

厚生科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業
肝内結石症調査研究班

平成13年度総括・分担研究報告書

平成14年3月

班 長 二 村 雄 次

序 文

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業による肝内結石症調査研究班は3年間の研究期間の最終の3年目になった。

この3年間の研究目的は、1. 肝内結石症に関する疫学的研究、2. 動物実験モデルの作成、3. 病態生理学的研究、4. 遺伝子学的解析であった。そしてこれらの研究結果を総合的に検討して肝内結石症の成因を解明し、また成因別にみた治療体系の確立を最終目的とした。

その研究成果は、1. 疫学的研究では症例対照研究を積極的に進めることにより肝内結石症のリスクファクターを解析し、低い社会経済状態、成人T細胞白血病ウイルス感染、寄生虫感染の関与が本症の発生要因であることを明らかにした。2. 動物実験モデルでは、肝内結石を発症する各種動物実験モデルを作成し、成因の検討のみでなく結石予防に関与する有用な知見を得た。3. 病態生理学的研究では、胆管粘膜の自然免疫応答異常による慢性胆管炎の持続、胆管側膜輸送蛋白発現異常による異常胆汁生成と胆汁うっ滞など多くの知見が得られ、今後は肝内結石症の予防・治療への臨床応用が期待される。4. 遺伝子学的解析ではDNAアレイ法により、肝内結石症と肝内胆管癌合併肝内結石症においてtumor suppressor gene、proto-oncogene、DNA damage repair geneが類似した発現パターンを示し、肝内結石症は前癌状態に近いことが示唆された。

全国調査の解析によると新規症例では重症例が減少したことで、無症状例が約20%と高率であることが明らかになった。また約6%の症例で初診時に肝内胆管癌の併存が診断されるなど、肝内結石症の病像も年々変化しつつあることが判明した。これらの病態の変化に合わせて研究方法も再検討する必要がある。

調査に御協力くださった各施設の諸先生、また厚生労働省保健医療局疾病対策課各位のご指導とご援助にこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

平成14年3月

厚生科学研究費補助金
(特定疾患対策研究事業)
肝内結石症調査研究班
班長 二村 雄次

目 次

序 文

構 成 員 名 簿

I. 総括研究報告	班長 二村雄次	9
II. 分担研究報告		13
1. 長崎県における肝内結石症の実態調査		
国立病院長崎医療センター 外科 古川 正人		15
2. 肝内結石症、胆道迷入回虫と HTLV-1 感染との複合原因仮説		
九州大学健康科学センター 馬場園 明		25
3. 長崎県上五島地区における肝内結石症の発症に関する疫学的研究 —特に HTLV-1、回虫感染との関連性について—		
国立病院長崎医療センター 外科 古川 正人		29
4. 台湾における肝内結石症の症例対照研究		
名古屋大学大学院 器官調節外科 二村 雄次		39
5. 肝内結石症実験モデルの作成		
弘前大学医学部 外科学第 2 佐々木睦男		46
6. 実験的肝内コレステロール結石生成と粘液との関連		
杏林大学医学部 第一外科 杉山 政則		49
7. ウサギとラットにおける胆管結紮モデルの Cholesterol 7 α -hydroxylase の活性 および mRNA レベルの変動について		
宮崎医科大学 外科学第 1 甲斐 真弘		51
8. 肝内結石症の肝内胆管系における自然免疫機能		
金沢大学大学院 形態機能病理 中沼 安二		55
9. 肝内胆管癌の発生・進展にかかわる慢性増殖性胆管炎の役割 —シクロオキシゲナーゼ-2 およびプロスタグランジン E 受容体の解析より—		
筑波大学 臨床医学系消化器内科 田中 直見		60
10. DNA マイクロアレイによる肝内結石症の遺伝子発現解析		
愛媛大学医学部 外科学第 1 本田 和男		70

11. 肝内結石症における遺伝子発現の網羅的解析	
名古屋大学大学院 器官調節外科 二村 雄次	76
12. 肝内結石合併および非合併肝内胆管癌の K-ras 遺伝子変異	
新潟大学大学院 分子・病態病理学分野 味岡 洋一	87
13. 先天性胆道拡張症術後の肝内結石発生の成因：胆道感染の検討	
名古屋大学大学院 小児外科 安藤 久實	89
14. 肝内結石症患者の乳頭括約筋機能に関する検討	
九州大学大学院 臨床・腫瘍外科 田中 雅夫	92
15. 脱落した胆管壁を核として形成されたと思われる肝内結石の 2 例	
名古屋大学大学院 器官調節外科 二村 雄次	96
Ⅲ. 班会議プログラム	103
第 1 回班会議プログラム	105
第 1 回班会議発表演題抄録	107
第 2 回班会議プログラム	112
第 2 回班会議発表演題抄録	114

特定疾患対策研究事業 肝内結石症調査研究班 構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
班 長	二村 雄次	名古屋大学大学院器官調節外科	教 授
班 員	古川 正人	国立病院長崎医療センター外科	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	愛媛大学医学部外科学第1	助 教 授
	中沼 安二	金沢大学大学院形態機能病理	教 授
	田中 雅夫	九州大学大学院臨床・腫瘍外科	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	弘前大学医学部外科学第2	教 授
	甲斐 真弘	宮崎医科大学外科学第1	助 手
	杉山 政則	杏林大学医学部第一外科	助 教 授
	味岡 洋一	新潟大学大学院分子・病態病理学分野	助 教 授
	安藤 久實	名古屋大学大学院小児外科	教 授

厚生科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業
肝内結石症調査研究班

総合研究報告

厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 肝内結石症調査研究班

総合研究報告

班長 二村 雄次

1. 研究の目標

肝内結石症の研究は昭和55年に草間班長のもと肝内胆管障害研究班として始まり昭和57年からは肝内結石症調査研究班と名称を変更し今日に至っている。二村班は2クール（6年間）の研究期間を費やし肝内結石症の包括的な研究を続けてきた。

肝内結石症の発生頻度は減少傾向にあり、その診断治療成績の向上にはめざましいものがある。しかしその成因に関しては十分に解明されたい。また、治療終了時の結石遺残率もいまだ高率で、重症例や死亡例も認められる。治療成績の向上には結石の成因に応じた治療法の選択が必要である。本研究の目的は、国内の現状把握、成因の解明のみならず重症化の予防および成因に応じた治療方法の確立である。

本研究班の主要なテーマは、重症度基準の改定、疫学的手法による病因の検討、肝内結石症動物実験モデルの作成、病態生理学的研究、遺伝子学的解析による肝内結石症発症と胆管痛発生の病態解明である。

2. 研究成果

1) 重症度基準の改定

肝内結石症の大きな特徴は、全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が多いことで

ある。平成11年度に改定した重症度基準ではこの点を特に重視した。重症度は無症状のグレード1から最も重症のグレード4までの4段階に分け、それぞれの診断基準となる臨床症状・所見を設けた。ただしこの基準では治療後に軽快した症例の臨床経過が反映されないため、胆道系治療の既往という小項目を削除した。

2) 疫学的所見

平成10年度に施行した第4回全国調査の2次調査の検討を平成11年度に行った。その結果、詳細な国内の肝内結石症の現状が明らかになった。平成10年度の全国推定患者数は5900人、新規患者数は約500人で患者平均年齢は63歳であった。これは調査が始まった昭和60年第1回全国調査の55歳と比較して約8歳の上昇であった。病型として肝内型と右葉型が増加傾向を示し、結石の種類としてビリルビンカルシウム結石の減少とコレステロール結石の増加が明らかになった。また初診時における重症例の減少と無症状症例の増加、胆管痛による死亡の増加（約41%）も明らかになった。

症例対照研究では、“環境因子が肝内結石症発症に関与する”という仮説のもとに、国内の最大多発地帯である長崎県上五島地区で症例対照研究を行った（症例56例、対照112例）。その結果、世帯主が農漁業、緑黄色野菜の頻回摂取、生家が井戸水・河川水を使用、輸血の既往、成人T細胞白血病ウイル

ス抗体陽性、C型肝炎ウイルス抗体陽性、回虫特異的IgE抗体陽性などが肝内結石症発症のリスクファクターであることが明らかになった。これらの結果から“生活環境因子に成人T細胞白血病ウイルス感染、回虫感染などが加わることで肝内結石症発症に至る”という仮説を考えている。

台湾における症例対照研究（症例153例、対照304例）では、リスクファクターとして低身長、低学歴、多い養育児童数、河川水の飲用が明らかになった。これらの結果からは低い社会経済状態が肝内結石症発症に関与していることが予想された。低い社会経済状態は悪い衛生状態の背景である可能性があり、この結果からも環境要因が肝内結石症発症に関与することが示唆された。台湾における調査では血液などの検体は採取していないが、肝胆道寄生虫疾患の特異的抗体や成人T細胞白血病ウイルス抗体、各種肝炎ウイルス抗体などを評価することが望まれる。

疫学分野の今後の方針として国内の肝内結石症患者の追跡調査が必要と思われる。この調査により治療法別の予後が判明し、最良の治療方法の選択が可能となる。また成因の検討においては、平成11年度から平成13年度に行った症例対照研究が一応の成果を挙げたので、今後は分子疫学的手法を用いた研究の展開が必要と思われる。

3) 成因や病態に関する研究

A. 形態学的検討

肝内結石症で十二指腸乳頭括約筋に障害を認める症例があり、結石の成因との関連で注目されている。十二指腸の空腹期周期性運動亢進サイクルと運動する乳頭括約筋の基礎圧、収縮圧、収縮頻度に関する検討を行った。肝外胆管に結石が存在する肝内外型肝内結石症と総胆管結石症においては、乳頭括約筋基礎圧が肝内型肝内結石症より有意に低かった。肝内外型肝内結石症では、結石の存在によって徐々に括約筋機能が障害されると考えられた。

B. 動物実験モデルによる検討

胆汁うっ滞と胆道感染あるいは胆管障害が肝内結石症の成因に関与する”という仮説のもとにプレー

リードッグと雑種成犬を用いて実験モデルを作成した。

胆嚢コレステロール結石の確立した実験モデルであるプレーリードッグに、高コレステロール食を与え胆管結紮を施行することで肝内コレステロール結石を作成した。さらにこのモデルでは、インドメサシンの投与により結石形成が抑制されることを明らかにした。

雑種成犬では胆管結紮と門脈内大腸菌投与を行うことでビリルビンカルシウム結石を作成した。この方法では作成期間が18ヶ月と長いことから短期間でのモデルを作成することに成功した。雑種成犬を用い胆管狭窄と化学的胆管障害を付加することにより胆砂が形成された。

各実験モデルにおいて、胆汁うっ滞はコレステロール結石、ビリルビンカルシウム結石の生成に共に関与していた。しかしコレステロール結石は胆道感染がなくても発生したのに対し、ビリルビンカルシウム結石の発生には胆道感染や胆管障害の存在が必須であった。これはビリルビンカルシウム結石の臨床像を裏付ける所見であった。

今後は動物実験モデルを利用した結石形成の病態生理の解明だけでなく、予防法や治療法の検討が期待される。

C. 病態生理学的検討

ビリルビンカルシウム結石生成の病態生理として慢性炎症の遷延、胆管上皮のムチン組成の変化・分泌の増加、病的石灰化の関与が重要であることが明らかになった。

慢性炎症を遷延させる要因として胆管付属腺における神経成長因子の発現亢進の関与が明らかになった。神経成長因子は病巣部における神経線維増生と血管新生の両者に作用することで炎症の遷延に関与すると考えられた。

肝内結石症の胆管や胆汁中に分泌型ホスホリパーゼA₂、シクロオキシゲナーゼ2の発現誘導がみられ、このためにプロスタグランジンE₂産生が増加し、ムチン組成の変化・分泌の増加に影響を与えて

いると考えられた。

肝内結石症の胆管粘膜ではトール様受容体を介した細菌認識機構と、 β ディフェンジン-2による抗菌作用が減弱あるいは消失していた。このために病的石灰化に関する糖タンパクであるオステオポンチンとカルプロテクチン産生が亢進し、病的石灰化を促進すると考えられた。

一方、肝内結石症における異常胆汁生成の要因として、MRP2等ビリルビンおよび胆汁酸輸送に関わる輸送蛋白の異常が認められた。ラットを用いた実験では漢方製剤のインチンコウ湯の主成分であるゲニピンにはMRP2を介した総ビリルビン、還元型グルタチオンの排泄を亢進させる作用があることが明らかになり、本剤の臨床応用が期待される。

今後はコレステロール代謝、胆汁酸代謝異常のさらなる解析が必要である。胆管粘膜における自然免疫機構に関する研究からは肝内結石症の発生を予防することが期待される。

D. 遺伝子学的解析

ディファレンシャルディスプレイ法によって、結石側の肝臓で特異的に発現しているいくつかの遺伝子が明らかになった。

結石側と非結石側の遺伝子発現の差を比較するた

めにDNAマイクロアレイ法による網羅的遺伝子解析を行った。結石側ではアポトーシス、炎症免疫、細胞の増殖・修復・防御に関与する遺伝子発現が亢進していた。また非結石側ではアポトーシス抑制、細胞増殖抑制の遺伝子発現が亢進していた。これらの遺伝子変異と結石生成の関連の解明が今後の検討課題である。

肝内結石症に併発する胆管癌の発癌に関する遺伝子を調査するためDNAアレイ法による網羅的遺伝子解析を行った。肝内結石症と胆管癌合併肝内結石症は、発癌に関連する遺伝子の発現パターンが類似しており、肝内結石症が胆管癌の前癌状態であることが示唆された。

今後の方針として網羅的遺伝子解析をさらに進め、肝内結石症に併発する胆管癌の発癌機構の解明や早期診断法の開発が期待される。

3. 最後に

肝内結石症は我が国では減少傾向にあり、治療成績も向上している。しかし難治例は依然として多く存在し、癌による死亡例が増加しつつあることが明らかとなったので、肝内結石症に関しては今後も研究を進める必要がある。

厚生科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業
肝内結石症調査研究班

總括研究報告

厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 肝内結石症調査研究班

総括研究報告

班長 二村 雄次

1. 平成13年度における研究目標

肝内結石症の診断・治療成績は確実に進歩している。しかし成因や治療方法、予防法、再発の予防法はいまだ確立されていない。重大な合併症である胆管癌も死因の41%を占め増加傾向にあるが、有効な診断方法は確立されていない。

肝内結石症調査研究班は3年間の研究期間における最終の3年目となった。この3年間で、肝内結石症発症に関する疫学的研究、動物実験モデルの作成、病態生理学的研究、遺伝子学的解析を行いこれらの研究結果を総合的に検討することで肝内結石症の成因を解明し、また成因別にみた治療体系を構築することを目的としてきた。

平成13年度の目標は、国内外における症例対照研究の比較検討と、実験モデルの作成と治療応用、結石生成の病態生理、発癌における網羅的遺伝子解析を重点的に行うことである。

2. 研究成果

1) 疫学的所見

全国調査では肝内結石症は減少傾向を示している。多発地帯である長崎県、特に五島地区で減少しているかどうか、最近20年間の肝内結石症手術例を比較検討した。ピークは1987年、1988年で96例であった。最近では52例と約2分の1に減少していた

が、20年前の57例とほぼ同数であった。1997年1年間の全胆石症手術に占める肝内結石症手術の割合は、長崎県内外でみると県内1.9% (52例)、県外0.2% (45例)であった。20年前の長崎県内が5.1% (57例)であることから全胆石症手術に占める割合は減少傾向にあるものの、実数としてはあまり減少していないことが明らかになった。この原因として腹腔鏡下胆嚢摘出術が普及したことによる胆嚢摘出術の増加が考えられた。五島地区では肝内結石症手術例は胆道手術の12.0%を占めさらに高率であった。居住地区別にみると人口十万対症例数は長崎県が31.9に比し、五島地区は175.1と極めて高く、あらためて長崎県五島地区が肝内結石症多発地帯であることが明らかになった。また初診時における悪性腫瘍、とくに肝内胆管癌の合併が5.8%に認められ今後の重要な課題であると思われた。

上五島地区における症例対照研究では、平成12年度までの調査で指摘された成人T細胞白血病ウイルス抗体、肝炎ウイルス抗体、寄生虫抗体を評価の対象に加え、さらに症例を56例、対照を112例に増やして調査を施行した。その結果、成人T細胞白血病ウイルス抗体、C型肝炎ウイルス抗体が新たにリスクファクターとして明らかになった。また有意ではなかったが回虫特異的IgE抗体も上昇していた。この結果から成人T細胞白血病ウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染に回虫感染等が重複することで肝内

結石症が発症するという仮説が考えられた。

台湾における症例対照研究では、低身長、低体重、低BMI、低い教育レベル、多い養育児童数、河川水の使用が肝内結石症のリスクファクターであることが明らかになった。これらのリスクファクターから肝内結石症患者は低い社会経済状態にあることが予想された。低い社会経済状態は悪い衛生状態の背景である可能性があり、悪い衛生状態から寄生虫疾患等の関与が示唆された。またこれらの結果は特定食品の摂取状況以外は、上五島地区とほぼ同様の傾向を示していた。

2) 成因や病態に関する研究

A. 動物実験モデルによる検討

ビリルビンカルシウム結石実験モデルとして、雑種成犬に胆管結紮と門脈内大腸菌投与を行うモデルを作成した。この方法では作成期間が18ヶ月と長いことから、あらたに短期間のモデルを作成した。雑種成犬を用いてシリコンチューブ間置による胆管狭窄と胆管内エタノール注入による化学的胆管障害を付加するモデルを作成した。このモデルでは60日で胆砂が形成された。

コレステロール結石実験モデルとして、プレーリードッグに高コレステロール食と胆管結紮を施行するモデルを作成した。その結果、結紮胆管内には粘液の増加と粘液網を観察した。このモデルからコレステロール結石の生成には高コレステロール環境と粘液増生が関与していることが明らかになった。このモデルでは、インドメサシンの投与により結石形成・粘液分泌が抑制されることを明らかにした。

胆管結紮によって引き起こされる胆汁酸代謝の異常を検討するためにラットとウサギを用いて、コレステロール7 α -ヒドロキシラーゼの活性およびmRNAレベルを検討した。両者において血清胆汁酸値、コレステロール値は対照に比較して有意に上昇していた。またコレステロール7 α -ヒドロキシラーゼ活性およびmRNA活性は種により差があることが明らかになり、ウサギがより人間に近い変化をすることも明らかとなった。

B. 病態生理学的検討

ビリルビンカルシウム結石生成の病態生理として慢性炎症の遷延、病的石灰化、異常胆汁の生成等が重要であり、その病態生理について検討した。

強いカルシウム結合能を有する分泌型糖蛋白として、胆管上皮で産生されるオステオポンチンと好中球から産生されるカルプロテクチンを検討した。これらの糖蛋白は結石のマトリックス成分として病的石灰化において重要な役割を担っていることが明らかとなった。またこれらは肝内結石症患者の胆管上皮や胆汁中、結石内で有意に発現が亢進していた。

肝内結石症の胆管粘膜ではトール様受容体を介した細菌認識機構と、 β ディフェンジン-2による抗菌作用が減弱あるいは消失していた。このためにオステオポンチンとカルプロテクチン産生が亢進して病的石灰化を促進し、慢性炎症の持続においても何らかの役割を果たしていることが明らかになった。

肝内結石症における異常胆汁生成の要因として、MRP2などのビリルビンおよび胆汁酸輸送に関わる輸送蛋白の異常を昨年明らかにした。ラットを用いた実験を行い、漢方製剤インチンコウ湯の主成分ゲニピンはMRP2を介した総ビリルビン、還元型グルタチオンの排泄を亢進させることを明らかにした。ゲニピンによる胆汁分泌促進機構は従来のウルソデオキシコール酸によるものとは異なる作用機序であり臨床応用が期待される。

C. 遺伝子学的解析

遺伝子解析では従来は単一の遺伝子ごとに検索を行ってきた。しかし本年はDNAアレイ法を用いることで網羅的に遺伝子を検索することが可能となった。

結石側と非結石側の遺伝子発現の差を比較すると、結石側ではアポトーシス (CD27 binding protein)、炎症免疫 (small inducible cytokine A₂)、細胞の増殖・修復・防御 (IGF 2 receptor, Syndecan 1, Glutaredoxin) に関与する遺伝子発現が亢進していた。また非結石側ではアポトーシス抑制 (Insulin-like growth factor 1)、細胞増殖抑制

(Insulin-like growth factor binding protein 3) の遺伝子発現が亢進していた。

発癌に関する遺伝子をみると、肝内結石症と胆管癌合併肝内結石症は、tumor suppressor gene、proto-oncogene、DNA damage repair geneが類似した発現パターンを示すことが明らかになった。この結果から結石存在部位の肝葉が遺伝子学的には癌に極めて近い状態であり、結石病変が胆管癌の前癌状態である可能性が示唆された。

肝内結石症合併肝内胆管癌と非合併肝内併胆管癌において、癌の粘液形質とK-ras遺伝子変異率の相関を検討した。胆管癌を胃もしくは胃・腸型粘液形質を持つ化生型癌と持たない非化生型癌に分けると化生型癌では結石の有無がK-ras遺伝子変異率に有

意に相関していた。化生型癌では結石による持続性慢性炎症が肝内胆管癌の発生もしくは進展に影響を与えている可能性が示唆された。

D. 形態学的検討

肝内結石症で十二指腸乳頭括約筋に障害を認める症例があり、結石の成因との関連で注目されている。十二指腸の空腹期周期性運動亢進サイクルと連動する乳頭括約筋の基礎圧、収縮圧、収縮頻度に関する検討を行った。肝外胆管に結石が存在する肝内外型肝内結石症と総胆管結石症においては、乳頭括約筋基礎圧が肝内型肝内結石症より有意に低かった。肝内外型肝内結石症では、結石の存在によって徐々に括約筋機能が障害されたと考えられた。

厚生科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業
肝内結石症調査研究班

総合研究報告

長崎県における肝内結石症の実態調査

国立病院長崎医療センター 外科

研究協力者 古川 正人

共同協力者 八坂 貴宏, 佐々木 誠

はじめに

肝内結石症に対する全国的疫学調査は、1975年以来、厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班によって施行され、肝内結石症はこの20年間で大きく変化し、全胆石症に占める肝内結石症の割合も4.7%から1.3%にまで低下の傾向にあることが明らかとされた¹⁾。

一方、われわれは長崎県上五島地区が肝内結石症の多発地区であることを報告してきた。すなわち、上五島町における肝内結石症の頻度は対人口比で実に126人に1人と高率で²⁾、また、10年間の住民検診で、肝内結石症症例の登録数も、1987年の134名から1997年には215名までに増加し³⁾、最近でも、新規症例の診断をしている現状である。

このように、日本における全国調査では減少しているこの肝内結石症が、現在なお、上五島地区に高率に認められるが、このことが上五島地区の特有の現象なのか、あるいは、長崎県でも認められる現象なのかを知るために、長崎県における肝内結石症の実態を調査した。

対象と方法

対象は長崎肝・胆・膵外科研究会に所属する長崎県内42施設および長崎県外6施設、計48施設である。

各施設における過去20年間（1979年～1998年）の胆石症、すなわち、胆嚢結石、胆管結石、肝内結石の手術症例数の調査を、アンケート形式で行っ

た。なお、胆嚢結石は胆嚢内のみ、胆管結石は胆管および胆嚢、肝内結石は肝内胆管、肝外胆管および胆嚢の結石とを含むとした。

肝内結石症例については、性、年齢、結石部位、悪性腫瘍の合併、手術地区、居住地区などについて検討した。地域の検討では、まず長崎県内と県外に分け、長崎県内は長崎地区、県央地区、県北地区、五島地区、対馬地区の5つの地区に分けてた。

統計学的検討は、 χ^2 -検定およびStudent *t*-検定にて行い、 $p < 0.05$ 以下を統計学的有意差ありとした。

結 果

1. 地域別回答施設数

胆石症の手術症例について回答があったのは46施設95.8%である。回答施設のうち3施設は手術室の改装等で資料がなく、無回答が2施設で、検討対象施設は43施設89.6%であった。

回答を得た43施設を地区別に分けると、長崎地区が17施設、以下県央地区8施設、県北地区8施設、五島地区2施設、対馬地区2施設、それに対照とした県外6施設である（表1）。

2. 胆石症手術症例数

報告された胆石症総手術症例数は23408例で、そのうち肝内結石は718例3.1%であった。長崎県内では、20181例中673例3.3%で、対照とした県外では3227例中45例1.4%と有意に高率であった（ $P < 0.001$ ）。また、地区別にみると、長崎地区が8558例中268例3.1%であるのに対し、五島地区は677例中

表 1. 地区別施設数

地 区	所 属 施設数	回 答 施設数
長崎地区：長崎市、西彼杵群 (除く多良見町)	19	17
県央地区：諫早市(含む多良見町)、 大村市、島原市、北高来郡、 南高来郡、東彼杵郡	8	8
県北地区：佐世保市、松浦市、平戸市、 北松浦郡	9	8
五島地区：福江市、南松浦郡	3	2
対馬地区：上県郡、下県郡	2	2
県外地区	7	6
計	48	43 (89.6%)

81例 12.0% (P<0.001) と極めて高く、対馬地区でも 468例中 30例 6.4%であった(表2)。

肝内結石症 718例の男女比は、男性 289例、女性 429例で 4:6 とやや女性が多く、県内県外の症例でも 270:403、19:26 と性差はほぼ同様であった。地区別にみても、症例数の少なかった対馬地区を除くと、ほぼ同様な比率であった(表3)。

表 3. 肝内結石症の地区別男女比

	肝内結石	男 性	女 性
総 数	718	289 (40.3)	429 (59.7)
県 内	673	270 (40.1)	403 (59.9)
県 外	45	19 (42.2)	26 (57.8)
長崎地区	268	114 (42.5)	154 (57.5)
県央地区	142	58 (40.8)	84 (59.2)
県北地区	152	55 (36.2)	97 (63.8)
五島地区	81	38 (46.9)	43 (53.1)
対馬地区	30	5 (16.7)	25 (83.3)

(): %

3. 長崎県の肝内結石症

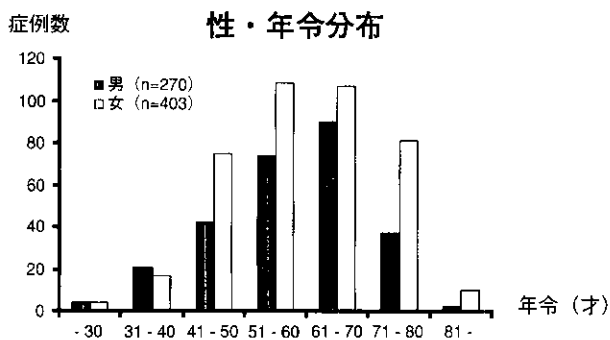
a. 性および年齢分布(表4)

長崎県内の肝内結石症 673例の男女比は、男性 270例、女性 403例で、2:3 とやや女性が多く、平均

表 2. 胆石症手術症例 — 結石存在部位と地域

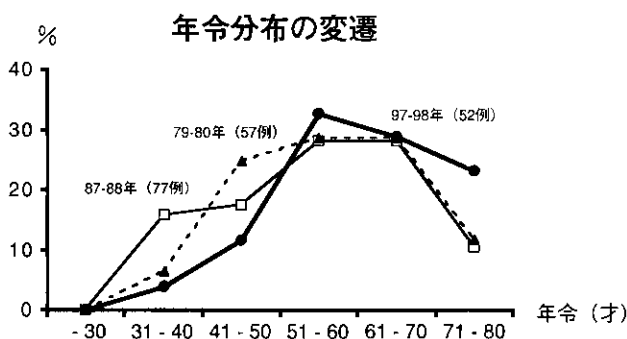
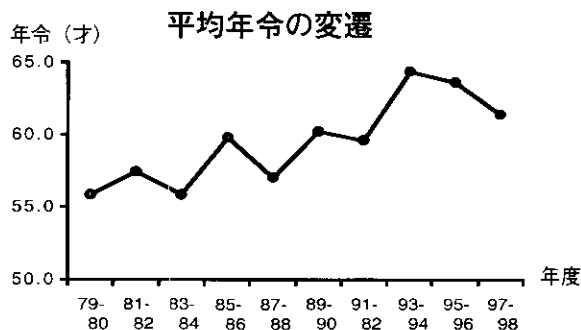
	総 数	結石存在部位		
		胆嚢結石	胆管結石	肝内結石
総 数	23408	18259 (78.0)	4431 (18.9)	718 (3.1)
県 内	20181	15678 (77.7)	3830 (19.0)	673 (3.3)
県 外	3227	2581 (80.0)	601 (18.6)	45 (1.4)
長崎地区	8558	6786 (79.3)	1504 (17.6)	268 (3.1)
県央地区	4911	3700 (75.3)	1069 (21.8)	142 (2.9)
県北地区	5567	4435 (79.7)	980 (17.6)	152 (2.7)
五島地区	677	445 (65.7)	151 (22.3)	81 (12.0)
対馬地区	468	312 (66.7)	126 (26.9)	30 (6.4)

(): %



男：58.4 ± 11.6才

女：60.0 ± 12.4才



71才以上

79-80年：6/57 (10.5%)

87-88年：9/77 (11.7%)

97-98年：12/52 (23.1%) (P<0.05)

年代別平均年齢

79-80：55.8 ± 12.3

81-82：57.4 ± 13.7

83-84：55.8 ± 11.0

85-86：59.8 ± 13.0

87-88：57.0 ± 11.2

89-90：60.2 ± 14.4

91-92：59.6 ± 12.1

93-94：64.4 ± 9.3

95-96：63.6 ± 12.4

97-98：61.4 ± 11.1

79-80年：55.8 ± 12.3才

87-98年：61.4 ± 11.1才

(P<0.05)

表4. 長崎県の肝内結石症

年齢は、男性が58.4 ± 11.6才で女性が60.0 ± 12.4才とやや女性が高齢である。

年齢分布をみると、男性は60才代にピークがあり、女性は50代にピークがあったが、60才代、70才代にも多くみられ、平均年齢が男性よりやや高くなったものと思われた。また、79・80年、87・88年、97・98年の年齢分布をその割合でみると、ピークは何れも50才代にあるが、71才以上の症例の割合が10.5%、11.7%から23.1%へと最近の2年間で有意に増加していた (P<0.05)。

過去20年間の平均年齢の変遷をみると、79・80年の55.8才 ± 12.3才より97・98年の61.4才 ± 11.1才と有意に高齢化していた (P<0.05)。

b. 肝内結石症の発生頻度の推移

長崎県内の肝内結石症手術症例と県外の症例の年次推移を比較した。

長崎県内の症例は、胆石症全手術例に対する頻度は、全国調査と同様に20年前の5.1%から1.9%へと低下し、約1/3になっている (表5左上段)。しかし、肝内結石症手術症例の実数をみると (表5左中段)、1987年88年の96例をピークとして減少し最近の52例と約1/2になっているが、20年前の57例とほぼ同数であった。この間の胆石症手術症例をみると、表5左下段のごとく、胆嚢結石手術例の増加が著明であり、胆石症手術例に占める肝内結石症の頻度の低下は主として胆嚢結石数の増加によるものと思われた。

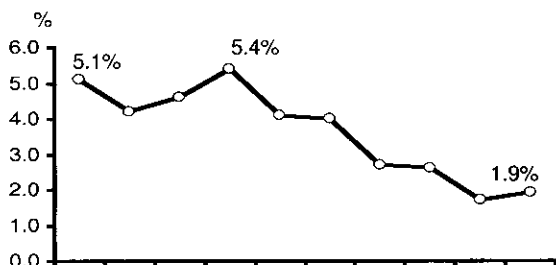
一方、対照とした県外の症例では、1987年・88年の13例 (3.2%) をピークとして減少し最近の1例 (0.2%) と、症例数も頻度も減少していた (表5右)。

c. 肝内結石症の病型分類

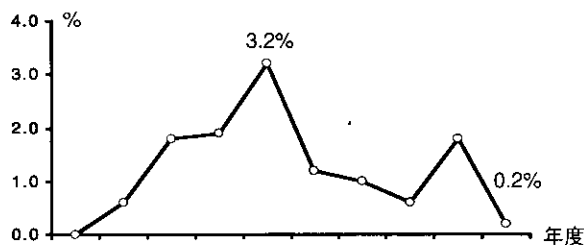
肝内結石症の病型を肝内型と肝内外型に分ける

長崎県内

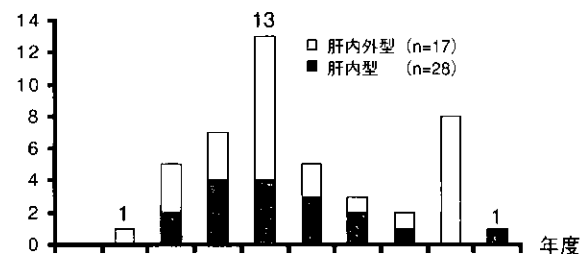
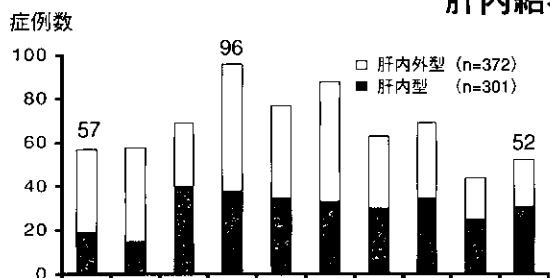
肝内結石症の頻度



長崎県外



肝内結石症手術症例数



症例数

胆嚢・胆管結石症手術症例数

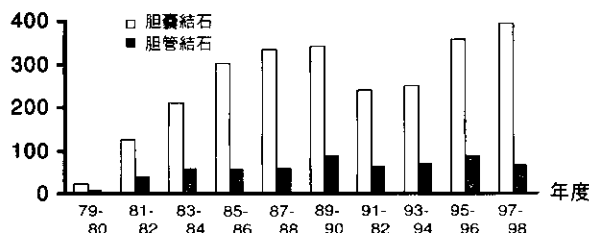
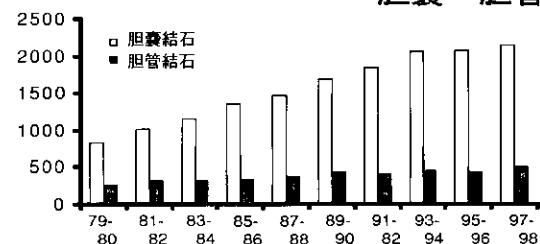


表 5. 肝内結石症の発生頻度 (1)

と、肝内型は301例44.7%で、肝内外型が372例55.3%であった(表5中段)。

症例数を年代別にみると、肝内結石症の減少は、主として肝内外型の減少であり、肝内型は必ずしも減少してはならず、肝内型は最も多かったのは83・84年の40例であるが、最近の2年間でも31例をみとめている(表5中段)。

この20年間の症例数を前半と後半にわけると、肝内外型は210例から162例に減少しているのに比し、肝内型は142例から154例とむしろ増加し(P<0.05)、各々における割合も、肝内外型は58.8%から51.3%に減少していた(表6)。

d. 地区別にみた肝内結石症の発生頻度

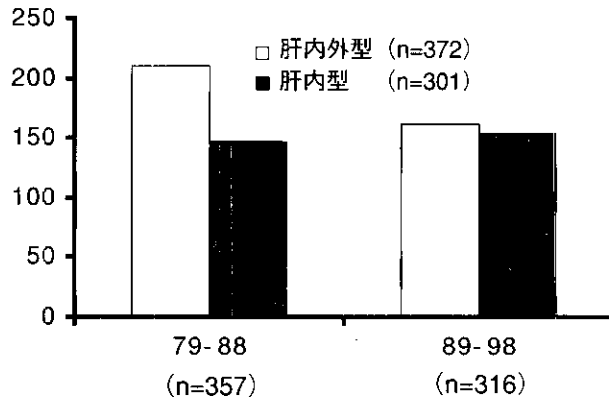
長崎県内の肝内結石症の発生頻度を地区別にみる

と、長崎地区では全体では3.4%であったが、20年前の6.5%から1.5%と約1/4に低下していた。しかし、症例数では36例から17例と約1/2に減少しているに過ぎなかった(表7左上段)。本土内である県央地区、県北地区も同様の傾向にあり、胆嚢結石手術症例の増加が顕著であった(表7下段)。

肝内結石症の病型をみると、これらの地区では何れも肝内外型の減少が多く、肝内型は必ずしも減少していなかった(表7中段)。

長崎県の離島である五島や対馬地区では(表8)、胆嚢結石の手術症例が増加しておらず、従って、肝内結石症の頻度は本土の3地区に比し、特に、多発が報告されている五島地区では、全体の頻度は12.0%と高値であった(表2)。また、五島地区でも症

病型 (IE分類) の変遷



	症例数	肝内外型	肝内型
79-88	357	210 (58.8)	147 (41.2)
89-98	316	162 (51.3)	154 (48.7)
計	673	372 (55.3)	301 (44.7)

() : %

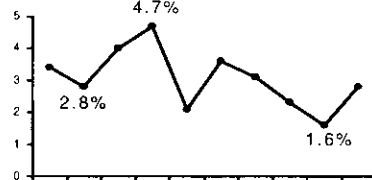
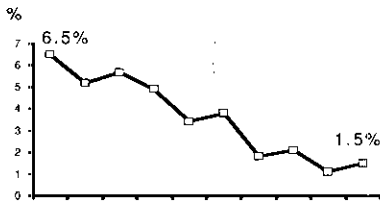
表 6. 長崎県の肝内結石症

長崎地区

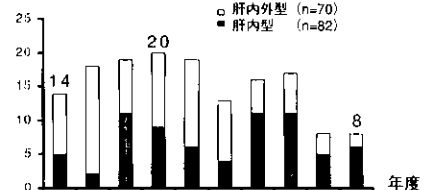
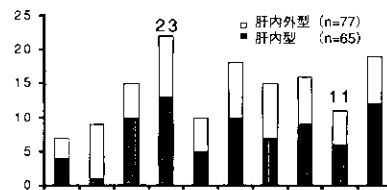
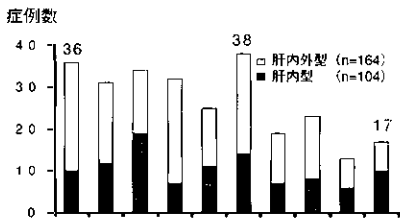
県央地区

県北地区

肝内結石症の頻度



肝内結石症手術症例数



症例数

胆嚢・胆管結石症手術症例数

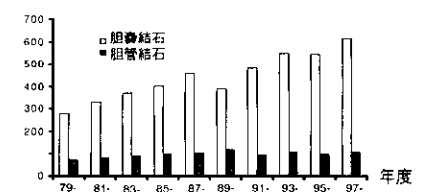
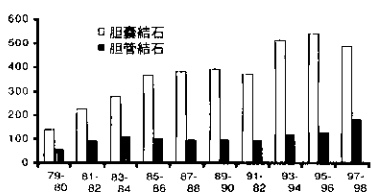
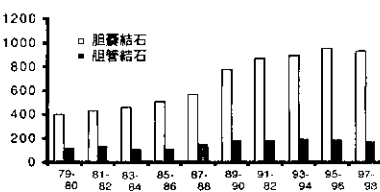
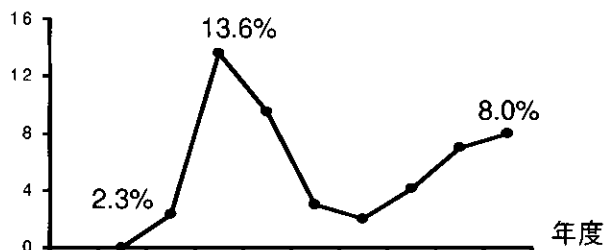
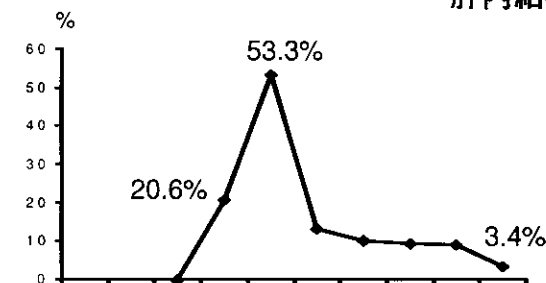


表 7. 肝内結石症の発生頻度 (2)

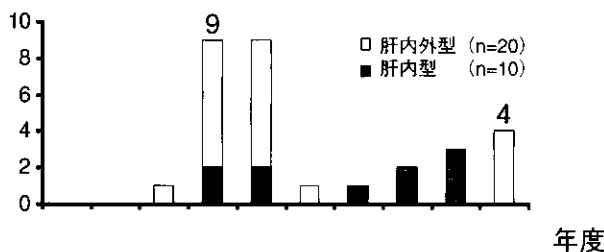
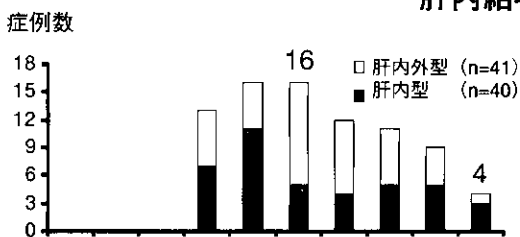
五島地区

対馬地区

肝内結石症の頻度



肝内結石症手術症例数



胆嚢・胆管結石症手術症例数

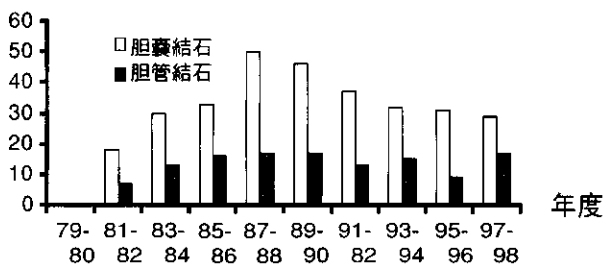
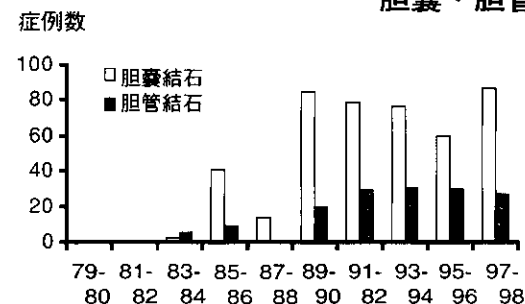


表 8. 肝内結石症の発生頻度 (3)

例数の減少がみられたが、なお3.4%と高率で、病型をみると肝内外型の減少が顕著であり、最近の2年間では5例中4例が肝内型であった(表8左中段)。

e. 悪性腫瘍の合併(表9)

肝内結石症に合併する悪性腫瘍は63例に認められ、中でも、肝内胆管癌の合併が最も多く、39例5.8%にみられ、その他肝外胆管癌4例、胆嚢癌7例、肝癌5例などであった。

4. 居住地区別にみた肝内結石症

a. 手術地区と居住地区

手術症例の現住所、すなわち居住地を調べたところ、長崎地区で手術した症例268例のうち、実に87例が五島をはじめ長崎県内外の他の地区の居住者で

あった(表10)。そして、居住地区別に肝内結石症の手術症例数をみると、表11のように、各々183例、140例、164例、133例、32例となった。さらに、平成12年10月1日現在の住民数からみた人口10万対

表 9. 併発悪性腫瘍

	症例数	(%)
肝内胆管癌	39	(5.8)
肝外胆管癌	4	(0.6)
胆嚢癌	7	(1.0)
肝癌	5	(0.7)
膵癌	1	(0.1)
胃癌	4	(0.6)
その他	3	(0.4)
計	63	(9.4)