

図1 過去疫学調査による病型の変遷

図2 肝内結石症全国アンケート調査票

平成11年度の集計でも遺残・再発率は依然として18.4%であり、依然として肝内結石症が治療困難な疾患であることを示している。結石遺残・再発率は1989-1992年調査では21.9%、1985-1988年調査でも23.5%と報告されており、必ずしも治療成績は向上していないのが現状である。

肝内結石症全国アンケート調査地域責任者

北海道	佐々木睦男	東北	海野倫明
関東	永井秀雄	中部	二村雄次
近畿	山上裕機	中国・四国	田妻進
九州	八坂貴宏		

統括責任者 跡見裕 事務局 森俊幸

表1 肝内結石症全国アンケート調査地域責任者

肝内結石症では胆道癌の合併が問題となる。1989-1992年調査では癌合併率は4.8%、1998年調査では2.5%であった。1989-1992年調査では、90%以上の胆道癌は結石存在部位にあることが示された。また胆道癌の発生率と結石の種類には関連がないことが示された。肝内結石症の治療経過や発癌に関しては、有病者のコホート研究（疫学調査WG A）が現在計画中である。

B. 治療

治療は大きく手術的なものと非手術的なものに分けられる。肝切除術が最も多い手術的治療法であり1985-1988調査で44%の症例で、1989-1992調査で症例の50.1%に施行されている、非手術的なものでは経皮経肝胆道鏡(PTCS)による治療がひろく施行されるようになってきており、1985-1988調査で8.6%の症例に1989-1992調査では14.8%の症例に行われている。

C. 予後

平成5年の全国集計では、短期予後が検討されている。

60歳以下の社会復帰率は、肝切除術94.0%、PTCS83.6%であり、全体としては高いもののPTCSが低い値であった。5年以内の結石再発率をみると、肝切除術5.3%、PTCS9.6%であり、PTCSが高い値を示した。他病死を除く5年以内死亡率は、肝切除

術2.4%、PTCS5.5 %であった。

PTCSは、治療困難例や全身状態の悪い症例に施行されることが多く、これが上記のような数値に反映されたものと考えられる。

D. 平成18年度全国疫学アンケート調査

過去のデータとの比較を考慮して調査項目の変更追加は最小限とした。主な変更点は、診断法にMRCPやMDCTなどの近年の画像診断法を取り入れた点である。また過去の調査票では、患者氏名や調査医療機関を記載していたが、個人情報保護の観点から、各医療機関で通し番号による匿名化をおこなった（調査票 図2）。この肝内結石症全国アンケート調査票を研究班員または調査研究班研究協力者により構成される各地方の疫学調査責任者（表

1）を通じ肝内結石症を取り扱う医療機関に配布する。各医療機関での匿名化に加え、各地方責任者により医療機関名の通し番号による匿名化をおこなう。すなわち調査用紙においては、患者は医療機関通し番号-患者通し番号として表現される。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

G. 知的財産の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
病型分類・画像診断WGの今後の活動方針
ワーキンググループ研究報告書

画像診断・病型分類WG
永井秀雄、二村雄次、税所宏光、千々岩一男、田妻 進、跡見 裕

研究要旨

2002-2004年、厚生労働省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班（以下肝内結石症班会議）においては、画像診断WG、病型分類WGがそれぞれ設置され、独自に活動を行ってきた。2005年度より両WGが合併し、画像診断・病型分類WGとして活動していくこととなった。2005-2007年当WGでは

- 1) 肝内結石症画像診断指針の確立
 - 2) MRCによる胆管のサイズ測定の基礎実験
 - 3) 肝内結石症CT診断プログラムの提案
- などの事業を進める。

A. 研究目的

肝内結石症の病態は複雑で、その診断には、複数のモダリティが組み合わされて施行されているのが現状で、確立された画像診断指針が存在しない。平成8年肝内結石症班会議谷村班により提唱された肝内結石症診断基準では、肝内結石症を確診例および疑診例に分類し、それぞれを具体的に定義している（資料1）。しかし肝内結石症診断の過程に関しては、胆石証明のための方法を列挙するにとどまっており、その具体的な診断手順に関しては言及されていない。2002年以降肝内結石症班会議では、画像診断WGおよび病型分類WGが組織され、それぞれ独自に活動していた。今年度から、両WGを統合し、画像診断・病型分類WGとして活動することとなり、その具体的活動方針を検討した。その結果、2005-2007年度は以下の3事業を進めることとした。

- 1) 肝内結石症画像診断指針の確立
- 2) MRCによる胆管のサイズ測定の基礎実験
- 3) 肝内結石症CT診断プログラムの提案

B. 研究方法（倫理面への配慮）

（肝内結石症画像診断指針の確立）

2002-2004年の画像診断WGで検討した肝内結石症の画像診断指針（資料2）をもとに、臨床例の集積を行い、より効率的、実際的な画像診断指針の確立を目指す。以前の画像診断WGでは、比較的新しいモダリティであるMRI・MRCPについて、詳細に検討した。今年度以降は、腹部CT検査、腹部超音波検査、直接造影検査に関して詳細に検討し、具体的診断指針を作成する。

（MRCによる胆管のサイズ測定の基礎実験）

2002-2004年の病型分類WGで検討した、MRCPを用いた肝内胆管径測定および正常値の検討結果を踏まえて、胆管モデルを作成しMRI測定値との相関関係を検討する。具体的には円形（資料3）、橢円形、ハート型の胆管モデルを作成し、実際に複数の機種でMRI測定を行い、測定値の精度を検証する。

