

## 肝内結石症におけるHTLV-I感染の意義

分担研究者 古川正人  
西諫早病院 消化器病センター

### 研究要旨

原発性肝内結石症多発地域である長崎県上五島地区における疫学調査（症例対照研究）にて<sup>1)</sup>、HTLV-1ウイルス抗体価を測定したところ、HTLV-1抗体陽性者が対照に比し症例で有意に多く認められ（OR=2.85）、また、症例でHTLV-1抗体と回虫特異的IgE抗体が共に陽性であるものが有意に多く、両者の高率な混合感染が示されたことから、肝内結石の発症にHTLV-1感染が関与している可能性が示唆された。

そこで今回、HTLV-I感染が結石生成にどのようにかかわっているのか、すなわちHTLV-I associated hepatolithiasisが存在するかどうかの検証を行うために、長崎県内におけるHTLV-Iの感染率と肝内結石の発生率について疫学的に検討したところ、ATLL発症率の高い地域に肝内結石症が多くみられ、改めて、HTLV-I感染と肝内結石症になんらかの関連があることが示唆された。さらに、胆道癌と肝癌はATLL発生地域で多い傾向がみられ、上五島地区の肝内結石症に併発した胆道癌10例にてHTLV-I抗体を測定したところ5例（50%）で抗体陽性であったが、これは、疫学調査における肝内結石症例のHTLV-I抗体陽性率45.5%（55例中25例）とほぼ同率であり、直接的な関与は示されなかった。しかし、HAM患者8名の胆道系疾患の合併をみると、肝内結石は認めなかったものの、胆嚢・胆管胆石を4例（50%）とかなり高い率での発生がみられ、胆石形成についてHTLV-I感染の関与を検討する必要があるものと思われた。

### A. 研究目的

肝内結石症患者の結石形成にあたっては、肝内胆管における胆汁うっ滞と胆汁感染がその原因として考えられるが、上五島地域で示されたHTLV-1抗体陽性率が対照群に比べて有意に高いことは、この肝内胆管の慢性炎症を引き起こす原因の1つとなっている可能性がある。

HTLV-I感染は、慢性炎症性結合組織疾患を引き起こすことが知られており、肝内胆管にも慢性増殖性胆管炎などの結石形成に関わる炎症を引き起こしているのかどうか、またさらに、発癌へと進んでいく過程で関与しているのかどうかの調査を行うこととした。

### B. 研究方法

平成13年度に行なった長崎県の肝内結石症の実態調査の成績を、Arisawらによって行なわれたATLL発症率と各種癌の発生率と比較する。また、上五島病院にて加療中のHAM（HTLV-I associated myelopathy）症例の胆道系疾患の合併について調べ、さらに、肝内結石症における胆道癌併発者のHTLV-Iの測定を行なった。

### C. 研究結果

1) 長崎県におけるHTLV-Iの感染率と肝内結石の発生率

ATLLはHTLV-Iキャリアーの1000～2000人につき1人／年の割合で発症することが知られており、

ATLLの発症率はHTLV-Iキャリアーの頻度と相関する。そこで、長崎県内のATLL発症率と肝内結石発症率を比較検討した

古川らによる長崎県における地域別の肝内結石症の発生頻度は、長崎地区（長崎市、西彼杵郡）31.9、県央地区（諫早市、大村市、島原市、北高来郡、南高来郡、東彼杵郡）32.5、県北地区（佐世保、松浦市、平戸市、北松浦郡）45.5、対馬地区、77.7五島地区（福江市、南松浦郡）175.1（人口10万対）で、一方、長崎県の癌登録によるATLLの発症率（年率）は、長崎地区6.7、県央地区4.3、県北地区12.3、対馬地区16.3、五島地区18.1（人口10万対）とATLL発症率の高い地域に肝内結石症が多くみられた。（表1、図1）。

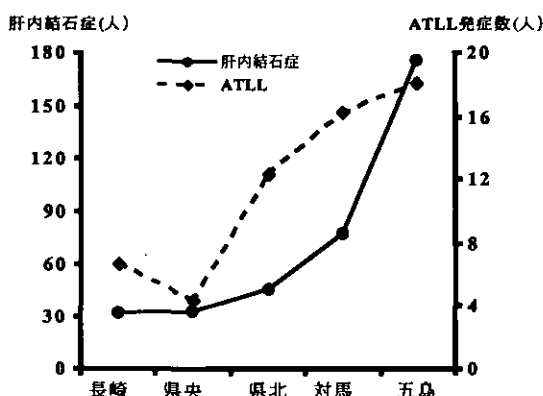
2) 長崎県におけるHTLV-Iの感染率と肝胆道癌の発生率

表 1. 肝内結石症手術症例数とATLL発症数の地区別の比較

	肝内結石症手術症例数 <sup>5)</sup>	ATLL発症数 <sup>6)</sup>
長崎地区	31.9	6.7
県央地区	32.5	4.3
県北地区	45.5	12.3
対馬地区	77.7	16.3
五島地区	175.1	18.1

(人口10万対)

図 1. 長崎県における地域別のHTLV-Iと肝内結石の発生率  
(人/人口10万対)



長崎県の癌登録による各種癌（ATLL、胃癌、肝癌、胆道癌、肺癌、子宮頸癌）発生率（年率）を、地域別にみると（表2、図2）、胆道癌と肝癌はATLL発生地域で多い傾向がみられたが、胃癌、肺癌、子宮癌にはその傾向はみられなかった。

3) 上五島地区の肝内結石症における胆道癌併発とHTLV-I

上五島地区における肝内結石症に併存した肝内胆管癌症例は13例で、その内HTLV-Iを測定した10例では5例（50%）で抗体陽性であった。一方、疫学調査[1]における肝内結石症例のHTLV-I抗体陽性率は55例中25例（45.5%）で、肝内胆管癌症例におけるHTLV-I抗体陽性率（50%）とほぼ同率であったが、対照症例の陽性率は110例中24例（21.8%）と低率であった。（表3）

4) 上五島病院におけるHAMの患者と胆道系疾患現在、上五島病院には8名のHAM患者が通院中であるが、このうち4例（50%）で胆石症を認め、3例では胆摘術後（1例は総胆管結石の再発にて治療を行っている）、1例は経過観察中であった。しかし、肝内結石は認められなかった。（表4）

D. 考察

原発性肝内結石症多発地域である長崎県上五島地区における疫学調査（症例対照研究）では、1) 職業歴で世帯主の職業が農漁業であるものが症例で多

図 2. 長崎県における地域別の各種癌発生数 (人/人口10万対)  
(1985-1997, 30~79歳)

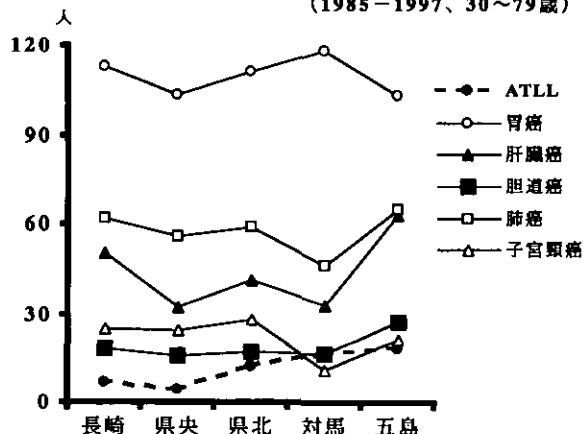


表 2.

