

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17～19年度 総合研究報告書

主任研究者 **跡見 裕**

平成20(2008)年3月

# 目 次

I 総括研究報告書	
肝内結石症に関する調査研究.....	1
	跡見 裕
II ワーキンググループ研究報告書 .....	13
III 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	45

# 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、確診所見と参考に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 (BilIN) 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

二村雄二 (17・18年度) 名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科  
棚野正人 (19年度) 同  
税所宏光 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科  
永井秀雄 (17・18年度) 自治医科大学消化器・一般外科  
佐田尚宏 (19年度) 同  
中沼安二 金沢大学医学系研究科形態機能病理学  
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  
森 俊幸 杏林大学医学部外科  
八坂貴宏 長崎県離島医療圏組合上五島病院

### 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  
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  
佐々木睦男 弘前大学医学部第二外科  
千々岩一男 宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科  
山上裕機 和歌山県立医科大学第二外科  
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  
本田和男 (17・18年度) 愛媛大学大学院器官制御外科  
串畑史樹 (19年度) 同  
藤田直孝 仙台市医療センター仙台オープン病院  
海野倫明 東北大学消化器外科

### 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、椰野正人、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密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礎実験

- 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、佐々木睦夫、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 (BilIN) 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。BilIN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形上皮を分類し、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、患者個人情報の保護意識の高まりが、公的性格をもつ調査と齟齬を来すようになっている実情を表しているとも考えられる。一方、多くの症例を持つ、比較的規模の大きい病院の調査協力率は高く、症例数としては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る。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）を認めた。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

BiIINの組織分類は3段階で行い、異型の軽いものからBiIIN-1、BiIIN-2、BiIIN-3と分類することで、コンセンサスが得られた。配布した組織写真に基づく診断一致度は30病変全体では $\kappa$ 値0.45だった。異型度別では反応性変化は0.42、BiIIN-1は0.38、BiIIN-2は0.16、BiIIN-3は0.42だった。診断医の国別の診断一致度には差は見られなかった。

BiIINの診断基準に関しては、その基本的枠組みには全員が同意されたが、いくつかの修正点が指摘

された。以前の分類法では、乳頭状病変と非乳頭状病変を分けて記載していたが、1つに統一した方がいいとの意見が出された。また、細胞異型や核異型に関してより詳細な記載が望まれるとの意見が出された。それらの意見をもとに、新たな診断基準を作成し、診断医全員のコンセンサスを得ることが出来た。

#### 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：BiIN-1, BiIN-2, BiIN-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BiIN-1, BiIN-2, BiIN-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, BiIN-1, BiIN-2, BiIN-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、上下水廠整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、胆管癌以外の肝胆膵腫瘍を20例に認め、胆管癌を含めた肝胆膵腫瘍の合併を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、これが癌進展に関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、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関しても言及を加えた。昨年度案からの主な変更点は、下記の通りである。

1. 画像診断法を1-3次検査法に分類しなおした。
2. 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、BillN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BillN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、BillN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. 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

りとした。

対象は、肝内結石症例群40例、対照群80例で、性別は症例群が男性17例、女性23例、対照群が男性34例、女性46例であった。年齢は、症例57.8±12.3才、対照58.2±12.5才で、身長・体重も両群で差異を認めなかった(表1)。

表1. 対象の性別、年齢、身長、体重

例数	症例	40例	計120例
	対照	80例	
性別	症例	男性：女性 =	17：23
	対照	男性：女性 =	34：46
年齢	症例	57.8±12.3才	
	対照	58.2±12.5才	
身長	症例	157.9±9.5cm	
	対照	159.7±8.4cm	
体重	症例	56.2±9.9kg	
	対照	56.3±11.5kg	

### C. 研究結果

#### 1) 発育状況、職業歴、健康状態(表-2、3)

発育状況に特に差を認めなかった。世帯主の職業では、肝内結石症群における農漁業を中心とする第1次産業の割合が対照群より多い傾向が認められ、オッズ比は2.495であったが、有意差は認められなかった。

