

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	伊佐山浩通	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学	教授
研究分担者	長谷川 潔	東京大学医学部肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	教授
研究協力者	田妻 進	J A尾道総合病院 病院長、広島大学	客員教授
研究協力者	露口 利夫	千葉県立佐原病院	院長
研究協力者	中沢 貴宏	名古屋市立大学医学部消化器・代謝内科	非常勤講師
研究協力者	能登原憲司	倉敷中央病院病理診断科	主任部長
研究協力者	森 俊幸	杏林大学消化器・一般外科	教授
研究協力者	鈴木 裕	杏林大学消化器・一般外科	准教授
研究協力者	島谷 昌明	関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科	教授
研究協力者	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
研究協力者	八木真太郎	金沢大学肝胆膵・移植外科	教授
研究協力者	伊藤 孝司	京都大学肝胆膵・移植外科	助教
研究協力者	水野 卓	東京大学医学部消化器内科	助教
研究協力者	塩川 雅広	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座	助教
研究協力者	中本 伸宏	慶應義塾大学医学部内科学（消化器）	准教授
研究協力者	藤澤 聡郎	順天堂大学消化器内科	准教授
研究協力者	赤松 延久	東京大学医学部肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	講師
研究協力者	児玉 裕三	神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野	教授
研究協力者	上田 佳秀	神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野	特命教授

研究要旨：硬化性胆管炎に関しては①原発性硬化性胆管炎レジストリの充実と今後の付随研究の立案。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象（irAE）としての硬化性胆管炎の実態把握。③PSC の診断基準④PSC ガイドラインの改訂を計画している。レジストリへのこれまでの症例の登録と各施設での倫理申請、新規症例登録を進めている。これを基に全国調査を今後展開予定である。また、IrAE 硬化性胆管炎に関する研究懸隔を立案中である。PSC の診断基準、ガイドラインは来年度の課題である。

肝内結石症では、①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の調査。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態を把握を計画している。2017 年に行った全国調査で得られたデータを基に、二次性肝内結石の治療に関する短期・長期成績を明らかにする研究を立案している。また、原発性肝内結石からの発がんについても調査を予定しており、実態把握から治療方針の検討を行う予定である。

共同研究者

川上尚人(近畿大学腫瘍内科)

杉山晴俊(千葉大学消化器内科)

花田敬士(JA 尾道総合病院内視鏡センター)

芹川正浩(広島大学大学院医系科学研究科  
消化器・代謝内科学)

中沼伸一(金沢大学肝胆膵・移植外科)

光山俊行(関西医科大学総合医療センター  
消化器肝臓内科)

酒井新(神戸大学医学部附属病院消化器内  
科)

奥村晋也(京都大学肝胆膵移植外科)

谷木信仁(慶應義塾大学医学部消化器内科)

栗田威(京都大学大学院医学研究科消化器内  
科学講座)

横出正隆(京都大学大学院医学研究科消化器  
内科学講座)

内藤格(名古屋市立大学肝・膵内科)

#### A. 研究目的

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリの成人及び小児例の登録を充実させ、実態を把握する。登録された症例を基にした付随研究により病態を明らかにして今後の治療法開発につなげていくことも目的とする。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象(irAE)としての硬化性胆管炎が増加してきているが、症例数や臨床像などの実態が明らかとはなっていないので、全国調査を実施して実態を把握する。将来的には臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていくことを目的とする。③PSCの診断基準改訂する④PSCガイドラインを改訂する。

肝内結石症では、①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の短期、長期成績を明らかにする。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態を把握する。

#### B. 研究方法

研究目的に応じた Working group(WG)を作成し、それぞれの WG で研究を推進する。

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG。レジストリへの成人及び小児例の登録を進める。胆道学会や小児例を診療している施設へ呼びかけを行う。レジストリ情報を基に全国調査を今後予定しているので、時期を決定して症例を解析する。また、病態把握のための付随研究を行うが、レジストリに関する WG で登録施設の把握、増加に向けての努力と付随研究のアイデアを討論し、研究を進める。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象(irAE)としての硬化性胆管炎研究 WG。irAE 硬化性胆管炎の実態調査を計画し、臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていく。次年度は倫理委員会の承認を得て調査開始が目標である。調査する施設を決定し、一次調査、二次調査を行い、症例を登録する。③PSCの診断基準改訂 WG、④PSCガイドライン改訂 WG。③、④に関しては来年度の改訂を目指しており、今年度中に改訂に向けての会議を招集し、担当者を決める。

肝内結石症 WG では、①増加傾向にある二次性肝内結石症に対する治療 Modality の短期、長期成績を明らかにすることために、前回 2017 年に行った全国調査で登録された 175 例について解析を行う。②肝内結石症からの肝内胆管癌発生の実態調査を行い、臨床像を明らかとして今後の治療や経過観察の方法などの方針を検討する。

(倫理面への配慮)

全国調査を行う場合には匿名化した上でデータを情報する。レジストリの場合には、個人情報も含めて収集しており、その取扱いに関しては、研究事務局から独立した個人情報管理者を設置し、厳重に管理することを実施計画書に記載している。

## C. 研究結果

硬化性胆管炎：①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG。レジストリにこれまでの全国調査で収集した 300 例超のデータを移行し、各施設での倫理委員会承認作業を進めている段階である。また、小児例を今回は収集する予定であり、小児 PSC の診療を行っている施設へ協力依頼を行っている。また、WG で現在研究のアイデアを募集している最中であり、収集データの有効な利用に向けて準備を整えている。②免疫チェックポイント阻害剤の有害事象 (irAE) としての硬化性胆管炎研究 WG。irAE 硬化性胆管炎の実態調査を計画し、臨床像の把握から診断基準やガイドライン策定へつなげていく。次年度は倫理委員会の承認を得て調査開始が目標である。③PSC の診断基準改訂 WG、④PSC ガイドライン改訂 WG。③、④に関しては来年度の改訂を目指しており、現在はまだ WG の編成を行ったのみである。

肝内結石症では、計画書を作成中であり、今後倫理審査を経て研究を開始する予定である。

## D. 考察

原発性硬化性胆管炎は、症例数が増加傾向にあり、早期発見例が増えている。最近では腸内細菌叢との関係が注目され、治療的応用も検討されている。全国調査をレジストリで行うことにより、より容易に実態を把握でき、付随研究から治療的応用へ進めていきたい。

原発性肝内結石に関しては肝内胆管癌が萎縮した肝葉から発生すると考えており、実態が把握できたら、経過観察や予防的な手術などの方針を検討していく。二次性肝内結石に関しては、Modality が手術、経皮的治療から内視鏡的治療へと変遷してきている。これらの実態を把握し、今後のガイドライン作成などに役立つデータとなると考えている。

## E. 結論

原発性硬化性胆管炎は未だに有効な治療法のない難病であるが、実態がだいぶ判明してきていることと、診療指針の策定により標準的な診療が可能となってきた。しかし、今後の有効な治療の検討など課題は多く残っている。また、最近問題となっている免疫チェックポイント阻害剤による irAE としての硬化性胆管炎が問題となっており、早急な実態把握と診療指針の策定が早急に望まれる。

肝内結石も指定難病ではなくなったが、変わらず診療には難渋しており、胆管癌発生を念頭に置いて治療・経過観察が重要である。また、増加傾向にある二次性肝内結石では、治療の実態把握がまだ不十分であり、今後の調査と効率的かつ安全な治療を提案していくことが重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Suzuki S, Mori T, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Abe N, Isayama H, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H, Sakamoto Y. Predictive Factors for Subsequent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Associated with Hepatolithiasis-Japanese National Cohort Study for 18 Years. *Journal of Gastroenterology*. 2021 Accepted.
2. Deneau MR, Mack C, Perito ER, Ricciuto A, Valentino PL, Amin M, Amir AZ, Aumar M, Auth M, Broderick A, DiGuglielmo M, Draijer LG, Tavares Fagundes ED, El-Matary W, Ferrari F, Furuya KN, Gupta N, Hochberg JT, Homan M, Horslen S, Iorio R, Jensen MK, Jonas MM, Kamath BM, Kerkar N, Kim KM, Kolho KL, Koot BGP, Laborda TJ, Lee CK,

Loomes KM, Martinez M, Miethke A, Miloh T, Mogul D, Mohammad S, Mohan P, Moroz S, Ovchinsky N, Palle S, Papadopoulou A, Rao G, Rodrigues Ferreira A, Sathya P, Schwarz KB, Shah U, Shteyer E, Singh R, Smolka V, Soufi N, Tanaka A, Varier R, Vitola B, Woynarowski M, Zerofsky M, Zizzo A, Guthery SL. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index: A Prognostic Tool for Children. *Hepatology*. 73:1074-1087. 2021.

3. Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S, Okazaki K; collaborators. Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. *Dig Liver Dis*. 2021 Online ahead of print.

4. Watanabe T, Nakai Y, Mizuno S, Hamada T, Kogure H, Hirano K, Akamatsu N, Hasegawa K, Isayama H, Koike K. Prognosis of Primary Sclerosing Cholangitis According to Age of Onset. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021 Online ahead of print.

## 2. 学会発表

Arizumi T, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Takikawa H, Tanaka A and Japan PSC Study Group (JPSCSG). The association of UDCA treatment with long-term outcome and biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. AASLD (2020. 11.16, Digital Experience)

## 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