

表 2 各自覚症状の分布状況

疲労	皮膚搔痒	乾燥症状	n (%)
あり	あり	あり	13 (7%)
-	あり	あり	28 (16%)
あり	あり	-	5 (3%)
あり	-	あり	23 (13%)
-	あり	-	11 (6%)
-	-	あり	36 (20%)
あり	-	-	6 (3%)
-	-	-	58 (32%)
47 (26%)	57 (31%)	100 (54%)	

### Ⅲ-3. 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

1. 肝内結石症コホート調査  
杏林大学医学部外科 森 俊幸
2. 肝内結石診療ガイドライン策定  
広島大学病院総合内科・総合診療科 田妻 進  
千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 露口 利夫
3. 原発性硬化性胆管炎 2015年全国調査  
帝京大学医学部内科学講座 田中 篤
4. 原発性硬化性胆管炎診断基準の改訂案  
名古屋第二赤十字病院消化器内科第一消化器内科 中沢 貴宏
5. 原発性硬化性胆管炎診断基準 — 病理から —  
倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司

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  
分担研究報告書

肝内結石症コホート調査

研究協力者 森 俊幸 杏林大学医学部外科 教授

研究要旨：〔目的と方法〕肝内結石の長期成績や予後、自然史を解析し、適切な肝内結石症の取扱いを検討することを目的として、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た。〔結果〕それぞれ有意な因子としては、予後不良因子として年齢65歳以上、肝内胆管癌、肝硬変、診断時の黄疸、診断時の肝機能障害、経過中の持続性黄疸。結石再発では診断時黄疸、肝内型。肝内胆管癌では、女性、診断時肝機能障害、治療としての切石のみ。胆管炎・肝膿瘍では、肝硬変、肝機能障害、右葉、治療としての胆道再建、経過中の一過性黄疸、経過中の敗血症。肝硬変では経過中の敗血症が有意であった。〔結論〕肝内結石症に対する取扱いとして、胆汁うっ滞は可能な限り早急にドレナージし、肝機能障害に対しても早々の対策が必要である。また、未回答症例が依然多く、これらの回答を再依頼し、より多くの症例の検討を行いたい。

A. 研究目的

肝内結石症は良性疾患でありながら完治が難しく、再発を繰り返すことが多い。また、反復する胆管炎や、それに続く敗血症、胆管癌の合併など、臨床経過において大きな問題があるも、その取扱いについてはいまだ一定のコンセンサスが得られていなく、施設間で異なる場合が多いのが現状である。そのため、原因・病態の解明や治療法の確立を目的に厚生労働省の調査研究班が組織され、研究班によって行われた全国調査などからも、肝内結石症の病態が徐々に明らかになってきた。本研究の目的は、肝内結石の長期成績や予後、自然史を解析し、適切な肝内結石症の取扱いを検討することにある。

B. 研究方法

1998年度に施行された全国調査登録例

485例のうちDropoutした16例を除いた469例のうち5年以上のフォローアップが可能であった対象に、診療録ベースのコホート調査を行った。

目的変数を死亡、結石再発、肝内胆管癌の合併、胆管炎・肝膿瘍の発生、肝硬変の発生とし、調査項目は、患者背景（年齢、性別）、肝内結石の病状（臨床症状（疼痛、発熱、黄疸、肝機能障害、何らかの症状）、分類（IE分類、LR分類）、結石種類（ビリルビン結石、コレステロール結石）、胆道手術の既往の有無、治療内容（肝切除術、胆道再建、薬物療法、結石除去のみ（胆管切開結石除去、内視鏡治療、PTCSLなど）、退院時問題点（結石遺残、胆道狭窄、胆道拡張）、経過中問題点（一過性黄疸（<7日）、持続性黄疸（≥7日）、敗血症、胆道狭窄、胆道拡張）、合併症（胆管炎・肝膿

瘍、肝硬変、肝内胆管癌)、結石再発、UDCA (ウルソデオキシコール酸) 内服。

以上につき、Start Point を診断日、End Point を死亡日、結石再発日、胆管炎・肝膿瘍発症日、肝硬変診断日、肝内胆管癌発生日とし、比例ハザード分析にて予後不良因子、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た。

(倫理面への配慮)

本研究に関連するすべての研究者は、『ヘルシンキ宣言(日本医師会)』および、『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(厚生労働省・文部科学省)』に従って本研究を実施する。

各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管する。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルもパスワードによる暗号化という二重のブロックで管理する。さらに、データ解析用のコンピュータは本研究専用とし、他のデータは入力しない。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行う。

なお、本研究は杏林大学医学部倫理委員会によって審査され、承認済みである(審査番号 H26-119 番)。

### C. 研究結果

回答は 242 例で回答率は 51.6%であった。

死亡例は 111 例(23.7%)に認め、胆管癌が最多であった(表 1)。肝胆道疾患による死亡が 54%と半数以上を占めた。肝

内胆管癌の発生は 32 例、結石再発 94 例、胆管炎・肝膿瘍発生 37 例、肝硬変 17 例に認めた。

表 1. 死因

肝内胆管癌	24 例
肝硬変	11 例
胆管炎・肝膿瘍	10 例
肝外胆管癌	8 例
肝細胞癌	5 例
胆嚢癌	2 例
膵癌	7 例
胃癌	3 例
心疾患	5 例
脳血管障害	6 例
その他	30 例

### ① 予後不良因子

年齢 65 歳以上(ハザード比 1.057)、肝内胆管癌(ハザード比 9.165)、肝硬変(ハザード比 4.187)、診断時の黄疸(ハザード比 2.311)、診断時の肝機能障害(ハザード比 5.966)、経過中の持続性黄疸(ハザード比 6.151)が有意な予後不良因子として抽出された(表 2)。とくに、肝内胆管癌合併はハザード比 9.165 と最も高く、重要な予後規定因子であった。

表 2. 予後不良因子

	P 値	ハザード比
65 歳以上	0.000	1.057
肝内胆管癌	0.000	9.165
肝硬変	0.001	4.187
診断時黄疸	0.005	2.311
診断時肝機能障害	0.0017	5.966
経過中持続性黄疸	0.000	6.151

## ② 結石再発

診断時黄疸（ハザード比 2.375）、肝内型（ハザード比 3.185）が有意な危険因子であった（表 3）。

表 3. 結石再発危険因子

	P 値	ハザード比
診断時黄疸	0.018	2.375
肝内型	0.001	3.185

## ③ 肝内胆管癌

女性（ハザード比 3.880）、診断時肝機能障害（ハザード比 25.794）、および治療としての切石のみ（ハザード比 5.571）が有意な危険因子であった（表 4）。

