

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

異時性肝内胆管癌を発症した症例を対象とした後ろ向き多施設調査

研究分担者 伊佐山浩通 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 教授
研究協力者 森 俊幸 杏林大学医学部消化器・一般外科 教授
研究協力者 鈴木 裕 杏林大学医学部消化器・一般外科 准教授
研究協力者 露口 利夫 千葉県立佐原病院 院長
研究協力者 島谷 昌明 関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科 教授
研究協力者 藤澤 聡郎 順天堂大学消化器内科 准教授

研究要旨：肝内結石症の重要な合併症のひとつとして肝内胆管癌があり、重要な予後規定因子である。発癌リスクを排除するための治療として最も有効であるのは肝切除術であるが、肝切除後においても胆管癌が発症する。しかし、異時性胆管癌に対する治療成績は満足するものではない。本研究の目的は、異時性胆管癌の臨床像を検討することにより、その病態を解明し、有効な診断や治療法を考察することにある。本研究は過去に肝内結石に対して肝切除を行い、その後異時性肝内胆管癌を発症した症例を対象とした後ろ向き多施設調査である。目的変数を死亡、異時性肝内胆管癌発生とし、予後不良因子や異時性肝内胆管癌の病像を解析する。今年度は研究計画を立案し、次年度には倫理審査の承認ののち、調査を実施する。

共同研究者
杉山晴俊（千葉大学消化器内科）

生の危険因子として抽出した。さらに、肝萎縮を伴う胆管癌合併例を検討すると、88%に萎縮肝に発癌していた。

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。

肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発生は、継続する胆汁うっ滞や胆道感染を契機に慢性胆管炎、胆管上皮障害をきたし、前癌病変である Bi1IN や IPNB を経て浸潤癌となる。研究班では 2006 年の横断調査の登録症例を対象に肝内胆管癌の危険因子を解析し、胆道再建の既往と肝萎縮が有意な肝内胆管癌発

また、肝内結石症に対して肝切除術を施行した症例において、肝内結石症関連死の危険因子と異時性肝内胆管癌発生の危険因子を解析した報告では、肝内結石症関連死と異時性肝内胆管癌発生の危険因子いずれも肝萎縮と Bi1IN や IPNB などの前癌病変が有意な危険因子であった。また、5 例の異時性肝内胆管癌発生症例のうち、すべてが肝切離面近傍に発癌していたため、切離面近傍の胆管まで何らかの影響を受けている可能性があると思われた。

しかし、異時性胆管癌に対する治療成績は満足するものではない。本研究の目的は、

異時性胆管癌の臨床像を検討することにより、その病態を解明し、有効な診断や治療法を考察することにある。

B. 研究方法

対象は肝内結石症に対して肝切除術を施行し、肝内胆管癌が発生した症例である。

本研究は診療録ベースの後ろ向き多施設調査であり以下の一次調査と二次調査によりなる。対象症例保有施設に対して調査票を送付し、回答された調査票をもとに解析する。

● 一次調査

対象施設（日本消化器病学会認定施設、日本消化器外科学会認定施設、日本胆道学会指導施設、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班班員所属施設）に、本研究参加の可否、過去に肝内結石症に対して肝切除術を施行し、異時性肝内胆管癌発生例の有無および症例数について調査をする。

● 二次調査

一次調査で肝切除後異時性肝内胆管癌の症例があり、かつ本研究に参加可能という施設に対して詳細な個別調査を行う。

目的変数を死亡、異時性肝内胆管癌発生とする。

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）、肝内結石に対する手術術式、術後合併症、切除肝の前癌病変（BiIIN、IPNB）と部位、術後フォローアップ（間隔、モダリティ）、経過観察中の問題点（遺残結石、遺残胆管狭窄、遺残胆管拡張、結石再発、胆管炎（回数）、黄疸）、異時性肝内胆管癌の臨床像（診断日、診断モダリティ、発生部位、治療法、癌進行度、転帰）。

以上につき、Start Point を肝切除施行日、

End Point を最終確認日、死亡日、異時性肝内胆管癌発生日とし、Kaplan-Meier 法

（Log-rank test）、比例ハザード分析にて予後不良因子や異時性肝内胆管癌の病像を解析する。

（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（日本医師会）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）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、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う。

C. 研究結果

今年度は研究計画を立案した。

D. 考察

進捗状況はおおむね予定通りである。

今後は、まずはWGで研究計画をブラッシュアップし、杏林大学倫理委員会の申請を行う。

E. 結論

次年度は調査実施を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

鈴木裕，森俊幸，百瀬博一，松木亮太，小

暮正晴, 伊佐山浩通, 田妻進, 田中篤, 滝川一, 須並英二, 阿部展次, 阪本良弘・全国調査からみた肝内結石症のマネージメント・胆と膵・41・1409 - 1413・2020.

2. 学会発表

鈴木裕, 森俊幸, 阪本良弘・肝内結石症における発癌の危険因子と UDCA の役割・第62回日本消化器病学会大会 (JDDW2020)・神戸 (ハイブリッド)・2020年11月7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