

sor gene以外の遺伝子の発現がばらついているのと比較して、proto-oncogene、tumor suppressor geneの発現が包括的に活性化していることがわかった。

2. 結石存在部位の肝葉における遺伝子発現

図4aは各症例の結石存在部位の肝葉でのtumor suppressor geneの発現を示す。横軸に33個のtumor suppressor gene、縦軸は発現強度（結石存在部位の肝葉でのシグナル強度）を示す。tumor suppressor geneは症例1で18個、症例2で0個、症例3で26個、症例4で21個で有意な発現亢進を認め、tumor suppressor geneが症例1、3、4で広範囲に亢進していた。

図4bは結石存在部位の肝葉でのproto-oncogeneの発現を示す。

proto-oncogeneは症例1で46個、症例2で7個、症例3で89個、症例4で93個の発現亢進を認め、proto-oncogeneも症例1、3、4で広範囲に亢進していた。

図4cは結石存在部位の肝葉でのDNA damage repair geneの発現を示す。DNA damage repair geneは症例1で19個、症例2で1個、症例3で20個、症例4で3個の発現亢進を認めたが、特異的な傾向は認めなかった。

結石存在部位の肝葉で発現が亢進していた遺伝子の個数を示す（表1）。各症例間におけるproto-oncogeneの発現は46から93%、tumor suppressor geneの発現は54.5%から78.8%で広範囲な発現の亢進傾向を認めた。症例2については症例1、3、4と異なる傾向であった。

表1. 結石存在部位の肝葉での遺伝子発現

	tumor suppressor gene (33個)	proto-oncogene (100個)	DNA damage repair gene (37個)
1*	18/33 (54.5%)	46/100 (46.0%)	19/37 (51.4%)
2*	0 (0.0%)	7/100 (7.0%)	1/37 (2.7%)
3	26/33 (78.8%)	89/100 (89.0%)	20/37 (54.1%)
4	21/33 (63.6%)	93/100 (93.0%)	3/37 (8.1%)

*: 癌合併例

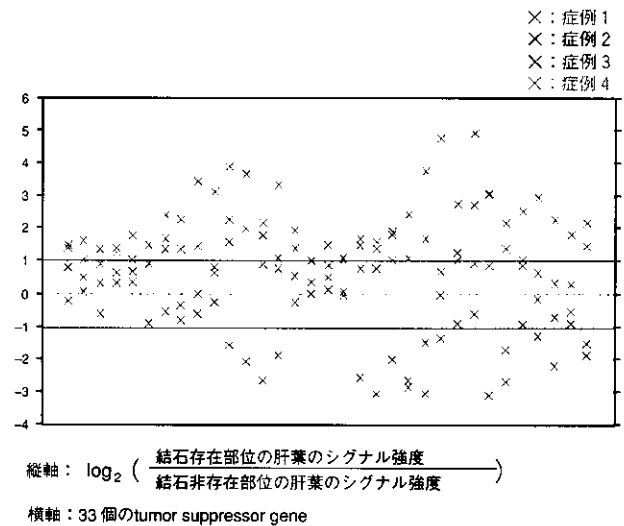


図4a. 結石存在部位の肝葉でのtumor suppressor geneの発現

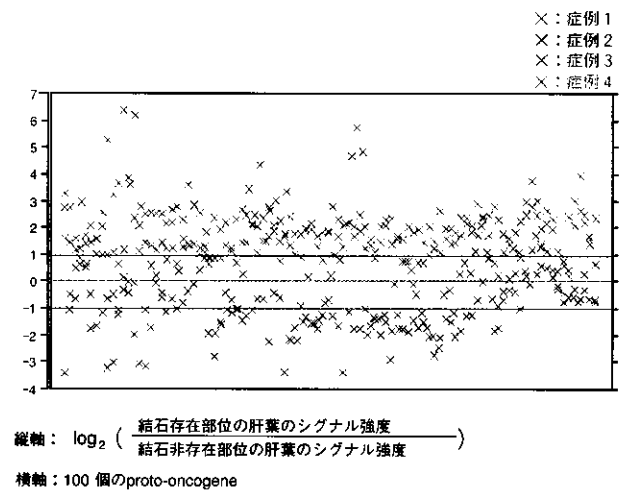


図4b. 結石存在部位の肝葉でのproto-oncogeneの発現

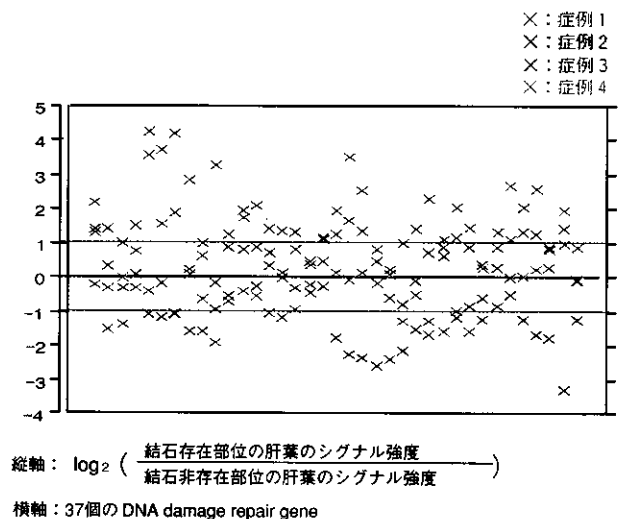


図4c. 結石存在部位の肝葉でのDNA damage repair geneの発現

3. 癌合併例での結石存在部位の肝葉、癌における遺伝子発現の変化

図5aは癌合併例での結石存在部位の肝葉と癌の tumor suppressor geneの発現について示す。tumor suppressor geneの発現が結石存在部位の肝葉と癌で共通して亢進または低下していることを認め、結石存在部位の肝葉と癌においてtumor suppressor geneは類似した発現パターンを示した。

図5bは癌合併例での結石存在部位の肝葉と癌での proto-oncogeneの発現について示す。proto-oncogeneも tumor suppressor geneと同様の傾向を示し、結石存在部位の肝葉と癌で類似した発現パターンを示した。

図5cは癌合併例での結石存在部位の肝葉と癌での DNA damage repair geneの発現について示す。DNA damage repair geneも proto-oncogene、tumor suppressor geneと同様の傾向を示し、結石存在部位の肝葉と癌において類似した発現パターンを示した。

癌合併例で結石存在部位の肝葉と癌で発現亢進していた遺伝子個数を示す（表2）。結石存在部位の肝葉と癌に非常に類似した遺伝子発現亢進を認めた。

表2. 癌合併例：結石存在部位の肝葉、癌での遺伝子発現

	tumor suppressor gene (33個)	proto-oncogene (100個)	DNA damage repair gene (37個)
結石存在部位の肝葉	19/33 (57.6%)	43/100 (43.0%)	24/37 (64.9%)
癌	18/33 (54.5%)	46/100 (46.0%)	19/37 (51.4%)

癌合併例で結石存在部位の肝葉と癌において共通して発現亢進していたproto-oncogeneを示す（表3）。これまで報告のあったmet proto-oncogene、erbB proto-oncogeneの発現亢進以外に、これまで報告のなかったRet proto-oncogeneも発現亢進も認めた。

