厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

肝内結石症に関する調査研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者　跡　見　　裕

平成19(2007)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報告書
疫学調査ワーキンググループA
肝内結石症の成因に関する疫学調査　Case-Control Study…… 15
八坂貴宏、佐々木睦夫、正田純一、森　俊幸、跡見　裕

疫学調査ワーキンググループB
肝内結石症疫学全国アンケート調査…… 17
森　俊幸、永井秀雄、二村雄次、田妻　進、佐々木睦男、八坂貴宏、藤田直孝、山上裕機、跡見　裕

肝内結石症の長期予後因子に関するコホート調査…… 22
森　俊幸

病型分類・画像診断ワーキンググループB
病型分類・画像診断WGの今後の活動方針…… 25
永井秀雄、二村雄次、税所宏光、千々岩一男、田妻　進、跡見　裕
肝内結石症の画像診断指針2007（案）…… 27

発癌研究ワーキンググループ…… 31
中沼安二、二村雄次、本田和男、海野倫明、味岡洋一、跡見　裕
治療ワーキンググループ…… 37
田妻　進、海野倫明、正田純一、藤田直孝、佐々木睦男、跡見　裕

III 分担研究報告書

肝内結石症と歯周病菌に関する疫学調査…… 39
八坂貴宏

multi detector row CT（MD-CT）を用いた新しい肝内結石症の画像診断
―MPFR法・MPR法によるCT画像と標本ルーペ像の対比―…… 42
永井秀雄

MRCによる胆管サイズの測定に関する基礎実験
―楕円形ファントムと汎用ソフトウェアーを用いた測定実験―…… 45
二村雄次

純コレステロール肝内結石症における拡散強調MRI診断の有用性…… 48
山上裕機

肝内結石症合併肝内胆管癌における細胞周期関連分子の発現…… 51
中沼安二

当院における末梢型肝内結石の診療…… 54
税所宏光

肝内結石症における胆道癌合併症例の検討…… 57
千々岩一男

先天性胆道拡張症術後の肝内結石…… 64
海野倫明

インチンコウ湯及びその生薬成分のラット及びヒト肝細胞に対する胆汁分泌促進作用と肝細胞保護作用について…… 67
正田純一

ムチン分解による結石治療の可能性（その2）…… 71
佐々木睦男

胆管癌細胞株におけるThymidylate synthase（TS）発現に関する検討…… 73
本田和男

肝胆道系細胞アポトーシスと核内レセプター ―肝内結石の成因と予後に関わる‘炎症と発癌’に関連して―…… 76

IV 研究成果の刊行に関する一覧表…… 79

肝内結石症に関する調査研究班

区　分	氏　名	所　属　等	職　名
主任研究者	跡見　裕	杏林大学医学部外科	教　授
分担研究者	二村　雄次	名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学	教　授
	税所　宏光	千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学	名誉教授
	永井　秀雄	自治医科大学消化器外科	教　授
	中沼　安二	金沢大学医学系研究科形態機能病理学	教　授
	田妻　進	広島大学病院医系綜合診療科綜合診療医学綜合内科学	教　授
	森　俊幸	杏林大学医学部外科	助教授
	八坂　貴宏	長崎県離島医療圏組合上五島病院	副院長
研究協力者	安藤　久實	名古屋大学大学院病態外科学小児外科学	教　授
	味岡　洋一	新潟大学大学院医歯学総合研究科細胞機能講座	教　授
	佐々木　睦男	弘前大学医学部第二外科	教　授
	千々岩　一男	宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科（第一外科）	教　授
	山上　裕機	和歌山県立医科大学第二外科	教　授
	正田　純一	筑波大学臨床医学系消化器内科	講　師
	本田　和男	愛媛大学外科学第一	助教授
	藤田　直孝	仙台市医療センター仙台オープン病院	副院長
	海野　倫明	東北大学消化器外科	教　授
事務局	鈴木　裕	杏林大学医学部外科　〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2	
	大島　かずみ	Tel. 0422-47-5511　Fax. 0422-47-9926	

Ⅰ 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

肝内結石症に関する調査研究班

主任研究者　　跡見　　裕
杏林大学医学部　外科　教授

研究要旨

本研究班の目的は（1）肝内結石症の全国調査および全国登録、患者コホート追跡調査などの疫学調査。（2）肝内結石症の成因を生活習慣の関連から解明する。（3）低侵襲的で費用効果の良い診断法を検討し病型分類を再検討する。（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）肝内結石症の治療法を検討する。（6）以上の結果を基に、肝内結石症の診断基準を作成し、治療指針を見直すことである。この目的を効率良く達成するため、1）疫学調査疫学調査（全国疫学調査、症例対照研究、コホート調査）　2）画像診断、病型分類　3）成因解明　4）治療法研究　5）発癌研究　6）治療指針作成　の各ワーキンググループを組織した。
（1）全国疫学調査では2005年に肝内結石症で、外来または入院加療を行った肝内結石症症例の予備調査を実施した。全国2574施設に予備調査票を送付し519施設（758症例）から調査協力の返答が得られた。現在、患者調査票の配布回収作業をおこなっている。コホート研究は第5回調査症例473例を対象とし第一次調査から10年経過したコホートの転帰を調査し、結石再発や胆管癌の危険因子、予後規定因子を解析した。現時点では、調査票回収率が31.5％であり、結論を導き出すことは適当ではないが、回収しえた148例をみると、多くは主に通院で経過をみており、その67％は治癒～不変であった。結石再発は14％にみられた。また胆道癌は8例（5.4％）、胆道系以外の悪性腫瘍を13例（8.8％）に認めた。またすでに死亡している症例が19例（28％）あり、年齢補正後の生命予後に比し有意に死亡率が高い結果となった。症例対照研究では全国に分布する本研究班の分担研究者ならびに研究協力者の施設において、肝内結石症症例一例に対し、年齢性別、居住地をマッチングさせたコントロールを2例設定し、病因に関する調査を行った。オッズ比の高い因子は、喫煙（オッズ比2.88、P=0.41）、特異的回虫IgE抗体陽性（オッズ比1.84、P=0.68）、HCV抗体陽性（オッズ比5.85、P=0.19）、HTLV-I抗体陽性（オッズ比3.45、P=0.58）、輸血歴（オッズ比算出不可、P=0.005）であり、輸血歴のみに有意差を認めた。肝内結石症多発地区である五島列島では、肝内結石症と歯周病菌に関する疫学調査をおこなった。若い頃からの歯の状態、歯周病の既往については、症例、対照に差は見られなかった。う歯数は対照に、喪失歯数は症例に多かったが、有意差は認めなかった。歯周病菌の検出を、症例5例、対照5例に行ったが、特に差は認めなかった。今回の調査で、肝内結石症と歯周病菌との関与は明らかではなかった。
（2）画像診断・病型分類では、これまでの研究に基づき肝内結石画像診断指針2007（案）を策定した。この指針では、画像診断を主に拾い上げ診断（一次診断）、確定診断（二次診断）、治療を前提とした詳細診断（三次診断）に階層化し、それぞれにおける超音波診断、CT診断、MRI、直接造影法の役割を明記した。また、それぞれの検査法の撮像条件も明記し、確診所見と参考にすべき所見を区別して記載した。（3）発癌研究ワーキンググループでは肝内結石症に合併する肝内胆管癌の早期診断を可能にする目的で、多施設共同の発癌研究を行った。本年度は、肝内胆管癌の前癌病変であるbiliary intraepithelial neoplasia（BilIN）の国際的診断基準の作成と、発癌過程におけるレクチンとムチンコア蛋白（MUC）の発現変化を検討した。国内の病理医3名を含めた計16名の病理医で、BilIN診断におけるinterobserver agreement studyを行った。計30病変の診断一致度は0.45であった。診断医からの意見を集約し、国際的な診断基準を作成した。新たな診断基準ではその名称（BilIN）と3段階分類法（BilIN-1、BilIN-2、BilIN-3）に関してコンセンサスが得られた。今後は、この診断基準の世界的な普及が望まれる。また、5例の肝内結石症に合併した肝内胆管癌症例でレクチンプロファイルを検討したところ、数種類のレクチンが癌部で発現が亢進していることが

