

Ⅲ. ワーキンググループ研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

原発性胆汁性肝硬変分科会

分担研究報告書

診療ガイドラインの作成WG報告

研究分担者 石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：原発性胆汁性肝硬変（PBC）患者診療のガイドラインの作成を目的として、ワーキンググループ研究を行った。調査研究項目は、1）重症度分類、予後予測と2）治療指針、とした。3年計画で、初年度の平成20年度は、クリニカルクエスチョンを挙げ、それに対して既に報告されているエビデンスレベルの高い文献等の資料を抽出して検討し、問題点を洗い出すことを主体とした。診療ガイドラインの存在が望まれるクリニカルクエスチョンに対して、高いエビデンスレベルの文献は極めて少なかった。今後、エビデンスの構築には、厚労研究班疫学班で蓄積されている全国調査の登録症例をデータベースとして用いて解析する。また、諸外国のガイドラインも参考にし、診断基準ワーキング、治療ワーキングとも共同し策定を行う。前班より引き続き実施されている抗gp210抗体測定に関しては、順調に検体も集まり、抗gp210抗体測定有用性が確認された。

共同研究者

下田 慎治 九州大学病態修復内科学
上野 義之 東北大学消化器内科学
向坂彰太郎 福岡大学消化器内科学
銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学院
江川 裕人 京都大学医学部附属病院
前原 喜彦 九州大学大学院

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者の診療ガイドラインの作成を目的として、ワーキンググループ研究を行う。診断基準ワーキング(グループ長：中沼安二)が作成した診断基準、治療ワーキング(グループ長：滝川一)が作成した治療法を実際の診療に適用し、現場での診療に即した非専門家向けの診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

調査研究項目は、1）重症度分類、予後予測と2）治療指針とし、細項目について分担を決めて作業を行う。3年計画で、初年度はクリニカルクエスチョンを挙げ、それに対して既に報告されているエビデンスレベルの高い文献等の資料を抽出し、問題点を洗い出す。2年度は初年度に明らかにした問題点について、既存のデータベースを活用したり、新たに創成したりするなどして、指針の原案を作成する。3年度は、作成した原案に対して広く意見を求め、修正し、3年度末に完成する。

1) 重症度分類、予後予測

① Mayoの予後判定方式(江川、前原、向坂)

国内移植症例のデータを使用して、Mayoモデル、Mayo updatedモデルの妥当性を検討し、必要あれば改訂ないしは新規に作成する。

② 抗gp210抗体測定(石橋・中村：大西班WGより継続)

抗gp210抗体は予後予測因子として有用か?を命題に、大西班3年目に立ち上がったワーキング

グループを中心に継続し、以下の項目について検討を進める。1) PBCの診断における有用性、2) PBCの活動性評価因子としての有用性、3) PBCの重症度評価因子としての有用性、4) PBCの予後予測因子としての有用性、5) PBCの病型分類のための有用性。

2) 治療指針

① 経過観察測定項目(上野)

i) 臨床症状、ii) 併発症・生活習慣、iii) 臨床検査のそれぞれについて、患者の経過観察において、どのような項目が適しているか、文献、データベースを基に検討を行う。

② UDCA使用の対象設定(銭谷)

UDCAをどのような症例に、いつ使い始めたらよいか、どの症例にも使用したがよいか、実際の使用指針について、文献、データベースを用いて、検討する。

③ UDCAに不応の場合の対応(下田)

UDCAに不応の場合の対応として、有効な薬物の検討をエビデンスレベルの高い文献を蒐集して検討を行い、候補薬物を抽出する。既に評価が確立しつつあるベザフィブラートとステロイド薬について、使用基準を策定する。

④ 症状、合併症に対する予防・治療(上野)

搔痒感、骨粗鬆症、肝癌等の重要な症状、合併症に対して、エビデンスの高い文献を収集し、検討を行う。

⑤ 移植医へのコンサルト時期(向坂、江川、前原)

⑥ 肝移植時期(前原、江川)

⑦ 肝移植患者の管理(前原、江川)

⑤～⑦について、文献での検討と共に、自験例ないしは使用可能なデータベースを使用して、検討する。

C. 研究結果

1) 重症度分類、予後予測

① Mayoの予後判定方式(江川、前原、向坂)

解析方法について検討した結果、どのデータベースを用いて、どう妥当性を評価するかが問題となった。厚労科疫学班で長年継続してきたPBC全国調査をデータベースとして用いて検討することが妥当であろうとの結論に至った。

②抗gp210抗体測定 (中村稔:大西班WGで継続)

岡山大学、慈恵医大、福島県立医大、東京女子医大、金沢大学、帝京大学、九州大学から提供されたPBC症例162例を対象として解析した。その結果、病理ステージでScheur I, II期、ないしは臨床的に無症候性の時期をStage 1、食道静脈瘤、腹水を認める時期をStage 2、黄疸を認める時期をStage 3として、収集された症例検体を解析した結果、抗gp210抗体はStage 3と、セントロメア抗体はStage 2と強い相関がみられ、gp210抗体の重症度評価因子と予後予測因子としての有用性、および抗centromere抗体の肝不全に至らぬも静脈瘤を生じるリスクの予知因子としての有用性がほぼ確認された。

2) 治療指針

①経過観察測定項目 (上野)

i) 臨床症状として、疲労感 (SF37, PBC40)、搔痒感、リウマチ様症状、肝・脾腫、皮膚、食道静脈瘤、腹水、黄疸、ii) 併発症・生活習慣として、甲状腺炎、Sicca syndrome、Scleroderma、喫煙、肝細胞癌、男性、高齢、輸血歴、門亢症、iii) 臨床検査として、生化学、ビリルビン、治療後のALP値、ヒアルロン酸、アミノトランスフェラーゼ、高脂血症、自己抗体、AMA、ANA、抗gp210抗体、を選択した。それぞれの項目について、エビデンスレベル、推奨度等の検討を行っている。

②UDCA使用の対象設定 (銭谷)

UDCAの有用性についてはほぼ確立されているので、UDCAの使用法に関するクリニカルクエスチョンを作成し、RCTを含むエビデンスレベルの高い研究報告を蒐集して、Answerとその推奨グレード (案) を策定した。

③UDCAに不応の場合の対応

文献検索の結果、Prednisolone、Budesonide、Bezafibrateの3剤が候補として挙がった。しかし、いずれもエビデンスレベル、推奨度の高い文献は見いだせなかった。エビデンスが蓄積しつつあるベザフィブラートが候補として高いが、治療ワーキングのデータを参考にしたい。

④症状、合併症に対する予防・治療 (上野)

i) 軽度の搔痒感: 温浴などの非特異的対症療法 (抗ヒスタミン剤の併用) grade 2C, ii) Bile acid resin: コレスチラミンもしくはコレステロール grade 2, iii) 上記無効例: リファンピシン grade 2B, iv) さらに無効例にはフェノバルビタール grade 2C, v) 無効例、非適応例: オピオイド拮抗薬 grade 2B, vi) 上記無効例、非適応例: 肝移植 grade 2B。

これまでの検索結果は上記の通りであり、エビデ

ンスレベルの高い文献は認められなかった。

⑤移植医へのコンサルト時期 (向坂、江川、前原)

肝移植医へのコンサルト時期はいつが適切か? 肝移植時期はいつが適切か? PubMed-MEDLINEを使用して論文の検索を行った。Key Wordsを“Primary biliary cirrhosis”と“Liver transplantation”, Publication Typeとして01/1998~12/2008の期間におけるClinical Trial, RCT, Meta-Analysisを検索した結果、49の文献が選出された。しかし、エビデンスレベル1, 2の論文は、UDCAやAzathioprine, CyAなど薬剤の有用性を検討したものばかりであり、「肝移植医へのコンサルト時期」や「肝移植時期」に関するエビデンスレベルの高い論文は見いだし得なかった。

肝移植患者の管理については、九大移植外科の自験例の検討の結果、5年後のグラフと生存率は71.4%であったが、9年後は54.5%と低下がみられた。

D. 考察

重症度分類、予後予測① Mayoの予後判定方式に関しては、PBC全国調査の登録症例をデータベースとして用いて検討することが妥当であると考えられ、今後解析を進める。②抗gp210抗体測定に関しては、順調に研究が進んでおり、有用性が検証されつつある。今後どのようにガイドラインに盛り込むか検討する。

観察測定項目については非専門医が参考にできる項目設定が必要と考えられる。UDCAに関しては、RCTを含む多くのエビデンスレベルの高い研究報告がなされているが、2008年に出されたメタアナリシスでもまだUDCAはかえって副作用出現のために有用性がないとの報告がみられる。文献の内容の吟味が必要である。UDCA不応の際のベザフィブラート、ステロイド薬の使用基準に関しては、どのようにエビデンスを作るか、問題である。

症状、合併症に対する予防・治療に関しては、皮膚搔痒感の他、骨粗鬆症の予防とチェックのための測定項目、肝癌早期発見のための定期検査の項目と頻度等についても検討する。また、病期別の観察項目の選定も必要である。

