

図7 胆管径計測値

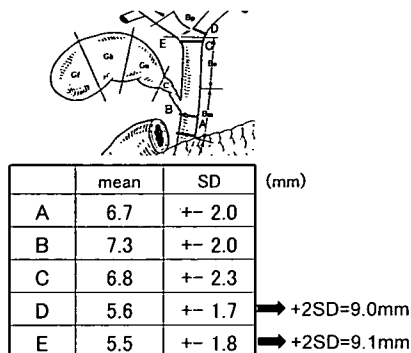
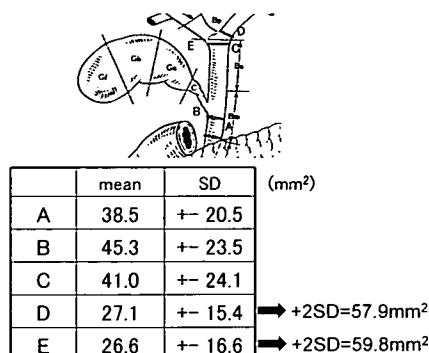


図8 胆管断面積計測値



胆管計測値、すなわち、左肝管径 $5.6 \pm 1.7$ mm、右肝管径 $5.5 \pm 1.8$ mm、左肝管断面積 $27.1 \pm 15.4$ mm<sup>2</sup>、右肝管断面積 $26.6 \pm 16.65$ mm<sup>2</sup> (図7・8) は、左・右胆管の実サイズを比較的良好に反映している数値であることが推測され、胆管拡張の診断基準 - 左右肝管径 9 mm 以上、左肝管断面積 $58$ mm<sup>2</sup>以上、右肝管断面積 $60$ mm<sup>2</sup>以上 (平成14年～16年度総括・分担研究報告書、跡見班) は妥当なものと考えている。

これまでの検討で用いた撮像法・計測法での臨床応用可能な計測値の下限は約 2 mmであったことから、MRCは肝内胆管の拡張の診断には使用可能であるが、径 2 mm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 2 mm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撮影・撮像法・計測方法の開発が必要と考えられた。

**E. 結 論**

MRCは 径 3 mm以上の胆管計測においては再現性が高いが、2 mm以下では誤差が大きい。肝内結石症における胆管狭窄のMRC診断には撮像法の工夫が必要である。

**F. 健康危険情報**

な し

**G. 研究発表**

Momiyama M, Wakai K, Oda K, Kamiya J, Ohno Y, Hamaguchi M, Nakanuma Y, Hsieh LL, Yeh TS, Chen TC, Jan YY, Chen MF, Nimura Y. Lifestyle risk factors for intrahepatic stone: Findings from a case-control study in an endemic area, Taiwan. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec 13

**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

## 肝内結石症における細菌学的検討

分担研究者 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

肝内結石症の臨床症状を総胆管結石症と比較すると、黄疸が少ないのに（ $p=0.03$ ）発熱の頻度が高く（ $p=0.05$ ）、より感染兆候が強く現れていた。胆汁中には肝内結石症で85.1%、総胆管結石例では75.6%と高率に細菌が検出されるが、複数菌感染症が肝内結石症で47.5%を占めた。肝内結石症の胆汁からは、E.coliが24.4%と最も多く、次いでEnterococcus22.1%、Klebsiellaが13.7%検出された。肝内結石症の感染の経路は、従来の上行性感染に加えて、消化管の粘膜バリアが破綻して、門脈経由で肝に感染が成立した門脈ルートも強く疑われた。

### A. 研究目的

肝内結石症は良性疾患でありながら、その病態の複雑さのため治療に難渋してきた。日本における肝内結石の頻度は全胆石症の2-4%と報告され、最近では減少傾向にはあるものの、難治性両葉型の原発性肝内結石症の占める割合は増加しつつある。その成因としては、従来から胆管における胆汁うっ滞とそれに伴う細菌感染が関与することが指摘され、形態的には胆管の狭窄と拡張の存在が考えられている。本稿では肝内結石症の病態を胆汁感染の観点から分析してみたい。

### B. 研究方法

当科における1971年から2007年の37年間に経験した胆石症は2,777例で、そのうち胆嚢結石症が2,208例で79.5%を占め、総胆管結石が468例で16.8%、肝内結石症は101例で3.6%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。

その患者申告による初発症状および胆汁細菌陽性率、胆管結石患者の年齢と胆汁の有菌率、肝内結石症における胆管胆汁中細菌の種類、胆汁中検出菌の変遷などを検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 初発症状の比較

患者申告による初発症状を、総胆管結石症468例および胆嚢結石症2,208例と比較した（図1）。まず、胆嚢結石症は22%が無症状であったが、肝内外胆管結石症は無症状例が10%以下と少なかった。一方、腹痛・背部痛は胆石症のいずれも70%以上の症例に認められたが、肝内結石症を総胆管結石症と比較すると、黄疸が少ないのに（ $p=0.03$ ）発熱の頻度が高く（ $p=0.05$ ）、肝内結石症では、より感染兆候が強く現れていることが判明した。このことは後述する胆汁中細菌陽性率にも示されている。

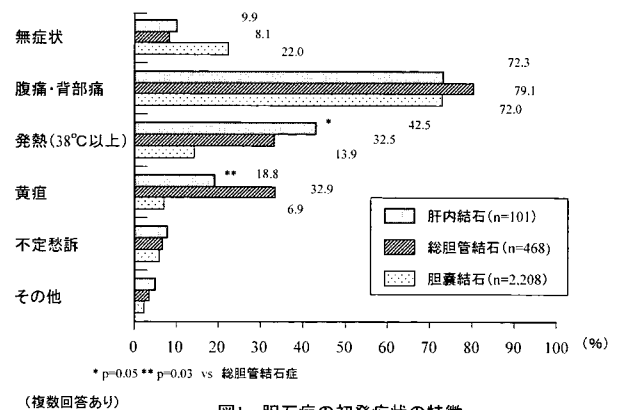


図1. 胆石症の初発症状の特徴

## 2. 肝内結石症に検出される胆汁中細菌

肝内結石症で85.1%、総胆管結石例では75.6%と高率に細菌が検出されるが、胆嚢炎のない胆嚢結石では胆嚢胆汁の17.8%に過ぎなかった(表1)。前述の臨床症状と同様に肝内結石症は総胆管結石症と比較してより感染要因が強いことが裏付けされた(p=0.045)。また、胆管結石では複数菌感染症が肝内結石症で47.5%、総胆管結石症で42.2%と非常に高いのに対して、炎症の無い胆嚢結石症では17.8%にとどまった。

肝内・肝外胆管結石の胆汁中細菌陽性率を年齢別に検討すると、60歳以下では胆嚢からの落下結石が多いこともあって、陽性率は60%以下であるが、加齢とともに菌陽性率が漸増し、70歳以上の高齢者では90%に達し、複数菌感染率も40%を越えることが明らかになった(表2)。

## 3. 胆汁中に検出される細菌の変遷

実際に肝内結石症の胆汁から検出された細菌を検討すると、E.coliが24.4%と最も多く、次いでEnterococcusが22.1%、Klebsiellaが13.7%であった(図2)。さらに、胆嚢結石症、胆管結石症、肝内結石症の術中や術後T-tubeなどから得た良性胆道疾患

表1. 胆石症における胆汁細菌陽性率

	細菌陽性例(%)	複数菌感染例(%)
胆嚢結石症		
胆嚢炎なし	126/707 (17.8)	25 (19.8)
胆嚢炎合併	81/156 (51.9)	34 (41.9)
総胆管結石症	334/442 (75.6)	141 (42.2)
肝内結石症	80/94 (85.1)	38 (47.5)

\* P<0.01 \*\* P=0.045

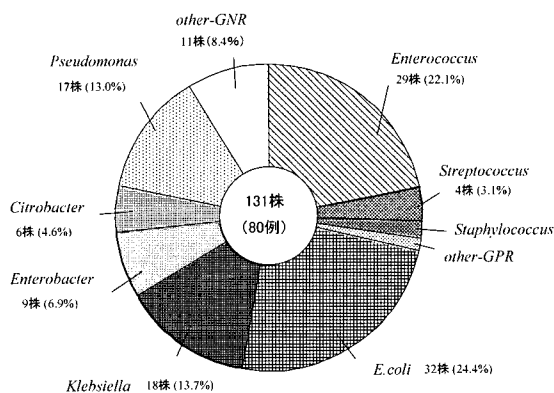


図2. 肝内結石症における胆管胆汁中細菌

における胆汁の検出菌の変遷をみると(図3)、1970年代はE.coliやKlebsiellaなどのグラム陰性桿菌が80%以上を占めていたが、最近ではそれらの細菌は40%に満たず、代わってEnterobacter, Pseudomonasなどセフェム系抗菌薬の自然耐性菌の分離頻度が高くなった。