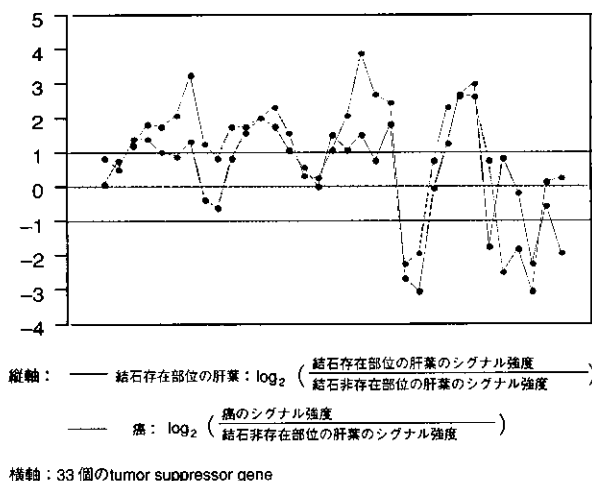


図5a. 癌合併例：結石存在部位の肝葉、癌での tumor suppressor gene の発現

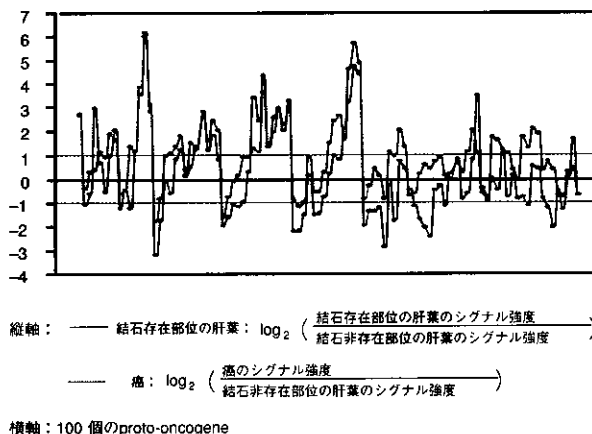


図5b. 癌合併例：結石存在部位の肝葉、癌での proto-oncogene の発現

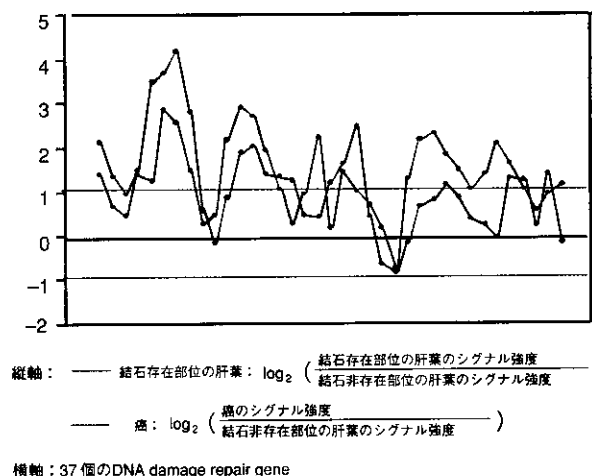


図5c. 癌合併例：結石存在部位の肝葉、癌での DNA damage repair gene の発現

表3. 癌合併例：結石存在部位の肝葉と癌で共通して発現亢進していた遺伝子

met proto-oncogene ; hepatocyte growth factor receptor (HGF receptor ; HGFR)
erbB proto-oncogene ; epidermal growth factor receptor (EGF receptor ; EGFR)
RET proto-oncogene ; papillary thyroid carcinoma-encoded protein

考 察

DNAarrayによる遺伝子解析は1995年のSchera¹²⁾らの報告以降、数多く行われており^{14)~17)}、DNAarrayでは網羅的な遺伝子解析が可能である。発癌は癌関連遺伝子の異常により多段階的におこるとされており^{10) 11)}、発癌メカニズムの研究には網羅的な遺伝子解析が必要であり、DNAarrayはきわめて有効な方法である。

われわれは発癌機序の仮説として、肝内結石による慢性炎症のため、一酸化窒素などが生じこれらがDNAに損傷を与え、tumor suppressor gene、proto-oncogene、DNA damage repair geneが異常をおこし、結果として癌が発生するという仮説をたてた。この実験結果としてtumor suppressor geneの発現の低下、proto-oncogeneの発現亢進を予想していた。しかし、われわれの予想に反して結石存在部位の肝葉においてtumor suppressor gene、proto-oncogeneの広範囲な発現の亢進を認めた。これらの結果は結石存在部位の肝葉では結石の発症にともない細胞の増殖を制御する遺伝子の発現が広範囲にわたって不安定化、活性化しており、これらが発癌機序に大きな影響をあたえていることが推測された。

また癌合併例ではそれぞれtumor suppressor gene、proto-oncogene、DNA damage repair geneが結石存在部位の肝葉と癌で共通した遺伝子の発現亢進、発現低下を示し、類似した発現パターンを認めた。この結果は結石存在部位の肝葉が癌にきわめて近い状態であり、結石病変が前癌病変であることが示唆された。

われわれは³²Pを使用するDNAarrayをおこなっているが、感受性が極めて高く、蛍光色素を使用するDNAarrayと比較して発現量の少ない遺伝子の差をみることに有効な方法である。しかし、DNAarrayにて検出しえた遺伝子のうちRT-PCRにて確認できたものが50%とする報告もあり、*in situ* hybridization、免疫染色による組織内での遺伝子の局在の確認が必要と考えている。さらに新たな症例を蓄積し、DNAarrayを施行するとともに、Laser Capture Microdissection法により胆管上皮のDNAを採取し、tumor suppressor geneの欠失、変異の解析をおこなう予定である。

文 献

- 1) 内山和久, 谷村 弘, 大西博信: 肝内結石症に合併する肝内胆管癌. *臨床外科* 1997; **52**: 199-202
- 2) 内藤 剛, 亀田智統, 鈴木克彦: 肝内結石症の外科的治療における長期予後. *肝胆膵* 1999; **38**: 217-221
- 3) Su CH, Shyr YM, Lui WY, *et al*: Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery* 1997; **84**: 969-973
- 4) Chen MF, Jan YY, Wang CS, *et al*: A reappraisal of cholangiocarcinoma in patient with hepatolithiasis. *Cancer* 1993; **71**: 2461-2465
- 5) Ohta T, Nagakawa T, Ueda N, *et al*: Mucosal dysplasia of the liver and the intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma in hepatolithiasis. *Cancer* 1991; **68**: 2217-2223
- 6) Fujii H, Hang Y, Matsumoto Y, *et al*: Current problem with intrahepatic bile duct stones in Japan: Congenital biliary malformation as a cause. *Hepato-Gastroenterology* 1997; **44**: 328-341
- 7) 松永忠東, 松本由朗, 三浦和夫: 原発性肝内結石症に併存した肝内胆管癌の1切除例—抗BrdUモノクローナル抗体による胆管上皮の細胞動態の検索—. *肝胆膵* 1989; **30**: 573-578
- 8) Terada T, Ashida K, Endo K, *et al*: c-erbB-2 protein is expressed in hepatolithiasis and cholangiocarcinoma. *Histopathology* 1998; **33**: 325-331
- 9) Terada T, Nakanuma Y, Sirica AE: immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. *Hum Pathol* 1998; **29**: 175-180

- 10) Sidransky D, Mikkelsen T, Vogelstein B, *et al*: Clonal expression of p53 mutant cells is associated with brain tumor progression. *Nature* 1992; **355**: 846-847
- 11) Kinzler KW, Vogelstein B: Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998; **280**: 1936-1938
- 12) Schera M, Shalon D, Davis RW, *et al*: Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995; **270**: 467-470
- 13) Heller RA, Schena M, Chai A, *et al*: Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**: 2150-2155
- 14) Douglas TR, Uwe S, Michael BE, *et al*: Systematic variation in gene expression pattern in human cancer cell lines. *Nature Genetics* 2000; **24**: 227-235
- 15) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, *et al*: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; **403**: 503-511
- 16) Jangchun X, John AS, Xinqun Z, *et al*: Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. *Cancer Research* 2000; **60**: 1677-1682
- 17) Chanseob S, Wei Z, Chang HR, *et al*: Profiling of differentially expressed genes in human primary cervical cancer by complementary DNA expression array. *Clinical Cancer Research* 1998; **4**: 3045-3050

肝内結石合併および非合併肝内胆管癌の 粘液形質と遺伝子変異の比較

新潟大学大学院 分子・病態病理学分野

研究協力者 味岡 洋一

共同協力者 赤川 高志, 渡辺 英伸

目 的

肝内結石症を合併する肝内胆管癌と、結石非合併肝内胆管癌の癌発生母地および癌発生機序を解明するため、両者の粘液形質と遺伝子変異を比較検討した。

材料と方法

1. 材 料

肝内結石合併および非合併肝内胆管癌各 8 症例を対象とした。

2. 粘液関連染色

症例とも代表切片を選び、粘液形質分類のために以下の特殊染色を施行した。() 内は各種染色の認識物質である。MUC2 (杯細胞型粘液のcore protein)、MUC5AC (胃腺窩上皮型分泌粘液)、ConA III (胃幽門腺型分泌粘液)、CD10 (吸収上皮刷子縁)。

3. 粘液形質分類

病変の粘液形質を、①固有型、②胃化生型、③腸化生型、④混在型、の 4 型に分類した (表 1)。

4. 粘液形質判定領域

各病変を癌の局在部位 (上皮内か浸潤部か)、異型度 (高・低異型度) 別に分け、各領域ごとに粘液形質を判定した。明らかに粘液形質が異なる領域が併存する場合は、それぞれ別個の領域として、集計した。

表 1. 粘液形質分類とその定義

粘液形質	定 義 (条 件)
固有型	杯細胞型細胞 (MUC2陽性) を含まず、吸収上皮型細胞 (CD10陽性) からなる。
胃化生型	幽門腺型細胞 (ConAIII陽性) か、胃腺窩上皮型細胞 (MUC2陰性でMUC5AC陽性) からなる。
腸化生型	杯細胞型細胞 (MUC2陽性) か、杯細胞型細胞と吸収上皮細胞 (CD10陽性) からなる。
混在型	固有型、胃化生型、腸化生型の混在。
分類不能	いずれの粘液形質も示さない。

5. p53蛋白過剰発現

モノクローナル抗体Pab1801を用いた免疫染色により、各病変におけるp53蛋白過剰発現を検討した。

結 果

1. 肝内結石の有無別にみた癌の粘液形質

上皮内癌部10症例14領域、浸潤部12症例19領域の癌粘液形質を表 2 に示す。

- ①上皮内癌部：結石合併例は全例低異型度癌であり、胃化生型または胃腸化生混在型であった。一方、結石非合併例も 7/8 が低異型度癌であったが、うち 2/7 は固有型を含んでいた。
- ②浸潤癌部：上皮内癌部とは異なり、高異型度癌が結石併存、非併存例ともに 7/9 を占めた。粘液形質は、結石併存例は全例が胃化生または胃腸化

表 2. 肝内結石の有無別にみた、癌の粘液形質

		固有型	固有型 + 胃化生型	胃化生型	胃化生型 + 腸化生型	分類不能
上皮内癌部						
結石 (+)	CAL CAH			5	1	
結石 (-)	CAL CAH	1	1	3 1	2	
浸潤部						
結石 (+)	CAL CAH			2 4	3	
結石 (-)	CAL CAH			1 3	2 1	3

CAL：低異型度癌 CAH：高異型度癌

生混在型であった。結石非併存例も7/10が同様の粘液形質であったが、分類不能例が3/10存在した。

なお、上皮内、浸潤部ともに癌異型度、粘液形質頻度に統計的有意差はなかった。

2. p53蛋白過剰発現

良好な免疫染色が得られた13症例を対象に、p53蛋白過剰発現の頻度を検討した。過剰発現頻度は、肝内結石併存例で1/6 (17%)、非併存例で2/7 (29%) であり、両者の間に有意差はなかった。

考察と結語

肝内結石併存、非併存に関わらず、肝内胆管癌のは低異型度上皮内癌として発生し、その粘液形質は胃型を含む化生型が主体であった。しかし、統計的有意差はなかったものの、結石非併存例上皮内癌に

は胆管固有上皮と同様の粘液形質を示すものがあり、これらは慢性持続性炎症を背景とせずに発生する*de novo*癌である可能性が示唆される。一方、浸潤部は高異型度癌が結石併存・非併存例ともに78% (7/9) を占めたが、これが癌の浸潤により*progression*が起きたためか、上皮内で高異型度癌に*progression*を来したものが浸潤したのか、は今後の検討課題である。浸潤癌部の粘液形質は肝内結石併存・非併存ともに(上皮内癌部と同様に)胃型を含む化生型が大部分を占めた。しかし、結石非併存例の30% (3/10) に粘液形質分類不能例があり(粘液形質を発現していない)、これらは固有型上皮内癌からの進展が想定された。

遺伝子異常については、今回はp53蛋白過剰発現の面のみの検討であったが、肝内結石併存・非併存例とでその頻度に有意差はなく、p53遺伝子変異に関しては、両者間に違いはないと考えられた。

原発性硬化性胆管炎様の胆管像を 呈した肝内結石の検討

名古屋大学大学院 器官調節外科

研究協力者 二村 雄次

共同研究者 山田 達治, 神谷 順一

はじめに

原発性硬化性胆管炎 (PSC) は原因不明の胆管の線維化を生じる疾患で、自己免疫学的要素が関与していると考えられている。LaRussoの診断基準¹⁾によると、その診断は臨床的・血液生化学的・放射線学的・組織学的になされるがnon-specificなことが多く^{1, 2)}、狭窄や壁不整といった胆管像所見がgold-standardとされている¹⁻³⁾。炎症性腸疾患を高頻度に合併することが知られ、その合併率は70%と報告されている^{1, 3)}。一方、除外項目¹⁾として、胆管結石、胆摘を除く胆道系手術の既往、胆管癌、AIDS⁴⁾が含まれている。

PSCにおける胆管像は表1のように分類され、その狭窄の程度により肝内胆管はIからIIIに、肝外胆管はIからIVに分類される⁵⁾。多数の狭窄部と正常部が連続することによりできるbeaded appearanceや極端な壁不整であるdiverticulum-like outpouchingがPSCの特徴的な胆管像所見と考えられる^{1, 5)}。

肝内結石はPSCの除外項目ではあるが、教室では4例のPSC様の胆管像を呈した肝内結石症を経験しており、検討を加え報告する。

対 象

1975年から2000年までの間に教室で経験した肝内結石症は153例であり、そのうち4例 (2.6%) がPSC様の胆管像を呈していた。なお、全例1997年以降の症例である。