肝移植 移植医へのコンサルト時期は非専門医にとって必要である。しかし、エビデンスは全くない。今後諸外国のガイドラインも参考にするとともに、PBC全国調査のデータをデータベースとして用いて解析する。肝移植患者の管理については、九大移植外科症例に加え、京都大学や他の大学の症例を加え、検討を継続する。

E. 結論

診療ガイドラインの存在が望まれるクリニカルクエスチョンに対して、高いエビデンスレベルの文献は極めて少ない。今後、エビデンスの構築には、厚労科疫学班で蓄積されているPBC全国調査の登録症例データをデータベースとして用いて解析する。また、

諸外国のガイドラインも参考にし、診断基準ワーキング、治療ワーキングとも協調し策定を行う。前班より引き続き実施されている抗 gp210抗体測定に関しては、順調に検体も集まり、抗 gp210抗体測定有用性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda G. Study Group of Intractable Liver Diseases for Research on a Specific Disease, Health Science Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepato Res.* 2008 Jun;38(6): 557-64.
- 2) 石橋大海, 中村稔, 下田慎治. 原発性胆汁性肝硬変の病因と予後, 第4章:非ウイルス性肝障害, 肝疾患 Review 2008-2009, 日本メディカルセンター. 75-81, 2008.6.10
- 3) 石橋大海, 下田慎治, 中村稔. 免疫学的機序-原発性胆汁性肝硬変の病態と免疫機序, PBC, PSC と肝移植 <第4回伊豆肝臓カンファレンス記録>, 市田隆文編, アークメディア, 東京, 55-64, 2008.6.19
- 4) 石橋大海. II章肝・胆・脾, 【1】肝臓, K.自己免疫性肝障害 専門医のための薬物療法 Q&A, 消化器, 渡辺純夫, 三輪洋人編集, 富野康日己監修, 中外医学社, 東京, 230-239, 2008.9.1.
- 5) 本吉康英, 石橋大海. PART.3 肝臓の病気を 知る16. 原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管炎, からだの科学「肝臓病のすべて」(与芝真彰/編) 258:84-87, 2008.8.1
- 6) 石橋大海, 田中篤, 高橋宏樹. PBC 特異的尺度 (PBC-40), 特集:肝胆脾疾患と QOL, 肝胆脾, 57(6):1147-1154, 2008.12.
- 7) 中村稔, 下田慎治, 小森敦正, 石橋大海. <クリニカル・トピックス> 原発性胆汁性肝硬変における抗 gp210抗体の臨床的意義, *BIO Clinica* 23(12): 1136-1143, 2008.

2. 学会発表

なし

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

劇症肝炎分科会
分担研究報告書

WG I 報告

- ①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討
- ②劇症肝炎、急性肝不全の概念の改変
- ③肝移植適応ガイドラインの改訂

研究分担者 持田 智 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

研究要旨：①わが国ではプロトロンビン時間（PT）の測定に19種類のキットが用いられているが、これらは正常新鮮プール血漿で検量線を作成して（%）値を算出するものと、対照血漿は用いないでロット毎に設定されたバーコード情報から自動的に（%）値およびINRを算出するものに大別される。3施設でPT（%）とINRの関連を比較したところ、何れのキットの場合でも肝不全とワーファリン投与時では差異が認められないこと、40%はINR2.0ではほぼ一致しているが、40%未満では正常血漿を用いるキットでINRが低値になることが判明した。劇症肝炎の診断基準はPT 40%以下をINR2.0以上に改変できる可能性がある。しかし、今回の検討ではISIが1.0～1.1のキットを対象としており、ISIがより高値のキットでも検討を追加する必要がある。②血清ALT値が300IU/L以上に上昇し、発症から24週以内に肝性脳症を発症ないしはPTが50%以下またはINR1.5以上になった急性肝不全で、劇症肝炎およびLOHFには分類されない症例に関する調査を、ワーキンググループIの構成員施設を対象に、消化器内科以外の全診療科も網羅してprospectiveに実施している。現在は症例を集積中であり、その解析は平成21年度の課題となる。③1998～2003年に発症した劇症肝炎、LOHF症例のうち肝移植非実施例を対象に、1）発症から昏睡までの日数、2）PT（%）、3）総ビリルビン濃度（mg/dL）、4）直接/総ビリルビン濃度比、5）血小板数、6）肝萎縮の有無を指標に0から2点でスコア化し、その合計が5点以上の場合に死亡予測とする新たな肝移植適応ガイドラインを平成19年度に発表した。平成20年度は2004～2005年の登録症例におけるデータベースを整理し、昏睡出現時の肝萎縮の有無を明確にした上で、このガイドラインの有用性を評価した。Validationに利用できたのは77例で、6項目全ての欠損がない47例では正診率68%、sensitivity 56%、specificity 88%、PPV 71%、NPV 66%であった。一方、欠損項目は0点を見なして77例全例で評価すると、正診率74%、sensitivity 56%、specificity 88%、PPV 79%、NPV 72%と精度は向上した。新たなガイドラインは2006年以降の登録症例におけるデータベースも整理して、より多数例で検討することが必要と考えられた。

共同協力者

中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科 講師
森吉 美穂 埼玉医科大学 中央検査部 講師
名越 澄子 埼玉医科大学 消・肝内科 教授

ワーキンググループI

滝川 康裕 岩手医科大学 消・肝内科
中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科
多田慎一郎 慶應義塾大学 消化器内科
市田 隆文 順天堂大学静岡病院 消化器内科
内木 隆文 岐阜大学 第一内科
矢野 公士 国立病院長崎医療センター
桶谷 真 鹿児島大学 消化器・生活習慣病

A. 研究目的

わが国における劇症肝炎、LOHFは、病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する急性肝不全に限定しており、肝炎ウイルス感染、自己免疫性肝炎、薬物アレルギーなどがその成因である。薬物中毒、循環障害、術後肝不全、妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全は劇症肝炎、LOHFから除外している

が、欧米ではこれらも含めて劇症肝不全と診断している。また、劇症肝炎の診断では、プロトロンビン時間（PT）が40%以下であることを基準としているが、欧米ではINR表記が一般化しており、成績を比較するのが困難である。一方、劇症肝炎、LOHFの予後は、日本急性肝不全研究会の肝移植ガイドライン（1996年）を基に予測されてきた。しかし、このガイドラインは最近の劇症肝炎、LOHF症例を対象にした検討では正診率が低下していることが指摘されている。

以上のような、わが国における劇症肝炎、LOHFの新たな課題、特に、定義、診断基準、予後予測指針を再評価を、研究班に所属する施設の研究者からなるワーキンググループ（WG I）で実施している。

①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討

B. 方法

埼玉医科大学病院の250検体、鹿児島大学病院の200検体、国立病院長崎医療センターの234検体を対象にPT（%）とINRの関連を解析した。PTは埼玉医科

大学病院および鹿児島大学病院ではSTA 試薬シリーズPT (ロシュ・ダイアグノスティックス)、全自動血液凝固線溶測定装置STA ないしSTARを用いて測定した。一方、国立病院長崎医療センターではトロンボレルS (シスメックス)を用いて測定した。

C. 成績

埼玉医科大学病院の検体は急性肝不全(劇症肝炎12例, LOHF 2例, 急性肝炎13例)が133検体, 慢性肝不全(24例)が51検体およびワーファリン経口投与中で肝障害がみられない症例(15例)が66検体で、国立病院長崎医療センターは肝疾患(93例)が93検体, ワーファリン投与例(18例)が23検体であった。何れの施設でもPT (%)とINRの関連は疾患の種類を問わず一定であった。また、同一キットを利用している埼玉医科大学病院の250検体と鹿児島大学病院の200検体と比較すると、PT (%)とINRの関連には差異が認められなかった。また、3施設ともPTが40%の検体に相当するINRはほぼ2(1.8~2.2)であったが、国立病院長崎医療センターの検体ではPT (%)が低値の場合にINRが低値を呈していた(図1)。

D. 考案と結語

国立病院長崎医療センターの用いているキットは正常新鮮プール血漿を利用して検量線を作成するのに対して、埼玉医科大学病院および鹿児島大学病院のキットはバーコード入力で自動的にPT (%)を表示する。肝不全とワーファリン内服症例では各種血液凝固因子のプロファイルが異なるが、正常新鮮プール血漿を用いて検量線を作成するキットの場合でも、PT (%)とINRの関連は病態によって差異は生じないことが

確認された。また、PT (%)が低値の場合はキットによってINR値に差異が生じるが、40%に相当するINRはほぼ2であり、これを指標に劇症肝炎の診断基準を改変できる可能性がある。しかし、今回の検討で用いたキットはISIが何れも1.0~1.1であり、より高値を示すトロンボプラスチンSプラス(1.7)、トロンボチェックPT(1.8)でも同様かどうかを確認する必要があると考えられた。

②劇症肝炎、急性肝不全の概念の改変

B. 方法

WG I 構成員の7施設で、消化器内科および循環器内科、血液内科、救急救命部なども含む全診療科を対象に、平成20年2月以降に発症した急性肝不全症例をprospectiveに調査した。

