

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
総合研究報告書

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年間の研究を遂行した。その結果、1)肝内結石症第8期全国横断調査により「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。2)PSCレジストリ構築、PSC診断基準と診療ガイドライン策定、3)岡崎班との協働によりIgG4-SC診療ガイドライン策定および診断基準改定を行うとともに、4)小児PSC実態調査として、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」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

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年間の研究を遂行した。

B. 研究方法

1) 肝内結石全国疫学調査

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施設を対象に2017年1月から12月の1年間、肝内結石全国疫学調査 Retrospective study を施行した(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)

(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)

2) 硬化性胆管炎疫学調査と診療指針

PSC 症例調査

多施設共同レジストリ研究として、レジストリを構築した(京都大学医学部倫理委員会承認番号：第 G1202 号)

小児PSCについては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。

IgG4-SC 診療ガイドライン

Formal Consensus Development (Delphi
法) にて作成した。エビデンスレベルと推奨
度は GRADE システムに準じた。

C . 研究結果

1) 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。

2) 硬化性胆管炎疫学調査と診療指針

PSC レジストリ構築が完了して多施設共
同レジストリ研究体制が整った。

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

IgG4-SC 診療ガイドライン

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、今後は 2012 年診断基準の改訂が
必要と考えられた。

D . 考察

1) 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。

2) 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。

3) 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。

4) IgG4-SC 診療指針

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 年の診断基準改訂と PSC 診
療ガイドラインの改訂が必要と考えられ
た。現在、同様に両班の共同作業として進め
ている。

E . 結論

1) 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。2) PSC レジストリ構築、IgG4-SC
診療ガイドライン策定、小児 PSC 実態調査を
行い、解析を踏まえた診断基準や診療指針の
改定が必要と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Kodama M, Kanno K, Kishikawa N, Takei H,
Nittono H, Tazuma S. Decrease in major
secondary bile acid, hyodeoxycholic acid,
was the main alteration in hepatic bile
acid compositions in a hypertensive
nonalcoholic fatty liver disease model. J
Hepatobiliary Pancreat Sci. 26(12):557-567, 2019.

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.

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.* 53(9):1006-1034, 2018.

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.* 24(4):217-225, 2017.

Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa 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.* 52(3):276-300, 2017.

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.* 52(2):218-228, 2017.

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.*

pii: S1542-3565(17)30055-1, 2017.

(2) Books

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.

2. 学会発表

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. Chicago. May 6-9, 2017.

Kodama M, Kanno K, Tazuma S. Altered Bile Acid Synthesis Pathway in Hypertension-associated Non-Alcoholic Steatohepatitis Animal Model. The 118th AGA meeting. Chicago. May 6-9, 2017.

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. AASLD. Oct 20-24, 2017.

Akiko Suaivama, Keishi Kanno, Susumu Tazuma, Nobusuke Kishikawa, Kao Jinde, Toshikazu Ohigashi, Tomoki Kobayashi. Protective effect of phosphatidylcholine against lysophosphatidylcholine-induced

cytotoxicity in cholangiocytes: a potential therapeutic target in cholangiocarcinoma. AASLD. Washington, DC. Oct 20-24, 2017,

Masanobu Kodama, Susumu Tazuma and Keishi Kanno. Hdca Species Decreased Largely in Hepatic Bile Acid Compositions of NAFLD Animal Model with Hypertension. AASLD. San Francisco. Nov9-13, 2018.

Tomoki Kobayashi, Keishi Kanno, Akiko Sugiyama, Phuong Thao Nguyen, Nobusuke Kishikawa, Yuichiro Otani and Susumu Tazuma. Periostin Antisense Oligonucleotide Prevents Hepatic Steatosis and Fibrosis in Mice: A Novel Strategy for Nonalcoholic Steatohepatitis Treatment. AASLD. San Francisco. Nov9-13, 2018.

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