

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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・予後調査ワーキング

肝内結石症全国調査－新規横断調査－

研究協力者 森 俊幸 杏林大学医学部外科 教授

研究要旨：第7期全国調査を行い解析した。94施設/299例の肝内結石症を登録した。結石遺残例は66例（22%）、結石再発例18例（6%）であった。胆道癌合併は7例（2.3%）（肝内胆管4例、肝外胆管2例、胆嚢1例）であった。肝内型の増加とビリルビン結石の再増加が明らかとなった。治療については非手術的治療の増加と手術的治療の減少が著しく、低侵襲治療の増加と普及がすすんでいるという結果であった。肝切除は手術的治療で最多であり、短期成績も良好で、肝内結石に対する根治治療として十分推奨されると思われる。一方、非手術的治療では経乳頭的内視鏡的治療が最多であるも、短期成績（結石遺残、退院時胆道狭窄、退院時胆道拡張、経過中胆道狭窄、経過中胆道拡張、結石再発、日常生活の支障）は不良であった。内視鏡治療症例において、経過中の胆道狭窄と胆道拡張が結石再発の有意な危険因子であり、内視鏡的治療を行う際は、切石のみでなく胆道狭窄の解除と胆汁うっ滞の排除が重要である。高度な胆管狭窄や胆管拡張の残存があるようであれば、内視鏡的治療ではなく他の治療法を選択すべきである。

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多い。また、反復する胆管炎や、それに続く敗血症、胆管癌の合併など、臨床経過において大きな問題があるも、その取扱いについてはいまだ一定のコンセンサスが得られておらず、施設間で異なる場合が多いのが現状である。そのため、原因・病態の解明や治療法の確立を目的に研究班によって行われた6回の全国調査などからも、肝内結石症の病像が徐々に明らかになってきた。

前回調査（第6回・2006年）より5年が経過していたため、新規の多施設全国調査（横断調査）によって肝内結石症診療の現状と過去の結果との異同を把握し解析することが本研究の目的である。本研究により肝内結石症の臨床病理像を解明することによって、肝内結石症の治療成績改善に大きく寄与する可能性が見込まれる。

B. 研究方法

本研究は多施設による診療録ベースのretrospective studyである。

対象施設：日本消化器病学会認定・関連施設、日本消化器外科学会認定・関連施設。

対象症例：肝内結石症の診断で通院歴、入院歴のある症例（新規症例、フォローアップ症例問わず）。

対象期間：2011年1月1日～2011年12月31日

対象症例に対して詳細な臨床病理像に関する個別調査を行った。調査項目は、患者背景（年齢、性別、居住地、嗜好、既往歴）、肝内結石の病状（診断日、臨床症状、分類（IE分類、LR分類）、胆管狭窄・拡張、肝萎縮の部位、結石種類）、合併症、肝内胆管癌の有無、治療内容、治療後の症状、転帰。

研究における倫理的配慮について、本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会：

<http://www.med.or.jp/wma/>）および、臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正 <http://www.jsvs.org/ja/info/shinshin.pdf>）に従って本研究を実施した。

各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管する。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルもパスワードによる暗号化という二重のブロックで管理した。さらに、本研究専用のコンピュータは本研究専用とし他のデータは入力しない。また、指紋認証装置を導入し、特定された個人しか起動できないようにする。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行い解析した。

なお、本研究は杏林大学医学部倫理委員会によって審査され、承認済みである（審査番号244番）。

C. 研究結果

回答施設は94施設/299例で、診療科別では内科44施設（47%）、外科50施設（53%）とほぼ同等であった。

性別では男性155例（52%）、女性142例（47%）、不明1例（1%）であった。初発例は110例（37%）であり、結石遺残例は66例（22%）、結石再発例18例（6%）であった。胆道癌合併は7例（2.3%）で、内訳は肝内胆管4例、肝外胆管2例、胆嚢1例であった。

過去6回の調査の結果と比較すると、年齢の高齢化と男女比は変わらず、全胆石症における肝内結石の比率は第6期調査に比べやや増加した（表1）。

結石部位別にみると、肝内型の増加と肝内外型の減少がみられ（図1）、結石成分別では減少傾向であったビリルビン結石が再増加していた（図2）。

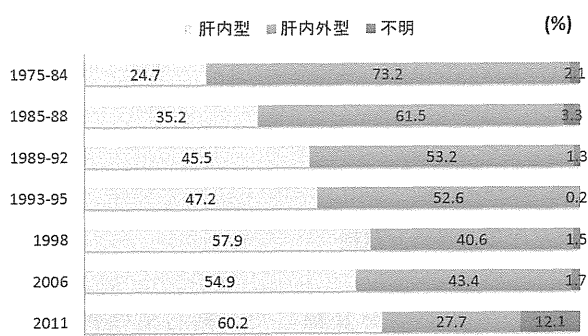


図 1. 病型分類 - 肝内型と肝内外型

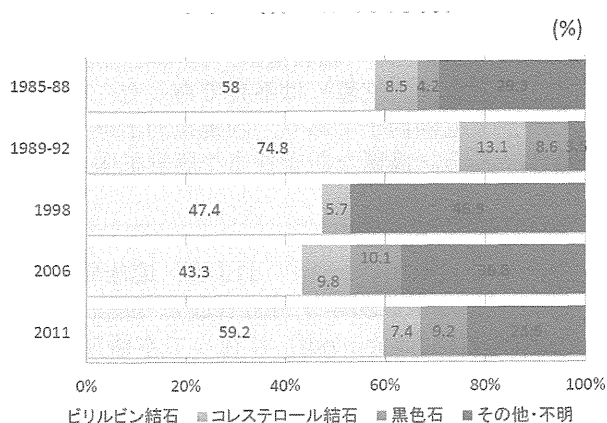


図 2. 結石成分分類

治療内容では手術単独がさらに減少し、非手術的治療の増加が著明であった (図 3)。

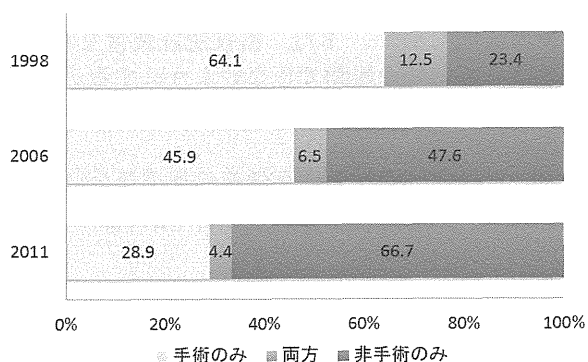


図 3. 治療内容

詳細を見ると、手術的治療では減少傾向であるも、肝切除術が最多であった。一方、非手術的治療ではいままでも最多であった PTCSL は減少し、変わって ERC が著明に増加し最多であった。また、UDCA 内服例も 41% と大幅に増加していた (表 2)。

治療法別の成績をみると、内視鏡治療は肝切除術や胆管消化管吻合、PTCSL に比べ、結石遺残や結石再発が多く、決して良好な成績ではなかった (表 3)。

増加していた経乳頭的内視鏡治療について解析し

た。過去もしくは今回、内視鏡的治療を行われ、かつ外科治療がなされていない 84 例を対象に検討した。乳頭処置は EST が 31 例 (37%)、EPBD が 7 例 (8%) に行われていた。

性別、嗜好 (喫煙、飲酒)、病型分類 (IE 分類 (肝内型、肝内外型、不明)、RL 分類 (左葉、右葉、両葉、不明)) 乳頭切開の有無、退院時結石遺残、退院時胆道狭窄、退院時胆道拡張、経過中胆道狭窄、経過中胆道拡張、肝内胆管癌合併、日常生活の支障の有無、社会復帰の有無を検討項目として結石再発の危険因子を多変量解析で検討すると、経過中胆道拡張と経過中胆道狭窄が抽出された (表 4)。

D. 考 察

今回、新たな横断調査を行った結果、肝内結石症の病像として肝内型の増加とビリルビン結石の再増加が明らかとなった。また、治療については非手術的治療の増加と手術的治療の減少が著しく、低侵襲治療の増加と普及がすすんでいるという結果であった。

手術的治療は肝切除術が最多であった。肝切除術は結石遺残や再発なども少なく成績良好であり、肝内結石症の根治治療として十分に推奨される治療であると思われた。

一方、非手術的治療は経乳頭的内視鏡的治療の増加が著明であるも、肝切除術や胆管消化管吻合、PTCSL などと比較して短期成績 (結石遺残、退院時胆道狭窄、退院時胆道拡張、経過中胆道狭窄、経過中胆道拡張、結石再発、日常生活の支障) も決して良好とはいえない結果であった。

肝内結石症に対する経乳頭的治療では以前は長期成績が不明であり、さらに乳頭切開による乳頭機能の廃絶は結石再発などの合併も危惧され、原則推奨されていなかった。しかし、本調査の結果から、乳頭切開は結石再発の危険因子にならず、経過中の胆道拡張と胆道狭窄が結石再発の有意な危険因子であることが判明した。つまり、肝内結石症に対する内視鏡的治療は、切石のみでなく胆道狭窄を十分に解除し、胆汁うっ滞を可能な限り排除するということが重要である。高度な胆管狭窄や胆管拡張の残存があるようであれば、内視鏡的治療ではなく他の治療法を選択すべきと思われた。

E. 結 論

肝内結石症に対する治療として、非手術的治療、とくに経乳頭的内視鏡的治療が増加している。しかし、経乳頭的内視鏡的治療は肝切除術や胆管消化管吻合、PTCSL などと比較して短期成績が不良である。内視鏡的治療を行う際は、切石のみでなく胆道狭窄の解除と胆汁うっ滞の排除が重要である。高度な胆管狭窄や胆管拡張の残存があるようであれば、内視鏡的治療ではなく他の治療法を選択すべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・鈴木裕, 森俊幸, 横山政明, 中里徹矢, 阿部展次, 杉山政則: 肝内結石症診療の現況 全国調査からみた肝内結石症の現況 胆と膵 34: 1119-1124, 2013

2. 学会発表

- ・鈴木裕, 森俊幸, 横山政明, 中里徹矢, 松木亮太, 阿部展次, 正木忠彦, 杉山政則: 肝内結石症全国調査-新規横断調査-. 第49回日本胆道学会学術集会. 千葉, 平成25年9月19日

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

表1. 肝内結石症の変遷

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期	1970-1977	29	135	51歳	1:1.2	4.1%
第2期	1975-1984	380	4191	55歳	1:1.2	3.0%
第3期	1985-1988	286	1813	58歳	1:1.16	2.3%
第4期	1989-1992	1394	3760	59歳	1:1.3	2.2%
第5期	1998	1516	1124	63歳	1:1.16	-
第6期	2007	2592	307	63歳	1.05:1	0.6%
第7期	2011	2639	299	64歳	1.09:1	1.8%

表2. 治療法の変遷

	第2期 (1180例)	第3期 (1571例)	第4期 (422例)	第5期 (473例)	第6期 (307例)	第7期 (299例)
手術的						
肝切除術	519 (44.0%)	787 (50.1%)	213 (50.5%)	141 (29.6%)	111 (36.2%)	43 (14.4%)
胆管消化管吻合術	316 (26.8%)	342 (21.8%)	110 (26.1%)	78 (9.5%)	24 (7.8%)	13 (4.3%)
総胆管切開切石術 (T-tube 留置含む)	592 (50.2%)	694 (44.2%)	146 (34.6%)	90 (11.2%)	24 (7.8%)	3 (1.0%)
乳頭形成術	56 (4.7%)	39 (2.5%)		3 (0.6%)		
非手術的						
PTCSL	102 (8.6%)	232 (14.8%)	96 (22.7%)	73 (15.9%)	66 (21.4%)	35 (11.7%)
ESWL	20 (1.7%)	42 (2.7%)	16 (3.8%)	1 (0.2%)	19 (6.2%)	4 (1.3%)
経口胆道鏡		32 (2.0%)	7 (1.7%)	6 (2.1%)	15 (4.8%)	4 (1.3%)
ERC				1 (0.2%)	18 (5.8%)	68 (22.7%)
術後胆道鏡			40 (9.5%)	35 (3.6%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)
UDCA 内服					23 (7.5%)	126 (42.1%)

表3. 治療法別成績

	肝切除術 (43例)	胆管消化管吻合術 (13例)	PTCSL (35例)	内視鏡 (84例)
退院時結石遺残	3 (7%)	1 (8%)	6 (17%)	35 (42%)
結石再発 (結石遺残例除く)	0%	1 (8%)	4 (11%)	22 (26%)
肝内胆管癌合併	1 (2%)	0%	0%	1 (1%)
日常生活の支障	0%	0%	4 (11%)	8 (10%)
社会復帰	39 (90%)	10 (77%)	19 (54%)	58 (69%)

表4. 内視鏡治療症例における結石再発の危険因子

	p 値	オッズ比	95% C.I
経過中胆道拡張	0.022	4.425	1.236-15.873
経過中胆道狭窄	0.013	4.785	1.387-16.393

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

診断治療ワーキング

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：本WGでは肝内結石症診療指針を策定するために、跡見班による画像診断指針（2007年）と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（2009年）の実用性と問題点を検討してその改訂を目指した。全国実態調査から二次性の増加、内視鏡治療の増加（特にバルーン内視鏡応用）、肝内胆管癌合併の増加が明らかとなり、診療 modality の進化と肝内胆管癌リスクを踏まえた診療体系改訂の必要性が示された。それらを踏まえて診療ガイドを作成した。

共同研究者

田妻 進 広島大学病院教授
露口 利夫 千葉大学講師
佐田 尚宏 自治医科大学教授
森 俊幸 杏林大学教授
内山 和久 大阪医科大学教授
八坂 貴宏 長崎県上五島病院 院長
正田 純一 筑波大学教授
中沼 安二 金沢大学教授
坪内 博仁 鹿児島市立病院 院長

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. High Volume center における肝内結石症診療の実態調査

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肝内結石症治療フローに照らして調査し過去の調査と比較して現状とその変遷を検証した。

2. 診療ガイドラインの活用と問題点の検証

2009年発表の日本消化器病学会作成診療ガイドラインの活用実態から診断 modality と治療 modality 改訂の要否を検討した。そのうえで疫学 WG による肝内胆管癌リスクを踏まえた診療フローの改訂のあり方を考察して診療ガイドを作成した。

C. 研究結果

1. 調査対象施設は日本消化器病学会・胆石症診療ガイドライン作成・評価委員施設、本WG委員在籍施設、胆道感染症調査研究グループ施設の25施設として210例を集計した結果、有症状例増加（61%）、胆管手術既往例増加（61%）を認めた。診断方法は拾い上げ検査（US, XP）35.9%、二次精査（CT/MRCP）44.1%、三次精査（ERCP/EUS）19.7%と過去の調査結果と同等であったが、治療については積極的介入増

加（70%）、特に内科的治療（内視鏡治療、ESWL、薬物治療）が主体であった。中でもバルーン内視鏡を用いた二次性症例に対するアプローチが施行される例が目立った。一方、合併症の増加（23.8%）を認め、そのうち肝内胆管癌が5例であった。これらは過去2回の調査に比較して症例総数は減少しておらず、積極的治療介入は増加していた。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。

2. 診療ガイド作成

坪内班長の指導の下に班員を中心に診療ガイドを作成した。

D. 考 察

本WG調査から肝内結石症例は二次性を主体に増加傾向にあり、その内視鏡治療が増加しつつあることが判明した。特に、バルーン内視鏡による治療例が増加しており、これを新たな modality としてガイドラインに搭載する必要性が示された。さらに外科的治療は肝切除が主体となりつつあり胆汁性肝硬変への進展例に対しては肝移植も今後増加することが推測される。これらを踏まえて、既出のガイドラインを改訂する必要性が示唆された。

E. 結 論

今回の検討から実地診療のデータベースを作成し、診療実態を踏まえて迅速に診療指針を修正・改訂することが望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S, Morita H, Ukimura A, Mishima N, Otsuka F, Ohyama Y, Nara N, Murakami K, Mashiba K, Akazawa K, Yamamoto K, Senda S, Yamanouchi M, Tazuma S, Hayashi J. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. BMJ Open. 2013 Dec

20;3(12):e003971. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003971.

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Jan;21(1):43-50. doi: 10.1002/jhbp.50. Epub 2013 Oct 29.

Tazuma S, Kanno K, Sugiyama A, Kishikawa N. Nutritional factors (nutritional aspects) in biliary disorders: Bile acid and lipid metabolism in gallstone diseases and pancreaticobiliary maljunction. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Dec;28 Suppl 4:103-7. doi: 10.1111/jgh.12241.

Fujita K, Sugiyama A, Otoshi K, Taogoshi T, Kimura Y, Kishikawa N, Kodama M, Kanno K, Kihira K, Tazuma S. Partial characterization of proapoptotic action of biliary deteriorated lipids on biliary epithelial cells in pancreaticobiliary diseases. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 Jul 25. doi: 10.1002/jhbp.20. [Epub ahead of print]

Suzuki Y, Sugiyama M, Inui K, Igarashi Y, Ohara H, Tazuma S, Tsuji T, Miyakawa H, Atomi Y. Management for pancreatolithiasis: a Japanese multicenter study. Pancreas. 2013 May;42(4):584-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e31827308c8.

Yokobayashi K, Matsushima M, Fujinuma Y, Tazuma S. Retrospective cohort study of the incidence and risk of fever in elderly people living at home: a pragmatic aspect of home medical management in Japan. Geriatr Gerontol Int. 2013 Oct;13(4):887-93. doi: 10.1111/ggi.12024. Epub 2013 Jan 7.

大屋敏秀, 田妻 進, 菅野啓司, 沼田義弘, 山本隆一, 岸川暢介, 中沼安二
肝内結石症診療の現状と問題点
胆道2013 ; 13 : 788-94

2. 学会発表

田妻 進
胆石症の病態と治療
第110回日本内科学会講演会・教育講演, 東京2013
日本内科学会雑誌2013 ; 9 : 2460-7

田妻 進
胆石の成因と疫学
第49回日本胆道学会学術集会・認定指導医養成講座,
千葉2013
胆道2013 ; 3 : 361

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 難治性疾患等克服研究事業 (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
発癌ワーキング

肝内結石症からの発癌 - 遺伝子異常の検討 -

研究分担者 中沼 安二 金沢大学医学系研究科 形態機能病理学 教授

研究要旨: 発癌 WG では肝内結石症からの発癌に関する病理学的, 生化学的アプローチを継続して行ってきた。本年度は, 前癌病変, 早期癌病変とされる平坦型異型病変: biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) と乳頭型異型病変: intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) における KRAS, GNAS 遺伝子変異の検討を行った。肝内結石症30例, 肝内胆管癌39例, IPNB35例 (肝内結石症合併14例) の病理組織切片より, マイクロダイセクション法等を用いて病変部を単離して DNA サンプルを作成し, 直接シーケンス法で KRAS codon12,13, GNAS codon201領域の遺伝子変異を解析した。KRAS 変異は肝内結石症に合併した BilIN 病変の約30%, BilIN 病変背景の異型のない胆管上皮や付属腺上皮の約40%, 肝内胆管癌の約30%, IPNB の約50%に認められた。一方, GNAS 変異は BilIN 病変, 肝内胆管癌には見られず, IPNB の約50%に認められた。以上の所見より, 肝内結石症からの発癌の約1/3は, 膵癌と同様, 早期段階での KRAS 変異を経由すること, 乳頭型異型病変の発生には膵と同様に GNAS 変異が関与する可能性があることが示唆された。

共同研究者

佐々木素子 金沢大学医学系研究科形態機能病理学

A. 研究目的

肝内結石症からの発癌に対する病理学的アプローチとして, 発癌 WG ではこれまでに胆管癌の前癌/早期癌病変である平坦型異型病変: 胆管上皮層内腫瘍 (biliary intraepithelial neoplasia, BilIN) と乳頭型異型病変: 胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct, IPNB) の臨床病理学的特徴を明らかにしてきた。

BilIN と IPNB は各々, 膵臓における PanIN と IPMN との対比を想定した概念である。これまで検討してきた IPNB は大型胆管に発生する病変で, 膵臓との対比では主膵管型 IPMN に相当する。膵臓の PanIN, 膵癌については, 早期段階から KRAS 変異が約90%と高率であることがよく知られている。IPMN でも30-80%に KRAS 変異があるとされ, GNAS 変異も40-70%と比較的高率である。

一方, 膵癌 (浸潤性膵管癌) や PanIN ではほとんど GNAS 変異がないとされる。通常型胆管癌では約50%に KRAS 変異があるとされるが, 胆管前癌病変の BilIN と IPNB における KRAS, GNAS 変異についての検討はごく限られている。

そこで本年度は, 肝内結石症からの発癌に関する分子病理学的アプローチとして, BilIN と IPNB における KRAS, GNAS 遺伝子変異を検討した。

B. 研究方法

1) BilIN, 肝内胆管癌での KRAS, GNAS 遺伝子変異の検討

肝内結石症30症例のホルマリン固定パラフィン包埋切片から, 上皮内癌/BilIN-3 (n=10), BilIN-2 (n=16), BilIN-1 (n=12), 大型胆管上皮 (n=12), 胆管付属腺

(n=9) の病変部をマイクロダイセクション法にて単離した。また, 肝内胆管癌39例から, 癌部, 非癌部を単離した。各病変組織片から DNA を抽出して, 直接シーケンス法で KRAS 変異 (codon12, 13), GNAS 変異 (codon 201) の遺伝子変異を検討した。

2) IPNB での KRAS, GNAS 遺伝子変異の検討

肝内結石症合併14例を含む IPNB35症例 (肝門部領域 IPNB29例, うち非浸潤性15例, 浸潤性14例; 遠位胆管 IPNB 6例 [浸潤性]) の IPNB 部, 非腫瘍部より DNA を抽出して, BilIN 病変と同様に直接シーケンス法で KRAS 変異 (codon12, 13), GNAS 変異 (codon 201) の遺伝子変異を解析した。

C. 研究結果

1) BilIN, 肝内胆管癌での KRAS, GNAS 遺伝子変異の検討

KRAS 変異は肝内胆管癌の31%に認められた。BilIN-3, 30%; BilIN-2, 44%; BilIN-1, 25% と, BilIN-1, 2でも KRAS 変異が検出された (図1)。

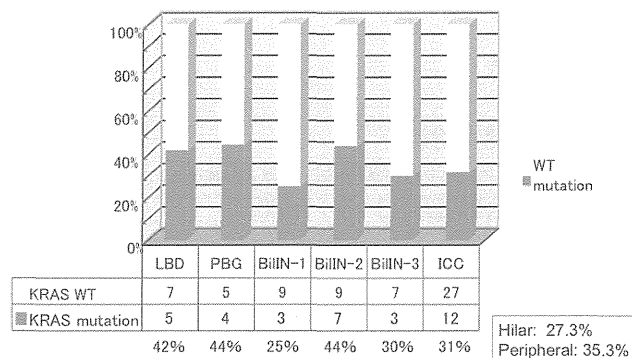


図1 BilIN, 肝内胆管癌での KRAS 遺伝子変異

さらに、肝内結石症では背景の大型胆管上皮の42%、胆管付属腺の44%にも KRAS 変異が認められた。BiIN 病変に KRAS 変異のある症例では、背景の異型の目立たない大型胆管や胆管周囲付属腺にも KRAS 変異がみられる傾向にあった (図2)。

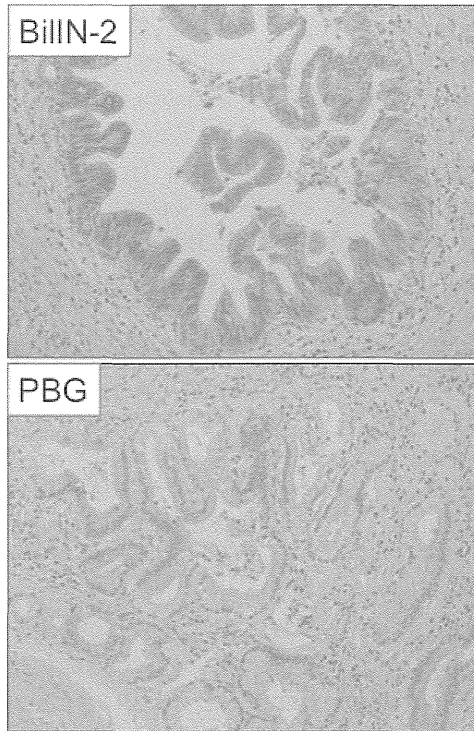


図2 KRAS 遺伝子変異がみられた BiIN と背景の胆管周囲付属腺 (PBG)

一方、GNAS 変異は、BiIN、肝内胆管癌では全く検出されなかった。

2) IPNB での KRAS, GNAS 遺伝子変異の検討

検討した IPNB 症例は、平均年齢は65才前後、やや男性に多く、ほとんどが左葉から左肝管に主座をおいていた。7例で嚢胞形成を伴い、ほとんどは肝門部領域の非浸潤性 IPNB であった。表現型は、肝門部領域 IPNB では胃型、異型度は中等度異型型が最も多かった。一方、遠位胆管 IPNB では、膝胆管型タイプ、高度異型型が多かった。肝門部領域 IPNB の浸潤癌の約半数が粘液癌の組織型を示した。

KRAS 変異は IPNB の46.2%に検出された。また、GNAS 変異は IPNB の50%に検出された (図3)。KRAS 変異と GNAS 変異の発生には明らかな相関はなかった。肝内結石症合併症例では、KRAS 変異は11%と IPNB 全体より低率であった。一方、GNAS 変異は44%と IPNB 全体とほぼ同率であった。

IPNB での KRAS, GNAS 遺伝子変異と各種臨床病理学的項目の関連を検討した所、KRAS 変異は肝内結石症合併、MUC2ムチンコア蛋白発現と逆相関を示した (表1)。一方、GNAS 変異と臨床病理学的項目には有意な関連はなかった (表1)。

IPNB の粘液産生と遺伝子変異の関連を見た所、興味深い事に、GNAS 変異のみの症例は全て粘液産生

の高い IPNB に含まれていた (図4)。

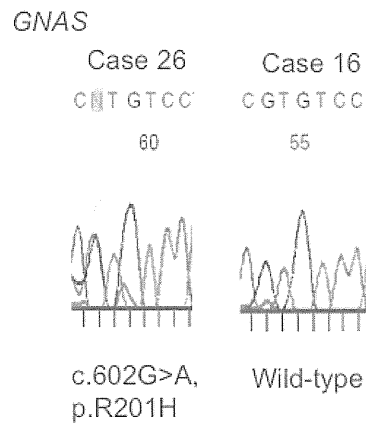


図3 IPNB における GNAS 変異

	KRAS 変異	GNAS 変異
部位	ns	ns
サイズ	ns	ns
浸潤	ns	ns
リンパ節転移	ns	ns
肝内結石症合併	p<0.01 (逆相関)	ns
組織学的異型度	ns	ns
粘液産生	ns	ns
MUC1	ns	ns
MUC2	p<0.05 (逆相関)	ns
MUC5AC	ns	ns
MUC6	ns	ns
MUC5B	ns	ns

表1 KRAS, GNAS 遺伝子変異と各種臨床病理学的項目の関連

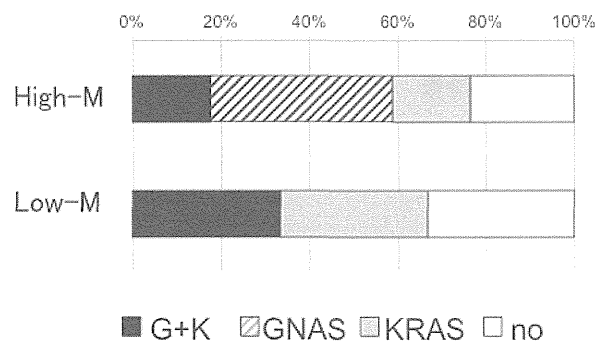


図4 KRAS, GNAS 遺伝子変異と粘液産生の関連

D. 考 察

今回の検討から、肝内結石症を背景に BiIN 病変を経由する発癌の約1/3は、膝癌と同様の早期段階の KRAS 遺伝子変異を特徴とする経路を介して発生することが示唆された。BiIN 病変における KRAS 変異は今回の検討結果が初めての報告である。また、KRAS 変異を伴う BiIN 病変の背景では、異型の目立

たない大型胆管上皮や胆管付属腺に既に KRAS 変異が生じている症例があることが明らかとなった。膵癌（浸潤性膵管癌）、PanIN については、早期段階から KRAS 変異が約90%と高率にみられ、膵癌の背景では膵管周囲腺での KRAS 変異も検出されている。今回の結果は胆膵に共通する発癌経路を示していると考えられる。

さらに今回の検討から、肝内結石症を背景にして発生する平坦型異型病変、乳頭型異型病変の2種類の前癌病変では異なる遺伝子変異が見られることが明らかになった。平坦型異型病変 BiIN と通常型肝内胆管癌には GNAS 変異がないのに対し、乳頭型異型病変 IPNB では半数に GNAS 変異が認められた。この結果は、GNAS 変異が膵癌、PanIN では低率であるのに対して IPMN では比較的高率とする既報と共通する。従って、GNAS 変異が胆膵に共通した乳頭型異型病変の発生の鍵と考えられる。また今回の検討結果では、GNAS 変異のみを有する症例は全て粘液産生が高い IPNB であり、乳頭型、粘液産生性腫瘍の形成に GNAS 変異が関与する可能性がある。

IPNB における GNAS 変異の検討は未だごく少数で、肝内胆管癌（通常型）と同様に低率（8%）とする米国からの報告（Matthaei, et al., 2012）と約30%とする台湾からの報告（Tsai, et al., 2013）がある。今回の結果は Tsai らの報告よりもさらに高率である。GNAS 変異率が報告によって違う理由は不明であるが、米国とアジアの地域差や人種差等も理由のひとつと考えられる。

E. 結 論

肝内結石症からの発癌の約1/3は、膵癌と同様、早期段階での KRAS 変異を経由すること、乳頭型異型病変の発生には膵と同様に GNAS 変異が関与する可能性があることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hsu M, Sasaki M, Igarashi S, Sato Y, Nakanuma Y. KRAS and GNAS mutations and p53 overexpression in biliary intraepithelial neoplasia and intrahepatic cholangiocarcinomas. *Cancer* 2013;119:1669-74.
2. Sasaki M, Matsubara T, Yoneda N, Nomoto K, Tsuneyama K, Sato Y, Nakanuma Y. Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 and MUC1 may be related to malignant behavior in intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Histopathology* 2013;62:446-57.
3. Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Histological characteristics of biliary intraepithelial neoplasia-3 and intraepithelial

spread of cholangiocarcinoma. *Virchows Arch* 2013;462:421-7.

4. Gandou C, Harada K, Sato Y, Igarashi S, Sasaki M, Ikeda H, Nakanuma Y. Hilar cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma share similar histopathologies, immunophenotypes, and development-related molecules. *Hum Pathol* 2013;44:811-21.
 5. Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H, Kanai Y, Kage M, Nakanuma Y, Tsubouchi H. Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia. *J Gastroenterol* 2013 Apr 25. [Epub ahead of print].
 6. Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Clinicopathological significance of S100 protein expression in cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1422-29.
 7. Igarashi S, Sato Y, Ren XS, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Participation of peribiliary glands in biliary tract pathophysiology. *World J Hepatol* 2013;5:425-32.
 8. Sato H, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Hirano K, Nakanuma Y. Metachronous intracystic and intraductal papillary neoplasms of the biliary tree. *World J Gastroenterol* 2013;19:6125-6.
 9. Sasaki M, Matsubara T, Nitta T, Sato Y, Nakanuma Y. GNAS and KRAS mutations are common in intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *PLoS One* 2013;8:e81706
 10. 中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則. 早期胆道癌（胆嚢と胆管）の分子病理. *肝胆膵* 2013;66:171-80.
 11. 佐々木素子, 中沼安二. K-ras. *臨床検査* 2013;57:256-61.
 12. 佐藤保則, 中沼安二. 胆管内乳頭腫瘍（IPNB）と胆管上皮腫瘍性病変（BiIN）の診断と意義. *病理と臨床* 2013;31:237-44.
 13. 中西喜嗣, 中沼安二, 河上洋, 松本譲, 新田健雄, 佐藤保則, 平野聡. IPMN と IPNB : 前腸由来臓器に発生する乳頭状腫瘍の疾患理解. *肝胆膵* 2013;66:691-700.
 14. 中沼安二, 佐藤保則. 胆管・胆嚢の組織学的基礎－胆管での粘液産生と胆管周囲付属腺について－. *胆と膵* 2013;34:347-52.
 15. 中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則, 原田憲一. 胆道癌の病理診断. *消化器外科* 2013;36:1097-108.
 16. 佐藤保則, 中沼安二. 肝内結石症の胆道発癌－病理学的立場から. *胆と膵* 2013;34 (11) :1145-52.
- ### 2. 学会発表
1. Nakanuma Y. Plenary session cholangiocarcinoma: Hilar cholangiocarcinoma and pancreatic duct

- adenocarcinoma show similar phenotypes and behaviors. Laennec Liver Pathology Society Annual Meeting
2. Nakanuma Y. Diagnostic procedures of biliary intraepithelial neoplasm. Seminar in Tokyo International Diagnostic Pathology
 3. Nakanuma Y. Hilar cholangiocarcinoma resembles pancreatic duct adenocarcinoma pathologically - Suggestions of similar background and development -. Asian International Academy of Pathology.
 4. Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Histological characterization of biliary intraepithelial neoplasia with respect to pancreatic intraepithelial neoplasia. American Association for the Study of Liver Diseases.
 5. Sasaki M, Matsubara T, Sato Y, Norihide Y, Nakanuma Y. GNAS and KRAS mutations are common in intraductal papillary neoplasm of the bile duct. American Association for the Study of Liver Diseases.
 6. 中沼安二. 教育講演：胆道の病理. 第72回日本放射線学会総会
 7. 中沼安二. 肝嚢胞性腫瘍の最近の考え方. 第8回分子標的治療学会
 8. 佐藤保則, 中沼安二. 分枝型胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB, branch type) の概念とその組織発生. 第102回日本病理学会総会
 9. 佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. BillN と PanIN の異同に関する組織学的比較検討. 第102回日本病理学会総会
 10. 佐々木素子, 松原崇史, 佐藤保則, 中沼安二. 胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of the bile duct における GNAS, KRAS 遺伝子変異の検討. 第40回日本肝臓学会西部会
 11. 原田憲一, 池田博子, 佐藤保則, 中沼安二. 胆管癌 および biliary intraepithelial neoplasia (BiIIN) における glucose transporter1 の発現. 第40回日本肝臓学会西部会
 12. 新田健雄, 中沼安二, 佐藤保則, 佐々木素子, 原田憲一, 平野聡. 胆管内乳頭状腫瘍における HepPar I 発現の検討. 第40回日本肝臓学会西部会
 13. 任香善, 佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. 胆道癌における SOX9 の発現に関する免疫組織化学的検討. 第49回日本肝臓学会
 14. 任香善, 佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. 肝門部胆管癌, 肝内胆管癌, 混合型肝癌における胆管上皮層内腫瘍性病変 (BillN) の出現頻度の比較検討. 第49回日本肝臓学会
 15. 原田憲一, 佐藤保則, 中沼安二. IgG4関連硬化性胆管炎に出現する Biliary intraepithelial neoplasia (BillN) 病変. 第49回日本肝臓学会
 16. 佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. 胆管周囲付属腺の上皮層内増殖性病変に関する病理組織学的検討. 第49回日本肝臓学会
 17. 佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. BiIIN と PanIN の病理組織学的特徴に関する比較検討. 第99回日本消化器病学会総会
 18. 中沼安二. WHO 新分類による胆道癌の前癌病変および初期癌病変. 第49回日本胆道学会学術集会
 19. 佐々木素子, 中沼安二. 胆管内乳頭状腫瘍 (Intraductal papillary neoplasm of the bile duct:IPNB) の病理. 第49回日本胆道学会学術集会
 20. 佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. BiIIN と PanIN の異同に関する病理組織学的検討. 第49回日本胆道学会学術集会
 21. 原田憲一, 佐藤保則, 佐々木素子, 中沼安二. IgG4関連硬化性胆管炎に見られる BiIIN 病変の解析. 第49回日本胆道学会学術集会
- 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 難治性疾患等克服研究事業 (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
発癌予知 (画像) ワーキング

－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過半数が Stage IVb で発見され予後不良である。早期発見に対する取り組みが急務であるが、これまでの検討で従来型の modality (ERC, PTC(S) など) では早期発見は不可能であることが明らかとなった。また、急速に進化を遂げている新たな modality (MD-CT, FDG-PET, Diffusion MRI, Perfusion CT) の有効性評価も症例数そのものが少ないため現時点では確立されていない。そのため、実臨床に寄与する鑑別診断情報を提供することを目的に、肝内胆管癌合併肝内結石症および肝内胆管癌非合併肝内結石症を集積した画像アトラスを作成した。

A. 研究目的

肝内胆管癌は肝内結石症の4.0-8.8%に合併する重要な予後規定因子であるが、その早期診断は背景に存在する結石、炎症、胆道気腫などの影響で極めて困難である¹⁾。そのため多くの症例は Stage IVb で発見され、切除不能例が多く、切除例の予後も極めて不良である。肝内胆管癌合併肝内結石症の早期診断は、肝内結石症の予後を改善する極めて重要な課題である。

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、2002-2004年の画像診断ワーキング・グループ (以下、WG) および2005-2007年の画像診断・病型分類WGでは「肝内結石症の病型分類・画像診断指針2008」を作成し、肝内結石症の診療ガイドライン (2011年9月発刊) でその内容を報告した。この中で、肝内胆管癌の画像診断に関しては、「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。」と記載されるにとどまり、肝内胆管癌合併肝内結石症の早期発見に向けた画像診断は残された重要課題となった²⁾。

2008-2010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 WG では、1990-2009年の20年間を対象とした肝内結石に合併する肝内胆管癌の Profile 調査と、肝内胆管癌症例の FDG-PET, Diffusion MRI の診断能に焦点を当てた Profile 調査を行った。この2回の Profile 調査では、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ること、早期治療には腫瘍指摘以前の発見が必要であること、従来型の診断 modality (ERC, PTC(S)) は肝内胆管癌早期発見に有効ではないこと、FDG-PET, Diffusion MRI, Perfusion CT などの診断

能は、現時点では実施例がごく少数のため十分に評価できないことが明らかになった。

2011-2013年の肝内結石分科会発癌予知 WG では、肝内結石症における肝内胆管癌合併症例早期診断能向上には、最新画像診断を含めた様々な modality の画像を1例1例詳細に検討することが、現状唯一実臨床に寄与する鑑別診断情報を提供できる方法と判断し、肝内胆管癌合併肝内結石症および肝内胆管癌非合併肝内結石症のアトラスを作成することとした。

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のうち、肝内胆管癌合併症例および肝内胆管癌非合併症例について定型的な症例、興味深い症例を選定し、各種 modality の画像所見を詳細に提示したアトラスを作成する。この画像アトラスは、癌の存在部位が各種 modality でどのように描出されるか、できるだけ多くの画像で比較検討できるようにし、手術例では病理学的に癌と診断された部位のマクロ像と同一の画像断面を並べ病理学的な視点から画像検査を比較検討できるようにする。

C. 研究結果

画像アトラスの各症例はタイトル、A. プロファイル、B. 画像検査、C. 診断・治療経過、D. 病理と画像の対比、E. まとめ、の順に同一の形式で記載する。アトラス掲載予定の肝内胆管癌非合併肝内結石症の自験例を提示する (図1-3)。

D. 考察

これまでの検討で、肝内胆管癌合併症例の過半数 (57%) は Stage IVb で発見され、特に発見動機が腫瘍形成の例は予後不良である。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、従来行われている ERC, PTC(S) 等の modality では早期発見が困難で、新たな視点からの break through 的な診断アルゴリズムの確立が必要である。その候補としては、空間分解能・時間分解能が飛躍的に進化した MD-CT や病変へ

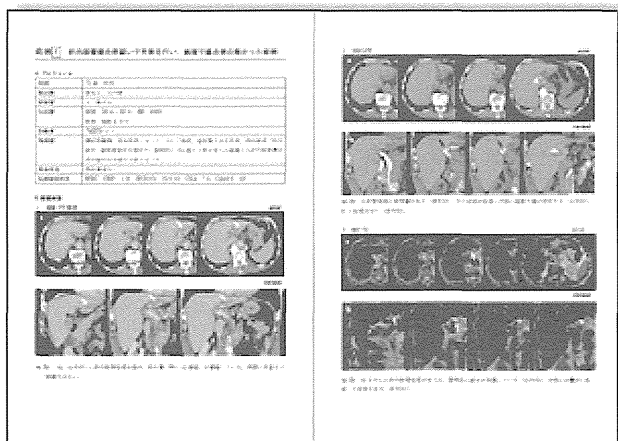


図 1

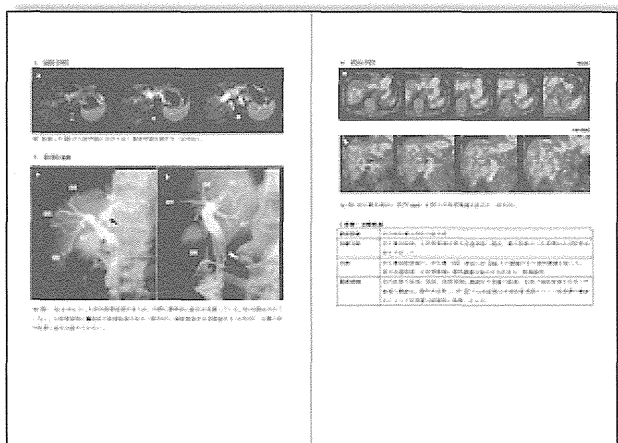


図 2

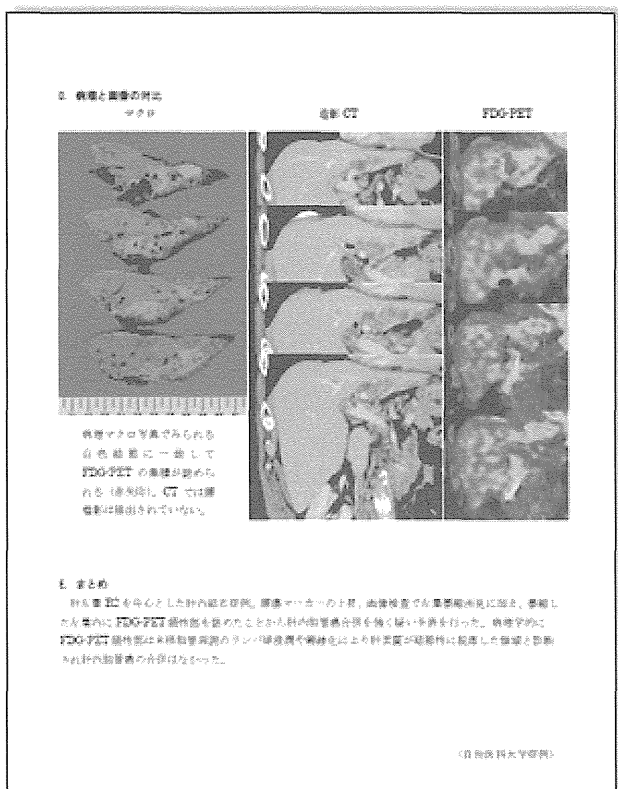


図 3

の集積を検知する FDG-PET, Diffusion MRI などが有力であるが, これまでの検討では肝内胆管癌合併肝内結石症例での実施頻度が低く, これら新たな診断 modality の profile を確定することは困難であった。現時点では肝内胆管癌合併肝内結石症の早期診断能が高い modality が存在しないことから, 1 例 1 例の症例を様々な画像診断を基に多角的かつ詳細に検討することが実臨床に有用な鑑別診断情報を提供できる唯一の方法と考えられた。この目的で作成されたアトラスでは, 病理マクロ像と CT などの各種画像診断を対比することができ, 肝内胆管癌合併肝内結石症の診断に, 新たな知見が加えられることが期待される。

E. 結 論

肝内胆管癌合併肝内結石症および肝内胆管癌非合併肝内結石症を対象としたアトラスを作成した。

(参考文献)

1. 厚生労働省難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班編集, 肝内結石症の診療ガイド 文光堂 東京 2011
2. 佐田尚宏. 画像 WG 報告-肝内結石症に合併する肝内胆管癌の診断-. 厚生労働科学研究費補助金(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 平成22年度総括・分担研究報告書. 162-163, 2011

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉大, 笹沼英紀, 安田是和. 【胆管癌のリスクファクター】肝内結石症の全国調査からみた肝内胆管癌のリスク. 胆と膵 34 : 465-468, 2013
- 2) 佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉大, 笹沼英紀, 安田是和. 【肝内結石症診療の現状】肝内結石症の画像診断. 胆と膵 34 : 1159-1164, 2013
- 3) 遠藤和洋, 佐田尚宏, 山口昌延, 兼田裕司, 小泉大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 清水敦, 俵藤正信, 安田是和. Virtual 3D model, real 3D model による胆膵手術シミュレーション並びにナビゲーションの試み. 胆と膵34 : 69-73, 2013
- 4) 小泉大, 佐田尚宏, 安田是和. 膵臓と胆嚢・胆管疾患の診断と治療: アップデート. 「胆石症, 胆嚢炎, Lemmel 症候群」診断と治療 101 : 755-759, 2013

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 なし

肝内結石症に対する腹腔鏡下肝切除術の有効性

研究協力者 内山 和久 大阪医科大学 一般・消化器外科 教授

研究要旨：肝内結石症に対する遺残のない根治治療としては肝切除術が望ましい。現在の腹腔鏡治療の進歩に伴い、良性疾患である肝内結石症の肝切除にも低侵襲である腹腔鏡下肝切除が応用されるべきと考えられる。今回、教室における完全腹腔鏡下肝切除術症例を従来の開腹例と比較検討した結果を報告する。

A. 研究目的

本来肝内結石症は良性疾患であり、とくに左葉限局型の多い肝内結石症の根治治療には、肝切除術式として肝左葉切除または外側区域切除が選択されることが多い。最近、手術侵襲の少ないと考えられる腹腔鏡手術が標準治療として定着し、肝切除術にも応用されるようになった。2年前から腹腔鏡下肝切除は保険収載され、急速に普及しつつある手術である。そこで、肝内結石症で多く選択される肝外側区域切除について従来の開腹例とその侵襲度を比較検討した。

B. 研究方法

当科では過去7年に155例の腹腔鏡下肝切除術を施行した。内訳は葉切除が15例、外側区域切除24例、内側区域切除1例、例前区域切除1例、後区域切除3例、部分切除106例であった。そのうち、比較背景を合わせるために肝内結石症の肝切除術で最も多く選択される肝外側区域切除術について、完全腹腔鏡下肝切除12例と開腹手術例13例を比較検討した。

C. 研究結果

外側区域切除を含む左葉切除手術時間は完全腹腔鏡123 (50-270) 分、開腹250 (165-455) 分と完全腹腔鏡が有意に短かった ($p=0.03$)。出血量も123 (50-270) mlと250 (165-455) mlと完全腹腔鏡手術が有意に少なかった ($p=0.05$)。術後出血や胆汁漏、感染症などの合併症は腹腔鏡で1例 (肝断端膿瘍)、開腹例2例 (難治性腹水、腸閉塞) と変わらなかった。術後入院日数は腹腔鏡7 (4-22) 日、開腹10日 (7-35) 日と腹腔鏡で少ない傾向にあったが、有意差はなかった。術後白血球の推移は術後1日、2日、4日、7日が腹腔鏡例は平均8,820, 8,910, 6,440, 6,380/ μ lで推移したが、開腹では平均12,420, 1,1830, 7,960, 7,870/ μ lで推移し、有意差はないが、腹腔鏡では低く抑えられる傾向にあった。同様にCRPについても腹腔鏡では平均2.2, 5.8, 4.9, 1.9mg/dlで経過したが、開腹例では5.8, 12.1, 6.1, 4.8mg/dlの経過で、腹腔鏡では、術後翌日、2日では有意に上昇が抑えられていた。

我々は2009年6月より臍部1.5cm切開のみのGlove-Port Techniqueによる単孔式腹腔鏡下切除術を開始し、8例に外側区域切除を施行した。その手術時間は100-155分 (中央値110分) で、出血量は平均50mlでありさらに侵襲が低く抑えられていた。

D. 考察

腹腔鏡手術には、腹腔鏡補助下手術と完全腹腔鏡手術がある。従来、肝切除については脱転のみ腹腔鏡で施行し、脈管処理と肝切離については12cm以下の小開腹下に施行されることが多かった。しかし、最近では、腹腔鏡下肝切除手術が保険収載されたことに加えて、その拡大視効果や手技の上達、Device等の進歩により、すべての操作を腹腔内で施行する完全腹腔鏡下切除が標準となってきた。ただ肝切除は突然に出血し、腹腔鏡では止血に難渋する場合も多く、全国的な普及とは言えない。

しかし、良性疾患である肝内結石は左葉限局型が多く、比較的手技の安定した完全腹腔鏡下左葉切除や外側区域切除の良い適応と考えられる。また、単孔による外側区域切除を応用することによりさらに侵襲を最小限に抑えられ、今後、肝内結石症治療の選択肢の一つとなると考えられる。

E. 結論

今回の検討により腹腔鏡下肝切除は従来の開腹手術よりも安全に低侵襲で施行することが可能であることが判明した。したがって左葉限局型の多い肝内結石症に対しては完全肝左葉切除や単孔式外側区域切除の良い適応と考えられ、今後更に普及するものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Komeda K, Uchiyama K, et al. Clinical usefulness of endo intestinal clips during Pringle's maneuver in laparoscopic liver resection: a technical report. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2013;23(3):e103-5
2. Hirokawa F, Uchiyama K, et al. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial. Am J Surg. 2013;206(1):8-15.
3. Inoue Y, Uchiyama K, et al. Short-term results of laparoscopic versus open liver resection for liver metastasis from colorectal cancer: a

- comparative study. Am Surg. 2013;79(5):495-501
4. Masubuchi S, Uchiyama K, et al. Chymase inhibitor ameliorates hepatic steatosis and fibrosis on established non-alcoholic steatohepatitis in hamsters fed a methionine- and choline-deficient diet. Hepatol Res. 2013;43(9):970-8.
 5. Hirokawa F, Uchiyama K, et al. Outcomes and predictors of microvascular invasion of solitary hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2013 Jul 9. [Epub ahead of print]
 6. 内山和久：肝内結石症に対する外科手術 胆と膵, 2013;34(11):1183-86.
 7. 朝隈光弘, 内山和久, 他：消化器外科手術アトラス 単孔式腹腔鏡下肝外側区域切除術（図説）消化器外科2013;36(11):1547-1557

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 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

胆道再建の手術既往を有する肝内結石症の検討

研究協力者 榑野 正人 名古屋大学大学院医学研究科 腫瘍外科 教授

研究要旨: 当科で過去13年間に治療を施行し、経過を追跡しえた肝内結石症は81例であり、うち27例が過去に胆道系の疾患のために胆道再建術の既往を有していた。27例は男性5例、女性22例、平均年齢57歳であり、胆道再建後平均12年経過して、肝内結石症に対し当科紹介となった。治療法は、胆管癌合併の3例に対しては、2例に癌の進展度に応じた肝切除を施行、1例は局所進行のため非切除となった。胆管癌を合併していない24例に対しては、21例にPTCSを施行、2例に経過観察、1例は結石が片葉に局在し肝萎縮を認めたのでPTCS施行せずに肝切除を施行した。PTCSを施行した21例に対しては、PTCS終了後、胆管狭窄・肝萎縮を認めなかった17例は経過観察、胆管狭窄・肝萎縮を認めた4例に対しては手術を施行した。治療後の平均観察期間は6年(1-13年)であり、27例中6例(22%)で結石が再発した。

共同研究者

菅原 元 名古屋大学大学院医学研究科
腫瘍外科講師

A. 研究目的

肝内結石症は良性疾患であるが、治療後も再発を繰り返すことが少なくない難治性疾患である。最近では過去に胆道系の手術既往がある症例に発症する二次性肝内結石症の報告も多く、診断・治療に苦慮する症例も少なからず存在する。今回、過去に胆道系の疾患のために胆道再建術の既往を有する肝内結石症を対象とし、その診断・治療について研究を行ったので報告する。

B. 研究方法

2000年1月より2012年12月までの13年間に、名古屋大学消化器外科Iで治療を施行し、経過を追跡しえた肝内結石症は81例であった。男性37例、女性44例であり、初診時の平均年齢は60歳(25-82歳)で、平均観察期間は6年(1-13年)であった。81例中19例(23%)に胆道系の悪性腫瘍を併発していた。そして81例中36例(44%)は、過去に肝胆道系の手術既往を有していた。今回、その中で過去に胆道再建術の既往を有する肝内結石症27例を対象とし、これらの症例の詳細や、治療法、治療後の経過について検討した。

C. 研究結果

対象27例は男性5例、女性22例であり、当科受診時の平均年齢は57歳(25-82歳)であった。原疾患と施行術式の内訳は先天性胆道拡張症16例(肝外胆管切除+肝管空腸吻合15例、肝外胆管切除+肝管十二指腸吻合1例)、胆管癌4例(膵頭十二指腸切除3例、肝右3区域切除+肝外胆管切除1例)、膵腫瘍3例(膵頭十二指腸切除3例)、膵炎1例(Puestow手術+胆管十二指腸吻合)、胆石症1例(胆嚢摘出術+右肝管後枝空腸吻合)、肝内結石1例(肝外側区域切除+肝外胆管切除)、胆嚢癌1例(肝S4a+5切除+肝外胆管切除)であった。胆道再建術施行後、肝内結石症の治

療に対し当科紹介となるまでに平均12年(2-32年)経過していた。紹介時に発熱・腹痛などの胆管炎様症状を呈していたものが19例で、経過観察で指摘紹介となったものが5例、胆管癌が指摘された症例が3例であった。結石の存在部位は肝内外型1例。肝内型26例であった。結石の存在する肝葉は左型9例、右型9例、両葉型9例であった。片葉の肝萎縮を5例に認め、肝硬変を1例に認めた。

胆道再建術施行後の肝内結石症に対する診断・治療の流れを図1に示す。診断は、MDCTと直接胆道造影の所見、ERCを施行した症例ではIDUS、胆管生検の結果を総合して行った。胆管癌合併3例中1例は膵頭十二指腸切除後症例で、局所進行のため非切除となった。他の2例は先天性胆道拡張症に対し分流手術を施行した症例で、それぞれ腫瘍の進展度に応じ、肝右葉切除+尾状葉切除、肝左3区域切除+尾状葉切除+膵頭十二指腸切除+右肝動脈/門脈合併切除再建を施行した。2例とも胆管空腸吻合部切除・胆道再建を併施している。

良性疾患と判断した24例のうち、結石が末梢胆管に存在し患者がPTCSを希望しなかった2例を経過観察とした。21例に対しPTCSを施行し切石を行った。切石が完了した後、胆管狭窄や肝萎縮を認めなかった17例を経過観察とし、胆管狭窄もしくは肝萎縮を認めた4例に対し、胆管空腸吻合部を温存した肝切除(外側区域/左葉切除1例ずつ)を2例、胆管空腸吻合部を切除する肝右葉切除を1例、胆管十二指腸吻合部を1例切除した。残る1例は、萎縮肝葉に肝内結石が局限していたのでPTCSを施行せずに肝左葉切除・胆管空腸吻合部切除を施行した。手術を施行した5例の術後経過は良好であった。

治療後の平均観察期間は6年(1-13年)であり、胆管癌非切除の1例は癌死、胆管癌切除の1例が胆癌生存中である。27例中6例(22%)で結石が再発し、1例が患者の希望で経過観察となり、5例に対しPTCSを施行し切石を行った。その後4例は経過観察とし、1例は胆管狭窄と肝萎縮を認めたので胆管空腸吻合部を切除する肝右葉切除を施行した。

D. 考 察

近年生活様式の改善や、食生活の向上の影響で原発性肝内結石症の新規発症例は減少傾向にある。その結果、肝内結石症新規発症例における、胆道系手術既往を有する症例の相対的割合は増加傾向にある。とくに胆道再建を併施した症例で結石発症率が高い。当科で過去13年間に経験した肝内結石症81例中、27例(33%)が胆道再建の既往を有していた。

診断に関しては、当科での胆道癌に対する診断方法と同様にMDCTと直接胆道造影所見をもとにして、鑑別診断を行っている。治療方針に関しては、肝萎縮および胆管狭窄の有無に留意して手術とPTCSによる切石を使い分け、あるいは併用している。すなわち胆道再建後の二次性肝内結石症に対する診断体系および治療方針は原発性肝内結石症に対する方針と、基本的には同じである。

切石の手段としては、原発性肝内結石症に対しては経乳頭的アプローチが第一選択であろう。しかしながら胆道再建症例は経乳頭的アプローチは基本的には不可能である。最近では小腸内視鏡とERCPを組み合わせる切石を試みる報告も散見されるが、普遍的な治療方法とはいえない。胆道再建症例に対してはPTBDを留置し、PTCSによる切石が一般的であろう。

切石が完了した段階で、肝萎縮および胆管狭窄の有無を評価する。肝萎縮と胆管狭窄を併せ持つような症例は胆道再建を併施する肝切除が望ましい。切石前の段階で結石が萎縮肝葉に局限していることが判明すれば、切石を省き最初から手術という選択肢もあり得る。胆管狭窄は無いものの肝萎縮を認めれば、発癌予

防という観点からは肝切除が推奨される。患者の全身状況を見極めた判断が必要であろう。肝萎縮が無く胆管狭窄のみ認める場合は、胆管拡張が第一選択となる。胆管拡張に反応しない場合は狭窄胆管(通常は胆道再建部であることが多い)を切除し、再度胆道再建を行う。狭窄胆管が肝内胆管末梢であれば経過観察も選択肢になりうる。いずれにしても良性疾患であるので、患者の全身状況と必要とされる術式とを総合的に判断する。以前に胆道再建が施行してある症例が対象となるので、いずれの手術も難易度が高いことを考慮する必要がある。

E. 結 論

胆道再建後に発症する肝内結石症に対し、結石の局在、肝萎縮の有無、胆管狭窄の有無に配慮した治療を施行することで、良好な治療経過が得られた。

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

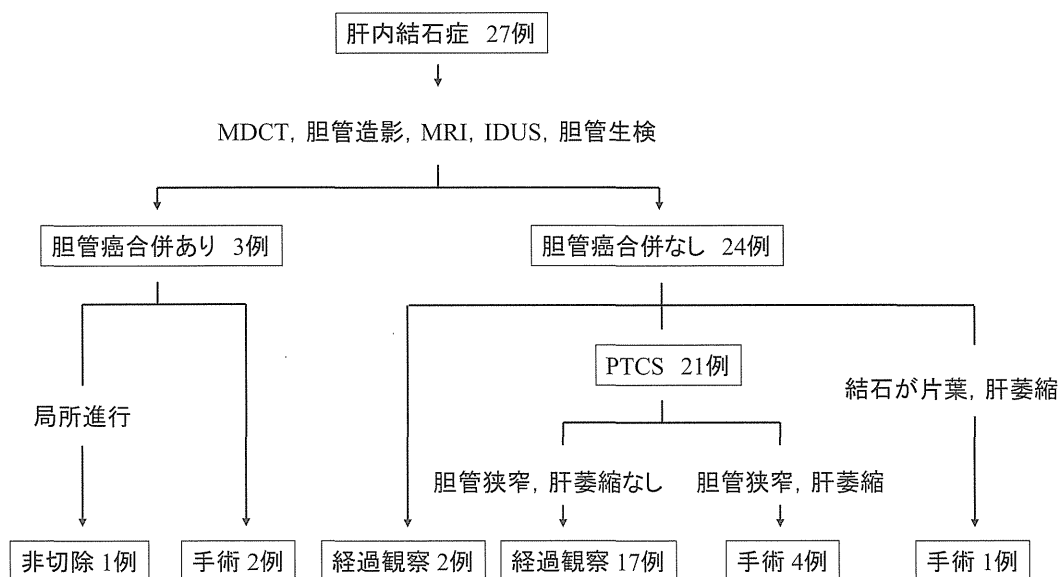
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

図1 胆道再建後の肝内結石症に対する診断・治療の流れ



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

上五島地区における肝内結石症例の発症率の変化について

研究協力者 八坂 貴宏 長崎県上五島病院 外科 院長

研究要旨：肝内結石症多発地域である上五島地区において、肝内結石症および総胆管結石症、胆嚢結石症の発症率の変化について検討した。上五島地区の肝内結石症の全胆石症に占める割合は2010年～2013年で3.9%であり、全胆石症の増加のため、その割合は減少傾向にある。患者実数は横ばい状態で、年1～2例の発症をみている。しかし、1970年以降の生年者に現在のところ肝内結石症新診断例がなく、高齢者人口が減少しはじめることから、今後有病率は低下していくものと予測される。

A. 研究目的

我々は肝内結石症多発地域である長崎県上五島地区において無症候性のものを含め多数の肝内結石症を経験し、これまで最長30年にわたってその経過を観察してきた。

最近、肝内結石症の発症頻度は低下し、新規の診断症例は少なくなってきた。また、胆嚢コレステロール結石症の罹患率は増加傾向にあり、肝内結石症の占める割合は減少している。

今回、上五島地域における肝内結石症および総胆管結石症、胆嚢結石症の有病率の変化について検討し、その疫学的実態を明らかにすることとした。

B. 研究方法

2000年1月～2013年12月に上五島病院を受診し、診断（腹部エコー、CTなどにて）や治療を行い、確定診断された全胆石症例を対象とした。

これらの症例を、肝内結石症、胆管結石症、胆嚢結石症に分類し、症例数、診断年、年齢（生年）、性別、症状の有無、治療の有無などについて検討した。

C. 研究結果

1 症例数の変化

肝内結石症、胆管結石症、胆嚢結石症の症例数の年次変化を表1に示す。胆嚢結石症、胆管結石症は増加傾向にあったが、肝内結石症は横ばいの状況であった。このため、全胆石症に占める肝内結石症の割合は、5.4%から3.9%に減少していた。

2 生年別症例数

生年別症例数を図1に示す。胆嚢結石症、総胆管結石症は、1920～30年代（60～80歳代）にピークを認めるが、肝内結石症は1910～20年代（70～90歳代）に認めている。また、1970年以降には肝内結石症の発症者は認められなかった。

3 性別

胆石症の性差を表2に示す。胆嚢結石症は女性の発症が多いが、時代の変遷とともに、男性の割合が増加傾向となっていた。総胆管結石症、肝内結石症はおおよそ1:1.2でほとんど変化していなかった。

4 症状と治療の有無

胆嚢結石症では、405例中32例（8%）が無症状で、

治療を行わなかった。総胆管結石症では、168例中6例（3.5%）が無症状であったが、無治療は高齢で全身状態の悪い2例のみであった。肝内結石症は、全例症状があり、治療を行った。

5 検診発見の胆嚢結石症例について

胆嚢結石症に関して、病院受診で発見された症例数と検診エコーで発見された症例数を、表3に示している。検診発見例は無症候性胆石である。胆嚢結石のおよそ24%が病院受診で発見された結果となった。

D. 考 察

肝内結石症の全国調査では、その発症率が低下傾向にあることが指摘されてきたが、最近の第7次の調査ではむしろやや増加傾向にあることが報告されており、全胆石症例の増加により、見掛け上肝内結石症の割合が低下していると推察されている。上五島における調査でも、年1～2例の患者発生を継続的にみており、やはり全胆石症例の増加により比率の低下を認める結果となった。

しかし、上五島地区の高齢化率が35%となり、2014～2015年以降65歳以上の高齢者数が減少すること、1970年以降の生年の住民に発症者がいないこと、そして新規発症症例に胆道系手術の既往例が多いことから、今後、当地区における肝内結石症の発症例数は減少していくと考えられる。また、50歳以下の若年、壮年層に新規症例がないことは、生活習慣の変化など後天的要因が発症の原因であるとするこれまでの疫学研究を裏付けるものである。

E. 結 論

1) 上五島地区の肝内結石症の全胆石症に占める割合は2010年～2013年で3.9%であり、全胆石症の増加のため、その割合は減少傾向にある。患者実数は横ばい状態で、年1～2例の発症をみている。

2) 1970年以降の生年者には現在のところ肝内結石症新診断例がなく、今後有病率は低下していくものと予測される。

3) 胆嚢結石症、総胆管結石症は増加傾向にあり、高齢化がその理由と思われる。

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 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 胆石症の症例数の変化

分類	2000～ 2004年	2005～ 2009年	2010～ 2013年	合計
胆嚢結石	107	156	142	405
胆管結石	28	63	77	168
肝内結石	8	11	9	28
全胆石に占める 肝内結石の 割合	5.4%	4.7%	3.9%	4.6%

図1 全胆石症の生年別症例数

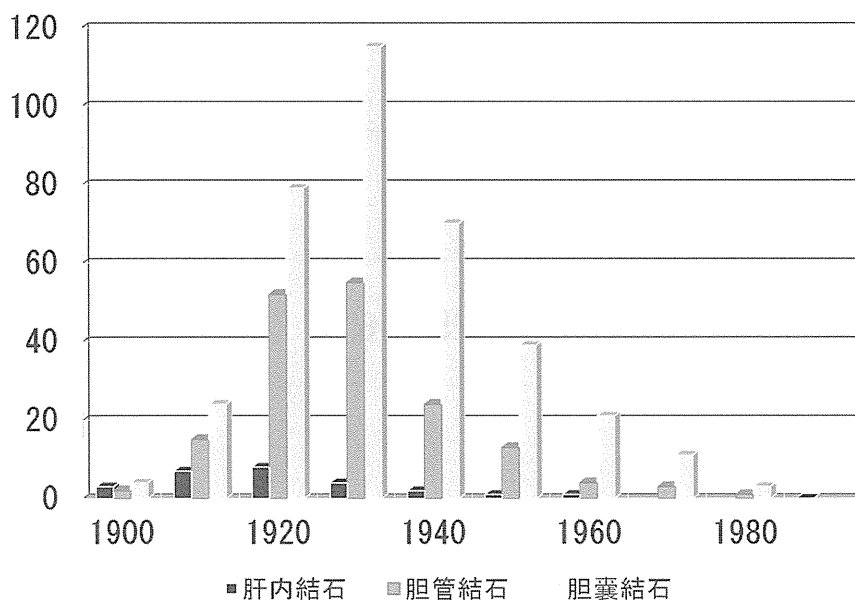


表2 胆石症の性差(男性:女性)

分類	2000～ 2004年	2005～ 2009年	2010～ 2013年
胆嚢結石	1:1.74	1:1.49	1:1.23
胆管結石	1:1.12	1:1.23	1:1.21
肝内結石	1:1	1:1.2	1:1.25

表3 検診発見の胆嚢結石症例

分類	2000～ 2004年	2005～ 2009年	2010～ 2013年	合計
胆嚢結石 (病院受診)	107	156	142	405
胆嚢結石 (検診発見)	423	463	396	1282
受診例 の割合	20.2%	25.2%	26.4%	24.0%