

1) 急性胆管炎を伴う肝内結石症

肝内結石症とは

左右肝管およびこれより上流の肝内胆管に結石が存在する疾患であり、原因不明のものが7-8割を占める。原因が推定できるものとしては手術などに伴う二次性のもの、胆道形成異常に伴うものなどがある。特殊な病態として、東南アジアの風土病である Recurrent pyogenic cholangitis としても知られる、Oriental cholangitis がある。

肝内結石の疫学・成因

わが国において集計された1708例の肝内結石症のうち急性胆管炎は8.5%に認められた(1)。結石の種類はビリルビンカルシウムが74.8%、コレステロール系石が13.1%であった(2)。本疾患の成因は未だ不明であるが、総胆管結石の形成に E.coli が関連するといわれているにもかかわらず、西欧には肝内結石症の発生がほとんど見られない事実から、胆道感染が単独の原因とは考えにくい。寄生虫・低栄養が関連している場合もあると考えられている。また肝吸虫 (Clonorchis sinensis) 症では、虫体が少数では無症状に経過するが、500-1000 虫となると、胆管閉塞、化膿性胆管炎、肝内結石などの病態が発症するという (肝ジストマ症)。本症の診断は糞便あるいは胆汁中虫卵の証明や、血液検査の好酸球増多が重要な所見である。日本における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調査では、HLA 抗原陽性が high risk group と考えられた(4)。このほか胆汁中ムチンが結石の形成に重要な役割を持つとの報告もみられる。

肝内結石症の予後

無症候性肝内結石症を長期間にわたって経過観察したところ、122 例中 14 例 (11.5%) に症状が発症したと報告されている(5)。胆道鏡下切石治療が進歩する以前は、繰り返す胆管炎によって胆汁性肝硬変から肝不全に進行した。経過中に胆管癌が合併することがある。胆管癌の合併頻度は報告者によって異なるが、2.4~17.1%までの報告がある(6)-(10)。結石と癌の存在部位はほとんど同側であることから、繰り返す胆管炎や胆汁うっ滞が発癌の原因の一つと考えられている。

肝内結石症の診断

肝内結石の診断は、直接胆道造影で結石が肝内胆管に存在することを確認する。腹痛、発熱、黄疸のいわゆる Charcot の三徴は約 60%の症例で認められる(11)。ショックや意識障害を伴う重症例では DIC に進展することもある。肝の特徴的な組織学的所見は、細胆管の増生と periportal area の炎症細胞浸潤である。

1) 血液検査

白血球数増加、肝胆道系酵素の上昇、高ビリルビン血症が一般的に見られる。20%の症例に高アミラーゼ血症が見られる。

2) 細菌学検査

胆汁中細菌の検出率は 85%で、起病菌は E. coli, Klebsiella spp. Enterobacter spp.などのグラム陰性菌が多い。最近では Enterococcus spp, P. aeruginosa などが増加している(1)。

3) 画像診断

US 診断

肝外胆管の著明な拡張、結石の存在、肝内門脈域の echogenicity の増加、肝内区域胆管枝の限局性の拡張または狭窄像を認める。しかし高輝度の胆泥が充満しているため、拡張胆管が描出できないという pitfall もある(12)

CT 診断

CT 診断は、肝内胆管の拡張、肝の区域性萎縮が認められる。肝障害が高度の症例では脾腫を見る場合もある(13)。鑄型状に胆管内に粘土状の結石が充満する場合には、陽性像として結石を診断できないことがある。また前治療の影響で Pneumobilia がある場合は US より CT 検査が有用である。

直接胆道造影

胆管の拡張像を認める。ただし、肝内胆管は肝外胆管に比較して軽度の拡張にとどまることもある。胆管像は Straightening, Rigidity, Decreased arborization, Increased branching angle(14)などの所見を呈する。

急性胆管炎を合併する肝内結石症を疑った場合は、US、CT などの検査を行うべきである。さらに確診のためには、直接胆道造影で結石の存在を確認する。その際に、胆汁の細菌検査および細胞診検査を行うべきである。

2) 胆管炎を繰り返す肝内結石症の治療方針

反復する胆管炎によって徐々に肝の繊維化が進行し、ついには不可逆的な胆汁性肝硬変に至るため、早期の完全切石と狭窄の解除が必要である。その場合、胆管の拡張や狭窄の部位および程度、結石の存在部位、胆道系手術の既往などを十分に把握してから、治療法を選択することが必要である。

1) 胆道ドレナージ

急性期の敗血症は胆道ドレナージと適切な抗生物質投与で対応すべきである。ドレナージ術の進歩と適切な抗生剤投与により、急性期の死亡は稀となった。

2) 経皮的胆道鏡下切石

P T B D のろう孔を拡張して行う経皮的胆道鏡下切石の成功率は 95.3%~96.4%、再発率は 12~31.5%、結石再発による死亡率は 1%と報告されて

いる (15) (16)。

狭窄部位へ Gianturco-Rosch Z stent や Strecker stent の金属ステントを用いたところ 1、2、3 年開存率が 75、67、46%であったというレベル 4 の報告があるため、これらのステントによる拡張術は推奨できない (17)。推奨度 D

3) 外科的治療

外科的治療の原則は結石の完全除去と胆汁うっ滞の解除であり、狭窄部を放置すると結石が再発する。結石は複数の又は両側の肝区域に存在することが多いため、完全な治療が困難な症例もある。

胆摘+総胆管切開+Tチューブ挿入術では、Tチューブ抜去後の再発率が 77%という高い報告もみられる (18) (19)。十二指腸乳頭形成術や内視鏡的乳頭切開では十分な効果が得られない (20)。広い口径での総肝管十二指腸あるいは肝管空腸端側吻合が最も勧められる (21) (22)。胆嚢摘出術は将来二次的に結石が生ずることを防止するため全例切除すべきである (23)。

肝内に嚢腫状拡張を伴う、萎縮した肝葉を持つ症例には当該区域の肝切除を推奨する意見が多い (24)。肝切除の術後合併症発生率は、15.7~38.5%、遺残結石発生率は 0~20.3%、結石再発率は 0~15% (19) (25)と報告されている。最も頻度の多い左葉限局型では根治性、治療期間の観点から外科手術が良いと考えられているが、RCT による研究は未だないのが現状である。さらに、術後の胆道鏡で遺残結石を除去することが可能になって治療成績は一層向上しつつある。術後遺残結石や再発時の胆管へのアクセスを容易にするため、胆管空腸吻合の挙上空腸の端を皮下に埋没する方法があるが、この術式が胆管炎を惹起することもあり controversial である。すでに肝不全にまで進行している症例に対しては肝移植が行われる (26)。

肝硬変に進行する前に、完全切石と狭窄部解除を施行すべきである。治療方針の選択にあたっては、胆管の拡張や狭窄の部位および程度、結石の存在部位、胆道系手術の既往などを十分に把握すべきである。肝門部に胆管狭窄を認める場合には、肝外胆管切除、肝門部胆管空腸吻合を行うか、胆道鏡下切石+狭窄部拡張を行う。胆道再建が行われている症例では、吻合のやり直しが必要である。片側の萎縮肝の存在、高度の胆管狭窄と拡張が存在する場合は、肝切除を考慮するが、両葉型、全身状態不良、多次手術例、胆汁性肝硬変例、では肝切除に加えて、あるいは肝切除を施行せずに胆道鏡下切石を選択せざるを得ない。