## D. 考 察

胆汁は通常無菌であるが、胆石の存在や、癌による胆管狭窄など何らかの病態下で胆汁中に菌が検出されることがある。その中で胆汁感染の90%以上が胆汁うっ滞を伴う胆石症であり、同じ胆道の完全閉塞を惹起する膵癌や胆管癌では、胆道感染を伴うことは比較的稀である。胆汁感染の主たる要因は胆石症であるが、その存在部位により胆汁の細菌感染率は大いに異なる。

また、高齢者で胆汁中細菌陽性率や複数菌感染率が高いことが判明したが、その理由として、肝内結石症に原発性胆管結石の典型であるビリルビンカルシウム石が多いことのみならず、胆汁の組成も変化しているためと考えられる。つまり、胆汁中リン脂

表2. 肝内・肝外胆管結石患者の年齢と胆汁の有菌率

年齢	胆汁細菌陽性例(%)	複数菌感染率(%)
40歳以下	50/84 (59.5)	15 (30.0)
41~50歳	76/101 (75.2)	28 (36.8)
51~60歳	84/111 (75.6)	33 (39.2)
61~70歳	94/119 (79.0)	42 (44.7)
71~80歳	87/97 (89.7)	47 (54.0)
81歳以上	23/24 (95.8)	14 (60.9)

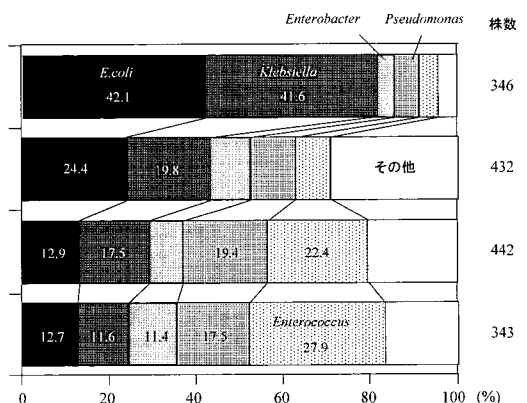


図3. 良性胆道疾患における胆汁中検出菌の変遷

質の90%以上を占めるレシチンに代わって、加齢によりリゾレシチンが出現し、粘膜に対して強い刺激性を持ち、化学的炎症や発癌との関連も示唆され、細菌の繁殖しやすい培地となりやすいことがあげられる。また胆汁うっ滞が持続すると、複数菌感染例が多い肝内結石では発熱などの炎症性所見が前面に出ることが多く、注意が必要となる。単独感染で臨床的に問題になることは少ないが、混合感染時では好中球の貪食作用を阻害するなどのindirect pathogenicityが立証されている。我々の集計では嫌気培養が全例に施行されていないのでB.fragilisなどの頻度は低い、一般には嫌気性菌は20%前後に分離される。とくに好気性菌と前述の嫌気性菌が合併すると、臨床症状は重篤化し、中でもB.fragilis感染合併例では、好気性菌による酸化還元電位の低下が絶好の増殖の場となり、胆汁中に強力な $\beta$ -ラクタマーゼの活性を増強し、投与した $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が菌に到達する前に胆汁中で不活化されて危険な状況に陥るため、速やかなPTCDやENBDtube挿入などの胆道ドレナージが急務になる。

肝内結石症における胆汁感染の経路としては、腸内細菌が十二指腸内からVater乳頭を介して胆管内に侵入する上行性（逆行性）感染が主な経路とされてきた。しかし、胃酸の影響で十二指腸内にはグラム陰性桿菌はほとんど生存しないにもかかわらず、肝内結石症の起因菌はE.coliとK.pneumoniaeが40%近くを占めている。つまり、消化管の粘膜バリアが破綻して、門脈経由で肝に到達した細菌が胆汁中に出現すると考えるのが妥当と考えている。従来、リンパ系を介した細菌の胆道系への感染が推察されていたが、現在では実験的に否定されている。

門脈経由の胆汁感染モデルとして、正常ラットの盲腸壁静脈枝にE.coliを107個接種すると、早くも10分後には胆汁中に102個/mlのE.coliが検出される。胆管狭窄や胆汁うっ滞のない正常胆管では、細菌は胆管を素通りするだけで、何ら感染症を引き起こすことは無い。しかし、肝内結石症のように、胆汁うっ滞に伴う黄疸や虚血、結石による肝の網内系機能が低下した状態では、さらに生菌数が増加し感染症が引き起こされる。一方、菌種によっても胆汁中移行率は異なる。つまり、門脈内にE.coliとP.aeruginosaを同量接種しても60~120分後にはE.coliのほうが生菌数で2倍以上の胆汁移行を認め、臨床的にも肝

内結石症の胆汁中にはE.coliが胆汁中検出菌の24%近くを占めるのに対して、P.aeruginosaは13%程度であることを裏付けている。

## E. 結 論

肝内結石症は感染胆汁の合併が多く、その治療の過程で、適当な抗菌薬投与とともに、胆道ドレナージが必須となる。抗菌薬投与は、術後感染予防薬として第1世代、第2世代セフェム系抗菌薬が第一選択となるため、それらに自然耐性を持つEnterococcusの検出率が非常に高くなっており、今後の抗菌薬の使用法に熟慮すべきである。

## F. 健康危険情報

な し

## G. 研究発表

論文発表

1. 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(5) : 626-630, 2007
2. 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) : 1798-804, 2007.
3. 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. Surgery 141(4) 511-519 2007
4. 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.
5. 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.

**H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**

な し

## 肝内結石症の胆管上皮に発現するアクアポリンの意義

分担研究者 中沼安二

金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 教授

### 研究要旨

肝内結石症の結石形成機序を明らかにする目的で、胆管胆汁分泌に関与する水チャンネルであるアクアポリン1 (aquaporin, AQP1) とAQP4の胆管上皮における発現を免疫組織化学的に検討した。正常肝においてAQP1は小葉間胆管および肝門部の胆管付属腺（漿液線）の管腔側膜と基底/側部膜、細胞質に恒常的に強く発現しており、大型～隔壁胆管と胆管付属腺（粘液線）における発現はわずかであった。肝内結石症の胆管上皮におけるAQP1発現は正常肝とほぼ同様の分布傾向を示した。正常肝との相違点として、肝内結石症の増生細胆管はAQP1が強陽性を示し、また、慢性増殖性胆管炎にみられる増生胆管付属腺（粘液線）はAQP1陰性であった。AQP4は正常肝、肝内結石症とも肝内に明らかな陽性所見は認めなかった。以上の結果から、肝内結石症の結石形成過程において、胆管上皮細胞に発現するアクアポリン（AQP1）の積極的な関与は低いと考えられた。

### A. 研究目的

アクアポリン (aquaporin, AQP) は水を選択的に透過させる膜蛋白であり、哺乳類では13種類 (AQP0-12) が存在する。胆管細胞ではAQP0、1、4、5、8、9、11の発現が知られており、胆管胆汁分泌の水の移動の際には特にAQP1とAQP4の作用が重要とされている。これまでに、生理的な胆汁分泌におけるAQPの役割は比較的良好に検討されているが、肝胆道系疾患におけるAQPの関与についての研究報告は数が少ない。肝胆道系疾患でのAQP発現の意義に関しては、例えば胆管癌ではAQP1の発現が低下しており、胆管癌におけるAQP1の発現と予後とは逆相関を示すことが報告されている。

肝内結石症の結石形成には肝内胆管上皮からの粘稠なムチンの過分泌が重要であることが示されている。この粘稠なムチンの分泌には胆管上皮におけるAQPの発現異常が関与している可能性があるが、これまでに肝内結石症でのAQPの発現に関する検討はなされていない。本研究は、肝内結石症でのAQP1、AQP4の発現を検討し、結石形成におけるその意義を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

対象は肝内結石症20例の外科的切除標本（ホルマリン固定パラフィン包埋切片）。抗AQP1抗体、抗AQP4抗体を用いた免疫染色を行い、結果を組織学的正常肝（10例）と比較した。

