

厚生省特定疾患
消化器系疾患調査研究班
肝内結石症分科会

平成 1 1 年度研究報告書

平成 1 2 年 3 月

分科会長 二 村 雄 次

序 文

平成11年度から特定疾患調査研究事業が厚生科学研究という研究費の大枠に変わることに伴い、公募制の原則が適用されることになりました。肝内結石症調査研究班は新しい班になって1クール（3年）が終了し、メンバーを一部入れ換えた上で応募させていただき、厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）の交付を受けることができました。

肝内結石症の診断治療成績は着実に向上してきましたが、成因は未だ解明されたとはいえない状況ですし、治療終了時の結石遺残率も17%と高率です。疾患の発生率は減少傾向にありますが、毎年新たに診断される患者さんの数は約600名に達し、臨床上問題となることの多い難治性疾患であります。もちろん重症例や死亡例もみられます。

前クールでは、病因として *Helicobacter* 感染の意義が示唆されたものの、その後の研究で *Campylobacter* 属菌および近縁属菌による感染であったことが判明しました。結石生成において細菌感染が大きく関与していることは明らかですので、細菌感染に関しては今後も検討を続ける必要があると思っています。

分子生物学的手法を用いて肝内結石症の成因としてコレステロールや胆汁酸の脂質分子の輸送蛋白に異常がみられることを明らかにしました。一方では新たな動物実験モデルの作成にも成功しましたので、これらの研究結果を基にして結石生成の解明をさらに進めるなど今後の発展が期待されているところです。もうひとつのトピックは、先天性胆道拡張症などの胆道疾患手術後に発生する肝内結石症が小児例、成人例共に存在することが報告され、これらは従来の肝内結石症とは異なる病態を呈しており、その成因を解明することも、新たな課題のひとつとなりました。

今後も班員同志の連絡を密にし、評価委員会からの厳しい評価と研究の進め方に関するご教示を生かしつつ、共同研究の成果を上げていくつもりです。

本研究に寄せられました厚生省保健医療局エイズ疫病対策課各位のご教示とご援助に心より御礼申し上げます。

平成12年3月

厚生省特定疾患
消化器系疾患調査研究班
肝内結石症分科会
分科会長 二村 雄次

目 次

序 文

構 成 員 名 簿

I. 総括研究報告	分科会長 二 村 雄 次	1
II. 分担研究報告		7
1. 肝内結石症の全国受療患者の推計と臨床疫学的特性		
	九州大学 健康科学センター 馬場園 明	9
2. 上五島地区における肝内結石症と回虫感染		
	国立長崎中央病院 外科 古川 正人	15
3. 菌体成分刺激による培養肝内胆管上皮でのムチン産生の変化		
	金沢大学 第二病理 中沼 安二	19
4. 肝内結石症におけるヒアルロン酸の動向		
	弘前大学 第二外科 佐々木陸男	26
5. 肝内コレステロール胆石の実験生成		
	杏林大学 第一外科 杉山 政則	29
6. 肝内結石症 1 症例の臨床経過およびHMG-CoA reductaseとcholesterol 7 α -hydroxylaseのmRNAレベルの検討		
	宮崎医科大学 第一外科 瀬戸口敏明	35
7. Differential Displayによる肝内結石症における患側と健常側の肝臓での 遺伝子発現の差の検出		
	愛媛大学 第一外科 本田 和男	40
8. 肝内結石症におけるビリルビンおよび胆汁酸輸送にかかわる肝胆道系輸 送蛋白の発現とその異常		
	筑波大学 臨床医学系消化器内科 正田 純一	46
9. 肝内結石症における非腫瘍性上皮の細胞形質		
	新潟大学 第一病理 味岡 洋一	51
10. 肝内結石症と肝内胆管癌における中心体過剰複製		
	九州大学大学院 臨床・腫瘍外科 医学研究院 田中 雅夫	53

11. 先天性胆道拡張症に対する拡張胆管切除・胆管空腸吻合術後に発症した肝内結石症の検討	名古屋大学 第一外科 二村 雄次	57
12. 戸谷Ⅳa型先天性胆道拡張症術後における肝内結石の発生原因について	名古屋大学 小児外科 安藤 久實	62
13. 肝内結石症の臨床経過の検討 ——重症度基準（案）改訂の提案——	名古屋大学 第一外科 二村 雄次	66
Ⅲ. 班会議プログラム		69
第1回班会議プログラム		71
第2回班会議プログラム		73
第2回班会議発表演題抄録		75

消化器系疾患調査研究班 肝内結石症分科会 構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
分 科 会 長	二村 雄次	名古屋大学第一外科	教 授
分 科 会 員	古川 正人	国立長崎中央病院外科	医 長
	田中 直見	筑波大学臨床医学系消化器内科	教 授
	本田 和男	愛媛大学医学部第一外科	助 教 授
	中沼 安二	金沢大学第二病理	教 授
	田中 雅夫	九州大学第一外科	教 授
研 究 協 力 者	馬場園 明	九州大学健康科学センター	助 教 授
	佐々木睦男	弘前大学第二外科	教 授
	瀬戸口敏明	宮崎医科大学第一外科	教 授
	杉山 政則	杏林大学第一外科	助 教 授
	味岡 洋一	新潟大学第一病理	助 教 授
	安藤 久實	名古屋大学医学部附属病院小児外科	教 授

厚生省特定疾患
消化器系疾患調査研究班
肝内結石症分科会

総括研究報告

厚生省特定疾患 消化器系疾患調査研究班 肝内結石症分科会

総括研究報告

分科会長 二村 雄次

【平成11年度における研究目標】

肝内結石症の診断、治療は進歩してはきているものの、結石遺残や再発が多く難治性であることに変わりはない。特に結石の発生機序の解明、あるいは10%前後の症例に合併する肝内胆管癌の早期診断といった問題点が残っている。

本年度は平成10年度に行われた全国疫学調査を集計し、近年の疫学像を明らかにすることを第1の目標とした。第2に結石発生機序の解明を目標として、動物実験モデルからのアプローチ、分子生物学的あるいは遺伝子学的アプローチによる研究を継続してすすめた。さらに、最近注目されている先天性胆道拡張症術後に発生する肝内結石症について検討を加えた。