表 4. 肝内胆管癌危険因子

	P 値	ハザード比
女性	0.042	3.880
診断時肝機能障害	0.005	25.794
治療：切石のみ	0.003	5.571

## ④ 胆管炎・肝膿瘍

肝硬変（ハザード比 3.745）、肝機能障害（ハザード比 11.944）、右葉（ハザード比 1.916）、治療としての胆道再建（ハザード比 2.064）、経過中の一過性黄疸（ハザード比 4.031）、経過中の敗血症（ハザード比 3.440）が有意な胆管炎・肝膿瘍の危険因子として抽出された（表 5）。また、有意差はなかったが（ $p=0.052$ ）肝内胆管合併がハザード比 2.851 と高リスクであった。

表 5. 胆管炎・肝膿瘍危険因子

	P 値	ハザード比
肝硬変	0.015	3.745
肝機能障害	0.001	11.944
右葉	0.029	2.064
治療：胆道再建	0.012	2.064
経過中：一過性黄疸	0.006	4.031
経過中：敗血症	0.019	3.440
肝内胆管癌合併	0.052	2.851

## ⑤ 肝硬変危険因子

経過中の敗血症（ハザード比 21.434）が有意な肝硬変の危険因子であった（表 6）。

表 6. 肝硬変危険因子

	P 値	ハザード比
経過中：敗血症	0.000	21.434

今回の調査では UDCA 内服例は 102 例

（22%）であり、内服量は 300mg/日が 57 例（12%）と最多であった。本調査では内服期間についても調査したが、回答があったのは 16 例にとどまった。

## D. 考察

本研究は研究班でのコホート調査を解析し、予後不良因子、結石再発危険因子、肝内胆管癌発生の危険因子、胆管炎・肝膿瘍の危険因子、肝硬変の危険因子を抽出したものである。

肝内結石症は難治性であり再発を繰り返すことが多く、胆管炎・肝膿瘍、肝硬変、肝内胆管癌を合併することが多いため、これらをいかに防止するかが重要である。

今回の解析では、肝内胆管癌の合併が予

後不良因子であり胆管炎・肝膿瘍の危険因子であった。また、黄疸（診断時黄疸、経過中の一過性黄疸、経過中の持続性黄疸）が予後不良因子や結石再発、胆管炎・肝膿瘍のリスクであった。また、肝機能障害や肝硬変が予後不良因子、肝内胆管癌、胆管炎・肝膿瘍の危険因子であった。これらから、胆汁うっ滞は可能な限り早急にドレナージし、肝機能障害に対しても早々の対策が必要である。

しかし、本調査は現時点では約半数の回答しか得られていない。111施設・228例の回答がまだなく、これらの症例の現状を加味することにより、大きく結果が変わる可能性が高い。今後はこの未回答症例の回答を各施設へ再依頼し、可能な限り多数例の検討を行いたいと思う。

#### E. 結論

肝内結石症に対する取扱いとして、胆汁うっ滞は可能な限り早急にドレナージし、肝機能障害に対しても早々の対策が必要である。また、未回答症例が依然多く、これらの回答を再依頼し、より多くの症例の検討を行いたいと思う。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

- ① 鈴木裕、横山政明、中里徹矢、松木亮太、小暮正晴、阿部展次、正木忠彦、森俊幸、杉山政則：肝内結石症における肝内胆管癌の危険因子. 第27回日本肝胆膵外科学会・学術集会、東京、平成27年6月11日.

- ② 鈴木裕、森俊幸、横山政明、小暮正晴、松木亮太、中里徹矢、田妻進、滝川一、杉山政則：肝内結石コホート調査の解析. 第51回日本胆道学会、宇都宮、平成27年9月17日.

- ③ 鈴木裕、森俊幸、横山政明、小暮正晴、中里徹矢、松木亮太、田妻進、滝川一、杉山政則：肝内結石症合併肝内胆管癌におけるUDCAの影響. 第57回日本消化器病学会大会（JDDW2015）、東京、平成27年10月9日.

#### G. 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

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  
分担研究報告書

肝内結石診療ガイドライン策定

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  
研究協力者 露口 利夫 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 講師

研究要旨：肝内結石診療ガイドライン策定に向けた進捗状況を提示した。2016年1月に改訂された消化器病学会編胆石症診療ガイドラインの肝内結石症診療フローチャートを基本に診断基準、重症度判定基準、病型分類の素案を作成した。診断基準は早期に公開、publicationする予定である。なお、重症度判定基準および病型分類は現在本研究班で行っている肝内結石コホート調査の解析結果を参照に最終案を作成する予定である。

研究協力者・共同研究者  
伊佐山 浩通 東京大学  
森 俊幸 杏林大学  
鈴木 裕 杏林大学  
大屋 敏秀 中国労災病院

A. 研究目的

肝内結石は難治性であり予後不良となる疾患の一つであるが、これまでに診療の指針となるようなガイドラインはみられていない。肝内結石診療に携わる医療者が個々の患者に対して最も適切な診療を行う目安となる診療ガイドラインの作成が必要である。

B. 研究方法

2016年に日本消化器病学会より改訂版が刊行された胆石症診療ガイドライン2016(日本消化器病学会編、南江堂、東京)に肝内結石に関するClinical Question(CQ)と診療フローチャートが記載されている。肝内結石症ガイドライン策定においても本フローチャートを基本にその不足領域を補ってゆくべきである。また、これまでに作成された「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の報告書はガイドライン作成の基盤となる。ガイドライン策定には両者を参照に研究班Working Groupによる校正、CQの補足をおこなう。

C. 研究結果

本研究班の画像診断WGによる肝内結石診断基準案(2008年報告書)を基にしてガイドライン診断基準を作成した。

1. 肝内結石の診断基準

- 確診：肝内胆管\*に結石が存在する\*\*ことが確認されたものを肝内結石、それを有する状態を肝内結石症と定義する。
- 疑診：肝内結石症が疑われるが、結石の存在が確認されていないものを疑診とする。