対象は血清ALT値が300IU/L以上を示した急性肝障害で、これに起因する症状発現から24週以内に昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現、ないしはPT50%以下またはINR1.5以上を示した症例に限定した。

C. 成績

現在、症例を登録中である。

D. 考案と結語

平成21年12月までに登録される全症例を対象に解析を行う予定である。

③従来法による肝移植適応ガイドラインの改変

B. 方法

平成19年度に作成した劇症肝炎、LOHFの新たな肝移植適応ガイドライン(表1)の有用性を、2004~

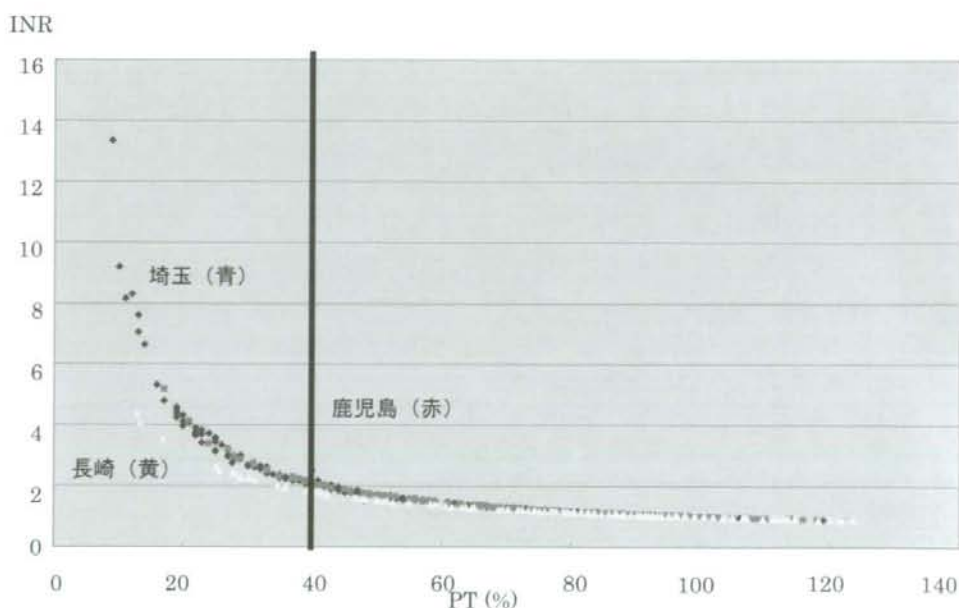


図1. プロトロンビン時間 (PT) % と INR との関連

2005年の発症例を対象に検討した。なお、これら validation に利用する症例のデータベースでは肝萎縮の発現時期が不明確であった。そこで、アンケート用紙の記載事項を基に発現時期を明確にして、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現した時点における新たなデータベースを構築して、これを用いて検討を行った。

C. 成績

2004～2005年に発症した劇症肝炎、LOHF の中で肝移植非実施の129例（救命57例、死亡72例）のうち、1）肝移植適応年齢である65歳以下、2）昏睡出現時までに血液製剤が非投与の両条件を満たす症例は77例（救命34例、死亡33例）であった。これらで新ガイドラインの6項目全てで欠損のないのは47例（生存25例、死亡22例）で、合計スコアが5点以上を死亡予測とした場合の正診率は68%（sensitivity 55%, specificity 80%, PPV 71%, NPV 66%）であった。また、欠損のある症例も含めて合計を暫定スコアとして計算した正診率は74%（sensitivity 56%, specificity 88%, PPV 79%, NPV 72%）であった。

D. 考案と結語

新たな肝移植適応ガイドラインは作成に利用した1998～2003年の556例（生存208例、死亡348例）における正診率は78%（急性型75%、亜急性型87%）であり、全体では sensitivity 80%, specificity 76%, PPV 84%, NPV 70%と有用性が高かった。今回、2004～2005年の症例を対象に肝萎縮の出現時期を明確にしてデータベースを作成して評価したところ正診率は低下し、特に specificity が低率になる傾向が見られた。しかし、validation に利用できる症例は欠損のないのが47例と少なく、今後は症例数を増加させて再評価する必要があると考えられた。

表1. 劇症肝炎、LOHF の肝移植適応ガイドライン(新案)

スコア	0	1	2
発症-昏睡(日)	0~5	6~10	11≦
PT (%)	20 <	5 < ≦20	≦5
T.Bil (mg/dL)	< 10	10≦ < 15	15≦
D/T 比	0.7≦	0.5≦ < 0.7	< 0.5
血小板(万)	10 <	5 < ≦10	≦5
肝萎縮	なし	あり	

E. 参考文献

- 1) Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. Hepatology Res 2008; 38: 970-979.
- 2) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

劇症肝炎分科会

分担研究報告書

WG II 報告

B型肝炎キャリアの急性増悪による重症肝炎の劇症化予防に対する
早期免疫抑制療法の有効性評価

研究協力者 坂井田 功 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 教授

研究要旨:【目的】劇症肝炎の内科的救命率は30-40%と低迷しており、とくにHBVキャリア症例では20%以下と予後不良である。ワーキング・グループの急性肝炎重症型プロスペクティブ・ブスタディでは、ステロイド療法は生命予後を改善する可能性があることが判っており、急性期のステロイドパルス療法が注目されている。劇症化すれば内科的治療による救命率20%以下と極めて予後不良であるHBVキャリアの急性増悪による重症肝炎を対象として、劇症化予防における早期免疫抑制療法(ステロイドパルス療法)の有効性を明らかとし、併せてその安全性を評価している。【方法】多施設共同パイロット試験を行なっている。施設により治療法が異なる現状を踏まえ、参加施設が5つの治療グループから1つを事前に選択し、症例を登録・治療するregistry形式とした。対象をPT60%以下のHBVキャリアとし、劇症化の有無をエンドポイントとして早期免疫抑制療法の有効性を検討している。【対象】難治性の肝・胆道疾患に関する研究班(内科系29施設)およびその関連施設において下記項目を満たす肝性脳症(II度以上)を認めない重症肝炎で①HBV無症候性キャリアないし慢性肝炎の急性増悪例②肝性脳症I度以下(1972年犬山分類)③プロトロンビン時間(PT)60%以下としている。各治療グループはI抗ウイルス療法単独群①エンテカビル0.5mg②エンテカビル0.5mg+インターフェロン(IFN)II免疫抑制療法併用群③エンテカビル0.5mg+ステロイドパルス療法④エンテカビル0.5mg+IFN+ステロイドパルス療法⑤エンテカビル0.5mg+IFN+ステロイドパルス療法+サイクロスポリン療法の5グループから各施設で選択した。主要エンドポイントはプロトコル治療開始60日以内の肝性脳症II度以上の発現(劇症化)とし、副次エンドポイントは(1)死亡(2)治療開始7, 14, 21, 28, 42, 56日後のHBV-DNA, HBe抗原の陰性化(HBe抗原陽性例)、総ビリルビン、直接ビリルビン/総ビリルビン比、PT(% INR)、HGF濃度、AST、ALTとしている。3. 安全性評価として有害事象ならびに合併症(消化管出血と感染症など)の発生を検証している。

全国29施設、目標症例数100例、試験期間2009年4月~2012年3月の3ヵ年としている。症例の蓄積を行なっている。

共同研究者

劇症肝炎分科会ワーキンググループII

委員長 坂井田 功 山口大学 消化器病態内科学
委員 遠藤 龍人 岩手医科大学第一内科
八橋 弘 長崎医療センター臨床研究センター
井上 和明 昭和大学藤が丘病院消化器内科
菅原 寧彦 東京大学人工臓器・移植外科
木曾 真一 大阪大学消化器内科学
井戸 章雄 鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学

ワーキングII事務局

内田 耕一 山口大学消化器病態内科学

A. 研究目的

重症の急性肝炎(急性肝炎重症型)患者のうち3人に1人が劇症肝炎に移行するため、劇症化を防ぐ治療法を確立することが必要と考えられている。劇症肝炎の内科的救命率は30-40%であり、とくにHBVキャリア症例では20%以下と予後不良である。

劇症化予知・早期治療の観点から複数の報告はある

が、劇症化予防に対する早期治療の有効性については検討されておらず、一定の見解は得られていない。研究班の急性肝炎重症型プロスペクティブ・ブスタディでは、ステロイド療法だけは生命予後を改善する可能性があることが判っており、急性期のステロイドパルス療法が注目されている。

ワーキング・グループでは、研究班の班員を対象に「HBVキャリア急性増悪による重症肝炎患者数・治療法に関する調査」を行った。調査内容は、HBV無症候性キャリアないし慢性肝炎の急性増悪例(肝性脳症0I度且つPT60%以下)の年間患者数と治療法である。

調査施設数は36施設、回収率は約7割であった。抗ウイルス療法:経口抗ウイルス剤:ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル
インターフェロン(種類と用量)IFN α 、IFN β 、Peg-IFN
免疫抑制療法(種類と用量)ステロイド:ステロイドパルス療法サイクロスポリンA