長崎県内地区別の各種癌発生率<sup>2-4)</sup>

地 区	ATLL	胃 癌	肝臓癌	胆道癌	肺 癌	子宮頸癌
長崎地区	6.8	112.8	50.1	18.4	61.9	24.8
県央地区	4.3	103.2	32.4	15.7	55.5	24
県北地区	12.3	110.8	41.4	16.7	58.5	28.1
対馬地区	16.3	118	32.7	16.6	46	11.1
五島地区	18.1	103	63.2	27.5	65.1	21

(人口 10万対)

表 3.

肝内結石合併胆管癌症例における HTLV-1

	HTLV-1 抗体		計
	陽性	陰性	
対照症例	24(21.8)	86	110
肝内結石症例	25(45.5)	30	55
肝内結石合併 胆管癌症例	5(50.0)	5	10

( ) : %

表 4.

HAMの患者と胆道系疾患について

症例	年齢	性	胆道疾患	治療、経過
1	86	男	胆嚢結石	開腹術後、昨年胆管結石で入院あり
2	74	女	胆嚢結石	経過観察中
3	64	女	胆嚢結石	開腹術後
4	48	男	胆嚢結石	腹腔下胆嚢摘出術後
5	81	女	なし	
6	70	女	なし	
7	55	女	なし	
8	55	女	なし	

肝内結石症は認めなかった。

かった。(OR=4.79)、2)健康状態では、12歳まで、13~19歳、40歳以降で体が弱く、学校や仕事を休むことが症例で多かった。(OR=2.88~13.5)3)既往歴では、黄疸、肝機能障害、回虫のあるものが症例で多かった。(順に、OR=16.9、2.50、3.95)、4)生活環境では、症例で生家の飲料水が井戸水や河川水であるものが多く、現在でもトイレが汲み取り式であるものが多かった。(順に、OR=5.05、2.77)、5)ウイルス抗体価の測定では、HTLV-1抗体陽性のものが症例で有意に多く認められた。(OR=2.85)また、症例でHTLV-1抗体と回虫特異的IgE抗体が共に陽性であるものが有意に多く、両者の高率な混合感染が示された。以上のことから、肝内結石の発症に生活環境因子が関与している可能性、HTLV-1感染が関与している可能性が示唆された。

ところで、C型レトロウイルスの1つであるhuman T lymphotropic virus type I (HTLV-I)は、高月ら<sup>7)</sup>のより1985年成人T細胞白血病(ATL)の疾患概念が提唱され、その原因ウイルスであることが明らかにされた。

その後、納らによってHTLV-I感染者で痙性麻痺を伴った神経疾患(HTLV-I associated myelopathy:HAM)が発見され、本ウイルスが神経疾患とも密接に関わりを持つことが示された。

HTLV-I associated arthropathy (HAAP)は、1989年、西岡らにより提唱されたHTLV-I感染者にみられる関節症である。RAとimmunoblastic lymphadenopathy様Tリンパ腫を合併した症例(HTLV-I陽性)の経験、著しい滑膜増殖を有する関節症がATLやHAM患者にみられること、またそれらの末梢血や滑膜細胞からIL-1、IL-6などの炎症性サイトカインの産生が同定されたことから、HTLV-I感染細胞がRA類似の滑膜増殖、あるいは滑膜における免疫応答を調整している因子を産生していることが示された。

HTLV-I associated bronchopneummonopathy (HAB)は、HAM患者において、肺や関節合併症も惹起されることが明らかにされ、非HAMのキャリアにも同様の病態が存在しうることが示され、そ

の呼吸器合併症はHTLV-1 Associated Bronchopneumopathy (HAB)と命名されたものである。HABの肺にはHTLV-1陽性のTリンパ球、HTLV-1抗体(IgGおよびIgA型)がみられ、肺内には活性化Tリンパ球が集積し、これらのTリンパ球はHTLV-1刺激に対し増殖反応を示す。HABの発症機構には肺内でのHTLV-1に対する活発な免疫応答が関与している可能性が示唆されている。

HTLV-1 associated uveitis(HAU)は、HTLV-1感染者で、原因不明のぶどう膜炎を発症し、血清及び前房水から抗HTLV-1抗体が検出された。原因不明のぶどう膜炎患者の血清抗HTLV-1抗体の陽性率は、既知ぶどう膜炎患者や対照群と比べて有意に高く、HTLV-1感染が関連して発症しているHAUの存在が示唆された。

以上のように、レトロウイルスが主としてT細胞を標的とすることから、HTLV-I感染T細胞が免疫異常を惹起させる可能性が考えられ、このことから種々の慢性炎症性結合組織疾患とレトロウイルスの関わりに注目されるようになった。

とこで、肝内結石症患者の結石形成にあたっては、肝内胆管における胆汁うっ滞と胆汁感染がその原因として考えられているが、上五島地域で示されたHTLV-1抗体陽性率が対照群に比べて有意に高いことより、HTLV-I感染が、肝内胆管にも慢性増殖性胆管炎などの結石形成に関わる炎症を、さらに、発癌へと進んでいく過程に関与している可能性も考えられる。

そこで、今回、長崎県下におけるATLLと各種癌の発生頻度を長崎県の癌登録データから検討したところ、胆道癌と肝癌はATLL発生地域で多い傾向がみられたが、胃癌、肺癌、子宮癌にはその傾向はみられなかった。

従って、肝・胆道癌には、HTLV-Iが何らかの関係で直接関与することが考えられた。

8名のHAM患者の胆道系疾患の合併をみると、肝内結石は認めなかったが、4例(50%)とかなり高い率で胆嚢・胆管胆石の発生を見ており、胆石形成についてHTLV-I感染の関与を検討する必要があるものと思われた。

肝内結石症に併発した胆道癌は13例みられたが、HTLV-I抗体を測定した10例では5例（50%）で抗体陽性であった。これは、疫学調査における肝内結石症例のHTLV-I抗体陽性率45.5%（55例中25例）とほぼ同率であったが、対照症例の陽性率は110例中24例（21.8%）と低率であったことより、直接的な関与は示されなかった。

## E. 結論

原発性肝内結石症多発地域である長崎県上五島地区における疫学調査にて、肝内結石の発症にHTLV-1感染が関与している可能性が示唆されたことより、HTLV-I感染が結石生成への関与をみるために、HTLV-Iの感染率と肝内結石の発生率、さらに、肝胆道癌の発生率との関連について疫学的に検討した。

長崎県内におけるATLLの発症率と肝内結石発生率には相関がみられ、改めて、HTLV-I感染と肝内結石症になんらかの関連があることが示唆された。

今後、臨床的特徴の検討、血清学的検査、胆汁・胆石分析、病理学的な検討を行っていきたい。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

古川正人、八坂貴宏、白浜 敏：回虫感染と肝内結石、胆と膵、24（11）：753-757、2003

佐々木 誠、古川正人、徳永祐二：膵頭十二指腸切除術後の出血-RTBDチューブに起因する胆道出血症例に対する救急処置一、日本腹部救急医学会雑誌、23（6）：899-904、2003

（補）村上友則、佐々木誠、古川正人、酒井 敦、宮下光世、辻 博治、徳永祐二、伊東正博、林 秀行：形成過程を観察枝えた黄色肉芽腫性胆嚢炎の1例、胆道、16（4）：325-330、2002.10

Toshiomi Kusano, Tsutomu Isa, Kinjo Tsukasa, Makoto Sasaki, Mitsuji Ohtsubo and Masato Furukawa : Long-trem Resulta after Cholecystectomy Alone for Patients With Pancreaticobiliary Maljunction Without Bile Duct Dilatation, International Surgery, 87（2）：107-113, 2002

