

MRCによる胆管サイズの測定に関する基礎実験 —測定誤差の評価のためのファントムの開発—

分担研究者 二村雄次

名古屋大学器官調節外科 教授

研究要旨

本研究の結果から、異なったMR機種、測定ソフトを用いても直径11～3mmの範囲では、ファントム径・面積の計測が、比較的正確に計測できることが確認された。一方、今回、用いた作像法、測定法では、臨床応用可能な計測値の下限は直径3mmであったので、MRCは、肝内胆管の拡張の診断には使用可能であるが、直径3mm以下の胆管狭窄の存在診断、部位診断には使用が困難と考えられた。今後、直径3mm以下の小さな管腔の計測が可能な、MR作像法、胆管サイズの計測方法の検討が必要と考えられた。

A. 背景

本研究班の平成16年度の病型分類ワーキング・グループでは近年、撮像技術の進歩と一般病院への普及の著しい磁気共鳴装置（MR）、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MRCによる胆管性状に関する研究を行い、MRCによる正常胆管径、正常胆管面積を設定できたため、これを加えた肝内結石症病型分類（平成16年度跡見班）を作成した。平成16年度に設定したMRCによる正常胆管径・面積は単一施設で測定したデータに基づくものであったため、MRの機種、撮像法、胆管サイズの測定方法による測定誤差を明らかにするために、MRC用ファントムを作成し、基礎実験を行った。

B. 研究方法

ファントムは、これまでの研究で報告した胆管径・面積とMR Hydrographyの空間判別能を考慮し、1mmから11mm径の円形溝をアクリル板に掘り、内部に水を封入して作製した（図1、2）。

撮像、作図、測定は、昨年度にMRによる胆管サイズの計測を行った施設（T病院）に加え、1.5テスラー高磁場装置を有する追加の2施設で行った。これら3施設における撮像および作像は各施設1名の経験を有する放射線技術師により行った。また計測は各施設の装置に付属した計測ソフトを使用した。実際の計測は施設により半自動計測またはハンドトレースにより、医師・放射線技術師各1名により行なった。撮影条件は、これまでの計測研究に使用したものと同一条件、すなわちT2 Haste（機種によりT2強調ターボ・スピンエコー法）、3D再構成（Target MIP）、TE = 160（機種により600）、TR=3000、画像マトリックス・サイズ 307 x 320・画素サイズ 1.0 x 1.0 x 1.0 mm（機種によりマトリックス・サイズ352 x 352・画素サイズ0.9 x 0.9 x 1.0 mm）とした。

C. 研究結果

ファントム径の計測結果を図3に示す。径11mmファントムの直径の計測値は10.56±0.68mm、9mmは8.89±0.57mm、7mmは6.71±0.45mm、5mmは4.85±0.49mm、3mmは3.38±0.41mm、1mmは

図1 ファントム 図面

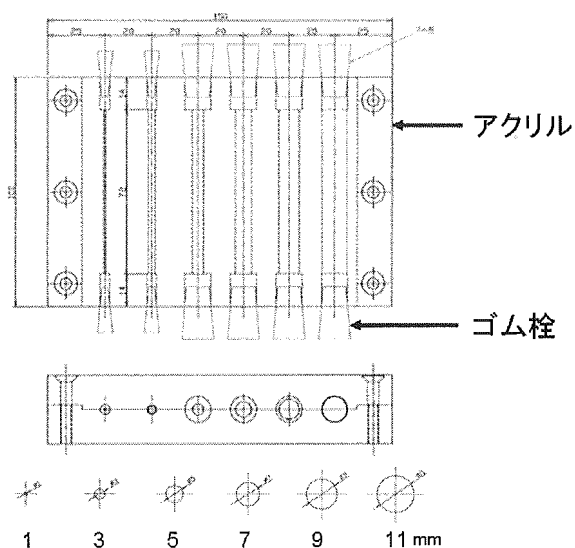
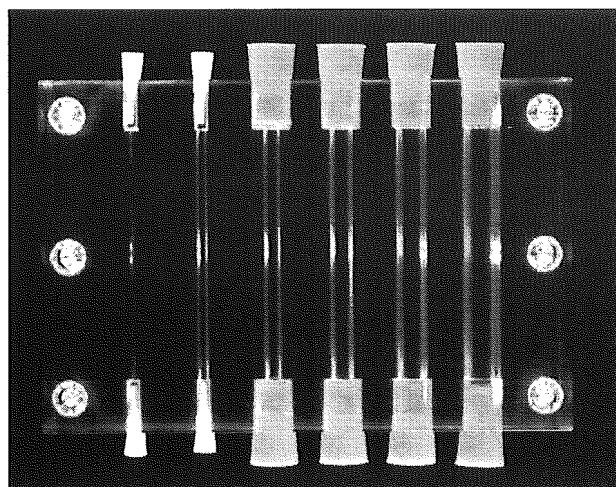


図2 ファントム



2.50+0.44mmであった。直径11～3 mmのファントムで概ね正確な計測が可能であった。1 mmファントムでは、測定値は実際の大きさの2倍以上と大きく乖離した。面積測定でも直径11～3 mmのファントムで概ね正確な計測が可能と考えられたが、1 mmファントムでは測定面積の誤差はさらに大となった(図4)。

D. 考察

本研究の結果から、異なったMR機種、測定ソフトを用いても直径11～3 mmの範囲では、ファントム径・面積の計測が、比較的正確に計測できることが確認された。一方、今回、用いた作像法、測定法では、臨床応用可能な計測値の下限は直径3 mmであったので、MRCは、肝内胆管の拡張の診断には使

用可能であるが、直径3 mm以下の胆管狭窄の存在診断、部位診断には使用が困難と考えられた。今後、直径3 mm以下の小さな管腔の計測が可能で、MR作像法、胆管サイズの計測方法の検討が必要と考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図3 ファントム径の測定

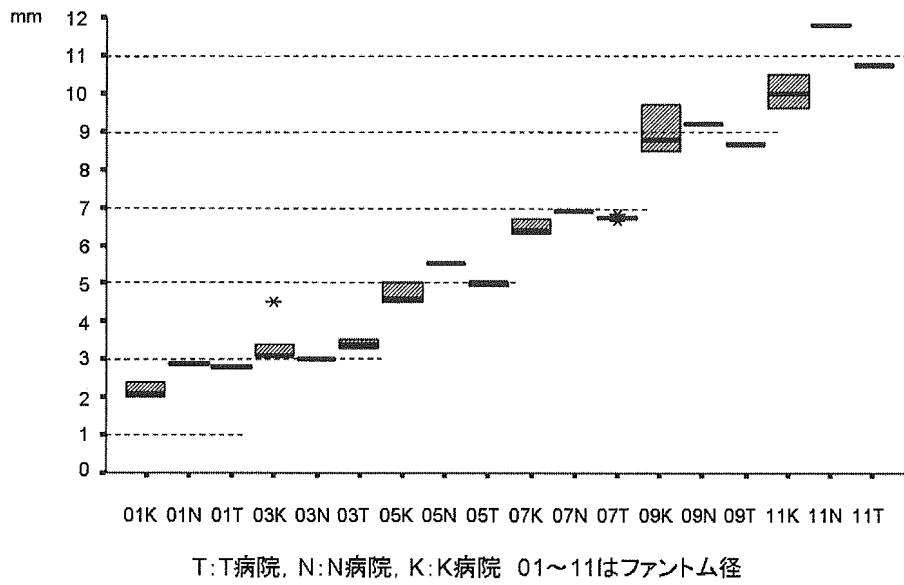
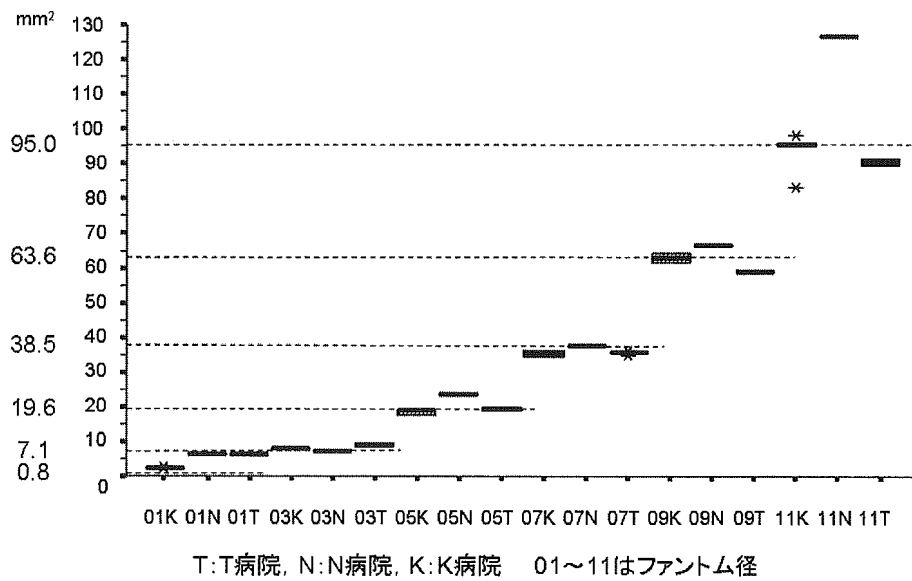