健康状態では、肝内結石症群において幼少時から成人まで全年齢において体が弱く、オッズ比は3.060~11.390で、有意差を認めた。また、学校や職場を休むことも多く、13~19歳、30~39歳の2期間において、オッズ比5.514、4.687で、有意差

を認めた。

#### 2) 既往歴(表-4)

既往歴では、肝内結石症群において黄疸、回虫の既往が有意に多く見られ、オッズ比は12.525、3.618であった。また、輸血歴の既往が有意に多く認められた。

#### 3) 生活環境(表-5)

生活環境では、飲料水、トイレの環境、手洗いの励行、生水の飲用について調査したが、差異は認められなかった。

#### 4) 食生活、嗜好品(表-6)

米飯、パン、肉、魚、野菜などについて、週にほぼ毎日食べるかどうか調査したが、肝内結石症群と対照群で差異を認めなかった。嗜好品は、タバコ、アルコール、コーヒーについて調査したが、差は認めなかった。

#### 5) 感染症

HCV抗体はオッズ比6.802で、肝内結石症群で有意に陽性率が高かった。HTLV-抗体は、オッズ比4.530で高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。抗体陽性症例は、5例は宮崎大学、1例は広島大学症例であり、地域特性が認められた。特異的回虫IgE抗体の陽性率は、肝内結石症群で有意に高く、オッズ比3.701であった。抗H-Pylori IgG抗体の陽性率には差はみられなかった。

### D. 考察

肝内結石症多発地域である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、世帯

表2. 職業歴、発育状況

		症例 (n=40)	対照 (n=80)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値
職業歴	生家の職業	1次産業	17	1.529 (0.677~3.454)	0.31
		その他	23		
	世帯主の職業	1次産業	11	2.495 (0.950~6.552)	
		その他	29		
発育状況	出生時の体格	小さい	3	1.172 (0.260~5.280)	0.84
		普通・大きい	37		
	小学校時の体格	やせ	15	1.710 (0.757~3.864)	
		普通・太り気味	25		



主の職業が農漁業で、生家の飲料水が井戸水や河川水、トイレが汲み取り式であるものが多く、生活環境因子の関与が強く疑われた。また、肝内結石症例でHTLV-I抗体の陽性率が有意に高く、HTLV-I感染の関与が考えられたが、回虫感染については既往歴で回虫症を認めたものが多いものの、回虫特異的IgE抗体は差がなく、成因としての関与はさらに検討が必要とされた。

そこで、今回、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、全国に分布する本研究班に属する施設において症例対照研究を行い、上五島地区の成績と比較することとした。

生活環境の衛生状態については、上五島地区では

生家の飲料水が井戸水や河川水で、現在の自宅のトイレが汲み取り式であるものが有意に多かったが、今回の調査では飲料水、トイレの環境で差は見られなかった。しかし、世帯主の職業では、農漁業を中心とする1次産業に従事するもの、オッズ比2.495 (P=0.06) と高い傾向にあり、全国調査でも環境の衛生状態が成因として関与している可能性は否定できないと思われた。また、健康状態の調査では、幼少時から成人まで体が弱く、学校や職場を休みがちであったことが、上五島地区の疫学調査ときれいに一致しており、この頃の状態が結石形成に何らかの関与をしている可能性を考えたい。

次に、食生活に関しては、主食としての米飯、パン、副食としての魚介類、肉類状況を、ほぼ毎日摂取するか、時々摂取するか、ほとんど摂取しないかに分けて検討したが、肝内結石症と対照に差は見られず、食生活の関与は否定的であった。

表3. 健康状態

健康状態		症例 (n=40)	対照 (n=80)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値
12歳まで	弱かった	12	10	3.069(1.183~7.964)	0.02
	普通・丈夫	28	70		
13-19歳	弱かった	9	3	7.546(1.889~30.149)	0.004
	普通・丈夫	31	77		
20-29歳	弱かった	8	5	3.831(1.127~13.023)	0.03
	普通・丈夫	32	75		
30-39歳*	弱かった	10	7	3.526(1.221~10.178)	0.02
	普通・丈夫	29	72		
40-49歳**	弱かった	12	3	11.390(2.927~44.316)	0.0004
	普通・丈夫	26	70		
50歳以降***	弱かった	12	4	10.279(2.885~36.626)	0.0003
	普通・丈夫	17	56		