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 肝内結石症の予後に関するコホート研究

研究協力者 馬場園 明  
九州大学健康科学センター

### 研究趣旨

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る。しかしながら、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ために、1999年に行われた第4期調査の第2次調査対象者である肝内結石症の症例473例を対象としてコホート調査を行うことを提案する。

第4期調査は、第1次調査と第2次調査からなった<sup>1)</sup>。第1次調査の目的は1998年中の肝内結石症の全国受療患者数を推計することであり、第2次調査の目的は1998年中に肝内結石症で受診した症例の臨床疫学的な特性を把握することであった。第1次調査では過去1年間（1998年1月1日から12月31日まで）に受療した患者数の報告を依頼した。対象科は内科、消化器科、外科、消化器外科であった。第2次調査では症例のある施設に対し、患者の属性、受療状況、臨床所見の報告を依頼した。今回のコホートの対象は、この第2次調査で解答された患者を想定している。

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、診断年月日、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。

今回は、第4期調査で得られているデータを基に、これらの症例を対象とした予後に関するコホート研究を行うための検討を行った。

### データの限界

第4期調査での死亡症例は26例（胆管癌11例）であったが調査対象者が1998年に通院していたものであり、調査が1999年であったために、死亡年は1998年もしくは1999年であった。これらの対象者を2003年まで追跡すれ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ないと思われる。しかしながら、対象者の多くの発症はずいぶん以前であると考えられ、1998年以前に亡くなった人については解析できない。したがって、1998年まで生存した人に関する生存分析となっていることに気をつける必要がある。

#### A. 研究目的

研究目的としては、肝内結石症の重症度指標が予後に関係しているかということと術式の違いが予後に関係しているかが重要になると考える。

重症度は、Grade 1が無症状Grade 2が腹痛発作、Grade 3が小項目（胆道系治療の既往、胆管炎、一

過性の黄疸）を一つ以上みたとす、Grade 4が大項目（1週間以上持続する黄疸、敗血症、肝内胆管癌）を一つ以上みたとすと分類されている<sup>2)</sup>。

第4期調査の初診時の症状を表1に初回治療後の問題点を表2に示した。これらの初診時の症状と治療後の問題点が肝内結石症の重症度を示す指標と考えられる。

表1 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2 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%)

また、手術的治療をなされた者は54.5%で、その内訳はHepatectomyが54.5%、Biliary-enteric anastomosisが17.4%、Choledocholithotomyが20.5%であった。Hepatectomyが優れているとの報告もあるが、重症度をコントロールしての術式の評価も必要である。

**B. 研究方法 C. 研究結果 D. 考察**

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。モデルは比例ハザードモデルを用いる。

コホート研究では、観察開始から事象の発生までの期間をフォローアップする必要がある。したがって対象者の寿命データを取り扱う。寿命データは観察途中の症例や消息不明例 (censored case) が必ず含まれる。このような症例を研究対象から外してしまえば、選択バイアスが起こる可能性もある。交絡要因をコントロールする目的で、寿命データを解析するための多変量モデルが比例ハザードモデルである。比例ハザードモデルでは、要因の寿命に与える影響を相対的な死亡確率であるハザード比で示す。

ハザードは瞬間死亡率のことで、ハザード比 (HR:Hazard Ratio) とは2群間のハザードの比であ

る。これは相対危険度に等しい。比例ハザードモデルでは、要因の寿命に与える影響を生存期間の長さで測るのではなく、相対的な死亡確率であるハザード比で示す。基準とするハザードを $h_0(t)$ 、比較する群のハザードを $h(t)$  とすれば、ハザード比は $h(t)/h_0(t)$  となる。

**比例ハザードモデルの数式**

ハザード比に影響を与える要因を $x_1, x_2, \dots, x_n$ とし、ハザード比を自然対数変換したものが、 $x_1, x_2, \dots, x_n$ の一次式に従うというモデルが比例ハザードモデルであり、次のように示される。 $\ln\{h(t)/h_0(t)\} = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$

これを変型すると次のようになる。

$$h(t)/h_0(t) = \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)$$

$x_1$ がある術式の変数である場合を考えてみる。その術式を $x_1=1$ 、それ以外の治療は $x_1=0$ である。

したがって、その術式のハザードは、 $h(t; x_1=1) / h_0(t) = \exp(\beta_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)$ 、

それ以外の治療のハザードは、

$$h(t; x_1=0) / h_0(t) = \exp(\beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)$$

となる。

ある術式のハザードをその他の治療のハザードで除すとその術式の相対危険度が計算できる。

すなわち、 $h(t; x_1=1) / h(t; x_1=0) = \exp(\beta_1)$ となる。

$\beta_1$ の標準偏差をSEとするとその95%信頼区間は

$\exp(\beta_1 \pm 1.96SE)$  で示される。また、 $x$  を喫煙本数などスコアで示した場合、 $\exp(\beta_1)$  は単位あたり増加するハザード比となる。

## E. 結論

今回、予後を明らかにするために調査すべき項目は次の4つである。

- 1、前回未記入データ
- 2、最終受診年月日
- 3、肝内胆管癌、肝外胆管癌の有無  
癌の診断年月日
- 4、死亡の有無および死亡の年月日  
死因（肝内胆管癌、肝外胆管癌、その他の癌、胆管炎・肝膿瘍、肝硬変、その他）

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

- 1) 馬場園明、林櫻松、玉腰暁子：肝内結石症の全国受療患者の推計と臨床疫学的特性、厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班、平成11年度調査報告書、2000；9-14.
- 2) 二村雄次、初山正人、山田達治、神谷順一、小田高可：重症度分類からみた日本における肝内結石症の実態とその分析、厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班、平成12年度調査報告書、33-38.
- 3) 馬場園明：第5章 偶然とバイアスによる誤差、第6章 交絡の制御、地域保健活動のための疫学、柳川洋他編、日本公衆衛生協会、東京、55-71、72-91、2000.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



## 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

分担研究者 永井秀雄

自治医科大学消化器一般外科

### 研究要旨

肝内結石診断には責任胆管の評価とともに、他胆管病変の検索が重要である。1998年複数の探触子を持つ multi-detector low CT (MD-CT) が臨床に供され、その解像度・ポストプロセッシング能力は飛躍的に向上した。MD-CTはごく短時間で撮影が可能で、その大量のデジタルデータを用いて従来のCTでは実現し得なかった3D-reconstruction や、multi-planner reconstruction (MPR) 法、maximal intensity projection (MIP) 法による作像が可能となり、画像診断に新たな手段が追加された。今回術前診断が困難であった肝内結石症例で、MD-CTの診断能に関して検討した。肝内結石診断にはMPR法シネ映像が最も有効で、MIP法シネ映像および3D-reconstruction法などを加えた検討で、より詳細な肝内胆管の評価が可能であると考えられた。

### A. 研究目的

肝内結石症診断において最も重要なことは、肝内結石の詳細な存在診断である。すなわちどの胆管分枝に結石が存在して、どの胆管分枝には存在しないかを正確に把握することである。従来から用いられてきた腹部超音波検査、腹部CT検査や、ERC、PTC (S) などの画像診断法は診断能にそれぞれの欠点があり、従来当科では術中超音波検査の重要性を強調してきた。近年肝内結石症に対する腹部画像診断は飛躍的に発展した。核磁気共鳴法によるintensityの違いをvolume renderingするMRIを応用し、T2 intensity画像を作像するMRCの出現は胆道画像に革命的な変換をもたらした。また1998年に4基の探触子で製品化されたmulti-detector row CT (MD-CT) は、2004年現在16基の探触子を持つものが臨床に供されている。現在30-60秒で200-400枚の画像撮影が可能で、造影剤使用によりコントラストをつけ血管などを3D表示するなど、その利用法は拡大されつつある。昨年度報告した如く、経静脈的に胆道排泄性造影剤を投与後、MD-CTを撮影、

