

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

肝内結石症コホート調査

研究協力者 森 俊幸 杏林大学医学部外科 教授  
研究分担者 田妻 進 広島大学病院総合内科・総合診療科 教授

研究要旨：〔目的〕肝内結石は重篤な合併症を併発する。さらに、その長期成績は依然として不明である。今回、研究班によって登録18年後のコホート調査を行い、肝内結石の長期成績について解析し、その取扱いについて検討した。〔方法〕1998年に登録された471例の肝内結石症を対象に予後不良因子、肝内胆管癌発生と肝硬変合併の危険因子を抽出した。〔結果〕死亡例は118例(25.1%)であった。最も多い死因は肝内胆管癌であった(21.2%)。年齢65歳以上、フォローアップ中の持続性黄疸、肝内胆管癌、肝硬変が有意な予後不良因子であった。また、肝内胆管癌の危険因子は年齢65歳以上とフォローアップ中の胆道狭窄であり、肝硬変の危険因子は診断時黄疸とフォローアップ中の持続性黄疸であった。予後不良因子を大項目(肝内胆管癌、肝硬変)と小項目(年齢65歳以上、持続性黄疸)に分け、小項目・大項目の有無に応じGrade1~3に重症度を分類した。〔結論〕重症度分類の各Gradeは予後に関連した。胆道狭窄と黄疸の早期改善が肝内結石の予後を改善すると思われた。

共同研究者  
鈴木 裕 杏林大学医学部外科 講師

例のうちDropoutした14例を除いた471例を対象に、診療録ベースのコホート調査を行った。

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、胆管炎や、肝内胆管癌、肝硬変など、臨床経過において大きな問題となる合併症を併発する。

1975年に研究班による全国調査が行われ、1998年に第5期調査が行われた。2004年、2006年、2010年に追跡調査が行われた。そして今回、登録18年後のコホート調査を行った。

本研究の目的は、肝内結石症の予後不良因子、肝内胆管癌に危険因子、肝硬変の危険因子を解析し、肝内結石の重症度分類を構築することである。

B. 研究方法

1998年度に施行された全国調査登録例485

目的変数を死亡、肝内胆管癌の発生、肝硬変の発生とし、調査項目は、患者背景(年齢、性別)、肝内結石の病状(臨床症状(疼痛、発熱、黄疸、何らかの症状)、分類(IE分類、LR分類)、結石種類(ビリルビン結石、コレステロール結石、黒色石、混成石)、胆道手術の既往の有無(肝切除術、胆管消化管吻合術、胆摘術、何らかの胆道手術)、治療内容(肝切除術、胆道再建、薬物療法、結石除去のみ(胆管切開結石除去、内視鏡治療、PTCSLなど)、結石遺残、経過中問題点(胆道狭窄、胆道拡張、一過性黄疸(<7日)、持続性黄疸(≥7日))、合併症(胆管炎・肝膿瘍、肝硬変、肝内胆管癌)、結石再発、UDCA(ウルソデオキシコール酸)内服。以上につき、Start Pointを診断日、End Pointを死亡日、肝内胆管癌発生日、肝硬変診断日とし、比例ハザ

ード分析にて予後不良因子、肝内胆管癌発生の危険因子、肝硬変の危険因子を抽出した。  
(倫理面への配慮)

本研究に関連するすべての研究者は、『ヘルシンキ宣言』および、『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』に従って本研究を実施する。

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情報を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する。さらに、データ解析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。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う。

また、本研究は杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会の承認を得ている(承認番号 570)。

### C. 研究結果

471 例の観察期間中央値は 308 か月(0-462 か月)であった。死亡例は 118 例(25.1%)に認め、胆管癌が最多であった(表 1)。死因が肝胆道疾患であったのは 66 例(55.9%)であり、悪性腫瘍は 53 例(44.9%)であった。

