

めたが、結石は認めなかった。4年後の肝内結石症発症時のPTC像では、両葉の肝内胆管に陰影欠損を認め、両葉型肝内結石症と診断した。結石をB2・3・8と左肝管に認めたが、胆管空腸吻合部の狭窄を認めなかった。PTCS下に切石を施行した(図3)。

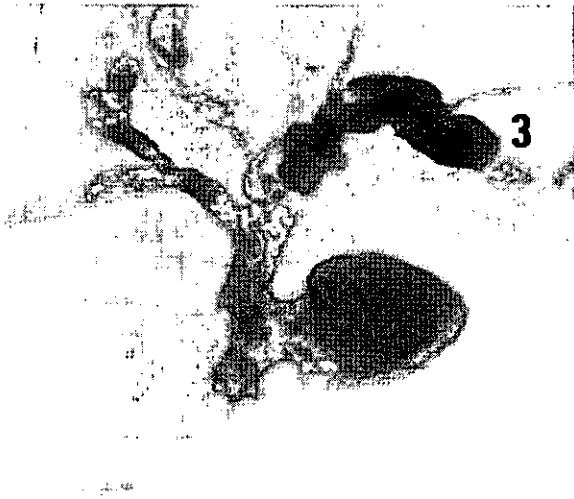


図3 PTC像：左外側後枝(B2)・左外側前枝(B3)に陰影欠損を認めるが、胆管空腸吻合部狭窄を認めない。



図4 PTC像：胆管及び左右肝管の拡張と、胆嚢底部の隆起性病変を認める。

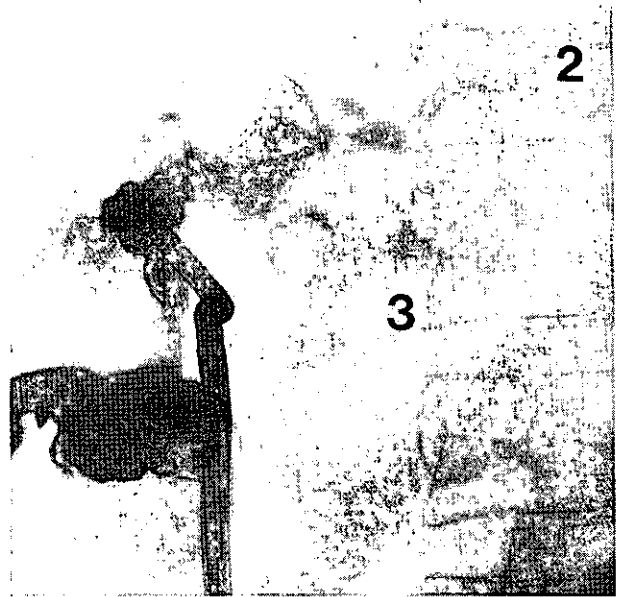


図5 胆管造影像：PTCSを用いた精密胆管造影像では、左葉外側区域の囊状の胆管拡張と陰影欠損(結石像)を認めた。またB3合流部は一見狭窄様となっていた。

症例6は、52歳の男性で、主訴は発熱・腹痛である。20歳時より時々腹痛があったものの、すぐに軽快するため放置していた。1984年、45歳時に胆嚢癌を合併した先天性胆道拡張症のため手術を受けた。

先天性胆道拡張症治療前のPTC像では、IV-a型の胆道拡張症と、胆嚢底部の隆起性病変を認めた(図4)。左肝管に囊状拡張・右肝管に紡錘状拡張を認めたが、結石は認めなかった。肝床切除・拡張胆管切除・胆管空腸吻合術を施行した。

7年後に肝内結石症発症を診断された(図5)。

肝内結石は左尾状葉枝(B11)及びB3に認めた。外側区域が萎縮していたため、肝切除を施行した。

本症例の術前胆管造影像では、左肝内胆管に囊状の胆管拡張と陰影欠損(結石像)を認めた。またB3合流部は一見狭窄様となっていた。しかし切除標本では、同部位に明らかな隔壁形成や狭窄を認めず、むしろ健常胆管より拡張していた(図6)。組織学的にも、一部胆管壁の繊維化とリンパ球を伴う炎症細胞浸潤を認めたが、隔壁形成や明らかな狭窄を疑わせる所見は認められなかった(図7)。



図6 切除標本:B3合流部には、明らかな狭窄は認めない。



図7 7B3合流部の組織:胆管壁の繊維化とリンパ球を伴う炎症細胞浸潤を認めた。隔壁形成や明らかな狭窄を疑わせる所見は認められなかった。

考 察

先天性胆道拡張症に肝内結石を合併する症例はまれではなく、拡張胆管切除・胆管空腸吻合術後に発症した症例も多い²⁾。その胆道拡張症の病型は多くはAlonso-Lej・戸谷分類のIV-a型である^{3,5)}。

一般にIV-a型先天性胆道拡張症の定義は、Alonso-Lej分類のI型のうち肝内胆管の嚢胞状拡張を伴うもの¹⁾とされているが、その基準は必ずしも明確ではなく、またI型であっても肝内胆管に二次的拡張を生じることがあるため混乱を生じている。このため現在では「肝門部胆管から上位の胆管拡張を伴う胆管嚢胞で、肝管合流部あるいは上位胆管に相対的狭窄のあるもの」とするのが一般的である^{5,6)}。

この型の先天性胆道拡張症に結石症発症が多い理由については、戸谷らは胆管空腸吻合部径が肝内胆管径に比べ相対的に狭窄となるためとしている³⁾。また神山らは肝内胆管の形態異常が原因としている⁴⁾。一方、安藤らはAlonso-Lej・戸谷IV-a型に限らず、小児の先天性胆道拡張症には肝門部胆管に膜様あるいは索状の構造物が存在することが原因としている^{2,5,7)}。

先天性胆道拡張症以外の疾患に対する胆管空腸吻合術後の肝内結石の多くは、縫合不全に起因する胆管空腸吻合部狭窄による⁸⁾。しかし本症治療後には、吻合部狭窄が存在しなくても結石が発症することから、肝内胆管の形態と、同部位の炎症の持続や胆汁うっ滞が結石形成に関与していると考えられている⁹⁾。自験例においては、肝門部胆管に膜様あるいは索状の構造物を認めた症例はなく、また胆管空腸吻合部あるいは肝内胆管の狭窄を認めなかった。そのため、結石形成の原因は胆管拡張部での胆汁うっ滞であると推察された。

先天性胆道拡張症根治術後の治療方針は原発性の肝内結石症と同様である。すなわち本症に多いピ石では、肝内結石の存在する肝区域が萎縮していれば、肝区域切除の適応とする。胆管空腸吻合部狭窄や胆管狭窄があれば、PTCSによる切石と経皮経肝的胆管バルーン拡張術を行う。狭窄が高度であるか、拡張術が不成功の場合には外科的治療を行う。すなわち、狭窄部位が肝内胆管であれば狭窄部胆管を含めた肝区域切除、肝外胆管であれば胆管形成・胆道再建術を行う¹⁰⁾。自験例では、7例中6例(85.7%)に胆道鏡下切石術を施行し、良好な成績を

