

9. 標本回収と閉創

標本はバッグに収納し(図15)、臍の創を延長して回収する。外側区域の形状、肝の硬さに応じて必要な臍の創長が決定する。装着していたアレキシス® ウンドリトラクターの創拡大効果もあるので、大きな外側区域でも5cm、縦長の形状の外側区域であれば3cmの延長創でも十分に回収可能である(図16)。標準の腹腔鏡下肝外側区域切除術において、標本を恥骨上部の小横切開創より取り出す報告もあり、これも疼痛、整容性の面から考慮すべき方法である¹⁰⁾。

最終的に傷を延長するなら最初から大きいほうが有利ではないかとも思われるが、必ずしもそうではない。臍部の小孔はデバイスの支点としての役割があり、ちょうどカメラを含めた3つのデバイスがグラグラと動かない程度に通過する、大きすぎず、小さすぎない、大きさがベストである。最終的な創長はあくまでも標本のサイズによって規定されることになる。

なお、原則的にドレーンは留置していない。

□ おわりに

われわれが行っている単孔式腹腔鏡下肝外側区域切除術について、手技のコツを中心に述べた。肝実質の処理を間膜の処理に先行させるなどの単孔式独特の手順はあるが、自動縫合器の使い方は、従来の腹腔鏡下外側区域となら変わりはない。Glisson, 肝静脈の根部処理に自動縫合器を使うため、同部に病変が近接した症例は適応に慎重になるべきである。また、従来の腹腔鏡下手術に比較し、不意の出血への対応も追加ポートを挿入するひと手間がかかる

15



図15 標本回収

16

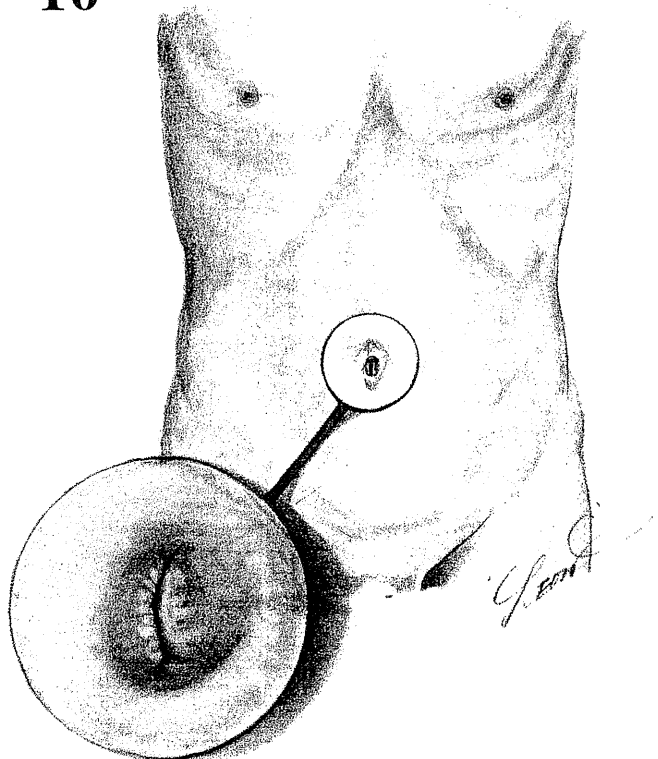


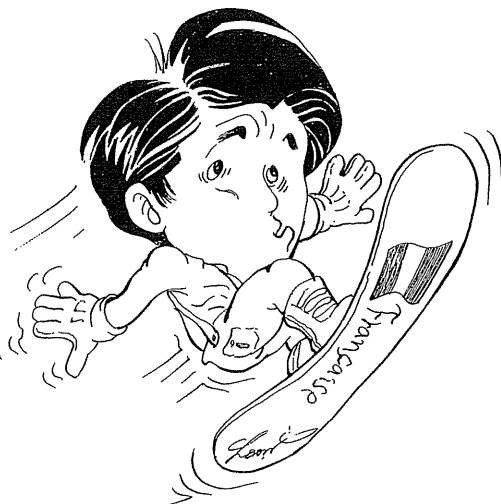
図16 術後創部

文 献

ため、正常肝を適応とすることが望ましいと考えている。

本術式は単孔式腹腔鏡下手術の欠点を、肝外側区域の解剖学的特性で補っている手術である。すなわち、切離面が平面で臍から直線的であること、上からみて三角形の外側区域の3辺のうちの2辺が間膜で固定されており牽引に利用できること、などを利用している。LCSや自動縫合器が臍部から挿入できることは、外側区域切除の切離面の特性からむしろ従来の腹腔鏡下手術よりも簡便な点もある。今後の腹腔鏡下手術の発展を期待できるよいモデルとなり得、本術式から臍のマルチポートを有効に活用する方法が、他の肝胆膵腹腔鏡下手術にも reduced port surgery の形で発展していくことが望まれる。

最後に、本術式に限らないことではあるが、単孔式腹腔鏡下手術においては安全性を犠牲にすることはあってはならない。本術式はいつでもポートを追加することでさらに安全性の高い、従来型腹腔鏡下肝外側区域切除となることを肝に銘じ、ポートの追加を必要時には躊躇すべきではない。



- 1) Buell, J. F., Cherqui, D., Geller, D. A., O'Rourke, N., Iannitti, D., Dagher, I., Koffron, A. J., Thomas, M., Gayet, B., Han, H. S., Wakabayashi, G., Belli, G., Kaneko, H., Ker, C. G., Scatton, O., Laurent, A., Abdalla, E. K., Chaudhury, P., Dutson, E., Gamblin, C., D'Angelica, M., Nagorney, D., Testa, G., Labow, D., Manas, D., Poon, R. T., Nelson, H., Martin, R., Clary, B., Pinson, W. C., Martinie, J., Vauthey, J. N., Goldstein, R., Roayaie, S., Barlet, D., Espat, J., Abecassis, M., Rees, M., Fong, Y., McMasters, K. M., Broelsch, C., Busuttil, R., Belghiti, J., Strasberg, S. and Chari, R. S. : World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery : The international position on laparoscopic liver surgery : The Louisville Statement, 2008. *Ann. Surg.*, 250 : 825~830, 2009.
- 2) Belli, G., Gayet, B., Han, H. S., Wakabayashi, G., Kim, K. H., Cannon, R., Kaneko, H., Gamblin, T., Koffron, A., Dagher, I. and Buell, J. F. : International Consensus Group for Laparoscopic Liver Surgery : Laparoscopic left hemihepatectomy a consideration for acceptance as standard of care. *Surg. Endosc.*, 27 : 2721~2726, 2013.
- 3) Wakabayashi, G., Nitta, H., Takahara, T., Shimazu, M., Kitajima, M. and Sasaki, A. : Standardization of basic skills for laparoscopic liver surgery towards laparoscopic donor hepatectomy. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 16 : 439~444, 2009.
- 4) Kaneko, H., Takagi, S. and Shiba, T. : Laparoscopic partial hepatectomy and left lateral segmentectomy : Technique and results of a clinical series. *Surgery*, 120 : 468~475, 1996.
- 5) Azagra, J. S., Goergen, M., Gilbert, E. and Jacobs, D. : Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg. Endosc.*, 10 : 758~761, 1996.
- 6) Hayashi, M., Asakuma, M., Komeda, K., Miyamoto, Y., Hirokawa, F. and Tanigawa, N. : Effectiveness of a surgical glove port for single port surgery. *World J. Surg.*, 34 : 2487~2489, 2010.
- 7) Asakuma, M., Hayashi, M., Komeda, K., Shimizu, T., Hirokawa, F., Miyamoto, Y., Okuda, J. and Tanigawa, N. : Impact of single-port cholecystectomy on postoperative pain. *Br. J. Surg.*, 98 : 991~995, 2011.
- 8) Patel, A. G., Belgaumkar, A. P., James, J., Singh, U. P., Carswell, K. A. and Murgatroyd, B. : Video. Single-incision laparoscopic left lateral segmentectomy of colorectal liver metastasis. *Surg. Endosc.*, 25 : 649~650, 2011.
- 9) 朝隈光弘, 米田浩二, 林道廣 : 単孔式胆嚢摘出術. *手術*, 64 : 1009~1014, 2010.
- 10) 新田浩幸, 若林剛 : 腹腔鏡下肝外側区域切除術. *消化器外科*, 30 : 913~920, 2007.

肝内結石症診療の現況

無症状肝内結石症の予後と治療適応について

露口 利夫¹⁾・杉山 晴俊¹⁾・酒井 裕司¹⁾・西川 貴雄¹⁾
坂本 大¹⁾・中村 昌人¹⁾・伊藤 禎浩¹⁾・大山 広¹⁾
渡辺 悠人¹⁾・三方林太郎¹⁾・横須賀 収¹⁾

要約：検診や他疾患の精査中に偶然に発見された無症状肝内結石症の取り扱いについて述べた。無症状であっても肝葉萎縮例は有症状化ないし胆管細胞癌を合併するリスクが高いため責任病変である萎縮肝葉を切除することが望ましい。自検例では初診時無症状かつ結石が肝内胆管3次分枝以上の末梢のみに存在する例では長期的にも予後良好であった。したがって、肝萎縮を伴わない末梢肝管型肝内結石症では積極的治療の必要はなく経過観察が妥当と考えられる。しかし、初診時無症状であっても肝葉萎縮を伴う症例は有症状化することが報告されており、診断時の適切な画像診断は患者管理において極めて重要である。

Key words : asymptomatic, hepatolithiasis, prognosis

はじめに

肝内結石症は繰り返す胆管炎を特徴とした難治性疾患であり、東南アジアを中心とした地域に多く認められる。疫学的研究では寄生虫など衛生状態や遺伝的素因についての関連が指摘されているが、本邦では衛生環境の改善に伴いその症例数は減少している。一方で超音波検査やCTなどの画像診断が普及したことにより無症状肝内結石が診断される機会が増えているがその対応には一定の見解がないことも事実である。本稿では無症状肝内結石症の予後とその治療適応について文献的検索と自検例をもとに述べるものとする。

I. 無症状肝内結石の報告

医学中央雑誌で“肝内結石症”と“無症状”をキーワードに検索すると無症状肝内結石症に関するものは3報^{1~3)}のみである(会議録は除く)。古川ら¹⁾は長崎県離島医療圏組合上五島病院で診断された215例の肝内

結石症のうち初診時無症状であった122例の肝内結石症を平均10年観察した。長崎県上五島地区は肝内結石症が多発する地域として知られており古川らにより多くの優れた疫学的報告がなされている。14例(11.5%)が有症状化し、無症状維持例(108例)と比較検討した。有症状化例の半数以上は肝内結石の脱落によるものであったが、2例が肝内胆管癌、1例が肝不全で亡くなった。有症状化例は無症状維持例に比べ肝萎縮の比率[92.9%(13/14) vs. 13%(14/108)]が有意に高率であり、肝萎縮が症状発生ならびに肝内胆管癌の危険因子としている。残る2報のうち1報²⁾は自検例であり次項でその詳細を述べる。最後の1報³⁾は胆管細胞癌を合併した症例報告である。ただし、この報告は有症状肝内結石症に対して肝外側区域切除を施行し経過良好(無症状)であったが10年後に肝断端付近に胆管細胞癌を発症したというものであり、無症状例の取り扱いには該当しない。

