

国の比較的大規模な消化器科が参加していることや肝内結石症は最終的にはこれらの医療機関で受療することが多いことを考慮し、この予備調査に基づき全国調査を行うこととした。全国調査に先立ち、全国を、北海道、東北、関東、中部、近畿、中四国、九州の7ブロックに分けそれぞれ佐々木睦男（弘前大学）、海野倫明（東北大学）永井秀雄（自治医科大学）二村雄次（名古屋大学）。山上裕機（和歌山大学）田妻進（広島大学）、八坂貴宏（上五島病院）を地域責任者とした。個人情報保護の観点から、事務局から発送した症例調査用紙は、調査対象医療機関で通し番号による匿名化を行い、各地区の責任者へ返送され、さらに地域責任者により医療機関を通し番号とし匿名化する2重匿名化をおこなった。すなわち、個々の症例の特定には、地区責任者の保存する医療機関一覧表から、対象医療機関を特定し、さらに各医療機関で症例一覧表から氏名を得る仕組みとした。

調査内容は、大略1998年度の第5回の調査を踏襲したが、画像検査の項目に近年広く用いられるようになったMRI（MRCP）に追加し、薬物治療の項目に薬物投与の有無ばかりでなく、UDCA投与の有無を追加した。

C. 研究結果

1. 肝内結石症有病者（表2）

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%から時代を追う毎に減少がみられ、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。

2. 病型 肝内結石症の病型では、図1に示したごとく肝内型が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。（図2）。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

表2 肝内結石症有病者

調査回数	調査年度	施設数	症例数	平均年齢	男女比	肝内結石症比率
第1次	1970-77	29	135	51歳	1：1.2	4.10%
第2次	1975-84	380	4,191	55歳	1：1.2	3.00%
第3次	1985-88	286	1,813	58歳	1：1.16	2.30%
第4次	1989-92	1,394	3,760	59歳	1：1.3	2.20%
第5次	1998	1,516	1,124	63歳	1：1.16	1.70%
第6次	2006	2,592	326	63歳	1：0.96	0.60%

図1

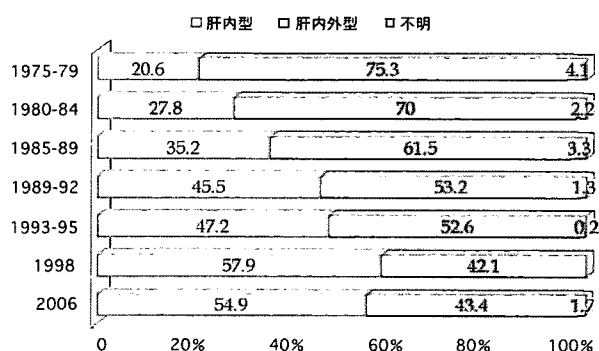
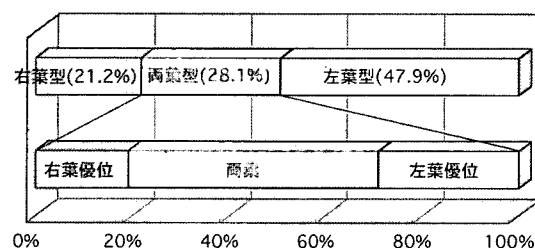


図2



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。

3. 出生地と居住地 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。(図2)

4. 臨床症状、診断法 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。

5. 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。

6. 併存症、合併症(表3) 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。

7. 治療 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(図3)。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や経乳頭の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

表3 合併症、併存症

合併症	症例数	悪性腫瘍	症例数
糖尿病	33	胃癌	8
心疾患	33	胆嚢癌	5
胆管以外の雁	27	膵癌	4
高血圧	21	肝細胞癌	2
胆管癌	18	IPMC	2
APBJ	16	大腸癌	2
肝炎	14	乳頭部癌	1
肝硬変	14	直腸癌	1
肥満	13	前立腺癌	1
IPMN	6	腎癌	1
総胆管嚢腫	4		
貧血	4	肝胆膵腫瘍	38例(12%)
膵炎	3	消化器腫瘍	49例(16%)
なし	135		

表4 治療成績

調査回数	遺残・再発率	胆管癌の合併
第3次	23.50%	
第4次	21.90%	4.80%
第5次	18.40%	2.50%
第6次	18.60%	5.90%

