

200400826A

厚生労働科学研究費補助金

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 跡見 裕

平成17(2005)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研究報告書	
画像診断ワーキンググループ	7
	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	10
	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
疫学調査ワーキンググループ	14
	古川正人、田中直見、馬場園 明、安藤久實、跡見 裕
発癌研究ワーキンググループ	20
	中沼安二、二村雄次、味岡洋一、跡見 裕
III 分担研究報告書	
自然経過より見た肝内結石症と肝内胆管癌の関連 ー発癌に寄与する臨床疫学的因子の検討ー	29
	古川 正人
肝内結石症の予後に影響を与える要因ー比例ハザードモデルによる検証ー	33
	馬場園 明
肝内結石症に対する新しい画像診断法 多検出器CT (MD-CT) を用いた新たな診断法の検討 (第2報)	43
	永井 秀雄
胆道閉鎖症術後に発生するbile lakeとCD56陽性胆管について	48
	安藤 久實
肝内結石症99例の長期予後の検討	50
	千々岩 一男
胆汁酸と肝内結石症における胆管癌併発に関する基礎的検討	57
	田妻 進
ムチン分解による結石生成の抑制	60
	佐々木 睦男
肝内結石症における慢性炎症と粘液産生ー分子病理学的検討ー	63
	中沼 安二
フィブラートの肝臓における作用と肝内結石症への治療応用	68
	田中 直見
胆嚢結石の種類と胆石内菌種の関連性に関する臨床的研究	80
	山上 裕機
肝内結石症におけるMRCP撮像の工夫 ーデヒドロコール酸投与による描出能向上についてー	86
	露口 利夫
肝内結石症を背景とした胆管癌の検討	90
	跡見 裕
肝内胆管癌の発生に関わる遺伝子変異の検討 ー肝内結石合併、非合併例の比較ー	92
	味岡 洋一
当科における肝内結石症193例の病型・術式の時代変遷と治療成績	94
	海野 倫明
胆管癌に対するoncolytic gene therapyとdouble suicide gene therapyの同時応用	99
	本田 和男
網羅的遺伝子解析に基づく胆管癌分子標的治療法の開発	106
	二村 雄次
IV 研究成果の刊行物一覧表	109

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	九州大学健康科学センター	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) 本研究の目的

- (1) 結石症に対する低侵襲的で、費用効率の良い画像診断法を検討し、効率的な画像診断体系を確立する。
- (2) 肝内結石症の成因を、生活習慣や感染症との関連から検討するため症例対照研究を行う。
- (3) 肝内結石症の予後を調査し、重症化因子を検討する。
- (4) 肝内結石症および肝内胆管癌の発生機序を解明する。
- (5) 以上の結果をもとに、肝内結石症の診断基準を作成し、治療方針を見直す。

2) ワーキンググループ

この目的を効率よく達成するため、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発足させた。

画像診断体系に関する検討：画像診断ワーキンググループと病型分類ワーキンググループを中心に検討を行い、肝内結石症の画像診断指針を作成した。画像診断の進め方、診断基準を具体的に示し、特に新しい検査法であるMRCPについて概説を加えた。

疫学研究：以前よりの上五島列島を中心とした検討から成因との関連が示された因子を中心に、全国的に症例対照研究を行いその結果を解析した。肝内結石症の発生と環境の衛生状態、食生活の関連は明らかでなかった。HTLV-1、HCV、回虫感染が成因として関与している可能性が示唆された。コホート研究をさらに推進し、肝内結石症の重篤化因子を明らかにし、とくに肝内胆管癌の発生についての要因を検討した。肝内結石症における肝内胆管癌の累積発生率は10年4.8%、20年8.3%であった。第4期調査（1999年）の2次調査での473例を対象とし、比例ハザードモデルによるより検討し、肝内結石症の予後に与える予後影響を与える要因を抽出した。この結果、死亡に影響を与える要因は持続する黄疸であり、胆管癌の発生に影響を与えた要因は胆道狭窄であり、オッズ比は3.65であった。重症度による分類では、重症度4の死亡によるオッズ比は4.54、胆管癌の発生に対するオッズ比は7.51であった。

成因や病態に関する研究：成因ワーキンググループ、発癌ワーキンググループと個別研究により検討を加えた。胆道閉鎖症術後に肝移植となった症例の検討ではbile lakeと肝内結石の関連が示され、CD56を用いた免疫組織科学的検討から、bile lakeは正常と考えられる胆管から発生することが示唆された。マウス不死化胆管上皮細胞を用いた検討では、グリコケノデオキシコール酸の胆汁中濃度上昇が肝内結石症における胆管上皮障害、発癌に関与する可能性が示唆された。ゲル形成能をもつMUC2、MUC5Aムチン発現の検討結果からは、慢性炎症によるCDX2発現の誘導がMUC2ムチン発現をきたし、肝内結石の成因に重要である可能性が示された。肝内結石症胆汁中におけるムチン型酸性蛋白は結石生成に極めて重要な要素であるが、各種薬剤の検討から、S-S結合開裂剤、多糖類分解酵素、蛋白分解酵素の順で胆汁中の沈殿形成は抑制された。また、アセチルシスチン、蛋白分解酵素ともビリルビンカルシウム石に対しては溶解効果が認められ、特に蛋白分解酵素で

その作用が著明であった。ベザフィブラートはABAB4の毛細胆管膜への再配分を促すことにより、ヒトの肝細胞における胆汁中へのPCの分泌を促進することが示された。さらにこの作用は核内受容体であるPPAR α を介した作用であることが判明した

発癌研究：発癌ワーキンググループと個別研究で検討を行った。肝内結石症に合併した胆管上皮内異型病変の検討結果から、班で作成した診断基準は過形成・再生上皮とBiIN-1との区別、BiIN-2とBiIN-3との区別に有用であり、今後の胆管上皮異型病変の病態解析における形態的指標となると考えられた。肝内結石症を用いた胆管上皮異型病変の粘液形質や細胞回転、細胞修復等のパラメーターの検討からは、HMGA1は胆管上皮の過形成～軽度異型上皮と比べ、高度異型～肝内胆管癌では有意に発現が見られた。悪性形質の獲得時期とHMGA1発現が同時期に見られることからHMGA1免疫染色は胆管上皮異型診断の一助となりmalignant transformationの指標として重要な役割を果たしていると思われた。一方replication error pathwayの検討からは、肝内胆管癌の発生ではreplication errorの関与は低いと推測された。また胆管癌に対するoncolytic gene therapyとdoble suicide gene therapyの同時応用の検討およびNek2を標的に作成したsiRNAによる検討を行い、その臨床応用の可能性が示唆された。

治療：非侵襲的治療法の可能性や、新規の薬物療法の可能性が示された。各種薬剤の検討から、S-S結合開裂剤、多糖類分解酵素、蛋白分解酵素の順で胆汁中の沈殿形成は抑制された。また、アセチルシスチン、蛋白分解酵素ともビリルビンカルシウム石に対しては溶解効果が認められ、特に蛋白分解酵素でその作用が著明であった。特に、ベザフィブラートはPPAR α を介しABAB4の毛細胆管膜への再配分を促すことにより、ヒトの肝細胞における胆汁中へのPCの分泌を促進することが示された。ベザフィブラートは毛細胆管膜のABCB4の発現とその機能を賦活化することで胆汁中への磷脂質の分泌を促し肝内結石症を含む種々のタイプの胆汁鬱滞性肝胆道疾患の治療法となることが示唆された。

A. 研究目的

肝内結石症の診療にあたり、現時点での問題点を解明し、さらに普遍的な診療体系を目指し、以下の目的を設定した。

- (1) 結石症に対する低侵襲的で、費用効率の良い画像診断法を検討し、効率的な画像診断体系を確立する。
- (2) 肝内結石症の成因を、生活習慣や感染症との関連から検討するため症例対照研究を行う。
- (3) 肝内結石症の予後を調査し、重症化因子を検討する。
- (4) 肝内結石症および肝内胆管癌の発生機序を解明する。
- (5) 以上の結果をもとに、肝内結石症の診断基準を作成し、治療方針を見直す。

B. 研究方法

上記目的を効率的に達成するために、ワーキンググループを立ち上げ引き続き検討をおこなった。さらに班員および研究協力者による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、田妻進、跡見裕

病型分類ワーキンググループと協力し、肝内結石症の画像診断体系を検討する。班員施設を中心に新しい診断法であるMRCPによる肝内結石症診断の意義を検討する。この結果に基づき、肝内結石症画像診断指針を作成する。

(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

谷村班、二村班で作成された病型分類の問題点を検討し、これらの病型分類の改定案を作成する。

画像診断ワーキンググループと共同し、病型分類の中に画像診断を位置づける。

(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

肝内結石の成因をビリルビン代謝、胆汁酸代謝、粘液形質等から検討する。さらに成因から見た肝内結石症の薬物療法についても研究する。

(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

肝内結石症の発生要因を明らかにするため、従来の班研究でえられた、長崎県上五島列島の結果を踏まえ、全国規模で症例対照研究を実施する。特に生活習慣、感染症の関与に着目した検討を加え、それを解析する。コホート研究をさらに推進し、肝内結石症の重篤化因子を明らかにし、とくに肝内胆管癌の発生についての要因を検討する。第4期調査(1999年)の2次調査での473例を対象とし、肝内結石症の予後に与える予後影響を与える要因を抽出する。

(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

肝内結石症に頻発する肝内胆管上皮内病変の異型度診断基準を作成し、より普遍的な診断の可能性を検討する。個別研究と共同し、肝内結石症における肝内胆管癌の発生機序の解明にあたる。

(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

各ワーキンググループの検討結果を中心に、その成果を十分に検討し、肝内結石症の新しい治療指針を作成する。

C. 研究結果

(1) 画像診断体系に関する検討

画像診断ワーキンググループと病型分類ワーキンググループを中心に、肝内結石症の画像診断診療指針を作成した。本検討では、腹部超音波検査、腹部CT検査、直接造影法だけでなく、MRCPを診断法

に加えた。平成14年度は、班員施設から収集した画像検査を検討した。その結果MRCPに関しては撮像法に施設間格差が大きいことが判明し、これが画像所見記載基準作成の隘路となっていた。平成15年度は、班員所属施設におけるMRI機種、MRCP撮像法のアンケート調査をおこなった。この結果に基づき平成16年度に、推奨される撮像法、肝内結石診断法にかんし一定のコンセンサスに至った。このMRCP所見を含め、肝内結石症の画像診断を結石が存在する存在診断と、肝内胆管全枝における結石の部位診断における、各診断法の確診所見、疑診所見を示した。その結果各々の問題点や診断基準について概説した。CT検査やMRCPは撮像方法、陰影欠損の判断法等について具体的に示し、よりわかりやすい診断基準とした。

(2) 疫学研究

肝内結石症の発生要因を明らかにするため、従来の班研究でえられた、長崎県上五島列島の結果を踏まえ、全国規模で症例対照研究を実施した。調査は面接による聞き取り調査と血清学的検査であり、症例数は60例であった。生活環境では症例群と対照群に有意差がなく、米飯、パン食、魚、肉類については両群間に差を認めなかった。嗜好品では症例群でアルコール摂取者の割合が対照群より高い傾向が認められた。同様に喫煙者も高い傾向が認められたが、有意差はなかった。以前よりの上五島列島を中心とした検討から成因との関連が示されたHTLV-1、HCV、回虫感染は成因として関与している可能性が示唆された。ただし、回虫の特異的IgE抗体価には差を認めなかった。また抗H-Pylori IGR抗体の陽性率にも差を認めなかった。コホート研究をさらに推進し、肝内結石症の重篤化因子を明らかにし、とくに肝内胆管癌の発生についての要因を検討した。肝内結石症における肝内胆管癌の累積発生率は10年4.8%、20年8.3%であった。第4期調査(1999年)の2次調査での473例を対象とし、比例ハザードモデルによるより検討し、肝内結石症の予後に与える予後影響を与える要因を抽出した。この結果、死亡に影響を与える要因は持続する黄疸であり、胆管癌の発生に影響を与えた要因は胆道狭窄であり、オッ

ズ比は3.65であった。重症度による分類では、重症度4の死亡によるオッズ比は4.54、胆管癌の発生に対するオッズ比は7.51であった。

(3) 成因や病態に関する研究

成因ワーキンググループ、発癌ワーキンググループと個別研究により検討を加えた。胆道閉鎖症術後に肝移植となった症例のうち、約半数に肝内結石の発生が見られた。さらに、この殆どがbile lake内に結石が存在した。CD56を用いた免疫組織科学的検討から、bile lakeは正常と考えられる胆管から発生することが示唆された。胆汁酸と胆管癌との因果関係を検討するため、マウス不死化胆管上皮細胞を用いて検討を行った。グリコケノデオキシコール酸の胆汁中濃度上昇が肝内結石症における胆管上皮障害、発癌に関与する可能性が示唆された。肝内結石症胆汁中におけるムチン型酸性蛋白は結石生成に極めて重要な要素と考えられている。各種薬剤の検討から、S-S結合開裂剤、多糖類分解酵素、蛋白分解酵素の順で胆汁中の沈殿形成は抑制された。また、アセチルシスチン、蛋白分解酵素ともビリルビンカルシウム石に対する溶解効果が認められ、特に蛋白分解酵素でその作用が著明であった。コレステロール結石でも軽度の溶解効果を認めた。ゲル形成能をもつMUC2、MUC5Aムチン発現の検討結果からは、慢性炎症によるCDX2発現の誘導がMUC2ムチン発現をきたし、肝内結石の成因に重要である可能性が示された。前年度に引き続きフィブラートの肝臓における作用と肝内結石症への治療応用を検討した。ベザフィブラートはABAB4の毛細胆管膜への再配分を促すことにより、ヒトの肝細胞における胆汁中へのPCの分泌を促進することが示された。さらにこの作用は核内受容体であるPPARαを介した作用であることが判明した。ベザフィブラートは毛細胆管膜のABCB4の発現とその機能を賦活化することで胆汁中への磷脂質分泌を促し、肝内結石症を含む種々のタイプの胆汁鬱滞性肝胆道疾患の治療法となることが示唆された。

(4) 発癌研究

発癌ワーキンググループと個別研究で検討を行った。肝内結石症に合併した胆管上皮内異型病変30病

変を、10名の専門病理医が診断し、さらに研究班による診断基準に従って再度検討を行った。第2回目の検討では診断率が向上し、特に、過形成・再生上皮とBillIN-1との区別、BillIN-2とBillIN-3との区別におけるinterobserver agreementが向上した。従って、今回作成した胆管上皮内異型病変の診断基準が、今後の胆管上皮異型病変の病態解析における形態的指標となると考えられた。肝内結石症を用いた胆管上皮異型病変の粘液形質や細胞回転、細胞修復等のパラメーター：MUC2、MUC5AC、MUC6、TFF1、MB-1、CA19-9、p53、HMGA1、2の検討を行った。HMGA1は胆管上皮の過形成～軽度異型上皮と比べ、高度異型～肝内胆管癌では有意に発現が見られた。悪性形質の書くとき時期とHMGA1発現が同時期に見られることからHMGA1免疫染色は胆管上皮異型診断の一助となりmalignant transformationの指標として重要な役割を果たしていると思われた。一方replication error pathwayの検討からは、肝内胆管癌の発生においてはreplication errorの関与は低いと推測された。また胆管癌に対するoncolytic gene therapyとdouble suicide gene therapyの同時応用の検討およびNek2を標的に作成したsiRNAによる検討を行い、その臨床応用の可能性が示唆された。

(5) 治療

肝内結石では再発例が多く、予後規定因子では肝内胆管癌の発生が重要であることが確認された。また非侵襲的治療法の可能性や、新規薬物療法の可能性が示された。特に、ベザフィブラートはABAB4の毛細胆管膜への再配分を促すことにより、ヒトの肝細胞における胆汁中へのPCの分泌を促進することが示された。さらにこの作用は核内受容体であるPPARαを介した作用であることが判明した。ベザフィブラートは毛細胆管膜のABCB4の発現とその機能を賦活化することで胆汁中への磷脂質の分泌を促し肝内結石症を含む種々のタイプの胆汁鬱滞性肝胆道疾患の治療法となることが示唆された。

(6) 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と病型分類ワーキンググループを中心に、肝内結石症の画像診断診療指

針を作成した。肝内結石症の画像診断を結石が存在する存在診断と、肝内胆管全枝における結石の部位診断における、各診断法の確診所見、疑診所見を示した。従来から用いられる、腹部超音波検査、腹部CT検査、直接造影法だけでなく、MRCPを診断法に加え、各々の問題点や診断基準について概説した。CT検査やMRCPは撮像方法、陰影欠損の判断法等について具体的に示し、よりわかりやすい診断基準とした。また診断基準作成にあたって、胆管狭窄、拡張の定義を明確化するため、健常人コントロールの胆管径を測定した。この結果肝内胆管拡張、狭窄所見が従来の相対的な記述から、数値により客観的に記載することが可能となった。

D. 考察

従来から肝内結石症の診断と治療に際して重要なことは、結石の存在診断であり、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・狭窄を性格に把握することの重要性が指摘されている。今回の班の研究の重点項目として、画像診断による肝内結石の診断を取り上げた。肝内結石症の画像診断を結石が存在する存在診断と、肝内胆管全枝における結石の部位診断における、各診断法の確診所見、疑診所見を示した。従来からの、腹部超音波検査、腹部CT検査、直接造影法だけでなく、MRCPを診断法に加え、各々の問題点や診断基準について概説した。CT検査やMRCPは撮像方法、陰影欠損の判断法等について具体的に示し、よりわかりやすい診断基準とした。この新しい診断基準を用いることにより、より正確にまた効率よく肝内結石の診断が可能となることが期待される。病型分類の再検討の結果から、従来からみられた肝内胆管の定義の問題が解決された。さらに、胆管狭窄・拡張がより客観的に示され、今後の肝内結石診療に有用なものとなると思われる。疫学調査では、肝内結石症の発生要因を明らかにするため、従来の班研究で得られた、長崎県上五島列島の結果を踏まえ、全国規模で症例対照研究を実施した。調査は面接による聞き取り調査と血清学的検査であり、症例数は60例であった。生活

環境では症例群と対照群に有意差がなく、米飯、パン食、魚、肉類については両群間に差を認めなかった。嗜好品では症例群でアルコール摂取者の割合が対照群より高い傾向が認められた。同様に喫煙者も高い傾向が認められたが、有意差はなかった。以前よりの上五島列島を中心とした検討から成因との関連が示されたHTLV-1、HCV、回虫感染は成因として関与している可能性が示唆された。ただし、回虫の特異的IgE抗体価には差を認めなかった。また抗H-Pylori IGR抗体の陽性率にも差を認めなかった。以上のことから、肝内結石形成における生活習慣と感染症の関連についてある程度明らかとなったが、さらに症例を追加して検討を要する課題であると考えられた。コホート研究では、肝内結石症の重篤化因子を明らかにし、とくに肝内胆管癌の発生についての要因を検討した。肝内結石症における肝内胆管癌の累積発生率は10年4.8%、20年8.3%で高率であることが示された。第4期調査(1999年)の2次調査での473例を対象とし、比例ハザードモデルによるより検討し、肝内結石症の予後に与える予後影響を与える要因を抽出した。この結果、死亡に影響を与える要因は持続する黄疸であり、胆管癌の発生に影響を与えた要因は胆道狭窄であり、オッズ比は3.65であった。重症度による分類では、重症度4の死亡によるオッズ比は4.54、胆管癌の発生に対するオッズ比は7.51と、重症度が高い症例では胆管癌の発生が多いことが示された。成因では、胆道閉鎖症術後に肝移植となった症例のうち、約半数に肝内結石の発生が見られた。さらに、この殆どがbile lake内に結石が存在した。CD56を用いた免疫組織科学的検討から、bile lakeは正常と考えられる胆管から発生することが示唆された。胆汁酸と胆管癌との因果関係を検討するため、マウス不死化胆管上皮細胞を用いて検討を行った。グリコケノデオキシコール酸の胆汁中濃度上昇が肝内結石症における胆管上皮障害、発癌に関与する可能性が示唆された。ゲル形成能をもつMUC2、MUC5Aムチン発現の検討結果からは、慢性炎症によるCDX2発現の誘導がMUC2ムチン発現をきたし、肝内結石の成因に重要である可能性が示された。

従来殆ど顧みられなかった肝内結石症の薬物治療に2、3の知見がえられた。すなわち、肝内結石症胆汁中におけるムチン型酸性蛋白は結石生成に極めて重要な要素と考えられている各種薬剤の検討から、SS結合開裂剤、多糖類分解酵素、蛋白分解酵素の順で胆汁中の沈殿形成は抑制された。また、アセチルシステイン、蛋白分解酵素ともビリルビンカルシウム石に対しては溶解効果が認められ、特に蛋白分解酵素でその作用が著明であった。コレステロール結石でも軽度の溶解効果を認めた。またベザフィブラートは核内受容体であるPPAR α を介しABAB4の毛細胆管膜への再配分を促すことにより、ヒトの肝細胞における胆汁中へのPCの分泌を促進することが示された。この作用によりベザフィブラートは毛細胆管膜のABCB4の発現とその機能を賦活化することで胆汁中への磷脂質分泌を促し、肝内結石症を含む種々のタイプの胆汁鬱滞性肝胆道疾患の治療法となることが示唆された。これらの結果は今後肝内結石症の薬物治療への可能性を示すものと思われた。

E. 結論

- (1) 画像診断による診断基準を作成した。これにより、効率的で正確な診断が可能となると期待される。
- (2) 従来の病型分類の問題点の検討から、新たな案を作成し、より具体的に病型分類が可能となった。
- (3) 肝内結石に伴う胆管上皮異型病変診断基準を確定した。この基準は肝内胆管癌の発生等の病態を検討する上でも有用であると思われる。
- (4) 新しい薬物治療の可能性について示した。
- (5) 症例対照研究を中心とした疫学的検討から、肝内結石と生活習慣、感染症との関連の有無や肝内結石症の予後を規定する因子が明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

Ⅱ ワーキンググループ研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（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

ワーキンググループ研究報告

画像診断ワーキンググループ

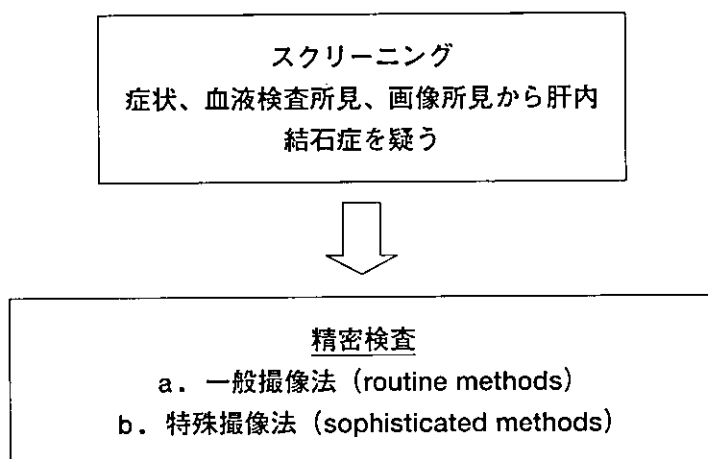
永井秀雄、海野倫明、田妻 進、露口利夫、跡見 裕

肝内結石症の画像診断指針2005

1. 肝内結石症の定義

肝内胆管内の結石を肝内結石、それを有する状態を肝内結石症と定義する。

2. 画像診断の進め方



肝内結石症の画像診断は、肝内胆管に結石が確実に存在するという存在診断と、肝内胆管全枝における結石の有無を見極める部位診断から成る。両者の診断は一般に並行して行われる。画像診断のmodalityには、US、CT、MRI、MRCP、直接造影法が主として用いられる。それぞれのmodalityにおける確診所見、疑診所見を参考にして診断を進める。

各modalityの撮像法には、一般撮像法と特殊撮像法がある。複雑な肝内結石症の解剖と病態に配慮し、必要なmodalityと撮像法を用いる必要がある。ただし、被曝や経済効率に配慮し、十分な存在診断と部位診断がつけば不要な画像検査は避けるべきである。

3. 肝内結石症の画像診断基準

肝内結石確診例：各種画像診断のいずれかで確診所見のある症例

肝内結石疑診例：各種画像診断で疑診所見のみある症例

4. 肝内結石診断のための画像診断法および疑診・確診所見

(a) 腹部超音波検査（術中超音波検査を含む）

- ・ 肝内胆管内の結石像の証明（確診所見）
（ビリルビンカルシウム石）肝と同程度か、やや強いエコー輝度を持つ胆石像と、それに続く弱い音響陰影が典型像である。
（コレステロール石）周囲の肝実質より高いエコー輝度と、それに続く強い音響陰影を伴う。
- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄のみ（疑診所見）
- ・ 肝内石灰化像（疑診所見）

(b) MRC (MRI)

- ・ 肝内胆管内の陰影欠損の証明（濃縮胆汁、pneumobiliaとの鑑別が必要）（確診所見）
- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄（疑診所見）

（注）T1強調像、T2強調像における結石のintensity値に関しては今後の検討が必要。

〈注意点〉

・ MRCPにおける「陰影欠損」の判断方法

MRCPは強いT2強調画像であるため、水含量が少ない結石は、高信号の胆汁に比較して相対的に低信号を示すことで診断を行う。ところが胆汁うっ帯が存在するとき、胆汁は濃縮し低信号を呈する。このような場合には結石が診断できないばかりでなく、胆管自体の描出が得られないことに留意する。MRCPにおいては一般に1次分枝はすべて描出されるため、描出されない胆管がないかどうかを確認する必要がある。また、冠状断のT2強調画像（TE100ms程度）はMRCP（TE300ms～1200ms）に比較して胆汁が低信号になりにくいので、MRCPと比較して胆汁濃縮の有無を判断する。

・ T2強調画像、T1強調画像、CT画像の併用

MRCPでは低信号（一種の陰影欠損）部分を結石と診断する。このためpneumobilia（胆道気腫）も低信号を呈し、結石と誤診しやすい。Pneumobiliaは仰臥位撮影の軸位断T2強調画像で胆管内の腹側に低信号が存在するので、陰影欠損を疑った場合には必ず軸位断で確認する。また頻度は低いですが結石はT1強調画像で高信号を呈することがあるため、T1強調画像との比較も行う。

(c) 腹部CT検査

- ・ 結石像の証明（確診所見）
（ビリルビンカルシウム石）拡張した肝内胆管内に高吸収域として認められる。肝萎縮を伴うことがあり、頻度的には左外側区域内に多い。
（コレステロール石）肝内胆管の狭窄・拡張像、胆管炎所見は乏しく、限局的に拡張した末梢胆管内に結石像を認めるのみである。
- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄のみ（疑診所見）
- ・ 肝内石灰化像（疑診所見）

（注）結石のWindow levelに関しては今後の検討が必要。

(d) 直接造影法（ERC、PTC、術中胆道造影）

- ・ 肝内胆管内の陰影欠損の証明（pneumobiliaとの鑑別が必要）（確診所見）
- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄のみ（疑診所見）

5. 肝内結石症診断のための撮像法

4-1. 超音波検査

(a) 撮影装置

(b) 撮像法

一般撮像法：

特殊撮像法：

4-2. 腹部CT検査

(a) 撮影装置

肝内胆管を詳細に検討するために、ヘリカルCT、可能であれば多検出器CT（multi-detector row CT：MD-CT）を用いることが望ましい。

(b) 撮像法

一般撮像法：

単純CTおよび造影CTを撮影し、5-7mm程度のスライス幅で、軸状断を通常のフィルムにて読影する。

特殊撮像法：

胆道陽性造影剤点滴もしくは直接胆道造影を付加し、1mm程度のヘリカルピッチでCTを撮影（DIC-CT、胆道造影CT）し、多平面再構築（MPR）法などポストプロセッシング可能なワークステーション上で読影する。

4-3. MRCおよびMRI

(a) 撮影装置

総胆管内の結石と異なり、肝内胆管結石は小さく描出しにくい。このため撮像は高磁場装置（1T以上）を用いる。できれば1.5T装置が望ましい。

(b) 撮像法

一般撮像法：

2Dのシングルショット高速SE法を用い、少なくとも3方向の多方向撮影を行う。このほかに、軸位断のT2強調画像、T1強調画像、冠状断のT2強調画像を撮影する。

特殊撮像法：

肝内胆管は重なりが多く、診断基準に定める部位の特定が3方向では困難であるため、精査の場合には、少なくとも2Dのシングルショット高速SE法（放射状のプランを用いて6方向以上撮影）もしくは3Dの呼吸同期撮影を用いて回転表示して撮影し、これを回転表示可能な表示装置で観察する。

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. はじめに

病型分類ワーキング・グループから提案し、平成15年度班会議で採択された「肝内結石症病型分類（平成15年度跡見班）」に関しては既に報告した¹。この病型分類では1.用語の定義の中で胆管の狭窄・拡張を“胆管狭窄：正常胆管径より細い胆管（1のb）”“胆管拡張：正常胆管径より太い胆管（1のc）”と記載したが、結石の存在する胆管では、胆汁鬱滞の有無、真の拡張・狭窄の有無とは無関係に、画像上太く見える部位と細く見える部位が混在していることが経験されるため、拡張・狭窄の客観的記載のための胆管の正常値の設定が必要と考えられた（平成15年度第2回班会議）。病型分類ワーキング・グループでは近年、撮影技術の進歩と一般病院への普及の著しいMR hydrographyに着目して、画像診断ワーキング・グループと共同してMRCPによる胆管性状に関する研究を行ってきた¹。これまでの研究結果から、正常胆管径、正常胆管面積を設定できたため、これを加えた最終肝内結石症病型分類（平成16年度跡見班）を作成した。

B. 正常胆管径、正常胆管面積の設定に関する研究

1. 研究方法（詳細に関しては平成15年度のワーキング・グループ報告を参照）

肝内結石症好発年齢（45～70才）のボランティアを対象として、平成15年3月から平成16年6月までに、単一施設でMR Cholangiography（MRC）が施行された100名のうち、胆管拡張をきたす病変がなく、また呼吸同期困難症例、低信号強度症例、計測

不能例を除外した90人を対象として胆管断面積と胆管径の計測を行った。

撮像および作像は1.5テスラーの高磁場MR装置（シーメンス社、SYMPHONY）を用い、1名の放射線技術師により行った。また計測は、装置付属の計測ソフトを使用した半自動計測により、医師・放射線技術師各1名により行なった。撮像条件はT2 Haste、脂肪抑制、呼吸同期、TR=157、画像マトリックス・サイズ307 x 320、画素サイズ1.0 x 0.9 x 1.0mmとした。

測定部位は、現時点で臨床使用での信頼できるMR Hydrographyの測定限界が約6mmであることを考慮し、総胆管および左右肝管とし、肝内胆管の計測は行わなかった。最終的に、総胆管上縁総胆管、胆嚢管合流部、総肝管（左右肝管合流部）、左肝管、右肝管の測定を行った（図1）。

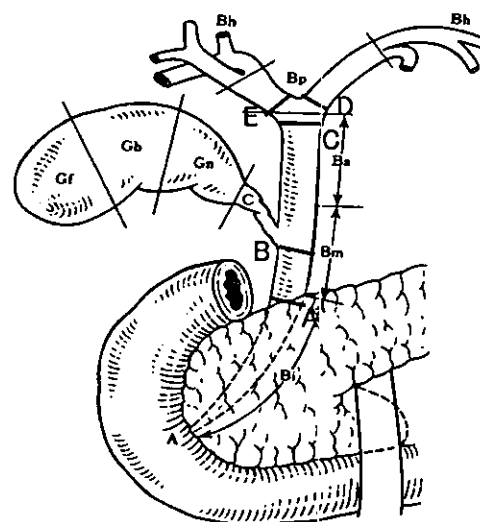


図1:計測部位
(外科・病理胆道癌取扱い規約第4版より抜粋・改変)

図2 胆管断面積と年齢

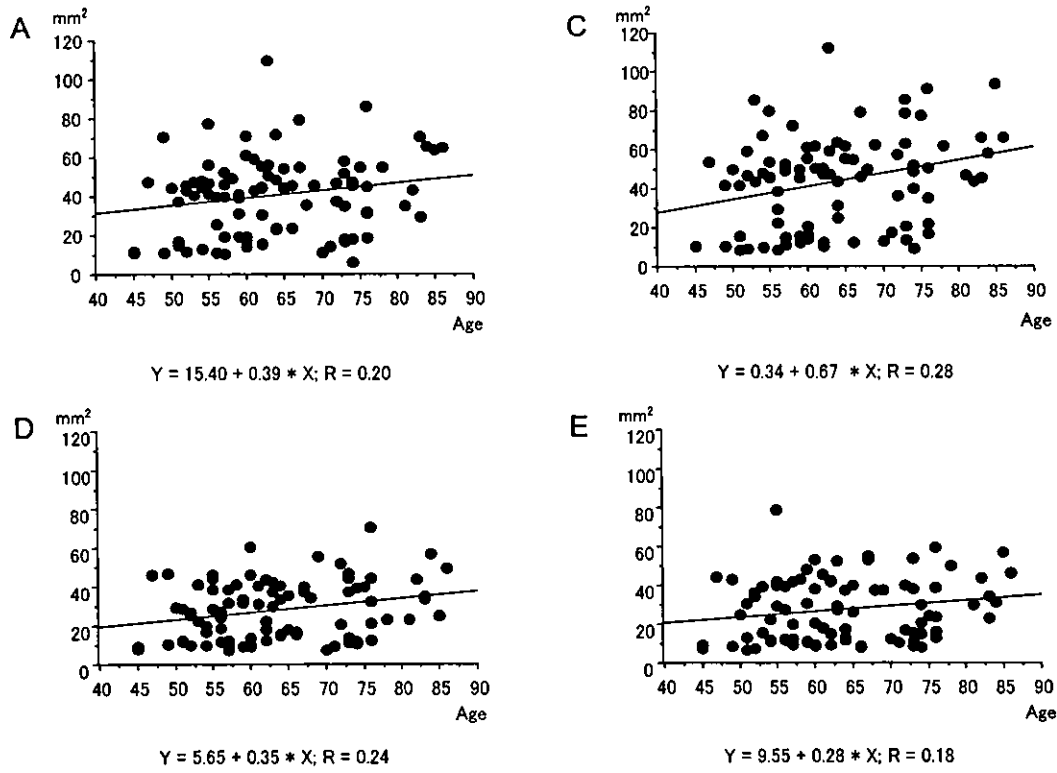


図3 胆管径と年齢

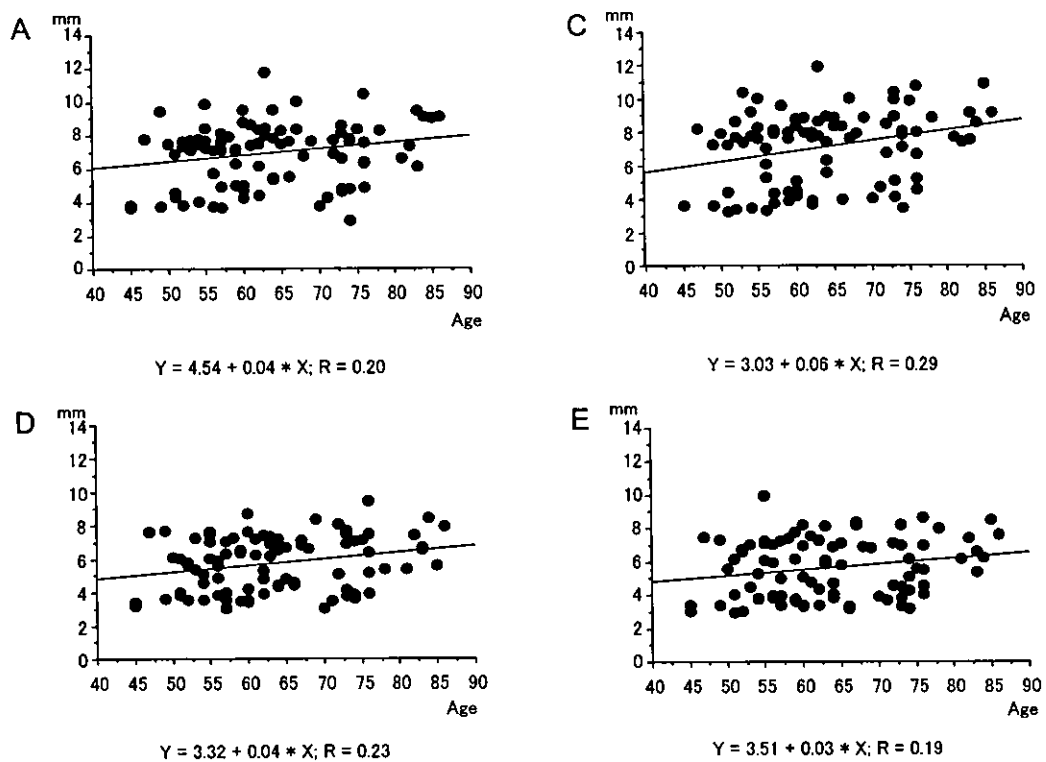


表1 胆管断面積・径と性別

	面積			径		
	男	女	p	男	女	p
A	39.4	41.1	0.69	6.7	7.0	0.46
C	42.8	43.4	0.91	7.0	7.2	0.70
D	28.8	27.4	0.67	5.8	5.7	0.77
E	28.9	26.4	0.48	5.7	5.6	0.65

表2. 病型分類（肝内結石症調査に関する調査研究 平成16年度跡見班）

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：正常胆管径より大きい胆管（MRCPによる計測がなされ、胆管径9mm以上、胆管断面積60mm²以上の肝内胆管は絶対拡張+と記載）
- 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

- b. 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
- c. 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
- d. 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

2. 研究結果

胆管の断面積は臍上縁40.4±20.1mm²、総肝管43.2±24.0mm²、左肝管27.9±14.9mm²、右肝管27.4±16.0mm²であった。胆管径（最大径と最小径の平均）は臍上縁6.9±1.9mm、総肝管7.1±2.2mm、左肝管5.7±1.6mm、右肝管5.6±1.8mmであった。

各部位における胆管断面積・径のいずれも性差を認めなかった（表1）、またいずれの部位の断面積・径とも年齢との相関を認めなかった（図2-3）。

左右肝管の大きさの上限を平均値+2SDとした

場合、各部位での正常上限値は、左肝管では胆管径8.9mm、断面積57.8mm²、右肝管では胆管径9.2mm、断面積59.4mm²であると考えられた。

C. MRCPによる胆管径の正常値を加えた肝内結石症病型分類

正常胆管径、正常胆管面積の設定に関する研究はMRCでの測定で、左右肝管の正常の太さの上限が胆管径で9mm、断面積で60mm²となるため、肝内胆管において胆管径9mm以上、断面積60mm²以上の場合、胆管の絶対的拡張と定義して良いと考えら

れた。この定義を加えたものを「肝内結石症病型分類（平成16年度跡見班）」とした（表2）。

D. 今後の研究計画

画像ワーキング・グループと共同で施行したMR装置・撮像法の全国アンケート調査に基づき、複数機種 of MR装置を用いた多施設共同での、さらに詳細な背景因子を加味した“正常な胆管の性状”に関する研究の開始をめざしている。

また、今回のMRCPによるアプローチでは明らか

かにできなかった胆管狭窄の定義についての研究を立案中である。

文献

1. 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、山上機、跡見 裕：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、厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 肝内結石調査に関する調査研究 平成15年度報告書、2004；12-16

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

A. 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) 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、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) HTLV-1、HCV、回虫感染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、全国的な症例対照研究を行なったので報告する。

B. 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、16年度）、肝内結石症にて通院中の患者とした。対照は、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（肝胆道疾患を除外）を持ち、研究に同意した患者とした。協力の得られる施設としては、全国に分布する班員ならびに協力者の施設あるいはその関連施設（弘前大学（青森県）、筑波大学（茨城県）、自治医科大学（栃木県）、千葉大学（千葉県）、杏林大学（東京都）、名古屋大学小児外科（愛知県）、和歌山県立医科大学（和歌山県）、広島大学（広島県）、宮崎大学（宮崎県））で、班長施設である杏林大学の倫理委員会の承認も得られ、平成17年1月末日を期限として、調査を行った。

調査は、診察時、面接による聞き取り調査と血清学的検査で、研究対象の性、年齢、体重を測定し、条件に一致した対照患者について、居住・職業、出生時及び発育状況、結婚歴・出産歴、生活環境、食

事・嗜好に関する調査をし、血清の測定はSRL社に依頼した。その結果は、別紙調査票（A：症例、B：対照群）¹⁾に記入し、解析はlogistic 回帰分析により、オッズ比を算出し、P値0.05未満を有意差ありとした。

対象症例数は肝内結石症例群30例、対照群30例で、性別は症例・対照群とも男性10例、女性20例であった。年齢は症例 57.6 ± 12.5 才、対照 57.4 ± 13.5 才で、身長・体重も症例群と対照群で差異はなかった（表1）。

表1 対象：年齢、身長、体重

年 令	症例 (n=30)	57.6 ± 12.5 (才)
	対照 (n=30)	57.4 ± 13.5
身 長	症例 (n=29)	157.3 ± 9.6 (cm)
	対照 (n=29)	152.7 ± 27.7
体 重	症例 (n=29)	56.8 ± 11.2 (Kg)
	対照 (n=30)	53.5 ± 8.6

肝内結石症の概要

対象となった肝内結石症の病型分類は表2に示した。

結石の存在部位は、肝内型（I）18例、肝内外型（IE）8例、不明4例と肝内型が多く、存在葉は、左葉（L）13例、右葉（R）4例、両葉（LR）13例で左葉に多かった。結石の種類は、ビリルビン系石13例、コレステリン系石4例、不明13例であった（表3）。

その他、胆道疾患の既往、初期治療、結石の再発の有無、現在の症状の有無は表4に示したが、現在

表 2 肝内結石症の概要-1

1. 病型分類

	L	R	LR	不明	計
I	11	4	4		19
IE	3	2	3	1	9
不明	1			1	2
計	15	6	7	2	30

表 3 肝内結石症の概要-2

	症例数 (n=30)	男性 (n=10)	女性 (n=20)
2. 存在部位			
I	18	5	13
IE	8	3	5
不明	4	2	2
3. 存在葉			
L	13	5	8
R	4	2	2
LR	13	3	10
4. 結石の種類			
ビ石	13	5	8
コ石	4	2	2
不明	13	3	10

表 4 肝内結石症の概要-3

	症例数 (n=30)	男性 (n=10)	女性 (n=20)
5. 胆道疾患の既往			
あり	16	3	13
なし	13	7	6
不明	1	0	1
6. 初期治療			
内視鏡治療	10	4	6
肝切除	9	3	6
胆管消化管吻合	7	2	5
その他	5	1	4
7. 結石再発			
あり	9	3	6
なし	16	6	10
不明	5	1	4
8. 現在の症状			
あり	7	1	6
なし	22	9	13
不明	1		1