

(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 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。

5. 画像診断法の確診所見および参考にすべき所見

(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～1,200ms）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。また頻度は低いが結石は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

(参考にすべき所見)

- ・ 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

（参考にすべき所見）

- ・ 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。

6. 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

7. 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進展過程

発癌研究ワーキンググループ

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

研究要旨

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の進展過程を検討した。がん抑制遺伝子p16INK4aのメチル化と発現低下は癌の進展に関連することが知られており、今回、肝内結石症に合併する肝内胆管癌でのp16INK4aのメチル化とその発現をポリコーム群蛋白の発現との関連性から検討した。BiIIN-1, BiIIN-2, BiIIN-3と悪性度が進展するにつれ、p16INK4aのメチル化と発現低下がみられた。一方、ポリコーム群蛋白EZH2の発現はBiIIN-1, BiIIN-2, BiIIN-3と段階的に増加し、p16INK4aの発現低下とEZH2の発現は逆相関関係を示した。以上より、EZH2の過剰発現がp16INK4aのメチル化に深く関連することが明らかとなった。次いで、肝内胆管癌の診断のための分子マーカー探索を主たる目的とし、肝内胆管癌の組織切片中の局所領域（癌部および非癌部）におけるレクチンのプロファイリング解析を行い、発現糖鎖の差異を検討した。その結果、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が見出され、これら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。

A. 研究目的

肝内結石症は日本を含む東南アジアに多発する難治性疾患である。本症では5 - 10%の症例に肝内胆管癌が発生する。肝内胆管癌は本症の重大なる合併症であり、本症患者の重要な生命予後規定因子として位置づけられている。これらのことより、本症の日常臨床においては肝内胆管癌の早期発見と治療が重要な課題となりつつある。肝内胆管癌の治療成績の向上には、早期診断のための鋭敏な分子マーカー、各種治療の効果判定のための分子マーカーの探索、癌進展にかかわる腫瘍生物分子を同定し、それらの分子を標的とした新しい有効な治療手段を開発することが急務である。

発癌研究ワーキンググループでは、肝内結石症にみられる前癌病変および初期病変をBiIIN-1, BiIIN-2 およびBiIIN-3の3段階に分類出来る事を明らかにした（図1）。これら病変での遺伝子発現異常とレクチンプロファイリングを複数の施設の病理標本を用い共同研究を行った。

B. 研究方法

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。

胆管癌発生におけるレクチン糖鎖発現：細胞の表面形質である粘液糖蛋白や糖鎖構造は細胞の癌化により変化することが知られている。またこれらの変化は癌細胞の悪性挙動に重大な影響を与える分子であることも判明している。そこで、癌細胞表面に存在しその悪性挙動に重大な影響を与える分子である糖鎖関連分子や異常糖鎖構造に着目した研究を進めてきた。

本研究では、肝内結石症の肝内胆管（慢性増殖性胆管炎部分）および肝内胆管癌の臨床標本について、糖鎖関連分子や糖鎖構造の異常に関する検索を行い、胆管上皮異型病変の病理所見と詳細に対比することにより、それらの意義について検討を加える。このことにより、糖鎖関連分子や糖鎖構造を利用し

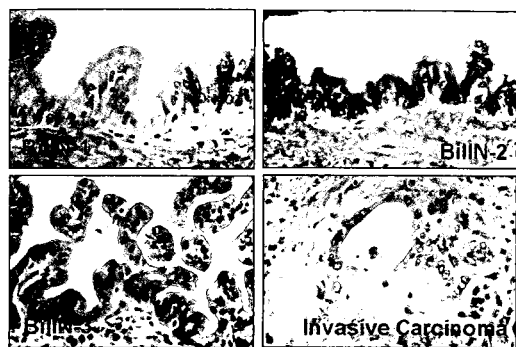


図1. 代表的なBilIN-1, BilIN-2, BilIN-3と浸潤性胆管癌

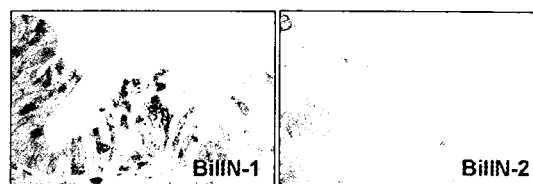


図2. BilIN-1とBilIN-2でのP16の発現

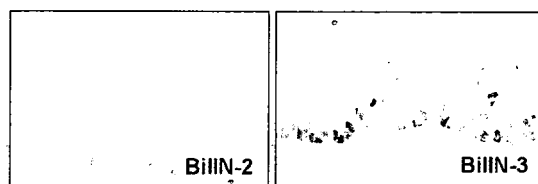


図3. BilIN-2とBilIN-3でのEZH2の発現

た肝内胆管癌の早期診断マーカーに関する評価が可能となる。

肝内胆管癌の診断のための分子マーカー探索を主たる目的とし、肝内胆管癌の組織切片中の局所領域（癌部および非癌部）における発現糖鎖の差異を調べるために、レクチンのプロファイリング解析を行った。

C. 研究結果

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（図2）。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（図3）、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。

D. 考察および E. 結論

今回、金沢大学病理学と筑波大学消化器内科が中心となり、複数の施設の標本を用い、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の進展過程を検討した。今後、グループの委員が得意とする手法を用い、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発癌機序を明らかとなることを期待したい。さらに、本研究班から発信されたBilIN-1、BilIN-2、BilIN-3の普及がさらに国際的に普及することを期待したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H, Hong SM, Hytiroglou P, Klipp 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. 2007;20:701-9.

2. 学会発表

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

ワーキンググループ報告書

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、露口利夫、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、治療WGとして以下の手順で作業を遂行した。

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

A. 研究目的

肝内結石治療は内視鏡治療や肝切除が主体である。しかし、本疾患の予後は、胆道炎症の持続と胆道発癌によって規定される。従って、それらに対応する治療戦略が重要である。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、長期予後を踏まえた治療戦略に関わる基礎研究とその臨床応用による新たな展開を模索した。

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を調査した。特に以下に示す項目に焦点を絞って、

課題や問題点を検証した。

- (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とその臨床応用

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。さらに、その実践的な臨床応用を展望した。

図1. 肝内結石治療の現状(2005.1-2006.9)(n=235)

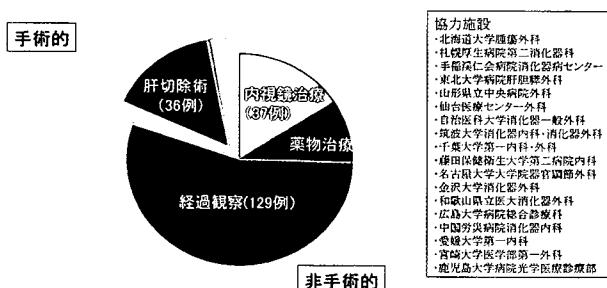
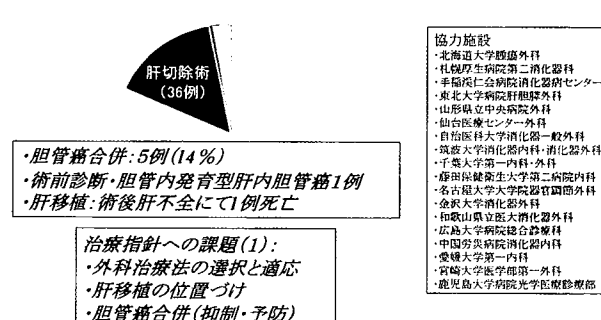


図2. 外科治療について (2005.1-2006.9)(n=43/235)

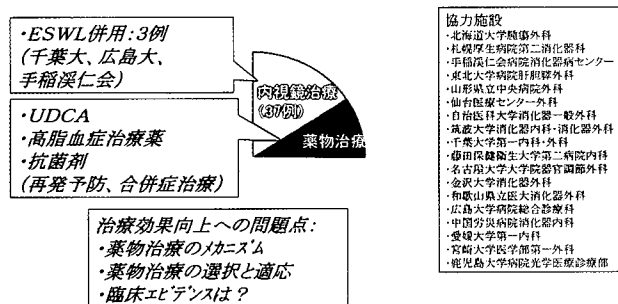


C. 研究結果

1. 研究協力施設における肝内結石症治療の現状

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（図1）。前者の内訳として、肝切除36例、肝移植1例、その他6例（図2）、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（図3）。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。

図3. 内科治療について (2005.1-2006.9)(n=59/235)



2. 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。

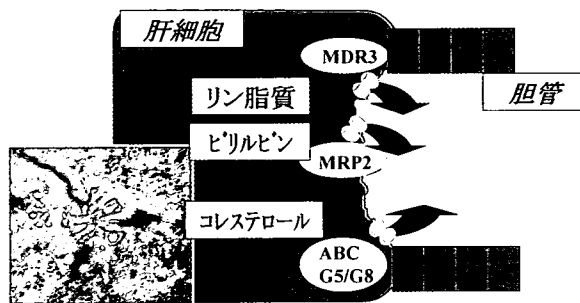
(1) 胆汁脂質排泄・ビリルビン排泄に関わる分子

(図4)

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

図4. 胆汁排泄に関わる分子(ABCトランスポーター)



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（図5）。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（図6）。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。

図5. 胆汁排泄に関わる分子(ABCトランスポーター)

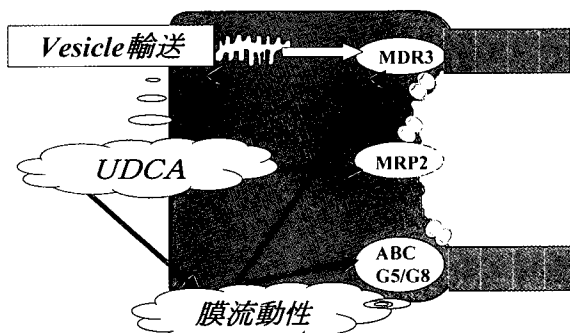
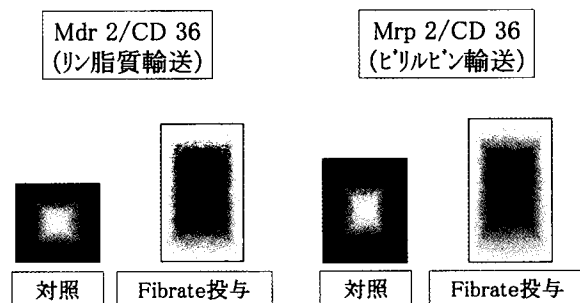


図6. 胆汁排泄機構とPPARαリガンド



(Nishioka, Tazuma et al. J Athero Thromb 2005)

D. 考察

診療ガイドラインの作成が進められる時代の到来によって、肝内結石症の治療も新たな展開を迎えよ

うとしている。しかし、治療の原則は、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）である。今回の調査結果では、肝内結石症に対する積極的治療（根本的治療）34%に対して、上記の2) 3) を目的とする診療が半数以上を占めている現状が明らかとなった。その考察として、1) 外科治療の課題（外科治療法の選択と適応、肝移植の位置づけ、胆管癌合併への対応）、2) 内科治療の問題点（メカニズムの明らかな薬物治療の選択と適応）が浮上し、今後の展開が期待された。

肝内結石症の治療は多彩である。しかし、本来その選択は対象の臨床病態に基づいて行われなければならない。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診療ガイドライン策定が望まれる。有効性や安全性を十分に考慮した新たな治療法の開発を目指して、すでに着手されている新規・分子標的治療について速やかに臨床応用を進めて、本領域の診療の新展開に繋げていくことが期待された。

E. 結 論

肝内結石治療は内視鏡治療や肝切除が主体であるが、本疾患の予後を規定する胆道炎や胆道発癌を考慮した新たな治療戦略が重要である。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、新規薬物治療に向けた基礎研究とその臨床応用に関する今後の展開を期待させた。

F. 健康危険情報

な し

G. 研究発表

1. 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. 2007 Sep 14; [Epub ahead of print]

2. 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. 2007 Jul;22(7):1112-9. Epub 2007 Jun 7.