（肝内結石症CT診断プログラムの提案）

資料 1

診断基準

肝内結石症を、1. 確診例および、2. 疑診例に分け、前者をさらに、1) 精査確診例と、2) 未精査確診例に分ける。それぞれの定義は下記の通りである。

1. 確診例：(D) の各種の方法により肝内胆管内に結石の存在が確認されたもの

1) 精査確診例：肝内結石症の確認がつき全胆道系にわたり、*結石、狭窄、拡張などの有無が判明しているもの。

2) 未精査確診例：肝内結石症の確認はされているが、精査例でないもの。

*：全胆道系とか各区域枝について左右肝管分岐より数えて、4番目の分岐部まで情報が得られていること。

2. 疑診例：肝内結石症が疑われるが、結石の存在が確認されていないもの。

自治医科大学消化器一般外科では、2002年以降16列の多検出器CT (MD - CT) の肝内結石症に対する診断能に関して、検討を進めてきた。その検討から DIC - CTに経静脈的dynamic造影を付加するCTを複数相撮影し、それぞれのphaseから胆管、動脈、門脈、肝実質像を作像し、組み合わせるmulti phase fusion reconstruction (MPFR) 法を開発し、肝内結石症診断には従来のCPR法と組み合わせることで、高い診断能を示すことを報告してきた。撮影法を多施設で共有し、症例を重ねてこの診断法の妥当性を検証する。

C. 研究結果

(肝内結石症画像診断指針の確立)

現状の画像診断基準案を資料2に示す。

(MRCによる胆管のサイズ測定の基礎実験) 名古屋大学大学院医学系研究科器官調節外科学の研究報告書を参照。

(肝内結石症CT診断プログラムの提案)

自治医科大学消化器一般外科の研究報告書を参照。

D. 考察

近年の画像診断法の進歩は著しく、病態が複雑な肝内結石症に対して画像診断指針を確立することは、緊急の課題と考えられる。1990年代から臨床上汎用されるようになった、MRI・MRCPは、その低侵襲

性と高い診断能から、肝内結石症の診断には重要であると考えられる。以前作成された肝内結石症診断基準（谷村班）では、MRI・MRCPに関しては記載がなく、肝内結石症に対する有効性の検討が必要である。また、1998年以降臨床使用されるようになつたMD-CTは、0.5mm単位の解像能があり、膨大な生体情報を得ることができる。しかし、現在その情報が十分に利用されているとは言い難く、有効利用するためのpost-process法を検討する必要がある。このような観点から、当WGの検討課題を3点決定し、今後検討を重ねることとした。

画像診断指針に関しては多施設の臨床例を基に、診断アルゴリズムを提示し、スクリーニング、精密検査、経過観察等の状況に応じて、医療経済的側面も考慮しての提案を行いたい。また肝内結石症における肝内胆管癌合併の診断はより困難であり、この点を念頭に置いた検査法に関しても今後検討を加えたい。

E. 結論

画像診断・病型分類WGの検討課題を3点決定し、今後検討を重ねることとした。

F. 健康危険情報

該当なし

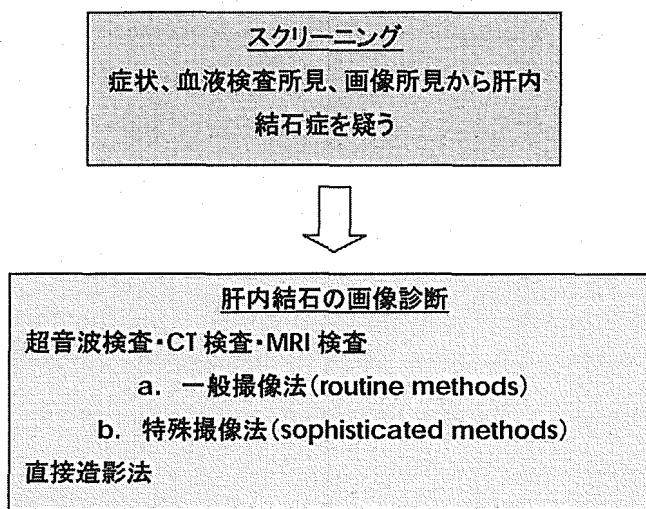
資料 2

肝内結石症の画像診断指針 2006

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。

各 modality の撮像法には、一般撮像法と特殊撮像法を定義する。複雑な肝内結石症の解剖と病態に配慮し、必要十分な modality と撮像法を用いるべきである。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ことが望ましい。

画像診断の modality としては、US、CT、MRCP・MRI、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。

3. 肝内結石症診断のための撮像法

3-1. 超音波検査

(a)撮影装置

機種は血流表示、特にカラードプラ表示の空間分解能の優れたものが望ましい。

(b)撮像法

一般撮像法:

体位変換を行いつつ、肝臓全体を観察する。

特殊撮像法:

カラードプラ法で門脈および併走する動脈を流速情報から同定、門脈血流の減少している部位(区域)を検索する。門脈・動脈の走行を中心に、肝臓の区域を同定し、系統的に全肝くまなく検査する。カラード

資料2つづき

プラ画像とBモード画像が二つ同時に表示される装置では、血流を観察すると同時に周辺の肝組織、血管にそって存在する胆管の情報も同時に観察され、診断には有用である。さらに超音波造影剤を用いたハーモニック画像によって門脈の低灌流域、肝萎縮像を検出することも有用である可能性がある。

3-2. MRC および MRI 検査

(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。

3-3. 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. 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)

(ピ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)

<注意点>

- ① 結石は必ずしも音響陰影を伴わない。

資料2つづき

- ② 結石の存在する胆管に拡張像があり、結石周囲に胆汁が存在すれば描出は容易であるが、胆管に結石が充満し、結石があたかも肝実質と同じエコーレベルとなると、描出は極めて困難である。

(b) MRC(MRI検査)

- ・ 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。ところが胆汁うつ帯が存在するとき、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局在するので、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)

(d) 直接造影法(ERC、PTC、術中胆道造影)