\*：本規約では 左右肝管を肝内胆管 として扱い、術後の2次性肝内結石を含める。

\*\*：腹部超音波検査、CT、MRI、直接胆道造影などの画像検査で肝内胆管内腔に存在する結石を確認できたもの。

2. 肝内結石の画像診断

2.1. 画像診断の進め方

それぞれの検査法における確診所見、疑診所見を参考にして診断を進める。複雑な肝内結石症の解剖と病態に配慮し、必要な検査法と撮像法を用いるべきである。ただし、被曝や経済効率に配慮し、十分な

存在診断と部位診断がつけば不要な画像検査は避けることが望ましい。

## 2.2. 画像診断法の確診所見および参考にすべき所見

### (a) 腹部超音波検査（術中超音波検査を含む）

（確診所見）

- ・ 肝内胆管内の結石像の証明

（参考にすべき所見）

- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄
- ・ 肝区域の萎縮
- ・ 肝区域内の血流低下・低灌流域
- ・ 肝内石灰化像

### (b) MRC・MRI 検査

（確診所見）

- ・ 肝内胆管内の pneumobilia を否定した陰影欠損の証明

（参考にすべき所見）

- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄
- ・ T2 強調画像、T1 強調画像、CT 画像の併用

MRCP では低信号（一種の陰影欠損）部分を結石と診断する。このため pneumobilia(胆道気腫)も低信号を呈し、結石と誤診しやすい。Pneumobilia は仰臥位撮影の軸位断 T2 強調画像で胆管内の腹側に低信号が局在するので、陰影欠損を疑った場合には必ず軸位断で確認する。また頻度は低いですが結石は T1 強調画像で高信号を呈することがあるため、T1 強調画像との比較も行う。

### (c) 腹部 CT 検査

（確診所見）

- ・ 肝内胆管内の結石像の証明

（参考にすべき所見）

- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄

- ・ 肝区域の萎縮
- ・ 肝区域内の血流低下・低灌流域
- ・ 肝内石灰化像

### (d) 直接造影法（ERC、PTC、術中胆道造影） （確診所見）

- ・ 肝内胆管内の結石像の証明

（参考にすべき所見）

- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄

< 注意点 >

- ① 肝内胆管内の陰影欠損、胆管狭窄の診断に際しては、pneumobilia や腫瘍との鑑別が必要である。

胆道感染症には急性胆管炎と急性胆嚢炎が含まれるが肝内結石症における特異的な胆道感染症は急性胆管炎および胆管炎の重篤化に伴う肝膿瘍である。従って本項における胆道感染症とは急性胆管炎とほぼ同義である。

## 3. 肝内結石症治療フローチャート

胆石症診療ガイドライン 2016 に準拠する。

1) 胆道再建術の既往の有無、2) 肝萎縮・肝内胆管癌合併の有無、3) 胆管狭窄の有無で治療法を選択する。治療法としては肝切除、経口および経皮的内視鏡治療があげられる。1), 2), 3) とも満たさず無症状であれば経過観察となるがいずれかに該当すれば治療介入が必要となる。

## 3. 重症度診断

本研究班で提唱された既存の重症度診断基準（本研究班報告書 1990 年、表 1）を治療介入の必要性を明示できるよう改訂案（表 2）を作成した。改訂案では Grade2 以上を治療介入が必要な病態と

している。

表1 1990年研究班案

重症度	
Grade1	無症状
Grade2	腹痛発作
Grade3	胆道系治療の既往 胆管炎 一過性の黄疸
Grade4	1週間以上持続する黄疸 敗血症 胆管癌



4. 病型分類

図1a

図1b

肝内結石病型分類規約は結石の所在(全胆管系における所在、肝葉左右型)、胆管狭窄(有無・程度、部位)、胆管拡張(有無・程度、部位)を記載していた。しかし診療ガイドラインでは肝内結石症の病因、肝萎縮、胆汁性肝硬変の存在をもとに治療方針を決定する必要がある。そこで本研究班では新たな病型分類規約を提案した。

表2 改訂案

重症度	
Grade1	無症状
Grade2	腹痛発作 一過性の黄疸 胆道再建術の既往
Grade3	胆管炎 1週間以上持続する黄疸
Grade4	重症敗血症 胆管癌

表3 病型分類規約案

病因	結石部位	肝萎縮	胆管狭窄	胆汁性肝硬変
原発性	LR	あり	あり	あり
2次性	IE	なし	なし	なし

図1：病型分類記載例

図1a 単純CT

図1b MRCP像

病因：原発性

結石部位：L(左葉), I(肝内)

肝萎縮：あり

胆管狭窄：あり

胆汁性肝硬変：なし

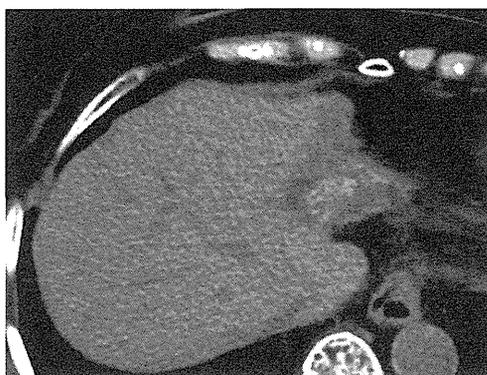


図1例を肝内結石症治療フローチャートで見ると肝萎縮の存在により肝切除を推奨することになる。これは従来の病型分類規約では示すことのできない内容である。

D. 考察

本研究班における過去の報告書を基に肝内結石症の診断基準、重症度診断基準案、病型分類案を示した。消化器病学会に

より 2016 年 1 月に改訂された胆石症診療ガイドライン 2016 に掲載されている肝内結石症診療フローチャートを踏襲し、診断基準、重症度判定基準、病型分類を追補、肝内結石症診療ガイドラインを策定する。なお、本研究班において肝内結石症コホート調査が現在行われており、解析結果により肝内結石症の予後不良因子が明らかになることが期待される。予後不良因子を診療ガイドラインにおける重症度判定基準、病型分類に反映できれば日常診療に役立つはずである。

今後は消化器病学会、胆道学会などでガイドライン案を公開、パブリックコメントを収集した上で最終確定していく予定である。

#### E. 結論

肝内結石診療ガイドライン策定に向けた進捗状況を報告した。本研究班 WG による annual review により新規あるいは不足のエビデンスの補足し、パブリックコメントによりリバイスを受けることで完成を目指す予定である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

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  
分担研究報告書

原発性硬化性胆管炎 2015 年全国調査

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：われわれは 2015 年に原発性硬化性胆管炎（PSC）についての全国調査を行い、PSC 428 例を登録した。PSC では主に男性において年齢構成に 2 つのピークがみられた。全体における炎症性腸疾患（IBD）の合併は 39.6%であったが、若年発症の PSC に限定すると 69.4%であった。5 年移植なし生存率は 77.0%であり、診断時の年齢・症状の有無・血清アルブミン値が有意に関連していた。今後治療開始後の ALP 値など治療反応性を評価しつつ予後不良因子を再検討したい。

共同研究者

有住 俊彦 帝京大学医学部内科学講座

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）は原因不明の慢性管内胆汁うっ滞性肝疾患である。2015 年には指定難病とされている。本邦における PSC の実態を把握し、難病政策に役立てるため、われわれは過去数回 PSC の全国調査を行ってきた。直近では 2012 年に 2005 年以降に診断された PSC 症例を対象とした全国調査を行い、195 例を集積した。今回、診断時期にかかわらず全ての PSC 症例を対象とした全国調査を行った。

B. 研究方法

本調査は、日本胆道学会、厚生労働科学研究費補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班および「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」班の協力を得、日本胆道学会評議員、上記研究班研究分担者・協力者の勤務する施設、計 211 施設を対象としたア

ンケート調査である。各施設で診断されたすべての PSC 症例についての症例をご提供いただくよう依頼し、さらに前回 2012 年の調査において登録していただいた症例についてはその後の追跡情報の提供を合わせて依頼した。調査票を 2015 年 6 月に送付、同年 10 月までに調査票を回収した。

（倫理面への配慮）

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、帝京大学倫理委員会の審査・承認を得ている。

C. 研究結果

今回の全国調査では新規登録症例として 50 施設から 233 例が追加され、2012 年の登録症例と合わせ全体で 428 例の症例情報が登録された。

（1）診断時情報

以前から示されている通り、PSC は男性優位の疾患であり、男女比は 60%：40%であった（図 1）。診断時の年齢をみると、これも本邦における PSC の特徴として以前から報告している通り、PSC 症例全体でみると 30 歳代および 60 歳代と、年齢構成に 2 つのピー

クがみられる。しかし、これを性別によって検討すると、若年層と高齢層の両方に発症のピークがみられるのは男性のみであり、女性の場合には60歳代のみが発症の好発年齢となっている(図1)。診断のきっかけとなった診断時症状(複数回答)についてみると、最も多いのは黄疸(81例、18.9%)、次いで胆管炎(68例、15.9%)、皮膚掻痒感(54例、12.6%)であったが、症状が存在しない無症状例が264例と全体の61.7%を占めていた(図2)。診断時の血液検査値では、血清ALP値は基準値上限の2倍以上~3倍未満の症例が16.4%、3倍以上の症例が37.9%であったが、その一方で基準値上限2倍未満の症例が45.6%と全体の半数弱を占めていた(図3)。IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC)との鑑別に有用な血清IgG4については、測定されていた症例209例中、基準値上限の135 mg/dlを超えていた症例が27例(12.9%)存在した(図3)。

## (2) 胆管像

PSCの診断に欠かせない胆管造影では、造影方法の記載のあった391例中ERCが328例(83.8%)で行われていた一方、MRCは83例(21.2%)で施行されており、診断においてはERCが主体であった。病変の存在部位については肝内134例、肝内外203例、肝外21例と、肝内外の胆管に異常がみられた症例が最も多かった(図4)。一方、胆管造影上「異常なし」という症例も5例存在したが、このうち3例では肝生検が施行されたと記載され、いわゆるsmall duct PSCであった可能性があり、興味深い。さらに胆管像について①短い帯状狭窄、②数珠状変化、③剪定様所見(枯枝状)、④肝外胆管毛羽立ち所見、⑤肝外胆管憩室様内腔突出、に分類して情報を提供いただいたところ、

それぞれの存在頻度は①62.4%、②52.2%、③53.4%、④22.4%、⑤14.5%となっていた。組織学的検査としては、肝生検、胆道生検がそれぞれ201例(57.8%)、118例(31.4%)で施行されていた。

## (3) 合併症

PSCには炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease; IBD)が高頻度に合併することが知られており、欧米からの報告では合併頻度は80%に上るとされているが、前回の全国調査でも本邦でのIBDの合併頻度は比較的低い。今回の調査でも、PSC症例全体におけるIBDの合併は162例であり、頻度は39.6%にとどまっていた。しかし、これも2012年の調査において確認されているが、若年発症のPSCに限定するとIBDの合併頻度は欧米並みとなる。PSC症例全体を年齢の中央値44.3歳で分け、若年発症と高齢発症とで比較すると、それぞれのIBDの合併頻度は69.4%、16.2%となり、若年層では欧米の報告とほぼ同等である一方、高齢発症では極めて低いことがわかる(図5)。IBDとしてはUC136例、クローン病4例、非特異的腸炎18例であり、この比率には若年・高齢の差はみられなかった。罹患部位としては全結腸が最も多く59例であったが、これも既報の通り右側結腸29例、分類困難例が12例と、左側結腸9例、直腸9例よりも多く、UCとしては非典型的な症例が中心であった。経過中の結腸癌合併は12例にみられた。

一方、やはりPSCの合併が多いとされている胆道癌は31例(7.2%;胆管癌27例、胆嚢癌4例)に存在した(図5)。PSCと胆道癌との時期の関連をみると、PSCとほぼ同時あるいはPSCの診断から半年以内に胆道癌と診断されている症例が12例に達しており、PSCと診断した時点で入念に胆道癌の鑑別を行う必要性を示唆している。

#### (4) 治療

このような状況の中ではあるが、本邦の日常臨床で最も頻用されている薬剤はウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid; UDCA) であり、全症例のうち 357 例 (83.4%) に対して投与されていた。PBC など他の胆汁うっ滞性肝疾患においてしばしば使用されるベザフィブラートは 92 例 (21.5%)、さらに IBD 合併例を中心としてステロイド投与も 94 例 (22.0%) で行われていた。内視鏡的治療としては、内視鏡的胆管拡張が 58 例、ステント挿入が 92 例に対して施行されていた。