3) Segmental cholangitis(区域性胆管炎)の診断と治療

肝内に区域性にドレナージされない胆管枝が存在する場合に、同部の胆管炎が生じ、発熱、悪寒などの全身所見が認められ、胆汁の細菌培養検査が陽性のときに、区域性胆管炎と診断する (27)。肝門部を占拠する腫瘍 118 例中 22 例に区域性胆管炎が発生したとの報告がある。また限局型の原発性硬化性胆管炎においても生じうる病態である。

PTBD を施行している症例で CT を撮像し、拡張した胆管枝が認められれば、同部が責任病変として疑われる。確定診断には PTBD による膿の吸引あるいはドレナージ後に解熱することにより証明される。

ドレナージせずに抗生剤の投与のみで治療を行った場合は、肝切除後肝不全の発生率が高率であったとの報告がみられ注意を要する病態である。

区域性胆管炎の治療はドレナージされていない部分を選択的 PTBD によってドレナージし、適切な抗生剤を投与することである。

4) 急性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の鑑別

原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC) は、肝内および肝外の胆管壁の進行性の硬化により胆管狭窄が生じる慢性炎症性疾患で、自己免疫がその発症に関与すると考えられている。胆管の狭窄および閉塞によって閉塞性黄疸をきたし、最終的には二次性胆汁性肝硬変から肝不全に陥る。

成因はいまだ明確にはされておらず、HLA DR3、DR2 が発症に関与するという報告 (33) や、細菌・ウイルス (免疫不全に伴う)、肝動脈閉塞や化学療法後障害が挙げられている。

発生頻度・予後について、Tanikawa H, Manabe T は 1997 年に本邦の PSC 192 例を集計し review している。彼らの報告によると、本邦の PSC の性格は年齢分布が、欧米では 40 歳前後であるのに対し、本邦では分布が 20 歳代および 50 から 60 歳代の二峰性を示すという。また潰瘍性大腸炎との合併は 20%、慢性膵炎 15%、胆石 12%、胆道癌 4% と報告されている (31)。

臨床症状

PSC の臨床症状としては黄疸 (44%)、全身搔痒感 (27%)、腹痛 (18%)、発熱 (10%)、全身倦怠感 (4%)、などが上げられる。身体所見としては黄疸、肝腫大、脾腫がある。

診断

診断にあたっては胆管結石、胆道手術後胆管炎、胆道腫瘍などによる二次性硬化性胆管炎を除外し、

以下の、LaRusso らの診断基準を用いることが多い。

- 1 血清アルカリフォスファターゼ値が正常の 2 倍以上上昇。
- 2 肝内および肝外胆管のびまん性狭窄あるいは数珠状変化
- 3 胆管の繊維化、閉塞性胆管炎所見、胆管の消失などの組織学的所見
- 4 胆嚢摘出術以外の胆道系手術の既往がなく胆管結石が存在しない。

1993 年 Mayo clinic の同グループが提示した診断基準では胆道造影所見 (beaded appearance, band like stricture, diverticulum-like outpouching) が最重視されており、肝生検のみで PSC と診断することは困難であるとしている。診断において注意すべき点として、胆管癌との合併あるいは鑑別が挙げられる。PSC の死亡例の検討では、7.1% (5/71) が胆管癌を合併していたという報告もあるため (28)、非典型的な胆管狭窄像を示す場合は、PTCS による生検による病理組織学的な診断を行うべきである (29)。

血液検査所見

血清アルカリフォスファターゼ値の上昇やビリルビン値の上昇、白血球数増加などは急性胆管炎と共通する。好酸球増加(27%)、自己抗体陽性(30%)、尿中銅、血清セルロプラスミン値の上昇、また好中球の細胞質に対する抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) が検出される (30) という報告もあり、これらは急性胆管炎との鑑別に役立つ。本邦では諸外国に比較し、自己抗体の陽性率が高い。

病理組織学的検査

肝生検では、繊維性閉塞性胆管炎の所見が 45% に認められた。

画像診断

確定診断には直接胆道造影が必要とされている。肝内・肝外の両方に病変を認める症例が 69%、肝外のみは 14%、肝内のみは 17%であった。典型的な造影所見は beaded appearance, band like stricture, diverticulum-like outpouching である。高度狭窄を示す場合やびまん性狭窄は予後不良の指標となるとされている (34)。

治療

一般に薬物療法として、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) と副腎皮質ステロイドが投与されている。免疫抑制剤が使用されることもあるが、本邦での使用例は少ない。その他コレステラミン、D-ペニシラミンの著効例の報告もあるが、多くの症例では根治は困難である。

欧米では進行例には積極的に肝移植が行われており、35%が肝移植を受けている。移植後の 5 年生存率は 70%と比較的良好であるが、移植後の PSC

の再発という問題もある (32)。肝移植時期の決定には Mayo Clinic のグループが中心となり 426 例という多数の PSC 症例を集計し、survival model を作成し移植時期の score を報告している (60)。

原発性硬化性胆管炎のなかでも限局性のものは、急性胆管炎を伴う胆管癌との鑑別が困難な場合がある。直接胆道造影による典型的な所見がみられれば鑑別診断は可能であるが、安易に良性狭窄と断定することは危険である。直接胆道造影の際に、細胞診検査を施行し癌を除外すべきである。確定診断が得られない場合には経皮的胆道鏡検査下の生検を試みるべきである。血液検査で好酸球増加 (27%)、自己抗体陽性 (30%)、尿中銅、血清セルロプラスミン値の上昇、また好中球の細胞質に対する抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) が検出されるという報告もあり、これらは急性胆管炎との鑑別に役立つ。

5) 限局性の原発性硬化性胆管炎に対する治療法

PSC は肝内肝外の胆管に進行性の硬化・狭窄が生じることによって閉塞性黄疸をきたし、最終的には二次性胆汁性肝硬変から肝不全に陥るため予後不良と考えられている。しかし報告例が増えるにつれ、なかには限局性のものも報告されるようになってきた。本邦報告例の集計では、限局性 PSC の長期予後は切除例 12 例中 10 例が再燃なく健在で、非切除例 4 例は全例死亡していた (35)。このことより限局性の場合、病変部が切除されれば予後は良好と考えられる (36)。

限局性の PSC に対する外科治療は良好な成績をあげている。

6) 急性胆管炎と原発性胆汁性肝硬変の鑑別診断

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; PBC) は、中年以降の女性に好発 (90%) し、皮膚掻痒感で発症することが多い特徴を持つ。

検査所見では、黄疸、肝胆道系酵素の上昇、総コレステロール値、IgM 値の上昇を認める。抗ミトコンドリア抗体 (AMA) は約 90% に陽性となり、約 1/3 の症例で Sjogren 症候群、慢性関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患を伴う。

診断基準として、以下のものが挙げられる。

- 1 組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) の像を認める
- 2 AMA 陽性で組織学的には CNSDC の所見を認めないが、PBC に矛盾しない組織所見を示す。
- 3 組織学的観察の機会はないが、AMA 陽性で臨床像から経過から PBC と考えられるもの。

PBC の中で、男性例、AMA 陰性例、肝生検で CNSDC の典型像が得られない症例に対しては、PSC との鑑別のため直接胆管造影が必要である(37)。PSC は特徴的な胆管造影所見を呈するが、PBC では特徴的な所見はなく正常な胆管像を示すことが多い。