Pubmedで“hepatolithiasis”と“asymptomatic”をキーワードとして検索すると無症状肝内結石症に関する論文は3本のみである^{4~6)}。このうち無症状肝内結石に関する転帰を中心に記述しているものは古川らの続報となるKusanoら⁴⁾の論文のみである。Huangら⁵⁾は寄生虫感染と関連のある肝内結石症の特徴として幼少期に腹痛などの発作があった後に無症状期を経て成

Management of Asymptomatic Hepatolithiasis
Toshio Tsuyuguchi et al

1) 千葉大学医学研究院消化器・腎臓内科学(〒260-8670千葉市中央区玄鼻1-8-1)

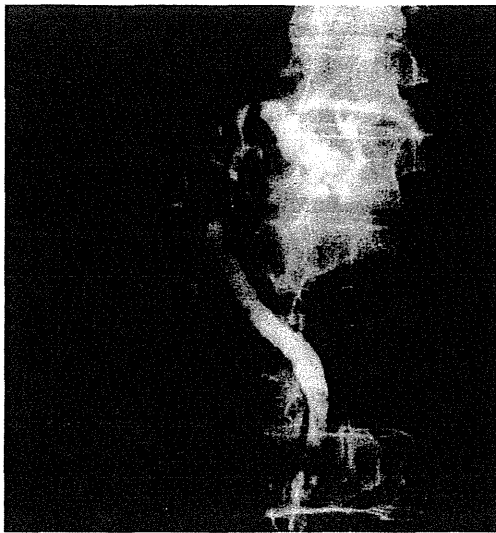


図1 主肝管型肝内結石症
ERC像である。左主肝管から末梢肝内胆管
まで結石が充満している。

人してから肝内結石症を発症していることを報告しているが、この報告は無症状肝内結石との直接の因果関係はない。Kondoら⁶⁾はコレステロール系肝内結石症24例を対象とした検討でビリルビンカルシウム石に比較して炎症や臨床症状が軽微であったと報告している。しかし、コレステロール系肝内結石がビリルビンカルシウム系結石よりも肝内胆管癌を合併しやすいとする報告もあるため、コレステロール系結石であれば発癌しないと安心できるわけではない。以上述べてきたように文献を渉猟する限りは無症状肝内結石症の長期経過を論じた報告は古川らの報告を除きほとんどないことがわかりただけよう。

II. 自検例

自検例では岡田ら⁸⁾により肝内結石症29例の5年以上の保存的治療例の遠隔成績を報告している。初診時の重症度(軽症, 重症)でその予後と比較したところ、軽症例は重症例に比べて予後良好が優位に多くを占めていた([88% (15/17)] vs. [50% (6/12)])。逆に経過不良8例のうち、初診時重症例が6例を占めていることから初診時の重症度はその予後を推測する大きな因子と報告している。経過不良例は保存的治療では胆管炎を反復したため全例で外科的手術が行われたため肝内胆管癌合併例は認められていない。しかし、このデータは軽症例との比較であり、無症状例を解析したものではない。当科では肝内胆管2次分枝までに結石が存在するものを主肝管型(図1)、それ以上の末梢胆管に存在するものを末梢型肝内結石症(図2)として

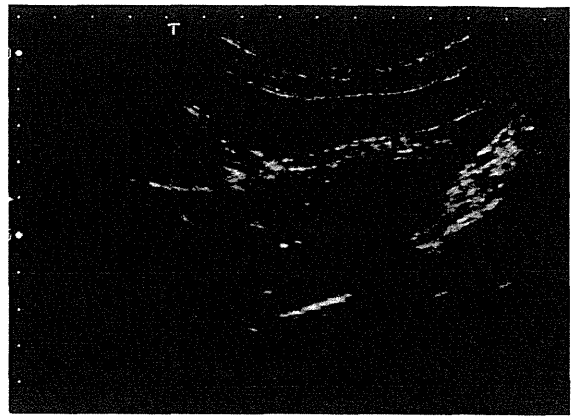


図2 末梢肝管型肝内結石症の腹部エコー像
腹部エコー心窩部横走査像である。肝外側区域末
梢肝内胆管内に強い acoustic shadow を伴う結石に
よる strong echo を認める。

治療法、予後について論じてきた。この胆石局在分類を用いると予後不良例8例中7例が主肝管型であり、末梢肝管型は1例のみであった。

当科では前述のごとく主肝管型の肝内結石症は保存的治療では経過不良であることから内視鏡的治療もしくは外科的手術など積極的治療の対象としてきたが、末梢型の肝内結石症に対しては保存的治療を選択してきた。1990~2007年に外来通院していた70例の肝内結石症を対象に結石部位(主肝管型31例, 末梢肝管型39例)と初診時の症状の有無で予後を検討し報告した(平均観察期間8.1年)²⁾。初診時の症状の有無(32 vs. 38)で予後を比較したが有意差は認めなかった。しかし、主肝管型は末梢肝管型に比べ有意に症状を発現した([12.9% (8/31) vs. 2.6% (1/39)])。末梢肝管型39例中初診時に症状を有した例は8例であり、残る31例は無症状のため経過観察のみとなったが胆管炎などの合併症を生じることはなかった。初診時有意症状であった8例中5例は非手術的治療を行い、治療を希望しなかった3例は保存的に経過観察となった。この未治療で経過をみた3例中1例で9年後に肝膿瘍を発症した。本例は初診時70歳の男性で7年後に腹部大動脈瘤手術を受け、その2年後に肝膿瘍を発症したが保存的治療で軽快した。当初より本人は積極的治療を希望しておらず、肝膿瘍合併後4年間胆管炎は生じていない。結論として自検例のデータでは初診時無症状かつ末梢肝管型の肝内結石症であれば予後良好であり治療介入の必要はなく経過観察が妥当となる。

III. 肝内胆管癌の危険因子

Suzukiら⁹⁾は2006年の肝内結石症全国アンケート

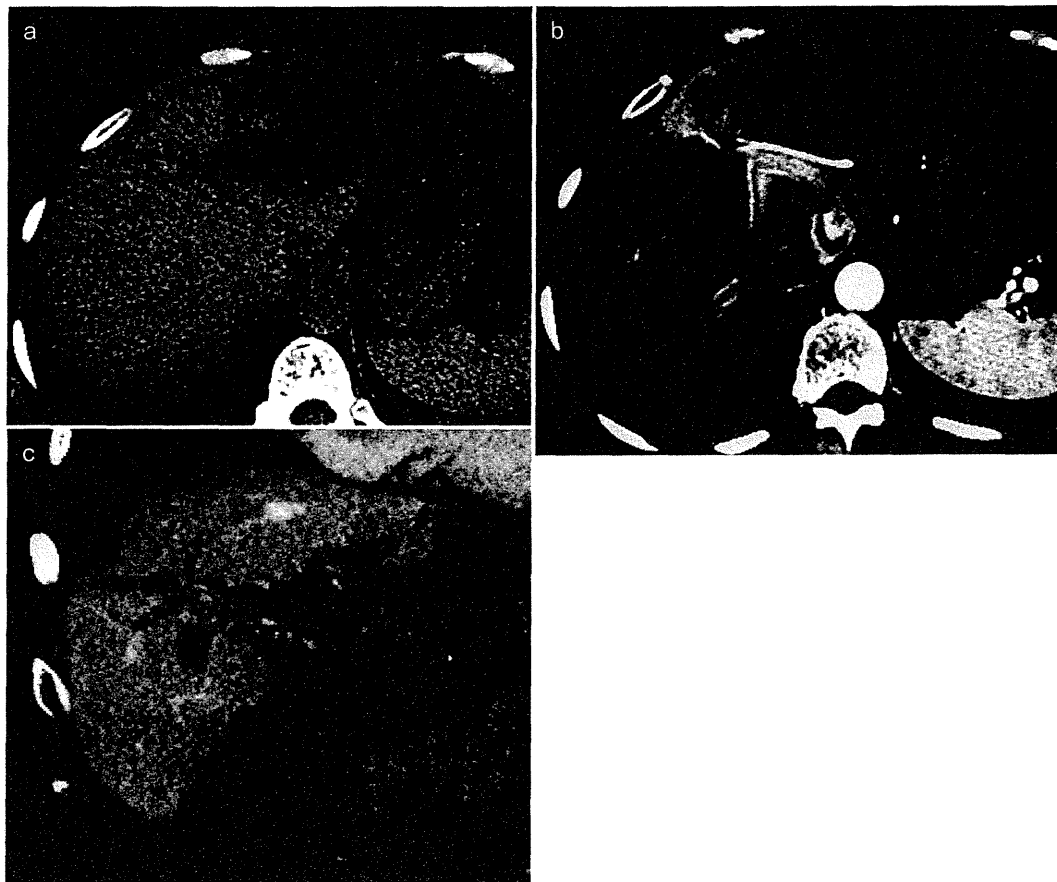


図 3 肝内結石症に伴う肝萎縮の CT 像

65 歳，女性の肝内結石症。本例は有症状であり，耐術可能であれば肝切除の適応である。CT では肝内結石症に伴う前区域の萎縮と胆道気腫を認める。

- a : 単純 CT axial 像：萎縮した前区域に結石による石灰化像を認める。
- b : 造影 CT axial 像：前区域門脈は閉塞。
- c : 造影 CT coronal 画像：拡張した肝外胆管と胆道気腫を認める。

調査の結果を解析し，肝内胆管癌の危険因子を報告している。336 例の肝内結石症のうち 23 例 (6.8%) が肝内胆管癌を合併し，多変量解析により肝萎縮 (Odd ratio 3.718, 1.431~9.659; 95% CI, $P=0.004$) と胆管消化管吻合術 (Odd ratio 4.424, 1.618~12.095; 95% CI, $P=0.007$) が優位な危険因子であると述べている。肝萎縮 (図 3) は肝切除の適応とされ手術成績に関する症例集積報告はあるものの胆管細胞癌との関連を明らかにした報告はほとんどない。古川らの報告でも肝萎縮例には積極的に肝切除を行っているため胆管細胞癌の発症率は低率であり，胆管癌と萎縮肝葉との因果関係を直接証明しているわけではない。最近，本症の有病率の低い北米 (N. Y.) から原発性肝内結石症に対する肝切除の成績が報告されている¹⁰⁾。対象 30 例のほとんどがアジア系の住民であった。肝切除の適応は肝萎縮，肝膿瘍，肝内胆管癌合併などで肝機能が Child-Pugh A で門脈圧亢進症のないものであった。その結果 23.3% (7/30) と高率に肝内胆管癌合併を認

め，13.3% (4/30) には dysplasia を合併していた。肝内結石症における肝内胆管癌合併率は 2~12% 程度とされており，この報告は非常に高い数字である。彼らは対象の背景因子を解析し，胆管細胞癌合併率が高かった理由として慢性炎症が発癌にリンクしたものと考察している。肝萎縮例や胆管消化管吻合術後例を肝切除の対象としたことが高い合併率を示したものと考えられる。

IV. 無症状肝内結石症に対する strategy (図 4)

自検例のデータをもとに当科における無症状肝内結石症の診療方針について述べる。無症状例の中には腹痛，発熱，黄疸などの自覚症状はないものの肝機能障害をきたしている例がある。こうした症例は無症状ではなく有症状に準じた扱いとなる。初診時に無症状の肝内結石症であれば非侵襲的画像検査である腹部エコー，腹部造影 CT，MRCP により結石の局在，肝萎