表1. PSCにおける胆管像の分類

Type of duct involvement/ classification	Cholangiographic abnormalities
<i>Intrahepatic</i>	
I	Multiple strictures; normal caliber of bile ducts or minimal dilatation
II	Multiple strictures; saccular dilatations, decreased arborization
III	Only central branches filled despite adequate filling pressure; severe pruning
<i>Extrahepatic</i>	
I	Slight irregularities of duct contour; no stenosis
II	Segmental stenosis or stenoses
III	Stenosis of almost entire length of duct
IV	Extremely irregular margin; diverticulum-like outpouchings

(Majoie CBLM, *et al.* AJR 157,1991)

結 果

年齢は35~72歳で、平均61.3歳、全例男性であった。主訴は発熱が1例、肝機能障害が1例、黄疸が2例であった。同時性に見つかったものは2例、肝内結石治療後にPSC様所見が続発したものは1例、PSCと診断された後に肝内結石を合併したものは1例であった。胆管像で、肝内肝外ともにPSC様所見を認めるものは2例、肝内のみ、肝外のみPSC様所見を認めるものはそれぞれ1例であった。炎症性腸疾患の合併は1例 (潰瘍性大腸炎) に認めた。(表2)

治療は全例経皮経肝胆道鏡検査 (PTCS) による切石術を施行した。4例の特徴は、全例において結

表 2. 症例の概要 (1)

Case	Age	Sex	Primary symptom	Time of diagnosis IHS and PSC	Presence of IBD
1	71	M	Fever	Synchronous	-
2	72	M	Liver dysfunction	IHS→PSC (1yr)	-
3	67	M	Jaundice	Synchronous	-
4	35	M	Jaundice	PSC→IHS (4yrs)	+

石がビリルビンカルシウム石であり、小結石でも多く、散在性に存在していたことである。これらの所見は通常のビリルビンカルシウム肝内結石の特徴である、大結石で高度な上流側胆管の拡張、および肝内肝外の胆管拡張と大きく異なっていた。

現在まで、切石後に肝内結石再発例は認めていない。しかし、胆汁性肝硬変の進行を1例に、肝機能障害を1例に認めている。

症 例

症例1は、胆管炎を主訴に前医を受診。肝内結石症、総胆管結石症の診断の下、PTCS下切石術を施行したが胆管炎のコントロールがつかず当教室へ紹介された。前医での胆管像では、肝外胆管に diverticulum-like outpouching を認め (図1a)、肝内胆管は右肝管から前後区域胆管枝にかけて狭窄像とともにその上流側胆管の拡張を認め、肝内肝外胆管ともにPSCの所見と考えられた。右後下枝 (B6)、右後上枝 (B7)、右尾状葉枝 (B1r) に結石を認めた (図1b) ため、PTCS下切石術を行った。9カ月後に経皮経肝胆道ドレナージ (PTBD) カテーテルを抜去し、以降肝内結石の再発は認めていない。しかし、胃静脈瘤の出血を繰り返し、腹水コントロールも困難となりつつあり、胆汁性肝硬変へと進展しつつあるものと考えられる。

症例2は、1年前に当教室で右前上枝 (B8) の肝内結石と総胆管結石に対し、PTCS下切石術を施行した症例である (図2a, b)。6カ月後に、PTBDカテーテルを抜去したが、最近胆管炎症状を発症したため、胆管造影を行うと、肝内胆管、肝外胆管全体

にわたる広範な壁不整を認めた (図2c, d) が、肝内結石は伴わなかった。胆管造影上、PSCの所見と考えられた。その後現在まで結石再発はみられないものの、肝機能障害が認められる。

症例3は、前医で胆嚢炎・総胆管結石症のため、胆摘・Tチューブ挿入を行ったが、術後の胆管造影で肝内結石を認めたため、当教室へ紹介された。結石は左肝管、右内側背側枝 (B4c)、右肝管根部に認めた (図3a)。切石後右肝管を造影すると、右葉胆管枝の壁不整、特に前区域胆管の狭窄とその上流側胆管拡張を認め (図3b)、PSCの所見と考えた。6カ月後にTチューブを抜去し、その後結石の再発は認めていない。

症例4は、4年前に黄疸のため前医で精査し、肝外胆管の壁不整や狭窄像を認めPSCと診断された (図4a)。さらに大腸の検索から潰瘍性大腸炎も指摘された。今回前医にて、閉塞性黄疸と診断しPTBDを施行したが減黄・胆管炎コントロールが不良のため当教室へ紹介された。胆管造影で総胆管末端から左肝管にかけて結石を認め (図4b)、PTCS下切石術を施行した。その際、肝外胆管に diverticulum-like outpouching を認めた。PTCS下切石後は減黄も良好となり退院した。6カ月後にPTCDカテーテルを抜去し、以降結石再発を認めていない。

考 察

PSCは原因不明の胆道の線維性狭窄を生じる慢性炎症性疾患である。わが国では欧米に比べPSCの頻度ははるかに低いとされ、潰瘍性大腸炎の合併も6%前後と低いものとされてきた^{6,7)}。しかし近年、内

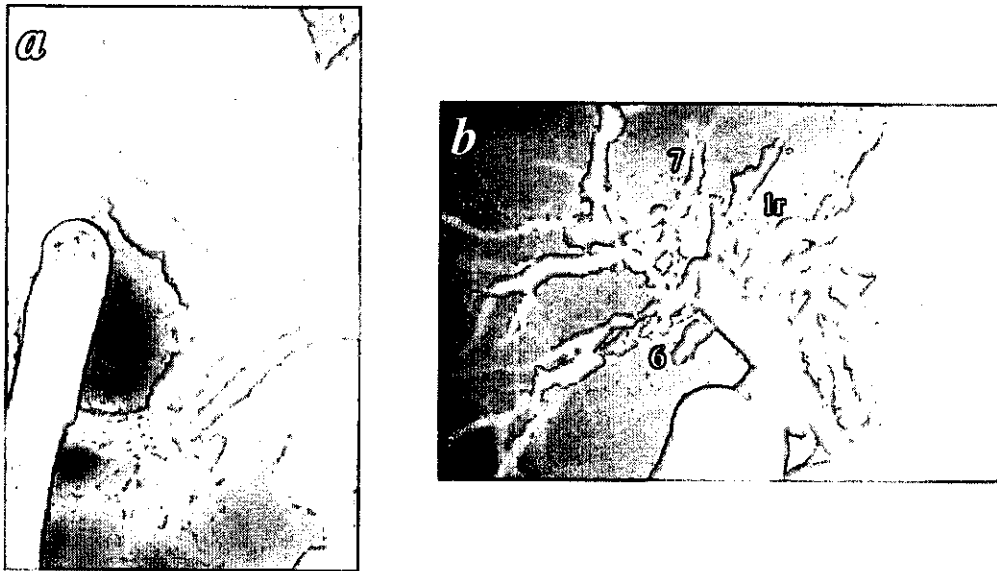


図1. 胆管造影像（症例1）：肝外胆管に diverticulum-like outpouching を認める（図 1a）とともに、肝内胆管の広狭不整と B6、B7、B1r に結石による透亮像を認めた（図 1b）。

