

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

小児期の原発性硬化性胆管炎の特徴

研究協力者	藤澤 知雄	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	顧問
	梅津 守一郎	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	医長
	十河 剛	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	副部長
	乾 あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	部長

研究要旨：本邦における小児期発症PSCの臨床的特徴および長期予後、および予後因子は不明である。我々は、本邦小児期発症のPSCについて検討した。1986年から2017年に当科で診断したPSC39例を対象とした。男/女=22/17、診断時年齢：中央値9歳で、3歳から20であった。観察期間：中央値5.5年[1-20.8]。IBD合併36/例(94.7%)、PSC/AIHオーバーラップ13例(33.3%)。診断時肝組織所見はLudwigStaging2が13例で最も多く、3が11例、4が3例であった。診断時胆道造影所見では肝内病変を18例、肝内外病変が16例に見られ、small duct PSCを3例に認めた。治療ではUDCA全例に、免疫抑制剤治療21例(58.3%)に施行した。最終観察時、肝関連合併症を16例に認めた。うち、肝移植施行例は9例であった。予後に有意に関連する因子として、小児では自己免疫性肝炎オーバーラップが同定された。免疫抑制剤の効果は限定的であった。今後、診断基準及び治療法の確立が必要である。

A．研究目的

PSCには有効性を示す内科的治療は存在せず、長期予後は不良な疾患である。成人を対象とした検討では、長期予後と有意な関連因子として、血清ALP値の有用性が報告されており、その他には非襲侵的線維化マーカー、肝組織所見、ビリルビン値が検討されている。一方、小児期発症PSC患者の予後予測因子について本邦で検討したものはない。

B．研究方法

調査対象期間：1986年4月から2017年3月。当科で診療したPSC患者39例を対象とし、診療録を元に後方視的検討を行った。患者背景(性別、診断時年齢、症状)、診断時血液検査所見、IBD合併の有無、自己免疫性肝炎オーバーラップ症候群の有無、診断時肝組織所見(Ludwig staging, Ludwig grading)、診断時胆道造影所見、治療内容と、最終観察時肝関連合併症発症

の有無を検討した。

C．研究結果

PSC39例の背景因子は、男女=22/17、診断時年齢：中央値9歳[3-20]、観察期間：中央値5.5年[1-20.8]。診断時血液検査中央値は、AST 109IU/mL、ALT 150IU/mL、ALP 1,760IU/mL、GGT 248IU/mL、T.bil 0.6mg/dL、Alb 4mg/dL、Plt33.5 104/uLであった。

IBD合併は高率に見られ、検査施行された38例中36例(94.7%)で異常を認めた。潰瘍性大腸炎23例、IBD-unclassified13例。クローン病0例であった。

AIHとのオーバーラップは13例(33.3%)に認めた。診断時肝組織所見はLudwigらのPSC組織分類ではStaging0が2例、1が9例、2が13例、3が11例、4が3例であった。Grading0が3例、1が15例、2が7例、3が8例、4が4例。評価不能が1例。診断時における胆道造影所見は肝

内のみの病変が 18 例、肝外のみ病変が 2 例、肝内外病変が 16 例であった。胆道造影では異常を認めず、病理組織で PSC の所見を認めた、いわゆる small duct PSC は 3 例であった。Grading0/1/2/3/4/評価不能=3/15/7/8/4/1]。治療は全例に UDCA が投与された。20 例では、自己免疫性肝炎、あるいは炎症性腸疾患に対してプレドニゾロンかつ/またはアザチオプリンを使用した。

最終観察時肝関連イベント発症を 16 例に認めた。内訳は、反復性胆管炎 4 例 (10.3%)、食道静脈瘤 8 例 (20.5%)、肝肺症候群 5 例 (12.8%)、肝移植施行例は 9 例であった。

肝関連合併症発症なし生存率は 5 年で 73%であった。肝関連合併症発症と関連する因子は、単変量解析では、診断時 T.bil3.0 以上、AIH とのオーバーラップが、予後に有意に関連する因子として抽出され、多変量解析の結果、AIH とのオーバーラップが肝関連合併症発症に独立して影響する危険因子として同定された。治療内容、免疫抑制剤の使用は有意な因子では無かった。

D . 考察

小児 PSC 研究は過去欧米中心に行われ、OS は免疫抑制治療に反応することが多く予後は良好とされてきた。一方で、本邦の小児 PSC 患者では予後悪化予測因子として OS が同定され、異なる結果であった。この相違は、オーバーラップの確立された診断基準が無いことで、それぞれの検討で異なる疾患群を対象としている可能性も考えられる。小児 PSC に対して、IAIHG revised scoring system を適応する際に問題となることは、小児期は成長を反映して ALP が高値を示すため、GGT を代用する必要があること、飲酒に関する項目が基本加算されるため、probable 以上に該当しやすくなることがあげられる。今後、小児に対する診断基準を作成する事が必要と考えられる。

小児期発症 PSC 患者では、予後を想定する点から AIH とのオーバーラップの有無を評価する必要があり、肝生検での評価が重要であると考えられた。

E . 結論

小児期発症の PSC、および AIH とのオーバーラップ例に関する診断基準および治療法の確立が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T. Usefulness of serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol. Res.* 2017 (in Press).

2) Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M. Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 66(7): 1344-1346. 2017

2. 学会発表

1. Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T. Usefulness of serum *Wisteria floribunda* agglutinin positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis. 2017 TSPGHAN. Taipei. 2017. 12. 2
2. 梅津守一郎、乾あやの、藤澤知雄. 小児肝胆道系疾患と Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer の検討. 第 53 回日本肝臓学会総会ワークショップ 10. 広島. 2017. 6. 9

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