

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

# 肝内結石症に関する調査研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 **跡見 裕**

平成20(2008)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研究報告書	
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 .....	17
	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	
肝内結石症全国疫学調査.....	22
	森 俊幸、佐田尚宏、椰野正人、田妻 進、佐々木睦男、八坂貴宏、海野倫明、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.....	27
	森 俊幸
画像診断・病型分類ワーキンググループ	
肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008.....	34
	椰野正人、佐田尚宏、税所宏光、千々岩一男、田妻 進、跡見 裕
肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008.....	36
発癌研究ワーキンググループ	
肝内結石症に合併する肝内胆管癌の進展過程.....	41
	中沼安二、椰野正人、串畑史樹、味岡洋一、海野倫明、正田純一、跡見 裕
治療ワーキング・グループ（WG）	
ワーキンググループ報告書.....	44
	田妻 進、海野倫明、正田純一、藤田直孝、佐々木睦男、露口利夫、跡見 裕
III 分担研究報告書	
上五島地域における末梢型肝内結石症の自然経過.....	49
	八坂貴宏
肝内結石症の画像診断－one stop modalityとしてのmulti detector row CT（MD-CT）診断－ .....	52
	佐田尚宏
MRCを用いた胆管拡張の診断の現状 .....	56
	椰野正人
肝内結石症における細菌学的検討.....	60
	山上裕機
肝内結石症の胆管上皮に発現するアクアポリンの意義.....	64
	中沼安二
肝内結石症の長期予後－主肝管型と末梢肝管型の比較検討－ .....	68
	税所宏光

肝内結石症103例の治療および長期予後の検討 .....	71
	千々岩一男
リコールによSnail遺伝子の転写調節と、 E-cadherinを介した癌細胞の細胞運動能および浸潤能への関与 .....	83
	海野倫明
肝内結石症に対する分子標的治療—胆汁酸製剤であるウルソデオキシコール酸は 転写因子Nrf2を活性化し肝トランスポーターの発現を誘導する .....	86
	正田純一
肝内結石症と胆管癌におけるThymidylate synthase (TS)、dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)、 orotate phosphoribosyl transferase (OPRT)発現に関する検討 .....	88
	串畑史樹
肝内結石症における胆汁酸代謝異常とその発癌への関わり ～胆汁酸による酸化ストレス産生と胆管障害ならびに発癌に関連して～ .....	93
	田妻 進
IV研究成果の刊行に関する一覧表 .....	97

## 肝内結石症に関する調査研究班名簿

区 分	氏 名	所 属	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	柳野 正人	名古屋大学大学院医学研究院腫瘍外科学	准教授
	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
	佐田 尚宏	自治医科大学消化器・一般外科	准教授
	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	広島大学病院医系総合診療科総合診療医学総合内科学	教 授
	森 俊幸	杏林大学医学部外科	准教授
	八坂 貴宏	長崎県離島医療圏組合上五島病院	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 陸男	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	筑波大学大学院人間総合科学研究科消化器内科	講 師
	串畑 史樹	愛媛大学大学院器官制御外科	講 師
	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 Tel 0422-47-5511 Fax 0422-47-9926	
経理事務担当者	大島 かずみ	同 上 E-mail ohkazumi@kyorin-u.ac.jp	

# I 総括研究報告書

## 肝内結石症に関する調査研究

主任研究員 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（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2,574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。これらの施設に患者調査票を送付し331例の症例を集積した。肝内結石症は全胆石症の0.6%を占めるに過ぎず、新規発症が著減していた。また症例の平均年齢は63歳であり、1998年調査と同様であった。病型では、肝内型が約6割を占めていた。胆管癌発生率は5.5%であり、これまでの調査と著差を認めなかったが、肝胆道系以外の悪性腫瘍を8.8%に認め、肝内結石症における慢性的な高サイトカイン血症との関連が示唆された。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。解析可能であった221例でみると、結石再発は14%にみられた。また胆道癌は8例（5.4%）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。

(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2008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）に階層化したことであり、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、確定所見と参考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、肝内胆管癌の前癌病変であるbiliary intraepithelial neoplasia (BiIN) の国際的診断基準の作成し、コンセンサスが得られた。また多施設共同研究として、発癌過程におけるレクチンプロファイルを検討した。5例の肝内結石症に合併した肝内胆管癌症例では、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、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した。分析の結果、初回治療後、結石再発予防に有用である可能性があるのはUDCAのみであった。今後もエビデンスの集積が必要である。(5)以上の成果をもとに肝内結石症診療指針を改訂している。

