

tive Studyにより、年齢や性、BMIを加味した胆管性状の正常値を決定したいと考えている。この研究は、肝内結石症好発年齢（45～70才）のボランティアを対象とし、平成16年5月の研究開始をめざしたいと考えている。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

肝内結石の成因に関する疫学調査

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、安藤久実、跡見 裕

はじめに

肝内結石症の発症要因を明らかにするために、
1) HTLV-I、HCV、回虫感染が成因として関与している可能性がある。2) 食生活（栄養状態）が成因として関与している可能性がある。3) 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の3つを作業仮説として、症例対照研究を行なう。

対象並びに方法

対象とする症例は、協力の得られる施設に現在（平成15年度）、肝内結石症にて通院中の患者とする。

対照症例は、症例と同じ施設に通院しており、性、年齢（±3歳）、が一致し、仮説となる要因と独立な疾患（肝胆道疾患、悪性腫瘍を除外）を持ち、研究に同意した患者とする。

診察時、面接による聞き取り調査と血清学的検査で、別紙調査票（A：症例、B：対照症例）に記入する。なお、血清の測定はSRL社に依頼する。

目標症例数は肝内結石症50例、対照症例100例である。

解析はConditional logistic regression modelを用いる。

現在までの状況

協力の得られる施設としては、班員ならびに協力者の施設あるいはその関連施設で、班長施設である杏林大学の倫理委員会の承認の得られ、平成16年3月末日を期限として、調査を開始した。

現在までの調査にて、65-73名の症例が見込まれている（表1）。

肝内結石症-疫学調査、症例数調べ

報告年月日	分担研究者	担当者氏名	所 属	症例数	対照症例数
1 2003.2.16	田中直見	正田純一	筑波大学消化器内科	5	10
2 2003.2.20	露口利夫	露口利夫	千葉大学第一内科	12	24
3 2003.2.21	永井秀雄	佐田尚宏	自治医科大学消化器・一般外科	10 (5-10)	20 (10-20)
4 2003.2.25	佐々木睦男	吉原秀一	弘前大学第二外科	2	4
5 2003.3.5	安藤久実	安藤久実	名古屋大学小児外科	12	24
6 2003.3.5	千々岩一男	甲斐真弘	宮崎医科大学外科学第一講座	10	20
7 2003.3.6	跡見 裕	佐々木秀雄	杏林大学医学部第一外科	12	24
8 2003.9.10	山上裕機	内山和久	和歌山医大第2外科	5 (3-5)	10 (6-10)
9 2003.11.7	田妻 進	田妻 進	広島大学総合診療部	5	10
合計				73 (65-73)	146 (130-146)

肝内結石症 疫学調査票一 A

施設名： _____

記入者名： _____

記入日時：平成15年 月 日

I. 基礎項目

- 101 カルテ番号 _____
- 102 氏名 _____
- 103 住所 _____
- 104 性別 ①男性 ②女性
- 105 年齢 _____
- 106 生年月日 _____
- 107 身長 _____ cm
- 108 体重 _____ kg

肝内結石症について

- 111 診断年月日 _____
- 112 結石存在部位 ① I 型 ② I E 型 ③不明
- 113 結石存在葉 ① L 型 ② R 型 ③ L R 型 ④不明
- 114 結石の種類 ① ビ石 ② コ石 ③不明
- 115 胆道既往手術 ①有り ②無し ③不明
- 116 初回治療 ①内視鏡的治療 ②肝切除 ③胆管消化管吻合 ④その他
- 117 再発の有無 ①有り ②無し ③不明

再発に対する治療がある場合、その治療法を記入して下さい

- 118 胆管癌の合併 ①有り ②無し ③不明
- 119 現在の状況 ①症状なし ②症状有り (治療中) ③不明

暮らしと病気についての調査です。次の項目にお答え下さい。

II. 住所・職業

住所、職業についてお答え下さい

- 201 現住所 _____
- 202 本籍 _____
- 203 出生地 _____
- 204 子供の頃住んでいた場所 _____
- 205 生家の職業
- | | | | |
|------|-------|-----|------|
| ①漁業 | ②半農半漁 | ③農業 | ④林業 |
| ⑤鉱業 | ⑥製造業 | ⑦商業 | ⑧建設業 |
| ⑨運送業 | ⑩公務員 | ⑪無職 | ⑫その他 |
- 206 世帯主の職業
- | | | | |
|------|-------|-----|------|
| ①漁業 | ②半農半漁 | ③農業 | ④林業 |
| ⑤鉱業 | ⑥製造業 | ⑦商業 | ⑧建設業 |
| ⑨運送業 | ⑩公務員 | ⑪無職 | ⑫その他 |

III. 既往歴など

健康状態についてお答え下さい

- 301 生まれたときの状態は
- | | | | |
|--------|--------|-----|--|
| ①難産だった | ②普通だった | ③不明 | |
|--------|--------|-----|--|
- 302 生まれたときの体重は
- | | | | |
|--------|--------|--------|-----|
| ①大きかった | ②普通だった | ③小さかった | ④不明 |
|--------|--------|--------|-----|
- 303 小学校の頃の体格は
- | | | | |
|--------|---------|-----------|-----|
| ①やせていた | ②普通であった | ③太り気味であった | ④不明 |
|--------|---------|-----------|-----|

● 健康状態はどうでしたか

- 311 12才（小学生）まで
- | | | |
|--------|--------|-------|
| ①丈夫だった | ②普通だった | ③弱かった |
|--------|--------|-------|
- 312 13～19才
- | | | |
|--------|--------|-------|
| ①丈夫だった | ②普通だった | ③弱かった |
|--------|--------|-------|
- 313 20～29才
- | | | |
|--------|--------|-------|
| ①丈夫だった | ②普通だった | ③弱かった |
|--------|--------|-------|
- 314 30～39才
- | | | |
|--------|--------|-------|
| ①丈夫だった | ②普通だった | ③弱かった |
|--------|--------|-------|
- 315 40～49才
- | | | |
|--------|--------|-------|
| ①丈夫だった | ②普通だった | ③弱かった |
|--------|--------|-------|
- 316 50才以降
- | | | |
|--------|--------|-------|
| ①丈夫だった | ②普通だった | ③弱かった |
|--------|--------|-------|

● 友人や同僚と比べて病気（腹痛など）で学校や職場をよく休みましたか

- 321 12才（小学生）まで
- | | | |
|--------|-------------|------------|
| ①よく休んだ | ②ほとんど休まなかった | ③どちらともいえない |
|--------|-------------|------------|
- 322 13～19才
- | | | |
|--------|-------------|------------|
| ①よく休んだ | ②ほとんど休まなかった | ③どちらともいえない |
|--------|-------------|------------|
- 323 20～29才
- | | | |
|--------|-------------|------------|
| ①よく休んだ | ②ほとんど休まなかった | ③どちらともいえない |
|--------|-------------|------------|
- 324 30～39才
- | | | |
|--------|-------------|------------|
| ①よく休んだ | ②ほとんど休まなかった | ③どちらともいえない |
|--------|-------------|------------|
- 325 40～49才
- | | | |
|--------|-------------|------------|
| ①よく休んだ | ②ほとんど休まなかった | ③どちらともいえない |
|--------|-------------|------------|
- 326 50才以降
- | | | |
|--------|-------------|------------|
| ①よく休んだ | ②ほとんど休まなかった | ③どちらともいえない |
|--------|-------------|------------|

● 結婚、妊娠について

- 331 結婚されてますか
- | | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| ①未婚 | ②既婚 | ③死別 | ④離別 |
|-----|-----|-----|-----|
- 332 結婚の年齢は何歳ですか _____才
- 333 子供は何人ですか _____人
- 334 最初の子供の出産は何歳の時ですか _____才
- 335 出産後に体の具合が変わりましたか
- | | | |
|-------|----------|--------|
| ①変わった | ②変わらなかった | ③わからない |
|-------|----------|--------|

● 次の病気にかかった（あるいは現在治療中）ことがありますか

（肝内結石症の方はその病気が肝内結石の見つかる前か後かについてもお答え下さい）

341	胃・十二指腸潰瘍	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
342	胃癌	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
343	大腸癌	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
344	黄疸	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
345	胆石	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
346	胆管拡張症	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
347	胆嚢・胆管癌	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
348	肝炎	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
349	肝硬変	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
350	肝臓癌	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
351	その他の肝胆道疾患	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
352	心臓病	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
353	腎臓病	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
354	糖尿病	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
355	高脂血症	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
356	貧血	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
357	回虫症	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
358	麻疹	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
359	風疹	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
360	赤痢	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
361	ポリオ	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
362	腸チフス	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
363	結核	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
364	腹部の手術の既往	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
		病名 ()		
365	輸血の既往	①ある (a)前、 (b)後、 (c)不明)	②ない	③不明
		何歳 ()		