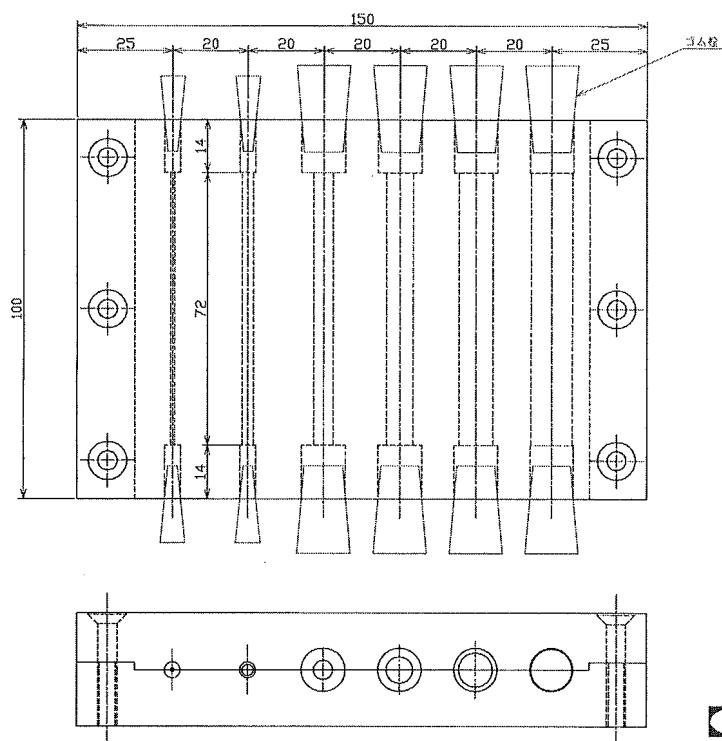
- ・ 肝内胆管内の陰影欠損の証明(pneumobiliaとの鑑別が必要)(確診所見)
- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄のみ(疑診所見)

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

資料 3



株式会社 京都科学

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
肝内結石症からの発癌プロセスとその病理基盤－多施設研究－
ワーキンググループ研究報告書

発癌研究ワーキンググループ
中沼安二、二村雄次、本田和男、味岡洋一、海野倫明、跡見裕

はじめに

胆管癌は肝内結石症の重大な合併症であり、肝内結石症患者の重要な生命予後因子として注目されている。そして、肝内結石症に合併する胆管癌の早期発見と治療が、肝内結石症患者の診療において重要な臨床課題となりつつある。しかし、その前癌病変と発癌・進展機序、癌の早期発見ならびに治療に関して、十分な検討はなされていない。

従来の研究から、肝内結石症に合併する胆管癌は多段階発癌を示すことが指摘されている。そこで、本研究班の発癌研究ワーキンググループでは、2002年度～2004年度において、肝内結石症の肝内胆管病変にみられる胆管上皮内異型病変/増殖性病変を複数の病理により検討し、多段階病変の定義とgradingに関するコンセンサス研究を行い、研究成果を本研究班で発表し、さらに学会誌に誌上発表した（Zen Y, et al: Pathol Int. 2005 Apr;55 (4) :180–8）。さらに、2005年度においては以下の2点を中心に、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌機序を診断面と病理面から検討した。

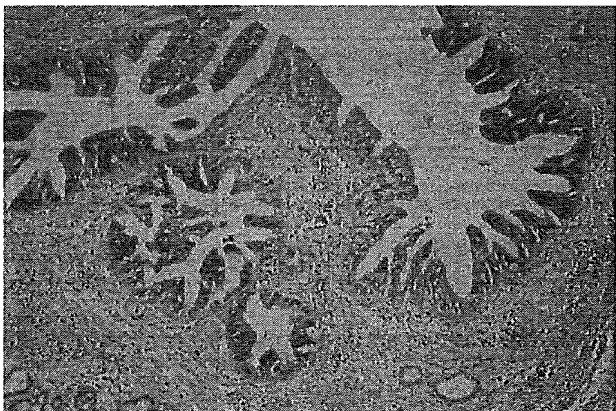


図1 Biliary intraepithelial neoplasm

本研究班の発癌研究ワーキンググループで2002年度～2004年度に作成した胆管上皮層内異型病変（Biliary intraepithelial neoplasm=BilIN）（図1）とそのgrading（BilIN 1–3）のさらなる妥当性を検討した。すなわち、前回参加して頂いた医師とは異なる病理医に本分類と概念とgradingの妥当性の検討を依頼した。わが国で3名、国外で22名の病理医に、前回のコンセンサス研究で得られたBilINの写真と前回公表したBilINに関する論文（Zen Y, et al: Pathol Int. 2005 Apr;55 (4) :180–8）を配布した。その結果、計11名の病理から返答を得た。BilINは、一般的には、これら病理医の施設では胆管上皮ディスプラジア（低異型度、高異型度）あるいは胆管上皮異型病変と呼称されている事が明らかとなった。さらに、BilINとの呼称やそのgradingに関しては時代に適応しているとの回答を得た。表1にアンケート調査結果を示す。

今後は、本分類のさらなる普及を国際的観点から行う。そのため、代表的な写真と資料を作成し、わが国および世界各国で肝胆道の研究をしているさらに多くの病理の医師に配布し、その妥当性を検討する。媒体としてCDあるいはバーチャルスライドを用いて行う予定である。

肝内結石症からの胆管癌発生の分子メカニズムを多施設研究により行う予定である。2006年度、2007年度を中心に、手術時に得られる肝内結石症の肝組織を用いて行う。また、以前に手術され、保管されている肝組織も同時に用いて行う。BilINの進展と発癌のプロセスを癌関連分子および遺伝子の発現を

中心に検討する。また、可能であれば、血中および胆汁中で、これらの分子を検討し、胆管癌合併に役立てる。本年度から来年度にかけ、各施設で得意とする研究方法のアンケート調査、さらに本研究プロジェクトに参加して頂けるかどうかの調査を行う。

今後の展望

2006年度と2007年度にかけて、肝内結石症で多段

階発癌を示す肝内胆管癌の病理形態とその分類、クライテリア、gradingを国際的に確立する。さらに、発癌に関連する分子、遺伝子の関与を病理学的観点から検討する。特に、最近、癌化に関連することが注目されている新規の分子、遺伝子の発現の動態を検討し、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の診断ならびに治療、最終的には肝内結石症患者の予後改善に役立てる。

Ⅲ 分担研究報告書

肝内結石症の重症度と予後の検討

分担研究者 八坂貴宏

長崎県離島医療圏組合上五島病院 外科

研究要旨

肝内結石症213例の重症度の経時的变化を調査し、予後との関連および重症度を悪化させる要因について検討した。肝内結石症診断時の重症度は、Grade 1：118例（55.4%）、Grade 2：16例（7.5%）、Grade 3：70例（32.9%）、Grade 4：9例（4.2%）であったが、経過観察あるいは治療によりその1年経過後の重症度は、Grade 1：180例（90.0%）、Grade 2：13例（6.5%）、Grade 3：4例（2.0%）、Grade 4：3例（1.5%）と改善した。2年目以降の重症度も大きな変化がなく、約10%はGrade 2～4で経過した。Grade 1、2の症例は、肝葉萎縮が予後を悪化させる要因であり、無症状でも治療を行う必要がある。Grade 3、4の症例は難治例が多く含まれ、胆道付加手術は避け、肝内胆管癌の合併を念頭に置きながら肝切除術やPTCSLなどの確な治療を行う必要があると思われる。診断時Grade 4症例の死亡率は55.6%、経過中にGrade 4となった症例の死亡率は60%であった。

A. はじめに

肝内結石症は難治性で不適切な治療により胆管炎症状を繰り返す症例が見られるが、一方無症状で良好に経過するものや治療後軽快あるいは治癒する症例も多く、臨床経過は一定ではない。

厚生労働省肝内結石症に関する調査研究班において、肝内結石症重症度基準が示され、診断の時点及び治療後の状態を重症度（Grade 1～4）で評価することが可能となった。

今回、肝内結石症重症度分類を当院において臨床経過が明らかであった肝内結石症にあてはめ、臨床経過の良・不良をGradeの変化とし捕らえ予後との関連を検討した。また、Gradeが悪化する要因についても考察したので報告する。

B. 対象と方法

1981年1月より2005年12月までに長崎県離島医療

圏組合上五島病院で診断された肝内結石症245例のうち、全臨床経過が評価できた213例を対象とした。

診断時年令は12才から82才（平均58.1歳）、性別は男性97例、女性116例で、診断後の観察期間は0.5～24年（平均14.2年）であった。厚生省肝内結石症調査研究班による病型分類では、I型162例、IE型51例、結石存在部位は、L型92例、R型94例、LR型27例であった。

これらの症例につき、診断時に重症度を判定、経過観察あるいは治療後の再判定を1年ごとに行い、重症度の経時的变化を調査した。（1年ごとの重症度判定は1年間でもっとも悪いものをその年の重症度とした。）また、重症度が悪化する要因として、病型、結石存在部位、肝葉萎縮、手術の既往、治療方法について検討した。

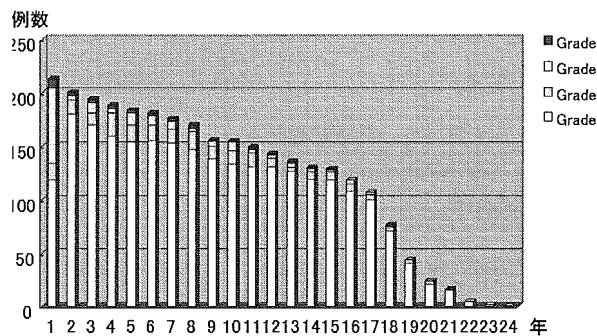
なお、肝内結石症の重症度は、Grade 1：無症状、Grade 2：腹痛発作、Grade 3：胆管炎、一過性の黄疸、Grade 4：敗血症、一週間以上持続する黄疸、肝内胆管癌（Grade 3、4は一項目以上満たせばよ

表1. 肝内結石症重症度分類

重症度	臨床所見
Grade 1	無症状
Grade 2	腹痛発作
Grade 3	胆管炎 一過性の黄疸
Grade 4	敗血症 一週間以上持続する黄疸 肝内胆管癌

Grade 3、4は一項目以上満たせばよい。

図1. 全症例の重症度の経時的变化



い。)である。(表1)

C. 成績

1) 全症例の重症度の経時的变化(図1)

肝内結石症診断時の重症度は、Grade 1：118例(55.4%)、Grade 2：16例(7.5%)、Grade 3：70例(32.9%)、Grade 4：9例(4.2%)であったが、経過観察あるいは治療によりその1年後の重症度は、Grade 1：180例(90.0%)、Grade 2：13例(6.5%)、Grade 3：4例(2.0%)、Grade 4：3例(1.5%)と改善した。また、2年以降15年までは、Grade 1：84～93%、Grade 2：3～11%、Grade 3：2～6%、Grade 4：0.5～1.5%で推移した。

2) 重症度Grade 1(無症状)症例の経過(表2)

診断時Grade 1の118例では、112例は変化なかつたが、6例でGradeの悪化を認めた。悪化6例の病型、結石存在部位に特徴はなかったが、肝葉萎縮を5例に認めた。また、2例は無治療で観察中に発作をきたし、2例は手術治療の既往があり、結石の遺残を認めた。

表2. Grade1(無症状)症例の経過

診断時Grade1:118例 → Grade変化なし:112例
Grade悪化:6例

<Grade悪化6例のGradeの変化>

年数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	経過など
Case 1	1	1	1	1	1	4												観察中に肝膿瘍、敗血症発症し、肝不全で死亡
Case 2	1	2	1	3	2	1	1	1										高齢で治療行わず、胆管炎を繰り返す
Case 3	1	1	3	1	1	1	1	1	1									観察中に胆管炎、肝切除で軽快
Case 4	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1						観察中に腹痛あり、結石が消失
Case 5	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1	過去に碎石、胆道再建術の既往あり
Case 6	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	過去に手術既往、結石の遺残あり

表3. Grade2(腹痛発作)症例の経過

診断時Grade2:16例 → Grade改善:9例
Grade変化なし:2例
Grade悪化:5例

<Grade悪化5例のGradeの変化>

年数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	経過など	
Case 1	2	2	4														経過中に肝内胆管癌を合併 → 死亡
Case 2	2	1	4														経過中に肝内胆管癌を合併 → 死亡
Case 3	2	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			肝切除にて胆管癌が判明(生存)
Case 4	2	2	1	1	1	2	2	3	3	3	3	2	1	2	2		截石術+胆道再建あり、胆管炎起こす
Case 5	2	3	1	1	1	2	3	2	1	1	1	1	1	1	1		肝切除了乳頭形成あり、胆管炎起こす

3) 重症度Grade 2(腹痛発作)症例の経過(表3)

診断時Grade 2 の16例では、9例は改善したが、2例で変化なし、5例で悪化を認めた。悪化5例の病型、結石存在部位は、IE、L型3例、I、R型1例、I、RL型1例であった。肝葉萎縮は5例全例に認め、3例は観察中あるいは治療時に肝内胆管癌と診断された。2例は過去に胆道付加手術を行っていた。

4) 重症度Grade 3(胆管炎)症例の経過(表4-1)

診断時Grade 3 の70例では、36例は改善したが、17例で変化なし、17例で悪化を認めた。Grade変化なし17例の病型、結石存在部位は、IE、L型6例、IE、LR型2例、I、L型3例、I、R型2例、I、LR型4例、であった。肝葉萎縮は12例に認めた。胆道再建術の既往あるいは手術を9例、結石の再発・遺残を11例に認めた。(表4-2)

Gradeの悪化した17例の病型、結石存在部位は、IE、L型3例、IE、LR型4例、I、L型5例、I、R型1例、I、LR型4例、であった。肝葉萎縮は15例に認めた。胆道再建術の既往を10例、結石の再発・

表4-1. Grade3(胆管炎)症例の経過

診断時Grade3:70例																		
→ Grade改善:36例																		
→ Grade変化なし:17例																		
胆管炎 10例																		
胆管炎 + 一過性の黄疸 7例																		
→ Grade悪化:17例																		
胆管炎から敗血症 6例																		
1週間以上の黄疸 1例 (肝不全で死亡)																		
肝内胆管癌 10例 (9例が癌死)																		

表4-2. <Grade変化なし17例のGradeの変化>

年数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	経過など
Case 1	3	1	1	1	1	1	3													敗血症、再発
Case 2	3	1	1	2	3	1	1													肝切除術、胆道再建術
Case 3	3	1	2	2	3	2	1													肝切除、胆道再建術
Case 4	3	2	3	1	2	1	2	1												肝切除、胆道再建術
Case 5	3	1	3	2	1	1	1													肝硬変
Case 6	3	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1									敗血症、再発
Case 7	3	1	1	3	2	2	2	1	1	2	1									敗血症、胆道再建術
Case 8	3	1	1	2	3	1	1	1	2	2	1	1	1							敗血症、再発
Case 9	3	1	2	2	2	3	1	2	2	3	2	2	1	1	2	2				敗血症、胆道再建術
Case 10	3	2	3	2	1	3	1	1	3	2	2	2	3	3	3	1				敗血症、胆道再建術
Case 11	3	1	3	1	2	3	2	3	3	3	3	3	2	1	1	1				肝切除術、胆道再建術
Case 12	3	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1									肝切除術
Case 13	3	2	3	2	3	1	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1				肝切除、胆道再建術
Case 14	3	1	1	3	1	1	1	1	3	2	1	1	1	1	1	1				敗血症、肝不全
Case 15	3	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	2	3	3	4	4			敗血症、肝不全
Case 16	3	1	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	4	肝切除術、胆道再建術
Case 17	3	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	4	肝切除術

遺残を7例に認め、10例は経過中に肝内胆管癌と診断された。(表4-3)

5) 重症度Grade3(胆管炎)症例の経過(表4-1)

診断時Grade3の70例では、36例は改善したが、17例で変化なし、17例で悪化を認めた。Grade変化なし17例の病型、結石存在部位は、IE、L型6例、IE、LR型2例、I、R型2例、I、LR型4例、I、L型3例であった。肝葉萎縮は12例に認めた。胆道再建術の既往あるいは手術を9例、結石の再発・遺残を11例に認めた。(表4-2)

Gradeの悪化した17例の病型、結石存在部位は、IE、L型3例、IE、LR型4例、I、R型1例、I、LR型4例、I、L型5例であった。肝葉萎縮は15例に認めた。胆道再建術の既往を10例、結石の再発・遺残を7例に認め、10例は経過中に肝内胆管癌と診断された。(表4-3)

6) 重症度Grade4(敗血症、持続する黄疸、肝内胆管癌)症例の経過(表5-1)

診断時Grade4の9例では、Grade1～2へ改善3例、Grade3へ改善1例で、一過性に改善したが

表4-3. <Grade悪化17例のGradeの変化>

年数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	経過など	
Case 1	3	1	1	1	1	1	3	4	4											敗血症後、再発	
Case 2	3	1	1	2	3	1	1													肝切除術、胆道再建術	
Case 3	3	1	2	2	3	2	1													肝切除、胆道再建術	
Case 4	3	1	2	3	1	2	1													肝切除、胆道再建術	
Case 5	3	1	3	2	1	1	1													肝硬変	
Case 6	3	1	1	2	3	1	1	1	1	1										敗血症、再発	
Case 7	3	1	1	3	2	2	2	1	1	2	1									敗血症、胆道再建術	
Case 8	3	1	1	2	3	1	1	1	2	2	1	1	1							敗血症、再発	
Case 9	3	1	2	2	2	3	1	2	2	3	2	2	1	1	2	2				敗血症、胆道再建術	
Case 10	3	2	3	2	1	3	1	1	3	2	2	2	3	3	3	1				敗血症、胆道再建術	
Case 11	3	1	3	1	2	3	2	3	3	3	3	2	1	1	1					肝切除術、胆道再建術	
Case 12	3	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				肝切除術	
Case 13	3	2	2	2	2	3	1	3	2	1	1	1	1	1	1	1				敗血症、再発	
Case 14	3	1	1	3	1	1	1	1	3	2	1	1	1	1	1	1				敗血症、胆道再建術	
Case 15	3	1	1	1	1	3	2	1	1	1	1	1	1	1	3	1	2	1		敗血症、再発	
Case 16	3	2	2	2	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	肝内胆管癌	
Case 17	3	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	2	3	1	肝切除術

表5-1. Grade4(敗血症、肝内胆管癌)症例の経過

診断時Grade4:9例

→ Grade1～2へ改善:3例
Grade3へ改善:1例
→ 一過性に改善したがGrade4へ移行:2例
敗血症、肝不全で死亡
Gradeから改善せず:3例
敗血症、肝不全で2例死亡
肝内胆管癌で1例死亡

Grade4へ移行2例、改善せず3例であった。

病型、結石存在部位は、IE、L型2例、IE、LR型2例、I、L型3例、I、R型2例であり、全例肝葉萎縮を認めた。敗血症、肝不全により4例が、肝内胆管癌により1例が死亡した。このうち3例は診断1年以内の死亡例はであった。肝切除術が行われ、再発等のない良好に推移する症例も認められた。(表5-2)

7) 肝内結石症関連死者数と死因(表6)

肝内結石症に関連する死亡は、肝内胆管癌12例、胆管炎、敗血症、肝不全6例、計18例であり、死亡例の31%を占めていた。(同じ期間に他病死は40例であった。)肝内結石症関連死亡率は、 $18/213 \times 100 = 8.5\%$ であった。(表6)

Grade4症例の死亡率は、診断時Grade4症例は、 $5/9 \times 100 = 55.6\%$ 、経過中にGrade4となった症例では、 $18/30 \times 100 = 60\%$ であった。

D. 考察

肝内結石症は病態が複雑で、治療を行っても結石の遺残や再発、逆行性胆管炎を繰り返し、肝硬変、

表5-2. <Grade4症例のGradeの変化>

年数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	経過など
Case 1	4																	肝腫瘍、敗血症、肝不全で死亡
Case 2	4																	敗血症、黄疸遷延、肝不全で死亡
Case 3	4																	肝内胆管癌で死亡
Case 4	4	3	1															肝切除、胆道再建術
Case 5	4	2	3	4														結石の既往、再発結石、敗血症、肝不全で死亡
Case 6	4	1	1	1	1	2	3	4										肝切除の既往、再発結石、敗血症、肝不全で死亡
Case 7	4	1	2	2	1	1	1	1	1									肝切除、胆道再建術
Case 8	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	肝切除術
Case 9	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	肝切除術

肝不全への進展や肝内胆管癌の併発など不幸な転帰をとる例が少なくない。しかし、一方では上五島地区で多数発見されている無症候性肝内結石症は長期に無症状で経過することが知られており、個々の症例の臨床経過は一定ではない。

厚生労働省肝内結石症に関する調査研究班において、肝内結石症重症度基準が示され、診断の時点及び治療後の状態を重症度（Grade 1～4）で評価することができたが、死亡率や重症度が悪化する要因については明らかとはなっていない。今回、重症度と予後の関連、重症度が悪化する要因について検討した。

肝内結石症診断時の重症度は、Grade 1：118例（55.4%）、Grade 2：16例（7.5%）、Grade 3：70例（32.9%）、Grade 4：9例（4.2%）であったが、経過観察あるいは治療によりその1年経過後の重症度は、Grade 1：180例（90.0%）、Grade 2：13例（6.5%）、Grade 3：4例（2.0%）、Grade 4：3例（1.5%）と改善した。これは治療による効果であるが、2年目以降の重症度も大きな変化がなく、ほぼ同じ割合で推移し、約10%はGrade 2～4で経過する結果となった。

Grade 1、2でGradeの悪化がみられた症例は全て肝葉萎縮症例で、約半数で胆道付加手術の既往や結石の再発、また3例で胆管癌の合併が認められた。無症状あるいは軽微な症状であっても、肝葉萎縮症例では積極的な治療が必要であると考えられた。Grade 3、70例では、17例（24%）で変化なし、17例（24%）で悪化を認めた。病型、結石存在部位は、IE、L型9例、IE、LR型6例、I、L型8例I、R型3例、I、LR型8例であり、他の症例と比較してIE

表6. 肝内結石症関連死者数と死因

死因	男性	女性	計
肝内胆管癌	6	6	12 (20.7%)
胆管炎、敗血症、肝不全	3	3	6 (10.3%)
その他	25	15	40 (69.0%)
計	34	24	58

肝内結石症関連死亡率 18例 / 213例 = 8.5%

型、LR型が多く認められた。また、27例に肝葉萎縮を、19例に胆道付加手術を、18例に結石の再発・遺残を認め、10例は経過中に肝内胆管癌と診断されていた。肝内外型、両葉型症例で、胆道付加手術既往、結石再発・遺残のいわゆる難治例が多く含まれていることがわかり、治療に当たっては、初期に的確な診断を行い、肝切除術を中心に胆道付加手術は避け、結石の完全除去を目指す必要がある。

Grade 4 症例では、診断時Grade 4 症例の55.6%、経過中にGrade 4 となった症例の60%が敗血症、肝不全、肝内胆管癌で死亡しており、高い死亡率を示している。しかし、胆道ドレナージ、感染コントロールから、手術を行って良好な経過をとるものもあり、やはり的確な初期治療が必要である。

以上のことから、Grade 1、2 の症例は、肝葉萎縮が予後を悪化させる要因であり、無症状でも治療を行う必要がある。また、Grade 3、4 の症例は難治例が多く含まれているが、胆道付加手術は避け、肝内胆管癌の合併を念頭に置きながら肝切除術やPTCSLなどの確かな治療を行う必要があると思われる。

E. 結論

1. 肝内結石症213例の重症度の経時的变化を調査し、予後との関連および重症度を悪化させる要因について検討した。
2. 肝内結石症診断時の重症度は、Grade 1：118例（55.4%）、Grade 2：16例（7.5%）、Grade 3：70例（32.9%）、Grade 4：9例（4.2%）であったが、経過観察あるいは治療によりその1年経過後の重症

度は、Grade 1：180例（90.0%）、Grade 2：13例（6.5%）、Grade 3：4例（2.0%）、Grade 4：3例（1.5%）と改善した。2年目以降の重症度も大きな変化がなく、約10%はGrade 2～4で経過した。