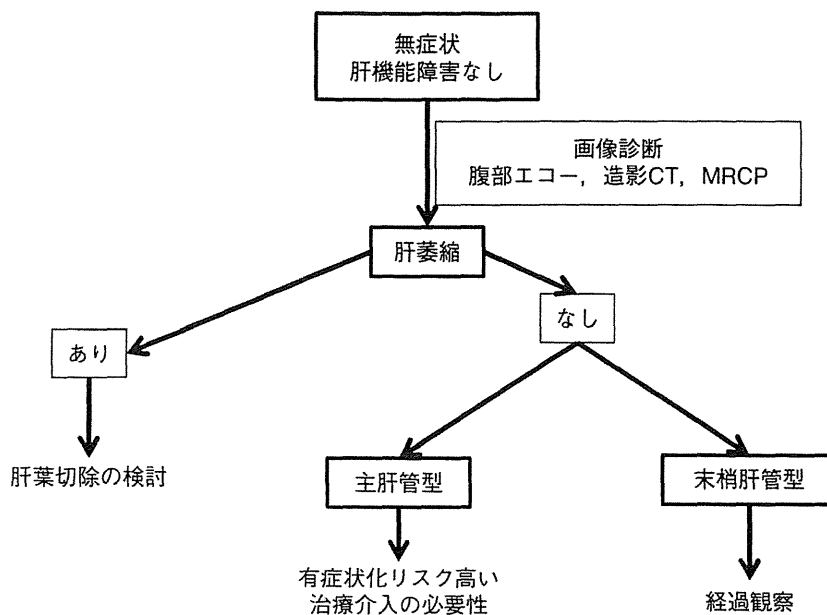


図 4 無症状肝内結石症の診断・治療の strategy

縮の有無をチェックする。肝萎縮があれば無症状であっても肝切除の是非を検討し、胆管細胞癌の合併の有無も精査する必要がある。耐術可能であれば肝切除を推奨し外科相談とする。また、肝内2次分枝までに結石が存在する主肝管型では結石脱落に伴う一過性の肝障害を生じるなど有症状化する可能性が高い。このため主肝管型では自覚症状がなくとも肝機能検査や画像検査を3ヵ月ごとにするなど密にfollow-upする必要がある。有症状化した場合に備えて肝切除や内視鏡的治療についてもあらかじめ説明しておくことも大切である。結石が末梢肝内胆管にあり、肝機能正常かつ肝萎縮がなければ半年ごとの画像、血液生化学検査でfollow-up可能である。

おわりに

無症状肝内結石症の治療方針について述べた。検診や他疾患の精査中に偶然に指摘された無症状肝内結石症でかつ末梢肝管型であれば定期的に肝機能と画像検査（腹部エコー、CTなど）を行うことで積極的治療介入を行う必要ないと考えられる。一方、無症状例であっても肝葉萎縮が存在する例では手術適応として精査すべきである。

参考文献

1) 古川正人, 佐々木誠, 大坪光次, ほか: 肝内結石症例

の自然経過. 胆と睥 19: 1021-1027, 1998.

- 2) 土屋 慎, 露口利夫, 酒井裕司, ほか: 当院における末梢型肝内結石の診療—無症状症例の取り扱い—. 胆と睥 28: 505-508, 2007.
- 3) 甲斐信博, 浦 一秀, 古井純一郎, ほか: 肝内結石症による肝外側区域切除10年後に胆管細胞癌を発症した1例. 日消外会誌 25: 876-880, 1992.
- 4) Kusano T, Isa T, Ohtsubo M, et al.: Natural progression of untreated hepatolithiasis that shows no clinical signs at its initial presentation. J Clin Gastroenterol 33: 114-117, 2001.
- 5) Huang MH, Chen CH, Yen CM, et al.: Relation of hepatolithiasis to helminthic infestation. J Gastroenterol Hepatol 20: 141-146, 2005.
- 6) Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al.: A clinicopathologic study of primary cholesterol hepatolithiasis. Hepatogastroenterology 42: 478-486, 1995.
- 7) Chijiwa K, Ohtani K, Noshiro H, et al.: Cholangiocellular carcinoma depending on the kind of intrahepatic calculi in patients with hepatolithiasis. Hepatogastroenterology 49: 96-99, 2002.
- 8) 岡田周市, 木村邦夫, 税所宏光, ほか: 肝内型ならびに肝内優位型肝内胆石症の非手術例における長期遠隔成績. 日消誌 87: 218-224, 1990.
- 9) Suzuki Y, Mori T, Abe N, et al.: Predictive factors for cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis determined on the basis of Japanese Multicenter study. Hepatol Res 42: 166-170, 2012.
- 10) Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al.: Hepatic resection for primary hepatolithiasis: a single-center Western experience. J Am Coll Surg 215: 622-626, 2012.

胆管癌のリスクファクター

胆道癌，肝内胆管癌のリスクファクターと
その発癌・進展の分子メカニズム正田 純一¹⁾

要約：胆道系悪性腫瘍である胆道癌（胆嚢癌および肝外胆管癌）および肝悪性腫瘍である肝内胆管癌は，膵癌，肝癌などとともに，消化器系悪性腫瘍のなかで予後不良の癌である。これら癌腫の発癌メカニズムには，胆道上皮における慢性持続性炎症が関与することが以前より指摘されてきたが，最近では，これら癌腫と肥満あるいは糖尿病などの生活習慣病との関連性が，大規模疫学調査により指摘されてきている。これら癌腫の治療成績の向上と生命予後の改善には，そのハイリスク群に対しては，発癌因子を，また，進行癌に対しては浸潤・転移の癌進展にかかわる生物因子を同定し，それらの因子を標的とした新しい有効な分子標的治療の開発が重要である。本稿では，胆道癌および肝内胆管癌の疫学よりみた発癌のリスクファクター，それらの発癌およびその進展過程にかかわる分子メカニズムについて概説する。

Key words：胆道癌，肝内胆管癌，リスクファクター，発癌・進展の分子メカニズム

はじめに

胆道癌および肝内胆管癌はその発生と進展環境の複雑性，また，それに関連すると考えられる癌進展様式の多様性を示すことより，早期発見が難しく，早期癌の段階で外科切除できる例は極めてまれである。現行の化学療法や放射線療法に対して抵抗性を示すことが多いため，完全治癒の期待できない難治性の癌と位置付けられている。肝内結石症における慢性増殖性胆管炎，原発性硬化性胆管炎，炎症性腸疾患に付随する慢性胆管炎などの慢性胆道疾患が胆管発癌とその進展を促進することは，多くの基礎および臨床研究より証明されている。これに加えて，さらに最近では，メタボリック症候群に関連した非アルコール性脂肪性肝炎を背景とする肝細胞癌が増加しているが，肥満と肝外胆管癌，糖尿病と肝内胆管癌との関連性が指摘されてい

る。すなわち，肥満や生活習慣病をこれら癌腫のリスクファクターとして考えることの必要性が議論されつつある。本稿では，発癌のリスクファクター，発癌およびその進展過程にかかわる分子メカニズムについて概説する。

I. 疫学よりみた発癌の危険因子

胆道癌および肝内胆管癌は消化器癌の中でも予後不良の癌腫である。世界レベルよりみるとこれら癌腫は比較的発生頻度の少ない癌腫であるが，本邦は中南米や東欧と並び，胆道癌の発生率と死亡率は高いことが報告されている¹⁾。本邦では，胆道癌の死亡率が確実に上昇しており，2007年には死因別死亡の第6位となり，1万7千人近くが胆道癌により死亡している²⁾。さらに，肝内胆管癌の罹患率と死亡率も欧米諸国を含む世界レベルで増加が認められている³⁾。

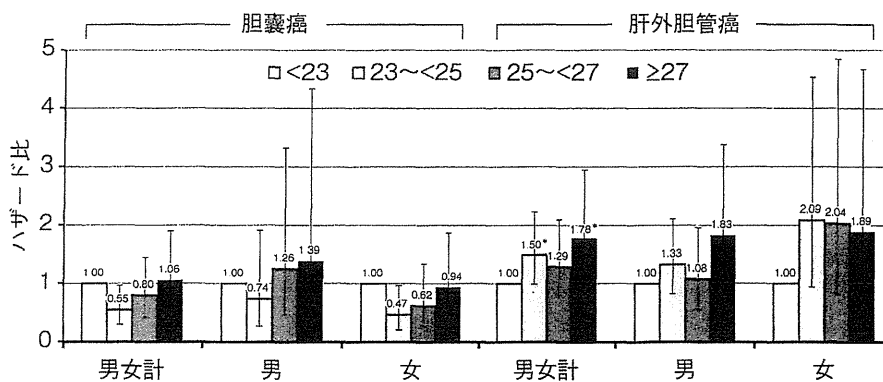
1. 胆道系の慢性炎症

胆道癌や肝内胆管癌の危険因子には，胆嚢癌が胆石症あるいは慢性胆嚢炎に合併することが多いこと^{4,5)}，胆嚢癌の周囲非癌部粘膜上皮には化生性あるいは異形成性変化を伴う慢性胆道炎が存在することより，ま

Risk Factors for Biliary Tract Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Junichi Shoda

1) 筑波大学医学医療系医療科学 (〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1)



*統計学的に有意 (P<0.05) 調整因子: 性, 年齢, 地域, 喫煙, 飲酒量, 糖尿病既往歴, 胆石の既往

図1 肥満度と胆道癌(胆嚢癌と肝外胆管癌)(文献8より引用, 一部改変)
肥満度23未満を1とした時のリスク。

た, 肝内胆管癌が原発性硬化性胆管炎, 肝吸虫症, 肝内結石症の慢性増殖性胆管炎の結石存在部位の近傍の胆管より発生すること^{6,7)}, 慢性炎症による胆道上皮の障害が重要であると指摘されている。

最近, 厚生労働省より報告された日本人の大規模住民集団の前向き追跡研究である「多目的コホート研究(Japan Public Health Center-Based Prospective Study)」⁸⁾においても, 胆石症の既往は胆嚢癌および肝外胆管癌の両者において危険因子であることが判明している。胆道癌の発生機序として, 胆石による胆道上皮細胞の破壊や炎症が生じること, それによる癌化の可能性が推測されている。

さらに, 肝内胆管癌と肝炎ウイルスとの関係が症例対照研究⁹⁾あるいは前向きコホート研究¹⁰⁾より報告されている。C型慢性肝炎では病理組織学的にウイルスに関連すると考えられる胆管上皮障害が観察される。肝炎ウイルスと胆道発癌の関連性は, 肝内胆管レベルでは疑いがないものとなりつつある。

このように胆嚢, 肝内胆管, 肝外胆管のいずれの部位の胆道系において, 胆汁うっ滞および慢性炎症による持続性胆道上皮の障害は, その後の再生, 修復機転の異常と相まって, 胆道癌, 肝内胆管癌の発生と進展に関与すると推測されている。

2. 肥満・生活習慣病

最近になって, 肥満・生活習慣病も胆道癌と肝内胆管癌のリスクファクターとして予想されている。本邦では大規模住民集団の追跡研究である「多目的コホート研究」の解析結果が公表され⁸⁾, また, 海外より報告された疫学研究の解析結果においても, 肥満・生活習慣病と胆嚢癌⁴⁾あるいは肝内胆管癌^{11,12)}との接点が見えはじめている。