【平成11年度の研究成果】

1. 疫学的所見

日本における肝内結石症の患者数は減少傾向にあり、平成10年の患者数は5900人と推定された。画像診断の進歩にも関わらず、結石遺残は18.4%、再発は14.0%と高率に認められた。治療は肝切除、経皮経肝胆道鏡（PTCS）、胆管切開切石、胆管消化管吻合の順に多いという結果であった。

肝内結石症と寄生虫との関連が注目されていることから、肝内結石症多発地区における肝内結石症と

回虫との関連を調査した。その結果、肝内結石保有者において回虫に特異的なIgE抗体価の陽性率が対象者に比べて有意に高率であった。今後回虫感染と肝内結石症の関連についてさらに検討を加える必要がある。

2. 成因や病態に関する検討

A. 形態学的検討

先天性胆道拡張症では分流手術が主流となっているが、術後の肝内結石や癌の発生など問題点も多い。分流手術後に発生する肝内結石は肝内外の胆管に拡張を認める戸谷Ⅳ-A型に多くみられ、その発生率は小児では36.1%、成人では15.8%であった。なお、結石はすべてビリルビンカルシウム石であった。

小児例では、左右肝内胆管合流部の膜様あるいは索状の先天性狭窄が結石形成の原因と考えられ、分流手術時に除去すべきであると報告された。一方成人例では、胆管拡張を認めるものの絶対的狭窄は認めず、胆管拡張部での結石形成が多いことから、胆管拡張部の胆汁うっ滞が原因のひとつと報告された。

B. 動物実験モデルによる検討

雑種成犬を用いた胆汁うっ滞モデルを作成して、肝内結石症の成因を検討した。肝内結石形成には増殖性胆管炎が関与しており、胆汁中ムチン型糖タン

パク質の増加が特徴的であった。

一方、プレリードッグを用いて肝内コレステロール結石の生成実験を行った。結石生成には血中LDLコレステロールの増加によるlithogenic bileの増加と胆管上皮の高円柱化による粘液産生が関与すると考えられた。

C. 病態生理学的検討

ムチンは肝内結石、特にビリルビンカルシウム石の構成成分であり、胆管上皮から分泌されるムチンの量的・質的变化が結石形成に関連していると報告されている。また細菌感染が結石形成に重要と推測されている。

各種菌体成分(LPS、LTA)および胆汁酸でマウス肝内胆管培養細胞を刺激し、ムチン産生能にどのような変化が生じるのかを検討した。各種菌体成分刺激により、胆管上皮のMUC2、3、5AC mRNAの発現が亢進した。これは人間の肝内結石症でみられる変化に類似しており、細菌感染と結石形成の関連が示唆された。一方、胆汁酸刺激によりいずれのムチンコア蛋白mRNAも亢進し、粘液産生は増加した。胆汁酸も結石形成に関わっているものと考えられた。

肝内結石症の肝胆汁は粘稠であるといわれており、ムチンと同様にヒアルロン酸は胆汁中で粘性を持つ物質である。肝内結石症において肝胆汁中および結石中のヒアルロン酸を測定したところ、ともに有意に高値であり、ヒアルロン酸の増加は肝内結石症の病態の進行に関与しているものと考えられた。

D. 分子生物学的検討

肝内結石症患者における胆管側膜輸送蛋白と肝細胞内輸送蛋白の発現異常について、遺伝子発現および免疫組織学的発現の点より解析を加えた。

肝胆汁の脂質組成を比較検討すると、肝内結石症においてはリン脂質ならびに胆汁酸の胆汁分泌が低下しているが、コレステロールの胆汁分泌は相対的に保持されていた。このためにコレステロール結晶が析出しやすくなっていると考えられた。

つぎに肝における胆管側輸送蛋白ならびに肝細胞

内輸送蛋白の発現を解析した。肝内結石症の肝においては、1) コレステロールの肝内輸送は保持されている、2) リン脂質の肝内輸送ならびに胆汁排泄は低下している、3) 胆汁酸の肝内輸送は保持されているが胆汁排泄は低下している、という結果を得た。この発現異常は結石葉のみならず非結石葉にも認められ、肝全体にわたる異常と考えられた。

肝内結石症でも胆嚢結石症と同様に、コレステロール合成と異化の律速酵素であるHMG-CoA reductaseとcholesterol 7 α -hydroxylaseの調節異常が結石形成の原因の一つと報告されている。しかし、両酵素のRNAレベルを検討したが、肝内結石症例と非肝内結石症例で明らかな差は認めなかった。

E. 遺伝子学的検討

肝内結石症では片側性のものが多く、結石側と非結石側の肝臓の分子生物学的差異が予測されている。この点を明らかにするため、differential display法を用いて検討したところ、CRPは非結石側に、Guanylate-binding protein 1 (GBP-1)は結石側に明らかに強い発現を認めた。しかし、その働きに関しては不明な点が多く、今後の検討が必要である。

F. 肝内胆管癌の発生に関する検討

胆管癌を合併していない肝内結石症の肝内胆管上皮では、60%に化生上皮または乳頭状過形成を認めた。細胞形質を検討すると、化生上皮では胃型もしくは胃腸型形質であったのに対し、乳頭状過形成では多彩な細胞形質を呈していた。この変化は肝内結石による持続性慢性炎症刺激に起因しており、胆管癌発生母地との関連も示唆された。

肝内結石症切除標本における細胞核の中心体を蛍光免疫染色で観察したところ、肝内胆管癌で多く中心体過剰複製を認めた。肝内結石症の胆管上皮においては中心体機能異常(過剰複製)により遺伝子不安定性が誘導されると考えられる。その結果、遺伝子異常が蓄積し、胆管癌発生へ進展するという可能性が示唆された。

3. 重症度基準の検討

平成10年度に作成した肝内結石重症度基準(案)

の有用性を検証する目的で肝内結石症の臨床経過を検討した。その結果、治療を行うとGradeが3以上に固定されてしまい、重症度を反映しなくなるという問題点が明らかになった。その原因である“胆道系治療の既往”という小項目は削除することとした。

