

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

肝内結石症分科会
分担研究報告書

疫学予後WG - 肝内結石症のコホート調査 -

研究協力者 森 俊幸 杏林大学 医学部 消化器一般外科学 教授

研究要旨：肝内結石症は良性疾患でありながら完治が難しく、再発を繰り返すことが少なくなく、胆管癌を高率に発生する。今回、肝内結石症の予後、肝内胆管癌合併、結石再発に影響を与える因子を抽出することを目的に検討を行った。対象は本研究班で行われた第5期調査（1998年）登録症例のうち31項目の臨床病理学的項目に回答を得た306例。Kaplan-Meier法（Log Rank test）で $p < 0.2$ となった項目に対し、Cox回帰分析を施行し、統計学的に解析。肝内結石症においては肝内胆管癌の合併は重要な予後規定因子であった。黄疸も予後規定因子のひとつとして抽出されたが、その死因の多くは肝硬変や胆管炎・肝膿瘍であり、経過中での胆汁うっ滞の解消が重要であると思われた。発癌のリスクは高齢者と切石のみ、であった。切石のみは結石再発の危険因子でもあり、胆道再建既往例や初発例など、層別に分類し詳細な検討を要すると思われた。また、UDCAは発癌のリスクを下げ、UDCA内服による胆汁うっ滞の解消や肝細胞障害の抑制などが、発癌抑制に作用する可能性が示唆された。

A. 研究目的

肝内結石症は良性疾患でありながら完治が難しく、再発を繰り返すことが少なくなく、胆管癌を高率に発生する。胆管癌の合併は予後や治療成績に大きく影響し、臨床上の大きな問題点のひとつである。本研究の目的は、肝内結石症の予後、肝内胆管癌合併、結石再発に影響を与える因子を抽出することにある。

B. 研究方法

1998年度に行われた第5期全国調査の登録症例473例に対し2006年にコホート調査を行った。今回、さらに4年が経過したことに加え、前回コホートで回答が得られなかった症例の経過把握を目的に第5期調査対象者のうち、2006年時での死亡例75例とDrop Out48例を除いた350例に対し、図1の調査票による追加調査を行った。

在部位（肝内型 vs 肝内外型）、結石存在葉（右葉、左葉、尾状葉、単数葉 vs 複数葉）、既往胆道手術、治療内容（治療の有無、肝切除、胆道再建、切石のみ、薬物療法）、退院時間問題点（結石遺残、胆道狭窄、胆道拡張）、経過中問題点（胆管炎・肝膿瘍、一週間以内の一過性黄疸、一週間以上の持続性黄疸、敗血症、胆道狭窄、胆道拡張）、結石再発、肝内胆管癌合併、UDCA内服）のすべてに回答を得、かつ5年以上の追跡が可能であった306例を対象とした。治療に関して、結石近傍に存在する肝内胆管病変の切除の有無と胆道再建を施行するか否かを考慮し、①肝切除術：肝内胆管病変を切除する。②切石のみ：肝内結石を切石し肝内胆管病変を切除せず、胆道再建も行わない。胆管切開切石、PTCSL、内視鏡的治療が含まれる。③胆道再建、④薬物療法：併存する胆管炎に対する抗生剤投与など。これら4通りに分類した。まず、Start Pointを肝内結石診断日、End Pointを死亡日、肝内胆管癌診断日、結石再発診断日とし、Kaplan-Meier法（Log Rank test）にて単変量解析を行った。単変量解析で $p < 0.2$ となった項目に対しCox回帰分析（ステップワイズ法）を行い、肝内結石症の予後、肝内胆管癌合併、結石再発に影響を与える因子を抽出した。

C. 研究結果

1. 肝内結石症の予後規定因子

Kaplan-Meier法にて $p < 0.2$ となった項目は年齢、肝内胆管癌合併、有症状例、発熱、黄疸、Charcot3徴、肝内型 vs 肝内外型、薬物療法、退院時：胆道狭窄、経過中：持続性黄疸、経過中：敗血症、経過中：胆道狭窄であった（表1）。これら12項目に対しCox回帰分析を行うと、肝内胆管癌合併（ハザード比14.579）、黄疸（ハザード比3.019）が有意な予後規定因子として抽出された（表2、図2-5、表3-6）。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班）肝内結石症分科会
肝内結石症個人調査票

病歴名: _____ 診療科: _____ 患者番号: _____

患者イニシャル(姓.名): _____ 性別: _____ 貴施設カルテ番号: _____

記載年月日: _____年 _____月 _____日

経過中の問題点: あり なし 不明 (問題点内訳) 胆管炎 一週間以上持続する黄疸
胆道狭窄 あり なし 不明 一過性黄疸 その他
結石再発: あり なし 不明 その他内訳 (_____)

合併症: あり なし 不明

(合併症の内訳(発症日))
肝内胆管癌(年/月/日) (_____)
肝外胆管癌(年/月/日) (_____)
その他の癌(腫瘍名・年/月/日) (_____)
胆管炎・肝膿瘍(年/月/日) (_____)
肝硬変(年/月/日) (_____)
その他(内訳・年/月/日) (_____)

現在の状況 生存 死亡 不明

最終追跡日(年/月/日(死亡の場合は死亡日)) (_____)
(死因) 肝内胆管癌 肝外胆管癌 肝細胞癌 胆管炎・肝膿瘍 肝硬変 その他
その他の内訳 (_____)

図1 個人調査票

31項目の臨床病理学的因子（性別、年齢（65歳未満、65歳以上）、診断時臨床症状（症状有無、疼痛、発熱、黄疸、Charcot3徴）、肝機能障害、結石種類、結石存

表1 肝内結石症の予後 - Kaplan Meier 法 (Log Rank test)

p 値	臨床病理学的項目
p<0.05	年齢、肝内胆管癌合併、診断時:黄疸、診断時:Charcot3 徴、肝内型 vs 肝内外型、 退院時:胆道狭窄、経過中:持続性黄疸、経過中:敗血症、経過中:胆道狭窄
0.05 ≤ p < 0.2	診断時発熱、結石存在葉:尾状葉、単数葉 vs 複数葉、治療:切石のみ、退院時:結石遺残、 経過中:持続性黄疸、経過中:胆道狭窄、

表2 肝内結石症の予後規定因子 - Cox 回帰分析

臨床病理学的項目	有意確率	ハザード比	95%信頼区間
65 歳以上	0.001	2.360	1.431 - 3.894
肝内胆管癌合併	0.000	6.507	3.849 - 11.000
診断時:黄疸	0.003	2.072	1.284 - 3.344
経過中:持続性黄疸	0.000	3.468	1.798 - 6.688

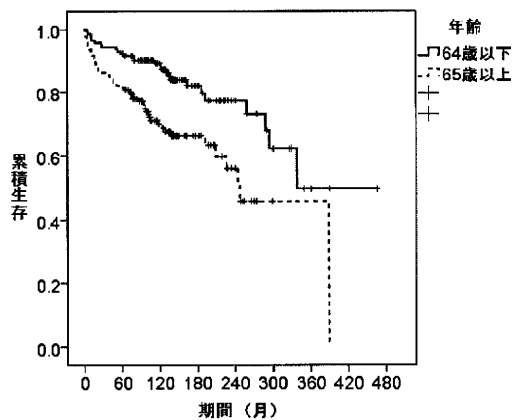


図2 年齢と生存率

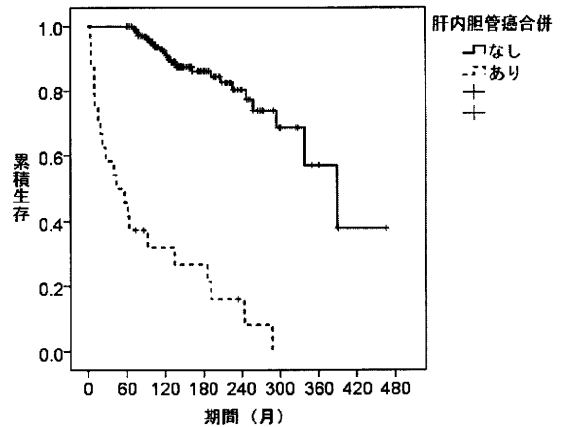


図3 肝内胆管癌合併と生存率

表3 年齢と生存率

年齢	生存率 (%)		
	3年	5年	10年
64 歳以下	94.4	92.3	89.2
65 歳以上	85.5	80.7	69.7

表4 肝内胆管癌合併と生存率

肝内胆管癌合併	生存率 (%)		
	3年	5年	10年
あり	58.3	45.8	32.1
なし	100	100	92.5

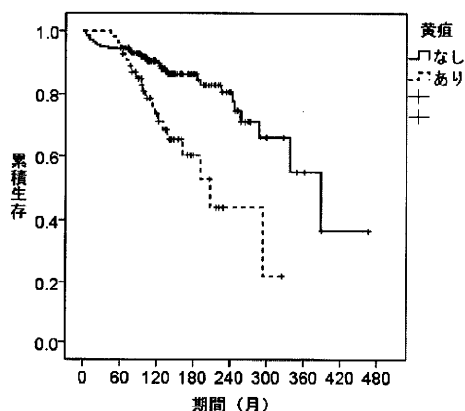


図4 診断時黄疸と生存率

表5 診断時黄疸の有無と生存率

診断時黄疸	生存率 (%)		
	3年	5年	10年
あり	98.2	96.4	73.7
なし	95.1	94.6	90.6

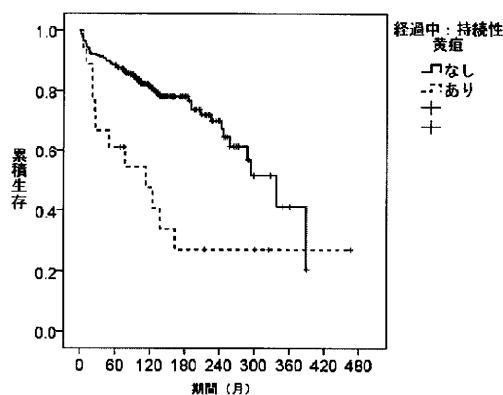


図5 経過中持続性黄疸と生存率

表6 経過中の持続性黄疸の有無と生存率

持続性黄疸	生存率 (%)		
	3年	5年	10年
あり	66.7	61.1	47.5
なし	91.5	88.5	81.8

続いて、黄疸の予後に対する影響を考えるべく、診断時黄疸例と経過中持続性黄疸例それぞれの死亡例を検討した(表7, 8)。両群とも肝硬変、胆管炎・肝膿瘍が多く、肝内胆管癌による癌死はさほど多くないことが分かった。

表7 診断時黄疸例と死因

肝硬変	6例
肝細胞癌	4例
胆管炎・肝膿瘍	3例
肝内胆管癌	3例
膵癌	2例
脳梗塞	2例
その他	8例

表8 経過中持続性黄疸例と死因

胆管炎・肝膿瘍	5例
肝硬変	2例
肝細胞癌	2例
肝不全	1例
肝内胆管癌	1例
不明	1例

2. 胆管癌合併に影響する因子

Kaplan-Meier法にて $p < 0.2$ となった項目は年齢、結石再発、切石のみ、肝切除、UDCA内服、退院時:胆道狭窄、経過中:胆道狭窄であった(表9)。これら7項目に対しCox回帰分析を行うと、65歳以上(ハザード比3.029)、切石のみ(ハザード比2.873)が有意に発癌に影響を与える因子として抽出された(表10)。UDCA内服は $p = 0.064$ と有意差は認めなかったがハザード比0.253と発癌の影響を減少させる結果となった。

表9 肝内胆管合併と肝内結石症

- Kaplan Meier法 (Log Rank test)

p値	臨床病理学的項目
$p < 0.05$	年齢、結石再発、治療:切石のみ、
$0.05 \leq p < 0.2$	治療:肝切除、UDCA内服、 退院時:胆道狭窄、経過中:胆道狭窄、

表10 肝内胆管癌合併の危険因子 - Cox 回帰分析

臨床病理学的項目	有意確率	ハザード比	95%信頼区間
65歳以上	0.017	3.029	1.222 - 7.508
治療:切石のみ	0.012	2.873	1.257 - 6.563
UDCA 内服	0.064	0.253	0.059 - 1.084

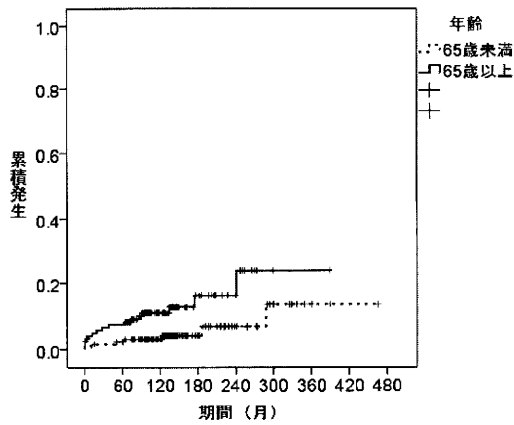


図6 年齢と発癌

表12 治療での切石のみと発癌

	肝内胆管癌発生率 (%)		
	3年	5年	10年
切石のみ	4.3	7.2	11.8
切石以外	3.7	4.2	4.8

表11 年齢と発癌

	肝内胆管癌発生率 (%)		
	3年	5年	10年
64歳以下	1.5	2.2	3.0
65歳以上	6.5	7.3	10.9

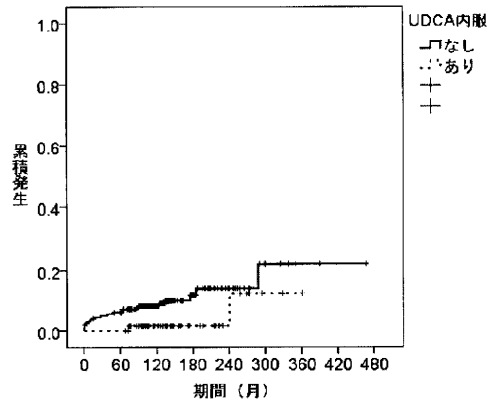


図8 UDCA 内服と発癌

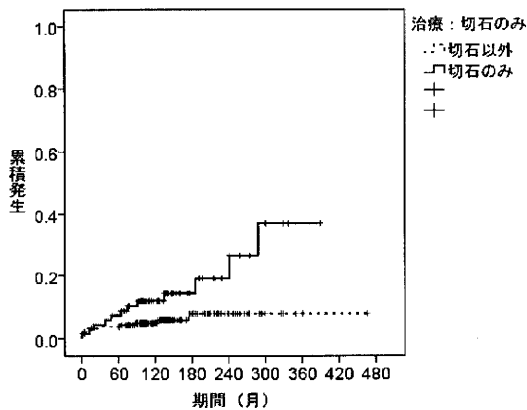


図7 切石のみと発癌

表13 UDCA 内服と発癌

UDCA 内服	肝内胆管癌発生率 (%)		
	3年	5年	10年
あり	0.0	0.0	1.6
なし	5.1	6.1	8.3

3. 結石再発に影響する因子

Kaplan-Meier 法にて $p < 0.2$ となった項目は、肝内型 vs 肝内外型、診断時：黄疸、診断時：肝機能障害、コレステロール結石、左葉、尾状葉、治療：切石のみ、治療：薬物療法、経過中：胆管炎・肝膿瘍であった（表14）。これら10項目に対しCox 回帰分析を行うと、診断時：黄疸（ハザード比1.986）、肝内型（ハザード比2.584）、治療：切石のみ（ハザード比1.882）、胆管炎・肝膿瘍（ハザード比0.500）結果となった（表15）。

表14 結石再発の危険因子

- Kaplan Meier 法 (Log Rank test)

p 値	臨床病理学的項目
$p < 0.05$	肝内型 vs 肝内外型、
$0.05 \leq p < 0.2$	診断時：黄疸、診断時：肝機能障害、 コレステロール結石、左葉、尾状葉、 治療：切石のみ、治療：薬物療法、 UDCA 内服、経過中：胆管炎・肝膿瘍

表15 結石再発の危険因子 - Cox 回帰分析

臨床病理学的項目	有意確率	ハザード比	95%信頼区間
診断時黄疸	0.033	1.986	1.056 - 3.734
肝内型	0.002	2.584	1.437 - 4.673
治療：切石のみ	0.024	1.882	1.089 - 3.252
経過中：胆管炎・肝膿瘍	0.030	0.500	0.267 - 0.935

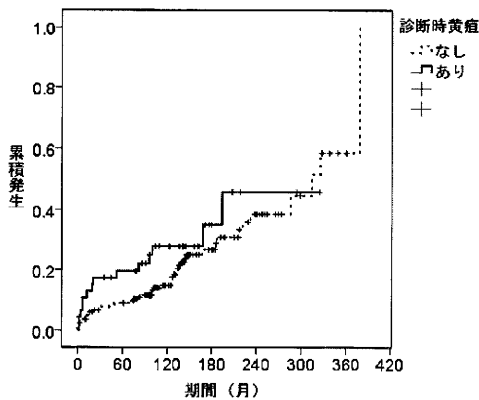


図9 診断時黄疸と結石再発

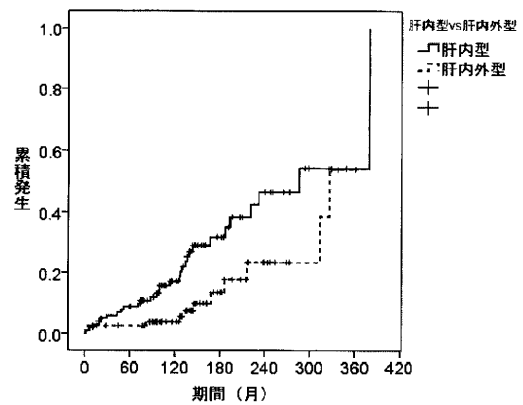


図10 肝内型・肝内外型と結石再発

表16 診断時黄疸と結石再発

診断時黄疸	結石再発率 (%)		
	3年	5年	10年
あり	17.3	19.6	28.9
なし	7.8	9.0	14.8

表17 肝内型・肝内外型と結石再発

	結石再発率 (%)		
	3年	5年	10年
肝内型	10.1	14.5	23.9
肝内外型	7.3	7.3	9.8

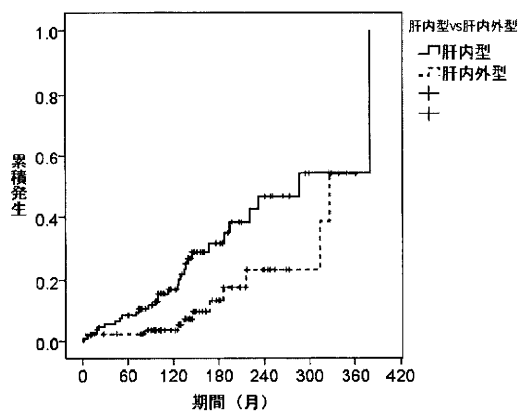


図11 切石のみと結石再発

表18 治療における切石のみと結石再発

	結石再発率(%)		
	3年	5年	10年
切石のみ	15.6	17.4	23.7
切石以外	7.3	9.0	15.3

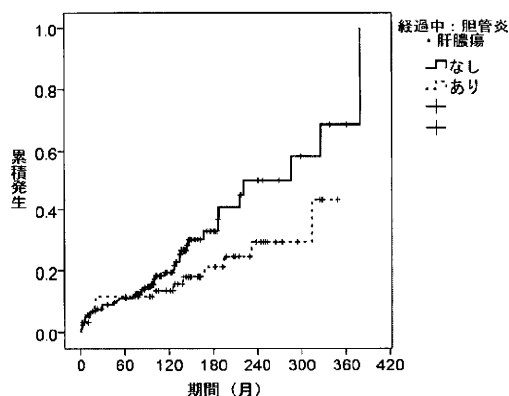


図12 経過中の胆管炎・肝膿瘍と結石再発

表19 経過中の胆管炎・肝膿瘍と結石再発

胆管炎・肝膿瘍	結石再発率(%)		
	3年	5年	10年
なし	9.1	11.1	19.3
あり	11.8	11.8	15.6

D. 考 察

今回の検討において、肝内結石症における予後規定因子と肝内胆管癌合併と結石再発に影響を与える因子を統計学的に解析した。

予後規定因子は65歳以上の高齢者、肝内胆管癌の合併、診断時の黄疸、経過中の持続性の黄疸であった。肝内胆管癌はハザード比6.507と、他の因子よりも大きな予後規定因子であることは、異論はないと思われる。診断時黄疸例、および経過中の持続性黄疸が予後にどのように影響するか、考察してみる。黄疸例と経過中持続性黄疸例の死因は肝細胞癌や肝硬変、胆管炎・肝膿瘍が多く、肝内胆管癌は決して多くないことが分かった。黄疸例は、常に胆道感染が起こりうる状況にある場合が多く、これらが胆管炎・肝膿瘍や胆汁うっ滞による肝硬変を惹き起こし、肝内結石症の長期成績に影響していることが示唆された。