PBC の 90% 症例では血液検査で AMA 陽性となるため、通常の急性胆管炎との鑑別は比較的容易である。AMA 陰性かつ CNSDC の典型像が確認できない症例では PSC との鑑別のため直接胆管造影を行う必要がある。

D. まとめ

肝内胆管炎、segmental cholangitis、Oriental cholangitis、PBC、PSC の診療に関する推奨文を以下のごとく提案した。

- 1) 急性胆管炎を合併する肝内結石症を疑った場合は、US、CT などの検査を行うべきである。さらに確診のためには、直接胆道造影で結石の存在を確認する。その際に、胆汁の細菌検査および細胞診検査を行うべきである。
- 2) 肝硬変に進行する前に、完全切石と狭窄部解除を施行すべきである。治療方針の選択にあたっては、胆管の拡張や狭窄の部位および程度、結石の存在部位、胆道系手術の既往などを十分に把握すべきである。肝門部に胆管狭窄を認める場合には、肝外胆管切除、肝門部胆管空腸吻合を行うか、胆道鏡下切石+狭窄部拡張を行う。胆道再建が行われている症例では、吻合のやり直しが必要である。片側の萎縮肝の存在、高度の胆管狭窄と拡張が存在する場合は、肝切除を考慮するが、両葉型、全身状態不良、多次手術例、胆汁性肝硬変例、では肝切除に加えて、あるいは肝切除を施行せずに胆道鏡下切石を選択せざるを得ない。
- 3) 区域性胆管炎の治療はドレナージされていない部分を選択的 PTBD によってドレナージし、適切な抗生剤を投与することである。
- 4) 原発性硬化性胆管炎のなかでも限局性のものは、急性胆管炎を伴う胆管癌との鑑別が困難な場合がある。直接胆道造影による典型的な所見がみられれば鑑別診断は可能であるが、安易に良性狭窄と断定することは危険である。直接胆道造影の際に、細胞診検査を施行し癌を除外すべきである。確定診断が得られない場合には経皮的胆道鏡検査下の生検を試みるべきである。血液検査で好酸球増加(27%)、自己抗体陽性(30%)、尿中銅、血清セルロプラスミン値の上昇、また好中球の細胞質に対する抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) が検出されるという報告もあり、これらは急性胆管炎との鑑別に役立つ。
- 5) 限局性の PSC に対する外科治療は良好な成績をあげている。

6) PBC の 90% 症例では血液検査で AMA 陽性となるため、通常の急性胆管炎との鑑別は比較的容易である。AMA 陰性かつ CNSDC の典型像が確認できない症例では PSC との鑑別のため直接胆管造影を行う必要がある。

E. 文献

- 1) 内山和久、谷村 弘、反復性化膿性肝内胆管炎 別冊日本臨床 領域別症候群 I 感染症 134-136
- 2) 谷村 弘、内山和久、石山喜和男ほか 肝内結石症の疫学 胆と膵 1994; 15: 401-408
- 3) Hamaloglu E. Biliary ascariasis in fifteen patients. Int Surg 1992; 77: 77-79
- 4) 古川正人、古井純一郎、八坂貴宏ほか、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
- 5) 古川正人、佐々木誠、大坪光次ほか 肝内結石症例の自然経過 胆と膵 1998; 19: 1021-1027
- 6) Ohta T, Nagakawa T, Konishi I, Ueno K, Clinical experience of intrahepatic cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis. Jpn J Surg 1988; 18: 47-53
- 7) 川原田嘉文、三田孝行、肝内結石症と肝内胆管癌 胆と膵 1994; 15: 435-446
- 8) Chen MF, Jan YY, Wang CS, et al. Intrahepatic stones associated with cholangiocarcinoma. Am J Gastroenterol. 1989; 84: 391-395
- 9) Liu CL, Fan ST, Wong J Primary biliary stones: diagnosis and management. World J Surg 1998; 22: 1162-1166
- 10) Azuma T, Yoshikawa T, Araida T, et al. The significance of hepatectomy for primary intrahepatic stones. Surg Today
- 11) Rella JG, Shamamian P, Chiang W, Recurrent pyogenic cholangitis. Academic Emergency Medicine 1997; 4: 1173-1176
- 12) vanSonnenberg E, Casola G, Cubberley DA, Oriental cholangiohepatitis: Diagnostic imaging and interventional management. AJR 1986; 146: 327-331
- 13) Chan FL, Man SW, Leong LLY, Fan ST. Evaluation of recurrent pyogenic cholangitis with CT: analysis of 50 patients. Radiology 1989; 170: 165-169
- 14) Jae Hoon Lim Oriental cholangiohepatitis: Pathologic, clinical, and radiologic features. AJR 1991; 157: 1-8
- 15) 金井道夫、二村雄次、早川直和ほか 経皮経肝胆道鏡下切石術 胆と膵 1994; 15: 469-474
- 16) Otani K, Shimizu S, Chijiwa K, et al. Comparison of treatment for hepatolithiasis: hepatic resection versus cholangioscopic lithotomy. J Am Coll Surg 1999; 189: 177-182
- 17) Hyun-Ki Yoon, Benign biliary strictures

- associated with recurrent pyogenic cholangitis (レベル4)
- 18) Stock FE, Fung JHY, Oriental cholangiohepatitis. Arch Surg 1962; 84: 409-412
- 19) Choi T, Wong J, Ong G, The surgical management of primary intrahepatic stones. Br J Surg 1982; 69: 86-90 (レベル4) 推奨度 C?
- 20) Carmora RH, Crass RA, Lim RC, et al. Oriental cholangitis. Am J Surg 1984; 148: 117-124
- 21) Stock FE. Oriental cholangiohepatitis. Proc. Roy. Soc. Med. 61; 223-224
- 22) Reynolds WR, Haney BD, Brinkman JD, Fticsar JE, Oriental cholangiohepatitis. Mil. Med. 1994; 159: 158-160 レベル5
- 23) Rella JG, Shamamian P, Chiang W, Recurrent pyogenic cholangitis. Academic Emergency Medicine 1997; 4: 1173-1176
- 24) Liu CL, Fan ST, Wong J, Primary biliary stones: diagnosis and management. World J Surg 1998; 22: 1162-1166
- 25) Azuma T, Yoshikawa T, Araida T, et al. The significance of hepatectomy for primary intrahepatic stones. Surg Today 1999; 29: 1004-1010
- 26) Harris HW, Kumwenda ZL, Recurrent pyogenic cholangitis. Am J Surg 1998; 176: 34-37
- 27) Kanai M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma. Surgery 119; 498-504, 1996
- 28) Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. Ann Surg 1991; 213: 21-25
- 29) 神谷順一、二村雄次、近藤 哲ほか 原発性硬化性胆管炎の治療－外科の立場から－ 胆と脾 1996 ; 17 : 835-840
- 30) Duerr RH, Targan ST, Landers CJ et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: A link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Gastroenterology 1991; 100: 1385-1391
- 31) Tanikawa H, Manabe T. Primary sclerosing cholangitis in Japan – analysis of 192 cases. J of Gastroenterol 1997; 32:134-137
- 32) Harrison RF, Davies MH, Neuberger JM, et al. fibrous and obliterative cholangitis in liver allografts: Evidence of recurrent primary sclerosing cholangitis. Hepatology 20, 356-361, 1994
- 33) Donaldson PT, Farrant JM, Wilkinson ML, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. Hepatology,13; 129-133, 1991
- 34) Craig DA, MacCarty RL, Wiesner RH, et al. Primary sclerosing cholangitis: value of cholangiography in determining the prognosis. AJR 1991; 157: 959-964
- 35) 別府真琴、福崎孝幸、中村 隆、山本国彦、谷口積三、限局性原発性硬化性胆管炎の予後について－本邦報告例の予後調査結果、 日外会誌 92 ; 893－896、1991
- 36) Resection of hepatic duct bifurcation and transhepatic stenting for sclerosing cholangitis. Ann Surg 1988; 207: 614-622
- 37) 高取正雄 PBC と紛らわしい PSC をどう鑑別するか medicina 35; 50-52, 1998

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 学会発表
該当なし

2. 論文発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性胆道炎の診療ガイドラインの作成、普及に関する研究 － 術後胆道感染に関するエビデンス抽出評価研究 －

研究協力者 今泉俊秀 東海大学外科学系消化器外科学 教授
主任研究者 高田忠敬 帝京大学医学部外科 教授
ワーキンググループ 堂脇昌一 東海大学外科学系消化器外科学 助手
吉田雅博 帝京大学医学部外科 講師
真弓俊彦 名古屋大学医学部救急部、集中治療部 講師

【研究要旨】

特殊治療後を含む術後胆道感染に関するエビデンスをシステムチックに収集・評価することを試みた。MEDLINE および医学中央雑誌を利用して、術後胆道感染に関係した文献を系統的に収集した。また検索された文献中の引用文献のうち、重要と考えられる文献も収集した。各文献のエビデンスレベルをCochrane library で用いられている科学的根拠に基づく分類法に準じて評価した。

A. 研究目的

術後胆道感染に関するエビデンスを系統的に収集・評価し、推奨文を作成する。

B. 研究方法

MEDLINE および医学中央雑誌を利用して、特殊治療後を含む術後胆道感染に関する文献を系統的に収集した。また検索された文献中の引用文献のうち、重要と考えられる文献も収集した。各文献のエビデンスレベルをCochrane library で用いられている科学的根拠に基づく分類法に準じて評価した。

C. 研究結果および考察

術後の胆管炎は膵頭十二指腸切除の9.2～33%に発生するといわれており¹⁻³⁾、胆道系手術の1.1%に再手術が必要であった(4737例中54例)⁴⁾ またRoux-en-Y再建における10%に発生するとの報告もある⁵⁾。これらの報告の問題点として胆管炎の診断基準が不明確なことである。胆管炎の軽度ものは、患者自身もそれと認識せず保存的治療で改善しているものから、高熱、黄疸、腹痛を有するもの、ドレナージを必要とする肝膿瘍を生じる例までさまざまである。

術後の胆管炎の成因として肝側胆管の形態異常、吻合部・乳頭部狭窄、結石等の再発、Sump syndrome、腸閉塞などがあげられるがその病態の根底にあるのは胆汁の流出障害に起因する逆行性胆道感染症である。またなかには胆管消化管側々吻合術の際のBlind sack syndromeや原因不明のものまでさまざまである。

術式による発生頻度の差にはいくつかの報告が

ある。膵頭十二指腸切除における発生について今泉は差が無いと報告しており⁶⁾ 一方、今永法がWhipple (PD-II)・Child (PD-I) に比べ発生頻度が低いとの報告もある^{3,7-8)}。胆管十二指腸吻合と胆管空腸吻合ではRCTにて周術期死亡率、全合併症頻度そして術後胆管炎の発生に有意差は無いとの報告がなされている⁹⁾。

Takadaらは固定をするかしないかという問題についてランダムに肝管空腸吻合術、肝管空腸十二指腸吻合術において比較をおこない固定をしたほうが胆管炎の発生頻度が高いと述べている⁹⁾。

D. 文献

- 1) 鈴木 衛, 羽生富士夫, 中村光司ほか: 長期生存例から見た膵頭十二指腸切除術後の消化管再建法の問題点. 日消外会誌 20: 914-918, 1987
- 2) 秋山太津男, 五十棲優, 黒須康彦ほか: 膵頭十二指腸切除例の検討. 日大医誌 54: 114-118, 1995
- 3) 塩田昌明, 鈴木 敏, 戸部隆吉: 再建術式と胆道再建. 外科 49: 780-785, 1987
- 4) 羽生富士夫, 中村光司, 中迫利明: 術後胆管炎と外科治療. 肝胆膵 18: 81-89, 1989
- 5) Panis Y, Fagniez PL, Brisset D et al Long term results of choledochoduodenostomy versus choledochojejunostomy for choledocholithiasis. The French Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet 177: 33-37, 1993
- 6) 今泉俊秀, 羽生富士夫: 膵頭十二指腸切除後の遠隔時再手術. 膵頭十二指腸切除術 医学図書出版: 275-282, 1989

- 7) 尾形桂郎, 菱沼正一, 小澤 巖ほか: 臍頭十二指腸切除後の消化管再建術式と成績. 手術 43: 1079-1078, 1989
- 8) 鈴木 敏, 丹黒 章, 足立 淳: 今永式の位置づけ. 臍頭十二指腸切除術 医学図書出版: 391-399, 1989
- 9) Takada T, Yasuda H, Uchiyama K: The relationship between a subcutaneously placed afferent jejunal loop in a hepaticojejunostomy and postoperative cholangitis. Int Surg 74: 167-170, 1989

E. 健康危険情報 該当なし

F. 研究発表

1. 学会発表

該当なし

2. 論文発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

診療フローチャート
およびクリニカルクエスト

急性胆道炎の診療ガイドラインの作成、普及に関する研究 - 診療フローチャートおよびクリニカルクエスチョン作成研究 -

ワーキンググループ 吉田雅博 帝京大学医学部外科 講師
真弓俊彦 名古屋大学医学部救急部、集中治療部 講師
主任研究者 高田忠敬 帝京大学医学部外科 教授

【研究要旨】

急性胆道炎は対象症例が極めて多いとともに、病変を表わすのではなく、かもしだされる病態、病状が主体であるために、最新の画像診断で捉えられない部分が少なくない。特に重症例ほどその傾向が強く、客観的評価や診療の標準化がないところに問題がある。したがって、対応する施設により診療内容が大きく異なっているのも現状である。今回、厚生労働省、日本腹部救急医学会、日本肝胆膵外科学会、日本胆道学会の支援を受け、「急性胆道炎診療ガイドライン」を作成にあたり、特に臨床家にとって使いやすいガイドラインとするための工夫として、診療フローチャートおよび問題提示方式（クリニカルクエスチョン形式）作成を行ったので報告する。

作成方法：①クリニカルクエスチョンは、実地医家の要求が予想される疑問質問を想定し、もれなく提案するよう検討会を開催した。この中で、特に大項目として分類される質問を Major Clinical Question、各論にあたる質問を Minor Clinical Questions とした。②フローチャートは実地診療に直接使えるよう単純で明快な表現で作成し、その中に Major Clinical Question を書き入れ、その解説となるページを提示した。