図4 ファントム断面積の測定



肝内結石症に対する治療後の遺残・再発結石の検討

研究協力者 山上裕機
和歌山県立医科大学外科学第2講座

研究要旨

肝内結石症治療の結石遺残と再発結石についてまとめた。肝内結石症に対する治療法は、肝切除に加えてPTCSLなどの非観血的治療が増加し、近年では遺残結石率も4.2%にまで減少した。一方、治療後の再発率は22.7%であったが、肝切除術後は13.6%と少なかったものの、PTCSL後は50%と多く、PTCSLは根治術になりにくい可能性が示唆された。肝切除術後の再発部位はB4が多く、L型に対しては外側区域切除で結石が除去できても、胆汁うっ滞の残るB4は切除する左葉切除を選択すべきと考えられた。

A. 研究目的

肝内結石症は難治性疾患であるが、最近の画像診断の向上により、肝内結石症の部位別・質的診断能力は飛躍的に向上した。医療技術の進歩も著しく、肝切除などの手術療法のみならず、percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy (PTCSL) やperoral cholangioscope (POS) などの非観血的治療法も確立した。

しかし、現在もこれらの治療後の結石遺残率や再発率が20%前後存在するのも事実である。これらを改善するには、肝内結石症の複雑な病態を正確に診断し、その個々の病型に最も適した治療法を最初から実行することが肝要である。

B. 研究方法

1971年から2005年の35年間に経験した胆石症は2,460例で、そのうち胆嚢結石症が79.2%を占め、肝内結石症は97例で3.6%であった。平均年齢では総胆管結石症で高齢者が多い傾向にあったが、肝内結石症では平均56.9歳と比較的若く、男女差はなかった(表1)。

以下に当科における肝内結石症97例の病型分類別の治療法とその結石遺残率、再発率について検討し、その病型に最も適した治療法を考察した。

C. 研究結果

肝内結石に対する病型別治療法を検討すると、肝切除術は圧倒的にL型に多く適応され、近年では遺残結石がないと判断できれば、LR型にも積極的に適応している。LR型に対しては、従来胆管消化管吻合を多く用いていたが、この7年間はPTCSLなどに代表される非観血的治療が多くなった(表2)。PTCSLの碎石法も従来は機械的碎石や電気水圧による破砕法を用いていたが、7年前よりDye

表1. 胆石症治療症例

(1971-2005)

	胆嚢結石症	総胆管結石症	肝内結石症	計
患者数	2,107 (79.2%)	456 (17.2%)	97 (3.6%)	2,660
年齢(mean±SD)	50.5±14.5	64.4±13.9*	56.9±10.9	54.8±15.2
性別:男/女	965/1,142	232/224	47/50	1,244/1,416
胆道手術既往: あり/なし	211 (10.0%)**	172 (37.8%)	44 (45.4%)	242(9.1%)

* p<0.01 vs 胆嚢結石症, 肝内結石症

** p<0.01 vs 総胆管結石症, 肝内結石症

表2. 肝内結石の存在部位別治療法

治療法	結石の存在部位	結石の存在部位		
		L	LR	R
肝切除 (n=38)		33 *	3	2
胆管消化管吻合 (n=37)		4	25 *	8
T-tube drainage (n=12)		2	7	3
PTCSL (n=10)		0	9 *	1
		39	44	14

* p<0.01 vs LR, L型の結石症例数

表3. 肝内結石症に対する治療法と遺残結石

	治療法				
	肝切除	胆管消化管吻合	T-tube	PTCSL	計
1971-1985	9 (0)	25 (14) **	8 (3)	0 (0)	42 (17)
1986-2005	29 (0)	12 (4)	4 (0)	10 (1)	55 (5) *
	38 (0)	37 (18)	12 (3)	10 (1)	97 (22)

() 遺残結石症例数

* p<0.05 vs 肝切除の遺残結石症例数

** p<0.05 vs 1971-1985の遺残結石症例数

laserを、5年前よりHolumium YAG laserを用いるようになり、結石破碎効果が格段に上がった。

肝内結石症に対する治療法と遺残結石の関係については1985年までは術中可及的に碎石し、遺残結石に対しては胆管と空腸吻合を行ってきた症例が多く、総胆管結石症の延長ともいえる「積み上げ型肝内結石症」には胆管切開・T-tube挿入術を行っていた。したがって、1985年までは遺残結石も17/42 (40.5%) に認められたが、その後は肝切除術を積極的に施行し、前述のPTCSLが導入されてからは、遺残結石も5/55 (9.1%) と急激に減少した (表3)。治療後の結石存在部位別の遺残結石を検討すると、やはり難治性とされるLR型が最も多く、術式別にはいずれのタイプでも胆管消化管吻合術に遺残が多かった (表4)。

治療後の再発結石については、遺残結石のなかった66例について検討した。再発例は15例 (22.7%) で、術式別再発率は肝切除術後が13.6%と最も低く、PTCSLは50%と非常に高かった。また再発までの期間は、PTCSLは全例5年以内に再発しており、逆に肝切除後は5年以降に再発が認められた (表5)。

表4. 治療後の結石存在部位別の遺残結石

治療法	結石の存在部位	遺残結石の存在部位		
		L	LR	R
肝切除	0/38 (0) *			
胆管消化管吻合	18/37 (48.6)	4	9	5
T-tube drainage	3/12 (25.0)	1	1	1
PTCSL	1/10 (10.0)	0	0	1
	22/97 (22.7)	5	10	7

() 遺残結石症例の割合%

* p<0.01 vs 他の治療法における遺残結石症例数

表5. 治療後の再発結石

治療法	結石の存在部位	治療後再発までの期間				
		~1年	~2年	~5年	~10年	10年以上
肝切除	5/36 (13.6) *	0	0	1	3	1
胆管消化管吻合	4/14 (28.5)	1	2	1	0	0
T-tube drainage	2/8 (25.0)	0	1	1	0	0
PTCSL	4/8 (50.0)	2	1	1	0	0
	15/66 (22.7)	3	4	4	3	1

* p=0.021 vs PTCSL

肝切除術後の術式別再発部位を検討すると、外側区域切除術で18例中4例に再発が認められ、再発部位はB4に3例B6に1例であった。後者は胆管が左肝管に合流するという奇形を伴っていた。一方、左葉切除には再発例は無かった。

D. 考察

肝内結石症に対する肝切除術の最大の利点は、切除対象の肝内に充満している結石のすべてとともにその病変肝の病的胆管 (胆管癌を含めて) を一塊として除去できるため、結石の再発の可能性が少ないことにある。特に最も適応され易いL型の肝内結石症は、結石と病的胆管が同時に除去できる肝左葉切除、または外側区域切除のよい適応とされている。しかし、今回の結石再発の結果から考察すると、外側区域に結石のある症例には内側区域にも胆汁うっ滞などの病変がある可能性が示唆され、肝切除が安全に施行できる現在、L型肝内結石症に対しては左葉切除が望ましい可能性が示唆された。

肝切除術の適応とならないLR型肝内結石症に対して、我々は従来、肝管空腸吻合術を用いてきた。

表6. 肝切除後の術式別再発部位

術式	症例数	再発症例数	再発部位
外側区域切除	18	4 *	B 4 (3例) B 6 (1例)
左葉切除	16	0	
右葉切除	2	1	B4
	36	5	

* p=0.045 vs 左葉切除

しかし、遺残結石が多く、poly surgeryを避けるためにも最近ではPTCSLが望ましいと考えられている。前述のHolumium YAG laser の導入などにより、PTCSLの遺残結石率は10%前後と格段に減少した。しかし、再発結石率は50%と非常に多く、この理由の1つとしては、たとえ完全砕石できても胆管構築は不変で、胆汁うっ滞の部位に変化しないためと考えられ、PTCSは根治的な治療にはならない可能性がある。また一方で、肝内結石症の4-7%には肝内胆管癌を合併するとされ、我々もPTCSL後に2例の胆管癌の発生を経験しており、PTCS治療時には胆管壁の硬化や色調異常、拡張や狭窄などは炎症性のものか癌性のものか、胆管のbiopsyなどによって十分に判別しておく必要があると考える。

E. 結論

1. 肝内結石症に対する手術術式は、従来は胆管消

化管吻合が多く、遺残結石率も40.5%であったが、最近7年では肝切除に加えてPTCSLなどの非観血的治療が増加し、遺残結石率も4.2%にまで減少した。

2. 治療後の再発率は22.7%であったが、肝切除術後は13.6%と少なかったものの、PTCSL後は50%と多く、PTCSLは根治術になりにくい可能性が示唆された。

3. 肝切除術後の再発部位はB4が多く、L型に対しては外側区域切除で結石が除去できても、胆汁うっ滞の残るB4は切除する左葉切除を選択すべきと考えられる。

4. PTCSL治療後には発癌を考慮に入れて、厳重に経過観察すべきである

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

内山和久、川井 学、濱 卓至、上野昌樹、寺澤 宏、谷 眞至、山上裕機：病型分類別の肝内結石症治療。第60回日本消化器外科学会総会。東京、2005.7

H. 知的財産権の出願登録状況

特になし

肝内結石症胆管粘膜における腸上皮化生の発生機序 －細菌感染とホメオボックス遺伝子CDX2の関与を中心に－

分担研究者 中沼安二

金沢大学 医学系研究科 形態機能病理学

研究要旨

胆管内に分泌されるムチンの質的变化と増加は肝内結石症の重要な成因である。肝内結石症では腸上皮分化を制御するホメオボックス遺伝子CDX2発現を介して胆管粘膜に腸上皮化生が生じる。慢性胆管炎モデルであるPCKラットでは加齢に伴って化膿性胆管炎、慢性炎症、腸上皮化生とCDX2依存性のMUC2発現が出現する。そこで今年度は、細菌感染、自然免疫に重要な役割を持つToll-like receptor（TLR）とCDX2の関与を中心に腸上皮化生の発生機序を検討した。培養ラット胆管上皮を用いた検討では、TLR2, TLR4のリガンドである細菌菌体成分LTA、LPSなどによりCDX2、MUC2ムチン発現亢進を認めた。この発現亢進は、抗TLR2、TLR4抗体、NF- κ B阻害剤により抑制された。また、siRNAを用いてCDX2発現を抑制したところ、LPS刺激によるCDX2, MUC2発現亢進はおこらなかった。これらの結果から、今までに報告したサイトカインの影響に加えて、細菌感染が直接、CDX2、MUC2発現亢進を誘導する事、この誘導はTLR2, TLR4、NF- κ Bを介する事が示された。

A. 研究目的

ムチンの産生亢進と質的变化は肝内結石症の重要な成因のひとつとされる。私どもは肝内結石症の大型胆管粘膜は腸上皮化生や胃粘膜化生を示し、ゲル形成能をもつMUC2、MUC5ACムチン分泌が著明に亢進すること、腸上皮化生には、腸上皮分化を制御するホメオボックス遺伝子CDX2発現が関与することを明らかにしてきた。また、慢性胆管炎モデルであるPCKラットを用いた検討で、加齢に伴う化膿性胆管炎、慢性炎症の進行に平行して腸上皮化生が出現すること、ヒト肝内結石症と同様にこの腸上皮化生の部位ではCDX2依存性にMUC2発現が見られることを報告した。従来、ムチン産生亢進因子としてLPSなどの細菌菌体成分や炎症性サイトカインの関与が示されている。しかし、これらの因子とCDX2の誘導については十分に解明されて

いない。

そこで今年度は、細菌感染、菌体成分などのpathogen-associated molecular patterns（PAMPs）を認識して自然免疫に重要な役割を持つToll-like receptor（TLR）とCDX2の関与を中心に腸上皮化生の発生機序を検討した。

B. 研究方法

慢性胆管炎モデル：Polycystic kidney（PCK）ラット胆管における腸上皮化生の検討

ヒトカロリ病のモデル動物PCKラットは肝内胆管の拡張を示し、生後2ヶ月頃から慢性胆管炎を併発する。胎生18日～10ヶ月齢のPCKラット肝を用いて慢性胆管炎と腸上皮化生の出現状況の病理組織学的検討、粘液組織化学とCDX2、MUC2、TLR2、TLR4の免疫組織化学的検討を行った。また、

定時的に採取した肝組織を用いてWestern blot法にてCDX 2 蛋白発現を検討した。*In situ* hybridization (ISH) 法を用いてCDX 2、MUC 2 mRNA発現を検討した。

培養ラット胆管細胞におけるCDX2, MUC 2 発現誘導分子機構の検討

ラット由来の胆管細胞株を検討に用いた。胆管細胞をコラーゲンゲル上でセミコンフルエントに培養して、TLR 2 リガンドであるLTA、PGN、合成ポリペプチドPam 3 Cys、TLR 4 リガンドLPSによる刺激を行い、MUC 2、CDX 2 の発現を検討した。また、抗TLR2、TLR 4 抗体、TLRシグナル伝達系に関与すると考えられるNF- κ Bの阻害剤を同時に投与して影響を検討した。また、MUC 2 誘導におけるCDX 2 の関与をより明確にする目的で、*si*RNAを用いてCDX 2 発現の抑制を試みた。さらに、ラットCDX 2 発現ベクターをトランスフェクトして、MUC 2 発現を検討した。

C. 研究結果

慢性胆管炎モデル：Polycystic kidney (PCK) ラット胆管における腸上皮化生の検討

以前の報告と同様、PCKラットでは加齢に伴い、化膿性胆管炎、慢性胆管炎が進行した。一部の胆管には細菌のコロニーが確認され、16sRNAの遺伝子配列によりラットの口腔内常在菌や腸内常在菌が同定された。また、胆管炎の進行に平行して腸上皮化生の進行を認めた。免疫組織化学的検討では、ラット胆管上皮にはTLR 2、TLR 4 の発現を認めた。腸上皮化生の箇所ではMUC 2 発現とCDX 2 の発現が同様の局在で見られた。ISH法による検討では、蛋白発現にほぼ一致して、CDX 2、MUC 2 mRNA発現を認めた。PCKラット胆管においてもヒトと同様にCDX 2 依存性にMUC 2 陽性の腸上皮化生が生じると考えられた。

Western blot法でPCKラット肝組織中のCDX 2 発現を検討した所。加齢と胆管炎の程度に比例してCDX 2 蛋白量の増加が見られた (図 1)。

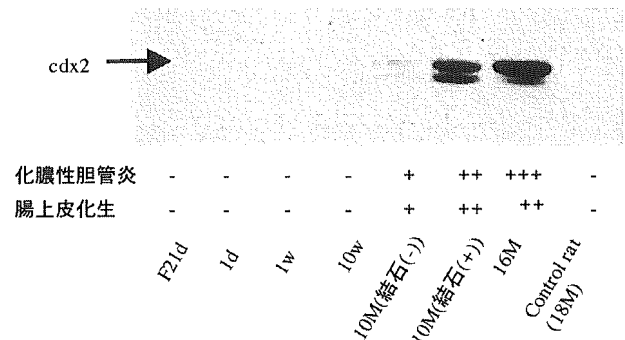


図 1 PCKラット肝組織中のCDX 2 発現

培養ラット胆管細胞におけるCDX2, MUC 2 発現誘導分子機構の検討

TLR 2 リガンドであるLTA、PGN、合成ポリペプチドPam 3 Cys、TLR 4 リガンドLPS、による刺激により、CDX2、MUC 2 発現が誘導された (図 2 A)。この発現亢進は、抗TLR 2、TLR 4 抗体により抑制された (図 1 B)。また、NF- κ B阻害剤MG132前処理によりLPS刺激によるCDX 2、MUC 2 発現は抑制された。siRNAを用いてCDX 2 発現を抑制したところ、LPS刺激によるCDX 2、MUC 2 発現亢進はおこらなかった (図 2 C)。さらに、ラットCDX 2 発現ベクターのトランスフェクトにより、CDX2、MUC 2 発現の誘導を認めた。

D. 考察

今回の検討から、PCKラットでは胆管炎の加齢性進行に伴ってCDX 2、MUC 2 発現を示す腸上皮化生が生じていることが、ISH法によるmRNA発現の検討や、Western blot 法による検討でより明確に示された。また、PCKラットの胆管細胞には細菌菌体成分の認識に働くTLR 2、TLR 4 の発現を認めた。胆管炎を伴うPCKラット肝組織中の細菌菌種の解析では、ラットの口腔内や腸内常在菌が同定された。これらの結果から、胆管の腸上皮化生には細菌感染、TLR 2、4、CDX 2 が関与する可能性が示唆された。

CDX 2 の発現誘導機構については十分解明されていない。培養ラット胆管細胞を用いた今回の検討から、LPSなどの細菌菌体成分による刺激が

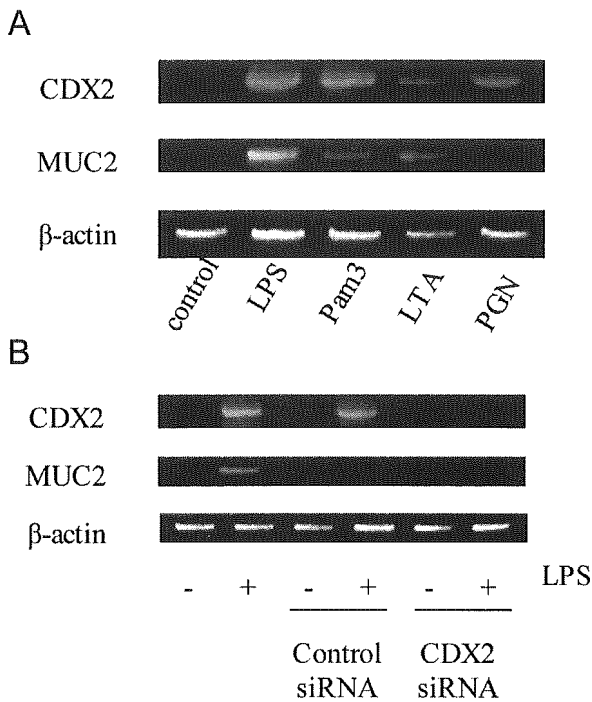


図2 培養ラット胆管細胞でのCDX2,MUC2発現

TLR2,4、NF-κBを介してCDX2発現を誘導すること、CDX2発現がMUC2発現誘導の主要な因子であることが明確に示された(図3)。私どもの以前の検討では、TNF-αなどの炎症性サイトカインもCDX2発現を誘導する。今回の結果から、サイトカインに加えて、細菌菌体成分も直接、CDX2、MUC2発現を誘導することが明らかとなった。また、最近、数森らは、コール酸などある種の胆汁酸がCDX2発現を誘導することを報告している(Gut 2005)。従って、慢性胆管炎に伴う胆汁組成の変化も腸上皮化生に関与する可能性があり、今後の検討課題と考えられた。

E. 結論

肝内結石症では、サイトカインの影響に加えて、

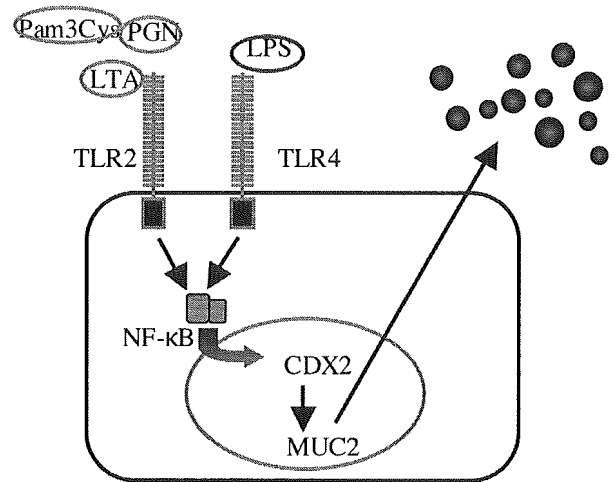


図3 細菌菌体成分によるCDX2、MUC2発現誘導機構

細菌感染が直接、CDX2、MUC2発現亢進を誘導する可能性がある事、この誘導はTLR2、TLR4、NF-κBを介する事が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sasaki M, Ikeda H, Nakanuma Y. Expression profiles of MUC mucin core protein in the intrahepatic biliary system: Physiological distribution and pathological significance. Acta Histochem Cytochem 2005, 38 (5) :295-30

肝内結石症に合併した肝内胆管癌の検討

分担研究者 税所宏光

千葉大学医学研究院腫瘍内科学

研究要旨

肝内結石症に胆管癌が発生することは以前から報告があり、発生には様々な因子があると考えられている。今回我々は、1975年より当科において非観血的治療を中心におこなった115例中胆管癌を合併した7例について検討した。男性5例、女性2例。肝内結石診断時年齢50.1歳。主肝管型6例、末梢肝管型1例。胆管癌は腫瘤形成型5例、胆管浸潤型1例、粘液産生胆管癌1例であった。腫瘤形成型1例は手術施行されたが、その他は、発見時手術不能状態であった。腫瘤形成型は診断後8ヶ月以上の生存例は認めなかった。胆管浸潤型、粘液産生胆管癌はそれぞれ術後2年、2年6ヶ月現在生存中である。いずれの症例も定期的な腹部エコーによる外来経過観察をしていたが癌合併を早期診断することはできなかった。今後画像診断、腫瘍マーカーのチェックの組み合わせによる胆管癌合併例の早期診断体系の確立が望まれる。

A. 研究目的

肝内結石は再発を来すことが多くまた、胆道癌との関連が示唆されており定期的な経過

観察の重要性が示唆されているが発見時には手術不能であることが多く、手術例も長期生存例は少ない。今回肝内結石患者の経過観察中に胆道癌を合併した例について検討しその発見契機、背景因子、予後について検討した。

B. 研究方法

対象は1975年より当科において非観血的治療を中心におこなった115例中胆管癌を合併した7例。男性5例、女性2例、肝内結石診断時年齢50.1歳であった。肝内結石における発癌因子と考えられている因子である肝胆道系手術歴、結石再発、胆管炎、肝膿瘍合併の有無等に加え、発癌後の経過について調査を行った。

C. 研究結果

全7症例の検討を表1、2、3に示した。肝胆道系手術歴は5例（胆摘3例、肝切除1例、乳頭形成術1例）、結石遺残4例、胆管炎5例、肝膿瘍3例と発癌因子と思われるものは高率に関与していた。

症例1：52歳 男性

1990年6月近医にて肝内結石を指摘され当院紹介。7月から9月まで入院し、経乳頭的治療施行（完全碎石）。1992年11月、近医US、CTにて肝内胆管癌が疑われ紹介。CT（図1）、MRI（図2）にて肝内胆管癌と考え、胆汁細胞診施行。class Vであり、肝拡大右葉切除術施行するも、左肝内まで腫瘍進展認め非治療切除となる。術後6ヶ月後に肝不全死亡となった。

症例6：65歳 男性

1979年3月、肝内結石のため肝外側区域切除術施行される。その後、胆管結石、肝膿瘍の入院治療歴[1979年;肝外側区域切除術（肝内結石）、1986、1989年;肝膿瘍、胆管炎1989、1992、2002年;胆管結石、

表1 対象

症例	年齢・性	MP	LR	IE	初回治療	既往手術
1 Y.T	52・M	M	LR	IE	EPT	なし
2 O.M	66・M	M	L	I	POCSL	なし
3 K.Y	36 M	M	LR	IE	EPT	胆摘
4 Y.M	70・F	M	LR	IE	EPT	胆摘
5 S.M	47・M	P	L	IE	basket採石	乳頭形成術
6 Y.H	40・M	M	L	I	EPT	肝切除
7 H.H	40・F	M	R	I	PTCSL	胆摘

表2 対象

症例	結石遺残	繰り返す胆管炎	肝膿瘍	観察期間（年）	初回治療	既往手術
1	なし	なし	なし	3	EPT	なし
2	あり	あり	なし	6.7	POCSL	なし
3	あり	あり	あり	17	EPT	胆摘
4	あり	なし	なし	2	EPT	胆摘
5	あり	あり	あり	8.6	basket採石	乳頭形成術
6	なし	あり	あり	27	EPT	肝切除
7	なし	あり	なし	37	PTCSL	胆摘

表3 対象

胆管癌発見の契機	合併した胆管癌	発見後治療	予後
1. 経過観察中のUS無症状	腫瘍形成型	手術	死亡6ヶ月後
2. 黄疸	腫瘍形成型	治療できず	死亡4ヶ月後
3. 黄疸	腫瘍形成型	治療できず	死亡2ヶ月後
4. 黄疸	腫瘍形成型	治療できず	死亡5ヶ月後
5. 腹水貯留	腫瘍形成型	治療できず	死亡1ヶ月後
6. 急性胆管炎	胆管浸潤型	手術拡大肝左葉切除	生存24ヶ月
7. 急性胆管炎	粘液産生性胆管癌	手術拡大肝右葉切除	生存27ヶ月

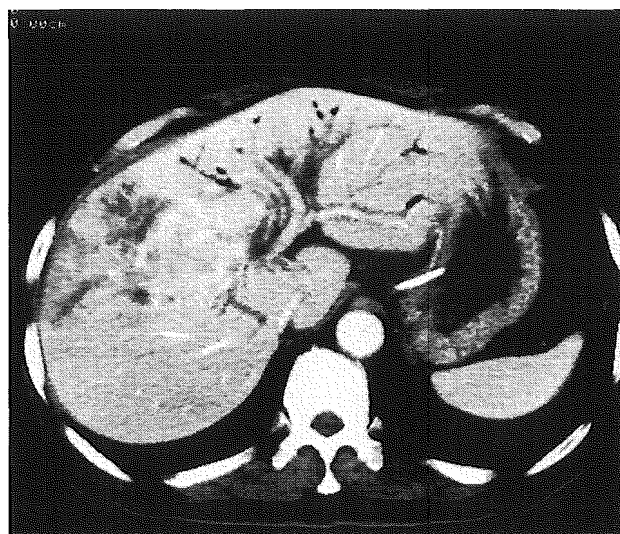


図1. CT 両側肝内胆管の拡張とS5～8に血流障害を伴う約40mm大のmass lesion認めた。

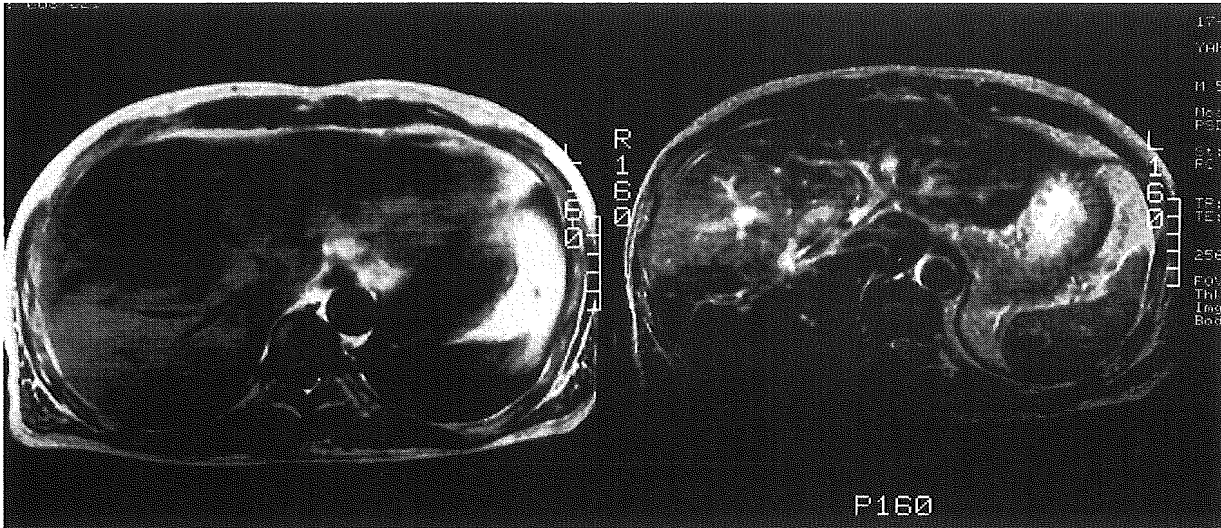


図2. MRI 同部位にT1強調にてlow T2強調にてhighのmass lesionを認めた。

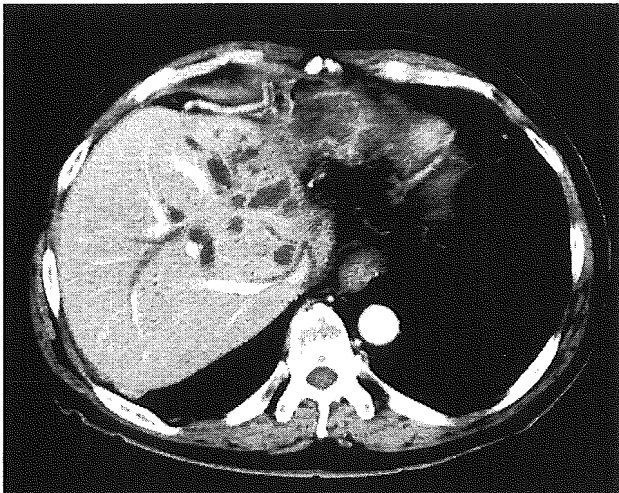


図3. CT明らかなmass formingはなく、両側肝内胆管拡張を認め浸潤性胆管癌と考えた。

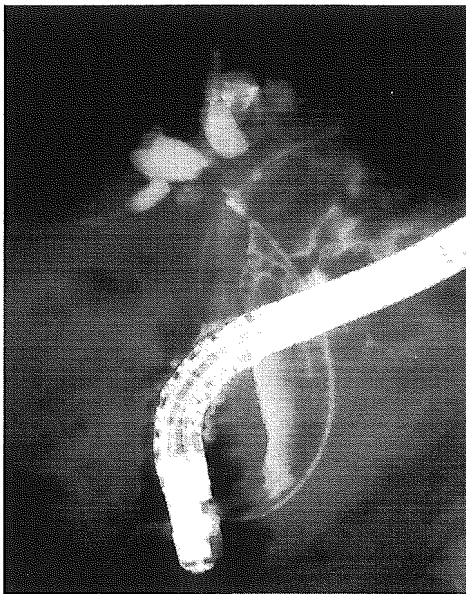


図4. ERCP肝門部に狭窄を認め両側肝内胆管の拡張を認めた。

胆管炎]を数度有する。今回2004年3月2日より悪寒、倦怠感、食思不振、右季肋部痛等の症状が出現し3月4日当科受診、精査加療目的にて同日入院となった。CT(図3)、ERCP(図4)にて肝門部胆管狭窄を認め(胆汁細胞診にてClass III a) 経口胆道鏡では、腫瘍血管を有する悪性胆道狭窄を認め肝門部胆管癌と診断した。拡大肝左葉切除、肝外胆管切除、胆管空腸吻合術、リンパ節郭清を施行。T4(pHinf 1 a, pPanc0, pPV3, pA0)、n0にてstage 4 a。現在約2年の経過になるが胆管癌、肝内結石症ともに再発無く生存中である。

症例7:73歳 女性

1969年に肝内結石に対し、PTCSL施行後に胆嚢摘出術施行。1979年より胆管十二指腸瘻を指摘。以降、肝内結石症、総胆管結石、胆管炎を繰り返していた。その度に、経皮的、経乳頭的治療を繰り返していた。2003年8月再び発熱あり、総胆管内に多量の粘液を認め、ENBD tube留置するも軽快せず。またUS、CT(図6)にてB8の胆管拡張が2年前より拡張しており、精査加療目的にて、当院紹介受診となった。当院にてERCP施行。十二指腸乳頭部から大量に粘液を認め(図7)、経口胆道鏡にて乳頭状腫瘍を確認し粘液産生胆管腫瘍と診断した。胆汁細胞診はClass III aであったが、繰り返す胆管炎と、粘液産生胆管腫瘍の存在を認めため拡大肝右葉切除を施行した。切除標本(図8)と病理所見より粘液産生胆管癌と診断した。病理所見は、well differenti-

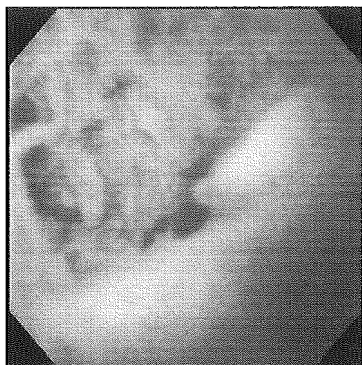


図5. 経口胆道鏡にて胆管狭窄部に腫瘍血管を認めた。

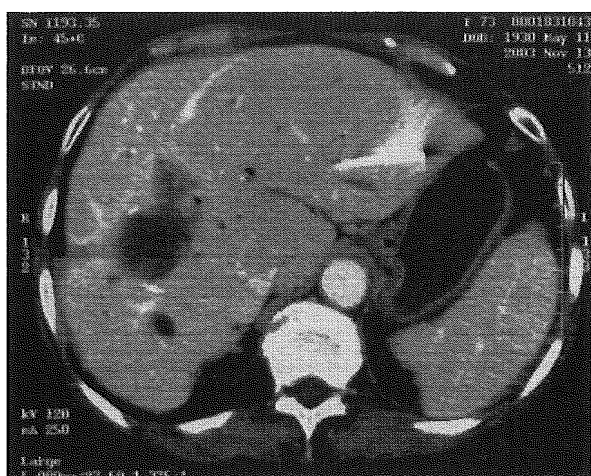


図6. CT B₈に著明な肝内胆管の拡張を認めた。

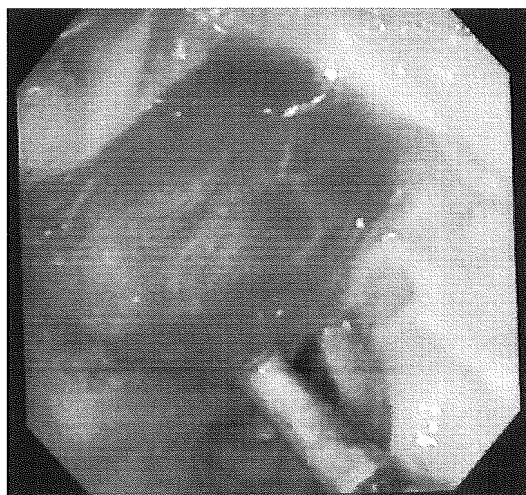


図7. 十二指腸乳頭部から大量の粘液の流出を認めた。

ated adenocarcinoma with mucin, intraductal growth type, n0, s0, vp0, vv0, b4であった。術後2.5年経過だが無再発にて生存中である。

D. 考案

肝内結石症は、胆管癌発生の可能性があり定期的な

経過観察が必要である。我々の施設でも肝内結石症患者に定期的な腹部エコーによる経過観察を行っているが、胆管癌の早期発見はできなかった。115例中7例（6%）に胆管癌を認め7例とも、1）繰り返す胆管炎、2）肝膿瘍、3）肝胆道系手術の既往などの発癌ハイリスク群と考えられる経過を有していた。このような因子がある例は胆管癌のハイリスク例として慎重な経過観察が必要と考えられる。手術不能状態にて発見された胆管癌発合併4例は1～5ヶ月後に亡くなられた。3例で手術が施行されたが、腫瘍形成型の1例では、拡大肝右葉切除行われるも6ヶ月後肝不全死された。死亡例は全て腫瘍形成型であった。症例数が少ないためより多数例での検討が必要となるが、肝内結石患者経過中に腫瘍形成型の肝内胆管癌が発生した場合は、極めて予後不良であり、その理由として早期発見が困難であることがあげられる。腹部エコーでの経過観察だけでは限界があると考えられる。今後CT、MRIの活用、適切な時期での腫瘍マーカーのチェックなど必須であり、その診断体系の確立が望まれる。また、胆管浸潤型肝門部胆管癌と粘液産生胆管癌の2例ではともに胆管炎を契機に発見されたが、術後2年以上無再発生存中である。これら2例は肝内結石初回治療からそれぞれ25年、35年の長期経過で胆管癌が発生しており、本症における長期経過観察の必要性を示唆するものと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願登録状況

特になし

肝内結石症100例の長期予後の検討と肝内胆管癌合併肝内結石症の検討

研究協力者 千々岩一男

宮崎大学 医学部 第1外科 教授

研究要旨

【背景】肝内結石症は、病因や病態が複雑で治療に難渋する例や結石再発症例も多い。また診断時や経過中に胆道癌を合併する難治性疾患である。

【目的と方法】1980年から2005年12月までの間の肝内結石症例100例（男性44例、女性56例）を解析し、その病態と治療後の長期予後について、とくに再発症例と肝内胆管癌を合併した症例を中心に検討した。

【結果】病型はI型が40例、IE型が60例で、結石部位はL型が45例、R型18例、LR型37例であった。結石の種類は判明した72例中、ビリルビンカルシウム系石が57例（80.6%）、コレステロール系石が11例（15.3%）、黒色石が3例（4.2%）であった。初回治療後の結石再発は無治療例16例を除いた84例中17例（20.2%）で、その初回治療の内訳は肝切除単独が2例、肝切除も含む胆道再建併施が8例、総胆管切開による切石が5例、十二指腸乳頭括約筋形成術が1例、ESWLが1例であった。初回治療で肝切除を含む胆道再建が併施された症例28例での再発は8例（28.6%）に対し、肝切除のみの29例での再発は2例（6.9%）で、有意に肝切除を含む胆道再建併施例の再発率が高かった。再発例に対する治療はPTCSL、ESWLが5例、胆道再建あるいは吻合部形成が5例、肝切除と胆道再建が1例、総胆管切開切石が1例、経過観察5例であった。再発に対する治療の結果、結石遺残を5例、再々発を3例に認め、再発症例に対する治療は必ずしも満足のいく結果となっていない。遺残例のうち1例は胆管癌で、1例は胆汁性肝硬変で死亡した。

胆道癌の合併は計17例（17%）で、肝内胆管癌が10例、肝門部胆管癌が5例、胆嚢癌が2例で、その多くが進行癌で根治切除例は4例のみであった。肝内胆管癌10例のうち肝萎縮を5例に認めた。全例が結石葉に癌を合併していた。切除例は3例のみで、いずれもリンパ節転移をともなうstage IVb症例であった。肝内胆管癌のうち肝内結石症の初診時に癌を合併していた症例は7例、経過中に癌を合併した症例は3例であった。肝内結石を合併しない肝内胆管癌と比較すると、肝内結石を合併した肝内胆管癌は有意に予後不良であった。また肝内結石合併肝内胆管癌は切除例でも肝内結石合併あるいは非合併肝内胆管癌の非切除例と比較しても予後に差を認めずきわめて予後不良であった。

【考察】肝内結石症に対する胆道再建術は再発例が多く、また検査や治療手段が限定されるため避けるべきである。診断困難例が多い中でDIC-CTを含むMDCTやMRCPなど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。結石再発例の治療はPTCSLやESWLなど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る。肝内結石症は肝内胆管癌を合併する危険が高い。肝内結石合併胆道癌は進行例が多く予後不良で、また経過中の癌合併もあり、早期診断と長期間の定期的な経過観察の必要性が示唆された。

A. 研究目的

肝内結石症は病因や病態が複雑で治療に難渋する例や結石再発症例も多い難治性疾患である。また診断時や経過中に比較的高率に胆道癌を合併し、とくに肝内胆管癌の危険因子の1つとなっている。肝内結石症の成因として、慢性的な胆汁鬱滞や胆道感染、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せら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の解明は不十分である。

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。胆道再建そのものが肝内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、ピ系石）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ピ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。病巣が片葉に限局

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を中心と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¹⁰⁾が確定的な主要原因であるとすれ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の一つである。

肝内結石症の予後を規定する上で胆道癌の合併が問題となる。厚生労働省肝内結石症調査に関する調査研究班による調査では癌合併率は1998年調査で2.5%であった。肝内結石症の長期予後において結石の再発と癌合併に留意して経過観察していく必要がある。

B. 研究方法

1980年1月から2005年12月までの間の肝内結石症例100例（男性44例、女性56例）について、初回治療や結石再発、再発に対する治療、胆道癌の合併、長期予後などについて検討した。また胆道癌を合併した症例についてはその病態と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

肝内結石症100例の病型はI型が40例（40%）、IE

表1 肝内結石症例

症例数(1980年—2005年)		100例	
性	男性 44例	女性 56例	
平均年齢(初回治療時)	55.0才	55.7才	
病型と結石部位			
I type	40 (40%)	IE type	60 (60%)
L	23	L	22
LR	9	LR	28
R	8	R	10
計			45
計			37
計			18
結石の種類(判明例72例中)			
ピルビンカルシウム石	58 (80.6%)		
コレステロール系石	11 (15.3%)		
黒色石	3 (4.2%)		
手術なし	28		
癌の合併 17例 (17%)			
肝内胆管癌	10例	肝門部胆管癌	5例
		胆嚢癌	2例

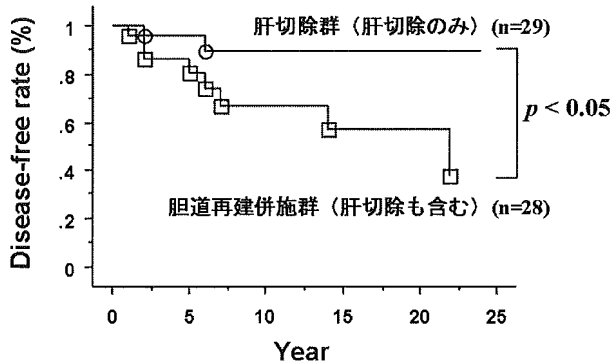


図1 初回治療法別無再発率曲線。

型が60例(60%)で、結石部位はL型が45例、R型18例、LR型37例であった。結石の種類は判明した72例中、ピルビン系石が58例(80.6%)、コレステロール系石が11例(15.3%)、黒色石が3例(4.2%)であった(表1)。肝内結石症新規症例数は1980年代の前半以降明らかに減少したが、その後は年間2-3例程度で推移している。IE型、両葉型など複雑型の減少傾向がみられる。

初回治療後の結石再発は無治療例16例を除いた84例中17例(20.2%)で、その初回治療の内訳は肝切除単独が2例、肝切除も含む胆道再建併施が8例、総胆管切開による切石が5例、十二指腸乳頭括約筋形成術が1例、ESWLが1例であった。初回治療で肝切除を含む胆道再建が併施された症例28例での再発は8例(28.6%)に対し、肝切除のみの29例での再発は2例(6.9%)で、有意に肝切除を含む胆道再建併施例の再発率が高かった(図1)。胆道再建併施後再発の8例のうち明らかな吻合部狭窄は3例に認められた。再発例に対する治療はPTCSL、ESWLが5例、胆道再建あるいは吻合部形成が5例、肝切除と胆道再建が1例、総胆管切開切石が1例、経過観

表2 再発症例に対する治療

治療法	症例数	再発治療後の経過			
		経過良好	再々発	結石遺残	不明
PTCSL, ESWL	5	2	1	2	
吻合部形成	3		1	2	
胆道再建	2	1			1
肝切除+胆道再建	1			1	
総胆管からの切石	1		1		
無治療, 経過観察	5			5	
計	17	3	3	10	1

●経過中死亡例: 4例, 肝内胆管癌1例, 胆汁性肝硬変1例, 他病死2例(肺癌, 胃潰瘍穿孔腹膜炎)

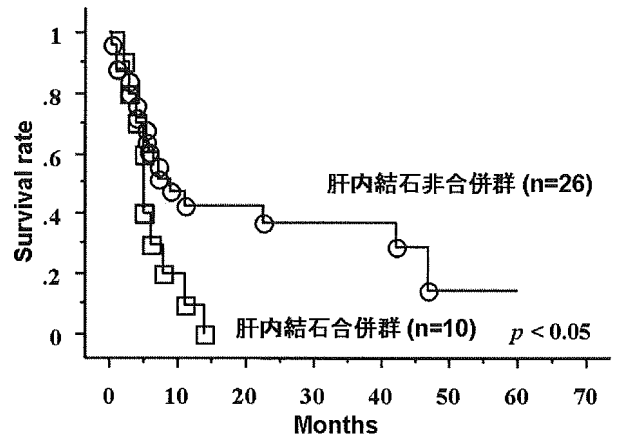


図2 肝内結石合併肝内胆管癌および肝内結石非合併肝内胆管癌の術後(診断後)生存率曲線, いずれの群も切除例, 非切除例を含む。

察5例であった。再発に対する治療の結果、結石遺残を5例、再々発を3例に認め、再発症例に対する治療は必ずしも満足の結果となっていない。遺残例のうち1例は胆管癌で、1例は胆汁性肝硬変で死亡した(表2)。

胆道癌の合併は計17例(17%)で、肝内胆管癌が10例、肝門部胆管癌が5例、胆嚢癌が2例で、その多くが進行癌で根治切除例は4例のみであった。最長生存例が32か月で多くは1年以内の死亡であった。肝内胆管癌10例のうち肝萎縮を5例に認めた。また10例全例が結石葉に癌を合併していた。肝内胆管癌のうち切除例は3例のみで、いずれもリンパ節転移をとらなうstage IVb症例であった。肝内胆管癌のうち肝内結石症の初診時に癌を合併していた症例は7例、経過中に癌を合併した症例は3例であった。切除例と非切除例を含めて肝内結石を合併した肝内胆管癌は、肝内結石を合併しない肝内胆管癌と比較すると有意に予後不良であった(図2)。また肝内結石合併肝内胆管癌は切除例でも肝内結石合併あるいは非合併肝内胆管癌の非切除例と比較しても予後

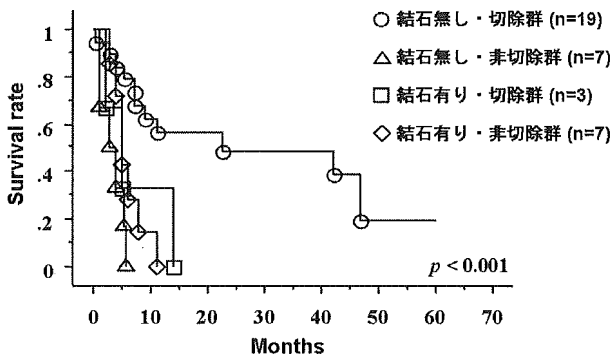


図3 肝内結石合併肝内胆管癌の切除群と非切除群および肝内結石非合併肝内胆管癌の切除群と非切除群の術後（診断後）生存率曲線。

に差を認めず、きわめて予後不良であった（図3）。

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、また良性疾患ではあるが、その病態の複雑さや難治性のため臨床上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。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。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年以上の経過例が多く、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やすく、治療に難渋することが多いと報告されている。

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例で全てビ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。我々は肝内結石症例のビ系石の2.8%、コ系石の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道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いる。また我々は、PTCSLについては肝切除術群とPTCSL群との比較で完全切石率、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、とくに狭窄をとま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した。

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、萎縮をとま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やMRCP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。DIC-CTは非侵襲性や簡便さ、胆管描出能、解像度の点、また病型の診断や治療効果の判定に有用である。

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でも10%前後に肝内結石が発生していること、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検査や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主要な成因と考えられるが、詳細は明らかではない。成因については今後動物実験モデルを用いた検討も必要であろう。

肝内結石症に対する胆道再建術は再発例が多く、また検査や治療手段が限定されるため避けるべきである。診断困難例が多い中でDIC-CTを含むMDCTやMRCPなど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。肝切除で根治できない場合や結石再発例の治療はPTCSLやESWLなど低侵襲的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る。

肝内結石症は胆道癌、とくに肝内胆管癌の合併が多く、そのほとんどが診断時には高度進行例であった。癌の発生を念頭においた定期的な注意深い経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

- 1) 千々岩一男：特集 胆・膵疾患の診療をめぐって：胆道癌の診療。

- 日本医師会雑誌 133 (3) : 351-354, 2005。
- 2) 千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、旭吉雅秀、永野元章、前原直樹、近藤千博：特集 胆嚢癌の診断と治療；最近の進歩：胆嚢癌手術における拡大リンパ節郭清とその適応。
消化器外科 28 (10) : 1499-1505, 2005。
- 3) 甲斐真弘、千々岩一男：特集 術式が違くとケアが変わる！術式別ケアの押さえどころ 6：胆道手術の術式別ケアの押さえどころ。
消化器外科 Nursing 10 (7) : 695-704, 2005。
- 4) 千々岩一男：肝内結石症99例の長期予後の検討。
厚生労働省科学研究費補助金 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：50-56, 2005。
- 5) 甲斐真弘、千々岩一男、土屋和代、大内田次郎、江藤忠明、牧野一郎、近藤千博、内山周一郎、片岡寛章：腔内超音波検査 (IDUS) が肝門部胆管癌の skip lesion 診断に有用であった1例。
胆道 18 (4) : 531-539, 2004。
- 6) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、近藤千博、牧野一郎、旭吉雅秀、永野元章：特集 胆道疾患診療の新しい展開。新しい治療の展開 胆道癌：胆嚢癌。
肝胆膵 49 (3) : 369-374, 2004。
- 7) Tanaka, S-I., Kinowaki, M., Maeda, Y., Nagatomo, J., Kai, M-H., Kondo, K-H. and Chijiwa, K. : Species difference in cholesterol 7 α -hydroxylase expression of rabbit and rat liver microsomes after bile duct ligation.
Journal of Surgical Research 119 : 36-40, 2004.
- 8) 千々岩一男：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。
厚生労働省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15年度総括・分担研究報告書：48-53, 2004。
- 9) 甲斐真弘、千々岩一男：特集 肝内結石症の成因をめぐって：胆道再建術後の肝内結石症。胆と膵 24 : 763-768, 2003。
- 10) 千々岩一男：肝内結石症における結石再発および結石種類別の胆管癌合併についての検討。厚生労働省科学研究費補助金特定疾患対策研究事業肝内結石症調査に関する調査研究平成14年度総括・分担研究報告書：27-31, 2003。

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

肝内結石症を背景とした発癌の検討

分担研究者 森 俊幸

杏林大学 医学部 外科

研究要旨

肝内結石症は長期経過にて胆管癌を合併する頻度が高く、肝内結石症の予後規定の重要な因子となっている。肝内胆管癌は慢性持続性炎症を背景とし、段階を追って悪性形質を獲得する多段階発癌と考えられているが、その詳細は明らかでない。われわれは前回までHighMobilityGroupA 1 = (HMGA 1) の発現は悪性形質の獲得時期の指標として重要な役割を持つと提唱してきた。

本年度は、これまでに検討してきた悪性形質の獲得時期と関連の強いHMGA 1 およびhLAT1,4F 2 hcの発現を以下の事項で検討した。

肝内結石症 2 症例の切除肝全割標本における胆管異型上皮の有無およびHMGA 1 免疫染色の発現分布を検討し、HMGA 1 の発現がそれぞれの切除肝標本の増生細胆管部位や結石近傍や狭窄部位に分布して見られた。また、これまでの検討症例を含めて肝内結石症症例で非癌合併例の 8 例中 4 例（50%）でHMGA 1 の発現が認められた。

肝内胆管癌由来の培養細胞株 2 種類（HuCCT1,HuH28）を用いてHMGA胆管癌の前癌病変と考えられており、およびhLAT1,4F 2 hcの発現を検討し、ヒト肝内結石症を背景とした胆管癌発癌との相同性を検証した。HMGA 1 およびhLAT1,4F 2 hcの発現が肝内胆管癌由来の 2 種類の培養細胞株でみられることより、肝内結石症を背景とした胆管癌の発癌との相同性があると考えた。

A. 研究目的

肝内結石症は長期経過にて胆管癌を合併する頻度が高く胆管癌の前癌状態と考えられており、肝内結石症の予後規定の重要な因子となっている。肝内胆管癌の発生・進展には慢性持続性炎症が促進的に関与すると考えられているが、肝内結石症を背景とした発癌のメカニズムについては十分な解明はなされていない。

今回われわれは、これまでに検討してきた悪性形質の獲得時期と関連の強いHMGA 1 の発現およびhLAT1,4F 2 hcの発現を以下の事項で詳細に検討した。

①肝内結石症 2 症例の切除肝全割標本における胆

管異型上皮の有無および

HMGA 1 免疫染色の発現分布を検討する。肝内結石症を背景とした発癌の観点から、肝内結石症の主な治療法である肝切除術とPTCSの各々の治療法の妥当性と意義についても言及する。

②肝内胆管癌由来の培養細胞株を用いてHMGA 1 およびhLAT1,4F 2 hcの発現の有無を検討してこれまでの肝内結石症を背景とした胆管癌の発癌との相同性を検証する。

B. 研究方法

①手術治療された肝内結石症 2 症例の切除肝全割標本を作製して