学校・職場の欠席、欠勤状況		症例 (n=40)	対照 (n=80)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値
12歳まで	よく休んだ	7	5	3.226(0.945~11.010)	0.061
	休まなかった	33	75		
13-19歳	よく休んだ	5	2	5.514(1.013~30.041)	0.048
	休まなかった	35	78		
20-29歳	よく休んだ	4	3	2.832(0.583~13.750)	0.19
	休まなかった	36	77		
30-39歳*	よく休んだ	6	3	4.687(1.086~20.220)	0.038
	休まなかった	33	76		
40-49歳**	よく休んだ	3	1	6.453(0.632~65.850)	0.12
	休まなかった	35	72		
50歳以降***	よく休んだ	5	4	3.038(0.728~12.677)	0.13
	休まなかった	24	56		

\*、\*\*、\*\*\*は、症例数が異なる。

さて、感染症に関しては、まず回虫の関与が報告されているが、今回の調査でも回虫の既往のあるものがオッズ比3.618 (P=0.046) と肝内結石症例で有意に多く、また特異的回虫IgE抗体の陽性率もオッズ比3.701 (P=0.03) と有意に高かった。これまでの報告例や調査の経過から考えて、回虫感染の関与を強く示唆する所見であると思われる。次に、HTLV-Iに関しては、上五島地区の調査でHTLV-I抗体の陽性率がオッズ比2.85 (P=0.0042) と高く、この地区がHTLV-Iの高侵淫地域であることから成因の一つである可能性を考えていたが、今回の調査でも抗体陽性率がオッズ比5.430 (P=0.09) と有意差はないもの高い傾向にありその関与は否定できないと考えられる。興味あることに、肝内結石症のHTLV-I抗体陽性例の3例は宮崎大学症例(2例は宮崎県在住、1例は鹿児島県在住)、1例は広島大学症例(広島県在住)であり、対照のHTLV-I抗体陽性例2例も宮崎大学症例(ともに宮崎県在住)

であった。西日本、特に宮崎県、鹿児島県はHTLV-I抗体陽性率の高い県であり、これらの地域においては肝内結石症の成因の一つとして考えてよいのかもしれない。その他に、HCV抗体の陽性率もオッズ比6.802 (P=0.02) と高かったが、肝内結石症例では、輸血の既往が多かったことから、これを反映したものであると考えられた。

今回、長崎県上五島地域の症例対照研究と全国の症例対照研究を比較して検討したが、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。

## E. 結 語

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

表4. 既往歴

健康状態		症例 (n=40)	対照 (n=80)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値																																	
黄疸	あり	13	3	12.525(3.283~47.779)	0.0002																																	
	なし	27	78			肝機能障害・肝炎	あり	4	3	2.845(0.604~13.391)	0.18	なし	36	77	回虫	あり	7	5	3.618(1.021~12.825)	0.046	なし	33	75	輸血歴	あり	11	8	3.499(1.264~9.687)	0.016	なし	29	72	開腹手術歴	あり	21	19	1.493(0.684~3.260)	0.31
肝機能障害・肝炎	あり	4	3	2.845(0.604~13.391)	0.18																																	
	なし	36	77			回虫	あり	7	5	3.618(1.021~12.825)	0.046	なし	33	75	輸血歴	あり	11	8	3.499(1.264~9.687)	0.016	なし	29	72	開腹手術歴	あり	21	19	1.493(0.684~3.260)	0.31	なし	34	46						
回虫	あり	7	5	3.618(1.021~12.825)	0.046																																	
	なし	33	75			輸血歴	あり	11	8	3.499(1.264~9.687)	0.016	なし	29	72	開腹手術歴	あり	21	19	1.493(0.684~3.260)	0.31	なし	34	46															
輸血歴	あり	11	8	3.499(1.264~9.687)	0.016																																	
	なし	29	72			開腹手術歴	あり	21	19	1.493(0.684~3.260)	0.31	なし	34	46																								
開腹手術歴	あり	21	19	1.493(0.684~3.260)	0.31																																	
	なし	34	46																																			

表5. 生活環境

		症例 (n=40)	対照 (n=80)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値																																										
現在の飲料水	井戸・河川水など	4	12	0.641(0.191~2.150)	0.47																																										
	水道水	36	68			生家の飲料水	井戸・河川水など	23	40	1.487(0.652~3.393)	0.35	水道水	17	40	現在のトイレ	くみ取り式	3	6	1.032(0.231~4.604)	0.97	水洗	37	74	生家のトイレ	くみ取り式	32	54	2.171(0.827~5.700)	0.12	水洗	8	26	3度の食事前の手洗い	時々・洗わない	17	25	1.954(0.807~4.729)	0.14	ほぼ実行	23	55	生水の飲用	よく・時々	26	50	1.172(0.507~2.710)	0.71
生家の飲料水	井戸・河川水など	23	40	1.487(0.652~3.393)	0.35																																										
	水道水	17	40			現在のトイレ	くみ取り式	3	6	1.032(0.231~4.604)	0.97	水洗	37	74	生家のトイレ	くみ取り式	32	54	2.171(0.827~5.700)	0.12	水洗	8	26	3度の食事前の手洗い	時々・洗わない	17	25	1.954(0.807~4.729)	0.14	ほぼ実行	23	55	生水の飲用	よく・時々	26	50	1.172(0.507~2.710)	0.71	ほとんど飲まず	14	30						
現在のトイレ	くみ取り式	3	6	1.032(0.231~4.604)	0.97																																										
	水洗	37	74			生家のトイレ	くみ取り式	32	54	2.171(0.827~5.700)	0.12	水洗	8	26	3度の食事前の手洗い	時々・洗わない	17	25	1.954(0.807~4.729)	0.14	ほぼ実行	23	55	生水の飲用	よく・時々	26	50	1.172(0.507~2.710)	0.71	ほとんど飲まず	14	30															
生家のトイレ	くみ取り式	32	54	2.171(0.827~5.700)	0.12																																										
	水洗	8	26			3度の食事前の手洗い	時々・洗わない	17	25	1.954(0.807~4.729)	0.14	ほぼ実行	23	55	生水の飲用	よく・時々	26	50	1.172(0.507~2.710)	0.71	ほとんど飲まず	14	30																								
3度の食事前の手洗い	時々・洗わない	17	25	1.954(0.807~4.729)	0.14																																										
	ほぼ実行	23	55			生水の飲用	よく・時々	26	50	1.172(0.507~2.710)	0.71	ほとんど飲まず	14	30																																	
生水の飲用	よく・時々	26	50	1.172(0.507~2.710)	0.71																																										
	ほとんど飲まず	14	30																																												

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。その結果、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。これを明らかにするためには更に多数例での検討が必要であろうと思われた。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表6. 食生活、嗜好品

		症例 (n=40)	対照 (n=80)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値
ご飯(米飯)	毎日食べる	28	57	0.9643(0.414~2.242)	0.93
	時々、食べない	12	23		
パン	毎日食べる	6	15	0.911(0.422~1.966)	0.81
	時々、食べない	34	65		
魚 (イカ、エビを含む)	毎日食べる	19	33	1.337(0.603~2.962)	0.47
	時々、食べない	21	47		
肉類 (豚、牛、鶏肉など)	毎日食べる	9	15	1.252(0.491~3.188)	0.60
	時々、食べない	31	65		
コーヒー	飲む	35	64	1.814(0.589~5.582)	0.30
	飲まない	5	15		
アルコール (ビール、酒など)	飲む	22	42	1.192(0.498~2.853)	0.69
	飲まない	18	38		
タバコ	吸う	20	31	1.856(0.777~4.435)	0.16
	吸わない	20	49		

表7. 感染症（血清学的検査）

		症例 (n=34)	対照 (n=62)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値
HBs抗原	(+)	1	2	1.090(0.094~12.606)	0.95
	(-)	33	60		
		症例 (n=39)	対照 (n=77)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値
HCV抗体	(+)	6	2	6.802(1.302~35.528)	0.02
	(-)	33	75		
		症例 (n=40)	対照 (n=77)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値
HTLV-I抗体	(+)	4	2	4.530(0.771~16.599)	0.09
	(-)	36	75		
		症例 (n=40)	対照 (n=77)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値
回虫特異的IgE抗体	(+)	8	5	3.701(1.116~12.279)	0.03
	(-)	32	72		
		症例 (n=40)	対照 (n=76)	オッズ比(95%CI) (性・年齢補正)	P値
抗H-Pylori IgG抗体	(+)	21	45	0.776(0.354~1.703)	0.53
	(-)	19	31		

## 肝内結石症全国疫学調査

疫学調査ワーキンググループB

森 俊幸、佐田尚宏、榑野正人、田妻進、佐々木陸男、八坂貴宏、海野倫明、山上裕機、跡見裕

## 研究要旨

厚生労働省難治性疾患克服事業肝内結石症に関する調査研究班では、2006年度に通院加療症例を対象とし、肝内結石症全国疫学調査を施行した。過去の5回の疫学調査結果と比較検討する。方法 結果：2,592施設に予備調査票を行い336例を集積した。新規発生症例は年間120-30例程度と推計され、全胆石症に占める割合は0.6%と過去調査に比し減少していた。症例平均年齢は63歳、男女比は1:0.95であった。結石存在部位はI型が54.9%と優位であり1970年代の約20%、1980年代の約40%に比し増加していた。また左葉型が49.3%と優位であった。結石診断法では、US,CT,ERC,PTCに加えMRI（MRCP）の利用が増加していた。合併疾患としては、生活習慣病に加え肝胆膵悪性腫瘍を38例（12%）、消化器腫瘍を49例（16%）で認めた。外科的治療が189例、内科的治療が145例に行われていた。外科治療では肝切除術が103例と最も多かった。結石の遺残再発率は18.6%であり1970年代の23.5%、1998年調査18.4%に比し、治療成績は向上していなかった。

## A. 研究目的

肝内結石症は、良性疾患でありながら複雑な病態を示し、完治が難しく再発を繰り返すことが少なくない。肝内結石症では、反復する胆管炎や続発する敗血症などにより、患者の社会生活にも支障をきたすことが多い。さらに長期に亘る胆管の炎症を背景として、胆管癌の発生が多く、肝内結石症の予後規定因子ともなっている。肝内結石症の原因や病態の解明、治療法の確立を目指し、厚生省特定疾患研究事業肝内胆管障害研究班が組織されその後厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班肝内結石症分科会、厚生労働省肝内結石症調査研究班と改称され、現在も引き続き調査・研究が行われている。班研究では過去に5回の全国疫学調査を実施しており、時代と

ともに変遷する肝内結石症の病像が明らかとなっている。今回、第6次調査として2006年度に診療を受けた肝内結石の全国疫学横断調査を行った。この結果と過去5回の調査結果を比較することにより、近年の病像の変化、治療成績の変遷を検討した。

## B. 研究方法

2007年度に全国2,592施設の、消化器科、消化器外科を標榜する診療科に対し予備調査票を送付した。予備調査票の内容は、2006年度受療の肝内結石症例の有無、調査協力意志の有無とした。この結果調査協力医療機関は319機関、不参加は1,113機関であり、予備調査症例数は530例となった。（表1）全

地域	予備調査票 送付機関数	参加数 (有症例機関数)	予備調査症例数	実症例数	不参加 機関数
北海道	121	14 ( 7 )	15	4	38
東北	238			25	
関東	752	94 ( 59 )	168	109	658
中部	536	67 ( 44 )	99	57	116
近畿	544	59 ( 36 )	77	38	121
中四国	87	17 ( 12 )	48	39	70
九州	316	68 ( 41 )	123	64	113
合計	2,592	319 (199)	530	336	1,113

表1 予備調査結果