得たが、有意な胆管狭窄に対し拡張を行った症例は認めなかった。

先天性胆道拡張症根治術後の肝内結石症に特徴的なことは、根治術施行時に見逃された結石の原因となる狭窄が遺残している場合があることである。このようなときは、十分な評価を行った後に、狭窄部の切除や胆管形成、拡張術などを行って結石形成の原因を除去する必要がある^{2,5,7,11,12)}。

結 語

1) 先天性胆道拡張症術後に結石形成を認めた症例は、イレウスや慢性便秘の既往を認め、腸管のうっ滞が上行感染をもたらし、結石形成の原因となった可能性が示唆された。2) Alonso-Lej・戸谷分類のIV-a型に多く、肝内胆管拡張部に結石が形成されたため、肝内胆管の形態(拡張)が肝内結石形成に関与していると考えられた。

文 献

- 1) Todani T, Watanabe Y, Naruse M, *et al.*: Congenital bile duct cyst: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* **134**: 263-269, 1977.
- 2) 安藤久實, 渡辺芳夫, 瀬尾孝彦, 他: 先天性胆道拡張症における胆管狭窄とその長期予後。 *肝胆膵* **38**: 231-236, 1999.

- 3) 戸谷拓二: 先天性胆道拡張症の遠隔成績から見た手術の問題点。 *小児外科* **27**: 245-247, 1995.
- 4) 神山隆道, 大井龍司: 先天性胆道拡張症術後の遠隔期合併症としての肝内結石症発症例。 *小児外科* **27**: 285-291, 1995.
- 5) 安藤久實, 金子健一郎, 渡辺芳夫, 他: 戸谷IV-a型小児先天性胆道拡張症の長期予後—特に術後肝内結石症の発生について—。 *胆と膵* **20**: 585-589, 1999.
- 6) 諸富嘉樹, 渡辺泰宏, 土岐 彰, 他: Todani分類 Type IV-aの定義と診断基準に関する考察。第21回日本膵胆管合流異常研究会抄録集, 132-133, 1998.
- 7) Ando H, Ito T, Kaneko K, *et al.*: Intrahepatic bile duct stenosis causing intrahepatic calculi formation following excision of a choledochal cyst. *J Am Coll Surg* **183**: 56-60, 1996.
- 8) 二村雄次, 山本英夫, 神谷順一, 他: 医原性胆道狭窄に起因する肝内結石症の検討。厚生省肝内結石症調査研究班昭和63年度調査報告書, 厚生省, 1988, p135-1142.
- 9) 吾妻 司, 羽生富士夫, 中村光司, 他: 肝内結石症と先天性胆道拡張症。 *胆と膵* **16**: 747-752, 1995.
- 10) 北川雄一, 神谷順一, 近藤 哲, 他: 肝内結石症におけるPTCS下切石術。 *消化器外科* **21**: 1473-1477, 1998.
- 11) 安藤久實, 伊藤喬廣, 平岩克正: 先天性胆道拡張症の上位胆管狭窄に対するバルーン胆管拡張術。 *腹部救急診療の進歩* **10**: 377-380, 1990.
- 12) 安藤久實, 金子健一郎, 伊藤不二男, 他: 拡張胆管切除後の胆道再建術の問題点: 先天性肝内胆管狭窄と肝内結石。 *小児外科* **30**: 392-396, 1998.

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

研究協力者 安藤 久實

共同研究者 金子健一郎

はじめに

先天性胆道拡張症（以下本症）は膵胆管合流異常と総胆管拡張を特徴とする先天奇形である^{1,2)}。従来、標準術式として嚢胞空腸吻合術が施行されていたが、術後に胆管癌や結石の発生が高率に生じることが明らかとなったため、近年では嚢胞切除・胆管消化管吻合術という膵液と胆汁の流出路を分ける分流手術が施行されるようになった。この分流手術は、胆管内に膵液が逆流することによる胆管壁の化学的変化を防ぐと共に、胆管癌の発生母地である胆

管を除去するという理想的な手術であると考えられた。ところが、分流手術後にも肝内結石や癌の発生など、相変わらず問題は解決されていないことが明らかになりつつある³⁾。特に、肝内結石は戸谷IV-A型⁴⁾（図1）に発生率が高いので、その原因について自験例の分析を行った。

対象と方法

1970年から2000年3月までに経験した本症自験例142例のうち、レ線学的に肝内胆管の形態を明らか

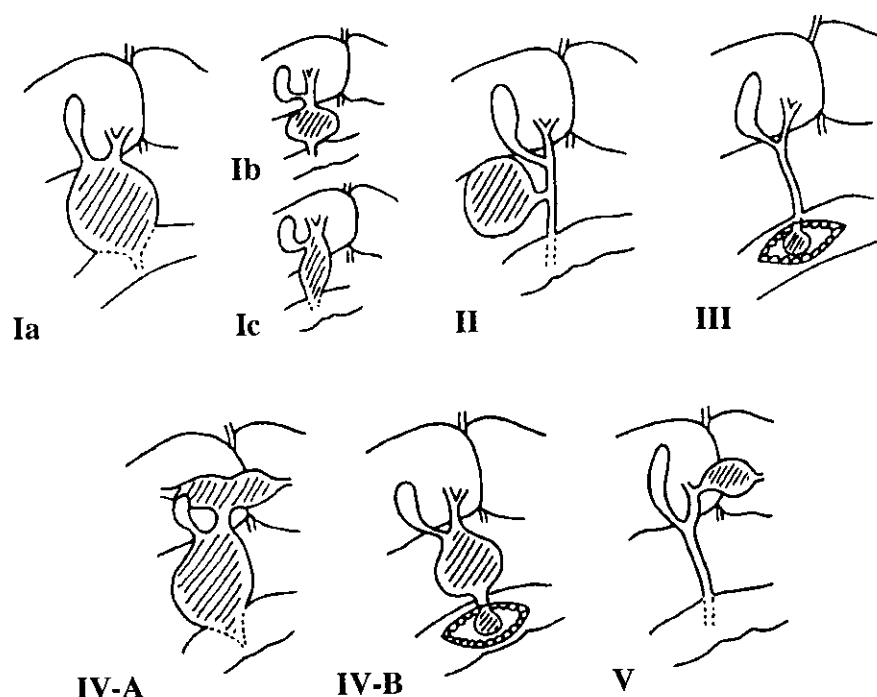


図1：先天性胆道拡張症における戸谷分類⁴⁾

にし得たのは112例である。戸谷IV-A型の定義を「肝門部胆管より上位の胆管拡張（肝内胆管の最大横径が10mm以上に拡張した場合）を伴う本症」とすると、戸谷IV-A型は36例（33.0%）であった。男女比は6:30、初回手術時の年齢は 5.5 ± 4.2 歳（3ヶ月～13歳）であり、これら36例を対象として肝内結石の発生率、発生部位、発生時期、手術時の肝内胆管所見、治療結果などについて検討した。

