

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

原発性硬化性胆管炎および肝内結石症に関する研究

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：原発性硬化性胆管炎および肝内結石症分科会は原発性硬化性胆管炎および肝内結石症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成、小児期発症硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎のオーバーラップならびにその移行期医療についての研究を進めるために、3年間で、硬化性胆管炎の全国調査（継続および新規）診断基準（病理診断と重症度分類）診療ガイドライン策定、小児PSCに関する実態調査とガイドライン作成、肝移植の成績調査（前向き）肝内結石症の疫学調査・実態調査、画像診断基準・重症度分類および診療ガイドライン（改訂）作成を立案・遂行することとした。

A．研究目的

原発性硬化性胆管炎および肝内結石症分科会は原発性硬化性胆管炎および肝内結石症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成、小児期発症硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎のオーバーラップならびにその移行期医療についての研究を進める

B．研究方法

1．硬化性胆管炎

従来の硬化性胆管炎の全国調査（継続および新規）をもとに手法を踏襲して調査を継続してレジストリ作成を目指すとともに、既報の診断基準（病理診断と重症度分類）の改訂とGRADEシステムとDelphi法による診療指針を策定した。一方、小児PSCに関する実態調査とそれに基づく診療指針の作成、ならびに肝移植の成績・後ろ向き調査および前向き調査を立案・遂行した。

2．肝内結石症

肝内結石症の疫学調査・実態調査（Cohort）、画像を主体とする診断基準・重症度分類および診療ガイドライン（改訂）作成を立案・遂行することとした。

（倫理面への配慮）

疫学調査については、帝京大学、広島大学、東京大学、杏林大学、東京女子医科大学、長崎大学など関係機関の倫理審査を経

て多施設研究を開始した。

C．研究結果

1．原発性硬化性胆管炎の診療指針策定

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）

作成にはエキスパートの意見を反映させやすいDelphi法を用いてクリニカルクエスチョン（CQ）作成、推奨文、推奨度、エビデンスレベル、解説文を分担した。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した。日本胆道学会学術委員会を評価委員会として評価・修正、学会ホームページ上でパブリックコメントを受けてフローチャートを含

めて最終案を完成させた(現在JGへの投稿準備中)。

## 2. 肝内結石症の疫学調査と診断基準

### (1) 疫学調査

第8期横断調査(対象施設:本研究班班員所属施設、日本胆道学会指導施設、日本消化器病学会認定施設、日本消化器外科学会認定施設、対象症例2017年1月1日~12月31日に診療された肝内結石症例、方法:診療録ベースのretrospective studyとして進行中である。

### (2) 診断基準・重症度分類

確診:肝内胆管に結石が存在することが確認されたもの、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(注1:“肝内胆管”定義として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。注2:腹部超音波検査、CT、MRI、直接胆道造影などの画像検査により肝内胆管内腔に存在する結石を確認できたもの。)として、High volume center(関西医科大学、広島大学、千葉大学)にて妥当性を評価・検討中である。

## D. 考察

硬化性胆管炎の全国調査(継続および新規)は原発性およびIgG4関連の両者について引き続き定期的な調査を継続して、わが国の実態を明らかにするとともに、当班から提唱された診断基準、重症度、診療指針の妥当性を評価して改訂の要否を検討する必要がある。従って班会議Webサイトを活用してパブリックコメントを集積してannual reviewを進めることになる。さらに、小児PSCについてもHigh volume center(済生会東横浜市東部病院)と連携して実態調査を行い、その集計をもとに診療指針の提案を検討することとした。加えて、肝移植の成績調査(前向き)も東京大学ならびに東京女子医科大学を中心に進められている。PSCに対する再発のリスクについて調査が進み今後の診療指針が示されることが期待される。

肝内結石症の疫学調査・実態調査については杏林大学を中心にコホート研究が進行している。それらの成果は画像診断基準

や診療指針の作成に役立てられるものと期待される。現在、肝内結石症の(画像)診断基準・重症度分類については関西医科大学、千葉大学、広島大学の症例を中心にその妥当性が検証されており、次年度中には成果報告される予定である。また、それらをもとに日本消化器病学会から発表されている診療ガイドライン(改訂)における肝内結石症診療関連分に関する修正を加えて班会議から診療指針を報告する予定である。

## E. 結論

以上、原発性硬化性胆管炎および肝内結石症分科会は原発性硬化性胆管炎および肝内結石症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成、小児期発症硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎のオーバーラップならびにその移行期医療についての研究を順調に進めている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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;24(4):217-225.

2. Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryoza S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol.* 2017;52(3):276-300.

3. Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H. *Wisteria floribunda agglutinin-sialylated mucin core*

polypeptide 1 is a sensitive biomarker for biliary tract carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 2017;52(2):218-228.

4. 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 20. pii: S1542-3565(17)30055-1.

5. Yokobayashi K, Kawachi I, Kondo K, Kondo N, Nagamine Y, Tani Y, Shirai K, Tazuma S; JAGES group. Association between Social Relationship and Glycemic Control among Older Japanese: JAGES Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2017 6;12(1):e0169904.

6. Tazuma S. Bile acid and gallstones: Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis, and management. In Tazuma S and Takikawa H (ed). *Bile acid in gastroenterology.* Springer, Tokyo, 2017.

7. Tazuma S: Bile acid and gallstone. In Wang DQ (ed) *Gallstones: Recent advance in epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management.* NOVA, 2016 (In press)

## 2. 学会発表

1. Sugiyama A, Mino M, Kanno K, Ono J, Kishikawa N, Kobayashi T, Kobayashi T, Ohdan H, Tazuma S. Periostin promotes malignant potential by induction of epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. The 118th AGA meeting (May 6-9, 2017, Chicago, Illinois) *Gastroenterology*, Vol. 152, Issue 5, S803.

2. Kodama M, Kanno K, Tazuma S. Altered

Bile Acid Synthesis Pathway in Hypertension-associated Non-Alcoholic Steatohepatitis Animal Model. The 118th AGA meeting (May 6-9, 2017, Chicago, Illinois) *Gastroenterology*, Vol. 152, Issue 5, S686.

3. Sugiyama A, Kanno K, Kishikawa N, Nishimichi N, Yakosaki Y, Tazuma S. Periostin promotes liver fibrosis by activating hepatic stellate cell via interacting integrins. The 25th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Feb 20-24, 2016, Tokyo) *Hepatol Int.* 2016;10 (Suppl 1):S81.

4. Arizumi Toshihiko, Atsushi tanaka, Susumu Tazuma, Takahiro Nakawaza, Hiroyuki Isayama, Yoshio Tsuyuguchi, Kazuo Inui, Hajime Takikawa, Japan PSC Study Group. The occurrence rate of clinical events in Japanese PSC cohort -a potential role as surrogate endpoints for clinical trials- AASLD2017 (Oct 20-24, 2017, Washington, DC) 357. *HEPATOLOGY*, Vol. 66, Issue S1.

5. Akiko Suaivama, Keishi Kanno, Susumu Tazuma, Nobusuke Kishikawa, Kao Jinde, Toshikazu Ohigashi, Tomoki Kobayashi; Hiroshima University Hospital

Protective effect of phosphatidylcholine against lysophosphatidylcholine-induced cytotoxicity in cholangiocytes: a potential therapeutic target in cholangiocarcinoma. AASLD2017 (Oct 20-24, 2017, Washington, DC) 1746. *HEPATOLOGY*, Vol. 66, Issue S1.

司会 田妻 進 松崎 靖司 矢野 博

久.ワークショップ 10 “ 難治性胆管道疾患 (PBC/PSC/AIH) 診療の進歩と今後の課題 ” . 第 53 回日本肝臓学会総会 (2017 年 6 月 9 日, 広島)

司会 田妻 進. “ 胆膵疾患診療の最前線 膵癌診療ガイドラインの改訂をめぐって ” 日本消化器病学会中国支部第 25 回教育講演会 (2017 年 6 月 18 日, 広島)

座長 田妻 進. シンポジウム 4 (日本消化器病学会合同シンポジウム)  
“ 動脈硬化・脂質異常と消化器疾患診療 ~ ガイドラインを解く ~ ” 第 49 回日本動脈硬化学会 総会・学術集会 (2017 年 7 月 6 日, 広島)

座長 田妻 進  
田妻 進 松村 俊二 池尻 好總 小林 知貴 松原 知康. 共同企画 4 「病院総合診療医に必要な診療スキルを学ぶ」 第 15 回日本病院総合診療医学会学術総会 (2017.9.15, 千葉)

座長 田妻 進. シンポジウム 4 「治療可能な希少疾患を見逃さないために」 第 16 回日本病院総合診療医学会学術総会 (2018.3.2, 大分)

特別発言 田妻 進. パネルディスカッション 1 「救急腹症診療ガイドラインの評価」 第 51 回日本腹部救急医学会総会 (2018.3.8, 東京)

田妻 進. “ 胆石症の診断と治療 update~ 診療ガイドライン 2016 改訂第 2 版の概要と活用~ ” JDDW2017 福岡 教育講演 6 (2017 年 10 月 15 日, 福岡)

G . 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他