厚生省特定疾患
消化器系疾患調査研究班
肝内結石症分科会

平成 11 年度 分担研究報告

肝内結石症の全国受療患者の推計と臨床疫学的特性

九州大学 健康科学センター¹⁾

名古屋大学 予防医学²⁾

京都大学 保健管理センター³⁾

名古屋大学 第一外科⁴⁾

名古屋大学 公衆衛生学⁵⁾

研究協力者 馬場園 明¹⁾

共同協力者 林 櫻松¹⁾, 玉腰 暁子²⁾,
大野 良之²⁾, 川村 孝³⁾,
神谷 順一⁴⁾, 北川 雄一⁴⁾,
二村 雄次⁴⁾, 豊嶋 英明⁵⁾

はじめに

わが国ではこれまでに3回の肝内結石症の全国的な疫学調査が行われている。第1期調査は1975年から1984年までの10年間の症例について1985年に行われた。第2期調査は1985年から1988年の4年間の症例について1989年に行われた。第3期調査は1989年から1992年の4年間の症例について1993年に実施されている。今回は1999年に実施された肝内結石症の第4期調査について報告する。第4期調査は、第1次調査と第2次調査からなる。第1次調査の目的は1998年中の肝内結石症の全国受療患者数を推計することであり、第2次調査の目的は1998年中に肝内結石症で受診した症例の臨床疫学的な特性を把握することである。

方 法

この調査は「特定疾患に関する疫学研究班」が構築した方法¹⁾によって行われた。第1次調査では過去1年間(1998年1月1日から12月31日まで)に受療した患者数の報告を依頼した。対象科は内科、消化器科、外科、消化器外科とした。第2次調査では

症例のある施設に対し、患者の属性、受療状況、臨床所見の報告を依頼した。

結 果

第1次調査の結果を表1に示した。対象科数は14,024、調査科数は2,793、抽出率は19.9%であった。また、返送科数は1,516、返送率は54.3%であり、報告患者数は1,124であった。返送率は内科・消化器科が48.6%、外科が61.1%と、外科が高い傾向にあった。また、大学病院の返送率は消化器科が68.2%、内科が66.7%、外科が76.0%、消化器外科が72.7%と高い傾向にあった。層別に返送率、抽出率を基に患者推計を行った結果、患者数(95%信頼区間)は5,900(4,200~7,600)と推定された。

第2次調査で回答のあった患者は486例であったが、初診年度が1999年であった者が4例、重複例が9例あったので、これらを除いた473例を分析対象とした。

性、年齢の分布を表2に示した。年齢は1998年12月31日現在で集計した。男性が218例(46.2%)、女性が254例(53.8%)であり、男女比は1:1.16(0.86)であった。年齢別では、50歳未満が55例(11.6%)、50

表1 肝内結石症全国調査第一次調査結果

科・層	対象科数	調査科数	抽出率 (%)	返送科数	返送率 (%)	報告患者数
<内科・消化器科>						
99床以下	3625	181	5.0	80	44.2	14
100-199床	2176	219	10.1	98	44.7	46
200-299床	862	183	21.2	88	48.1	35
300-399床	507	204	40.2	90	44.1	66
400-499床	215	163	75.8	73	44.8	114
500床以上	224	224	100.0	91	40.6	102
特別科	47	47	100.0	16	34.0	18
大学病院 (消化器科)	22	22	100.0	15	68.2	20
大学病院 (内科)	294	294	100.0	196	66.7	161
小計	7972	1537	19.3	747	48.6	576
<外科>						
99床以下	2543	130	5.1	69	53.1	26
100-199床	1662	170	10.2	86	50.6	26
200-299床	708	145	20.5	86	59.3	32
300-399床	461	188	40.8	105	55.9	107
400-499床	206	151	73.3	96	63.6	70
500床以上	211	211	100.0	130	61.6	82
特別科	50	50	100.0	37	74.0	73
大学病院	200	200	100.0	152	76.0	121
小計	6041	1245	20.6	761	61.1	537
<消器外科>						
大学病院	11	11	100.0	8	72.7	11
小計	11	11	100.0	8	72.7	11
計	14024	2793	19.9	1516	54.3	1124

表2 肝内結石症の男女別年齢分布

	男 (%)	女 (%)	計 (%)
10-19	0 (0.0%)	2 (0.8%)	2 (0.4%)
20-29	4 (1.8%)	7 (2.8%)	11 (2.3%)
30-39	8 (3.7%)	10 (3.9%)	18 (3.8%)
40-49	14 (6.4%)	10 (3.9%)	24 (5.1%)
50-59	56 (25.7%)	60 (23.6%)	116 (24.6%)
60-69	63 (28.9%)	73 (28.7%)	136 (28.8%)
70-79	58 (26.6%)	68 (26.8%)	126 (26.7%)
80-89	15 (6.9%)	24 (9.4%)	39 (8.3%)
小計	218 (46.2%)	254 (53.8%)	472 (100.0%)
不明	0	1	1
計	218 (46.1%)	255 (53.9%)	473 (100.0%)

歳代が116例 (24.6%)、60歳代が136例 (28.8%)、70歳代が126例 (26.7%)、80歳代が39例 (8.3%) で、50

歳代から70歳代までが全体の80.1%を占めた。患者の平均年齢 (標準偏差) は、男性が62.8歳 (12.5)、女性が63.8歳 (13.9)、全体で63.3歳 (13.3) であった。

家族歴があった症例は7例であり、父親が2例、母親が1例、姉妹が2例、姪が1例、不明が1例であった。

医療費の公費負担状況を表3に示した。公費負担があったのは32例 (6.8%) であり、男性が14例 (6.4%)、女性が18例 (7.1%) であった。そのうち、特定疾患治療研究費による負担は6例 (1.3%) であった。

受療状況を表4に示した。主に入院が55例 (11.6%)、主に通院が250例 (52.9%)、入院と通院が128例 (27.1%)、転院が12例 (2.5%)、死亡が16例 (3.4

表3 医療費の公費負担

	男 (%)	女 (%)	計 (%)
公費負担なし	194 (89.0%)	224 (87.8%)	418 (88.4%)
公費負担あり	14 (6.4%)	18 (7.1%)	32 (6.8%)
うち、特定疾患	5 (2.3%)	1 (0.4%)	6 (1.3%)
公費負担不明	10 (4.6%)	13 (5.1%)	23 (4.9%)
計	218 (46.1%)	255 (53.9%)	473 (100.0%)

表4 受療状況

	男 (%)	女 (%)	計 (%)
主に入院	33 (15.1%)	22 (8.6%)	55 (11.6%)
主に通院	116 (53.2%)	134 (52.5%)	250 (52.9%)
入院と通院	53 (24.3%)	75 (29.4%)	128 (27.1%)
転院	3 (1.4%)	9 (3.5%)	12 (2.5%)
死亡	7 (3.2%)	9 (3.5%)	16 (3.4%)
その他	6 (2.8%)	3 (1.2%)	9 (1.9%)
不明	0 (0.0%)	3 (1.2%)	3 (1.1%)
計	218 (46.1%)	255 (53.9%)	473 (100.0%)

%)、その他が9例(1.9%)、不明が3例(1.1%)であった。入院は男性が33例(15.1%)、女性が22例(8.6%)と男性が多い傾向にあり、入院と通院が男性が53例(24.3%)、女性が75例(29.4%)と女性が多い傾向にあった。

推定発症から診断までの期間は6.12ヶ月(標準偏差 24.07ヶ月、回答数 201)であったが、76.1%が1ヶ月以内に受診しており、91.5%が1年以内に受診していた。

初診時の症状、結石の種類および結石存在場所を表5に示した。初診時の症状は、疼痛が56.7%、発熱が37.2%、黄疸が20.1%、無症状が20.1%、その他が11.4%であった。性差は認められなかった。結石の種類はビリルビンカルシウム石が47.4%、コレステロール石が5.7%、その他が1.7%、不明が42.9%、無回答が2.3%であった。結石存在部位は肝内のみが57.9%、肝内と肝外が40.6%、無回答が1.5%、結石存在葉は左葉が58.6%、右葉が58.4%、尾状葉が4.9%であった。

表5 初診時の症状、結石の種類および結石存在場所

	男 (%)	女 (%)	計 (%)
疼痛	125 (57.3%)	143 (56.1%)	268 (56.7%)
発熱	76 (34.9%)	100 (39.2%)	176 (37.2%)
黄疸	48 (22.0%)	47 (18.4%)	95 (20.1%)
無症状	48 (22.0%)	47 (18.4%)	95 (20.1%)
その他	22 (10.1%)	32 (12.5%)	54 (11.4%)
結石種類			
ビリルビンカルシウム石	97 (44.5%)	127 (49.8%)	224 (47.4%)
コレステロール石	17 (7.8%)	10 (3.9%)	27 (5.7%)
その他	4 (1.8%)	4 (1.6%)	8 (1.7%)
不明	97 (44.5%)	106 (41.6%)	203 (42.9%)
無回答	3 (1.4%)	8 (3.1%)	11 (2.3%)
結石存在部位			
肝内のみ	139 (63.8%)	135 (52.9%)	274 (57.9%)
肝内と肝外	77 (35.3%)	115 (45.1%)	192 (40.6%)
無回答	2 (0.9%)	5 (2.0%)	7 (1.5%)
結石存在葉			
左葉	126 (57.8%)	151 (59.2%)	277 (58.6%)
右葉	121 (55.5%)	155 (60.8%)	276 (58.4%)
尾状葉	15 (6.9%)	8 (3.1%)	23 (4.9%)
計	218 (46.1%)	255 (53.9%)	473 (100.0%)

表6 既往胆道手術

	男 (%)	女 (%)	計 (%)
手術の既往			
なし	149 (68.3%)	141 (55.3%)	290 (61.3%)
あり	67 (30.7%)	110 (43.1%)	177 (37.4%)
無回答	2 (0.9%)	4 (1.6%)	6 (1.3%)
手術の回数			
1回	49 (22.5%)	78 (30.6%)	127 (26.8%)
2回以上	16 (7.3%)	24 (9.4%)	40 (8.5%)
無回答	2 (0.9%)	8 (3.1%)	10 (2.1%)
手術の内容			
胆嚢摘出術	51 (23.4%)	80 (31.4%)	131 (27.7%)
その他	17 (7.8%)	30 (11.8%)	47 (9.9%)
計	218 (46.1%)	255 (53.9%)	473 (100.0%)

表6に既往胆道手術について示した。全体の37.4%が既往があり、1回が76.8%、2回以上が22.6%であった。手術の内容は胆嚢摘出術が73.6%でその他が26.4%であった。

初回治療内容を表7に示した。手術が54.5%、PTCSが15.9%、術後胆道鏡が3.6%、経口胆道鏡が2.1%、その他が18.0%であった。術式は肝切除術が

表7 初回治療

	男 (%)	女 (%)	計 (%)
手術術式			
手 術	107 (49.1%)	151 (59.2%)	258 (54.5%)
P T C S	41 (18.8%)	34 (13.3%)	75 (15.9%)
術後胆道鏡	13 (6.0%)	4 (1.6%)	17 (3.6%)
経口胆道鏡	8 (3.7%)	2 (0.8%)	10 (2.1%)
そ の 他	47 (21.6%)	38 (14.9%)	85 (18.0%)
手術術式			
肝 切 除 術	62 (57.9%)	78 (51.7%)	140 (54.3%)
胆管消化管 吻 合 術	13 (12.1%)	32 (21.2%)	45 (17.4%)
胆 管 切 開 切 石	24 (22.4%)	29 (19.2%)	53 (20.5%)
そ の 他	8 (7.5%)	12 (7.9%)	20 (7.8%)
計	216 (46.1%)	229 (53.9%)	445 (100.0%)

表8 初回治療後の問題点

	男 (%)	女 (%)	計 (%)
退院する際の問題点			
な し	103 (47.2%)	117 (45.9%)	220 (46.5%)
あ り	60 (27.5%)	76 (29.8%)	136 (28.8%)
不 明	8 (3.7%)	8 (3.1%)	16 (3.4%)
無 回 答	47 (21.6%)	54 (21.2%)	101 (21.4%)
退院する際の問題内容			
結 石 遺 残	41 (18.8%)	46 (18.0%)	87 (18.4%)
胆 管 狭 窄	15 (6.9%)	20 (7.8%)	35 (7.4%)
胆 管 拡 張	11 (5.0%)	13 (5.1%)	24 (5.1%)
胆管消化管 吻合部狭窄	1 (0.5%)	4 (1.6%)	5 (1.1%)
そ の 他	13 (6.0%)	10 (3.9%)	23 (4.9%)
初回治療後の問題点			
な し	122 (56.0%)	134 (52.5%)	256 (54.1%)
あ り	44 (20.2%)	63 (24.7%)	107 (22.6%)
不 明	9 (4.1%)	6 (2.4%)	15 (3.2%)
無 回 答	43 (19.7%)	52 (20.4%)	95 (20.1%)
初回治療後の問題内容			
胆 管 炎	33 (15.1%)	46 (18.0%)	79 (16.7%)
一過性の黄疸	6 (2.8%)	3 (1.2%)	9 (1.9%)
持続する黄疸	7 (3.2%)	11 (4.3%)	18 (3.8%)
敗 血 症	3 (1.4%)	4 (1.6%)	7 (1.5%)
胆管細胞癌	4 (1.8%)	8 (3.1%)	12 (2.5%)
計	218 (46.1%)	255 (53.9%)	473 (100.0%)

54.3%、胆管消化管吻合術が17.4%、胆管切開切石が20.5%、その他が7.8%であった。

退院をする時の問題点について表8に示した。問題があった症例は136例(28.8%)であり、内訳は結石遺残が18.4%、胆管狭窄が7.4%、胆管拡張が5.1%、胆管消化管吻合部狭窄が1.1%、その他が4.9%であった。

初回治療後の問題点について表8に示した。問題があった症例は107例(22.6%)であり、胆管炎が16.7%、一過性の黄疸が1.9%、1週間以上持続する黄疸が3.8%、敗血症が1.5%、胆管細胞癌が2.5%であった。

現在の状況と死因を表9に示した。再発した症例は66例であった。再発までの期間は41.92ヶ月(標準偏差 49.58ヶ月、回答数 61)であった。1年以内の

表9 結石の再発の有無

	男 (%)	女 (%)	計 (%)
再 発			
な し	120 (55.0%)	124 (48.6%)	244 (51.6%)
あ り	23 (10.6%)	43 (16.9%)	66 (14.0%)
無 回 答	75 (34.4%)	88 (34.5%)	163 (34.5%)
予 後			
治 癒	82 (37.6%)	82 (32.2%)	164 (34.7%)
改 善	40 (18.3%)	63 (24.7%)	103 (21.8%)
不 変	69 (31.7%)	77 (30.2%)	146 (30.9%)
悪 化	2 (0.9%)	5 (2.0%)	7 (1.5%)
死 亡	12 (5.5%)	14 (5.5%)	26 (5.5%)
無 回 答	13 (6.0%)	14 (5.5%)	27 (5.7%)
計	218 (46.1%)	255 (53.9%)	473 (100.0%)
剖 検 の 有 無			
あ り	9 (75.0%)	14 (100.0%)	23 (88.5%)
死 因			
肝内胆管癌	2 (16.7%)	8 (57.1%)	10 (38.5%)
肝外胆管癌	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
その他の癌	2 (16.7%)	1 (7.1%)	3 (11.5%)
胆 管 炎	1 (8.3%)	3 (21.4%)	4 (15.4%)
肝 膿 瘍	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
肝 硬 変	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
そ の 他	5 (41.7%)	2 (14.3%)	7 (26.9%)
計	12 (46.2%)	14 (53.8%)	26 (100.0%)

再発は36.1%、2年以内の再発は52.5%であった。予後は、治癒が34.7%、改善が21.8%、不変が30.9%、悪化が1.5%、死亡が5.5%、無回答が5.7%であった。死亡した症例は26例で、死因は肝内胆管癌が10例、肝外胆管癌が1例、その他の癌が3例、胆管炎・肝膿瘍が4例、肝硬変が1例、その他が7例であった。

考 察

今回の調査結果を第1期全国調査²⁾、第2期全国調査³⁾、第3期全国調査⁴⁾と比較検討しながら考察した。しかし、第1期調査と第2期調査は対象が外科診療科のある施設のみに限っていたため、今回の調査と対象が異なることには注意が必要である。

今回の調査で、1998年の全国の肝内結石症の患者数は5,900(4,200~7,600)と推定された。この推定は回答のなかった施設でも回答のあった施設と同様に患者を経験しているという仮定のもとになされている。したがって、患者がいる施設の方が回答しやすいという傾向があるとすれば過大評価した可能性を考慮する必要がある⁵⁾。第3期調査では4年間で概ね6,800~7,800と推定されたが、対象も期間も異なるために比較は困難である。

肝内結石症の男女比は1:1.16であったが、今までの調査結果と同様であり、変化は認められなかった。

患者の平均年齢は、男性が62.8歳、女性が63.8歳であった。前回の第3期調査では男性が59.1歳、女性が59.3歳であった。これは第1期調査と較べて約10歳高齢化していると報告⁶⁾されており、高齢化の傾向が認められた。

医療費の公費負担があったのは6.8%、特定疾患治療研究費による負担は1.3%であり、他の特定疾患調査研究事業対象疾患と較べ、公費負担の割合は低率であった。

受療状況は、男女とも主に通院が最も多かった。主に入院は男性が女性よりも多く、入院と通院は男性よりも女性が多い傾向にあったが、これらは病気

の特性以外に社会経済学的な要因も考慮する必要があるだろう。

肝内結石症の症状としては、疼痛が56.7%と最も多く、発熱が37.2%でこれに続いているが、この結果は今までの報告と同じであった。結石の種類は47.4%がビリルビンカルシウム石であり、コレステロール結石が5.7%であった。不明が42.9%もあり正確な分類は困難であるが、肝内結石症ではビリルビンカルシウム石が中心であることは今までの報告と同様であった。結石存在部位は、第1期調査は20.6%に過ぎなかった肝内のみが、第2期調査では35.2%、第3期調査では45.5%、今回は57.9%となった。これは総胆管結石症に対し、安全に手術が行われるようになったことによると考えられる。結石が左葉に存在した症例は58.6%、右葉に存在した症例は58.4%、尾状葉に存在した症例は4.9%であった。両葉にわたるLR型は第3期調査では26.3%であり、第1期調査、第2期調査と差は認められなかったと報告されているが、今回は減少していると推定できる。

胆道手術の既往は37.4%であり、8.5%が2回以上の手術をしていた。また、手術の内容としては27.7%が胆嚢摘出術を経験していた。第3期調査の胆道手術の既往は42.1%であり、9.3%が2回以上の手術をしており、35.0%が胆嚢摘出術を経験していたことから、既往胆道手術は減少傾向にあると推定できる。

初期治療としては手術が54.5%、PTCSが15.9%であった。手術療法では、肝切除が54.3%、胆管消化管吻合術が17.4%、胆管切開切石が20.5%であった。肝内結石の治療としては、肝切除術、PTCS、胆管切開切石、胆管消化管吻合術の順に適用されていた。なお、初期治療に関しては、全く回答していない場合も、複数回答の場合もあり、合計は100%とならなかった。

退院時点で問題あった症例は28.8%であり、最も多かったものは結石遺残で18.4%であった。第3期調査でも21.9%に結石遺残が認められており、大き

な変化は認めなかった。初回治療後の問題点としては、胆管炎が最も大きな問題点であり16.7%の症例に認められた。また、胆管細胞癌も12例、2.5%の症例に認められた。第3期調査では92例、5.2%の症例に認められているが、胆管細胞癌は予後が非常に悪く発症後1年に死亡するため、調査期間の異なる第3期調査と第4期調査を一概に比較することはできない。

再発は66例、14.0%の症例に認められた。これは厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班の班員の施設を対象として調査された20%よりは低い⁷⁾、今回の調査では34.5%が無回答であったことに注意が必要である。また、今回の調査では再発までの期間は41.92ヶ月（標準偏差 49.58ヶ月）で、班員の施設を対象として調査された結果の5.4年よりは短い⁷⁾が、これは今回の調査では再発期間の長い症例が無回答となっている可能性も否定できない。しかしながら、1年以内の再発が36.1%、2年以内の再発が52.5%と、再発までの期間が短い症例も多かったことは重要な知見であろう。

予後は治癒が34.7%、改善が21.8%、不変が30.9%、悪化が1.5%、死亡が5.5%であった。必ずしも

予後は良好とはいえない。死亡症例の26例のうち、10例が肝内胆管癌、1例が肝外胆管癌、4例が胆管炎・肝膿瘍と15例が合併症で亡くなっていた。

今後、再発に関連する要因や予後に関連する要因などの研究が必要となってくると考えられる。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班（班長：大野良之）：難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル，1994.
- 2) 中山文夫：厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班昭和60年度報告書，1986.
- 3) 小澤和恵：厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班平成元年度報告書，1990.
- 4) 谷村 弘：厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班平成5年度報告書，1994.
- 5) 永井正規，内山和久，石本喜和男，谷村 弘：肝内結石症全国調査集計，厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班平成5年度研究報告書，1994，13-16.
- 6) 二村雄次：厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班平成8年度調査報告書，1997.
- 7) 二村雄次：厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班平成9年度調査報告書，1998.

上五島地区における肝内結石症と回虫感染

国立長崎中央病院 外科¹⁾

長崎県離島医療圏組合上五島病院 外科²⁾

長崎県離島医療圏組合上五島病院 内科³⁾

研究協力者 古川 正人¹⁾

共同研究者 八坂 貴宏¹⁾, 佐々木 誠¹⁾,
中道 親昭²⁾, 高谷 義博²⁾,
白浜 敏³⁾

はじめに

我々はUSを主体として多数の肝内結石症を診断し、長崎県上五島地区が有数の肝内結石多発地区であることを報告してきた¹⁾が、その原因については未だ不明である。一方で、すでに昭和61年の本研究班の全国調査にて寄生虫との関連については指摘されている²⁾が、具体的に回虫との関連を検討した報告はないようである。

そこで今回は、血清中の回虫の抗体を測定し、回虫感染について検討したので報告する。

対象と方法

対象は、上五島病院で診断・治療された肝内結石症患者（以下肝内結石保有者）45名（男 28名、女 17名）と検診を受診した結石非保有者（以下対照者）104名（男 40名、女 64名）の149名である。

45例の肝内結石保有者の病型と結石存在部位、は肝内型（I型）29例、肝内外型で肝内優位型（IE型）16例で、右葉型 10例、左葉型 26例、両葉型 9例である（表1）。

血清中の回虫の抗体価は、エスアールエル社に依頼してファルマシア・アップジョン社製の回虫に対する血清特異的IgE抗体（シングルアレルゲン）を

表1. 回虫特異的IgE抗体価を測定した肝内結石保有者の部位別頻度

病型	L	R	LR	計
I	19	6	4	29
IE	7	4	5	16
計	26	10	9	45

（厚生省肝内結石症調査研究班の病型分類による）

用いてCAP法にて測定し、その陽性率を比較検討した。

判定基準は、クラス0、抗体価0.34以下を陰性、クラス1、抗体価0.35～0.69を擬陽性、クラス2～6、抗体価0.70以上を陽性とした。

成績

1. 対照者の抗体陽性率

対照者の特異的IgE抗体の陽性率は（表2）、全体では104例中15例14.4%であるが、年齢別にみると、20歳代16例中1例6.3%、30歳代25例中1例4.0%と低値であるが、40歳代では18例中5例27.8%、50歳代23例中4例17.4%、60歳代10例中2例20.0%、70歳代12例中2例16.7%と40歳代以上で高くなっており、30歳代と40歳代の間では有意差が認められた。性別では、男性40例中8例20.0%、女性64例中15例10.9%で男性に高い傾向がみられたが、有意差は認められなかった。

表 2. 対照者の年令別、性別、回虫特異的IgE抗体陽性率 ():%

年 令	男	女	計
~29	0/3 (0.0)	1/13 (7.7)	1/16 (6.3)
30~39	1/12 (8.3)	0/13 (0.0)	1/25 (4.0)*
40~49	2/6 (33.3)	3/12(25.0)	5/18 (27.8)*
50~59	2/9 (22.2)	2/14(14.3)	4/23 (17.4)
60~69	2/6 (33.3)	0/4 (0.0)	2/10 (20.0)
70~	1/4 (25.0)	1/8 (12.5)	2/12 (16.7)
計	8/40(20.0)	7/64(10.9)	15/104(14.4)

*P<0.05

2. 肝内結石保有者の抗体陽性率

肝内結石保有者の特異的IgE抗体の陽性率は(表3)、全体では45例中24例53.3%である。年令別にみると、40歳代では1例のみであるため100%となったが、50歳以上では、50歳代11例中6例54.5%、60歳代13例中7例53.8%、70歳代20例中10例50.0%とほぼ同率であった。性別では、70歳代で男性11例中8例72.7%、女性9例中2例22.2%と男性の抗体陽性率が有意に高値で、全体でも男性28例中19例67.9%、女性17例中5例29.4%と男性の抗体陽性率が有意に高値であった。

表 3. 肝内結石保有者の年令別、性別、回虫特異的IgE抗体陽性率 ():%

年 令	男	女	計
~49	1/1 (100)	—	1/1 (100)
50~59	4/5 (80.0)	2/6 (33.3)	6/11(54.5)
60~69	6/11(54.5)	1/2 (50.0)	7/13(53.8)
70~	8/11(72.7)*	2/9 (22.2)*	10/20(50.0)
計	19/28(67.9)**	5/17(29.4)**	24/45(53.3)

**ともにP<0.05

3. 肝内結石保有者と対照者の比較

肝内結石保有者と対照で特異的IgE抗体の陽性率を比較した(表4)。なお、肝内結石保有者では1例を除く44例が50歳以上であったため、この年齢層で比較した。

50歳代では対照者が23例中4例17.4%であるのに対し肝内結石保有者では11例中6例54.5%と有意に高率であった。60歳代では対照者の20%に対し肝内

表 4. 肝内結石保有者と対照者の回虫特異的IgE抗体陽性率 ():%

年 令	対 照 者	肝内結石保有者
50~59	4/23(17.4)*	6/11(54.5)*
60~69	2/10(20.0)	7/13(53.8)
70~	2/12(16.7)**	10/20(50.0)**
計	8/45(17.8)***	23/44(52.3)***

ともにP<0.05, *P<0.01

結石保有者は53.8%と有意差はなかったものの高率であり、70歳代では16.7%に対し50.0%と有意差をもって高かった。全体では対照者の17.8%(45例中8例)に対し肝内結石保有者は52.3%(44例中23例)と有意に高率であった。

4. 肝内結石保有者の肝葉萎縮と抗体陽性率(表5)

肝内結石保有者の肝葉萎縮を認める症例では39例中21例53.8%の抗体陽性率であったが、肝葉萎縮を認めない症例でも6例中3例50.0%であり、有意差は認められなかった。

表 5. 肝内結石保有者の肝葉萎縮と回虫特異的IgE抗体陽性率 ():%

肝 葉 萎 縮	抗 体 陽 性 率
+	21/39(53.8)
-	3/6 (50.0)

N.S.

5. 肝内結石保有者の病型と抗体陽性率(表6)

肝内結石保有者の病型別に抗体陽性率をみると、I型で29例中15例51.7%、IE型で16例中9例56.3%で、病型で抗体の陽性率に有意差は認められなかった。また、結石の存在部位で比較すると、L型が26例中11例42.3%で、R型の10例中7例70.0%、RI型の

表 6. 肝内結石保有者の病型と回虫特異的IgE抗体陽性率 ():%

病型	L	R	LR	計
I	9/19(47.4)	4/6(66.7)	2/4(50.0)	15/29(51.4)
IE	2/7 (28.6)	3/4(75.0)	4/5(80.0)	9/16(56.3)
計	11/26(42.3)	7/10(70.0)	6/9(66.6)	24/45(53.3)

N.S.

9例中6例66.6%より低率であったが、統計学的に有意差は認められなかった。

6. 肝内結石保有者の生家の職業と抗体陽性率 (表7)

生家の職業のうち、漁業 (10例中6例60.0%)、農・漁業 (6例中5例83.3%)、農業 (14例中8例57.1%) では抗体陽性率に差は認められなかったが、農・漁業全体では30例中19例63.6%とその他の職業の7例中1例14.2%より明らかに高値であった。

表7. 肝内結石保有者の生家の職業と回虫特異的IgE抗体陽性率

職 業	抗体陽性率	():%
漁 業	6/10	(60.0)
農・漁 業	5/6	(83.3)
農 業	8/14	(57.1)
小 計	19/30	(63.6)*
そ の 他	1/7	(14.2)*

*P<0.05
N.S.

7. 肝内結石保有者の小中学時の病欠と抗体陽性率 (表8)

肝内結石保有者で小中学時に腹痛にてよく病欠していたとの既往歴を有する症例では抗体陽性率が22例中14例63.6%と既往歴を有しない症例の15例中6例40.0%より高率であったが有意差は認められなかった。

表8. 肝内結石保有者の小中学時の病欠と回虫特異的IgE抗体陽性率

小中学時の病欠がよくあった	抗体陽性率	():%
+	14/22	(63.6)
-	6/15	(40.0)

N.S.

考 察

これまで我々は、長崎県上五島地区が肝内結石の多発地区であることを報告し、肝内結石症の成因の解明すべく疫学調査をしてきた。

まず第1に、上五島町内の地区別頻度をみたとく北部地区に多い傾向があったので、食生活や水質検査などを行った。しかし地域に差がなく、中学生の検診で肝内結石症例を発見した¹⁾ことや兄妹の症例をみた³⁾ことから先天的な疾患も疑いHLAを測定した⁴⁾。その結果上五島地区は日本の他の地方とは異なるものの、上五島地区内では一般住民との間に差がなく、疾患特異性を見いだすことができなかった。また、結石の成分測定⁴⁾でも他の地区における結石の成分と同様なものであった。

しかし、ATLと肝内結石症の関係を検討する⁵⁾と、上五島地区の一般住民のATL抗体陽性者の発現率は高いが、肝内結石症では一般住民よりさらに高率であることが判明した。このことからATL感染と肝内結石症の関連が示唆されたため、同じくウイルス感染であるB型肝炎、C型肝炎との関連を検討した。肝内結石症ではB型肝炎との関連は認めず⁶⁾、C型肝炎との相関を認めた。またATLとHBウイルスの感染率に明らかな差異が認められた。しかし、ウイルスの分類では、ATLがDNAウイルス、HBウイルスがRNAウイルスに分類され、感染経路も母子感染では、HBウイルスが産道感染、ATLが母乳感染と大きく異なる⁷⁻⁹⁾。この結果からは肝内結石症患者においてHBウイルス感染よりATLウイルスの感染率が高かったことは、改めて食事との関係が示唆される。

我々はかつて、回虫の虫卵が胆石生成の核となった症例を経験している¹⁰⁾。昨年度、名古屋大学公衆衛生学教室で*Helicobacter Pylori*との関連に関する調査が行われたが、相関は認められなかった¹¹⁾。ただ、その際のアンケート調査で、「飲料水が井戸水であったこと」、「トイレが汲み取り式であったこと」が肝内結石症患者で有為に高率であることが判明した。さらに小中学時に生食品の摂取頻度が高い傾向が認められ、肝内結石症患者では生活環境の衛生状態や生食品などの摂取を通して、寄生虫や細菌などの感染機会が多かった可能性が示唆された¹⁰⁾。

寄生虫との関連については、すでに昭和61年の本

研究班の全国調査回にて指摘されている²⁾が、回虫をターゲットとした調査報告はみられない。そこで、今回、長崎県上五島地区の肝内結石症患者（肝内結石保有者）と検診を受診した結石非保有者（対照者）の血清中の回虫の抗体を測定し肝内結石症との関係について検討した。

回虫の診断は基本的には虫卵あるいは虫体の確認、同定によるが、過去の感染との関連をみるには、現在の糞便の検査では困難であり、免疫血清診断が用いられる¹²⁾。今回は、エスアールエル社に依頼して特異的IgE（シングルアレルゲン）をCAP法にて測定した。

その結果、対照者の回虫特異的IgE抗体価陽性率は、20代で6.3%、30代で4.0%と低かったが、40代以上では16.7~27.8%と高率で、特に30代と40代の間で有意差を認められた。一方、肝内結石保有者の回虫特異的IgE抗体価陽性率は52.3%と高率であり、50歳以上ではほぼ同率で、また女性に比べ男性で有意に陽性率が高いことが認められた。肝内結石保有者の年齢が1例を除いてすべてが50歳以上であったため、50~70歳で肝内結石保有者と対照者の回虫特異的IgE抗体価陽性率を比較すると、肝内結石保有者は52.3%で、対照者の17.8%より有意に高率であることが認められ、回虫感染と肝内結石症の関連が示唆された。

しかしながら、アンケート調査でみられた生家の職業では農・漁業者とそれ以外の職業で回虫特異的IgE抗体価陽性率に差が認められたが、肝内結石の病型や、結石存在部位さらには肝内結石のhigh riskである肝葉萎縮の有無とは関連がなく、今後さらに検討してゆく必要があると思われる。

結 語

回虫卵が成因と考えられた肝内結石症を経験していることや、肝内結石保有者の回虫特異的IgE抗体価陽性率が対照者に比し有意に高いことから、回虫感染と肝内結石症の関連が示唆された。

文 献

- 1) 大坪光次, 藤尾俊之, 白浜 敏, ほか: 肝内結石症多発地区である長崎県上五島地区における肝内結石症の疫学的研究. *日本消化器病学会雑誌* 86: 208-213, 1989.
- 2) 中山文夫, 一宮 仁, 広田祐一, ほか: 我が国における肝内結石症の疫学. 厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班昭和61年度報告書, p.11-44, 昭和62年3月.
- 3) 藤尾俊之, 大坪光次, 菅 和男ほか: 兄妹にみられた肝内結石症について. *胆と膵* 12(1): 77-81, 1991.
- 4) 古川正人, 古井純一郎, 八坂貴弘, ほか: 肝内結石症の時代変遷—五島列島における特殊性—. *胆と膵* 15(5): 409-413, 1994.
- 5) 古川正人, 大坪光次, 佐々木誠, ほか: 肝内結石症多発地区である長崎県上五島地区における肝内結石症とATL感染について. 厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班平成7年度報告書, p.30-33, 平成8年3月.
- 6) 古川正人, 大坪光次, 佐々木誠, ほか: 肝内結石症多発地区である長崎県上五島地区における各種ウイルス感染, 特にATL感染とHBウイルス感染について. 厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班平成8年度報告書, p.13-16, 平成9年3月.
- 7) 白木和夫: ウイルス肝炎の分類と臨床的特徴, 小児の肝炎ウイルス (五十嵐隆 編集企画), p.1-6, 金原出版, 1994.
- 8) 木下研一郎: レトロウイルスの特徴, ATL—病態・治療・予防—, p.83-86, 新興医学出版, 1992.
- 9) 木下研一郎: 母乳によるHTLV-Iの母子感染, ATL—病態・治療・予防—, p.93-94, 新興医学出版, 1992.
- 10) 古川正人, 山田隆平, 中田俊則, ほか: 回虫卵が成因と考えられた肝内結石症の1例. *胆道* 3(4): 484-488, 1989.
- 11) 榑原久孝, 豊嶋英明, 大坪光次, ほか: ヘリコバクター・ピロリ感染と肝内結石症. 厚生省特定疾患に関する疫学研究班, 平成10年度業績集, p.155-158, 1999, 5.
- 12) 丸山治彦, 名和行文: 食品由来寄生虫症. *検査と技術* 24(7): 192-196, 1996.