3. Tazuma S. Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic).

Best practice & research clinical gastroenterology 2006;20(6):1075-1083.

H. 知的財産権の出願・登録状況

な し

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

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 院長

研究要旨

長崎県上五島地区における末梢型肝内結石症の自然経過を検討した。肝内結石症238例のうち、末梢型肝内結石症は102例（42.8%）で、R型が67%を占めた。診断時症状例は10例（9.8%）で、全例肝葉萎縮を伴っていた。また経過観察中に症状が出現した症例は2例（2.3%）で落下結石によるものであった。肝葉萎縮を伴わない末梢型肝内結石症は、治療を行わず、積極的な経過観察が推奨されると考えられた。

A. 研究目的

我々は肝内結石症多発地域である長崎県上五島地区において、無症状症例を含め多数の肝内結石症、肝内石灰化を経験し、これまで最長25年にわたってその経過を観察してきた。中でも、肝内胆管2次分枝より末梢に結石が存在する末梢型肝内結石症は、無治療でも良好に経過する症例が多く見られた。今回、これら末梢型肝内結石症の自然経過を調査し、治療の必要性について検討した。

B. 研究方法

長崎県上五島地区において、1982年4月から2005年3月に上五島病院を受診、あるいは検診で来院し、腹部エコー検査を行った14,316例をのうち、肝内結石症を238例（1.66%）、肝内石灰化を659例（4.60%）に認めた。

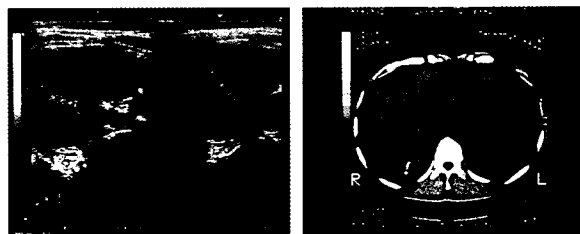
腹部エコー検査による肝内結石の診断は、①肝内胆管内に結石を認める、②胆管の走行に沿って連続した高エコー帯あるいは2個以上の連続した高エコースポットを認めることとし、孤立性の高エコースポットは石灰化とし除外した。また、追加検査として、必要に応じて腹部CT検査を行った。CT値500HU以上は石灰化とした。

肝内結石症238例を、中枢型肝内結石症と末梢型肝内結石症に分類した。中枢型肝内結石症は、①肝

内胆管の他に総胆管、総肝管にも結石を認める（I E型）、②左右肝管（1次分枝）あるいは尾状葉に結石を認める、③総胆管～左右主肝管（1次分枝）に狭窄、拡張などの異常を認める の1項目以上を満たす症例とした。末梢型肝内結石症は、①2次分枝から末梢の肝内胆管のみに結石を認める、②総胆管～左右主肝管（1次分枝）に拡張・狭窄など異常を認めない の2項目を満たす症例とした。なお、肝葉萎縮の有無は問わない。

末梢型肝内結石症のUS、CT所見を、図1に示す。

図1. 末梢型肝内結石症の画像所見



症例1. 末梢型肝内結石症の腹部エコー所見：B6の高エコー帯を認める。

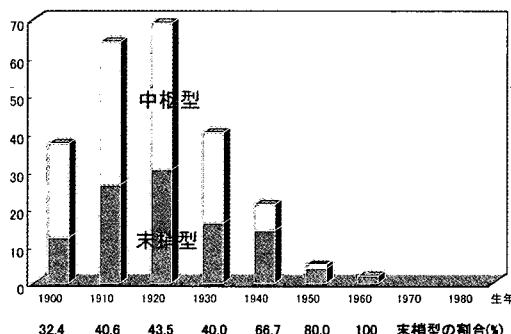
症例2. 末梢型肝内結石症の腹部CT所見：B7の高吸収の連続したスポットを認める。

B. 研究結果

末梢型肝内結石症は、238例中、102例（42.8%）に認められた。性別は、男性46例、女性56例、診断時年齢は平均55.8歳（12～82歳）、観察期間は平均18.2年（6ヶ月～25年）であった。結石の存在部位は、L型31例（30.4%）、R型69例（67.6%）、LR型2例（2%）であった。

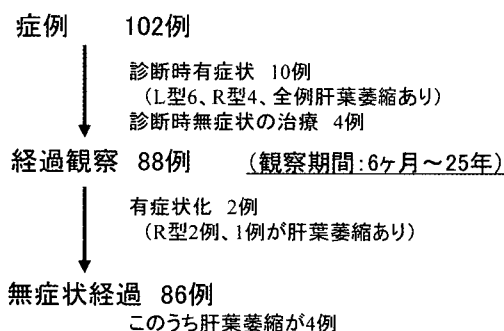
末梢型肝内結石症の割合を、10年区切りで生年別に検討すると、1900～1909年32.4%、1910～1919年40.6%、1920～1929年43.5%、1930～1939年40.0%、1940～1949年66.7%、1950～1959年80.0%、1960～1969年100%で、若い世代ほどその割合が高かった(図2)。