肝内胆管癌合併に影響する因子としては、65歳以上の高齢者、治療における切石のみが抽出された。また、有意差はなかったがUDCA内服がハザード比0.253と発癌を減少させる結果となった。肝内結石症においては結石近傍の胆管上皮に過形成変化を認め、将来の癌化に影響するという報告もある。今回の調査では肝切除術は有意に癌化を軽減させる因子とはならなかったが、切石のみでは結石近傍の胆管病変の治療ができず、癌化のリスクとなりうる。また、UDCA内服による胆汁うっ滞の解消や肝細胞障害の抑制などが、発癌抑制に作用する可能性が示唆された。発癌のメカニズムに何らかの層別解析など、さらなる詳細な解析が必要と思われた。

結石再発に関しては、診断時黄疸例、肝内型、治療における切石のみが危険因子として抽出された。肝内外型はいわゆる積み上げ型の肝内結石症が含まれている可能性があり、肝内型は純粋な肝内結石症である。結石再発の危険因子をみると、背景に胆汁の代謝障害などの因子の存在が示唆され、やはり切石のみでは治療が不十分である可能性があると思われた。一方、経過中の胆管炎・肝膿瘍は結石再発を軽減させる因子であった。これは、今までの結果からも矛盾すると言わざるを得ず、さらなる検討を要する。

E. 結 論

肝内結石症においては肝内胆管癌の合併は重要な予後規定因子であった。黄疸も予後規定因子のひとつとして抽出されたが、その死因の多くは肝硬変や胆管炎・肝膿瘍であり、経過中での胆汁うっ滞の解消が重要であると思われた。発癌のリスクは高齢者と切石のみ、であった。切石のみは結石再発の危険因子でもあり、胆道再建既往例や初発例など、層別に分類し詳細な検討を要すると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

鈴木 裕, 森 俊幸, 杉山政則, 跡見 裕: 発癌から見た肝内結石症の取扱い—コホート調査の検討—, 第52回日本消化器病学会大会 (JDDW2010). ワークショップ・慢性胆管障害からの発癌・早期治療を目指して. 平成22年10月13日, 横浜.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

肝内結石症分科会

分担研究報告書

診断治療 WG

研究協力者 田妻 進 広島大学病院 総合内科・総合診療科 教授

研究要旨：肝内結石症の診断と治療に関する modality は多彩である。本WGでは2007年に跡見班・画像診断WGで提案された診断 modality ならびに2009年に日本消化器病学会から提唱された胆石症診療ガイドラインの妥当性を検討した。全国実態調査からは内視鏡治療を主体とした非手術的治療の選択が増加していることが判明したが、疫学調査に基づく肝内胆管癌リスクの検討から、UDCA 治療と肝切除の優位性を考慮する改訂の必要性が浮上した。

A. 研究目的

肝内結石の診断や治療の現状を検証して、新たな診療指針の提唱と今後の臨床研究のあり方を提案することを目的とした。

B. 研究方法

1. 肝内結石症の診断・治療の実態調査

High Volume center を中心に肝内結石症診療の実態を、日本消化器病学会胆石症診療ガイドラインにおける診断フローと本学会議（跡見班）画像診断WGが提唱した画像診断フロー（図1）と、日本消化器病学会胆石症診療ガイドラインにおける肝内結石症治療フロー（図2）に照らして調査した。

2. 診療ガイドラインの評価

(1) 診断 modality の選択実態

(2) 治療 modality の選択実態

から各々の選択に関する優位性を評価した。さらに、疫学WG結果から肝内胆管癌リスクを踏まえた診療フローの問題点と課題を考察した。

C. 研究結果

実態調査は、1) 日本消化器病学会・胆石症診療ガイドライン作成・評価委員施設、2) 本WGメンバー施設、3) 胆道感染症 Study・Group (BTI) 施設（後述の研究発表1, 2）における2009年の受療者とした。すなわち、手稲溪仁会病院消化器病センター、東北大学病院肝胆膵外科、仙台市医療センター消化器内科、自治医科大学消化器一般外科、茨城県立中央病院、筑波大学消化器内科、千葉大学病院消化器内科、化学療法研究所附属病院、東邦大学医療センター大森病院、東海大学病院消化器内科、名古屋市立大学病院肝胆膵内科、愛知県がんセンター、広島大学病院総合内科・総合診療科、広島大学消化器・代謝内科、広島赤十字・原爆病院消化器科、JA 広島総合病院消化器科、広島県立安芸津病院、愛媛大学病院肝胆膵・移植外科、山口大学病院消化器内科、産業医科大学第一外科、宮崎医科大学消化器外科、長崎県上五島病院、杏林大学消化器外科の22施設から回答を得て、158例が集計された（図3-1）。

有症状は105例（68%）、胆管手術の既往の有無は

各々61例（40%）、86例（60%）であった。診断方法については、High volume center からのデータ集計であったにもかかわらず、日本消化器病学会・胆石症診療ガイドライン・診断フローが推奨する拾い上げ検査（US, XP）で34%が診断されていた（図3-2）。いわゆる二次精査（CT/MRCP）は45%、三次精査（ERCP/EUS）は22%であった。一方、治療 modality では、積極的な治療介入はを図2に、治療のModalityを図3に示す。これら108例（68%）で内科的治療（内視鏡治療, ESWL, 薬物治療）が83例（77%）、外科的治療（肝切除ほか）25例（23%）であった（図3-3）。これらは2006年に行った前回調査（跡見班）と比較して症例総数はやや減少したものの（235例→158例）、積極的治療介入は増加した（102例→108例）。中でも、内視鏡治療を主体とする内科的治療の選択が明らかに増加していた（59例→83例）（58%→77%）。特に、経乳頭の内視鏡治療（POSC）が9例と増加していた。一方、外科的治療は肝切除が21例（84%）と主体であった。

D. 考 察

本調査結果から以下のように要点と問題点を整理した。

(1) 肝内結石治療症例は増加傾向にあった。

(2) 内視鏡治療の増加が主体であり、POSCによる治療例も増加していた。

(3) 外科的治療は肝切除が主体であった。

一方、疫学WGから胆管癌発生に関する因子について、①胆石除去（切石）のみ、②UDCA 内服、③肝左葉初発、④肝切除が有意なものとして列挙された。すなわち、全症例では①はリスクが高く、②は低いが、初発例で検討すると、③のリスクが高く、④で低くなるというものである。この結果を踏まえて新たな指針を考案する必要がある。すなわち、胆石のみを除去する治療の長期予後、特に肝内胆管癌の発生に関するフォローが肝要と考えられた（図4）。

E. 結 論

肝内結石症の診療実態調査と本学会議の疫学WG調査結果から、本症の診療フロー、特に予後観察のあり

方に新たな指針を設ける必要性を確認した。

研究協力者（敬称略）

手稲溪仁会病院消化器病センター・真口宏介，東北大学病院肝胆膵外科・大塚英郎，海野倫明，仙台市医療センター消化器内科・藤田直孝，洞口 淳，自治医科大学消化器一般外科・佐田尚宏，茨城県立中央病院・永井秀雄，筑波大学消化器内科・正田純一，千葉大学病院消化器内科・露口利夫，化学療法研究所附属病院・税所宏光，東邦大学医療センター大森病院・五十嵐良典，東海大学病院消化器内科・峯 徹哉，名古屋市立大学病院肝胆膵内科・大原弘隆，愛知県がんセンター・二村雄次，広島大学病院総合内科・総合診療科・菅野啓司，松田聡介，岸川暢介，広島大学消化器・代謝内科・佐々木民人，広島赤十字・原爆病院消化器科・古川善也，JA 広島総合病院消化器科・徳毛宏則，広島県立安芸津病院・小道大輔，中国労災病院消化器内科・大屋敏秀，愛媛大学病院肝胆膵・移植外科・本田和男，山口大学病院消化器内科・良沢昭銘，産業医科大学第一外科・皆川紀剛，山口幸二，宮崎医科大学消化器外科・千々岩一男，甲斐 真弘，長崎県上五島病院・八坂貴宏，杏林大学消化器外科・森 俊幸

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tazuma S, Igarashi Y, Tsuyuguchi T, Ohara H, Inui K, Ohya T, On behalf of the BTI Therapy Research Group : Clinical efficacy of intravenous ciprofloxacin in patients with biliary tract infection: a randomized controlled trial with carbapenem as comparator
J Gastroenterol ; 44 (7) 781-792, 2009

Tazuma S, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, Tsuyuguchi T, Ryozaawa S, the BTI Therapy Research Group. Clinical efficacy of intravenous doripenem, a new class of carbapenem, in patients with biliary tract infection: a multi-center trial.
Hepatology Research 2011 in press.

