救命例がなかった。そこで広島大学 田中純子教授に協力を依頼し、A 型急性肝不全の予防対策として HAV ワクチンの費用対効果の研究を開始することとした。

## 5 研究の意義

急性肝不全は予後不良の難病であり、我が国における実態を明らかにして予後予測システムを構築することは、治療法や予防法の確立のためにも必須であり、社会的意義も大きい。

## 6 研究の目的

平成 22 年 1 月 1 日以降に発症した急性肝不全症例を対象に全国集計を実施し、その実態、治療法および予後の変遷を明らかにする。また、これまでに全国集計のデータに基づき、データマイニングの決定木法、radial basis function (RBF) 法、Backpropagation (BP) 法で開発した予後予測モデルの検証を行い、予測精度の向上を図る。また、これらの予後予測モデル・システム本体を中央のサーバーに搭載し、全国の施設端末から入力した患者成績を、オンラインで直接にサーバーへ送信し、サーバーで予後予測値を算出して、予測結果を該当施設へ自動返信するブラウザ/サーバー・システムの開発を進める。また、肝移植の機会が少ないわが国において、予後不良な B 型急性肝不全に対する副腎皮質ホルモンの早期投与やその他の薬剤投与の工夫が予後改善につながる治療法であるのか、後方視的に検証する。

覚醒効果に優れ、現時点で最善の人工肝補助療法であるオンライン HDF はまだ十分に普及しておらず、その他、各種の血液濾過透析の実施方法は、各施設により異なるが、実態は明らかではなく、標準化されるに至っていない。そこでその実態を明らかにする目的で、2014 から 2018 年に発症して本研究に登録された症例のうち、血液濾過透析を実施された 499 例に対して、方法の詳細に関して追加の調査を行う。

小児急性肝不全は、特に乳児期において成人期に発症の急性肝不全とは成因が異なり多岐にわたり、成因不明例が多いという特徴が国内外で報告されており、その現状を明らかにすることである。

近年、高齢化に伴い予後不良となっている A 型急性肝不全に対し、予防対策として HAV ワクチン接種推進の是非については医療経済的評価が不可欠であり、費用対効果の検討を行う。

## 7 研究方法

- 1) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班分担施設（施設）、日本消化器病学会、日本肝臓学会の理事および評議員が所属する施設（600 施設）と救急医学会の会員施設（502 施設）（資料 2）を対象に、1 次アンケート用紙（資料 5）を郵送し、平成 23 年度より毎年、前年 1 年間（例：平成 26 年度は平成 25 年 1 月 1 日から 12 月 31 日まで）に発症した急性肝不全症例数（2010 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日まで）の調査を行う。正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が 40% 以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものを「急性肝不全」と定義する。（資料 4, 5）。
- 2) 急性肝不全と診断された症例が存在した施設には、2 次アンケート用紙（資料 6）を発送し、主治医に各症例の背景、成因、病像、治療法、予後などに関する成績の記入を依頼する（中山、中尾、内田、植村、富谷）。
- 3) 該当項目を記入した 2 次アンケート用紙は埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科に返送され、集計された症例の実態を統計学的に解析する（中山、中尾、内田、植村、富谷、井戸、滝川、加藤、寺井、玄田、清水、長谷川、赤松、大平、吉治、茶山、阿部）。
- 4) 2 次アンケート用紙に記入の不備や不明確な点があった場合は、症例識別記号を基に主治医に対して 3 次アンケートを実施する（中山、中尾、内田、植村、富谷、井戸、滝川、加藤、寺井、玄田、清水、長谷川、赤松、大平、吉治、茶山、阿部）。予想される登録症例数は 1 年あたり約 300 例前後である。
- 5) これらのデータを用いてデータマイニング法に基づく予後予測モデルの検証を行い、ネット上で全ての医師がアクセス可能な予後予測のブラウザー・サーバーシステムを構築する（河村、張）。
- 6) 2010 年～2014 年に発症した B 型急性肝不全は非昏睡型 88 例、急性型 74 例、亜急性型 52 例、LOHF11 例が登録されている。これらと今後登録される症例について、治療の副腎皮質ホルモンやその他の免疫抑制薬投与の開始時期と投与方法、投与量に関して詳細な検討を行い、予後との関連を解析する（坂井田、日高）。
- 7) 2014 年～2018 年に発症して本研究に登録された急性肝不全例および LOHF のうち、血液濾過透析を実施された 499 例に対して、登録元の施設に調査票（資料 9）を送付し、ヘモダイアフィルターの選択や、透析液流量など血液濾過透析の方法に関して追加の調査を実施する。調査票の内容を解析して、わが国の急性肝不全に対する人工肝補助療法の実態を明らかにする。（井上、中山、安部）。
- 8) 小児急性肝不全例については、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児外科学会、日本肝移植研究会、日本小児肝臓研究会、日本小児救急医学会の会員施設（資料 11）において診療した症例を調査対象とし、平成 30～31 年度は、2016 年と 2017 年の発症例の有無を問う 1 次調査を実施し、症例有り、の回答施設に対して、2 次調査用紙（資

料 12) を送付して、アンケート調査への協力を要請した。令和 2 年度は 2018 年と 2019 年の発症例、令和 3 年度と令和 4 年度はそれぞれ前年の発症例を対象に 1 次および 2 次アンケートを実施する。2 次アンケート結果を解析して、わが国における小児の急性肝不全の実態を明らかにする（笠原，阪本，乾）。

- 9) 解析結果は研究班ワーキンググループにて検討される。毎年 1 月に開催される厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の班会議にて報告する（資料 7）（持田，田中篤）。
- 10) HAV ワクチン接種の費用対効果の検討にあたり，急性肝不全を含む A 型肝炎の発症頻度と予後に関しては当研究に登録の症例および日本医療データセンタ（JMDC）が保有する診療報酬記録より算出する。HAV ワクチン「エイムゲン®」の 3 回（0.65 ml/回）投与を，全年齢層，50 歳以上など予防接種対象を層別化してシミュレーションを行い，肝炎の重症度別の QOL を考慮した上で，マルコフモデルを用いて予防接種後 10-25 年間の費用対効果を未治療群と比較する。

## 8 研究実施に際しての倫理的配慮

研究対象者のプライバシーを完全に守るために，結果の発表や出版に際しては個人が特定できるような情報は掲載しない。なお，代表研究者及び分担研究者は，個人情報処理するコンピュータ（PC）については，他の一切の PC と切り離すなどの措置を講じるとともに，個人情報を含むその他の資料は，鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払う。

## 9 研究対象者に同意を得る方法

本研究で収集する情報には，個人識別情報（住所，氏名）を含まないことから，個人のプライバシーが侵害される危険性は極めて少ない。さらに，劇症肝炎，遅発性肝不全（LOHF）の患者は短期間のうちに肝性脳症をきたし，意思の疎通が困難となる。急性肝不全も劇症肝炎に早期に進展する可能性があり，劇症肝炎や遅発性肝不全患者と同様，発症時直ちに高次医療施設への転送や，血漿交換療法，肝移植などの高次医療が緊急に必要となることが多いため，現実的に発症時に同意を得ることは困難である。そこで本研究では，これまで患者同意書を作成・運用していない。そのため，オプトアウトとして研究を総括する埼玉医科大学病院消化器内科・肝臓内科のホームページ上で本研究の公知を行う（資料 10）。

## 10 研究期間・データの保管方法および研究終了後のデータの取り扱い

研究期間は本課題の承認日から令和 4 年 3 月末までとする。研究期間の延長が必要な場合は再度申請を行う。医療機関毎に，被験者の氏名，ID など個人情報の代わりに被験者一人一人に研究特有の新規コードを割り付け，匿名化した状態で研究データを管理する。その際，新規コードと個人情報を連結する対応表を作成する。対応表は，各施設の施錠可能な保管庫内に保管され，鍵は個人情報管理者が管理する。当院での個人情報管理者は，RA センター千本松孝明教授が担当し，個人情報管理補助者を消化器内科・肝臓



内科所属の内木佳代子助手に委任する。対応表が、各施設から外に出ることはない。対応表は、研究終了後5年間保管され、その後、シュレッダーにかけられて完全に廃棄される。各研究機関で作成した症例報告書は、郵送にて埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科医局に送付される。各施設から集められた情報も、前記の個人情報管理者により適切に管理される。

#### 11 期待される医学上の貢献

急性肝不全は従来の劇症肝炎、遅発性肝不全（LOHF）より範囲の広い定義であるが、予後不良の難病であることには変わりがなく、本調査によりその成因の解明と治療効果の解析は今後の予防法や治療法の確立に貢献、寄与することができ、医学上の貢献は大きいと考える。

#### 12 知的財産権

本研究により発生した知的財産権は、原則的に研究者個人と研究者の所属研究機関に属するものとする。

#### 13 研究機関の長への報告内容及び方法

申請研究が承認された後に年に一度3月末に、何例について研究が行われたかなどの研究の進行状況、ならびに申請研究が終了したか、未だ継続中であるかを倫理委員会申請課題実施報告書にて報告する。

#### 14 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究には当該年度の「難治性の肝炎調査研究班」の厚生労働科学研究費が充当される。研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況については、COI申請書を別紙にて添付する。

#### 15 研究に関する情報公開の方法

研究成果は、毎年1-2月に開催される厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の班会議にて報告し、報告書としてまとめた文書は厚生労働省のホームページ上にて公開される。

#### 16 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

埼玉医科大学病院消化器内科・肝臓内科のホームページに、公知文書を公開し、⑩問い合わせ先として、埼玉医科大学病院 消化器内科・肝臓内科 中山伸朗、電話049-276-1198を明示する。