本研究では、ヒトCaroli病の動物モデルとして確立されたpolycystic kidney (PCK) ラットを用いた検討も行った。Caroli病では約3割の症例に肝内結石症を合併するが、PCKラットでも肝内結石をみることがあり今回の研究対象とした。10ヶ月齢のPCKラットとnormal (SD) ラットの肝ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、AQP1とAQP4に対する免疫染色を行った。また、PCKラットとnormal (SD) ラットから樹立した培養胆管細胞株を用い、RT-PCR法によりAQP1とAQP4のmRNA発現を検討した。

### C. 研究結果

肝内結石症でのAQP1、AQP4発現：正常肝において、AQP1は小葉間胆管および肝門部の胆管付属

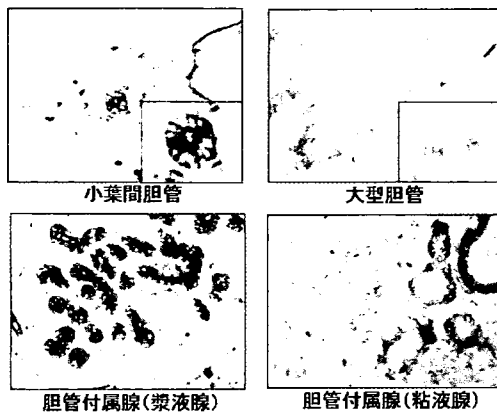


図1. 正常肝におけるAQP1の発現

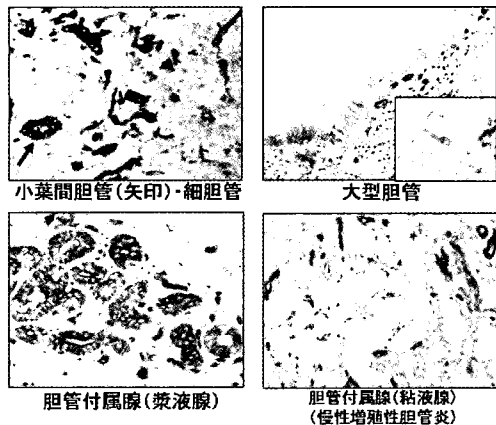


図2. 肝内結石症におけるAQP1の発現

腺（漿液線）の管腔側膜と基底/側部膜、細胞質に恒常的に強く発現しており、大型～隔壁胆管と胆管付属腺（粘液線）における発現はわずかであった（図1）。肝内結石症の胆管上皮におけるAQP1発現は正常肝とほぼ同様の分布傾向を示した（図2）。正常肝との相違点として、肝内結石症の増生細胆管はAQP1が強陽性を示し、また、慢性増殖性胆管炎にみられる増生胆管付属腺（粘液線）はAQP1陰性であった。AQP4は正常肝、肝内結石症とも肝内に明らかな陽性所見は認めなかった。以上の検討結果を表1に示す。

PCKラット肝でのAQP1, AQP4発現: Normalラット肝を用いたAQP1の免疫染色の結果、大型胆管および末梢胆管の管腔側膜と基底/側部膜、細胞質が部分的に弱陽性を示した（図3）。また、normalラットの肝門部胆管周囲の胆管付属腺にAQP1の強い発現をみた。PCKラットでは、大型胆管と末梢側拡張胆管においてAQP1の発現が明らかに亢進していた（図3）。但し、PCKラットの肝内胆道系でびまん性にAQP1の発現が亢進しているのではなく、発現亢進を示す胆管上皮が肝内に不均一に分布していた。AQP4はPCKラットの胆管上皮の腸上皮化生を

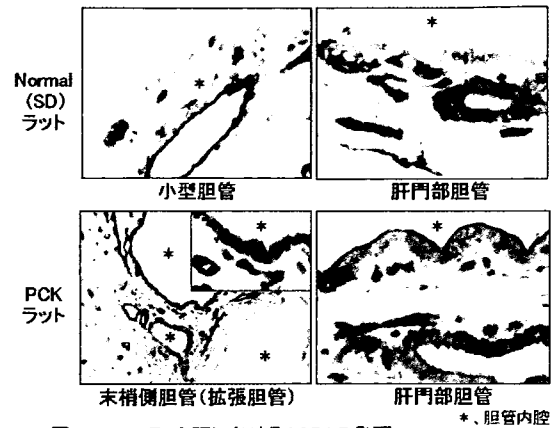


図3. PCKラット肝におけるAQP1の発現

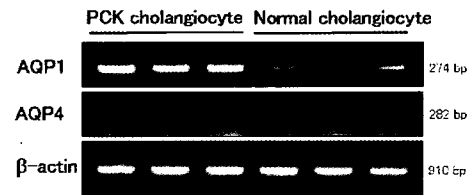


図4. PCKラット培養胆管細胞におけるAQP1, AQP4 mRNAの発現

表1. 肝内結石症-肝内胆管系におけるアクアポリンの発現

	AQP1		AQP4	
	肝内結石症	正常肝	肝内結石症	正常肝
細胆管	2+~3+	-	-	-
小葉間胆管	2+	2+	-	-
隔壁胆管	--~+	--~+	-	-
大型胆管	--~+	--~+	-	-
胆管付属腺				
粘液腺(壁内・壁外)	--~*	--~+	-	-
漿液腺(壁外)	2+	2+	-	-

\*: 慢性増殖性胆管炎では発現ほとんどなし

示す部位のみが陽性であり、その他、normalラットとPCKラットの肝内にAQP4の発現は認めなかった。

培養胆管細胞株を用い、RT-PCR法によりAQP1とAQP4のmRNA発現を検討した結果を図4に示す。培養胆管細胞株はnormalラットとPCKラットの各々について異なるラットから樹立した3つの細胞株を使用した。PCKラットの胆管細胞でAQP1 mRNAの発現亢進を認めた。培養胆管細胞でのAQP4 mRNAの発現はnormalラット、PCKラットともないかあってもわずかであった。

#### D. 考 察

ヒト正常肝において、AQP1は小葉間胆管や胆管付属腺（漿液腺）に強く発現し、大型～隔壁胆管と胆管付属腺（粘液腺）におけるその発現はわずか

あったが、肝内結石症の胆管上皮におけるAQP1発現も正常肝とほぼ同様の結果を示した。また、肝内結石症では症例により胆管炎の程度に差があるが、胆管上皮におけるAQP1発現はその炎症程度の差に大きな影響は受けないという結果であった。

肝内結石症ではしばしば慢性増殖性胆管炎をみる。慢性増殖性胆管炎の増生した胆管付属腺（粘液腺）にAQP1発現は認めなかった。このことから、粘液腺から過剰に分泌される水分の少ない粘稠なムチンが肝内結石の増大に関与している可能性があると考えられる。しかし、本研究結果からは、肝内結石の形成過程においてAQP1とAQP4が積極的に関与している可能性は低いと思われた。

PCKラットでは、胆管上皮におけるAQP1の発現が著明に亢進していた。PCKラットはヒトCaroli病と同様、進行性の肝内胆管拡張を示し、胆管上皮の細胞増殖活性が亢進していることが胆管拡張に深く関与している。今回の結果から、PCKラットの胆管上皮におけるAQP1発現の亢進は、肝内結石の形成よりは、胆管胆汁分泌を亢進させることで胆管拡張をより増悪させている因子の一つである可能性が示唆される。なお、ラット胆管細胞の胆汁分泌にはAQP4が重要であるという報告があるが、本研究ではラット胆管細胞におけるAQP4の発現はごくわずかであった。同報告はFischer系ラットを使用した研究結果であり、ラットの種差により胆管細胞におけるAQP4発現は異なると思われる。

## E. 結 論

肝内結石症の結石形成過程において、胆管上皮細胞に発現するアクアポリン（AQP1）の積極的な関与は低いと考えられた。

## F. 健康危険情報

な し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ikeda H, Sasaki M, Ishikawa A, et al. 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
- 2) Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 20 : 701-9, 2007
- 3) 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
- 4) Itatsu K, Zen Y, Ohira S, et al. Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *Liver Int* 27 : 1174-84, 2007
- 5) 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)221-82007
- 6) 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)45-542007
- 7) 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BiILN分類の提案－. 胆と膵28(7)527-322007
- 8) 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)568-752007

### 2. 学会発表

- 1 全陽、板津慶太、中沼安二：胆管腫瘍における粘液産生性胆管腫瘍の位置付け：IPNBとMCNとの比較。第43回日本胆道学会学術集会
- 2 Sasaki M, Nakanuma Y. Pathology of hepatolithiasis with an emphasis on metaplasia of biliary



mucosa. First Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association

3 Nakanuma Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma and preneoplastic lesion. Asia-Pacific Congress on Malignancies of Digestive Tract

#### 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

## 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－

分担研究者 税所宏光

千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科 名誉教授

### 研究要旨

肝内結石を主肝管型と末梢肝管型に分け比較検討した。初診時有症状例は末梢肝管型では29.27%と主肝管型の84.48%と比較しても有意に少なく、診断時無症状の29例は無治療で経過観察したにもかかわらず晩期合併症の出現を認めていない。これらの結果より有症状、肝機能障害を認める場合はPTCなどの治療を前提とした侵襲的な検査も必要と考えられるが、無症状の末梢肝管型肝内結石に対しては腹部超音波検査、血液検査などの非侵襲的な検査を行い、肝萎縮、腫瘍マーカーの上昇等を認めない場合は外来での無治療での経過観察が可能と考えられる。

### A. 背景

近年画像診断学の進歩により、肝内結石症の病態をより正確に把握する事が可能となり、本症の病態が多様である事が明らかになってきた(1)。従来本症の治療は外科的治療が主流であったが、現在では経皮経肝胆道鏡下碎石術(以下PTCSL)、経口胆道鏡下碎石術(以下POCSL)、対外衝撃波結石破砕療法(以下ESWL)などの非手術的治療が普及し本症の治療法に大きな変化が見られている。

当科は結石分布により肝内結石症を主肝管型(左右肝管を一次分枝とし肝内胆管一次分枝から区域枝前まで)、末梢肝管型(区域枝)の2型に分類している。(図1、2)当科では肝内結石症の長期観察により



(図1)主肝管型



(図2)末梢肝管型

末梢肝管型は主肝管型と比較し長期予後が良好である事を報告してきた。そこで当科での近年の肝内結石症のデータを主肝管型、末梢肝管型に分類し比較検討を行い、治療方針を検討・考察した。

### B. 対象

1983年4月～2007年12月に当科にて内科的治療及び経過観察を行った肝内結石症99例について末梢型、主肝管型の2群に分類し、各群の診断時の症状の有無(腹痛、発熱、黄疸など)、胆道手術既往の有無、非外科的治療(PTCSL、POCSL、ESWLなど)、晩期合併症の発生頻度(結石再発、胆管炎、肝膿瘍、胆管癌)について検討した。

### C. 結果

肝内結石症99例の内訳を示す。男性44例、女性55例、診断時年齢は $56.84 \pm 13.6$ 歳(17歳から84歳)、診断後の追跡期間は3853日(38～10404日)であった。末梢型41例、主肝管型58例であった。(表1)年齢、性別において各群の差は見られなかった。しかし主肝管型には胆道手術既往例(60.34%)、初発時症状例(84.48%)、非外科的治療例(94.83%)が末梢

表1 主肝管型・末梢肝管型の背景と合併症

	主肝管型(n=58)	末梢肝管型(n=41)	
平均年齢(歳)	58.73	55.5	
男女比(男:女)	23:18	22:36	
胆道手術既往例	60.34%(35/58例)	14.63%(6/41例)	P<0.05
初発時有意症状例	84.48%(49/58例)	29.27%(12/41例)	P<0.05
非外科的治療例	94.83%(55/58例)	21.95%(9/41例)	P<0.05
晩期合併症出現頻度	24.13%(14/58例)	9.76%(4/41例)	
胆道癌出現頻度	10.34%(6/58例)	0%(0/58例)	

表2 胆道癌発症例(1971年～2007年)

症例	年齢	性	局在*	手術歴	非観血的治療	胆管炎**	癌種	発癌までの期間	治療	転帰
1	70	女	M	胆摘	PTCSL	有	ICC	2年	対症療法	死亡
2	52	男	M	なし	EPT	有	ICC	3年	ope	死亡
3	36	男	M	胆摘	EPT	有	ICC	4年10ヶ月	対症療法	死亡
4	66	男	M	なし	POCSL	有	ICC	5年5ヶ月	対症療法	死亡
5	40	男	M	肝切除	POCSL	有	hilar	25年	ope	死亡
6	40	女	M	胆摘	PTCSL	有	粘液産生性	34年	ope	生存***

\* M:主肝管型 \*\* 初回治療後の2回以上胆管炎

\*\*\* 症例7は術後1506日経過で現在も生存中

肝管型と比較し有意に多く見られた。また晩期合併症の発生頻度は主肝管型で24.1% (14/58例)、末梢肝管型9.76% (4/41例) であり主肝管型に多い傾向を認めた。胆道癌発生は6症例で認めた。全例が主肝管型であり発癌までの期間は2年から34年であった。また全例が胆管炎を繰り返している症例であり非観血的治療を行っていた。(表2)

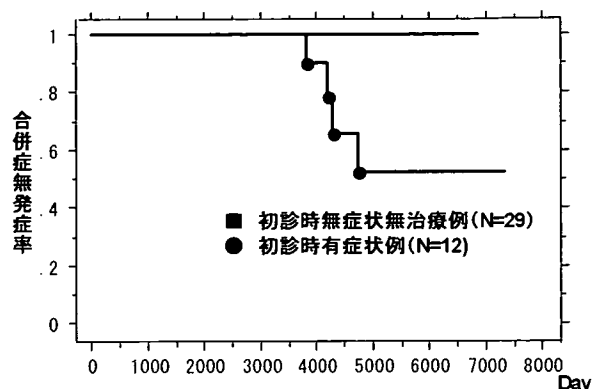
末梢肝管型症例41例中無症状例29例に対しては無治療で定期的な受診(血液検査、腹部超音波)で経過観察とした。末梢肝管型肝内結石において初診時無症状例29例と有症状例12例を比較したところ(表3) 晩期合併症を認めているものは全例初診時有意症状例であり無症状例は無治療であるにもかかわらず、良好な予後であった。

#### D. 考 察

当科では肝内結石症の長期観察により末梢肝管型が主肝管型に比較しその長期予後が良好である事を報告してきた。今回の報告でも末梢肝管型の晩期合併症の出現は9.76% (4/41例) と主肝管型の24.13% (14/58例) と比較し少なく、良好な予後を認めた。

これまでの報告でも末梢肝管型は主肝管型に比べ

表3 末梢型における合併症無発症率(有症状例VS無症状例)



臨床症状は軽微であるとの報告がある。今回の報告でも初診時有意症状例は末梢肝管型では29.27%と主肝管型の84.48%と比較しても有意に少なく、診断時無症状の29例は無治療で経過観察したにもかかわらず晩期合併症の出現を認めていない。これらの結果より有症状、肝機能障害を認める場合はPTCなどの治療を前提とした侵襲的な検査も必要と考えられるが、無症状の末梢肝管型肝内結石に対しては腹部超音波検査、血液検査などの非侵襲的な検査を行い、肝萎縮、腫瘍マーカーの上昇等を認めない場合は外来での無治療での経過観察が可能と考えられる。

また肝内結石症は以前より肝内胆管癌の高リスク要因と考えられている。合併する肝内胆管癌の成因として肝内結石による胆管上皮への慢性的な刺激、胆汁うっ滞に伴う細菌感染の反復や胆汁の変性などが考えられている。また肝内胆管癌合併例の特徴として高齢、長期にわたる罹患期間、胆管炎症状の反復、胆道系手術の既往などがあげられている。肝内胆管癌の合併率は4.0~11%と報告されているが、今回検討した98例でも6.12% (6例) の肝内胆管癌の合併を認めている。その6例は全例主肝管型で繰り返す胆管炎を認める症例であった。このように有症状であり、繰り返す胆管炎を認める症例では肝内胆管癌の発生を念頭におき更に注意深い経過観察が必要と考えられる。

#### E. 結 論

肝内結石症において末梢肝管型は主肝管型と比較し良好な予後を認めた。特に末梢肝管型の無症状例においては予後がよく、腹部超音波検査、血液検査を中心とした非侵襲的な検査で経過を見ることが可能

と思われる。

また肝内胆管癌合併例は全例主肝管型であり胆管炎を繰り返す症例であった。このような因子を持つ症例は肝内胆管癌の発生を念頭におき更に注意深い経過観察が必要と考えられる。