2. 学会発表

田妻 進：胆石症診療における新しいコンセンサス～ガイドラインの要点と課題～. シンポジウム胆石症を巡る新しいコンセンサスと展望. 基調講演 JDDW2010 (2010.10.16. 横浜)

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

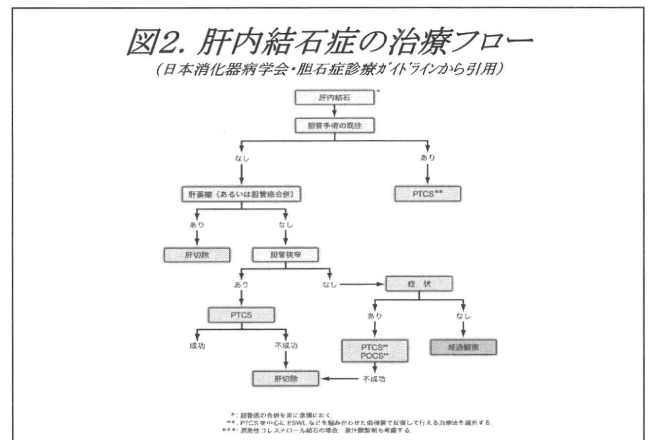
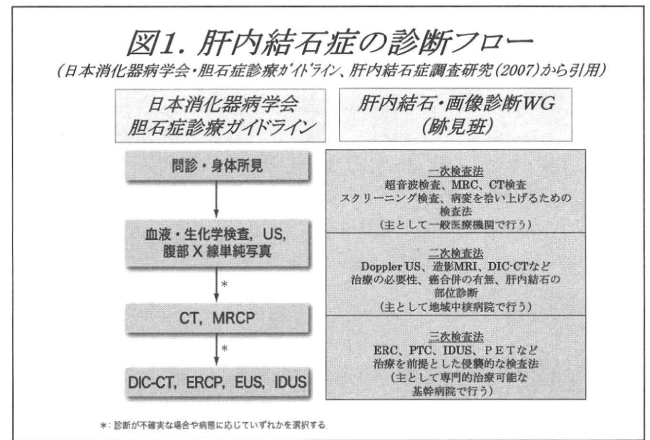
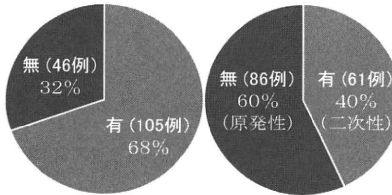


図3-1. WGによる肝内結石治療に関する実態調査(2009)

Q1. 2009年の肝内結石の診療件数()例
 Q2. 症状あり()例、症状なし()例
 Q3. 胆管手術の既往なし()例、既往あり()例
 (①診療件数 n=158/22施設)

②症状の有無 ③胆管手術の既往の有無



協力施設
 ・手稲疾仁会病院消化器センター
 ・東北大学病院肝胆膵外科
 ・仙台市医療センター消化器内科
 ・自治医科大学消化器一般外科
 ・茨城県立中央病院
 ・筑波大学消化器内科
 ・千葉大学病院消化器内科
 ・化学療法研究所附属病院
 ・東邦大学医療センター大森病院
 ・東海大学病院消化器内科
 ・名古屋市長生大学病院肝胆膵内科
 ・愛知県がんセンター
 ・広島大学病院総合診療科
 ・広島大学病院消化器・代謝内科
 ・広島赤十字・原爆病院消化器科
 ・JLA広島総合病院消化器科
 ・広島県立安芸徳病院
 ・愛媛大学病院肝胆膵・移植外科
 ・山口大学病院消化器内科
 ・産業医科大学第一外科
 ・宮崎医科大学消化器外科
 ・長崎県立五島病院

図3-2. WGによる肝内結石治療に関する実態調査(2009)

Q4. 診断方法
 (1)US and/or 腹部X線単純写真()例
 (2)CT and/or MRCP()例
 (3)DIC-CT and/or ERCP and/or EUS()例
 (①診療件数 n=158/22施設)

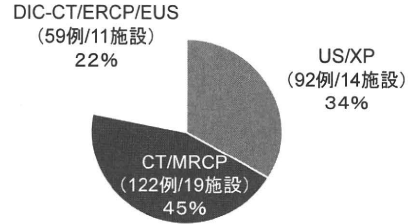
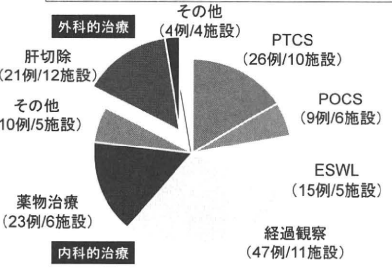


図3-3. WGによる肝内結石治療に関する実態調査(2009)

Q5. 治療
 (1)肝切除()例
 (2)PTCS()例
 (3)POCS()例
 (4)ESWL単独()例、PTCSとの併用()例
 (5)肝移植()例
 (6)経過観察()例
 (7)薬物治療()例→(薬物名:)

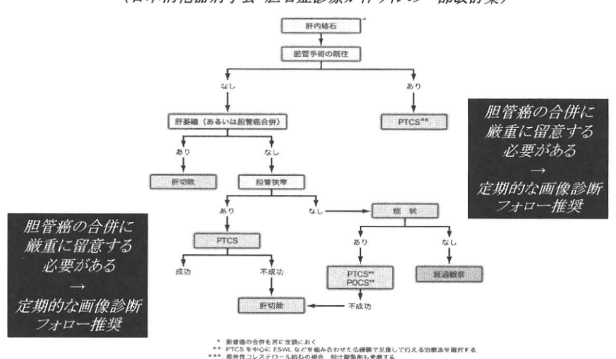
外科治療25例
 内科治療83例
 経過観察47例



外科的治療
 ・術中胆道ファイバーによる除去:1例
 ・腹腔鏡下総胆管切開・結石除去:1例
 ・胆管空腸吻合術:1例
 ・胆道変更術:1例
 (施設環境に基づくオプション)
 内科的治療
 ・ERCPによる胆石術:10例
 (経乳頭の内視鏡治療)

図4. 肝内結石症の治療フロー改訂案

(日本消化器病学会・胆石症診療ガイドラインの一部改訂案)



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

肝内結石症分科会
分担研究報告書

硬化性胆管炎・診断基準（案）WG

研究協力者 田妻 進 広島大学病院 総合内科・総合診療科 教授

研究要旨：画像診断の進歩に伴い、肝内・肝外胆管の硬化性変化に遭遇する機会が増えている。硬化性胆管病変には炎症性変化と腫瘍性変化があり、両者の病因・病態を踏まえて適切に診療されなければならない。IgG 4 関連疾患の報告に伴い、随伴する硬化性胆管病変と従来の原発性硬化性胆管炎ならびに二次性硬化性胆管炎の異同を考慮する鑑別診断が必要となりつつあり、PBC 分科会の診断基準 WG に連携して硬化性胆管炎の診断基準の策定を試みた。

担当

田妻 進 広島大学
露口 利夫 千葉大学
原田 憲一 金沢大学
中沼 安二 金沢大学
坪内 博仁 鹿児島大学

PBC 診断基準 WG

滝川 一 帝京大学
石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター
向坂彰太郎 福岡大学

岡崎班

大原 弘隆 名古屋市立大学
岡崎 和一 関西医科大学

A. 研究目的

健診の普及や画像診断の進歩に伴い、肝内・肝外の胆管における硬化性変化に遭遇する機会が増加している。硬化性胆管病変には主に炎症性変化と腫瘍性変化があり、両者の病因・病態が異なり、各々に適切に診療されなければならない。しかし、それらの鑑別は容易ではなく、それゆえ予後も良好とはいえないのが現状である。そこで、硬化性胆管病変に対する迅速かつ適切な診療を遂行することを目的として、硬化性胆管炎の分類とその病因・病態・臨床像について、腫瘍性病変との鑑別を含めた診断基準を示してその診療指針として提案する。

B. 研究方法

中沼分科会長・坪内班長、田妻、露口班員、加えて「IgG4関連疾患調査班（岡崎班）」大原班員、中沼班員により、基準案の策定作業を行った。

①第一回検討会（2010年8月18日、於、日本消化器病学会・事務局）

大西班・大槻班合同 WG 報告案に基づいて診療現場の実状を考慮して診断基準案を策定し、上記メンバーで修正・加筆を検討した。

②第二回検討会（2010年10月15日、於、パシフィコ横浜）

上記検討および岡崎班との合同検討（2010年10月13日、於、パシフィコ横浜）を踏まえて修正案を作成した。

C. 研究結果

硬化性胆管炎を疾患概念から、原発性硬化性胆管炎、IgG4関連硬化性胆管炎、二次性硬化性胆管炎に分類した。その解説を個々に示す。

■分類と概念

1. 原発性硬化性胆管炎

原因不明の肝内・肝外胆管に線維性狭窄を生じる進行性慢性炎症疾患である。後述の他疾患に基づく二次性（続発性）胆管炎や全身性疾患の局所変化（自己免疫性膵炎を含む IgG4関連疾患などの胆管病変）を除外する。その変化は非可逆性でステロイド不応性であり、免疫抑制剤は奏効しない。

2. IgG4関連硬化性胆管炎

自己免疫性膵炎を含む IgG4関連疾患などの特徴的な全身性疾患に伴う胆管病変で、ステロイド反応性の可逆性病変である。

3. 二次性硬化性胆管炎

他疾患に基づく続発性変化として硬化性胆管変化を呈するものであり、①感染症（AIDS その他の慢性胆道感染症）、②胆管悪性腫瘍（PSC 診断後および早期癌は例外）に伴う胆管硬化性変化、③胆道の手術や外傷、④総胆管結石ならびにその再発・併発慢性炎症、④先天性胆道異常、⑤腐食性硬化性胆管炎、⑥胆管の虚血性狭窄、⑦動注化学療法（抗がん剤）による胆管障害や狭窄に伴うものである。

■解説

1. 原発性硬化性胆管炎

■疫学・病因

原因は不明であるが、炎症性腸疾患の合併が多いことから類似の病因が示唆されている。また、自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変と同様の自己免疫機序が推定されている。2003年のわが国の集計388例では、その頻度は男性にやや多く、発症年齢は20歳と60歳代の2峰性である。肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、潰瘍性大腸炎の合併を37%に認めた。