A. 研究目的

臨床家にとって使いやすいガイドラインとするための工夫として、診療フローチャートおよび問題提示方式（クリニカルクエスチョン形式）作成を目的とする。

B. 研究方法

①クリニカルクエスチョンは、実地医家の要求が予想される疑問質問を想定し、もれなく提案するよう検討会を開催した。この中で、特に大項目として分類される質問を Major Clinical Question、各論にあたる質問を Minor Clinical Questions とした。

②フローチャートは実地診療に直接使えるよう単純で明快な表現で作成し、その中に Major Clinical Question を書き入れ、その解説となるページを提示した。

C. 研究結果および考察

1. クリニカルクエスチョン方式

クリニカルクエスチョン方式とは、辞書、教科書的な羅列を避け、臨床の質問に対する対処法形式の構成を基本とする形式である。つまり、実際の臨床現場で臨床医が要求すると考えられる質問を掲示し、それに対する最良の診療指針と推奨度を提示することになる。

2. 胆道炎診療ガイドラインの主要検討項目（表1）

(1) 定義および病態

【Major Clinical Question】

急性胆道炎とは何か？

【Minor Clinical Questions】

a. 胆道炎の定義は？：

急性胆嚢炎、浮腫性胆嚢炎（鬱血、浮腫性）、壊疽性胆嚢炎（出血、壊死性）、化膿性胆嚢炎、胆嚢穿孔、胆汁性腹膜炎、胆嚢周囲膿瘍、慢性胆嚢炎、急性胆管炎、急性化膿性閉塞性胆管炎、肝内胆管炎、逆向性胆管炎（上向性）、無症状胆石症、有症状胆石症、非閉塞性胆嚢炎、閉塞性胆嚢炎、気腫性胆嚢炎、無石（性）胆嚢炎、胆嚢捻転症、Mirizzi Syndrome、Lemmel Syndrome、黄色肉芽腫性胆嚢炎について定義解説する。

b. 胆道炎の病態は？

発症機序、急性胆嚢炎の進行、細菌の胆管への到達経路と流出経路、急性胆管炎の組織像について解説する。

(2) 疫学

【Major Clinical Question】

なぜ急性胆道炎になるのか？治療後どうなるのか？

【Minor Clinical Questions】

a. 急性胆道炎の成因、発症頻度、危険因子は何か？

胆石の有無、AIDS 患者、回虫症、薬剤、内視鏡操作後、術後、妊娠、悪性疾患との関係、地域差はどうか？

b. 治療成績と再発は？

自然治癒率、保存療法、ドレナージ、手術法別治癒率、再発率、死亡率、発癌との関係について検討する。

(3) 症状と診断

【Major Clinical Question】

検査のポイントはどこか？

【Minor Clinical Questions】

a. どのような臨床徴候の患者で急性胆道炎を疑うべきか？

一般的な症状を説明した上で、より重症であることを示す症状や検査項目を提示する。腹膜炎や Charcot 3 徴、Reynolds 5 徴をきたす割合についても検討する。

b. まず、施行すべき検査は？（血液、画像）

診断は腹部超音波検査が第一選択とされるが、その正診率と盲点を補う検査には何が推奨されるかを提示する。最新の検査手段である EUS、DIC-CT、MRI、MRCP の有用性評価はどうなるのか？欧米で有用とされる胆道シンチは、本邦での位置付けはどのようにされるべきか？

(4) 鑑別診断、術後胆道炎

【Major Clinical Questions】

胆道炎に悪性疾患は隠れていないか？

外科手術術後に胆道炎は隠れていないか？

【Minor Clinical Questions】

a. 急性胆道炎に胆道癌が合併している頻度は？癌合併頻度とその鑑別に有用な検査を検討する。特に、無石胆嚢炎における癌合併についても検討する。

b. 急性胆嚢炎の診断時に鑑別を要する疾患は？

胆嚢捻転症などの、癌以外でも重要な鑑別疾患と診断検査法について検討

c. 術後胆管炎の頻度と注意点？（血液、画像）術後の胆道炎について頻度と注意点について強調する。

外科手術術後管理時に縫合不全や再発、単なる術後状態と軽視した症例が、実は急性胆道炎であり初期治療の遅れから重篤な結果になることが少なからずあるためである。

(5) 急性胆道炎の重症度判定と搬送基準の考え方

【Major Clinical Questions】

どのように重症度を評価するか？（併存疾患も含めて）

急性胆道炎の搬送基準は？

【Minor Clinical Questions】

現在、日本はもとより世界でも、特に急性胆道炎に対する代表的な重症度判定基準はないこと

を踏まえ、作成の根拠と検討項目を示す。

a. 重症度評価法には、これまでどのようなものがあるか？

これまで、報告されている重症度判定（胆道炎のリスクファクターの評価研究）はわずか 2 編^{13,14)}にすぎず、いずれも急性胆管炎に関するものである。内容についても、1989 年の Gigot らによる報告では、各種項目に関して多変量解析がなされているが、15 年前の臨床を基準としており、また 2001 年の Hui らによる報告は緊急 ERCP による急性胆管炎のリスクファクター解析にとどまっている。これらの evidence の中で、現在でも使用可能な内容を抽出し、改良を加え現在の日本に当てはめることは可能かどうかについて検討する必要がある。これについては、内部委員によるコンセンサスミーティングを行うとともに外部評価を受けることを重要と考え行っている。

b. 重症度評価に何をを用いればよいか？

具体的に用いる項目について検討する。（APACHE II、死亡率と相関する項目の集積、CRP、SIRS、腹膜刺激症状、WBC、BUN、精神症状、ほか）

c. どの段階で、どこに搬送する基準とするか（それぞれの根拠と現実）

① 外 来 → 入院

② 内科的初期治療 → ドレナージ

③ 一般病院 → 集中治療センター

— のどの搬送基準にするか？

(6) 初期治療とその限界

【Major Clinical Question】

基本的治療方針は何か？

【Minor Clinical Questions】

a. 抗菌薬の選択は？

内科的初期治療に推奨される一般的な抗菌薬について、投与の適応、種類、投与期間（いつから、いつまで）、投与方法、投与量、投与経路について検討し、さらに初期治療の限界と次に推奨される手技（手術？ドレナージ？）およびそれを判断するのに推奨される検査および所見を推奨する

b. 細菌検査は？

行うべき細菌検査と検査施行時期、およびその判定等に推奨される事項を検討する

c. 抗菌薬以外の薬剤や輸液は？

NSAID 投与や、鎮静剤、および輸液量など Evidence の乏しい領域に関しても、出現菌と抗菌力あるいは耐性などを考慮に入れた上で、日本の現状を考慮し可能な限り推奨を試みる。

(7) 胆道ドレナージ

【Major Clinical Question】

胆道ドレナージ法の選択はどうか？

【Minor Clinical Questions】

- a. どのような例に緊急胆道ドレナージは必要か？
- b. 緊急ドレナージ法として何を選択すべきか？
- c. 保存的治療に反応しない胆嚢炎に対して経皮的胆道ドレナージ(PTGBD)ないし胆嚢穿刺吸引法(PTGBA)は有効か？
- d. 手術による緊急胆道ドレナージが必要な場合とその方法は？

胆道ドレナージとして現在日本で用いられている、経皮的、内視鏡的、手術的ドレナージについて総合的に評価し検討する。これまでの報告では、三者を具体的に比較した報告が少ないことや、適応症例が異なることが問題となる。このため、それぞれのドレナージ法の特徴および短所を明快にし、それぞれの主張の整合性をとることが重要となる。さらに手技的な点で注意すべき点について検討する。施行医師のレベルはどうか？なども推奨の検討項目に含める。