結 果

1. 肝内結石発生率、発生部位、ならびに発生時期

13例（36.1%）に肝内結石が生じ、結石存在部位は左肝管6例、左右肝管4例、右肝管2例、後区域枝1例であった。初回手術時に肝内結石が発見されたのは1例のみで、残る12例はいずれも根治術後に新たに結石が発生した。結石形成の原因となった根治術の内訳は嚢胞空腸吻合術が5例、分流手術が10例であった。なお、3例では嚢胞空腸吻合術後に結石形成がみられたために分流手術が行われたものの再度結石が生じた（図2）。手術から結石形成までの期間は嚢胞空腸吻合術では3年、10年、10年、13年、22年、分流手術では1年、1年、4年、5年、6年、9年、11年、12年、12年、13年であり、前回の手術から肝内結石が発見されるまでの期間は平均9年2ヵ月（1年8ヵ月～21年4ヵ月）であった。

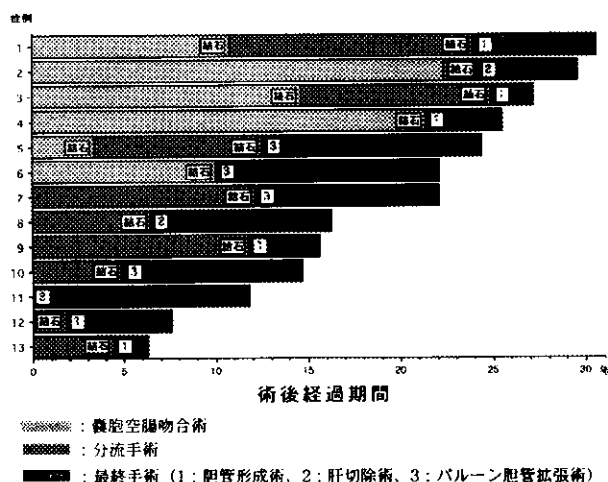


図2：戸谷IV-A型胆道拡張症術後肝内結石発生例の経過

2. 手術時の肝内胆管所見

術中における直視下観察により、結石の存在する胆管の下流側には全例において胆管起始部に膜様物、あるいは索状物が認められた。膜様物は胆管の起始部の全周、あるいは半周にわたり、1～2mmの厚さで認められた（膜様狭窄）（図3）。他方、索状物は胆管の前後壁の間に隔壁のように存在し、胆管腔を扁平にしていた（索状狭窄）（図4）。前者が10例、後者が2例で、1例では両方の狭窄が認められた。



図3：膜様狭窄（矢印）



図4：索状狭窄（矢印）

3. 肝内結石に対する処置

左右肝管起始部の狭窄に対する治療を肝内結石例に対する最終的治療とした。狭窄に対する治療法としては胆管形成術6例、バルーン胆管拡張術5例、肝切除術2例であった（図2）。これらの治療後平

均5年6ヵ月（1年～11年10ヵ月）を経過したが、現在のところ結石の再発はみられていない。

4. 狭窄部の組織学的所見

狭窄部を組織学的に検索できた3例について検討した結果、1層の円柱上皮からなる粘膜層と、コラーゲン線維、弾性線維、わずかな筋線維から構成される線維筋層から構成されていた。

5. 結石成分の分析ならびに胆汁中細菌培養

結石の成分分析を行った8例ではいずれもビリルビンカルシウムが主体であり、また、胆汁の細菌培養では*E.Coli*、*Klebsiella pneumoniae*その他の細菌が検出された。

考 察

本症における肝内結石の発生頻度は青木ら⁵⁾の報告では6.5%であるが、嚢胞切除後の肝内結石の発生頻度も2.7～10.7%であり⁶⁻¹⁰⁾、嚢胞切除後においてもその発生頻度は変わりがない。嚢胞切除後の肝内結石の発生原因について、Todaniら¹¹⁾は胆管と腸管との吻合部の狭窄が重要な因子であるとし、この予防として肝門部胆管を広く切開して吻合口を幅広くとることを薦めている。Ohiら⁷⁾は4例の術後肝内結石発生例の原因は吻合部狭窄が1例で、他の3例では肝内胆管と肝外胆管との比較的狭窄であったと報告している。Chijiwaら⁹⁾は肝内結石形成例に対して経皮経肝胆道鏡を施行したが、明かな胆管狭窄は無かったとしている。

自験例においては、15例（10.6%）の結石発生がみられたが、このうち戸谷IV-A型が13例と大部分（86.7%）を占めている。戸谷IV-A型が肝内結石を生じ易い原因として、Todaniら¹¹⁾は肝内胆管径に対して胆管消化管吻合部の径が相対的に狭窄となるため、肝内胆管への胆汁鬱滞を生じ易いからであるとしている。しかし、われわれは本症の肝内胆管には先天性の膜様、あるいは索状の狭窄が存在する例が多く、特に戸谷IV-A型では全例においてこの狭窄が存在するので、根治術時にこの狭窄部を除去しない

と肝内胆管に拡張がみられることと相まって、胆汁鬱滞と逆行性胆管炎に伴う結石形成が生じ易くなると考える。なお、肝内胆管に見られる膜様狭窄の報告は古くからあるが¹²⁻¹⁷⁾、いずれも本症との関連性について触れられたものではない。近年本邦において、本症に合併した膜様狭窄や索状狭窄の報告が増加しつつあるが、いずれも特殊例としての報告である¹⁸⁻²¹⁾。われわれはこのような狭窄は本症、特に戸谷IV-A型に高頻度に合併し、肝内結石発生原因の大きな因子となっているので、戸谷IV-A型を治療するに当たっては十分な注意が必要と考える。

結 語

分流手術後の戸谷IV-A型に肝内結石が高率に発生する原因について、結石を生じた自験13例の分析を行った結果、左右肝内胆管起始部に先天性の膜様、あるいは索状の狭窄が全例において存在した。根治術時にこの狭窄部を除去しなかったことが結石形成の原因であったと考える。

文 献

- 1) Yotuyanagi S: Contributions to the aetiology and pathogeny of idiopathic cystic dilatation of the common bile-duct with report of three cases; A new aetiological theory based on supposed unequal epithelial proliferation at the stage of the physiological epithelial occlusion of the primitive choledochus. *Gann* 30: 601-652, 1936.
- 2) The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM): Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. *J Hep Bil Pancre Surg* 1: 219-221, 1994.
- 3) Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al.: Reoperation for congenital choledochal cyst. *Ann Surg* 207: 142-147, 1988.
- 4) Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al.: Congenital bile duct cysts; classification, operative procedure, and review of 37 cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 134: 263-269, 1977.