IV. 家族歴など

家族の方の病気についてお答え下さい

● あなたの両親、配偶者、子供についてお答え下さい

- | | | | | |
|-----|--------------------|----------|--------|-----|
| 401 | 父親は元気でしたか | ①病気がちだった | ②元気だった | ③不明 |
| 402 | 母親は元気でしたか | ①病気がちだった | ②元気だった | ③不明 |
| 403 | 配偶者（夫あるいは妻）は元気でしたか | ①病気がちだった | ②元気だった | ③不明 |
| 404 | 子供は元気でしたか | ①病気がちだった | ②元気だった | ③不明 |
| 405 | 両親は血族結婚（いとこまで）でしたか | ①はい | ②いいえ | ③不明 |

● 家族（両親、兄弟、子供）が次の病気にかかった（あるいは現在治療中）ことがありますか

- | | | | | |
|-----|-----------|-----|-----|-----|
| 411 | 胃・十二指腸潰瘍 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 412 | 胃癌 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 413 | 大腸癌 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 414 | 黄疸 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 415 | 胆石 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 416 | 胆管拡張症 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 417 | 胆嚢・胆管癌 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 418 | 肝炎 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 419 | 肝硬変 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 420 | 肝臓癌 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 421 | その他の肝胆道疾患 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 422 | 心臓病 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 423 | 腎臓病 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 424 | 糖尿病 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 425 | 高脂血症 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 426 | 貧血 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 427 | 回虫症 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 428 | 麻疹 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 429 | 風疹 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 430 | 赤痢 | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 431 | ポリオ | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 432 | 腸チフス | ①ある | ②ない | ③不明 |
| 433 | 結核 | ①ある | ②ない | ③不明 |

V. 生活環境

生活環境についてお答え下さい

● 飲み水、トイレについて

- | | | | | | |
|-----|-------------|-------|--------|-----------|------|
| 501 | 現在の飲料水は | ①水道水 | ②井戸水 | ③川の水 | ④その他 |
| 502 | 生家の飲料水は | ①水道水 | ②井戸水 | ③川の水 | ④その他 |
| 503 | 現在のトイレは | ①水洗式 | ②くみ取り式 | ③その他 | |
| 504 | 生家のトイレは | ①水洗式 | ②くみ取り式 | ③その他 | |
| 505 | 3度の食事前の手洗いは | ①ほぼ洗う | ②時々洗う | ③ほとんど洗わない | |

● 普段の食事、嗜好品についてお伺いします。

肝内結石症の方はかかる前の平均的な状況についてお答え下さい。

- | | | | | | |
|-----|-----------------------|----------|----------|---------|----------------|
| 601 | ごはん（米飯）はどのくらい食べますか。 | ①1日3回食べる | ②時々食べる | ③全く食べない | |
| 602 | ごはん（米飯）の代わりにパンを食べますか。 | ①ほぼ毎日食べる | ②時々食べる | ③全く食べない | |
| 603 | 魚（イカ、エビを含む）は食べますか。 | ①ほぼ毎日食べる | ②時々食べる | ③全く食べない | |
| 604 | 肉類（牛、豚、鶏肉など）は食べますか。 | ①ほぼ毎日食べる | ②時々食べる | ③全く食べない | |
| 605 | 生水は飲みますか | ①よく飲む | ②時々飲む | ③全く飲まない | |
| 606 | コーヒーは飲みますか。 | ①ほぼ毎日飲む | ②時々飲む | ③全く飲まない | |
| 607 | お酒（アルコール）は飲みますか | ①ほぼ毎日飲む | ②時々飲む | ③全く飲まない | ④以前飲んでいましたがやめた |
| 608 | タバコは吸いますか | ①21本/日以上 | ②1～20本/日 | ③全く吸わない | ④吸っていたがやめた |

ご協力ありがとうございました。

別紙－ 1

101 カルテ番号 _____
 102 氏名 _____

VI. 血清検査

701	血液型	①A	②B	③O	④A B	⑤不明
702	HBsAg	①陽性	②陰性	③不明		
703	HBsAb	①陽性	②陰性	③不明		
704	HCV 抗体 (3RD)	①陽性	②陰性	③不明		
705	HTLV-1 (ATL) 抗体 (PA 法)	①16倍以上	②16倍未満	③不明		
706	回虫 (特異的 IgE 抗体)	①陽性	②陰性	③疑陽性	④不明	
707	抗 H.pylori IgG 抗体	①陽性	②陰性	③保留	④不明	
708	血液生化学検査	(測定日)				
	TP	_____				
	Alb	_____				
	TTT	_____				
	ZTT	_____				
	TB	_____				
	DB	_____				
	AST	_____				
	ALT	_____				
	r-GTP	_____				
	ALP	_____				
	BUN	_____				
	Crea	_____				
	Na	_____				
	K	_____				
	Cl	_____				
	T-Chol	_____				
	HDL-Chol	_____				
	TG	_____				
	WBC	_____				
	RBC	_____				

肝内結石症 疫学調査票－B

施設名：_____

記入者名：_____

記入日時：平成15年 月 日

I. 基礎項目

101 カルテ番号 _____
102 氏名 _____
103 住所 _____
104 性別 ①男性 ②女性
105 年齢 _____
106 生年月日 _____
107 身長 _____ cm
108 体重 _____ kg
111 傷病名 _____

暮らしと病気についての調査です。次の項目にお答え下さい。

II. 住所・職業

住所、職業についてお答え下さい

- 201 現住所 _____
- 202 本籍 _____
- 203 出生地 _____
- 204 子供の頃住んでいた場所 _____
- 205 生家の職業
- | | | | |
|------|-------|-----|------|
| ①漁業 | ②半農半漁 | ③農業 | ④林業 |
| ⑤鉱業 | ⑥製造業 | ⑦商業 | ⑧建設業 |
| ⑨運送業 | ⑩公務員 | ⑪無職 | ⑫その他 |
- 206 世帯主の職業
- | | | | |
|------|-------|-----|------|
| ①漁業 | ②半農半漁 | ③農業 | ④林業 |
| ⑤鉱業 | ⑥製造業 | ⑦商業 | ⑧建設業 |
| ⑨運送業 | ⑩公務員 | ⑪無職 | ⑫その他 |

III. 既往歴など

健康状態についてお答え下さい

- 301 生まれたときの状態は ①難産だった ②普通だった ③不明
- 302 生まれたときの体重は ①大きかった ②普通だった ③小さかった ④不明
- 303 小学校の頃の体格は ①やせていた ②普通であった ③太り気味であった ④不明

● 健康状態はどうでしたか

- 311 12才（小学生）まで ①丈夫だった ②普通だった ③弱かった
- 312 13～19才 ①丈夫だった ②普通だった ③弱かった
- 313 20～29才 ①丈夫だった ②普通だった ③弱かった
- 314 30～39才 ①丈夫だった ②普通だった ③弱かった
- 315 40～49才 ①丈夫だった ②普通だった ③弱かった
- 316 50才以降 ①丈夫だった ②普通だった ③弱かった

● 友人や同僚と比べて病気（腹痛など）で学校や職場をよく休みましたか

- 321 12才（小学生）まで ①よく休んだ ②ほとんど休まなかった ③どちらともいえない
- 322 13～19才 ①よく休んだ ②ほとんど休まなかった ③どちらともいえない
- 323 20～29才 ①よく休んだ ②ほとんど休まなかった ③どちらともいえない
- 324 30～39才 ①よく休んだ ②ほとんど休まなかった ③どちらともいえない
- 325 40～49才 ①よく休んだ ②ほとんど休まなかった ③どちらともいえない
- 326 50才以降 ①よく休んだ ②ほとんど休まなかった ③どちらともいえない

● 結婚、妊娠について

- 331 結婚されてますか ①未婚 ②既婚 ③死別 ④離別
- 332 結婚の年齢は何歳ですか _____才
- 333 子供は何人ですか _____人
- 334 最初の子供の出産は何歳の時ですか _____才
- 335 出産後に体の具合が変わりましたか ①変わった ②変わらなかった ③わからない