■診断

臨床症状は黄疸、掻痒感が主体である。血液生化学検査ではALP（88%）、ALT（73%）、血清ビリルビン（39%）の異常を認めることが特徴である。さらに

好酸球増多 (39%), 抗核抗体陽性 (36%) も認められるが, ERCP や MRCP による特徴的な胆管像 (数珠状変化など) が診断上重要である。併存疾患として潰瘍性大腸炎と非典型腸炎の頻度が高い。

■治療

ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートは ALP や γ -GTP 値を低下させるが, 予後を改善するかは不明である。局所的狭窄に対するバルーン拡張や一時的なドレナージなどの内視鏡的治療が有用のこともあるが, 進行例では, 肝移植が唯一の救命法である。

■予後

全国調査の結果からは, 肝移植を行なわなかった症例の 5 年生存率は 75% であった。

* 注意点

- ①胆管病変が局所狭窄のみの場合, 6ヶ月以上の進行性の臨床経過から PSC の診断を確定する。
- ②若年では自己免疫性肝炎とのオーバーラップを認めることがあるが生検肝組織像, 自己抗体から判断する。

2. IgG4関連硬化性胆管炎

■疫学・病因

自己免疫性膵炎を含む IgG4 関連疾患などの特徴的な全身性疾患に伴う胆管病変で, ステロイド治療に反応することが多い。高齢・男性に好発し, 多くは可逆性病変である。自己免疫性膵炎に高率に合併するが, 涙腺・唾液腺炎, 後腹膜線維症を併存することもある。自己免疫性膵炎を含む IgG4 関連疾患などの免疫異常に基づく自己免疫疾患が関わりと推定される。

■診断

閉塞性黄疸を示すことが多く, 上腹部痛, 掻痒感なども認める。血液検査所見では血清総ビリルビン, IgG および IgG4 が上昇することが多いのが特徴である。画像では下部 (膵内) 胆管の病変を認める頻度が高い。病理組織所見では胆管における IgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴的な所見である。

■治療

ステロイド治療が奏効する。一時的な内視鏡的減黄術も有効な場合がある。ウルソデオキシコール酸や抗菌薬も投与されることがある。

■予後

比較的良好である。自己免疫性膵炎を合併する場合, 高頻度に糖尿病を併発する。

3. 二次性硬化性胆管炎

■疫学・病因

他疾患に基づく続発性変化として硬化性胆管変化を呈するものである。①感染症 (AIDS その他の慢性胆道感染症), ②胆管悪性腫瘍 (PSC 診断後および早期癌は例外) に伴う胆管硬化性変化, ③胆道の手術や外傷, ④総胆管結石ならびにその再発・併発慢性炎症, ⑤先天性胆道異常, ⑥腐食性硬化性胆管炎, ⑦胆管の虚血性狭窄, ⑧動注化学療法 (抗がん剤) による胆管障害や狭窄に伴うものである。

自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎も除外される。疫学に関する詳細な報告はない。

■診断

発熱, 黄疸, 腹痛など, 基礎疾患により症状は多彩である。臨床検査も症状と同様に原疾患に基づく検査値異常を認める。各種画像診断 (US, CT, ERCP, MRCP, EUS, IDUS など) が診断上重要である。

■治療

基礎疾患の治療 (薬物治療, 内視鏡治療, 肝移植を含む外科手術) が主体である。

■予後

原因疾患の予後に準じる。

(参考 1) IgG4 関連硬化性胆管炎・診断基準

(岡崎班からの提案を一部改変)

1. 特徴的胆道画像: 肝内・肝外胆管のびまん性・局所性の特徴的狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変
2. 高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上)
3. 自己免疫性膵炎, 左右対称性の涙腺・唾液腺炎, 後腹膜線維症のいずれかの合併
4. 胆管組織標本において病理組織学的に以下の所見を認める。

① IgG4 陽性形質細胞浸潤: 10/HPF 以上, かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上

② 組織所見: 著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化 (+), 好中球浸潤 (-)

③ 花筵様線維化 (storiform fibrosis) あるいは渦巻様線維化 (swirling fibrosis)

④ 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

上記のうち, 1 + 2, 1 + 3, 1 + 4 ①②, もしくは 4 ①② + ③ または ④ を満たす症例を, IgG4 関連硬化性胆管炎と診断する。(ただし, 胆管癌や膵癌などの悪性疾患, 原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。)

上記はステロイド反応性を加えた臨床診断により見直す予定である。

(参考 2) 画像解説～胆管狭窄の特徴

(岡崎班からの提案を一部改変)

①胆管狭窄像

a. MRCP による胆管狭窄の存在診断が可能な場合もあるが, 基本的には直接的胆管造影 (ERCP や経皮経皮胆管造影など) が必要。

b. 特徴的胆管画像 (図 1) (中沢貴宏, 大原弘隆ら, 肝胆膵 50: 635-644, 2005):

原発性硬化性胆管炎の特徴的胆管像 (带状狭窄, 数珠状所見, 剪定状所見, 憩室様突出) を呈することは少なく, 個々の胆管狭窄の長軸範囲が比較的長い。

c. 胆管像の特徴と鑑別診断 (図 2)

(中沢貴宏, 大原弘隆ら, 肝胆膵 50: 635-644, 2005):

Type 1 (下部胆管のみの狭窄): 膵癌による締め付けまたは下部胆管癌と鑑別

Type 2 (下部胆管および肝内胆管の多発狭窄): 原発性硬化性胆管炎と鑑別

Type 3 (下部胆管と肝門部胆管に狭窄): 胆管癌と鑑別

Type 4 (肝門部胆管のみの狭窄): 胆管癌と鑑別

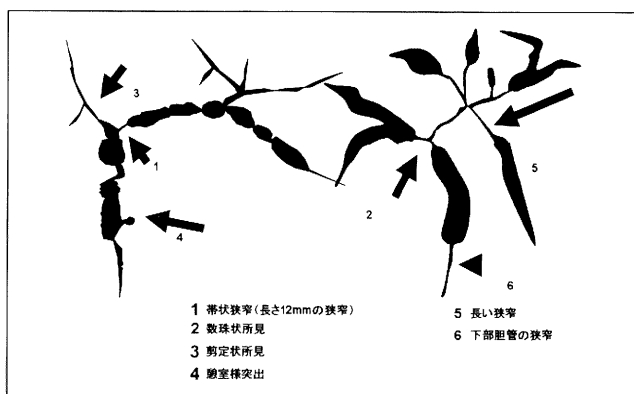


図1 原発性硬化性胆管炎(左)とIgG4関連硬化性胆管炎(右)の胆管像の特徴
(中沢貴宏, 大原弘隆ら, 肝胆膵 50; 635-644, 2005):

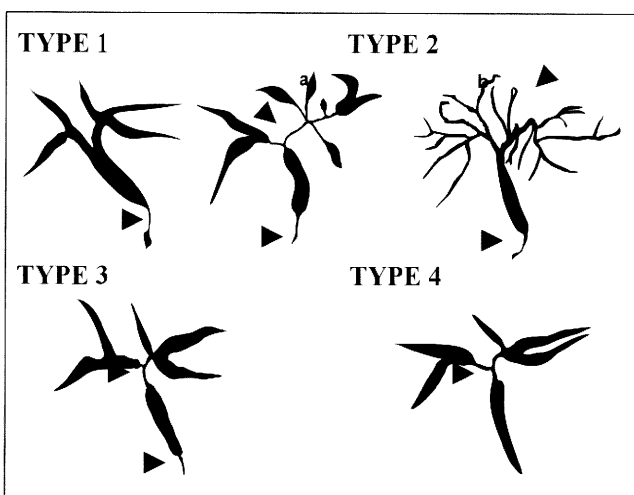


図2 IgG4関連硬化性胆管炎の胆管像の分類
(中沢貴宏, 大原弘隆ら, 肝胆膵 50; 635-644, 2005):

* Type2はさらに上流胆管の拡張を伴うaと拡張を伴わないbに分類される。

②胆管壁肥厚像

腹部超音波 (US), 腹部CT, 腹部MRI, 超音波内視鏡 (EUS), 管腔内超音波 (IDUS) にて胆管狭窄部に全周性の壁肥厚所見を認め, 内膜面, 外膜面は平滑で内部は均一である。また, 明らかな狭窄部以外の胆管壁にも広範に同様の所見を認めるのが特徴的である。

D. 考 察

硬化性胆管炎を疾患概念から, 原発性硬化性胆管炎, IgG4関連硬化性胆管炎, 二次性硬化性胆管炎に分類した。個々に解説を試みているが, その鑑別の実際は決して容易ではない。特にPSCの確実な診断と胆管癌との鑑別, ステロイド反応性による診断オプ

ションの是非, 診療施設的环境(診断機器の整備, 専門医の陣容など)に配慮した診療指針の策定が重要な課題として議論された。

最終的に, 1)画像診断Modalityの効率性, 2)併存疾患の同時性(あるいは異次性), 3)二次性疾患の疫学情報の考察が今後の課題として提起され, High volume centerを中心とした診療情報集積の必要性が再確認された。

E. 結 論

硬化性胆管炎の病型分類とその診断基準策定を試みた。その結果, 胆管癌との鑑別を念頭において, 1)効率的な画像診断, 2)併存疾患の時系列を含めた詳細な臨床情報, 3)二次性疾患の疫学情報の考察を踏まえた, さらなる検討の必要性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

肝内結石症分科会
分担研究報告書

画像WG報告

－肝内結石症に合併する肝内胆管癌の診断－

研究協力者 佐田 尚宏 自治医科大学消化器・一般外科 鏡視下手術部 教授

研究要旨：肝内胆管癌合併肝内結石症の予後は不良で、その原因は診断される症例の過半数が Stage IVb で発見され、早期発見する手段が確立されていないことにある。今年度、本研究班肝内結石分科会画像ワーキング・グループの事業計画として肝内胆管癌合併肝内結石症を対象とした FDG-PET および Diffusion MRI 診断能評価を行った。2001-2010年本研究班参加施設では28例の肝内胆管癌合併肝内結石症例が経験されていたが、FDG-PET および Diffusion MRI 施行率は低く、FDG-PET 施行5例、Diffusion MRI 施行4例であった。対象症例数は限定されていたが、詳細に profile を検討した6例中5例で FDG-PET もしくは Diffusion MRI が診断に有効と判断され、肝内胆管癌合併肝内結石症早期診断に今後有望な modality と考えられた。

