

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、佐々木陸男、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痛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)

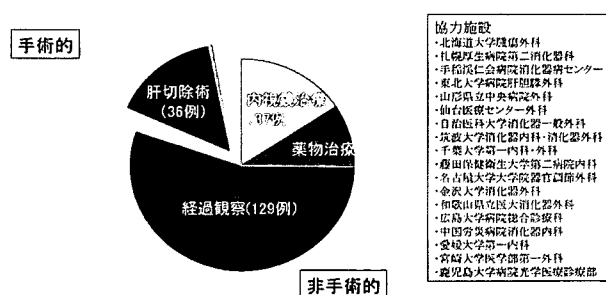
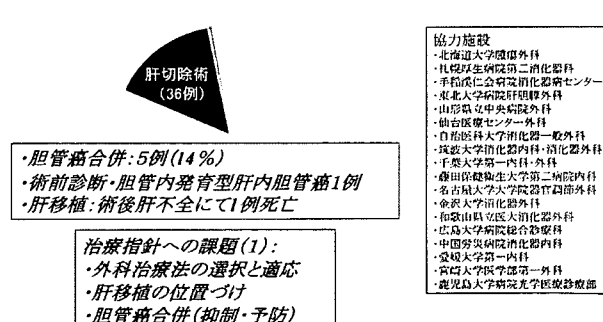


図2. 外科治療について (2005.1-2006.9)(n=43/235)

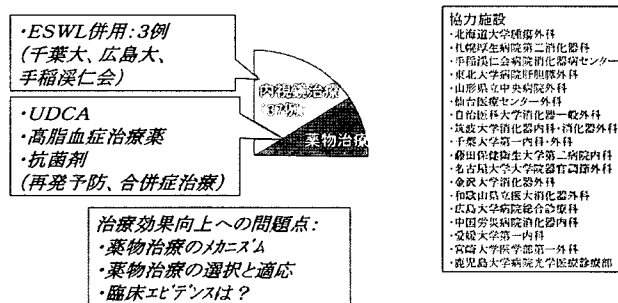


C. 研究結果

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

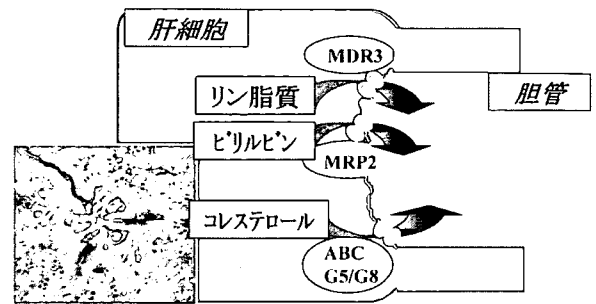
肝内結石の特徴は、脂質含有度が高いビリルビン石である。そこで、脂質代謝改善ならびにビリルビン代謝改善による積極的治療および形成抑制が可能と考えられる。そこで、肝臓からの胆汁排泄機構を踏まえた薬物治療を検証した結果、幾つかの候補が浮上した。

(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/G8）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)

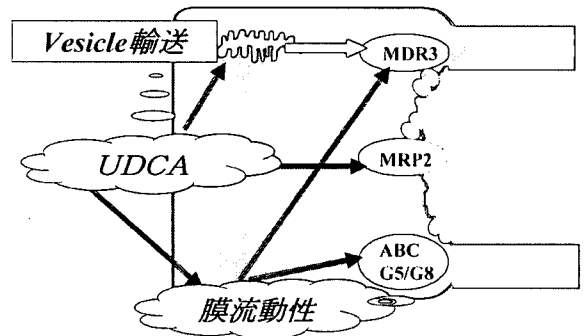
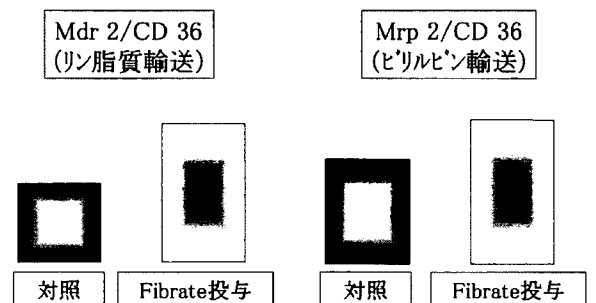