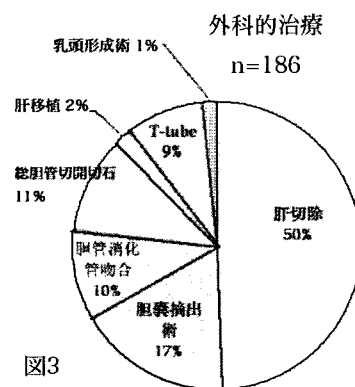


図3

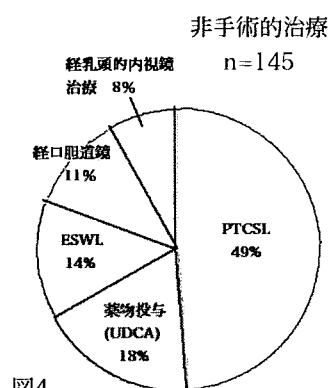


図4

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。

8. 治療成績 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。

D. 考 察

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2,529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いることが伺われ、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、病床数の多い全国の主たる施設からは、調査協力が得られた。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、協力施設数は319ではあるが、症例捕捉率は必ずしも小さくはないものと考えている。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、新規発生症例の減少は、上下水殿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、緩和となり、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、これが発癌や癌進展の促進因子となっ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。

E. 結 論

肝内結石症新規発生は年間120-130例と推計され、全胆石に占める割合は0.6%程度である。これまでの調査で示されてきた有病者の高齢化や肝内型増加はピークアウトしていた。画像診断ではMRIの利用が広がっていた。胆管癌合併は5.4%と以前の調査と同様であったが、消化器癌が16%の症例で合併し

ていた。治療では、手術的には肝切除術、非手術的治療ではPTCLSが行われることが多かったが、治療成績は必ずしも向上していなかった。

F. 健康危険情報

な し

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

な し

肝内結石症の長期予後因子に関するコホート調査

分担研究者 森 俊幸

杏林大学医学部 外科 准教授

研究要旨

肝内結石症のコホート研究は報告が少なく、治療法と予後、胆道癌の発生などの因果関係は明らかとなっていない。今回は第5回調査症例473例を対象とし登録から10年経過した肝内結石症例の転帰を調査し、予後規定因子や結石再発・胆管癌の危険因子について、比例ハザードモデルを用い解析した。対象は回答が得られた291例。累積生存率を見ると、全死亡例は5年生存率が86.4%（中央値294ヶ月）であり、肝胆膵関連疾患死亡では5年生存率は90.0%（中央値338ヶ月）と予後は良好であった。胆管癌の累積発生率は5年で2.4%、10年で3.5%であり、結石再発の累積発生率は5年で19.2%、10年で31.7%であった。

今回の検討によって、肝内結石症の長期成績が明らかになった。経過中の持続する黄疸や胆管癌の合併は重要な予後不良因子であった。胆管癌合併の有意な危険因子は認めなかったが、UDCA内服は胆管癌発生を軽減させることがわかった。予後良好因子として結石再発が、また、胆管癌合併率が結石存在葉で低いなど逆説的な結果も得られており、更なる検討が必要である。すべての結石存在葉が胆管癌合併のリスクを軽減させるなど、さらに検討を要する部分もある。

A. 研究目的

肝内結石症は1980年から1998年までに研究班による5回の全国疫学調査が行われ、その期間において、年齢の高齢化や、胆石症における肝内結石症の比率の減少、肝内型の増加と肝内外型の減少など、臨床病理像の変化を認めている。1998年に施行された第5回調査における473例を対象に、2004年に、本研究班による調査研究（馬場園ら）を実施し、死亡を目的変数とすると年齢以外では結石が尾状葉に存在するのみが有意であり、他に胆管狭窄のOdd ratioが高かった。また胆道癌発生を目的変数とすると、何れも有意ではないものの結石が尾状葉に存在するならば胆管狭窄のOdd ratioが高かった。この第5期調査より9年が経過しており、長期予後が調査可能となったため、第5回全国調査のケースコホートの再調査を実施した。これにより肝内結石症の予後と長期成績を解明が期待される。

B. 研究方法

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われた、第5期全国調査症例473例を対象に調査を行う。第5回調査の調査票をもとに新たに調査票を作成する。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される。Start Pointを診断年月日、End Pointを死亡（全死亡、肝胆膵疾患関連死亡）、胆管癌発生、肝内結石再発、共変量を性別、年齢をとし、比例ハザードモデルを用いこれらに影響を与える臨床病理学的因子を解析する。検討項目は、初診時症状（疼痛、発熱、黄疸、肝機能障害、無症状）、結石種類（コレステロール結石、ビリルビンカルシウム結石）、結石存在部位（肝内のみ、肝内と肝外）、結石存在葉（右葉のみ、左葉のみ、複数葉）、既往胆道手術の有無、初回治療内容（肝切除、胆嚢摘出術、胆管切開截石術、PTCSL）、初回治療後退院時の問題点（遺残結石、

