

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	広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院 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	伊藤考司	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内科学講座 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内科学講座 消化器内科学分野 特命教授

研究要旨：本分化会の研究は多岐にわたるので、5つのワーキンググループ（WG）を立ち上げて、それぞれで研究を分担して行くことになった。1. 原発性硬化性胆管炎（PSC）レジストリ WG、2. PSC 診断基準改訂 WG、3. SC 研究（ガイドライン、疫学調査）WG、4. 免疫チェックポイント阻害剤の有害事象（irAE）としての SC 研究 WG、5. 肝内結石研究 WG の 5 つである。研究課題としては①PSC レジストリの充実と疫学調査の計画、今後の付随研究の立案。②PSC 診断基準の改訂、③PSC ガイドラインの改訂、④irAE) としての硬化性胆管炎の実態調査、⑤肝内結石の疫学調査、を挙げている。①では小児、成人両方のレジストリへの登録を進め、それを利用した疫学調査を計画中である。②では、発見が増加してきた軽症例の診断に MRCP 所見をどう活用するか、また重症度分類を作成することを計画している。③では PSC ガイドラインの改

訂に向けて Question (Background & Clinical) の見直しを開始したところである。
④では倫理委員会の承認が得られたのでこれから登録が始まる場所である。⑤では
二次性肝内結石調査と肝切除後胆管癌調査が進行中である。また、啓蒙活動として今
後 HP 上に公開している症例アトラスを充実させていくこととなった。

共同研究者

川上 尚 (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。②PSC 診断基準の改訂を計画し、増加してきた軽症例の診断や MRCP の使い方、重症度の見直しなどを目的とする。③PSC ガイドラインを改訂し、新規エビデンスをまとめ、治療法を啓蒙する。

二次性硬化性胆管炎: ④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ため、実態調査を行う。

肝内結石症: ⑤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調査、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。難病プラットフォームと連携したレジストリへの成人及び小児例の登録を進める。血清及び抽出した DNA 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターでストックする。今年度末にレジストリを利用した疫学調査を施行予定である。また、病態解明のための付随研究も行う。

②irAE 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。

⑤肝内結石症 WG: これまでに行われた全国調査の追跡コホートとして、肝内結石に対する肝切除後の異時性発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後調査が進行している。

(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

①原発性硬化性胆管炎レジストリ WG：これまでに 64 施設から参加意思を確認し、54 施設で倫理委員会の承認が得られた。登録数は 477 症例で、小児例 42 例を含んでいる。しかし、以前に登録した症例が多いため生体資料は 68 症例のみであった。このため、参加施設への再度の呼びかけを 6 月までに行い、9 月に症例数の確認を行う。その結果を踏まえ、今年度中の疫学調査を予定している。付随研究に関しては、新たに発見された特異的抗体の検査を予定している。また、更なる付随研究のアイデアを検討中である。

②irAE 硬化性胆管炎研究 WG：irAE 硬化性胆管炎の実態調査研究は、主施設である京都大学の倫理委員会の承認が得られたので、これから他の参加施設での倫理申請を開始する。今年度中の症例集積を目指している。

③PSC の診断基準改訂 WG：会議により、昨今増えた早期診断例を含めた MRCP による PSC に特徴的な胆管像の判断基準を作成することを計画している。また、予後や治療の困難さを念頭においた重症度分類を作成することが計画されている。

④PSC ガイドライン改訂 WG：前版を参考とした Clinical question と Background question のたたき台を作成し、現在メール審議を行っているところである。MINDS の提唱する方法で作成し、Grade system を用いることが決まった。

⑤肝内結石症 WG：肝内結石に対する肝切除後の異時性発癌の調査と二次性肝内結石治療後の長期予後の両方ともが、既に参加施

設からの調査用紙の回収を行っている。未回答の施設への呼びかけを行っているところであり、今年度中の発表を目指している。また、以前に本分化会で作成した症例アトラスを改訂することになり、分担が話し合われた。

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。MRCP の普及に追うところが大きいと考えられているが、その胆管像の判断は検討されていない。今回、診断基準をこのような状況を踏まえて改訂し、新たなエビデンスを含むガイドラインを策定することは PSC 診療の進歩に寄与するものと考えている。また、疫学調査をレジストリで行うことで経時的なデータ収集が可能となり、研究が加速すると考えている。希少疾患であるので、実態調査のみならず、病態解明のための付随研究も加速すると考えている。

二次性硬化性胆管炎の一つである irAE 硬化性胆管炎は、現在注目されている免疫チェックポイント阻害剤の使用が広まるにつれて増加が予想される。実態を把握するとともに、診断基準や診療ガイドラインの策定が必要と考えられる

原発性肝内結石に関しては肝切除後にも新たに肝内胆管癌が発生する。また、増加している二次性肝内結石の病像と治療成績がいまだ明確になっていない。今回の調査で予後が判明することにより、経過観察法や予防的治療などの方法が立てられるようになると期待している。

E. 結論

原発性硬化性胆管炎は実態がだいぶ判明してきており、診断基準、ガイドラインの改訂を含め、標準的な診療ができるようになってきた。またレジストリの構築により踏み込

んだ研究ができるようになると、病態解明から早期発見、治療法が検討できるようになると考えている。また、最近問題となっている irAE としての硬化性胆管炎についても研究の端緒につき、診療の標準化への筋道が立ってきたと考えている。

肝内結石も指定難病ではなくなったが、診療は困難なままであり、長期的な予後も明らかにはなっていない。胆管癌発生を念頭に置いた研究がまだまだ必要と考えている。また、二次性結石の治療についても引き続き研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Horii Y, Chari ST, Tsuji Y, Takahashi N, Inoue D, Hart PA, Uehara T, Horibe M, Yamamoto S, Satou A, Zhang L, Notohara K, Naitoh I, Nakazawa T. Diagnosing Biliary Strictures: Distinguishing IgG4-Related Sclerosing Cholangitis From Cholangiocarcinoma and Primary Sclerosing Cholangitis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2021; 10:535-541.
2. Naito I, Kamisawa T, Tanaka A, et al. Pancreas and Biliary Tract Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. *Dig Liver Dis* 2021; 53:1308-1314.
3. Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Tazuma S, Nishino T, Inoue D, Naitoh I, Watanabe T, Notohara K, Kubota K, Ohara H, Tanaka A, Takikawa H, Masamune A, Unno M. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021 Mar;28(3):235-242.
4. Naito I, Nakazawa T. Classification and diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Gut Liver*. 2022; 6(1):28-36.
5. Naito I, Nakazawa T. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and intraductal ultrasonography in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Med Ultrason* 2021; 48(4):573-580.
6. Toyohara T, Nakazawa T, Zakharia K, Shimizu S, Miyabe K, Harada K, Notohara K, Yamada T, Hayashi K, Naitoh I, Hayashi K, Kataoka H. IgG4-related Sclerosing Cholangitis Complicated with Cholangiocarcinoma and Detected by Forkhead Box P3 Immunohistochemical Staining. *Intern Med*, 2021; 15;60(6):859-866.
7. Tanaka A, Notohara K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective. *Hepatol Res*, 2021; 51:850-859.
8. Notohara K. Histological features of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis with a correlation with imaging findings. *J Med Ultrason*, 2021;48(4):581-594.

9. 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; 28:1115-1120.
 10. Fujisawa T, Ushio M, Takahashi S, Yamagata W, Takasaki Y, Suzuki A, Okawa Y, Ochiai K, Tomishima K, Ishii S, Saito H, Isayama H. Role of Peroral Cholangioscopy in the Diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Diagnostics (Basel).* 2020; 29;10:268.
 11. Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, Ohdan H, Yoshizawa A, Kokudo N, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H. Donor age (≥ 45 years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - a multicenter retrospective study. *Transpl Int.* 2021 May;34(5):916-929. doi: 10.1111/tri.13852. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33629379.
 12. Shimatani M, Mitsuyama T, Tokuhara M, Masuda M, Miyamoto S, Ito T, Nakamaru K, Ikeura T, Takaoka M, Naganuma M, Okazaki K. Recent advances of endoscopic retrograde cholangiopancreatography using balloon assisted endoscopy for pancreaticobiliary diseases in patients with surgically altered anatomy - Therapeutic strategy and management of difficult cases. *Dig Endosc.* 33:912-923, 2021
 13. Yamaki S, Satoi S, Yamamoto T, Hashimoto D, Hirooka S, Sakaguchi T, Masuda M, Shimatani M, Ikeura T, Sekimoto M. Risk factors and treatment strategy for clinical hepatico-jejunostomy stenosis defined with intrahepatic bile duct dilatation after pancreaticoduodenectomy: a retrospective study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Dec 9. doi: 10.1002/jhbp.1095.
 14. 鈴木 裕, 森 俊幸, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中 篤, 阪本良弘: 胆道専門医講座 胆管結石治療 up-to-date 第4回肝内結石の治療. *胆道* 2021; 35: 758 - 765.
 15. 島谷昌明. 原発性硬化性胆管炎 8. 肝・胆・膵疾患. 福井次矢・高木 誠・小室一成 編. 今日の治療指針 2022 版. 東京: 医学書院, 556-557, 2022
 16. 島谷昌明, 光山俊行, 徳原満夫, 榊田昌隆, 伊藤崇志, 中丸 洗, 池浦 司, 高岡 亮, 長沼 誠. ダブルバルーン小腸内視鏡を用いた肝内結石治療のコツとトラブルシューティング. *肝胆膵*, 81(2)特大号: 210-220, 2020
 17. 島谷昌明, 光山俊行, 高山昇之, 佐々木浩太郎, 笠井健史. バルーン内視鏡下 ERCP における選択的胆管挿管/胆管空腸吻合部同定のコツ. *消化器内視鏡* 33 巻 3 号 548-553, 2021
2. 学会発表
 1. Kenji Notohara. Biopsy diagnosis of IgG4-related disease in the digestive organs. The 12th Asia Pacific International Academy of

Pathology Congress. Web. 2021年11月.

2. 鈴木裕, 森俊幸, 新井孝明, 百瀬博一, 松木亮太, 小暮正晴, 杉山政則, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 滝川一. 肝内結石に合併する異時性肝内胆管癌の予測因子—多施設コホート調査から—. 第57回日本胆道学会学術集会, 東京, 2021年10月8日.
3. 鈴木裕, 森俊幸, 新井孝明, 松木亮太, 小暮正晴, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 阪本良弘. 第42回胆汁酸研究会, 広島, 2021年11月27日.
4. 能登原憲司. 系統的病理診断講習会: IgG4関連疾患の病理診断. 第110回日本病理学会総会. Web. 2021年4月.
5. 能登原憲司. 消化器領域IgG4関連疾患の生検診断. 第29回日本消化器関連学会週間(JDDW). 神戸. 2021年11月.
6. 赤松延久, 長谷川潔, 江川裕人, 田中篤, PD5-7 Long-term outcomes and factors associated with the disease recurrence after liver transplantation for PSC—a Japanese nationwide survey 第33回日本肝胆膵外科学会・学術集会(Web開催, 2021年6月)
7. 島谷昌明, 光山俊行, 高岡 亮. 術後再建腸管を有する胆道狭窄症例に対するダブルバルーン内視鏡を用いた胆道ドレナージ術の有用性に関する検討. 第57回日本胆道学会学術集会, 東京, 2021年10月7日.
8. 横出 正隆, 塩川 雅広, 宇座 徳光, 川上 尚人. 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象としての胆管炎(irAE 胆管炎)の現状と課題について.

て. 日本消化器病学会近畿支部第116回例会. 大阪. 2022年2月5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