図6. 胆汁排泄機構とPPARαリガンド



(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. 知的財産権の出願・登録状況

な し

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌：

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻	頁	年
森俊幸、阿部展次、杉山政則、跡見裕	A胆道系 - 病態生理3.左右肝管の合流は肝内か肝外か	胆と膵	25	764-765	2004
杉山政則、阿部展次、柳田修、正木忠彦、森俊幸、跡見裕	機能的疾患がみえてくる 乳頭括約筋機能障害	消化器内視鏡	17(7)	1091-1096	2005
杉山政則、阿部展次、森俊幸、跡見裕	肝切除術のコツを知る 出血を少なくするためにArantius管牽引法による左肝静脈の肝外処理	臨床外科	60(8)	987-991	2005
阿部展次、杉山政則、下位洋史、松岡弘芳、柳田修、正木忠彦、森俊幸、跡見裕	超音波内視鏡による胆嚢癌の診断	消化器外科	28(10)	1469-1477	2005
森俊幸、杉山政則、跡見裕	ここまできた悪性腫瘍にたいする内視鏡下手術治療成績からみたOpen Surgeryとの比較	外科治療	92(1)	2121-30	2005
森俊幸、下位洋史、杉山政則、跡見裕	胆嚢摘出術	侵襲と免疫	13(4)	18-23	2005
森俊幸、阿部展次、正木忠彦、杉山政則、跡見裕	肝胆膵のClinical question腹腔鏡胆嚢摘術より開腹手術を勧める胆嚢疾患は？	胆と膵	26(3)	315-320	2005
杉山政則、阿部展次、森俊幸、跡見裕	腹部救急疾患 診断と治療の流れⅢ肝胆膵門脈 3.急性胆嚢炎、急性胆管炎	外科	67(9)	1051-1055	2005
阿部展次、杉山政則、柳田修、正木忠彦、森俊幸、跡見裕	急性胆管炎に対する緊急手術	手術	59(11)	1677-1682	2005
森俊幸、佐々木秀雄、杉山政則、跡見裕	肝内結石症における手術適応と予後	肝胆膵	52(5)	783-790	2006
阿部展次、鈴木裕、竹内弘久、松岡弘芳、柳田修、正木忠彦、森俊幸、杉山政則、跡見裕	消化器外科における非観血的ドレナージ内視鏡的ドレナージ-適応と方法、手技の実際.肝胆膵手術の周術期における胆管膵管ドレナージを中心に-	臨床外科	61(7)	893-900	2006
阿部展次、杉山政則、柳田修、正木忠彦、森俊幸、跡見裕	肝門部胆管癌に挑む 肝門部胆管癌の基本的治療戦略	消化器内視鏡	18(1)	34-39	2006
杉山政則、鈴木裕、松本伸明、阿部展次、森俊幸、跡見裕	急性胆道炎	救急医学	30(11)	1517-1521	2006
森俊幸、鈴木裕、杉山政則、跡見裕	急性胆管炎を合併した肝内結石症に対する処置と待機的手術	手術	60(12)	1841-1848	2006
Toshiyuki Mori, Masanori Sugiyama, Yutaka Atomi	Management of intrahepatic stones	Best Practice and Research Clinical Gastroenterology	20(6)	1117-1137	2006
森俊幸、鈴木裕、杉山政則、跡見裕	肝内結石症の歴史 時代的変遷と現状	外科治療	97(6)	559-567	2007

森俊幸、鈴木裕、阿部展次、杉山政則、跡見裕	【肝内結石症 最近の知見】わが国における肝内結石症の変遷	胆と膵	28(7)	479-482	2007
Kojima Y, Honda K, Kotegawa H, Kushihata F, Kobayashi N, Liu B, Yokoyama KK.	Adenovirus-mediated p53 gene transfer to the bile duct by direct administration into the bile in a rat cholangitis model.	J Surg Res.	128(1)	126-31	2005
Shoda, J., Tanaka, N., Osuga, T	Epidemiology and molecular pathogenesis of primary hepato-lithiasis. In: The Proceedings of Falk Symposium 139 Gallstones: Pathogenesis and Treatment, 冨 Paumgartner G, Keppler D, Le-uschner U, Stiehl A, eds	Kluwer Academic Publishers Dordrecht/Boston/London,		69-83	2005
Chiba, T., Tokuyue, K., Matsuzaki, Y., Sugahara, S., Chuganji, Y., Kagei, K., Shoda, J., Hata, M., Abei, M., Igaki, H., Tanaka, N., Akine Y	Proton beam therapy for hepato-cellular carcinoma: A retrospective review of 162 patients	Clin Cancer Res	11	3799-3805	2005
Yamada, T., Arai, T., Iwahashi, N., Kamiya, J., Nagino, M., Oda, K., Shoda, J., Suzuki, H., Sugiyama, Y., Nimura, Y.,	Impaired expression of hepatic multidrug resistance protein 2 is associated with posthepatectomy liver failure in patients with bili-ary tract carcinoma	Langenbeck Archives of Surgery	390	421-429	2005
Ikegami, T., Matsuzaki, Y., Fukushima, K., Shoda, J., Olivier, L.J., Bouscarel, B., Tanaka, N	Suppressive effect of ursodeoxy-cholic acid on Type II A phospholipase A2 expression in HepG2 cells.	Hepatology	41	896-905	2005
Nabetani, T., Tabuse, Y., Tsugita, A., Shoda, J	Proteomic analysis of livers of patients with primary hepatolithiasis.	Proteomics	5	1043-1061	2005
Ishida, H., Togayachi, A., Sakai, T., Iwai, T., Hiruma, T., Sato, T., Okubo, R., Kudo, T., Gotoh, M., Shoda, J., Tanaka, N., Narimatsu, H	A novel b1,3-N-acetylglucosaminyltransferase (b3 Gn-T8), which synthesizes poly-N-acetyllactosamine, is dramatically upregulated in colon cancer.	FEBS Lett	579	71-78	2005
正田純一、稲田洋一	肝内結石症と胆汁中リン脂質異常	肝胆膵	51	607-616	2005
正田純一、稲田洋一	フィブラーの肝臓における作用を探る。動脈硬化性疾患治療の新たなストラテジー	先端医学社		160-169	2005
正田純一、稲田洋一、辻 厚年、草間 寛、鈴木洋史、杉山雄一、田中直見	ベザフィブラーはABCB4の毛細胆管膜への再配分を促進し、フォスファチジルコリンの胆汁中への分泌を促進する。	薬理と治療	33	313-327	2005
Yamamoto, M., Shoda, J	Inchin-ko-to and its ingredients as a potential therapeutic approach for the treatment of cholestatic liver diseases.	Drugs of the future	30	1092-1101	2006
Shoda, J., Osuga, T	Molecular pathogenesis of hepatolithiasis - A type of low phospholipid-associated cholelithiasis.	Frontiers in Bioscience	11	669-675	2006