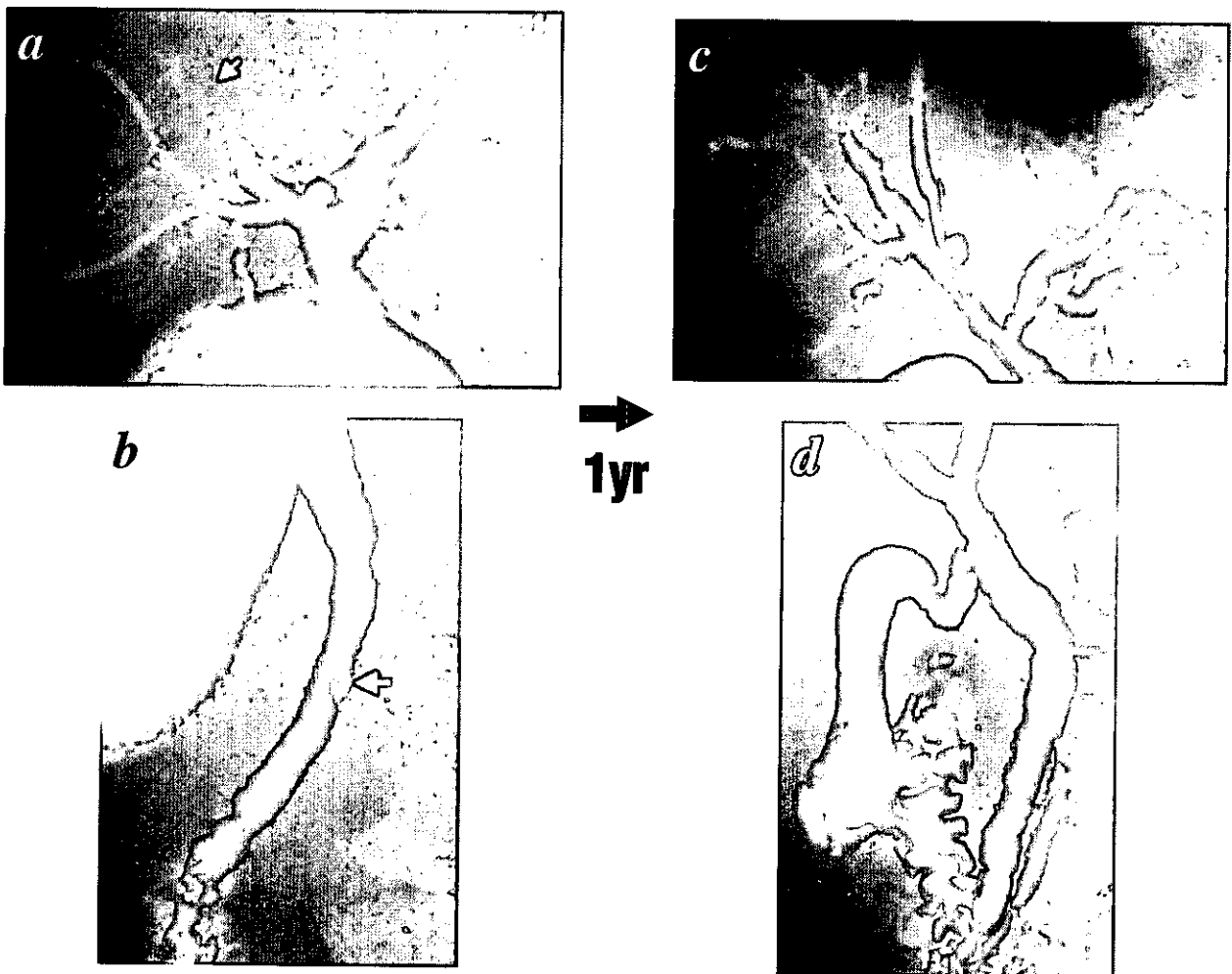


図2. 胆管造影像（症例2）：1年前にB8の肝内結石（図2a）と総胆管結石（図2b）に対してPTCS下切石術を施行した。その後胆管炎症状が続くため胆管造影を行うと、胆管全体に広範に壁不整を認めた（図2cd）。

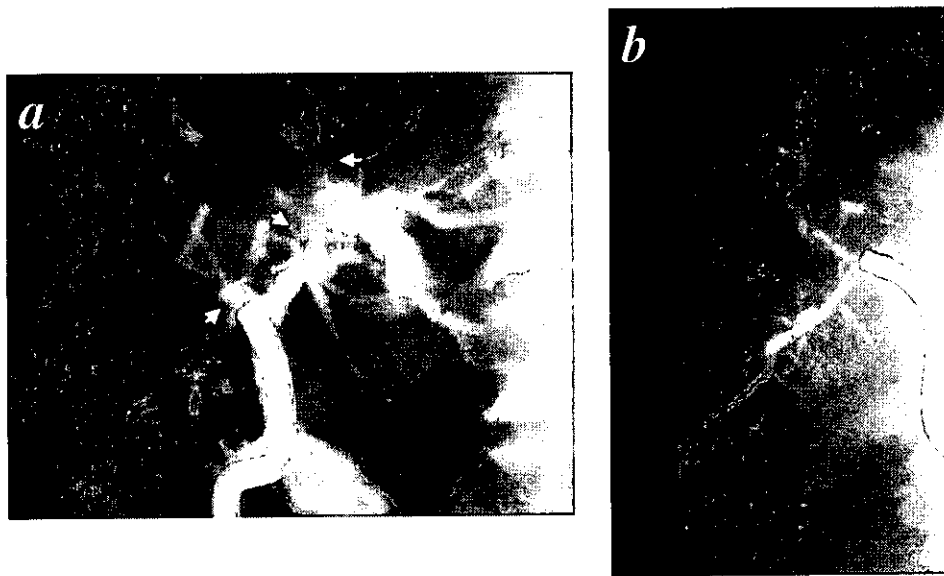


図3. 胆管造影像(症例3): 結石を左肝管、B4c、右肝管根部に認めた(図3a)。切石後胆管造影を行うと、右葉胆管枝に壁不整を認めた(図3b)

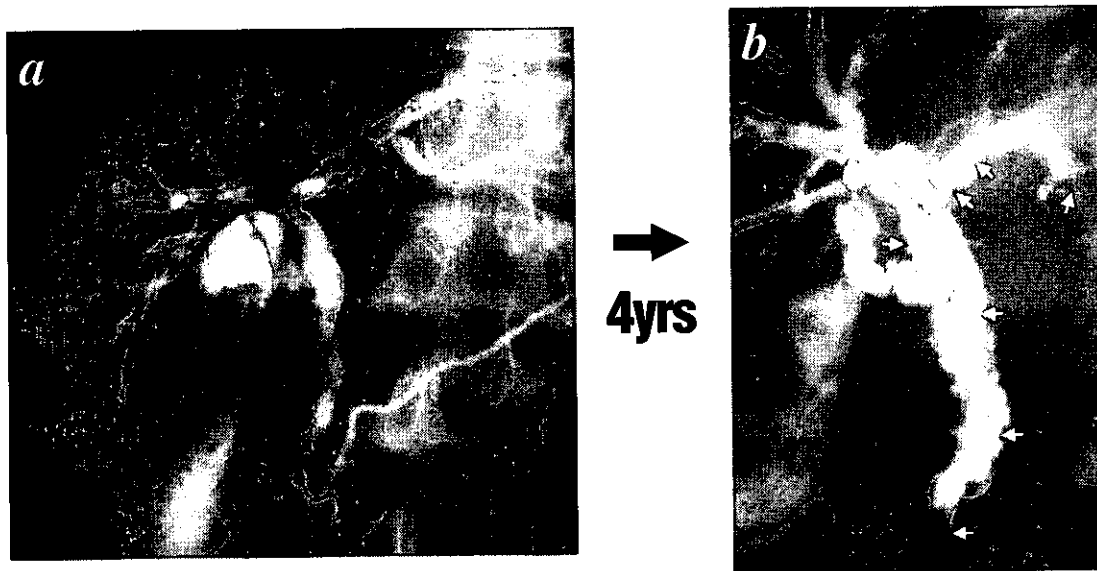


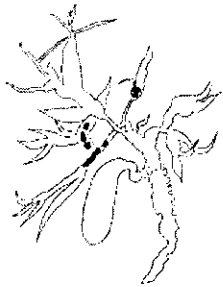
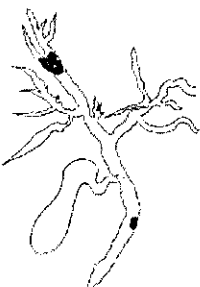
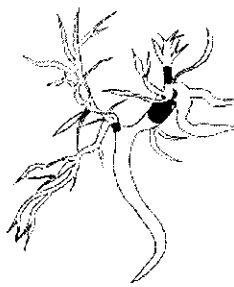
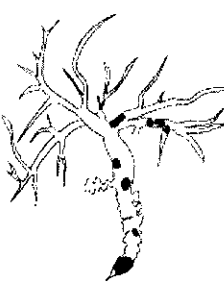
図4. 胆管造影像(症例4): 4年前に肝内外胆管の広狭不整よりPSCと診断された(図4a)。今回胆管造影を行うと、総胆管末端から左肝管にかけて多数の結石を認めた(図4b)。

視鏡的逆行性胆道造影(ERC)の普及に伴い、PSCと診断される症例は増加してきている。それに伴い、診断基準もより直接胆道造影を重視するものになってきている。直接胆道造影による胆管像では、多数の狭窄部と正常部が連続することにより形成される広狭不整像(beaded appearance)、非常に短い狭窄帯である带状狭窄(band-like stricture)、突出した憩室様変化(deverticulum-like outpouchings)

などの特徴的所見がPSCにおいて診断的意義が高い^{1,5,8)}。

診断にあたっては二次性硬化性胆管炎を否定することが必要であり、LaRussoの診断基準でも胆管結石、胆摘を除く胆道系手術の既往、胆管癌、AIDSを除外項目とあげている。しかし、PSCの中には胆管狭窄の存在が胆管結石の成立に関わっているものが存在する。Kawら⁹⁾は、胆管結石はPSCの17.6%

表 3. 症例の概要 (2)

Case	1	2	3	4
Time of Diagnosis	Synchronous	IHS→PSC	Synchronous	PSC→IHS
Locations of Stones				
Location of PSC	IHD and EHD	IHD and EHD	IHD only	EHD only

IHD: intrahepatic duct, EHD: extrahepatic duct

に認められることであり、胆管結石の存在だけでPSCを除外すべきでない」と主張し、結石合併群は結石非合併群に比べ、疼痛、黄疸、胆管炎といった症状を呈する症例が有意に多いと述べている。また肝内結石合併にも言及しており、その合併率は8.2%であった。本邦でも胆管結石を合併したPSCの報告例が散見されるようになり、結石の存在部位は総胆管結石が2例^{10,11)}、肝内結石が1例¹²⁾であった。彼らも胆管結石の合併をPSCの一病態像として捉えている。

教室では、PSC様の胆管像を呈した症例を29例経験しており、このうち4例(13.8%)に肝内結石が合併していた。同時性に見つかったものは2例、肝内結石治療後にPSC様所見が続発したものは1例、PSCと診断された後に肝内結石を合併したものは1例であった。同時性もしくはPSC所見が続発したものに関しては、その典型的な胆管像からPSCと診断した。

胆管結石はLaRussoの診断基準の除外項目に相当するため、PSCにおける肝内結石合併の検討はほとんどなされていない。また逆に肝内結石例における

PSC様所見についての検討もみられないのが現状である。今後PSCの増加に伴い、このような症例の増加が予想され、注目して検索をすすめることで、それぞれの病態解明に有用な所見が得られるものと考えている。

結 語

肝内結石症例の中で、PSC様の胆管像を呈した症例を経験した。胆管結石の存在だけで必ずしもPSCを除外することはできず、両者を合併した症例につき更なる検討が必要と考える。

文 献

- 1) LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, et al: Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 310: 899-903, 1984
- 2) Herzberg JH, Petersen JM, Boyer JL: Improved survival with primary sclerosing cholangitis. A review of clinicopathologic features and comparison of symptomatic and asymptomatic patients. *Gastroenterology* 92: 1869-1875, 1987

- 3) Lee YM, Kaplan MM: Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* **332**: 924-933, 1995
- 4) Roulot D, Valla D, Brun-Vezinet F, *et al*: Cholangitis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of two cases and review of the literature. *Gut* **28**: 1653-1660, 1987
- 5) Majoie CBLM, Reeders JWAJ, Sanders JB, *et al*: Primary sclerosing cholangitis: a modified classification of cholangiographic findings. *AJR* **157**: 495-497, 1991
- 6) 大菅俊明, 松本尚志: 原発性硬化性胆管炎—最近の動向—。 *胆と膵* **17**: 793-798, 1996
- 7) 中沼安二, 原田憲一, 佐々木素子: 原発性硬化性胆管炎の病理。 *胆と膵* **17**: 799-804, 1996
- 8) 露口利夫, 齊藤雅彦, 森下 一, 他: 原発性硬化性胆管炎の診断。 *胆と膵* **17**: 823-827, 1996
- 9) Kaw M, Silverman WB, Rabinovitz M, *et al*: Biliary tract calculi in primary sclerosing cholangitis. *AJG* **90**: 72-75, 1995
- 10) 秋山高儀, 佐原博之, 瀬戸啓太郎, 他: 好中球増多と総肝管結石を伴った進行性の良性下部胆管狭窄の1例。 *胆と膵* **16**: 979-983, 1995
- 11) 庄野正規, 松本信二, 稲留直樹, 他: 胆嚢・胆管結石を合併した原発性硬化性胆管炎と思われる1例。 *胆と膵* **20**: 1049-1053, 1999
- 12) 塩澤俊一, 熊沢健一, 大石俊典, 他: 肝内結石症を合併した原発性硬化性胆管炎と思われる1例。 *胆と膵* **16**: 1067-1072, 1995

先天性胆道拡張症に合併した肝内結石 —アンケート調査による肝内結石の発生状況—

名古屋大学大学院 小児外科¹⁾

名古屋大学大学院 器官調節外科²⁾

研究協力者 安藤 久實¹⁾

共同研究者 金子健一朗¹⁾, 神谷 順一²⁾

二村 雄次²⁾

はじめに

近年わが国における原発性肝内結石症の発生は著しく減少しているといわれる¹⁾。ところが、先天性胆道拡張症（以下本症）の根治術後においては肝内結石の発生例が増加してきている^{2,5)}。しかし、多くの報告は大学病院の主に小児外科での検討であり、成人例を含めた先天性胆道拡張症全体における肝内結石発生状況は不明であった。一方、先天性胆道拡張症における根治術後の肝内結石発生の原因について我々が検討したところでは、肝内結石が発生した全例に結石発生胆管の基部に先天性と思われる胆管狭窄が存在しており、この先天性肝内胆管狭窄が術後の肝内結石発生の原因である可能性が高いと考えられた²⁾。しかし、肝内結石発生の原因に対する他の研究者の報告は、胆道再建に伴う胆管腸管吻合部の狭窄⁴⁾、肝内胆管の拡張（戸谷分類でのIV-A型）³⁾、結石発生に関して吻合部狭窄は関係ない⁵⁾ など様々であり、統一した見解がみられない。そこで、一般市中病院での先天性胆道拡張症・膽胆管合流異常症例の治療状況をアンケートにより調査し、先天性胆道拡張症に合併する肝内結石の発生率と肝内結石発生の成因を推定した。