①多目的コホート研究 (Japan Public Health Center-Based Prospective Study : JPHC Study)

JPHC Study⁸⁾の中では, 胆道癌のリスクファクターを, 肥満指数(BMI)にも焦点を当てて解析している。すなわち, 研究開始時に施行したアンケート調査の結果を用いて, 体形によるグループ分けを行い, 胆道癌にかかるリスクとの関連性を調べている。胆嚢癌は女性に多く, 肝外胆管癌は男性に多かった。解析結果により, 肥満指数は胆道癌全体との関連性は認められなかったが, 部位別では, 肝外胆管癌において, 高度肥満者で約2倍の増加が認められた(図1)。肝外胆管癌と高度肥満者の関連性においては胆石既往の有無とは無関係であった。

②海外より報告された疫学研究(その1)

Randiら⁴⁾は胆嚢癌のリスク因子に関するmeta-analysisの結果を報告している。胆嚢癌に関するrandomized control trial(RCT)は存在せず, cohort studyやcase-control studyが存在するのみである。肥満と胆嚢癌の発生に関して, Randiらによりmeta-analysisがなされている(表1)。肥満の相対危険度は, 米国の大規模調査¹³⁾では女性で2.1であり, 一方, 我が国の調査¹⁴⁾では女性で4.5と報告されている。胆嚢癌は, 男性では肝癌に次いで, 女性では子宮頸癌に次いで肥満と強い関連性を有する癌腫である。

③海外より報告された疫学研究(その2)

肝内胆管癌の患者数は世界的に増加している。近年では肝内胆管癌のリスクファクターとして生活習慣病が関与することの可能性を指摘する報告が散見されてきた^{11,12)}。

膵臓癌や乳癌などの悪性腫瘍は糖尿病がリスク因子として報告されてきた。肝内胆管癌に関しても, これら癌腫と同様に糖尿病と関係するとの報告が米国お

表 1 肥満と胆嚢癌 (文献 4 より引用, 一部改変)

報告年	報告者	地域	study design	対照	肥満	オッズ比 (95%CI)
1994	Moerman	Netherlands	case-control	<27	>27	1.4 (0.7~2.6)
(women)						
1995	Strom	Mexico	case-control	<24	>28	2.6 (0.5~18.6)
1997	Zatonski	Australia Canada Netherlands Poland	case-control	I quartile	IV quartile	2.1 (1.2~3.8)
(women)						
2002	Serra	Chile	case-control	<24	>30	0.9 (0.4~1.8)
1944	Moller	Denmark	case-control	Non-obese	Obese	1.4 (0.9~2.1)
(women)						
2003	Calle	US	cohort	18.5~24.9	30.0~34.9	2.1 (1.6~2.9)
2004	Samanie	US	cohort	Non-obese	Obese	1.7 (1.7~2.6)
(white men)						
2005	Kuriyama	Japan	cohort	18.5~24.9	≥30	4.5 (1.4~14.2)
(women)						

表 2 糖尿病と肝内胆管癌 (文献 12 より引用, 一部改変)

報告年	報告者	地域	study design	糖尿病罹患率		オッズ比 (95%CI)
				肝内胆管癌	対照	
2004	Yamamoto	Japan	case-control	11/50	24/205	1.95 (0.65~5.85)
2005	Shaib	US	case-control	165/625	14,201/90,834	2.0 (1.6~2.4)
2006	Welzel	US	case-control	15/764	43/3,056	1.43 (0.78~2.63)
2007	Welzel	US	case-control	177/535	22,764/102,782	1.8 (1.5~2.1)
2007	Shaib	US	case-control	12/83	20/236	1.8 (0.7~4.1)
2008	Lee	Korea	case-control	96/685	139/124,763	3.2 (2.3~4.3)
2008	Zhou	China	case-control	13/312	11/438	1.5 (0.6~3.8)
2010	Tao	China	case-control	3/61	36/384	0.53 (0.17~1.65)
2011	Welzel	US	case-control	299/743	52,691/195,953	2.9 (2.71~3.1)

び韓国などの疫学調査よりなされてきた (表 2)。Meta-analysis^{11,12)}では、糖尿病と肝内胆管癌の有意な関連性が示されている。

II. 発癌過程にかかわる分子メカニズム

胆道発癌の背景病態には慢性炎症や胆管閉塞に関連した胆汁うっ滞 (胆汁酸などの胆汁成分が関与) による慢性持続性に胆管上皮の障害が存在する。本病態下では、炎症関連分子の発現異常に加えて、胆管上皮の再生、修復、増殖性変化が発生しており、胆管上皮の修復機転の異常、癌関連遺伝子の異常が生じる結果、胆管癌の発生に至ることが推測されている。

胆道発癌に関与する形質発現の獲得には、主役である癌細胞のみではなく、脇役である宿主細胞の重要性が指摘されている。すなわち、炎症病態においては、

宿主細胞や細胞外マトリックスよりなる微小環境において、増殖因子、サイトカイン、プロスタグランジンなどの生理活性物質が産生され、さらに胆汁中胆汁酸による慢性的な曝露により、これらの微小環境因子の変化が、癌遺伝子の活性化、癌抑制遺伝子の変異とそれによる細胞シグナル伝達の異常をきたし、アポトーシスからの回避を引き起こすことで癌細胞の発現を誘導すると考えられている (図 2)¹⁵⁾。

胆道発癌に関与する腫瘍生物分子のうち重要な分子には、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), inducible nitric oxide synthetase (iNOS), cyclooxygenase-2 (COX-2), epidermal growth factor (EGF) 受容体, erbB2 受容体, myeloid cell leukemia protein 1 (Mcl-1) などとそれら分子間の相互関係が重要であると報告されている^{16~20)}。炎症病態において発生した炎症性サイトカインは iNOS

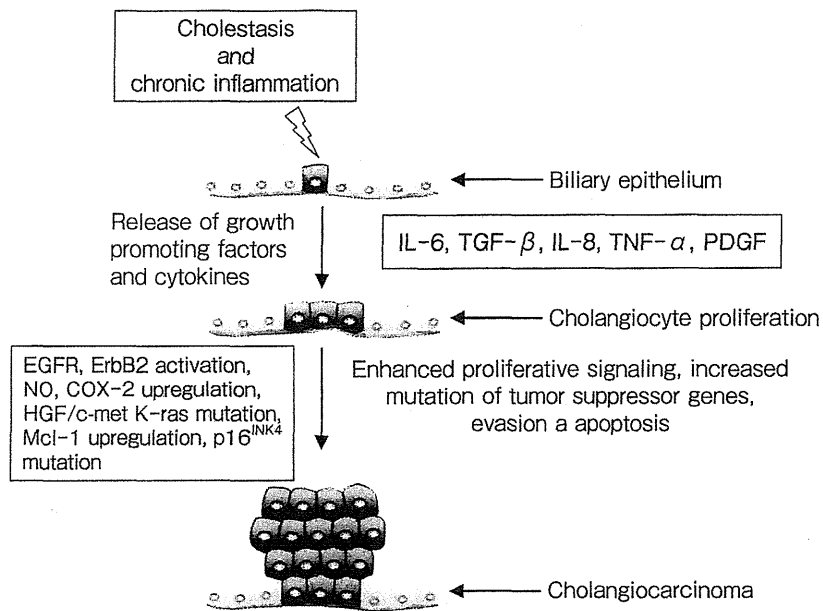


図2 胆道上皮からの発癌メカニズムの概要 (文献15より引用, 一部改変)

を発現誘導し、胆道系には過剰な NO が産生される結果、酸化ストレスによる胆管上皮の障害が生じる。DNA damage の増加や DNA repair の抑制により遺伝子変異が促進される²¹⁾。また、誘導された iNOS や胆汁中の酸化ステロールである oxysterols は COX-2 を誘導し、その結果、アラキドン酸代謝の活性化によるプロスタグランジン E2 (PGE2) の産生の増加が生じ、癌細胞の増殖が加速する一方で、その生存期間も延長する。さらに、胆汁酸は EGF 受容体の transactivation を引き起こし、COX-2 の誘導や Mcl-1 (抗アポトーシス蛋白) の分解を阻止することでアポトーシスを抑制する。erbB2 受容体は beta-catenin, mucin 1 (MUC1), MUC4²²⁾ の分子と会合することにより活性化する²³⁾。これらの細胞内イベントが蓄積していく結果、胆道発癌が促進するものと考えられている。

とくに胆道系の慢性炎症病態に関連して、炎症性サイトカインのうち IL-6 が胆管癌の発癌と進展機構に深く関連することが報告されている^{24,25)}。IL-6 は癌周囲の間質細胞のみならず腫瘍細胞そのものからも産生される。すなわち、IL-6 は細胞膜表面の受容体に結合し、JAK/STAT, PI3K/Akt, MAPK のシグナル経路を活性化する (図3)。JAK/STAT 経路では転写因子 STAT3 が核内移行し、抗アポトーシス分子である Mcl-1 を発現誘導する。また、同経路の活性化は増殖因子受容体である EGFR の発現レベルを増強する。PI3K/Akt の活性化はアポトーシスを抑制し、細胞の成長を促進する。MAPK 経路の活性化は細胞周期関連の遺伝子発現を修飾し、細胞増殖を促進する²⁶⁾。ま

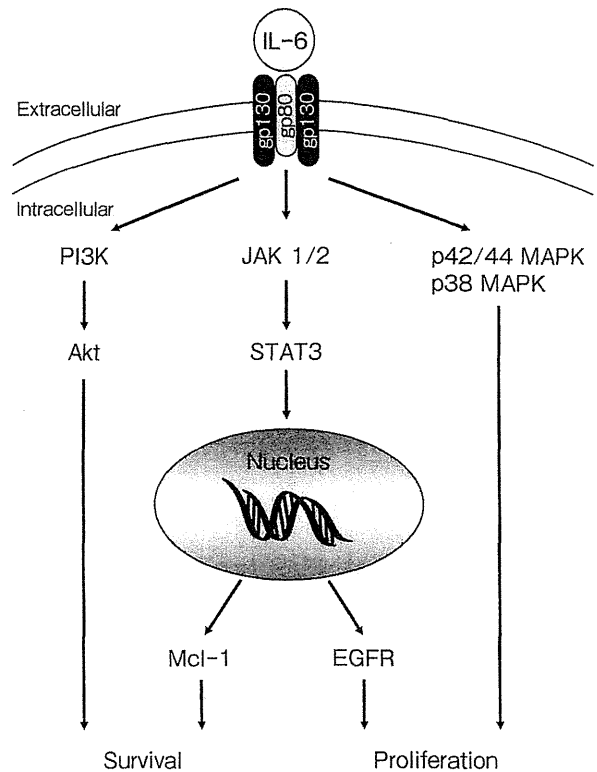


図3 胆道癌における IL-6 とその細胞シグナル伝達経路 (文献26より引用, 一部改変)

