厚生労働省科学研究費補助金

特定疾患対策研究事業

肝内結石症調査に関する調査研究

平成14年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　跡　見　　裕

平成15(2003)年3月

目　次

肝内結石症調査に関する調査研究班名簿

Ⅰ　総括研究報告書

肝内結石症に関する調査研究 …… 1
跡見　裕

Ⅱ　分担研究報告

1．肝内結石症の長期予後からみた治療法の評価 …… 9
古川　正人

2．肝内結石症の予後に関する横断研究 …… 14
馬場園　明

3．肝内結石症に対する新しい画像診断法 …… 20
永井　秀雄

4．胆道閉鎖症に合併する肝内結石 …… 24
安藤　久實

5．肝内結石症における結石再発および結石種類別の胆管癌合併についての検討 …… 27
千々岩一男

6．肝内結石症での粘液産生の分子機構－Protein-kinase Cの関与について－ …… 32
中沼　安二

7．肝内胆管の、肝内結石合併の有無および粘液形質別にみたK-ras遺伝子変異 …… 38
味岡　洋一

8．慢性増殖性胆管炎－新しい病態因子の解析とそれらの治療への応用 …… 40
田中　直見

9．酸性ムチンによる結石の生成 …… 48
佐々木睦男

10．肝内コレステロール結石の生成抑制効果の実験的検討 …… 51
跡見　裕

11．経口胆道鏡による肝内胆石症の治療と長期予後 …… 55
露口　利夫

12．当科における肝内結石症の病型・術式の時代変遷と治療法の検討 …… 61
海野　倫明

13．ラット胆管上皮に対するアデノウィルスベクターを用いたp53遺伝子導入 …… 65
本田　和男

14．肝内結石症における発癌への炎症性サイトカインの関与に関する研究 …… 69
－TNFαによる胆管癌細胞株の浸潤転移能活性化機構の検討－　二村　雄次

Ⅲ　研究成果の刊行に関する一覧表 …… 73

肝内結石症調査に関する調査研究班名簿

区　分	氏　名	所　　属	職　名
主任研究者	跡見　　裕	杏林大学第一外科	教　授
分担研究者	田中　直見	筑波大学臨床医学系消化器内科	教　授
	中沼　安二	金沢大学大学院形態機能病理学	教　授
	永井　秀雄	自治医科大学消化器一般外科	教　授
	二村　雄次	名古屋大学器官調節外科	教　授
	古川　正人	国立病院長崎医療センター	医　長
研究協力者	味岡　洋一	新潟大学細胞機能講座	助教授
	安藤　久實	名古屋大学病態外科学小児外科学	教　授
	海野　倫明	東北大学消化器外科	講　師
	黒木　祥司	九州大学腫瘍外科	講　師
	佐々木　睦男	弘前大学第二外科	教　授
	千々岩　一男	宮崎医科大学第一外科	教　授
	露口　利夫	千葉大学第一内科	助　手
	馬場園　明	九州大学健康管理センター	助教授
	本田　和男	愛媛大学外科学第一	助教授

Ⅰ．総括研究報告書

厚生労働科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）
総括研究報告書

肝内結石症調査に関する調査研究班

主任研究員　　跡見　裕
杏林大学医学部第１外科　教授

研究要旨

本研究班の目的は（1）低侵襲的で費用効果の良い診断法を検討する。（2）肝内結石症の全国調査および全国登録を行い、現状を把握する。（3）肝内結石症および肝内胆管癌の発生機序を解明する。（4）肝内結石症の成因を生活習慣の関連から解明するする。（5）以上の結果を基に、肝内結石症の診断基準を作成し、治療指針を見直すことである。この目的を効率良く達成するため、1）画像診断　2）病型分類　3）成因解明　4）疫学調査　5）発癌研究　6）治療指針作成　のワーキンググループを組織した。（1）画像診断法の評価では、本年度は予備的検討として核磁気共鳴法（MRI、MRCP）とMDCTによる診断能を検討した。MRCPはERCで描出されない上流胆管を明らかにし、またMDCTは診断能にも優れ、医療費を考慮すると有用な検査と考えられた。（2）疫学研究では本研究班による五島列島を中心とした検討により、肝内結石症との関連が強く疑われる因子（ATL、回虫、脂質代謝など）が明らかとなった。他地域との対比により生活習慣からみた肝内結石症の成因についても検討するための調査票を作成した。（3）成因や病態に関する研究では、動物実験モデルおよび臨床例を用い病態生理学的・形態学的・分子生物学的・遺伝子学的に肝内結石症の発生機序を検討した。lipopolysaccharide刺激による胆管上皮のMUC2、MUC5ACの発現亢進過程における細胞内シグナルでは、PKCの活性化が関与していることが明らかとなり、経胆管的な細菌感染と結石形成の関連がより明確にされた。胆汁中の高分子酸性ムチンが結石生成に関与しており、ブタ胃ムチンを用いた検討からも酸性ムチンの役割が示された。肝内コレステロール結石モデルを用いた検討から、選択的COX2阻害剤を投与すると肝内コレステロール結石生成が有意に抑制されることが明らかとなり、治療への道を拓くものと考えられた。慢性増殖性胆管炎に着目した検討からは、COX2発現はプロスタグランジン2（PGE2）産生の増加をきたし、それによりPGE2はEP４受容体を介すると考えられる胆管上皮・付属線の細胞増殖およびムチン分泌能を促進することにより、本症の進展と肝内胆管癌の発生に深く関与している可能性が示唆された。胆管上皮にアデノウイルスベクターを用いてp53遺伝子を発現させ胆管上皮の増殖性変化を検討すると、ラット胆管炎モデルではp53遺伝子発現により胆管壁の肥厚や胆管上皮の増殖抑制が示された。さらに、胆管癌ではTNFαが浸潤転移に促進的な作用する可能性が示唆された。臨床例でさまざまな検討を可能とするため、本班会議で連絡網を構築し手術予定を他施設の研究者にも知らせ、手術標本を共同研究に供する体制とした。（4）診断基準の作成と治療指針の見直しでは、新しい画像診断の評価を行い、治療指針については低侵襲的治療法と手術療法および再発例と小児での胆道再建術後の肝内結石例を検討した。

分担研究者

田中　直見（筑波大学臨床医学系消化器内科教授）、
中沼　安二（金沢大学大学院形態機能病理学教授）、
永井　秀雄（自治医科大学消化器一般外科教授）、
二村　雄次（名古屋大学器官調節外科教授）、
古川　正人（国立病院長崎医療センター医長）。

研究協力者

味岡　洋一（新潟大学細胞機能講座助教授）、

安藤　久實（名古屋大学病態外科学小児外科学教授）、
海野　倫明（東北大学消化器外科講師）、
黒木　祥司（九州大学腫瘍外科講師）、
佐々木睦男（弘前大学第二外科教授）、
千々岩一男（宮崎医科大学第一外科教授）、
露口　利夫（千葉大学第一内科助手）、
馬場園　明（九州大学健康管理センター助教授）、
本田　和男（愛媛大学外科学第一助教授）。

A．研究目的

厚生労働省による肝内結石症に関する研究班を中心とした研究の成果ににより、肝内結石症の診断や治療成績は向上しつつあるが、その成因や主な合併症である胆管癌の発生要因については依然として不明の点が少なくない。特に肝内コレステロール結石と生活習慣との関連は生活習慣病としての肝内結石症の存在を疑わせるが、この点に関する検討はきわめて乏しいのが現状である。また、本疾患の診断において近年著しく進歩した画像診断は大きな役割を果たしているが、各々の診断的位置づけが曖昧なままに検査が漠然と行なわれている側面も指摘されている。そこで本疾患の診断本研究班における研究の目的は、

(1) 低侵襲的で費用効果の良い診断法を検討する。
(2) 肝内結石症の全国調査および全国登録を行い、現状を把握する。
(3) 肝内結石症および肝内胆管癌の発生機序を解明する。
(4) 肝内結石症の成因を生活習慣の関連から解明するする。
(5) 以上の結果を基に、肝内結石症の診断基準を作成し、治療指針を見直すこととした。

B．研究方法

上記研究目的を達成するため、以下のごとく計画した。

(1) 画像診断法の評価

班員を中心に、新たに開発された低侵襲的な画像診断法であるMRCPやマルチスライスCT（MDCT）による肝内結石症の診断成績を評価し、その結果に基づき画像診断に関する全国調査を行う。

(2) 疫学研究

肝内結石症全国調査を行い、肝内結石症の遠隔成績を検討し、各種治療法の再評価を行う。また肝内結石症に伴う胆管癌の発生頻度、治療成績を検討する。症例対象研究に分子生物学的手法を導入し、肝内結石症の発生機序を解明する。また五島列島を中心に他地域を対比により生活習慣からみた肝内結石症の成因についても検討する。

(3) 成因や病態に関する研究

動物実験モデルによる検討、病態生理学的・形態学的・分子生物学的・遺伝子学的研究から肝内結石症の発生機序を解明し、さらに肝内胆管癌の発症機転を明らかにする。同時に治療法、予防法の検討を行う。

(4) 診断基準の作成と治療指針の見直し。

(1)－(3)の研究結果を基に診断基準の作成と治療指針の見直しを行う。

そして以上の研究計画を達成するために、ワーキンググループを組織する。

1）画像診断ワーキンググループ

○永井秀雄、海野倫明、黒木祥司、露口利夫、跡見裕

班員を中心に、新たに開発された低侵襲的な画像診断法であるMRCPやMDCTによる肝内結石の診断成績を評価する。その結果に基づきMRCPやMDCTの所見が診断基準に組み込めるかを検討する。

2）病型分類ワーキンググループ

○二村雄次、永井秀雄、本田和男、露口利夫、海野倫明、千々岩一男、跡見裕

現在使用されている病型分類規約は、谷村班報告書および二村班による分類規約の改正案である。これら病型分類を見直し、改定案を作成する。

3）成因解明ワーキンググループ

○田中直見、中沼安二、佐々木睦男、跡見裕

肝内結石症の成因をビリルビン、胆汁酸代謝、粘液形質などから多面的に検討する。また本班会議で連絡網を構築し、手術予定を他施設の研究者にも知らせ、手術標本を共同研究に供する体制を作る。

4）疫学調査ワーキンググループ

○古川正人、田中直見、馬場園明、安藤久實、跡見裕

コホート研究をさらに推進するとともに、本研究班員、胆道学会評議員の所属施設を中心に調査票を送付し、全国調査を行う。調査票には、生活習慣病としての肝内結石症という視点からの項目を含め、五島列島・他地域の対比により生活習慣からみた肝内結石症の成因についても検討する。またこの調査により遠隔成績を検討し、各種治療法の再評価を行う。また肝内結石症に伴う胆管癌の発生頻度、治療成績を検討する。症例対象研究に分子疫学的手法を導入し、肝内結石症の発生機序を解明する。

5）発癌研究ワーキンググループ

○中沼安二、二村雄次、味岡洋一、黒木祥司、跡見裕

肝内結石症における肝内胆管癌の発症機転を明らかにする。肝内結石症の切除標本の共同利用をはかる。

6）治療指針作成ワーキンググループ

○跡見裕、二村雄次、永井秀雄、千々岩一男、露口利夫、海野倫明、黒木祥司

以上の共同研究の成果を盛り込み、肝内結石症の治療指針を改訂する。

C．研究結果

1．画像診断法の評価

本年度は予備的検討として核磁気共鳴法（MRI、MRCP）とMDCTによる診断能を検討した。MRCPはERCで描出されない上流胆管を明らかにし、またMDCTは診断能にも優れ、医療費を考慮すると有用な検査と考えられた。この結果をもとに、班員を中心に新たに開発された低侵襲的な画像診断法であるMRCPやマルチスライスCT（MDCT）による肝内結石症の診断成績を評価するための調査票を検討した。

2．疫学研究

本研究班による五島列島を中心とした検討により、肝内結石症との関連が強く疑われる因子（ATL、回虫、脂質代謝など）が明らかとなった。他地域を対比により生活習慣からみた肝内結石症の成因についても検討するための調査票を作成した。対象は肝内結石症で平成15年度に通院中の患者とし、コントロールは対象症例と同じ施設に通院しており、性、年齢、居住地域が一致し、インフォームドコンセントがえられた患者とした。

今回は特にbiological markerを中心に検討行うこととした。

3．成因や病態に関する研究

動物実験モデルおよび臨床例を用い病態生理学的・形態学的・分子生物学的・遺伝子学的に肝内結石症の発生機序を検討した。胆管上皮のムチンコア蛋白であるMUC2、MUC5の発現亢進が結石生成に重要であることが示された。さらにprotein kinase C（PKC）の検討から、lipopolysaccharide刺激による胆管上皮のMUC2、MUC5ACの発現亢進過程における細胞内シグナルではPKCの活性化が関与していることが明らかとなり、経胆管的な細菌感染と結石形成の関連がより明確にされた。さらに、胆汁中の高分子酸性ムチンが結石生成に関与しており、ブタ胃ムチンを用いた検討からも酸性ムチンの役割が示された。肝内コレステロール結石モデルを用いた検討から、選択的COX2阻害剤を投与すると肝内コレステロール結石生成が有意に抑制されることが明らかとなった。1999年に行なわれた第４期調査の対象である肝内結石症473例の解析で、死亡症例は26例でその内胆管癌は11例であり、胆管癌発生が予後にきわめて大きく作用する因子であることが示された。慢性増殖性胆管炎に着目した検討からは、COX2発現はプロスタグランジンE2（PGE2）産生の増加をきたし、それによりPGE2はEP4受容体を介すると考えられる胆管上皮・付属線の細胞増殖およびムチン分泌能を促進することにより、本症の進展と肝内胆管癌の発

生に深く関与している可能性が示唆された。胆管上皮にアデノウイルスベクターを用いてp53遺伝子を発現させ、胆管上皮の増殖性変化を検討すると、ラット胆管炎モデルではp53遺伝子発現により胆管壁の肥厚や胆管上皮の増殖抑制が示された。さらに、胆管癌ではTNFαが浸潤転移に促進的な作用する可能性が示唆された。臨床例でさまざまな検討を可能とするため、本班会議で連絡網を構築し手術予定を他施設の研究者にも知らせ、手術標本を共同研究に供する体制を構築した。

4．診断基準の作成と治療指針の見直し

画像診断を中心とした診断基準は前述のごとく検討を行った。治療指針について、低侵襲的治療法と手術療法および再発例と小児での胆道再建術後の肝内結石例を検討し、胆道再建と結石再発の関連が示された。

D．考案

近年肝内結石症に関するさまざまな検討により、結石形成や胆管癌の発生機序に関する知見も徐々に増加しつつあるが、未だ多くの点で未解決な分野が少なくない。また急速に進歩した画像診断が、本疾患の診療体系に効率的に組み込まれているといえない現状である。そこで本研究班は1．低侵襲的で費用効果の良い診断法を検討する。2．肝内結石症の全国調査および全国登録を行い、現状を把握する。3．肝内結石症および肝内胆管癌の発生機序を解明する。4．肝内結石症の成因を生活習慣の関連から解明するする。5．以上の結果を基に、肝内結石症の診断基準を作成し、治療指針を見直すことを目的とした。この目的を達成するため、1）画像診断　2）病型分類　3）成因解明　4）疫学調査　5）発癌研究　6）治療指針作成のワーキンググループを組織した。画像診断法ではMRCPの有用性が明らかとなり、今後の診療指針に組み込む必要性が示された。疫学的調査に関しては、五島列島での検討も基礎的資料として、全国的な対照検討をするための調査票を作成し、次年度に全国調査を行うこととした。この調査票ではbiological markerを中心とした検討がなされることになり、従来の報告に比しより病態に肉薄するものと期待される。肝内結石症の成因や病態に関する研究として、動物実験モデルおよび臨床例を用い病態生理学的・形態学的・分子生物学的・遺伝子学的に肝内結石症の発生機序を検討した。結石形成における胆管上皮のムチンコア蛋白であるMUC2、MUC5の発現亢進や、さらにprotein kinase C(PKC)の検討から、lipopolysaccharide刺激による胆管上皮のMUC2、MUC5ACの発現亢進過程における細胞内シグナルではPKCの活性化が関与していることが明らかとなり、経胆管的な細菌感染と結石形成の関連がより明確にされた。肝内コレステロール結石モデルを用いた検討から、選択的COX2阻害剤を投与すると肝内コレステロール結石生成が有意に抑制されることが明らかとなり、これは肝内コレステロール結石の治療や再発予防への道を拓くものと考えられた。慢性増殖性胆管炎に着目した検討からは、COX2発現はプロスタグランジンE2（PGE2）産生の増加をきたし、それによりPGE2はEP4受容体を介すると考えられる胆管上皮・付属線の細胞増殖およびムチン分泌能を促進することにより、本症の進展と肝内胆管癌の発生に深く関与している可能性が示唆された。胆管上皮にアデノウイルスベクターを用いてp53遺伝子を発現させ、胆管上皮の増殖性変化を検討すると、ラット胆管炎モデルではp53遺伝子発現により胆管壁の肥厚や胆管上皮の増殖抑制が示された。さらに、胆管癌ではTNFαが浸潤転移に促進的な作用する可能性が示唆された。これらの分子生物学的検討は肝内胆管癌の発生と肝内結石の関連を示すものとして注目されるが、臨床応用には今後の更なる検討が必要となろう。各施設での臨床例は限られており、施設毎での臨床研究は困難なことが少なくない。そこでさまざまな検討を可能とするため、本班会議で連絡網を構築し手術予定を他施設の研究者にも知らせ、手術標本を共同研究に供する体制とした。これにより貴重な症例がきわめて有効に研究する体制が整い、多くの臨床的検討が可能となると思われる。

E．結論

1）画像診断　2）病型分類　3）成因解明　4）疫学調査　5）発癌研究　6）治療指針作成　のワーキンググループを構築し検討を行った。その結果、MRCPの意義が示され、本法を診断体系に組み込む必要性が明らかとなった。疫学研究では本研究班による五島列島を中心とした検討により、肝内結石症との関連が強く疑われる因子（ATL、回虫、脂質代謝など）が示され、他地域を対比により生活習慣からみた肝内結石症の成因についても検討するための調査票を作成した。成因や病態に関する研究では、動物実験モデルおよび臨床例を用い病態生理学的・形態学的・分子生物学的・遺伝子学的に肝内結石症の発生機序を検討した。lipopolysaccharide刺激による胆管上皮のMUC2、MUC5ACの発現亢進過程における細胞内シグナルではPKCの活性化が関与していることが明らかとなり、経胆管的な細菌感染と結石形成の関連がより明確にされた。肝内コレステロール結石モデルを用いた検討から、選択的COX2阻害剤を投与すると肝内コレステロール結石生成が有意に抑制されることが明らかとなり、治療への道を拓くものと考えられた。慢性増殖性胆管炎に着目した検討からは、COX2発現はプロスタグランジンE2（PGE2）産生の増加をきたし、それによりPGE2はEP4受容体を介すると考えられる胆管上皮・付属線の細胞増殖およびムチン分泌能を促進することにより、本症の進展と肝内胆管癌の発生に深く関与している可能性が示唆された。胆管上皮にアデノウイルスベクターを用いてp53遺伝子を発現させ、胆管上皮の増殖性変化を検討すると、ラット胆管炎モデルではp53遺伝子発現により胆管壁の肥厚や胆管上皮の増殖抑制が示された。さらに、胆管癌ではTNFαが浸潤転移に促進的な作用する可能性が示唆されたが、これらについては更なる検討が必要となると考えられた。

F．研究発表

1．論文発表

（杏林大学第一外科跡見裕）

杉山政則、泉里友文、阿部展次、正木忠彦、森俊幸、跡見裕

胆管結石症の治療：急性膵炎を合併した総胆管結石の治療

外科64：910-915、2002

（筑波大学臨床医学系消化器内科田中直見）

田中直見、正田純一：肝内結石症の成立機序、Annual Review 消化器2003、戸田剛太郎、税所宏光、寺野彰、幕内雅敏編集、p50-55、2003、　中外医学社（東京）

田中直見、安部井誠人：胆嚢疾患（胆石症・胆嚢炎）、病気と薬のガイド2003、薬局54(1)：1001-1007、2003

田中直見、吉田正：生活習慣病としての胆道疾患、消化器セミナー89、生活習慣病としての消化器疾患－最近の趨勢とその予防、p185-191、2002へるす出版（東京）

川本徹、正田純一、田中直見：胆石症・胆嚢炎とHelicobacter species (spp.)、肝胆膵　45 (1)：15-19、2002

田中直見：胆嚢炎・胆管炎（原発性硬化性胆管炎を含む）、検査値から読む病態と診断計画、臨床医　28；1394-1395、2002

田中直見：胆嚢結石、外来診療のすべて、高久史麿総監修、p452-453、2003、medical View（東京）

田中直見：胆石症、内科学、第8版、p1176-1179、2003、杉本恒明、小俣政男、水野美邦総編集、朝倉書店（東京）

田中直見：胆道系の炎症（胆嚢炎、胆管炎、原発性硬化性胆管炎）、内科学書、島田馨責任編集、p1929-1932、2002、中山書店（東京）

田中直見：胆汁酸と胆石溶解薬、内科-100年のあゆみ（消化器）、日本内科学会雑誌91（2）：552-555、2002

田中直見：胆道疾患、内科学レビュー2003、酒井紀、早川弘一、西崎統、小林祥泰、福井次矢監修、p120-125、2003、総合医学社（東京）

田中直見：X線透過性胆石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p225、2003、医学書院（東京）

田中直見：含気性胆石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p440、2003、医学書院（東京）

田中直見：嵌頓胆石、医学書院医学大事典、伊藤正

男、井村裕夫、高久史麿総編集、p486、2003、医学書院（東京）
田中直見：原発性総胆管結石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p758、2003、医学書院（東京）
田中直見：合流部結石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p844、2003、医学書院（東京）
田中直見：黒色石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p856、2003、医学書院（東京）
田中直見：コレステロール胆石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p901-902、2003、医学書院（東京）
田中直見：混合石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p906、2003、医学書院（東京）
田中直見：再発結石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p928、2003、医学書院（東京）
田中直見：色素胆石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1000、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆汁漏出、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1588、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆石症、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1593、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆石溶解療法、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1593、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆道感染、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1597、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆道細胞診、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1597、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆道内圧測定法、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1597-1598、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆道内視鏡検査、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1598、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆道内視鏡超音波検査、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1598、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆嚢炎、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1599、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆嚢コレステローシス、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1599、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆嚢胆管結石症、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1600、2003、医学書院（東京）
田中直見：胆嚢捻転、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1600 、2003、医学書院（東京）
田中直見：チフス性胆嚢炎、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1619 、2003、医学書院（東京）
田中直見：デブリ、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p1713、2003、医学書院（東京）
田中直見：ビリルビンカルシウム石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p2095、2003、医学書院（東京）
田中直見：浮遊胆石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p2161、2003、医学書院（東京）
田中直見：無症状胆石１、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p2381、2003、医学書院（東京）
田中直見：迷入胆石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p2389、2003、医学書院（東京）
田中直見：陽性胆石、医学書院医学大事典、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、p2472、2003、医学書院（東京）

（金沢大学大学院形態機能病理学中沼安二）

JYBae, YN. Park, Y. Nakanuma, WJ. Lee, JY. Kim, C. Park

Intestinal type cholangiocarcinoma of intrahepatic large bile duct associated with hepatolithiasis - A new histologic subtype for further investigation. Hepato-Gastroenterology 49(45)：628-630 2002

T.Shimonishi, Y.Zen, TC.Chen, MF.Chen, YY. Jan, TS. Yeh, Y. Nimura, Y.Nakanuma. Increasing expression of gastrointestinal phenotynes and P 53 along histologic progression of intraductal papillary neoplasia of the liver. Hum Pathol 33(5)：503-511 2002

Y.Nakanuma, M.Sasaki, A.Ishikawa, W.Tsui, TC.Chen, SF.Hung

Biliary papillary neoplasm of the liver. Histol Histopathol 17 (3)：851-861 2002

Y.Zen, K.Harada, M.Sasaki, K.Tsuneyama, K.Katayanagi, Y.Yamamoto, Y.Nakanuma Lipopolysaccharaide induces indces overexpression of MUC2 and MUC5AC in cultured biliary preepithelial cells：possible key phenomenon in hepatolithiasis. Am J Pathol 161 (4)：1475-1484, 2002

T.Kokuryo, T.Yamato, K.Oda, J.Kamiya, Y.Nimura, T.Senga, Y.Yasuda, Y.Ohno, Y.Nakanuma, MF.Chen, YY.Jan, YS.Yeh, CT.Chin, LL.Hsieh, M.Hamaguchi. Profiling of gene expression associated with hepatolithiasis by complementary DNA expression array. Int J Oncol 22 (1)：175-179, 2003

（自治医科大学消化器一般外科永井秀雄）

佐田尚宏、大木準、永井秀雄：腹腔鏡下手術の基本手技気腹法と吊り上げ法．外科治療 86：623-629、2002

佐田尚宏、大平猛、永井秀雄：消化器手術における navigation surgeryの臨床応用．消化器外科 25：467-473、2002

佐田尚宏、大木準、永井秀雄：目から学ぶ内視鏡手術のすべて A総論－腹腔鏡下手術の基本手技－ 気腹法と吊り上げ法．外科治療 86：623-629、2002

（名古屋大学器官調節外科二村雄次）

Murata T, Nagasaka T, Kamiya J, Nimura Y, Wakai K, Yoshida K, Nakashima N：p53 labeling index in cholangioscopic biopsies in useful for determing

spread of bile duct carcinomas. Gastrointest Endosc 56：688-695, 2002

Ebata T, Watanabe H, Ajioka Y, Oda K, Nimura Y：Pathological appraisal of

lines of resection for bile duct carcinoma

Br J Surg 89：1260-1267, 2002

Ozden I, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K, Sano T, Nimura Y：Clinicalanatomical

study on the infraportal bile ducts of segment 3

World J Surg 26：1441-1445, 2002

Nimura Y：Extended surgery in bilio-pancreatic cancer：The Japanese

Experience Seminars in Oncology 29：17-22, 2002

Kokuryo T, Yamamoto T, Oda K, Kamiya J, Nimura Y, Senga T, Yasuda Y, Ohno Y, Nakanuma Y, Chen MF, Jan YY, Yeh TS, Chiu CT, Hsieh LL, Hamaguchi M：Profiling of gene expression associated with hepatolithiasis by complementary DNA expression array Int J Oncol 22：175-179, 2003

（東北大学消化器外科海野倫明）

小野川徹、鈴木正徳、海野倫明、片寄 友、竹内丙午、松野正紀：-肝内結石症の治療-肝切除を伴う外科治療の適応。肝胆膵；45 (2)：269-273、2002

海野倫明、近藤典子、阿部高明、小野川徹、藤原耕、安達尚宣、鈴木正徳、松野正紀：胆汁酸トランスポーター機構の変化—LST/OATPファミリーの機能と転写調節。肝胆膵；43 (6)：1021-1027、2002

海野倫明、藤原 耕、佐藤武揚、大塚英郎、安達尚宣、近藤典子、小野川徹、鈴木正徳、松野正紀：胆汁酸の腸肝循環を担う有機アニオントランスポーターの発現と機能。消化と吸収；24 (1)：52-57、2002

（弘前大学第二外科佐々木睦男）

佐々木睦男、吉原　秀一、袴田　健一、鳴海　俊治
胆道拡張症に対する肝外胆道切除　手術　56巻1279/1284、2002
Nara M, Hakamada K, Totsuka E, Nozaki T, Takiguchi M, Ono H, Aoki K, Umehara Y, Takahashi K, Umehara M, Chang TH, Hasimoto N, Itabashi Y, Toyoki Y, Seino K, Narumi S, Sasaki M. Xenogeneic bioartificial liver support by double filtration plasmapheretic cross circulation using a high performance semipermeable membrane. Hirosaki Med J　53：104-110, 2002
佐々木睦男　胆道・胆嚢機能検査　今日の消化器疾患治療指針第2版、多賀須幸男、他（編）、医学書院、東京、819-820頁、2002年
（宮崎医科大学第一外科千々岩一男）
Chijiiwa K, Otani K, Noshiro K, Yamasaki T, Shimizu S, Yamaguchi K, Tanaka M.: Cholangiocellular Carcinoma Depending on the Kind of Intrahepatic Calculi in Patients with Hepatolithiasis. Hepato-Gastroenterol 49：96-99 (2002)
Mizuta A, Chijiiwa K, Saiki S, Kuroki S, Nakamura K, Tanaka M. Differences in biliary lipid excretion after major hepatectomy in obstructive jaundiced rats with preoperative internal, external, or no biliary drainage. Eur J Surg Res 34： 291-299, 2002
Chijiiwa K, Mizuta A, Ueda J, Takamatsu Y, Nakamura K, Watanabe M, Kuroki S, Tanaka M. Relation of biliary bile acid output to hepatic adenosine triphosphate level and biliary indocyanine green excretion in humans. World J. Surg. 26： 457-461, 2002
（千葉大学第一内科露口利夫）
露口利夫、税所宏光：胆嚢炎、胆管炎. Annual Review 消化器2002。341-345。戸田剛太郎、税所宏光、寺野彰、幕内雅敏編集、中外医学社.
露口利夫、税所宏光：砕石術（EHL・レーザーを中心に）。胆膵内視鏡治療の実際－より安全な処置法を目指して－。73-80。田尻久雄、藤田直孝編集、日本メディカルセンター。
露口利夫、税所宏光：親子方式経口胆道鏡によるEHLおよびレーザー砕石。最新消化器内視鏡治療：187-190、先端医療技術研究所、2002
露口利夫、税所宏光：EST－合併症とその対策. 消化器画像2002；4：551-558。
露口利夫、税所宏光：胆道感染症。実践診断指針（日本医師会雑誌特別号／第128巻第8号／平成14年10月15日）：120-121.
Tsuyuguchi T, Saisho H: Diagnosis of Pancreaticobiliary Maljunction by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Pancreaticobiliary Maljunction： 51-55, Igaku Tosho, Tokyo, 2002.
Okugawa T, Tsuyuguchi T, K C Sudhamshu, Ando T, Ishihara T, Yamaguchi T, Yugi H, Saisho H: Peroral cholangioscopic treatment of hepatolilthiasis： long-term results. Gastrointest Endosc 2002；56：366-71.

G．知的所有権の取得状況

1．特許取得　　特になし
2．実用新案登録　特になし
3．その他　　特になし

Ⅱ．分担研究報告

厚生労働科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

肝内結石症の長期予後からみた治療法の評価

分担研究者　　古川　正人
国立病院長崎医療センター外科　医長

研究要旨

1982年から2001年までの20年間に上五島病院で診断された原発性肝内結石症224例を対象として、その遠隔成績から肝内結石症の治療法の評価を行った。肝内結石の治療方針は、CT上肝葉萎縮を認める症例（以下、萎縮群）は肝切除術を、肝葉萎縮のない症例は、IE型およびI型で有症状例（まとめて以下、有症状群）はPTCSL等の肝温存術を第一選択とした。肝葉萎縮がない、I型で無症状例（以下、無症状群）は経過観察とした。萎縮群93例、有症状群44例、無症状群87例について、治療および経過観察後の胆管炎、肝内胆管癌の発症、肝内結石症に関連する死亡の有無について検討した。萎縮群では、術後胆管炎を20例に認めたが、この内16例は肝管空腸吻合術などの胆道付加手術を受けていた。肝内胆管癌合併は11例に認め、他病死を除いた死亡例は肝内胆管癌死8例、肝不全死1例であった。有症状群では、術後胆管炎を５例に、肝内胆管癌合併を1例に認め、死亡例は肝内胆管癌死1例、肝不全死2例であった。無症状群では、１例で落下結石による症状の発現をみたが、他病死18例を除いた69例では最長20年症状発現なく健在である。肝葉萎縮例は肝内胆管癌併発のハイリスクグループであり、肝切除術を第一選択とすべきである。肝葉萎縮のない例はPTCSL等の肝温存術を選択するが、I型で無症状のものは積極的な経過観察も可能である。

A．研究目的

近年、経皮経肝的胆道鏡下截石術（Percutaneous Transhepatic Cholangioscopic Lithotomy：以下PTCSLと略す。）が盛んに行われるようになり、また肝切除術も安全に行われるようになってきたが、その適応については施設によって議論の分かれるところである。しかし、一方で肝内結石症が特に肝葉萎縮例で肝内胆管癌を高率に合併することが知られており、これらの症例では積極的に肝切除を行うことが推奨されている。さらに、我々は肝内結石症多発地区である長崎県上五島地区において多数の無症候性肝内結石症を経験し、これまでに最長20年にわたり無症状で自然経過を観察している症例もあり、これまでとは違った概念で治療法を選択する必要がある。

今回は、自然経過観察例を含めて、当院における肝内結石症の長期予後に対する治療法の評価を試みたので報告する。

B．研究方法

対象は、1982年から2001年までの20年間に、長崎県離島医療圏組合上五島病院で診断あるいは治療され、１年以上経過した肝内結石症例は234例である。男性 106例、女性 128例、年齢は12～84歳、平均59.3歳で、観察期間は12～240ヶ月、平均145ヶ月であった。

厚生省肝内結石症調査研究班による病型分類では、I型174例、IE型56例で、結石存在部位は、L型111例、R型99例、LR型24例であった（表１）。

われわれの肝内結石症の治療法の選択基準は図１示すが、肝萎縮群は極めて重要な予後因子であり、以下のように分類して検討した。すなわち、CT上肝

表１．対象症例の病型分類

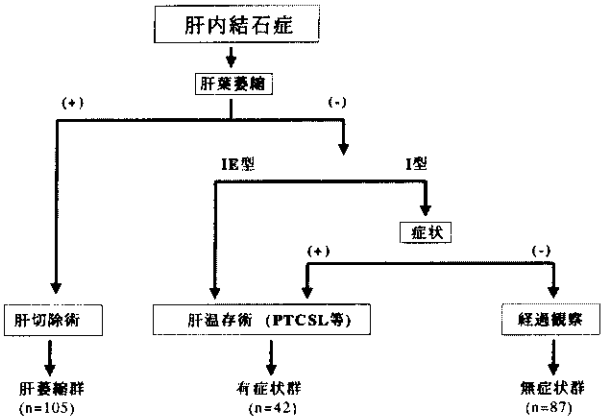
（厚生省肝内結石症調査研究班の病型分類による）

	L	R	LR	計
I	74	89	15	174
IE	37	10	9	56
計	111	99	24	234

男女比= 106：128
年令： 12-84 才（平均 59.3±13.2）
観察期間： 12-240月（平均 145±40.1）

葉萎縮を認める症例（以下肝萎縮群、n=105）には肝切除術を、肝葉萎縮のない症例では、IE型およびI型で有症状例(以下有症状群、n=42)は肝を温存しPTCSL等の截石術を第一選択とした。肝葉萎縮がなくI型で無症状例（以下無症状群、n=87）では積極的に経過観察とした。

図1．肝内結石症の治療法の選択基準



各群の背景因子は、表２の通りであるが、肝萎縮群ではL型、無症状群ではR型多く認められた。

これらの症例について、治療および経過観察後の胆管炎の発症、肝内胆管癌の発症、肝内結石症に関連する死亡（癌、敗血症、肝不全など）の有無について検討した。

表２．各症例群の背景因子

	肝葉萎縮(+)	肝葉萎縮(-)	
	肝萎縮群	有症状群	無症状群
例数	105	42	87
年齢（平均）	62.2	60.1	55.1
性別（男/女）	52/53	13/29	41/46
観察期間(月)〔平均〕	12～240〔168.7〕	32～240〔182.4〕	41～237〔187.1〕
病型（I/IE）	65/40	16/26	87/0
結石存在部位（L/R/LR）	67/19/19	20/19/3	24/60/3

C．研究結果

１．肝内結石症の治療法（表３）

肝萎縮群（n=105）では、肝切除術を施行した57例および截石術を22例に行った。無症状あるいは治療不能などによる無治療経過観察例は26例であった。肝切除例のうち14例、截石例のうち10例に胆管空腸吻合術などの胆道付加手術が施行されていた。有症状群（n=42）では、肝切除術を４例、截石術を14例に行い、経過観察例は24例であった。肝切除例のうち４例、截石例のうち３例に胆道付加手術が施行されていた。無症状群（n=87）は、２例で治療を行ったが、他の85例では積極的な経過観察が行われていた。

表３．肝内結石症の治療法（術式の詳細）

術式	肝萎縮群(n=105)	有症状群(n=42)	無症状群(n=87)
肝切除術	57	4	1
左葉切除術	8		
右葉切除術	3		
前区域切除術	1		1
後区域切除術	1		
外側区域切除術	37	4	
肝亜区域切除術	7		
〔胆道付加手術〕	〔14〕	〔2〕	
截石術(PTCSLなどの截石術)	22	14	1
〔胆道付加手術〕	〔10〕	〔3〕	
経過観察	26	24	85

２．肝内結石症治療症例の転帰、予後（表４）

肝萎縮群では、胆道付加手術を施行せず肝切除術および截石術のみを行った55例では術後経過はおおむね良好（自覚症状がないか時々症状が出現する）であったが、胆道付加手術が施行された24例中７例では術後経過が不良（入院加療を必要とする）であった。また、有症状群では、肝切除術および截石術のみを行った13例で１例のみが経過不良であったが、胆道付加手術が施行された症例では５例中３例で経過が不良であり、胆道付加手術の有無が術後成績に

表４．治療症例の転帰・予後

症例群	症例数	転帰・予後					
		生存例			死亡例		
		良好	やや良好	不良	胆管癌	肝不全	他病死
肝萎縮群	**79**	**42**	**14**	**7**	**6**	**1**	**9**
肝切除術	43	30	4		3		6
肝切除術+胆道付加手術	14	3	5	3	1	1	1
截石術	12	8	1		1		2
截石術+胆道付加手術	10	1	4	4	1		
有症状群	**18**	**6**	**1**	**4**	**1**	**2**	**4**
肝切除術	2	1				1	
肝切除術+胆道付加手術	2	1		1			
截石術	11	4	1	1	1	1	3
截石術+胆道付加手術	3			2			1
無症状群	**2**	**2**					
計	99	50	15	11	7	3	13

判定基準　良好：自覚症状がない
やや良好：時々症状が出現する
不良：入院加療が必要である

表５．経過観察症例の転帰・予後

症例群	症例数	転帰・予後					
		生存例			死亡例		
		良好	やや良好	不良	胆管癌	肝不全	他病死
肝萎縮群	**26**	**13**	**3**	**4**	**2**		**4**
有症状群	**24**	**12**	**5**	**1**			**6**
無症状群	**85**	**66**	**1**				**18**
計	135	91	9	5	2		28

判定基準　良好：自覚症状がない
やや良好：時々症状が出現する
不良：入院加療が必要である

表６．肝内胆管癌を併発した肝内結石症

症例数	12
年齢(歳)〔平均〕	49～84〔64.3〕
性別（男/女）	6/6
病型（I/IE）	6/6
結石存在部位（L/R/LR）	7/1/4
癌発生部位	外側区域6例、内側区域 1例、左主肝管2例 前区域2例、後区域　1例
肝葉萎縮（+/-）	11/1
初回治療	なし3例、截石術8例、外側区域切除 1例
観察期間(月)〔平均〕	0～14年10月〔6年3月〕
治療	肝切除6例、保存的治療3例、無治療3例
予後	切除（＋）：生存2例〔11年、12年〕、死亡4例 切除（－）：生存1例〔8ヶ月〕、死亡5例

大きく影響し、予後不良の原因となっていた。

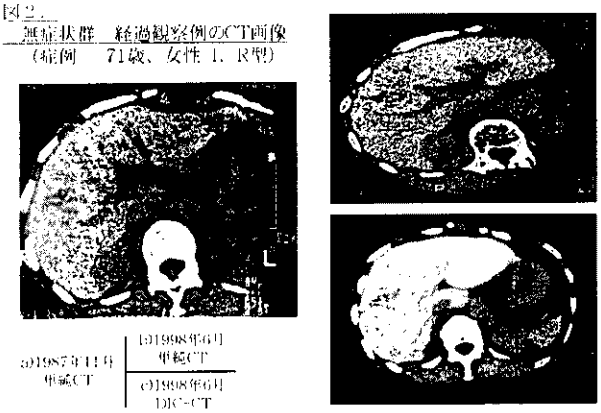
肝内結石症に起因すると思われる死亡例は、肝萎縮群では、肝内胆管癌死６例、肝不全死１例であった。有症状群では、肝内胆管癌死1例、肝不全死２例であったが、いずれもIE型の症例であった。

３．肝内結石症経過観察例の転帰、予後（表５）

無治療で経過観察された症例の転帰、予後を検討したところ、肝萎縮群で経過不良例が4例、肝内胆管癌による死亡２例が認められ、有症状群で経過不良１例を認めたが、無症状群では経過不良例はなく、また肝内結石症に起因すると思われる死亡例も認めなかった。

図２に無症状群経過観察例のCT画像を提示した。71歳、女性のI、R型症例であるが、1987年にエコー検診にて発見され、CTにて肝前区域S5に結石を認める。10年７ヶ月目の1988年６月にフォローアップCTを施行したが、特に大きな変化は認められなかった。DIC-CTでは、B5のcholangiogramは陰性であった。現在も無症状で経過観察中である。

図２
無症状群　経過観察例のCT画像
（症例　71歳、女性 I、R型）



４．肝内胆管癌を併発した肝内結石症（表６）

当院にて診断した肝内結石症234例中12例（5.1%）に肝内胆管癌を併発した。年令は49～84歳、性別は男６例、女６例で、病型は、I型６例、IE型６例、結石存在部位は、L型７例、R型１例、LR４例であった。初診発見例は３例で、他の９例は初回治療として８例に截石術が、１例で外側区域切除が施行されていた。観察期間は、０～14年10ヶ月、平均６年３ヶ月であった。肝葉萎縮との関係を見ると、11例に肝は萎縮を認めており、これらの症例では萎縮葉に胆管癌の発生をみたが、萎縮のない１例では左主肝管の狭窄部より発生したものと考えられた。治療は６例（50%）に肝切除術が行われたが、他は高度進行癌で治療困難であった。予後は、術前診断が不可能で肝切除後に病理組織学的に偶然胆管癌が発見された２症例では長期生存を得ているが、他の症例は最近診断された１例を除き全例２年６ヶ月以内に死亡しており、不良であった。

D．考案

肝内結石症の診断は、特にUS・CTなどの進歩により容易でかつ確実となってきた。さらに、検診活動などの普及により無症候性の肝内型肝内結石症も多数発見され、従来とは異なった概念で肝内結石症をとらえる必要がある。そして、肝葉萎縮が極めて重要な予後因子であることが示唆され、肝葉萎縮を重視した治療法を考慮せねばならない。

肝葉萎縮を有する原発性肝内結石症においは、肝切除を第１選択とした。

肝内結石症の治療における肝切除術は、従来より肝葉萎縮例および肝内胆管枝に狭窄・嚢腫状拡張を有するが例がその適応とされてきたが、われわれは、肝細胞機能の荒廃を示し、その回復が期待できないと考えられる肝葉萎縮を残存させておくことは、症状の再発、さらには胆管癌発生の危険性があると考えられ、肝切除の適応とした。

肝葉萎縮がない例ではPTCSL等の肝温存術を選択する。すなわち、肝葉萎縮を伴わない例では、結石の除去・狭窄の解除にて肝機能の回復が期待され、原則的に肝切除は必要ないと考えている。

かって、肝内結石症の治療の中心は、胆管空腸吻合術を主体とした肝内結石の消化管への自然落下を期待するという極めて消極的な胆道再建術であったが、その予後が極めて不良であることから、激減している。われわれの原発性肝内結石症に対する胆道付加手術の成績をみても、表４に示すごとく、肝萎縮群で、胆道付加手術が施行された24例中７例では術後経過が入院加療を必要とする不良であった。また、有症状群では、肝切除術および截石術のみを行

った13例中１例のみが経過不良であったが、胆道付加手術が施行された症例では５例中３例で経過が不良であり、肝内結石症における胆道付加手術は禁忌とさえ考えらている。

治療がされず経過観察された症例の転帰、予後を検討したところ、経過不良例は、肝萎縮群で４例、有症状群で１例を認められたが、無症状群では１例も認めなかった。また、死亡例の死因をみると、肝萎縮群で肝内胆管癌による死亡２例が認められたが、無症状群では肝内結石症に起因すると思われる死亡例も認めず、従って、無症状で肝葉萎縮を伴わない肝内結石症は、無治療で経過観察されても良いと思われた。

肝内結石症234例中12例（5.1%）に肝内胆管癌を併発をみたが、切除されたのは６例（50%）にすぎず、他は高度進行癌で治療困難であった。肝内胆管癌を併発した症例には12例中11例に肝葉萎縮を認め、これらの症例では萎縮葉に胆管癌の発生がみられており、肝葉萎縮は肝内胆管癌の重要な危険因子と考えられた。

肝内胆管癌の術前診断は極めて困難で、その予後は、術後の病理組織学的検索で偶然に胆管癌が発見された2症例に長期生存を得ているにすぎず、他の症例は最近診断された１例を除き全例２年６ヶ月以内に死亡しており、不良であった。

E．結論

肝葉萎縮を重視して肝内結石症の診断、治療を行い、治療後および経過観察後の長期予後から、その治療法を評価した。

肝葉萎縮症例は、肝内結石症における肝内胆管癌併発の高危険群であり、治療法として肝切除術を選択すべきである。

肝葉萎縮のない症例では、肝を温存したPTCLSなどの截石術でも良好な結果が得られた。

胆管空腸吻合術等の胆道付加手術施行症例は、逆行性胆管炎等の胆道系合併症を高率に合併しており、その適応は慎重にすべきである。

肝葉萎縮のない肝内型肝内結石症で症状を伴わない症例は、注意深く経過観察を行うことも可能であると思われた。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

１．論文発表　なし。

H．知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

肝内結石症の予後に関する横断研究

研究協力者　馬場園　明
九州大学健康科学センター　助教授

研究要旨

1999年に行われた第4期調査の対象者をである肝内結石症の症例473例を対象とする。得られるデータは、性、年齢、家系内発生、受療状況、期施設初診年月日、診断年月、初診時症状、結石種類、肝内結石存在部位、結石存在葉、既往胆道手術、初回治療内容、初回治療後の問題点、死亡年月日、死因などである。調査時点では死亡症例は26例（胆管癌11例）であった。調査対象の平均年齢が高いことから、追跡調査を行えば死亡症例および胆管癌の症例が増加していることは間違いがないと思われる。診断年月日を追跡のstart pointとして死亡あるいは胆管癌の発生をendpointするsurvival analysisを行う。Parameterは、性、年齢、初診時症状、結石種類、肝内結石存在部位、結石存在葉、既往胆道手術、初回治療内容、初回治療後の問題点とする。Modelはproportional hazard modelを用いる。なお、研究の時期であるが研究の精度を高めるためには死亡者は多い方が良い。したがって、2003年度は第4期調査を再 分析するpilot studyを行い、2004年度に全国調査を行う方が望ましいと考えている。調査内容は、施設の負担を考慮して調査対象者の現在の状況、胆管癌発生の有無、診断年月日、死亡していれば死亡年月日、死因、剖検の有無などの簡単なものにすることを検討している。

A．研究目的

わが国全体を対象とした肝内結石症の疫学調査は、過去４回行われている。第１期調査は1975～1984年の10年間の症例について、第２期調査は1985～1988年の４年間の症例について、第３期調査は1989～1992年の４年間の症例について、第４期調査は1998年の１年間の症例について行われた。これらの研究は、その時代の肝内結石症の実態を把握する上で大変貴重なものであった。

しかしながら、これらの疫学研究は横断調査であり、因果関係を把握するものではなかった。そこで、厚生労働省特定疾患対策研究事業、肝内結石症調査に関する調査研究班では、肝内結石症の予後を明らかにするためのコホート研究が計画されている。

肝内結石症の症例は比較的少なく、結果を得るためには長期のフォロー期間が必要と考えられ、新規にコホート対象を特定し、研究を行うことは極めて困難である。

そこで、筆者は1999年に行われた第４期調査の対象者である肝内結石症の症例473例を対象としたコホート研究を行うことを提案させていただいた。

第４期調査で得られているデータは、性、年齢、家系内発生、受療状況、施設初診年月日、診断年月、初診時症状、結石種類、肝内結石存在部位、結石存在葉、既往胆道手術、初回治療内容、初回治療後の問題点、死亡年月日、死因などであった。

今回の研究では、第４期調査で得られているデータを基に肝内結石症の予後に関する横断研究を行い、これらの症例を対象とした予後に関するコホート研究が成立するかどうかを検証した。

B．研究方法

第２次調査で回答のあった患者は486例であったが、初診年度が1999年であった者が４例、重複例が９例

表１　性・年齢分布

年　齢	50歳未満	50歳代	60歳代	70歳以上	全　体
男　性	25(12.2%)	52(25.4%)	59(28.8%)	69(33.6%)	205(46.1%)
女　性	29(12.1%)	53(22.1%)	69(28.8%)	89(37.1%)	240(53.9%)
合　計	54(12.1%)	105(23.6%)	128(28.8%)	158(35.5%)	445(100%)

表２　初診時の症状

	疼　痛	発　熱	黄　疸	無症状	その他
男　性	121(59.0%)	74(36.1%)	46(22.4%)	41(20.0%)	20(9.8%)
女　性	137(56.8%)	98(40.7%)	47(19.5%)	43(17.8%)	28(11.6%)
合　計	258(57.8%)	172(38.6%)	93(20.9%)	84(18.8%)	48(10.8%)

表３　結石の種類

	ビリルビン石灰石	コレステロール石	その他	不　明
男　性	97(45.1%)	17(7.9%)	4(1.9%)	97(45.1%)
女　性	127(51.4%)	10(4.0%)	4(1.6%)	106(42.9%)
合　計	224(48.5%)	27(5.8%)	8(1.7%)	203(43.9%)

表４　結石存在部位

	肝内のみ	肝内と肝外
男　性	139(64.4%)	77(35.6%)
女　性	135(54.0%)	115(46.0%)
合　計	274(58.8%)	192(41.2%)

表５　結石存在葉

	右　葉	左　葉	尾状葉
男　性	126(57.8%)	121(55.5%)	15(6.9%)
女　性	151(59.2%)	155(60.8%)	8(3.1%)
合　計	277(58.6%)	276(58.4%)	23(4.9%)

表６　初回治療後の問題

	結石遺残	胆管狭窄	胆管拡張	胆管消化管吻合部狭窄	その他
男　性	41(18.8%)	15(6.9%)	11(5.0%)	1(0.5%)	13(6.0%)
女　性	46(18.0%)	20(7.8%)	13(5.1%)	4(1.6%)	10(3.9%)
合　計	87(18.4%)	35(7.4%)	24(5.1%)	5(1.1%)	23(4.9%)

あったので、これらを除いた473例が対象となる。また、このなかで調査時点で予後（現在の状態）が書かれていたものは446名であったので、これらを対象に横断研究を試みた。

肝内結石症に予後を与える要因として、性、年齢、診断年、初診時の症状、結石存在部位、結石存在葉、初回治療後の問題点とした。目的変数を死亡、胆管癌（肝内胆管癌・肝外胆管癌）として多重ロジステ