

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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

肝内結石・硬化性胆管炎に関する研究

研究分担者 田妻 進 JA 広島厚生連尾道総合病院 病院長

研究要旨：肝内結石・硬化性胆管炎分科会は、肝内結石疫学調査の総括と継続調査の立案・遂行、硬化性胆管炎の疫学調査の遂行と解析による診断基準改定と診療ガイドライン策定を目標に3年間の研究計画の中で、最終の令和元年度は、1)PSCレジストリ構築、2)IgG4-SC診療指針立案、3)小児PSC実態調査、4)肝内結石全国疫学調査を行った。その結果、1)多施設共同レジストリ研究「レジストリを利用した原発性硬化性胆管炎の病態・自然経過・予後因子の解明」を整備、2)岡崎班と協働によりClinical practice guidelines for IgG4-SCを策定、3)単一施設の25年間調査に基づく単施設後方視的研究により「小児PSCにおける予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併」、4)肝内結石症第8期全国横断調査による「高齢化、男性例増加、結石遺残・再発率の上昇、腹部超音波検査とMRI/MRCPの診断有用性、非手術的治療増加」等の成果を得た。

研究分担者・研究協力者・共同研究者
伊佐山浩通(順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科) 水野 卓(東京大学消化器内科) 露口利夫(千葉県立佐原病院) 中沢貴宏(名古屋市立大学消化器代謝内科学) 能登原憲司(倉敷中央病院) 森 俊幸、鈴木 裕(杏林大学外科) 藤澤知雄、梅津守一郎(済生会横浜市東部病院) 大屋敏秀(中国労災病院) 菅野啓司、芹川正浩(広島大学) 田中 篤(帝京大学内科学講座) 滝川一(帝京大学医療技術学部・研究代表者)

A. 研究目的

硬化性胆管炎と肝内結石症の疫学調査の遂行と解析による診断基準改定と診療ガイドライン策定を目的として、令和元年度は、1)PSCレジストリ構築、2)IgG4-SC診療指針立案、3)小児PSC実態調査、4)肝内

結石全国疫学調査を行った。

B. 研究方法

1)PSCレジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として、1)各研究機関の長の許可、2)被登録者候補の同意、3)患者情報の登録、4)各研究機関からの試料(検体)の送付、5)研究登録内容の確認、6)血清バイオマーカーおよびゲノム解析の実施、および7)評価項目：死亡・肝移植の有無、胆管癌・大腸癌発症の有無、およびそれらによる入院の有無、胆管炎、黄疸など臨床的イベント、およびそれらによる入院の有無、肝線維化の進展、EQ-5D-5L調査とした。

(倫理面への配慮)

京都大学医学部倫理委員会承認番号：第G1202号。

2)IgG4-SC診療指針立案

本研究班と岡崎班との共同作業として、Delphi 法、エビデンスレベルと推奨度は Grade system に準じて IgG4-SC 診療ガイドラインを作成した。各 CQ に A) Accept completely、B) Accept with some revision、C) Accept with major revision、D) Reject with revision、E) Reject completely の 5 段階で評価を行い、A+B が全体の 80% を超えるまで討論修正を繰り返した。

3) 小児 PSC 実態調査

単施設後方視的研究として 1992 年 4 月～2017 年 3 月診療録、肝病理組織所見、胆管造影所見から小児期発症 PSC の長期予後および予後関連因子を検討した。

4) 肝内結石全国疫学調査

Retrospective study として 2017 年 1 月から 12 月の 1 年間、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の合計 2,228 施設に対して一次調査（本調査参加の意思確認、肝内結石症症例の有無と症例数）二次調査（個々の症例の詳細な調査）を行った。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学研究に関する倫理指針に従った（杏林大学医学部倫理委員会承認：承認番号 1039）。

C. 研究結果

1) PSC レジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として体制が整った。

2) IgG4-SC 診療指針立案

本研究班と岡崎班との共同作業として、Clinical practice guidelines for IgG4-SC を策定して論文発表した。加えて、2012 年に発表した診断基準の改訂が必要と考えられ、同様に両班の合同作業として進めた。

3) 小児 PSC 実態調査

小児期発症 PSC 患者では、予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併であることが示唆された。

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Phenotype						
PSC	0					
PSC-AIH	1	5.202 2.392-7.814	<0.01	4.818 1.47-15.79		0.003
T.bil level at diagnosis						
T.bil ≤3.0	0					
T.bil >3.0	1	3.780 1.050-13.605	0.042	1.446 0.347-6.018		NS

4) 肝内結石全国疫学調査

本調査において把握できた肝内結石症の特徴と診断、治療の現状は、症例数は横ばいで胆道再建既往の二次性の増加、腹部超音波検査、MRI/MRCP、ERC、バルン ERC、PTC、PTCS による描出率 80%、に内視鏡治療の増加が顕著であった。

D. 考察

1) PSC レジストリ構築

多施設共同レジストリ研究として体制が整った。

2) IgG4-SC 診療指針立案

岡崎班との共同作業として、Clinical practice guidelines for IgG4-SC を策定した。今後は 2012 年の診断基準改訂が必要と考えられた。現在、同様に両班の合同作業として進めている。

3) 小児 PSC 実態調査

単施設後方視的研究ではあるが本邦の小児期発症 PSC 患者では、予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併であることが示唆された。

4) 肝内結石症疫学調査

肝内結石症は高齢化と男性例の増加が進み、結石遺残・再発率は高く、依然難治性である。腹部超音波検査と MRI/MRCP は低侵襲で診断精度も高く、スクリーニング検査に有用である。治療については非手術的治療がさらに増え、特にバルン ERC の増加が著明であった。

E . 結論

1) PSC レジストリ構築、2) IgG4-SC 診療ガイドライン策定、3) 小児 PSC 実態調査、4) 肝内結石全国疫学調査を行い、硬化性胆管炎および肝内結石症の実態調査体制が整った。

F . 研究発表

1. 論文発表

Umetsu S, Notohara K, Nakazawa T, Tsunoda T, Sogo T, Komatsu H, Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, Inui A, Fujisawa T. Long-term outcomes of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: A single-center experience in Japan. *Hepatol Res.* 49(12):1386-1397, 2019.

Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res.* 49(8):881-889, 2019.

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.* 26(1):9-42, 2019.

2. 学会発表

田妻進・難治性肝・胆道系疾患の研究、診療

の現状と課題 硬化性胆管炎と肝内結石の診療と現状と課題～PSC および IgG4-SC 診療ガイドラインを中心に・第 55 回日本肝臓学会総会 特別企画 2・東京京王プラザホテル・2019 年 5 月 31 日

鈴木 裕、森 俊幸、ほか・最新の全国調査からみた肝内結石症診療の現況・第 55 回日本胆道学会学術集会・名古屋国際会議場・2019 年 10 月 4 日

鈴木 裕、森 俊幸、ほか・全国 42 年間の解析からみた肝内結石症診療の変遷と現状・第 17 回日本消化器外科学会大会・神戸コンベンションセンター・2019 年 11 月 21 日

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