

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、①肝内結石疫学調査の総括と継続コホート調査の立案・遂行、②肝内結石診療ガイドライン策定、③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析に基づく原発性硬化性胆管炎の診断基準改定、④原発性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。最終年度の総括報告として、肝内結石症コホート調査報告、肝内結石診療ガイドライン、原発性硬化性胆管炎診断基準および診療指針を以下に示す。

研究協力者

伊佐山浩通（東京大学）

露口利夫（千葉大学）

中沢貴宏（名古屋第二赤十字病院）

能登原憲司（倉敷中央病院）

森 俊幸、鈴木 裕（杏林大学）

芹川正浩、菅野啓司、（広島大学）

田中 篤（帝京大学）

滝川 一（帝京大学・研究代表者）

A. 研究目的

①肝内結石疫学調査の総括と継続コホート調査の立案・遂行、②肝内結石診療ガイドライン策定、③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析に基づく硬化性胆管炎の診断基準改定、④硬化性胆管炎の診療指針を3年間で完了する。最終年度は肝内結石症コホート調査報告、肝内結石診療ガイドライン、原発性硬化性胆管炎診断基準および診療指針作成を目指した。

B. 研究方法

①肝内結石疫学調査の総括と継続コホート調査の立案・遂行、

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・継続遂行した。

②肝内結石診療ガイドライン策定

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おり、これを原案としてその不足領域を補う手法で「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班としてガイドラインの策定を進めた。

③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析に基づく原発性硬化性胆管炎の診断基準改定

2012年の全国調査結果から本邦PSC196症例の予後決定因子を解析し、硬化性胆管炎診断基準を改定した。

④原発性硬化性胆管炎の診療指針策定
研究班の肝内結石、硬化性胆管炎分科会のメンバーから担当者を選んで下記のごとく3つの委員会を構成した。評価委員会は胆道学会学術委員会に依頼し、海野倫明理事長にも加わって頂いた。

○作成委員会

委員長：田妻 進

委員：伊佐山 浩通、国土 典宏、田中 篤、露口 利夫、中沢 貴宏、能登原 憲司
作成協力者：赤松 延久、芹川正浩、内藤 格、水野卓

○Delphi法による専門家委員会

委員長：田中 篤

専門委員：伊佐山 浩通、国土 典宏、田妻 進、露口 利夫、中沢 貴宏、能登原 憲司

○評価委員会（日本胆道学会学術委員会）

委員長：廣岡 芳樹

委員：若井 俊文、糸井 隆夫、江畑 智希、岡庭 信司、神澤 輝実、川嶋 啓揮、菅野 敦、窪田 敬一、田端 正己、海野 倫明（日本胆道学会理事長）

エビデンスのすくない分野でもあり、診療指針の作成にはエキスパートの意見を反映させやすい Delphi 法を用いることとした。

必要と思われるクリニカルクエスチョン

(CQ) を作成し、作成委員間でまずはメール審議。割り当てられた CQ を各担当者が推奨文、推奨度、エビデンスレベル、解説文を作成した。その際に行った文献検索方法は PubMed, Cochrane library、医学中央雑誌にて基本検索ワード「原発性硬化性胆管炎」、 「Primary sclerosing cholangitis」、 「PSC」と、各 CQ で定めた個々の検索キーワードを記載することとした。

各担当者が作成した推奨文、推奨度、エビデンスレベル、解説文をメール審議で修正後、face to face meeting 2 回で討論、内相を吟味して修正した。そのようにしてできた指針案を専門家委員会にてメールで採点した。定められた平均点をクリアするまで修正、討論、採点を繰り返すスタイルであるが、今回は全 CQ とともに一回クリアした。その時に出た修正点をさらに修正。出来上がった指針案を評価委員会にて評価。今回は胆道学会学術委員会を評価委員会として評価を行い、修正した。胆道学ホームページ上でパブリックコメントを受けて、完成に至る予定である。なお、作成した診療指針をわかりやすくするためにフローチャートを作成する予定である。

C. 研究結果

①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行

471 例の観察期間中央値は 308 か月 (0-462 か月) であった。死亡例は 118 例 (25.1%) に認め、胆管癌が最多であった。死因が肝胆道疾患であったのは 66 例 (55.9%) であり、悪性腫瘍は 53 例 (44.9%) であった。肝内胆管癌の発生は 31 例 (6.6%)、肝硬変は 14 例 (3.0%) に認められた。

1) 予後不良因子

単変量解析では年齢 65 歳以上 ($p=0.000$)、診断時の黄疸 ($p=0.000$)、何らかの症状 ($p=0.015$)、肝内外型 ($p=0.037$)、フォローアップ中の胆道狭窄 ($p=0.015$)、フォローアップ中

の持続性黄疸 ($p=0.000$)、肝内胆管癌 ($p=0.000$)、肝硬変 ($p=0.000$) が有意な因子であり、これらに対して多変量解析を行うと年齢 65 歳以上 (ハザード比 3.410)、フォローアップ中の持続性黄疸 (ハザード比 2.442)、肝内胆管癌 (ハザード比 3.674)、肝硬変 (ハザード比 5.061) が有意な予後不良因子として抽出された。

