

表 10. 肝内結石症症例の手術地区と居住地区

| | | 居 住 地 区 | | | | | | 計 |
|------------------|--------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 長 崎 | 県 央 | 県 北 | 五 島 | 対 島 | 県 外 | |
| 手 術 地 区 | 長崎地区 (n=268) | — | 11 | 22 | 37 | 0 | 17 | 87 |
| | 県央地区 (n=143) | 2 | — | 2 | 7 | 2 | 4 | 17 |
| | 県北地区 (n=152) | 0 | 3 | — | 8 | 0 | 1 | 12 |
| | 五島地区 (n=81) | 0 | 0 | 0 | — | 0 | 0 | 0 |
| | 対馬地区 (n=30) | 0 | 0 | 0 | 0 | — | 0 | 0 |
| | 県外地区 (n=45) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | 0 |
| 計 (n=719) | | 2 | 14 | 21 | 52 | 5 | 22 | 116 |

表 11. 居住地区症例数と肝内結石症の頻度

| | 手術地区別 症 例 数 | 居住地区別 | | | | 人 口 10 万対 |
|------|----------------|-------|-----|-----|----------|--------------|
| | | 流出数 | 流入数 | 症例数 | (人 口) | |
| 長崎地区 | 268 | 87 | 2 | 183 | (573402) | 31.9 |
| 県央地区 | 143 | 17 | 14 | 140 | (430882) | 32.5 |
| 県北地区 | 152 | 12 | 24 | 164 | (361175) | 45.5 |
| 五島地区 | 81 | 0 | 52 | 133 | (75942) | 175.1 |
| 対馬地区 | 30 | 0 | 2 | 32 | (41200) | 77.7 |
| 県外地区 | 45 | 0 | 22 | 67 | — | — |

(人口：平成 12 年 10 月 1 日現在)

症例数は、五島地区では 175.1 と他の地区より極めて高く、改めて、五島地区が肝内結石症の多発地区であることが示された (表 11)。

b. 長崎地区居住者と五島地区居住者の肝内結石症

長崎地区居住者の症例数のピークは 89・90 年にあるが、20 年前の 24 例から最近の 14 例に減少していた。これらを前半と後半に分けると、長崎地区居住者は 99 例から 85 例に減少しているが、病型をみると、肝内外型が 62 例から 50 例に減少し、肝内型は 37 例から 35 例となっているにすぎず、肝内外型の減少が著明であった。一方、五島地区居住者も 85・86 年をピークに症例数の減少がみられたが、前半と後半で比較すると 62 例から 71 例と後半にむしろ増加していた。病型をみると、肝内外型は 28 例から 38 例と増加していたが、後半 10 年間の肝内型の推移は明らかに減少の傾向を示した (表 12)。

考 察

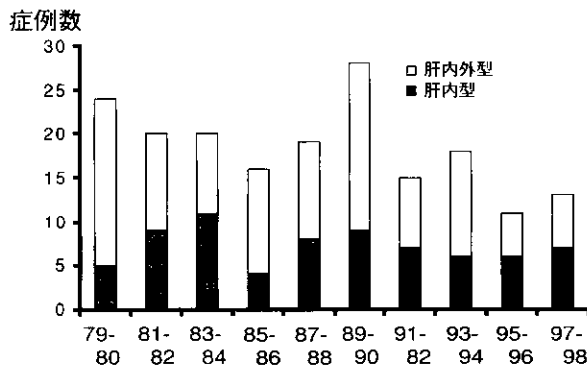
かつて、再発を繰り返し、肝膿瘍、胆汁性肝硬変を合併すると云った、いわゆる難治であった肝内結石症も、その局在診断は確立し、治療ガイドライン⁴⁾も提示され、また、厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班による全国調査をみても、明らかに減少傾向にあり、本症の実態は特に様変わりした感がするが、その成因は未だ明らかでない。

肝内結石症その疫学的特徴は中国・台湾など東アジアに多く、本邦でも九州・沖縄地方に多く、北海道が最も少ないとされている¹⁾。

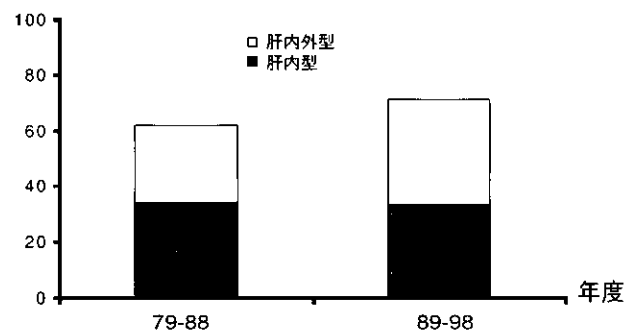
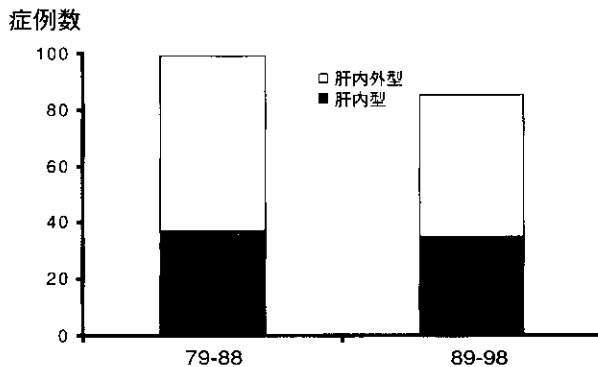
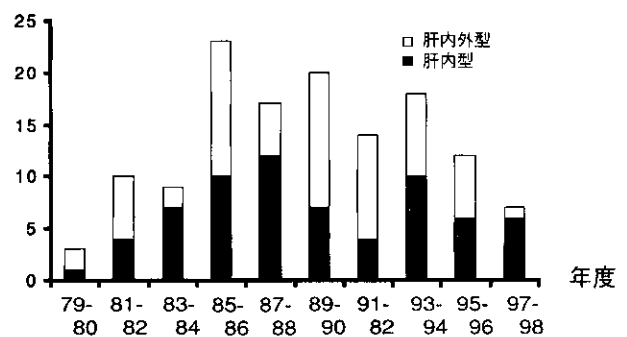
我々は、長崎県上五島地区が有数の肝内結石症多発地区であることを報告してきたが、日本における全国調査では減少しているこの肝内結石症が、現在なお、上五島地区に高率に認められており、上五島地区の特有の現象なのか、あるいは、長崎県でも認められる現象なのかを知るために、長崎県における

肝内結石症の病型

— 長崎地区居住者 —



— 五島地区居住者 —



| | 症例数 | 肝内外型 | 肝内型 |
|-------|-----|------------|-----------|
| 79-88 | 99 | 62 (62.6) | 37 (37.4) |
| 89-98 | 85 | 50 (58.8) | 35 (41.2) |
| 計 | 184 | 112 (60.9) | 72 (39.1) |

() : %

| | 症例数 | 肝内外型 | 肝内型 |
|-------|-----|-----------|-----------|
| 79-88 | 62 | 28 (45.2) | 34 (54.8) |
| 89-98 | 71 | 38 (53.5) | 33 (46.5) |
| 計 | 133 | 66 (49.6) | 67 (50.4) |

() : %

表 12. 肝内結石症の病型

肝内結石症の実態を調査した。

調査の対象は、長崎県内の外科を標榜する施設の殆どが参加している長崎県肝胆膵外科研究会に所属する48施設で、長崎県内41施設、県外7施設である。これらの施設に対して、アンケート形式で過去20年間の胆石症の手術症例数の調査をしたところ、回答が得られたのは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、検討対象となった施設は43施設89.6%となり、このうち長崎県内では39施設95.1%であった。今回の調査は長崎県内の小施設を含んだ調査で、各施設の肝内結石症手術経験症例数も0例か

ら大学病院の144例まで種々あり、長崎県のほぼ全域を網羅したものである。

1979年から1998年までの20年間に手術された胆石症例数は、長崎県内20181例、県外3227例、計23408例であったが、肝内結石症例は各々673例、45例で、全胆石症手術症例に占める割合は、3.3%、1.4%と明らかに長崎県内の頻度が高かった(表1. $P < 0.001$)。

また、長崎県内を長崎、県央、県北、五島、対馬地区に分けて比較すると、各々3.1%、2.9%、2.7%、12.0%、6.4%と離島である五島地区は他の地区、特に都市部にあたる長崎地区に比して極めて高く、改

めて五島地区が肝内結石症の多発地区であることが示唆された。

肝内結石症に対する全国統計は、1975年木下が過去5年間のアンケート調を行い、その頻度は4.7%であったと報告している⁵⁾。その後、全国的疫学調査は1975年から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年で大きく変化し、全胆石症に占める肝内結石症の割合も1.3%にまで低下したと報告されているが¹⁾、過去20年間の長崎県における胆石症手術症例に占める肝内結石症の頻度の推移をみると、長崎県においても5.4%から1.9%に低下していた。

しかし、肝内結石症手術症例数自体は、ピーク時よりも減少しているものの、20年前の57例に比し最近でも52例と必ずしも明らかな減少はみえておらず、この頻度の減少の原因として、1つには近年の腹腔鏡下胆嚢摘出術の爆発的な普及により、長崎県においても胆嚢結石症の手術例が増加し、肝内結石症や総胆管結石症の症例が比率の上では相対的に減少したものと思われた¹⁾。

1989～1992年の全国調査によると⁶⁾、従来農村部に多いとされていた肝内結石症が、都市部に多くみられたが、長崎県で地区別にみると、本土である長崎、県央、県北では全国的な傾向と同じく1%台への減少傾向にあったが、五島や対馬と云った離島ではなお高率であった。これも、前述のごとく、離島における胆嚢結石の手術症例の増加が著明でなかったことが関与しているように思われた。

全国調査によると、男女比は1:1.3で、平均年齢は男性59.1才、女性59.3才で、ともに50～60才代にピークを認めたが、平均寿命の延長に伴って約10才、高齢化していたと報告されている⁶⁾。長崎県では、男女比は、2:3とやや女性が多く、年令は、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、年令分布をみると、男性は60才代にピークがあり、女性は50才代にピークがあった。また、過去20年間の年令分布の変遷を、前半の10年間で後半の10年間で比較したが、平均年令は前半が

57.4 ± 12.3 才、後半は平均 61.6 ± 11.5 才とやや高齢となり、71才以上の症例の占める割合も前半の54/357 (15.1%) から76/316 (22.5%) と増加し、長崎県でも高齢化が認められた。

ところで、肝内結石症の病型をみると、I型(肝内限局型)は、1975～1979年にはわずか20.6%にすぎなかったのが、最近では47.2%と著しく増加し、逆に、一般に総胆管結石の積み上げ型とされるIE型(肝内外型)はほぼ半減していると報告されている⁶⁾。長崎県の肝内結石症の病型は、I型は301例44.7%で、IE型が372例55.3%であったが、20年間の症例数を前半と後半にわけると、IE型は210例から162例に減少しているのに比し、I型は142例から154例とむしろ増加し、その割合も、IE型は58.8%から51.3%に減少していた。すなわち、長崎県でもIE型の減少が認められたが、I型の減少はみられず、症例数の減少は、肝内外型の減少に起因しているものと思われた

今回、過去20年間に手術された肝内結石症例数の調査をしたが、長崎県離島の医療機関が充実していなかった時代には、肝内結石症の多くが、長崎大学のある長崎地区をはじめ都市部の医療機関にて加療されていたため、手術症例の現住所、すなわち出身地を調べたところ、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出身であった。そして、出身地別に肝内結石症の症例数をみると、長崎地区183例、県央地区140例、県北地区164例、五島地区133例となり、五島地区の症例が長崎地区の症例数に匹敵する程であった。平成12年10月1日現在の住民調査による住民数を地区別の住民数と仮定して肝内結石症の発生頻度を比較すると、人口10万対症例数は、長崎地区の31.9、県央地区の32.5などに対し五島地区では175.1と他の地区より極めて高く、五島地区が肝内結石症の多発地区であることが改めて示唆された。

肝内結石症は肝内胆管癌のhigh risk groupとも云われ、全国調査でも、初回手術時の合併率は4.6%であった¹⁾。今回の調査でも、肝内結石に併発する

悪性腫瘍が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。これらは、手術時に肝内胆管癌が合併した症例の数であり、経過中に発生する症例もあり^{1,3)}、さらに高率となると思われる。

肝内結石症は、最近の診断技術の進歩によりその局在診断は確立し、治療ガイドライン⁴⁾も提示され治療法も確立してきたが、残る課題は、胆管癌の早期診断である。

結 語

長崎県をほぼ網羅する施設を対象として、長崎県の肝内結石症の実態調査をした。

男女比は1:1.5、平均年齢は男性58.4才、女性60.0才で、ともに50～60才代にピークを認めたが、最近の高齢化に伴って70才以上の占める割合が増加していた。

全胆石症手術症例20181例中肝内結石症は673例3.3%で、対照とした県外の症例の1.4%に対して高率であった。

地区別にみると都市部の長崎地区が3.1%であるの比し、離島である五島地区では12.0%と高率であった。

肝内結石症の頻度は過去20年間で、5.4%から1.9%に減少していたが、症例数では約1/2に減少しているに過ぎず、この頻度の低下は、1つには胆嚢

結石手術症例の増加が原因と思われた。地区別にみると、長崎地区は6.5%から1.5%に減少していたが、五島地区では減少はしているもののなお、なお3.4%と高率であった。

病型は、IE型の減少が著明で、I型の占める割合が多くなっていた。

居住地区別にみると、人口10万対症例数は長崎地区が31.9に比し、五島地区は175.1と極めて高く、改めて、長崎県五島地区が肝内結石症多発地区であることが示唆された。

また、悪性腫瘍、特に肝内胆管癌の併発が5.8%に認められ、今後の重要な課題と思われた。

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) 大坪光次, 藤尾俊之, 白浜 敏, 他: 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* 1989; **86**: 208-213
- 3) 古川正人, 佐々木誠, 大坪光次, 他: 肝内結石症の自然経過. *胆と膵* 1998; **19**: 1021-1027
- 4) 谷村 弘, 二村雄二: 肝内結石症の診断・治療ガイドライン. 平成7年度厚生省特定疾患; 肝内結石症調査研究班, 1998
- 5) 木下博明: 肝内結石症をめぐる諸問題, 最近5年間の疫学的統計. *日臨外会誌* 1976; **70**: 267-272
- 6) 谷村 弘, 内山和久, 石山喜和男, 他: 肝内結石症の疫学. *胆と膵* 1994; **15**: 401-408

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

研究協力者 馬場園 明

はじめに

現代疫学においては、疾病の原因の判断は、特定の要因がその疾病の罹患率の増加に独立して貢献していたかどうかによってなされる。真の要因と関連しているために罹患率の増加に関与している要因は交絡要因として区別される。

現在までの上五島地区の肝内結石症について多くの疫学研究がなされている¹⁾⁻¹⁰⁾。これらの研究で、肝内結石症と関連があるとされた要因のなかで、どれが最も疾病の減少に貢献できる原因たるかが検討されなければならない。

医学において原因とは何か

Hume は因果関係を次のように定義している¹¹⁾。"We may define a 'cause' to be an object, followed by another, …… where, if the first object had not been, the second had never existed." また、Mill は、"If a person eats of a particular dish, and dies in consequence, that it would not have died if he had not eaten of it, people would be apt to say that eating of that dish was the source of his death." と定義した¹²⁾。すなわち、あることがなかったら結果が起こらなかつたとしたら、その"あること"を原因と定義している。多要因による疾病に関する因果関係においては、これは、「あることがなかったら疾病の発生が少なくてすんだであろう」と置き換えることができる。Elwood は、原因を "a factor is a

cause of an event if its operation increases the frequency of the event" と定義した¹³⁾。「原因とは、それが働くことによって事象 [注：この場合疾患] の頻度が増加させられる場合、その要因がその事象の原因である」というものである。

肝内結石症に関する疫学の知見

長崎県上五島地区においては今まで肝内結石症に関する多くの疫学調査が行われてきている。多くの知見が明らかとなっている¹⁾⁻⁸⁾。環境的な要因としては、肝内結石症患者では、生家や世帯主の職業が農漁業、井戸水や河川水の飲用や汲取り式トイレの使用が多い、小中学校時に生の食品の摂取頻度も高い⁷⁾。HTLV-1 や C 型肝炎の感染率が高い⁵⁾⁻⁷⁾、回虫感染と肝内結石症との関連のある症例の存在などである^{2) 9)}。

ロンドンの麻酔科医、ジョン・スノーは、1848 年にコレラの研究を開始し、コレラと関連のあるさまざまな状況を列挙し、流行と比較した。その結果、「病気を生じさせるウイルスが患者に飲み込まれること、そのウイルスが消化管内で増殖し、増加し、通過し排泄され、たまたまその病原物質を胃に入れることになった人間に新たなコレラを発生させるのである」との仮説を立て、1854 年に疫学調査を行った¹⁴⁾。

疫学研究においてもっとも重要なことは研究仮説を明確にして、それに対応した方法をとることである。

肝内結石症、胆道迷入回虫原因仮説

回虫感染が原因と考えられる症例があり、わが国の回虫卵保有状況は表1のように急減しており¹⁵⁾、肝内結石症の新規患者の発生も急激に減少していることを考えれば、回虫が肝内結石症の重要な原因であると考えたことの妥当性はある。しかしながら、現在までの報告では、回虫特異的IgE抗体の肝内結石症に対するオッズ比は高いとはいえない¹⁰⁾。

回虫卵は、野菜や手指を通して経口摂取され、小腸内で孵化する。幼虫は、腸管に侵入し、血流のことで門脈を経て肝内に達し、肝静脈から右心を経て、感染後14-15日で肺に達する。脱皮後幼虫は、気道、咽頭を経て、嚥下されて小腸に達し、70-80日で成虫となる。成虫は、空腸、回腸に寄生し、多くの臓器に迷入し、表2に示すように胆道内に迷入することも少なくない¹⁶⁾。

表1 わが国の回虫卵保有状況

| 年 | 検査数 | 保有率 (%) |
|------|------------|---------|
| 1950 | 7,026,499 | 59.6 |
| 1955 | 7,324,726 | 33.3 |
| 1960 | 8,149,622 | 15.5 |
| 1965 | 12,730,315 | 3.7 |
| 1970 | 9,926,592 | 1.4 |
| 1975 | 4,112,820 | 0.27 |
| 1980 | 2,691,403 | 0.07 |
| 1985 | 1,705,441 | 0.02 |

表2 胆道内迷入回虫所在部位

| 迷入部位 | 例数 | % |
|-----------|-----|-----|
| 肝内胆管、肝実質 | 50 | 16 |
| 総胆管 | 198 | 62 |
| 総胆管から胆嚢管 | 11 | 3 |
| 総胆管から膵管 | 3 | 1 |
| 総胆管から十二指腸 | 3 | 1 |
| 総胆管から胆管 | 21 | 7 |
| 胆嚢内 | 32 | 10 |
| 計 | 318 | 100 |

胆道内に迷入した回虫が、肝内の胆管の閉塞、炎症に関与すれば、ある確率で肝内結石症が生じることは予想できる。胆管の閉塞、炎症により、結石が生じる事は実験的に確かめられているからである。

単なる回虫の感染ではなく、回虫の胆道内迷入が肝内結石症の原因であれば、回虫特異的IgE抗体の肝内結石症に対するオッズ比が高くなくても不思議ではない¹⁰⁾。回虫に感染して回虫特異的IgEが陽性であっても、回虫が胆道内に迷入していなければ原因とならないからである。また、回虫の胆道内迷入の既往があったとしても、治療を受けていれば、症例対照研究を行った時点で、回虫特異的IgEが陰性となっている可能性もある。したがって、陽性であったにしても陰性であったとしても回虫の胆道内迷入の有無の証拠にはならない。

しかしながら、回虫感染はわが国ではかつて広く認められており、上五島に肝内結石症が多い理由として、回虫感染のみで説明することは無理がある。

HTLV-1 と肝内結石症との関連

「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」で報告されている症例対照研究では、症例でのHTLV-1抗体者は46名のうち20名であったのに対し、一方、対照でのHTLV-1抗体者は70名のうち12名であり、オッズ比が4.3であったとしている¹⁰⁾。

また、「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ATLVウイルス (HTLV-1) 感染について」の研究では、肝内結石症例のATLV感染率は61例中30例で42.9%であり、一般住民検診受診者は1260例中382例で30.3%と、肝内結石症例の方が高率であったとされている⁵⁾。これらの疫学調査で認められたATLVと肝内結石症との関連が単なる偶然で起ったとは考えにくい。

一方、沖縄では糞線虫の保有者の多くがHTLV-1のキャリアであることが報告されている¹⁷⁾。このことは、回虫の保有者の多くがHTLV-1のキャリアであり、HTLV-1抗体陽性は回虫感染の交絡要因とし

て働いた可能性があることも考慮する必要がある。

しかしながら、HTLV-1抗体陽性と肝内結石症の関連は、回虫特異的IgEと肝内結石症との関連よりも強く、交絡のみで説明することは困難である。

もしも、HTLV-1が感染した場合、回虫の胆道内迷入が多発するか、あるいは、細菌感染などの二次的な胆管の炎症が起りやすくなるのであれば、HTLV-1抗体陽性者に肝内結石症の頻度が多くなるはずである。

さらに、もう一つの可能性としてHTLV-1が独立して肝内結石症に関連している可能性がある。切除肝組織を用いた免疫組織化学において、肝内結石症患者の肝内胆管上皮細胞には生体のレドックス制御機構であるATL-由米因子/thioredoxin (TRX)の発現が低下していることが報告されている¹⁸⁾。後天性免疫不全症候群における病態形成に生体のレドックス制御異常が関与していることが報告されており、HTLV-1の感染が生体のレドックス制御異常を起こし、肝内結石症を引き起こした可能性もあろう。

しかしながら、上五島地区の住民のHTLV-1抗体陽性率はあまり変化していないにもかかわらず、新規の肝内結石症の患者が激減していることを考えれば、ATLVの感染のみが肝内結石症に関連している可能性は小さい。

上五島地区における 肝内結石症多発の原因

上五島地区における肝内結石症多発の原因は、胆道迷入回虫とHTLV-1の感染との複合原因であるというのが、この報告書で提案している仮説である。

住民のHTLV-1抗体陽性率の高い上五島地区でかつて肝内結石症が多発し、回虫の感染率が下がるとともに、上五島地区の肝内結石症の新規発症が低下している事実は、この仮説と矛盾しない。

また、胆道迷入回虫が胆管の閉塞や炎症に関与し、肝内結石の形成を促すことは病理学的にありうることである。さらに、HTLV-1の感染が胆管の炎

症や肝内結石の形成の原因になった可能性は否定できない。

当然のことながら、この仮説は疫学的に検証されなければならない。

おわりに

今後、必要で重要な研究としては、まず、時系列データで上五島地区の回虫感染の有病率と肝内結石症の新規患者の発生率に強い関係がないかを検討することである。

回虫の感染率が著しく低下した現在、わが国では回虫の胆道内迷入感染と肝内結石症との関連を明らかにすることは困難であるが、台湾の住民を対象として検討してみることは重要であろう。

さらに、回虫とHTLV-1との複合感染が肝内結石症の発症に影響を与えてないかどうかを、上五島地区あるいは台湾の住民を対象として明らかにすることである。そのためには、症例対照研究で得られたデータを、多重ロジスティックモデルを用いて解析し、回虫特異的IgE抗体とHTLV-1抗体の関連が独立しているか、あるいは交互作用がないか検討することがなされなければならない。

現在のところ回虫が胆道に迷入した場合のマーカーがない。回虫にはかつて国民の半数以上が罹患しており、回虫特異的IgE抗体が回虫の胆道迷入の特異度の高いマーカーとして働かないことが、胆道迷入回虫とHTLV-1の感染との複合原因仮説を疫学で立証するための最大の障害である。

文 献

- 1) 大坪光次, 藤尾俊之, 白浜 敏, 他: 肝内結石症の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* 1989; **86**: 208-213
- 2) 古川正人, 山田隆平, 中田俊則, 他: 回虫卵が成因と考えられた肝内結石症の1例. *胆道* 1989; **3**: 484-488
- 3) 藤尾俊之, 大坪光次, 菅 和男, 他: 兄弟にみられた肝内結石症について. *胆と脾* 1991; **12**: 77-81

- 4) 古川正人, 古井純一郎, 八坂貴宏, 他: 肝内結石症の時代変遷—五島列島における特殊性—。胆と瘧 1994; **15**: 409-413
- 5) 古川正人, 大坪光次, 佐々木誠, 他: 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7年度研究報告書, 1996; 30-33
- 6) 古川正人, 大坪光次, 佐々木誠, 他: 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ウイルス感染と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年度研究報告書, 1997; 13-16
- 7) 榊原久孝, 豊嶋英明, 大坪光次, 他: 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年度研究報告書, 1999; 155-158
- 8) 古川正人, 大坪光次, 佐々木誠, 他: 長崎県上五島地区における肝内結石症とHCV感染について。平成10年度研究報告書, 1999; 15-25
- 9) 古川正人, 八坂貴宏, 佐々木誠, 他: 上五島地区における肝内結石症と回虫感染。平成11年度研究報告書, 2000; 15-25
- 10) 古川正人, 八坂貴宏, 白浜 敏, 他: 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。平成12年度研究報告書, 2000; 14-21
- 11) Greenland S, Robins JM, and Pearl J: Confounding and collapsibility in causal inference. *Statistical Science* 1999; **14**: 29-46
- 12) Rubins DB: Comment on “Neyman (1923) and causal inference in experiments and observational studies”. *Statistical Science* 1990; **5**: 472-480
- 13) Elwood M: Critical appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials. Oxford: Oxford, 1998
- 14) Snow J: On the mode of communication of chorea; in Snow on chorea, the Commonwealth Fund, 1936; 75-76
- 15) 大鶴正満 編: 臨床寄生虫学, 南光堂, 東京, 218, 1988
- 16) 榎 哲夫: 外科的蛔虫症, 日本における寄生虫学の研究 I, 目黒寄生虫館, 東京, 1961; 249-278
- 17) 佐藤良也, 城間祥行, 大鶴正満: 糞線虫とATL—糞線虫とHTLV-1の高率な混合感染とその背景について—。 *Ryukyu Med J* 1993; **13**: 3-12
- 18) 笹田哲朗, 薄井裕治, 高林有道, 他: 肝内および胆嚢内結石のレドックス制御異常の関与についての検討。 *肝と免疫* 1996; **32**: 141-144

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¹⁾

長崎県離島医療圏組合上五島病院 内科²⁾

九州大学健康科学センター³⁾

研究協力者 吉川 正人¹⁾

共同協力者 八坂 貴宏¹⁾、白浜 敏²⁾

馬場園 明³⁾

はじめに

長崎県上五島地区は肝内結石症の多発地域として知られ、その成因追求のため様々な研究を行ってきた。これまでの疫学的、遺伝学的、血清学的研究では、1. 肝内結石症患者では、生家や世帯主の職業が農漁業が多く、井戸水や河川水の飲用や汲み取り式トイレの使用が多い傾向が見られ、小中学校時に生食品の摂取頻度が高い傾向が認められた。また小中学校時によく病欠していた¹⁾。しかし、地域における肝内結石発症と飲料水の水質において関連性はなかった²⁾。2. 肝内結石症とHLAとの関連は認められなかった³⁾。3. 肝内結石症患者は対照群と比べ、HTLV-1やC型肝炎ウイルス（以下HCV）の感染率は高いが^{4)–6)}、B型肝炎ウイルス（以下HBV）との関連は認められなかった⁴⁾。4. 肝内結石症患者と対照群は、ヘリコバクター・ピロリのIgG抗体陽性率に差がみられなかった¹⁾。5. 肝内結石症患者は対照群と比べ、回虫の特異的IgE抗体陽性率が高かった⁷⁾。また、肝内結石の直接の原因として回虫卵が寄与していた可能性が高い⁸⁾。などを報告してきた。

しかし、HTLV-1やHCV、回虫感染についての研究では、症例は原発性肝内結石症のうち抗体の検索

が可能であった症例で、これらを住民検診受診者で得られた当地区の感染率と比較したものであり、肝内結石症の患者で抗体検査を受けた者と受けていない者の間にバイアスがないこと、住民検診の参加者が上五島地区の住民を代表することが前提になるがその保証はなく、またこれらの結果が交絡によってもたらされた危険性も否定できない。

そこで、上五島地区における肝内結石症の発症に関する要因を検討するために、1) 環境の衛生状態が成因として関与している可能性がある、2) 食生活が成因として関与している可能性がある、3) HTLV-1、HCV、回虫感染が成因として関与している可能性がある、の3点を研究仮説として、肝内結石症患者と対照者の症例対照研究 (hospital based case-control study) を行った。さらにこれらの結果から、HTLV-1、回虫感染と肝内結石発症の自然経過についての考察を行った。

対象と方法

本症例対照研究の症例は、平成12年10月～平成13年12月に上五島地区在住者で上五島病院を受診した肝内結石症治療後の患者とした。対照は同地区の住民で同時期に当院を受診した胆石を保有しない

患者で、性、年齢（±3才）のマッチした者とした。症例1例に対して、対照2例を設定し、調査は面接による聞き取り調査を行った。

まず研究対象の性、生年月日、年齢、胆石症の有無について調査し、条件にマッチした患者について、体格（身長、体重など）、居住・職業歴、出生時および発育状況、婚姻歴・出産歴、既往歴・家族歴、生活環境、食事・嗜好に関するものを調査した。

また、血清学的調査は、血清採取の上、HTLV-1抗体（PA法にて16倍以上を陽性）、HCV抗体（第2世代をELISA法にて）、回虫特異的IgE抗体（CAP法にて、クラス2・抗体価0.70以上を陽性）を測定した。

各要因と本症の関連性を示す指標としては、オッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）を用いた。その算出には、ロジスティック回帰モデルにより性と年齢を調整した。

表1. 対 象

| | | | |
|----|----|--------------|-------|
| 例数 | 症例 | 55例 | |
| | 対照 | 110例 | 計165例 |
| 性別 | 症例 | 男性：女性 = | 34：21 |
| | 対照 | 男性：女性 = | 68：42 |
| 年齢 | 症例 | 70.4 ± 9.5才 | |
| | 対照 | 69.8 ± 10.4才 | |

研究への参加者は、症例が55例、対照が110例の計165例で、性別は症例で男性34例、女性21、対照は2倍の68例、42例であった。年齢は、症例70.4 ± 9.5才、対照69.8 ± 10.4才であった（表1）。

結 果

1. 発育状況、体格、職業歴（表2）

発育状況として、出生時の状況、出生時の体格、小学生時の体格を検討し、また、現在の体格をBody Mass Indexにて比較したが、差は見られなかった。職業歴では、生家の職業は差が見られなかったが、現在の世帯主の職業を農漁業とその他について検討すると、オッズ比4.79で、有意に症例で農漁業従事者が多くみられた。

2. 健康状態（表3）

健康状態および学校・職場の欠席・欠勤状況を見ると、12才までと13-19才時で、症例で体が弱く、よく学校や職場を休んだものがオッズ比で8.35～13.5と多く認められた。これらの症例では、小中学生時に腹痛発作様の症状を頻繁に認めており、この頃に何らかの腹部疾患を抱えていたものと推測される。また、40才以降でも、症例で体が弱く、よく職場を休んだものがオッズ比で3.00～5.07と多く認め

表2. 発育状況、体格、職業歴

| | | 症例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P値 |
|---------|---------|--------------|----------------|--------------------------|---------|
| 発育状況 | | | | | |
| 出生時の状況 | 難産 | 0 (0%) | 1 (0.9%) | — | — |
| | 普通 | 55 (100%) | 109 (99.1%) | | |
| 出生時の体格 | 小さい | 6 (10.9%) | 10 (9.1%) | 1.37 (0.46～4.08) | 0.57 |
| | 普通・大きい | 49 (89.1%) | 100 (90.9%) | | |
| 小学校時の体格 | やせ | 19 (34.5%) | 33 (30.0%) | 1.42 (0.69～2.91) | 0.34 |
| | 普通・太り気味 | 36 (65.5%) | 77 (70.0%) | | |
| 現在の体格 | | | | | |
| B M I | 22.5未満 | 32 (58.2%) | 61 (55.5%) | 1.11 (0.57～2.15) | 0.77 |
| | 22.5以上 | 23 (41.8%) | 49 (44.5%) | | |
| 職業歴 | | | | | |
| 生家の職業 | 農漁業 | 45 (81.8%) | 83 (75.5%) | 1.40 (0.61～3.18) | 0.43 |
| | その他 | 10 (18.2%) | 27 (24.5%) | | |
| 世帯主の職業 | 農漁業 | 45 (81.8%) | 53 (48.2%) | 4.79 (2.18～10.56) | <0.0001 |
| | その他 | 10 (18.2%) | 57 (51.8%) | | |

表 3. 健康状態

| | | 症 例 (n=55) | 対 照 者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|---------------|--------|---------------|------------------|--------------------------|---------|
| 健康状態 | | | | | |
| 12歳まで | 弱かった | 26(47.3%) | 9 (8.2%) | 11.6(4.69~28.61) | <0.0001 |
| | 普通・丈夫 | 29(52.7%) | 101(91.8%) | | |
| 13-19歳 | 弱かった | 14(25.5%) | 3 (2.6%) | 13.5 (3.58~50.6) | <0.0001 |
| | 普通・丈夫 | 41(74.5%) | 107(97.3%) | | |
| 20-29歳 | 弱かった | 6(10.9%) | 6 (8.2%) | 2.00 (0.61~6.60) | 0.25 |
| | 普通・丈夫 | 49(89.1%) | 104(91.8%) | | |
| 30-39歳 | 弱かった | 9(16.4%) | 5 (4.5%) | 4.36(1.36~13.96) | 0.01 |
| | 普通・丈夫 | 46(83.6%) | 105(95.5%) | | |
| 40-49歳 | 弱かった | 10(18.2%) | 8 (7.3%) | 3.00 (1.09~8.28) | 0.03 |
| | 普通・丈夫 | 45(81.8%) | 102(92.7%) | | |
| 50歳以降* | 弱かった | 20(38.2%) | 18(18.2%) | 2.88 (1.35~6.16) | 0.006 |
| | 普通・丈夫 | 34(61.8%) | 90(81.8%) | | |
| | | 症 例 (n=55) | 対 照 者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
| 学校・職場の欠席、欠勤状況 | | | | | |
| 12歳まで | よく休んだ | 20(36.4%) | 7 (6.4%) | 9.43(3.54~25.07) | <0.0001 |
| | 休まなかった | 35(63.6%) | 103(93.6%) | | |
| 13-19歳 | よく休んだ | 12(21.8%) | 4 (4.6%) | 8.35(2.45~28.54) | 0.0007 |
| | 休まなかった | 43(78.2%) | 106(96.4%) | | |
| 20-29歳 | よく休んだ | 4 (7.3%) | 3 (2.6%) | 2.84(0.61~13.34) | 0.19 |
| | 休まなかった | 51(92.7%) | 107(97.3%) | | |
| 30-39歳 | よく休んだ | 5 (9.1%) | 5 (4.5%) | 2.54 (0.67~9.57) | 0.17 |
| | 休まなかった | 50(90.9%) | 105(95.5%) | | |
| 40-49歳 | よく休んだ | 8(14.5%) | 5 (4.5%) | 4.13(1.23~13.87) | 0.02 |
| | 休まなかった | 47(85.5%) | 105(95.5%) | | |
| 50歳以降* | よく休んだ | 12(22.2%) | 7 (6.5%) | 5.07(1.79~14.36) | 0.002 |
| | 休まなかった | 42(77.8%) | 101(93.5%) | | |

*は、40代を除くため、症例 (n=54)、対照者 (n=108) となる。

られたが、これは肝内結石症によるものと考えられる。

3. 婚姻歴、出産歴 (表 4)

婚姻歴、出産歴では、結婚の有無・年齢、子供の数、女性について初産年齢、出産後の体調の変化について検討したが、差はみられなかった。

4. 既往歴 (表 5)

既往歴は、肝胆道系疾患、消化管疾患、心疾患、腎疾患、代謝性疾患、血液疾患、感染症、手術の既往、輸血の既往について調査した。表 5のごとく、黄疸の既往のあるものがオッズ比 16.9、回虫の既往

のあるものがオッズ比 3.95、肝機能障害の既往のあるものがオッズ比 2.50 で症例に多く認められた。

また、開腹手術の既往のあるものがオッズ比 2.05、輸血の既往のあるものがオッズ比 4.01 と症例に多く認められたが、これは症例が肝内結石治療後であり、過去に数回にわたる手術治療や輸血を行われた症例が含まれているためと考えられる。

5. 家族歴 (表 6)

家族歴は、家族の健康状態、血族結婚の有無、既往歴と同じ疾患の有無について調査したが、差は認めなかった。

表 4. 婚姻歴、出産歴

| | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|-----------|-------|---------------|----------------|--------------------------|------|
| 結 婚 | 未 婚 | 4 (7.3%) | 10 (9.1%) | 0.89 (0.26~3.06) | 0.86 |
| | 既 婚 | 51 (92.7%) | 100 (90.9%) | | |
| | | 症 例 (n=51) | 対照者 (n=100) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
| 既婚者について | | | | | |
| 結婚年齢 | 25才未満 | 23 (45.1%) | 45 (45.0%) | 1.16 (0.55~2.46) | 0.67 |
| | 25才以上 | 28 (54.9%) | 55 (55.0%) | | |
| 子供の数 | 4人以上 | 31 (60.8%) | 43 (43.0%) | 1.75 (0.87~3.55) | 0.12 |
| | 4人未満 | 20 (39.2%) | 57 (57.0%) | | |
| | | 症 例 (n=21) | 対照者 (n=42) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
| 女性について | | | | | |
| 最初の子の出産年齢 | 25才未満 | 12 (57.1%) | 22 (52.4%) | 1.29 (0.41~3.79) | 0.64 |
| | 25才以上 | 9 (42.9%) | 20 (47.6%) | | |
| 出産後の体調の変化 | あった | 3 (16.7%) | 3 (6.3%) | 1.99 (0.35~11.21) | 0.43 |
| | なかった | 18 (83.3%) | 39 (93.7%) | | |

表 5. 既往歴

| | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|----------|-------|---------------|----------------|--------------------------|---------|
| 黄 疸 | あ る | 21 (38.2%) | 4 (3.6%) | 16.9 (5.31~54.1) | <0.0001 |
| | あ な い | 34 (61.8%) | 107 (96.4%) | | |
| 肝機能障害・肝炎 | あ る | 14 (25.5%) | 12 (10.9%) | 2.50 (1.05~5.93) | 0.04 |
| | あ な い | 41 (74.5%) | 98 (89.1%) | | |
| 肝 硬 変 | あ る | 4 (7.3%) | 1 (0.9%) | 6.63 (0.60~72.95) | 0.12 |
| | あ な い | 51 (92.7%) | 109 (99.1%) | | |
| 回 虫 | あ る | 25 (45.5%) | 19 (17.3%) | 3.95 (1.85~8.41) | 0.0004 |
| | あ な い | 30 (54.5%) | 91 (82.7%) | | |
| 結 核 | あ る | 2 (3.6%) | 8 (7.3%) | 0.43 (0.09~2.14) | 0.30 |
| | あ な い | 53 (96.4%) | 102 (92.7%) | | |
| 麻 疹 | あ る | 27 (49.1%) | 44 (40.0%) | 1.44 (0.73~2.85) | 0.29 |
| | あ な い | 28 (50.9%) | 66 (60.0%) | | |
| 風 疹 | あ る | 12 (21.8%) | 22 (20.9%) | 1.27 (0.56~2.86) | 0.57 |
| | あ な い | 43 (78.2%) | 87 (79.1%) | | |
| 胃・十二指腸潰瘍 | あ る | 12 (21.8%) | 23 (20.9%) | 1.01 (0.45~2.27) | 0.98 |
| | あ な い | 43 (78.2%) | 87 (79.1%) | | |
| 胃 痛 | あ る | 1 (1.8%) | 3 (2.7%) | 0.47 (0.05~4.83) | 0.52 |
| | あ な い | 54 (98.2%) | 107 (97.3%) | | |
| 大 腸 癌 | あ る | 3 (5.5%) | 5 (4.4%) | 0.82 (0.18~3.84) | 0.80 |
| | あ な い | 52 (94.5%) | 105 (95.6%) | | |
| 心 臓 病 | あ る | 3 (5.5%) | 15 (13.6%) | 0.35 (0.09~1.26) | 0.11 |
| | あ な い | 52 (94.5%) | 95 (86.4%) | | |
| 腎 臓 病 | あ る | 2 (3.6%) | 8 (7.3%) | 0.46 (0.09~2.27) | 0.34 |
| | あ な い | 53 (96.4%) | 102 (92.7%) | | |
| 糖 尿 病 | あ る | 3 (5.5%) | 12 (10.9%) | 0.46 (0.12~1.71) | 0.25 |
| | あ な い | 52 (94.5%) | 98 (89.1%) | | |
| 高 脂 血 症 | あ る | 1 (1.8%) | 7 (7.3%) | 0.31 (0.04~2.60) | 0.28 |
| | あ な い | 54 (98.2%) | 102 (92.7%) | | |
| 貧 血 | あ る | 11 (20.0%) | 13 (11.8%) | 2.09 (0.83~5.23) | 0.12 |
| | あ な い | 44 (80.0%) | 97 (88.2%) | | |
| 開腹手術の既往 | あ る | 29 (47.3%) | 40 (36.4%) | 2.05 (1.05~4.01) | 0.036 |
| | あ な い | 26 (52.7%) | 70 (63.6%) | | |

表 6. 家族歴

| | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|-----------|------|---------------|----------------|--------------------------|------|
| 家族の健康状態 | | | | | |
| 父親の健康状態 | 病気がち | 13 (23.6%) | 14 (12.8%) | 2.22 (0.94~5.24) | 0.07 |
| | 元 気 | 42 (76.4%) | 96 (87.3%) | | |
| 母親の健康状態 | 病気がち | 8 (14.5%) | 11 (10.0%) | 1.50 (0.55~4.07) | 0.43 |
| | 元 気 | 47 (85.5%) | 99 (90.0%) | | |
| 配偶者の健康状態* | 病気がち | 11 (21.6%) | 20 (20.0%) | 1.21 (0.50~2.92) | 0.67 |
| | 元 気 | 40 (78.4%) | 80 (80.0%) | | |
| 血族結婚の有無 | 有 り | 6 (10.9%) | 8 (7.3%) | 1.43 (0.46~4.41) | 0.53 |
| | 無 し | 49 (89.1%) | 102 (92.7%) | | |

*は、既婚者のみのため、症例 (n=51)、対照者 (n=100)

| | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|----------|-----|---------------|----------------|--------------------------|------|
| 家族の既往歴 | | | | | |
| 胆 石 | あ る | 6 (10.9%) | 10 (9.1%) | 1.54 (0.51~4.69) | 0.45 |
| | あ り | 49 (89.1%) | 100 (90.9%) | | |
| 肝機能障害・肝炎 | あ る | 4 (7.3%) | 5 (4.5%) | 1.67 (0.42~6.63) | 0.47 |
| | あ り | 51 (92.7%) | 105 (95.5%) | | |
| 胃・十二指腸潰瘍 | あ る | 4 (7.3%) | 10 (9.1%) | 0.91 (0.26~3.15) | 0.88 |
| | あ り | 51 (92.7%) | 100 (90.9%) | | |
| 胃 痛 | あ る | 3 (5.5%) | 14 (12.9%) | 0.37 (0.10~1.35) | 0.13 |
| | あ り | 52 (94.5%) | 96 (87.1%) | | |
| 回 虫 | あ る | 5 (9.1%) | 4 (3.6%) | 2.67 (0.67~10.62) | 0.16 |
| | あ り | 50 (90.9%) | 106 (96.4%) | | |
| 結 核 | あ る | 2 (3.6%) | 9 (8.2%) | 0.39 (0.08~1.95) | 0.25 |
| | あ り | 53 (96.4%) | 101 (91.8%) | | |
| 麻 疹 | あ る | 20 (36.4%) | 31 (28.2%) | 1.47 (0.72~3.02) | 0.29 |
| | あ り | 35 (63.6%) | 79 (71.8%) | | |
| 風 疹 | あ る | 9 (16.5%) | 20 (18.2%) | 0.93 (0.38~2.27) | 0.87 |
| | あ り | 46 (83.6%) | 90 (81.8%) | | |
| 心 臓 病 | あ る | 6 (10.9%) | 13 (11.8%) | 0.88 (0.31~2.55) | 0.82 |
| | あ り | 49 (89.1%) | 97 (88.2%) | | |
| 腎 臓 病 | あ る | 4 (7.3%) | 4 (3.6%) | 2.27 (0.53~9.86) | 0.27 |
| | あ り | 51 (92.7%) | 106 (96.4%) | | |
| 糖 尿 病 | あ る | 3 (5.5%) | 11 (10.0%) | 0.62 (0.16~2.39) | 0.49 |
| | あ り | 52 (94.5%) | 99 (90.0%) | | |
| 高 脂 血 症 | あ る | 2 (3.6%) | 4 (3.6%) | 0.93 (0.16~5.42) | 0.94 |
| | あ り | 53 (96.4%) | 106 (96.4%) | | |
| 貧 血 | あ る | 2 (3.6%) | 7 (6.4%) | 0.55 (0.11~2.75) | 0.46 |
| | あ り | 53 (96.4%) | 103 (93.6%) | | |

6. 生活環境 (表7)

生活環境は、飲料水、トイレ、手洗い、生水飲用の有無について調査を行った。飲料水は、現在、ほとんどが水道水であり比較ができなかったが、生家で井戸水や河川の水を飲んでいるものが、オッズ比5.05で有意に多く認められた。しかし、生水飲用の状況には差を認めなかった。トイレについては、現在でもくみ取り式のトイレであるものが、オッズ比2.77で有意に多く認められた。

7. 食生活 (表8-1、8-2)

食事については、表8に示す食品群について、食べる頻度を、①ほぼ毎日、②週に3日以上、③週に2日以内、④あまり食べない、⑤全く食べない、の5つの選択肢で調査し、症例では肝内結石症に罹患する前の平均的な食事について聞き取った。解析は、週に3日以上食べるかどうかで比較したが、いずれの食品群でも差はみられなかった。

8. 嗜好品 (表9)

タバコ、お酒、コーヒーなどの嗜好品の摂取には、差は認められなかった。

9. HCV、HTLV-1、回虫感染の血清学的調査 (表10)

過去の調査にて関連性が示唆されていたHCV抗体、HTLV-1抗体および回虫特異的IgE抗体の検討を行った。

HTLV-1抗体陽性例がオッズ比2.85で、症例において有意に多く認められたが、HCV抗体、回虫特異的IgE抗体には差を認めなかった。

10. HTLV-1と回虫の混合感染について (表11)

症例でHTLV-1陽性例が対照群より有意に高率であったことから、HTLV-1と回虫の混合感染について検討した。表11のように、混合感染は症例で10例(18.2%)に対して、対照では2例(1.8%)にすぎず、有意に症例で混合感染が多かった(P<0.01)。

考 察

我々は、肝内結石症の多発地域である長崎県上五島地区において結石の成因解明のために疫学的調査、遺伝学的調査、ウイルスや原虫の血清学的調査を行ってきた。これまでに判明しているところでは、肝内結石症患者では対照群に比べ、生家や世帯主の職業が農漁業で、上・下水道が完備されていないものが多く、小中学生時よく病欠していたこと¹⁾、HTLV-1の感染率、HCV感染率が高いこと⁴⁾⁻⁶⁾、肝内結石発症の直接の原因として回虫卵が関与している可能性のあること⁸⁾、などがあげられている。しかし、研究の過程において、肝内結石症患者を無作為に抽出しておらず、また対照を主に住民検診受診者としていたことから、症例設定のバイアスや検討因子の交絡によってもたらされた可能性も否定できない。

表7. 生活環境

| | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|------------|-----------|---------------|----------------|--------------------------|--------|
| 現在の飲料水 | 井戸・河川水 | 3 (5.5%) | 0 (0%) | — | — |
| | 水道水 | 52 (94.5%) | 110 (100%) | | |
| 生家の飲料水 | 井戸・河川水 | 45 (81.8%) | 53 (48.2%) | 5.05 (2.14~11.90) | 0.0002 |
| | 水道水 | 10 (18.2%) | 57 (51.8%) | | |
| 現在のトイレ | くみ取り式 | 49 (89.1%) | 82 (77.3%) | 2.77 (1.05~7.30) | 0.039 |
| | 水 洗 | 6 (10.9%) | 28 (22.7%) | | |
| 生家のトイレ | くみ取り式 | 55 (100%) | 104 (94.5%) | — | — |
| | 水 洗 | 0 (0%) | 6 (5.5%) | | |
| 3度の食事前の手洗い | ほ ぼ 実 行 | 29 (52.7%) | 68 (61.8%) | 0.75 (0.38~1.50) | 0.42 |
| | 時々・洗わない | 26 (47.3%) | 42 (38.2%) | | |
| 生水の飲用 | よ く ・ 時 々 | 30 (54.5%) | 54 (49.1%) | 1.27 (0.65~2.48) | 0.49 |
| | ほとんど飲まず | 25 (45.5%) | 56 (50.9%) | | |

表 8-1. 食生活：食事について (1)

| | | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比(95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|-------|---------|---------|---------------|----------------|-------------------------|------|
| パ ン | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 13(23.6%) | 32(29.1%) | 0.77(0.36~1.65) | 0.5 |
| | | 3 日未満 | 42(76.4%) | 78(70.9%) | | |
| み そ 汁 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 52(94.5%) | 100(90.9%) | 1.29(0.33~5.12) | 0.72 |
| | | 3 日未満 | 3(5.5%) | 10(9.1%) | | |
| 魚 さしみ | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 18(32.7%) | 49(44.5%) | 0.60(0.30~1.22) | 0.16 |
| | | 3 日未満 | 37(67.3%) | 61(55.5%) | | |
| 焼 魚 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 18(32.7%) | 37(33.6%) | 1.14(0.56~2.34) | 0.72 |
| | | 3 日未満 | 37(67.3%) | 73(66.4%) | | |
| 煮 魚 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 22(40.0%) | 36(32.7%) | 1.31(0.66~2.59) | 0.44 |
| | | 3 日未満 | 33(60.0%) | 74(67.3%) | | |
| 貝 類 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 2(3.6%) | 6(5.5%) | 0.78(0.15~4.16) | 0.77 |
| | | 3 日未満 | 53(96.4%) | 104(94.5%) | | |
| 海 藻 類 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 37(67.3%) | 60(54.5%) | 1.73(0.87~3.45) | 0.12 |
| | | 3 日未満 | 18(32.7%) | 50(45.5%) | | |
| 肉 類 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 19(34.5%) | 42(38.2%) | 0.89(0.45~1.77) | 0.74 |
| | | 3 日未満 | 36(65.5%) | 68(61.8%) | | |
| 卵 生 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 7(12.7%) | 22(20.0%) | 0.66(0.26~1.67) | 0.38 |
| | | 3 日未満 | 48(87.3%) | 88(80.0%) | | |
| 調 理 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 25(45.5%) | 59(53.6%) | 0.73(0.38~1.42) | 0.36 |
| | | 3 日未満 | 30(54.5%) | 51(46.4%) | | |
| 牛 乳 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 25(45.5%) | 58(52.7%) | 0.67(0.34~1.32) | 0.25 |
| | | 3 日未満 | 30(54.5%) | 52(47.3%) | | |
| バターなど | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 10(18.2%) | 11(10.0%) | 1.95(0.76~4.99) | 0.16 |
| | | 3 日未満 | 45(81.8%) | 99(90.0%) | | |

表 8-2. 食生活：食事について (2)

| | | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比(95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|-------|---------|---------|---------------|----------------|-------------------------|------|
| 野菜 生 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 37(67.3%) | 73(66.4%) | 1.08(0.54~2.16) | 0.84 |
| | | 3 日未満 | 18(32.7%) | 37(33.6%) | | |
| 調 理 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 46(83.6%) | 94(85.5%) | 0.90(0.36~2.25) | 0.83 |
| | | 3 日未満 | 9(16.4%) | 16(14.5%) | | |
| 緑黄色 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 39(70.9%) | 68(61.8%) | 1.70(0.82~3.53) | 0.15 |
| | | 3 日未満 | 16(29.1%) | 42(38.2%) | | |
| 淡 色 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 44(80.0%) | 93(84.5%) | 0.76(0.32~1.81) | 0.54 |
| | | 3 日未満 | 11(20.0%) | 17(15.5%) | | |
| 豆 類 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 35(63.6%) | 74(67.3%) | 0.86(0.43~1.72) | 0.67 |
| | | 3 日未満 | 20(36.4%) | 36(32.7%) | | |
| キノコ | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 21(38.2%) | 33(30.0%) | 1.58(0.79~3.19) | 0.2 |
| | | 3 日未満 | 34(61.8%) | 77(70.0%) | | |
| 種 実 類 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 11(20.0%) | 22(20.0%) | 1.05(0.46~2.40) | 0.92 |
| | | 3 日未満 | 44(80.0%) | 88(80.0%) | | |
| 麵 類 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 20(36.4%) | 46(41.8%) | 0.72(0.36~1.42) | 0.34 |
| | | 3 日未満 | 35(63.6%) | 64(58.2%) | | |
| 漬 け 物 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 37(67.3%) | 81(73.6%) | 0.69(0.33~1.41) | 0.3 |
| | | 3 日未満 | 18(32.7%) | 29(26.4%) | | |
| 塩 か ら | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 5(9.1%) | 18(16.4%) | 0.49(0.17~1.43) | 0.19 |
| | | 3 日未満 | 50(90.9%) | 92(83.6%) | | |
| 果 物 | 週 3 日以上 | 週 3 日以上 | 39(70.9%) | 80(72.7%) | 0.98(0.47~2.06) | 0.96 |
| | | 3 日未満 | 16(29.1%) | 30(27.3%) | | |

表 9. 嗜好品

| | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|------|--------|---------------|----------------|--------------------------|------|
| たばこ | 吸う・やめた | 24 (43.6%) | 48 (43.6%) | 0.71 (0.29 ~ 1.74) | 0.46 |
| | 吸わない | 31 (56.4%) | 62 (56.4%) | | |
| 酒 | 飲む・やめた | 29 (52.7%) | 55 (50.0%) | 1.03 (0.48 ~ 2.20) | 0.94 |
| | 飲まない | 26 (47.3%) | 55 (50.0%) | | |
| コーヒー | 飲む・やめた | 39 (70.9%) | 76 (69.1%) | 1.16 (0.54 ~ 2.48) | 0.70 |
| | 飲まない | 16 (29.1%) | 34 (40.9%) | | |

表 10. HCV、HTLV-1、回虫感染の血清学的検査

| | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | オッズ比 (95%CI) (性・年齢補正) | P 値 |
|--------------|-----|---------------|----------------|--------------------------|--------|
| HCV 抗体 | (+) | 11 (20.0%) | 14 (12.7%) | 1.63 (0.67 ~ 4.01) | 0.28 |
| | (-) | 44 (80.0%) | 96 (87.3%) | | |
| HTLV-1 抗体 | (+) | 25 (45.5%) | 24 (22.9%) | 2.85 (1.39 ~ 5.85) | 0.0042 |
| | (-) | 30 (54.5%) | 86 (78.1%) | | |
| 回虫特異的 IgE 抗体 | (+) | 23 (42.6%) | 31 (28.2%) | 1.77 (0.86 ~ 3.67) | 0.12 |
| | (-) | 32 (57.4%) | 79 (71.8%) | | |

表 11. HTLV と回虫の混合感染について

| | | 症 例 (n=55) | 対照者 (n=110) | |
|--------------|------------|---------------|----------------|--|
| HTLV-1抗体 (+) | 10 (18.2%) | 2 (1.8%) | *P<0.01 | |
| 回虫IgE抗体 (+) | 15 (27.3%) | 22 (20.0%) | | |
| HTLV-1抗体 (-) | 13 (23.6%) | 29 (26.4%) | | |
| 回虫IgE抗体 (+) | 17 (30.9%) | 57 (51.8%) | | |
| HTLV-1 (-) | | | | |
| 回虫IgE抗体 (-) | | | | |

そこで、肝内結石の発症に関連する因子を検討するために、研究仮説として、1) 環境の衛生状態が成因として関与している可能性がある、2) 食生活が成因として関与している可能性がある、3) HTLV-1、HCV、回虫感染が成因として関与している可能性がある、の3点をあげ、分析を行うこととした。研究のデザインは、症例に限られており、新規発生の患者が少ないことから、症例対照研究が望ましいと考えられたが、血清学的検査も必要であり、一般住民で行うことは困難であると思われた。上五島地区においては中核的病院が上五島病院1ヶ所であり、また地域に密着した医療が展開されているこ

とから、hospital based case-control studyを行うことが効率的であると考えられ、今回の研究を実施した。

その結果、肝内結石症患者では、世帯主の職業が農漁業で、生家の飲料水が井戸水や河川水で、現在でも汲み取り式のトイレであるものが多く、生活環境要因の関与が疑われた。また、学童期～成人まで体が弱く、腹痛などで学校や仕事を休むことが多くみられ、この時期に結石と関連する何らかの腹部疾患を抱えていた可能性が考えられる。

一方、食生活では、肉類、魚、卵、牛乳、野菜などのほか、タバコ、お酒、コーヒーなどの嗜好品についても検討したが、差はみられず、食生活の影響はないものと考えられた。

次に、HTLV-1、HCV、回虫の感染について血清学的に検討したところ、症例で、HTLV-1抗体の陽性者が多く認められ、何らかの関与が示唆された。

HTLV-1感染の臓器の及ぼす影響については、Osameら⁹⁾のHAM (HTLV-I associated myelopathy) やNishiokaら¹⁰⁾のChronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-Iの報告があり、

また肝胆道系臓器については、Takegoshiら¹¹⁾のPSC (primary sclerosing cholangitis) との関連や古賀¹²⁾の細胆管炎の報告、さらに笹田ら¹³⁾は、肝内胆管上皮細胞のATL-由来因子 (ADF)/thioredoxin (TRX) の発現低下がみられ、ADF/TRX系などのレドックス制御異常が肝内および胆嚢内結石の形成に関与していることを報告しており、興味深いものがある。

また、今回の調査では、HCV抗体と回虫の特異的IgE抗体は症例と対照で差がなかったものの、既往歴では回虫症を認めたものが多く認められた。佐藤ら¹⁴⁾は、沖縄においてHTLV-1と糞線虫の高率な混合感染を報告していることから、上五島地区においてHTLV-1と回虫の混合感染について検討した。その結果、混合感染は症例で10例、18.2%であったが、対照では2例、1.8%にすぎず、症例において有意に混合感染が多かった。

以上のことから、疫学的因子およびHTLV-1抗体と回虫特異的IgE抗体の検査結果をふまえ、次のような仮説を作成した。図1に示すような、肝内結石の形成と自然経過に関する仮定である。症例は、出生後、母乳からのHTLV-1の経口感染、やや不衛生な生活環境のなかで幼小児期に回虫の経口感染をきたし、中学生の肝内結石症例も認めていることから²⁾、思春期にはすでに結石の形成が始まっていると推測した。その後、若年時の安定期を経て、壮年期の30代から40代にかけて、結石落下による発作を繰り返しながら経過し、この時期に主に

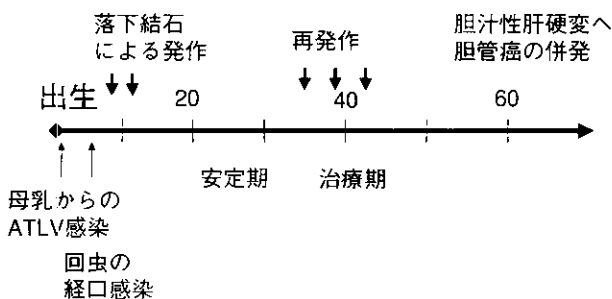


図1. 上五島地区における肝内結石 (ビ系石) の形成と結石症患者の自然経過史 (仮説)

病院を受診して治療を行われるが、さらに、炎症を繰り返して病期期間が長引くと、胆汁性肝硬変あるいは胆管癌の発生と進展するものと思われた。

結 語

上五島地区在住者で上五島病院を受診した肝内結石症治療後の患者を抽出し、同地区の住民で同時期に当院を受診した胆石を保有しない患者で、性、年齢(±3才)のマッチした者を対照とした症例対照研究を行い、環境的要因が発症に関与している可能性が示唆された。さらに、HTLV-1抗体陽性者は症例で有意に高率であり、回虫特異的IgE抗体の陽性率も高率で、混合感染の存在が示唆された。さらに、学童期に何らかの腹部疾患を抱えていた可能性が考えられることより、肝内結石の形成と自然経過について考察した。

文 献

- 1) 榎原久孝, 豊嶋英明, 大坪光次, 他: 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, 1999; 155-158
- 2) 大坪光次, 藤尾俊之, 白浜 敏, 他: 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 1989; **86**: 208-213
- 3) 古川正人, 古井純一郎, 八坂貴弘, 他: 肝内結石症の時代変遷—五島列島における特殊性—, 胆と膵 1994; **15**: 409-413
- 4) 古川正人, 大坪光次, 佐々木誠, 他: 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ATLV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, 1996; 13-16
- 5) 古川正人, 大坪光次, 佐々木誠, 他: 長崎県上五島地区における肝内結石症とHCV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10年度報告書, 1999; 30-33
- 6) 古川正人, 大坪光次, 佐々木誠, 他: 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ATLV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, 1995; 30-33
- 7) 古川正人, 八坂貴宏, 佐々木誠, 他: 上五島地区における肝内結石症と回虫感染. 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年度報告書, 1999; 15-18
 - 8) 古川正人, 山田隆平, 中田俊則, 他: 回虫卵が成因と考えられた肝内結石症の1例. *胆道* 1989; **3**: 484-488
 - 9) Osame M, Usuku K, Izumo S, *et al*: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; **1**: 1031-2
 - 10) Nishioka K, Maruyama I, Sato K, *et al*: Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-1. *Lancet* 1989; **1**: 441
 - 11) Takegoshi K, Nakanuma Y, Tsukada K, *et al*: Human T-Lymphotropic Virus type 1 — associated myelopathy and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1991; **13**: 202-204
 - 12) 古賀暉人: 細胆管炎, 低 α_2 -グロブリン血症を初発としたATLの1例. *日本内科学会雑誌* 1987; **76**: 477
 - 13) 笹田哲朗, 薄井裕治, 高林有道, 他: 肝内および胆嚢内結石の形成におけるレドックス制御異常の関与についての検討. *消化器と免疫* 1996; **32**: 141-144
 - 14) 佐藤良也, 城間祥行, 大鶴正満: 糞線虫症とATL—糞線虫とHTLV-1の高率な混合感染とその背景について—. *Ryukyu Med J* 1993; **13**: 3-12

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¹⁾

名古屋大学大学院 予防医学／医学推計・判断学教室²⁾

研究協力者 二村 雄次¹⁾

共同研究者 棚山 正人¹⁾，若井 建志²⁾

小田 高司¹⁾，神谷 順一¹⁾

大野 良之²⁾

はじめに

肝内結石症の特徴として極東に多い疾患であり^{1, 2, 3)}、良性疾患だが非常に再発率が高く、難治性であることがあげられる。日本において過去に一度、環境因子に関する症例対照研究が行われた⁴⁾。その結果、煮魚・緑黄色野菜の頻回摂取、種実類・マーガリン・バターを食べない、生家の職業が第一次産業、生下時の飲用水が井戸水、生家のトイレがくみ取り式、などが肝内結石症のリスクファクターとして指摘された。

日本国内の現状を調査するために行われた1998年の第4回全国調査では、年間約500人の患者が新規に発症していることが明らかになった⁵⁾。近年は臨床で遭遇する機会が減少しているため、新規患者の発生は減少傾向にあると思われる。また医療技術の進歩により肝硬変や肝膿瘍で死亡する割合が減少した結果、長期間生存する症例が増加している。また肝内胆管癌を合併して死亡する症例が増加傾向にあることも明らかになった。

これらの一般的な傾向から肝内結石症には環境因子の関与が想定された。しかし肝内結石症の疫学的研究はほとんど行われていない。一方で肝内結石症は難治性であり癌を合併するなどいまだに重要な疾患であると思われる。そこで生活習慣や食習慣などの環境因子が肝内結石症発症に及ぼす影響を調査す

るために、我々は台湾で症例対照研究を行った。台湾は肝内結石症の発症が世界で最も多い地域のひとつである^{6, 7)}。

対象と方法

今回の症例対照研究の症例は、台湾のChang Gung Memorial Hospitalにおいて1999年1月から2000年12月までに画像診断(CT、US、MRI)で新規に診断された肝内結石症患者とした。対照は、症例と性別、年齢(±2歳)を一致させたChang Gung Memorial Hospitalの職員の家族および知人、またはminor surgeryで同病院を受診した患者から選択し、症例1例につき2例の対照を設定した。一部の症例については対照の不足から1対1のマッチングとした。

疫学情報の収集には自記式問診票と面接を併用した。調査項目は体格(身長、体重、body mass index(以下BMI))、婚姻歴、養育児童数、教育歴、生活習慣(喫煙、飲酒、中国茶・コーヒーの飲用、びんろう使用)、飲用水の水源、特定食品の摂取状況などである。

解 析

得られた疫学情報は、コンピュータファイルに入力した上で集計、分析を行った。解析にあたっては、

まず χ^2 検定または Mantel 検定を行い、症例と対照の頻度分布の差を検討した。平均値の差の検定にあたっては、共分散分析を用いて性、年齢を補正した。また食品摂取頻度の差の検定には Mann-Whitney 検定を用いた。さらに症例と対照の間で有意差が認められた項目を中心に、conditional logistic model を用いて生活習慣と肝内結石症の関連の強さの指標であるオッズ比およびその 95% 信頼区間を算出した。ただし、対照を住民対照と病院対照に分けた分析ではマッチングが崩れるため、unconditional logistic model により性、年齢を調整したオッズ比を求めた。ここでオッズ比とは、要因を持つ者が持たない者に対して何倍、肝内結石症発生のリスクを有するかを示す指標である。また要因曝露の程度によりオッズ比が上昇または低下する傾向があるか否かの検定（トレンドの検定）は、曝露を少ない方から 0、1、2、3、… とスコア化した変数を logistic model に導入することで行い、結果を trend p として示した。

結 果

1. 対象の背景 (表 1)

表 1 は対象の背景を示す。回答率は、ほぼ 100% であった。症例は男性 49 人、女性 104 人、対照は男

性 100 人、女性 204 人であった。また対照は住民対照 138 人、病院対照 166 人で構成された。住民対照の平均年齢は 53.7 ± 14.2 歳、病院対照の平均年齢は 55.5 ± 11.7 歳であった。病院対照は住民対照よりも全体的にやや高齢であった。年齢と性別をマッチングしたため、対照の性年齢分布は症例とほぼ同様となった。

調査時点での身長、体重、BMI を検討した。男女共に症例は対照よりも低体重、低 BMI であった ($P < 0.0001$)。住民対照と病院対照をわけて検討した場合でも同様の結果が得られた。また、女性において、症例は対照よりも低身長であった ($P = 0.0043$)。

2. 生活習慣 (表 2)

表 2 は生活習慣と肝内結石症オッズ比を示したものである。生活習慣では、喫煙、飲酒、中国茶・コーヒーの飲用、びんろうの使用などについて検討した。使用していない群を基準とし使用経験者のオッズ比を算出した。喫煙、飲酒、中国茶、コーヒーの飲用では明らかな有意差は認めなかった。びんろうの使用により肝内結石症のオッズ比がやや上昇した (男性オッズ比 2.45、女性オッズ比 2.00)。

3. 養育児童数、教育レベル (表 3、4)

表 3 は養育児童数と教育レベル別の肝内結石症オッズ比を示したものである。養育児童数では 0 ~

表 1 Selected Characteristics of Study Subjects; Cases (n=153) and Controls (n=304)

| | Males | | | | | Females | | | | |
|---------------------------------------|-----------------|-------|------------------|-------|----------|-----------------|-------|------------------|-------|----------|
| | Cases (N=49) | | Controls (N=100) | | P | Cases (N=104) | | Controls (N=204) | | P |
| | N | % | N | % | | N | % | N | % | |
| Age (years) | | | | | | | | | | |
| 20-29 | 3 | 6.1 | 6 | 6.0 | ns | 4 | 3.9 | 4 | 1.9 | ns |
| 30-39 | 2 | 4.1 | 6 | 6.0 | | 17 | 16.3 | 17 | 8.3 | |
| 40-49 | 13 | 26.5 | 20 | 20.0 | | 31 | 29.8 | 54 | 26.5 | |
| 50-59 | 15 | 30.6 | 26 | 26.0 | | 25 | 24.0 | 64 | 31.4 | |
| 60-69 | 8 | 16.3 | 27 | 27.0 | | 17 | 16.4 | 42 | 20.6 | |
| 70-79 | 6 | 12.2 | 10 | 10.0 | | 10 | 9.6 | 22 | 10.8 | |
| 80- | 2 | 4.2 | 5 | 5.0 | | 0 | 0.0 | 1 | 0.5 | |
| Total | 49 | 100.0 | 100 | 100.0 | | 104 | 100.0 | 204 | 100.0 | |
| Mean age (\pm SD) | 55.5 ± 14.5 | | 56.4 ± 14.5 | | ns | 51.7 ± 12.9 | | 53.9 ± 12.0 | | ns |
| Height (cm) ^a | 165.9 ± 5.9 | | 166.5 ± 5.9 | | 0.58 | 153.7 ± 5.7 | | 155.6 ± 5.4 | | 0.0043 |
| Body weight (kg) ^a | 60.6 ± 8.5 | | 67.6 ± 8.7 | | < 0.0001 | 51.8 ± 7.8 | | 57.1 ± 9.3 | | < 0.0001 |
| BMI (kg/m ²) ^a | 22.0 ± 2.8 | | 24.4 ± 3.2 | | < 0.0001 | 21.9 ± 3.0 | | 23.6 ± 3.6 | | < 0.0001 |

^a Values are means \pm SD