● 次の病気にかかった（あるいは現在治療中）ことがありますか

341	胃・十二指腸潰瘍	①ある	②ない	⑤不明
342	胃癌	①ある	②ない	⑤不明
343	大腸癌	①ある	②ない	⑤不明
344	黄疸	①ある	②ない	⑤不明
345	胆石	①ある	②ない	⑤不明
346	胆管拡張症	①ある	②ない	⑤不明
347	胆嚢・胆管癌	①ある	②ない	⑤不明
348	肝炎	①ある	②ない	⑤不明
349	肝硬変	①ある	②ない	⑤不明
350	肝臓癌	①ある	②ない	⑤不明
351	その他の肝胆道疾患	①ある	②ない	⑤不明
352	心臓病	①ある	②ない	⑤不明
353	腎臓病	①ある	②ない	⑤不明
354	糖尿病	①ある	②ない	⑤不明
355	高脂血症	①ある	②ない	⑤不明
356	貧血	①ある	②ない	⑤不明
357	回虫症	①ある	②ない	⑤不明
358	麻疹	①ある	②ない	⑤不明
359	風疹	①ある	②ない	⑤不明
360	赤痢	①ある	②ない	⑤不明
361	ポリオ	①ある	②ない	⑤不明
362	腸チフス	①ある	②ない	⑤不明
363	結核	①ある	②ない	⑤不明
364	腹部の手術の既往	①ある	②ない	③不明
		病名 ()		
365	輸血の既往	①ある	②ない	③不明
		何歳 ()		

IV. 家族歴など

家族の方の病気についてお答え下さい

● あなたの両親、配偶者、子供についてお答え下さい

401	父親は元気でしたか	①病気がちだった	②元気だった	③不明
402	母親は元気でしたか	①病気がちだった	②元気だった	③不明
403	配偶者（夫あるいは妻）は元気でしたか	①病気がちだった	②元気だった	③不明
404	子供は元気でしたか	①病気がちだった	②元気だった	③不明
405	両親は血族結婚（いとこまで）でしたか	①はい	②いいえ	③不明

● 家族（両親、兄弟、子供）が次の病気にかかった（あるいは現在治療中）ことがありますか

411	胃・十二指腸潰瘍	①ある	②ない	③不明
412	胃癌	①ある	②ない	③不明
413	大腸癌	①ある	②ない	③不明
414	黄疸	①ある	②ない	③不明
415	胆石	①ある	②ない	③不明
416	胆管拡張症	①ある	②ない	③不明
417	胆嚢・胆管癌	①ある	②ない	③不明
418	肝炎	①ある	②ない	③不明
419	肝硬変	①ある	②ない	③不明
420	肝臓癌	①ある	②ない	③不明
421	その他の肝胆道疾患	①ある	②ない	③不明
422	心臓病	①ある	②ない	③不明
423	腎臓病	①ある	②ない	③不明
424	糖尿病	①ある	②ない	③不明
425	高脂血症	①ある	②ない	③不明
426	貧血	①ある	②ない	③不明
427	回虫症	①ある	②ない	③不明
428	麻疹	①ある	②ない	③不明
429	風疹	①ある	②ない	③不明
430	赤痢	①ある	②ない	③不明
431	ポリオ	①ある	②ない	③不明
432	腸チフス	①ある	②ない	③不明
433	結核	①ある	②ない	③不明

V. 生活環境

生活環境についてお答え下さい

● 飲み水、トイレについて

- | | | | | | |
|-----|-------------|-------|--------|-----------|------|
| 501 | 現在の飲料水は | ①水道水 | ②井戸水 | ③川の水 | ④その他 |
| 502 | 生家の飲料水は | ①水道水 | ②井戸水 | ③川の水 | ④その他 |
| 503 | 現在のトイレは | ①水洗式 | ②くみ取り式 | ③その他 | |
| 504 | 生家のトイレは | ①水洗式 | ②くみ取り式 | ③その他 | |
| 505 | 3度の食事前の手洗いは | ①ほぼ洗う | ②時々洗う | ③ほとんど洗わない | |

● 普段の食事、嗜好品についてお伺いします。

肝内結石症の方はかかる前の平均的な状況についてお答え下さい。

- | | | | | | |
|-----|-----------------------|----------|----------|---------|----------------|
| 601 | ごはん（米飯）はどのくらい食べますか。 | ①1日3回食べる | ②時々食べる | ③全く食べない | |
| 602 | ごはん（米飯）の代わりにパンを食べますか。 | ①ほぼ毎日食べる | ②時々食べる | ③全く食べない | |
| 603 | 魚（イカ、エビを含む）は食べますか。 | ①ほぼ毎日食べる | ②時々食べる | ③全く食べない | |
| 604 | 肉類（牛、豚、鶏肉など）は食べますか。 | ①ほぼ毎日食べる | ②時々食べる | ③全く食べない | |
| 605 | 生水は飲みますか | ①よく飲む | ②時々飲む | ③全く飲まない | |
| 606 | コーヒーは飲みますか。 | ①ほぼ毎日飲む | ②時々飲む | ③全く飲まない | |
| 607 | お酒（アルコール）は飲みますか | ①ほぼ毎日飲む | ②時々飲む | ③全く飲まない | ④以前飲んでいましたがやめた |
| 608 | タバコは吸いますか | ①21本/日以上 | ②1～20本/日 | ③全く吸わない | ④吸っていたがやめた |

