

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
分科会総括研究報告書

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て2年目の今年度はコホート調査、肝内結石診断と治療ガイドライン、原発性硬化性胆管炎（PSC）診断基準案、PSC診療指針案を作成した。

研究協力者

伊佐山浩通 東京大学消化器内科
露口 利夫 千葉大学医学研究院
消化器・腎臓内科
中沢 貴宏 名古屋第二赤十字病院
消化器内科
能登原憲司 倉敷中央病院
森 俊幸 杏林大学外科
田中 篤 帝京大学内科
滝川 一 帝京大学内科・研究代表者

日本消化器病学会胆石症診療ガイドライン（初版・改訂）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新規調査の立案・遂行

2012年に続き、2015年にも全国調査結果から本邦PSCの予後決定因子を解析し、年次の継続調査を立案・遂行する。

硬化性胆管炎診断基準改定

全国調査結果をもとに硬化性胆管炎分科会による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

硬化性胆管炎全体の診療指針の一環としてPSC診療指針案を作成する。

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（コホート）
1998年～2010年4度の全国調査・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、新規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

C．研究結果

肝内結石疫学調査

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。UDCA は肝内胆管癌リスクを低下させる傾向が認められた。

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。2016年1月に日本消化器病学会による改訂ガイドラインが発表された。これを踏まえて、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した。

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

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把握を継続する必要性が認められた。

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. 肝内肝外胆管の進行性胆管狭窄病変
 2. 血液所見上持続性胆汁うっ滞
 3. IgG4関連硬化性胆管炎、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
 5. 炎症性腸疾患の合併
 6. 病理学的所見
 - a. 病理学的に他の肝、胆道疾患否定
 - 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 ~ 6 b の1項目準確診
1, 2, 3 + 6 a のみ 疑診
上記を英文化して公表の準備を整えた。

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。Small duct PSCの取り扱いを含めてIgG4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整合性をとりつつ作成作業が継続された。

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、初年度に続き2年目の活動を本項に総括した。次年度は疫学調査の継続とその解析による診療指針・診療ガイドラインの策定が詳細に進むことが期待された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto R, Tazuma S, Kanno K, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, Tsuyuguchi T, Ryozaawa S. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 Feb;23(2):132-6. doi: 10.1002/jhbp.316. Epub 2016 Jan 26. PubMed PMID: 26705893.

Kishikawa N, Kanno K, Sugiyama A, Yokobayashi K, Mizooka M, Tazuma S. Long-term administration of a Niemann-Pick C1-like 1 inhibitor, ezetimibe, does not worsen bile lithogenicity in dyslipidemic patients with hepatobiliary diseases. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 Feb;23(2):125-31. doi:10.1002/jhbp.313. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26692575.

Mayumi T, Yoshida M, Tazuma S, Furukawa A, Nishii O, Shigematsu K, Azuhata T, Itakura A, Kamei S, Kondo H, Maeda S, Mihara H, Mizooka M, Nishidate T, Obara H, Sato N, Takayama Y, Tsujikawa T, Fujii T, Miyata T, Maruyama I, Honda H, Hirata K. Practice Guidelines for Primary Care of Acute Abdomen 2015. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 Jan;23(1):3-36. doi: 10.1002/jhbp.303. Epub 2015 Dec 21. PubMed PMID: 26692573.

Tazuma S, Nakanuma Y. Clinical features of hepatolithiasis: analyses of multicenter-based surveys in Japan. *Lipids Health Dis.* 2015 Oct 17;14:129. doi:10.1186/s12944-015-0130-2. PubMed PMID: 26475606; PubMed Central PMCID: PMC4609120.

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]

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

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.

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.

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.

2. 学会発表

1 . **Tazuma S**, **Nakazawa T**, Notohara K, Isayama H, Tsuyuguchi T, Serikawa M et al. APASL February 23 2016 Tokyo

2 . **Nakazawa T**, Notohara K, **Tazuma S** Amendments of the clinical diagnostic criteria for sclerosing cholangitis. *JDDW* 2015, October 8, 2015, Tokyo

3. **Nakazawa T**, Notohara K, **Tazuma S** Amendments of the clinical diagnostic criteria for sclerosing cholangitis. 第 5 1 回日本胆道学会 September 17 Utunomiya.

4. Naitoh I, **Nakazawa T**. The efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related procedure in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis *JDDW* 2015 Tokyo October 9 Tokyo

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