た、IL-6 は DNA のメチルトランスフェラーゼの制御に関連し、発癌に関連する重要な遺伝子のメチル化に関与していることが報告されている²⁵⁾。

肥満や2型糖尿病などの生活習慣病が肝内胆管癌を発症する分子メカニズムに関しては、確定的ではないがいくつかのメカニズムが推測されている。インスリ

ン抵抗性による高血糖はそれ自体による、あるいは酸化ストレスの増大による DNA 障害を引き起こし、胆管上皮の癌化を誘導する可能性がある²⁷⁾。また、estrogen, insulin-like growth factor (IGF-1 などの) ホルモン因子²⁸⁾が胆道癌細胞の成長に関わっていることが報告されている。すなわち、インスリン抵抗性による高インスリン血症は、インスリン自体による細胞増殖効果、あるいは細胞における insulin-like growth factor (IGF-1 などの) ホルモン因子の産生を増大させる。IGF-1 は IGF-受容体を介して細胞増殖を刺激し、アポトーシスを抑制し、さらに、細胞形質転換を促進する²⁹⁾。実際に、われわれの解析における IGF-受容体の発現頻度は、肝外胆管癌 75% および肝内胆管癌 54% と高頻度であった³⁰⁾。また、ヒト肝内胆管細胞においても IGF-1 や IGF-1 受容体の発現が報告されている³¹⁾。

III. 進展過程にかかわる分子メカニズム

癌の進展過程においても、他の癌腫同様に癌細胞の浸潤能と血管新生能の獲得が重要であると考えられている。前述した炎症性サイトカインである TNF- α は、胆管炎局所で産生されるが、腫瘍性胆管上皮でも産生される。また、腫瘍性胆管上皮には TNF- α 受容体が発現している。TNF- α は、内因性腫瘍促進因子 endogenous-tumor promoter として注目されており、TNF- α は胆管癌の進展においても深く関与していることが報告されている³²⁻³⁶⁾。すなわち、TNF- α は NF κ B を介して Erkl/2 および p38MAPK をリン酸化し、matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) の産生を誘導する。産生された MMP-9 は胆管癌細胞の遊走や浸潤に関連し、結果として癌の進展に関連する可能性がある^{33,34)}。

TNF- α は胆管上皮における COX-2 の発現を誘導することも知られている。COX-2 は腫瘍の増殖や浸潤に深く関連しており、アラキドン酸からプロスタグランジン産生の促進に関与し、さらに、さまざまな成長因子や vascular endothelial growth factor (VEGF) などのサイトカインを誘導し、腫瘍血管の増生や血管新生の促進、アポトーシスの阻害、腫瘍細胞の転移や浸潤の促進に関わることが知られている。癌組織における VEGF の過剰発現は肝転移を促進する³⁷⁾。

おわりに

肝外胆管癌や肝内胆管癌は現行の化学療法や放射線療法に対して抵抗性を示すことが多いために、完全治

癒の期待できない難治性の癌である。それらの治療成績の向上と生命予後の改善には、リスクファクターに関連する発癌と癌進展の分子機構にかかわる腫瘍生物因子を同定し、それらの因子を標的とする新しい有効な治療手段の開発が重要である。最近の研究成果では、それら胆道癌の細胞株、臨床標本、また、モデル動物における解析により、分子標的治療のために有用であるとされる腫瘍生物学的因子が絞り込まれてきている。今後は、胆道癌の腫瘍生物学的特色を捉えた新規薬剤の登場が早急に望まれる。一方、これと同時に、十分なエビデンスは得られていないものの、食生活習慣の是正による肥満や生活習慣病の予防と治療も図ることも、胆道癌と肝内胆管癌の医療分野において、今後の重要な課題となるであろう。

参考文献

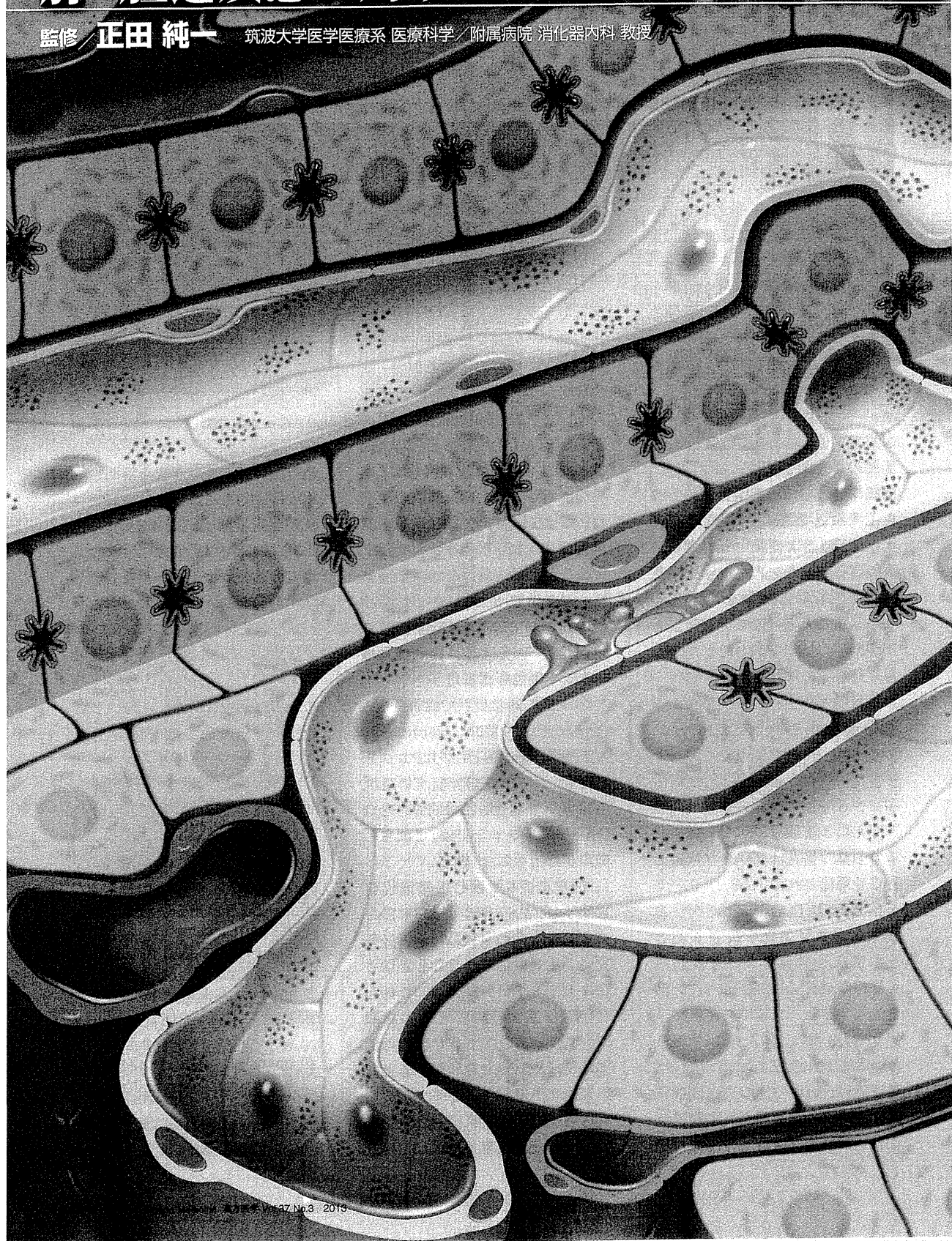
- 1) Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. : GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0 IARC Press, Lyon, 2004.
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部 : 人口動態統計. 厚生労働省ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/index.html>
- 3) Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. : Cholangiocarcinoma. *Lancet* **366** : 1303-1314, 2005.
- 4) Randi G, Franceschi S, Vecchia CL : Gallbladder cancer world wide : Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* **118** : 1591-1602, 2006.
- 5) Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N, et al. : Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* **51** : 349-364, 2008.
- 6) Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M : Cholangiocarcinoma : Recent progress. Part 1 : Epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* **17** : 1049-1055, 2002.
- 7) Shaib Y, El-Serag HB : The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* **24** : 115-125, 2004.
- 8) Ishiguro S, Inoue M, Kurahashi N, et al. : Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study) : with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Cause Control* **19** : 33-41, 2008.
- 9) Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. : Risk factors for intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States : a population based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* **5** : 1221-1228, 2007.
- 10) Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, et al. : Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* **88** : 2471-2477, 2000.

- 11) Palmer WC, Patel T : Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* **57** : 69-76, 2012.
- 12) Jing W, Jin G, Zhou X, et al. : Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma : a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* **21** : 24-31, 2012.
- 13) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. : Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* **348** : 1625-1638, 2003.
- 14) Kuriyama S, Tsubono Y, Hozawa A, et al. : Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer* **113** : 148-157, 2005.
- 15) Wise C, Pihanathanond M, Perry BF, et al. : Mechanisms of biliary carcinogenesis and growth. *World J Gastroenterol* **14** : 2986-2989, 2008.
- 16) Sirica AE : Cholangiocarcinoma : Molecular targeting strategies for chemoprevention and therapy. *Hepatology* **41** : 5-15, 2005.
- 17) Hassid V, Orlando FA, Awad ZT, et al. : Genetic and Molecular abnormalities in cholangiocarcinogenesis. *Anticancer Res* **29** : 1151-1156, 2009.
- 18) Fava G, Marzioni M, Benedetti A, et al. : Molecular pathology of biliary tract cancers. *Cancer Lett* **250** : 155-167, 2007.
- 19) 中沼安二, 佐藤保則, 佐々木素子, ほか : 慢性胆管障害からみた肝内胆管癌のハイリスク因子. *肝胆膵* **57** : 27-33, 2008.
- 20) 正田純一, 石毛和紀, 杉山弘明, ほか : 胆道癌における分子標的治療の可能性について. *胆道* **23** : 762-774, 2009.
- 21) Pinlaor S, Hiraku Y, Ma N, et al. : Mechanism of NO-mediated oxidative and nitrative DNA damage in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* : a model of inflammation-mediated carcinogenesis. *Nitric Oxide* **11** : 175-183, 2004.
- 22) Carraway KL, Ramsauer VP, Haq B, et al. : Cell signaling through membrane mucins. *Bioessays* **25** : 66-71, 2002.
- 23) Miyahara N, Shoda J, Ishige K, et al. : MUC4 Interacts with ErbB2 in human gallbladder carcinoma : potential pathobiological implications. *Eur J Cancer* **44** : 1048-1056, 2008.
- 24) Fava G, Marzioni M, Benedetti A, et al. : Molecular pathology of biliary tract cancers. *Cancer Lett* **250** : 155-167, 2007.
- 25) Malhi H, Gores GJ : Cholangiocarcinoma : modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* **45** : 856-867, 2006.
- 26) Blechacz B, Gores GJ : Cholangiocarcinoma : Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* **48** : 308-321, 2008.
- 27) Dandona P, Thusu K, Cook S, et al. : Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* **347** : 444-445, 1996.
- 28) Alvaro D, Barbaro B, Franchitto A, et al. : Estrogen and insulin-like growth factor1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* **169** : 877-888, 2006.
- 29) Gallagher EJ, LeRoith D : IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology* **152** : 2546-2551, 2011.
- 30) 川本 徹, 鈴木英雄, 石毛和紀, ほか : 胆道癌におけるIGFRとRaf-1の発現と臨床病理学的因子との関連性. *胆道* **23** : 469, 2009.
- 31) Alvaro D, Barbaro B, Franchitto A, et al. : Estrogens and insulin-like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* **169** : 877-888, 2006.
- 32) Tanimura Y, Kokuryo T, Tsunoda N, et al. : Tumor necrosis factor alpha promotes invasiveness of cholangiocarcinoma cells via its receptor, TNFR2. *Cancer Lett* **219** : 205-213, 2005.
- 33) Itatsu K, Sasaki M, Yamaguchi J, et al. : Cyclooxygenase-2 is involved in the up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in cholangiocarcinoma induced by tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* **174** : 829-841, 2009.
- 34) Onodera M, Zen Y, Harada K, et al. : Fascin is involved in tumor necrosis factor-alpha-dependent production of MMP9 in cholangiocarcinoma. *Lab Invest* **89** : 1241-1261, 2009.
- 35) Ohira S, Sasaki M, Harada K, et al. : Possible regulation of migration of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by interaction of CXCR4 expressed in carcinoma cells with tumor necrosis factor-alpha and stromal-derived factor-1 released in stroma. *Am J Pathol* **168** : 1155-1168, 2006.
- 36) Ohira S, Itatsu K, Sasaki M, et al. : 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** : 381-389, 2006.
- 37) Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, et al. : Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* **98** : 418-425, 2008.

* * *

肝・胆道疾患に対する茵陳蒿湯の薬理作用

監修 正田 純一 筑波大学医学医療系 医療科学 / 附属病院 消化器内科 教授



2019年3月号 No.3 2019

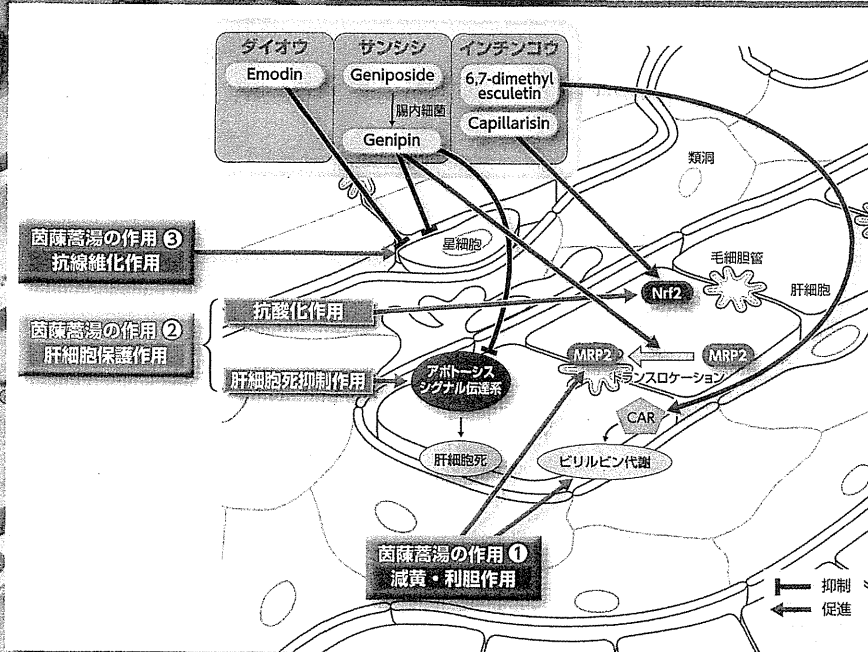
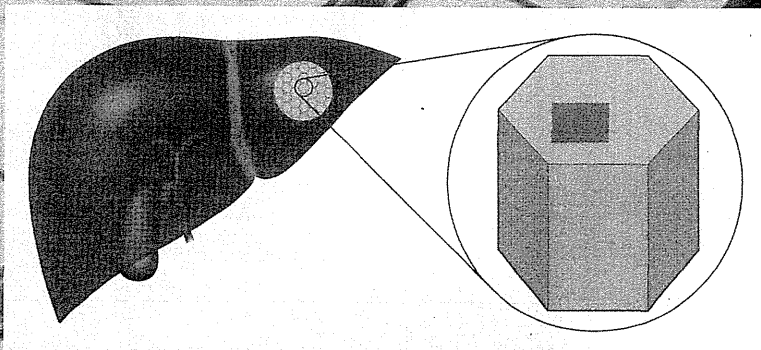


図1 茵陳蒿湯の構成生薬と薬理作用



肝臓における胆汁の産生と分泌

胆汁は肝臓で産生・分泌され、水や胆汁酸、胆汁色素(ビリルビン)などが含まれる。胆汁酸は脂肪をミセル化し消化・吸収を促進する作用を持つ。肝臓から分泌される胆汁は胆管を経て総胆管へ流出するが、空腹時には胆嚢に蓄えられ濃縮される。食事時には胆嚢が収縮し、総胆管の十二指腸開口部にあるオディ括約筋が弛緩し、大量の胆汁が十二指腸に排出される。小腸へ分泌された胆汁に含まれる胆汁酸は、再度吸収されて門脈へ入り肝臓を経て胆汁中に放出され循環する(腸管循環)。

肝疾患に優れた効果を示す茵陳蒿湯

茵陳蒿、山梔子、大黃の3種の生薬で構成される茵陳蒿湯は、古くから黄疸や急性肝炎などの肝疾患に用いられてきた漢方薬である。近年では胆道閉鎖症術後の肝機能障害、術前の減黄術(ドレナージ)の補助、術後肝障害や原発性胆汁性肝硬変などに使用され、利胆薬としてあるいは肝機能障害を予防する目的で使用され、多くの臨床効果が報告されている。

茵陳蒿湯の薬理作用は大きく分けて、胆汁排泄を促進する「減黄・利胆作用」、炎症やアポトーシスを抑えて肝細胞を保護する「肝細胞保護作用」、肝組織の線維化を防ぐ「抗線維化作用」の3つがある(図1)。それぞれの作用は茵陳蒿湯の構成生薬中の成分が次の機序で作用することがわかっている。

減黄・利胆作用(図1-①)

(1) 山梔子の主要成分である配糖体 geniposide は、腸内細菌のもつ酵素の働きによって糖鎖が外され、活性体の genipin を産生する。genipin は、有機陰イオンであるビリルビンやグルタチオン(GSH)を肝細胞内から毛細胆管内へ排出するポンプとして働く薬物トランスポーターである、multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2 タンパク質)の毛細胆管膜側への集積を強力に促進し、その結果肝臓のビリルビン排泄能力を高める。

(2) 茵陳蒿の主要成分である 6,7-dimethylesculetin は、ビリルビン排泄の主要制御因子である constitutive androstane receptor (CAR) を活性化し、ビリルビンの肝細胞への取り込み、肝細胞内の代謝・輸送システム全般を活性化して、血中ビリルビンを減少させる

肝細胞保護作用(図1-②)

(1) 肝細胞に恒常的に発現し、アポトーシスを誘導する細胞表面受容体 Fas に対して刺激を与えると、大量の肝細胞が一気にアポトーシスに陥り、劇症肝炎様の肝障害が惹起される。genipin は、ミトコンドリアにおけるアポトーシスシグナル伝達系を阻害することにより、肝細胞を保護する。

(2) 茵陳蒿の成分である Capillarisin は、抗酸化転写因子 Nrf2 を介した細胞防御機能の増進作用により、肝細胞保護効果を表す。

抗線維化作用 (図 1-③)

肝線維化モデルラットにおいて、茵陳蒿湯および山梔子の成分である genipin、大黃の成分である 3-methyl-1,6,8-trihydroxyanthraquinone (emodin) は MAP kinase 活性化抑制や血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor; PDGF) レセプターのシグナル経路抑制により、肝線維化の組織的病変 (コラーゲンの沈着や星細胞の活性化) を著明に抑制する。

基礎研究では利胆作用や肝保護作用の主要な活性成分も明らかになっており、最近では胆汁の排出機構や抗炎症作用などについて詳細な機序が解明されつつある。本稿ではそれらの研究成果を中心に解説する。

細胞膜トランスポータに作用し胆汁排泄を促進

近年、細胞膜で物質輸送を担うタンパク質である各種トランスポータの存在が明らかになってきた。胆汁排泄についても肝細胞や腎臓細胞の膜上にある数種類のトランスポータの関与がわかっている。

茵陳蒿湯はそれらのうち、ビリルビンの肝細胞・腎臓細胞への取り込みを行う OATP (organic anion transporting protein)、ビリルビンの細胞内の運搬を担う ligandin (細胞質内結合タンパク)、抱合型ビリルビンの胆汁中への排泄を行う MRP (multidrug resistance-associated protein) 2、抱合型ビリルビンの細胞外 (尿・血液) への排泄を行う MRPs (MRP1, MRP3, MRP4 など) に対して作用する (図 2)。

茵陳蒿湯の成分 6,7-dimethylesculetin と山梔子由来の成分 genipin は、(1) OATP、(2) ligandin、(3) MRP2、(4) MRPs (MRP1, MRP3, MRP4 など) の発現を増加させることにより、胆汁の排泄を促進させる。さらに genipin には、(5) 細胞内 MRP2 の毛細胆管膜表面への集積の促進作用があることも明らかになった。これらの (1)~(5) の多面的な作用により、茵陳蒿湯は胆汁排泄を促進するとみられる。

山梔子に含まれる genipin が ビリルビークリアランスを上昇

肝臓および腎臓の細胞膜トランスポータ類の mRNA 発現変化について対照群と比較検討したところ、茵陳蒿湯および genipin 投与群で、MRP2 の mRNA およびタンパク質発現量が顕著に増加した (図 3)。

また、免疫組織化学的解析により、MRP2 の肝臓の毛細胆管膜上 (図 4)、および腎近位尿細管上皮細胞の刷子縁膜上への集積が観察された。肝 MRP2 は、肝細胞から胆管側へ、腎 MRP2 は近位尿細管上皮細胞から尿細管側へ、抱合型ビリルビンを排泄する。したがって、肝・腎 MRP2 の顕著な mRNA 発現増加および膜局在化により、ビリルビン抱合体の胆汁中、尿中への排泄が増加し、ビリルビークリアランスが上昇すると考えられる。

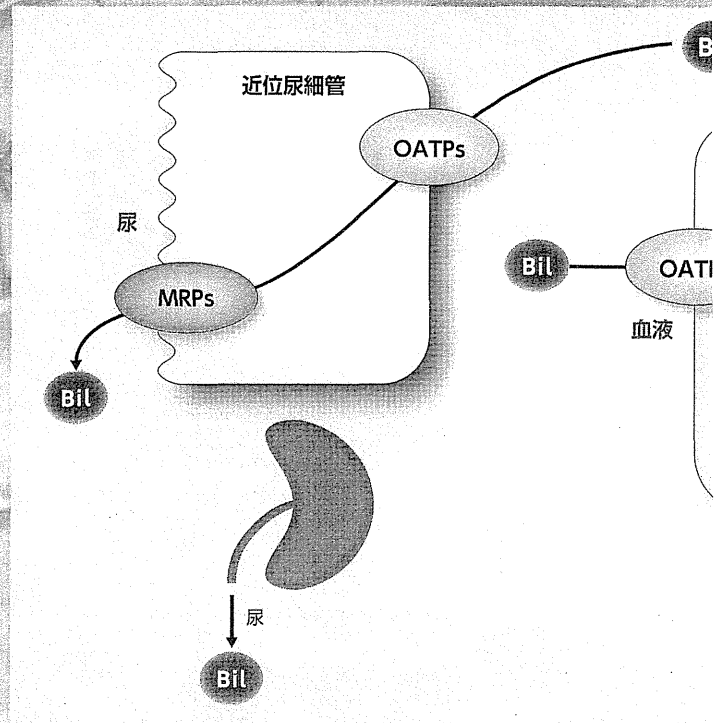


図 2 ラット肝および腎における茵陳蒿湯の利胆作用に関する細胞膜トランスポータ (OATP (organic anion transporting protein): 肝細胞、腎臓細胞への取り込み、MRP (multidrug resistance-associated protein) 2: 胆汁中への排泄)

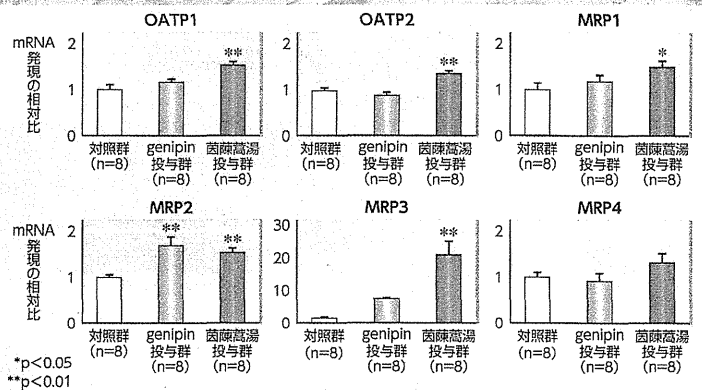


図 3 茵陳蒿湯および genipin 投与ラット肝における各種細胞膜トランスポータ mRNA の発現

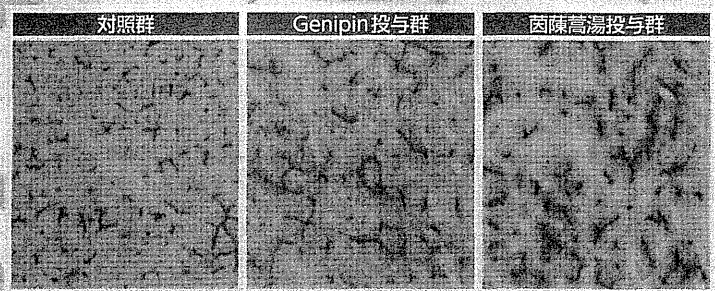
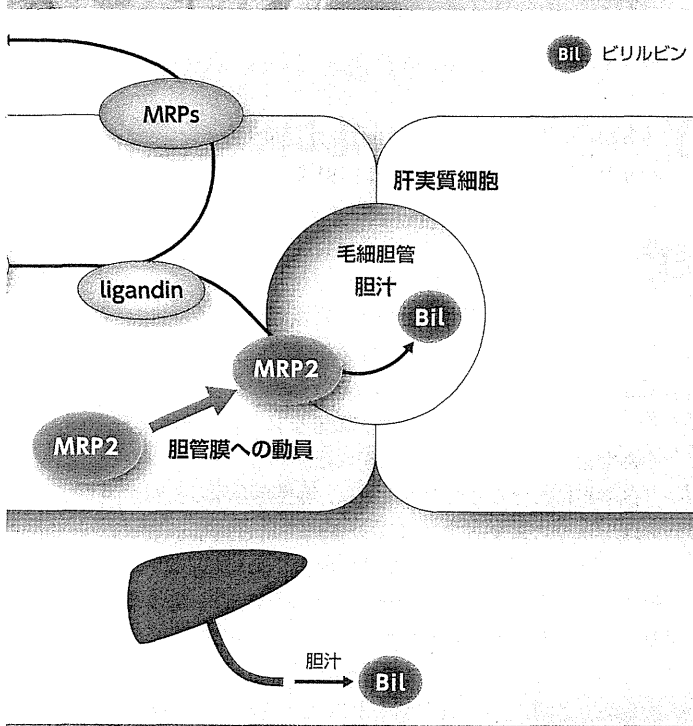


図 4 ラット肝細胞膜分画の MRP2 の免疫染色画像 (×100) 毛細胆管膜における MRP2 の集積によって毛細胆管がくっきりとみえる。



ランスポータ類

ligandin (細胞質内結合タンパク): 細胞内の運搬
MRPs (MRP1, MRP3, MRP4など): 細胞外(尿, 血液)への排泄促進

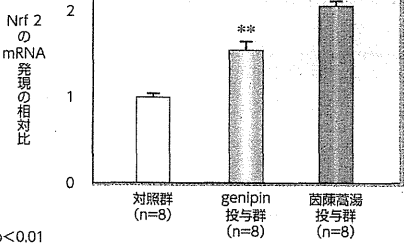


図5 ラット肝における茵陳蒿湯およびgenipinの肝保護作用(Nrf2を介した抗炎症作用)

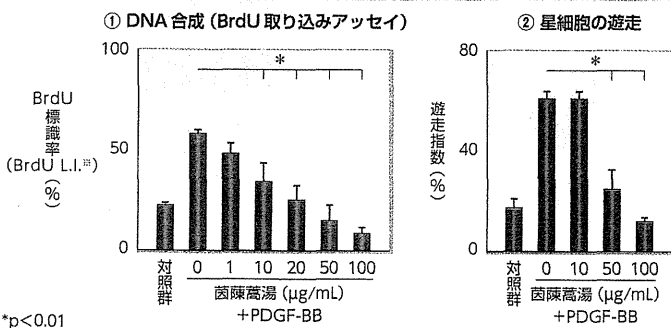


図6 PDGF-BBにより誘発された星細胞のDNA合成, 遊走に対する茵陳蒿湯の効果

データは3つの実験の平均値±標準偏差。
* BrdU L.I.は対象としている全細胞に対するBrdU陽性細胞の割合。

genipinによるNrf2の増加が肝保護に働く

次に, 茵陳蒿湯の肝保護作用に関して, 抗炎症作用の面から検討を行った結果を示す。核内レセプターの1つである nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)はさまざまな解毒酵素, 抗酸化酵素の転写を制御し, 炎症性サイトカインの生成を抑制して, 酸化ストレス防御機構の中心的な役割を担っていることが知られている。茵陳蒿湯およびgenipinを経口投与したラット肝において, Nrf2の発現が有意に増加した(図5)。

また, 茵陳蒿湯およびgenipinの投与により, 細胞を酸化ストレスによる傷害から守る細胞保護タンパクであるヘムオキシゲナーゼ(HO-1)や, 抗酸化物質であるグルタチオン(GSH)合成の律速酵素であるγ-グルタミルシステイン合成酵素(γ-GCS)が増加し, 肝GSHレベルを高める(データ未掲載)。また, *in vitro*の実験では, それらの作用がNrf2ノックアウトマウス由来の胎仔線維芽細胞では消失することから, *in vivo*において茵陳蒿湯あるいはgenipinの肝機能におよぼす作用はNrf2依存性であると考えられた。

以上より, 茵陳蒿湯はNrf2の活性化を介して, さまざまな肝保護作用を示すものとみられる。

星細胞のPDGF依存性を調節し肝線維化を抑制

星細胞は, 肝線維化において鍵となる役割を担う。そこで肝線維化モデルラットを用いて, 星細胞機能に対する茵陳蒿湯の効果を検討した。

肝線維化モデルラットに茵陳蒿湯を混餌投与すると, 肝線維化の組織的病変(コラーゲンの沈着など)が著明に抑制された(データ未掲載)。初代培養星細胞を用いた*in vitro*の実験では, 茵陳蒿湯はPDGF-BB刺激(20 ng/mg)による星細胞のDNA合成(図6-①)および遊走(図6-②)を用量依存的に抑制した。

さらに茵陳蒿湯は, PDGF-BB刺激によるPDGFレセプターβ(PDGFRβ)のリン酸化, およびそのシグナル伝達系の下流にあるc-Raf, MEK1/2, ERK1/2, Aktのリン酸化を用量依存的に減弱させた。なお, 茵陳蒿湯の成分のうち, 大黃の成分であるemodinが, 最も活性の高い分子であることがわかった(データ未掲載)。

これらの点から茵陳蒿湯およびその成分であるemodinは, 星細胞においてPDGF依存性の反応を調節し, 肝線維化の進展を抑制していることが明らかとなった。

茵陳蒿湯は強力な肝細胞死抑制作用, 肝線維化抑制作用を有するとともに, 特にビリルビン排泄に関して多面的かつ特異的な増強作用を示す。茵陳蒿湯がときに重篤な肝疾患に対し驚くほどの普効を示すことがあるのは, 強力な生理活性と他に例をみないユニークな作用点を有することと関連しているかもしれない。茵陳蒿湯の作用とそのメカニズムの解明がさらに進み, どのような疾患に対してどのように用いるべきかが明らかになれば, この漢方薬はより広範な肝疾患の予防・治療に貢献できるであろう。

[文献] Imanishi Y, et al. J Hepatol. 2004;41(2), p.242-250.
Okada K, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007, 292(5), G1450-4163.

<第 48 回日本胆道学会学術集会記録>

日本胆道学会認定指導医養成講座

胆石の種類と成因

正田 純一

要旨：胆石は胆嚢あるいは胆管の胆道内に生じた固形物である。胆石はその存在部位と構成成分により、背景病態や生成の機序が異なる。胆石はその主要成分により、コレステロール胆石、色素胆石（ビリルビンカルシウム石と黒色石）、稀な胆石に分類される（日本消化器病学会胆石症検討委員会 1986 年）。日本人の胆石症の頻度・種類は欧米並となり、胆嚢結石ではコレステロール胆石が約 70% 程度を占めるようになり、また、黒色石が増加している。胆石の成因は胆石の種類により異なるが、それらの形成機序は、胆石主要構成成分の胆汁における過剰排泄、それに伴う結晶化による析出、さらに、胆道系における結晶の迅速な成長からなる。成因の理解のためには胆汁の生成、分泌、濃縮の生理学の知識も必要となる。本稿では、胆石症診療ガイドライン（2009 年）における「胆石症の病態と疫学」の内容に触れながら解説をおこないたい。

索引用語： 胆石 病因 病態生理 胆汁組成 診療ガイドライン

はじめに

胆石症は胆嚢や胆管の胆道系に結石が形成される疾患の総称で、日常臨床の現場において遭遇する頻度の多い胆道疾患である。胆石はその存在部位と構成成分により、背景病態や生成の機序が異なる。また、食生活週間などのライフスタイルの変化や環境衛生の改善が胆石症の変遷に影響を与えてきた。本稿では最初に胆汁の生成、分泌、濃縮の生理学について概説し、次いで、胆嚢結石の病因（形成因子）、結石形成の病態生理（形成機序）、胆石の自然史、胆石と胆嚢がんについて概説する。

胆汁の生成、分泌と濃縮

肝臓では 1 日に約 600-800mL の胆汁が生成され毛細胆管に分泌される。これが胆道系の始まりである。胆汁分泌は摂食の影響により日中の分泌量がやや多い。

胆汁は水、有機物および無機イオンからなる体液である。その大部分は水よりなる。胆嚢胆汁の組成を図 1 に示す。胆汁の主たる固形成分は、胆汁酸、胆汁色素

（主にビリルビン）、コレステロール、リン脂質である。このように胆汁は脂質成分の多い消化液であり、蛋白成分の多い唾液、胃液、膵液とは対照的である（図 2）。胆汁脂質であるコレステロール・リン脂質は胆汁酸とともに分泌される。コレステロール・リン脂質の胆汁分泌状況は、肝臓における胆汁酸の生成や分泌に影響される。

胆嚢は胆汁を貯留し、胆汁を濃縮する機能を有している臓器である。胆嚢では肝胆汁中の電解質と水の約 90% が吸収され、胆嚢胆汁は肝胆汁の 5-10 倍に濃縮される。ヒトでは、脂肪を含む食物が十二指腸に達すると、消化管ホルモンであるセクレチンとコレシスチキニンが分泌され、胆嚢は収縮し、オッディ（Oddi）括約筋は弛緩する。さらに、セクレチンの分泌により胆管胆汁の分泌量は増加し、その結果、胆汁排泄は促進する。

胆石分類

胆石はその存在部位により胆嚢、総胆管、肝内結石に分類される。また、胆石成分により、コレステロール胆石、色素胆石（ビリルビンカルシウム石と黒色石）、稀な胆石に分類される。わが国における胆石分類を表 1 に示す。

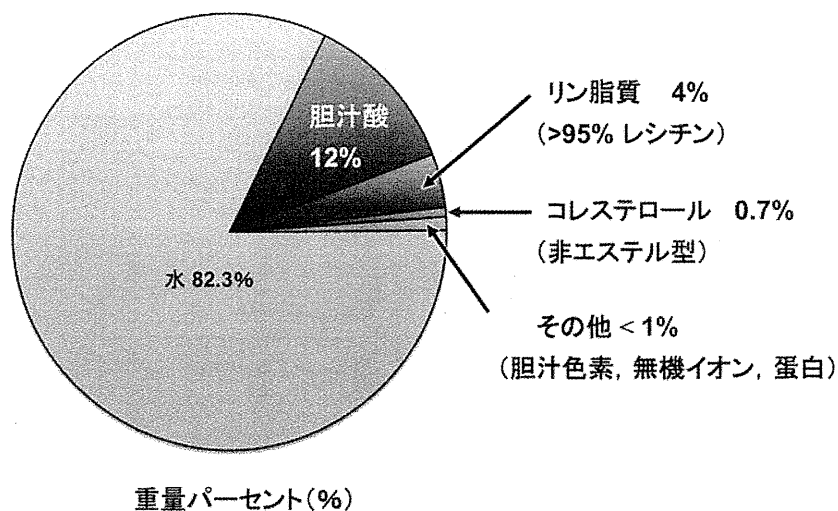


図1 胆嚢胆汁の組成

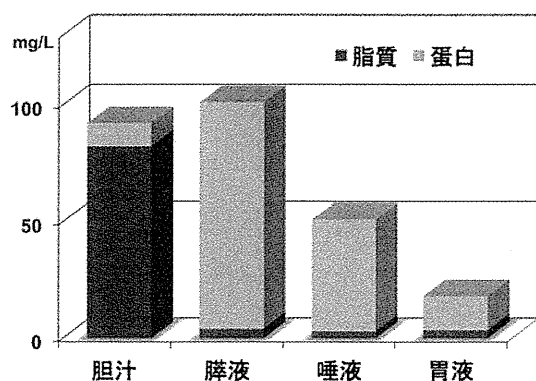


図2 消化液における脂質および蛋白濃度

胆石の病因 (形成因子) と病態生理 (形成機序)

胆石は胆嚢あるいは胆管の胆道内に生じた固形物であり、胆汁成分が析出、凝結したものである。胆石の形成因子は胆石の種類で異なる。その形成機序は、胆石主要構成成分の胆汁における過剰排泄、それに伴う結晶化による析出、さらに胆道系における結晶の迅速な成長からなる。本稿では胆嚢結石について解説する。

コレステロール胆石

近年のわが国では、食生活習慣の欧米化と人口高齢化の進展により、コレステロール胆石は増加してきた。医療経済上の観点からも、その病因の解明と予防が重

要な問題となっている。コレステロール胆石の生成は多段階的、多因子的であり、その形成機序は大別して、1)肝脂質代謝の異常によるコレステロール過飽和胆汁の生成、2)胆汁中コレステロール存在様式の不安定化に伴うコレステロール結晶の析出および成長、3)胆嚢収縮機能異常に伴う結晶の胆石への成長の3条件が関与する¹⁾(図3)。

胆汁脂質は、前述したように、主に胆汁酸、コレステロール、リン脂質から構成される。水に不溶のコレステロールは、胆汁酸、およびリン脂質により形成される混合ミセルの様式で胆汁中に溶存している。コレステロール過飽和胆汁は、胆汁に排泄されるコレステロールが胆汁酸に対して相対的に過剰となり、コレステロール、胆汁酸、およびリン脂質の相対的濃度比から算出されるによりコレステロール飽和度を上回る場合において生成される。

分子生物学の進歩により、コレステロール、リン脂質、胆汁酸の肝細胞から胆汁中への分泌は、肝細胞毛細胆管膜に存在する排泄型トランスポーター (輸送ポンプ) により行われることが明らかにされた。コレステロールは ABCG5/G8 により²⁾、リン脂質は ABCB4 (MDR3) により³⁾、胆汁酸は ABCB11 (BSEP)⁴⁾ により分泌される。胆汁中へのこれら脂質分子の排泄量は、肝における脂質分子の合成量、胆管膜トランスポーターの機能により決定される。

さらに、コレステロール分泌に着目すると、毛細胆管腔へのコレステロールの分泌は ABCG5/G8 により、

表 1 胆石の分類

1. コレステロール胆石	Cholesterol gallstone
a) 純コレステロール石	Pure cholesterol stone
b) 混成石	Combined stone
c) 混合石	Mixed stone
2. 色素胆石	Pigment gallstone
a) 黒色石	Black stone
b) ビリルビンカルシウム石	Calcium bilirubinate stone
3. まれな胆石	Rare gallstone
a) 炭酸カルシウム石	Calcium carbonate stone
b) 脂肪酸カルシウム石	Fatty-acid calcium stone
c) 他の混成石	Other combination stone
d) その他の胆石	Miscellaneous stone

日本消化器病学会胆石症検討委員会



図 3 コレステロール胆石の形成機序

また、毛細胆管腔から肝細胞への再吸収は NPC1L1⁵⁾ により行われている。最近報告された胆汁タンパク分子の NPC2⁶⁾ は、胆汁に分泌された後に、ABCG5/G8 の機能を賦活化させ、コレステロールの胆汁分泌を増加させることが明らかとなった⁷⁾。コレステロール胆石症におけるコレステロール過剰分泌の分子病態には、ABCG5/G8, NPC1L1, NPC2 の機能連関 (図 4) が関与すると推測される。今後の研究成果が期待される。

胆石診療ガイドライン(日本消化器病学会編)「疫学・病態」⁸⁾に掲載されているコレステロール胆石形成に関連する因子について紹介する。これらの因子は、上記のコレステロール胆石形成の各条件に密接に関連するものと考えられている。

(1) 5F (Female, Fair, Fatty, Forty, Fertile)
Female (女性), Fair (白人), Fatty (肥満), Forty (40 歳代), Fertile (多産) が、従来から教科書的に言

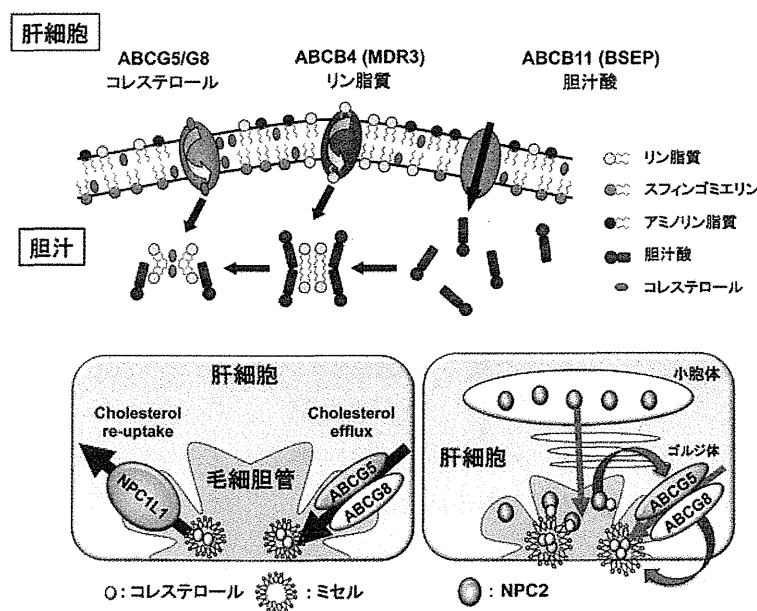


図4 コレステロール輸送担体 ABCG5/G8, NPC1L1, NPC2 の機能連関

われてきた胆石症のリスクファクターである。

多数の論文が胆石症のリスクファクターを同定してきたが、それらの中で、年齢、肥満、家族歴の3者は重要なリスクファクターとして上げられている。胆石を発症するリスクは50歳～60歳代の年齢層で高い。胆石症患者は非胆石症患者と比較して肥満傾向にある。多くの欧米の調査において、女性における胆石の保有率は各年齢層において男性の2～3倍であること、妊娠、ホルモン補充療法、経口避妊薬の使用が胆石形成のリスクを高めることより、女性であること、また、女性ホルモンは胆石形成に関連するリスクファクターとして掲げられる。胆石および胆泥の出現は妊娠や妊娠回数に影響される可能性がある。胆石の保有率は、明らかに白色人種である欧米人が有色人種であるアジア人に比して高値である。

(2) 食生活習慣

食生活習慣が胆石生成のリスクの発生に関与していることが各種コホート研究より推測される。リスク増加の因子として、1日の摂取総カロリー数、炭水化物、糖質、動物性脂肪の過剰摂取、身体活動の低い生活、夜間の長時間にわたる絶食などが報告されている。一方、リスク低下の因子として、果実、野菜、ナッツ、多価不飽和脂肪酸、植物性蛋白、食物繊維、カフェイン、適度な飲酒(アルコール)、適度な運動などが報告

されている。

(3) 高脂血症

高脂血症患者(特にIV型、高トリグリセリド血症)や非アルコール性脂肪肝患者では、健常人に比較して、胆石の保有率が高値であり、また、胆石形成のリスクファクターであると考えられている。これらの背景となる病態には、高脂血症患者では胆嚢収縮機能の低下、さらに、肝コレステロール合成の上昇や腸管における胆汁酸吸収の異常によると考えられる顕著なコレステロール過飽和胆汁の生成が重要であると考えられる。

(4) 急激な体重減少

肥満者において、胃バイパス術後や低カロリーダイエットによる急激な体重減少、あるいはダイエット期間中における体重の変動は、胆石形成に関与する。消化管手術による術後の低栄養も胆石発生の要因となる。急激な体重減少に関連した胆石発生の因子として、胆汁中粘液糖蛋白質量の増加によるコレステロール結晶析出時間の短縮化、脂肪摂取量の減少に関連した胆嚢収縮機能の低下が関与すると推測される。

(5) 胆嚢収縮機能

胆石症患者では健常者に比較して、胆嚢収縮機能ならびに胆汁排泄機能が低下し、また、胆汁の十二指腸への排泄が遅延している。胆嚢収縮機能の低下をもたらす病態(高脂血症、減量ダイエット、完全経静脈栄