- 5) 青木春男：膵管胆道合流異常症例における胆道癌に関するアンケート調査報告，第8回日本膵管胆道合流異常研究会，名古屋、1985.
- 6) Todani T, Watanabe Y, Toki A, *et al.*: Reoperation for congenital choledochal cyst. *Ann Surg* **207**: 142-147, 1988.
- 7) Ohi R, Yaoita S, Kamiyama T, *et al.*: Surgical treatment of congenital dilatation of the bile duct with special reference to late complications after total excisional operation. *J Pediatr Surg* **25**: 613-617, 1990.
- 8) Hata Y, Sasaki F, Takahashi H, *et al.*: Surgical treatment of congenital biliary dilatation associated with pancreaticobiliary maljunction. *Surg Gynecol Obstet* **176**: 581-587, 1993.
- 9) Chijiwa K, Tanaka M: Late complication after excisional operation in patients with choledochal cyst. *J Am Coll Surg* **179**: 139-144, 1994.
- 10) Lipset PA, Pitt HA, Colombani PM, *et al.*: Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg* **220**: 644-652, 1994.
- 11) Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, *et al.*: Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. *J Pediatr Surg* **30**: 478-481, 1995.
- 12) Carter RF, Collins HL: Anomalies of the bile ducts. Report of two cases with operations and autopsies. *Am J Dis Child* **58**: 150-161, 1936.
- 13) Glenn F, Moody FG: Intrahepatic calculi. *Ann Surg* **153**: 711-724, 1961.
- 14) Cornet J, Petrucci JM, Morin G: Lithiase biliaire intrahepatique avec diaphragme congenital de l'hepatocholedoque. *J Chir* **19**: 269-272, 1966.
- 15) Melhem RE, Nahra K: Congenital diaphragm of the common hepatic duct. *Br J Radiol* **39**: 392-394, 1966.
- 16) Fisher MM, Chen S, Dekker A: Congenital diaphragm of the hepatic duct. *Gastroenterology* **54**: 605-610, 1968.
- 17) Furukawa H, Hara T, Taniguchi, T: A case of septum formation of the common hepatic duct combined with an anomalous hepatic duct of the caudate lobe. *Gastroenterol Jpn* **27**: 102-107, 1992.
- 18) 富川一郎，松井公生，水本龍二，他：左肝内索状隔壁を伴った先天性肝内・外胆管拡張症の1手術例。 *日小外会誌* **16**: 1129-1132, 1980.
- 19) 今田 朗，高士ひとみ，松永勇人，他：PTCSにて血管性索状物を認めた戸谷Ⅳa型先天性胆道拡張症の1例。 *Gastroenterological Endos* **33**: 2633-2640, 1991.
- 20) 原 均，岡島邦雄，磯崎博司，他：肝外胆管膜様狭窄症の1例と本邦報告例の検討。 *日臨外医会誌* **54**: 2353-2359, 1993.
- 21) 一瀬雅典，菊池俊之，原田 昇，他：胆管内索状架橋構造を認めた先天性胆道拡張症術後肝内結石症の1例。 *胆道* **8**: 63-68, 1994.

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1外科

研究協力者 二村 雄次

共同研究者 山田 達治、神谷 順一、

北川 雄一

はじめに

肝内結石症の特徴として、すべてが進行性ではなく、治療により軽快したり治癒する症例も多く、各症例の重症度は診療にあたったその時点で判定されるべきであるとして、厚生省消化器系疾患調査研究班肝内結石症分科会で平成10年に肝内結石症重症度基準（案）を作成した（表1）。重症度は無症状のGrade 1から最も重症のGrade 4までの4段階に分けられ、それぞれの臨床所見が設けられた。今回この重症度基準（案）を教室における臨床経過が明らかであった肝内結石症例に当てはめて検討した。

表1 肝内結石症重症度基準（案）

重症度	臨床所見
Grade 1	無症状
2	腹痛発作を認める
3	小項目を一つ以上満たす
4	大項目を一つ以上満たす

臨床所見	
小項目	<ul style="list-style-type: none"> 胆道系治療の既往（胆嚢摘出術は除く） 胆管炎 一過性の黄疸
大項目	<ul style="list-style-type: none"> 1週間以上持続する黄疸 敗血症 肝内胆管癌

対象

1979年から1999年の21年間に教室で経験した肝内結石症は134例である。このうち臨床経過を詳細に検討できた36例を対象とした。平均年齢は53.2歳、性別は男性15例・女性21例である。結石の種類はビリルビンカルシウム石（ピ石）27例・コレステロール石（コ石）9例、胆道系治療の既往あり15例・なし21例である。

平均観察期間は、 7.9 ± 5.3 年、最長観察期間は20年である。

結果

教室への初診時重症度は、Grade 1：2例、Grade 2：10例、Grade 3：18例、Grade 4：6例であった。結石の種類はコ石/ピ石がGrade 1：2/0、2：6/4、3：1/17、4：0/6とコ石はピ石よりもGradeの低い症例に多くみられた。教室で行った初回治療は、手術が19例、内視鏡的治療が12例になされ、無治療例は5例であった（表2）。

全症例36例を重症度基準（案）に基づき、その臨床経過を治療開始時から10年後まで検討すると（表3）、Grade 1/2/3/4の分布は1年後：4/1/25/6、3年後：4/0/24/1、5年後：4/0/19/4、10年後：0/0/11/1となり、Grade 3が増加し、Grade 1、2は減少していった。この要因は胆道系

表2 教室における初診時重症度と初回治療

	手術	内視鏡	無治療
Grade 1	0	0	2(2)
2	4(2)	3(3)	3(1)
3	13(1)	5	0
4	2	4	0
合計	19例	12例	5例

():コ石症例

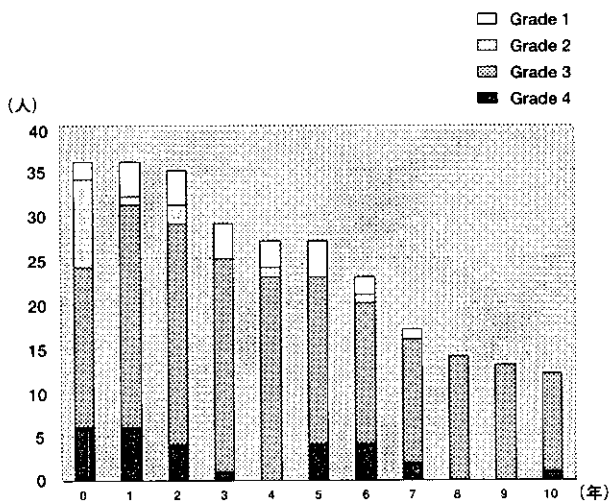


表3 全症例の経過1

治療により重症度がGrade 3に固定されてしまい、治療後の経過が良好な症例でもGrade 3以上になるためであった。

そこで、問題となる胆道系治療の既往という小項目を削除して重症度を検討すると（表4）、Grade 1/2/3/4の分布は1年後：21/3/6/6、3年後：21/1/6/1、5年後：17/2/4/4、10年後：8/1

