

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

肝内結石症調査に関する調査研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 跡見 裕

平成16(2004)年3月

目次

班員名簿

I 総括研究報告書	1
	跡見 裕
II ワーキンググループ報告書	
画像診断ワーキンググループ	9
	永井秀雄、海野倫明、田妻 進、露口利夫、跡見 裕
病型分類ワーキンググループ	12
	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、山上裕機、跡見 裕
疫学調査ワーキンググループ	17
	古川正人、田中直見、馬場園明、安藤久實、跡見 裕
発癌調査ワーキンググループ	30
	中沼安二、二村雄次、味岡洋一、跡見 裕
III 分担研究報告書	
肝内結石症におけるHTLV-I感染の意義	35
	古川 正人
肝内結石症の予後に関するコホート研究	40
	馬場園 明
肝内結石症に対する新しい画像診断法 MD-CTを用いた新たな診断法の検討	43
	永井 秀雄
胆道閉鎖症術後に発生するbile lakeと 肝内胆管拡張の違いについて	46
	安藤 久實
先天性胆道拡張症と肝内結石症に対する 胆道再建術後の予後	48
	千々岩一男
ビリルビンの脱抱合過程とコレステロール結晶形成の抑制 —肝内結石患者のコレステロール飽和度に関連して—	54
	田妻 進
ムチン分解による結石生成の抑制	57
	佐々木陸男
肝内結石症におけるMUC2, MUC5ACの発現プロセスの解析 —人体例および培養系を用いた検討—	60
	中沼 安二
原発性肝内結石症におけるMDR3P-糖蛋白の発現異常と ベザフィブラートによる治療の可能性	65
	田中 直見
肝内結石症に対する治療法の選択	71
	山上 裕機
先天性胆道拡張症術後例における肝内結石症 —治療後の経過と画像診断—	75
	露口 利夫
肝内結石症を背景とした胆管癌の検討	81
	跡見 裕
肝内胆管癌の発生に関わる遺伝子変異の検討 —肝内結石合併例、非合併例の比較—	83
	味岡 洋一
胆汁酸トランスポーターの発現と転写調節機構、 発癌・癌細胞増殖・浸潤への関与	85
	海野 倫明
ラット胆管上皮に対するアデノウイルスベクターを 用いたp53遺伝子導入	90
	本田 和男
TNF- α による胆管癌細胞株の浸潤転移能活性化機構の検討	97
	二村 雄次
IV 研究成果の刊行物一覧表	101

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	西諫早病院消化器病センター	所 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
	佐々木 睦男	弘前大学第二外科	教 授
	田妻 進	広島大学病態薬物治療学	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
	山上 裕機	和歌山県立医科大学第二外科	教 授

I 総括研究報告書

総括研究責任者 跡見 裕

杏林大学医学部第1外科

研究要旨

1) 本研究班の目的

(1) 低侵襲的で費用効果の良い診断法を検討する。(2) 肝内結石症の成因を解明、特に生活習慣との関連を検討するため、症例対象研究を行う。(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) 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。

2) ワーキンググループ

この目的を効率良く達成するため、前年度に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、本年度も引き続きグループごとに検討を進めた。

3) 画像診断法の評価

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病変の存在診断に有用であり、MDCTではMPR法シネ映像が最も診断に優れMIP法シネ映像および3D-reconstruction法などの加えるとより詳細に肝内胆管の評価が可能と考えられた。MRCPによる胆管系の計測を行い正常肝内胆管の値を示した。MRCPの臨床応用の問題点を討議し、さらにより詳細な検討のため調査票を作成し班員に配布した。

4) 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、班員施設を中心に症例対照研究を開始した。現在までに70例の症例が蓄積された。

5) 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。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ったが、さらにMUC2は腸特異的転写因子であるCDX2と正の相関を持って、肝内胆管の腸上皮化生と化生性上皮に発現がみられ、MUC2の転写因子である可能性が示唆された。胆汁中の高分子酸性ムチンが結石生成に関与していることを明らかとしたが、アセチルシステイン溶液、塩化リゾチーム、セラペプチダーゼによる酸性ムチン溶解作用が証明され、結石治療の応用が示された。さらに、肝内結石症におけるコレステロール代謝の検討では、酵素的ビリルビン脱抱合により胆管内コレステロール過飽和胆汁中のコレステロール分布の再配分が生じ、無構造的ビリルビン結石が形成されることが示唆された。また従来はあまり注目されてなかった燐脂質の肝内結石形成の検討を行った結果、肝内結石症における肝内MDR3の発現低下はMDR3遺伝子の転写領域における変異によるものでないと考えられた。さらに本症の分子標的薬物治療としてベザフィブラートの有用性が示され、治療応用へ路を拓くものと考

えられた。

6) 発癌研究

従来病理学的診断基準が施設によりばらつきがあった胆管上皮内異型病変の診断基準を新たに作成し、その有用性を肝内結石症に合併した胆管上皮異型病変を対象に検討した。その結果本基準の有用性が明らかとなった。