図2. 肝内結石症例の生年別発症数



診断時 symptomatic 例が10例(L型6、R型4、全例肝葉萎縮あり)で、2例は治療を行った。診断時無症状例は92例で、このうち4例は肝葉萎縮があり、肝切除を行った。無症状無治療肝内結石症88例を経過観察したところ、2例(2.3%)に症状が発現した。86例は無症状で経過した(図3)。

図3. 末梢型肝内結石症の自然経過



症状発現症例1例目は、12歳、女性、I R型の症例で、1984年に検診で肝内結石を指摘された。経過観察中1986年3月の腹部エコーでは、B6に結石像を認めたが、1989年8月に心窩痛3日間認め、その後の腹部エコーで結石像が認められなくなった。結石落下による症状と思われた(図4)。

2例目は、59歳、男性、I R型の症例で、1994年11月に検診で肝内結石を指摘され、当院紹介となった。初診時には、腹部エコーでB5の結石像、胆管拡張を認め、腹部CTでは、B5胆管の拡張を認めた。症状発現時には、生化学検査で肝胆道系酵素の上昇を認め、腹部CT、DIC-CTで総胆管～肝内胆管の軽度の拡張を認めた。落下結石による急性胆管炎

と診断し、入院治療後肝S5亜区域切除術を行った(図5)。

図4. 有症状化症例1: 12歳、女性、IR型

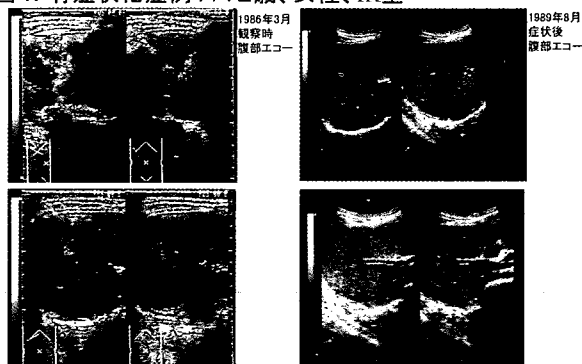
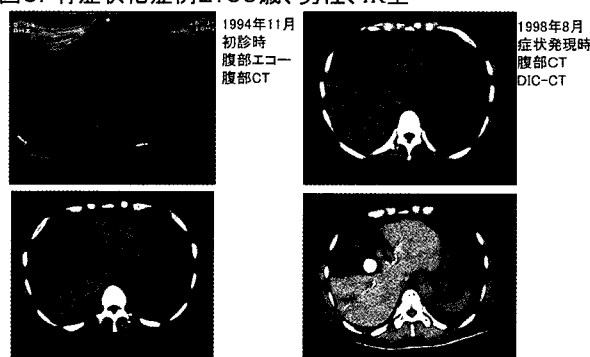


図5. 有症状化症例2: 59歳、男性、IR型



D. 考 察

我々は長崎県上五島地区において、多数の無症候性肝内結石症を経験し、無治療でも良好に経過する症例があることを指摘してきた。この中には、肝内胆管2次分枝より末梢のみに結石が存在する末梢型肝内結石症が多いが、これらを無条件に無治療としてよいかどうかは議論の分かれるところである。今回、末梢型肝内結石症の自然経過を調査し、治療の必要性について検討した。

末梢型肝内結石症は、238例中102例(42.8%)に認められたが、このうち診断時 symptomatic のものが10例(9.8%)みられた。これらは全例肝葉萎縮症例であった。また、診断時無症状でも肝葉萎縮が高度な症例4例は、診断時に肝切除が行われていた。診断時無症状無治療症例は88例であり、これらを積極的に経過観察したところ、2例(2.3%)に落下結石による症状を認めた。肝膿瘍、肝内胆管癌の発症は認めなかった。なお、症状発現例のうち1例は肝葉萎縮例であった。

これらの結果から、末梢型肝内結石症の症状発現

は、肝葉萎縮や落下結石によるものであると推測され、肝葉萎縮のない末梢型肝内結石症は、積極的な経過観察の適応であると考えられた。肝葉萎縮のある症例については、肝内胆管癌発症のハイリスク群でもあり、肝切除を選択すべきである。

E. 結 論

無症状で肝葉萎縮を伴わない末梢型肝内結石症は、治療を行わず、積極的な経過観察が推奨されると考えられた。

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）

特になし

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－

分担研究者 佐田尚宏

自治医科大学 消化器・一般外科 准教授

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、造影剤の有効利用で組織分解能の向上も得られることを示し、標本ルーベ像との高い相同性を報告した。今回新たな症例を同様の方法で解析し、前回同様標本ルーベ像と高い相同性を示す解析結果を得た。また2005－2007年に検討した8病変の解析では、まず胆汁排泄能が低下し、門脈血流が減少、動脈血流が減少、その後に肝萎縮が起こる、という肝内結石症の自然史を想定する結果であった。肝内結石症診断において多数のmodalityを用いることは、患者の時間的、肉体的負担を強いることとなり、また医療費を増大させる。今回までの検討から、我々はMD-CT診断を中心とした肝内結石症の診断・治療アルゴリズムを提案する。2種類の造影剤を併用したMD-CT診断は、肝内結石症の精査として有用な“one stop modality”となりうるものと考えられた。

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、治療法の選択が患者の予後・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る（Glisson鞘診断）、そのために空間解像能が著明に向上したmulti detector row CT（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。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、その高い空間解像度と標本ルーベ像との高い相同性で、診断的精度が非常に高いことを示した。今年度、新たに1症例の検討を行い、本法の有用性を他の診断モダリティと比較検討した。また2005－2007年症例の検討から、MD-CT診断における、胆管、門脈、肝動脈、肝実質萎縮の有無で病型分類を試みた。

B. 研究方法

1. 症例検討

肝内結石症例（64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。撮影プロトコー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。

2. MD-CT所見による肝内結石症病型分類の試み

2005-2007年に検討した肝内結石症4症例、8病変（自治医大2症例3病変、杏林大学1症例3病変、宮崎大学1症例2病変）を対象に、それぞれの病変胆管を以下の項目に着目して分類した。

- a) 結石描出の有無
- b) Glisson鞘の構成要素である胆管、肝動脈、門脈の3脈管の描出の有無
- c) 周囲肝実質の萎縮の有無

(倫理面への配慮)

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情報を削除するなど、個人情報保護および倫理面の配慮を充分に行った。

C. 研究結果

1-1 画像解析結果

胆管所見 (図1)

endoscopic retrograde cholangiography (ERC)では、左胆管の造影がみられなかった。選択的造影にて左胆管は描出されたが、結石は指摘できなかった。

Magnetic resonance cholangiography (MRC)では胆嚢および肝外側区域内に陰影欠損を認めた。MD-CTでは、phase 1 (DIC) のデータをminimum intensity projection (MIP) 画像として観察した。胆石を認めた。肝外側区域は胆管の描出はなかったが、高信号の結石が認められた。非造影胆管は、phase 3 (late phase) のデータを用いることにより描出され評価可能であった。また総胆管内に境界不明瞭な淡い陰影欠損が認められた。粘液の存在を示唆する所見であった。

その他のGlisson鞘所見 (肝動脈、門脈、肝実質) (図2)

MRIはT1強調画像では、肝右葉は良好に描出できた。しかし肝左葉、外側区域は均一の信号であり、結石の陰影欠損を認めるのみであった。T2強調画

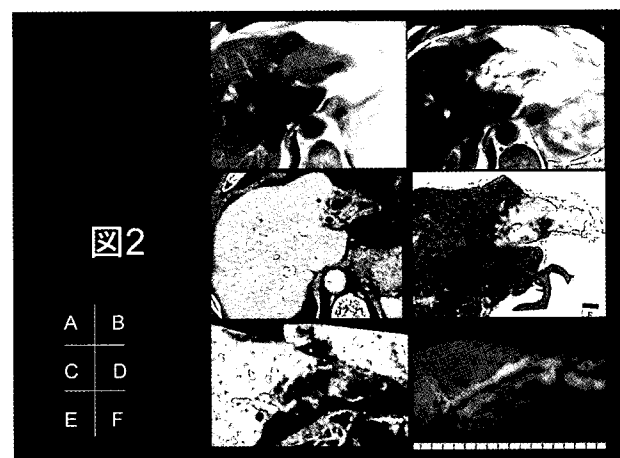


像において、胆管は良好に分解された。しかし、その他の肝構造は明確に分解されなかった。また、アーチファクトが多くみられた。

MDCTでは、肝を構成する要素である肝動脈、門脈、肝実質はそれぞれの時相から明瞭に分解された。それぞれ、立体モデルとして抜き出すことができ、多時相のモデルを組み合わせるmulti phase fusion reconstruction法 (MPFR法) により肝のvirtual modelを構築することができた。肝動脈、門脈は描出されなかった。Multi planar reformation (MPR) による評価では、著明な肝実質の萎縮を認めた。

1-2 CT画像と標本ルーベ像の対比 (図2)

切除検体の断面と同部位と思われる断面をMPRにて作像し、標本ルーベ像と比較検討した。肝内胆管の分岐および形態、萎縮した外側区域と正常肝実質との境界は明瞭に相関していた。



2. MD-CT所見による肝内結石症病型分類 (図3)

検討した8病変中1病変で結石が直接描出可能で

あった。その他の7病変のうち3病変では、胆管描出による陰影欠損として結石を指摘し得た。病変Glisson鞘における胆管描出は3病変で、門脈描出は3病変で、肝動脈描出は6病変で、それぞれ可能であった。肝実質の萎縮は3病変で認められ、肝実質萎縮が認められたGlisson鞘では、胆管・門脈は描出されず、肝動脈も1病変で描出されたのみであった(表1)。

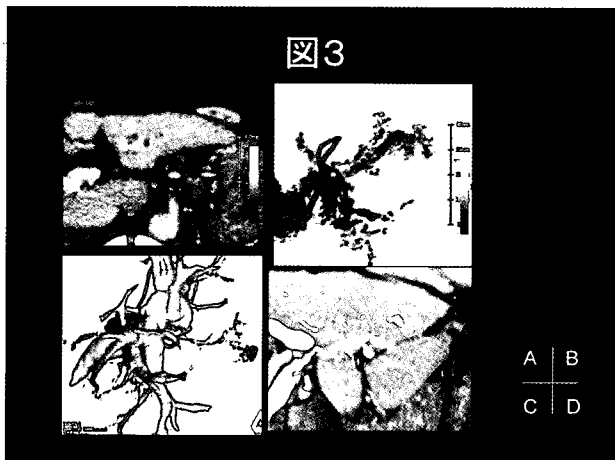


表1

	杏林 後区 域枝	宮崎 B3	自治1 B3	富崎 B2	自治1 B2	杏林 B5	杏林 B2	自治2 B2
胆管	○	○	○	×	×	×	×	×
門脈	○	○	×	○	×	×	×	×
肝動脈	○	○	○	○	○	○	×	×
肝実質	不変	不変	不変	不変	不変	萎縮	萎縮	萎縮

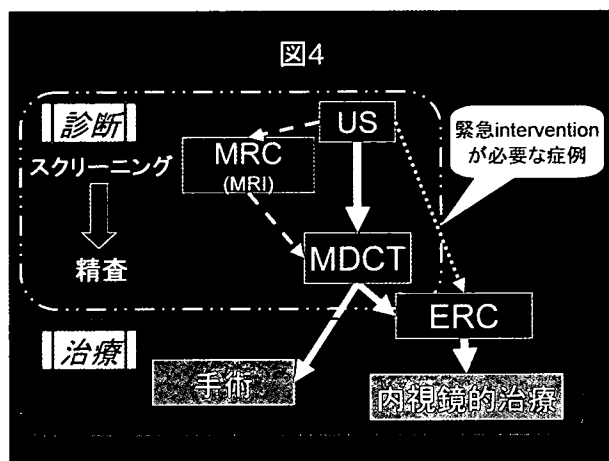
D. 考 察

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modalityを複数組み合わせることで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、特に2種類の造影剤をもちいたMPFR法の有用性を報告してきた¹⁾³⁾。また前年度の検討では、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い、高

い相同性が認められることを示した⁴⁾。今回の検討でも、MPFR法と標本ルーペ像は非常に高い相同性を示し、前年までの検討の妥当性を裏付ける結果であった。

2005-2007年に検討した8病変の胆管、門脈、動脈、肝萎縮の描出の有無は、興味深い傾向が認められた。肝内結石に罹患したGlisson鞘では、まず胆汁排泄障害からDIC-CTでの胆管描出が認められなくなる。この点が、DIC-CTでの肝内結石症診断における最大の欠点とされていた。しかし、我々の提唱するMPFR法では、胆管像の描出されないGlisson鞘を、他の脈管系、肝実質を評価することで補うことができる。胆管が描出できなくなったGlisson鞘では門脈が描出できないことが多いが、肝実質の萎縮がなければ肝動脈は描出できる頻度が高かった。しかし、肝実質の萎縮が認められると、肝動脈の描出も不良となる。この結果より肝内結石症では、まず胆汁排泄能が低下し、門脈血流が減少、動脈血流が減少、その後に肝萎縮が起こる、という自然史が想定された。

今回の症例ではMD-CTでの検討と平行して、従来の超音波検査、ERCP、MRI (MRCP)などを施行した。それぞれのmodalityの位置づけを考えると、その施行の容易さと低侵襲性から超音波診断がスクリーニング(拾い上げ診断)としては最も適した検査であることは異論がないと考えられる。その後の精査として、その低侵襲性と得られる情報量から、我々はMD-CTを推奨している。MD-CTは、その網羅性から治療に必要な診断情報をすべて得られる可能性が高い。今日まで診断modalityとして用いられてきた直接造影であるERCやPTCは、他のmodalityの進歩により診断modalityとしての役割は低下し、むしろ治療手技としての役割が重要となってきている。MRCは、その胆管選択性の高さと低侵襲性から、胆管スクリーニングとして有用である。確診例の経過観察をはじめとして肝内結石疑診例や、造影剤の使用が難しい症例で診断的価値が大きい。しかしMRIは、肝実質や門脈、肝動脈を同時に評価困難であり、現段階では治療方針決定のためのインパクトは小さく、今後の更なる検討が必要と考えられる。本年度は本研究班最終年度であり、今回までの我々の検討結果から、MD-CTを中心とした診断手順を提案したい(図4)。



E. 結 論

肝内結石症診断において多数のmodalityを用いることは、患者の時間的、肉体的負担を強いることとなり、また医療費を増大させる。今回我々が示したような、標準的な精査法を確立することで多くの症例で必要十分な検査で正確な診断が得られるものと期待される。2種類の造影剤を併用したMD-CT診断は、肝内結石症の精査として有用な“one stop modality”となりうるものと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 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
- 2 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
- 3 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

2. 学会発表

- 5 佐田尚宏、遠藤和洋、小泉 大、安田是和：MD-CTで肝内結石症はどこまで診断できるか-DICを付加した造影CTによるmulti-phase fusion reconstruction（MPFR）法。第49回日本消化器病学会大会（口演）2007年10月20 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし。

MRCを用いた胆管拡張の診断の現状

分担研究者 柳野正人

名古屋大学 腫瘍外科学 教授

研究要旨

MRIを用いた胆管径測定を目的とし、健常者ボランティアにおける胆管径正常値を設定した。またMRI機種、撮像法による測定誤差をファントムを用い検討した。胆管径の正常値は左肝管 $5.6 \pm 1.7\text{mm}$ 、右肝管 $5.5 \pm 1.8\text{mm}$ 、左肝管断面積 $27.1 \pm 15.4\text{mm}^2$ 、右肝管断面積 $26.6 \pm 16.65\text{mm}^2$ であった。円形および楕円形ファントムを用いた検討では、胆管径が3mm以上であれば、何れの機種、撮像法でも比較的正確に測定できることが示されたが、胆管径2mm以下では測定誤差が大きかった。肝内結石症における胆管狭窄のMRI診断には、撮像法の変更等更なる工夫が必要である。

A. 背景

平成14年～16年度に本研究班では、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、MR Cholangiography (MRC) による胆管性状に関する研究を行い、MRCによる正常胆管径、正常胆管面積を設定し、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、単一機種で測定したデータに基づくものであったため、平成17年度から、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用円形ファントムを作成し、機種間、測定方法による測定誤差に関する基礎実験を行ってきた（平成17年度総括・分担研究報告書、跡見班）。また平成18年度からは、円形ファントムに比べ撮像・サイズ測定が困難と考えられる楕円形のファントムを作成し計測の基礎実験を行ってきた。

また、一定のMR撮影・作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考えられたことから、多施設でのファントム撮影の画像データを同一の測定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）を用いた計測実験を行った。

こうした研究の経過をふまえて、平成19年度も引

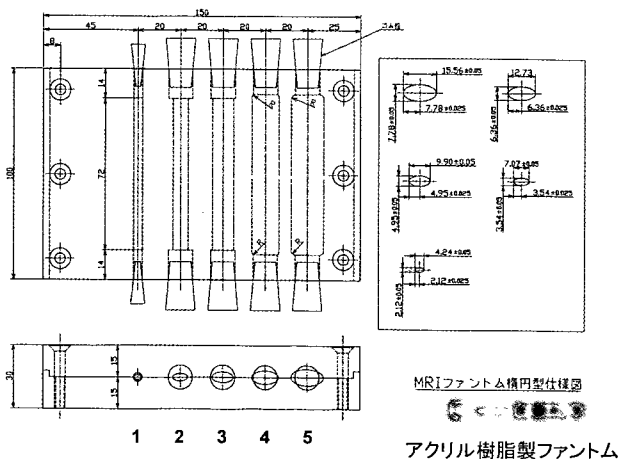
き続き、多施設・多機種の計測データを収集し、解析を行った。

B. 研究方法

ファントムはこれまでの研究で用いた楕円形の $2.12 \times 4.24\text{mm}$ （ファントム1）から $7.78 \times 15.56\text{mm}$ （ファントム5）までの5種類のアクリル樹脂製・水封入ファントムを使用した（図1）。

撮像および描画は、平成18年度までにMRCによるファントム計測を行った施設に加え、多数の肝内

図1 楕円形ファントム



結石症症例の治療・経過観察をしている長崎県の離島医療圏組合上五島病院を追加して行った。使用機器はいずれも1.5テスラー高磁場MR装置で、各施設で複数回のファントムの撮像を行った。各施設の通常の臨床検査業務でMRIを操作している放射線技師が撮像・描画を行った。撮影はこれまでの計測実験で使用した撮影条件、すなわちT2 Haste法またはT2強調ターボ・スピネコー法（機種に依存）により行った。エコー時間（TE）、繰り返し時間（TR）などは、各施設で通常の撮影業務でMRC撮像に使用している条件（おおむねTE = 120（機種により650）、TR = 13,000（機種により3,000））とした。画素サイズは1.0 x 1.0 x 1.0mm（機種により0.9 x 1.1 x 1.0mm）として、3次元画像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、楕円形モジュールを当てはめる方法（b法）により、同一医師1名が計測した。

C. 研究結果

ファントム径の計測結果を図2に示す。2.12×4.24mmのファントム1の平均の計測値は施設Aでは2.26±0.06×4.26±0.06mm、施設Bでは2.34±0.06×4.36±0.06mm、施設Cでは2.30±0.07×4.30±0.07mmであった。同様に3.54×7.07mmのファントム2の計測値は施設Aでは3.62±0.13×7.06±0.11mm、施設Bでは3.62±0.08×7.12±0.08mm、施設Cでは3.64±1.34×7.08±0.08mm、4.95×9.90mmのファントム3の計測

値は施設Aでは5.02±0.08×9.88±0.13mm、施設Bでは5.02±0.08×9.92±0.08mm、施設Cでは5.04±0.09×9.88±0.13mm、6.36×12.73mmのファントム4の計測値は施設Aでは6.50±0.14×12.50±0.33mm、施設Bでは6.46±0.09×12.74±0.06mm、施設Cでは6.46±0.13×12.62±0.25mm、7.78×15.56mmのファントム5の計測値は施設Aでは7.90±0.12×15.58±0.08mm、施設Bでは7.84±0.06×15.56±0.08mm、施設Cでは7.90±0.12×15.58±0.05mmであった。

面積計測の測定値は、ファントム1（実サイズ7.06mm²）は施設Aではa法で7.56±0.14mm²、b法で7.80±0.22mm²、施設Bではa法で8.07±0.09mm²、b法で7.48±0.24mm²、施設Cではa法で7.76±0.27mm²、b法で7.54±0.25mm²で、ファントム2（実サイズ19.65mm²）は施設Aでは、a法で20.07±0.86mm²、b法では20.20±0.60mm²、施設Bではa法で20.23±0.75mm²、b法では19.80±0.10mm²、施設Cではa法で20.23±0.75mm²、b法では19.82±0.13mm²、ファントム3（実サイズ38.47mm²）は施設Aでa法で38.94±0.94mm²、b法では38.78±0.28mm²（b法）、施設Bではa法で39.09±0.81mm²、b法では38.58±0.08mm²、施設Cではa法で39.09±1.06mm²、b法では38.72±0.25mm²で、ファントム4（実サイズ63.56mm²）は施設Aではa法で63.79±2.56mm²、b法では64.42±0.86mm²、施設Bではa法で64.61±1.04mm²、b法では63.68±0.36mm²、施設Cではa法で64.00±1.79mm²、b法では64.1±0.93mm²、ファントム5（実サイズ95.03mm²）は施設Aではa法で96.62±1.46mm²、b法では95.14±0.30mm²、施設Bではa法で96.01±0.51mm²、b法ではあるいは95.12±0.23mm²、施設Cではa法で96.62±1.64mm²、b法では95.22±0.23mm²であった（図3）。測定誤差に3施設間の有意差は認めなかった。

ここで平成18年度の楕円形ファントム径の計測結

図2 平成19年度ファントム径

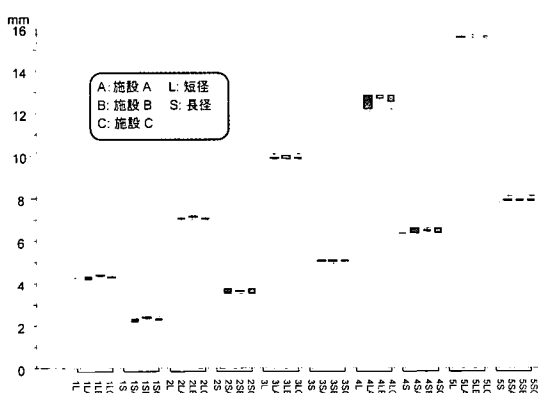


図3 平成19年度ファントム断面積

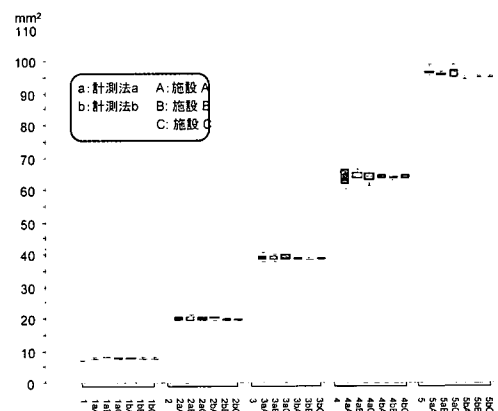
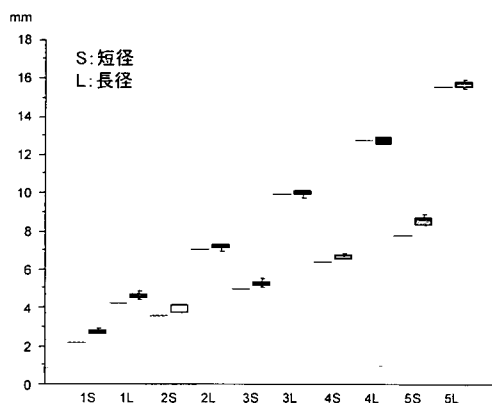


図4 平成18年度ファントム径



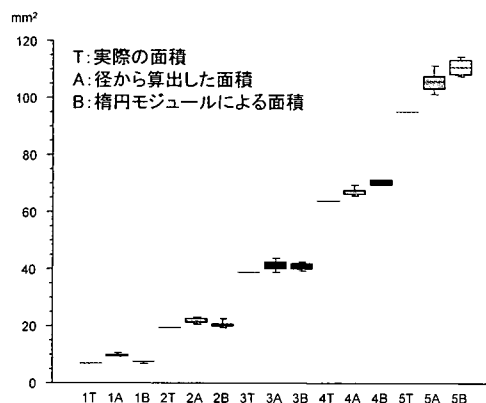
果を見ると、ファントム1の平均の計測値は $2.71 \pm 0.13 \times 4.60 \pm 0.17$ mm、ファントム2の計測値は $3.89 \pm 0.19 \times 7.18 \pm 0.15$ mm、ファントム3の計測値は $5.28 \pm 0.17 \times 9.98 \pm 0.13$ mm、ファントム4の計測値は $6.71 \pm 0.12 \times 12.72 \pm 0.17$ mm、ファントム5の計測値は $8.56 \pm 0.23 \times 15.71 \pm 0.20$ mmであった(図4)。またa法、b法による面積計測の測定値はそれぞれ、ファントム1は 9.82 ± 0.41 mm²(a法)と 7.52 ± 0.26 mm²(b法)、ファントム2は 21.92 ± 1.00 mm²(a法)と 20.50 ± 1.05 mm²(b法)、ファントム3は 41.36 ± 1.83 mm²(a法)と 40.74 ± 1.32 mm²(b法)、ファントム4は 66.95 ± 1.44 mm²(a法)と 70.24 ± 1.07 mm²(b法)、ファントム5は 105.61 ± 3.59 mm²(a法)と 110.48 ± 2.86 mm²(b法)であった(図5)。測定誤差は、a法、b法いずれの方法でも平成18年の測定時比べ、本年度の測定誤差が小さい傾向であった。

D. 考 察

平成19年度の研究の結果から楕円形ファントムを異なった機種・施設のMR装置で測定しても、使用したファントムのサイズの範囲内では、径・面積を比較的正確に測定できることが確認できた。

測定誤差は、a法、b法いずれの方法を用いても平成18年の測定時と比べ、平成19年度の測定誤差が小さい傾向であった。この理由として第一に考えられるのは、計測の習熟である。本研究の測定者は平成18年からファントム測定を行っており、さらに、平成18年度には、測定結果とファントムの実サイズの対比をしていることから、測定誤差が小さくなった原因の一つは、測定における学習効果であったこ

図5 平成18年度ファントム断面積



とが推測された。このことから、多施設研究を行う場合、各施設で正確な測定をするためには、ファントムを使用した測定の訓練、即ち、ある程度の「計測作業の習熟」が必要と考えられた。

測定値に誤差の生じる最大の原因は、計測時のトレースの操作にあると考えられる。すなわち、MRC画像の特性から、作像されたファントム、あるいは胆管の画像の見た目上の外径をトレースすると計測値は実サイズより大きくなりがちで、実際の値から乖離が生じる。これまで、我々は、MRCによる胆管径、胆管断面積の測定時のハンドトレースには、半値計測の手法を用いてきた(図6)。この方法は、計測点を最も黒い領域と白い領域の中央値付近におく方法である。平成16年度の肝内結石症病型分類に加えた「胆管サイズの上限值」の設定の際にはMR装置付属の半自動計測ソフトウェアを使用した。このソフトウェアでは半値計測を用いて計測が行われていた。

平成17年度以降に行ったファントムを使用した基礎実験結果からは、平成16年度の肝内結石症病型分類に加えた胆管サイズの上限值算出の基となった

図6 計測誤差の生じる理由と半値計測

