

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  
総合研究報告書

肝内結石・硬化性胆管炎分科会

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継続調査の立案・遂行、④硬化性胆管炎診断基準改定、⑤硬化性胆管炎の診療指針の提案を目標として3年間の研究活動により、肝内結石症に関するコホート調査とそれらに基づく肝内結石診断基準ならびに治療ガイドライン策定、硬化性胆管炎の全国調査結果の総括とそれに基づく原発性硬化性胆管炎（PSC）診断基準作成、PSC 診療指針案の作成を行った。

研究協力者

伊佐山浩通（順天堂大学）  
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、大屋敏秀（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継続調査の立案・遂行、④硬化性胆管炎診断基準改定、⑤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

①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・継続遂行した。

②肝内結石診療ガイドライン策定

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の補足をおこなった。

③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、年次的な継続調査を立案・遂行した。

④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）と比較評価した。

⑤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診療指針案を作成し、日本胆道学会の評価を得た。

C. 研究結果

①肝内結石疫学調査

死亡例は118例（25.1%）であった。最も多い死因は肝内胆管癌であった（21.2%）。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、肝硬変が有意な予後不良因子であった。また、肝内胆管癌の危険因子は年齢65歳以上とフォローアップ中の胆道狭窄であり、肝硬変の危険因子は診断時黄疸とフォローアップ中の持続性黄疸であった。予後不良因子を大項目（肝内胆管癌、

肝硬変)と小項目(年齢 65 歳以上、持続性黄疸)に分け、小項目・大項目の有無に応じ Grade1~3 に重症度を分類した。重症度分類の各 Grade は予後に相関した。胆道狭窄と黄疸の早期改善が肝内結石の予後を改善すると思われた。

#### ②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・重症度診断基準を以下に提案した。

##### 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

画像診断の進め方として、各種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。

##### 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)を治療介入の必要性を明示できるよう改訂案(表)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 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

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ればる形で肝内結石症ガイドラインを策定した。

③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 196 例のうち、2.7±2.0 年の平均観察期間中、死亡あるいは肝移植施行例は 43 例(22%)存在し、5 年生存率は 71.5%であった。多変量解析によって、診断時症状の有無(なし)(HR 4.05、95%CI 1.78-9.23、p=0.001)、診断時血清アルブミン値(≥3.5 g/dl)(HR 2.95、95%CI 1.45-5.99、p=0.003)、診断時 ALP 値(基準値上限 2 倍以内)(HR 3.35、95%CI 1.46-7.67、p=0.004)の 3 因子が肝移植なし生存に有意に関与していることが明らかになった。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与していた。引き続き年次的な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。

##### ④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. I g G 4 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した。

#### ⑤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。原発性硬化性胆管炎の診療指針の原案については今後、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継続調査の立案・遂行、④硬化性胆管炎診断基準改定、⑤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 年間の研究活動を遂行した。今後も継続的な疫学調査とその解析による診療指針・診療ガイドラインの策定・改訂が継続的にブラッシュアップされることが期待された。