正田純一	コランギオサイトの細胞生物学 コランギオサイトの粘液、糖鎖プロフィール	肝胆膵	53	1073-1083	2006
正田純一、田中直見、 跡見 裕	肝内結石症の変遷ならびに内科的処置異常	肝胆膵	52	773-782	2006
Hata M, Tokuyue K, Sugawara S, Tohno E, Nakayama H, Fikumitsu N, Abei M, Shoda J Minami M, Akine Y.	Proton beam therapy for patients of Advanced Ages (>80 yrs) with hepatocellular carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	69	805-812	2007
Shoda J, Okada J, Inada Y, Kusama H, Utsunomiya H, Oda K, Yokoi T, Yoshizato K, Suzuki H,	Bezafibrate induces multidrug-resistance P-glycoprotein3 expression in cultured human hepatocytes and humanized livers of chimeric mice.	Hepatology Res	37	548-556	2007
Okada K, Shoda J, Kano M, Suzuki S, Ohtake N, Yamamoto M, Takahashi H, Utsunomiya H, Oda K,	Inchinkoto, an herbal medicine, and its ingredients dually exerts Mrp2/MRP2- mediated choleresis and Nrf2-mediated	Am J Physiol	292	G1450- 1463	2007
正田純一	肝内結石症—最近の知見 遺残・再発肝内結石の治療をどうするか	胆と膵	28	517-521	2007
正田純一	コランギオサイトの細胞生物学 コランギオサイトの粘液、糖鎖プロフィール	肝胆膵	53	1073-1083	2007
Sato K, Watanabe A, Ishii T, Itoh K, Yamamoto M, Yokoi T, Yoshizato K, Sugiyama Y, Suzuki H,	antioxasative action in rat livers.				
Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, Abei M, Shoda J, Tohno E, Minami M,	Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis.	Int J Radiat Oncol Biol Phys		In press	2008
Matsuda A, Kuno A, Ishida H, Kawamoto T, Shoda J, Hirabayashi J,	Development of an all-in-one technology for glycan profiling targeting formalin-embedded tissue sections.	Biochem Biophys Res Commun		In press	2008
Miyahara N, Shoda J, Ishige K, Kawamoto T, Ueda T, Hyodo I, Ohkochi N, Yamamoto T, Thomas M B, Krishnamurthy S, Carroway K L, Irimura T,	MUC4 Interacts with ErbB2 in Human Gallbladder Carcinoma: Potential Pathobiological Implications.	Eur J Cancer		In press	2008
Nakanuma Y	Expression profiles of MUC mucin core protein in the intrahepatic biliary system: Physiological distribution and pathological significance	Acta Histo-chem Cyto-chem	38(5)	295-30	2005
Sato Y, Harada K, Kizawa K, Sanzen T, Furubo S, Yasoshima M, Ozaki S, Ishibashi M, Nakanuma Y	Activation of the MEK5/ERK5 Cascade is Responsible for Biliary Dysgenesis in a Rat Model of Caroli's Disease	Am. J. Pathology	166(1)	49-60	2005
Kobayashi T, Harada K, Miwa K, Nakanuma Y	Helicobacter Genus DNA Fragments Are Commonly Detectable in Bile from Patients with Extrahepatic Biliary Diseases and Associated with Their Pathogenesis	Digestive Diseases and Sciences	50(5)	862-867	2005

Isse K, Harada K, Sato Y, Nakanuma Y.	Characterization of biliary intra-epithelial lymphocytes at different anatomical levels of intrahepatic bile ducts under normal and pathological conditions: Numbers of CD4CD28 intra-epithelial lymphocytes are increased in primary biliary chrrhosis	Pathol int.	56	17-24	2006
Zen Y, Sasaki M, Fujii T, Chen TC, Chen MF, Yeh TS, Jan YY, Huang SF, Nimura Y, Nakanuma Y.	Different expression pattens of mucincore proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from billiary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct-an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis	J Hepatol	44	350-358	2006
Ohira S, Itatsu K, Sasaki M, Harada K, Sato Y, Zen Y, Ishikawa A, Oda K, Nagasaka T, Nimura Y, Nakanuma Y.	Possible regulation of migration of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by interaction of CXCR4 expressed in carcinoma cells with tumor necrosis factor-and stromal-derived factor-1 released in stroma	Am J Pathol	168	1155-68	2006
Ohira S, Itatsu K, Sasaki M, Harade K, Sato Y, Zen Y, Ishikawa A, Oda K, Nagasaka T, Nimura Y, Nakanuma Y.	Local balance of transforming growth factor-beta1 secreted from cholangiocarcinoma cells and stromal-derived factor-1 secreted from stromal fibroblasts is a factor involved in invasion of cholangiocarcinoma.	Pathol Int.	56	381-9	2006
Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Konishi F, Masuda S, Mitsui T, Asada Y, Miura S, Miyayama S, Uehara T, Katsuyama T, Ohta T, Minato H, Nakanuma Y.	Biliary cystic tumors with bile duct communication : a cystic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct	Mod Pathol	19	1234-54	2006
Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H, Kasashima S, Kurumaya H, Katayanagi H, Kawashima A, Masuda S, Niwa H, Mitsui T, Asada Y, Miura S, Ohta T, Nakanuma Y.	Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas	Hepatology	44	1333-43	2006
全 陽、板津慶太、中沼安二	管内発育型胆管癌、胆管乳頭腫、胆管乳頭腫症は膵IPMNのcounterpartか？	肝胆膵	52	219-226	2006
全 陽、板津慶太、中西喜嗣、中沼安二	胆管内乳頭状腫瘍の病理学的特徴と胆道系腫瘍における位置づけ	胆と膵	27	443-449	2006
中沼安二、北川諭、全 陽	胆管内乳頭状(粘液性)腫瘍-胆管乳頭腫(症)、胆管内発育型の肝内胆管癌、乳頭型の肝外胆管癌、粘液産生胆管腫瘍およびその関連病変を含む疾患名称となり得るか-	胆と膵	27	73-79	2006
Ikeda H, Sasaki M, Ishikawa A, Sato Y, Harada K, Zen Y, Kazumori H, Nakanuma Y.	Interaction of Toll-like receptors with bacterial components induces expression of CDX2 and MUC2 in rat biliary epithelium in vivo and in culture.	Lab Invest	87	559-71	2007

Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H, Hong SM, Hytiroglou P, Kloppel G, Lauwers GY, Van Leeuwen DJ, Notohara K, Oshima K, Quaglia A, Sasaki M, Sessa F, Suriawinata A, Tsui W, Atomi Y, Nakanuma Y.	Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria.	Mod Pathol	20	701-9	2007
Sasaki M, Ikeda H, Nakanuma Y.	Expression profiles of MUC mucins and trefoil factor family (TFF) peptides in the intrahepatic biliary system: physiological distribution and pathological significance.	Prog Histochem Cytochem	42	61-110	2007
Itatsu K, Zen Y, Ohira S, Ishikawa A, Sato Y, Harada K, Ikeda H, Sasaki M, Nimura Y, Nakanuma Y.	Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis.	Liver Int	27	1174-84	2007
全陽、板津慶太、中西喜嗣、中沼安二	粘液産生胆管腫瘍の病理－胆管のIPMNと言えるか	消化器画像	9(3)	221-8	2007
中沼安二、全陽、板津慶太	胆管内乳頭状腫瘍intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)－新しい疾患概念の提唱とその病理学的スペクトラム－	胆道	21(1)	45-54	2007
中沼安二、全陽、板津慶太	肝内結石症における肝内胆管癌発生のプロセス－胆管上皮層内腫瘍性病変BillIN分類の提案－	胆と膵	28(7)	527-32	2007
中沼安二、全陽、原田憲一、池田博子、佐藤保則	肝内結石症の病理－胆道系腫瘍との関連について－	外科治療	97(6)	568-75	2007
甲斐真弘、千々岩一男	特集肝内結石症の成因をめぐって：胆道再建術後の肝内結石症	胆と膵	24	763-768	2003
甲斐真弘、千々岩一男、土屋和代、大内田次郎、江藤忠明、牧野一郎、近藤千博、内山周一郎、片岡寛章	腔内超音波検査 (IDUS) が肝門部胆管癌の skip lesion 診断に有用であった1例	胆道	18(4)	531-539	2004
甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、近藤千博、牧野一郎、旭吉雅秀、永野元章	特集胆道疾患診療の新しい展開.新しい治療の展開胆道癌：胆嚢癌	肝胆膵	49(3)	369-374	2004
Tanaka, S.-I., Kinowaki, M., Maeda, Y., Nagatomo, J., Kai, M.-H., Kondo, K.-H., Chijiwa, K	Species difference in cholesterol 7 α -hydroxylase expression of rabbit and rat liver microsomes after bile duct ligation.	Journal of Surgical Research	119	36-40	2004
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
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
甲斐真弘、千々岩一男	特集術式が違くとケアが変わる！術式別ケアの押さえどころ6：胆道手術の術式別ケアの押さえどころ	消化器外科 Nursing	10(7)	695-704	2005

Maeda, Y., Shinohara, A., Koshimoto, C. Chijiwa, K.	Species differences among various rodents in the conversion of 7 α -hydroxycholesterol in liver microsomes.	Steroids	71	329-333	2006
Tanaka, S. -I., Chijiwa, K., 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
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
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
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
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
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	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
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
Kondo, K., Chijiwa, K., Nagano, M., Hiyoshi, M., Kai, M., Maehara, N., Ohuchida, J., Nakao, H., Ohkawa, Y.	Comparison of Seven Prognostic Staging Systems in Patients Who Undergo Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma.	Hepato-Gastroenterology	54	1534-1538	2007
Ohuchida, J., Chijiwa, K., Ohtsuka, T., Konomi, H., Tanaka, M.	Pylorus-preserving Pancreatoduodenectomy: Preoperative Pancreatic Function and Outcome.	Hepato-Gastroenterology	54(75)	913-916	2007
Niina, I., Uchiumi, T., Izumi, H., Torigoe, T., Wakasugi, T., Igarashi, T., Miyamoto, N., Onitsuka, T., Shiota, M., Okayasu, R., Chijiwa, K., Kohno, K.	DNA Topoisomerase Inhibitor, Etoposide, Enhances GC-Box-Dependent Promoter Activity Via Sp1 Phosphorylation.	Cancer Science	98(6)	858-863	2007
Uchiyama, S., Itoh, H., Naganuma, S., Nagaike, K., Fukushima, T., Tanaka, H., Hamasuna, R., Chijiwa, K., Kataoka, H.	Enhanced Expression of Hepatocyte Growth Factor Activator Inhibitor Type 2-related Small Peptide at the Invasive Front of Colon Cancers.	Gut	56(2)	215-226	2007
Kai, M., Chijiwa, K., Ohuchida, J., Nagano, M., Hiyoshi, M., Kondo, K.	A Curative Resection Improve the Postoperative Surgical Rate Even in Patients with Advanced Gallbladder Carcinoma	Journal of Gastrointestinal Surgery	11(8)	1025-1032	2007

Chijiwa, K., Kai, M., Nagano, M., Hiyoshi, M., Ohuchida, J., Kondo, K.	Outcome of Radical Surgery for StageIV Gallbladder Carcinoma.	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	14(4)	345-350	2007
Chijiwa, K., Ohuchida, J., Hiyoshi, M., Nagano, M., Kai, M., Kondo, K.	VerticalRetrocolic Duodenojejunostomy Decreases Delayed Gastric Emptying after Pylorus Preserving Pancreatoduodenectomy.	Hepato-Gastroenterology	54(78)	1874-1877	2007
甲斐真弘、千々岩一男、長沼志興、近藤千博、大谷和広、大内田次郎、永野元章、旭吉雅秀	膵石症に対する体外衝撃波結石破砕療法(ESWL)	膵臓	22(6)	681-690	2007
Arima-Iwasa, S., Chijiwa, K., Makino, I., Tanabe, R., Ohuchida, J., Kondo, K.	A Case of Hepatic Angiosarcoma Surviving for more than 16 Months after Hepatic Resection.	Hepato-Gastroenterology	54(74)	533-535	2007
錦建宏、千々岩一男、松本耕太郎、内山周一郎、長池幸樹、近藤千博	肝細胞癌を合併したbudd-chiariの一例。	日本消化器外科学会雑誌	40(9)	1593-1598	2007
長沼志興、千々岩一男、近藤千博、大内田次郎、永野元章、長池幸樹	黄疸の消退と肝内胆管腫瘍栓を伴った末梢小型肝細胞癌の1切除例	臨床外科	62(12)	1615-1619	2007
Uchiyama, S., Chijiwa, K., Hiyoshi, M., Nagano, M., Ohuchida, J., Nagaike, K., Kai, M., Kondo, K	Mucin-producing Bile Duct Tumor of the Caudate Lobe Protruding into the Common Hepatic Duct.	Journal of Gastrointestinal Surgery	11(11)	1570-1572	2007
Nagaike, K., Chijiwa, K., Hiyoshi, M., Ohuchida, J., Kataoka, H.	Main-Duct Intraductal Papillary Mucinous Adenoma of the Pancreas with a Large Mural Nodule.	International Journal of Clinical Oncology	12(5)	388-391	2007
長池幸樹、千々岩一男、松本耕太郎、旭吉雅秀、永野元章、今村直哉、大内田次郎、片岡寛章	肉腫様変化を伴った下部胆管癌の1例。	日本消化器外科学会雑誌	40(11)	1805-1810	2007
旭吉雅秀、千々岩一男、大内田次郎、今村直哉、永野元章、内山周一郎、甲斐真弘、近藤千博	Solid variant typeの膵漿液性嚢胞腺腫の1切除例と本邦報告例13例の検討。	膵臓	22(5)	556-562	2007
國枝良行、千々岩一男、近藤千博、内山周一郎、甲斐真弘、大内田次郎、旭吉雅秀、永野元章、片岡寛章	肝内胆管の限局性拡張を契機に切除された微小肝内胆管癌の1例。	胆道	21(5)	652-658	2007
大内田次郎、千々岩一男、旭吉雅秀、今村直哉、永野元章、甲斐真弘、近藤千博	胆道癌取扱規約から見た十二指腸乳頭部腫瘍の扱い。	肝胆膵	54(6)	727-733	2007
甲斐真弘、千々岩一男	特集Ⅱ「胆道癌の早期診断と治療の選択」：4.進行胆嚢癌に対する外科的根治切除の有用性：進行胆嚢癌に対する外科的根治切除の有用性。	消化器科	45(3)	321-329	2007
甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、近藤千博	特集：肝内結石症－最近の知見－：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
大谷和広、千々岩一男	膵胆管合流異常における胆嚢粘膜上皮細胞のDNA酸化障害	胆と膵	28(12)	1029-1034	2007
大谷和広、千々岩一男、大内田次郎、永野元章、旭吉雅秀、今村直哉	総胆管結石症に対する開腹手術。	手術	61(6)	775-780	2007

甲斐真弘、千々岩一男	知っておくべき胆嚢癌の診療方針 Ⅲ.外科治療 4.胆嚢癌に対するS _{4a} +S ₅ 切除のエビデンス。	外科	69(11)	1282-1290	2007
吉原秀一、佐々木睦男	日常診療の指針 肝内結石症治療法の開発	外科治療	92(5)	1060-1	2005
Yoshihara S, Kon A, Kudo D, Nakazawa H, Kakizaki I, Sasaki M, Endo M, Takagaki K	A hyaluronan synthase suppressor,4-methylumbelliferone, inhibits liver metastasis of melanoma cells.	FEBS Lett	579(12)	2722-6	2005
山田恭吾、杉山譲、清野景好、小堀宏康、佐々木睦男	術前に胆嚢穿孔と診断し得た特発性胆嚢穿孔の1例。	胆と膵	26(5)	487-90	2005
諸橋一、豊木嘉一、袴田健一、鳴海俊治、佐藤利行、木村憲央、西村顕正、吉原秀一、佐々木睦男	胆嚢管原発の膵内分泌細胞癌の1例	胆道	19(4)	489-94	2005
Morohashi H, Kon A, Nakai M, Yamaguchi M, Kakizaki I, Yoshihara S, Sasaki M, Takagaki K.	Study of hyaluronan synthase inhibitor, 4-methylumbelliferone derivatives on human pancreatic cancer cell (KP1-NL)	Biochem Biophys Res Commun	345(4)	1454-9	2006
Nakazawa H, Yoshihara S, Kudo D, Morohashi H, Kakizaki I, Kon A, Takagaki K, Sasaki M.	4-methylumbelliferone, a hyaluronan synthase suppressor, enhances the anticancer activity of gemcitabine in human pancreatic cancer cells.	Cancer Chemother Pharmacol	57(2)	165-70	2006
袴田健一、石戸圭之輔、佐々木睦男	【肝細胞がん患者にどう対応するか】外科的治療の進め方 肝切除の術式をどう選び、どう行うか。	臨床腫瘍プラクティス	2(4)	358-61	2006
T. Nishioka, H. Hyogo, Y. Numata, A. Yamaguchi, T. Kobuke, D. Komichi, M. Nonaka, M. Inoue, Y. Nabeshima, M. Ogi, K. Iwamoto, T. Ishitobi, T. Ajima, K. Chayama, S. Tazuma	A Nuclear receptor-mediated choleric action of fibrates is associated with enhanced canalicular membrane fluidity and transporter activity mediating bile acid-independent bile secretion	J of Athero and Throm	12	211-217	2005
Y. Ueno, S. Tanaka, M. Sumii, S. Miyake, S. Tazuma, M. Taniguchi, T. Yamamura, K. Chayama	Single does of OCH improves mucosal T helper type 1/T helper type 2 cytokine balance and prevents experimental colitis in the presence of V α 14 natural killer T cells in mice	Inflamm Bowel Dis	11	35-41	2005
T. Shimatani, M. Inoue, T. Kuroiwa, J Xu, S.Tazuma, Y. Horikawa, M. Nakamura	Acid-suppressive efficacy of a reduced dosage of rabeprazole : Comparison of 10 mg twice daily rabeprazole with 20mg twice daily rabeprazole, 30mg twice daily lansoprazole, and 20mg twice daily omeprazole by 24-hr intragastric pH-metry	Dig Dis Sci	50	1202-1206	2005
D. Komichi, S. Tazuma, T. Nishioka, H. Hyogo, K. Chayama	Glycochenodeoxycholate plays a carcinogenic role in immortalized mouse cholangiocytes via oxidative DNA damage	Free radical biology & Medicine	39	1418-1427	2005
S. Tazuma,	Homocystein and gallstone disease : is hyperhomocysteinemia a prerequisite for or secondary to gallstone formation?	J of Gastroenterol	40	1085-1087	2005
S.Tazuma	Cyclosporin A and cholestasis : Its mechanism(s) and clinical relevancy	Hepatol Res	34	135-136	2006

Y. Nabeshima, S. Tazuma, K. Kanno, H. Hyogo, M. Iwai, M. Horiuchi, K. Chayama.	Anti-fibrogenic function of angiotensin II type 2 receptor in CC14-induced liver fibrosis.	Biochem Biophys Res Commun	346	658-664	2006
K. Arataki, H. Kumada, K. Toyota, W. Ohishi, S. Takahashi, S. Tazuma, K. Chayama	Evolution of Hepatitis C Virus Quasispecies during Ribavirin and Interferon-Alpha-2b Combination Therapy and Interferon-Alpha-2b Monotherapy.	Intervirology	49	352-361	2006
T. Shimatani, M. Moriwaki, J. Xu, S. Tazuma, M. Inoue	Acid-suppressive effects of rabeprazole : Comparing 10mg and 20 mg twice daily in Japanese Helicobacter pylori-negative and-positive CYP2C19 extensive metabolisers.	Dig Dis Liver Dis	38	802-808	2006
S. Tazuma	Is the genotyping of hepatitis B virus of clinical help in patient management?	Hepatol Res	36	153-155	2006
S. Tazuma	Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stone (common bile duct and intrahepatic)	Best practice & Research Clinical Gastroenterology	20	1075-1083	2006
T. Kobuke, S. Tazuma, H. Hyogo, K. Chayama	A Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits human cholangiocarcinoma cell growth : potential molecular targeting strategy for cholangioma	Digestive Disease and Science	51	1650-1657	2006
大屋敏秀、久賀祥男、村上英介、高亀亜希、今川宏樹、沼田義弘、田中友隆、岡信秀治、守屋尚、梶山悟朗、小出圭、田妻進	胆管結石の再発因子	胆と膵<特集>総胆管結石の再発を考える	28巻1号	11-14	2007
沼田義弘、田妻進、大屋敏秀、丸橋暉、井上基樹、兵庫秀幸、宇根一暢、鈴木高宏、生田卓也、菅野啓司、島谷智彦、横崎典哉、佐伯俊成	原発性硬化性胆管炎の診断基準	肝胆膵<特集>自己免疫性膵炎(AIP)の胆管病変と原発性硬化性胆管炎(PSC)	54巻2号	225-230	2007
田妻進	胆石生成の機序	日本胆道学会雑誌	21巻2号	153-160	2007
大屋敏秀、田妻進	肝内結石症に対する薬物療法の可能性は？	胆と膵<特集>肝内結石症-最近の知見-	28巻7号	523-526	2007
石飛朋和、沼田義弘、田妻進	硬化性胆管病変に対する免疫学的評価	特集Ⅱ 硬化性胆管病変の診断と問題点	44巻2号	228-234	2007
石飛朋和、沼田義弘、田妻進、茶山一彰	原発性硬化性胆管病変における免疫学的背景の検討とその臨床応用：末梢血CD4/CD8比を指標としたTh1/Th2バランスの有用性に関連して	Minophagen Medical Review	52巻2号	69-71	2007
Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, Sato T, Ochi H, Nonaka M, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Chayama K, Tazuma S	Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis.	J Gastroenterol Hepatol	22 (7)	1112-1119	2007
Nonaka M, Tazuma S, Hyogo H, Kanno K, Chayama K.	Cytoprotective effect of tauroursodeoxycholate on hepatocyte apoptosis induced by peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand	J Gastroenterol Hepatol	In Press	In Press	2007

Iwamoto K, Kanno K, Hyogo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Tazuma S, Chayama K	Advanced glycation end products enhance the proliferation and activation of hepatic stellate cells	Journal of Gastroenterology	In Press	In Press	2007
佐田尚宏、小泉大、塚原宗俊、吉澤浩次、栗原克巳、永井秀雄	Multi-detector row CT(MD-CT)による肝内結石症の術前診断.	胆道	18	513-519	2004
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(1)	19-26	2007
佐田尚宏、小泉大、安田是和、永井秀雄	肝内結石症と肝内胆管癌における慢性炎症の関与	臨床消化器内科	22	983-989	2007
佐田尚宏、小泉大、安田是和、永井秀雄	「肝内結石症-最近の知見」診断と治療5. 肝内結石症の新しい画像診断指針 (案)	胆と膵	28	501-504	2007
Tsuyuguchi T, Fukuda Y, Saisho H	Peroral cholangioscopy for the diagnosis and treatment of biliary diseases.	J Hepatobiliary Pancreat Surg	13(2)	94-99	2006
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、税所宏光 他	親子方式経口胆道鏡のコツ.	Gastroenterological Endoscopy	49	374-382	2007
露口利夫	内視鏡的胆道碎石術-適応と限界-	胆道	21(2)	161-169	2007
Uchiyama K, Tani M, Kawai M, Ueno M, Hama T, Yamaue H.	Preoperative evaluation of the extrahepatic bile duct structure for laparoscopic cholecystectomy.	Surg Endosc.	20(7):	1119-1123	2006
内山和久、山上裕機	胆道癌の予後因子予後からみた治療法の選択 Stage IV 肝門部胆管癌に対する広範囲肝切除vs スtent治療	日本臨床	64(1)	555-559	2006
Ozawa S, Uchiyama K, Nakamori M, Ueda K, Iwahashi M, Ueno H, Muragaki Y, Ooshima A, Yamaue H.	Combination gene therapy of HGF and truncated type II TGF-beta receptor for rat liver cirrhosis after partial hepatectomy.	Surgery	139(4):	563-573	2007
Uemura R, Uchiyama K, Ozawa S, Yamaue H.	Effect of normothermic perfusion using fructose-1, 6-bisphosphate for maintenance of liver function during in situ extended hepatectomy by the total hepatic vascular exclusion technique.	J Surg Res.	137(1):	89-95	2007
内山和久、山上裕機	総胆管結石症に対する治療法(EST).	日本医事新報	4318	88-89	2007
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
Uchiyama K, Kawai M, Tani M, Terasawa H, Tanimura H, Yamaue H.	Pathogenesis of hepatolithiasis based on the analysis of components of intrahepatic stones.	Hepatogastroenterology	54(78)	1798-1804	2007
Ueno M, Uchiyama K, Nakamori M, Ueda K, Iwahashi M, Ozawa S, Yamaue H	Adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor promotes liver regeneration by preoperative injection: the advantages of performing selective injection to the remnant lobe.	Surgery	141(4)	511-519	2007

内山和久、山上裕機、川井学	肝内結石症と胆汁感染	胆と膵	28(7)	491-495	2007
内山和久、山上裕機	肝内結石症における胆管上皮の異常	肝胆膵	55(3)	415-422	2007
Kawai T, Yokoyama Y, Nagino M, Kitagawa T, Nimura Y	Is there any effect of renal failure on the hepatic regeneration capacity following partial hepatectomy in rats?	Biochemical and Biophysical Research Communications	352	311-316	2006
Ko Kenji, Kamiya J, Nagino M, Nimura Y	A Study of the Subvesical Bile Duct (Duct of Luschka) in Resected Liver Specimens	World Journal of Surgery	30	1316-1320	2006
Komori K, Nagino M, Nimura Y	Hepatocyte morphology and kinetics after portal vein embolization	British Journal of Surgery	93	745-751	2006
Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y	"Anatomic" Right Hepatic Trisectionectomy (Extended Right Hepatectomy) With Caudate Lobectomy for Hilar Cholangiocarcinoma	Annals of Surgery	243(1)	28-32	2006
Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Nimura Y	Two Hundred Forty Consecutive Portal Vein Embolizations Before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer	Annals of Surgery	243(3)	364-372	2006
Sugawara G, Nagino M, Nishio H, Nimura Y	Perioperatives Synbiotic Treatment to Prevent Postoperative Infectious Complications in Biliary Cancer Surgery	Annals of Surgery	244(5)	706-714	2006
Yokoyama S, Yokoyama Y, Kawai T, Nimura Y	Biphasic activation of liver regeneration-associated signals in an early stage after portal vein branch ligation	Biochemical and Biophysical Research Communication	349	732-739	2006
伊神 剛、椰野正人、湯浅典博、二村雄次	胆管内乳頭粘液性腫瘍（粘液産生胆管腫瘍）	消化器内視鏡	18(1)	96-100	2006
伊神 剛、椰野正人、湯浅典博、二村雄次	肝内胆管・胆道の粘液産生腫瘍：膵での粘液産生腫瘍との比較を含めて	肝胆膵	52(2)	193-204	2006
江崎 稔、江畑智希、椰野正人、二村雄次	肝右葉切除	手術	60(6)	861-866	2006
江畑智希、椰野正人、湯浅典博、二村雄次	肝門部胆管癌に対する肝左葉切除、尾状葉切除、門脈・肝動脈切除再建	手術	60(4)	481-486	2006
川井 覚、椰野正人、江畑智希、二村雄次	胆管切除前後の胆管ドレナージ	胆と膵	26(12)	959-963	2006
柴原弘明、後藤正道、二村雄次、米澤 傑	粘液産生胆管腫瘍の病理－膵のIPMNとの対比を含めて－	画像診断	26(5)	595-602	2006
柴原弘明、米澤 傑、二村雄次	ムチン蛋白発現からみた粘液産生胆管腫瘍の膵IPMNとの対比	胆と膵	27(7)	451-457	2006
椰野正人、二村雄次	拡大手術は生存率向上に寄与するか？	日本外科学会雑誌	107(4)	173-176	2006
西尾秀樹、椰野正人、横山幸浩、二村雄次	肝門部胆管癌	ヴァンメディカル	9(4)	353-364	2006
西尾秀樹、椰野正人、江畑智希、二村雄次	手術適応基準から考える胆道癌の読影ポイント	画像診断	26(5)	544-553	2006

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.	Dec 13		2007
洞口淳、藤田直孝、野田裕、小林剛、伊藤啓、尾花貴志、高澤磨、中原一有	肝内結石症に対する内視鏡的治療 - 経乳頭的アプローチを中心に -	外科治療	97	583-588	2007

書籍：

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
BC.Portmann, Y.Nakanuma	Diseases of the biliary ducts	AD burt, BC Pormann, LD Ferrell	MacSween's Pathology of the Liver 5 th	Churchill Livingstone Elsevier		2006	517-581
千々岩一男	今日の治療指針 TODAY'S THERAPY 2007私はこう治療している 8.肝・胆・膵疾患:胆嚢結石症、総胆管結石症、肝内結石症（外科）	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針2007版	医学書院	東京	2006	393-395
大内田次郎、千々岩一男	2.各論Ⅷ胆道疾患 5.胆道腫瘍	井廻道夫 日比紀文	図解消化器内科学テキスト	中外医学社	東京	2006	402-406
千々岩一男	今日の治療指針TODAY'S THERAPY 2007 私はこう治療している 8. 肝・胆・膵疾患：胆嚢結石症、総胆管結石症、肝内結石症（外科）。	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針 2007版	医学書院	東京	2007	393-395
Kamiya J, Kitagawa Y, Nimura Y	Hepatic Stones	Blumgart LH	Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas, 4th ed.	Saunders	Philadelphia	2007	586-596
田妻進、小道大輔	PTBDで1日1L以上の胆汁が引ける場合の病態と治療は？	跡見裕、上村直実、白鳥敬子、正木尚彦	臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス	文光堂	東京都	2007	167-169
田妻進	3.胆石症	牧野勲、滝川一、向坂彰太郎、松崎靖司、田妻進	UDCAルネッサンス（たんじゅうさん）	アークメディア	東京都	2007	56-59
正田純一	胆嚢結石症（内科）	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2007	416-418

正田純一	ウイルソン病（肝レンズ各レンズ核変性症）	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京都	2007	562-563
正田純一	無症候性胆嚢結石（silent stone）は経過観察で良いとするエビデンスはあるのか？胆石溶解剤を服用する意義はあるか？		臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス	文光堂	東京都	2007	174-176
露口利夫、 税所宏光	親子方式経口胆道鏡によるEHLおよびレーザー砕石	編集；辻忠男 宮谷博幸	胆道・膵の治療内視鏡、	メジカルビュー社	東京	2007	62-67

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班

主任研究者 跡見 裕

事務局 鈴木 裕 大島かずみ

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2
杏林大学医学部外科学教室内

TEL.0422-47-5511 FAX.0422-47-9926