調査結果より治療法は5群に分類可能であった。全

施設が「今後はエンテカビルを使用する」と回答。しかし、IFN 併用、免疫抑制療法併用については一定の見解は得られていないことが判った。

昨年の患者総数は、研究班全体で約40人であった。施設により異なるが、患者数は各施設1～2人(平均1.95, 中央値1)。

治療法別に患者数をみると、抗ウイルス療法単独を行っている施設には1/4、免疫抑制療法を併用している施設には3/4の患者が入院している。

B. 研究方法

劇症化すれば内科的治療による救命率20%以下と極めて予後不良である HBV キャリアの急性増悪による重症肝炎を対象として、劇症化予防における早期免疫抑制療法(ステロイドパルス療法)の有効性を明らかにし、併せてその安全性を評価することである。

以上の先行研究から、「HBV キャリア急性増悪重症肝炎の劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性」を検討するために、多施設共同パイロット試験を計画した。

施設により治療法が異なる現状を踏まえ、参加施設が5つの治療グループから1つを事前に選択し、症例を登録・治療する registry 形式とした。

対象を PT60% 以下の HBV キャリアとし、劇症化の有無をエンドポイントとして早期免疫抑制療法の有効性を検討するものとする。

I 下記項目を満たす肝性脳症(Ⅱ度以上)を認めない重症肝炎

- ① HBV 無症候性キャリアないし慢性肝炎の急性増悪例
- ② 肝性脳症Ⅰ度以下(1972年 犬山分類)
- ③ プロトロンビン時間(PT) 60%以下

II 各治療群

I. 抗ウイルス療法 単独群

- ① エンテカビル0.5mg
- ② エンテカビル0.5mg+ インターフェロン(IFN)

I. 免疫抑制療法 併用群

- ① エンテカビル0.5mg+ ステロイドパルス療法
- ② エンテカビル0.5mg+IFN+ ステロイドパルス療法
- ③ エンテカビル0.5mg+IFN+ ステロイドパルス療法 + サイクロスポリン療法

実薬対照としてエンテカビルを主体とした抗ウイルス療法単独を行い、併用群ではこの基礎治療にパルス療法を主体とした免疫抑制療法を上乗せして行うものとした。比較妥当性は極めて低いが、「プラセボ対照上乗せ試験」に類似したデザインとした。

主要エンドポイント

プロトコル治療開始60日以内における昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症の発現(劇症化)

副次エンドポイント

死亡

(HBV-DNA, HBe 抗原, T.Bil, D.Bil/T.Bil 比, PT(% INR), HGF 濃度, AST, ALT

(治療開始7, 14, 21, 28, 42, 56日後)

研究機関「難治性の肝・胆道疾患の調査研究」班(内科系の全国29施設および関連施設)

目標症例数 100例

試験期間 2009年4月～2012年3月

(臨床研究倫理審査承認施設: 鹿児島大学, 山口大学, 岩手医科大学, 大阪大学, 国立病院機構長崎医療センター)

C. 研究結果

研究成果の帰属と結果の公表

本試験は、事前に医学雑誌編集者国際委員会(International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)の勧告に基づき、Clinical Trials gov. (<http://clinicaltrials.gov/>)に臨床試験登録を行うものとする。得られた研究成果の帰属は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班とする。結果の公表にあたっては、研究班班長、劇症肝炎分科会長(研究総括者)、劇症肝炎に対する治療法の評価ワーキンググループ委員長が協議して筆頭著者を決定し、英語論文として発表する。コレスポネンスは研究総括者とする。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 特になし
2. 学会発表 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

肝内結石症分科会

分担研究報告書

疫学予後WG報告

研究協力者 森 俊幸 杏林大学 医学部 外科 教授

研究要旨: 2006年度に通院加療症例を対象とし、肝内結石症全国疫学調査を施行した。過去の5回の疫学調査結果と比較検討する。2592施設に予備調査票を行い336例を集積した。新規発症症例は年間120-30例程度と推計され、全胆石症に占める割合は0.6%と過去調査に比し減少していた。症例平均年齢は63歳、男女比は1:0.95であった。結石存在部位はI型が54.9%と優位であり過去の調査に比し増加していた。また左葉型が49.3%と優位であった。結石診断法では、MRI (MRCP) の利用が増加していた。合併疾患としては、生活習慣病に加え肝胆膵悪性腫瘍を38例 (12%)、消化器腫瘍を49例 (16%) で認めた。外科治療では肝切除術が103例と最も多かった。結石の遺残再発率は18.6%であり過去の調査と比べ、治療成績は向上していなかった。本研究によって、肝内結石症の臨床病理像、診療についての現状が把握しえた。今後の診療指針の改訂のためには、診断、治療における妥当性を解明する必要があり、さらなる検討が必要であるとのおもわれた。

A. 研究目的

肝内結石症は、良性疾患でありながら複雑な病態を示し、完治が難しく再発を繰り返すことが少なくない。肝内結石症では、反復する胆管炎や続発する敗血症などにより、患者の社会生活にも支障をきたすことが多い。さらに胆管癌の発生が多く、肝内結石症の予後規定因子ともなっている。今回、第6次調査として2006年度に施行された肝内結石の全国疫学横断調査の結果を再解析することによって、近年の病像の変化、治療成績の変遷を検討した。

B. 研究方法

2006年度に全国2592施設の、消化器科、消化器外科を標榜する診療科に対し2006年度受療の肝内結石症例の有無、調査協力意志の有無に関する予備調査を行い、調査協力可能であった319機関に対し調査を依頼した結果、336例の肝内結石症例を登録した。個人情報保護の観点から、事務局から発送した症例調査用紙は、調査対象医療機関で通し番号による匿名化を行い、各地区の責任者へ返送され、さらに地域責任者により医療機関を通し番号とし匿名化する2重匿名化をおこなった。

調査内容は大略1998年度の第5回の調査を踏襲したが、画像検査の項目に近年広く用いられるようになったMRI (MRCP) に追加し、薬物治療の項目に薬物投与の有無ばかりでなく、UDCA投与の有無を追加した。

C. 研究結果

1. 肝内結石症有病者 (表1)

肝内結石症の336例の平均年齢は63歳、男女比は1:0.96であり、全胆石症に占める割合は0.6%程度と推計された。過去5回の調査結果と比較すると、有病者平均年齢では、高齢化が進んでいたが、今回の結果は1998年調査の63歳と差異がなかった。肝内結石症の全胆石症に占める割合は、1970年代の4.1%から時代を追う毎に減少がみられ、今回は1998年調査の1.7%に比してもさらに低い結果となった。

2. 病型

肝内結石症の病型では、肝内型が54.9%と過半を占めていた。1970年代には、肝内型が20.6%であったが、時代とともに肝内型が増加してきている。肝内型は1998年調査でも57.9%であり、今回の調査結果と異ならない。

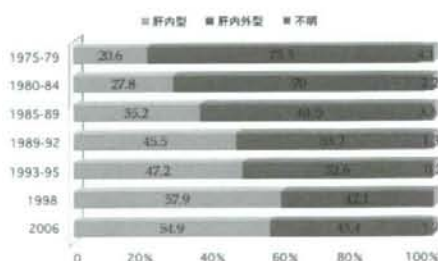


図. 結石存在部位の変遷

表1. 肝内結石症有病者

調査回数	調査年度	施設数	症例数	平均年齢	男女比	肝内結石症比率
第1次	1970-77	29	135	51歳	1:1.2	4.10%
第2次	1975-84	380	4191	55歳	1:1.2	3.00%
第3次	1985-88	286	1813	58歳	1:1.16	2.30%
第4次	1989-92	1394	3760	59歳	1:1.3	2.20%
第5次	1998	1516	1124	63歳	1:1.16	1.70%
第6次	2006	2592	326	63歳	1:0.96	0.60%

結石存在葉では左葉型が47.9%であり、両葉型で左葉優位なものを加えると、左葉優位型が過半を占めていた。結石組成では、ビリルビンカルシウム石が57%、黒色石が13%、コレステロール系石が14%とビリルビンカルシウム石が主体であった。胆道狭窄は21%、胆道拡張は28%、肝萎縮は17%の症例に認めた。

3. 出生地と居住地

肝内結石症の成因には、環境因子の寄与が大きく、漁村、農村部で1次産業に従事するものに頻度が高いことが指摘されてきた。しかしながら今回の調査では、出生地、最も長い居住地とも都市部が過半を占めるようになった。

4. 臨床症状、診断法

臨床症状としては有記載症例のうち腹痛(39%)、発熱(24%)、黄疸(8%)が過半(70%)を占め、従来の調査結果と同様であった。臨床症状に乏しい症例を27%に認めた。診断根拠として最も有力な診断法は超音波検査(12%)、CT検査(34%)、PTCやERCなどの直接造影(34%)が多く、MRIは12%にとどまっていた。また、診断の参考所見となった画像診断法では超音波検査(27%)、CT検査(27%)、直接造影(18%)にたいしMRIが17%であり、MRCPが補助検査法として広まってきていることが示された。

5. 併存症、合併症(表2)

併存疾患として糖尿病33症例(10%)、心疾患(10%)、高血圧症(6%)などが多くみられた。胆管癌の合併は18例(5.5%)に認めたが、胆管癌以外の肝胆膵腫瘍を20例に認め、胆管癌を含めた肝胆膵腫瘍の合併を12%に認めた。さらに消化管腫瘍を11例に認め、消化器腫瘍全体では49例(16%)と高頻度に合併することが明らかとなった。

表2. 合併症・併存症

合併症	症例数	悪性腫瘍	症例数
糖尿病	33	胃癌	8
心疾患	33	胆嚢癌	5
胆管以外の癌	27	膵癌	4
高血圧	21	肝細胞癌	2
胆管癌	18	IPMC	2
APBJ	21	大腸癌	2
肝炎	14	乳頭部癌	1
肝硬変	14	直腸癌	1
肥満	13	前立腺癌	1
IPMN	6	腎癌	1
貧血	4		
膵炎	3		
なし	135		

肝胆膵腫瘍38例(12%)
消化器腫瘍49例(16%)

6. 治療(表3)

248例に治療が施されていた。このうち、外科治療のみは115例(46.4%)、非手術的治療は117例(42.2%)であり、16例(6.5%)に両方が行われた。1998年度調査では60%に外科治療が行われており、外科治療の減少となった。手術治療の内容は肝切除が33%と最多で、肝移植も4例で施行されていた。非手術的治療ではPTCSLが20%と最多であった。また、57%に投薬治療が行われており、これらの95%がUDCAであった。

表3. 治療内容の変遷

	1985-1988 (1180例)	1989-1992 (1571例)	1993-1995 (422例)	1998 (473例)	2006 (336例)
手術的					
肝切除術	44%	50%	51%	30%	33%
胆管消化管吻合術	27%	22%	26%	17%	7.10%
総胆管切開載石術	50%	44%	35%	21%	10%
乳頭形成術	5%	3%	3%	1%	1%
肝移植				0.20%	1.20%
非手術的					
PTCSL	8.60%	15%	23%	15%	20%
ESWL	1.70%	2.70%	4%	0.20%	5.70%
経口胆道鏡	-	2.00%	2.00%	1.20%	4.50%
術後胆道鏡	11%	10%	10%	7.40%	1.80%

7. 治療成績

初回治療後の結石遺残再発は18.6%にみられた。また胆管の慢性炎症を背景とする胆管癌の発生も5.9%に認められた。いずれも、過去の調査と比べ変化はなかった。患者ADL調査では、日常生活に支障がないものが84%と大半を占め、75%の症例が、仕事や学業に復帰していた。

D. 考察

本調査では、2006年に集積した336例の解析結果と過去5回の調査結果を比較検討した。まず新規発症症例が著しく減少しており、今回の集計結果からは、最大年間120-130例であると推計された。肝内結石症は従来、農村漁村部の一次産業従事者に多く、環境因子の寄与が大きいものと考えられてきたが、新規発症症例の減少は、上下水道整備などの衛生環境の改善との関連性が示唆された。肝内結石症は全胆石症の0.6%程度であると推定された。患者平均年齢は63歳であり、これまでの調査で認められてきた、有病者の高齢化は緩徐となっていた。画像診断では、超音波検査やCT検査が主たる診断法であり、MRI (MRCP) 検査は、一部の施設による利用にとどまっていた。これには、鮮明な画像を得るための高性能MRI機器の普及が十分でないこと、撮像法や診断基準が定められていないことなどが影響しているものと考えられた。

手術的治療法としては肝切除が約半数に施行されていたが、胆道消化管吻合術や乳頭形成術などの施行症例があることが明らかとなった。症例の詳細は不明だが、現在では肝内結石症にはこういった胆道付加手術は不要と考えられており、今後改訂予定である診療指針で言及する必要があると考えた。また肝移植術が4例に施行され、肝内結石症の難治性を際立たせる結果であった。非手術的治療法ではPTCSLが普及しており、経乳頭的な内視鏡治療の施行症例が減少していた。年齢の高齢化に伴い、高侵襲の外科治療よりも、侵襲度の低いPTCSLなどが選択されることが多いと思われるが、胆管病変の残存が今後の結石再発や胆管癌発生に影響しないか、さらなる検討が必要と思われる。

併存症、合併症の検討では、胆管癌の合併は18例(5.5%)に認められたが、胆管癌のみでなく、多臓器癌の合併もすくなくなかった。とくに胆管癌を含めた肝胆膵腫瘍の合併を12%に、消化器腫瘍全体では16%と高頻度に合併することが明らかとなった。そのため、胆管病変の精査のみでなく消化管のスクリーニングの重要性も示す結果となった。

治療成績の検討では、初回治療後の結石遺残再発は18.6%にみられ、過去の調査と比べ、治療成績の向上はみられなかった。また胆管の慢性炎症を背景とする胆管癌の発生も5.9%に認め、これも過去の調査と同様であった。これらの結果からは、胆管に炎症が残存する治療法は望ましくなく、可能であれば、罹患胆管を含めた肝切除術が望ましいことを示しているものと思われる。これについても、胆管病変残存例が胆管癌

の危険因子になり得るか、さらに検討を要すると思われる。患者ADL調査では、日常生活に支障がないものが84%と大半を占め、75%の症例が、仕事や学業に復帰していた。これらADLの向上には、内視鏡的治療の普及が寄与しているものと考えた。

E. 結論

本研究によって、肝内結石症の臨床病理像、診療についての現状が把握しえた。今後の診療指針の改訂のためには、診断、治療における妥当性を解明する必要がある、さらなる検討が必要であるとおもわれた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

肝内結石症分科会

分担研究報告書

診断治療 WG 報告

研究協力者 田妻 進 広島大学病院 総合診療科 教授

研究要旨：肝内結石症の診療は診断 modality の変遷や治療選択肢の拡充により変革しつつある。そこで本 WG としては、本症の診断と治療成績の向上を目的として、以下の作業工程を立案してその実践に向けた取り組みを推進した。

1. わが国の肝内結石症診療の現状把握
2. その問題点の拾い上げと診療指針の立案～学会診療ガイドラインとのすり合わせ～
3. 新規の診断 modality と治療発掘・開発～多施設研究によるエビデンス創り～

A. 研究目的

肝内結石の診断や治療の現状を検証して、新たな診療指針をガイドラインとして提案するとともに、新規の診断 modality や治療手法の他施設研究による有用性の検証とその推奨を目的とした。

B. 研究方法

1. わが国の肝内結石症の診断・治療の現状の把握

わが国の主たる施設における肝内結石症治療の実態調査結果をもとに、診断・治療の現状把握を目的として調査を立案した。

- (1) 調査依頼施設の抽出
- (2) 具体的手法（対象症例数（原発性・二次性）、診断手法、治療の実際、予後
- (3) 従来の調査との比較と今後の継続調査の在り方

2. 診療ガイドラインの作成と提案

- (1) 日本消化器病学会が作成する診療ガイドラインとの調整
- (2) 肝内胆管障害とそれに基づく発痛に着目した診療指針の立案
3. 新規の診断 modality や研究班独自治療開発（予防治療も含めた）に向けた取り組み

- (1) 国内・国外の肝内結石症診断・治療に関する論文発表や学会発表を検索し、科学的なエビデンスの裏付けを検証した。さらに、その実践的な臨床応用を展望した。
- (2) 国内の有数の施設における多施設研究

C. 研究結果

1. 跡見班でのWG調査による肝内結石症治療の実態と継続調査の在り方

跡見班の治療WGとして実施した全国18施設における調査（2005年1月から2006年9月までの肝内結石症治療件数235例）では、手術的治療：非手術的治療の内訳は、43：192例であった。前者の内訳は、肝切除36例、肝移植1例、その他6例、後者は、内視鏡治療37例、薬物治療22例、経過観察129例、その他3例であった。即ち、積極的な治療（手術および内視鏡治療）は80例（34%）であった。これらから、外科治療の課

題として、1) 外科治療法を選択と適応、2) 肝移植の位置づけ、3) 胆管癒合併への対応（抑制や予防）が浮上した。一方、内科治療の効果向上への問題点として、1) 薬物治療メカニズムの解明、2) 薬物治療の選択と適応、3) 臨床エビデンスの検索が挙げられた。

2. 診療ガイドラインの作成と提案

日本消化器病学会が作成する診療ガイドラインとの調整は、現在学会側のガイドラインが出版前のパブリックコメント収集の時期にある。その間、1983年以降2007年までのPubMedおよび中央医学雑誌にて抽出された文献は、1) 肝内結石診療に関するクリニカルケース8件（疫学病態2件、治療5件、予後・合併症1件）に対して各々7件、19件、20件の計46件、2) 胆石症の診断に関するクリニカルケース10件に対して計89件の総計135件であった。現在、それらをもとに推奨文ならびに推奨診療が提案されつつある。本研究班でも二村班で提案された治療ガイドラインならびに跡見班で提案された画像診断指針をもとに、学会提唱の診療指針と整合性をつけた作成を進めている。

3. 新規の診断 modality や研究班独自治療開発（予防治療も含めた）に向けた取り組み

前述のガイドライン作成プロセスにおいて拾い上げられた、国内・国外の肝内結石症診断・治療に関する論文発表や学会発表や科学的なエビデンスをもとに、新規の診断 modality を検証し、その実践的な臨床応用を多施設研究によって展開する予定である。

D. 考察

診療ガイドラインの作成が進められる時代の到来によって、肝内結石症の診療も新たな展開を迎えようとしている。しかし、診断と治療の原則は、1) 診断 modality を駆使した病態の把握、2) 結石自体の治療と病態治療、3) 予後改善（合併症予防、発痛リスクの軽減）である。跡見班の調査結果では、肝内結石症に対する積極的な治療（根本的治療）34%に対して、上記の2) 3) を目的とする診療が半数以上を占めている現状が明らかとなった。その考察として、1) 外

科治療の課題（外科治療法の選択と適応、肝移植の位置づけ、胆管癌合併への対応）、2）内科治療の問題点（メカニズムの明らかな薬物治療の選択と適応）が浮上した。

肝内結石症の診断 modality は多彩である。しかし、その有効性は未確定であり、さらに治療にいたっては新規の戦略に乏しい。本来、治療選択は対象の臨床病態に基づいて行われなければならないが、選択肢に制限があるとともに各治療 modality に対して十分なエビデンスが示されていない。今後は、診断アルゴリズムに加えて、推奨されるべき治療指針を提案するためのエビデンスづくりが急務である。診療ガイドライン策定を目指して、有効性や安全性を十分に考慮した新たな治療法の開発や、すでに着手されている新規・分子標的治療について速やかに臨床応用を進めて、本領域の診療の新展開に繋げていくことを本班で推進したい。

E. 結論

肝内結石症の診断 modality の変遷や治療選択肢の拡充と変革を確認した。本WGでは、本症の診断と治療成績の向上を目的として、実践的な診療ガイドライン策定を目指すこととした。その手法として、1）肝内結石症診療の現状把握、2）その問題点の拾い上げと診療指針の立案、3）新規の診断 modality と治療発掘・開発を、多施設研究により推進することとした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Recent understanding of cholesterol gallstone pathogenesis: implication to non-surgical therapeutic strategy. Susumu Tazuma, Gastroenterol Received: 15 June 2008
- 2) Deletion of angiotensin II type I reduces hepatic steatosis. Yoshitake Nabeshima, Susumu Tazuma, Keishi Kanno, Hideyuki Hyougo, Kazuaki Chayama, Accepted by J of Hepatology (in press 2009)
- 3) Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K. Metabolism. 2008 Dec; 57(12):1711-8. Accepted by Metabolism (in press 2009)
- 4) 胆石症. 田妻進. 新臨床内科学 <第9版>. 2009:616-620.

2. 学会発表

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

肝内結石症分科会

分担研究報告書

画像 WG 報告：肝内結石症に合併する肝内胆管癌の診断

研究協力者 佐田 尚宏 自治医科大学消化器・一般外科 鏡視下手術部 教授

研究要旨：肝内結石症における肝内胆管癌の合併は、肝内結石症全体の4.0-8.8%に認められ、肝内結石症の予後を規定する重要な因子である。しかし、その存在診断は背景に存在する結石、炎症、pneumobilia などのためしばしば困難で、術中に偶然発見されることもまれではない。合併する肝内胆管癌の診断には、直接造影法における胆汁細胞診・胆管生検、MRI 検査の拡散強調画像、CT 検査の super delay phase、胆汁中 CEA 値、PET 検査などが有用であるとする報告もあるが、確立した画像診断法はなく、今後の更なる検討が必要である。今年度、画像 WG 検討会を開催し、各施設の肝内胆管癌合併肝内結石症の検討を行い、MEDLINE の網羅的症例検索による症例 profile 抽出を試みた。その結果、より詳細に肝内胆管癌合併肝内結石症の profile を明らかにするために、2009年度本研究班参加施設を対象に、症例調査を実施することとした。

A. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業肝内結石症に関する調査研究班（2002-2007年）では、画像診断 WG、画像診断・病型分類 WG の活動として、肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008を作成した。しかし、肝内結石に合併する胆管癌の診断に関しては、

「肝内結石症における肝内胆管癌の合併は、肝内結石症全体の4.0-8.8%に認められ、肝内結石症の予後を規定する重要な因子である。しかし、その存在診断は背景に存在する結石、炎症、pneumobilia などのためしばしば困難で、術中に偶然発見されることもまれではない。合併する肝内胆管癌の診断には、直接造影法における胆汁細胞診・胆管生検、MRI 検査の拡散強調画像、CT 検査の super delay phase、胆汁中 CEA 値、PET 検査などが有用であるとする報告もあるが、確立した画像診断法はなく、今後の更なる検討が必要である。」と記載するにとどまった。

2008-2010年の本研究班肝内結石分科会画像 WG の活動目標は、肝内結石に合併する肝内胆管癌診断のためのフォローアップ基準、診断方法（アルゴリズム）について検討・考察し、診断基準作成を目指す。

B. 研究方法

2008年12月12日今後の進め方を検討することを目的に、画像 WG 検討会を開催した。検討項目は、

1. 各施設での肝内胆管癌合併肝内結石症症例の検討
2. 文献レビューによる症例プロフィールの検討

上記2点に関して検討し、今後の方向性について議論した。

C. 研究結果

1. 症例提示（千葉大学、上五島病院、杏林大学、自治医科大学）

千葉大から3例、上五島病院から肝内胆管癌症例14例のレビューと2例の症例提示、自治医科大学から1

例の症例提示を行った。

（千葉大学症例）

いずれも経過の長い、胆管炎を繰り返した症例。腫瘍マーカー上昇、画像で変化が出てからの進展は急激で、1例は切除不能、1例は切除後早期に再発、1例は粘液産生癌（IPN-B）で腫瘍を合併した症例で、このような症例は比較的診断が容易である。手術時期の見極めが難しく、超音波検査でのフォローアップで腫瘍を同定することは困難である。

（上五島病院症例）

肝内結石症238例中肝内胆管癌合併症例は14例、癌診断時の平均年齢は肝内結石診断時の平均年齢より約7歳高く、I型IE型が7例ずつ、左右もほぼ同数であった。14例全例に肝萎縮がみられ、12例が術前診断され、7例が切除可能、2例が長期生存した。結石治療18年後に発症した80歳症例と、切除術後に肝内胆管癌と判明した66歳症例の画像所見を提示。

（自治医科大学症例）

術前に診断されず、術中に肝内胆管癌が発見された症例の呈示。表層進展形で後区域切除を行い、断端陰性が確認されたが、術後早期に肝転移、腹膜転移を来とし、早期に死亡した。

2. 文献レビュー（自治医科大学）

肝内結石症に肝内胆管癌が発生する頻度は4-11%。肝内胆管癌の臨床的特徴は、性差なし、初発年齢は非癌合併肝内結石症症例より10歳若く、左葉型、肝内外型に多い。肉眼形態は腫瘤形成型が最多、肝萎縮を伴う頻度が高く、ビ系石で合併頻度が高い。癌の発生部位は結石存在部より中樞側に多く、胆汁感染率が高く、B.fragilis、H.bilisとの関連を指摘する研究もある。病理学的には多段階発癌が想定され、胆管上皮 dysplasia と IPN-B が前癌病変として注目されている。しかし、胆管上皮 dysplasia は診断が困難で、術前診断率は低く、超音波下生検、胆汁細胞診、胆汁中の癌

遺伝子検査、PTCS細胞診などが試みられている。画像的に肝内胆管癌を疑う所見としては、胆管壁の肥厚、肝内胆管の狭窄・閉塞、腫瘍像、胆管内乳頭状病変、肝萎縮、血流動態変化、胆管周囲の繊維化、などが注目される。

肝内結石症のCT画像診断ではAm J Roentgenol. 2006 Aug;187(2):445-453が注目され、肝内結石症30例のretrospectiveな検討で、①胆管周囲の軟部組織陰影の増強(Periductal soft-tissue density)、②門脈相で胆管濃染像(High enhancement in portal venous phase)、③胆管壁の肥厚(Ductal wall thickening)、④門脈閉塞(Portal vein obliteration)、⑤リンパ節腫大(Lymph node enlargement)は肝内結石合併肝内胆管癌と胆管線維化とを鑑別する有意な所見としており、2項目以上陽性の場合、感度21.4%、特異度100%と報告している。肝内結石症のMRI画像診断では、MRCPの有用性(Endoscopy 36:987-992, 2004)の報告がある一方、拡散強調像では細胞密度の高い腫瘍部に加えて繊維化の強い部分が陽性になり(肝胆暈55(3):415422,2007)、診断に関しては今後の検討が必要である。

D. 考察

画像WG検討会では、合計18例の肝内胆管癌合併肝内結石症のprofileを検討し、MEDLINEに報告されている肝内胆管癌合併肝内結石症について網羅的検討を行った。その結果、診断のモダリティ、フォローアップ基準、ハイリスク群に関して、以下のように考察した。

【診断のモダリティ】

超音波検査は、肝内胆管癌診断に対しては有用性が低い。FDG-PET、MRI(拡散強調像など)に関しては、現在集積されている知見が少なく、評価できない。FDG-PETに関しては、陽性で切除したがoverdiagnosisだった例がある。現状のモダリティでは術前診断が困難であるが、空間解像度の高いCT(MD-CT)が最も有用である。観血的な検査は、癌が強く疑われる症例には適応があるが、その検査が早期診断につながり、予後改善するかどうかは不明。CA19-9は高値になるが、基準をどの程度に設定するかに関して定説はない。

【フォローアップ基準】

肝内結石症からの肝内胆管癌発症は10-20年の経過が必要であり、現状は6-12月毎の腫瘍マーカー、超音波検査でフォローアップ。変化のある例に関して、造影CT検査、MRIなどを行う。経過の長い症例に対して、造影剤を使用する検査をルチーンに行うのは有用かどうかの評価が必要。FDG-PETに関しては、資料が乏しい。

【ハイリスク群】

肝萎縮が最も重要。現在の進歩したモダリティ(MD-CTなど)では肝萎縮を早期に捉えられる可能

性がある一方、肝萎縮からの発癌の割合が不明である点が今後の検討課題としてあげられる。

E. 結論

以上の考察を踏まえ、より詳細に肝内胆管癌合併肝内結石症のprofileを明らかにするために、2009年度本研究班参加施設を対象に、症例調査用紙(Fig.1)を用いて、症例調査を実施することとした。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

肝内胆管癌合併肝内結石症プロフィール調査票

1. 症例

年齢・性別	歳(男・女)	職業	
肝内結石診断	西暦 年 月	飲酒	(1) 日アルコール(週単位)
肝内胆管癌診断	西暦 年 月	喫煙	本/日 × 年
合併症	1. 肥満, 2. 糖尿病, 3. 心疾患, 4. 肺炎 5. 肝臓, 6. 肝硬変, 7. 腎臓 8. その他()	出生地	(都道府県) 1. 都市部, 2. 農村, 3. 漁村, 4. 山村
肝内結石症 病型分類	1.)・正・正 2.)・正・逆・逆 結石存在部位() 結石成分(石灰・コホ)	成因	1. 胆管炎 2. 胆管空腸吻合術後 3. その他()

2. 肝内結石症の治療歴(肝内結石症の診断時から肝内胆管癌の診断時まで)

肝内結石診断前の胆道系疾患の既往	西暦 年(歳時): 西暦 年(歳時): 西暦 年(歳時):
外科的治療	西暦 年(歳時): 西暦 年(歳時):
内科的治療	西暦 年(歳時): 西暦 年(歳時): 西暦 年(歳時):

4 肝内胆管癌の診断・治療・予後

肝内胆管癌の Stage	
治療法	1. 切除術(根治的・非根治的)、2. 結腸の手術、3. 抗腫瘍治療、4. 放射線治療、5. その他() 手術術式:(具体的に記入して下さい)
予後	診断後 年 ヶ月 (無再発生存・再発生存・死亡)

実施施設名 _____

実施施設の肝内胆管癌合併症例 例中この症例は 例目

記載者名 _____

ご協力、誠に有り難うございました。記入後、下記まで郵送もしくはmail添付でご送付下さい。ご質問等ありましたら、同様に下記までご連絡ください。

送付・問い合わせ先:
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
自治医科大学 消化器・一般外科 佐田 尚宏、菅沼 美紀、渡藤 和洋
TEL: 0285-58-7371, FAX: 0285-44-3234, E-mail: surgery@jichi.ac.jp

胆管炎の既往	胆管炎発症を記載してください
治療経過・フォローアップについて のコメント	ほかに詳しい情報(どのようなフォローアップを、いつ頃どのような変化があったか)
肝内胆管癌診断時期	1. 手術前、2. 手術中、3. 手術後

3. 肝内胆管癌発見動機(前診断されていない例では、retrospectiveに検討して記入して下さい)

診断のために施行したモダリティ	1. US, 2. CT, 3. MRI(MRCP), 4. ERC, 5. PTC, 6. PTCS, 7. 腫瘍マーカー, 8. PET, 9. その他() (複数選択可)
発見に有用であったモダリティ	1. US, 2. CT, 3. MRI(MRCP), 4. ERC, 5. PTC, 6. PTCS, 7. 腫瘍マーカー, 8. PET, 9. その他() (複数選択可)
発見に有用でなかったモダリティ	1. US, 2. CT, 3. MRI(MRCP), 4. ERC, 5. PTC, 6. PTCS, 7. 腫瘍マーカー, 8. PET, 9. その他() (複数選択可)
具体的な発見までの経過	経過がどのような経過であったか、どのような経過を考えたか、どのように経過をたどったか、診断に至ったか

1. 肝内結石症の病型分類

2-1. 用語の定義

- 肝内胆管: 肝内に存在する胆管をいう。ただし、本規約では左右肝管は肝内胆管に含まれる。
- 胆管狭窄: 正常胆管径より細い胆管。
- 胆管拡張: 正常胆管径より太い胆管(注1)。
- 胆管系の区分と名称: 胆管系を肝内亜区域胆管の区分を用い記載する。
- 合流部: 胆管の合流部をさす。左右肝管合流部とは総肝管と左右肝管の合流部をさす。
(注1) MRCP 計測による胆管サイズの正常値(参考値): 左肝管径 3~9mm, 右肝管径 2~9mm (平均値 ± 2SD)

2-2. 病型分類基準

- 結石の存在部位による分類
 - 結石の存在する肝内胆管・肝外胆管による分類
 - 肝内型: 肝内胆管のみに結石が存在しているもの(I)
 - 肝内外型: 肝内および肝外胆管に結石が存在しているもの(II)
 - 肝内肝外型: 肝内胆管により多く存在する(II)
 - 肝外肝内型: 肝外胆管により多く存在する(II)
 - 結石の存在する肝管・区域による分類
 - 左型: 左肝内胆管系のみに結石があるもの(L)
 - 右型: 右肝内胆管系のみに結石があるもの(R)
 - 両葉型: 左・右肝内胆管系に結石があるもの(LR)
 - 葉状葉型: 葉状葉胆管系のみに結石があるもの(C)
 - 区域による結石存在部位の記載: 肝内亜区域の区分に従って結石存在部位を記載。
- 胆管結石についての付記
 - 胆管結石有り Gc, Gb, Go, G(x)
 - 胆管結石無し G(-) 既往手術時の胆管結石: Gc, Gb, Go, G(x) 記載例 G(-)Gc
- 胆管狭窄の有無とその部位によるもの: 肝内亜区域胆管の区分に従って狭窄存在部位を記載。
- 胆管拡張の有無とその部位によるもの: 肝内亜区域胆管の区分に従って拡張存在部位を記載。
- 肝管瘤の有無による分類: 臨床と明らかに肝管瘤を疑える区域を記載。

2-3. 結石種類について

- コレステロール結石 Gc
ビルビン結石 Gb
その他の結石 Go 結石の種類を記載。
不明な結石 G(x) ただし、画像から推定できる場合は不明とせず種類を記載し(画像所見)と記載。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

肝内結石症分科会

分担研究報告書

肝内結石症発癌WG報告

肝内結石症からの発癌機構の解明と発癌予測バイオマーカーの探索

研究協力者 中沼 安二 金沢大学医薬保健研究域医学系 形態機能病理学 教授

研究要旨：肝内結石症に合併する肝内胆管癌は診断時すでに進行した症例が多く、外科的切除可能例でもその予後は不良であり、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の早期発見が可能なスクリーニング法の確立が不可欠である。肝内結石症に合併する肝内胆管癌は多段階発癌を示すことが知られている。発癌ワーキングでは、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌機序の解明ならびに癌の早期発見が可能なスクリーニング法の確立を目的として、特に胆管内乳頭状腫瘍（intraductal papillary neoplasm of bile duct, IPNB）と前癌病変である胆管上皮層内腫瘍（biliary intraepithelial neoplasia, BiIN）に着目し、多施設共同研究を行う。今後の予定として、共同研究施設から肝内結石症症例の肝組織を収集し組織バンク（tissue bank）を構築する。さらに、肝内結石症と対照疾患（悪性腫瘍、炎症性胆道疾患）の胆汁サンプルを収集し、これをモデル胆汁として研究協力者に配布する。組織バンクとモデル胆汁を用いて、癌関連遺伝子の発現動態を明らかにし、今後、肝内結石症からの発癌機序の解明ならびに癌の早期発見に有用なバイオマーカーを探索する。

A. 研究目的

従来より肝内結石症に胆道系腫瘍、特に肝内胆管癌が発生することはよく知られている。肝内結石症に合併する肝内胆管癌の多くは腺癌であり、診断時、すでに進行した症例が多い。進行胆管癌に対する唯一の根治的治療法は外科的切除であるが、切除不能例も多く経験される。また、外科的切除可能例でもその予後は不良であり、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の早期発見が可能なスクリーニング法の確立が必要不可欠である。

肝内結石症に合併する肝内胆管癌は多段階発癌を示すことが知られており、癌合併例の非癌部胆管では胆管上皮層に種々の程度の異型度を示す胆管上皮内病変が観察される。われわれはこれらの病変を胆管上皮層内腫瘍（biliary intraepithelial neoplasia, BiIN）と呼び、異型度により3段階に分類できることを提唱した（図1）。この分類の妥当性と再現性を検討するため、国内外の肝臓病理医を対象とした interobserver agreement study を行ったが、その結果、BiIN 分類の妥当性を全ての参加者が認めた。この分類の再現性

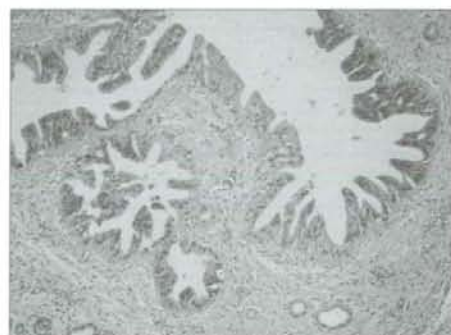


図1 Biliary intraepithelial neoplasia (BiIN)

も認められたが、BiIN-1と反応性病変の鑑別で不一致例が多く、この点は今後の研究課題と考えられた。

さらに、われわれは肝内結石症の一部の症例にみられる肉眼レベルでの胆管内乳頭状病変や胆管拡張、粘液の過剰産生を示す病変を胆管内乳頭状腫瘍（intraductal papillary neoplasm of bile duct, IPNB）と呼ぶことを提唱した（図2）。

発癌ワーキングでは、特にBiINとIPNBに着目して、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌機序の解明ならびに癌の早期発見が可能なスクリーニング法の確立を目的とし、多施設共同研究を行う。



図2 Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)

B. 多施設共同研究

以下の研究分担者の研究施設と共同して、

- (1)人体材料を用いた発癌研究、ならびに
- (2)肝内結石症の発癌予測バイオマーカーの探索を行う。

榎野 正人（名古屋大学腫瘍外科学）

田妻 進（広島大学病態薬物治療学）

本多 政夫（金沢大学先端医療技術学）

山上 裕機（和歌山県立医大第二外科）

海野 倫明 (東北大学消化器外科)
正田 純一 (筑波大学病態制御医学)
佐田 尚宏 (自治医科大学消化器一般外科)
森 俊之 (杏林大学外科)
八坂 貴宏 (長崎県上五島病院)

共同研究施設から肝内結石症症例の肝組織を収集し、組織バンク (tissue bank) を構築する。症例収集にあたっては、海外の研究機関 (韓国ウルサン大学、台湾チャングン大学) にも協力を依頼する。この組織バンクを共有し、BillIN, IPNB を対象とする顕微鏡レベル、免疫染色レベル、遺伝子レベルでの検討を行う。なお、肝内結石症のパラフィン包埋肝組織ブロックは、金沢大学関連施設から40症例以上を新規に収集した。

また、肝内結石症と対照疾患 (悪性腫瘍、炎症性胆道疾患) の胆汁サンプルを収集し、これをモデル胆汁として研究協力者に配布する。各疾患群から10症例以上は収集したいと考えている。収集したモデル胆汁を用いて、胆管癌の存在が早期に発見可能な胆汁中バイオマーカーの探索を行う。なお、本研究課題「肝内結石症の発癌予測バイオマーカーの探索」は金沢大学医学倫理委員会の承認を得ている (2008年12月2日承認、受付番号656)。

C. 具体的な研究プロジェクト

中沼・佐藤 (金沢大): 胆汁を遠心して得られる沈渣からスミアを作製し、細胞診による悪性度の検討と免疫染色による蛋白発現の検討。

本多 (金沢大): 胆汁に含まれる細胞のRNA解析による癌関連遺伝子発現の検討。

田妻 (広島大): 酸化、還元、その他の分子のウエスタンブロット、ELISA などによる検討。

正田 (筑波大): FISH によるクロモソームの解析による癌関連遺伝子の異常の検討。

以上の検討で、肝内結石症からの肝内胆管癌発生機序の解明ならびに癌の早期発見に有用なバイオマーカーを探索する。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakanuma Y, Sasaki M, Ikeda H, et al. Pathology of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to tumorigenesis. *Hepatol Res* 38:325-34, 2008
- 2) Itatsu K, Zen Y, Yamaguchi J, et al. Expression of matrix metalloproteinase 7 is an unfavorable postoperative prognostic factor in cholangiocarcinoma of the perihilar, hilar, and extrahepatic bile ducts. *Hum Pathol* 39:710-9,

2008

- 3) Sasaki M, Yamaguchi J, Itatsu K, et al. Over-expression of polycomb group protein EZH2 relates to decreased expression of p16(INK4a) in cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *J Pathol* 215:175-83, 2008
- 4) Nakanishi Y, Zen Y, Kawakami H, et al. Extrahepatic bile duct carcinoma with extensive intraepithelial spread: a clinicopathological study of 21 cases. *Mod Pathol* 21:807-16, 2008
- 5) Nishino R, Honda M, Yamashita T, et al. Identification of novel candidate tumor marker genes for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 49:207-16, 2008
- 6) Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S, et al. Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. *Hum Pathol* 39:1153-61, 2008
- 7) Momiyama M, Wakai K, Oda K, et al. Lifestyle risk factors for intrahepatic stone: Findings from a case-control study in an endemic area, Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 23:1075-81, 2008
- 8) Nakashima A, Kinoshita N, Nakanuma Y, et al. Clinicopathological features of 'intraductal papillary neoplasm of the bile duct' and patient outcome after surgical resection. *Hepatogastroenterol* 55:1167-73, 2008
- 9) Nakashima A, Sumida Y, Tomoshige K, et al. A case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct with stromal invasion. *Case Res Gastroenterol* 2:314-20, 2008
- 10) 佐々木素子, 中沼安二. 胆管細胞癌-腫瘍栓の病理. *外科* 70:134-7, 2008
- 11) 中沼安二, 佐々木素子, 全陽, 粘液産生胆管腫瘍と粘液性嚢胞性胆管腫瘍-両者の鑑別と臍と比較しての問題点-. *胆と臍* 29:479-85, 2008
- 12) 中沼安二, 佐藤保則, 佐々木素子他. 慢性胆管上皮障害からみた肝内胆管癌のハイリスク因子-胆管癌2008 up-to-date. *肝胆臍* 57:27-33, 2008
- 13) 中沼安二, 佐々木素子, 山口淳平他. 胆道癌の病理のポイント (総論) と最近のトピックス. *臨床画像* 24:1076-87, 2008
- 14) 七島篤志, 角田順久, 木下直江他. 肝内胆管癌の切除成績と胆管内乳頭状腫瘍の臨床病理学的検討. 肝内胆管癌の病態特性からみた外科治療の適応と限界. *消化器科* 47:303-11, 2008
- 15) 池田博子, 全陽, 中西喜嗣他. 胆嚢癌・胆管癌の早期診断のための工夫と実際 (病理診断を含む). *消化器の臨床* 11:703-8, 2008
- 16) 中沼安二, 全陽, 板津慶太. 胆管内乳頭状 (粘液産生性) 腫瘍: 疾患概念, 病理, 病態. *消化器 (林紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編) 中外医学社, 東京, 185-90, 2008*

2. 学会発表

- 1) 全陽, 中沼安二, 胆管 IPMN (IPMB) の輪巢病理学的特徴。第97回日本病理学会総会
- 2) 小坂一斗, 中沼安二, 佐々木素子他, 置換浸潤発育し増生細胆管類似の組織像を呈する肝内胆管癌を bile ductular carcinoma と呼ぶことを提唱する。第97回日本病理学会総会
- 3) 小野寺学, 全陽, 中沼安二, 胆道癌における fascin 発現と腫瘍浸潤の関連性。第97回日本病理学会総会
- 4) 板津慶太, 全陽, 池田博子他, MMP-7は大型胆管癌の予後不良因子である。第97回日本病理学会総会
- 5) 胆管癌腫瘍進展における fascin と MMP の関連性。第44回日本肝臓学会総会
- 6) 小野寺学, 全陽, 中沼安二, 胆管癌発癌過程における maspin の発現の検討。第44回日本胆道学会学術集会
- 7) 全陽, 中沼安二, 胆管乳頭状腫瘍 (IPNB) の病理学的特徴:胆管 MCN と粘液産生胆管腫瘍との異同を中心に。第12回日本肝臓学会大会
- 8) 中沼安二, 胆管乳頭状腫瘍の病理。第13回外科病理学会
- 9) Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma and its precursor lesions. Asian-Pacific Study of Liver Disease
- 10) Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma. Juei-Low Foundation Annual Meeting
- 11) Onodera M, Zen Y, Nakanuma Y. Fascin is involved in tumor necrosis factor (TNF)-alpha-dependent production of MMP9 in cholangiocarcinoma.AASLD

F. 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