

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。

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、菅野啓司、大屋敏秀

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ォーチャートを含めて最終案を完成させた（JG掲載）。IgG4SCについても同様にガイドライン作成を遂行している。

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を行うとともにCohort studyを立案・開始した。

（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・検討し論文作成中である。

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、その集計を論文にまとめて投稿中である。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を進めている。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、その成果報告をもとに診療ガイドライン（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, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. An increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res.* 2019 Apr 1. doi: 10.1111/hepr.13342. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30932290.

2: Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Jan;26(1):9-42. doi: 10.1002/jhbp.596. Epub 2019 Jan 18. PubMed PMID: 30575336.

3: Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group.

Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol.* 2018 Sep;53(9):1006-1034. doi: 10.1007/s00535-018-1484-9. Epub 2018 Jun 27. Review. PubMed PMID: 29951926.

4: Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M. A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort. *J Gastroenterol.* 2018 Jul;53(7):854-860.

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