表 1. 死因

肝内胆管癌	25 例 (21.2%)
肝硬変	11 例 (9.3%)
肺疾患	10 例 (8.5%)
胆管炎・肝膿瘍	9 例 (7.6%)
肝外胆管癌	7 例 (5.9%)
膵癌	7 例 (5.9%)
脳血管障害	6 例 (5.1%)
肝細胞癌	4 例 (3.4%)
心疾患	4 例 (3.4%)
胃癌	3 例 (2.5%)

胆嚢癌	2 例 (1.7%)
大腸癌	2 例 (1.7%)
肝不全	1 例 (0.8%)
他の悪性腫瘍	3 例 (2.5%)
その他	24 例 (20.3%)
合計	118 例

肝内胆管癌の発生は 31 例(6.6%)、肝硬変は 14 例(3.0%)に認めた。

#### ① 予後不良因子

単変量解析では年齢 65 歳以上(p=0.000)、診断時の黄疸(p=0.000)、何らかの症状(p=0.015)、肝内外型(p=0.037)、フォローアップ中の胆道狭窄(p=0.015)、フォローアップ中の持続性黄疸(p=0.000)、肝内胆管癌(p=0.000)、肝硬変(p=0.000)が有意な因子であり、これらに対して多変量解析を行うと年齢 65 歳以上(ハザード比 3.410)、フォローアップ中の持続性黄疸(ハザード比 2.442)、肝内胆管癌(ハザード比 3.674)、肝硬変(ハザード比 5.061)が有意な予後不良因子として抽出された(表 2)。

表 2. 予後不良因子

	HR	95%CI
65 歳以上	3.410	2.184-5.325
診断時黄疸	1.584	0.998-2.512
何らかの症状	0.215	0.797-2.750
肝内外型	0.057	0.988-2.269
胆道狭窄	0.327	0.757-1.320
経過中持続性黄疸	2.442	1.300-4.587
肝内胆管癌	3.674	2.174-6.209
肝硬変	5.061	2.179-11.754

#### ② 肝内胆管癌

単変量解析では年齢 65 歳以上(p=0.011)、フォローアップ中の胆道狭窄(p=0.002)が有意な因子であり、これらに対して多変量解析を行うと年齢 65 歳以上(ハザード比

3. 275)、フォローアップ中の胆道狭窄 (ハザード比 3. 453) が有意な予後不良因子として抽出された (表 3)。

表 3. 肝内胆管癌危険因子

	HR	95%CI
年齢 65 歳以上	3. 275	1. 434-7. 472
胆道狭窄	3. 453	1. 554-7. 672

### ③ 肝硬変危険因子

単変量解析では診断時黄疸 (p=0. 000)、フォローアップ中の胆道狭窄 (p=0. 001)、フォローアップ中の持続性黄疸 (p=0. 000) が有意な因子であり、これらに対して多変量解析を行うと診断時黄疸 (ハザード比

表 4. 肝硬変危険因子

	HR	95%CI
診断時黄疸	5. 203	1. 275-21. 240
胆道狭窄	1. 930	0. 413-9. 017
持続性黄疸	7. 066	1. 497-33. 366

5. 203) と持続性黄疸 (ハザード比 7. 066) が有意な予後不良因子として抽出された (表 4)

### ④ 重症度分類

以上の結果より、予後を目的とした肝内結石症の重症度分類を構築した。ハザード比が低く単独で死因になることがない、年齢 65 歳以上と持続性黄疸を小項目とし、ハザード比が高く単独で死因になりうる肝内胆管癌と肝硬変を大項目とした。

小項目大項目いずれも当てはまらない症例を Grade1、小項目のみ当てはまる症例を Grade2、大項目に当てはまる症例を Grade3 と、3 段階に分類した (表 5)。

表 5. 肝内結石症重症度分類

小項目	大項目
年齢 65 歳以上	肝内胆管癌
フォローアップ中の持続性黄疸	肝硬変
重症度分類	

Grade1: 小項目・大項目いずれも該当なし

Grade2: 小項目のみ該当

Grade3: 大項目に該当

この 3 項目に対して生存分析を行うと、Grade2 は Grade1 より予後不良であり、Grade3 は Grade1/2 より予後不良であった (図、表 6)。