胆道狭窄、胆道拡張)、経過中の問題点(胆管炎、一週間未満の一過性黄疸、一週間以上持続する黄疸、敗血症)、UDCA内服の有無、胆管癌合併の有無、結石再発の有無。

C. 研究結果

313例(66.2%)より回答が得られた。この313例に98年度調査時の死亡例26例を加えた339例(71.7%)が対象であった。うち1例は肝実質の石灰化の診断で除外、47例は胆管壁の石灰化の診断で除外したため、291例を検討した。

性別は男性134例、女性157例。平均年齢は 64 ± 14 歳(range 15~98歳)。

死亡例は61例(男性27例、女性34例)で、平均年齢は 69 ± 12 歳(range 27~90歳)。性別では男性の平均年齢は 69 ± 10 歳(range 50~85歳)、女性は 69 ± 13 歳(range 27~90)であった。死因は肝内胆管癌が最多であった(表1)。また、33例の癌死のうち消化器癌が29例(87.9%)、肝胆膵癌が27例(81.8%)と高率であった。

表1. 性別と死因

() =%

	男性	女性	合計
肝 内 胆 管 癌	4	13	17 (27.9)
肝 硬 変	3	6	9 (14.8)
胆 管 炎・肝 膿 瘍	1	2	3 (4.9)
膵 癌	1	2	3 (4.9)
肝 外 胆 管 癌	3	0	3 (4.9)
胆 嚢 癌	1	1	2 (3.3)
肝 細 胞 癌	1	1	2 (3.3)
卵 巢 癌	—	2	2 (3.3)
胃 癌	1	0	1 (1.6)
直 腸 癌	0	1	1 (1.6)
肺 癌	1	0	1 (1.6)
そ の 他	11	6	17 (27.9)

累積生存率を見ると、全死亡例は5年生存率が86.4%(中央値294ヶ月)であり(図1)、肝胆膵関連疾患死亡では5年生存率は90.0%(中央値338ヶ月)と予後は良好であった(図2)。

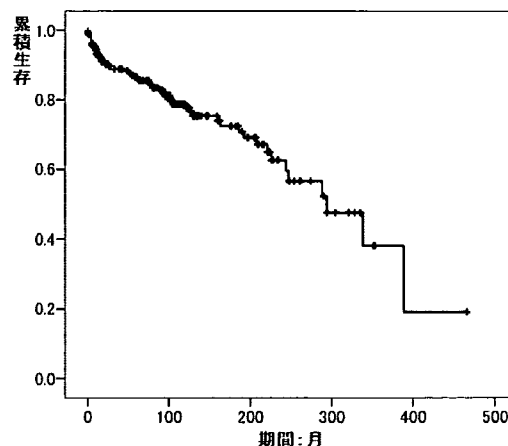


図1. 長期成績(全死亡)

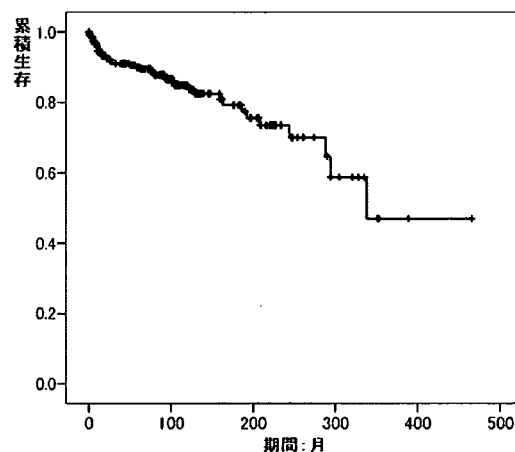


図2. 長期成績(肝胆膵疾患関連死亡)

胆管癌発生例は24例(男性10例、女性14例)。平均年齢は 68 ± 10 歳(range 49~85歳)。性別では男性の平均年齢は 67 ± 10 歳(range 52~78歳)、女性は 68 ± 10 歳(range 49~85)で、男女とも70歳代が最多であった。累積発生率は5年で2.4%、10年で3.5%であった(図3)。