#### (5) 予後

今回検討した 428 例における診断後の平均観察期間は  $5.0 \pm 4.1$  年であった。予後が記載されていない 2 例を除く 426 例の予後は、移植なし生存 306 例、移植後生存 38 例、移植なし死亡 66 例、移植後死亡 16 例であり、全体の 3 年生存率・5 年生存率はそれぞれ 88.9%、81.0%、移植なし生存の 3 年生存率・5 年生存率は 87.5%、77.0%であった (図 6)。性別、診断時年齢 (中央値である 44.3 歳未満・以上)、診断時症状 (無症状・1 つ以上存在)、診断時アルブミン (3.5 g/dl 以上・未満)、総ビリルビン (1.5 mg/dl 以上・未満)、AST・ALT (30 U/L 超・以下)、ALP (施設上限値の 2 倍超・以下)、GGT (100 U/L 超・以下)、鍛造造影における病変の主座 (肝内・肝内外・肝外)、IBD の有無を独立因子として多変量解析を行うと、移植なし生存に有意に関連していたのは診断時年齢、診断時症状の有無、診断時血清アルブミン値の 3 項目であった (表 1)。以上より、移植なし生存においては年齢・診断時症状・アルブミン、無症状のままの経過に対しては診断時 ALP とビリルビンとが関与しているという結果であった。

#### D. 考察

今回の全国調査でも移植なし生存の 3 年生存率・5 年生存率は 87.5%、77.0%であり、5 年の間に症例全体の 4 分の 1 が死亡しないし移植に至っているということになる。現在明確に有効性が示されている薬剤はなく、今後新規薬剤の開発が切望される。また、PSC は指定難病であり、重症度診断には 2012 年の調査において予後不良因子として抽出された診断時症状、および診断時 ALP 値が採用されている。しかし、2012 年調査よりも長期間経過観察を行った今回の全国調査で移植なし生存に有意に関連していたのは、診断時症状に加えて、診断時年齢、診断時症状の有無、診断時血清アルブミン値であり、ALP は抽出されていなかった。今後も症例のさらなる登録、および経過観察期間を延ばすことにより予後不良因子が変わってくる可能性がある。加えて、2012 年・2015 年の調査では登録されていない、治療反応性を表わす治療開始後 ALP 値も重要である可能性があり、今後治療開始後のパラメータを収集することが必要と思われる。このことは、ハードエンドポイントを設定することが困難な PSC に対する新規薬剤の開発において、適切なサロゲートエンドポイントを設定する上でも必要不可欠である。

#### E. 結論

2015 年の PSC 全国調査によりでは新規登録症例として 50 施設から 233 例が追加され、2012 年の登録症例と合わせ全体で 428 例の症例情報が登録された。このような疾患レジストリデータは極めて貴重であり、今後も定期的に調査を行って登録情報を重ねていくことが重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K,  
Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H.  
Clinical profiles of patients with  
primary sclerosing cholangitis in the  
elderly J Hepatobiliary Pancreat Sci.  
22(3):230-6, 2015.

田中篤、滝川一 「硬化性胆管炎の疫学」  
胆道、in press

### 2. 学会発表

Arizumi T, Tanaka A, Tazuma S, Takikawa  
H. Present status of primary sclerosing  
cholangitis in Japan -a nationwide  
survey-. 25<sup>th</sup> APASL (Tokyo, 2016.2.22).

Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H. Present  
status of sclerosing cholangitis in  
Japan -a nationwide survey-. パネルディ  
スカッション1 「硬化性胆管炎の診断基準  
に向けて」 第50回日本胆道学会学術集会  
.(宇都宮、2015.9.17)

## 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

図1 性別・診断時年齢

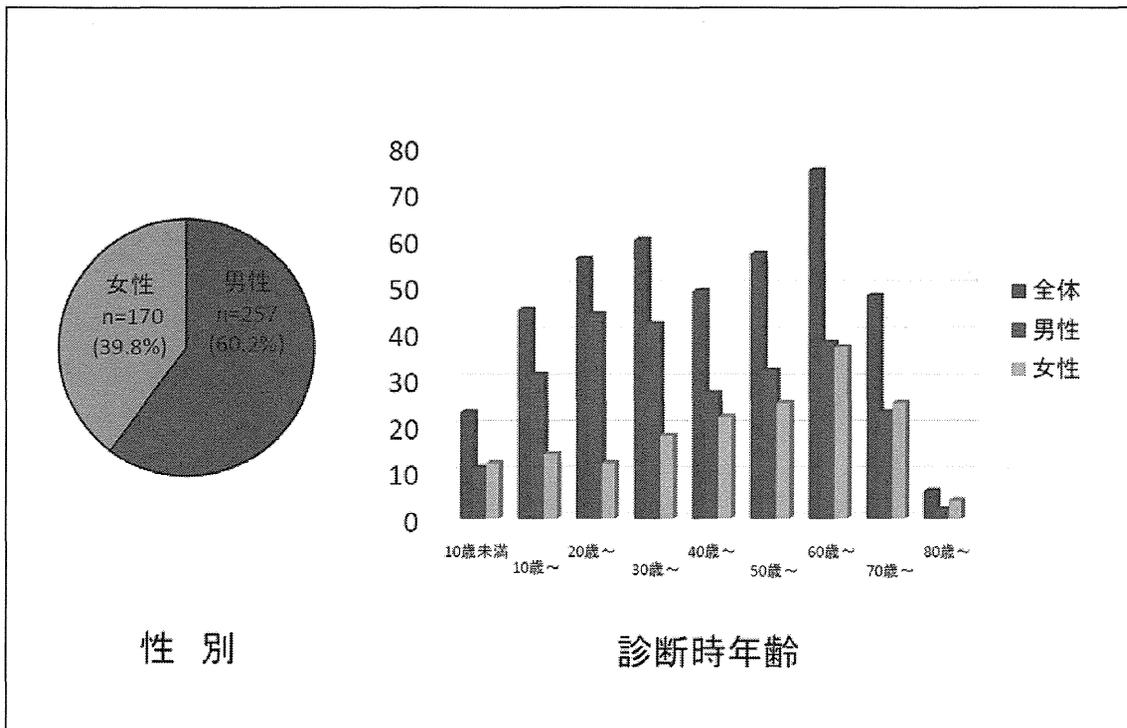


図2 診断時の症状

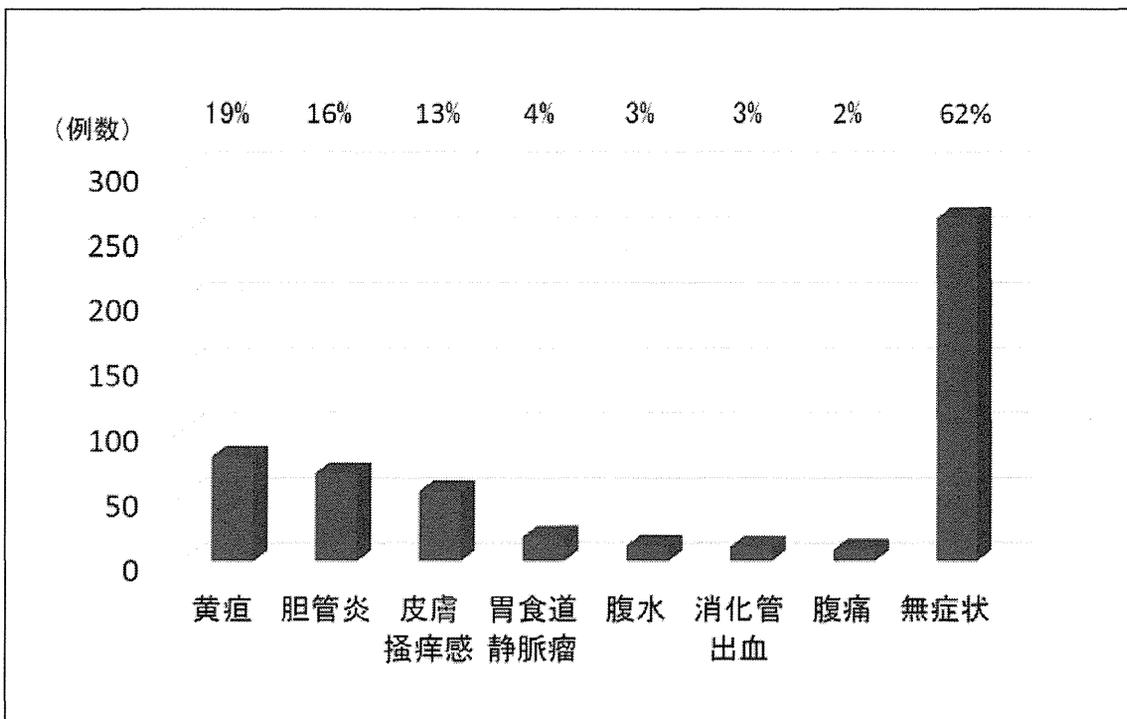


図3 診断時 ALP・IgG4 値

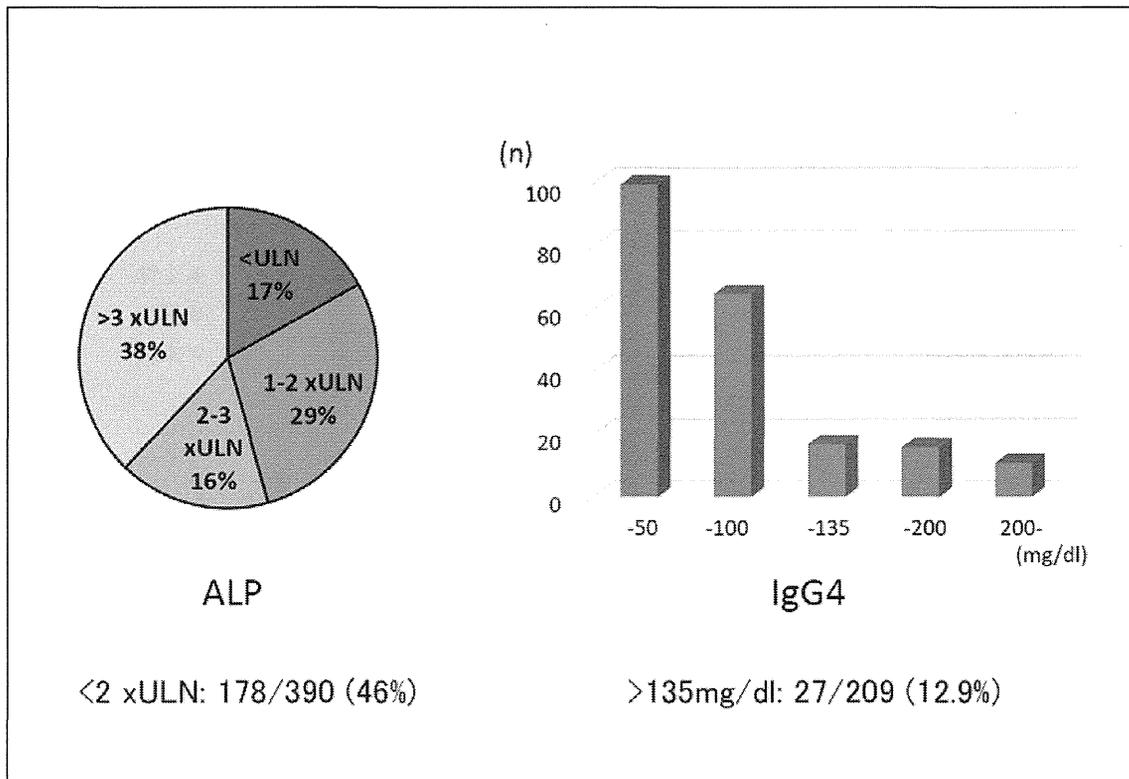


図4 病変の存在部位

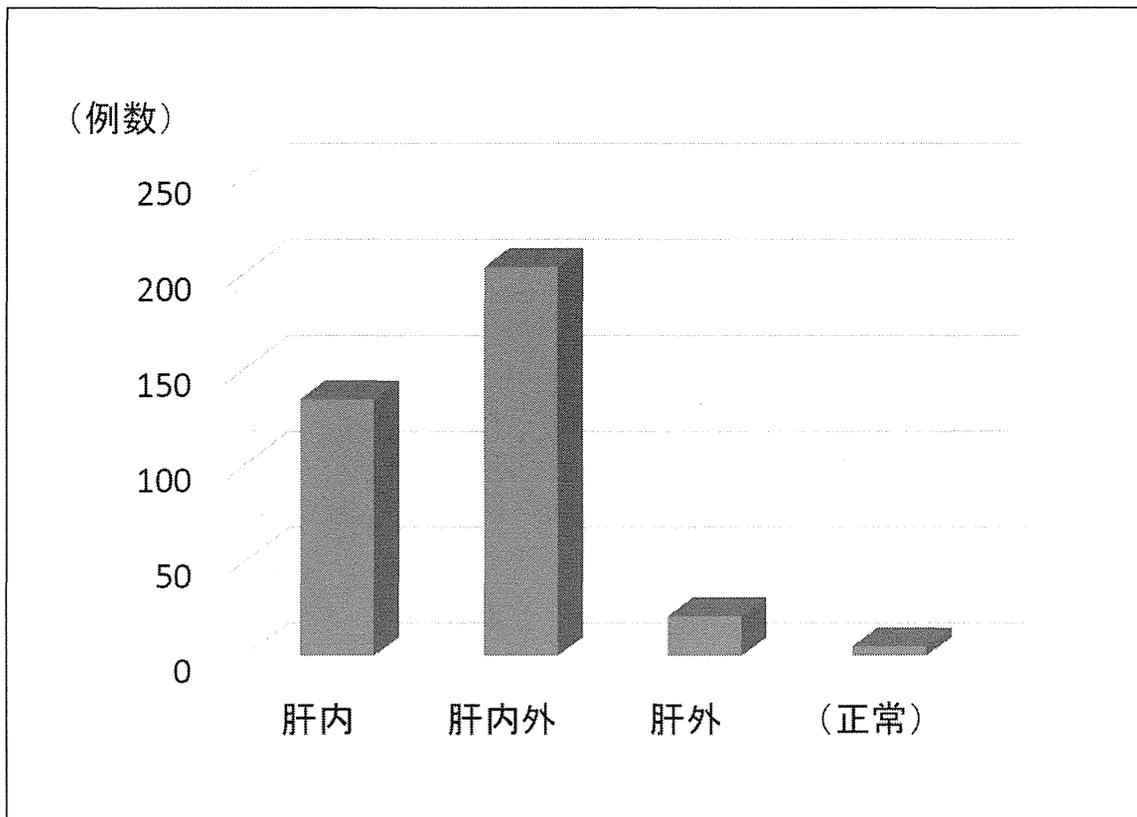


図5 合併症（IBD、悪性腫瘍）

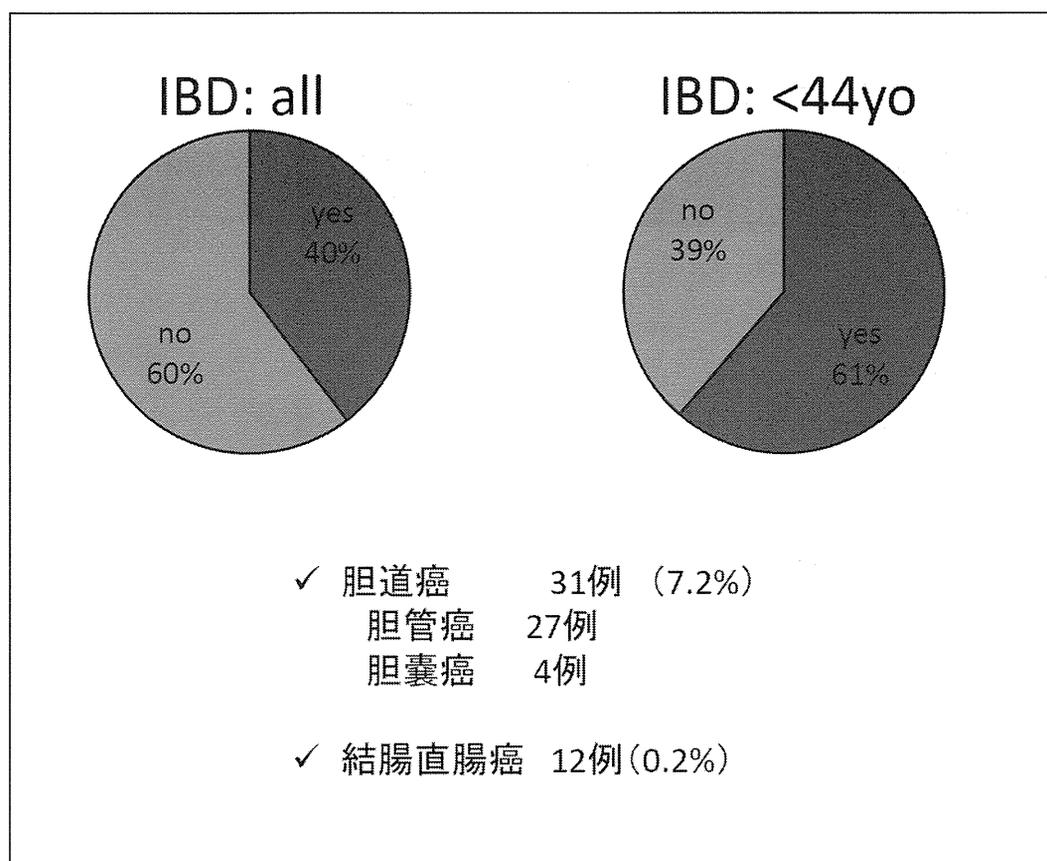


図6 予後

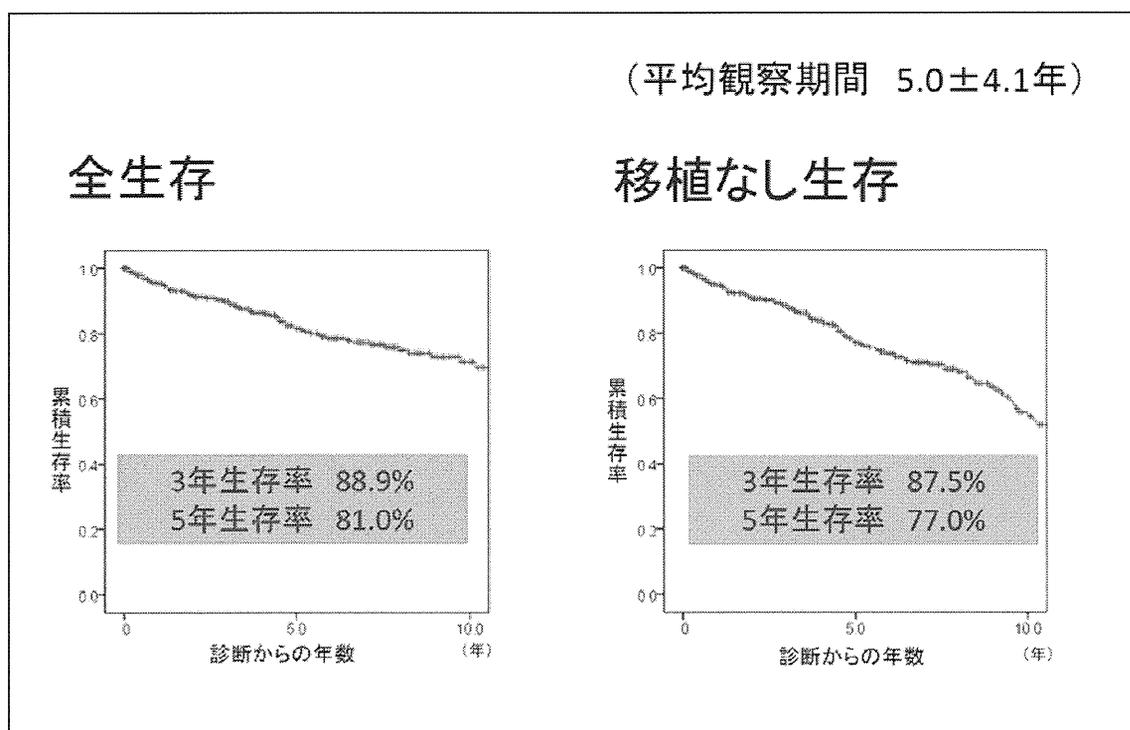


表1 移植なし生存に関与する因子

### 移植なし生存に関与する因子(多変量解析)

	HR (95%CI)	P
<b>診断時年齢</b> 1: 44.3歳以上 0: 44.3歳未満	2.70 (1.74-4.20)	<0.001
<b>診断時症状の有無</b> 1: 1つ以上存在 0: なし	2.41 (1.55-3.76)	<0.001
<b>アルブミン (g/dl)</b> 1: <3.5 0: ≥3.5	2.95 (1.92-4.54)	<0.001

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  
分担研究報告書

原発性硬化性胆管炎診断基準の改訂案

研究協力者 中沢 貴宏 名古屋第二赤十字病院消化器内科第一消化器内科 部長

研究要旨：原発性硬化性胆管炎は厚生労働省により難病に指定されたため、我が国の実情にあった原発性硬化性胆管炎の診断基準の作成が急務と考えられた。そこで原発性硬化性胆管炎の診断基準案の作成を2015年の全国調査の結果に基づいて行った。大項目2つ小項目2つよりなる原発性硬化性胆管炎案を作成した。

研究協力者一覧

能登原 憲司 倉敷中央病院  
病理診断科主任部長  
田妻 進 広島大学病院  
総合内科・総合診療科  
教授 (分担研究者)  
伊佐山 浩通 東京大学医学部  
消化器内科准教授  
露口 利夫 千葉大学大学院医学  
研究院腫瘍内科学講師  
森 俊幸 杏林大学医学部外科  
教授  
田中 篤 帝京大学医学部  
内科学講座教授  
滝川 一 帝京大学医学部  
内科学講座主任教授  
(研究班代表者)

性硬化性胆管炎の診断基準の作成が急務と考えられる。また今年度はPSCの全国調査が行われ、その結果に基づいた診断基準案の作成を目的とした。

B. 研究方法

肝内結石・硬化性胆管炎分科会において2015年の全国アンケート調査を参考に原発性硬化性胆管炎の診断基準を作成した。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報は一切含まれていない。

C. 研究結果

I. 胆管自体に直接関係ある大項目2つと胆管と直接関係のない小項目2つからなる原発性硬化性胆管炎の診断基準案を作成した(表1)。

表1 原発性硬化性胆管炎診断基準案

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎(以後PSC)は従来よりMayo Clinicより提唱された診断基準が世界中で使用されてきたが、その診断基準の内容があいまいであったり、我が国の実情に合わない点が指摘されてきた。また今回、原発性硬化性胆管炎は厚生労働省により難病に指定されたため、我が国の実情にあった原発

疾患概念

PSC is a chronic cholestatic biliary disease characterized pathologically by a chronic inflammatory and fibrosing process, which leads to diffuse stenosis and wall thickness throughout the intra- and extra-hepatic biliary tracts. The

pathogenetic mechanism is unknown. Inflammatory changes have focused on the biliary epithelium, and epithelial damage is always observed. Exclusion of IgG4-SC, SSC with an obvious cause and malignant diseases is important in the diagnosis of PSC.

The age distribution of PSC in Japan shows two peaks, and IBD is common in the age group corresponding to the younger peak.

Persistent biliary stasis leads to liver cirrhosis and liver failure. No effective medications are available, and liver transplantation is the only curative treatment for PSC.

#### 診断項目

It is necessary to exclude IgG4-related sclerosing cholangitis, secondary sclerosing cholangitis caused by diseases with an obvious pathogenesis, and malignant diseases such as biliary cancer.

#### A. Diagnostic items

##### I. Major items

##### A. Biliary tract imaging

1) Cholangiographic findings characteristic of PSC

2) Cholangiographic findings not specific to PSC

##### B. An increased alkaline phosphatase level

##### II. Minor items

a. Association with inflammatory bowel disease

b. Liver histology

Fibrous cholangitis/onion skin lesion

#### B. Diagnosis

A1) +B Definite diagnosis

+ a "

+ b "

A1) Probable diagnosis

A2) +B+a+b Definite diagnosis

+B+a Probable diagnosis

+B+b "

A2) +a+b "

+a Possible diagnosis

+b "

#### 各項目についての附記

##### 1. 診断にあたっての注意点

診断にあたっては I g G 4 関連の硬化性胆管炎や 2 次性の硬化性胆管炎を除外することが大切である。

胆管像にて狭窄を認めず、肝生検のみで診断可能な Small duct PSC は我が国での実態が明らかでなく、現時点では原発性硬化性胆管炎より除外する。また原発性硬化性胆管炎は基本的にびまん性の病変であり、限局性の狭窄は経過をみて年次的にびまん性に進行した時点で再度診断基準を用いて検討することが望ましい。

小児の P S C は自己免疫性肝炎 (AIH) をとときに合併することがあり、治療法が異なるため、PSC-AIH の overlap に注意する必要がある。

##### 2. 画像診断

肝内外に多発するびまん性の壁肥厚を伴った胆管狭窄像が特徴である。胆管像はMRCP、ERCPなどで診断する。

胆管壁の肥厚はCT、体外式US、EUS、IDUSなどで診断する。

胆管像においては帯状狭窄、数珠状所見、憩室様所見が特徴的である。剪定状所見、毛羽立ち様所見も診断の参考になる。

##### 3. アルカリフォスファターゼの上昇

Mayo Clinic の診断基準では胆汁うっ滞の定義はALPが6ヶ月以上にわたり正常値