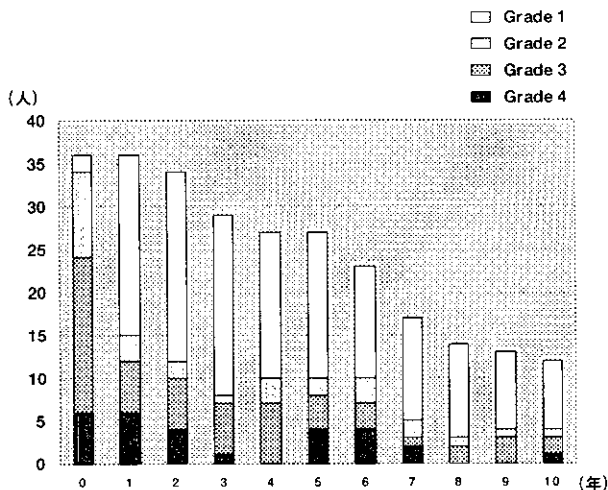


表4 全症例の経過2

/2/1と、治療後の症状を反映するようになった。すなわち、治療後の症状改善を反映して、過半数の症例が治療後Grade 1となった。

次に無治療例と死亡例について検討を加えた。

無治療例5例の臨床経過をみると、Grade 1ないしGrade 2を推移していた。

肝内結石に関係した死亡症例13例につき検討を加えた（表5）。結石の種類は全例ピ石であり、肝内胆管癌により死亡したものが8例、肝不全・胆管炎により死亡したものが5例であった。肝内胆管癌の診断時期は、同時性が5例で経過中に見つかったものは3例であった。肝内胆管癌の切除は5例になされ、非切除は3例であった。肝不全・胆管炎による死亡症例は、治療前から胆汁性肝硬変やPD手術の既往などがあり、根治手術は困難であり全例内視鏡治療が施行された。

表5 肝内結石症に関係した死亡症例の検討

I. 胆管癌による死亡例（8例）

診断時期：同時性5例、経過中3例

結石の治療：PTCSのみ3例、肝切除1例、PTCS+肝切除4例

胆管癌の治療：切除5例、非切除3例

II. 肝不全・胆管炎による死亡例（5例）

死亡原因：肝不全4例、胆管癌1例

治療前の問題点：肝硬変4例、PD術後1例

治療：PTCS 4例、T-POC 1例

全例ピ石

肝内結石に関係した死亡症例13例の臨床経過を、胆道系治療の既往の項目を除いた重症度基準（案）に基づき示す（表6）。全例死亡前に重症度はGrade 4となり、また経過中はGrade 3ないし4を推移することが多かった。

最後に治療例31例の臨床経過を、胆道系治療の既往の項目を除いた重症度基準（案）に基づき示す（表7）。大多数の症例が治療により改善し無症状（Grade 1）となっている。肝内結石に関係した死亡例13例を除いた18例では、12例が治療後Grade 1となり、6例では治療後も症状があり、2例が腹痛すなわちGrade 2、4例が発熱を伴う胆管炎症状すな

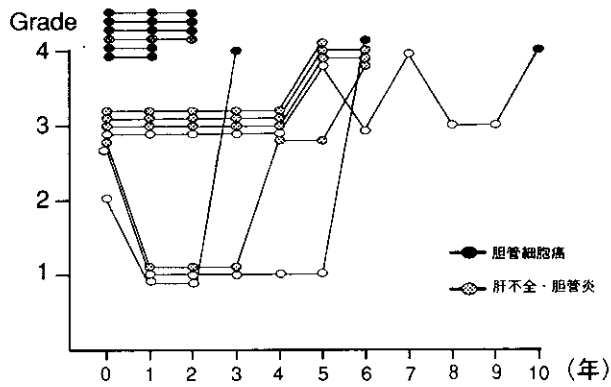


表 6 死亡症例の経過

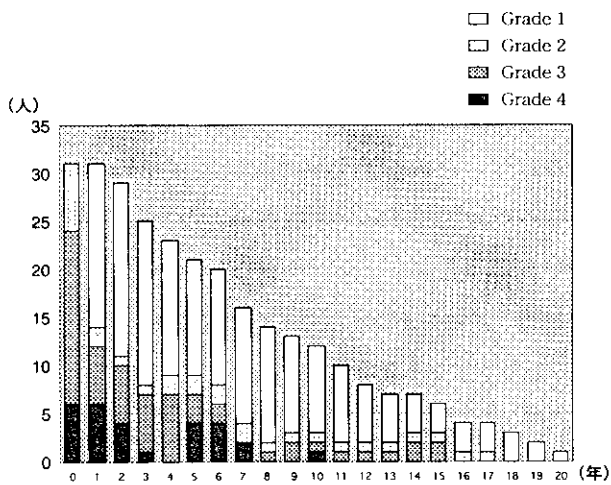


表 7 治療例の経過

わちGrade 3で経過していた。なおこれらの症例の中には、全期間を通じてGrade 4に達したものはなかった。

ま と め

今回肝内結石症基準（案）に基づき、教室で経験した肝内結石症例のうち、臨床経過が明らかであった36例に対して検討を加えた。治療例31例では、治療後は症状が軽快してもGradeが3に固定された。これには胆道系治療の既往という小項目が要因となっており、この小項目を削除して検討すると、Gradeは治療後の重症度を反映するようになった。

今後は、この基準（第2案）（表8）を多数例に適用し、その定義を検討していきたい。

表 8 肝内結石症重症度基準（第2案）

重症度	臨床所見
Grade 1	無症状
2	腹痛発作
3	胆管炎 一過性の黄疸
4	1週間以上持続する黄疸 敗血症 肝内胆管癌

ただし、Grade 3、4は一つ以上満たせばよい

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
班会議プログラム

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

肝内結石症 平成11年度第1回班会議プログラム

日 時：平成11年10月4日（月）13：00～17：30
場 所：名古屋大学病院内 新東病棟8階 大会議室

1. 分科会長あいさつ：二村 雄次 (13：00)

2. 研究発表（発表時間 各7分、討論時間 8分）

A. 疫 学 (13：10～13：40) 座長 佐々木睦男

1) 肝内結石症に関わる疫学研究の方法論

九州大学健康科学センター 馬場園 明

2) 上五島地区における肝内結石症の推移と最近の傾向

国立長崎中央病院外科 八坂 貴宏、古川 正人、佐々木 誠
長崎県難島医療圏組合上五島病院外科 中道 親昭、高谷 義博
長崎県難島医療圏組合上五島病院内科 白浜 敏

B. 生成機序 (13：40～14：25) 座長 瀬戸口敏明

3) 菌体成分刺激による胆管系ムチンプロファイルの変動

—マウス培養胆管細胞を用いた*in vitro*での検討—

金沢大学医学部第二病理 中沼 安二、原田 憲一、全 陽
片柳 和義

4) 肝内結石症の病変部結石側肝臓で特異的に発現する遺伝子のdifferential display法を用いた解析

愛媛大学医学部第一外科 本田 和男、大谷 広美、小林 展章

5) 肝内結石症における肝内ならびに胆管側膜輸送蛋白の発現異常と異常肝胆汁生成

筑波大学臨床医学系消化器内科 正田 純一、加納 雅仁、松崎 靖司
田中 直見
名古屋大学医学部第一外科 小田 高司、神谷 順一、二村 雄次
東京大学薬学部 鈴木 洋史、杉山 雄一

*** コーヒーブレイク (15分) ***

C. 生成機序 (14:40~15:25) 座長 田中 直見

6) ウサギにおけるcholesterol 7 α -hydroxylaseおよびHMG-CoA reductaseの各種胆汁酸投与に対する影響について

宮崎医科大学第一外科 瀬戸口敏明、甲斐 真弘

7) 肝内コレステロール胆石の生成の実験的検討

杏林大学医学部第一外科 杉山 政則、森 俊幸、下位 洋史

8) 肝内結石症におけるヒアルロン酸の動向

弘前大学医学部第二外科 吉原 秀一、杉谷 秀樹、石戸圭之輔
佐々木睦男

D. 発癌、胆道拡張症 (15:25~16:10) 座長 中沼 安二

9) 肝内結石症と肝内胆管癌における中心体過剰複製の検討

九州大学大学院医学系研究科臨床・腫瘍外科 水元 一博、千々岩一男、清水 周次
横畑 和紀、森崎 隆、田中 雅夫

10) 先天性胆道拡張症における肝内結石の成因と対策

名古屋大学医学部小児外科 安藤 久寛

11) 先天性胆道拡張症に対する胆管切除・胆管空腸吻合術に発症した肝内結石症の検討

名古屋大学医学部第一外科 北川 雄一、二村 雄次、神谷 順一

4. 分科会長あいさつ (16:10~16:30)

5. 班研究の進め方に関する打合せ会 (16:30~17:30)

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

肝内結石症 平成11年度第2回班会議プログラム

日 時：平成12年3月3日（月）12：45～17：30

場 所：名古屋大学病院内 鶴友会館2階 大会議室

1. 分科会長あいさつ：二村 雄次 (12：45)

2. 研究発表（発表時間 各7分、討論時間 8分）

A. 疫 学 (12：55～13：25) 座長 安藤 久實

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

名古屋大学予防医学 林 櫻松、玉腰 暁子、大野 良之

京都大学保健管理センター 川村 孝

名古屋大学医学部第一外科 神谷 順一、北川 雄一、二村 雄次

名古屋大学公衆衛生学 豊嶋 英明

2) 上五島地区における肝内結石症と回虫感染について

国立長崎中央病院外科 八坂 貴宏、古川 正人、佐々木 誠

長崎県離島医療圏組合上五島病院外科 中道 親昭、高谷 義博

長崎県離島医療圏組合上五島病院内科 白浜 敏

B. 生成機序 (13：25～14：10) 座長 瀬戸口敏明

3) 菌体成分刺激による肝内胆管上皮でのムチン産生能の変化

金沢大学医学部第二病理 中沼 安二、全 陽、片柳 和義

原田 憲一

4) 肝内結石症実験モデルの検討

弘前大学医学部第二外科 吉原 秀一、奈良 昌樹、一戸 和成

石戸圭之輔、佐々木陸男

5) 肝内コレステロール胆石の生成の実験的検討

杏林大学第一外科 杉山 政則、森 俊幸、下位 洋史

跡見 裕

*** コーヒーブレイク (15分) ***

C. 生成機序 (14:25~15:10) 座長 田中 雅夫

- 6) 肝内結石症における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 甲斐 真弘, 山田 学, 永友 淳司
前田 資雄, 東 秀史, 瀬戸口敏明
- 7) 肝内結石症の病変部結石側肝臓で特異的に発現する遺伝子の differential display法を用いた解析
愛媛大学医学部第一外科 本田 和男, 大谷 広美, 小林 展章
- 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, 加納 雅仁, 松崎 靖司
田中 直見
名古屋大学医学部第一外科 小田 高司, 神谷 順一, 二村 雄次
東京大学薬学部 鈴木 洋史, 杉山 雄一
新潟薬科大学 宮崎 浩

D. 発癌、胆道拡張症 (15:10~16:10) 座長 中沼 安二

- 9) 肝内結石症における非腫瘍性胆管上皮の細胞形質
新潟大学第一病理 江畑 智希, 味岡 洋一, 渡辺 英伸
- 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 水元 一博, 千々岩一男, 清水 周次
横畑 和紀, 森崎 隆, 田中 雅夫
- 11) 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について
名古屋大学医学部小児外科 安藤 久實, 金子健一郎
- 12) 肝内結石症の臨床経過の検討 —重症度基準(案)改訂の提案—
名古屋大学医学部第一外科 山田 達治, 二村 雄次, 神谷 順一
北川 雄一

3. 分科会長あいさつ (16:10~16:30)

4. 班研究の進め方に関する打合せ会 (16:30~17:30)

5. 評価小委員会 (16:30~17:30)

平成11年度第2回班会議発表演題抄録

A-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

1999年に肝内結石症の全国受療患者数の推計を目的とした第一次調査と、それに引き続いて臨床疫学特性の把握を目的とした第二次調査を実施した。調査対象者は、1998年1月1日から12月31日までに受療した患者であった。その結果、患者数(95%信頼区間)は5,900(4,200~7,600)と推定された。第二次調査で回答のあった患者は486例であったが、不適格の13例を除いた473例を分析対象とした。男女比は0.86であった。年齢分布は、50歳未満が12%、50歳台が26%、60歳台が29%、70歳台が29%、80歳台が7%であった。家庭歴があった者は2%であった。通院状況では、主に入院が12%、主に通院が53%、入院と通院が27%であった。結石の種類はビリルビン石灰石が49%、コレステロール石が6%、その他が2%、不明が44%であった。結石存在部位は肝内のみが59%、肝内と肝外が41%、結石存在葉は左葉が59%、右葉が58%、尾状葉が5%であった。現在の状況は、治癒が37%、改善が23%、不変が33%、悪化が2%、死亡が5%であった。

A-2) 上五島地区における肝内結石症と回虫感染について

国立長崎中央病院外科 八坂 貴宏

【目的】肝内結石症はこれまでに寄生虫や細菌感染の関与などが指摘されており、我々も回虫の虫卵が胆石生成の核となった症例の報告をしている。そこで、今回、回虫感染と肝内結石症の関連について検討した。

【対象と方法】長崎県上五島地区において、上五島病院で診断・治療された肝内結石症患者44名(男

性28名、女性16名)と検診を受診した結石非保有者(対照者)70名(男性22名、女性48名)を対象に、血清回虫特異的IgE抗体価を測定した。特異的IgE抗体価(UA/ml)は、0.34以下(クラス0)を陰性、0.35~0.69(クラス1)を擬陽性、0.70以上(クラス2~6)を陽性とした。

【結果】対照者の抗体価陽性率の年齢別推移は、20代8%(1/13)、30代0%(0/20)、40代20%(3/15)、50代20%(2/10)、60代40%(2/5)、70以上29%(2/7)で、高齢者で陽性率が高かった。肝内結石症患者が全例40歳以上であったため、対照者も40歳以上で比較したところ、特異的IgE抗体保有の判定は、肝内結石症患者44名の中、陽性22名(50%)、擬陽性4名、陰性18名で、対照者37名の中、陽性8名(22%)、擬陽性2名、陰性27名であった。