## F. 健康危険情報

な し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, 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、他 親子方式経口胆道鏡のコツ Gastroenterological Endoscopy 49 : 374-382,2007

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

### 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

## 肝内結石症103例の治療および長期予後の検討

研究協力者 千々岩一男

宮崎大学 医学部 腫瘍機能制御外科学 教授

### 研究要旨

肝内結石症は正確な病型診断とその原因となる病態の把握が困難なことがあり、治療法の選択に苦慮することも多い。治療困難例や治療後の結石再発例、多次手術例も多い難治性疾患である。また、肝内結石症は診断時や経過中に胆道癌を合併する頻度が高い。肝内結石をともなう肝内胆管癌は結石による胆管や肝実質の炎症性変化の修飾もあり、その存在診断や進展度診断が困難であることが多い。術前診断率の低さは予後不良の一因でもある。今回、とくに肝内結石症の治療法別長期予後と胆道癌合併症例についての病態と予後を検討した。

1979年1月から2006年12月までの間の肝内結石症103例を検討したところ、胆道再建術は肝切除術に比べて結石再発率が有意に高く選択すべき術式ではないことが示唆された。左葉限局型または萎縮をともなう右葉限局型で、肝切除により結石のみならず胆管狭窄などの病因も完全に解除される場合や癌合併例では肝切除術の適応とし、それ以外の両葉型などはPTCSLが適応となる。PTCSLは侵襲が低く完全切石率や治療にともなう合併症、5年生存率については肝切除術に劣らない成績を示すが、結石再発率は高く狭窄部の永久解除に問題がある。

肝内結石症の16.5%に胆道癌を認め、とくに肝内胆管癌の合併が多く、そのほとんどが診断時には高度進行例であった。肝内結石合併肝内胆管癌と肝内結石非合併肝内胆管癌と比較すると、肝内結石合併群は有症状率は有意に高いが、初診時の診断率は有意に低く、また切除率も有意に低かった。肝内結石合併群は非合併群に比べて有意に予後不良で、また肝内結石合併群では切除例と非切除例で比較しても予後に差を認めずきわめて予後不良であった。結石の種類（ビリルビンカルシウム系石：コレステロール系石）による癌発生率には差を認めなかった。

肝内結石症に対する外科治療として胆道再建術は結石再発率が高く、また胆道再建術後には胆道癌を含めた合併症が発生し、選択すべきではない。肝内結石症は胆道癌、とくに肝内胆管癌の合併が多く、そのほとんどが診断時には高度進行例であった。肝内コレステロール結石であっても肝内胆管癌の合併に注意すべきである。肝内結石症は結石の再発のみならず肝内胆管癌の合併の可能性を考慮した検査に加え、厳重な経過観察による早期診断と早期治療が必要である。

### A. 研究目的

肝内結石症は良性疾患であるが、病因や病態が複雑で治療に難渋する例や結石再発症例も多く、胆汁性肝硬変に陥る難治性疾患の一つである。肝内結石症の成因として、慢性的な胆汁鬱滞、胆道感染、血行障害や肝内のコレステロールおよび胆汁酸の代謝異常の関与などが指摘されている。これらが複合的に組み合わされて結石生成に寄与していると考えら

れるが、いまだその成因や病態は充分解明されているとは言い難い。

肝内結石症は正確な診断と病態の把握が困難な症例も多く、治療法の選択に苦慮することがある。肝内結石症に対する治療法は種々あるが、結石の完全除去と持続する胆汁うっ滞の解除が根本的治療である。とくに初回治療で胆道再建を併施した場合は結石再発が多く多次手術を余儀なくされる症例がある。また先天性胆道拡張症における胆道再建術後も

肝内結石発症の頻度が高く、長期的な経過観察が必要とされている。胆道再建術後の肝内結石症は胆道再建そのものが結石発症の誘因になっている可能性もある。

肝内結石症の治療法としては肝切除術、経皮経肝胆道鏡下切石術（以下PTCSL）、胆道再建術、総胆管切開切石術、経十二指腸乳頭的切石術、体外衝撃波結石破碎療法（以下ESWL）などがあり、個々の症例の病態や病型、結石の種類に応じた治療法の選択が必要である。治療の基本は結石の完全除去のみならず、成因と考えられる慢性的な胆汁うっ滞や慢性持続性の胆管炎の防止が必要不可欠である。したがって、病態や病型により適応症例が限られてくるが、これらが一括して解除できる肝切除が根治的治療法である。肝内結石の結石分類ではビリルビンカルシウム系石（以下、ビ系石）が85%以上を占めるが、近年、コレステロール系石（以下、コ系石）の割合が増加してきており、全国統計では13.1%を占めると報告されている。もっとも多くみられるビ系石の肝内結石症ではとくに胆道感染と肝内胆管の拡張や相対的狭窄など胆管の荒廃像を認めることが多く、結石の完全除去とともに胆汁うっ滞の原因である狭窄部の解除、および胆道感染の予防が必要である。一般的に、病巣が片葉に局限し、かつ片葉萎縮がある場合は肝切除術の適応であり、両葉型や肝萎縮がない場合にはPTCSLを中心とした治療が選択される。しかし実際には、結石が肝両葉に存在する場合、低侵襲性や再発の予防という面から胆道再建が併施されることも少なくなかった。近年増加してきている肝内コ系石の場合は病巣は局限しており、また肝内胆管の荒廃や器質的胆管狭窄は少なく、胆道感染も少ない。コ系石の成因を患側肝葉のコレステロールが析出しやすい異常胆汁分泌が確定的な主要原因であるとすれば肝切除術が適応になる。しかし、胆管狭窄や肝萎縮を認めることが少ないためPTCSLを中心とした治療が選択されることが多い。また先天性胆道拡張症で、胆道再建術後に肝内結石を発症する症例があり、胆道再建が肝内結石発症の誘因になっている可能性もある。

肝内結石症は診断時や経過中に比較的高率に胆道癌を合併し、とくに肝内胆管癌の危険因子の1つとなっている。肝内結石症の予後を規定する上で胆道癌の合併は大きな問題点の一つである。厚生労働省

肝内結石症調査研究班による1998年調査では癌合併率は2.5%であった。

肝内結石症の長期予後においては、結石の再発とともに癌の合併に留意して経過観察していく必要がある。今回、とくに肝内結石症の治療法別長期予後と胆道癌合併症例についてその病態と予後を検討した。

## B. 研究方法

1979年1月から2006年12月までの間の肝内結石症例103例について、病型や結石部位、結石組成、治療法、結石再発、胆道癌の合併について検討した。とくに胆道癌を合併した症例についてはその病態と予後について検討を加え、肝内結石をとみなわない肝内胆管癌35例と比較した。結石の種類は断面と赤外分光分析で検討した。

## C. 研究結果

肝内結石症103例の内訳を示す（表1）。103例のうち男性は46例で女性は57例であった。初回治療時の平均年齢は男性が55.2才、女性が56.0才で違いを認めなかった。病型はI（肝内）型が43例（41.7%）、IE（肝内外）型が60例（58.3%）で、結石部位はL（左葉局限）型が47例、R（右葉局限）型19例、LR（両葉）型36例、不明1例であった。I型では結石は左葉局限型が多く、IE型では両葉型が多くみられた。結石の種類は判明した75例中、ビ系石が61例（81.3%）、コ系石が11例（14.7%）、黒色石が3例（4.0%）であった。胆道癌の合併は17例（16.5%）で、肝内胆管癌が10例、肝門部胆管癌が5例、胆嚢癌が2例であった。

初回治療法別内訳は肝切除術が31例、胆道再建併施（肝切除術も含む）が28例、総胆管切開切石が21例、PTCSLが4例、ESWLが3例、無治療あるいは経過観察例が16例であった。総胆管からの切石術はIE型（とくに積み上げ型）の古い症例が多く、最近の10年間ではおこなっていない。結石の再発は治療をおこなった87例中17例（19.5%）に認めた。初回治療法別の再発例は、肝切除術が31例中2例

表1 肝内結石症例

症例数(1979年—2006年)		103例	
性	男性 46例	女性 57例	
平均年齢(初回治療時)	55.2才		56.0才
病型と結石部位			
I type	43 (41.7%)	IE type	60 (58.3%)
L	25	L	22
LR	9	LR	27
R	9	R	10
計			47
			36
			19
結石の種類(判明例75例中)			
ビリルビンカルシウム石	61 (81.3%)		
コレステロール系石	11 (14.7%)		
黒色石	3 (4.0%)		
不明, 手術なし	28		
胆道癌の合併 17例 (16.5%)			
肝内胆管癌	10例	肝門部胆管癌	5例
		胆嚢癌	2例