方 法

名古屋大学大学院器官調節外科学（旧第一外科）の関連病院41施設（総年間平均全麻手術件数17000件、愛知県31施設・静岡県5施設・岐阜県4施設・群馬県1施設）にアンケートを行い、過去10年間の肝内結石症例数と先天性胆道拡張症手術例数を調査した。先天性胆道拡張症に肝内結石を合併した症例に関しては直接にカルテとレントゲン写真を調査した。これらの結果を自験例（名古屋大学大学院小児外科）と比較し検討した。

結 果

アンケート調査では、過去10年間に肝内結石が141例、先天性胆道拡張症は155例が集計された。先天性胆道拡張症の手術時年齢は34例が15歳以下の小児例で大半（78.1%）が成人例であった。一方、自験145例の先天性胆道拡張症においては成人は14例のみで小児例が90.3%を占めていた。

アンケート調査で先天性胆道拡張症に肝内結石を合併していた症例は11例（肝内結石例の7.8%、先天性胆道拡張症の7.1%）であった（図1）。1例は肝内結石と先天性胆道拡張症が同時に発見されていたが、残る10例は胆管切除後に肝内結石が発生した。

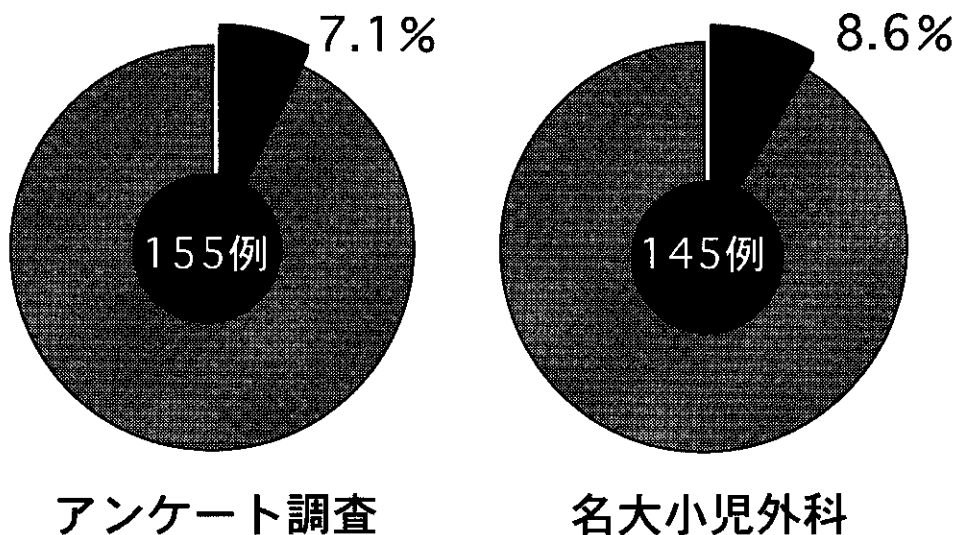


図1. 先天性胆道拡張症における肝内結石発生率

拡張胆管切除術後平均10.3年（2-26年）で肝内結石が発生しており（図2）、全例がビリルビン結石であった。自験例では145例中12例（8.6%）に肝内結石が発生した。12例とも術後に肝内結石が発生しており、術後平均6.8年（1-13年）で結石が発見された。すべてビリルビン結石であった。

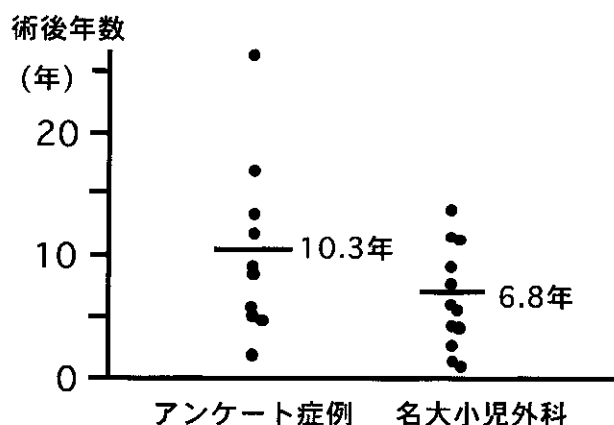


図2. 肝外胆道切除後から肝内結石が発見されるまでの期間

アンケート調査における肝内結石発生例においては、先天性胆道拡張症と肝内結石が同時に発見された1例は結石含有胆管（B3）の起始部にERCPで狭窄が認められ、この狭窄は手術で確認された。先天性胆道拡張症術後に結石の発生がみられた10例のう

ち、3例ではPTCで明らかな胆管空腸吻合部の狭窄がみられ（図3）、そのうちの2例では再手術所見で吻合部狭窄が確認された。残りの7例にはPTC（D）や再手術所見で吻合部狭窄はみられず、結石含有胆管の基部に狭窄が認められた（図4、5）。この7例の初回手術時の胆道造影写真を検討をしたが、5例では既に写真が破棄処分され検討できなかったものの、検討できた2例ではretrospectiveにみて初回手術時から既に胆管狭窄があることが確認



図3. 61歳女性例。
48歳時に先天性胆道拡張症にて肝外胆道切除を受けた。PTCDでは両葉の胆管に結石が充満していた。総肝管空腸吻合部（矢印）の狭窄が明らかであった。再手術により吻合部狭窄が確認された。



図4. 40歳女性例。

14歳時に肝外胆道切除を受けた。40歳時腹痛・発熱を生じ、肝内結石が発見された。PTCにより左肝管に2カ所狭窄を認めた(矢印)。この症例では初回手術は他院のため初回手術時の胆管造影像は不明であった。



図5. 43歳男性例。

31歳の時に肝外胆道切除を受けた。胆管炎を生じ、肝内結石(B3)が発見された。PTCでB3基部に狭窄がみられた。初回手術は他院のため初回手術時の状況は不明であった。

できた。肝内胆管狭窄の確認された1例には、先天性狭窄の特徴である索状狭窄が再手術所見で確認された(図6)。すなわち、肝内結石が発生した11例



図6. a) 11歳女児例の手術所見。総肝管空腸吻合部の狭窄は認められず、テープで示される柱のように胆管を塞いでいる索状狭窄が左右肝管起始部にそれぞれ2つ存在し、その上流に結石が存在した。
b) 3歳時の初回手術時に行われたERCPの写真を再検討すると、すでにこの時点で左右肝管起始部の狭窄が認められるのがわかる。また本症例では肝内胆管拡張がみられない胆道拡張症に肝内結石が生じた。

全例において胆道系に何らかの狭窄が存在した。また、この11例のうち4例は肝内胆管の拡張のみられない先天性胆道拡張症であった。

自験例12例はすべて肝内胆管拡張を伴う先天性胆道拡張症で、結石発生胆管の起始部で索状(5例)ないし膜様(7例)の狭窄が存在した。これらの狭窄をretrospectiveに検討した結果、初回肝外胆管切除時の胆管造影にて狭窄が存在していた。

考 察

今回のアンケート調査により、先天性胆道拡張症には7-8%の頻度で肝内結石が発生することが推定された。肝内結石は手術後平均10年という長期間を経て発生していることから、経過時間が長くなれば発生率はさらに高くなるものと予想される。