ご協力ありがとうございました。

別紙 - 1

101 カルテ番号 _____
 102 氏名 _____

VI. 血清検査

701	血液型	①A	②B	③O	④A B	⑤不明
702	HBsAg	①陽性	②陰性	③不明		
703	HBsAb	①陽性	②陰性	③不明		
704	HCV 抗体 (3RD)	①陽性	②陰性	③不明		
705	HTLV-1 (ATL) 抗体 (PA 法)	①16倍以上	②16倍未満	③不明		
706	回虫 (特異的 IgE 抗体)	①陽性	②陰性	③疑陽性	④不明	
707	抗 H.pylori IgG 抗体	①陽性	②陰性	③保留	④不明	
708	血液生化学検査	(測定日)				

TP	_____
Alb	_____
TTT	_____
ZTT	_____
TB	_____
DB	_____
AST	_____
ALT	_____
r-GTP	_____
ALP	_____
BUN	_____
Crea	_____
Na	_____
K	_____
Cl	_____
T-Chol	_____
HDL-Chol	_____
TG	_____
WBC	_____
RBC	_____

肝内結石症に合併した胆管上皮異型病変の病理診断について －診断基準の作成－（中間報告）

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

研究要旨

【目的】肝内結石症では肝内大型胆管の胆管上皮に、ディスプラジアや上皮内癌などの上皮内異型病変をしばしば伴い、肝内胆管癌の前癌状態と考えられている。これまでに、胆管上皮ディスプラジア、上皮内癌の診断基準は作成されておらず、各診断者独自の診断基準が用いられてきた。今回我々は診断一致率の向上を目的とし、胆管上皮内異型病変の診断基準を作成し、その有用性を検討した。【方法】肝内結石症に合併した胆管上皮内異型病変30例のデジタル写真を撮影し、10名の病理医に配布し、各病変を診断してもらった。1回目は独自の診断基準で診断してもらい、2回目は我々の作成した診断基準に沿って診断してもらった。1回目、2回目の診断結果を正診率、interobserver agreement、intraobserver agreementについて解析した。【結果】1回目の診断では正診率68.0%、interobserver agreement 58.4%（ κ 値0.44）、intraobserver agreement 87.3%（ κ 値0.49）であった。2回目の診断では正診率76.0%、interobserver agreement 63.4%、intraobserver agreement 87.3%であり、正診率とinterobserver agreementが向上した。【結語】今回作成した胆管上皮内異型病変の診断基準により正診率とinterobserver agreementが向上し、その有用性が示唆された。

A. 研究目的

肝内結石症では肝内大型胆管にディスプラジアや上皮内癌などの胆管上皮異型病変をしばしば伴い、肝内胆管癌の前癌状態と考えられている。これまでに胆管上皮異型病変の診断基準は作成されておらず、各診断者が独自の診断基準に沿って診断しているのが現状である。

膵、子宮などの他臓器でも上皮内異型病変は前癌状態として注目され、その診断基準の統一化が、日常診療のみならず、発癌研究の分野においても必要不可欠と考えられている。

今回我々は胆管上皮異型病変の診断基準を作成しその有用性を検討し、更に胆管上皮異型病変診断時の免疫染色の有用性について検討した。

B. 研究方法

1. 胆管上皮異型病変の診断一致率の検討

診断者は10名の病理医で、相島慎一、九州大学；味岡洋一、新潟大学、鹿毛正義、久留米大学；近藤福雄、社会保険病院船橋病院；坂本亨宇、慶応義塾大学；佐々木素子、金沢大学；島松一秀、公立八女総合病院；原武讓二、黒部市民病院；若狭研一、大阪市立大学；Young Nyun Park、韓国Yonsei大学からなる。

材料は肝内結石症に合併した胆管上皮異型病変30例で、各病変弱拡大（100倍）と強拡大（400倍）の2枚の写真をデジタル撮影した。30病変をランダムに配列したファイルを2つ作成し、CD-ROMにて診断者に配布した。各病変を4段階（過形成、軽度ディスプラジア、高度ディスプラジア、上皮内癌）に診断してもらった。診断は2回行い、1回目は独