(8) 急性胆嚢炎に対する外科治療-

【Major Clinical Question】

手術法の選択は？

【Minor Clinical Questions】

- a. 手術時期は？
- b. 開腹手術か、Lap Cか？
- c. 無石胆嚢炎に対する対処は？

開腹手術、腹腔鏡手術含めて外科治療のすべてについて評価する。それぞれの手術法の特徴と短所を明快にし、特に緊急手術の考え方と術式については、Evidence と実臨床の狭間にも注目する。つまり、諸家の報告どおり、もし3日以内の緊急 Lap C が推奨された場合、日本の現実ではどのような混乱が予想されるか？一般病院で本当に可能か？現実の日本の臨床で何が推奨されるかを、総合的に検討する。

(9) 特殊な胆管炎、小児・高齢者胆管炎

【Major Clinical Question】

特殊な胆管炎で注意すべき点は？

【Minor Clinical Questions】

- a. 特殊な胆管炎と診療方法
肝内胆管炎 (Oriental cholangitis を含む)、区域性胆管炎 (Segmental cholangitis)、原発性硬化性胆管炎についてその診療方法の特徴を検討
- b. 小児胆道炎の特徴と注意点
- c. 高齢者胆道炎の特徴と注意点
一般の急性胆道炎に比し、小児、高齢者において診断上注意すべき点、合併疾患、さらに一般成人と異なる治療法が推奨される場合の適応と方

法について検討する。

3. フローチャート (図1,2)

フローチャートは実地診療に直接使えるよう単純で明快な表現で作成し、その中にMajor Clinical Questionを書き入れ、その解説となるページを提示した。利用者は、まずフローチャートを開き、知りたい質問点が含まれる領域の Major Clinical Question を探し、その指定するページに移動し、具体的な Minor Clinical Question を見つけることとなる。

作成にあたっては、胆嚢炎と胆管炎を別のフローチャートにするとともに、無石胆嚢炎を区別するように工夫した。

D. おわりに

急性胆道炎診療ガイドラインのフローチャートと、クリニカルクエスチョン作成の意義と方法について述べた。作成および普及により、より良い診療が普及するものと期待されるが、その一方で推奨内容によっては胆石症の診療体系に混乱をもたらす可能性も少なくない。また、医療訴訟に用いられる可能性も少なくないため、ガイドラインの持つ大きな影響力を認識し、十分なコンセンサスを得るように討論に討論を重ねるべきである。

E. 健康危険情報 該当なし

F. 研究発表

1. 学会発表
該当なし

2. 論文発表

- 1) 高田忠敬、吉田雅博. 肝胆膵の救急画像—救急のガイドラインを踏まえて. 消化器画像 6 (2)、2004、163-165

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

表1. 急性胆道炎診療ガイドラインClinical Question

1) 定義および病態

【Major Clinical Question】急性胆道炎とは何か？

【Minor Clinical Questions】a. 胆道炎の定義は？、b. 胆道炎の病態は？

2) 疫学

【Major CQ】なぜ急性胆道炎になるのか？治療後どうなるのか？

【Minor CQ】a. 急性胆道炎の成因、発症頻度、危険因子は何か？、b. 治療成績と再発は？

3) 症状と診断

【Major CQ】検査のポイントはどこか？

【Minor CQ】a. どのような臨床徴候の患者で急性胆道炎を疑うべきか？、
b. まず、施行すべき検査は？（血液、画像）

4) 鑑別診断、術後胆道炎

【Major CQ】

胆道炎に悪性疾患は隠れていないか？、外科手術術後に胆道炎は隠れていないか？

【Minor CQ】

a. 急性胆道炎に癌が合併している頻度は？、b. 診断時に鑑別を要する疾患は？
c. 術後胆管炎の頻度と注意点？（血液、画像）

5) 急性胆道炎の重症度判定と搬送基準の考え方

【Major CQ】どのように重症度を評価するか？、急性胆道炎の搬送基準は？

【Minor CQ】

a. 重症度評価法には、これまでどのようなものがあるか？、b. 何をいれればよいか？
c. どの段階で、どこに搬送するか（それぞれの根拠と現実）
①外来→入院、②内科的初期治療→ドレナージ、③一般病院→集中治療センター

6) 初期治療とその限界

【Major CQ】基本的治療方針は何か？

【Minor CQ】a. 抗菌薬の選択は？、b. 細菌検査は？、c. 抗菌薬以外の薬剤や輸液は？

7) 胆道ドレナージ

【Major CQ】胆道ドレナージ法の選択はどうするか？

【Minor CQ】a. どのような例に緊急胆道ドレナージは必要か？

b. ドレナージ法として何を選択すべきか？

c. 保存的治療に反応しない胆嚢炎に対して経皮的胆道ドレナージ(PTGBD)ないし胆嚢穿刺吸引法(PTGBA)は有効か？

d. 手術による緊急胆道ドレナージが必要な場合とその方法は？

8) 急性胆嚢炎に対する外科治療

【Major CQ】手術法の選択は？

【Minor CQ】

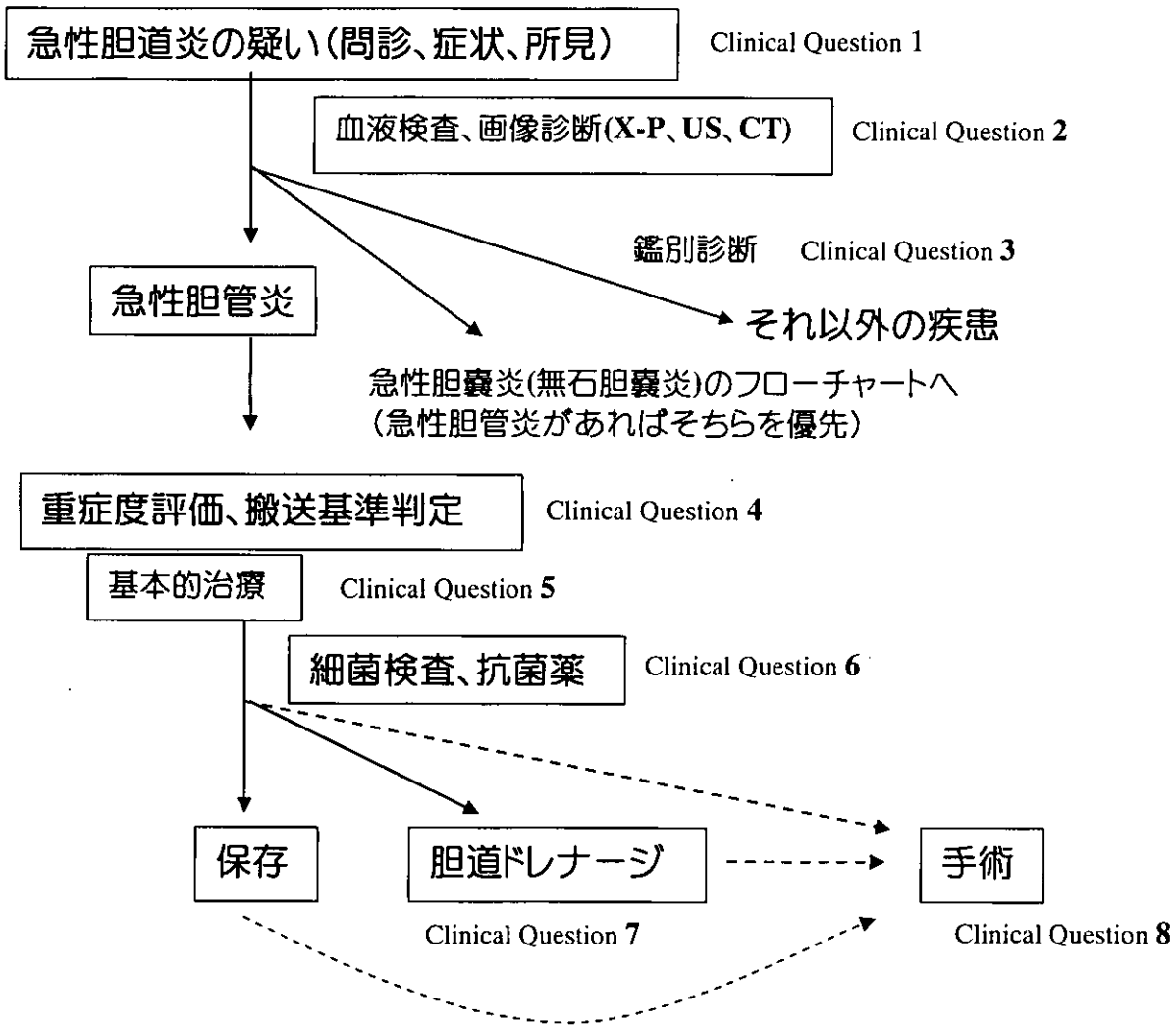
a. 手術時期は？、b. 開腹手術か、Lap Cか？、c. 無石胆嚢炎に対する対処は？