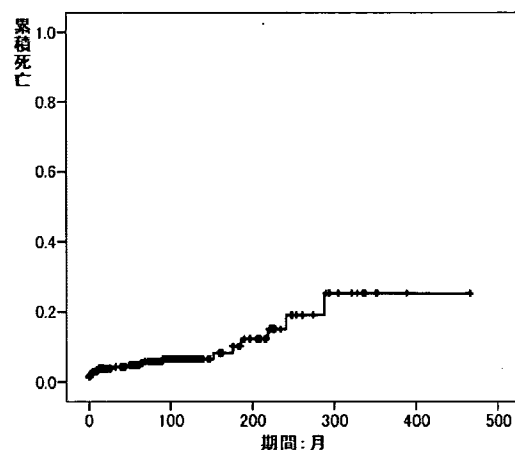


図3. 胆管癌発生

結石再発例は84例(男性32例、女性52例)。平均年齢は 61 ± 12 歳(range 29~85歳)。性別では男性の平均年齢は 61 ± 9 歳(range 40~81歳)、女性は61

±13歳 (range 29~85) で男女とも60歳代が最多であった。累積再発率は5年で19.2%、10年で31.7%であった (図4)。

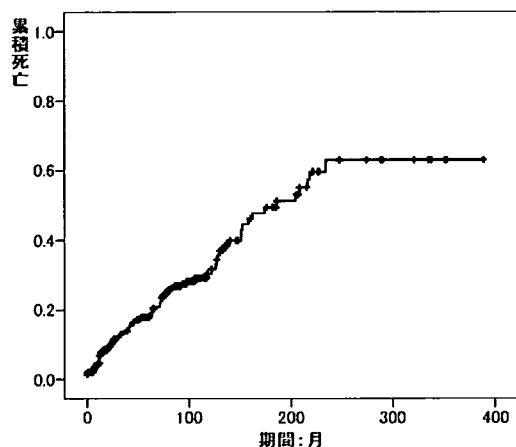


図4. 結石再発

続いて、比例ハザードモデルを用いて、肝内結石症の予後規定因子、胆管癌発生危険因子、結石再発危険因子を解析した。

1. 予後規定因子

全死亡における予後規定因子を解析した (表2)。年齢、性別を共変量、目的変数を全死亡とし、比例ハザードモデルを用いて解析した。有意な予後不良因子として、初診時の黄疸、経過中の持続性黄疸、胆管癌の合併があげられた。一方、結石再発は有意な予後良好因子であった。

表2. 全死亡例における予後規定因子

		有意確率	Relative Risk	95%信頼区間
初診時症状	疼 痛	0.127	0.565	0.271-1.175
	発 熱	0.615	0.842	0.431-1.645
	黄 疸	0.046	2.123	1.015-4.441
	肝機能障害	0.511	2.058	0.239-17.681
	無 症 状	0.163	0.371	0.092-1.493
結石種類	ビリルビン結石	0.855	0.921	0.381-2.226
	コレステロール結石	0.094	3.166	0.822-12.204
結石存在部位	肝内のみ	0.620	1.793	0.178-18.017
	肝内と肝外	0.325	3.256	0.312-33.808
結石存在葉	右葉のみ	0.869	1.140	0.241-5.407
	左葉のみ	0.764	0.805	0.195-3.322
	複 数 葉	0.361	1.932	0.470-7.942
既往胆道手術の有無		0.248	0.630	0.289-1.378
初回治療内容	肝切除術	0.345	1.479	0.656-3.330
	胆嚢摘出術	0.618	0.731	0.212-2.511
	胆管切開截石術	0.516	1.285	0.603-2.736
	P T C S L	0.187	0.553	0.229-1.334
退院時問題点	遺 残 結 石	0.744	1.129	0.544-2.346
	胆 道 狭 窄	0.236	0.494	0.154-1.585
	胆 道 拡 張	0.077	3.614	0.872-14.983
経過中問題点	胆 管 炎	0.698	0.837	0.341-2.054
	一 過 性 黄 疸	0.975	—	—
	持 続 性 黄 疸	0.004	5.001	1.667-15.004
	敗 血 症	0.062	3.663	0.936-14.331
UDCA内服の有無		0.251	0.584	0.233-1.463
胆管癌合併の有無		<0.001	17.161	7.263-40.545
結石再発の有無		0.003	0.264	0.111-0.628