先天性胆道拡張症に合併する肝内結石は、根治術前に発生する例は少なく、ほとんどが肝外拡張胆管を切除して胆道再建術を行った後に発生していたことより、胆道再建に伴う何らかの因子が肝内結石発生に関与したことが明らかである。しかしながら、胆管切除前に発生した肝内結石症例を含めて、今回検討した肝内結石症全例に胆道系の狭窄が判明したことから、結石発生の主要な原因はこの胆道系の狭窄であると推定された。胆道系の狭窄としては肝内胆管狭窄が多くみられた。これは先天性胆道拡張症に付随する先天性の狭窄である可能性が高いと考えられた。さらに、自験例では経験していない胆道再建に伴う吻合部狭窄も肝内結石の主要な原因の一つとなりうる事が明らかとなった⁴⁾。また、今回の検討で、肝内胆管の拡張を伴わない先天性胆道拡張症の4例に肝内結石が生じていたことから、肝内胆管の拡張は結石発生の主因にはならないと考えられた。

以上より、先天性胆道拡張症の根治術後の肝内結石発生を予防するには、初回手術時に先天性肝内胆管狭窄を見逃すことなく処理すること⁶⁾と、吻合部狭窄を来さないように細心の配慮をした胆道再建を行うことが必要である。

文 献

- 1) 谷村 弘, 石本喜和男, 内山和久: 肝内結石症の現況と疫学的考察. *胆と膵* 1998; **19**: 1015-1020
- 2) Ando H, Ito T, Kaneko K, *et al*: Intrahepatic bile duct stenosis causing intrahepatic calculi formation following excision of a choledochal cyst. *J Am J Coll Surg* 1996; **183**: 56-60
- 3) Uno K, Tsuchida Y, Kawarasaki H, *et al*: Development of intrahepatic cholangitis long after primary excision of choledochal cysts. *J Am Coll Surg* 1996; **183**: 583-588
- 4) Todani T, Watanabe Y, Urushihara T, *et al*: Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. *J Pediatr Surg* 1995; **30**: 478-481
- 5) Chijiwa K, Komura M, Kameoka N: Postoperative follow-up of patients with type IVA choledochal cysts after excision of extrahepatic cyst. *J Am Coll Surg* 1994; **179**: 641-645
- 6) Ando H, Kaneko K, Ito F, *et al*: Operative treatment of congenital stenoses of the intrahepatic bile ducts in patients with choledochal cysts. *Am J Surg* 1997; **173**: 491-494

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 12 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12年度第1回班会議プログラム

日 時：平成12年11月27日（月）10：00～17：40
 場 所：大正製薬本店 8階 第2中央会議室

- | | |
|-----------------------------|-------|
| 1. 開会の辞 | 10：00 |
| 2. 厚生省挨拶 | 10：05 |
| 3. 研究総括 分科会長 二村 雄次 | 10：30 |
| 4. 研究発表（発表時間 各10分、討論時間 10分） | |

A. 実験モデル 座長 瀬戸口敏明 11：00～

- 1) ラットを用いた肝内結石症実験モデルの作成
 九州大学大学院臨床・腫瘍外科（第一外科） 能城 浩和，水田 篤志，千々岩一男
 田中 雅夫
- 2) プレリードッグによる実験的肝内コレステロール結石—粘液との関連
 杏林大学医学部第一外科 泉里 友文，杉山 政則，跡見 裕
- 3) 肝内結石症モデル犬の作成
 弘前大学医学部第二外科 佐々木陸男，吉原 秀一，石戸圭之輔
 一戸 和成

*** 昼 食（60分） ***

B. 生成機序 座長 千々岩一男 13：00～

- 4) PCKラットおよびヒト肝内結石症の結石形成におけるオステオポンチンの関与
 金沢大学大学院形態機能病理 原田 憲一，中沼 安二
- 5) 肝内結石症における慢性増殖性胆管炎ならびにムチン過分泌の病態因子の検討
 —プロスタグランジンE受容体の発現より—
 筑波大学臨床医学系消化器内科 正田 純一，浅野 徹，加納 雅仁
 松崎 靖司，田中 直見
 三菱化学BCL 上田 哲也
 京都大学薬学系大学院 杉本 幸彦，市川 厚
 名古屋大学大学院器官調節外科 神谷 順一，二村 雄次

- 6) 肝内結石症 4 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 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 (FDD) 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

C. 疫 学

座長 二村 雄次

14:20~

- 8) 肝内結石症の疫学における多重ロジスティックモデルの応用

九州大学健康科学センター 馬場園 明

- 9) 上五島地区における肝内結石症の疫学調査 (Case-Control Study)

国立長崎中央病院外科 八坂 貴宏, 古川 正人
長崎県離島医療圏組合上五島病院内科 白浜 敏
九州大学健康科学センター 馬場園 明

- 10) 台湾における肝内結石症発症に関する疫学的研究

名古屋大学大学院器官調節外科 榊山 正人, 山田 達治, 小田 高司
神谷 順一, 二村 雄次
名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断 若井 建志, 大野 良之

*** コーヒーブレイク (15分) ***

D. 発癌、先天性胆道拡張症、

原発性硬化性胆管炎

座長 田中 直見

15:35~

- 11) 肝内結石合併および非合併肝内胆管癌の粘液形質

新潟大学大学院分子・病態病理学分野 味岡 洋一

- 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とその治療

名古屋大学大学院小児外科 安藤 久實, 金子健一朗

- 13) 肝内結石を合併した原発性硬化性胆管炎症例の検討

名古屋大学大学院器官調節外科 山田 達治, 神谷 順一, 椰野 正人
上坂 克彦, 小田 高司, 佐野 力
二村 雄次

5. 分科会長あいさつ

16:35

6. 班研究の進め方に関する打合せ会

16:40

7. 評価小委員会

16:40

8. 閉会の辞

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12年度第2回班会議プログラム

日 時：平成13年1月31日（水）10：00～17：40
 場 所：大正セントラルホテル（高田馬場駅前）

1. 開会の辞	10：00
2. 厚生労働省挨拶	10：05
3. 研究総括 分科会長 二村 雄次	10：30
4. 研究発表（発表時間 各10分、討論時間 10分）	
A. 疫 学	11：00～

座長 田中 雅夫

-
- 1) 肝内結石症におけるHospital Based Case-control Study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成因に関する疫学調査 —第2報—
 国立長崎中央病院外科 八坂 貴宏, 古川 正人
 長崎県離島医療圏組合上五島病院内科 白浜 敏
 九州大学健康科学センター 馬場園 明
 - 3) 台湾における肝内結石症発症に関する疫学的研究 —第2報—
 名古屋大学大学院器官調節外科 初山 正人, 山田 達治, 小田 高司
 神谷 順一, 二村 雄次
 - 4) 重症度からみた全国集計症例の検討
 名古屋大学大学院器官調節外科 山田 達治, 初山 正人, 小田 高司
 神谷 順一, 二村 雄次

*** 昼 食 (60分) ***

B. 生成機序 (1)	13：20～
--------------------	---------------

- 5) プレリードッグによる実験的肝内コレステロール結石 —粘液との関連と血液データの解析—
 杏林大学医学部第一外科 泉里 友文, 森 俊幸, 杉山 政則
 跡見 裕
- 6) 肝内結石症胆汁中脂質の性状
 弘前大学医学部第二外科 吉原 秀一, 石戸圭之輔, 佐々木睦男