9) 特殊な胆管炎、小児・高齢者胆管炎

【Major CQ】特殊な胆管炎で注意すべき点は？

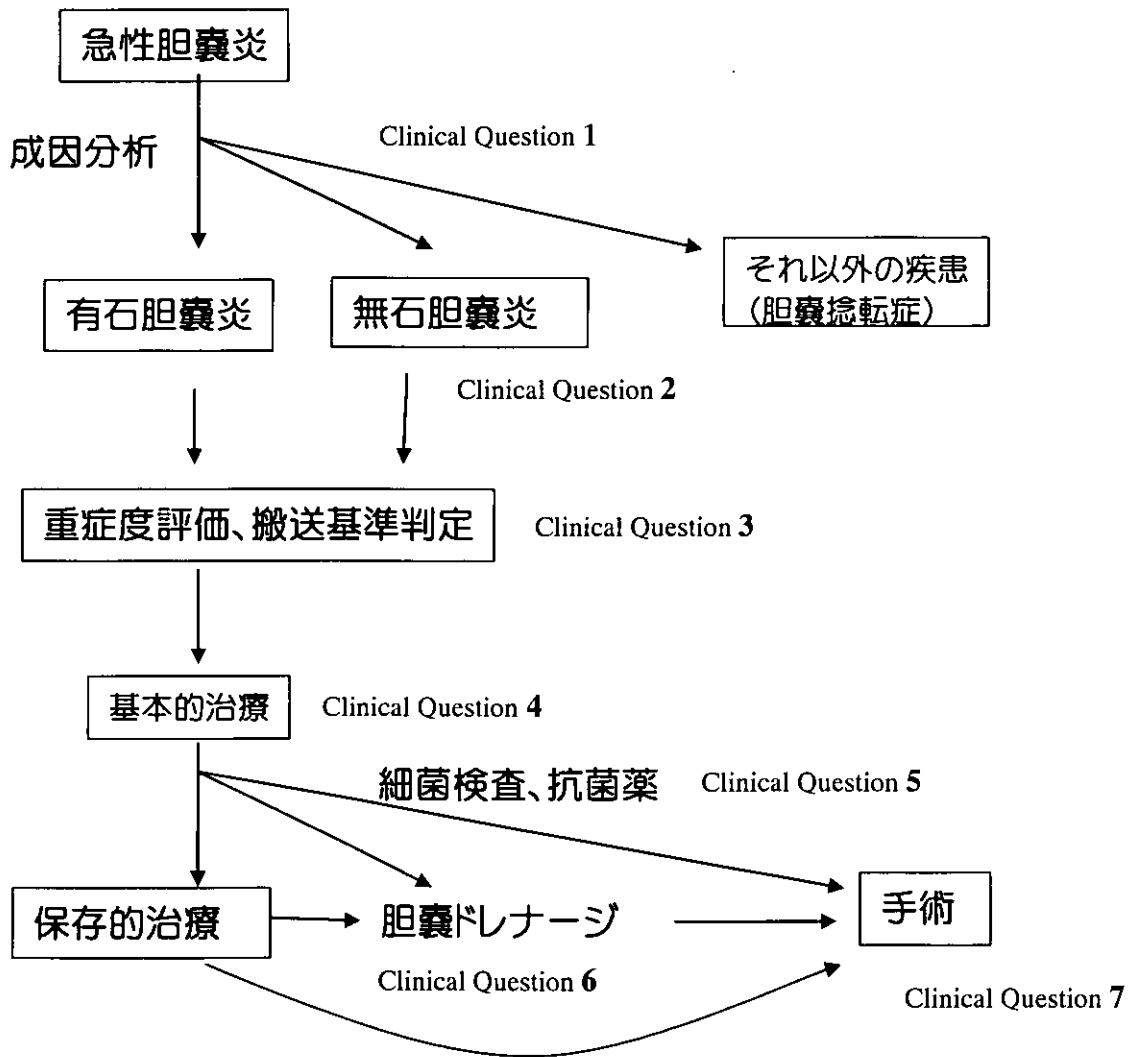
【Minor CQ】a. 特殊な胆管炎と診療方法 b. 小児・高齢者胆道炎の特徴と注意点

図1. 急性胆道炎の診療フローチャート



- Main Clinical Questions**
1. どのような臨床徴候の患者で急性胆道炎を疑うべきか？ (p. *)
 2. まず、施行すべき検査は？ (p. *)
(血液、画像)
 3. 鑑別すべき疾患は？悪性疾患は？ (p. *)
 4. どのように重症度を評価するか？ (p. *)
(併存疾患も含めて)
 5. 基本的治療方針は？ (p. *)
 6. 抗菌薬の選択は？ (p. *)
(適応、いつから、何を、いつまで
投与方法、投与量、投与経路?)
 7. 胆道ドレナージ法の選択は？ (p. *)
(悪性疾患の有無による選択?)
 8. 手術法の選択は？ (p. *)
(時期は？、開腹、Laparo?)

図2. 急性胆嚢炎の診療フローチャート（胆道炎のフローチャートから続き）



- Main Clinical Questions
1. 鑑別すべき疾患は？悪性疾患は？(p. #)
 2. 無石胆嚢炎で特に留意すべき点は？(p. #)
(重症の併存疾患、悪性疾患)
 3. どのように重症度を評価するか？(p. #)
(悪性疾患も含めて)
 4. 基本的治療方針は？(p. #)
 5. 抗菌薬の選択は？(p. #)
(適応、いつから、何を、いつまで、投与方法、
投与量、投与経路?)
 6. 胆道ドレナージ法の選択は？(p. #)
(悪性疾患の有無による選択?)
 7. 手術法の選択は？(p. #)
(時期は？、開腹、Laparo?)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Shibata M, Hirota M, Inoue K, Ogawa M.	Increase in plasma IL-18 in patients with hepatic failure reflects the decreased hepatic metabolism.	Ogawa M, Yamamoto T, <u>Hirota</u> M.	The biological r esponse to plann ed and unplanned injuries: cellu lar, molecular a nd geneticspect s.	Elsevier	Amster dam	2003	75-77
高田忠敬、 平田公一、 真弓俊彦、 他		急性膵炎の 診療ガイド ライン作成 委員会	エビデンスに基 づいた急性膵炎 の診療ガイドラ イン	金原出版	東京	2003	
高田忠敬	(分担執筆)	伊藤正男、井 村裕夫、高久 史磨	医学書院 医学大 辞典	医学書院	東京	2003	1299, 1313
豊田真之、 高田忠敬	(分担執筆)	戸田剛太郎 沖田 極 松野正紀	肝・胆・膵疾患の 最新医療	最先端医療研 究所	東京	2003	244-247
名郷直樹		黒川 清 吉村吾志夫 南学正臣	臨床医のためのEB M入門、臨床に直結 する腎疾患治療の エビデンス	文光堂	東京	2003	1-11
西尾秀樹 榑野正人 二村雄次	胆管炎、胆嚢炎	跡見 裕 炭山嘉伸 門田守人	消化器外科学レビ ュー	総合医学社	東京	2003	232-236
榑野正人	胆道癌の治療： 外科治療	戸田剛太郎 沖田 極 松野正紀	肝胆膵疾患の最新 医療	先端医療技術 研究所	東京	2003	259-264

山下裕一	腹腔鏡下胆嚢摘出術ハンドブック	山下裕一	腹腔鏡下胆嚢摘出術ハンドブック	メディカルサイエンスインターナショナル	東京	1992	1-110
名郷直樹		黒川 清 吉村吾志夫 南学正臣	臨床医のためのEBM入門、臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス	文光堂	東京	2003	1-11
名郷直樹		藤村昭夫 今井 正	EBMの実際、研修医に役立つ臨床薬理の実際	永井書店	大阪	2003	
名郷直樹		藤村昭夫 大橋京一	EBMとその実践、疾患からみた臨床薬理学	じほう	東京	2003	82-90
名郷直樹		日野原重明 井村裕夫 福井次矢	EBMからEBNへ、看護のための最新医学講座第36巻EBNと臨床研究	中山書店		2003	10-17
須藤幸一 木村 理	胆嚢癌	跡見 裕 炭山嘉伸 門田守人	消化器外科学レビュー2002	総合医学社	東京	2002	210-214
露口利夫 税所宏光	胆道運動異常症	戸田剛太郎 沖田 極 松野正紀	肝・胆・膵疾患の最新医療	先端医療研究所	東京	2003	217- 219
税所宏光 露口利夫	胆道運動異常症 (胆道ジスキネジー)	杉本恒明 小俣政男 水野美邦	内科学[第八版]	朝倉書店	東京	2003	1182- 1184
海野倫明、 片寄友、工藤俊雄、松野正紀	(分担執筆)	戸田剛太郎 沖田 極 松野正紀	肝・胆・膵疾患の最新医療	最先端医療研究所	東京	2003	254- 257
広田昌彦	経皮経肝胆道ドレナージについて教えて下さい	小川道雄	癌についての505の質問に答える	へるす出版	東京	2003	286-287

広田昌彦.	内視鏡的逆行性胆管造影、内視鏡的逆行性胆管ドレナージについて教えてください	小川道雄	癌についての505の質問に答える	へるす出版	東京	2003	288-289
広田昌彦.	内瘻化とはどんなことですか？	小川道雄	癌についての505の質問に答える	へるす出版	東京	2003	289-290
広田昌彦.	胆嚢癌と胆石は関係があるのでしょうか？	小川道雄	癌についての505の質問に答える	へるす出版	東京	2003	292-293
広田昌彦.	閉塞性黄疸について教えてください	小川道雄	癌についての505の質問に答える	へるす出版	東京	2003	315-316
広田昌彦.	ERCPはどんな検査で、どんなことがわかりますか？	小川道雄	癌についての505の質問に答える	へるす出版	東京	2003	319-320
広田昌彦.	MRCPCはどんな検査で、どんなことがわかりますか？	小川道雄	癌についての505の質問に答える	へるす出版	東京	2003	320-321
広田昌彦.	EUSはどんな検査で、どんなことがわかりますか	小川道雄	癌についての505の質問に答える	へるす出版	東京	2003	321-322
滝川 一	胆嚢、胆道系の構造と機能	大内射義、伊賀立二	疾患と治療薬。改訂第5版	南江堂	東京	2003	P210-212
滝川 一	胆汁うっ滞	戸田剛太郎、税所宏光、寺野 彰、幕内雅敏	Annual Review消化器2003	中外医学社	東京	2003	P305-309
滝川 一	γ-グルタミールトランスペプチダーゼ(γ-GTP)	和田 攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内射義	臨床検査ガイド2003-2004	文光堂	東京	2003	p155-156
滝川 一	黄疸	亀山政邦、高久史磨	今日の診断指針。第5版	医学書院	東京	2003	p69-70
滝川 一	薬物性肝障害の診断	加嶋 敬	消化器診療二頁の秘訣	金原出版	東京	2003	p130-131

滝川 一	(分担執筆)	伊藤正男、井村裕夫、高久史磨	医学書院 医学大辞典	医学書院	東京	2003	
滝川 一	肝の薬物代謝	黒川 清、松澤祐次	内科学 第2版	文光堂	東京	2003	p872-874

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M	A duodenum-preserving and bile duct-preserving total pancreatic head resection with associated pancreatic duct-to-duct anastomosis	J Gastrointestinal Surg	8	220-224	2004
Tojima Y, Nagino M, Ebata T, et al	Immunohistochemically demonstrated lymph node metastasis and prognosis in patients with otherwise node-negative hilar cholangiocarcinoma	Ann Surg	237	201-207	2003
Ozden I, Kamiya J, Nagino M, et al.	Cystic duct carcinoma: a proposal for a new working definition	Langenbecks Arch Surg	387	337-342	2003
Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, et al.	Factors influencing postoperative hospital mortality and long-term survival after radical resection for stage IV gallbladder carcinoma	World J Surg	27	272-277	2003
Nagino M, Yamada T, Kamiya J, et al.	Left hepatic trisegmentectomy with right hepatic vein resection after right hepatic vein embolization	Surgery	133	580-582	2003
Kurumiya Y, Nagino M, Nozawa K, et al.	Biliary bile acid concentration is a simple and reliable indicator for liver function after hepatobiliary resection for biliary cancer	Surgery	133	512-520	2003
Kyokane T, Nagino M, Kamiya J, et al.	Simultaneous segmental obstruction of bile duct and portal vein markedly changes a population of biliary and hepatic cells in human liver	Langenbecks Arch Surg	388	270-275	2003
Sano T, Kamiya J, Nagino M, et al.	Hepatectomy for proximal bile duct carcinoma in a patients with situs inversus: A case report	Hepatogastroenterology	50	1266-1268	2003