A. 研究目的

肝内結石症における肝内胆管癌発症は胆管炎からの敗血症と並んで主要な死因である。肝内胆管癌は肝内結石症の4.0-8.8%に合併すると報告されているが、その早期診断は困難で、発見時には高度進行した切除不能例が多く、切除例の予後も不良である。

2002-2007年の難治性疾患克服事業「肝内結石症に関する調査研究班（以下、肝内結石班会議）」において、画像診断ワーキング・グループ（2005-2007年は画像診断・病型分類ワーキング・グループ）が主体となり、「肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008」を作成した。その中で、肝内胆管癌の診断に関しては、「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。」と記載されるに留まり、肝内結石症に合併する肝内胆管癌診断は、今後解決されなければならない課題である。

肝内結石症に合併する肝内胆管癌診断の現状を把握する目的で、2009年難治性疾患克服事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」肝内結石症分科会（以下、肝内結石分科会）画像ワーキング・グループでは、1990-2009年の20年間を対象に、肝内結石に合併する肝内胆管癌の Profile 調査を行った。この Profile 調査では、30例の肝内結石症に合併する肝内胆管癌症例を詳細に検討し。

- ①肝内胆管癌合併肝内結石症の過半数（57%）が Stage IVb で発見され、予後不良であった。
- ②2種類の亜型（長期間炎症後発症型、同時発見型）の存在が示唆された。
- ③発見動機は、結石充満精査、狭窄精査、腫瘍指摘、その他、に分類され、腫瘍指摘例の予後は悪かった。
- ④非腫瘍形成例では ERC、PTC 造影および胆管内視

鏡検査で肝内胆管癌が診断されていた。

等の点が明らかになった。早期治療には、腫瘍指摘以前の発見が必要であり、そのために使用されていた診断 Modality は従来の造影検査、胆管内視鏡検査などの侵襲的検査のみで、2000年以降飛躍的に進歩した FDG-PET、Diffusion MRI、Perfusion CT などの診断能は全く検討されていない。そのため、2010年度、肝内結石症に合併する肝内胆管癌症例の FDG-PET、Diffusion MRI の診断能に焦点を当てた、新たな Profile 調査を企画した。

B. 研究方法

本研究班参加施設を対象とし、2001-2010年に経験した肝内結石症に合併する肝内胆管癌症例数の第1次調査、肝内胆管癌症例のうち FDG-PET もしくは MRI diffusion 施行症例を対象とした用紙記入の第2次調査からなる肝内結石症に合併する肝内胆管癌 Profile 調査を行った。

第2次調査は、症例 profile（年齢、性別、職業、出生地、飲酒歴、喫煙歴、成因、病型分類、肝内結石診断時期、肝内胆管癌診断時期、合併症）、肝内胆管癌発見動機、FDG-PET、MRI diffusion 所見、Stage、治療法、予後のそれぞれ調査項目とした。

C. 研究結果

調査票を送付した47施設中26施設から回答を得た（回収率55.3%）。対象期間（2001-2010年）の肝内胆管癌合併肝内結石症例数は28例、各施設の症例数では5例1施設、4例2施設、3例2施設、1例5施設、症例を経験しなかった施設が14施設であった（表1）。これらの症例のうち、FDG-PET 施行例は5例、Diffusion MRI 施行例は4例と少数に留まっていた。

FDG-PET および Diffusion MRI 診断能評価を目的に行った2次調査では、FDG-PET 所見5例、Diffusion MRI 所見1例の回答を得た。

FDG-PET 施行例では、I・R・B6・ピ系（Stage IVb・千葉大学提供）症例で主病巣および腹膜播種が

表1 肝内胆管癌合併肝内結石症の症例数と施設分布

肝内胆管癌症例数	施設数	FDG-PET施行	Diffusion MRI施行
0	14		
1	5		
2	2	○○	○
3	2		○○
4	2	○○○	
5	1		○

陽性となり有効、IE・R・B8 (Stage I・千葉大学提供) 症例で一部有効、I・L・B234 (Stage IVA・千葉大学提供) 症例で無効と判定された。自験例 (I・R・B7 (Stage IVB)) では、主病巣への集積を認め、有効と判定した。IE・R・B2・ビ系 (Stage III・東京大学提供) 症例では、術前は未施行であったが、術後フォローアップのFDG-PETで再発巣同定に有効であったと報告された。

Diffusion MRI 施行例では、IE・R・B2・ビ系 (Stage III・東京大学提供) 症例で、T1WIで低信号、T2WIで高信号を呈し、DWIで高信号を示す陽性所見であった。

D. 考 察

近年の画像診断 modality の進歩は目覚ましく、2000年以降、MD-CTの空間解像度および時間解像度の進歩と並んで、ブドウ糖の集積もしくは水分の拡散能を強調することにより微細病変を描出するFDG-PETおよびDiffusion MRIという新たな視点のmodalityが登場した。昨年度までの検討で、肝内胆管癌合併肝内結石症診断は、過半数(57%)がStage IVbで発見され、発見動機が腫瘍形成の例は予後不良であることが明らかになった。そのため、腫瘍形成以前の発見が予後改善には不可欠と考えられるが、非腫瘍形成例の診断は、ERC、PTC造影および胆管内視鏡検査での胆管狭窄像、細胞診などで行われており、これらの例でも腫瘍形成例同様予後不良であった。そのため早期診断には、従来型のmodalityでは不十分で、新たな視点からの診断(break through)が必要であり、その候補としてFDG-PETおよびDiffusion MRIが有力である。これらのmodalityは2000年以降日常臨床に用いられており、新しく診断された肝内胆管癌合併肝内結石症を対象に症例数および診断能に焦点を絞ったprofile調査を今年度の当研究班肝内結石分科会画像診断WGの事業計画として企画した。

ほぼ10年毎に行われている肝内結石症全国調査では、経年的に肝内結石症新規症例の減少がみられ、今回の症例数調査でも肝内胆管癌合併肝内結石症は28例と少数に留まった。その中でもFDG-PETおよびDiffusion MRI施行症例数は、5例および4例と極めて少なく、これら新規modalityがまだ十分に普及していない現状を反映していると考えられた。しかし、今回集積した症例では、FDG-PET症例で80%(5例

中4例)の有効率であり、Diffusion MRIでは施行された1例で有効であるとされた。現時点では、肝内胆管癌合併肝内結石症診断に有効と考えられる診断modalityはなく、微小病変の検出、炎症との鑑別などの観点から、FDG-PETおよびDiffusion MRIの診断能を検討することは有意義と考えられた。今後、更なる症例の集積で、肝内胆管癌合併肝内結石症診断における評価を行うことが必要である。

E. 結 論

肝内胆管癌合併肝内結石症を対象としたFDG-PETおよびDiffusion MRI診断能評価を行った。対象症例数は限定されていたが、早期診断に有望なmodalityと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

肝内結石症分科会
分担研究報告書

発癌 WG 報告

研究分担者 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：肝内結石症からの発癌における発癌予測マーカを見出すことを目的とし、本年度は heat shock protein 70 (HSP70) に着目した検討を行った。免疫染色による検討で、正常肝の胆管上皮に HSP70 の発現はほとんどなく、肝内結石症では BilIN や浸潤癌で HSP70 の発現増強を認めた。血清 HSP70 を EIA 法で測定した結果、健常人は全例が EIA kit の検出感度以下であった。肝内結石症での血清 HSP70 は、非癌症例で 48 例中 20 例 (42%)、胆管癌合併例で 8 例中 7 例 (88%) が検出感度をこえる測定値を示したが、その測定値が胆管癌症例で高いという傾向は明らかでなかった。胆石症と胆管癌（結石非合併例）で胆汁 HSP70 を測定した結果、胆管癌で有意に高値を示した。胆汁 HSP70 は以前に測定した胆汁 HSP27 と組み合わせることで、胆管癌マーカーとしての感度と特異性が上昇することが期待された。さらに、HSP とは別の新規胆管癌マーカーとして *Wisteria floribunda* agglutinin (WFA)-sialylated MUC1 を同定し、その成果を論文発表した (Hepatology 2010;52:174-182)。

A. 研究目的

肝内結石症では 5～10% の症例に肝内胆管癌を合併し、胆管癌の発生が患者生命の最も重要な予後規定因子となっている。これまでに発癌 WG では、肝内結石症における発癌の多くは多段階の過程を経ることを明確にし、その前癌・早期癌病変として biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) と intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) の 2 つが存在することを提唱した。BilIN と IPNB は各々、膵における pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) と intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) に相同性を示す肝胆道系病変である。

2010年、WHO による消化器系の腫瘍分類が改訂され、同年10月に WHO Classification of Tumors of the Digestive System (第4版) が刊行された。その中で本発癌 WG から発信した BilIN 分類と IPNB 分類が正式に採用された。なお、新 WHO 分類において IPNB は intraductal papillary biliary neoplasm (IPBN) として記載されている。

通常、IPNB は画像的に検出が可能な病変であるが、BilIN は顕微鏡下のみで同定される平坦な胆管上皮異型病変である。また、肝内結石症における発生頻度は BilIN が IPNB に比較してはるかに高率であることから、胆管癌の早期発見のためには BilIN の存在を予測しうるバイオマーカーの探索・同定が望まれる。

本発癌 WG の研究活動の一環として、正田研究協力者は新規胆管癌マーカーとして *Wisteria floribunda* agglutinin (WFA)-sialylated MUC1 を同定し、その成果を論文で発表した (Hepatology 2010;52:174-182)。本報告書の研究成果の項にその概要を記載する。

また、昨年の本班会議でわれわれは heat shock protein (HSP) に着目した検討を行い、免疫組織化学的に HSP27 が BilIN で高率に発現していること、さらに胆汁 HSP27 が胆管癌マーカーとなりうる可能性を示したが、本年度は HSP70 に着目して同様の検討

を行った。その成績を以下に記す。

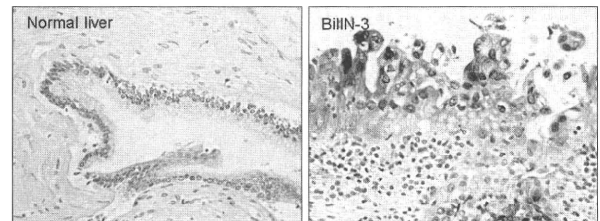


図1 HSP70の免疫組織化学

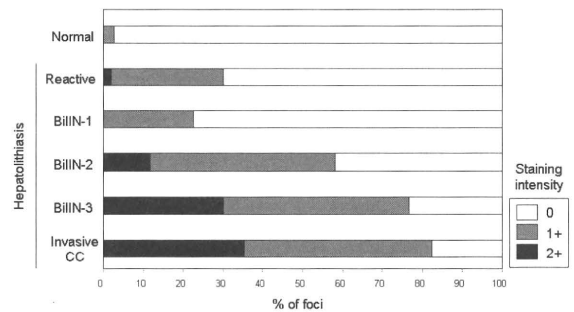


図2 HSP70の免疫組織化学-半定量的評価

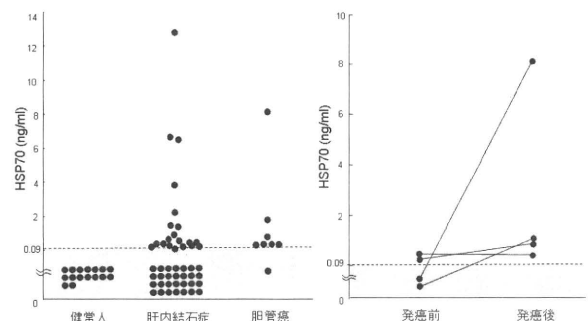


図3 血清 HSP70

B. 研究方法

(1) HSP70免疫組織化学

肝内結石症・外科的切除材料49例のホルマリン固定パラフィン包埋組織切片を使用した。49例中、BiINもしくは胆管癌（浸潤癌）合併例は34例、これら腫瘍性病変の合併のない症例は15例。対照として組織学的正常肝（13例）を使用した。抗HSP70/72抗体を用いた免疫染色を行い、胆管上皮あるいは腫瘍細胞におけるHSP70/72の発現強度を0, 1+, 2+の3段階で評価した。

(2) HSP70 EIA

血清と胆汁のHSP70濃度をHsp70 High Sensitivity EIA Kit (Stressgen) を用いて測定した。血清サンプルは肝内結石症56例（非癌症例48例、胆管癌合併例8例）、対照として健常人血清16例を使用した（肝内結石症の血清サンプルは上五島病院 八坂協力研究者より供与）。胆汁サンプルは胆石症10例、胆管癌10例（結石の合併なし）を用いた。いずれもPTCDより採取した胆汁である。

C. 研究結果

(1) HSP70免疫組織化学

正常肝の胆管上皮においてHSP70の発現はほとんどなく、肝細胞にもHSP70の発現は認めなかった（図1）。肝内結石症では非腫瘍性の胆管上皮にHSP70の発現をみる頻度は低かったが、BiIN-2やBiIN-3、浸潤癌では半数以上の症例にHSP70の発現を認めた（図1, 図2）。

(2) 血清 HSP70

肝内結石症における血清HSP70の測定結果を図3に示す。健常人は16例全例が使用したEIA kitの検出感度（0.09 ng/ml）以下であった（図3）。肝内結石症では、非癌症例で48例中20例（42%）、胆管癌合併例で8例中7例（88%）が検出感度をこえる測定値を示した（図3）。検出感度をこえる症例の割合は胆管癌症例で有意に高かったが（ $p=0.016$ ）、その測定値が胆管癌症例で高いという傾向は明らかでなかった。

胆管癌合併例8例のうち4例は発癌前後の血清サンプルがあったため、これらの症例で発癌前後のHSP70を比較したところ、発癌後にHSP70が上昇する傾向が認められた（図3）。

(3) 胆汁 HSP70

胆汁HSP70の測定結果を図4に示す。図4には同時にわれわれが以前に測定した胆汁HSP27の測定値も示した。胆汁HSP27とHSP70はいずれも胆管癌症例で胆石症より有意に高値を示した。

胆汁でのHSP27とHSP70の測定値を比較したところ、2つの測定値はほぼ平行に推移していた（図5）。この結果から、HSP27とHSP70の測定値を組み合わせることで胆管癌マーカーとしての感度、特異度が増加する可能性が示唆されたことから、2つの測定値の積および和を算出した。その結果を図6に示す。HSP27とHSP70の積と和はいずれも胆石症より胆管癌症例で有意に高値を示した。少ない症例での解析で

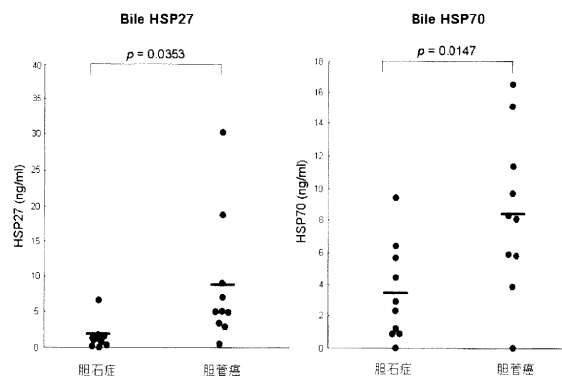


図4 胆汁 HSP27と HSP70

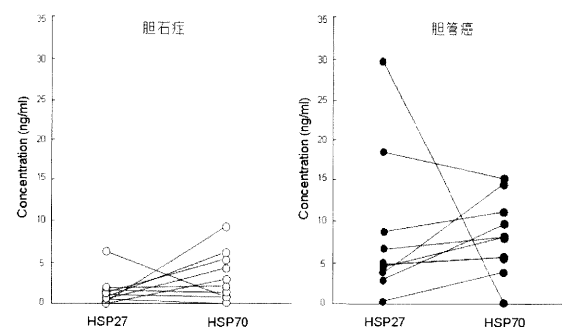


図5 胆汁 HSP27と HSP70の比較

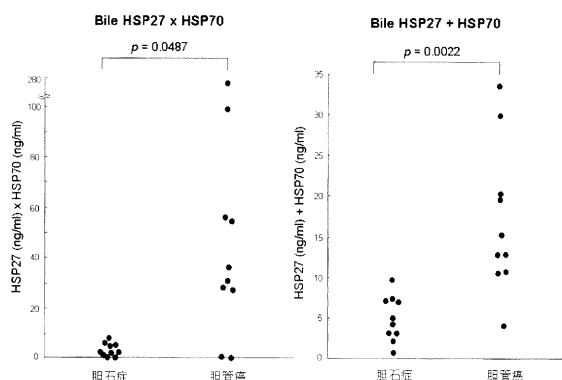


図6 胆汁 HSP27と HSP70 (積と和)

はあるが、ROC 曲線により胆管癌マーカーとしての感度と特異度を検討したところ、HSP27 + HSP70が最も良好な感度と特異度を示した（感度90%、特異度100%、AUC 0.94）。

(4) 新規胆管癌マーカー WFA-sialylated MUC1

胆管癌のホルマリン固定組織切片を用い、癌領域・非癌領域についてレクチンアレイによる比較糖鎖プロファイリングを行った結果、癌で最も有意にシグナルが上昇するレクチンとしてWFAを同定した。

ビオチン化WFAを用いて組織染色を行うと、胆管癌にはWFAが結合して有意に染色シグナルが上昇した。蛍光2重染色の結果、このWFAが結合する部位にはsialylated MUC1が共発現していた。

胆汁サンプルを用いsialylated MUC1のウエスタン

ブロットを行うと、肝内結石症と胆管癌患者の胆汁にはいずれも MUC1が存在しており、さらに胆汁をピオチン化 WFA ストレプトアビジンビーズにより共沈降し、その後 MUC1のウエスタンブロットを行うと、胆管癌では全例に sialylated MUC1が検出された。すなわち胆管癌胆汁の sialylated MUC1は WFA と結合することが示された。

次いで WFA と sialylated MUC1抗体を用いたサンドイッチ ELISA 系を構築して検討したところ、胆管癌患者の胆汁で有意に高い値を示した。胆管癌マーカーとしての感度90%、特異度76%、AUC 0.86であった。以上の検討から胆汁の WFA-sialylated MUC1が胆管癌マーカーとして有用であることが示された。

D. 考 察

HSP27と HSP70は全身の多くの固形癌における発現増加が示されており、癌では抗アポトーシス効果により抗癌剤治療に対する耐性にも関与する分子である。これまでの検討で、HSP27は肝内結石症において BilIN や胆管癌で発現増加がみられ、胆汁 HSP27が胆管癌マーカーとして有用である可能性を示したが、今回の検討結果から胆汁 HSP70も胆管癌マーカーとして有用であることが示唆された。

胆汁での HSP27と HSP70の測定値を組み合わせることで胆管癌マーカーとしての感度と特異度が増加し、特にこの2つの測定値の和が良好な成績を示した。HSP27と HSP70の積に関しては、図6に示すように胆石症ではいずれの症例も低い値にとどまっております。癌と非癌症例の分離が良好である印象を受けたが、HSP27か HSP70のいずれかの測定値が0に近い場合、2つの積も0に近くなり、そうした症例（今回の検討では胆管癌10例中2例）が存在することが臨床応用の上で問題となる。また、HSP と新規胆管癌マーカーの WFA-sialylated MUC1を組み合わせることも有用と考えられる。

肝内結石症の血清 HSP70について、EIA kit の検出感度をこえる症例の割合は、胆管癌合併例において非合併例より有意に高率であった。しかし、検出感度をこえる症例での測定値は胆管癌症例で高いとは言い難く、胆管癌マーカーとしての有用性は低いと思われた。HSP70の免疫染色では肝内結石症の非腫瘍性の胆管上皮において、胆管炎に伴って HSP70の発現をみる症例があったことから、そうした症例の血清 HSP70が上昇している可能性も考えられる。この傾向はわれわれが過去に測定した血清 HSP27においても同様であった。ただし、血清 HSP70を発癌前後で比較した場合、発癌後に高値を示す傾向があることから、HSP70が発癌に深く関連した分子であることは推測しうる。

E. 結 論

1. 胆汁 HSP27と HSP70は胆管癌マーカーとして有用と考えられる。
2. 新規胆管癌マーカーとして WFA-sialylated

MUC1を同定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakanuma Y, Curabo MP, Franceschi S et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In:WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours (4th edition, eds. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND). IARC, Lyon, 2010, pp.217-224
- 2) Theise ND, Nakashima O, Park YN, Nakanuma Y. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma In:WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours (4th edition, eds. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND). IARC, Lyon, 2010, pp.225-227
- 3) Yamaguchi J, Sasaki M, Sato Y et al. Histone deacetylase inhibitor (SAHA) and repression of EZH2 synergistically inhibit proliferation of gallbladder carcinoma. *Cancer Sci* 2010 101:355-62
- 4) Nakanishi Y, Kondo S, Zen Y et al. Impact of residual in situ carcinoma on postoperative survival in 125 patients with extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010 17:166-73
- 5) Nakanuma Y, Zen Y, Harada K et al. Tumorigenesis and phenotypic characteristics of mucin-producing bile duct tumors: an immunohistochemical approach. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010 17:211-22
- 6) Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: Is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 2010 60:419-29
- 7) Sato Y, Harada K, Itatsu K et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor-beta1/Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 2010 177:141-52
- 8) Sato Y, Osaka K, Harada K et al. Intraductal tubular neoplasm of the common bile duct. *Pathol Int* 2010 60:516-9
- 9) Matsuda A, Kuno A, Kawamoto T et al. Wisteria floribunda agglutinin-positive mucin 1 is a sensitive biliary marker for human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2010 52:174-82
- 10) Nakanuma Y. Intraductal papillary neoplasm of bile duct and its progression. *The Korean*

Journal of Pancreas and Biliary Tract 2010
15:337-8

- 11) Nakanuma Y, Sato Y, Harada K et al. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. World J Hepatol 2010 2:419-27
 - 12) 中沼安二. 肝内胆管癌. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 肝癌 (中沼安二, 坂元亨宇編), 文光堂, 東京, 2010,63-78
 - 13) 中沼安二, 原田憲一, 木村康他. 肝内結石症と肝内胆管癌 - 実態と発癌の病理学的検討 -. 胆と膵 2010;31: 185-92
 - 14) 中沼安二. 胆道の病理 - 胆道と膵臓の潜在的可塑性から観察 -. 胆道 2010;24:73-81
 - 15) 中沼安二, 原田憲一, 佐々木素子他. 胆道癌の分子生物学的特性. 胆と膵 2010;31:379-86
 - 16) 中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則他. 肝内胆管癌 (胆管細胞癌). 肝胆膵画像 2010;12:514-21
2. 学会発表
- 1) Nakanuma Y. New concept of cholangiocarcinoma: imaging pathology correlations. Samsung Conference (Seoul, Korea)
 - 2) Nakanuma Y. New concept of cholangiocarcinoma: imaging correlation. KSAR-GE Healthcare Grand Symposium (Seoul, Korea)
 - 3) Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma arising in chronic biliary disease: its pathology and pathogenesis. SMC Symposium on Cholangiocarcinoma (Seoul, Korea)
 - 4) Nakanuma Y. Spectrum of biliary neoplasm arising in chronic advanced liver disease. Laennec Liver Pathology Summer Meeting 2010 (Seoul, Korea)
 - 5) Nakanuma Y. Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) and its progression. Korean Association of Pancreatobiliary diseases (Seoul, Korea)
 - 6) Nakanuma Y, Xu J, Harada K et al. Pathological spectrum of intrahepatic cholangiocarcinoma arising in non-biliary, chronic advanced liver diseases. AASLD (Boston, USA)
 - 7) Sato Y, Harada K, Sasaki M et al. Heat shock protein 27 is induced during cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis: Implications as a potential biomarker of cholangiocarcinoma and its precursor lesion. AASLD (Boston, USA)
 - 8) Hsu M, Igarashi S, Sasaki M et al. K-RAS mutation and P53 overexpression in biliary intraepithelial neoplasia (BILIN), peribiliary glands, and cholangiocarcinomas. AASLD (Boston, USA)
 - 9) 中沼安二. 胆道嚢胞性疾患の病理: WHO 新分類を中心に. 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会

- 10) 中沼安二. 胆道の臨床病理 - BILIN を中心として -. 第46回日本胆道学会学術集会
- 11) 中沼安二. 肝内胆管癌 WHO 新病理分類. 第110回日本外科学会定期学術集会
- 12) 佐藤保則, 中沼安二, 大井章史. B型肝硬変に胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB) と肝細胞癌を合併した1例. 第46回日本胆道学会学術集会
- 13) 佐々木素子, 米田憲秀, 中沼安二. 画像と病理の対比からみた嚢胞形成性内胆管腫瘍の臨床病理学的検討. 第14回日本肝臓学会大会
- 14) 佐々木素子, 山口淳平, 中沼安二. 胆道癌多段階発癌過程における細胞老化機構の制御異常. 第14回日本肝臓学会大会
- 15) 佐藤保則, 中沼安二. 肝内結石症におけるHSP27の発癌予測バイオマーカーとしての有用性. 第14回日本肝臓学会大会

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

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

肝内結石における肝切除術後の手術部位感染症 (SSI) の発生頻度と要因について

研究協力者 山上 裕機 和歌山県立医科大学 第2外科 教授

研究要旨: 最近15年間の肝内結石症治療のために肝切除を施行した43例で、最も一般的な術後合併症である手術部位感染 (SSI) の頻度について、原発性肝癌や転移性肝癌の肝切除術後と比較検討した。SSI の頻度は Superficial incisional, Deep incisional, Organ/Space SSI の全てを合わせて原発性肝癌では11.4%, 転移性肝癌で2.8%であったが、肝内結石症では23.8%と有意に高頻度であった。肝内結石症では胆汁中細菌の検出頻度が83.3%と高いことが原因の1つと考えられた。

A. 研究目的

肝内結石症治療の Golden Standard は結石存在部位である肝区域を取り除く肝切除である。近年肝切除に対する安全性は著明に向上したが、術後合併症とくに手術部位感染 (SSI) についての統計は少ない。一般に SSI は皮下組織の感染 (Superficial) と筋層の感染 (Deep), 腹腔内感染 (Organ/Space) に分類される。今回、肝内結石症でこの30年間に施行された肝切除42例の術後 SSI の発生頻度について、同時期の原発性肝癌 (HCC) 193例, 転移性肝癌73例と比較検討し、肝内結石症の術後感染症の特徴を検討した。

B. 研究方法

各疾患の患者背景として年齢, 既往手術の有無, 検査データを比較した。さらに手術術式と術後合併症の特徴を比較した。その中で SSI の頻度については Superficial and Deep, Organ/Space の2群に分けて検討した。また、肝内結石症例の胆汁中細菌陽性率と複数菌感染率を検討し、肝内結石症の SSI 部位からの分離菌と胆汁からの分離菌の共通性について検討した。

C. 研究結果

患者背景を示す (Table1)。肝内結石症例は HCC, 転移性肝癌に比較して若年者に多く、過去の胆道系治療歴を持つ症例が有意に多かった。

手術術式の比較では肝内結石症は良性疾患であるため肝右葉系切除は少なく、42例中39例が肝左葉系切除 (左葉切除21例, 外側区域切除18例) であった (Table2)。

血液検査データでは (Table3), 肝癌に比較して白血球や CRP の高い症例が多く、肝内胆管炎などの慢性炎症の存在が示唆された。GOT, GPT などの肝機能は HCC でも高値であったが、これは肝炎ウイルス感染によるもので、胆管炎による肝内結石例とは根本的に異なっていた。また、HCC では HbA1c が高い症例が多く、base に糖尿病の存在の多いことが示唆された。

Table1. Background of the patients with hepatectomy

	Hepatolithiasis	Hepatocellular carcinoma	Metastatic carcinoma
Patients no.	42	193	73
Gender (male/ female)	24/18	114/79*	33/40
Age (mean ± SD)	56.5 ± 12.5 **	63.7 ± 10.2	60.8 ± 11.9
Body Mass Index (BMI)	23.1 ± 0.6	23.4 ± 0.7	24.3 ± 0.8
History of biliary treatment Yes / No (rate)	20/22 (47.6%) ***	34/159 (11.6%)	7/66 (9.0%)
History of previous operation except biliary surgery Yes / No (rate)	3/39 (7.1%)	12/181 (6.6%)	73/0 (100%) ****

* p=0.042 compared with Metastatic ca.

** p=0.0001 compared with hepatocellular carcinoma (HCC)

*** p<0.0001 compared with HCC or Metastatic ca.

**** 68 cases are colo-rectal carcinoma, 3 cases are GIST, one case is gastric carcinoma, and another one case is carcinoma of papilla Vater, p<0.0001 compared with Hepatolithiasis or HCC

Table2. Hepatectomy procedures

	Hepatolithiasis (n=42)	Hepatocellular carcinoma (n=193)	Metastatic carcinoma (n=73)
Right hepatectomy *	2	38	10
Left hepatectomy **	21	32	7
Middle bisegmentectomy	0	8	0
Lateral sectionectomy	18	22	11
Right anterior sectionectomy	0	4	1
Right posterior sectionectomy	1	11	6
Segmentectomy or Partial resection	0	70	2*
Others ***	0	8	11

* including a right trisectionectomy

** including a left trisectionectomy

*** indicating atypical resections or multiple resections

肝切除術後早期の合併症を示す (Table4)。転移性肝癌では肝内結石例や HCC に比較して合併症は比較的少なく、ほぼ全例が正常肝であるためと考えられた。HCC では難治性腹水や胸水が多く、背景に肝硬変やウイルス性慢性肝炎が存在し、低蛋白血症の影響が示唆された。肝内結石症では SSI の発生頻度が23.8%と著明に高く、胆管炎など感染に關与する肝機能異常症例が多かった。