

肝内結石症の治療

治療ワーキング・グループ(WG)

田妻 進、海野倫明、正田純一、藤田直孝、佐々木睦男、跡見裕

研究要旨

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。

A. 研究目的

肝内結石症は原因不明の疾患である。しかし、その病態における持続する胆道炎症の関わりや、その予後における胆道発癌リスクが重要な臨床的テーマとして議論されている。現在、肝内結石の治療は内視鏡治療や肝切除が主体であるが、その一方で予後を規定する因子、即ち、持続する胆道炎症を軽減することや胆道発癌を予防する治療戦略も重要な選択肢として考慮すべきものである。本WGでは、わが国における肝内結石治療の現状を把握するとともに、基礎研究を背景とした分子標的治療による長期予後の改善を企図する治療戦略を模索することとした。

B. 研究方法

1. わが国の肝内結石症治療の現状の把握

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、以下の項目を調査した。

- (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した。

C. 研究結果

1. 研究協力施設における肝内結石症治療状況(図1)

本調査にご協力いただいた全国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。

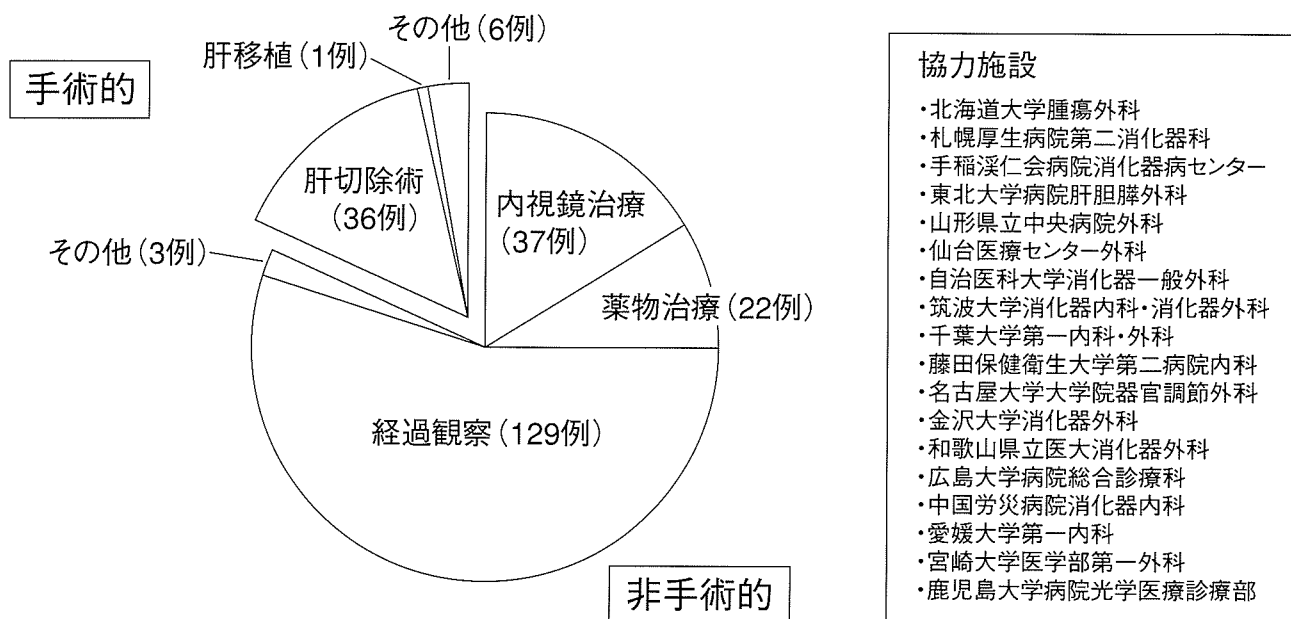
2. 新規治療開発に向けた取り組み

(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。

図1

全国多施設の状況 (2005.1-2006.9) (n=235)



(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は報告されている。

(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。

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くことが本WGの目標となる。

D. 考察と結論

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

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

Tazuma S. Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones(common bile duct and intrahepatic). Best practice & research clinical gastroenterology 2006;20(6):1075-1083.

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

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 副院長

研究要旨

肝内結石症の成因に関する生活環境の衛生状態の一因子として、歯周病ならびに歯周病菌の関与についての症例対照研究を行った。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。

A. 研究目的

長崎県上五島地域における肝内結石症の成因に関する疫学調査では、生活環境の衛生状態が関与している可能性、HTLV-1感染が関与している可能性が示唆された。環境の衛生状態については、細菌感染、回虫感染の可能性も考えられるが、最近バージャー病と歯周病菌の関与が報告され、また冠動脈疾患や早産と歯周病の関与も指摘されていることから、肝内結石症(慢性的な肝内胆管の炎症)が歯周病菌と関連するとの仮説に基づき、症例対照研究を行った。

B. 対象と方法

症例は、平成18年6月から平成19年1月に長崎県上五島地域在住で上五島病院を受診した肝内結石症治療後の患者とした。対照は、同時期に当院を受診した胆石を持たない患者で、性、年齢(±3才)が一致し、研究に同意した患者とした。

調査は、面接による聞き取り調査(若い頃からの歯の状態、歯周病の既往、喫煙の有無)、歯牙の理学的検査(喪失歯数、う歯および治療歯数、正常歯数)、唾液からの歯周病菌の検出を行った。解析はt検定を行い、P値0.05未満を有意差ありとした。

症例は、肝内結石患者25例、男性16例、女性9例、年齢58~84歳(平均72.2歳)、対照は25例、男性16例、

女性9例、年齢60~84歳(平均72.8歳)であった。

C. 研究結果

① 聞き取り調査

若い頃から歯が悪かったものは、症例7例(28%)、対照6例(24%)で差を認めなかった。歯周病の既往は、症例4例(16%)、対照5例(20%)で差を認めなかった。また、喫煙は、症例10例(40%)、対照8例(32%)で有意差は認めなかった。

② 歯牙の理学的検査

D:Decayed teeth の略=永久歯のう歯で未処置のもの、M:Missing teeth の略=永久歯のう歯が原因で抜去したもの、F:Filled teeth の略=永久歯のう歯で処置を完了したもの、DMF歯数=D+M+Fとして表現する。

未治療+治療後う歯数(D+F)(図1)は、症例5.91、対照8.42で、対照にう歯が多かったが、有意差は認めなかった(P=0.22)。喪失永久歯数(M)(図2)は、症例21.4、対照17.8で、症例に死喪失歯が多かったが、有意差は認めなかった(P=0.3)。平均う歯数(DMFT)(図3)は、症例27.3、対照26.4で、症例対照ともほぼ同じであった。

③ 歯周病菌の検査(図4)

唾液を採取して、5つの歯周病菌(Actinobacillus actinomycetemcomitans、Porphyromonas gingivalis、

図1. 未治療+治療後歯数(D+F)について

D:Decayed teeth の略=永久歯のうちで未処置のもの
 M:Missing teeth の略=永久歯のうちが原因で抜去したもの
 F:Filled teeth の略=永久歯のうちで処置を完了したもの
 DMF歯数=D+M+F

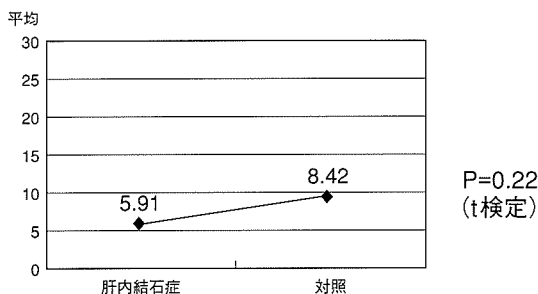


図3. 平均歯数(DMFT)について

D:Decayed teeth の略=永久歯のうちで未処置のもの
 M:Missing teeth の略=永久歯のうちが原因で抜去したもの
 F:Filled teeth の略=永久歯のうちで処置を完了したもの
 DMF歯数=D+M+F

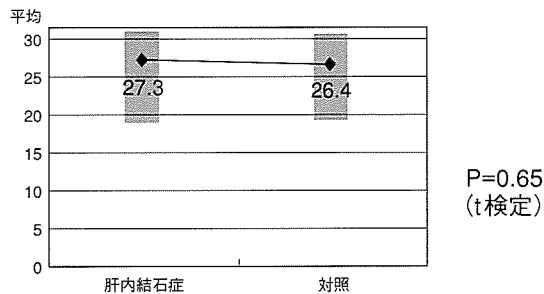


図2. 喪失永久歯数(M)について

D:Decayed teeth の略=永久歯のうちで未処置のもの
 M:Missing teeth の略=永久歯のうちが原因で抜去したもの
 F:Filled teeth の略=永久歯のうちで処置を完了したもの
 DMF歯数=D+M+F

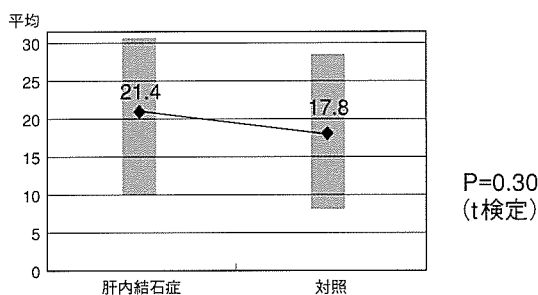


図4. 唾液から検出された菌種

歯周病菌名	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	対照 1	対照 2	対照 3	対照 4	対照 5
	62 女	77 女	61 男	65 男	77 男	63 女	77 女	61 男	65 男	79 男
Actinobacillus actinomycetemcomitans										
Porphyromonas gingivalis	(+)		(+)	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	
Prevotella intermedia	(+)	(+)	(+)	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	
Bacteroides forsythus	(+)	(+)				(+)	(+)		(+)	
Treponema denticola	(+)		(+)			(+)			(+)	

Prevotella intermedia, Bacteroides forsythus Treponema denticola)をDNA-PCR法を用いて検出した。検査は、症例5例、対照5例を無作為に選び、SRL社に依頼して行った。

Actinobacillus actinomycetemcomitansは、症例、対照とも検出なし。Porphyromonas gingivalisは、症例3例、対照4例、Prevotella intermediaは、症例4例、対照4例、Bacteroides forsythusは、症例2例、対照3例、Treponema denticolaは、症例2例、対照2例で検出されており、特に差は認めなかった。

D. 考察

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、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。

一方、最近、バージャー病と歯周病菌の関与が報告

され(14名のバージャー病患者の調査で、14名全員の口腔から、また同じ患者13名から採取した血管から歯周病菌のDNAがPCR法で検出されたのに対し、対照の患者7名から採取された血管からはDNAが検出されなかった。)、歯周病が進行していると心疾患になる確率が3倍以上高くなる、歯周病による早産のリスクは歯周病でない場合の7倍である、などの報告がなされている。そこで、生活環境の一因子として、肝内結石症(慢性的な肝内胆管の炎症)が歯周病菌と関連するとの仮説を立て、これを検証するために症例対照研究を行った。

歯牙の理学的調査では、未治療+治療後歯数(D+F)は対照に多く、喪失永久歯数(M)は症例に多かったが、有意差は認めなかった。平均歯数(DMFT)は、症例27.3、対照26.4で、症例対照ともほぼ同じであった。また、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。

今回の調査では、肝内結石症と歯周病菌との関与を疫学的に明らかにすることはできなかった。しかし、調査対象が一般によく見られる口腔内疾患であり、直接的関与を示すのであれば、胆管組織や胆汁などからの歯周病菌DNA検出を試みる必要も考えられ、今後

検討を加えて行きたい。

DNA検出を試みる必要が考えられ、今後の検討
としたい。

E. 結語

- ① 肝内結石症と歯科疾患(う歯、歯周病)の関連を調べるために、肝内結石症患者25例と対照者25例のう歯、喪失歯数についての症例対照研究を行った。
- ② 未治療+治療後う歯数(D+F)は肝内結石症5.91本、対照8.41本で対照に多かった。喪失永久歯数(M)は、肝内結石症21.4本、対照17.8本で肝内結石症に多かった。しかし、有意差は認めなかった。平均う歯数(DMFT)に差は認められなかった。
- ③ 症例5例、対照5例から、歯周病菌の検出を行ったが、特に差は認めなかった。
- ④ 直接的に胆管組織や胆汁などからの歯周病菌

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。

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—

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難治性疾患であり、その診断法は未だ確立していない。今日画像診断技術の進歩はめざましく、特に多列化の進んだCT機器は高い空間分解能ばかりではなく、高い時間分解能も実現している。加えて我々は前年までの検討で、造影剤の有効利用により、組織分解能の向上も得られることを示した。今回我々は、画像情報と切除標本の比較を試みた。Volume rendering法による多時相情報からの立体情報を組み合わせて作像するmulti-phase fusion reconstruction (MPFR) 法を用いて作成したCT画像は、それに対応する標本ルーペ像と高い相同性を示した。さらに2次元的情報であるmulti planner reformation (MPR) 法により、Glisson鞘内部の構造までの詳細な検討が可能であった。今後は症例を積み重ねることにより、CT画像と標本ルーペ像のより正確な対比を行いたい。

A. 研究目的

肝内結石症は難治性疾患であり、治療には難渋することが多い。治療法は多岐にわたり、適切な治療法の選択が患者の予後やQOLを大きく左右する。適切な治療法選択には、病態の十分な把握が重要である。具体的にはすべてのGlisson鞘に沿った解剖学的な診断をもれなく行う必要があり(Glisson鞘診断)、そのために空間解像度が著明に向上したMD-CTが有用であることを以前より報告してきた。我々は前年までの検討で、MD-CTに2種類の造影剤を組み合わせることにより、多時相の情報を得る手法(MPFR法)を提案した¹⁾²⁾。この方法によりGlisson鞘の評価が、単一のモダリティにより可能となり、様々な画像処理の手法を組み合わせることで詳細な検討が可能となった。空間解像度の高いMPFR法では1mm単位の検討が可能であるが、その所見が実際の組織変化を正確に表現しているかどうかは明らかではない。今回、MPFR法およびその他の方法で作成したCT断面を、それに対応する標本ルーペ像と比較検討することにより、MPFR法の実際の空間解像度の評価を試みた。

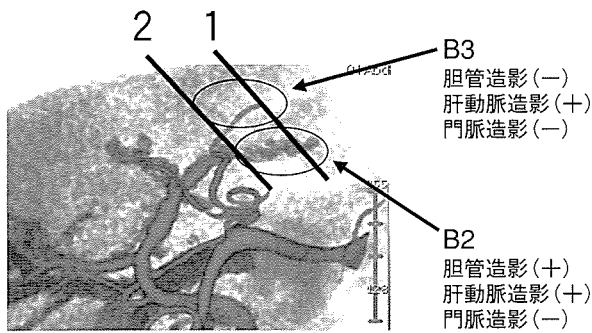
B. 研究方法(倫理面への配慮)

肝内結石症例(72歳、男性。肝外側区域切除症例)に対し、16列の検出器を持つMD-CT(Siemens社製SOMATON Sensation 16)にてCT画像を撮影した。撮影プロトコルは以下の通りである。

- 1) DIC法にて、胆管像(phase 1)を撮影する。
- 2) 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)および平衡相(肝実質相、phase 3)の撮影を行う。

得られたデータを再構成厚1mmスライスのDICOMデータとしてワークステーション(ZIOSOFT M900 QUADRA)に転送し、様々なpost-processing法を用いて画像解析を行った。検討したpost-processing法は、axial画像、MPR法、CPR法、virtual endoscopy (VE) 法volume rendering法を用いたMPFR法などである。さらに、外科的切除によって得られた標本のマクロ像と、その切片に一致させた断面をMPFR法およびMPR法にて再構成し比較検討した。

図1. 病変部分のMPFR法による解析



画像情報に関しては、患者よりインフォームド・コンセントを得た上で、DICOMデータ上から個人情報削除するなど、個人情報の保護および倫理面の配慮を充分に行った。

C. 研究結果

1. 画像解析結果(図1)

MPFR法の解析により、S2、S3領域に異常があり、その他の部分は問題ないことを確認した。

(S2領域の病変) B2胆管は拡張し、DICによる造影効果を認めた。門脈は造影されず、肝動脈は造影された。肝実質の造影効果に明らかな変化を認めなかった。病変胆管に沿ったCPR像を作成すると胆管内に造影剤を認め、その陰影欠損として結石は描出された。MPRにて再構築すると、胆管の造影が認められ、肝実質は周囲と明らかな変化なく、Glisson鞘としては同定し得なかった。

(S3領域の病変) 胆管の描出はなく、また門脈も描出されなかった。肝動脈は描出され、解剖学的なB3の位置関係の把握が可能であった。同部位の肝実質は平衡層の造影効果に明らかなむらがあった。造影効果の低い索状構造にそったCPR画像を作成した。肝実質より造影効果の低い部分の中においても造影効果の差があることが確認された。

2. CT画像と標本ルーペ像の対比(図2.3)

切除標本が、図1の1,2断面で作成されていたため、同断面のMPFR法によるCT画像を作成した。S2部分のGlisson鞘を切除標本ルーペ像でみると、特に拡張は認めなかった。それに対し、S3部分のGlisson鞘を

図2. 図1断面1部分のCT画像と標本ルーペ像の対比

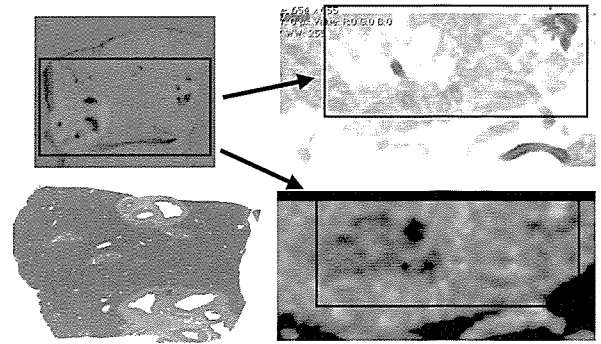
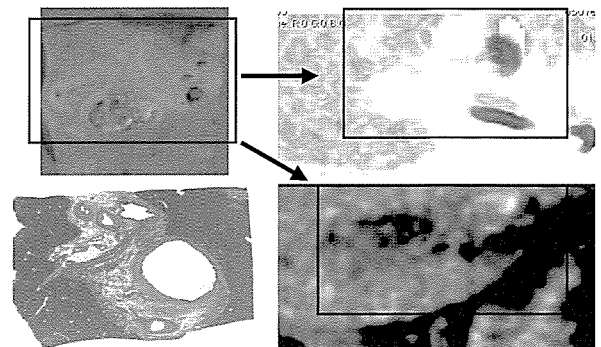


図3. 図1断面2部分のCT画像と標本ルーペ像の対比



標本ルーペ像で観察すると、胆管は結石が充満しており、Glisson鞘内の間質は炎症と繊維化が認められた。この所見は、CT画像の胆管描出不良、Glisson鞘の開大、肝実質の濃度差という所見とよく関連していた。

D. 考察

肝内結石症は、多彩な病態を示し、臨床像も多様である。そのため、それぞれの病態にあわせた診断法・治療法の選択が必要であるが、今日まで系統的な診断法・治療法は確立されていない。様々な診断モダリティを複数組み合わせることで用いることにより診断が行われている現状に対して、前年度まで我々はMD-CTによる診断法の有用性を報告してきた³⁾。MD-CTは高い空間分解能を示すことはよく知られている。しかし一般にCTモダリティでは組織分解能の低さが欠点とされている。我々はそれを補完するために2種類の造影剤をもちいて、必要な情報に応じた時間に撮影を行う多時相検査によって解決しうることを示してきた。肝内結石症は肝内胆管に結石が発生し、様々な病態を引き起こす疾患である。そのため、その病態理解のためには胆管を中心として、門脈、肝動脈のGlisson鞘情報と肝実質情報を、

それぞれの構成要素の変化の組み合わせとして系統的に評価する必要がある、これを我々は「Glisson鞘診断」と呼称している。肝を評価する場合には、Glisson鞘及び肝静脈情報から肝の解剖学的位置関係を把握し、それに従って評価を行う必要がある。この「Glisson鞘診断」の蓋然性を検証する目的で、今年度、我々はMPFR法およびその他の方法によるCT画像と標本ルーペ像の対比を行った。今回の検討では、切除標本のマクロ所見と画像解析の結果には非常に高い相同性が認められた。

Volume rendering法を中心とした3次元モデリング(MPFR法)は、複数の時間的情報を一度に評価できるために、病態の全体像の把握に有用である。しかし、作像の際に主観的に情報を取捨選択するため、重要な情報が欠落する可能性に配慮する必要がある。そのためには、より客観性を担保するため元情報に近いMPR法を用いて詳細な評価を行うことが重要である。今回の検討では、この2つの方法でそれぞれCT画像を作像し、対比を行った。この2つの方法はそれぞれ有用性があり、補完するかたちで組み合わせて作像することにより、CT画像の解像度をより高めることが可能だと考えられた。

E. 結論

MD-CTによる肝内結石症診断は、MPFR法を用いることにより、病態の全体像把握が容易となり、MPR法・CPR法を用いることによりGlisson鞘の内部変化も描出し得た。この作像したCT画像は、切除標本のルーペ像と高い相同性が認められた。今後は症例情報の蓄積により、MD-CT診断の組織学的妥当性を検証する必要があると考えられた。

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
- 2) 永井秀雄、佐田尚宏、安田是和。肝内結石症に対する新しい画像診断法—多検出器CT(MD-CT)を用いた新たな診断法の検討(第2報)
厚生労働省難治性疾患克服研究事業平成16年度研究報告書
- 3) 永井秀雄、遠藤和洋、佐田尚宏、小泉大、志村国彦、安田是和。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-厚生労働省難治性疾患克服研究事業平成17年度研究報告書
- 4) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし。

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を用いた測定実験—

分担研究者 二村雄次

名古屋大学 腫瘍外科 教授

研究要旨

本年度は楕円形のファントムを作成し1.5テスラのMRI装置で撮像した。ファントム径はアップル社製コンピュータ上で動作する無料ソフトウェアであるOSIRIX version 2.6を使用した。実際の径の計測はハンドトレース法で行い、面積は長径と短径から算出する方法(A法)あるいは、楕円形モジュールの当てはめる方法(B法)により、医師1名により行なった。用いた撮像法・計測法での臨床応用可能な計測値の下限は直径3.5mm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3.5mm以下の胆管狭窄の診断には応用が困難と考えられた。今後3.5mm以下の小さな管腔径の計測が可能で、臨床使用が可能なMR撮像・撮像法・計測方法の開発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(MR Cholangiography)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し、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、平成17年度には、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、機種間の測定誤差に関する基礎実験を行った。その結果、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(平成17年度総括・分担研究報告書、跡見班)。

平成16年、17年度研究では円形ファントムを使用した。円形ファントムの断面の計測が比較的容易であることは容易に想像されるが、in vivoの胆管断面は円形で

はないため、本年度研究では、楕円形のファントムを作成し、その断面の計測の基礎実験を行った。

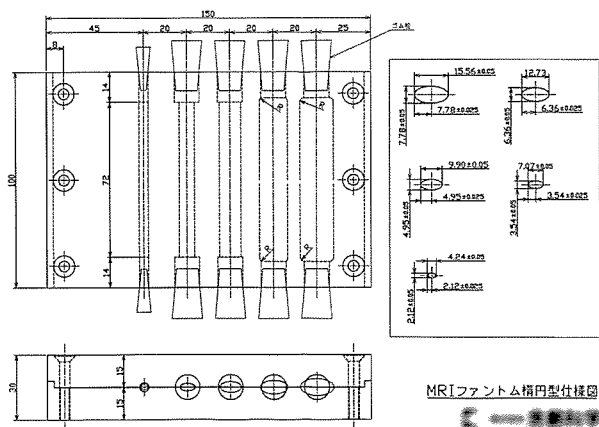
また、近似したMR撮像条件で描画しても、計測法による測定誤差が生じる可能性があることから、多施設でのファントム撮像の画像データを同一の条件で測定する試みとして、汎用の計測ソフトウェア(フリーウェア)を用いた計測を行った。

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MRCの空間判別能を考慮し、2.12×4.24 mm(ファントム1)から7.78×15.56 mm(ファントム5)の楕円形の溝をアクリル樹脂板に掘り、内部に水を封入し作製した(図1、2)。

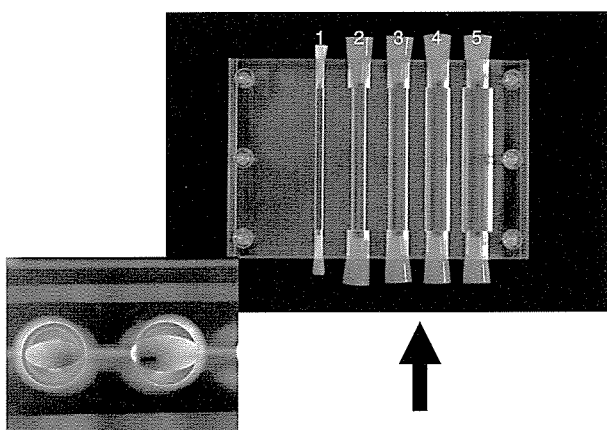
撮像、描画は、昨年度までにMRCによる計測を行った施設(施設G・施設K)で、1.5テスラ高磁場MR装置を使用して各5回ずつ行った。撮像・描画は各施設1名の経験を有する診療放射線技師により行った。撮像条件は各施設でこれまでの計測研究にも使用した条件、すなわちT2 Haste法またはT2強調ターボ・スピンエコー

図1. 図形ファントム 1



アクリル樹脂製ファントム+蒸留水封入

図2. 楕円形ファントム 2



法(機種に依存)で、TE = 120(機種により650)、TR = 13000(機種により3000)、画素サイズ 1.0 x 1.0 x 1.0 mm(機種により0.9 x 1.1 x 1.0 mm)とし、3D再構成をおこなった。

また計測には、アップル社製コンピューター上で動作する無料ソフトウェアであるOSIRIX version 2.6を使用した。実際の径の計測はハンドトレース法で行い、面積は長径と短径から算出する方法(A法)あるいは、楕円形モジュールの当てはめる方法(B法)により、医師1名により行なった。

C. 研究結果

ファントム径の計測結果を図3に示す。2.12 × 4.24 mmのファントム1の2施設平均の計測値は2.30 ± 0.07 × 4.30 ± 0.07 mmであった。同様に3.54 × 7.07 mmの

図3. ファントム径

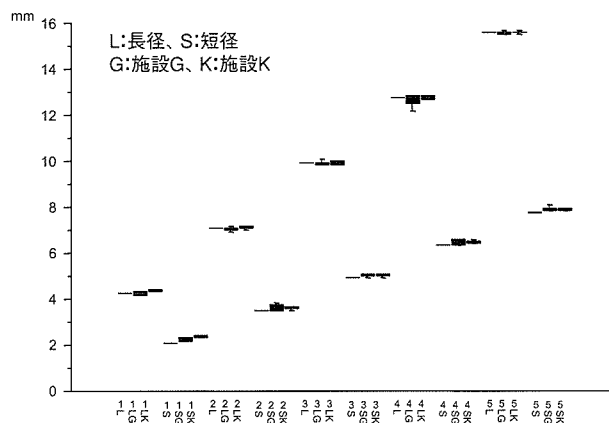
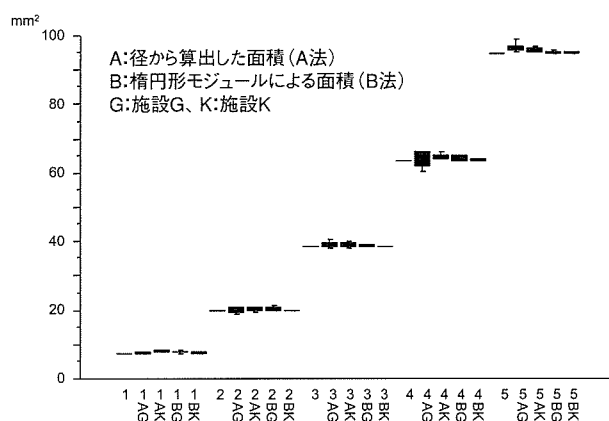


図4. ファントム断面図



ファントム2の計測値は3.62 ± 0.1 × 7.09 ± 0.1 mm、4.95 × 9.90 mmのファントム3の計測値は5.02 ± 0.08 × 9.90 ± 0.11 mm、6.36 × 12.73 mmのファントム4の計測値は6.48 ± 0.11 × 12.62 ± 0.26 mm、7.78 × 15.56 mmのファントム5の計測値は7.87 ± 0.10 × 15.59 ± 0.07 mmであった。測定誤差はファントム1の短径(2.12 mm)で8.5%、ファントム2の短径(3.54 mm)で2.2%と実際のファントム径より大きく計測されたほかは2%以下であった。面積計測の測定値はファントム1では7.78 ± 0.26 mm²(A法)あるいは7.64 ± 0.28 mm²(B法)、ファントム2は20.15 ± 0.70 mm²(A法)あるいは20.00 ± 0.46 mm²(B法)、ファントム3は39.02 ± 0.83 mm²(A法)あるいは38.68 ± 0.22 mm²(B法)、ファントム4は64.20 ± 1.89 mm²(A法)あるいは64.05 ± 0.73 mm²(B法)、ファントム5は96.31 ± 1.08 mm²(A法)あるいは95.13 ± 0.26 mm²(B法)であった(図4)。測定誤差はファントム1においてA法で10.3%、B法で8.3%と実際

のファントム断面積より大きく計測されたほかは、いずれの方法でも3%以下の測定誤差であった。

D. 考察

本研究の結果から正円形に比べて測定誤差が生じやすいと推測された楕円形ファントムを異なったMR機種で測定しても、径3.5～16 mmの範囲ではファントム径・面積が比較的正確に測定できることが確認された。また、多施設での研究を行う場合でも、インターネットからダウンロード可能な無料ソフトウェアの使用により、専用ワークステーションを用いた場合と同等の計測が安価にできることが明らかになった。

今回用いた撮像法・計測法での臨床応用可能な計測値の下限は直径3.5mm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3.5mm以下の胆管狭窄の診断には適応が困難と考えられた。今後3.5mm以下の小さな管腔径の計測が可能なMR撮像法・計測方法の開発が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

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

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

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 教授

研究要旨

今回、肝内純コレステロール結石症例を2例報告するとともに、拡散強調MRI(Diffusion Weight MRI;DW-MRI)における特徴を検討したところ、肝内結石が存在する胆管壁が高輝度に描出されることが判明した。

A. 研究目的

1989年から1995年に施行された全国肝内結石症アンケートで得た肝内結石症2,373例のうち、胆石の肉眼分類の記載のあった1,761例ではビリルビンカルシウム石が76.2%と大部分を占めたが、コレステロール胆石も12.3%に認められた。しかしながらIR分析を施行してコレステロール成分90%以上の症例は76例のみであった。今回IR成分分析で100%と96%の純コレステロールの肝内結石症例を2例経験したので、これらを報告するとともに、その診断過程で施行した拡散強調MRI(Diffusion Weight MRI;DW-MRI)の有用性を報告する。

B. 研究方法

当科における1971年から2006年の36年間に経験した胆石症は2,581例で、そのうち胆嚢結石症が79.3%を占め、肝内結石症は98例で3.5%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。

現在までに純コレステロールによる肝内結石症の経験はなかったが、2006年に純コレステロール結石症例を2例経験し、DW-MRIにて特徴的な所見を得たので報告する。

C. 研究結果

症例1は58歳男性。家族歴として父親は肝癌で死亡、現病歴は、心窩部痛のため近医受診、US、CTにて肝左葉に肝内胆管拡張を認め(図1)、CA19-9が91.4と上昇していたため、肝門部胆管癌が疑われて当科紹介となった。当科入院後ERCP施行し、左右分岐部約1cm左肝管側に閉塞を認めた。擦過細胞診、胆汁中細胞診にても悪性所見はなかった。MRCPにて胆管拡張起始部に腫瘤用陰影を認めたが(図2)、DW-MRIにて狭窄部に一致してhigh spot lesionが認められたため(図3)、何らかの炎症が伴っているものと予想された。しかしCT-Angioにて明らかな腫瘍陰影は認められなかった(図4)。以上を総合して、IL型肝内結石症の嵌頓のため左胆管に拡張を伴った病態と診断した。結石成分はCTにて陰性を示すためにコレステロールが多いものと予測した。

手術は、一部中肝静脈の右側にも拡張した胆管を認めたために、左および中肝静脈を切離し、Anterior fissure veinを温存する拡大左葉切除を施行した(図5)。なお、術中迅速病理診断で左肝管起始部に悪性所見なく、肝外胆管切除は施行しなかった。術後標本を示す(図6)。拡張胆管の起始部に胆管狭窄を認め、そこに直径8mmの結石が嵌頓していた。結石のIR分析では、コレステロール成分100%であった。狭窄部は胆管炎症のみで、悪性所見は全く認めなかった。術後経過良好で術後10日目に退院した。

症例2は69歳男性、同様に左肝管に拡張を認め、肝



図1. CTscanでは外側区域に胆管の著明な拡張を認めたが、明らかな腫瘍陰影は指摘できなかった。

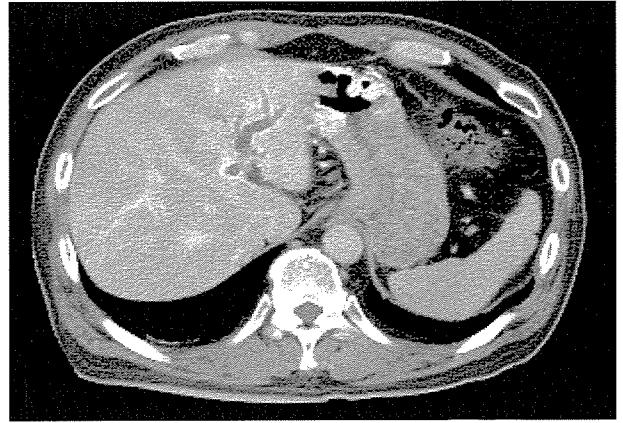


図4. CT angioの動脈早期相にて狭窄部から抹消の拡張胆管が軽度濃染するも腫瘍の存在は認められなかった。

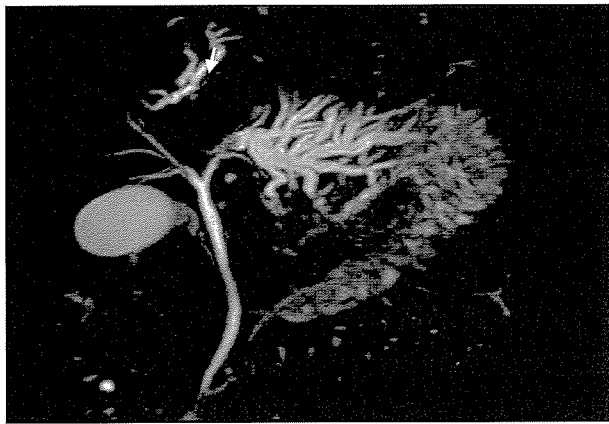


図2. MRCPにて外側区域および内側区域の胆管の拡張を認めるとともに胆管の内腔に結節様陰影を認めた。

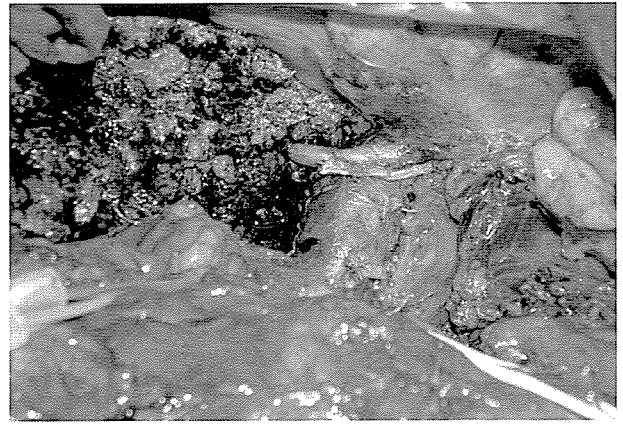


図5. 手術終了図:中肝静脈の右側に拡張胆管を認めたため、左肝、中肝静脈を切除してanterior fissure veinを温存する拡大左葉切除を行った。

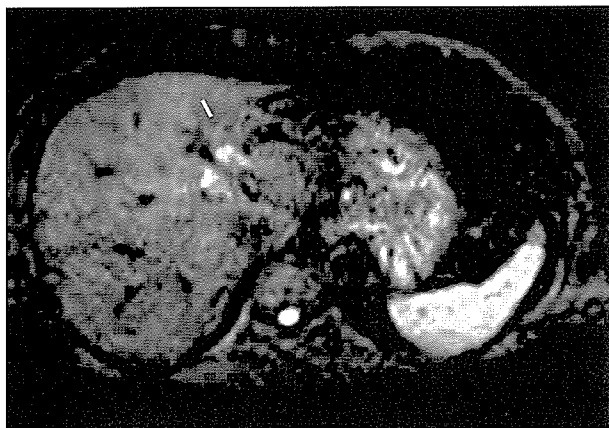


図3. 拡散強調MRI (b=800)にて狭窄部付近に high spotを認め、胆管局所の炎症または癌の存在が疑われた。



図6. 切除標本:消拡張胆管の起始部に直径8mmの結石嵌頓を認めた。周囲胆管に組織学的に悪性所見は無かった。

門部胆管癌を疑われて当科を受診した。CEA、CA19-9は正常、黄疸なく肝機能も正常であった。MD-CT、Angio CTにて腫瘍を認めなかったが、左門脈が起始部より閉塞していた。DW-MRI像では症例1と同様に拡張

胆管の起始部から抹消側の左胆管部に一致して陽性像を認めた(図7)。MD-CTにて陰性像を認めたため、やはりコレステロール成分の多い肝内結石症を疑って手術を施行した。結石は左肝管起始部に1cm大の結石

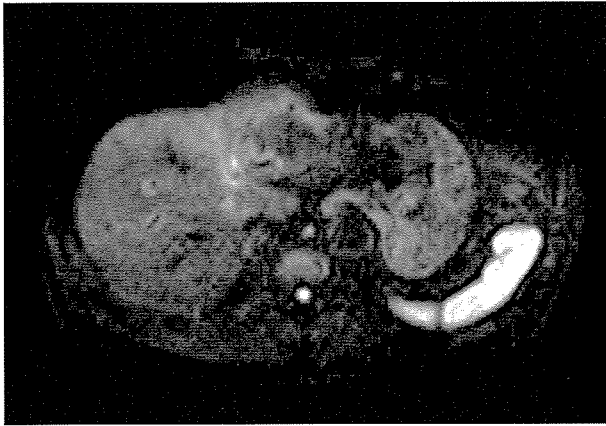


図7. 症例2においても拡散強調MRI (b=800) にて狭窄部から拡張部の胆管が高輝度に描出され、炎症の存在が強く疑われた。

が1個嵌頓し、左肝管抹消に向かって5–8mm大の結石が3個認められた。肝左葉切除、肝外胆管切除、右肝管空腸吻合(R-Y)を施行した。術後結石分析ではコレステロール成分94%以上であった。

D. 考察

近年、正常細胞では活発な水分子の動き(拡散)が細胞密度の高い腫瘍や炎症部撫では抑制される点を画像化したDW-MRIが注目されている。躯幹部の腫瘍病変の拾い上げや三次元的な病変分布の把握、術後経過観察、腫瘍以外の病変(膿瘍など)の検出にも有用とされている。今回は原因不明の肝内胆管拡張症例に適用し、結石周囲の炎症を捉えることが可能であった。とくに今回のようにコレステロール石ではCTで結石は陰性像として描出され、腫瘍像も認められないため、病変部位が特定できないが、DW-MRIを施行する

ことで、胆管に結石が存在する部位に一致して炎症範囲が示され、診断治療に有用と考えられた。

一方、DW-MRIは将来癌検診への利用も期待されており、PDF-PETと比較すると、1. 被曝がない、2. 空間分解能がPETの2倍以上、保険点数がPETの1/6以下などのメリットがあるとする一方で、画像の歪みが多い、磁性体・空気・拍動・蠕動などによって画像が劣化するなどの問題点もあり今後の検討が必要となる。

E. 結論

肝内結石症にDW-MRIを施行することにより、その結石による胆管炎症部位を特定することが出来た。ただし、癌の合併の有無を判定することは困難であることが予想される。

F. 研究危険情報

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

肝内結石症合併肝内胆管癌における細胞周期関連分子の発現

分担研究者 中沼 安二

金沢大学大学院医学研究科 形態機能病理学 教授

研究要旨

肝内結石症に合併する肝内胆管癌(ICC)には2つの前癌病変が同定されている。1つめは平坦な増殖を特徴とするbiliary intraepithelial neoplasia(BilIN)で、1つ目は胆管内乳頭状増殖を特徴とするintraductal papillary neoplasm of the bile duct(IPNB)である。今回BilIN、IPNBからの発癌過程における細胞周期関連分子(p21、smad4、cyclin D1、p53)の発現を検討した。BilINとIPNBではその発癌過程において、p21の過剰発現、smad4の発現低下、cyclin D1の発現亢進が共通した所見だった。一方、p53はBilINの発癌過程では後期に過剰発現が見られたのに対し、IPNBでは早期から33%の症例に発現があり、その発現頻度は浸潤癌になっても変化しなかった。興味深いことにIPNBに合併した粘液癌は全例がp53陰性だった。今回の結果から、p21の発現亢進、cyclin D1の発現亢進、smad4の発現低下はBilINとIPNBの発癌過程に共通していることが明らかとなった。一方、p53は2つの発癌過程で、異なる作用を有していると考えられた。

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。これまでに肝内結石症に合併する肝内胆管癌には2つの前癌病変が同定され、病理学的特徴にもとづき、biliary intraepithelial neoplasia(BilIN)とintraductal papillary neoplasm of the bile duct(IPNB)と呼ばれている。BilINとIPNBは多段階の発癌過程を経てICCへと進展するが、その発癌機構に関してはよく分かっていない。特に、BilINとIPNBの発癌機構に共通の因子があるのか、また発癌機構の違いがあるのかは分かっていない。

本研究では、前癌病変に着目した肝内胆管癌発癌機構の違いを明らかにする目的で、BilINとIPNBの発癌過程における細胞周期関連分子の発現を検討した。

B. 研究方法

対象は89例(男女比 40:49,36-84歳)の外科的切除標本(ホルマリン固定パラフィン包埋切片)。胆管上皮に見られる異型病変をその組織型にもとづき、再生上皮(10例)、BilIN-1(11例、軽度異形成相当)、BilIN-2(18例、中等度異形成相当)、BilIN-3(9例、高度異形成から上皮内癌相当)、IPNB-1(6例、腺腫か境界悪性)、IPNB-2(10例、上皮内癌)、ICC(25例)に分類した。ICC症例はその周囲に見られる上皮内病変により、BilIN由来のICC(11例、ICC+BilIN)とIPNB由来のICC(14例、ICC+IPNB)に分類した。ICC+BilINの組織型は全例が通常型の管状腺癌だったが、ICC+IPNBの3例は粘液癌だった。

ホルマリン固定パラフィン包埋切片とモノクローナル抗体を用いて、p21、p53、cyclin D1、smad4の発現を検討した。10%以上に発現が見られた症例を陽性と評価した。

図1

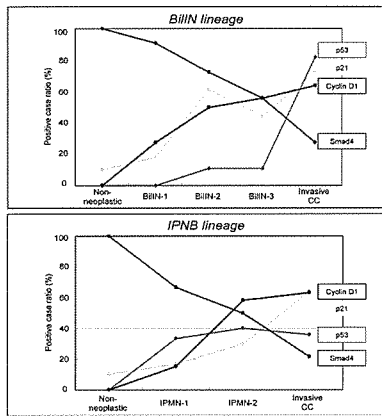


図2

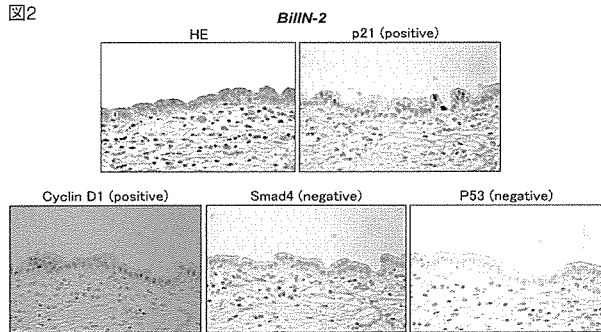


図3

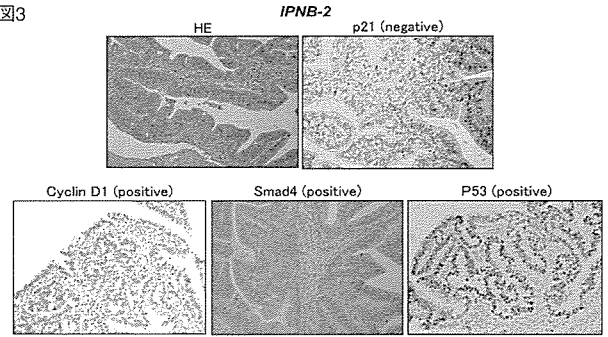
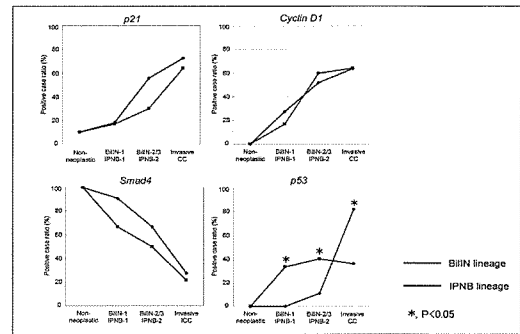


図4



C. 研究結果

再生上皮:再生上皮の全例でsmad4の細胞質内発現が見られた。1例がp21を発現していたが、9例に発現はなかった。Cyclin D1とp53の発現は見られなかった。

BiIINからの発癌過程:BiIINの各異型度における細胞周期関連分子の発現頻度を図1に示す。異型度が増すにしたがい、smad4の発現は減弱し、p21とcyclin D1の発現が亢進した(図2)。p53はBiIINの3例にしか発現は見られなかったが、ICC+BiIINでは10例(91%)で発現が見られた。

IPNBからの発癌過程:IPNBの各異型度における細胞周期関連分子の発現頻度を図1に示す。IPNBでも異型度が増すにしたがい、smad4の発現は減弱し、p21とcyclin D1の発現が亢進した(図3)。p53はIPNB-1の2例(33%)で発現が見られ、IPNB-2やICC+IPNBでもその発現頻度に差は見られなかった。ICC+IPNBのうち、3例の粘液癌は全例p53陰性だった。

BiIINとIPNBの発癌過程の比較:2つの発癌過程における細胞周期関連分子の発現変化の比較を図4に示す。p21、smad4、cyclin D1の発現変化はBiIINとIPNBの2つの発癌過程で類似していた。一方、p53は

BiIINからの発癌過程では後期に発現亢進が見られているが、IPNBからの発癌過程では低異型度の病変から33%に発現があり、その発現頻度はICCになっても変わらなかった。

P53発現と病理学的因子の関連性:p53発現と病理学的特徴(浸潤の有無、MUC1発現、MUC2発現、浸潤巢の組織型)との関連性を検討したところ、BiIINからの発癌過程では、p53発現は浸潤性増殖とMUC1発現と有意に関連していた($p < 0.05$)。一方、IPNBからの発癌過程では、いずれの病理学的因子とも関連性は見られなかった。

D. 考察

2つの発癌過程で、p21とcyclin D1は類似の発現変化を示した。BiIINとIPNBの膵臓のカウンターパートとされているpancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)とintraductal papillary mucinous neoplasm (膵IPMN)でもp21とcyclin D1の発現亢進が発癌過程に関連しているとされており、これらの前癌病変からの多段階発癌にはp21やcyclin D1発現亢進が共通している可能性がある。

BiIINとIPNBの発癌過程では、smad4の発現低下は共通した所見だった。一方、膵臓ではPanINではsmad4の発現は低下するが、膵IPMNでは発現低下は見られないと報告されている。Smad4はBiIINとPanINの発癌過程には共通に関連している可能性があるが、一方、IPNBと膵IPMNにおける発癌機構には異なる作用を有していると考えられた。

今回の研究で、BiIINとIPNBで最もその発現に違いが見られたのはp53だった。BiIINでは発癌過程の後期に発現亢進があり、IPNBでは早期から発現亢進が見られた。どのような因子がp53の発現亢進に関連しているのか分からず、分子生物学的手法を用いた更なる研究が必要と考えられた。また、粘液癌では全例でp53の発現が見られず、IPNBからの発癌過程で、通常型腺癌に進行する症例と粘液癌に進行する症例にp53発現に違いがある可能性が示唆された。

E. 結論

P21、smad4、cyclin D1はBiIINとIPNBの2つの発癌過程に同様に関連している可能性が示唆された。一方、p53は2つの発癌過程で異なる作用を有している可能性が示唆された。

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回日本肝臓研究会

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

当院における末梢型肝内結石の診療

分担研究者 税所宏光
千葉大学 腫瘍内科学講座 名誉教授

研究要旨

末梢型肝内結石に関して、腹部超音波を中心とした診断法および予後を検討した。当科での腹部超音波診断基準にて末梢型肝内結石診断(疑い含む)症例40例の予後は、1例で肝膿瘍発症認めた以外は経過良好であった。無症状末梢型肝内結石に対しては必ずしも侵襲的な検査での診断・治療の必要性はなく、腹部超音波など低侵襲な検査での定期的な経過観察が可能であると思われる。

A. 研究目的

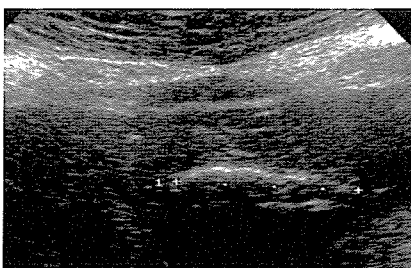
超音波検査、直接造影など診断学の進歩によって、肝内結石症の病態をより正確に把握することが可能になり本症の病態が明かになってきた。今回は無症状末梢型肝内結石症に関して、後ろ向きに予後調査しその臨床的取り扱いについて検討・考察した。

B. 研究方法

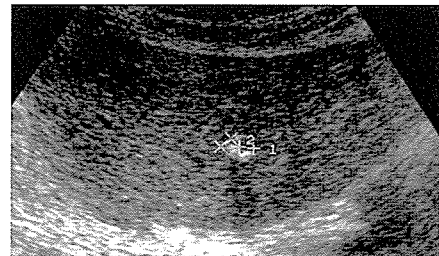
当科が提案する腹部超音波による末梢型肝内結石の診断案として

- ① 肝内胆管内の結石像(確診)
- ② 胆管方向に一致した2個以上の連続した高エコー(確診)
- ③ 肝内胆管の拡張像(疑診)
- ④ 肝内の孤立した石灰化(疑診)

例1: B2に線状の高エコー ②確診例



例2: B3に孤立性高エコー ④疑診例



以上を基に末梢型肝内結石と診断した症例の予後を調査した。

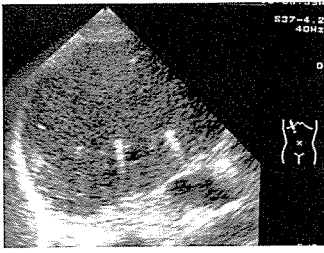
(倫理面への配慮)

予後調査症例の個人情報には厳密に遵守した。

C. 研究結果

対象は2005年1月～12月に当科外来にて経過観察中の無症状末梢型肝内結石症例は40例であった。(当科における腹部超音波診断基準での確定診断症例32例、疑い診断症例8例であった。)追跡期間は平均8.0年(8ヶ月～19.5年)、性別は男19例、女21例、平均年齢は62.8±14.2才(19～84才)であった。結石の局在は片葉型38例、両葉型2例であった。経過観察中の症状出現(腹痛、発熱、黄疸、胆管炎、肝膿瘍など)は1例のみ認めた。この症例は、B8領域肝内結石(図1)診断にて1996年より経過観察中で9年間無症状であった。

図1: S8領域散在高エコー



2005年近医にて腹部大動脈瘤手術後、同年S8に肝膿瘍を発症した。(図2) 抗生剤治療にて治癒。その後は無症状で経過している。

図2: S8肝膿瘍 (矢印)



尚、無症状末梢型肝内結石症には発癌例を認めていない。

D. 考察

当科では肝内結石症の長期観察により末梢型肝内結石症は主肝管型(肝内胆管2次分枝まで)に比べ、その長期予後が良好であることを報告してきた[1]。しかし無症状の末梢型肝内結石症をどう取り扱うかは未だ議論のあるところである。そこで当科における末梢型肝内結石症の長期予後を後ろ向きに検討した。

今回の結果では、経過観察中の症状出現は2.2%(1例)のみであり、発癌例は認めなかった。既報のごとく当科における肝内結石経過観察中の予後不良例は有症状の主肝管型もしくは胆道付加手術例であり、無症状末梢型肝内結石症に発癌例は認めなかった[2]。無症状末梢型肝内結石症に対する臨床的対処法は腹部超音波など低侵襲な検査による経過観察を基本とすることが可能と考えられた。

一方、肝内胆管癌のリスクファクターとして肝萎縮が挙

げられているが[3,4]、萎縮判定基準の詳細は定まっていない。無症状末梢型肝内結石における萎縮 肝の外科的手術の適応は今後の検討を要する課題であり、肝切除に伴うリスクも考慮して対応すべき問題である。

表1に当科における無症状末梢型肝内結石の診療アルゴリズムを示す(表1)。まず、腹部超音波にて末梢型肝内結石の確診または疑診症例に対して血液検査(生化学、腫瘍マーカー)、腹部CT(単純または造影)を施行する。ここで肝萎縮を認めず腫瘍マーカーが正常であれば経過観察とする(外来における採血、腹部超音波などの低侵襲な検査)。もし肝萎縮もしくは腫瘍マーカーが正常であれば経過観察とする(外来における採血、腹部超音波などの低侵襲な検査)。もし肝萎縮もしくは腫瘍マーカー高値認めるならば精査(PTC, ERCPなど侵襲ある検査を含む)を施行し、肝切除を含めた結石治療を考慮する。

表1. 肝内結石の診療アルゴリズム末梢型

