

肝内結石症全国疫学アンケート調査

疫学ワーキンググループB

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

研究要旨

肝内結石症は現在も難治性疾患であり、本研究班を中心に、多方面からの調査研究が行われてきた。本研究班では過去5回の全国疫学調査をおこなっており1998年調査が最後となっている。1998年の症例調査と過去4回の疫学調査を比較すると1) 新規発症が減少し、有病者の高齢化が認められる2) 男女比はおおむね一定である3) 肝内型が時代とともに増加しており、1975-1979年ではI型は20.6%であったのに対し1998年では57.9%となっている。4) コレステロール結石は過去3回の調査でいずれも5-10%程度であり必ずしも増加しているとはいえず、結石の主体は現在もビリルビンカルシウム石である。5) 治療後の結石遺残・再発率は過去3回の調査では何れも20%程度であり、必ずしも治療成績は向上していない。6) 癌合併は2.5-5%程度であり、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。1998年調査より9年が経過し、病態の理解や画像診断の進歩も著しく新たな疫学的全国調査が必要である。疫学ワーキンググループB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横断調査を企画した。まず本年度(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。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。

A. 病像の変遷

肝内結石症調査研究班(肝内胆管障害研究班として発足)は過去に5回の全国疫学調査を実施している。最新の調査は1998年度の症例調査であり、過去4回の調査と比較すると、肝内結石症の有病率や病像は大きく変化している。すなわち1998年度調査では肝内結石症有病者の平均年齢は63.3歳であり1970-77年調査の平均51.3歳に比し12歳高齢化している。この平均年齢は有病者のものであり、高齢化は新規症例の減少も意味している。過去30年間にわたり男女比に変化は認められない。肝内結石症が全胆石症に占める割合は、肝内結石症調査研究班による過去4回の疫学調査結果で、1970-1977年で4.1%(1,590/38,606)、1975-1984年で3.0%(4381/148,017)、1985-1988年で2.3%(1,813/79,052)、1989-1992年で2.2%(2,353/105,062)、1993-1995年で1.7%と年代を追って減少傾向が認められる(表1)。時期を同じくして、胆嚢コレステロール結石症の罹患率は上昇しており、肝内結石

症の頻度の減少に分母の増大として寄与している可能性もあるが、同様の減少傾向は台湾や韓国においても報告されている。

病型をみると、1998年調査では肝内限局型が57.9%と多数を占めるようになった。肝内型は1975~1984年の集計では20.6%であり時代とともに肝内型の割合が急速に増大している。結石存在葉は何れの調査でも左右約60%ずつであり、時代的変遷はない。またL型は何れの調査でも45%程度である(図1)。

従来肝内にはコレステロール石は形成されないと考えられてきたが、1985-1988調査で8.5%、1989-1992年調査で13.1%の肝内結石がコレステロール胆石と報告された。平成11年度の集計では5.8%がコレステロール石であったとも報告されているが、両者とも調査票による症例調査であり、直接の比較は困難である。しかしながら、依然として肝内結石症ではビリルビンカルシウム石が主体である。

調査年次	症例数	同時期胆石	肝内結石割合
1970-1977年	1,590	38,606	4.10%
1975-1984年	4,381	148,017	3.00%
1985-1988年	1,813	79,052	2.30%
1989-1992年	2,353	105,062	2.20%
1993-1995年	1,124	66,118	1.70%

表1 肝内結石症の胆石症に占める割合

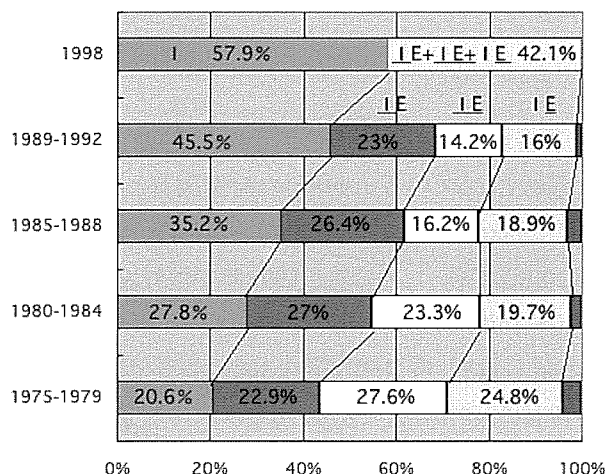


図1 過去疫学調査による病型の変遷

B. 治療と予後

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。過去の横断調査では過去に治療が行われた症例に対する治療成績が調べられている。1998年調査でも治療後の遺残・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。

1989-1992年調査では、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%、PTCS 83.6%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%、PTCS

5.5%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。肝内結石症の死因として重要なのは、反復する菌血症とそれに続発する多臓器不全ならびに肝内結石症を背景とする発癌である。肝内結石症に併発する胆管癌は、早期発見が難しく、同定されても多くの症例で切除不能である。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。現在進行中の肝内結石症有病者コホート研究(疫学調査WG A)では、肝内結石症の治療後の経過や発癌に関する危険因子の同定が期待されている。