【結語】回虫の特異的IgE抗体の測定では、肝内結石症患者で陽性率が有意に高く、回虫感染の関与が示唆された。

B-3) 菌体成分刺激による肝内胆管上皮でのムチン産生能の変化

金沢大学第二病理 中沼 安二

肝内結石症での結石形成過程に、細菌感染および胆管上皮でのムチンプロファイルの変化が重要と考えられている。今回、我々は各種菌体成分及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検討した。マウス胆管培養細胞を、セミ・コンフルエントまで培養した後、培地内に各種菌体成分(LPS、LTA)および、胆汁酸を添加した。

免疫組織学的検討：経時的にパラフィン包埋切片を作製し、各種ムチンコア蛋白(MUC1、3、5AC)の発現を検討した。いずれの刺激群、非刺激群とも

にMUC1、3を発現していたが、MUC5ACの発現は見られなかった。

分子生物学的検討：経時的に細胞を回収、トータルRNAを抽出し、各種ムチンコア蛋白（MUC1、2、3、5AC）、粘液産生関連サイトカイン（TNF- α ）mRNAの発現をRT-PCR法で検討した。菌体成分刺激群ではMUC2、3、5AC mRNAの発現は経時的に亢進した。LPS刺激群ではTNF- α mRNAの発現も亢進した。一方、胆汁酸刺激群ではMUC1、2、3、5AC、TNF- α mRNAいずれの発現も亢進した。

以上から、菌体成分刺激により肝内結石症で見られるムチンプロファイルの変化と類似した変化が胆管上皮に確認され、細菌感染が結石形成に関与している可能性が示唆された。また胆汁酸刺激により結石の大型化に適した環境が形成されている可能性も示唆された。

B-4) 肝内結石症実験モデルの検討

弘前大学第二外科 吉原 秀一

【はじめに】肝内結石症は難治性の疾患で治療も内視鏡的碎石術から肝切除術まで多岐にわたる。しかし近年、本症の発生頻度は低下してきているが、既治療症例の中には肝内結石の再発のみならず胆管癌の発生も高頻度に見られ新たな問題となってきている。そこでわれわれは雑種成犬を用い肝内結石症の発生と、その組織的背景である増殖性胆管炎を発現する実験モデルを作成し今後の治療法開発の指標にしたい。

【方 法】肝内胆汁うっ滞を作るために雑種成犬（8から10kg）の左外側葉に分枝する胆管にシリコンチューブを問置した。12ヶ月後に門脈内にE.coliを注入、この操作を週に一回行い全期間18ヶ月で犠牲死させ肝内結石の有無と結石生成部位の組織学的検索を行った。また同時に肝胆汁を採取し生化学的分析を行った。

【結 果】7頭中4頭に肝内結石の形成が確認された。組織学的検索では肝内結石症に特徴的な増殖

性胆管炎の所見が見られた。胆汁の生化学的分析では末端に硫酸基とシアル酸基を持つムチン型糖タンパク質の増加が特徴的であった。

【考 察】以上の結果から肝内結石症の成因には肝内胆汁うっ滞が重要な役割を担っていることが明らかとなった。また、胆汁中のムチン型糖タンパク質の増加は肝内結石症の病態進行を解明する上で大きな指標となると考えられた。本実験モデルは肝内結石症の治療法開発に有用と考えている。

B-5) 肝内コレステロール胆石の生成の実験的検討

杏林大学第一外科 杉山 政則

近年、肝内コレステロール胆石症が多くみられるようになったが、その成因は十分に解明されていない。本研究では、高コレステロール食飼育プレリードッグの片葉肝管結紮による肝内結石実験モデルを用い、脂質代謝の面から肝内コレステロール胆石の生成の機序を検討した。

プレリードッグをA群（普通飼料+左肝管結紮）、B群（高コレステロール食+左肝管結紮）、C群（高コレステロール食3週先行+左肝管結紮）に分け、2週後に犠牲解剖した。A群、B群には肝内結石や胆管上皮の変化はみられなかった。C群の2/6で左葉胆管にコレステロール胆石が発生し、同部の胆管上皮の高円柱化を認めた。C群では血中LDLコレステロールは増加し、肝ミクロソーム中HMG-CoA reductase酵素活性は低下した。同活性は肝管結紮葉では非結紮葉と比べ高値であった。cholesterol 7 α -hydroxylase活性は一定の傾向を示さなかった。

本モデルでの肝内結石発生の機序はlithogenic bileの生成と胆管上皮高円柱化による粘液産生によるものと考えられた。またHMG-CoA reductase活性低下は肝LDLレセプターを介するnegative feedbackにより生じ、結紮葉でのこの機構の障害もlithogenic bileおよび胆石の生成に関与していると考えられた。

C-6) 肝内結石症における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 甲斐 真弘

胆嚢胆石症の成因についてコレステロールの合成と異化の律速酵素であるHMG-CoA reductaseとcholesterol 7 α -hydroxylaseの調節異常が指摘されている。最近、肝内結石症においてもこれらの酵素の調節異常が結石生成の原因の一つとして報告されている。今回、肝外側区域に限局した肝内結石症において、手術時に結石葉から3カ所、非結石葉から1カ所組織を採取して、両酵素のmRNAレベルを中心に検討した。組織採取部位は、結石葉では萎縮および線維化が著明な部位とこれらの変化が少ない部位から、非結石葉では右葉から組織を採取した。

症例は長崎県下五島地区出身の66歳女性である。12歳の時に宮崎市に転居し、以来宮崎市で生活している。強い心窩部痛があり、腹部CT検査および超音波検査で肝左葉外側区域胆管枝に多数の結石像を認めた。肝左葉外側区域切除術を行ったところ、外側前枝に4から7mmの結石を多数認めた。結石は表面が黒色であり、赤外線分析の結果ビリルビンカルシウムが主成分であった。病理組織学的検査で胆管細胞癌の合併は認めなかった。

両酵素のmRNAレベルは、結石葉においても採取部位で違いがみられたことから、萎縮や線維化の進行程度による影響が大きい可能性がある。肝内結石症例と非肝内結石症例との比較では、はっきりした傾向は得られなかった。

C-7) 肝内結石症の病変部結石側肝臓で特異的に発現する遺伝子の differential display法を用いた解析

愛媛大学医学部第一外科 本田 和男

肝内結石症では肝臓の片側のみに結石を生ずる症例が多く、過去の研究班でも結石側と非結石側の胆

汁成分の比較などが検討されてきた。本研究では結石側の肝臓と非結石側の肝臓での分子生物学的差異をあきらかにするため、differential display法を用いてmRNAの発現の差異を検出し、その遺伝子をシーケンシングして同定し結石側での異常を解明することを目的とする。班員の各施設における肝内結石症の手術標本のうち結石部位と正常部位の肝組織と胆管を凍結採取し、mRNAを抽出してFluorescence Differential Display Kit (Takara)を用いて、PCRを行いFluorImagerを用いて結石側に特異的に発現している遺伝子をスクリーニングし、複数の症例で共通して強い発現が認められる遺伝子について、クローニングしてシーケンシングを行い遺伝子を同定している。非結石側の肝臓でより多く発現していた遺伝子はシーケンスの結果CRPであった。結石側でより強く発現していた遺伝子はguanylate-binding proteinであった。