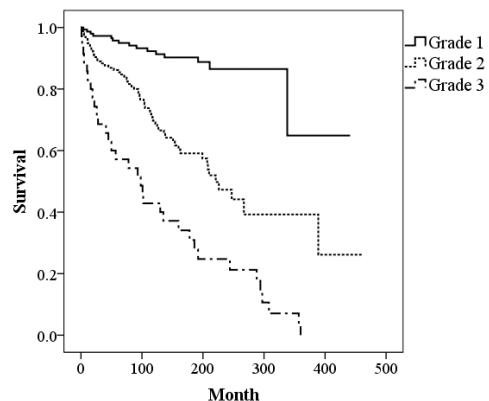


表 6. 重症度分類と生存率

Grade	5 年	10 年	15 年
G1	95. 8%	92. 3%	90. 3%
G2	86. 2%	69. 7%	59. 1%
G3	57. 1%	42. 9%	31. 0%

P=0. 000: G1vsG2, G2vsG3, G2vsG3

### D. 考察

本研究ではコホート調査を解析し、予後不良因子、肝内胆管癌発生の危険因子、肝硬変の危険因子を解析し、重症度分類を構築した。今回の解析では、予後不良因子は年齢 65 歳以上、フォローアップ中の持続性黄疸、肝内胆管癌の発生、肝硬変の合併の 4 項目であった。特に肝内胆管癌と肝硬変はハザード比も高く、重要な予後不良因子であることが分かった。

肝内胆管癌は肝内結石の 1. 3-23. 3%に合併し、本研究でも 31 例 (6. 6%) に認めた。これらのうち 25 例は肝内胆管癌で死亡しており、肝内胆管癌の早期診断が予後改善のた

めに重要である。本研究では、肝内胆管癌の危険因子は年齢 65 歳以上とフォローアップ中の胆道狭窄であった。そのため、胆道狭窄がある場合は早期の解除が必要であり、内科的治療での狭窄解除が困難である場合は肝切除術などの外科的治療を選択すべきと考えられた。

肝硬変は肝内結石の 3.7-14.1%に合併し、本研究では 14 例 (3.0%) に認めた。肝硬変も肝内胆管癌と同様に、重要な予後不良因子であった。肝硬変の危険因子は診断時の黄疸とフォローアップ中の持続性黄疸であった。肝内結石症に合併する肝硬変は一般的には繰り返す胆管炎や肝膿瘍、長期間持続する胆道狭窄や結石などによる胆汁うっ滞が原因となる胆汁性肝硬変と言われている。しかしながら、本研究では胆道狭窄や胆道拡張、結石再発、胆管炎・肝膿瘍は有意な危険因子ではなかった。この結果から、肝内結石症に合併する肝硬変症例は元々の肝予備能が極めて不良であり、容易に黄疸へ移行すると考えられた。しかしながら、持続性黄疸は肝硬変の危険因子であり、予後不良因子でもあることから、フォローアップ中に黄疸が出現した場合は胆道ドレナージや肝庇護薬投与など、一日も早い対応が要求される。

以上の結果から構築された重症度分類は、有意に予後を反映し、多くの臨床医にとっても有用であると思われる。肝内結石症の予後を改善させるためには、発症早期の胆道狭窄や黄疸の改善が重要である。

#### E. 結論

本研究で構築された重症度分類は、有意に予後を反映し、多くの臨床医に対しても有効である。胆道狭窄と黄疸の改善が肝内胆管癌や肝硬変の発生を減少させ、結果的に肝内結石症の予後を改善させることになると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

- ① 鈴木裕、森敏行、松木亮太、小暮正晴、横山政明、中里徹矢、松岡弘芳、阿部展次、正木忠彦、露口利夫、田妻進、滝川一、杉山政則：肝内結石症コホート調査 登録 18 年後の解析. 第 52 回日本胆道学会学術集会、横浜、平成 28 年 9 月 30 日.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし