

厚生労働科学研究費補助金（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
分科会報告書

肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究

研究分担者 田妻 進 広島大学病院 総合内科・総合診療科 教授

研究要旨：肝内結石・硬化性胆管炎分科会は、肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、肝内結石診療ガイドライン策定、硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行、硬化性胆管炎診断基準改定、硬化性胆管炎の診療指針の提案を目標として3年間の研究活動を開始した。初年度の総括報告を以下に示す。

A．研究目的

肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、肝内結石診療ガイドライン策定、硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行、硬化性胆管炎診断基準改定、硬化性胆管炎の診療指針を3年間で完了する。

B．研究方法

肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行（森研究協力者）

1998年全国調査に登録された肝内結石症例に対しコホート調査を解析して予後不良因子、結石再発危険因子、胆管炎・肝膿瘍の危険因子、肝硬変の危険因子、肝内胆管癌発生の危険因子を抽出し、コホート研究を立案・継続遂行する。

肝内結石診療ガイドライン策定（露口研究協力者）

2009年に日本消化器病学会から発表されて現在改訂中の“胆石症診療ガイドライン”の肝内結石診療に関するClinical Question (CQ) と診療フローチャートと、本研究班から提案したガイドラインをもとに研究班 Working Group による校正、CQの補足をおこなう。

硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行（田中研究分担者）

2012年の全国調査結果から本邦PSC 196症例の予後決定因子を解析し、年次的な継続調査を立案・遂行する。

硬化性胆管炎診断基準改定（中沢研究協力者、能登原研究協力者、分科会班員全員）

肝内結石・硬化性胆管炎分科会による全国調査結果からPSCの診断基準を作成し、その有用性をHigh volume centerにてIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）と比較評価する。

硬化性胆管炎の診療指針策定（伊佐山研究協力者）

硬化性胆管炎全体の診療指針の作成であるが、本年度はPSCに限定した指針の原案を作成する。来年度は現在作成中のPSC診断基準や種々のアンケート調査を踏まえてPSCの指針を確定し、他の硬化性胆管炎の指針の原案を作成、最終年度に硬化性胆管炎全体の指針を作成する。

（倫理面への配慮）

本調査研究は帝京大学医学部ならびに関連各施設の倫理委員会の審査・承認を得て進めた。

C．研究結果

肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行

コホート調査における予後不良因子、結石再発危険因子、胆管炎・肝膿瘍の危険因子、肝硬変の危険因子、肝内胆管癌発生の危険因子の解析から肝内結石症に対する取扱いとして、結石除去のみでは結石再発や肝内胆管癌発生の危険が高く、その後の臨床経過に大きく影響する可能性が示唆された。さらに、経過中に発生した黄疸は長期化しないよう、早期の減黄処置が必要であると思われた。

肝内結石診療ガイドライン策定
本研究班における過去の報告書から診

断・重症度診断基準を提案した。改定作業中の既出ガイドラインとの照合を踏まえて、肝内結石症の疫学、診断基準、重症度判定基準を追補する形で肝内結石症ガイドラインを策定する予定である。

硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行

今回の全国調査の結果から、本邦のPSC症例では、診断時症状・合併症がないこと、血清アルブミン値 3.5 g/dl 以上、ALP 正常上限 2 倍未満、の 3 因子が肝移植なし生存に有意に関連していた。引き続き年次の調査を継続して我が国の実態を把握する予定である。

硬化性胆管炎診断基準改定

PSC 基準案として以下を策定した。

- | | |
|--|-----|
| 1. 肝内肝外胆管に生じた進行性の胆管狭窄病変。 | |
| 2. 血液所見上持続性の胆汁うっ滞を認める。 | |
| 3. IgG4 関連硬化性胆管炎, 原因が明らかな 2 次性硬化性胆管炎、悪性腫瘍の除外 | |
| 4. 画像診断にて特徴的な胆管所見を認める。 | |
| 5. 炎症性腸疾患の合併 | |
| 6. 病理学的所見 | |
| a. 病理学的検索により他の肝、胆道疾患が否定できること。 | |
| b. 次のいずれかの肝生検所見 | |
| 1) onion skin lesion、または小葉間胆管の線維性消失 | |
| 2) 慢性胆汁うっ滞所見 (細胆管増生および線維化) | |
| 1,2,3+4~6 a,b の 2 項目以上 | 確診 |
| 1,2,3+4~6b の 1 項目 | 準確診 |
| 1,2,3+6 a のみ | 疑診 |

硬化性胆管炎の診療指針策定

原発性硬化性胆管炎の診療指針の原案を作成した。硬化性胆管炎の病態は複雑であり、診療指針の作成は難しい。現在まだ診断基準ができていないので、今後盛り込む予定である。また、IgG 4 関連硬化性胆管炎ガイドライン、生体肝移植ガイドラインと矛盾が生じないように準拠して作成する。

D . 考察と結論

肝内結石・硬化性胆管炎分科会は、肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、肝内結石診療ガイドライン策定、硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と継続調査の立案・遂行、硬化性胆管炎診断基準改定、硬化性胆管炎の診療指針の提案の 5 項目を目標に掲げて 3 年間の研究活動を開始し、初年度の活動を本項に総括した。次年度以降の活動内容とその遂行における手法を一層充実させて、疫学、診断基準、診療指針の点において確かな成果を挙げることが期待された。

E . 研究発表

1. 論文発表

Miyazaki M, Ohtsuka M, Miyakawa S, Nagino M, Yamamoto M, Kokudo N, Sano K, Endo I, Unno M, Chijiwa K, Horiguchi A, Kinoshita H, Oka M, Kubota K, Sugiyama M, Uemoto S, Shimada M, Suzuki Y, Inui K, **Tazuma S**, Furuse J, Yanagisawa A, Nakanuma Y, Kijima H, Takada T. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition. JHBPS 2015 Mar;22(3):181-96. doi: 10.1002/jhbp.211. Epub 2015 Feb 17.

Tazuma S, Kanno K, Kubota K, Tsuyuguchi T, Kamisawa T, Isayama H, Nakagohri T, Inui K; The Academic Committee of the Japan Biliary Association. Report on the 2013 national cholelithiasis survey in Japan. JHBPS 2015 Jan 18. doi: 10.1002/jhbp.206. [Epub ahead of print] Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Nakazato T, Abe N, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Sugiyama M: Hepatolithiasis: Analysis of Japanese nationwide surveys over a period of 40 years. JHBPS 21: 617-622, 2014

Gooijert KE, Havinga R, Wolters H, Wang R, Ling V, **Tazuma S**, Verkade HJ. The mechanism of increased biliary lipid secretion in mice with genetic

inactivation of bile salt export pump. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Mar 1;308(5):G450-7. doi: 10.1152/ajpgi.00391.2014. Epub 2014 Dec

Kishikawa N, Kanno K, Sugiyama A, Yokobayashi K, Mizooka M, **Tazuma S**. Clinical evaluation of ezetimibe on bile lithogenicity in humans: Use of transnasal endoscopy for bile sampling. *Hepatol Res*. 2014 Aug 8. doi: 10.1111/hepr.12402. [Epub ahead of print]

Tanaka A, **Tazuma S**, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. *JHBPS* 2015 Mar;22(3):230-6. doi: 10.1002/jhbp.194. Epub 2014 Nov 19.

Yokobayashi K, Matsushima M, Watanabe T, Fujinuma Y, **Tazuma S**. Prospective cohort study of fever incidence and risk in elderly persons living at home. *BMJ Open*. 2014 Jul 9;4(7):e004998. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004998.

Tazuma S, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, Tsuyuguchi T, Ryozaawa S; BTI Therapy Research Group. Clinical efficacy of intravenous doripenem in patients with acute biliary tract infection: a multicenter, randomized, controlled trial with imipenem/cilastatin as comparator. *J Gastroenterol*. 2015 Feb;50(2):221-9. doi: 10.1007/s00535-014-0960-0. Epub 2014 May 3.

Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S, Morita H, Ukimura A, Mishima N, Otsuka F, Ohyama Y, Nara N, Murakami K, Mashiba K, Akazawa K, Yamamoto K, Senda S,

Yamanouchi M, **Tazuma S**, Hayashi J. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open*. 2013 Dec 20;3(12):e003971. doi:10.1136/bmjopen-2013-003971.

Tanaka A, **Tazuma S**, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *JHBPS* 2014 Jan;21(1):43-50. doi: 10.1002/jhbp.50. Epub 2013 Oct 29.

Tsuyuguchi T, Miyakawa K, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Sakamoto D, Nakamura M, Yasui S, Mikata R, Yokosuka O: Ten-year long-term results after non-surgical management of hepatolithiasis, including cases with choledochenterostomy. *JHBPS* 21: 795-800, 2014

Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *JGH* in press.

Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 21(4): 1049-1370 2015.

Umemura S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, et al Autoimmune pancreatitis presenting a short narrowing of main pancreatic duct with subsequent progression to diffuse pancreatic enlargement over 24 months. *JOP* 15(3):261-265,2014.

Yamashita H, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, et al. A

comparison of the diagnostic efficacy in type 1 autoimmune pancreatitis based on biopsy specimens from various organs. *Pancreatology* 14(3):186-192, 2014.

Nakazawa T, Itaru Naitoh, Kazuki Hayashi, Hitoshi Sano, Katsuyuki Miyabe, Shuya Shimizu, Takashi Joh. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: A distinct entity? *World J Gastroenterol* 2014 March 28; 20(12): 3245-3254

Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, et al. Comparison study of the immunohistochemical stainings for the diagnosis of Type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Aug 10. [Epub ahead of print]

Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, et al. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 49(4):715-726, 2014.

Nakazawa T, Naitoh I, Ohara H. IgG4-related sclerosing cholangitis P101-110. *Autoimmune pancreatitis*, Springer 2015.

2. 学会発表

田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦における PSC と IgG4 関連硬化性胆管炎に対する内科的治療の実態」 第 18 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション 4 「自己免疫性肝胆疾患：病態解明と治療の工夫」(神戸、2014.10.23)

田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦における原発性硬化性胆管炎の予後 ～全国調査の結

果から～」 第 50 回日本胆道学会学術集会。(東京、2014.9.26)

田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「IgG4 高値の原発性硬化性胆管炎の検討」 第 100 回日本消化器病学会総会 (東京、2014.4.26)

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