3. Grade 1、2の症例は、肝葉萎縮が予後を悪化させる要因であり、無症状でも治療を行う必要がある。

4. Grade 3、4の症例は難治例が多く含まれ、胆道付加手術は避け、肝内胆管癌の合併を念頭に置きながら肝切除術やPTCSLなどの確な治療を行う必要があると思われる。

5. 診断時Grade 4症例の死亡率は55.6%、経過中にGrade 4となった症例の死亡率は60%であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

multi detector row CTを用いた肝内結石症の画像診断
－新しいpost-processing法による診断algorithmの確立－

分担研究者 永井秀雄
自治医科大学消化器・一般外科 教授

研究要旨

肝内結石症は、原因不明の疾患で様々な病態を示す。従来、その診断には腹部超音波、腹部CT検査、MRI (MRC) 検査などの低侵襲検査、ERCやPTCSなどの直接造影検査など多種の検査法が用いられてきた。それぞれの検査法に、利点・欠点があり、標準的検査法は確立されていない。

今回我々は、DICおよび経静脈dynamic造影を付加したmulti-detector row CT (MD-CT) 画像を用いて肝内結石症の診断を行った。CTの欠点である低組織分解能は、造影剤の投与とdynamic studyによる造影効果の変化を利用して補完した。さらにMD-CTで得られたiso voxel dataを、多時相で融合させるmulti phase fusion reconstruction (MPFR) 法を考案し、様々な画像変化を示す病変を詳細に描出した。本法を初めとする新たなpost-processing法の工夫により、多彩な病変の診断が可能となり、MD-CTは肝内結石症の精査における第一選択となりうると考えられた。

A. 研究目的

肝内結石症の診断において、結石の存在や胆管の変化の有無をすべてのグリソンにおいて解剖学的に把握し系統的に診断していくことは、その治療方針を決定する上できわめて重要である。従来その診断には腹部超音波検査、腹部CT検査、MRI (MRC)、直接造影であるERC, PTC (S) などが用いられてきた。それぞれの検査には特有の長所、短所が存在するため、今まで肝内結石症の診断方法、手順は確立されていない。

今日の画像診断機器の進歩はめざましく、特にCT技術の分野では、helical CT、さらにMD-CTの登場により、空間分解能および時間分解能の著しい向上をもたらした。現在ではその普及に伴い、様々な侵襲的検査が非侵襲的検査であるMD-CTに置き換えられており、日常臨床に占める重要性は飛躍的に増大している。しかしMD-CTによる膨大なデータ

タが、現在十分に利用されているとは言い難い。

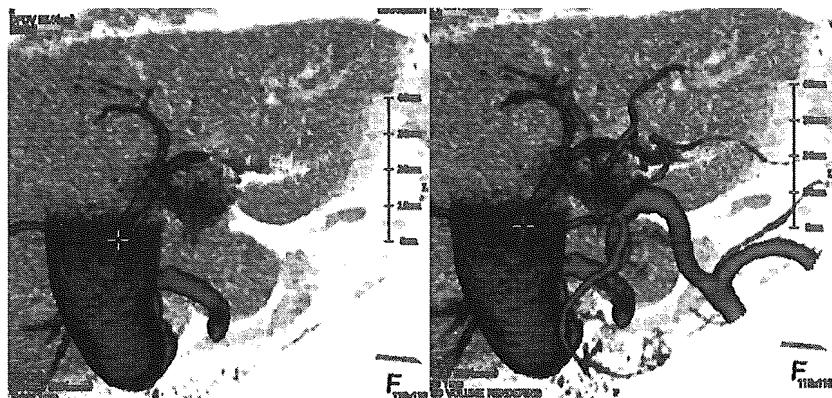
今回我々は従来検討してきたMD-CTのpost-processing法をさらに工夫し、肝内胆管の包括的な診断 (Glisson診断) を目指した、新しい撮影プロトコールおよび診断algorithmを検討した。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

腹部CT検査は16列の検出器を持つMD-CT (Siemens社製SOMATON Sensation 16) にて撮影した。まずDIC法にて、胆管像を撮影 (phase 1)、つづいて経静脈的ヨード造影剤投与をdynamic法にて行い、早期動脈相 (phase 2) よび平衡相 (肝実質相、phase 3) の撮影を行った。

得られたdataを再構成厚1mmスライスのDICOM dataとしてワークステーション (ZIOSOFT M900 QUADRA) に転送し、様々な方法のpost-processing法を用いて画像解析を行った。検討した

図1.MPFR法(症例1)



post-processing法は、axial画像 multi planner reformation (MPR) 法、curved planner reformation (CPR) 法、virtual endoscopy (VE) 法、multi phase fusion reconstruction (MPFR) 法などである。

症例1) 自治医科大学症例

症例2) 杏林大学外科教室症例

画像解析にあたり、患者より informed consentを得た上で、DICOMデータから解析時には個人データを抹消するなど、個人情報保護、倫理面の配慮は十分に行なった。

C. 研究結果

症例1)

まずMPFR法で検討した。DICによる胆管像からは、外側区域胆管の描出異常が確認された。この部分の肝動脈変化を動脈相で確認したが、動脈は開存しており、B2の胆管閉塞と診断された。さらにB3は描出されるが、末梢胆管の拡張があり、やはり病変胆管と考えられた(図1)。

以上よりB2およびB3に病変があるものと考えられ、そのCPR像を作成した。B2は末梢の胆管が造影されず、肝実質より低いCT値の索状影が認められ、これが結石の充満したB2胆管であると診断した。またB3はB2分岐部で狭窄があり、その末

梢の拡張がみられることが確認された。

症例2)

DICによる胆管造影のMIP像から左右胆管分岐部の狭窄が確認された(図2-1)。さらにVE像で後区域枝根部に結石が描出され(図2-2)、CPR法にて結石による陰影欠損像が確認された。

またこの症例では前区域の分岐異常があり、胆管の情報のみでは解剖学的位置関係は明らかではなかったが、MPFR法にて肝動脈情報とあわせ検討すると、B5の胆管描出の欠損が確認された(図2-3)。この領域では、門脈は造影されず、また肝実質は萎縮していた。

外側区域では、胆管、肝動脈、門脈とも描出されない領域が存在するが、肝実質相での低CT値の索状物の存在とその周りの萎縮した肝実質から、B2の閉塞とそれに伴う肝の部分的な萎縮と診断された(図2-4)。

D. 考察

画像診断modalityの能力は分解能により評価される。分解能は、空間、組織、時間の3要素に分けられ、それぞれの検査法においてその能力に差がある。さらに得られたdataを有効利用するためのpost-processing法も重要である。各画像診断modalityの一般的な特徴を表1にまとめた。

前回までの検討で、肝内結石症の診断においては病変胆管の同定だけではなく、正常胆管の確認まで

図2-1. MIP法(症例2、左右胆管分岐部)



図2-2. VE法(症例2、後区域枝根部)

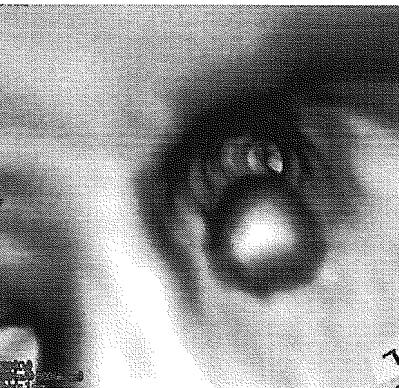


図2-3. MPFR法(症例2、B5)

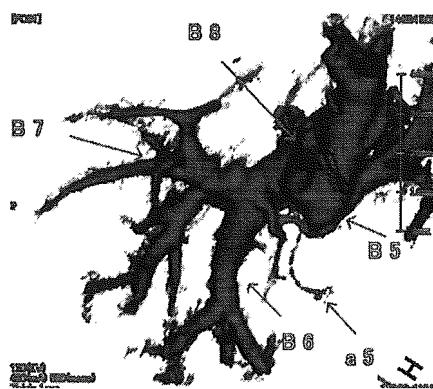


図2-4. CPR法(症例2、B2)



表1. 各種画像診断modalityの比較

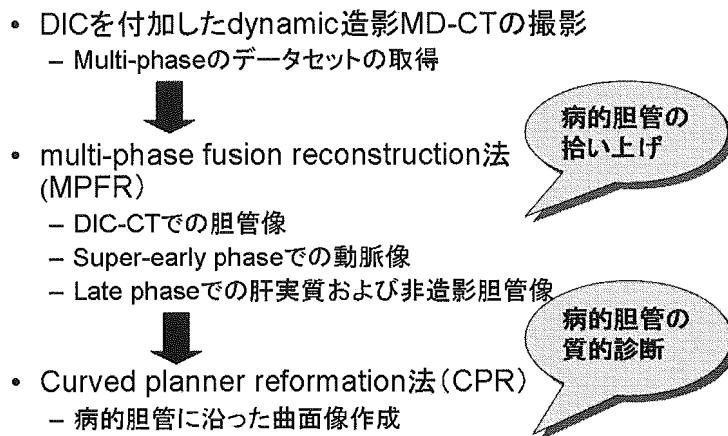
	直接造影	Echo	MRI	MD-CT
空間分解能	◎	◎	△	◎
組織分解能	×	○	○	△
時間分解能	○	○	△	○
Post processing	△	○	○	○

含めた包括的な診断 (Glisson診断) が必要であることを示してきた。しかし肝内結石症の病態は多彩で、結石のみならず、胆管拡張・閉塞、門脈や肝動脈の閉塞、肝実質の萎縮や膿瘍、腫瘍の合併など、肝内組織の変化が様々に組み合わされ存在する。そのため一つの画像診断modalityでは完全な診断はできず、複数のmodalityを組み合わせ、それを多角的

に判断する必要があった。

MD-CTは検出器の多列化により、空間分解能、時間分解能が従来のCTに比べて、飛躍的に向上した。空間分解能としては、最小0.5mm voxelのvolume dataとしての利用が可能であり、多時相撮影が可能という点で時間分解能も向上している。しかしX線CT共通の問題点として、組織分解能が低いことは

表2. 肝内結石症におけるGlisson診断algorithm



同様である。その問題点解決のため、経靜脈的胆道造影および経靜脈的ヨード造影剤を組み合わせ、その造影差を多時相的に利用した。

これに加えて様々なpost-processing法を用い、観察目的とする組織を立体的に可視化、視覚化(visualization)することにより、直感的理解を可能とした。さらに従来では各時相において、単独に検討していた肝内の各組織の情報を、立体的および多時相で融合させることにより、Glisson区域内の様々な病変を一回の検査によって検討することが可能となった。具体的には胆管情報、肝動脈情報、門脈情報、肝実質情報を、それぞれの最も適した時相から抽出し、融合させるMPFR法である。MPFR法では、病変Glisson区域、胆管内病変、肝病変を拾い上げることが容易であるが、post-processing法による作像は基本的に主観的画像である。病変の客観性を担保するために、網羅的検討を組み合わせて行う必要があり、その目的には病変胆管に着目したCPR像が有用である(表2)。

今回の症例2は、他施設の症例を解析した。他施設、他機種で撮影されたdataであっても汎用性の高いDICOM dataの形での解析が可能である。今後撮影プロトコールを共有することで、MD-CTによる肝内結石の精査法を全国的規模で標準化することが、肝内結石診断能向上に寄与すると考えられる。

E. 結論

DICおよび経靜脈dynamic造影を付加したMD-CTは、MPFR法・CPR法をはじめとするpost-processing法を工夫することで、肝内結石症の診断能向上に有用であり、第一選択の精査法であると考えられる。

今後は症例を蓄積し、その画像所見と病態生理的意味付けを明らかにしていくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 遠藤和洋、佐田尚宏、志村国彦、小泉大、安田是和、永井秀雄. multi detector row CTを用いた肝内結石症診断：multi-phase fusion reconstruction法を用いた包括的グリソン診断法の確立. 第18回日本消化器結石研究会 2006年3月4日 熊本

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし