

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
分担研究報告書

硬化性胆管炎の疫学調査・診療指針作成に関する研究

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：硬化性胆管炎の疫学調査および診療指針作成に関する研究として、令和元年度は、1)PSC レジストリ構築、2) IgG4-SC 診療ガイドライン作成、3) 小児 PSC 実態調査を行った。1) 多施設共同レジストリ研究の整備、2) 岡崎班と合同で『Clinical practice guidelines for IgG4-SC』を策定、3) 単一施設における25年間の後方視的研究により小児PSCの予後悪化因子として自己免疫性肝炎合併を明らかにした。

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。

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、同様に両班の共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。

Phenotype		Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
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

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

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、同様に両班の共同作業として進めた。

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。

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を完了するとともに、3) 小児 PSC 実態調査から小児期発症 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。

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

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