胆管像を作像するDIC-CT法は、従来のMRC、ERCよりも詳細な胆道像を得ることが可能である。今回DIC-CT法を含めた、MD-CTの肝内結石症に対する診断能をより詳細に検討し、その役割について考察した。

### B. 研究方法

腹部CT検査は、16基の探触子を持つMD-CT (Siemens社製SOMATON Sensation 16) にて撮影した。胆管像の作成には、ドレナージチューブ (PTBDチューブ) よりの直接造影を行った。すなわちイオパミロン370を10倍希釈し、胆管内胆汁を十分に吸引、注入・吸引を繰り返し、十分に胆管内造影剤濃度の均一化を図り、その後にCT撮影を行った。

CT撮影にて得られたDICOMデータを、ワークステーション (ZIOSOFT M900 Quadra) にてポストプロセッシングし、各種の作像を行った。検討項目は胆管像の3D-reconstruction、MIP法、MPR法による検討、virtual cholangiography作成などである。

術中所見を参考に、これらのポストプロセッシング法にて病変をどこまで描出できるかを検討した。

#### 【症例】

84歳、男性。1977年（58歳時）胆石症にて開腹胆嚢摘出術施行された。1993年（74歳時）、1997年（78歳時）、2001年（82歳時）、それぞれ総胆管結石症に対して、総胆管切開術+T-tube drainage術施行された。2000年肝膿瘍の既往がある。術前は総胆管および左肝管、B2,3に結石を確認した（図1）。

2003年11月6日手術。術前確認されていた総胆管結石を採石、肝管空腸吻合施行。肝内結石に関してはB2, 3に加え、B4にも結石確認され、B4を含めた肝左葉切除術施行した。

### C. 研究結果

PTBD tubeより造影後撮影したMD-CTによる3D-reconstructionを行った。この方法により総胆管内の多数の結石、および左肝管内結石、B2, 3の拡張が確認された（図2）。しかしこの方法では結石像は陰影欠損として捉えられるのみで、結石描出能は不十分であった。そのためMIP法にて作像を行い、この像を360度縦軸方向回転させた動画ファイルを作成し、B2, 3に存在する結石を確認した（図3）。またMPR法にて作成した冠状断面および通常断面の動画ファイルの検討で、B4末梢の結石を確認し得た（図4）。Virtual cholangiographyでは総胆管内の結石は描出し得たが、肝内胆管末梢の結石を診断することは困難であった。

### D. 考察

肝内結石症の治療には未だ議論がある。肝内結石症の病態は複雑で、肝内結石症の治療法・手術法は、それぞれ病態を把握し、個別に検討する必要がある。肝内結石症における術前診断の最も重要な点は、すべての胆管で結石の有無を判定することである。従来の腹部CT検査、体外US検査における術前診断率は約80%とされており、ERCやPTC（S）などの直接造影法でも完全な診断は困難である。

近年の画像診断の進歩はめざましく、特にCTに関しては、1987年Helical CTが出現、1998年には複数の探触子を持つMD-CTが臨床に供されるようになり、その解像力、診断能は飛躍的に向上した。2002年には16基の探触子を持つMD-CTが登場した。またワークステーションの操作性、作像能力も飛躍的に向上し、以前は数時間かかっていた3D-reconstructionなどがほぼ一瞬で完了するようになった。

今回肝内結石症例で、MD-CTの診断能に関してretrospectiveに検討した。まず期待された胆管造影による3D-reconstructionであるが、正常胆管に関する限り造影能は十分であり、ERC、PTCなどの直接造影法と遜色のない画像が得られた。また撮影時間は30-60秒程度で、直接造影法よりも格段に短時間で、低侵襲、低放射線被曝量で検査可能であった。しかし造影剤が拡散しない胆管（肝機能が廃絶した胆管、胆汁が存在しない胆管）に関しては、胆管像が得られず、その診断能には限界がある。この方法では結石は胆汁に囲まれた無吸収域として描出されるが、胆管分枝充滿した結石に関しては無力である。しかしMIP法にて同視野の作像を行うと、結石は無吸収域ではなく、それぞれの結石固有のCT値を示す。この作像に肝実質を透明度をつけて重ね合わせることにより、肝実質と肝内胆管の関係をより詳細に検討することが可能となり、造影された胆管像のない肝実質領域が存在れば、その領域に関して結石存在を疑ってより詳細な検討を加えることが必要となる。このような方法で胆管像を作成した後、ターゲットを絞った領域を、通常断面およびMPR法による冠状断作像の連続像（1-3mmスライスで1-3mm間隔で）動画ファイルを作成し、詳細に検討した。この方法により術前確認されなかったB4の結石を確認することができた。

上腹部MD-CTの撮影時間は30-60秒程度であり、そのDICOMデータは100-200枚、50-100Mb程度の大きさとなる。通常のフィルムに現像する方式では、これだけのデータの数分の1も表現できない。ワークステーションを用いて、各種の作像を行い、連続データを通常のフィルム焼き付けではなく動画ファ

イルを作成し、Quick Timeなどの動画ソフトで動かしながら、何度も確認することで飛躍的に診断能は向上する。将来的には肝内結石症に関して、そしてそれぞれの疾患に関して、MD-CTの作像指針、読影指針を作成することが必要になってくると考えられる。

## E. 結論

肝内結石症に対するMD-CTは、以下の作像および工夫をすることで診断能の向上が得られると考えられた。

- ① 胆道造影（DICもしくはPTBD、ENBDよりの造影）後にMD-CT撮影し、胆管像の3D-reconstructionを行う。このとき立体視画像よりは、縦軸方向に回転する動画ファイルを作成すること。
- ② MIP法にて作像し、より詳細に検討する。このとき縦軸方向に回転する動画ファイルを作成し、加えて肝実質を20-50%の透明度で合成する。
- ③ MPR法にて冠状断面の連続像を作成し、通常断面の連続像とともに動画ファイルを作成、検討する。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



図100

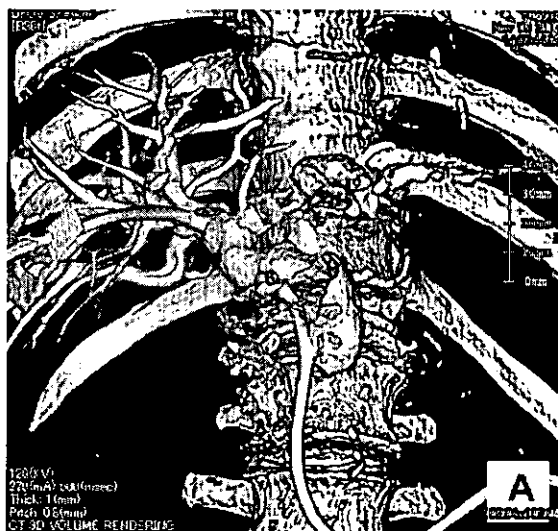


図100

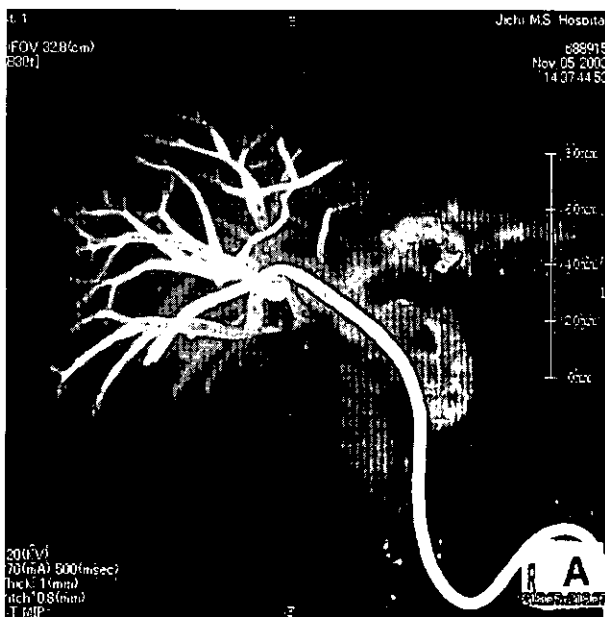


図100

## 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

研究協力者 安藤久實

名古屋大学大学院小児外科教授

### 研究要旨

胆道閉鎖症における肝内結石の発生原因としてbile lakeと肝内胆管拡張が重要であるが、両者が異なる病態かについては解明されていない。今回、両者の違いを最近経験した胆道閉鎖症43例を対象とし、画像診断、特にMRIにより検討した。Bile lakeは左葉に特にumbilical portionに好発するのに対し、肝内胆管拡張は右葉にみられた。形態ではbile lakeは孤立性、楕円形で大きいのに対し、肝内胆管拡張は連続性で数珠状であり、bile lakeに比して細い特徴がみられた。また、治療に対して、bile lakeは消失することなく、肝内胆管拡張は3例中2例で肝門部の再採掘により軽快した。Bile lakeと肝内胆管拡張では画像上の形態、好発部位、可逆性において異なる特徴をもっていた。Bile lakeと肝内胆管拡張とは、画像上は異なる特徴を持つ点から異なる病態であると考えられた。

### A. 研究目的

胆道閉鎖症に対する葛西手術後に肝移植となった自験12例中6例で肝内結石が発生し、うち4例はbile lake内に結石が存在した。また、文献上、胆道閉鎖症に肝内結石が合併した20例のうち、7例でbile lakeないし拡張胆管内に結石が存在したと報告されている。よって、胆道閉鎖症における肝内結石の発生原因としてbile lakeと肝内胆管拡張が重要であるが、両者が異なる病態かについては解明されていない。今回、両者の違いを画像診断により検討した。

### B. 研究方法

最近経験した胆道閉鎖症43例を対象とした。全例で乳児早期に肝門部空腸吻合術が施行された。Bile lakeないし肝内胆管拡張が生じた症例において画像診断、特にMR画像を中心に比較検討した。

### C. 研究結果

Bile lakeは13例でみられ、肝内胆管拡張は3例にみられた。Bile lakeは左葉に12例、右葉に5例（うち4例は両葉）に認められた。特に、左葉に発生したbile lakeはいずれもumbilical portionに発生していた（図1）。肝内胆管拡張は右葉に1例で両葉に2例でみられた。画像上の形態ではbile lakeは孤立性、楕円形で大きいのに対し、肝内胆管拡張は連続



図1 . Bile lake例。

表. 画像上における bile lake と肝内胆管拡張との比較

検討事項	Bile lake	肝内胆管拡張
形態	孤立性	連続性
	楕円形	数珠状
	比較的大きい	比較的小さい
好発部位	左葉 (umbilical portion)	右葉
治療による変化	不可逆的	可逆的

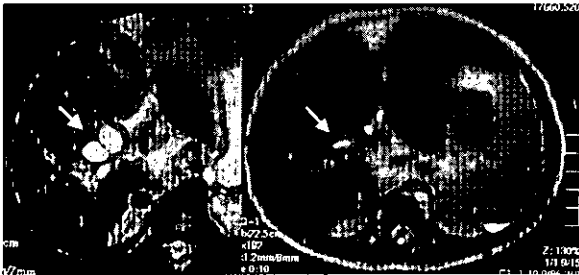


図 2. 肝内胆管拡張例。再手術で再採掘を行うと胆管拡張は消失した (右)。

性で数珠状であり、bile lakeに比すると細い特徴がみられた (表)。また、治療に対して、bile lakeは消失することなく、肝内胆管拡張は3例中2例で肝門部の再採掘により反応して軽快した (図 2)。Bile lakeのみられた13例中7例では胆汁性肝硬変による肝不全のために肝移植が施行され、4例が現在肝移植候補となっている。肝内胆管拡張の3例の肝硬変の程度は軽度であった。

#### D. 考察

Bile lakeと肝内胆管拡張では画像上の形態、好発部位、可逆性において異なる特徴をもっていた。肝

内胆管拡張は肝障害の軽度の時期に発生する軽度の病変であり、bile lakeは末期肝硬変に生ずる晚期合併症の特徴をもっている。両者は異なる病態であり、発生因も違うことが予想される。

#### E. 結論

Bile lakeと肝内胆管拡張とは、画像上は異なる特徴を持つ点から異なる病態であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

金子健一郎、安藤久實. 先天性胆道拡張症と肝内結石. 胆と膵 2003 ; 24 : 759-62.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 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

研究協力者 千々岩一男

宮崎大学医学部外科学第一講座

### 研究要旨

【背景】肝内結石症は病因および病態が複雑で統一された治療法がなく、完治が得られないこともある。初回治療で胆道再建を併施した場合再発も多く、その診断および治療も困難である。また先天性胆道拡張症の胆道再建術後も肝内結石発症の頻度が高い。【目的】胆道再建術後の肝内結石症例について検討する。【方法】1980年から2003年までの肝内結石症96例、先天性胆道拡張症57例について胆道再建術後の肝内結石発生例を対象にその長期経過を検討した。【結果】肝内結石症例で胆道再建が併施された28例のうち再発を6例（21.4%）に認めた。同期間の先天性胆道拡張症57例のうち胆道再建術後に肝内結石を発症した症例は8例（14%）であった。胆道再建術後肝内結石症例14例の胆道再建から肝内結石発症までの期間は肝内結石症の胆道再建併施群で平均3.7年、胆道拡張症の胆道再建術後群で平均11.9年で胆道拡張症群が有意に長かった。胆道再建後の結石は検索した7例は全てピ系石であり、いずれも胆汁中細菌感染を認めた。治療は再吻合および吻合部形成が6例、肝切除（外側区域切除）が2例、PTCSLが3例、ESWLが2例、自然排石1例であった。明らかな吻合部狭窄を43%に認めた。結石遺残や再発で2回以上の治療を要した症例が6例であった。健在例は10例で、他病死2例、胆管癌と胆汁性肝硬変でそれぞれ1例死亡した。【考察】胆道再建術後の肝内結石症は正確な病態の把握が必要で、多次手術をさけるためPTCSLを中心にESWLなども組み合わせて低侵襲的にかつ繰り返しおこなえる治療法を選択していくべきであろう。胆道拡張症術後の肝内結石発症は10年以上経過例が多く長期的な経過観察と患者指導が必要である。

### A. 研究目的

肝内結石症の成因として、慢性的な胆汁鬱滞、胆道感染、血行障害や肝内のコレステロールおよび胆汁酸の代謝異常の関与などが指摘されている。これらが複合的に組み合わされて結石生成に寄与していると考えられるが、いまだその成因や病態は充分解明されているとは言い難い。