自の診断基準で、2回目は作成した診断基準に沿って診断してもらった。

1回目、2回目の診断結果について、正診率、interobserver agreement、intraobserver agreementを解析した。正診率は最も投票の多かった診断を模範診断とし、それに対する正診率とした。Interobserver agreementとintraobserver agreementは一致率(%)と κ 値で解析した。 κ 値の解析は以前の報告に準じた(0.20以下, “悪い”; 0.21-0.40, “少し悪い”; 0.41-0.60, “そこそこ”; 0.61-0.80, “良い”; 0.80-1.00, “非常に良い”)。

2. 胆管上皮異型病変診断時における免疫染色の有用性の検討

肝内結石症に合併した胆管上皮異型病変33例のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた。症例は上皮内癌、高度ディスプラジア、軽度ディスプラジア各10例と、過形成3例。用いた抗体は抗MIB-1抗体(Ventana Medical Systems, 米国)、抗p53抗体(Ventana Medical Systems)で、自動免疫装置(HX System Benchmark, Ventana Medical Systems)を用いて染色した。MIB-1染色は陽性細胞率で評価し10%以下、10~50%、50%以上の3段階で評価した。p53染色も陽性細胞率で評価し、0%、10%以下、10~50%、50%以上の4段階で評価した。

C. 研究成果

1. 診断基準の作成(表1)

構造異型、細胞極性の乱れ、細胞異型の3点に注目し診断基準を作成した。構造異型は、乳頭状病変と低乳頭状・平坦病変の2群に分類した。乳頭状病変は上皮の5倍以上の高さと定義した。細胞極性の乱れは著しい細胞極性の乱れを示す領域により3段階に分類した。著しい細胞極性の乱れとは隣り合う細胞に比して突然に核が挙上し、核が細胞質の上端1/3に達するものと定義した。細胞異型も3段階に分類した。これらの所見を組み合わせ、診断基準を作成した。上皮内癌、高度ディスプラジア、軽度ディスプラジアに関しては乳頭状病変と、低乳頭状・

平坦病変の2群に分けて記載した。過形成病変は全例が低乳頭状・平坦病変であったので、そちらに関してのみ記載した。

2. 胆管上皮異型病変診断の診断一致率の検討

第1回診断、第2回診断の正診率、interobserver agreement、intraobserver agreementの結果を表2.3に示す。独自の診断基準で診断してもらった第1回診断に比して、診断基準に沿って診断してもらった第2回診断では正診率が約8%向上した。特に第1回診断で正診率の低かった過形成、軽度ディスプラジアの正診率の向上が大きかった。Interobserver agreementも1回目に比して2回目診断では一致率および κ 値共に向上した。Intraobserver agreementは1回目、2回目ともに高い一致率を示した。

3. 胆管上皮異型病変診断時における免疫染色の有用性の検討

MIB-1の免疫染色の結果を表4に示す。過形成では全例が10%以下の陽性率であったが、軽度ディスプラジア、高度ディスプラジア、上皮内癌では半数例以上で10%以上の陽性率が見られた。軽度ディスプラジア、高度ディスプラジア、上皮内癌を比較すると発現に大きな違いは認められなかった。

P53の免疫染色の結果を表5に示す。過形成では全例p53陰性だった。軽度ディスプラジア、高度ディスプラジア、上皮内癌と異型度が増すにつれ、陽性率が上昇した。高度ディスプラジアでは半数例で陽性であったが、そのほとんどは10%以下の陽性率であった。上皮内癌では90%で陽性、半数例で10%以上の陽性率を示した。

D. 考察

胆管上皮異型病変の診断基準はこれまで作成された事が無く、各診断者により独自の診断基準で診断されてきた。その為、診断者間の診断再現性は低いと考えられてきた。今回の検討で、独自の診断基準で診断した場合、intraobserver agreementは高い