C-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

肝内結石症は日本を含む東南アジアに多発する難治性疾患である。肝内結石症における異常胆汁の生成には肝コ・胆汁酸合成の異常に加えて脂質分子の肝内輸送および胆汁分泌過程における異常が存在する可能性が示唆される。異常胆汁の生成機序を明らかにする目的で、肝内結石症の疾病肝における肝内、血管側膜および胆管側膜輸送蛋白の発現異常の解析をおこない、胆汁脂質組成と対比することよりそれら発現異常の意義について検討をおこなった。

肝内結石症では、リン脂質輸送担体のMDR3はその結石および非結石部位においてmRNA発現量が対照に比べて有意に低下しており、一方抱合型ビリルビン、硫酸あるいはグルクロン酸抱合型胆汁酸の輸送担体のMRP2、抱合型コール酸輸送担体のBSEP

は発現が保持されていた。疾病肝の免疫染色では、MRP2およびBSEPの局在が胆管側膜より細胞質へと一部変化しており、また胆管側膜におけるMDR3の発現がまだら状に欠如しており、輸送機能の障害が示唆された。一方肝内胆管上皮ではその血管側膜におけるMRP3の発現増加および管腔側におけるiBATの発現が認められた。リン脂質の肝内輸送にかかわるPCTPは、その結石および非結石部位においてmRNA発現量が対照および胆嚢結石症に比べて有意に低下しており、蛋白発現量も低下していた。

肝内結石症ではリン脂質、ビリルビンおよび胆汁酸の胆汁排泄機能は低下していると推測された。また胆管上皮におけるMRP3およびiBATの発現は胆汁うっ滞における胆汁酸の胆肝短絡に重要な役割を演じている可能性が示唆された。

D-9) 肝内結石症における非腫瘍性胆管上皮の細胞形質

新潟大学第一病理 江畑 智希

教室では消化器癌の細胞形質を検討し、その臨床病理学的性格の差異を明らかにしてきた。さらに、膵癌・乳頭部癌ではK-ras変異の頻度が細胞形質により異なることを示し、腫瘍の発生を考える上でも細胞形質は重要であると考えている。また、潰瘍性大腸炎では非腫瘍性上皮にもp53遺伝子異常が認められ、繰り返す炎症刺激が遺伝子異常をひき起こす可能性を示した。

以上をふまえ、肝内結石症および肝内結石に合併した肝内胆管癌における細胞形質、K-rasを検討することは、肝内胆管癌の発生・生物学的特性を考える上で重要であると考えられる。今回は肝内結石症の非腫瘍性胆管上皮の細胞形質を検討し報告する。

D-10) 肝内結石症と肝内胆管癌における中心体過剰複製

九州大学大学院医学系研究科臨床・腫瘍外科

水元 一博

中心体機能の異常（過剰複製）に伴って起こる染色体の分離異常や遺伝子不安定性がいくつかの組織の発癌過程に共通して見られることが報告されている。今回、我々は肝内結石症と胆管癌における中心体異常について検討した。外科的に切除した肝内結石症16例と肝内胆管癌19例を対象とした。肝内胆管癌のうち、肝内結石症の合併した症例が11例、肝内結石を伴わない症例が8例であった。中心体は、 γ -tubulinとpericentrinの抗体を用いて蛍光免疫染色法により観察した。肝内結石症では、1例（6%）で、肝内胆管癌では、11例（58%）で明らかな中心体過剰複製がみられた。肝内胆管癌のうち、肝内結石合併例では6例（55%）、肝内結石非合併例では5例（63%）が陽性で、肝内結石合併の有無による中心体過剰複製発生率に相違はみられなかった。胆管癌の進行度別に検討すると、早期例（Stage I、II）では5例中1例（20%）に陽性、進行例（Stage III、IV）では14例中10例（71%）が陽性であり、進行例での高い陽性率が認められた。以上の結果から、肝内結石症胆管上皮において中心体は過剰に複製されている症例があり、中心体機能異常にもなって遺伝子不安定性を誘導され、更なる遺伝子異常の蓄積の結果、胆管癌発生へ進展する可能性が示唆された。また、胆管癌発生後は、早期例から進行例への進展過程において、中心体過剰機能異常は重要な役割を担っていると考えられた。

D-11) 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について

名古屋大学小児外科 安藤 久實

戸谷Ⅳa型先天性胆道拡張症（以下本症）の定義を「肝門部胆管から上位の胆管拡張（小児例では肝内胆管の最大横径が10mm以上に拡張した場合）を伴い、肝管合流部あるいは上部胆管に相対的狭窄のあるもの」とすると、本症自験例は胆管造影で肝内胆管の形態を明らかにした120例中40例（33%）である。このうち初回手術後10年以上を経過した31例を対象とし、その長期予後について検討した。初回手術時の年齢は 5.0 ± 3.7 歳（3ヶ月～13歳）で、嚢胞空腸吻合術後の5例、分流手術後の7例（2例では嚢胞空腸吻合術後に結石が生じたため分流手術を行ったが、再び結石が生じた）の計10例（32%）に術後肝内結石が生じた。手術から結石形成までの期間は 9.9 ± 5.4 年（2～22年）であった。術中における直視下観察により、結石の存在する胆管の下流側に膜様狭窄、または索状狭窄が確認された。胆管形成、バルーン胆管拡張、あるいは肝切除によりこれらの狭窄を除去した結果、その治療後 7.5 ± 5.5 年（1～20年）を経過しても結石の再発はみられていない。故に、本症における結石形成の主原因は肝門部付近における膜様狭窄、または索状狭窄であると考えられる。

D-12) 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 山田 達治

【対 象】教室で経験した肝内結石症のうち、臨床経過が明らかな肝内結石症例36例を検討した。初診時の重症度はGrade 1：2例、2：10例、3：18例、4：6例であった。平均観察期間は 7.9 ± 5.3 年である。

【結 果】Grade 1の2例とGrade 2の3例は無治療例であり、Grade 1あるいは2で経過している。36例中13例が原疾患で死亡したが、初診時のGradeは3：7例、4：6例であり、Grade 4の状態での死亡している。

しかし、初診時Grade 2あるいは3で胆道系治療を受けた18例（死亡例を除く）のうち12例は、治療後無症状であったにもかかわらずGrade 3と判定され、有症状で経過不良であった6例と判別不能となった。

【まとめ】無治療例や死亡に至るほどの重症例では重症度基準(案)に問題点はなかった。しかし治療を行うと、Gradeが3に固定されてしまうという問題点が明らかとなった。この要因である胆道系治療の既往という小項目については削除すべきと考える。