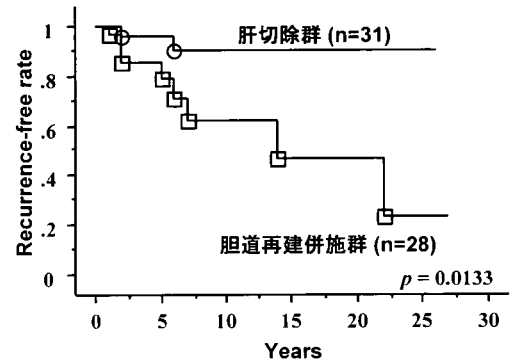
(6.5%)、胆道再建併施術が28例中8例(28.6%)、総胆管からの切石が21例中6例(28.6%)、ESWLが3例中1例であった。肝切除術と胆道再建併施術の無再発率曲線を比べると胆道再建併施術の再発率は有意に高かった(図1)。結石再発群と非再発群で再発に関わる因子をロジスティック回帰分析で検討したところ、年齢(50才以上:49才以下)と初回治療法(肝切除:胆道再建併施)が有意な因子で、初回治療時の年齢が49才以下の弱年で胆道再建併施例に有意に再発が多いという結果であった(表2)。再発に対する治療はPTCSLが4例、胆管消化管吻合部形成が3例、胆道再建が3例、ESWLが2例、総胆管からの切石が1例、経過観察が4例であった。再発治療の結果、再々発を3例、結石遺残を6例に認め、経過良好例は3例のみであった。結石遺残の6例のうち2例は胆汁性肝硬変と肝内胆管癌で死亡した。

胆道癌合併例は17例で、そのほとんどが進行癌であり切除例は4例のみであった。肝内胆管癌と肝門部胆管癌を合併した症例15例について示す(表3)。切除症例は肝内胆管癌の3例、肝門部胆管癌の1例のみであった。肝内胆管癌10例のうち肝萎縮を5例に認め、また10例全例が結石葉に癌を合併していた。肝内胆管癌のうち3例のみ切除し得たが、いずれもリンパ節転移をとともうStage IVB症例であった。予後は最長19か月で、多くは1年以内の死亡であった。肝内胆管癌のうち肝内結石症の初診時に癌を合併していた症例は7例、経過中に癌を合併した症例は3例で、この3例は初回治療後に結石遺残で経過観察中12年後に発症した症例、治療拒否で経過観察中14年後に発症した症例、結石再発で経過観察中23年後に発症した症例であった。肝内結石症のうち肝内胆管癌合併群と非合併群で比較すると病型に違い

表2 ロジスティック回帰分析(再発群対非再発群)

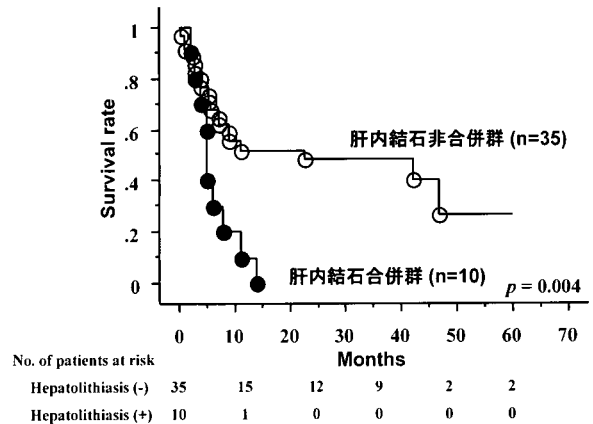
Multivariate analysis			
Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	p Value
年齢(50才以上:49才以下)	1.087	1.006-1.175	0.0354
病型(I:IE)	11.49	0.907-14.29	0.0595
結石部位(片葉:両葉)	4.846	0.538-43.63	0.1592
結石部位(左:右)	1.136	0.157-8.210	0.8996
治療(肝切:胆道再建併施)	12.98	1.439-117.0	0.0223

図1



初回治療法別無再発率曲線。初回治療法が肝切除群と胆道再建併施群との比較。

図2



肝内結石合併肝内胆管癌および肝内結石非合併肝内胆管癌の術後(診断後)生存率曲線。いずれの群も切除例、非切除例を含む。

を認めなかったが、結石部位では肝内胆管癌合併群で両葉型が少ない傾向がみられた。

胆道癌を合併した肝内結石症17例と胆道癌を合併しない肝内結石症86例で結石の種類を比較すると、コ系石の割合はそれぞれ22.2%と13.6%で有意な違いを認めなかった。またビ系石の11.5%、コ系石の18.2%に胆道癌の合併を認めており両者に違いを認めなかった(表4)。

肝内結石合併肝内胆管癌10例と肝内結石非合併肝内胆管癌35例で比較すると(表5)、男女比や平均

表3 胆道癌合併症例(肝内胆管癌, 肝門部胆管癌)

症例	年齢・性	癌の種類・部位	切除の有無	非切除の理由	肝萎縮の有無	肝内結石の病型・部位	癌発生までの期間(年)	転帰(月)	
1	T. H.	53M	肝内胆管癌・P	無し	遠隔転移	無し	I, RL	23	死(5)
2	S. N.	72M	肝内胆管癌・PA	無し	腹膜播種	有り	IE, RL	初診時	死(3)
3	K. K.	63M	肝内胆管癌・P	無し	血管浸潤(Vv3)	有り	IE, R	初診時	死(8)
4	A. M.	77F	肝内胆管癌・AP	無し	肝門部浸潤	無し	I, R	初診時	死(6)
5	M. A.	72F	肝内胆管癌・M	左葉切除	-	有り	IE, L	初診時	死(5)
6	M. S.	65M	肝内胆管癌・ML	無し	肝門部浸潤	有り	I, L	14	死(4)
7	T. N.	53F	肝内胆管癌・AM	無し	両葉進展	無し	IE, L	初診時	死(5)
8	T. N.	78F	肝内胆管癌・ML	無し	肝門部浸潤	無し	IE, L	初診時	死(11)
9	T. S.	64M	肝内胆管癌・L	外側区域切除	-	有り	IE, L	初診時	死(14)
10	T. N.	62F	肝内胆管癌・AM	拡大右葉切除	-	無し	I, R	12	死(5)
11	K. N.	59M	胆管癌・BrBcBh	左3区域切除	-	有り	I, L	初診時	死(19)
12	H. S.	70M	胆管癌・BpBh	無し	両葉進展	無し	I, L	初診時	死(12)
13	T. M.	46M	胆管癌・BcBr	無し	高度局所浸潤	無し	I, L	9	死(12)
14	S. K.	74F	胆管癌・BcBr1	無し	遠隔転移	無し	I, R	初診時	死(6)
15	T. K.	74F	胆管癌・BsBp	無し	高度局所浸潤	無し	I, L	初診時	死(3)

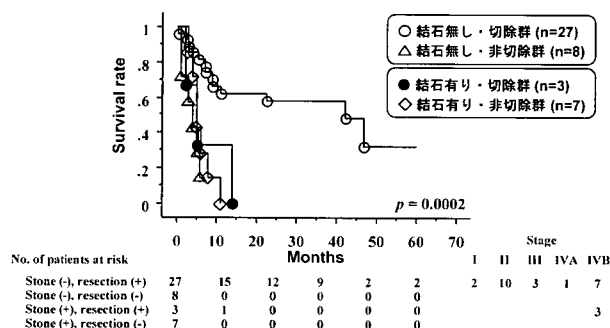
年齢に違いを認めなかった。肝内結石合併群は有症状率が有意に高く、とくに発熱の出現頻度が有意に高かった。また胆道手術の既往歴が肝内結石合併群では10例中8例(80%)であったのに対して、肝内結石非合併群では1例も認めず、肝内結石合併群の胆道手術既往歴の頻度が有意に高かった。肝内結石合併群では初診時の診断率が有意に低く、また切除率も有意に低かった。

