

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作成と今後の課題

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：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

伊佐山 浩通 順天堂大学医学部消化器
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)

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。2014年6月3日より5回の分科会において討議をかさね the 2016 PSC diagnostic criteria の原案を作成した。第51回日本胆道学会のパネルディスカッション、JDDW2015の国際シンポジウムで発表、討論を行い、当研究班においてパブリックコメントを求めたのち、診断基準を確定した。(倫理面への配慮)

患者の個人情報は一切含まれていない。

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、当研究班による2015年 PSC の全国調査の結果に基づいた診断基準案の作成を目的とした。

C. 研究結果

この診断基準は2016年、Journal of Gastroenterology に accept された (文献3)。和文による診断基準を以下に示す。

2016年原発性硬化性胆管炎診断基準

厚生労働省難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班（滝川班）

【原発性硬化性胆管炎の疾患概念】

原発性硬化性胆管炎は病理学的に慢性炎症と線維化を特徴とする慢性の胆汁うっ滞をきたす疾患であり、進行すると肝内外の胆管にびまん性の狭窄と壁肥厚が出現する。病因は不明である。胆管上皮に強い炎症が惹起され、胆管上皮障害が生ずる。診断においては IgG4 関連硬化性胆管炎*、発症の原因が明らかな 2 次性の硬化性胆管炎**、悪性腫瘍を除外することが重要である。

我が国における原発性硬化性胆管炎の診断時年齢分布は 2 峰性を呈し、若年層では高率に炎症性腸疾患を合併する。

持続する胆汁うっ滞の結果、肝硬変、肝不全に至ることがある。有効性が確認された治療薬はなく、肝移植が唯一の根治療法である。

【原発性硬化性胆管炎の診断基準】

IgG4 関連硬化性胆管炎*、発症の原因が明らかな 2 次性の硬化性胆管炎**、胆管癌などの悪性腫瘍を除外することが必要である。

A. 診断項目

I. 大項目

A. 胆管像

- 1) 原発性硬化性胆管炎に特徴的な胆管像の所見を認める。
- 2) 原発性硬化性胆管炎に特徴的な胆管像の所見を認めない。

B. アルカリフォスファターゼ値の上昇

II. 小項目

- a. 炎症性腸疾患の合併
- b. 肝組織像（線維性胆管炎/onion skin lesion）

B. 診断

大項目	小項目	診断
A. 1)	+B	確診
A. 1)	+a	確診
A. 1)	+b	確診
A. 1)		準確診

大項目	小項目	診断
A. 2)	+B+a+b	確診
A. 2)	+B+a	準確診
A. 2)	+B+b	準確診
A. 2)	+a+b	準確診
A. 2)	+a	疑診
A. 2)	+b	疑診

上記による確診・準確診のみを原発性硬化性胆管炎として取り扱う。

* IgG4関連硬化性胆管炎は、Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012 (J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19:536-542) により診断する。

** 2次性硬化性胆管炎は以下の通りである (World J Gastroenterol 2013 21;19(43): 7661-7670)。

先天性	カリリ病 Cystic fibrosis
慢性閉塞性	総胆管結石 胆管狭窄 (外科手術時の損傷によるもの、慢性膵炎によるもの) Mirizzi症候群 肝移植後の吻合狭窄 腫瘍 (良性、悪性、転移性)
感染性	細菌性胆管炎 再発性化膿性胆管炎 寄生虫感染 (cryptosporidiosis、microsporidiosis) サイトメガロウイルス感染
中毒性	アルコール ホルムアルデヒド 高張生理食塩水の胆管内誤注入
免疫異常	好酸球性胆管炎 AIDS に伴うもの
虚血性	血管損傷 外傷後性硬化性胆管炎 肝移植後肝動脈塞栓 肝移植後の拒絶反応 (急性、慢性) 肝動脈抗癌剤動注に関連するもの 経カテーテル肝動脈塞栓術
浸潤性病変	全身性血管炎 アミロイドーシス サルコイドーシス 全身性肥満細胞症 好酸球増加症候群 Hodgkin 病 黄色肉芽腫性胆管炎

診断にあたっての注意点

診断にあたっては IgG4 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 PSC 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。

D. 考察

今回 2 個の大項目と 2 個の小項目からなる原発性硬化性胆管炎の診断基準を作成した。

典型的な胆管像を呈する場合は ALP の上昇、炎症性腸疾患の合併、特徴的な肝組織像が得られれば確診とした。また典型的な胆管像のみの場合は準確診とした。

典型的な胆管像を呈さない場合は ALP の上昇、炎症性腸疾患の合併、特徴的な肝組織像のすべてを満たせば確診であるが、ALP の上昇、炎症性腸疾患の合併、特徴的な肝組織像のうち 2 項目のみを満たす場合は準確診とした。

典型的な胆管像を呈さないが、炎症性腸疾患の合併、特徴的な肝組織像のいずれか一方のみの場合は疑診とした。

以上より典型的な胆管像を呈すれば診断は比較的容易であるが、典型的でない場合は診断が難しい。

PSC の診断は胆管像に頼る部分が多いが、剪定様所見の初期の段階で肝内胆管枝が細くなる場合の所見はわかりづらく、また IgG4 関連硬化性胆管炎の 2b との鑑別も大変難しいことがわかってきた。また小児の PSC の場合、AIH を合併した場合は特有の胆管像を呈することもわかってきた。The 2016 PSC diagnostic criteria も新たな知見が得られた場合は今後にも必要に応じて改訂が必要である。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. "Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis: A retrospective, multi-center analysis of 534 cases in Japan" *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. (in press)
2. 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]
3. 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]
4. Nakazawa T, Shimizu S, Naitoh I IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. Semin Liver Dis. 2016 Aug;36(3):216-28. doi: 10.1055/s-0036-1584321. Epub 2016 Jul 28.
5. Shimizu S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Kondo H, Nishi Y, Yoshida M, Umemura S, Hori Y, Kato A, Ohara H, Kuno T, Takahashi S, Joh T IgG4-related Sclerosing Cholangitis with No Biliary Stricture but Severe Thickening of the Bile Duct Wall. Intern Med. 2016;55(12):1575-9. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6302. Epub 2016 Jun 15.

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