肝内結石における胆管癌の検討から、HMGFの発現は胆管上皮の異形成変化と関連がみられ、肝内結石症でのmalignant transformationの獲得時期の指標として重要な役割を持つと思われた。一方、APC-Wnt signaling pathwayは結石非合併肝内胆管癌にのみみられ、replication errorは結石合併・非合併肝内胆管癌に共通して関与している可能性が示唆された。ラット胆管炎モデルを用いて、胆管上皮にアデノウイルスベクターによるp53遺伝子を発現させると、胆管壁の肥厚や胆管上皮の増殖抑制が示された。前年度の結果から慢性炎症が胆管癌の発生関与していることを明らかとなったが、さらに慢性炎症ではTNF α を介して癌の発生進展が促進され、その機序のひとつとして TNFR-2を経た細胞内シグナル伝達経路が機能していることが示された。

7) 治療

肝内結石では再発例が多いことが示され、近年では非観血的治療が多用されていることが確認されたが、予後規定因子としては肝内胆管癌の発生が大きいことが明らかとなった。臨床例でさまざまな検討を可能とするため、本学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が確立され、その都度実行された。

8) 診断基準の作成と治療指針の見直し

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引き続き検討した。従来の病型分類では肝内胆管の定義および胆管狭窄・拡張診断に問題があることが明らかとなり、新しい診断基準案を作成した。

A. 研究目的

肝内結石症の現状を踏まえ以下の目的を設定した。

- (1) 低侵襲的で費用効果の良い診断法を検討する。
- (2) 肝内結石症の成因を解明、特に生活習慣との関連を検討するため、症例対象研究を行う。
- (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) 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。

B. 研究方法

上記目的を効率的に達成するために、前年度に引き続き以下のワーキンググループを組織運営し、加えて班員個別研究を実施した。

1) 画像診断ワーキンググループ

○永井秀雄、海野倫明、露口利夫、田斐進、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。病型分類ワーキンググループと共同で検討委員会を開催し、MRCP診断の問題点を検討する。

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。画像診断ワーキンググループと共同研究をおこなう。

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、本研究班員の所属施設を中心に調査票を送付し、症例対象研究を行う。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、跡見裕

肝内結石症における肝内胆管癌の発症機序を明らかにする。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、山上裕機

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

画像診断ワーキンググループを中心に、核磁気共鳴法 (MRI、MRCP)、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病変の存在診断に有用であり、MDCTではMPR法シネ映像が最も診断に優れMIP法シネ映像および3D-reconstruction法などの加えるとより詳細に肝内胆管の評価が可能と考えられた。MRCによる画像診断

指針作成ため、MRI装置の条件を検討するため、調査票を作成した。

2) 疫学研究

疫学調査ワーキンググループを中心に活動した。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、班員施設を中心に症例対照研究を開始した。班員施設で73例の肝内結石症患者と146例の対照症例を目標とした。各施設での倫理委員会での承認が得られ調査を開始したが、現時点で約70名がエントリーしている状況である。

3) 成因や病態に関する研究

成因解明ワーキンググループ研究と発癌研究ワーキンググループおよび個別研究より検討を加えた。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ったが、さらにMUC2は腸特異的転写因子であるCDX2と正の相関を持って、肝内胆管の腸上皮化生と化生性上皮に発現がみられ、MUC2の転写因子である可能性が示唆された。胆汁中の高分子酸性ムチンが結石生成に関与していることを明らかとしたが、アセチルシステイン溶液、塩化リゾチーム、セラペプチダーゼによる酸性ムチン溶解作用が証明され、結石治療の応用が示された。さらに、肝内結石症におけるコレステロール代謝の検討では、酵素的ビリルビン脱抱合により胆管内コレステロール過飽和胆汁中のコレステロール分布の再配分が生じ、無構造的ビリルビン結石が形成されることが示唆された。また従来はあまり注目されてなかった燐脂質の肝内結石形成の検討を行った結果、肝内結石症における肝内MDR3の発現低下はMDR3遺伝子の転写領域における変異によるものでないと考えられた。さらに本症の分子標的薬物治療としてベザフィブラートの有用性が示され、治療応用へ路

を拓くものと考えられた。

4) 発癌研究

発癌研究ワーキンググループと個別研究で検討を加えた。従来病理学的診断基準が施設によりばらつきがあった胆管上皮内異型病変の診断基準を作成し、その有用性を肝内結石症に合併した胆管上皮異型病変を対象に検討した。肝内結石症に合併した胆管上皮内異型病変30例を用い、10名の病理医が本診断基準に従って診断した結果、正診率とinterobserver agreementが向上し、本診断基準の有用性が明らかとなった。

肝内結石における胆管癌の検討から、HMGFの発現は胆管上皮の異形成変化と関連がみられ、肝内結石症でのmalignant transformationの獲得時期の指標として重要な役割を持つと思われた。一方、APC-Wnt signaling pathwayは結石非合併肝内胆管癌にのみみられ、replication errorは結石合併・非合併肝内胆管癌に共通して関与している可能性が示唆された。ラット胆管炎モデルを用いて、胆管上皮にアデノウイルスベクターによるp53遺伝子を発現させると、胆管壁の肥厚や胆管上皮の増殖抑制が示された。前年度の結果から慢性炎症が胆管癌の発生関与していることを明らかとなったが、さらに慢性炎症ではTNF α を介して癌の発生進展が促進され、その機序のひとつとしてTNFR-2を経た細胞内シグナル伝達経路が機能していることが示された。

7) 治療

病型分類ワーキンググループ、診療指針作成ワーキンググループと個別研究で検討した。肝内結石では再発例が多いことが示され、近年では非観血的治療が多用されていることが確認されたが、予後規定因子としては肝内胆管癌の発生が大きいことが明らかとなった。臨床例でさまざまな検討を可能とするため、本学会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が確立され、実行された。

8) 診断基準の作成と治療指針の見直し

画像診断ワーキンググループ、病型分類ワーキンググループ、診療指針作成ワーキンググループでは、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引き続き検討した。

D. 考察

肝内結石症の診療に際し、重要なことは結石部位の存在診断であり、同時に結石が存在する胆管の解剖学的部位を同定し、拡張・狭窄を正確に把握することである。従来から用いられていた腹部超音波検査、CT検査は診断嚢にやや問題があり、直接的胆道造影は胆管系の把握は正確に行えるが侵襲的な検査でありまた造影されない部分は診断が困難なことが多い。近年MRcholangio-pancreatographyが肝内結石の診断に有用であることが報告され、一方MDCTも3次元構築が可能なことから、肝内胆管病変の診断に有効なことが期待されている。そこで本研究班では、MRCPとMDCTが肝内結石症診断にどのような役割を果たすのか、また被侵襲的な本法が診断基準にどのように繰り込めるかを検討した。MRCPでの計測では、正常例で肝管径は平均5.7mm、断面積は28mm²であった。しかしながら、MRCPは機種による差が少なくないことから、単一の機種、計測法を用いた研究体制を検討が必要であると考えられた。そこで各施設に対するMRCPに関するアンケート調査を施行するための調査内容案を作成し各施設に配布した。

病型分類では、従来の肝内結石症病型分類での問題点が検討された。肝内胆管の定義について胆道癌取扱い規約と整合性を持つべきがこと、また胆管狭窄・拡張の定義が曖昧であることが若干の混乱を生んでいることが指摘された。それについて検討した結果、新しい病型分類案を作成した。次年度にこれについて議論を深め最終案を決定する予定である。疫学的調査はHTLV-1、HCV、回虫感染や環境因子の関与が考えられるとの仮説に基づき症例対照研究を施行した。実施に際して各施設で倫理委員会の承認を必要とするが、このため本年度中に登録全症例の検討と対照例の検査が施行されることができず、次年度に一部繰り延べることになった。現時点で約70症例が集まっていることから、比較的早い時期に

集計できるものと考えている。

従来病理学的診断基準が施設によりばらつきがあった胆管上皮内異型病変の診断基準を作成し、その有用性を肝内結石症に合併した胆管上皮異型病変を対象に検討した。その結果本基準の有用性が明らかとなった。これは肝内結石症における肝内胆管癌の診断にとどまらず、胆管病変の診断基準として寄与することが期待され、大きな貢献と考えられる。

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では、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った。さらにMUC2は腸特異的転写因子であるCDX2と正の相関を持って、肝内胆管の腸上皮化生と化生性上皮に発現がみられ、MUC2の転写因子である可能性が示唆された。胆汁中の高分子酸性ムチンが結石生成に関与していることを明らかとしたが、アセチルシステイン溶液、塩化リゾチーム、セラペプチダーゼによる酸性ムチン溶解作用が証明され、結石治療の応用が示された。さらに、肝内結石症におけるコレステロール代謝の検討では、酵素的ビリルビン脱抱合により胆管内コレステロール過飽和胆汁中のコレステロール分布の再配分が生じ、無構造的ビリルビン結石が形成されることが示唆された。また従来はあまり注目されてなかった燐脂質の肝内結石形成の検討を行った結果、肝内結石症における肝内MDR3の発現低下はMDR3遺伝子の転写領域における変異によるものでないと考えられた。さらに本症の分子標的薬物治療としてベザフィブラートの有用性が示され、治療応用へ路を拓くものと考えられた。

E. 結論

- 1) MRCPを用いた画像診断基準の基礎的検討がなされ、その意義と問題点が明らかとなった。さらに詳細な検討のため調査票を作成し班員に配布した。
- 2) 従来の病型分類の問題点を検討し、新たな案を

作成した。

- 3) 胆管上皮内異型病変診断基準案を作成しその意義を検討した。
- 4) 肝内結石症の病態を実験的・臨床的に検討した。特にコレステロール代謝との関連で興味深い知見が得られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 阿部展次、鈴木裕、森俊幸、杉山政則、跡見裕
肝・胆道手術後の胆汁漏出に対する内視鏡的胆管ドレナージ術の有用性
胆道17:300、2003
- 脱紅芳、杉山政則、中島正暢、阿部展次、森俊幸、跡見裕
閉塞性黄疸とドレナージにおける肝機能と好中球機能の変化
胆道17:299、2003
- 杉山政則、阿部展次、跡見裕
総胆管結石に対する内視鏡的乳頭切開術後の長期合併症の危険因子
胆道17:211、2003
- 阿部展次、杉山政則、跡見裕
胆管癌外科治療の最近の進歩
Mebio 20:94-101、2003
- 森俊幸、下位洋史、杉山政則、跡見裕、篠崎優子、常見藍
胆嚢摘出術のクリニカルパス
消化器外科26:415-422、2003
- 泉里友文、阿部展次、正木忠彦、森俊幸、杉山政則、跡見裕
実験的肝内コレステロール結石の検討 杏林医学会雑誌34:39、2003
- 跡見裕、阿部展次、杉山政則
胆道癌の診療日本医師会雑誌129:482-485、2003
- 佐々木秀雄、跡見裕 胆石症

- 外科64：1547、2002
 泉里友文、杉山政則、跡見裕
 胆・膵 採石バスケット
- 消化器内視鏡14：1386、2002
 森俊幸、阿部展次、杉山政則、跡見裕 肝内結石症
 の成因をめぐって-肝内結石症の現況 胆と膵24
 (11) 735-738、2003
 Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y.
 Laparoscopic hepatobiliary and pancreatic sur-
 gery: an overview.J
 Hepatobiliary Pancreat Surg. 9：710-22, 2002
 Kano, M., Shoda, J., Satoh, S., Kobayashi, M., Matsu-
 zaki, M., Abei,
 M., Tanaka, N. :
 Increased expression of gallbladder
 cholecystokinin-A receptor in prairie dog fed a
 high-cholesteroldiet and its dissociation with de-
 creased contractility in response tocholecystokinin.
 J Lab Clin Med 2002；139：285-294.
 Matsuzaki, Y., Bouscarel, B., Ikegami, T., Honda, A.,
 Doy, M., Ceryak,
 S., Fukushima, S., Yoshida, S., Shoda, J., Tanaka, N. :
 Selective inhibition of CYP27A 1 and of chenode-
 oxycholic acid synthesis in cholestatic hamster
 liver.
 Biochim Biophy Acta 2002；1588：139-148
 Shoda, J., Tanaka, N., Osuga, T. :
 The molecular basis of gallstone pathogenesis and
 its potential therapy. Hepatolithiasis—
 Epidemiology and pathogenesis update.
 Frontiers in Bioscience 2003；8：e398-409.
 Shoda,J., Ueda,T., Kawamoto T., Todoroki,T.,
 Asano, T., Sugimoto,Y.,
 Ichikawa.A., Maruyama, T., Nimura.Y., Tanaka, N. :
 Involvement of prostaglandin E 2 and its specific
 receptor subtype EP 4 in chronic proliferative
 cholangitis in the bile ducts of patients with
 hepatolithiasis.
 Clin Gastroenterol & Hepatol 2003；1：285-296.
 Shoda, J., Miura, T., Yamamoto, M., Akita, H.,
 Suzuki, H., Sugiyama,
 Y., Utsunomiya, H., Oda, K., Kano, M., Tanaka, N. :
 Genipin, anactive metabplite of a herbalmedicine
 Inchinko-To, enhances
 multidrug resistance-associated protein 2-medi-
 ated bile formation in rats.
 Hepatology 2003, In press.
 佐田尚宏、安田是和、永井秀雄
 肝内結石に対する手術治療
 胆と膵24 (11)：769-771、2003
 M. Sasaki, K. Tsuneyama, Y. Nakanuma
 Aberrant expression of trefoil factor family 1 in
 biliary epithelium in hepatolithiasis and cholangio-
 carcinoma
 Lab Invest 2003 Oct；83 (10)：1403-13
 Y. Nakanuma, K. Harada, A. Ishikawa, Y. Zen, M.
 Sasaki
 Anatomic and molecular pathology of intrahepatic
 cholangiocarcinoma
 J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003；10 (4)：265
 -81
 久米明倫、二村雄次
 Pneumobiliaを伴う肝内結石症のUS空気と石はどう
 見分けるの？
 消化器画像 5 (1)：139-148、2003
 Nimura Y
 Living Donor Liver Transplantation:Importance of
 Anatomical Variations of Biliary Tree and Vascula-
 r Systems
 Transplantation Proceedings 35：955, 2003
 西尾秀樹、榎野正人、湯浅典博、小田高司、新井利
 幸、二村雄次
 上部良性胆道狭窄の外科的治療の長期予後
 胆と膵24 (7) 529-534、2003
 Kitagawa Y, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J,
 Nagino M, Uesaka K, Oda K, Ohta A, YI-YIN JAN,
 LONG-PING CHENG, TSANN-LONG HWANG
 Intrahepatic segmental bile duct patterns in
 hepato-lithiasis:a comparative cholangiographic
 study between Taiwan and Japan

J Hepatobiliary Pancreat Surg 10 : 377-381, 2003
神谷順一、西尾秀樹、新井利幸、小田高司、久米明倫、棚野正人、二村雄次
標本からのフィードバック-肝切除が施行された胆管癌標本を中心に
消化器画像 5 (3) : 390-396, 2003
神谷順一、西尾秀樹、新井利幸、小田高司、棚野正人、二村雄次
経皮経肝胆道鏡 (PTCS) 直視下生検の適応と診断的意義
胆と膵 24 (6) : 433-437, 2003
Kamiya J, Nagino M, Uesaka k, Sano T, Nimura Y
Clinicoanatomical studies on the dorsal subsegmental bile duct of the right anterior superior segment of the human liver
Langenbecks Arch Surg 388 : 107-111, 2003
Ando T, Tsuyuguchi T, Okugawa T, Saito T, Ishihara T, Yamaguchi T,
Saisho H :
Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillotomy. Gut 2003 ; 52 : 116-121.
露口利夫、税所宏光 :
胆石、胆道炎。(特集：高齢者の肝胆膵疾患診療の進歩)
老年消化器病 15 (1) : 21-24, 2003
露口利夫、税所宏光 :
総胆管胆石症に対する内視鏡治療—外来診療は可能か？
成人病と生活習慣病33 (2) : 187-191, 2003
露口利夫、福田吉宏、蓼沼寛、黒田泰久、税所宏光、横井英人 :
胆管胆石症に対する内視鏡的治療のクリニカルパス。
胆と膵24 (3) : 167-170, 2003
露口利夫、奥川忠博、石原武、山口武人、税所宏光 :
胆管胆石症に対する内視鏡的乳頭切開術の長期予後—術後再発例の検討—
胆膵の生理機能19 (1) : 39-41, 2003
露口利夫、黒田泰久、福田吉宏、税所宏光 :
術後良性胆道狭窄に対する内視鏡的胆道拡張術の長