切除例と非切除例を含めて肝内結石を合併した肝内胆管癌は、肝内結石を合併しない肝内胆管癌と比較すると有意に予後不良であった(図2)。肝内結石合併群の切除例と非切除例、肝内結石非合併群の切除例と非切除例の4群で比較すると肝内結石合併肝内胆管癌は切除例でも肝内結石合併の非切除例あるいは肝内結石非合併の非切除例と比較しても予後に差を認めず、きわめて予後不良であった(図3)。

#### D. 考 察

近年、肝内結石症は全国的に減少傾向にあり、1996年の厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班による全国疫学調査では胆石症全体の2.3%と報告されている。当教室での新規症例も集計を取り始めた1980年代前半をピークにその後年々減少傾向を示しており、2000年以降は毎年2-3例程度で推移している。しかし、症例数の減少はおもにIE型やLR型などいわゆる複雑型の症例数の減少に起因している。肝内

図3



肝内結石合併肝内胆管癌の切除群と非切除群および肝内結石非合併肝内胆管癌の切除群と非切除群の術後(診断後)生存率曲線。

結石症は頻度は高くないが、良性疾患でありながらその病態の複雑さや難治性、胆道癌合併の頻度が高いことから臨床しばしば問題となる疾患である。肝内結石症において適切な初回治療法の選択による結石の完全除去、結石再発と胆管炎の防止および胆管癌合併症例に対する早期診断や根治切除による予後の改善がきわめて重要な課題である。

肝内結石症に対する肝切除術は、病変胆管を含む肝内結石を完全に除去できれば再発もまれで経過も良好である。また萎縮肝葉は胆管癌の発生母地となる可能性が高く、萎縮肝葉切除は合理的な治療法である。しかし、両葉型や右葉型の難治例あるいは高齢者や全身状態不良例では、肝切除術の適応となりにくい。このような症例に胆道再建術が治療法の一つとしておこなわれてきた。しかし、術後の結石再発や胆管炎、肝膿瘍などの合併症発生が高率である



表4 肝内結石症における胆道癌合併例・非合併例の結石の種類

結石の種類	合併例(17例)	非合併例(86例)	計
ビリルビンカルシウム系石	7 (11.5%)	54 (88.5%)	61
コレステロール系石	2 (18.2%)	9 (81.8%)	11
黒色石	0	3	3
不明(手術無し)	8	20	28
コレステロール系石の比率	2/9 (22.2%)	9/66 (13.6%)	

こと、予後不良例が多いこと、さらに胆道再建そのものにより内視鏡的胆道造影の情報が得られず詳細な胆管像が得にくいこと、胆道再建術をおこなっていることにより治療手技が制約されることなどから全国的にも胆道再建術は減少してきた。今回、我々の検討結果からも肝内結石症に対する胆道再建の併施は肝切除術に比べて有意に再発率が高かった。自験例では胆道再建術後に肝内結石を発症した症例で、明らかな肝内胆管狭窄や吻合部狭窄を認めた症例は半数で、また肝胆道シンチグラムを3例におこなったがいずれも胆汁うっ滞所見は認めなかった。胆管の狭窄が必ずしも肝内結石発症の必要十分条件ではないと考えられる。胆汁中細菌検査を施行した症例では、全ての例で大腸菌を主体とした腸内細菌が検出された。Kusanoらは、肝内結石症159例の検討から胆道再建術後の症例のうち約30%に術後の胆管炎がみられ、これは肝切除術を中心とした他の治療法に比べて有意に発生率が高かったと報告している。また秋山らは胆道再建術後の再発因子として肝内胆管拡張の重要性を強調している。術後の内視鏡下切石を前提とする場合でも胆道再建の併施は避けるべきであると考えられる。

肝内結石症の治療法としては肝切除術が50%を超え標準術式として定着してきた。肝切除術は、病巣が左葉に局限している場合や右葉に局限し萎縮線維化がある場合などの片葉局限型で、残存肝に胆管狭窄や結石が遺残しない場合、癌の合併が判明した場合、およびPTCSL不可能例などが適応となる。萎縮のない肝右葉切除術は肝切除量が60%近くとなるため、本来良性疾患である本症では原則として適応としない方針としている。

PTCSLも肝切除術とともに標準治療法の一つである。肝切除術群とPTCSL群との比較で完全切除率、治療にともなう合併症、5年生存率について両群間に有意差は認められなかったが、肝内胆管狭窄の遺残や結石の再発率についてはPTCSL群の方が

表5 肝内結石合併・非合併肝内胆管癌の比較

	肝内結石合併群		肝内結石非合併群
症例数	10例		35例
男:女	5:5		19:16
平均年齢	65.9才		67.1才
臨床症状			
無症状	0例(0%)	$p=0.0414$	11例(31%)
腹痛・背部痛	3例(30%)	N.S.	16例(46%)
発熱	4例(40%)	$p=0.0010$	1例(3%)
黄疸	2例(20%)	N.S.	1例(3%)
全身倦怠感・食欲不振	1例(10%)	N.S.	4例(11%)
その他	0例(0%)		2例(6%)
胆道手術歴	8例(80%)	$p<0.0001$	0例(0%)
胆道再建術	2例		
初診時診断率	3例(30%)	$p=0.0053$	27例(77%)
切除率	3/10 (30%)	$p=0.0026$	28/35 (80%)

有意に不良な結果であったと報告されている。我々の教室でも最近では胆道再建をとまなわない肝切除術かPTCSLが治療の主体である。また、胆管空腸吻合術などの胆道付加手術はおこなわない方針であり、とくに肝内胆管に狭窄を認める場合は禁忌と考えている。

肝内結石症例の長期経過観察における問題点として結石の遺残や再発とともに胆管癌の合併がある。肝内結石症は肝内胆管癌の危険因子の一つとして認識されている。本邦における全国疫学調査では1989年から1995年の7年間の肝内結石症は2,375例でそのうち100例、4.2%に肝内胆管癌の合併を認めた。また、本邦報告例では肝内結石症に肝内胆管癌が合併する頻度は4.0%から12.5%とされている。肝内結石症の罹患率が高い台湾での検討では肝内結石症における肝内胆管癌の合併する頻度はChenらは5%、Janらは6.8%と報告している。また、古川らは肝内結石症の自然経過をみるために、診断時に症状がなく治療されなかった原発性肝内結石症122例を最長15年間(平均10年1ヵ月)経過観察したところ、122例のうち3例(2.5%)に肝内胆管癌の発症を認めたと報告している。肝内結石症における肝内胆管癌は治療後の経過観察中に発症することも少なくない。Chijiwaらは肝内結石症109例のうち肝内胆管癌発生を8例(7.3%)に認め、8例のうち7例は初回治療後の発症で、初回治療からの期間は2年から14年、平均8年であったと報告している。本邦における肝内胆管癌の検討では胆道手術歴があり病歴期間が長い肝内結石症例に肝内胆管癌の合併が多く認められた。左肝内胆管系に発生することが多く、結石と癌の占拠部位はほとんどが一致していた。また、組織学的にも過形成・乳頭状増生さらに異型性が認められ、繰り返す胆管炎や胆汁うっ滞が本症の

一原因と推測されているが、ビ系石だけでなくコ系石でも同様に癌の発生があるとの報告もある。Ohtaらは病理組織学的な検討により肝内結石症における肝内胆管癌は結石を有する部位かその近傍の胆管上皮に発生し、また異型上皮を結石存在部位の近傍に認め、これが肝内胆管癌の前駆状態であると推測している。

肝内結石をともなう肝内胆管癌は結石による胆管の炎症性変化の修飾もあり、術前の存在診断が困難である。また正確な進展度診断はさらに困難で適正な肝切除範囲の設定に難渋することが多い。術前診断率の低さは治療成績の不良につながっている。また、肝内結石症にともなう肝内胆管癌は肝内結石の治療後長期間にわたって発症し、遺残結石や再発結石を認めないで発症する症例もみられる。今回、われわれの検討では肝内結石を合併した肝内胆管癌は肝内結石を合併しない肝内胆管癌に比べて発熱などの有症状率が有意に高いにも関わらず、診断率と切除率が有意に低かった。また、肝内結石を合併した肝内胆管癌は進行例が多く、切除群と非切除群で予後の違いを認めなかった。川原田らは術前または剖検例95例の検討において半数近くが胆管癌の合併を見落としていたと報告している。Suらは肝内結石症に合併した胆管癌において胆管癌の術前診断率は42%で、胆管癌単独の場合72%であったとして、肝内結石の存在により胆管癌の診断率は低下すると報告している。肝内結石症に合併した肝膿瘍と誤診される症例が多く報告され、予後はきわめて不良であると報告されている。明らかな進行癌の合併以外は現在でも術前に診断される割合は低く、さらに胆道再建が併施されている場合、癌の存在診断は極めて困難となる。自験例でも胆道再建術後の経過観察例のうち1例が脳転移をともなう進行肝内胆管癌で死亡した。

結石の種類別の胆管癌発生頻度について内山らは胆管癌合併の肝内結石93例中ビ系石が75例(81%)、コ系石が6例(6.5%)、黒色石12例(12.9%)と報告している。また北川らは肝内結石症145例のうち胆管癌を合併したのは8例で全てビ系石であったと報告している。従来、胆管の荒廃の少ないコ系石では胆管癌の発生頻度は低いとされてきた。我々は肝内結石がコ系石であっても胆管癌の合併に注意すべきであると報告してきたが、今回の検討でもビ系石の

11.5%、コ系石の18.2%に胆道癌の合併を認めており、また胆道癌合併群でのコ系石は22.2%であったのに対して非合併群では13.6%であり、肝内結石がコ系石であっても胆道癌の発生率は必ずしも低くないことが示唆された。肝内結石症のうち無症状で経過観察する症例あるいはPTCSLやESWLなどで結石を除去した後に経過観察する症例は今後増加することが予想される。このような症例では結石の再発のみならず胆道癌の合併も考慮して注意深く経過観察していくべきである。今回の検討では肝内結石の診断後経過観察中あるいは治療後の経過観察中に数年を経て胆道癌の合併をみた症例が4例みられた。9年から23年と長期にわたって胆道癌の発症をみており長期的な経過観察の必要性が示唆された。診断後あるいは治療後の経過観察はDIC-CTを含むMDCTやMRCPを中心にして結石の再発のみならず癌の発生にも注意しながらおこなう必要がある。DIC-CTは非侵襲性や簡便さ、胆管描出能、解像度の点、また病型の診断や治療効果の判定に有用である。

## E. 結 論

肝内結石症に対する外科治療として胆道再建術は結石再発率が高く、また胆道再建術後には胆道癌を含めた合併症が発生し、選択すべきではない。

肝内結石症は胆道癌、とくに肝内胆管癌の合併が多く、そのほとんどが診断時には高度進行例であった。癌の発生を念頭においた定期的な注意深い経過観察による早期診断と早期治療が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Uchiyama, S., Itoh, H., Naganuma, S., Nagaike, K., Fukushima, T., Tanaka, H., Hamasuna, R., Chijiwa, K. and 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
- 2) Ohuchida, J., Chijiwa, K., Ohtsuka, T., Konomi, H. and Tanaka, M. : Pylorus-preserving Pancreatoduodenectomy: Preoperative Pancreatic Function and Outcome. *Hepato-Gastroenterology* 54(75) : 913-916, 2007
- 3) Niina, I., Uchiumi, T., Izumi, H., Torigoe, T., Wakasugi, T., Igarashi, T., Miyamoto, N., Onitsuka, T., Shiota, M., Okayasu, R., Chijiwa, K. and Kohno, K. : DNA Topoisomerase Inhibitor, Etoposide, Enhances GC-Box-Dependent Promoter Activity Via Sp1 Phosphorylation. *Cancer Science* 98(6) : 858-863, 2007
- 4) Kondo, K., Chijiwa, K., Nagano, M., Hiyoshi, M., Kai, M., Maehara, N., Ohuchida, J., Nakao, H. and Ohkawa, Y. : Comparison of Seven Prognostic Staging Systems in Patients Who Undergo Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 54(77) : 1534-1538, 2007
- 5) Kai, M., Chijiwa, K., Ohuchida, J., Nagano, M., Hiyoshi, M. and 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
- 6) Chijiwa, K., Kai, M., Nagano, M., Hiyoshi, M., Ohuchida, J. and Kondo, K. : Outcome of Radical Surgery for StageIV Gallbladder Carcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 14(4) : 345-350, 2007
- 7) Chijiwa, K., Ohuchida, J., Hiyoshi, M., Nagano, M., Kai, M. and Kondo, K. : Vertical Retrocolic Duodenojejunostomy Decreases Delayed Gastric Emptying after Pylorus Preserving Pancreatoduodenectomy. *Hepato-Gastroenterology* 54(78) : 1874-1877, 2007
- 8) 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
- 9) Arima-Iwasa, S., Chijiwa, K., Makino, I., Tanabe, R., Ohuchida, J. and Kondo, K. : A Case of Hepatic Angiosarcoma Surviving for more than 16 Months after Hepatic Resection. *Hepato-Gastroenterology* 54(74) : 533-535, 2007
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Uchiyama, S., Chijiwa, K., Hiyoshi, M., Nagano, M., Ohuchida, J., Nagaike, K., Kai, M. and Kondo, K. : Mucin-producing Bile Duct Tumor of the Caudate Lobe Protruding into the Common Hepatic Duct. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 11(11) : 1570-1572, 2007
- 13) Nagaike, K., Chijiwa, K., Hiyoshi, M., Ohuchida, J. and 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
- 14) 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
- 15) 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の膵漿液性嚢胞腺腫の1切除例と本邦報告例13例の検討。膵臓 22(5) : 556-562, 2007
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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－最近の知見－：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
- 21) 甲斐真弘、千々岩一男：特集：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S<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>切除のエビデンス。  
外科 69(11)：1282-1290, 2007
- 22) 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
- 23) 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）。  
今日の治療指針2007版 Vol.49：393-395, 2006
- 24) Maeda, Y., Shinohara, A., Koshimoto, C. and Chijiwa, K. : Species differences among various rodents in the conversion of 7 $\alpha$ -hydroxy-cholesterol in liver microsomes.  
Steroids 71 : 329-333, 2006
- 25) Tanaka, S.-I., Chijiwa, K. and Maeda, Y. : Biliary lipid output in the early stage of acute liver failure induced by 90% hepatectomy in the rat.  
Journal of Surgical Research 134 : 81-86, 2006
- 26) 近藤千博、千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、前原直樹：肝門部胆管癌と肝門型肝内胆管癌の臨床病態と予後因子の相違。  
胆道 20(2)：128-134, 2006
- 27) 近藤千博、千々岩一男：特集/ここまで進んだ内視鏡診断と治療 肝・胆道系の内視鏡を用いた診断と手術 腹腔鏡検査の現状と内視鏡下肝臓切除術。  
臨床と研究 83(6)：838-842, 2006
- 28) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、旭吉雅秀、永野元章、今村直哉：特集 手術－ここ30年の変化 胆道先天異常の手術。  
手術 60(10)：1553-1558, 2006
- 29) 大内田次郎、千々岩一男、旭吉雅秀、永野元章、甲斐真弘、近藤千博、内山周一郎、盛口清香、浅田祐士郎：胆管癌を合併した膵管内乳頭粘液性腺癌の1切除例。  
日本消化器外科学会雑誌 39(5)：596-601, 2006
- 30) 甲斐真弘、千々岩一男：B. 胆道癌 Ⅶ. 胆道癌の治療 早期胆道癌の治療/胆嚢癌の外科療法：胆嚢癌の肝切除範囲についての理論的根拠。  
日本臨床 64(増1)：493-498, 2006
- 31) Ohuchida, J., Chijiwa, K., Hiyoshi, M., Kobayashi, K., Konomi, H., Tanaka, M. : Long-term results of treatment for pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation.  
Archives of Surgery 141 : 1066-1070, 2006
- 32) 大内田次郎、千々岩一男：2. 各論 Ⅶ胆道疾患 5 胆道腫瘍。  
図解消化器内科学テキスト：402-406, 2006
- 33) 千々岩一男：肝内結石症100例の長期予後の検討と肝内胆管癌合併肝内結石症の検討。  
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 肝内結石症調査に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書：49-54, 2006。
- 34) 千々岩一男：特集 胆・膵疾患の診療をめぐって：胆道癌の診療。  
日本医師会雑誌 133(3)：351-354, 2005。
- 35) 千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、旭吉雅秀、永野元章、前原直樹、近藤千博：特集 胆嚢癌の診断と治療；最近の進歩：胆嚢癌手術における拡大リンパ節郭清とその適応。  
消化器外科 28(10)：1499-1505, 2005。
- 36) 甲斐真弘、千々岩一男：特集 術式が違うとケ