表1 胆管上皮異型病変の診断基準

上皮内癌	
乳頭状病変	<ul style="list-style-type: none"> ・明らかに悪性といえる細胞異型を伴う ・悪性といえるほどの細胞異型はなく、びまん性もしくは部分的に著しい細胞極性の乱れあり
低乳頭状・平坦病変	<ul style="list-style-type: none"> ・明らかに悪性といえる細胞異型を伴う ・悪性といえるほどの細胞異型はなく、び漫性に著しい細胞極性の乱れあり
高度ディスプラジア	
乳頭状病変	<ul style="list-style-type: none"> ・核形不整があるが悪性といえるほどの細胞異型はなく、細胞極性の乱れは軽い
低乳頭状・平坦病変	<ul style="list-style-type: none"> ・核形不整があるが悪性といえるほどの細胞異型はなく、部分的に著しい細胞極性の乱れを伴う
軽度ディスプラジア	
乳頭状病変	<ul style="list-style-type: none"> ・核は腫大しているが核形不整がなく、細胞極性の乱れも軽い
低乳頭状・平坦病変	<ul style="list-style-type: none"> ・核形不整があるが悪性といえるほどの細胞異型はなく、細胞極性の乱れは軽い
過形成	
低乳頭状・平坦病変	<ul style="list-style-type: none"> ・核は腫大しているが核型不整がなく、細胞極性の乱れも軽い

注：低乳頭状病変は上皮の5倍以下の高さのものとし、乳頭状病変は5倍以上の高さのものとする。著しい細胞極性の乱れとは隣接細胞に比して突然の細胞極性の乱れがあり、挙上した核が細胞上端1/3に達するものとする。隣接細胞と連続性に核が偽重積するものは適応としない。

表2 第1回診断と第2回診断における正診率

	第1回診断	第2回診断	p値
過形成	62.9 ± 10.0%	72.9 ± 7.8%	0.52
軽度ディスプラジア	64.0 ± 5.8%	73.0 ± 6.5%	0.33
高度ディスプラジア	63.3 ± 8.5%	68.3 ± 6.8%	0.71
上皮内癌	82.9 ± 5.1%	85.7 ± 5.2%*	0.68
全体	68.0 ± 3.8%	76.0 ± 3.7%	0.13

*, p<0.05 vs 高度ディスプラジア

表 3 第 1 回診断と第 2 回診断における interobserver agreement と intraobserver agreement

	第 1 回診断	第 2 回診断	p 値
Interobserver agreement			
一致率 (%)	58.4 ± 1.6%	63.4 ± 2.0%	0.08
κ 値	0.44 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.14
Intraobserver agreement			
一致率 (%)	87.3 ± 3.6%	87.3 ± 3.9%	1
κ 値	0.82 ± 0.04	0.82 ± 0.44	0.87

表 4 胆管上皮異型病変における MIB-1 発現

	症例数	<10%	10~50%	50%<
過形成	3	3 (100%)	0	0
軽度ディスプラジア	10	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)
高度ディスプラジア	10	5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)
上皮内癌*	10	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)

*, p<0.05 vs 過形成

表 5 胆管上皮異型病変における p53 発現

	症例数	0%	<10%	10~50%	50%<
過形成	3	3 (100%)	0	0	0
軽度ディスプラジア	10	7 (70%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)
高度ディスプラジア	10	5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)	0
上皮内癌*	10	1 (10%)	3 (30%)	5 (50%)	1 (10%)

*, p<0.05 vs 過形成、軽度ディスプラジア、高度ディスプラジア

ことが明らかとなったが、interobserver agreementに関しては58.4% (κ 値0.44) と一致率が低いことがわかった。今回我々が作成した診断基準を用いると、intraobserver agreementは高い一致率が維持され、一方、interobserver agreementと正診率が向上した。すなわち、今回作成された診断基準は、胆管上皮異型病変の診断に有用であると考えられた。

他臓器の上皮内異型病変の診断に関しても、免疫

染色の有用性が示唆されている。今回の検討でMIB-1の免疫染色は過形成と、他の3つの異型病変（軽度ディスプラジア、高度ディスプラジア、上皮内癌）との鑑別に有用であると考えられた。一方、軽度ディスプラジア、高度ディスプラジア、上皮内癌の鑑別には有用性は低いと考えられた。

P53の免疫染色は胆管上皮異型病変の異型度が増すにつれ、陽性率が上昇し、胆管上皮異型病変の診断に有用であると考えられた。

胆管上皮異型病変診断における免疫染色の有用性が示唆されたが、各異型度別に発現に明確な差があるわけではなく、免疫染色はあくまでも補助的に利用する必要があると考えられる。

E. 結論

今回我々が作成した胆管上皮異型病変の診断基準により、正診率および診断者間の診断一致率が向上し、その有用性が示唆された。また、胆管上皮異型病変診断におけるMIB-1、p53の免疫染色の補助的な有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Ⅲ 分担研究報告書