明らかとなった。今後は更に症例を増やすとともに、前癌病変でのレクチンプロファイルの変化も検討する。MUCに関しては、MUC1とMUC4は胆道癌の予後不良因子であり、MUC2は予後良好因子であることが明らかとなった。今後は予後の分かっている肝内結石症に合併した肝内胆管癌症例での検討を進め、肝内結石症合併例でもこの結果が応用できるかを検討する。これらの研究は、レクチンやMUCを対象としたサンドイッチエライザ法による、肝内胆管癌の早期診断ツールの開発にもつながると期待される。(4)治療ワーキンググループでは肝内結石症治療の選択肢の拡充や治療効果の向上に向けて、以下の手順で従来の治療の評価と新たな治療の提案を企画するための活動を開始した。

1. わが国の肝内結石症治療の現状の把握
2. 新規治療開発(予防治療も含めた)に向けた取り組みの調査
3. その臨床応用への可能性の評価
4. その臨床応用への具体的な企画立案と実施
5. その評価と治療指針作成WGへの提案

上記の一連のWG作業の中で、今年度は特に1.と2.を中心に作業を進めた。各個研究では従来黄疸治療薬であるインチンコウ湯がMDR3、MRP2などの誘導を介し、肝内結石症治療薬となる可能性が示唆された。
臨床例でさまざまな検討を可能とするため、本班会議で連絡網を構築し手術予定を他施設の研究者にも知らせ、手術標本を共同研究に供する体制とした。

分担研究者
二村雄次(名古屋大学大学院医学研究科腫瘍外科教授)、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)、田妻進(広島大学病院医系総合心療科総合診療医学教授)、税所宏光(千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学教授)、八坂貴宏(長崎県離島医療圏上五島病院消化器外科)、森　俊幸(杏林大学医学部外科助教授)

研究協力者
佐々木睦男(弘前大学第二外科教授)、千々岩一男(宮崎大学医学部第一外科教授)、海野倫明(東北大学消化器外科教授)、山上裕機(和歌山県立医科大学第二外科教授)、正田純一(筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科)、安藤久實(名古屋大学病態外科学小児外科学教授)、本田和男(愛媛大学外科学第一助教授)、藤田直孝(仙台オープン病院消化器内科)、味岡洋一(新潟大学大学院細胞機能講座教授)

A. 研究目的

厚生労働省による肝内結石症に関する研究班を中心とした研究の成果により、肝内結石症の診断や治療成績は向上しつつあるが、その成因や主な合併症である胆管癌の発生要因については依然として不明の点が少なくない。特に肝内コレステロール結石と生活習慣との関連は生活習慣病としての肝内結石症の存在を疑わせるが、この点に関する検討はきわめて乏しいのが現状である。また、これまで指摘されてきた回虫の関与も、新規症例では抗体が検出されないことが多い。一方診断面では、近年著しく進歩した画像診断は、肝内結石症診断にも大きな役割を果たしているが、各々の診断的位置づけが曖昧なままに検査が漠然と行なわれている側面も指摘されている。また、肝内結石の治療法の選択に関してはこれまで個々の施設からの後ろ向き研究による検討をその根拠としており、エビデンスレベルは必ずしも高くなかった。さらに再発予防の観点から投与される薬物に関しても曖昧な点が少なくない。このような現状に鑑み本研究班における研究目的を以下のように設定した。

(1)肝内結石症の全国調査および全国登録、患者コホート追跡調査などの疫学調査。
(2)肝内結石症の成因を生活習慣の関連から解明する。

(3) 低侵襲的で費用効果の良い診断法を検討し病型分類を再検討する。
(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) 肝内結石症の治療法を検討する。
(6) 以上の結果を基に、肝内結石症の診断基準を作成し、治療指針を見直す。

B. 研究方法

これらの目的を効率良く達成するため、1) 疫学調査（全国疫学調査、症例対照研究、コホート調査） 2) 画像診断、病型分類 3) 成因解明 4) 治療法研究 5) 発癌研究 6) 治療指針作成の各ワーキンググループを組織した。

1. 疫学調査ワーキンググループ

八坂貴宏、森俊幸、永井秀雄、田妻進、藤田直孝、佐々木睦夫、山上裕機、二村雄次、跡見裕

症例対照調査（八坂担当）班員施設の肝内結石症症例を登録し、症例1例に対し、年齢性別、居住地域をマッチングさせた病院コントロール2症例を設定し、対照研究の解析を行う。特に肝内結石症と生活習慣との関連を検討し、さらに肝内結石症の発生に蜜に関連している因子を明らかにする。

全国疫学調査（跡見担当）全国調査により、肝内結石症の頻度、肝内結石に伴う胆管癌の発生頻度、治療成績を検討する。

コホート研究（森担当）肝内結石症の症例は少なく、新規にコホート研究を立ち上げるのは困難である。そのため、1998年に文部科学省、厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に則り行われた第5期全国調査症例473例を対象に調査を行う。第5回調査の調査票をもとに新たに調査票を作成する。基本的に今回の調査項目は第5回調査（1998年）に準ずるが、2004年の比較ハザードモデルによる予後調査を踏襲する。とくに、予後規定因子、胆管癌の危険因子などについて患者背景因子や臨床病理像、治療法などを解析し、長期成績を報告する。

2. 画像診断・病型分類ワーキンググループ

永井秀雄、二村雄次、税所宏光、千々岩一男、田妻進、跡見裕

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

3. 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

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の早期診断を可能にする目的で、多施設共同の発癌研究を行う。本年度は、肝内胆管癌の前癌病変であるbiliary intraepithelial neoplasia（BilIN）の国際的診断基準の作成と、発癌過程におけるレクチンとムチンコア蛋白（MUC）の発現変化を検討する。また各個研究により、胆管癌におけるアミノ酸トランスポーターの発現を検討する。

4. 治療法検討ワーキンググループ

田妻進、佐々木睦男、藤田直孝、正田純一、跡見裕

わが国の肝内結石症治療の現状の把握

5. 診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、森俊幸、千々岩一男、税所宏光、海野倫明、味岡洋一

以上の共同研究の成果を盛り込み、肝内結石症の治療指針を改訂する。

(1) 疫学研究

2005年に肝内結石症で、外来または入院加療を行った肝内結石症症例の横断調査をすすめた。2005年度は、倫理委員会の承認を得、調査票を作成した。調査票作成時には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MRCPやMDCTなどの近年の画像診断法を取り入れた点ならびに薬物治療として最も使用頻度の高いUDCAを薬物治療の独立項目とするにとどめた。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、今回の調査では、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。

症例対照研究では、協力の得られる分担研究者ならびに協力研究者の施設に、平成15年から18年の間に肝内結石症にて通院中の患者を対象とした。対照は、症

例と同じ施設に通院しており、性、年齢(±3才)が一致し、仮説となる要因と独立な疾患(肝胆道系疾患を除外)を持ち、研究に同意した患者とした。協力の得られた施設は、弘前大学、自治医科大学、筑波大学、千葉大学、杏林大学、和歌山医科大学、広島大学、宮崎大学で、研究班班長施設である杏林大学の倫理委員会で研究に関する承認を得た。

調査は面接による聞き取り調査と血清学的検査を行った。聞き取り調査は調査票(症例:調査票A、対照症例:調査票B)に記入し、血清の測定はSRL社に依頼した。調査項目は、1)対象の年齢、身長、体重などの身体所見、2)発育状況、健康状態、3)居住・職業歴、4)婚姻歴、出産歴、5)既往歴、家族歴、6)生活環境、7)食事・嗜好に関するもの、8)HTLV-I抗体、HCV抗体、HBS抗原・抗体、HP IgG抗体、特異的回虫IgE抗体とした。解析はConditional logistic regression Analysis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。平成18年1月末現在で解析可能な症例は、肝内結石症例40例、対照症例40例で、症例対照とも、男性15例、女性25例、平均年齢は症例57.8歳、対照57.6歳であった。身長、体重などの身体所見に差は見られなかった。肝内結石症コホートにおいて治療後の遠隔成績を検討し、各種治療法の再評価を行った。肝内結石症の新規発生は少なく、新たなコホートを設定することは困難であり、過去調査の有病者コホートの調査研究を行った。コホート研究では本症における胆管癌の発生頻度、初回治療法やその後の経過と転帰を検討した。

(2)画像診断指針の策定

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、確立された診断手技、診断方法が存在しない。1996年肝内結石症班会議谷村班により、肝内結石症診断基準が提唱された。この診断基準では、肝内結石症の確診例および疑診例が定義されているが、それぞれを具体的に診断する過程に関しては、結石証明のための方法が列挙されているにとどまっている。2002年以降本班会議では、肝内結石症画像診断指針の確立にむけて、議論を重ねてきた。2002-2004年本班会議画像診断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。2005年度は、腹部CT検査、腹部超音波検査関して詳細に検討し、今年度は直接造影検査について検討し、合併する肝内胆管癌の取扱いに関しても議論を重ねた。

(3)成因や病態に関する研究(各個研究)

胆管細胞癌株HuCCT-1を使用し、PPARgの発現を確認するとともに、そのリガンドであるTroglitazone(TGZ)を投与して細胞増殖動態への影響をアポトーシスの評価とともに検討した。さらにPPARg選択的アンタゴニストであるGW9662で前処置した細胞にTGZを添加し、その増殖動態について検討した。また、それらの一連の変化におけるPPARgを介するメカニズムへの依存度を検討するために、HuCCT-1のPPARgをsiRNAでノックダウンし、TGZ添加時の増殖動態を比較検討した。

また他の研究では、総胆管拡張症術後に発生する肝内結石症を検討した。

(4)発癌研究

1. 肝内胆管癌の前癌病変の病理学的コンセンサスの作成

肝内結石症に合併する肝内胆管癌は上皮内異型病変から浸潤癌に多段階発癌を示すと考えられている。これまで2つの前癌病変が同定され、平坦～低乳頭状増生を特徴等とするbiliary intraepithelial neoplasia(BilIN)と、著明な乳頭状増殖を特徴とするintraductal papillary neoplasm of the bile duct(IPNB)と呼ばれている。BilINの異型度分類は診断者の主観的判断にゆだねられているのが現状であり、今回、異型度分類の国際的コンセンサスの作成を試みた。

肝内結石症、原発性硬化性胆管炎(PSC)、先天性胆道拡張症の組織標本から胆管上皮内異型病変を各10例選択した。各病変の弱拡大(100倍)と強拡大(400倍)の組織写真を撮影し、CD-Rに記憶して17名の診断医に配布した。診断医は日本国内の病理医3名、アジアの病理医2名、米国の病理医5名、欧州の病理医6名からなる。診断医には組織写真から各病変の組織診断(反応性変化、BilIN-1、BilIN-2、BilIN-3)を行ってもらい、その診断一致率を統計学的に解析した。診断医から診断基準に関する意見を回収し、国際的な診断基準の作成を試みた。

2. 肝内胆管癌の発癌研究(多施設共同研究)

これまでに収集した肝内結石症の組織標本を一括管理し、組織バンク(tissue bank)の構築を試みた。必要な検体を各施設に配布することで、標本の共同利用

を推進し、以下の2つのテーマに関して多施設共同研究を行った。

①レクチンプロファイルに関する研究

レクチンは糖鎖を特異的に認識するタンパク質の総称で、ヒトの体の中にも数百種類のレクチン、およびレクチンドメインを含んだタンパク質が存在すると推定されている。レクチンはタンパク質の輸送や形態形成、癌との関連性が指摘されている。今回、肝内結石症に合併した肝内胆管癌5例の組織標本から、癌部と非癌部の胆管上皮からサンプルを採取し、レクチンマイクロアレイにてレクチンプロファイルを検討した。

②ムチンコア蛋白(MUC)に関する研究

MUCは粘液の構成成分で、肝内結石症の結石形成過程だけでなくその発癌過程で、胆管上皮のMUCに発現変化が生じることを報告してきた。今回、肝内結石症非合併例の胆道癌64例におけるMUC1、MUC2、MUC4、MUC5ACの免疫染色を行い、これらの分子の発現と術後予後との関連性を検討した。

(5) 治療研究(ワーキンググループ研究、個別研究)

ワーキンググループ研究では、わが国の主たる施設における肝内結石症治療の現状について、以下の項目を調査する。

(1) 対象症例数(原発性・二次性)
(2) 非手術的治療(内視鏡治療・薬物治療・経過観察)
(3) 手術的治療(肝切除術・肝移植)
(4) その他の治療(ESWLなど)

2. 新規治療開発(予防治療も含めた)に向けた取り組みの調査

国内・国外の肝内結石症治療に関する論文発表や学会発表を検索し、科学的なエビデンスの裏付けを検証する。

個別研究では、主にインチンコウ湯の作用機序の解明、肝内結石症に対する有用性の検討、ならびにムチン溶解による結石溶解療法について検討した。

(6) 診断基準の作成と治療指針の見直し

(1)-(5)の研究結果を基に診断基準の作成と治療指針の見直しを行う。

C. 研究結果

1. 疫学研究

全国アンケート調査

本年度(2006年度)は全国2574施設に予備調査票を送付し519施設(758症例)から調査協力の返答が得られた。1998年第5期調査では同様の手法により2792施設に調査協力を依頼し1516施設から同意が得られた(返送率54.3%)ことに比較すると、調査協力施設が減少している。予備調査では、当初の発送より、葉書や電話による再三の再依頼をおこなっており、患者個人情報の保護意識の高まりが、公的性格をもつ調査と齟齬を来すようになっている実情を表しているとも考えられる。一方、多くの症例を持つ、比較的規模の大きい病院の調査協力率は高く、症例数としては758例と、1998年調査の1124例の75%が集積可能であった。肝内結石症の減少傾向を勘案すると、症例捕捉率は同等と考えられ、この758例の臨床情報を収集分析することとした。この肝内結石症全国アンケート調査票は、肝内結石症調査研究班事務局より発送し、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地域責任者に返送され、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、患者は地域番号-医療機関通し番号-患者通し番号として表現される。2007年度はこの予備調査に基づき、症例調査票を送付回収・解析する予定である。

症例対照研究においてオッズ比が高いもの(オッズ比1.5以上)は、以下のような因子であった。①生活環境:生家の職業が第1次産業、オッズ比1.76(P=0.42)、②嗜好品:飲酒、オッズ比1.50(P=0.59)、喫煙、オッズ比2.88(P=0.41)、③感染症:回虫の既往、オッズ比1.65(P=0.70)、特異的回虫IgE抗体、オッズ比1.84(P=0.68)、HCV抗体、オッズ比5.85(P=0.19)、HTLV-I抗体、オッズ比3.45(P=0.58)、輸血歴、オッズ比(−)(P=0.005)であった。

コホート研究の調査票回収率が、現時点では31.5%であり、結論を導き出すことは適当ではないが、回収しえた148例をみると、多くは主に通院で経過をみており、その67%は治癒〜不変であった。結石再発は14%にみられた。また胆道癌は8例(5.4%)、胆道系以外の悪性腫瘍を13例(8.8%)に認めた。またすでに死亡している症例

が19例（28%）あり、年齢補正後の生命予後に比し有意に死亡率が高い結果となった。

2. 画像診断・病型分類

昨年までは肝内結石症における核磁気共鳴法（MRI,MRCP）とMDCTによる診断能を検討してきた。MRCPはERCで描出されない上流胆管を明らかにし、またMDCTは診断能にも優れ、医療費を考慮すると有用な検査と考えられた。この結果をもとに、本年度は肝内結石画像診断指針2007（案）を策定した（病型分類・画像診断WG報告参照）。

3. 成因や病態に関する研究

1. PPARgリガンドTGZによる胆管癌細胞HuCCT-1の増殖抑制

PPARgの人工リガンドであるTGZの胆管癌細胞HuCCT-1への添加により、細胞増殖は抑制された。その際、G1 arrestとアポトーシスが確認された。さらに、PPARgと核内で二量体を形成するレチノイドXレセプター（RXR）のアゴニストの同時添加により、その細胞増殖抑制効果の相加的増強を認めた。

2. 胆管癌細胞の増殖と核内レセプターの役割

GW9662前処置を行った場合も、siRNAでPPARgをノックダウンした場合も、TGZ添加によって用量依存的に増殖抑制効果を示した。ただし、siRNA導入時にはTGZ添加前の段階で既にcell viabilityの低下が認められた。

総胆管拡張症術後の肝内結石症の検討では、拡張症症例58例中、13例（22.4%）に術後肝内結石の発症を認め、拡張症手術を高次医療センターで施行した症例に限っても43例中4例（9.3%）と高率に認めた。性別は男性6例、女性7例で、拡張症手術から発症までの期間は3～27年（平均13.7年）であった。

拡張症に対する術式は、胆管切除・肝管空腸吻合7例、胆管切除・空腸間置肝管十二指腸切除2例、胆管切除・胆管十二指腸吻合1例、胆管空腸側々吻合2例、胆管十二指腸側々吻合1例であった。比較として、同期間に膵頭十二指腸切除・胆管空腸吻合術を施行した膵・胆道癌症例315例（うち、10年以上経過観察例34例）の術後では1例の肝内結石症を認めたのみであった。肝内結石発症13例の戸谷分類は、Ia型1例、Ic型2例、IV-A型7例、不明3例で、背景となる全58症例の認めた。結石は全例ビリルビンカルシウム石で、存在部位での分類では両葉型が6例と最も多かった。拡張症術後の吻合部狭窄を認めた症例はなく、また、肝門部胆管に膜様あるいは索状の構造物が確認された症例も認めなかった。これら13症例に対する治療は、6例で肝切除術、4例で胆管切除・切石術、残り3例には経皮経肝胆道鏡（PTCS）を用いた切石術を施行した。6ヵ月～22年3ヵ月（平均7.8年）の経過観察を行い、3例で遺残・再燃を認めてPTCS治療を要した。

4. 発癌に関する検討

1. 肝内胆管癌の前癌病変の病理学的コンセンサスの作成

BilINの組織分類は3段階で行い、異型の軽いものからBilIN-1、BilIN-2、BilIN-3と分類することで、コンセンサスが得られた。配布した組織写真に基づく診断一致度は30病変全体ではκ値0.45だった。異型度別では反応性変化は0.42、BilIN-1は0.38、BilIN-2は0.16、BilIN-3は0.42だった。診断医の国別の診断一致度には差は見られなかった。

BilINの診断基準に関しては、その基本的枠組みには全員が同意したが、いくつかの修正点の指摘があった。以前の分類法では、乳頭状病変と非乳頭状病変を分けて記載していたが、1つに統一した方がいいとの意見が出された。また、細胞異型や核異型に関してより詳細な記載が望まれるとの意見が出された。それらの意見をもとに、新たな診断基準を作成し、診断医全員のコンセンサスを得ることが出来た。その代表的な病理組織像を示す（発癌研究WG報告図1-4参照）。

2. 肝内胆管癌の発癌研究（多施設共同研究）

①レクチンプロファイルに関する研究

癌部と非癌部のレクチンプロファイルを検討したところ、癌部で過剰に発現しているレクチンや、癌部で発現が減弱しているレクチンが幾つか見つかった。症例間で共通しているものと、症例特異的なレクチンがあった。

②MUCに関する研究

MUC1は胆道癌36例（56%）、MUC2は12例（19%）、MUC4は22例（34%）、MUC5ACは44例（69%）に発現が見られた。MUC1とMUC4は腫瘍細胞の細胞膜に強く発現し、MUC2とMUC5ACは細胞質に発現していた。MUC1発現例とMUC4発現例は非発現例に比して術後予後が有意に悪かった（MUC1: p=0.04、MUC4: p=0.03）。一方、MUC2は管内発育型胆管癌にのみ発

現が見られ、MUC2発現例は非発現例に比して有意に術後予後が良好だった（p=0.004）。MUC5AC発現と予後とに関連性は見られなかった。また、MUC1発現例の50%に、MUC4の共発現が見られ、MUC1+/MUC4+例はMUC1+/MUC4-例に比して予後が悪い傾向にあった（p=0.09）。

5. 治療に関する検討

治療ワーキングでアンケート調査本調査を施行した全国18施設における、2005年1月から2006年9月までの肝内結石症治療件数は235例であった。手術的治療：非手術的治療の内訳は、43：192例であった。前者の内訳として、肝切除36例、肝移植1例、その他6例、非手術的治療としては、内視鏡治療37例、薬物治療22例、経過観察129例、その他3例であった。即ち、積極的な治療（手術および内視鏡治療）は80例（34%）であった。

2. 新規治療開発に向けた取り組み

（1）病態改善を目的とした分子標的治療

分子標的治療として、肝毛細胆管膜ABCトランスポーター（主にMDR3、MRP2、ABCG5／8）ならびに肝胆道系構成細胞の核内レセプター（主にPPARs）の発現や機能を制御することが示唆されている。

（2）結石除去を目的とした直接溶解治療

N－アセチルシスチンを併用したMTBE治療は、ビリルビン・キレートを行ないながら結石中脂質成分を溶解させる。また、ムコフィリンは肝内結石に特徴的な構成ムチンを直接溶解させることが実験的に報告されている。

（3）その他として、上記（1）とも関わる予後改善・発癌リスク低下治療として、持続胆道感染の軽減や肝胆道系構成細胞の再生治療が提唱されている。

6. 診断基準の作成と治療指針の見直し

画像診断基準、治療に関する調査を総合し肝内結石症診断治療指針を策定中である。

D. 考案

近年肝内結石症に関するさまざまな検討により、結石形成や胆管癌の発生機序に関する知見も徐々に増加しつつあるが、未だ多くの点で未解決な分野が少なくない。また急速に進歩した画像診断が、本疾患の診療体系に効率的に組み込まれているとはいえない現状である。そこで本研究班は

（1）肝内結石症の全国調査および全国登録、患者コホート追跡調査などの疫学調査、症例対照研究などにより肝内結石症の成因を生活習慣病の観点からも解明する。

（2）低侵襲的で費用効果の良い診断法を検討し病型分類を再検討する。

（3）肝内結石症および肝内胆管癌の発生機序を解明する。

（4）肝内結石症の治療法を検討する。

（5）以上の結果を基に、肝内結石症の診断基準を作成し、治療指針を見直すことを目的とした。これらの目的を効率良く達成するため、1）疫学調査疫学調査（全国疫学調査、症例対照研究、コホート調査）
2）画像診断、病型分類　3）成因解明　4）治療法研究　5）発癌研究　6）治療指針作成
の各ワーキンググループを組織した。

全国疫学アンケート調査では、昨年度までに予備調査を終了し、本年度は調査票の配布回収をおこなった。個人情報保護意識の高まりに関連して、調査に協力しない医療機関の増加が、このような全国調査の隘路となっているとも考えられたが、多くの症例を持つ、比較的規模の大きい病院の調査協力率は高く、症例数としては758例と、1998年調査の1124例の75%が集積可能であった。肝内結石症の減少傾向を勘案すると、症例捕捉率は同等と考えられ、この758例の臨床情報を収集分析することとした。

コホート研究においても、コホート組成から約10年経過しており、調査票回収率が、31.5%であった。回収しえた148例をみると、多くは主に通院で経過をみており、その67%は治癒～不変であった。結石再発は14%にみられた。また胆道癌は8例（5.4%）、胆道系以外の悪性腫瘍を13例（8.8%）に認め、毎年症例の約1%に新規発癌が認められる結果となった。またすでに死亡している症例が19例（28%）あり、年齢補正後の生命予後に比し有意に死亡率が高い結果となり、肝内結石症が相変わらず難治性疾患であることが明らかとなった。

近年、画像診断法は急速に進歩している。病態が複雑で、診断法が確立されていない肝内結石症に対して、画像診断指針を確立することは急務である。1990年代から臨床応用された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。以前作成された肝内結石症診断基準（谷村班）では、MRI・MRCPに関しては全く記載がなく、肝内結石症における有効性の検討が必要である。また、CTや超音波検査の進歩も著しく、1998年以降臨床使用されるようになった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。このような現状に対応すべく、肝内結石診断基準の改訂、画像診断指針の作成は意義が深い。

肝内結石画像診断指針2007（案）は多施設の臨床例を基に、診断アルゴリズムを提示し、医療経済的側面も考慮して画像診断の進め方を提示している。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言及を加えた。昨年度案からの主な変更点は、下記の通りである。

1. 画像診断法を1-3次検査法に分類しなおした。
2. 3次検査法は侵襲検査法として定義し、直接造影法をこのカテゴリーに分類した。
3. それに伴い一般撮像法=1次検査法、特殊撮像法=2次検査法と分類したため、撮像法のセクションから直接造影法を省いた。
4. 確診所見、疑診所見の分類が、誤解を生じやすいので、「確診所見」と「参考にすべき所見」というカテゴリーに分類した。
5. 上記4に沿って、確診例、疑診例の定義を改訂した。

今後この肝内結石画像診断指針2007（案）を基に、2007年度中に診断指針の確立を目指したい。

今回の研究で、BilINの国際的な診断基準が作成できた。肝内結石症以外の胆道系疾患に合併するBilINにも応用できることが明らかとなった。今後は、この診断基準を使用することで、その診断一致率の向上を図るとともに、この診断基準の普及が望まれる。診断一致度は全体では0.45であったが、BilIN-2では0.16と一致度が低かった。これまでの同様の研究でも、3段階分類では中間的病変の一致度が低くなることは指摘されており、今回の研究も同様の結果であった。低異型度BilINと高異型度BilINの2段階分類の可能性も示唆されたが、2段階では分類できない病変もあり、現時点では3段階分類の方が適切であるとの意見で一致した。

多施設共同による肝内胆管癌の発癌研究結果から、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌過程で、レクチンプロファイルの変化が生じている可能性が示唆された。今後はさらに多数例の検討を行うことで、より詳細な発現変化を検討する予定である。また、BilINの病変部組織をマイクロダイセクションすることで、前癌病変でのレクチンプロファイルの変化も検討する。

MUC1とMUC4の発現は胆道癌における予後不良因子であることが明らかとなった。一方、MUC2は予後良好因子であることが明らかとなった。今後は、tissue bankの構築を進めるとともに、予後の分かった肝内結石症合併胆管癌症例での発現を検討する。

肝内結石症の治療は、1）結石治療、2）病態治療、3）予後改善（合併症予防、発癌リスクの軽減）という観点で検討されなければならない。

今年度の調査結果から、上記1）に該当する積極的治療（根本的治療）は34％で、2）3）を目的とする診療が半数以上を占めている現状が把握できた。ただ、対象の臨床病態に基づいて診療内容は選択されるべきものであり、今後はその妥当性を評価して推奨されるべき治療指針を提案する必要がある。その点、新規治療開発の観点で検索された分子標的治療は重要である。経過観察や薬物治療のあり方として、合併症や発癌リスクを視野に入れた非侵襲的な診療を積極的に提案していくことが肝要である。今後は臨床応用への可能性とその現実的な立案を進めていきたい。

E. 結論

疫学調査疫学調査（全国疫学調査、症例対照研究、コホート調査）　2）画像診断、病型分類　3）成因解明　4）治療法研究　5）発癌研究　6）治療指針作成の各ワーキンググループし検討を行った。疫学調査の予備結果から、肝内結石症は減少傾向にあること、肝内結石症を背景とする胆道癌の発生は5％程度であるが、他部位を含めると、毎年症例の約1％で新たに癌と診断されることが判明した。また五島列島を中心とした検討により、肝内結石症との関連が強く疑われる因子（ATL、回虫、脂質代謝など）が示された。画像診断病型分類においては肝内結石画像診断指針2007（案）が提案され、今後の討議を含め肝内結石症診療指針に組み込む予定である。肝内結石症を背景とする発癌の研究では、異形性胆道上皮の分類が提案され、国際的にもそれが認知された。またこれら胆道癌のムチンコア蛋白やレクチンプロファイルで特徴的な所見が得られた。治療

法の検討では、各医療機関で実施されている治療法のアンケートを行い、以前に比し手術治療が行われる頻度が高いことが判明した。またインチンコウ湯の肝内結石症治療薬としての可能性が示された。これらの知見を総合し、肝内結石症診断治療指針を策定する。

F. 研究発表

1. 論文発表

(杏林大学外科 跡見裕、森俊幸)

森俊幸、佐々木秀雄、杉山政則、跡見裕

肝内結石症における手術適応と予後

肝胆膵　52(5):2006783-790

阿部展次、鈴木裕、竹内弘久、松岡弘芳、柳田修、正木忠彦、森俊幸、杉山政則、跡見裕

消化器外科における非観血的ドレナージ内視鏡的ドレナージ―適応と方法、手技の実際:肝胆膵手術の周術期における胆管膵管ドレナージを中心に

臨床外科　61(7):893-900,2006

阿部展次、杉山政則、柳田修、正木忠彦、森俊幸、跡見裕

肝門部胆管癌に挑む　肝門部胆管癌の基本的治療戦略

消化器内視鏡　18(1):34-39,2006

杉山政則、鈴木裕、松本伸明、阿部展次、森俊幸、跡見裕

急性胆道炎

救急医学　30(11):1517-1521, 2006

森俊幸、鈴木裕、杉山政則、跡見裕

急性胆管炎を合併した肝内結石症に対する処置と待機的手術

手術

60(12):1841-1848,2006

Toshiyuki Mori, Masanori Sugiyama, Yutaka Atomi

Management of intrahepatic stones

Best Practice and Research Clinical Gastroenterology　20(6):1117-1137,2006

(金沢大学大学院形態機能病理学 中沼安二)

BC. Portmann, Y.Nakanuma.

Diseases of the bile ducts.

AD Burt, BC Pormann,LD Ferrell

MacSween's Pathology of the Liver 5th Churchill Livingstone Elsevier　2006. pp51 7-581

Isse K, Harada K, Sato Y, Nakanuma Y.

Characterization of biliary intra-epithelial lymphocytes at different anatomical levels of intrahepatic bile ducts under normal and pathological conditions: Numbers of CD4CD28 intra-epithelial lymphocytes are increased in primary biliary cirrhosis.

Pathol Int　56:17-24,2006

Zen Y, Sasaki M, Fujii T, Chen TC, Chen MF, Yeh TS, Jan YY, Huang SF, Nimura Y, Nakanuma Y.

Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct-an immunohistochemical study of 1 10 cases of hepatolithiasis.

J Hepatol　44:350-358,2006

Ohira S, Itatsu K, Sasaki M, Harada K, Sato Y, Zen Y, Ishikawa A, Oda K, Nagasaka T, Nimura Y, Nakanuma Y.

Possible regulation of migration of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by interaction of CXCR4 expressed in carcinoma cells with tumor necrosis factor-and stromal-derived factor-1 released in stroma.

Am J Pathol　168:1155-68,2006

Ohira S, Itatsu K, Sasaki M, Harada K, Sato Y, Zen Y, Ishikawa A, Oda K, Nagasaka T, Nimura Y, Nakanuma Y.

Local balance of transforming growth factor-beta1 secreted from cholangiocarcinoma cells and stromal-derived factor-1 secreted from stromal fibroblasts is a factor involved in invasion of cholangiocarcinoma.

Pathol Int.　56:381-9,2006

Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K,Konishi F, Masuda S, Mitsui T, Asada Y, Miura S, Miyayama S, Uehara T, Katsuyama T, Ohta T, Minato H, Nakanuma Y.

Biliary cystic tumors with bile duct communication: a cystic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct

Mod Pathol　19:1243-54,2006

Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H,

Kasashima S, Kurumaya H, Katayanagi K, Kawashima A, Masuda S, Niwa H, Mitsui T, Asada Y, Miura S, Ohta T, Nakanuma Y.
Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas.
Hepatology 44:1333-43,2006
全 陽、板津慶太、中沼安二
管内発育型胆管癌,胆管乳頭腫,胆管乳頭腫症は膵IPMNのcounterpartか?
肝胆膵 52:219-226,2006
全陽、板津慶太、中西喜嗣、中沼安二
胆管内乳頭状腫瘍の病理学的特徴と胆道系腫瘍における位置づけ
胆と膵 27:443-449,2006
中沼安二、北川諭、全 陽
胆管内乳頭状(粘液性)腫瘍ー胆管乳頭腫(症)、胆管内発育型の肝内胆管癌、乳頭型の肝外胆管癌、粘液産生胆管腫瘍およびその関連病変を含む疾患名称となり得るかー
胆と膵 27:73-79,2006
(広島大学病院医系総合心療科総合診療医学 田妻進)
S.Tazuma.
Cyclosporin A and cholestasis: Its mechanism(s) and clinical relevancy.
Hepatol Res 34:135-136,2006
Y.Nabeshima , S.Tazuma , K.Kanno, H.Hyogo, M.Iwai, M.Horiuchi, K.Chayama.
Anti-fibrogenic function of angiotensin II type 2 receptor in CCl4-induced liver fibrosis.
Biochem Biophys Res Commun 346:658-664,2006
K.Arataki, H.Kumada, K.Toyota, W.Ohishi, S.Takahashi, S.Tazuma, K.Chayama.
Evolution of Hepatitis C Virus Quasispecies during Ribavirin and Interferon-Alpha-2b Combination Therapy and Interferon-Alpha-2b Monotherapy.
Intervirology 49:352-361,2006
T.Shimatani, M.Moriwaki, J.Xu, S.Tazuma, M.Inoue.
Acid-suppressive effects of rabreprazole:Compairing 10mg and 20 mg twice daily in Japanese Helicobacter pylori-negatibe and -positive CYP2C19 wxtensive metabolisers.
Dig Dis Liver Dis 38:802-808,2006
S.Tazuma.
Is the genotyping of hepatitis B virus of clinical help in patient management?
Hepatol Res 36:153-155,2006
S.Tazuma.
Epidemiology,pathogenesis,and classfidation of biliary stone(common bile duct and intrahepatic)
Best practice & Research Clinical Gastroenterology 20:1075-1083,2006
T.Kobuke,S.Tazuma,H.Hyougo,K.Chayama.
A Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits human cholangiocarcinoma cell growth: potential molecular targeting strategy for cholangioma.
Digestive Disease and Science 51:1650-1657,2006
T.Nishioka, H.Hyogo, Y.Numata, A.Yamaguchi, T.Kobuke, D.Komichi, M.Nonaka, M.Inoue, Y.Nabeshima, M.Ogi, K.Iwamoto, T.Ishitobi, T.Ajima, K.Chayama, S.Tazuma.
A Nuclear receptor-mediated choleretic action of fibrates is associated with enhanced canalicular membrane fluidity and transporter activity mediating bile acid-independent bile secretion.
J of Athero and Throm. 12:211,2005
Y.Ueno, S.Tanaka, M.Sumii, S Miyake, S.Tazuma, M.Taniguchi, T.Yamamura, K.Chayama.
Single dose of OCH improves mucosal T helper type 1/T helper type 2 cytokine balance and prevents experimental colitis in the presence of Vα14 natural killer T cells in mice.
Inflamm Bowel Dis. 11:35-41,2005
T.Shimatani, M.Inoue, T.Kuroiwa, J Xu, S.Tazuma, Y.Horikawa, M.Nakamura.
Acid-suppressive efficacy of a reduced dosage of rabeprazole: Comparison of 10 mg twice daily rabeprazole with 20mg twicew daily rabeprazole, 30mg twice daily lansoprazole, and 20mg twice daily omeprazole by 24-hr intragastric pH-metry.
Dig Dis Sci. 50:1202-1206,2005
D.Komichi, S.Tazuma, T.Nishioka, H.Hyogo, K.Chayama.
Glycochenodeoxycholate plays a carcinogenic role in

immnortalized mouse cholanginocytes via oxidative DNA damage.
Free radical biology & Medicine 39:1418-1427,2005
S.Tazuma.
Homosystein and gallstone disease: is hyperhomosysteinemia a prerequisite for or secondary to gallstone formation?
J of Gastroenterol 40:1085-1087,2005
(自治医科大学消化器一般外科 永井秀雄)
佐田尚宏、小泉大、塚原宗俊、吉澤浩次、栗原克巳、永井秀雄
Multi-detector row CT(MD-CT)による肝内結石症の術前診断.
胆道 18:513-519,2004
(千葉大学第一内科 税所宏光)
Tsuyuguchi T, Fukuda Y, Saisho H.
Peroral cholangioscopy for the diagnosis and treatment of biliary diseases.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 13(2):94-99,2006
(宮崎大学医学部第一外科 千々岩一男)
Maeda, Y., Shinohara, A., Koshimoto, C. Chijiiwa, K. Species differences among various rodents in the conversion of 7α-hydroxycholesterol in liver microsomes.
Steroids 71:329-333,2006
Tanaka, S.-I., Chijiiwa, K. and Maeda, Y.Biliary lipid output in the early stage of acute liver failure induced by 90% hepatectomy in the rat.Journal of Surgical Research 134:81-86,2006
近藤千博、千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、前原直樹
肝門部胆管癌と肝門型肝内胆管癌の臨床病態と予後因子の相違.
胆道 20(2):128-134,2006
近藤千博、千々岩一男
特集／ここまで進んだ内視鏡診断と治療 肝・胆道系の内視鏡を用いた診断と手術 腹腔鏡検査の現状と内視鏡下肝臓切除術.
臨床と研究 83(6):838-842,2006
甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、旭吉雅秀、永野元章、今村直哉
特集 手術ーここ30年の変化 胆道先天異常の手術.
手術 60(10):1553-1558,2006
大内田次郎、千々岩一男、旭吉雅秀、永野元章、甲斐真弘、近藤千博、内山周一郎、盛口清香、浅田祐士郎
胆管癌を合併した膵管内乳頭粘液性腺癌の1切除例.
日本消化器外科学会雑誌 39(5):596-601,2006
甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、旭吉雅秀、永野元章、今村直哉
B. 胆道癌 VII.胆道癌の治療 早期胆道癌の治療／胆嚢癌の外科療法:胆嚢癌の肝切除範囲についての理論的根拠.
日本臨床 64(増1):493-498,2006
Ohuchida, J., Chijiiwa, K., Hiyoshi, M., Kobayashi, K., Konomi, H., Tanaka, M.
Long-term results of treatment for pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation.
Archives of Surgery 141:1066-1070,2006
(筑波大学臨床医学系消化器内科 正田純一)
正田純一
コランギオサイトの細胞生物学 コランギオサイトの粘液、糖鎖プロフィル
肝胆膵 53:1073-1083,2006
正田純一、田中直見、跡見 裕
肝内結石症の変遷ならびに内科的処置異常
肝胆膵 52:773-782,2006
Shoda, J., Okada, J., Inada, Y., Kusama, H., Utsunomiya, H., Oda, K., Yokoi, T., Yoshizato, K., Suzuki, H.Bezafibrate induces multidrug-resistance P-glycoprotein 3 expression in cultured human hepatocytes and humanized livers of chimeric mice.
Hepatolology Res In press,2007
Okada, K., Shoda, J., Kano, M., Suzuki, S., Ohtake, N., Yamamoto, M., Takahashi, H., Utsunomiya, H., Oda, K., Sato, K., Watanabe, A., Ishii, T., Itoh, K., Yamamoto, M., Yokoi T., Yoshizato, K., Sugiyama, Y., Suzuki, H.Inchinkoto, an herbal medicine, and its ingredients dually exerts Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nrf2-mediated antioxidative action in rat livers.
Am J Physiol In press,2007
(和歌山医科大学第二外科教授 山上裕機)
Ozawa S, Uchiyama K, Nakamori M, Ueda K, Iwahashi M, Ueno H, Muragaki Y, Ooshima A, Yamaue H.

Combination gene therapy of HGF and truncated type II TGF-beta receptor for rat liver cirrhosis after partial hepatectomy.
Surgery. 139(4):563-573,2006
Uchiyama K, Tani M, Kawai M, Ueno M, Hama T, Yamaue H.
Preoperative evaluation of the extrahepatic bile duct structure for laparoscopic cholecystectomy.
Surg Endosc. 20(7):1119-1123,2006
Uemura R, Uchiyama K, Ozawa S, Yamaue H.
Effect of normothermic perfusion using fructose-1, 6-bisphosphate for maintenance of liver function during in situ extended hepatectomy by the total hepatic vascular exclusion technique.
J Surg Res. 137(1):89-95,2007
内山和久、山上裕機
胆道癌の予後因子予後からみた治療法の選択
Stage IV肝門部胆管癌に対する広範囲肝切除vsステント治療
日本臨床 64(1):555-559,2006
内山和久、山上裕機
総胆管結石症に対する治療法(EST).
日本医事新報 4318:88-89,2007
(名古屋大学腫瘍外科 二村雄次)
Kawai T,Yokoyama Y,Nagino M,Kitagawa T, Nimura Y.
Is there any effect of renal failure on the hepatic regeneration capacity following partial hepatectomy in rats?
Biochemical and Biophysical Research Communications 352:311-316,2006
Ko Kenji,Kamiya J,Nagino M,Nimura Y.
A Study of the Subvesical Bile Duct(Duct of Luschka) in Resected Liver Specimens
World Journal of Surgery 30:1316-1320,2006
Komori K,Nagino M,Nimura Y.
Hepatocyte morphology and kinetics after portal vein embolization.
British Journal of Surgery 93:745-751,2006
Nagino M,Kamiya J,Arai T,Nishio H,Ebata T, Nimura Y.
"Anatomic"Right Hepatic Trisectionectomy(Extended Right Hepatectomy) With Caudate Lobectomy for Hilar Cholangiocarcinoma.
Annals of Surgery 243(1):28-32,2006
Nagino M,Kamiya J,Nishio H,Nimura Y.
Two Hundred Forty Consecutive Portal Vein Embolizations Before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer.
Annals of Surgery 243(3):364-372,2006
Sugawara G,Nagino M,Nishio H, Nimura Y.
Perioperative Synbiotic Treatment to Prevent Postoperative Infectious Complications in Biliary Cancer Surgery
Annals of Surgery 244(5):706-714,2006
Yokoyama S,Yokoyama Y,Kawai T,Nimura Y.
Biphasic activation of liver regeneration-associated signals in an early stage after portal vein branch ligation.
Biochemical and Biophysical Research Communication 349:732-739,2006
伊神 剛、椰野正人、湯浅典博、二村雄次
胆管内乳頭粘液性腫瘍(粘液産生胆管腫瘍)
消化器内視鏡 18(1):96-100,2006
伊神 剛、椰野正人、湯浅典博、二村雄次
肝内胆管・胆道の粘液産生腫瘍:膵での粘液産生腫瘍との比較を含めて
肝胆膵 52(2):193-204,2006
江崎 稔、江畑智希、椰野正人、二村雄次
肝右葉切除
手術 60(6):861-866,2006
江畑智希、椰野正人、湯浅典博、二村雄次
肝門部胆管癌に対する肝左葉切除、尾状葉切除、門脈・肝動脈切除再建
手術 60(4):481-486,2006
川井 覚、椰野正人、江畑智希、二村雄次
胆管切除前後の胆管ドレナージ
胆と膵 26(12):959-963,2006
柴原弘明、後藤正道、二村雄次、米澤 傑
粘液産生胆管腫瘍の病理—膵のIPMNとの対比を含めて—
画像診断 26(5):595-602,2006
柴原弘明、米澤 傑、二村雄次
ムチン蛋白発現からみた粘液産生胆管腫瘍の膵IPMNとの対比
胆と膵 27(7):451-457,2006

梛野正人、二村雄次
拡大手術は生存率向上に寄与するか?
日本外科学会雑誌　107(4):173-176,2006
西尾秀樹、梛野正人、横山幸浩、二村雄次
肝門部胆管癌
ヴァンメディカル　9(4):353-364,2006
西尾秀樹、梛野正人、江畑智希、二村雄次
手術適応基準から考える胆道癌の読影ポイント
画像診断　26(5):544-553,2006
(弘前大学医学部第二外科教授 佐々木睦男)
山田恭吾、杉山譲、清野景好、小堀宏康、佐々木睦男.
術前に胆嚢穿孔と診断し得た特発性胆嚢穿孔の1例.
胆と膵　2005;26(5):487-90.
諸橋一、豊木嘉一、袴田健一、鳴海俊治、佐藤利行、
木村憲央、西村顕正、吉原秀一、佐々木睦男.
胆嚢管原発の腺内分泌細胞癌の1例
胆道　2005;19(4):489-94.
Morohashi H, Kon A, Nakai M, Yamaguchi M, Kakizaki I, Yoshihara S, Sasaki M, Takagaki K.
Study of hyaluronan synthase inhibitor, 4-methylumbelliferone derivatives on human pancreatic cancer cell(KP1-NL).
Biochem Biophys Res Commun
345(4):1454-9,2006
Nakazawa H, Yoshihara S, Kudo D, Morohashi H, Kakizaki I, Kon A, Takagaki K, Sasaki M.
4-methylumbelliferone, a hyaluronan synthase suppressor, enhances the anticancer activity of gemcitabine in human pancreatic cancer cells.
Cancer Chemother Pharmacol　57(2):165-70,2006
袴田健一、石戸圭之輔、佐々木睦男.
【肝細胞がん患者にどう対応するか】外科的治療の進め方　肝切除の術式をどう選び、どう行うか.
臨床腫瘍プラクティス　2(4):358-61,2006

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
   特になし
2. 実用新案登録
   特になし
3. その他
   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)
ワーキンググループ研究報告書

肝内結石症の成因に関する疫学調査　Case-Control Study

疫学調査ワーキンググループA
八坂貴宏、佐々木睦夫、正田純一、森俊幸、跡見裕

研究要旨

平成15年より4ヵ年にわたり、全国に分布する本研究班の分担研究者ならびに研究協力者の施設において、肝内結石症の成因に関する症例対照研究を行った。オッズ比の高い因子は、喫煙(オッズ比2.88P=0.41)、特異的回虫IgE抗体陽性(オッズ比1.84、P=0.68)、HCV抗体陽性(オッズ比5.85、P=0.19)、HTLV-I抗体陽性(オッズ比3.45、P=0.58)、輸血歴(オッズ比算出不可、P=0.005)であり、輸血歴のみに有意差を認めた。症例対照数が少なく、また様々な結石の症例が混在していることから、今後さらに症例数を増やして検討を加える必要があると考えた。

A. 研究目的

肝内結石症の成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)食生活が成因として関与している可能性がある、3)HTLV-I、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った。

B. 対象と方法

対象とする症例は、協力の得られる分担研究者ならびに協力研究者の施設に、平成15年から18年の間に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才)が一致し、仮説となる要因と独立な疾患(肝胆道系疾患を除外)を持ち、研究に同意した患者とした。協力の得られた施設は、弘前大学、自治医科大学、筑波大学、千葉大学、杏林大学、和歌山医科大学、広島大学、宮崎大学で、研究班班長施設である杏林大学の倫理委員会で研究に関する承認を得た。

調査は面接による聞き取り調査と血清学的検査を行った。聞き取り調査は調査票(症例:調査票A、対照症例:調査票B)に記入し、血清の測定はSRL社に依頼した。

調査項目は、1)対象の年齢、身長、体重などの身体所見、2)発育状況、健康状態、3)居住・職業歴、4)婚姻歴、出産歴、5)既往歴、家族歴、6)生活環境、7)食事・嗜好に関するもの、8)HTLV-I抗体、HCV抗体、HBS抗原・抗体、HP IgG抗体、特異的回虫IgE抗体とした。

解析はConditional logistic regression Analysisのより、オッズ比を算出し、P値0.05未満を有意差ありとした。

平成18年1月末現在で解析可能な症例は、肝内結石症例40例、対照症例40例で、症例対照とも、男性15例、女性25例、平均年齢は症例57.8歳、対照57.6歳であった。身長、体重などの身体所見に差は見られなかった。

C. 研究結果

オッズ比が高いもの(オッズ比1.5以上)は、以下のような因子であった。①生活環境:生家の職業が第1次産業、オッズ比1.76(P=0.42)、②嗜好品:飲酒、オッズ比1.50(P=0.59)、喫煙、オッズ比2.88(P=0.41)、③感染症:回虫の既往オッズ比1.65(P=0.70)、特異的回虫IgE抗体、オッズ比1.84(P=0.68)、HCV抗体、オッズ比5.85(P=0.19)、HTLV-I抗体、オッズ比3.45(P=0.58)、輸血歴、オッズ比(−)(P=0.005)であった。

D. 考察

肝内結石症多発地域である長崎県上五島地区における肝内結石症の成因に関する疫学調査では、肝内結石症患者で世帯主の職業が農漁業で、生家の飲料水が井戸水や河川水であるものが多く、生活環境因子の関与が疑われた。また、感染症では、症例でHTLV-I抗体の陽性者が多く、HTLV-I感染の関与が示唆されたが、回虫特異的IgE抗体やHCV抗体については差を認めなかった。食事については症例と対照で明らかな差を認めなかった。

これらの特殊性が全国的な肝内結石症例でも認められるのかどうか、また発症因子として更なる調査を行う必要性が指摘され、上記3つの作業仮説のもと、全国に分布する本研究班の分担研究者ならびに研究協力者の施設において、肝内結石症の成因に関する症例対照研究を行った。

その結果、生活環境では、生家の職業が第1次産業のものが症例で多く、オッズ比1.76であった。有意差は認めないが、環境の衛生状態が成因に関与している可能性は否定できないと考えられた。食生活については、主食、副食、間食などの摂取量、摂取頻度等を調査したが、関連性は認められず、関与は否定的であった。感染症については、特異的回虫IgE抗体（オッズ比1.84、P=0.68）、HCV抗体（オッズ比5.85、P=0.19）、HTLV-I抗体（オッズ比3.45、P=0.58）であった。有意差は認めないが、HCV抗体のオッズ比は高く、輸血歴が症例で有意に多かったことからも、手術に伴う輸血後感染の可能性が考えられた。HTLV-I抗体については、長崎県上五島地域では有意な差が出ており、オッズ比3.45と高いことから、症例数を増やしてさらなる検討が必要であると思われた。

E. 結語

全国に分布する本研究班の分担研究者ならびに研究協力者の施設において、肝内結石症の成因に関する症例対照研究を行った。食生活の関与は否定的であったが、生活環境因子、HTLV-Iをはじめとする感染症の関与については可能性が残され、さらなる検討が必要であると思われた。

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。