期予後。
胆と膵24 (7) : 513-516, 2003
Unno M, Abe T.
Similarity and dissimilarity of LST- 1/OATP 2/OATP-C (SLC21A 6) and OATP 8/LST- 2 (SLC21A 8)
J Gastroenterol. ; 138 : 108-109
大塩 博、鈴木正徳、海野倫明、片寄 友、力山敏樹、竹内丙午、柿田徹也、小野川徹、水間正道、白相 悟、竹内丙午、松野正紀
直接膵浸潤が術前MPR-CT画像上確認された中・下部胆管癌の1切除例。
胆と膵 ; 24 (6) : 465-469, 2003
海野倫明
新しい視点 特集：「胆汁酸トランスポーターの最新情報」肝胆道疾患における異常様相。
たんじゅうさん ; 2 (1) : 12-13, 2003
Kinoshita H, Tanimura H, Uchiyama K, Tani M, Onishi H, Yamaue H:
Prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical treatment.
Oncol Rep 9 (1) : 97-101, 2002
Kawai M, Iwahashi M, Uchiyama K, Ochiai M, Tanimura H, Yamaue H. Gram-positive cocci are associated with the formation of completely pure cholesterol stones.
Am J Gastroenterol. 97 (1) : 83-88, 2002
Uchiyama K, Onishi H, Tani M, Kinoshita H, Ueno M, Yamaue H.
Indication and procedure for treatment of hepatolithiasis.
Arch Surg 137 (2) : 149-153, 2002
Uchiyama K, Onishi H, Tani M, Kinoshita H, Kawai M, Ueno M, Yamaue H. Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis.
Ann Surg. 238 (1) : 97-102, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況
海野倫明 (東北大消化器外科)

許取取得

- 1) 特許出願番号 平11-156750：肝臓に発現している新規トランスポーター遺伝子 (LST-1)
- 2) 特許出願番号2002-227543：癌細胞内部への抗

癌剤の選択的輸送組成物

- 3) 特許出願番号2002-228131：腎臓の薬物排泄機能に関する有機アニオントランスポーター

Ⅱ ワーキンググループ研究報告書

画像診断ワーキンググループ

永井秀雄、海野倫明、田妻 進、露口利夫、跡見 裕

1. はじめに

肝内結石症の画像診断に関しては、平成7年度厚生省特定疾患肝内結石調査研究班（谷村班）により診断基準が提唱された（表1）。その後約10年をへて、診断機器、技術の向上、新たな診断モダリティの臨床使用などにより、その大幅改定を行う必要があると考えられる。特に新たな診断モダリティとして、MRCP、MD-CT（multi-detector row CT）の登場により、画像診断は飛躍的に変化した。谷村班による診断基準には、MRCPの記載がなく、また診断手段は提唱されているものの、その具体的な手順、読影方法に関しては、今後の更なる検討が必要と考えられる。

2. 2004年度の研究計画

実際肝内結石症例の画像を詳細に検討し、肝内結石画像診断法を、存在診断、詳細診断に分類して、それぞれを詳細に検討する。

① 肝内結石の存在診断

肝内結石の治療は肝亜区域切除を含めた、術式および治療法の選択に高度の専門性が必要であるため、専門医の常勤する高度の医療が提供できる病院で行われるべきであると考えられる。通常の医療機関では肝内結石の拾い上げのための画像診断ガイドラインの作成が必要で、具体的には現在肝内結石の具体的所見の記載がある超音波検査、腹部CT検査に加え、胆道系疾患のスクリーニングに広く用いられるようになった低侵襲検査MRCの評価を行う。MRCは、各医療機関により使用する機種が異なり、撮像

方法も一様ではないのが現状である。

② 肝内結石の詳細診断

肝内結石の詳細な存在部位診断は困難で、術前に詳細な存在部位診断を得る方法として、ERC、PTCが従来汎用されてきた。これら検査法に関しても施設により種々の工夫がなされている。また近年臨床使用されるようになったMD-CTによるDIC-CT（3D-imaging、MIP法、MPR法などによる詳細な検討）の評価も必要である。

以上の状況をふまえ、今後画像診断ワーキンググループでは、下記の順に検討を進める。

1. MRCの診断能の評価と至適撮像方法の検討
2. MD-CTの診断能の評価と至適撮像方法の検討
3. 腹部CT検査、腹部超音波検査の再検討
4. ERC、PTC（S）施行時の具体的方法の提示
5. その他のモダリティの検討

そして第一段階として、班会議参加施設のMRIの現状を把握すべく、アンケート調査（表2）を施行、その結果および画像の検討により、MRCの評価を行い、至適撮像方法の提唱を行いたい。

(表1) 平成7年度厚生省特定疾患肝内結石調査研究班(谷村班)による画像診断基準

- II 診断基準

- D 胆石証明のための方法

- 1. 超音波断層(術中を含む) ①ピ系石 ②コ系石
 - 2. 経静脈胆道造影
 - 3. 直接的胆道造影
 - 1) 内視鏡的逆行胆道造影(ERC)
 - 2) 経皮経肝的胆道造影(PTC)
 - 3) 術中造影
 - 4) 術後胆管ドレーンよりの造影
 - 4. 腹部CT ①ピ系石 ②コ系石
 - 5. 肝・胆道シンチグラフィー
 - 6. 胆道鏡(経皮経肝胆道内視鏡、経口胆道鏡)
 - 7. 手術による確認
 - 8. 剖検による確認

(表2) アンケート調査

記入例

病院名		東海大学病院
研究分担者(協力者)名 主に連絡をとる放射線科医師名 技師長名 現場技師名(MRIに詳しくメールで連絡可能な人) 電話番号および内線番号 連絡の取れるメールアドレス MRI総設置台数		結石次郎 高原太郎 原口信次 室 伊三男 0463-93-1121 内線2400 tarorin@is.icc.u-tokai.ac.jp 4台
製造会社名 静磁場強度(MRCPに主に使用するもの) 主たる名称 Operating OSの名称 最大傾斜磁場(mT/m) Slew Rate(mT/m/msec) MRCPに用いるコイル名		Philips 1.5T Intera(Master Gradient) Ver.10.1 30 150 SENSE Body
ワークステーションの有無 ワークステーション名称 ワークステーションソフトウェアバージョン 冠状動脈画像解析用アプリの有無		あり ZIO M900/Quadora Ver.5.0 あり(特別な名称なし)
使用しているMRCP撮影法 ◎頻繁に使用 ○たまに使用 △ほとんど使用しない ×やったことがない		
2D thick slice(1枚もしくは任意方向の数枚) 2D thick slice(放射状のプランで撮影) 3D thin slice(息止め)+ MIP 3D thin slice(呼吸同期)+ MIP 上記のうちもっとも使用するシーケンスで採用しているTE値		◎ ◎ △ ○ 1200ms(2D)
シングルショット高速SE法が可能かどうか Parallel Imaging(SENSEなど)が可能かどうか Coherent Gradient echo(FIESTA, True FISP, b-TFEなど)が可能かどうか 上記は脂肪抑制可能かどうか フェリセルツはどの程度使用するか ◎頻繁に使用 ○ときどき使用 △あまり使用しない ×使用しない 呼吸同期で撮影する場合、その効きはどのくらいに評価しているか。 ◎かなりSureである。 ○使用可能だがときどき不満である。 △かなり問題がある。 ×経験がない。		可能(one shot TSE) 可能(SENSE) 可能(bTFE) 可能 ◎ ○
備考(自由にお書きください):		

健常ボランティアの胆管性状に関するMRCPを用いた多施設共同研究

病型分類ワーキンググループ

二村雄次、永井秀雄、本田和夫、露口利夫、
海野倫明、千々岩一男、山上裕機、跡見 裕

A. 研究目的

肝内結石症は病型分類（肝内結石症調査に関する調査研究 平成15年度跡見班最終案 平成15年9月5日）に従い記載される。

肝内結石症の病型分類

1. 用語の定義

- a. 肝内結石症：肝内胆管内に結石が存在するものをいう。ただし、本規約では左右肝管は肝内胆管に含める。
- b. 胆管狭窄：正常胆管径より細い胆管
- c. 胆管拡張：正常胆管径より太い胆管
- d. 胆管系の区分と名称：胆管系を肝内亜区域胆管の区分を用い記載する。
- e. 合流部：胆管の合流部をさす。左右肝管合流部とは総肝管と左右肝管の合流部をさす。

2. 病型分類基準

- a. 結石の存在部位による分類
 - (1) 結石の存在する肝内胆管・肝外胆管による分類
 - (a) 肝内型：肝内胆管のみに結石が存在しているもの。
 - (b) 肝内外型：肝内および肝外胆管に結石が存在しているもの。
 - ①肝内肝外型：肝内胆管により多く存在する
 - ②肝外肝内型：肝外胆管により多く存在する
 - (2) 結石の存在する肝葉・区域による分類
 - (a) 左型：左肝内胆管系のみに結石があるもの
 - (b) 右型：右肝内胆管系のみに結石があるもの
 - (c) 両葉型：左・右肝内胆管系に結石があるもの
 - (d) 尾状葉型：尾状葉胆管系のみに結石があるもの

(e) 区域による結石存在部位の記載：肝内亜区域の区分に従って結石存在部位を記載する。

(3) 胆嚢結石についての付記

- (a) 胆嚢結石有り
- (b) 胆摘後
 - a. 胆管狭窄の有無とその部位によるもの：肝内亜区域胆管の区分に従って狭窄存在部位を記載
 - b. 胆管拡張の有無とその部位によるもの：肝内亜区域胆管の区分に従って拡張存在部位を記載
 - c. 肝萎縮の有無による分類：肝萎縮を認める区域を記載

3. 結石種類について

コレステロール結石
ビリルビン結石
その他の結石：結石の種類を記載する
不明な結石：ただし画像から推定できる場合は不明とせず種類を記載し、(画像所見)と記載
しかしながらこの病型分類を使用する際に未定義や未解決な問題が指摘されている。

1. 用語の定義

- a. 肝内結石症：肝内胆管内に結石が存在するものをいう。
- b. 胆管狭窄：正常胆管径より細い胆管
胆管拡張：正常胆管径より太い胆管
- c. 胆管系の区分と名称：胆管系を肝内亜区域胆管の区分を用い記載する。
- d. 合流部：胆管の合流部を指す。左右肝管合流部とは総肝管と左右肝管の合流部をさす。
拡張、狭窄の項目においては、部位別胆管径に基準値はなく、正常の胆管との比較により記載することは不適切である。また結石存在部位も肝内亜区域

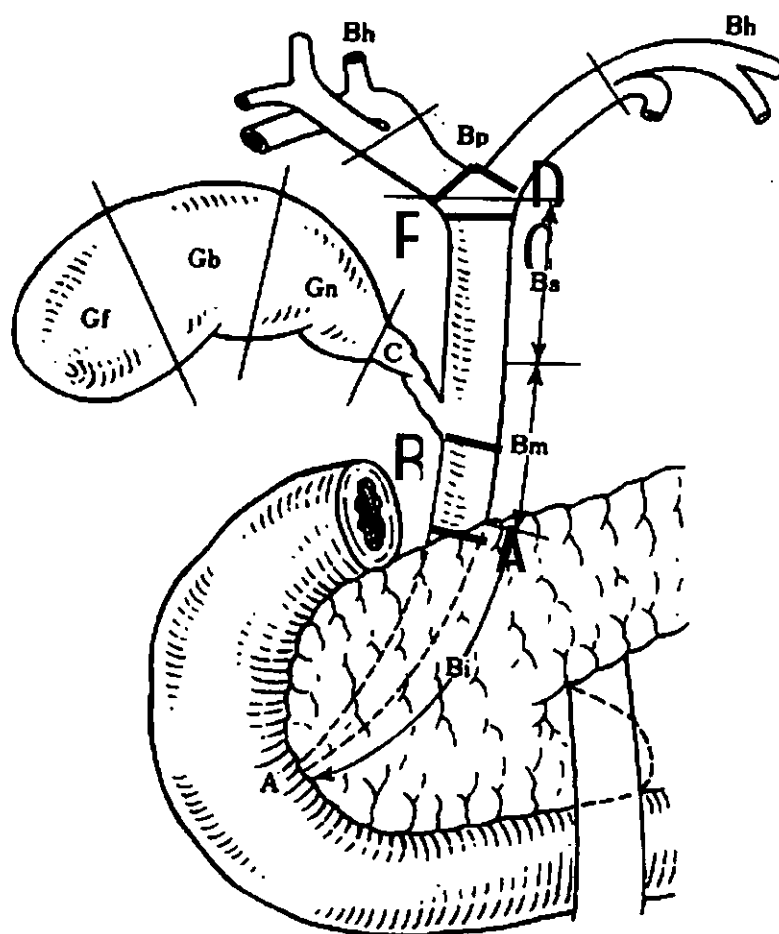
胆管の区分を用い記載する必要が指摘されている。

病型分類WGは画像診断WGと共同して健常ボランティアの胆管性状に関するMRCを用いた多施設共同研究を計画施行し、その予備研究のために胆道に異常のない患者群の胆管断面積の計測をおこなった。

B. 研究方法

研究期間：2003年3月～12月

対象：予備研究施行施設（1施設）でMRCPを施行した患者176人のうち胆管拡張をきたす病変がなく、胆管径測定可能であった症例で、かつ、呼吸同期困難症例、低信号強度症例、計測不能例を除外した83



症例 (47.2%)

MRCPの撮像にはSIEMENS社製1.5テスラー MRI 装置SYMPHONYを使用し、NUMARIS/4 Syngo Soft Wear Ver. MR2002B VX22A Vessel View Soft Wear Ver.1.0を使用した半自動計測により胆管断面積・胆管径を測定した

- 測定部位 A 臍上縁総胆管
B 胆嚢管合流部
C 左右肝管合流部
D 左肝管
E 右肝管

撮影条件は、T2 Haste, 3D-coronal, Fat sup.,

呼吸同期, TE = 157

Slice per slab = 60

Flip Angle = 170°

FOV read = .300, FOV phase = 100%

Voxel = 1.0 x 0.9 x 1.0 mm

Turbo Factor = 307とした。Vessel View ソフトウェア Ver.1.0を使用した半自動計測により胆管断面積・最大径・最小径を測定した。

C. 研究結果

MRCPによる胆管の太さ計測は結果1-2の如く胆管の断面積

臍上縁40.1+-20.8

総肝管42.4+-24.7

左肝管28.2+-15.5

右肝管28.1+-17.0 (mm³)

胆管径 (最大径と最小径の平均)

臍上縁6.9+-1.9

総肝管7.0+-1.5

左肝管5.7+-1.7

右肝管5.7+-1.8 (mm)

年齢と胆管径の検討では、結果3に示したように、加齢とともに胆管径の増加が認められた。

胆管の形状は、肝外胆管全長にわたりほぼ一定(1:1)であり、総胆管と左右肝管の比率は1:0.85であった。

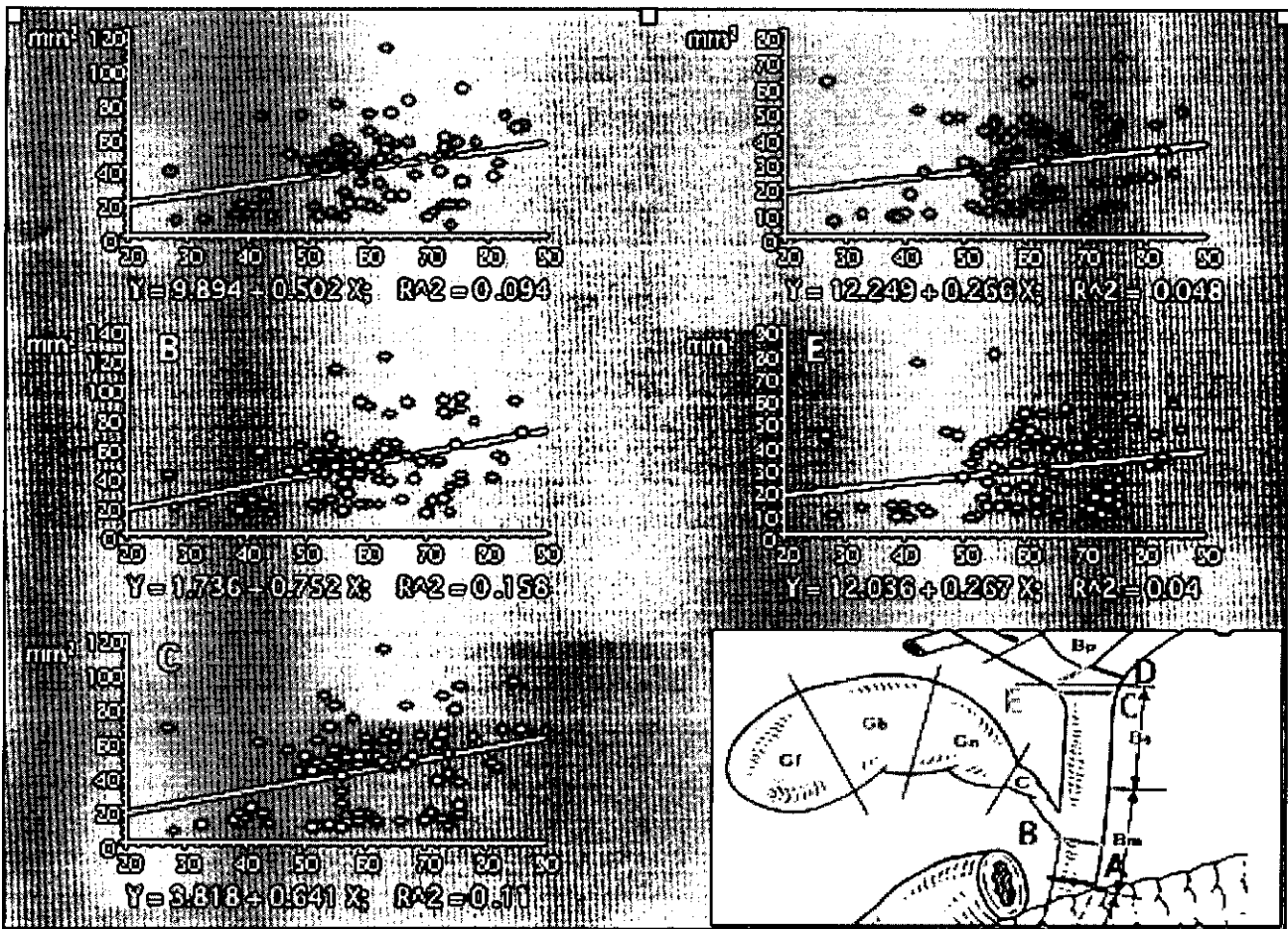
結果1 胆管断面積

	Mean (mm ²)	SD
A	40.1	±20.8
B	46.9	±24.0
C	42.4	±24.7
D	28.2	±15.5
E	28.1	±17.0

結果2 胆管径 (最大と最小の平均)

	Mean (mm)	SD
A	6.9	±1.9
B	7.5	±2.3
C	7.0	±1.5
D	5.7	±1.7
E	5.7	±1.8

結果3 年齢と胆管径



結果4 胆管の形状 (太さの比較)

	Mean	SD
A : B	1.11	±0.18
: C	1.01	±0.17
: D	0.85	±0.15
: E	0.84	±0.16

D. 考察 E. 結論

半自動計測法 (Vessel Viewを使用) を用いたMRI hydrogramによる胆管断面積・径の測定は研究方法として適当である。多施設による共同研究で胆管径を計測するには、機種や計測法の比較統一が必要である。またブスコパン、フェリセルツの使用などといった若干の測定方法の改良も必要と思われた。診断基準作成WGでは、画像診断WGと合同で、多施設共同の胆管径測定研究を企画している。この

健常ボランティアの胆管性状に関するMRCPを用いた多施設共同研究は予備研究の結果を使用して、対象の年齢・性・BMIを加味した胆管性状正常値の決定を目的とする、このために必要なサンプルサイズを検討し画像診断ワーキンググループと共同し、各施設のMRI装置・検査の実態を調査し、本研究の参加施設を決定後に研究実施方法の詳細を決定する必要があると考えられた。MRCPの使用機種や撮像方法、WSやソフトウェアの調査は、画像診断WGにより行われた。今後、多施設共同のProspec-