肝内結石症はその病因および病型が複雑であるため的確な診断と病態の把握が困難な症例も多く、治療法の選択に苦慮することがある。統一された治療法がなく、完治が得られないことも少なくない難治性の疾患である。肝内結石症に対する治療法は種々あるが、結石の遺残や再発はいずれの治療において

も未解決の問題である。とくに初回治療で胆道再建を併施した場合、再発症例が多く多次手術を余儀なくされる症例もある。また先天性胆道拡張症における胆道再建術後も肝内結石発症の頻度が高く、長期的な経過観察が必要である。胆道再建術後の肝内結石症は胆道再建そのものが結石発症の誘因になっている可能性がある。また胆道再建により内視鏡的な直接胆道造影や治療が不可能となり、診断の困難さや治療法の制約につながっている。

肝内結石症の治療法としては肝切除術、経皮経肝胆道鏡下切石術（以下PTCSL）、胆道再建術、体外衝撃波結石破碎療法（以下ESWL）などがあり、個々の症例の病態（病型）や結石の種類に応じた治療法の選択が必要である。治療法は様々であるが、

基本的には結石の完全除去のみならず慢性的な胆汁鬱滞や慢性持続性の胆管炎の防止が必要不可欠である。したがって、理想的には結石形成に関与する部位を含めた肝切除が根治的である。肝内結石の結石分類ではビリルビンカルシウム石（以下、ビ系石）が85%以上を占めることが確認されているが、近年、コレステロール石（以下、コ系石）が増加してきており、全国統計では13.1%を占めると報告されている。もっとも多くみられるビ系石の肝内結石症ではとくに胆道感染と肝内胆管の拡張や相対的狭窄など胆管の荒廃像を認めることが多く、結石の完全除去とともに胆汁鬱滞の原因である狭窄部の解除、および胆道感染の予防が必要である。病巣が片葉に局限し、かつ萎縮がある場合は肝切除術が絶対適応であり、両葉型や萎縮がない場合にはPTCSLを中心にした治療が選択される。しかし実際には、結石が肝両葉に広汎に存在する症例や残存肝予備能が不良である症例などは、低侵襲性や再発の予防という面から胆道再建が併施されることも少なくなかった。近年増加してきている肝内コ系石の場合は病巣は局限しており、また肝内胆管の荒廃や器質的胆管狭窄は少なく、胆道感染も少ない。コ系石の成因を患側肝葉のコレステロールが析出しやすい異常胆汁分泌が確定的な主原因であるとするならば肝切除術が適応になる。しかし、胆管狭窄や肝萎縮を認めることが少ないためPTCSLを中心とした治療が選択されることが多い。

また先天性胆道拡張症で、胆道再建術後に肝内結石を発症する症例があり、胆道再建が肝内結石発症の誘因になっている可能性もある。先天性胆道拡張症においては肝外胆管切除、胆道再建術が基本的な手術手技であり、術後の肝内結石発症は留意すべき合併症である。

## B. 研究方法

胆道再建術後の肝内結石症例について当科における過去20年間の肝内結石症96例と同期間の先天性胆道拡張症57例を対象に解析し、とくに診断、治療および長期予後について検討した。結石の種類は割面

と赤外分光分析で検討した。胆管の狭窄は径3mm以下を狭窄とした。

## C. 研究結果

当科において1980年から2003年までの間の肝内結石症例は96例で、男性43例、女性53例であった。初回治療時の平均年齢は男性57.5才、女性54.4才であった。病型はI型が37例(38.5%)、IE型が59例(61.5%)で、結石部位はL型が43例、R型16例、LR型36例、不明1例であった。結石の種類は判明した68例中、ビ系石が54例(79.4%)、コ系石が11例(16.2%)、黒色石が3例(4.4%)であった。胆管癌の合併が11例、胆嚢癌が2例で胆道癌の合併は計13例(13.7%)であった(表1)。肝内結石症新規症例

肝内結石症症例の概要

症例数(1980年-2002年)		96例	
性	男性 43例	女性	53例
平均年齢(初回治療時)	57.5才		54.4才
病型と結石部位	症例数(%)		症例数(%)
I type	37 (38.5%)	IE type	59 (61.5%)
L	21	L	22
LR	9	LR	27
R	7	R	9
		不明	1
結石の種類(判明例68例中)	症例数(%)		
ビリルビンカルシウム石	54 (79.4%)		
コレステロール系石	11 (16.2%)		
黒色石	3 (4.4%)		
不明、手術なし	28		
癌の合併	13例(13.7%)	胆管癌	11例
		胆嚢癌	2例

表1

数は1980年代の前半以降明らかに減少したが、その後は年間3例から4例で推移している。

先天性胆道拡張症57例のうち初回治療時に肝内結石を併発していた症例は6例、胆道再建術後に肝内結石を発症した症例は8例であった。8例のうち1例は初回治療時に肝内結石を併発しており、また胆道再建術後にも肝内結石が再発した症例であった。結局胆道再建術後に肝内結石を発症した症例は57例中8例で14%であった。明らかな吻合部狭窄を認めた症例は3例、37.5%であった。胆道拡張症の病型は、戸谷の分類でのIa typeが2例、Ic typeが3例、IVA typeが1例、不明例が2例であった。発症した肝内結石の部位は吻合部直上の単発が4例、両葉

型が2例、左葉型が2例であった(表2)。IVA

先天性胆道拡張症症例の概要と  
肝内結石合併例

先天性胆道拡張症症例数(1980年—2002年) 57例		
性	男性 16例	女性 41例
肝内結石合併例	13例(22.8%)	
●初回治療時肝内結石合併例	6例	
●胆道再建後肝内結石発症例	8例*	
吻合部狭窄あり	2例	
胆道拡張症病型	Ia: 2例 Ic: 3例 IVa: 1例 不明: 2例	
肝内結石部位	吻合部直上: 4例 LR: 2例 L: 2例	

\*: 初回治療時と胆道再建後の結石併発症例が1例

表2

typeの1例はとくに吻合部狭窄を認めず、経過中に胆管炎をほとんど認めないが、1-2年で再発を繰り返す難治例となっている。

肝内結石症に対する初回治療法は肝切除のみが28例(35.4%)、胆道再建併施例が28例(35.4%)であった。肝切除のみの例は病型はI型が多く、結石部位は左葉とくに外側区域に局限した例が多かった。一方、胆道再建併施例はIE型が多く、結石部位は両葉型が多かった。肝内結石症での初回治療後の再発症例は14例(18%)であった。再発症例14例の初回治療の内訳は胆道再建併施例が6例、総胆管切開による切石が5例、肝切除のみが2例、十二指腸乳頭括約筋形成術が1例であった。肝内結石症の初回治療で胆道再建が併施された症例28例で、再発は6例(21.4%)、肝切除のみがなされた症例28例で再発は2例(7.1%)で有意に胆道再建例の再発率が高かった(表3)。

肝内結石症に対する初回治療法と  
病型、結石部位および治療法別再発例

初回治療法	症例数(再発例, %)	病型		結石部位		
		I	IE	L	LR	R
肝切除のみ	28(2, 7.1%)	16	12	23	4	1
胆道再建例	28(6, 21.4%)	7	21	8	16	4
総胆管切石+胆道鏡	18(5, 27.8%)	3	15	6	9	3
総胆管切石+乳頭形成	3(1, 33.3%)	1	2		2	1
ESWL	2(0, 0%)	2		1		1

\*: p < 0.05

表3

胆道再建術後肝内結石症例の14例のうち、肝内結石症胆道再建併施群は6例、胆道拡張症胆道再建術後群は8例であった。胆道再建時の平均年齢は肝内

結石症胆道再建併施群で51.7才、胆道拡張症胆道再建術後群で28.0才で、有意に胆道拡張症胆道再建術後群の方が若年であった(p < 0.01)。また胆道再建から肝内結石発症までの期間は肝内結石症胆道再建併施群で平均3.7年、胆道拡張症胆道再建術後群で平均12.0年で、胆道拡張症胆道再建術後群の方が有意に肝内結石発症までの期間が長かった(p < 0.05)(表4)。明らかな吻合部狭窄は胆道再建併施後肝内

胆道再建術後肝内結石症例

	肝内結石症 胆道再建併施群	胆道拡張症 胆道再建術後群
症例数	6	8
男女比	2:4	2:6
胆道再建時 年齢	51.7 ± 11.7	28.0 ± 15.4
術後肝内結石発生時 年齢	55.2 ± 11.0	40.0 ± 14.3
胆道再建から結石 発生までの期間(年)	3.5 ± 2.5	12.0 ± 7.3

\*: 平均 ± 標準偏差

表4

結石再発群で6例中3例、胆道拡張症術後肝内結石群で8例中3例、全体では14例中6例(42.9%)に認めた。胆汁中細菌検査をおこなった7例ではいずれも細菌感染が認められた。重複も含めて大腸菌が5例、緑膿菌が3例、肺炎桿菌とバクテロイデスをそれぞれ1例に認めた。胆道再建後の結石は確認し得た7例では全てビス系石であった(表5)。胆道再

胆道再建術後肝内結石症例の吻合部  
狭窄、胆汁中細菌検査、結石の種類

	肝内結石症 胆道再建併施群	胆道拡張症 胆道再建術後群	全体
症例数	6	8	14
吻合部狭窄 例数(%)	3(50%)	3(37.5%)	6(42.9%)
胆汁中細菌検査*(施行例数)	5	2	7
大腸菌	4	1	5
緑膿菌	2	1	3
肺炎桿菌		1	1
バクテロイデス	1		1
胆道再建術後結石分類			
ビリルビンカルシウム石	3	4	7
コレステロール石	0	0	0
不明	3	3	6

\*: 重複例を含む

表5

建後の肝内結石発症時の症状は発熱を12例、腹痛を8例、黄疸を3例に認めた。ほとんどが急性胆管炎を発症して肝内結石が確認されているが、肝膿瘍や



肝内胆管気管支瘻を併発した症例も認めた。結石確認の手段はおもにUSおよびCTであるが、CTでのみあるいはDIC-CT、PTBでのみ確認し得た症例もあり、内視鏡的な直接胆道造影が不可能なため診断困難例も少なくない。

胆道再建術後肝内結石症例14例に対する治療は、再吻合および吻合部形成が6例、肝切除（外側区域切除）が2例、PTCSLが3例、ESWLが2例、無治療（自然排石）1例であった。再吻合および吻合部形成の結果は完全切石2例、結石遺残2例、再発2例であった。全体としての治療成績は結石遺残が3例、結石再発が3例あり、必ずしも満足できる結果とはなっていない。1回のみ治療でその後経過良好例が8例、2回以上の治療を要した症例が6例であった。当科での経過観察期間は1年から23年で、最終的に健在例が10例、経過中死亡例が4例であった。死亡例のうち他病死が2例、繰り返す胆管炎から胆汁性肝硬変を併発して死亡した症例が1例、肝内胆管癌を発症した症例が1例であった（表6）。

胆道再建術後肝内結石症例の治療と結果および長期予後			
治療	完全切石	結石遺残	結石再発
再吻合および吻合部形成:	6例	2	2
肝切除(外側区域切除):	2例	2	
PTCSL:	3例	1	1
ESWL:	2例	2	
無治療(自然排石):	1例	1	
予後(経過観察期間: 1-23年)			
治療回数(2003年まで)			
●1回のみ治療で経過良好例: 8例			
●2回以上の治療を要した症例: 6例			
最終予後(2003年)			
●健在例: 10例			
●経過中死亡例: 4例			
他病死: 2例(肺癌1例, 穿孔性腹膜炎1例)			
関連病死: 2例(肝内胆管癌1例, 胆汁性肝硬変1例)			

表6

## D. 考察

近年、肝内結石症は全国的に減少傾向にあり、1996年の厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班による全国疫学調査では胆石症全体の2.3%と報告されている。決して多い疾患ではなく、また良性疾患でありながらその病態の複雑さや難治性のため臨床上市しばしば問題となる。肝内結石症の治療において適切な初回治療法の選択による結石再発と胆管炎の防止および胆管癌合併症例に対する早期診断や治療によ

る予後の改善はきわめて重要である。

肝内結石症に対する肝切除術は、病変胆管を含む肝内結石を完全に除去できれば再発もなく経過も良好である。また萎縮肝葉は胆管癌の発生母地となる可能性が高く、萎縮肝葉切除は合理的な治療法である。しかし、両葉型や右葉型の難治例あるいは高齢者や全身状態不良例では、根治的肝切除術の選択が困難な症例もあり治療法の選択に苦慮するところである。このような症例を中心にして肝内結石症に対する胆道再建術は主要な治療法の一つとしておこなわれてきた。しかし、術後の結石再発率や胆管炎発症が高率であること、予後不良例が多いことから全国的にも胆道再建術は減少し、肝切除術が50%を超え標準術式として定着してきた。またPTCSLも急速に普及してきている。今回の検討結果からも肝内結石症に対する胆道再建の併施は肝切除術に比べて有意に再発率が高く、胆汁鬱滞や逆行性胆管炎が再発の誘因になる可能性が示唆された。しかし、胆道再建術後に肝内結石を発症した症例で明らかな吻合部狭窄や肝内胆管の狭窄を認めた症例は14例中6例であり、胆管の狭窄が必ずしも肝内結石発症の必要条件ではないと考えられる。Kusanoらは、肝内結石症159例の検討から胆道再建術後の症例のうち約30%に術後の胆管炎がみられ、これは肝切除術を中心にした他の治療法に比べて有意に発生率が高かったと報告している。また秋山らは胆道再建術後の再発因子として肝内胆管拡張の重要性を強調している。術後の内視鏡下切石を前提とする場合でも胆道再建の併施は避けるべきであると考えられる。

先天性胆道拡張症に対する胆道再建も肝内結石発症の危険因子と考えられる。自験例では胆道再建術後に8例(14.0%)に肝内結石を認めた。著者らはIVA typeの先天性胆道拡張症13例のうち2例(15.4%)に術後の肝内結石を認めた。胆道再建時の年齢が若く、また肝内結石発症までの期間が10年以上経過例が多く、長期的な経過観察が必要である。胆道拡張症の中でとくにIVA typeは両葉の肝内胆管に狭窄や拡張が存在することが多く、胆道再建術後に肝内結石が発症しても肝切除術の適応になりにくく、治療に難渋することが多いと報告されている。

胆道再建術後の肝内結石症例の長期経過観察における問題点として再発や結石遺残とともに胆管癌の合併がある。肝内結石をともなう胆管癌は結石による胆管の炎症性変化の修飾もあり、術前の存在診断が困難である。また正確な進展度診断はさらに困難で適正な肝切除範囲の設定に難渋することが多い。術前診断率の低さは治療成績の不良につながっている。川原田らは術前または剖検例95例の検討において半数近くが胆管癌の合併を見落としていたと報告している。Suらは肝内結石症に合併した胆管癌において胆管癌の術前診断率は42%で、胆管癌単独の場合72%であったとして、肝内結石の存在により胆管癌の診断率は低下すると報告している。肝内結石症に合併した肝膿瘍と誤診される症例が多く報告されている。明らかな進行癌の合併以外は現在でも術前に診断される割合は低く、さらに胆道再建が併施されている場合、癌の存在診断は極めて困難となる。当科でも胆道再建術後の経過観察例のうち1例が脳転移をともなう進行肝内胆管癌で死亡した。

結石の種類別の胆管癌発生頻度について内山らは胆管癌合併の肝内結石93例中ピ系石が75例(81%)、コ系石が6例(6.5%)、黒色石12例(12.9%)と報告している。また北川らは肝内結石症145例のうち胆管癌を合併したのは8例で全てピ系石であったと報告している。従来、胆管の荒廃の少ないコ系石では胆管癌の発生頻度は低いとされてきた。我々は関連病院も含めた肝内結石症例のピ系石106例中3例(2.8%)、コ系石10例中3例(30%)に胆管癌の合併を認めており、肝内結石がコ系石であっても胆管癌の合併に注意すべきであると報告した。とくに無症状で経過観察する症例あるいはPTCSLやESWLなどで結石を除去した後、経過観察する症例は今後増加することが予想される。このような症例では結石の再発のみならず胆管癌の合併も考慮して注意深く経過観察していくべきである。

現在ではPTCSLは肝切除術とともに肝内結石症に対する標準術式として定着してきている。肝内結石症に対する肝切除術はすでに確立された治療法で良好な成績が得られてる<sup>1)</sup>。またPTCSLについては肝切除術群とPTCSL群との比較において完全切

石率、治療にともなう合併症、5年生存率について両群間に有意差は認められなかったが、肝内胆管狭窄の遺残や結石の再発率については肝切除術群の方が有意に良好な結果が得られたとして、とくに狭窄をともなう左葉型や両葉型の肝内結石に対しては術後PTCSLを併用した肝切除術が推奨されると報告されている。

当科でも最近では肝切除術かPTCSLが治療の主体で胆道再建は胆管癌合併の症例以外にはおこなっていない。当科における肝内結石症治療に対する基本方針は、萎縮をともなう片葉限局型や癌の合併例、PTCSL困難例に対しては肝切除術を適応とし、それ以外はすべてPTCSLを中心にして、適応があればESWLを併用した治療をおこなうこととしている。現在では胆管空腸吻合術などの胆道付加手術はおこなわない方針であり、とくに肝内胆管に狭窄を認める場合は禁忌と考えている。術後のフォローアップについてはDIC-CTを含むMDCTを中心にして結石の再発のみならず癌の発生にも注意しながら経過観察をおこなっている。

## E. 結論

胆道再建術はおもに肝内外型、両葉型の肝内結石症に対する主要な治療法の一つとしておこなわれてきた。また先天性胆道拡張症に対しては標準的な術式である。胆道再建術が肝内結石症との関わりにおいて有する問題点は、まず肝内結石症治療の主流を占める肝切除術に比べて再発率が高いということ、また胆道拡張症の術後においても10%前後に肝内結石が発生している。次に、術後に胆管炎を中心にして肝膿瘍などの合併症が多いということがある。さらに胆道再建そのものにより内視鏡的直接胆道造影の情報が得られず詳細な胆管像が得にくいこと、胆道再建術をおこなっていることにより治療手技が制約されることなどがある。

胆道再建術後の肝内結石症発症のメカニズムについては慢性的な胆汁鬱滞と繰り返す逆行性胆管炎が成因と考えられるが、詳細は明らかではない。自験例でも明らかな肝内胆管狭窄や吻合部狭窄を認めた

症例は半数に満たなかった。肝胆道シンチグラムを3例におこなったがいずれも胆汁鬱滯所見は認められなかった。胆管炎については肝内結石発症に先立って臨床的に治療を要するような繰り返す胆管炎を認めた症例は少なかった。また胆汁中細菌検査では検索した症例ではいずれも大腸菌を主体にした腸内細菌が検出されている。成因については動物実験モデルを用いた検討も必要であろう。

胆道再建術後の肝内結石は診断、治療のアプローチが限定され、また外科的治療は比較的侵襲をとまなう。診断困難例が多い中でDIC-CTを含むMDCTやMRCPなど近年急速に性能の向上をみている高次元画像解析装置を用いて正確な病態の把握が必要不可欠である。また治療としては多次手術をさけるためPTCSLを中心にESWLなども組み合わせて低侵襲的で、かつ繰り返しおこなえる治療法を選択して

いくべきであろう。胆道拡張症術後の肝内結石発症は比較的若年者で、かつ胆道再建後10年以上経過例が多く、より長期的な経過観察と患者指導が必要である。

## 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

## 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－

研究協力者 田妻 進

広島大学総合診療科

### 研究要旨

肝内結石症例における胆汁はコレステロール飽和度が比較的高いことが知られているが、肝内結石の主成分はビリルビンである。そこで本研究では、コレステロール過飽和胆汁において、ビリルビン脱抱合が生じた場合のコレステロール結晶析出過程への影響を検討した。コレステロール過飽和人工胆汁にラット胆汁を添加して、さらに $\beta$ -グルクロニダーゼを同時添加すると、抱合型ビリルビンは経時的に脱抱合され遊離型となり、沈殿層が形成されてコレステロール結晶の析出は抑制された。そのメカニズムとして、物理化学的に不安定な胆汁中ベジクル中のコレステロールが遊離型ビリルビンの形成に伴って沈殿層へシフトしたことが推定された。従って、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におけるコレステロール分布の再配分が生じて、無構造的ビリルビン結石が形成されることが肝内結石過程であると考えられた。

### A. 研究目的

肝内結石は色素結石の頻度が高いが、そのコレステロール含有量が比較的高いことが知られている。また、胆汁中のコレステロール飽和度も比較的高いとされている。色素胆石の主成分はビリルビンであるが、生理的状況下ではそのほとんどが抱合型として存在しているため、色素胆石が形成されるためには脱抱合を受ける必要がある。コレステロール過飽和胆汁でありながら、肝内結石の主成分がビリルビンであることに着目して、肝内結石の形成メカニズムの検討として、コレステロール過飽和胆汁におけるコレステロール結晶形成過程とビリルビン脱抱合との関係を検証した。

### B. 研究方法

1. コレステロール過飽和混合胆汁の作製とビリルビン脱抱合  
総脂質濃度10.0g/dl, コレステロール飽和度2.0の

コレステロール過飽和人工胆汁を作製した上で、抱合型ビリルビンを含む生理的ラット胆汁を3:1で混和して混合胆汁を作製した。そこに $\beta$ -グルクロニダーゼを添加することにより、コレステロール結晶析出過程におけるビリルビン脱抱合の影響を評価した。

#### 2. 混合胆汁中コレステロール存在様式の評価

##### a) ビリルビン分離とその分画評価

HPLCをもちいて胆汁中のビリルビンを分離し、その非抱合型ビリルビン（UCB）/総ビリルビン比の経時的变化を評価した。

##### b) コレステロール結晶析出・成長の評価

620nmの吸光度をもちいたCholesterol Crystal Growth assay法（CCGassay法）にて結晶析出時間、結晶量、結晶成長速度を評価し、結晶数およびその形態変化をVideo-enhanced microscopyにて観察した。

##### c) 胆汁中コレステロール担送体の評価

7500回転5分間の遠心にて沈殿と上清に分離し、その重量と含有脂質濃度を測定しました。