2) 肝内胆管癌

単変量解析では年齢 65 歳以上 ($p=0.011$)、フォローアップ中の胆道狭窄 ($p=0.002$) が有意な因子であり、これらに対して多変量解析を行うと年齢 65 歳以上 (ハザード比 3.275)、フォローアップ中の胆道狭窄 (ハザード比 3.453) が有意な予後不良因子として抽出された。

3) 肝硬変危険因子

変量解析では診断時黄疸 ($p=0.000$)、フォローアップ中の胆道狭窄 ($p=0.001$)、フォローアップ中の持続性黄疸 ($p=0.000$) が有意な因子であり、これらに対して多変量解析を行うと診断時黄疸 (ハザード比 5.203) と持続性黄疸 (ハザード比 7.066) が有意な予後不良因子として抽出された。

4) 重症度分類

以上の結果より、予後を目的とした肝内結石症の重症度分類を構築した。ハザード比が低く単独で死因になることがない、年齢 65 歳以上と持続性黄疸を小項目とし、ハザード比が高く単独で死因になりうる肝内胆管癌と肝硬変を大項目とした。

小項目大項目いずれも当てはまらない症例を Grade1、小項目のみ当てはまる症例を Grade2、大項目に当てはまる症例を Grade3 と、3 段階に分類した。

<肝内結石症重症度分類>

小項目	大項目
年齢 65 歳以上 フォローアップ中の 持続性黄疸	肝内胆管癌 肝硬変

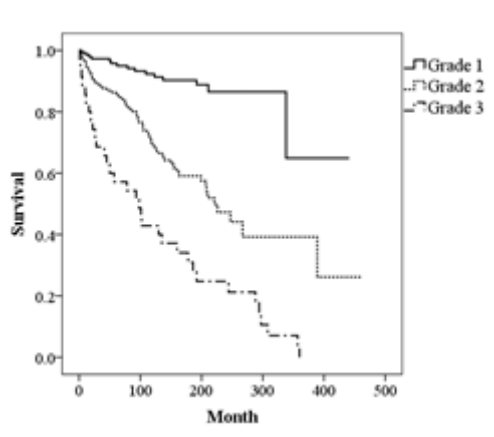
重症度分類

Grade1: 小項目・大項目いずれも該当なし

Grade2: 小項目のみ該当

Grade3: 大項目に該当

この 3 項目に対して生存分析を行うと、Grade2 は Grade1 より予後不良であり、Grade3 は Grade1/2 より予後不良であった。



②肝内結石診療ガイドライン策定

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

- 確定：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、必要十分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)

表 6. 重症度分類と生存率

Grade	5 years	10 years	15 years
G1	95.8%	92.3%	90.3%
G2	86.2%	69.7%	59.1%
G3	57.1%	42.9%	31.0%

P=0.000: G1vsG2, G2vsG3, G2vsG3

- ・ 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。

4. 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

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

5. 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

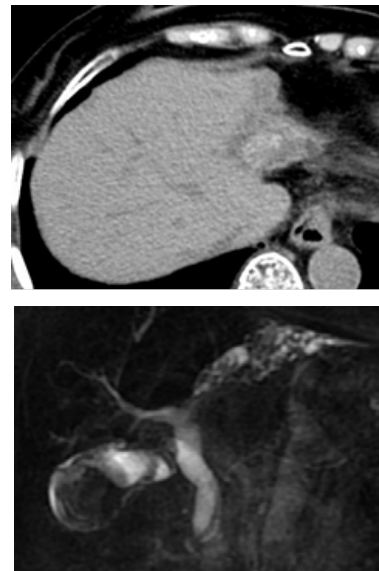
汁性肝硬変の存在をもとに治療方針を決定する必要がある。そこで本研究班では新たな病型分類規約を提案した。

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

単純CTおよびMRCP



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

③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析に基づく硬化性胆管炎診断基準改定

2015年の全国アンケート調査の結果に基づいてThe 2016 PSC diagnostic criteriaを作成した。

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

④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。今後、評価委員会での評価を受けて、修正して日本胆道学会ホームページ上でパブリックコメントを受けて、完成させる予定である。

D. 考察と結論

肝内結石・硬化性胆管炎分科会は、①肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、②肝内結石診療ガイドライン策定、③硬化性胆管炎の疫学調査結果解析と原発性硬化性胆管炎診断基準改定、および⑤原発性硬化性胆管炎の診療指針の提案を目標に掲げて3年間の研究活動を推進した。今後もそ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事が期待された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan 19. pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28111336.

Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Inui K, Takikawa H. No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Jan 19. doi: 10.1002/jhbp.432. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28103424.

Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S, Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, Mori T,

Takikawa H. The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2016 Dec 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27921168.

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.* 2015 Mar;22(3):230-6. doi: 10.1002/jhbp.194. PubMed PMID: 25408495.

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. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Jan;21(1):43-50. doi: 10.1002/jhbp.50. PubMed PMID: 24353071.

2. 学会発表

鈴木裕、森敏行、松木亮太、小暮正晴、横山政明、中里徹矢、松岡弘芳、阿部展次、正木忠彦、露口利夫、田妻進、滝川一、杉山政則：肝内結石症コホート調査 登録18年後の解析。第52回日本胆道学会学術集会（横浜、2016.9.30）

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