#### 分担研究者

榑野正人（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）、佐田尚宏（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（杏林大学外科）

#### 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（宮崎医科大学第一外科教授）、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）、串畑史樹（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（新潟大学大学院医歯学総合研究科細胞機能講座）

### 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、治療指針を見直した。

### 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、佐田尚宏、田妻進、藤田直孝、佐々木睦夫、山上裕機、榑野正人、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った。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、  
治療成績を検討した。

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年に第5期全国調査症例473例  
を対象に調査を行った。調査は文部科学省、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。患者は医療機関通し番号－患者通し番号として  
二重に匿名化した。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した。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た。

## 2. 画像診断・病型分類ワーキンググループ

椰野正人、佐田尚宏、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本実験
- 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、椰野正人、串畑史樹、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  
の普及と、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。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  
ターの発現を検討した。

## 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  
治療指針の策定

## 5. 診療指針作成ワーキンググループ

跡見裕、椰野正人、佐田尚宏、千々岩一男、税所宏

光、海野倫明、森俊幸

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  
年度に、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。



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、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、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た。今年度はこれらの検討に基づき画像診断指針を改定した。

## (3)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

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 (BiIN) 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。BiIN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った。本研究では肝内結石症にともなう胆管異型上皮を分類し、国際的コンセンサスをえた。

### 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胆管癌発生におけるポリコーム群蛋白の異常発現とp16INK4aのメチル化：p16INK4aのメチル化と発現低下が癌の進展に関連することが知られている。今回、肝内結石症に合併する肝内胆管癌でのp16INK4aのメチル化と発現低下をポリコーム群蛋白の異常発現との関連性で検討した。

②胆管癌発生におけるレクチン糖鎖発現：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。

## (4)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、

1. 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。

## (5)診断基準の作成と治療指針の見直し

(1)-(4)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った。

## C. 研究結果

### 1. 疫学研究

全国アンケート調査

2006年度は全国2,592施設に予備調査票を送付し319施設 (530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2,792施設

に調査協力を依頼し1,516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。予備調査結果は、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たものであり、患者個人情報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530例であり、336例が集積された。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336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った。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-患者通し番号を症例IDとした。

今回の調査では、肝内結石症の336例の平均年齢は63歳、男女比は1:0.96であり、年間新規発症者数は120-130例であり、全胆石症に占める割合は0.6%程度と推計された。過去5回の調査結果と比較すると、有病者平均年齢では、1970年代の51歳から年代を追う毎に高齢化が進んでいたが、今回の結果は1998年調査の63歳と差異がなかった。肝内結石症の全胆石症に占める割合は、1970年代の4.1%から時代を追って減少がみられ、今回は1998年調査の1.7%に比してもさらに低い結果となった。肝内結石症の病型では、肝内型が54.9%と過半を占めていた。1970年代には、肝内型が20.6%であったが、時代とともに肝内型が増加してきている。肝内型は1998年調査でも57.9%であり、今回の調査結果と異ならない。結石存在葉では左葉型が47.9%であり、両葉型で左葉優位なものを加えると、左葉優位型が過半を占めていた。結石組成では、ビリルビンカルシウム石が57%、黒色石が13%、コレステロール系石が14%であった。調査票による集計であり、必ずしも成分分析がなされてはいないが、依然として肝内結石はビリルビンカルシウム石が主体であった。胆道狭窄は21%、胆道拡張は28%、肝萎縮は17%の症例に認めた。肝内結石症の成因には、環境因子の寄与が大きく、漁村、農村部で1次産業に従事する

ものに頻度が高いことが指摘されてきた。しかしながら今回の調査では、出生地、最も長い居住地とも都市部が過半を占めるようになった。臨床症状としては有記載症例のうち腹痛(39%)、発熱(24%)、黄疸(8%)が過半(70%)を占め、従来の調査結果と同様であった。臨床症状に乏しい症例を27%に認めた。診断根拠として最も有力な診断法は超音波検査(12%)、CT検査(34%)、PTCやERCなどの直接造影(34%)が多く、MRIは12%にとどまっていた。また、診断の参考所見となった画像診断法では超音波検査(27%)、CT検査(27%)、直接造影(18%)にたいしMRIが17%であり、MRCPが補助検査法として広まってきていることが示された。細菌学的検討 83症例では胆汁の細菌学的検討がなされ、陽性率は69例(83%)であった。同定された細菌はEnterococcus(30例)、E.coli(23例)、P.aeruginosa(12例)などであった。患者平均年齢が63歳と高齢であることを反映して併存疾患として糖尿病33症例(10%)、心疾患(10%)、高血圧症(6%)などが多くみられた。胆管癌の合併は18例(5.5%)に認めたが、胆管癌以外の肝胆腫瘍を20例に認め、胆管癌を含めた肝胆腫瘍の合併を12%に認めた。さらに消化管腫瘍を11例に認め、消化器腫瘍全体では49例(16%)と高頻度に合併することが明らかとなった。調査対象336症例中2006年度には248例で治療が行われていた。これらのうち、外科治療のみが施行された症例は115例(46.4%)であり、非手術的治療のみが施行されたものが117例(42.2%)であった。手術治療、非手術治療両方が16例(6.5%)で施行されていた。1998年調査では、手術治療が60%の症例で施行されていたことと比較すると、手術的治療が減少し、非手術的治療が増加していた。手術的治療の内容は肝切除術が50%と最も多く、肝移植も4例で施行されていた。非手術的治療では経皮経肝的瘻孔からの内視鏡的除石(PTCSL)が約半数を占め、ESWLや経乳頭的除石術がこれに次いだ。また初期治療が57%の症例で投薬治療が行われており、これらのうち95%の症例でUDCAが投与されていた。初回治療後の結石遺残再発は18.6%にみられ、第3期調査(1985-1988)の23.5%、第4期調査(1989-1992)の21.9%、第5期調査(1998)の18.4%に比し、治療成績は向上していなかった。また胆管の慢性炎症を背景とする胆管癌の発生も

5.9%に認め、第4期調査の4.8%、第5期調査の2.5%と同様であった。患者ADL調査では、日常生活に支障がないものが84%と大半を占め、75%の症例が、仕事や学業に復帰していた。

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。

1998年調査の肝内結石症例473例におけるコホート調査（コホート組成後8年）を2007年1月に実施した。追跡可能症例は251例（53.1%）であった。これらの症例のうち、15%では、黄疸や胆管炎などの症状が持続し、治療が不要になっているものは66%にとどまっていた。初回治療後の結石再発率は14%であった。合併症としては胆管炎や肝膿瘍（12例）認めた。多くは主に通院で経過をみており、その67%は治療～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

肝内結石症の定義に関しては、前回谷村班の定義をより簡略化し、「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。」とした。

肝内結石症の病型分類は、原則的に谷村班の定義を踏襲した。胆管径の正常値に関するMRCの検討から、胆管性上頸に関しては「MRCP計測による胆管サイズの正常値（参考値）：左肝管径3～9mm、右肝管径2～9mm（平均±2SD）」の記載を加えた。

画像診断指針に関しては、まずは画像診断の進め方を提示し、画像診断を一次検査法、二次検査法、三次検査法に分類した。それぞれの役割として、一次検査法は一般病院で行うスクリーニング・拾い上げ検査とし、二次検査は地域の中核病院で行う治療の必要性の有無を含めた詳細な検査とした。三次検

査は、肝内結石症治療可能な基幹病院で行う治療を前提とした侵襲的検査法とした。そして、超音波検査、MRC・MRI検査、CT検査の、撮影装置・撮像法を提示し、撮像法はスクリーニング時の一般撮像法と精密検査時の特殊撮像法をそれぞれ定義した。それぞれの検査法に直接造影法を加えた、確診所見および参考にする所見を列記し、最終的な画像診断基準で「肝内結石確診例」「肝内結石疑診例」を定義した。最後に、肝内結石症の診断・フォローアップ時に問題となり、診断が困難な肝内胆管癌の合併に関して記述を加えた。（後掲）

## 3. 発癌に関する検討

### 肝内胆管癌の前癌病変の病理学的コンセンサス

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 $\kappa$ 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。

### 肝内胆管癌の発癌研究（多施設共同研究）

胆管癌発生におけるポリコーム群蛋白の異常発現とp16INK4aのメチル化：BilIN-1、BilIN-2、BilIN-3と悪性度が進展するにつれ、がん抑制遺伝子のp16INK4aのメチル化と発現低下がみられた。この低下に関する機序として、ポリコーム群蛋白EZH2の過剰発現があり、これがp16INK4aのメチル化に深く関連することを明らかにした。EZH2の発現はBilIN-1、BilIN-2、BilIN-3と段階的に増加した。p16INK4aの発現低下とEZH2の発現は、逆相関関係を示した。一方、ポリコーム群蛋白Bmi1の発現は、正常胆管、BilIN-1、BilIN-2、BilIN-3のいずれにお

いても高度の発現を認め、p16INK4aの発現異常に直接の関連性は見られなかった。

**胆管癌発生におけるレクチン糖鎖発現：**肝内結石症合併型肝内胆管癌14例について、各組織切片中の癌上皮と非癌上皮について、各領域をスクラッチし、得られたライセート中に存在するレクチンの解析を行った。レクチンのプロファイリング解析により、癌部と非癌部の比較解析にて有意な差が生じたレクチンは、肝内胆管癌の診断マーカーの有力候補になると考えられた。

## 5. 治療に関する検討

### 研究協力施設における肝内結石症治療の現状

本調査協力全国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。これらから、外科治療の課題として、1)外科治療法の選択と適応、2)肝移植の位置づけ、3)胆管癌合併への対応（抑制や予防）が浮上した。一方、内科治療の効果向上への問題点として、1)薬物治療メカニズムの解明、2)薬物治療の選択と適応、3)臨床エビデンスの検索が挙げられた。

### 新規治療開発に向けた取り組みの基礎と臨床

肝内結石の特徴は、脂質含有度が高いビリルビン石である。そこで、脂質代謝改善ならびにビリルビン代謝改善による積極的治療および形成抑制が可能と考えられる。そこで、肝臓からの胆汁排泄機構を踏まえた薬物治療を検証した結果、幾つかの候補が浮上した。

#### (1)胆汁脂質排泄・ビリルビン排泄に関わる分子

肝毛細胆管膜ABCトランスポーター（主にMDR3、MRP2、ABCG5/8）がリン脂質、ビリルビン、コレステロールの胆汁排泄を担当している。その発現は核内レセプター（主にPPARs）によって制御されることが示唆されている。

#### (2)胆汁排泄機構の調節による薬物治療

上記の肝毛細胆管膜ABCトランスポーターは

UDCAによって機能改善が期待される。そのメカニズムは、膜流動性の改善とそれに伴うトランスポーターの機能効率改善、さらに作用部位（膜）へのシフトであることが明らかとなった。

脂質代謝改善剤（フィブラート系薬剤、スタチン系薬剤）も肝毛細胆管膜ABCトランスポーターの機能改善を期待させる成績であった。これは主に核内レセプターを介する作用であることが解明されつつある。

## 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（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。本調査では、消化器病専門医または消化器外科専門医の在籍する全国2,574機関に予備調査を行った。これらのうち1,113機関で調査協力が得ら

れなかったことには、個人情報保護法が少なからず影響してことが伺われ、これからの医学系調査の課題となるものと考えた。しかしながら多くの症例を持つ、比較的規模の大きい病院の調査協力率は高く、また肝内結石症が最終的には、このような基幹病院で治療を受けていることが多いことを考慮すると、症例捕捉率は必ずしも低くはないものと考えている。症例数としては758例と、1998年調査の1,124例の75%が集積可能であった。この758例の臨床情報を収集分析することとした。協力施設数は319ではあるが、今回集積した336例の解析結果と過去5回の調査結果を比較検討した。まず新規発生症例が著しく減少しており、今回の集計結果からは、最大年間120-130例であると推計された。肝内結石症は従来、農村漁村部に一次産業従事者に多く、環境因子の寄与が大きいものと考えられてきたが、新規発症症例の減少は、上下水設備などの衛生環境の改善との関連性が示唆された。肝内結石症は全胆石症の0.6%程度であると推定された。患者平均年齢は63歳であり、これまでの調査で認められてきた、有病者の高齢化は緩徐となっていた。画像診断では、超音波検査やCT検査が主たる診断法であり、MRI (MRCP) 検査は、一部の施設による利用にとどまっていた。これには、鮮明な画像を得るための高性能MRI機器の普及が十分でないこと、撮像法や診断基準が定められていないことなどが影響しているものと考えられた。肝内結石症調査研究班では、本年度の診療指針改定で、標準的撮像法や、結石、胆管狭窄や拡張診断基準を公表予定である。

病型では、これまでの調査で継続的に認められてきた肝内型の増加傾向が、韓除となり、1998年調査の結果とは差はなかった。1970年代-80年代にみられた、総胆管結石が積み上がって肝内に及ぶ症例は、すでに殆どみることはなく、これが肝内外型の減少としてとらえられているものと考えた。肝内結石は、従来から肝左葉に優位であると考えられてきたが、今回の調査結果も同様であった。

手術的治療法としては肝切除が約半数に施行されていたが、胆道消化管吻合術や乳頭形成術などの施行症例があることが明らかとなった。症例の詳細は不明だが、現在では肝内結石症にはこういった胆道付加手術は不要と考えられており、改訂予定の診療指針で言及する必要があると考えた。また肝移植術

が4例に施行され、肝内結石症の難治性を際立たせる結果であった。非手術的治療法ではPTCSLが普及しており、経乳頭的な内視鏡治療の施行症例が減少していた。

併存症、合併症の検討では、患者平均年齢が63歳と高齢であることを反映して併存疾患として糖尿病33症例 (10%)、心疾患 (10%)、高血圧症 (6%) などが多くみられた。胆管癌の合併は18例 (5.5%) に認めたが、胆管癌以外の肝胆腫瘍を20例に認め、胆管癌を含めた肝胆腫瘍の合併を12%に認めた。さらに消化管腫瘍を11例に認め、消化器腫瘍全体では49例 (16%) と高頻度に合併することが明らかとなった。この結果は年齢訂正後の疾患統計比し有意に高率であり、肝内結石症における慢性炎症が、持続的高サイトカイン血症の原因となり、これが癌進展に關与している可能性が考えられた。

治療成績の検討では、初回治療後の結石遺残再発は18.6%にみられ、第3期調査 (1985-1988) の23.5%、第4期調査 (1989-1992) の21.9%、第5期調査 (1998) の18.4%に比し、治療成績は向上していなかった。また胆管の慢性炎症を背景とする胆管癌の発生も5.9%に認め、第4期調査の4.8%、第5期調査の2.5%と同様であった。これらの結果からは、胆管に炎症が残存する治療法は望ましくなく、可能であれば、罹患胆管を含めた肝切除術が望ましいことを示しているものと思われた。患者ADL調査では、日常生活に支障がないものが84%と大半を占め、75%の症例が、仕事や学業に復帰していた。これらADLの向上には、内視鏡的治療の普及が寄与しているものと考えた。

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%程度にとどまった。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ついても言及を加えた。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. 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、2008年度中に診断指針の確立を目指したい。

発癌ワーキングで策定した、BillINの国際的な診断基準は、肝内結石症以外の胆道系疾患に合併するBillIN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。

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、BillIN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。

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(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、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。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、鈴木裕、杉山政則、跡見裕

肝内結石症の歴史 時代的変遷と現状

外科治療 97(6) : 559-567,2007

森俊幸、鈴木裕、阿部展次、杉山政則、跡見裕

【肝内結石症 最近の知見】わが国における肝内結石症の変遷

胆と膵 28(7) : 479-482,2007

(金沢大学大学院形態機能病理学 中沼安二)

Ikeda H, Sasaki M, Ishikawa A, Sato Y, Harada K, Zen Y, Kazumori H, Nakanuma Y. Interaction of Toll-like receptors with bacterial components induces expression of CDX2 and MUC2 in rat biliary epithelium in vivo and in culture. Lab Invest 87: 559-71, 2007

Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H, Hong SM, Hytiroglou P, Kloppel G, Lauwers GY, Van Leeuwen DJ, Notohara K, Oshima K, Quaglia A, Sasaki M, Sessa F, Suriawinata A, Tsui W, Atomi Y, Nakanuma Y. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. Mod Pathol 20: 701-9, 2007, 2007  
Sasaki M, Ikeda H, Nakanuma Y. Expression profiles of MUC mucins and trefoil factor family (TFF) peptides in the intrahepatic biliary system: physiological distribution and pathological significance. Prog Histochem Cytochem 42: 61-110,2007

Itatsu K, Zen Y, Ohira S, Ishikawa A, Sato Y, Harada K, Ikeda H, Sasaki M, Nimura Y, Nakanuma Y. Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. Liver Int 27 : 1174-84, 2007

全陽、板津慶太、中西喜嗣、中沼安二 粘液産生胆管腫瘍の病理－胆管のIPMNと言えるか 消化器画像 9(3) : 221-8,2007

中沼安二、全陽、板津慶太 胆管内乳頭状腫瘍

intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)－新しい疾患概念の提唱とその病理学的スペクトラム－ 胆道 21(1):45-54,2007

中沼安二、全陽、板津慶太肝内結石症における肝内胆管癌発生のプロセス－胆管上皮層内腫瘍性病変 BilIN分類の提案－ 胆と膵 28(7) : 527-32,2007

中沼安二、全陽、原田憲一、池田博子、佐藤保則 肝内結石症の病理－胆道系腫瘍との関連について－ 外科治療97(6) : 568-75,2007

(広島大学病院医系総合心療科総合診療医学 田妻進)

田妻進、小道大輔 PTBDで1日1L以上の胆汁が引ける場合の病態と治療は？ 跡見裕、上村直実、白鳥敬子、正木尚彦 臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス 文光堂 東京都 2007 167-169

田妻進 3. 胆石症 牧野勲、滝川一、向坂彰太郎、松崎靖司、田妻進編UDCAルネッサンス (たんじゅうさん) アークメディア 東京都 2007 56-59

大屋敏秀、久賀祥男、村上英介、高亀亜希、今川宏樹、沼田義弘、田中友隆、岡信秀治、守屋尚、梶山梧朗、小出圭、田妻進 胆管結石の再発因子 胆と膵<特集>総胆管結石の再発を考える 28巻1号 : 11-14,2007

沼田義弘、田妻進、大屋敏秀、丸橋暉、井上基樹、兵庫秀幸、宇根一暢、鈴木高宏、生田卓也、菅野啓司、島谷智彦、横崎典哉、佐伯俊成原発性硬化性胆管炎の診断基準 肝胆膵<特集>自己免疫性膵炎(AIP)の胆管病変と原発性硬化性胆管炎(PSC) 54巻2号 : 225-230,2007

田妻進 胆石生成の機序 日本胆道学会雑誌 21巻2号 : 153-160,2007

大屋敏秀、田妻進 肝内結石症に対する薬物療法の可能性は？ 胆と膵<特集>肝内結石症-最近の知見 28巻7号 ; 523-526,2007

石飛朋和、沼田義弘、田妻進 硬化性胆管病変に対する免疫学的評価 特集II 硬化性胆管病変の診断と問題点 44巻2号 : 228-234,2007

石飛朋和、沼田義弘、田妻進、茶山一彰 原発性硬化性胆管病変における免疫学的背景の検討とその臨床応用 : 末梢血CD4/CD8比を指標としたTh1/Th2バランスの有用性に関連して Minophagen

Medical Review 52巻2号,69-71:2007

Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, Sato T, Ochi H, Nonaka M, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Chayama K, Tazuma S Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol 22(7): 1112-1119,2007

Nonaka M, Tazuma S, Hyogo H, Kanno K, Chayama K. Cytoprotective effect of tauroursodeoxycholate on hepatocyte apoptosis induced by peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand J Gastroenterol Hepatol In Press,2007

Iwamoto K, Kanno K, Hyogo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Tazuma S, Chayama K Advanced glycation end products enhance the proliferation and activation of hepatic stellate cells Journal of Gastroenterology In Press,2007

(自治医科大学消化器一般外科 佐田尚宏)

佐田尚宏、志村国彦、遠藤和洋、小泉大、栗原克巳、永井秀雄：MD-CT (Multi detector-row CT) を用いた仮想胆道鏡・膵管鏡の有用性。臨床雑誌外科 69: 19-26、2007

佐田尚宏、小泉大、安田是和、永井秀雄：肝内結石症と肝内胆管癌における慢性炎症の関与 臨床消化器内科、22:983-989、2007

佐田尚宏、小泉大、安田是和、永井秀雄：「肝内結石症-最近の知見」診断と治療 5. 肝内結石症の新しい画像診断指針 (案)。

胆と膵 28: 501-504、2007

(千葉大学第一内科 税所宏光)

露口利夫、税所宏光 親子方式経口胆道鏡によるEHLおよびレーザー碎石 編集；辻忠男

宮谷博幸 胆道・膵の治療内視鏡 メジカルビュー社 東京 2007 62-67

Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, Saisho H, et al. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 14: 35-45,2007

露口利夫、土屋慎、酒井裕司、税所宏光他 親子方式経口胆道鏡のコツ Gastroenterological

Endoscopy 49: 374-382,2007

露口利夫、税所宏光 内視鏡的胆道碎石術—適応と限界— 胆道21(2): 161-169,2007

(宮崎医科大学第一外科 千々岩一男)

千々岩一男 今日の治療指針TODAY'S THERAPY 2007 私はこう治療している 8.肝・胆・膵疾患：胆嚢結石症、総胆管結石症、肝内結石症 (外科) 山口 徹、北原光夫

福井次矢編 今日の治療指針2007版 医学書院 東京 2007, 393-395

Kondo K., Chijiwa K, Nagano, M, Hiyoshi M, Kai M, Maehara N, Ohuchida J, Nakao H, Ohkawa Y. Comparison of Seven Prognostic Staging Systems in Patients Who Undergo Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. Hepato-Gastroenterology 54: 1534-1538,2007

Huchida J, Chijiwa K, Ohtsuka T, Konomi H, Tanaka M. Pylorus-preserving Pancreatoduodenectomy: Preoperative Pancreatic Function and Outcome. Hepato-Gastroenterology 54(75): 913-916,2007

Niina I, Uchiumi T, Izumi H, Torigoe T, Wakasugi T, Igarashi T, Miyamoto N, Onitsuka T, Shiota, M, Okayasu R, Chijiwa K, Kohno K. DNA Topoisomerase Inhibitor, Etoposide, Enhances GC-Box-Dependent Promoter Activity Via Sp1 Phosphorylation. Cancer Science 98(6): 858-863,2007

Uchiyama S, Itoh H, Naganuma S, Nagaike K, Fukushima T, Tanaka H, Hamasuna R, Chijiwa K, Kataoka H. Enhanced Expression of Hepatocyte Growth Factor Activator Inhibitor Type 2-related Small Peptide at the Invasive Front of Colon Cancers. Gut 56(2): 215-226,2007

Kai M, Chijiwa K, Ohuchida J, Nagano M, Hiyoshi M, Kondo K. A Curative Resection Improve the Postoperative Surgical Rate Even in Patients with Advanced Gallbladder Carcinoma Journal of Gastrointestinal Surgery 11(8): 1025-1032,2007

Chijiwa K, Kai M, Nagano M, Hiyoshi M, Ohuchida J, Kondo K. Outcome of Radical



Surgery for StageIV Gallbladder Carcinoma. Outcome of Radical Surgery for StageIV Gallbladder Carcinoma. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery 14(4) : 345-350,2007

Chijiwa K, Ohuchida J, Hiyoshi M, Nagano M, Kai M, Kondo K. VerticalRetrocolic Duodenojejunostomy Decreases Delayed Gastric Emptying after Pylorus Preserving Pancreatoduodenectomy. Hepato-Gastroenterology 54(78) : 1874-1877,2007

甲斐真弘, 千々岩一男, 長沼志興, 近藤千博, 大谷和広, 大内田次郎, 永野元章, 旭吉雅秀 膵石症に対する体外衝撃波結石破碎療法 (ESWL) 膵臓22(6) : 681-690,2007

Arima-Iwasa S, Chijiwa K, Makino I, Tanabe R, Ohuchida J, Kondo K. A Case of Hepatic Angiosarcoma Surviving for more than 16 Months after Hepatic Resection. Hepato-Gastroenterology 54(74) : 533-535,2007

錦建宏, 千々岩一男, 松本耕太郎, 内山周一郎, 長池幸樹, 近藤千博 肝細胞癌を合併したbudd-chiariの一例 日本消化器外科学会雑誌 40(9) : 1593-1598,2007

長沼志興, 千々岩一男, 近藤千博, 大内田次郎, 永野元章, 長池幸樹 黄疸の消退と肝内胆管腫瘍栓を伴った末梢小型肝細胞癌の1切除例 臨床外科62(12) : 1615-1619,2007

Uchiyama S, Chijiwa, K, Hiyoshi M, Nagano M, Ohuchida J, Nagaike K, Kai M, Kondo K Mucin-producing Bile Duct Tumor of the Caudate Lobe Protruding into the Common Hepatic Duct. Journal of Gastrointestinal Surgery11(11) : 1570-1572,2007

Nagaike K, Chijiwa K, Hiyoshi M, Ohuchida J, Kataoka H. Main-Duct Intraductal Papillary Mucinous Adenoma of the Pancreas with a Large Mural Nodule. International Journal of Clinical Oncology 12(5) : 388-391,2007

長池幸樹, 千々岩一男, 松本耕太郎, 旭吉雅秀, 永野元章, 今村直哉, 大内田次郎, 片岡寛章 肉腫様変化を伴った下部胆管癌の1例 日本消化器外科学会雑誌40(11) : 1805-1810,2007

旭吉雅秀, 千々岩一男, 大内田次郎, 今村直哉, 永

野元章, 内山周一郎, 甲斐真弘, 近藤千博 Solid variant typeの膵漿液性\_胞腺腫の1切除例と本邦報告例13例の検討. 膵臓 22(5) : 556-562,2007

國枝良行, 千々岩一男, 近藤千博, 内山周一郎, 甲斐真弘, 大内田次郎, 旭吉雅秀, 永野元章, 片岡寛章 肝内胆管の限局性拡張を契機に切除された微小肝内胆管癌の1例. 胆道21(5) : 652-658,2007

大内田次郎, 千々岩一男, 旭吉雅秀, 今村直哉, 永野元章, 甲斐真弘, 近藤千博 胆道癌取扱規約から見た十二指腸乳頭部腫瘍の扱い. 肝胆膵54(6) : 727-733,2007

甲斐真弘, 千々岩一男 特集II「胆道癌の早期診断と治療の選択」:4.進行胆嚢癌に対する外科的根治切除の有用性:進行胆嚢癌に対する外科的根治切除の有用性. 消化器科45(3) : 321-329, 2007

甲斐真弘, 千々岩一男, 大内田次郎, 近藤千博 特集:肝内結石症-最近の見聞-:長期経過から見た肝内結石症の治療方針. 胆と膵28(7) : 509-515,2007

大谷和広, 千々岩一男 膵胆管合流異常における胆嚢粘膜上皮細胞のDNA酸化障害 胆と膵28(12) : 1029-1034,2007

大谷和広, 千々岩一男, 大内田次郎, 永野元章, 旭吉雅秀, 今村直哉 総胆管結石症に対する開腹手術手術61(6) : 775-780,2007

甲斐真弘, 千々岩一男 知っておくべき胆嚢癌の診療方針 III.外科治療 4.胆嚢癌に対するS4a+S5切除のエビデンス 外科69(11) : 1282-1290,2007

(筑波大学臨床医学系消化器内科 正田純一)

未着

(和歌山医科大学第二外科教授 山上裕機)

Uchiyama K, Kawai M, Ueno M, Ozawa S, Tani M, Yamaue H. Reducing residual and recurrent stones by hepatectomy for hepatolithiasis. J Gastrointest Surg. 11 : 626-630,2007

Uchiyama K, Kawai M, Tani M, Terasawa H, Tanimura H, Yamaue H. Pathogenesis of hepatolithiasis based on the analysis of components of intrahepatic stones. Hepatogastroenterology 54(78) : 1798-1804,2007

Ueno M, Uchiyama K, Nakamori M, Ueda K, Iwahashi M, Ozawa S, Yamaue H Adenoviral

vector expressing hepatocyte growth factor promotes liver regeneration by preoperative injection: the advantages of performing selective injection to the remnant lobe. Surgery141(4) : 511-519,2007

内山和久, 山上裕機, 川井 学 肝内結石症と胆汁感染 胆と膵28(7) : 491-495,2007

内山和久, 山上裕機 肝内結石症における胆管上皮の異常 肝胆膵 55(3) : 415-422,2007

(名古屋大学器官調節外科 榑野正人)

未着

## 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

## 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

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。平成15年から19年の5年間に、協力の得られる全国の分担研究者ならびに協力研究者の施設あるいは関連施設に通院中の肝内結石症患者を症例とし、同時期に通院する、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を対照とした。生活環境の衛生状態、発育歴、既往歴、食生活については面接による聞き取り調査を行い、ウイルス・回虫感染症について血清学的検査を行った。肝内結石症例群40例、対照群80例が登録され、その結果、幼児期から成人まで体が弱かった（オッズ比3.07～11.39）、黄疸、回虫、輸血の既往（それぞれオッズ比12.53、3.62、3.50）、HCV抗体陽性率（オッズ比6.80）、回虫特異的IgE抗体陽性率（オッズ比3.70）が、肝内結石症で有意に高く認められた。また、世帯主の職業が1次産業である（オッズ比2.50）、HTLV-I抗体陽性率（オッズ比4.53）が肝内結石症例で高い傾向にあった。結石の成因としては、①生活の衛生状態の関与、②回虫感染の関与、③HTLV-I感染の関与の可能性が示唆された。

### 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. 研究方法

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19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、全国に分布する肝内結石症に関する調査研究班の分担研究者ならびに協力研究者の施設あるいはその関連施設（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：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