続いて、肝胆膵疾患関連死亡の予後規定因子について、同様な手法で解析した（表3）。有意な予後不良因子として抽出されたのは持続性黄疸と胆管癌

合併であった。一方、PTCSL、結石再発例は予後良好因子であった。

表3. 肝胆膵疾患関連死亡例における予後規定因子

		有意確率	Rerative Risk	95%信頼区間
初診時症状	疼痛	0.825	1.135	0.369-3.490
	発熱	0.157	0.521	0.211-1.286
	黄疸	0.085	2.600	0.877-7.703
	肝機能障害	0.615	1.896	0.157-22.864
	無症状	0.726	—	—
結石種類	ビリルビン結石	0.626	1.419	0.348-5.794
	コレステロール結石	0.096	6.157	0.724-52.336
結石存在部位	肝内のみ	0.746	—	—
	肝内と肝外	0.720	—	—
結石存在葉	右葉のみ	0.387	2.858	0.265-30.800
	左葉のみ	0.426	2.457	0.269-22.450
	複数葉	0.254	3.515	0.406-30.458
既往胆道手術の有無		0.712	1.255	0.377-4.184
初回治療内容	肝切除術	0.850	1.116	0.377-4.186
	胆嚢摘出術	0.291	0.404	0.075-2.174
	胆管切開截石術	0.610	0.755	0.257-2.220
	P T C S L	0.012	0.202	0.058-0.708
退院時問題点	遺残結石	0.626	1.257	0.502-3.151
	胆道狭窄	0.213	0.402	0.096-1.686
	胆道拡張	0.149	3.494	0.639-19.120
経過中問題点	胆管炎	0.288	1.794	0.611-5.267
	一過性黄疸	0.899	—	—
	持続性黄疸	<0.001	17.047	3.983-72.961
	敗血症	0.658	1.449	0.280-0.495
UDCA内服の有無		0.866	1.112	0.324-3.813
胆管癌合併の有無		<0.001	83.733	23.383-299.840
結石再発の有無		0.006	0.219	0.074-0.645

2. 胆管癌合併の危険因子

胆管癌合併の危険因子を検討した。年齢、性別を共変量、目的変数を全死亡とし、比例ハザードモデルを用いて解析した（表4）。解析では胆管癌合併の有意な危険因子は認めなかった。また、UDCA内服は胆管癌の発生を有意に減していた。

ルを用いて解析した（表4）。解析では胆管癌合併の有意な危険因子は認めなかった。また、UDCA内服は胆管癌の発生を有意に減していた。

表4. 胆管癌合併の危険因子

		有意確率	Relative Risk	95%信頼区間
初診時症状	疼痛	0.882	1.104	0.300-4.060
	発熱	0.649	1.338	0.381-4.695
	黄疸	0.256	0.399	0.082-1.946
	肝機能障害	0.181	5.192	0.464-58.061
	無症状	0.431	0.001	0.000-
結石種類	ビリルビン結石	0.342	2.157	0.441-10.542
	コレステロール結石	0.628	1.795	0.169-19.102
結石存在部位	肝内のみ	0.612	—	—
	肝内と肝外	0.597	—	—
結石存在葉	右葉のみ	0.004	0.034	0.004-0.335
	左葉のみ	0.009	0.058	0.007-0.498
	複数葉	0.021	0.084	0.010-0.069
既往胆道手術の有無		0.179	0.387	0.097-1.544
初回治療内容	肝切除術	0.686	0.769	0.215-2.750
	胆嚢摘出術	0.132	4.011	0.657-24.486
	胆管切開截石術	0.142	2.649	0.722-9.721
	P T C S L	0.171	2.944	0.628-13.791
退院時問題点	遺残結石	0.382	1.814	0.477-6.906
	胆道狭窄	0.232	3.010	0.493-18.374
	胆道拡張	0.259	0.250	0.023-2.769
経過中問題点	胆管炎	0.217	0.332	0.057-1.912
	一過性黄疸	0.805	—	—
	持続性黄疸	0.688	—	—
	敗血症	0.812	—	—
UDCA内服の有無		0.031	0.066	0.005-0.782
結石再発の有無		0.269	2.053	-574-7.348

3. 結石再発の危険因子

結石再発の危険因子を検討した。年齢、性別を共変量、目的変数を全死亡とし、比例ハザードモデル

を用いて解析した（表5）。結石再発の有意な危険因子として、経過中の胆管炎が抽出された。また、無症状例は結石再発が少なかった。

表5. 結石再発の危険因子

		有意確率	Rerative Risk	95%信頼区間
初診時症状	疼痛	0.345	0.753	0.418-1.356
	発熱	0.737	1.107	0.612-2.001
	黄疸	0.597	1.186	0.630-2.234
	肝機能障害	0.271	3.363	0.388-29.153
	無症状	0.019	0.205	0.054-0.774
結石種類	ビリルビン結石	0.572	1.205	0.631-2.300
	コレステロール結石	0.091	2.867	0.846-9.710
結石存在部位	肝内のみ	0.495	2.125	0.244-18.544
	肝内と肝外	0.276	3.334	0.382-29.068
結石存在葉	右葉のみ	0.445	1.726	0.425-7.008
	左葉のみ	0.959	0.964	0.243-3.824
	複数葉	0.745	1.244	0.334-4.626
既往胆道手術の有無		0.730	0.903	0.508-1.607
初回治療内容	肝切除術	0.953	1.020	0.533-1.952
	胆嚢摘出術	0.239	0.288	0.036-2.293
	胆管切開截石術	0.268	0.686	0.352-1.337
	P T C S L	0.634	1.185	0.590-2.379
退院時問題点	遺残結石	0.191	0.662	0.357-1.228
	胆道狭窄	0.909	1.047	0.475-2.311
	胆道拡張	0.657	0.805	0.308-2.100
経過中問題点	胆管炎	<0.001	5.281	2.999-9.301
	一過性黄疸	0.191	2.195	0.676-7.128
	持続性黄疸	0.274	1.643	0.675-3.995
	敗血症	0.473	0.648	0.198-2.119
UDCA内服の有無		0.581	0.847	0.470-1.536
胆管癌合併の有無		0.485	1.394	0.548-3.547

D. 考察

この研究は、第5回（1998年）の全国調査における症例473例を対象に、診断後10年の長期予後調査をコホート調査にて解析しようとするものである。死亡例は61例認め、癌死は33例認めた。33例の癌死のうち消化器癌が29例（87.9%）、肝胆膵癌が27例（81.8%）と高率であった。このように、肝内結石症は悪性腫瘍の合併を効率に認め、部位別にみると、肝胆膵癌を中心とした消化器癌が多いことがわかった。肝内結石の経過観察や術後フォローアップに関しては、局所のみではなく定期的な全身検索が必要

と思われた。

肝内結石の予後規定因子を解析すると、全死亡に関しては、初診時の黄疸、経過中の持続性黄疸、胆管癌の合併が予後不良因子としてあげられた。また、肝胆膵疾患関連死亡に関しては、持続性黄疸と胆管癌合併が有意な予後不良因子として抽出された。これらより、胆管癌の合併は肝内結石症の重要な予後決定因子であることがわかった。一方、全死亡における結石再発例と肝胆膵疾患関連死亡においてはPTCSL、結石再発例は予後良好因子であった。結石再発が予後良好となる逆説的な結果は今後のさらなる検討を要すると思われる。また、治療内容でみ

ると、いずれの治療においても予後を規定する因子にはなり得なかった。

そこで、胆管癌合併の危険因子について検討すると、解析では胆管癌合併の有意な危険因子は認めなかった。しかし、UDCA内服は胆管癌の発生を有意に低くするという結果となった。一方、結石存在葉との関連については、さらなる検討を要する。

結石再発の危険因子では、経過中の胆管炎が有意な危険因子として抽出された。胆汁うっ帯の原因となり、結石再発のリスクとなりうる、胆道狭窄や胆道拡張は危険因子とならなかった。また、無症状例は結石再発のリスクを低下させる結果となった。

E. 結 論

今回の検討によって、肝内結石症の長期成績が明

らかになった。経過中の持続する黄疸や胆管癌の合併は重要な予後不良因子であった。胆管癌合併の有意な危険因子は認めなかったが、UDCA内服は胆管癌発生を低減させることがわかった。しかしながら、結石再発が予後良好因子であったり、すべての結石存在葉が胆管癌合併のリスクを軽減させるなど、逆説的な結果はさら検討を要する。

F. 健康危険情報

な し

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

な し

肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008

画像診断・病型分類ワーキンググループ

柳野正人、佐田尚宏、税所宏光、千々岩一男、田妻 進、跡見 裕

研究要旨

2005年以降、厚生労働省難治性疾患克服研究事業肝内結石症に関する調査研究班（以下肝内結石症班会議）において、新たな肝内結石症の病型分類・画像診断指針を作成することを目的に、画像診断・病型分類WGが組織された。2007年度、WG内の議論および全体会議で議論を行い、肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008を作成した。

A. 研究目的

近年の急速に発展している画像診断技術の肝内結石症に対する適応を検討すること。その結果を踏まえ1996年に作成された肝内結石症診断基準（谷村班）を改訂し、肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008を作成すること。

B. 研究方法

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。

肝内結石症の病型分類に関しては、従来明らかでなかった「胆管狭窄、胆管拡張」に関して、MRCを用いた正常胆管径の検討結果を加え、2002年以降本班会議での議論を踏まえ、改訂を行った。

画像診断指針に関しては、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、その他のモダリティ（腹部CT検査、腹部超音波検査）についても、現状に即した検討を加え、撮影機器、

撮像方法に関しても詳細に定義を行った。

（倫理面への配慮）

本研究においては、特に個人情報を取り扱うことはないが、個人情報保護・倫理面への配慮は十分に行った。

C. 研究結果

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（資料1）。

D. 考 察

1990年代から臨床応用されたMRI・MRCP、1998年より臨床の場に登場した多検出器CT（MD-CT）など、近年の画像診断の進歩はめざましい。1996年に作成された肝内結石症診断基準（谷村班）では、MRI・MRCPの記載がなく、その他の診断モダリティに関しても、その撮影機器・撮像法については言及されていない。肝内結石症の複雑な病態を術前診断するためには、検査法だけではなく、その具体的な方法に関しても言及する必要があると考えられる。今回提示した、肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008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た。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。これらの点で、本指針は実臨床に即した使用しやすい診断指針であると考えられ、今後臨床の場に定着するような広報活動を行いたい。

E. 結 論

肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008を作成した。今後新たな知見を加えるべく、定期的な改訂が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし。

(資料1) 肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008

1. 肝内結石症の定義

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。

2. 肝内結石症の病型分類

2-1 用語の定義

- a. 肝内胆管：肝内に存在する胆管をいう。ただし、本規約では左右肝管は肝内胆管に含める。
- b. 胆管狭窄：正常胆管径より細い胆管。
- c. 胆管拡張：正常胆管径より太い胆管（注1）。
- d. 胆管系の区分と名称：胆管系を肝内亜区域胆管の区分を用い記載する。
- e. 合流部：胆管の合流部をさす。左右肝管合流部とは総肝管と左右肝管の合流部をさす。

（注1）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）

2-2 病型分類基準

- a. 結石の存在部位による分類
 - (1) 結石の存在する肝内胆管・肝外胆管による分類
 - (a) 肝内型：肝内胆管のみに結石が存在しているもの（I）
 - (b) 肝内外型：肝内および肝外胆管に結石が存在しているもの（IE）
 - ① 肝内肝外型：肝内胆管により多く存在する（IE）
 - ② 肝外肝内型：肝外胆管により多く存在する（IE）
 - (2) 結石の存在する肝葉・区域による分類
 - (a) 左型：左肝内胆管系のみに結石があるもの（L）
 - (b) 右型：右肝内胆管系のみに結石があるもの（R）
 - (c) 両葉型：左・右肝内胆管系に結石があるもの（LR）
 - (d) 尾状葉型：尾状葉胆管系のみに結石があるもの（C）
 - (e) 区域による結石存在部位の記載：肝内亜区域の区分に従って結石存在部位を記載。
 - (3) 胆嚢結石についての付記
 - (a) 胆嚢結石有り Gc, Gb, Go, G(x)
 - (b) 胆摘後 GB(-) 既往手術時の胆嚢結石: Gc, Gb, Go, G(x) 記載例 GB(-)Gc
- b. 胆管狭窄の有無とその部位によるもの：肝内亜区域胆管の区分に従って狭窄存在部位を記載。
- c. 胆管拡張の有無とその部位によるもの：肝内亜区域胆管の区分に従って拡張存在部位を記載。
- d. 肝萎縮の有無による分類：臨床上明らかに肝萎縮を認める区域を記載。

2-3 結石種類について

コレステロール結石 Gc

ビリルビン結石 Gb

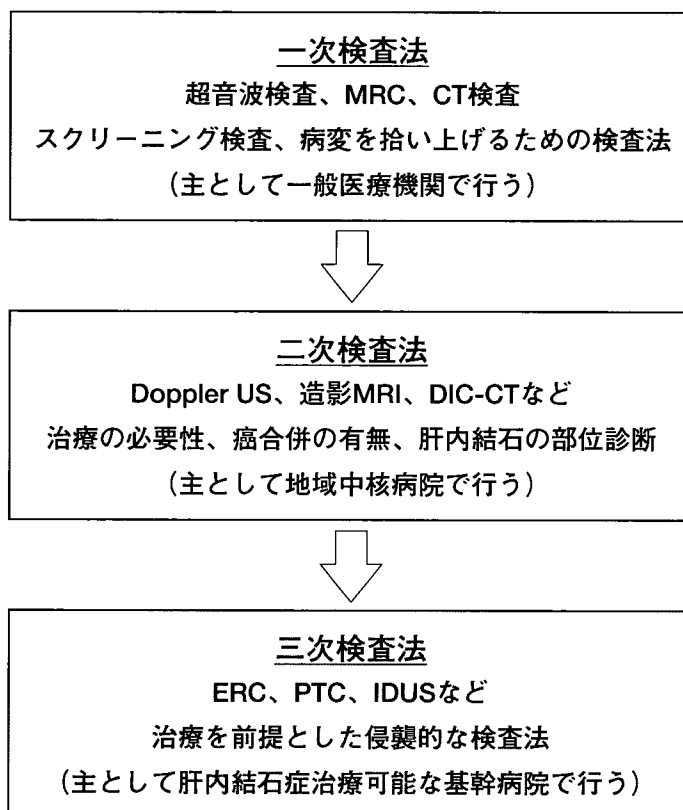
その他の結石 Go：結石の種類を記載。

不明な結石 G(x)：ただし画像から推定できる場合は不明とせず種類を記載し（画像所見）と記載。

3. 画像診断の進め方

肝内結石症の画像診断は、肝内胆管に結石が確実に存在するという存在診断と、肝内胆管全枝における結石の有無を見極める部位診断から成る。両者の診断は一般に並行して行われる。

肝内結石症の画像診断法として、一次検査（スクリーニング検査、病変を拾い上げるための検査法）、二次検査（治療の必要性、癌合併の有無、肝内結石の部位診断）、三次検査（治療を前提とした検査、詳細な区域診断）をそれぞれ定義する。一次検査法はUS、MRCP、CTなど非侵襲的で一般に普及している検査モダリティを用いる。二次検査法には、DIC-CT、造影MRI、Doppler USなど非侵襲的であるが、肝内結石症診断のための特殊な撮像法を使用する。三次検査法はERC、PTC、IDUSなど、治療を前提とした侵襲的な検査法とする。



それぞれの検査法における確診所見、疑診所見を参考にして診断を進める。複雑な肝内結石症の解剖と病態に配慮し、必要十分な検査法と撮像法を用いるべきである。ただし、被曝や経済効率に配慮し、十分な存在診断と部位診断がつけば不要な画像検査は避けることが望ましい。

4. 肝内結石症診断のための撮像法

3-1 超音波検査

(a) 撮影装置

機種は血流表示、特にカラードプラ表示の空間分解能の優れたものが望ましい。

(b) 撮像法

一般撮像法：体位変換を行いつつ、肝臓全体を区域ごとに観察する。

特殊撮像法：

カラードプラ法で門脈および併走する動脈を流速情報から同定し、門脈血流の減少している部位

(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、榑野正人、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

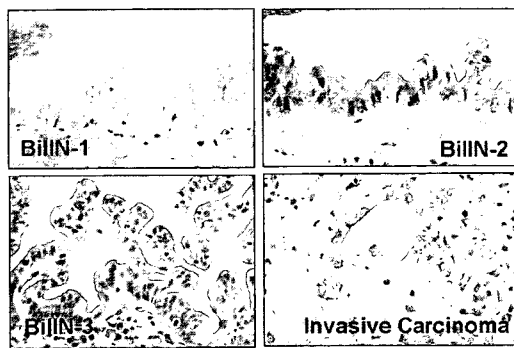


図1. 代表的なBilIN-1, BilIN-2, BilIN-3と浸潤性胆管癌

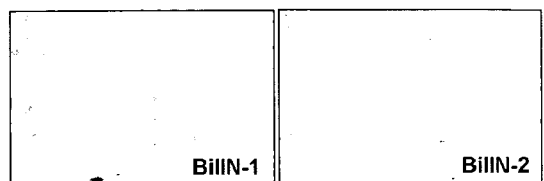


図2. BilIN-1とBilIN-2でのP16の発現

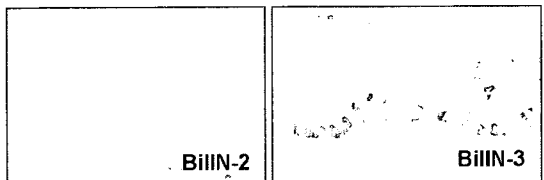


図3. BilIN-2とBilIN-3でのEZH2の発現

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. 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