C. 平成18年度全国疫学アンケート調査

1998年調査から8年経過し、肝内結石の疫学や病像はさらに変容しているものと思われる。さらに現在ではMRCPやMDCTなどの画像診断法が一般化しており、肝内結石症の診断法も変容しているものと考えられる。さらに近年ではグリソン単位の肝切除など、より洗練された手術術式が行われるようになった。これらの要素を反映した全国アンケート調査の必要性から、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企画した。2005年度は、倫理委員会の承認を得、調査票を作成した。調査票作成の際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し、その臨床的有用性を検証する。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)。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

肝内結石症全国アンケート調査 個人調査票

1. 症例番号: _____
2. 治療時の患者年齢 _____ 才
3. 性別: a. 男 b. 女
4. 生年月日: 明治/大正/昭和/平成 _____ 年 _____ 月
5. 職業: _____
6. 特に好みの食物 _____
7. 喫煙: _____ 本 _____ 年
8. 飲酒: a. 飲まない b. 週一回以下 c. 週2-3回
d. 殆ど毎日
9. 出生地: _____ 都道府県 a. 都市部 b. 農村 c. 漁村
d. 山村
10. 最も長く居住した地域: _____ 都道府県
a. 都市部 b. 農村 c. 漁村 d. 山村
11. 合併症: a. 肥満 b. 糖尿病 c. 心疾患 d. 膵炎
e. 肝炎 f. 肝硬変 g. 貧血 h. () 癌
i. 胆管膵管合流異常 j. その他 ()
12. 胆道疾患の家族歴: 父 () 母 ()
兄弟 ()

下記の番号でお答えください

- | | | | |
|------------|---------|----------|---------|
| 1. なし | 2. 胆嚢結石 | 3. 総胆管結石 | 4. 肝内結石 |
| 5. 胆嚢癌・胆管癌 | 6. その他 | | |

13. 胆道系疾患の治療歴: 1. あり 2. なし

ありの場合下記の番号でお答え下さい

- | |
|---|
| 病名: a. 胆嚢結石 b. 胆嚢総胆管結石
c. 総胆管結石 d. 肝内結石 e. その他 |
| 術式: 1. 胆嚢摘出術 2. 総胆管切石術
3. 乳頭形成術
4. 胆(肝)管十二指腸吻合術(a. 端側吻合
b. 側側吻合)
5. 胆(肝)管空腸吻合術(a. 端側吻合
b. 側側吻合)
6. 肝切除術(切除範囲)
7. 内視鏡治療(a. 経口胆道鏡 b. PTCS)
8. ESWL 9. その他() |

過去の胆道系手術(治療)回数 回

病名	術式	施行年月
第1回 _____	術式 _____	昭和/平成 _____ 年 _____ 月
第2回 _____	術式 _____	昭和/平成 _____ 年 _____ 月

以下は今回の肝内結石症についてお答えください

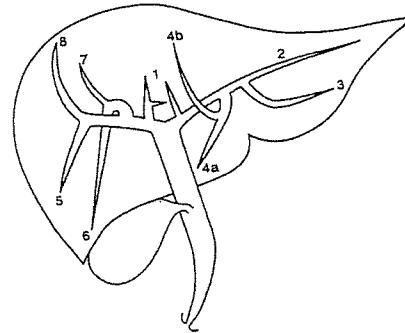
14. 結石を最初に指摘された年月
昭和/平成 _____ 年 _____ 月
15. 症状(2項目以上も可 但し主症状○、副症状○)
1. なし 2. 腹痛 3. 発熱 4. 黄疸 5. 不定愁訴
6. その他()
16. 病脳期間: _____ 年 _____ ヶ月間
17. 肝内結石の診断根拠
(2項目以上も可、最有用検査○)
1. US 2. CT 3. MRI (通常検査、MRCP)
4. PTC (造影) 5. DIC 6. ERC
7. 胆道シンチ
8. 胆道鏡(a. 経口胆道鏡 b. PTCS)
9. 術中精検(a. 手術操作中判明 b. 胆道造影
c. 胆道鏡 d. US)
10. 術後精検(a. 胆道造影 b. 胆道鏡)
11. その他()
18. IE分類:
1. I 2. IE 3. IE 4. IE 5. 不明

I型とは結石が肝内胆管のみに存在するもの IE型とは結石が肝内胆管および肝外胆管に存在するもの そのうち、肝内胆管に優位なものをIE 肝外胆管に優位なものをIE 同等なものをIEとする。

19. RL分類:
1. R 2. L 3. RL 4. RL 5. RL 6. 不明

R型とは結石が肝右葉に限局するもの L型とは結石が肝左葉に限局するもの RL型とは結石が肝両葉に存在するもの そのうち、肝右葉に優位なものをRL 肝左葉に優位なものをRL 同等なものをRLとする。

20. 胆汁細菌培養検査: 1. 不施行 2. 施行(a. 陰性 b. 陽性)
菌名()
21. 肝硬変の程度:
1. Z0 2. Z1 3. Z2 4. Z3
22. 胆管癌の合併: 1. なし 2. あり
部位()
23. 結石の存在部位および胆管拡張・狭窄・肝萎縮などの
病変部位を下図に記入してください



部位(S1-S8)	個数	結石最大径	結石の種類
肝内		mm	
		mm	
		mm	
肝外胆管内		mm	
胆嚢内		mm	

(種類については以下の記号でお答えください)

- | | |
|---|--------------|
| 1. ビリルビンカルシウム石 | 2. 黒色石 |
| 3. コレステロール石(a. 純コレステロール石 b. 混合石 c. 混成石) | 4. 脂肪酸カルシウム石 |
| 5. その他 | |

24. 結石成分分析 1. 非施行 2. 施行
成分分析
25. 今回の治療(複数回答可) 1. 施行せず 2. 施行
非手術的: 1. 経口胆道鏡 2. ESWL 3. PTCSL
4. 術後胆道鏡(a. 空腸瘻から b. Tチューブ瘻孔から)
5. 薬物による溶解療法(ウルソ、他薬剤)
6. その他()
手術的: 手術年月日: 平成 _____ 年 _____ 月
1. 胆嚢摘出術 2. 総胆管切石+Tチューブ留置
3. 乳頭形成
4. 胆(肝)管十二指腸吻合術(a. 端側吻合 b. 側側吻合)
5. 胆(肝)管空腸吻合術(a. 端側吻合 b. 側側吻合)
6. 肝切除術(切除範囲) 術式
7. その他()
結石遺残: 1. なし 2. あり 3. 不明
(退院時遺残ありの場合その部位)
術後入院期間: _____ 日間
26. 治療後の投薬
1. なし
2. あり(a. ウルソ b. その他)
27. 治療後の症状(最終確認: 平成 _____ 年 _____ 月)
1. なし
2. あり a. 疼痛 b. 発熱 c. 黄疸 d. その他()
28. 日常生活に支障: 1. なし 2. あり 3. 不明
29. 社会復帰: 1. なし 2. あり 3. 不明
30. 再発: 1. なし 2. あり 3. 不明
(ありの場合その部位)

ご協力、まことにありがとうございました。

図2 肝内結石症全国アンケート調査票

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2 肝内結石症全国アンケート調査地域責任者

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、患者個人情報へ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(表2)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。

	施設数	参加施設	症例有施設	不参加・無回答	参加状況(%)	症例数
北海道	121	14	7	107	12	15
東北	238	54	31	184	23	69
関東	752	130	83	622	17	215
中部	536	113	90	423	21	99
近畿	524	91	49	433	17	106
中・四国	87	47	30	40	54	121
九州	316	70	44	246	22	133
合計	2,574	519	334	2,055	20	758

表3 予備調査結果

E. 健康危険情報

特になし

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

F. 研究発表

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):783-790,2006

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

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膵血流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

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 Gastroenterolog Vol 20 No6, pp1117-1137,
2006

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

肝内結石症の長期予後因子に関するコホート調査

分担研究者 森 俊幸

杏林大学医学部 外科

研究要旨

肝内結石症のコホート研究は報告が少なく、治療法と予後、胆道癌の発生などの因果関係は明らかとなっていない。今回は第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%)に認められた。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。肝内結石の治療法や治療後状態と転帰の交絡を解析するには、調査票回収率が不十分であり、今後回収率の増加を図りたい。

A. 研究目的

肝内結石症は1980年から1998年までに研究班による5回の全国疫学調査が行われ、その期間において、年齢の高齢化や、胆石症における肝内結石症の比率の減少、肝内型の増加と肝内外型の減少など、臨床病理像の変化を認めている。第5回調査で組成された473例のコホートにおいて、2002年に、本研究班による調査研究(馬場園ら)を実施し、死亡を目的変数とすると年齢以外では結石が尾状葉に存在するのみが有意であり、他に胆管狭窄のオッズ比が高かった。また胆道癌発生を目的変数とすると、何れも有意ではないものの結石が尾状葉に存在するならば胆管狭窄のオッズ比が高かった。このコホート組成から9年が経過しており、長期予後が調査可能となったため、第5回全国調査のケースコホートの再調査を実施した。これにより肝内結石症の予後と長期成績の解明が期待される。

B. 研究方法

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った。第5回調査の調査票をもとに新たに調査票を作成した。基本的に今回の調査項目は第5回調査(1998年)に準じ、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、長期成績を検討した。

C. 研究結果

回答は2007年1月14日の時点で149例(31.5%)より得られた。うち1例は肝実質の石灰化の診断で除外したため、この時点での対象症例は148例であった。性別は男性70例、女性79例。

1999年以降の受療状況は74例(50%)が最多であり、22例(15%)が死亡していた(表1)。

表1. 1999年以降の受療状況 (%)

主に入院	0
主に通院	74 (50%)
入院と通院	14 (9%)
転院	18 (12%)
死亡	22 (15%)
不明	3 (2%)
来院なし	17 (11%)

経過中は97例(66%)には問題点を認めず、何らかの問題点があったのは22例(15%)であり、その内訳は胆管炎が最多であった(表2)。

表2. 問題点の有無と内訳

あり	22 (15%)
胆管炎	16 (73%)
一過性黄疸	2 (9%)
1週間以上の持続性黄疸	4 (18%)
敗血症	2 (9%)
胆管癌	1 (5%)
記載なし	2 (9%)
なし	97 (66%)
不明	20 (13%)
記載なし	9 (6%)

経過観察期間中は47例(32%)が何らかの治療を行っており、その多くはウルソを中心とした薬物療法であった(表3)。

表3. 経過中の治療の有無と内容

あり	47 (32%)
薬物療法	36
PTCD	4
ERBD	1
胆管ドレナージチューブ留置	1
PTCS	2
外科的截石	2
肝切除	1
肝膿瘍ドレナージ	1
抗生剤投与(胆管炎に対して)	1
なし	69 (46%)
不明	22 (15%)
記載なし	10 (7%)

結石再発は21例(14%)に認め、うち15例は一回のみの再発で全例ビリルビン結石であった。再発結石に対しては薬物療法が11例と最多であり、そのほか手術やPTCSなどが行われた(表4)。

表4. 結石再発の有無とその治療

あり	21 (14%)
薬物療法	11
手術	4
PTCS	4
内視鏡的截石	2
術後胆道鏡	2
経口胆道鏡	1
PTCD	1
記載なし	10
なし	84 (58%)
不明	32 (21%)
記載なし	11 (7%)

経過観察中に何らかの治療を行った47例のうち結石再発を認めたのは19例(40.4%)であり、未治療例70例では結石再発は1例のみであった。

合併症は胆管炎・肝膿瘍が12例と最多であり、肝内胆管癌は4例、肝外胆管癌は2例にとどまった(表5)。

表5. 合併症の有無と内容

胆管炎・肝膿瘍	12
肝内胆管癌	4
肝外胆管癌	2
胆嚢癌	2
その他の癌	13
肝細胞癌	4
膵癌	4
食道癌	1
胃癌	1
直腸癌	1
虫垂粘液腫	1
肺癌	1
肝不全	1
肝硬変	3
その他	6
計	38

死因は肝内胆管癌が最多であった(表7)。

表7. 死因

肝内胆管癌	4
肝外胆管癌	2
胆嚢癌	2
肝細胞癌	2
膵癌	2
その他の癌	3
胆管炎・肝膿瘍	1
肝硬変	2
肝不全	1
その他	7
不明	1
記載なし	1

D. 考察

この研究は、第5回(1998年)の全国調査における症例473例を対象に、診断後10年の長期予後調査をコホート調査にて解析しようとするものである。

現時点で回収率が31.5%であり、結論を得るのは困難である。これまで回収しえた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。

今回の調査で新たに加わった項目は薬物療法の有無である。現時点では薬物療法は肝内結石の再発

予防には寄与しない可能性が示唆された。今後の回収率の改善が望まれる。

E. 結論

現時点における問題点は、回収率の低さであり、さらなる回収率の改善は解析結果の精度を上げるために必須であり、今後の課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

病型分類・画像診断WGの今後の活動方針

病型分類・画像診断ワーキンググループB

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

2005年以降、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、以前の画像診断WG、病型分類WGが統合され、画像診断・病型分類WGとして活動していくこととなった。2006年度、当WGでは肝内結石症画像診断指針の確立にむけて、肝内結石画像診断指針2007(案)を作成した。

A. 研究目的

肝内結石画像診断指針を確立すること。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

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(資料1)。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、胆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、腹部超音波検査に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ついても議論を重ねた。

C. 研究結果

現状の画像診断基準案を資料2に示す。

D. 考察

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. 2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

E. 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付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。

=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「参考にするべき所見」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。

E. 結論

肝内結石画像診断指針2007(案)を作成した。今後この案を基に、画像診断指針確立に向けて検討を重ねることとした。

F. 健康危険情報

該当なし

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

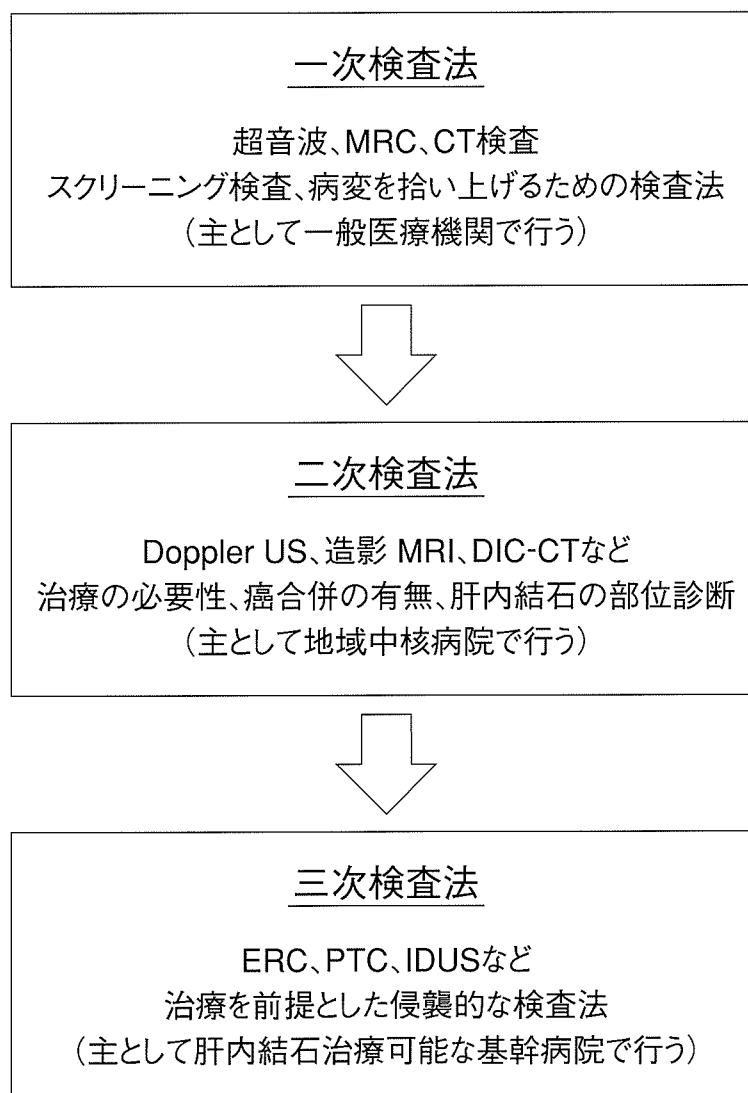
1. 肝内結石症の定義

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。

肝内結石症の画像診断法として、一次検査(スクリーニング検査、病変を拾い上げるための検査法)、二次検査(治療の必要性、癌合併の有無、肝内結石の部位診断)、三次検査(治療を前提とした検査、詳細な区域診断)をそれぞれ定義する。一次検査法はUS、MRCP、CTなど非侵襲的で一般に普及している検査モダリティを用いる。二次検査法には、DIC-CT、造影MRI、Doppler USなど非侵襲的であるが、肝内結石症診断のための特殊な撮像法を使用する。三次検査法はERC、PTC、IDUSなど、治療を前提とした侵襲的な検査法とする。



それぞれの検査法における確診所見、疑診所見を参考にして診断を進める。複雑な肝内結石症の解剖と病態に配慮し、必要十分な検査法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ることが望ましい。

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、肝臓全体を区域ごとに観察する。

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し、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。

IDUS、EUS、術中超音波検査はそれぞれに有用性があり、必要な症例に対して施行することを検討する。

3-2. MRC・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撮影し、これを回転表示もしくは連続断面で観察する。

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:

一般撮像法と同様の撮影を行うが、スライス幅を0.75-3mm程度のthin sliceで撮像し、フィルムもしくは連続断

面表示可能なディスプレイ上で読影する。胆道陽性造影剤点滴もしくは直接胆道造影を付加したthin slice CT (DIC-CT、胆道造影CT)を撮影し、ワークステーション上で多平面再構築(MPR)法などポストプロセッシングを行い読影する。また必要に応じて、胆道造影に経静脈ダイナミック造影を付加したCTを撮影し、肝内胆管および肝内血管の走行を評価する。

4. 画像診断法の確診所見および参考にするべき所見

(a) 腹部超音波検査(術中超音波検査を含む)

(確診所見)

- ・肝内胆管内の結石像の証明

(参考にするべき所見)

- ・肝内胆管の拡張・狭窄
- ・肝区域の萎縮
- ・肝区域内の血流低下・低灌流域
- ・肝内石灰化像

<注意点>

- ① 結石は必ずしも音響陰影を伴わない。
- 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。
- ③ 肝内石灰化はしばしばスクリーニングで観察される所見であるが、大多数の例では肝内結石ではないので、それ以外の所見を含めて検討する。
- ④ Pneumobiliaは胆管内に音響陰影を伴う高エコー域として観察されるので、肝内結石との鑑別には注意が必要である。

(b) MRC・MRI検査

(確診所見)

- ・肝内胆管内のpneumobiliaを否定した陰影欠損の証明

(参考にするべき所見)

- ・肝内胆管の拡張・狭窄

(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

(確診所見)

- ・ 肝内胆管内の結石像の証明

(参考すべき所見)

- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄
- ・ 肝区域の萎縮
- ・ 肝区域内の血流低下・低灌流域
- ・ 肝内石灰化像

<注意点>

- ① 肝内石灰化はしばしばスクリーニングで観察される所見であるが、大多数の例では肝内結石ではないので、それ以外の所見を含めて検討する。
- ② 肝内胆管内の陰影欠損、胆管狭窄の診断に際しては、pneumobiliaや腫瘍との鑑別が必要である。

(d) 直接造影法 (ERC、PTC、術中胆道造影)

(確診所見)

- ・ 肝内胆管内の結石像の証明

(参考すべき所見)

- ・ 肝内胆管の拡張・狭窄

<注意点>

- ① 肝内胆管内の陰影欠損、胆管狭窄の診断に際しては、pneumobiliaや腫瘍との鑑別が必要である。

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: 各種画像診断で確診所見はないが、肝内結石が疑わしい症例

6. 肝内結石症に合併する肝内胆管癌の診断に関して

肝内結石症における肝内胆管癌の合併は、肝内結石症全体の4.0-8.8%に認められ、肝内結石症の予後を規定する重要な因子である。しかし、その存在診断は背景に存在する結石、炎症、pneumobiliaなどのためしばしば困難で、術中に偶然発見されることもまれではない。合併する肝内胆管癌の診断には、直接造影法における胆汁細胞診・胆管生検、MRI検査の拡散強調画像、CT検査のsuper delay phase、胆汁中CEA値、PET検査などが有用であるとする報告もあるが、確立した画像診断法はなく、今後の更なる検討が必要である。

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌研究

発癌ワーキンググループ

中沼安二、二村雄次、本田和男、海野倫明、味岡洋一、跡見裕

研究要旨

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 (BiIIN)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、BiIIN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(BiIIN)と3段階分類法(BiIIN-1、BiIIN-2、BiIIN-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。

A. 研究目的

肝内結石症の約5%の症例が、肝内胆管癌(ICC)を合併する。ICCの合併は肝内結石症患者の予後に大きく影響するため、発癌機構の解明と、早期発見が望まれる。発癌ワーキンググループでは、2つのプロジェクトを行う。1つ目は、肝内胆管癌の前癌病変に関する名称と分類の国際的なコンセンサスを作成すること。2つ目は肝内結石症に合併した肝内胆管癌の組織標本を共有し、各施設が得意な手法を用いた、多方面からの発癌研究を行うことである。

B. 研究方法

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。

表1. 胆管上皮内異型病変の診断基準

Hyperplasia or regenerative change:

These lesions are most commonly flat. Low-papillary or micropapillary architecture, when observed, are often associated with hepatolithiasis or choledochal cyst, but tall papillary structures are rare. Cellularity is only slightly increased compared to normal biliary epithelium. Nuclei are round or oval, and slightly enlarged with smooth nuclear membrane. Chromatin is fine and homogeneously distributed. Intraepithelial neutrophil infiltration can be seen. Mitoses can be observed in some lesions.*

BilIN-1 (biliary intraepithelial neoplasia-1):

These lesions show flat or micropapillary architecture. Nuclei are basally located. Some lesions show focal nuclear pseudostratification; however, the nuclei remain within the lower two thirds of the epithelium.

Cytologically, mild nuclear abnormalities, such as subtle irregularities of nuclear membrane, high nuclear/cytoplasmic ratios and nuclear elongation are seen. Nuclear sizes and shapes are relatively uniform, and the presence of large nuclei suggest a diagnosis of BilIN-2 or BilIN-3

BilIN-2 (biliary intraepithelial neoplasia-2):

These lesions show flat, pseudopapillary or micropapillary architecture. Loss of cellular polarity is easily found, but it is not a diffuse feature. Nuclear pseudostratification reaching the luminal surface is common.

Cytologically, dysplastic nuclear changes, which include enlargement, hyperchromasia and irregular nuclear membrane, are evident. Some variations in nuclear sizes and shapes are seen. Peribiliary glands are sometimes involved (glandular involvement). Mitoses are rare.

BilIN-3 (biliary intraepithelial neoplasia-3):

These lesions usually show pseudopapillary or micropapillary architecture, and are only rarely flat.

They cytologically resemble carcinoma, but invasion through the basement membrane is absent. Cellular polarity is diffusely and severely distorted with nuclei reaching and piling on the luminal surface. “Budding off” of small clusters of epithelial cells into the lumen and cribriforming can be seen. Cytologically malignant features with severe nuclear membrane irregularities, hyperchromasia or abnormally large nuclei are typically noted. Mitoses can be observed. Peribiliary gland involvement is sometimes found.

*, When present, discrimination from BilIN is important, because mitoses in BilIN suggest the diagnosis of higher grade lesions, mostly BilIN-3.

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。

C. 研究結果

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

BiIINの組織分類は3段階で行い、異型の軽いものからBiIIN-1、BiIIN-2、BiIIN-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、BiIIN-1は0.38、BiIIN-2は0.16、BiIIN-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。

BiIIN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されたが、いくつかの修正点が指摘された。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(表1)。その代表的な病理組織像を図1-4に示す。

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発現と予後との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($p=0.09$)。

D. 考察

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

今回の研究で、BiIIN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BiIIN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、BiIIN-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BiIINと高異型度BiIIN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。

2. 肝内胆管癌の発癌研究(多施設共同研究)

今回の結果から、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、BiIIN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。

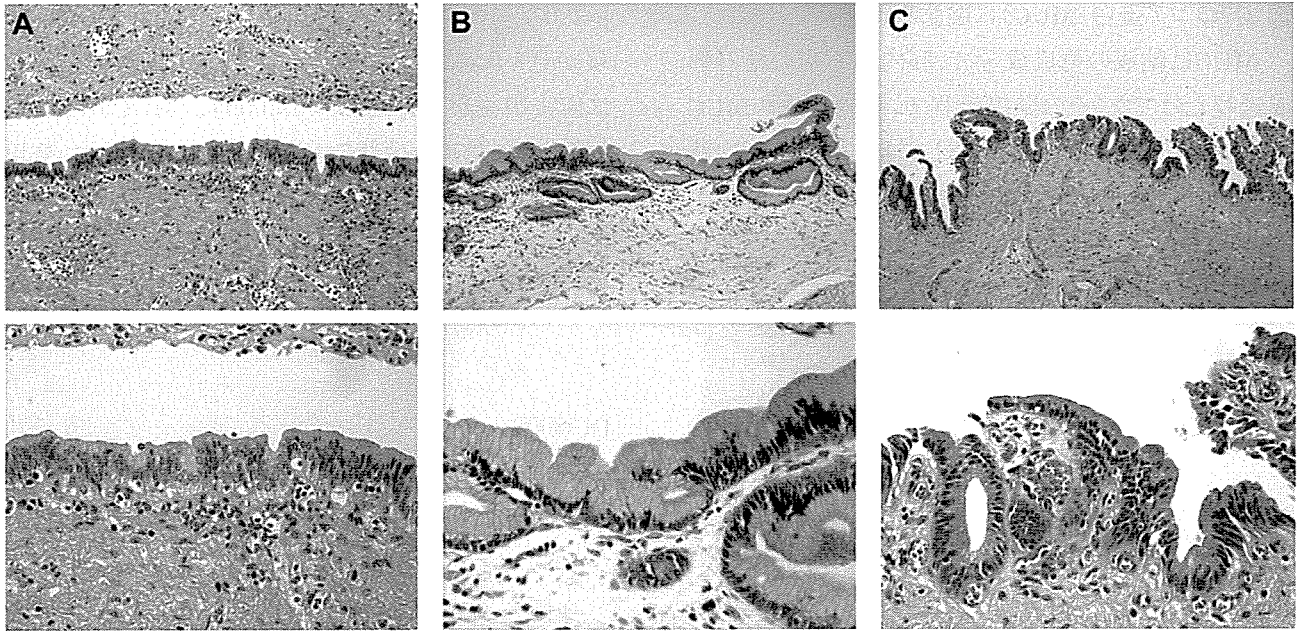


図1. 反応性変化を示す胆管上皮組織像

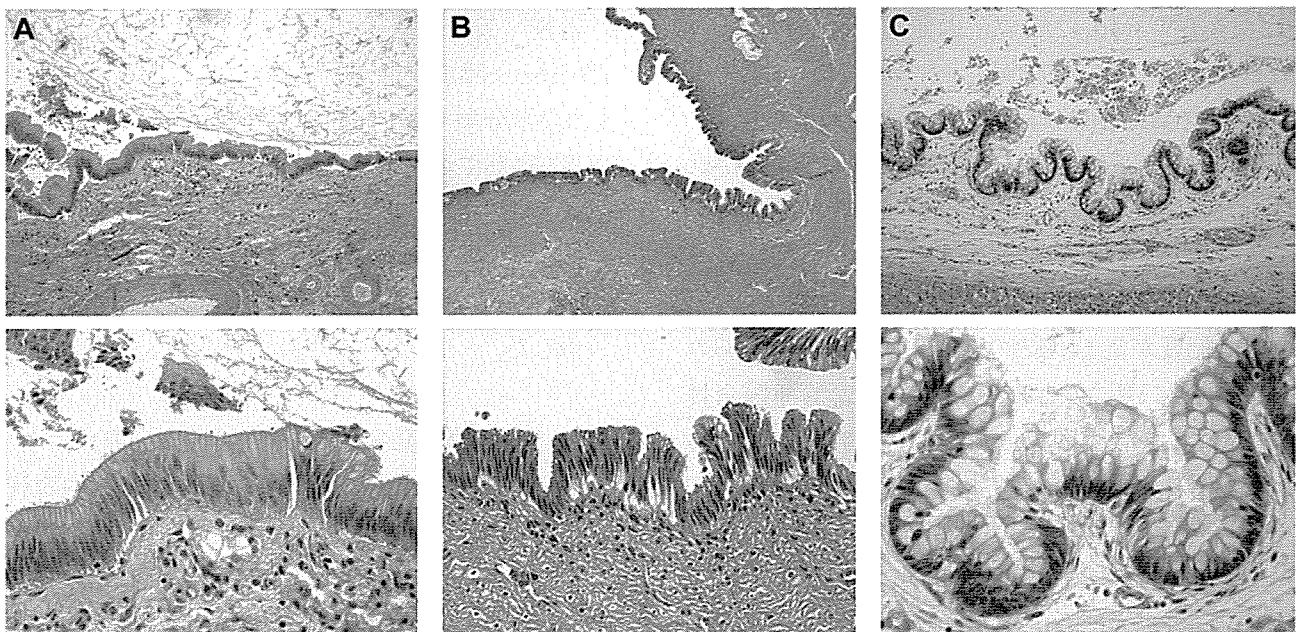


図2. BiIN-1の組織像

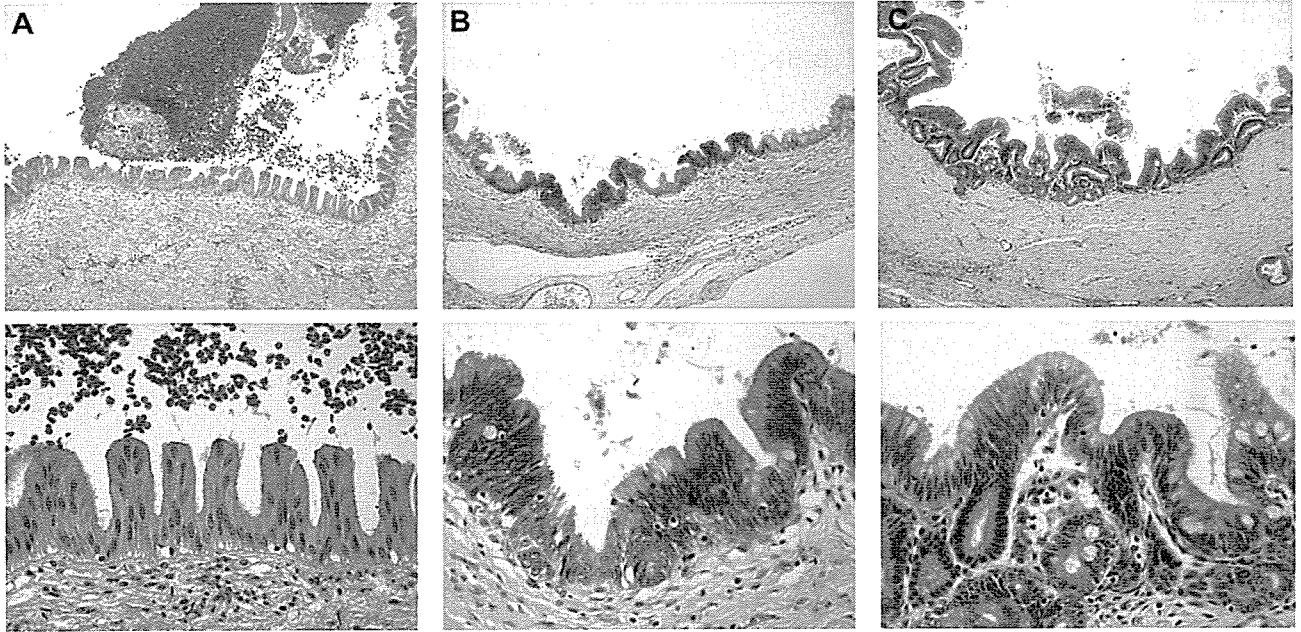


図3. BiIN-2の組織像

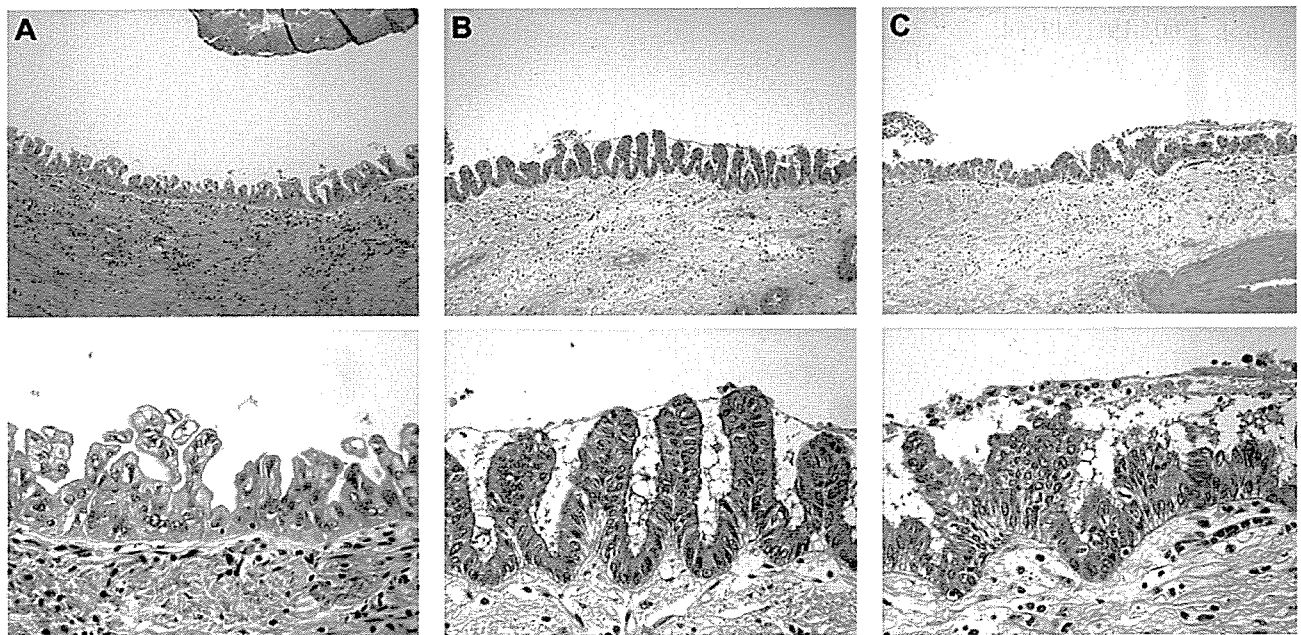


図4. BiIN-3の組織像

E. 結論

本年度の発癌ワーキンググループでは、BiIINの国際的な診断基準を作成した。発現過程におけるレクチンやMUCの発現に関して、予備的実験が終了し、次年度の研究へ応用する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. Biliary cystic tumors with bile duct communication: a cystic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct. Mod Pathol. 2006;19:1243-54.

2) Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Hepatology 2006;44:1333-43.

2. 学会発表

1) 全陽、板津慶太、富士井孝彦他：胆管乳頭状腫瘍の疾患スペクトラムとその病理学的特徴. 第42回日本肝癌研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし