

1999年度

胆管癌に対するアデノウイルス p27kip1 を用いた
遺伝子治療の基礎的研究

13巻5号 p395~p402



「研究継続の分岐点としての胆道学会賞」

東北大学大学院総合がん治療外科

片寄 友

私は、1999年に「胆管癌に対するアデノウイルス p27kip1 を用いた遺伝子治療の基礎的研究」(13巻5号掲載 p395~402)にて、胆道学会賞を頂きました。

1990年代ウイルスベクターを用いた研究が盛んに行われ、米国で実施された嚢胞性線維症に対する臨床治験を契機としてアデノウイルスベクターが一躍脚光を浴び、癌の分野でも盛んに研究が行われておりました。当時は癌抑制遺伝子 p53 を用いた研究が先行し、これまで抗癌剤との併用でしか癌細胞にアポトーシスを誘導することができないと思われていたことが、癌抑制遺伝子 p53 単独でもアポトーシスを誘導できることが解明されてきた頃でした。私は、1996年から1998年に米国国立癌研究所 (NCI) に留学し、乳癌の研究室でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療の研究を行いました。私が担当したのは、p53 以外に p21^{cip1}、p27^{kip1}、p16^{ink4a} の細胞周期をコントロールする CDK inhibitor と、BRCA1、VHL、MEN、など、新規癌抑制遺伝子の機能解析をしておりました。乳癌の研究室でありましたが、自分の裁量で研究を広げることができる余裕のある研究室でしたので、研究に用いる細胞株に胆管癌も含めておりました。その後 p27^{kip1} の過剰発現モデルでアポトーシスを誘導するという結果を Cancer Res (1996) に掲載できましたが、その Figure の1つに東北大学病院肝胆膵外科で樹立した胆管癌細胞株 TFK-1 を加えておきました (図1)¹⁾。そのおかげで、帰国後も胆管癌を対象としたアデノウイルスベクターを用いた研究を継続することができました。

帰国後、既に胆管癌を用いた予備実験が済んでいたため、速やかに結果をまとめ、胆道学会誌に投稿

することができました。図2が受賞論文中の Figure で、胆管癌細胞株 TFK-1 がアポトーシスとなり核の断片化をフローサイトメトリーの sub-G1 領域で解析した図であります²⁾。

この受賞により、研究が評価されまして、大学院生の指導も任されるようになり、その後研究費の獲得も順調となり、多くの大学院生と研究を継続し、アポトーシス、サーカディアンリズム、免疫治療、分子標的治療薬を用いた研究など様々な研究を継続できました。現在は基礎研究から臨床研究へ仕事の中心が変化してきておりますが、基礎研究での論理的な思考から分子生物学により新規抗癌剤の薬理作用のメカニズムと多方面に役に立っております。質の良い医療を広く提供するには、医学が発展していくことが必要で、基礎医学の進歩とともに医療が発展すると私は考えておりますので、若手外科医に基礎医学を指導できるチャンスを得たことは私の本望でもあり、留学直後に受賞した胆道学会賞が私を育ててくれたと考えております。今後も、胆道学会受賞が若手医師の臨床・研究に、そして医学の発展につながって行くことを願っております。

最後に、当時あまり知られていなかったアデノウイルスベクターの研究を胆道学会誌に投稿するという事で、当科の大先輩であります鈴木範美先生に御指導頂き、わかりやすい表現へ校正頂き、その結果胆道学会賞を受賞できたこと、また帰国後私の大学院生の指導を任せて頂いた鈴木正徳先生、その後も大学院生の指導と自由に研究できる環境を与えて頂いた海野倫明先生に、さらに一緒に研究をした当時の大学院生にこの場をお借りして感謝申し上げます。

胆管癌に対するアデノウイルスp27^{Adp27}を用いた遺伝子治療の基礎的研究

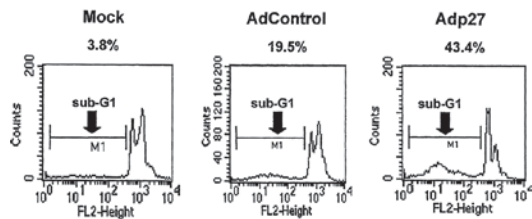


図1 sub-G1領域の検討

各ウイルスを50pfu/cellにて感染させ、72時間後全細胞を回収し、Propidium Iodide染色後、フローサイトメトリーにて測定。G1 peak以下のM1領域をsub-G1領域と定め、その全細胞数に対するM1領域の割合を記載した。

文献

- 1) Cancer Res 1997; 57 (24): 5441—5445
- 2) 胆道学会誌 1999; 13 (5) : 395—402

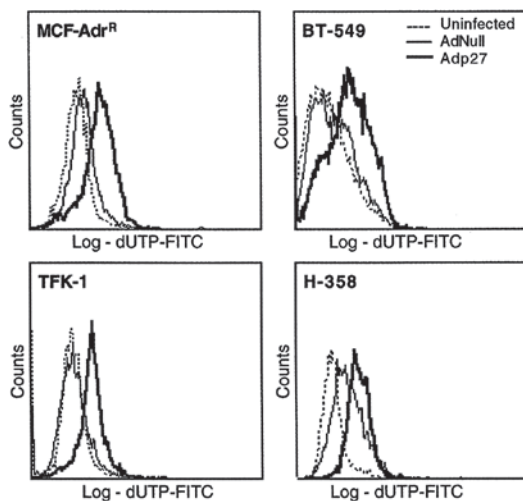


図2 Flow cytometric TUNEL analyses for apoptosis on cancer cell lines. Cells (2×10^6), uninfected (····) and infected with 10 pfu/cell of Adp27 (bold line) or AdNull (thin line) for 72 h were harvested and analyzed by flow cytometry as in the legend to Fig. 1A.

2002年度

Choledochocoeleの診断基準（私案）

16巻1号 p26~p32



東京都立駒込病院内科
神澤 輝実

日本胆道学会賞を受賞して

はじめに

私は、胆道16巻（2002年）に掲載された原著論文“Choledochocoeleの診断基準（私案）¹⁾”で、2003年に日本胆道学会賞を頂いた。

受賞研究の背景

Choledochocoeleは、胆管下部の十二指腸壁内での嚢状拡張であり、1940年にWheelerにより命名され、先天性胆道拡張症の一型（戸谷分類III型）に分類されてきた。胆石症や膵炎を合併しやすく、腹痛を呈する例が多い。ERCPやMRCPで診断され、典型例では十二指腸内に滑脱するが、小さな例も報告されている。嚢腫内腔粘膜の組織像は必ずしも共通管粘膜だけでなく十二指腸粘膜のこともあるが、十二指腸粘膜例は除外すべきだとする意見もある。また先天性だけでなく後天性の要因も考えられる例もある。Choledochocoeleの診断に関しては、1995年にLadasらにより画像上のcriteriaが報告されていたが、大きさなどの規定がなく診断は曖昧となっていた。またcholedochocoeleには膵・胆管合流異常は伴わず、胆道癌との関連性もないと一般には考えられてきた。

私たちは、膵・胆管合流異常や膵管癒合不全などの膵胆道の形成異常について、胆汁や膵液の流出動態の面から研究してきたが、膵胆管像における共通管の形成状態による胆汁と膵液の流出動態よりcholedochocoeleを三型に分類し（図1）、胆道15巻（2001年）に発表した²⁾。

受賞論文内容

Choledochocoele自験5例と、膵胆管像の詳細が記載されている90論文の計167例を対象として、choledochocoeleの診断上の問題点等を検討した。

Choledochocoeleのうち共通管を形成する例では、急性膵炎の合併が多く、胆汁中アミラーゼ高値例や胆道癌発生例が認められた。嚢腫径は欧米では平均39.9 mm（10~150）、本邦では23.1 mm（7~100）と大きい例が多かった。一方、嚢腫径10 mm以下の小さい病変もcholedochocoeleとしている報告もあるが、それらの施設ではcholedochocoeleがERCP施行中1.4%、1.6%と比較的高頻度に認められた。嚢腫内腔粘膜の組織像は、共通管粘膜と十二指腸粘膜がほぼ同数であり、嚢腫径の大きい例で十二指腸粘膜が多かった。Choledochocoeleと類似する病変として、比較的長い共通管が拡張した例、胆管末端部の小さな憩室様突出、胆管結石の乳頭部陥頓後やESTや切石術後の胆管末端像、膵・胆管合流異常合併例などが挙げられた。

これらを加味して、choledochocoeleの診断基準（私案）を提唱した（表1）。

受賞後の発展

その後内容を一部変更して英文誌に投稿したが、choledochocoele自体が稀な疾患であることもあり、特に研究の発展はない。但し、研究を続けた膵・胆管合流異常においては、膵・胆管合流異常の診療ガイドラインを日本胆道学会と日本膵・胆管合流異常研究会の合同で2012年に世界で初めて発刊することができた（図2）³⁾⁴⁾。このガイドラインでは、choledochocoeleは先天性胆道拡張症には含まれなくなった。また、2013年には、膵・胆管合流異常の診断基準を23年ぶりに改訂することができた⁵⁾⁶⁾。

おわりに

膵胆管の形成異常は、稀ではあるが、ある一定の頻度で生じる疾患であり、しばしば種々の臨床的問

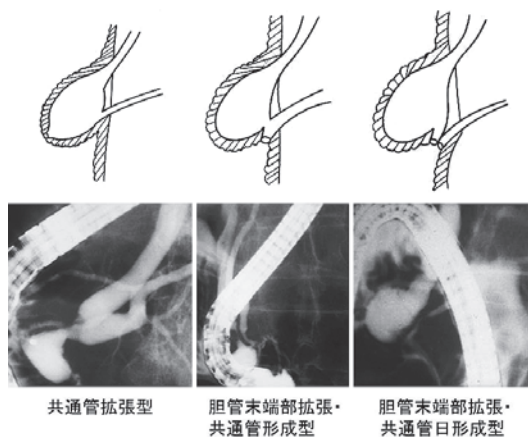


図1 Choledochocelesの形態分類¹⁾²⁾

表1 Choledochocelesの診断基準(私案)¹⁾

- 1) 胆管下部の十二指腸壁内での嚢状の拡張を choledochoceles と称する。
- 2) その多くは乳頭部胆管ないし共通管の拡張であるが、発生学的に胆管由来でない例も存在する。
- 3) 十二指腸内腔に滑脱する例も少なくない。
- 4) 嚢腫最大径が1cm以上である。
- 5) 嚢腫内腔粘膜の組織像は問題としない。
- 6) 先天性だけでなく、後天性の要因もあるが、明らかな結石の乳頭部陥頓や胆道の治療後の変化は除外する。
- 7) 膵・胆管合流異常を合併してもよい。
- 8) 共通管を形成する症例では、膵液と胆汁の相互逆流が起こりうるので、膵・胆管合流異常と同様の注意が必要である。

題を起こす。今後も、これらの疾患の克服に少しでも貢献できるよう尽力したい。

文 献

- 1) 神澤輝実, 雨宮こずえ, 屠 聿揚, ほか. Choledochocelesの診断基準(私案). 胆道 2002; 16: 26—32



図2 膵・胆管合流異常診療ガイドライン³⁾

- 2) 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人, ほか. Choledochocelesの症例検討—形態分類と合併症を中心に—. 胆道 2001; 15: 104—110
- 3) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会. 膵・胆管合流異常診療ガイドライン. 東京: 医学図書出版, 2012
- 4) Kamisawa T, Ando H, Suyama M, et al. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. J Gastroenterol 2012; 47: 731—759
- 5) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会. 膵・胆管合流異常の診断基準2013. 胆道 2013; 27: 785—787
- 6) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, et al. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014; 21: 159—161

2005年度

胆嚢発癌におけるErbB2蛋白発現—ErbB2トランスジェニックマウス胆嚢癌を用いた検討—

19巻5号 p550～p556



東京女子医科大学消化器外科非常勤講師

東邦大学医学部客員講師

みなと芝クリニック院長

川本 徹

「胆道一途」

私は2005年の「胆嚢発癌におけるErbB2トランスジェニックマウス胆嚢癌を用いた検討」論文でこの名誉ある本学会賞を受賞することができました。MDアンダーソン癌センターサイエンスパークで行なった研究成果を報告した内容でした。受賞式は折しも帰国して間もない10月の仙台の総会時で、大変感慨深いものがあり、当時のことは鮮明に記憶しています。

そもそも胆道癌の研究を始めたのは、私が所属していた筑波大学消化器外科の初代教授である故岩崎洋治先生が胆道癌の外科治療を専門としていたため、大学院での研究テーマが胆道癌の臨床病理だったからです。私は当時、「胃癌の構造」で知られていた中村恭一先生率いる病理学研究室に派遣され、主に消化管病理の基礎をみっちり仕込まれました。その中で、胃癌や大腸癌と比較して、胆道癌との組織形態および進展様式の共通性や特異性などについて多くの症例を解析しました。その時の研究成果の一部は私の学位論文となり、「胆道」に掲載していただきました（肝門部胆管癌の肝臓側胆管における進展様式の検討 胆道10(2) 131—137 1996）。

筑波大学消化器外科在籍中の2003年にErbB2トランスジェニックマウスを開発した上記研究所に留学して、マウス胆嚢癌を初めて目にしました。形態的にはポリープから発生する癌と過形成上皮から発生する癌の二通りがあり、癌の発生から進展までの形態変化が観察できることに興奮したことを覚えています。また、ヒトの胆嚢癌と非常に似た形態、進展を示すことから、ヒト胆嚢癌のモデルとしても応用できる可能性が示唆されました。しかし、ヒト胆

嚢癌との形態的類似性は研究室のスタッフには理解されず、英文論文にしてもその重要性は認識されにくいと考え、胆道に投稿したのが今回の受賞論文でした。

米国の研究室ではヒト胆道癌に対する分子標的治療法の開発研究を、ErbB2トランスジェニックマウスを用いて行なっていました。ErbB2のシグナル伝達系に関与する分子を標的とした様々な抗体や受容体拮抗剤などを駆使し、それらの生物学的効果を、本マウスを用いて検討するものでした。帰国後は既にポジションはありませんでしたが、米国での研究を継続するために、共同研究者である筑波大学消化器内科の正田純一先生の研究室に出入りさせていただいたことは大変幸運でした。しかも、当時は研究費が全くない時でしたので、本賞受賞の知らせがあった時は大変勇気付けられました。

更に幸運なことに2008年には筑波大学の先輩である東京女子医科大学消化器外科の山本雅一教授から非常勤講師として研究に従事する機会を与えていただき、飛躍的に研究が進みました。研究成果はJDDWおよび胆道学会総会のワークショップに採用される機会に恵まれ、「胆と膈」や「肝胆膈」から4件の原稿依頼が来ました。英文原著論文も筆頭著者として2編出すことが出来ました。共同研究者の先生方々にこの誌面を通して改めて感謝を申し上げます。

また、2010年から3年間、東京大学医科学研究所の村上善則教授が研究代表者となった「(タイにおける)肝吸虫感染による胆道癌の制御を目指す研究」の研究分担者として任命されました。私の研究分担

は今まで続けて参りました胆道癌の発生・進展に関わる分子を解明するとともに、その分子を標的とした治療法の開発です。タイは周知の通り、肝吸虫感染が原因となる肝内胆管癌が多く、癌の発生・進展のメカニズムを解明する良きヒトのモデルと考えられます。現在、少しずつですが分子が明らかとなり、それら分子を標的とした動物実験が進んでおります。将来は動物実験の結果をもとにタイにおける肝

内胆管癌の予防や治療に関連したプロジェクトを立ち上げることを目指して行きたいと考えております。

そして最後に開業医と研究者という2足のわらじの自分を心身ともに支えてくれる妻に感謝の気持ちを捧げます。

2006年度

「胆嚢管癌8切除例の臨床像と画像診断」

20巻1号 p17~p25



手稲浜仁会病院消化器病センター

小山内 学

学会賞受賞を振り返って

日本胆道学会50周年おめでとうございます。小生も一学会員として微力ながら関わられた事に喜びを感じております。また、2006年度に学会賞を受賞させて頂き、胆道疾患の画像診断の奥深さや大切さに気付かされたこともまだ記憶に新しい所です。この度は、受賞研究の成果(?)や今後に期待する事について、述べさせていただきます。

受賞研究の背景

胆嚢管癌は、比較的稀な疾患とされてきましたが、我々は、胆管結石例に対する内視鏡治療後の胆管造影像にて胆嚢管が描出されていない症例にEUSを施行することにより胆嚢管癌の診断を得た1例を経験しました。この症例をきっかけに胆道疾患の画像診断の際に胆嚢管も常に意識することで、約2年間に8例の胆嚢管癌切除例を経験したため、その臨床像と画像診断を再検討しました。また、論文を執筆するにあたり、過去の報告を見直すと本邦からの報告例が多かったことに驚いた事を覚えています。

研究の成果

胆嚢管癌は現行の胆道癌取扱規程では胆嚢管に分類されています。胆嚢管は細い螺旋構造をとり、肝十二指腸間膜内に存在し、壁構造は胆管と同様に固有筋層がなく、薄い線維筋層と外膜から成る、という解剖学的特徴を持つため胆嚢管に発生した癌は、粘膜を越えて浸潤すると容易に間質内に進展し、肝外胆管癌に類似した所見を呈することが多い。診断基準としては、以前から提唱されているFarrarの診断基準を満たす狭義のものと、最近では三管合流部に癌が存在し、臨床的かつ組織学的に主座が胆嚢管に認められるものとする広義の考え方があり、実際には広義の診断基準により診断されることが多

い。

診断に際しては、我々が胆嚢管癌8切除例の術前画像診断を中心に検討した結果、USで腫瘤像が明らかでなくとも胆嚢腫大や無石胆嚢炎、胆泥貯留などの間接所見を認める場合には、胆嚢頸部や胆嚢管の腫瘍の存在を念頭に置くこと、CTでは腫瘤描出に加え、三管合流部付近の片側性または不均一な壁肥厚を認める症例が多く、肝外胆管癌では均一な壁肥厚を伴うことが多いため鑑別の一助となり得る。一方、EUSは空間分解能も高く、検査の施行に至れば非常に診断能が高いため、胆嚢管病変が疑われる場合には積極的に施行すべきだが、EUSによる胆嚢管描出の手技は必ずしも容易ではなく、術者に依存するという問題点がある。ERCでは、Farrarの定義を満たす例では胆管に所見を有することは少ないが、周囲への浸潤を伴う広義の例では狭窄がみられ黄疸を呈することが多い。狭窄の形態を検討すると、通常の胆管癌とは異なり、胆管壁外からの圧排や浸潤と考えられる狭窄に加え軸変位などの所見を伴うのが特徴である。従って、胆管造影の狭窄形態の読影に注意を置くことにより、胆嚢管癌を疑うことは可能であると考えられる。さらに、IDUSはERCに引き続き行い得る簡便性と胆管・胆嚢管が明瞭に描出される長所を有する。しかし、IDUSでは観察範囲に限界があり、腫瘍が周囲へ進展している場合には、主座の同定が困難な場合があることも理解しておく必要がある。このため、EUSと相補的に診断していくことが重要である。

現時点での胆嚢管癌の画像診断手順としては、US、MDCTを中心として、胆嚢腫大、胆嚢炎、胆泥貯留や胆嚢管から三管合流部付近の壁肥厚などを認める場合には、EUSを行い、さらにERCP+IDUSを積極的に施行していくことと考える。

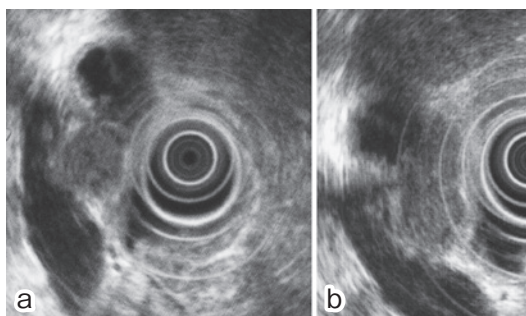


図1 EUS所見
a、b：胆嚢管内に局限する腫瘍像を認める。

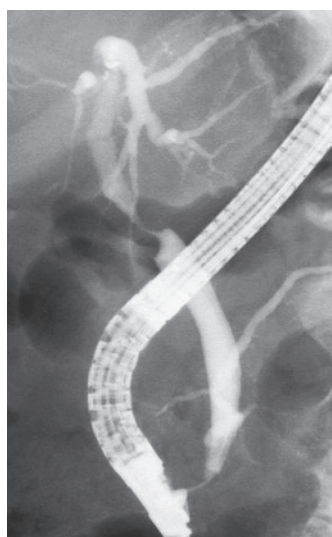


図2 ERC所見
胆管狭窄の形態は圧排・軸変位である。

今後の発展

今まで胆嚢管癌の術前診断は難しいとされていたが、画像診断所見の詳細な読影による総合的な判断

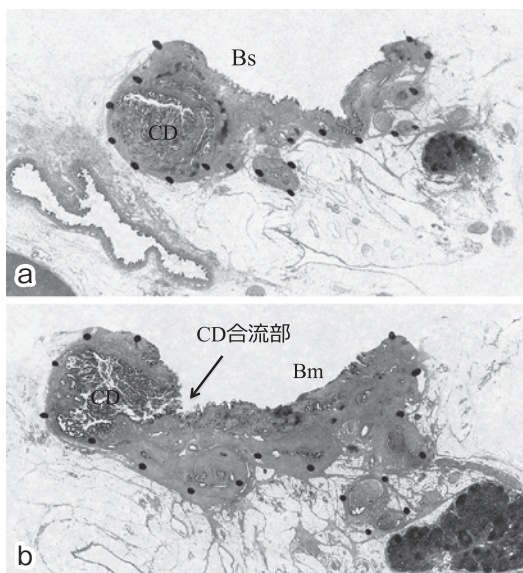


図3 病理組織学的所見
a、b：腫瘍の主座は胆嚢管に認める。

により、胆嚢管癌の診断も可能となってきている。自験例もさらに増えてきており、無石胆嚢炎の診断で胆嚢摘出術後に閉塞性黄疸が出現したり、肝外胆管癌の診断で紹介された症例の中にも、我々の画像診断の再検討により胆嚢管癌と診断した例がある。このため、実際の胆嚢管癌の頻度は過去の報告より高い可能性があり、全国的にも過去の症例数の把握と肝外胆管癌切除例の見直しも必要と考えられる。また、病理組織学的検討に際して、腫瘍の主座が三管合流部の中心にあり胆嚢管癌か胆管癌か判別が困難な例の取扱いや胆管浸潤 (Binf) の程度により stage が大きく変わることなどの問題点も存在することも今後の課題と考えられる。

2007年度

手術不能または術後再発肝内胆管癌に対する degradable starch microspheres 併用動注化学塞栓療法 (DSM-TACE)

21巻2号 p125~p135



胆道学会賞受賞後の、 私の肝内胆管癌に対する DSM-TACEの方向性

千葉徳洲会病院消化器内科

浅原 新吾

手術不能胆道癌を対象としたGEM+CDDP併用療法(GC療法)の第II相試験(奏効率27.5%、MST:9カ月)¹⁾、手術不能進行・再発胆道癌を対象としたTS-1単独療法の後期臨床第II相試験²⁾の結果(奏効率35%、MST:9.4カ月)、2006年6月にGEM、2007年8月にTS-1が、胆道癌に対して保険適応となり、その治療に光明が差したように思えた。しかし、肝内胆管癌(ICC)だけに限ると状況は異なっていた。2005年度厚生労働省がん研究助成金研究報告によると、54例のICCに対する化学療法の奏効率は5.6%、MSTは8.7カ月であった³⁾。この現実を知り、インターベンション治療である肝動脈化学塞栓術(TACE)でICCを攻略したいと考えるようになった。

私はこれまで可溶性微細デンプン粒(DSM)を用いた、原発性、転移性肝癌に対するTACE(以下DSM-TACE)の有用性を報告してきた⁴⁾⁵⁾が、ICCは肝細胞癌と血行動態が似ていることから、DSM-TACEが有効と考え、治療に応用した。栄養血管である左または右肝動脈にエピルビシンをone shotした後、MMCとDSMとの混和液を緩徐に注入するだけの簡便な方法だが、下大静脈浸潤のために切除不能であった症例が、この治療で治癒切除可能となった経験⁶⁾から、この治療法の有用性を確信した。そして、その後の治療成果をまとめたものが受賞論文である⁷⁾。17例と少数の検討ではあるが、奏効率52.9%、MST 15.4カ月と、切除不能のICCの治療成績を改善させたことが学会賞に値すると認

めていただいたことは、ICC患者様に新たな希望を与えられたということであり、大変嬉しく思った。その翌年、Shitaraら⁸⁾が、切除不能のICC20例に対するリザーバーからのDSM-TACEについて、われわれと同様の成績(奏効率50.0%、MST 14.1カ月)を報告したことで、進行ICCに関してはDSM-TACEが選択肢の一つとなり得ることが示された。

その後、進行胆道癌に対するGC療法とGEM単独療法とを比較する第II相試験⁹⁾により、GC療法の優越性(MST 11.2カ月)が示され、2011年にCDDPが胆道癌に保険適応となった。GC療法が実質、胆道癌の標準治療となったことで、ICC治療は新たなステージに入った。インターベンション治療と全身化学療法を組み合わせれば、より高い効果がえられる¹⁰⁾ため、現在、私は進行・再発ICCに対して、GC療法の休業期間にDSM-TACEを組み入れている。私は受賞論文投稿時には現在の病院に異動しており、そこで新たに7年間で6例のICC(うち術後肝再発2例)にDSM-TACEを施行した。ICC術後で標準治療が無効な肝再発例(62歳女性)にDSM-TACEを8回施行し1年間SDを維持できた(図1)。また、リンパ節転移により閉塞性黄疸を来した例(52歳男性)には、GC療法5コース終了後からDSM-TACEを併用し、肝内病変はPR、リンパ節転移はSDが1年以上維持でき(図2)、1年半経過した現在もSDの状態を保っている。

今後、手術不能または術後再発肝内胆管癌に対するインターベンション治療と新たな全身化学療法の

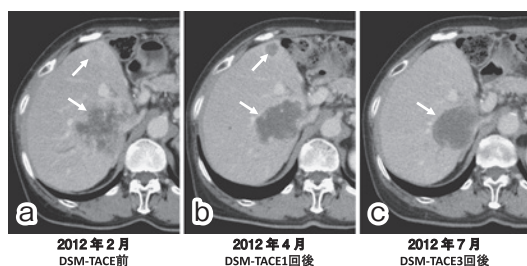


図1 62歳女性 標準療法無効のICCの肝再発(↑)
1a: DSM-TACE前
1b: DSM-TACE1回後。腫瘍辺縁の染まりが減弱し腫瘍は縮小。
1c: DSM-TACE3回後。腫瘍サイズは不変だが、腫瘍辺縁の染まりはさらに減弱した。

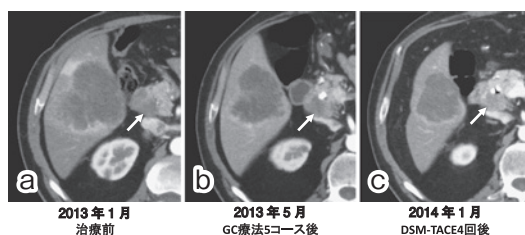


図2 52歳男性 リンパ節転移(↑)による閉塞性黄疸発症のICC
1a: 治療前
1b: GC療法5コース後。腫瘍辺縁の染まりが減弱し腫瘍は縮小。
1c: DSM-TACE4回後。腫瘍辺縁の染まりはさらに減弱し、腫瘍も縮小した。

併用療法についての多施設共同研究がなされることを期待したい。

文献

- 1) Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 279—281
- 2) Furuse JI, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 849—855
- 3) 古瀬純司. 進行膵・胆道がんに対する標準全身化学療法の確率に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金課題. 平成17年度総合研究報告. [http://www.ncc.go.jp/jp/about/rinri/kaihatsu/mhlw-cancer-grant/2005/keikaku/16-15\(S\).pdf](http://www.ncc.go.jp/jp/about/rinri/kaihatsu/mhlw-cancer-grant/2005/keikaku/16-15(S).pdf)
- 4) 浅原新吾, 猪狩功遺, 亀井明, ほか. Degradable starch microspheres (DSM) 併用肝動脈化学塞栓療法 (DSM-TACE) が著効した, 下大静脈および門脈腫瘍塞栓をとまなうびまん型肝細胞癌の1例. *日消誌* 2004; 101: 1332—1339
- 5) 藤崎聡, 猪狩功遺, 亀井明, ほか. 神経内分泌腫瘍の肝病変に対する degradable starch microspheres (DSM) 併用動注化学塞

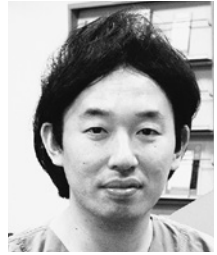
栓療法 (DSM-TACE) の検討. *日消誌* 2008; 105: 206—213

- 6) Wu Y, Saiura A, Yamamoto J, et al. Locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma successfully resected after transcatheter arterial chemoembolization with degradable starch microspheres: report of a case. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1345—1347
- 7) 浅原新吾. 手術不能または術後再発肝内胆管癌に対する degradable starch microspheres 併用動注化学塞栓療法 (DSM-TACE). *胆道* 2007; 21: 125—135
- 8) Shitara K, Ikami I, Munakata M, et al. Hepatic arterial infusion of mitomycin C with degradable starch microspheres for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Oncol* 2008; 20: 241—246
- 9) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicenter study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103: 469—474
- 10) Marumoto M, Yamasaki T, Marumoto Y, et al. Systemic gemcitabine combined with hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, and isovorin for the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 162—167

2007年度

急性胆嚢炎に対する内視鏡的経鼻胆嚢ドレナージ (ENGBD) の有用性と問題点

21巻2号 p145~p152



熊本赤十字病院消化器内科

浦田 孝広

日本胆道学会賞を受賞して

急性胆嚢炎は、早期に適切な治療を行えば救命可能な疾患であるが、各施設的环境によって選択される治療が異なっているのが現状であった。現行の急性胆嚢炎の治療ガイドラインでは早期の胆嚢摘出術が推奨されるが、施設によっては人員の問題など緊急手術に対応できない問題があった。緊急手術ができない場合、適切な胆嚢ドレナージを必要とするが、ドレナージ法の選択においても様々な問題が残されていた。一般的には経皮経肝的ドレナージ、つまり Percutaneous transhepatic gallbladder aspiration (PTGBA) もしくは Percutaneous transhepatic gallbladder drainage (PTGBD) が選択施行されることが多い。しかしながら、PTGBA/PTGBD が施行できない、あるいは穿刺による偶発症の危険性が高い症例の場合に、他の治療法を模索する必要があった。本論文の投稿当時に所属していた手稲溪仁会病院では、急性胆嚢炎の治療法として外科手術ではなく緊急ドレナージを選択すべき状況が少なくなく、一つの治療選択肢として内視鏡的経鼻胆嚢ドレナージ (Endoscopic naso-biliary gallbladder drainage : ENGBD) を行っていた。ENGBD は、1984年 Kozarek らが胆嚢管へのカニューレションを報告して以来、応用・発展を遂げた治療手技である。しかしながら、当時の報告数は少なく、特に急性胆嚢炎に対する詳細な治療成績および偶発症などの報告は数えるのみであった。各施設の人員、設備、技術など環境は様々であり、緊急手術ができない環境においても治療選択の幅を広げていく必要性を感じていた。また一方で、実際に ENGBD を施行してみると手技難易度の高さを自覚し、本治療の普及のためには実際の手技成功率や治療期間、奏効率などを検討すべきではないかと考え論文作成に至った。

実際に症例を蓄積し検討を行うと、急性胆嚢炎に対する ENGBD の成功率は 80% 程度であり、胆嚢の細胞診などの目的で施行される場合よりも成功率は劣る結果であった。急性胆嚢炎の場合には胆嚢頸部や胆嚢管に結石陥頓している場合が多いため、結石そのもの、あるいは胆嚢壁の浮腫によりガイドワイヤーの誘導ですら困難な症例があるためと考えられる。一旦ドレナージが完了すれば治療奏効率は非常に高く、有用な治療法であることは本論文でも証明できた。また、ENGBD 特有の偶発症として胆嚢管損傷を経験し報告した。胆嚢管は非常に細い管腔臓器であるだけでなく、急性期の場合には炎症がわり壁の浮腫を来し硬いガイドワイヤーでは容易に損傷してしまう。ENGBD の成功のためには、選択性が高く軟らかいガイドワイヤーを使用すること、そして何より繊細なガイドワイヤー操作が必要であるため、術者のみではなく介助する助手の教育が必要な治療法と思われる。

本論文を投稿して以降、学会などでも急性胆嚢炎に対する ENGBD の成績を検討した報告を目にするようになった。現行の急性胆嚢炎のガイドラインにも記載されており 1 つの治療手技として認知されるようになった。近年の高齢化および生活習慣病の問題から脳血管障害や虚血性心疾患を合併した症例が多く、抗血栓薬投与患者の増加のため外科手術や経皮的ドレナージが危険を伴うと判断される場合も少なくなく、こうした状況下での ENGBD は非常に有用性の高い治療法と言える。しかしながら、手技難易度の高さが問題であり、まだまだ全国的に普及したとは言えず、胆膵内視鏡医が複数いる特定の施設でのみ行われているのが現状と思われる。とは言え、こうした治療法があることを臨床医が知ることは重

要であり、各都道府県内で施行可能な施設を告知し、救急搬送時には然るべき施設への搬送が行えるような環境を整えていくことも必要と思われる。

本稿は恥ずかしながら医師6年目になって初めて作成した論文でありましたが、このような賞を頂いたことを大変誇りに思っています。論文作成に最後まで協力頂いた手稲溪仁会病院の真口宏介先生には大変感謝しております。また、これだけ数多くの症

例を施行し協力頂いた高橋邦幸先生、潟沼朗生先生、小山内学先生をはじめとした手稲溪仁会病院の医師ならびにスタッフの皆様にこの場をかりて感謝を申し上げます。今後さらに精進し、ENGBDを施行できるような胆道医を育て、地域差のない医療環境を作り上げていくことが今後の使命と考え精進していきたいと思えます。

2008年度

胆道疾患におけるMRCP撮影の工夫—デヒドロコール酸
投与による描出能向上について—

22巻1号 p56~p63



千葉大学医学部附属病院消化器内科

酒井 裕司

学会賞を受賞して

この度は、伝統ある日本胆道学会の50周年記念誌に執筆させていただく機会をいただいたことに対し、深謝いたします。私は、西暦1999年に医師となり消化器内科の道に進みました。様々な選択肢の中から、何を自分の専門領域として仕事をしようかと考えていた際に、ERCPという手技に出会いました。急性胆管炎や閉塞性黄疸の患者が劇的に臨床症状、血液検査データが改善されていくのを目の当たりにし、この手技の素晴らしさに感銘をうけ、2004年にこの世界の扉を開きました。当初は、漠然と手技の習得に全力を尽くす日々が続いていましたが、税所宏光千葉大学消化器内科前教授、露口利夫現講師にご指導いただき学会活動にも少しずつ力を入れていきました。私ごとですが、私が全国学会の主題演題で初めて発表させていただきましたのが、2004年に田中直見会長のもと開催されました第40回日本胆道学会学術集会の肝内結石がテーマのワークショップでした。現在も戸惑うことが多いのですが、当時は、質問をいただくと適切な回答をすることが殆ど出来ず、非常に苦い経験をしたことを昨日のことのように記憶しております。これを機に、自分に足りないところを明確にし、それを克服するために、どんなに診療で忙しくても、日々机の上に向かい勉強するという習慣が身に付きました。それ以降、参加することは言うまでもなく、ほぼ毎年日本胆道学会の学術集会では、筆頭演者として発表させていただき、1年1年自分の成長を確認していく機会にしております。そんな学会であるが故に、日本胆道学会は、私にとって非常に思い入れのある学会です。

学術集会で発表させていただく中で、2006年に藤田直孝会長のもと開催されました第42回日本胆

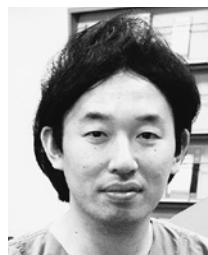
道学会学術集会において、一般演題として、胆道疾患におけるMRCP撮影の工夫—デヒドロコール酸投与による描出能向上について—という内容で口演をさせていただき、宮崎奨励賞を受賞することができ、更に、その内容を論文にし、学会誌「胆道」に投稿、そして受理していただいた際には、学会賞を受賞させていただくこととなりました。この2つの賞を受賞したことは、現在の私の礎を築いたのは言うまでもなく、二村雄次名誉理事長、故・近藤哲前理事長より、評議員会の際に授与された2枚の賞状は、大切に自宅の机の上に飾ってあります。この研究は、MRCPを撮像する際に、水利胆剤であるデヒドロコール酸を投与することで、胆汁分泌を促進・増加させ、胆道領域の描出能の向上に寄与する可能性があることを証明したものであり、更に撮像方法によって乳頭括約筋機能を評価するなどのpharmacologic MRCPとしての可能性を秘めていると考えております。更なる可能性を模索し、試行錯誤しながらより良い研究が出来るように日々を送っております。

学術集会で発表をし、発表したことをしっかりと論文にするという作業は、忙しい日常診療の中で行うのは、とても大変なことです。しかし、この賞を受賞したことで私は、1つ1つの症例を経験した医師として、医学を発展させ、後世に伝えていくことも非常に重要なことだと考えるきっかけとなりました。今後も、この気持ちを忘れず、学会賞受賞者の名に恥じぬよう、日々精進していければと考えております。最後に、日本胆道学会の益々の発展を祈り、締め言葉とさせていただきます。

2008年度

粘液産生胆管腫瘍の臨床病理学のおよび
診断学的検討

22巻1号 p71～p80



日本胆道学会賞を受賞して

熊本赤十字病院消化器内科

浦田 孝広

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) と Mucinous cystic neoplasm (MCN) に代表される膵臓の粘液産生腫瘍は、様々な議論が繰り返され疾患概念がより明確化されていった。一方、胆道においても豊富な粘液を産生する腫瘍を経験するが、報告数が少なく明確な疾患概念は確立していなかった。2006年、中沼らは胆管乳頭腫症や乳頭型の肝外胆管癌、粘液産生胆管腫瘍などを胆管内乳頭状腫瘍 (Intraductal papillary neoplasm of bile duct : IPNB) とする新しい疾患概念を提唱し、学会等でも topic 的に論じられるようになった。IPNB は胆管内に発生する乳頭状腫瘍の総称とされたが、我々が報告した本論文では豊富な粘液を産生する胆管腫瘍のみを対象とし IPMN や MCN との病理組織学的な類似点や相違点を検討すると共に、臨床的な面として豊富な粘液産生によりもたらされる様々な胆管形態や、腫瘍の局在診断および胆管ドレナージに難渋した経験を報告・検討することを目的とし投稿した。IPNB は膵 IPMN の counter part と考えられているが、自験例も同様に全て膵 IPMN に類似した病理組織所見であった。一方、IPNB は IPMN とは異なり病名に mucinous が入っておらず、粘液の存在や量に関しては問われていない。粘液非産生性あるいは産生の少ない IPNB では、通常の胆管癌同様に腫瘍の肝側胆管が拡張を呈するのみであるが、多量の粘液を産生する IPNB の場合は、産生される粘液の量で様々な胆管形態をとり、主病変部を中心に広範囲な胆管拡張を伴う場合も多い。また、広範囲な胆管拡張を伴っても腫瘍自体が非常に小さく局在診断に苦慮する症例も少なくない。このような場合には胆

道鏡が有用であり、本論文内でも局在診断および表層進展に対する有効性を報告した。しかしながら、胆道鏡には操作性や画像の解像度などまだまだ改善すべき要素が多く、今後の発展が期待される診断機器である。また、IPNB は粘液による急性胆管炎を発症することを経験するが、その際の胆道ドレナージにも課題が残されており、通常の ERCP 下の内視鏡的胆道ドレナージではドレナージ不良となることも少なくなかった。一方で PTCS を選択すれば pseudomyxoma の問題が生じるため治療選択に苦慮する場合もあった。現在、IPNB という疾患概念は WHO 分類にも取り入れられ、病理組織学的に徐々に整理されてきている。しかしながら、依然として問題点は残されており、今後さらなる議論が繰り返されていくと思われる。また、診断・治療などの臨床上的の問題点も検討を重ねていくことが必要と思われる。

今回、胆道学会賞という名誉な賞を頂けたことには大変感謝しております。論文投稿後、数例の他論文に引用文献として掲載して頂き、胆道医として自信にもなりました。しかしながら、対象症例も少なく論文内容的に十分なインパクトを残せたわけではなく、今後さらに症例を蓄積し継続した検討を行い、さらに質の高い論文を投稿し医療に貢献できればと考えています。

本論文作成にあたりご協力頂いた真口宏介先生をはじめとした手稲溪仁会病院のスタッフに大変感謝申し上げます。現在の所属施設においても引き続き精進していきたいと思っております。

2009年度

胆嚢癌診断における超音波ドプラを用いた
壁在胆嚢動脈血流解析の意義

23巻2号 p163~p173



北里大学外科非常勤講師/片桐医院

片桐 寛之

50周年記念誌に寄せて

生体診断法として超音波ドプラ法の研究が始まったのは1955年、大阪大学の里村茂夫、仁村泰治らによる。世界で初めて医学への応用の研究が我が国から始まった。胆道領域では1957年に和賀井敏夫、山川邦夫、内田六郎らにより動物実験が繰り返され腹腔鏡下胆嚢超音波診断法が開発された。1962年に第一回超音波医学研究会が開催され1965年には米国ピッツバーグで国際超音波診断会議が開催された。丁度、日本胆道学会の前身「胆のう造影研究会」が設立された年でもある。その後1970年代に入るとこの非破壊的・非侵襲的診断法は目覚ましい発展を遂げ医療では「第三の目」ともいわれる様になった。現在は科学技術の発展に伴いMDCT、MRI、EUSをはじめ様々な画像診断装置が使えるようになり、先進的技術の開発は驚くほどのスピードである。今回の胆道学会誌へ論文投稿は、各学会の要望演題に「胆のう癌の手術方針」、「偶発胆のう癌」といったテーマが毎年のように挙がっていた頃である。症例を紐解いていくと偶発癌の頻度は当院で0.94%。全国症例の約1%とほぼ同じであったが、65歳以上の症例で集計すると5.8%まで上昇する。中には「急性胆のう炎」で手術した症例もあり非定型的胆のう摘出術、つまり胆のう遺残の形で手術が終わり、その後腹膜播種で亡くなった症例も見つかった。こういった検討の中で胆のうという小さな臓器ではあるがひとたび発癌すると非常に危険な臓器であることを痛感させられた。現在は腹腔鏡手術が全世界的に行われている臓器でもあるが、胆のう癌を知れば手術にはおのずと慎重になる。術前画像所見、手術所見・迅速病理診断、術後永久標本の組織診断の照らし合わせを行っていく中で、当然ながら術前診断精度の向上の必要性と形態学的診断の限

界を感じた。超音波検査、腹腔鏡下治療の歴史は他の臓器と比べ殊更に「胆のう」の歴史は長く、多数の研究者による報告がある。1990年代後半から名古屋大学の廣岡芳樹先生らが超音波ドプラを使った診断法を熱心に研究されていた。胆道疾患に内視鏡の目がようやく入っていける時代になったものの、超音波検査は非常に重要な診断法と位置づけられる。特に形態学的診断にあわせてドプラを使用したリアルタイムな血流動態解析は興味深いものがあり「癌」の正診率は確実に上昇する。次の興味はこの血流変化が実際の癌周囲組織の変化とどの様に連動しているかということである。本論文に示した胆のう癌における胆のう壁在動脈血流の解析（Vmaxの測定）は、当院では胆のう病変の次のステップの検査として取り入れる様になり、「胆のう癌疑診」のピックアップに確実につながっていると自負する。また関連病院でも積極的にドプラ検査を導入し手術時期を逃さないよう心掛けている。ただ、黄色肉芽腫性胆のう炎は多様な血流動態を示し、他検査と複合診断を行っても判断に迷うことが多い。今後の課題と考える。少なくとも胆道外科治療を行う上で、診断のための情報が増えることはありがたく、ここから新たに症例を重ねて「根拠」を示すことができたらと考えている。胆のう癌の予後を見れば、非常に厳しい癌であることは明白であるが「予防的胆のう摘出」の時代の予測は極論である。また「癌疑診例」に対する腹腔鏡手術は現在推奨されないが、今日他の消化器癌ではAdvanced laparoscopic surgeryとして発展しており、一番歴史のある「腹腔鏡下胆のう摘出術」が今後向かう道と思われる。どこまでが腹腔鏡手術の適応になるかといった議論は時期尚早であるが、そういった判断にも超音波診断

技術は重要なモダリティとなっていくはずである。
文末であります但道学会50年の中で熱意を持っ

て研究・実践されてきた前道の先生方に敬意を表し、
学会の益々の発展を祈念申し上げます。

2009年度

閉塞性黄疸に対する減黄術による肝微小循環および
Kupffer細胞機能における影響；生体顕微鏡的検討

23巻5号 p740~p748

日本胆道学会創立50周年を御祝いして

千葉県済生会習志野病院外科

岡屋 智久

日本胆道学会が創立50周年を迎えられたことに、心より御祝い申し上げます。また、今回は執筆の御依頼を賜り大変恐縮しております。衷心より御礼を申し上げます。

私は千葉大学医学部臓器制御外科学在籍中、教室の主たる検討事項の一つである閉塞性黄疸（閉黄）時の肝病態生理についての研究をしておりました。閉黄は肝胆膵外科領域において術後合併症を惹起する一因であり、特に拡大肝切除後には肝不全をはじめとする種々の合併症の発症頻度が高いことが知られています。そのため閉黄を伴うそれら症例には術前の減黄処置が推奨されています。しかし、閉黄の肝機能に対する影響については不明な点も多く、そのため術前の減黄の意義も充分には明らかにされていません。生体顕微鏡は生理的狀態下での組織・細胞の変化を観察するには非常に有用です。そこで、閉黄肝に対する減黄効果が肝微小循環およびKupffer細胞活性に及ぼす影響を明らかにするため、マウス減黄モデルを作成し生体顕微鏡を用いて検討いたしました。

私たちはマウスを用いて総胆管結紮切離による閉黄を作成し、同時に胆嚢内にシリコンチューブを留置しました。閉黄1週間、2週間後にそれぞれシリコンチューブを開放し、3日間の減黄後に生体顕微鏡を用いて血流を有する類洞数、白血球-血管内皮相互作用（白血球RollingおよびSticking現象）、類洞径、貪食能を有するKupffer細胞数を検討しました。その結果、減黄後、血流を有する類洞数は閉横時よりは改善していたものの、閉横前値には復していないことが示されました。白血球-血管内皮相互作用は閉横前値に復していましたが、類洞径は閉横時と変化を認めませんでした。さらに貪食能を有す

るKupffer細胞数は減黄後も閉黄時と同等であり、Kupffer細胞は依然活性化している状態と考えられました。活性化したKupffer細胞は腫大することが知られており、そのため類洞径の狭小化が遷延し、肝微小循環障害が遷延していることが考えられました。肝でのエンドトキシン処理能は類洞血流と個々のKupffer細胞活性の両者に依存します。減黄早期にはKupffer細胞は活性状態にありますが、肝微小循環障害遷延のため肝でのエンドトキシン処理能も低下している可能性が考えられました。今後は適正な減黄期間を検討し、手術待機期間とのバランスを鑑みた術前準備を検討することが重要と思われます。また、本実験では外瘻モデルを用いましたが、術前減黄処置の選択として内瘻か外瘻かという問題があります。今後も術前減黄に関するさらなる検討が期待されていると思われます。

上記の検討論文が2009年度本学会賞を受賞したということは非常に名誉なことであり、大変嬉しく思っております。これまで御懇篤なる御指導を頂いた千葉大学医学部臓器制御外科学教授宮崎勝先生に、この場を借りて御礼を申し上げたいと思います。私は大学在籍中、宮崎教授より、『良い臨床をするには良い論文を書かなければならない、論文を書くときには必ず反省をするからだ』、という指導を受け、一生懸命にやってきました。その結果が本学会賞という形で結実し本当に嬉しく思っております。現在は関連病院外科に勤務し、地域医療の向上とその維持に少しでも貢献できるよう努めております。また、日々の臨床業務だけでなく、今回の受賞に恥じることものないよう学会活動にも参加していき、本学会の発展に少しでも貢献できれば幸甚であります。

2010年度

胆管癌根治切除後の胆管切離断端に遺残した
上皮内癌における早期DNA損傷修復応答と
局所再発との関連

24巻5号 p667~p674



日本胆道学会賞受賞のインパクト

新潟大学大学院消化器・一般外科学分野（第一外科）教授

若井 俊文

1965年に「胆のう造影研究会」として創設された本研究会は「日本胆道疾患研究会」を経て1986年「日本胆道学会」として今日に至り、諸先輩の先生方の御尽力により発展し50周年を迎えましたことに心より祝福申し上げます。この度、2010年度日本胆道学会賞を受賞したことに改めて御礼申し上げますとともに受賞前後のエピソードを紹介いたします。

消化器癌の中で最もR0手術が難しい癌種は胆管癌です。研修医の頃に術中迅速病理組織診断で胆管切離断端に上皮内癌を認めますという場面に幾度となく遭遇しました。欧米では、浸潤していない病変は癌とは診断しません。このことは国際的にも学術的にも大きな相違点であることに気づき、この大問題を解決するために大学院に進学し、病理学教室で渡邊英伸先生から教えを受けました。2005年に胆管切離断端での癌遺残陽性例を“浸潤癌陽性”と“上皮内癌陽性”とに分けて生存解析を行い、浸潤癌陽性例は極めて予後不良であることを報告しました(Cancer 2005; 103 (6): 1210—1216; 図1)。この研究は国内外で高く評価され、胆道癌診療ガイドライン [第1版] に引用掲載され、胆管切離断端の評価に関して胆道癌取扱い規約が改訂されることとなりました。

この臨床研究から、上皮内癌陽性例には、局所再発せずに長期生存する症例と術後5年以内に局所再発する症例とが存在することが明らかとなったが、この臨床成績を説明できる分子生物学的機序に関しては未解明であった。この未解明な問題点に対し科学研究費を2件取得し、p53-binding protein 1 (53BP1) を介した早期DNA損傷修復応答に相違点

があるという仮説を立て (図2)、胆管切離断端に遺残した上皮内癌における53BP1を介した早期DNA損傷修復応答と術後成績との関連を解明する研究を立案し、胆管癌における胆管切離断端に遺残した上皮内癌の局所再発には、早期DNA損傷修復伸介因子53BP1の不活化およびアポトーシス減少と関連があることを解明しました (図3)。その研究成果を第45回日本胆道学会学術集会 (千葉) で口演発表させて頂き、座長でありました宮崎大学千々岩一男教授からの推薦で「胆道」に原稿執筆依頼の知らせが届きました。投稿した原稿「胆管癌根治切除後の胆管切離断端に遺残した上皮内癌における早期DNA損傷修復応答と局所再発との関連」(胆道 2010; 24 (5): 667—674) が2010年度日本胆道学会賞を受賞するに至りました。その後、secondary publicationの依頼が届き、J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013; 20 (3): 62—369に掲載された論文が、日本肝胆膵外科学会2013年度学会賞を受賞するに至り、誠に有り難く、心から深く感謝申し上げます次第でございます。

日本胆道学会が企画する試みに参加してみようと決めた諸君は、この学会活動が知的刺激に溢れ、人間的にもやりがいのある学術的イベントであることに気が付くであろう。次世代を担う若手医師には日本胆道学会に入会し、胆道学に触れる喜びを知ってもらいたい。臨床研究で得られた様々なデータを科学的に解析し解釈し、これまでとは異なる斬新な仮説を立て、それを証明することが優れた研究につながる。若手医師には、研究を通じて物事の本質を見極める心術を身につけて欲しいと願っている。若手とともに医学研究を通じてエビデンスを創出し、日

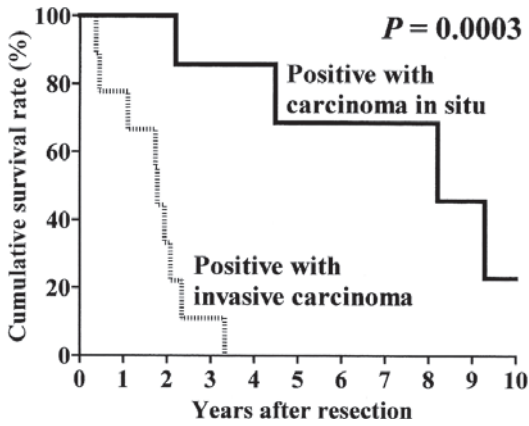


図1 胆管癌根治切除後の遠隔成績：胆管切離断端における浸潤癌陽性例と上皮内癌陽性例との比較

早期DNA損傷修復応答と局所再発との関連

胆管癌における胆管切離断端に遺残した上皮内癌の局所再発には、早期DNA損傷修復仲介因子53BP1の不活化およびアポトーシスの減少と関連がある (A-Dは局所再発例、E-Hは術後19年無再発生存例)

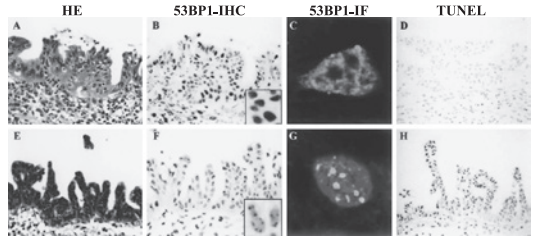


図3 早期 DNA 損傷修復応答と局所再発との関連

仮説: DNA damage responseに相違点がある

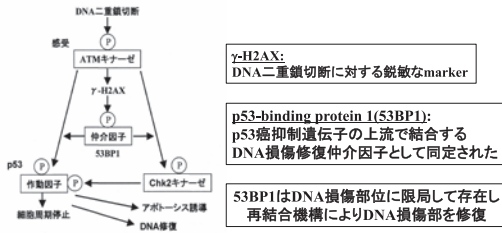


図2 早期 DNA 損傷修復応答

本から世界へ向けて研究成果を発信し続ける人材の育成に貢献していきたいと考えている。

最後に関係各位におかれましては、これまで以上の御指導、御鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

2011年

『急性胆嚢炎症例における胆汁細菌の検討—急性胆嚢炎ガイドラインの重症度に準じて—』

25巻4号 p610~p618



平成23年度の日本胆道学会賞を受賞して

東邦大学医療センター大橋病院外科

浅井 浩司

私は上記論文にて平成23年度の日本胆道学会賞を受賞させていただきました。この研究の目的は、急性胆嚢炎に関する国内版の診療ガイドラインが2005年に発刊され、これまで定義されていなかった診断、重症度判定基準、治療方針、抗菌化学療法に関して明確な定義がなされましたが、重症度に準じた胆汁細菌の詳細はこれまで報告されていなかったため、これを明らかにする目的で本研究を行いました。結果として、まず重症度別に発熱、白血球数、CRP値などの炎症反応に有意差を認めましたが、胆汁細菌の分離陽性率も重症度別に有意な変化を認めました（軽症：28.6%、中等症：55.7%、重症：75.4%、 $P=0.0003$ ）（表1）。また、分離菌株の詳細に関しても重症度が高度になるとグラム陰性菌の分離率が増加し、さらには抗菌薬耐性菌分離率、複数菌分離率も増加することが明らかとなりました（表2）。このように2005年に発刊された国内版のガイドラインでは重症度別の炎症所見を明確に反映していたとともに、胆汁細菌に関しても同様な傾向を認められたことは非常に興味深く、また、軽症例は極めて軽微な炎症所見を有する症例であり、胆汁細菌の分離状況からも抗菌薬が不要な症例も比較的多く存在するものと考えられました。

しかしながら、2013年には国際版ガイドラインであるTokyo Guidelinesの改訂が行われ（TG13）、ほぼ同様の内容で国内版のガイドラインも統一されました。これにより国内版のガイドラインの重症度判定基準は大きく変更となり、また、近年の国内外における耐性菌の増加に伴い推奨抗菌薬も大幅に変更となり、さらに、市中発症胆道炎と医療関連感染に分けて抗菌薬を使い分けることが推奨されました。このようにTG13ではまずは市中感染と医療関連感染に分けて推奨抗菌薬が記載され、さらに市中感染においては軽症、中等症、重症に分けて推奨抗菌薬が記載されています。しかしながら、推奨抗菌薬は合剤ペニシリン系抗菌薬、第1~4セフェム系薬、カルバペネム系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬と多種多様な抗菌薬が記載され、実臨床において、どのような症例にどの抗菌薬を使用すべきか明らかでなく、さらに国内における耐性菌の検出状況や市中感染と医療関連感染との相違など、今後さらなる研究・解析が必要であると考えています。

急性胆道炎の研究は非常に興味深く、今後も臨床に直結した研究を行っていきたいと思っています。最後になりましたが、日本胆道学会設立50周年、本当におめでとうございます。

表1 ガイドライン重症度別の患者背景、術中・術後結果

	軽症 (n=28)	中等症 (n=70)	重症 (n=65)	P
性別				
男性	19	50	45	0.9894
女性	9	20	20	
年齢(歳)	54±13	63±14	70±13	<0.0001*
発症から来院までの時間(時間)	50±72	63±62	64±55	0.0762
体温(℃)	36.9±0.5	37.4±1.0	37.7±0.8	0.0001*
白血球数(/mm ³)	10,475±2,552	14,929±3,799	15,603±4,519	<0.0001**
CRP値(mg/dl)	2.8±2.8	13.8±8.1	19.1±9.8	<0.0001*
総ビリルビン値(mg/dl)	1.3±1.5	1.5±1.0	2.1±1.8	0.0009***
術式				
腹腔鏡下手術	28	58	48	0.0239**
開腹手術	0	12	17	
手術時間(分)	121±52	142±65	127±44	0.3827
術中出血量(g)	37±78	139±252	198±289	0.0008****
開腹移行				
あり	1	10	11	0.1704
なし	27	48	37	
術中総胆管損傷	0	1	0	0.7158
術後合併症	0	5	12	0.0406****
術後在院期間(日)	6±2	10±9	12±10	<0.0001****
胆嚢内胆汁細菌				
陽性	8	39	49	0.0003*
陰性	20	31	16	

*3群間のすべてに有意差を認める。

**軽症例と中等症例、軽症例と重症例の間に有意差を認める。

***軽症例と重症例、中等症例と重症例の間に有意差を認める。

****軽症例と重症例の間に有意差を認める。

表2 重症度別の検出菌株と耐性菌、複数菌出現率

	総数 (n=96)	軽症 (n=8)	中等症 (n=39)	重症 (n=49)	P
グラム陽性菌 (症例数)	35	4	17	14	0.4525
<i>Streptococcus</i> spp.	18	3	8	7	
<i>Enterococcus</i> spp.	16	0	9	7	
<i>Enterococcus faecium</i>	(4)	(0)	(1)	(3)	
<i>Staphylococcus</i> spp.	4	0	2	2	
MRSA	(2)	(0)	(1)	(1)	
<i>Lactobacillus</i> spp.	2	1	1	0	
<i>Leuconostoc</i> spp.	1	0	0	1	
グラム陰性菌 (症例数)	79	4	32	43	
<i>E coli</i>	37	0	15	22	
<i>Klebsiella</i> spp.	34	2	11	21	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(25)	(2)	(7)	(16)	
<i>Enterobacter</i> spp.	10	0	5	5	
<i>Enterobacter cloacae</i>	(8)	(0)	(4)	(4)	
<i>Citrobacter</i> spp.	6	0	0	6	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	0	2	2	
Others	14	2	8	4	
<i>Clostridium</i> spp.	13	0	6	7	
<i>Bacteroides</i> spp.	3	0	0	3	
抗菌薬耐性					0.9890
あり	52	4	22	29	
なし	42	4	17	20	
複数菌検出					
あり	38	0	16	21	
なし	56	8	23	28	

これらの症例数は重複症例も含む。

2011年度

急性胆管炎重症度判定におけるTokyo guidelinesおよび国内版診療ガイドラインの臨床評価

25巻5号 p732~p738



胆道病学の発展に向けて

東京女子医科大学附属八千代医療センター消化器内科

西野 隆義

日本胆道学会50周年おめでとうございます。私は2011年に胆道に上辞された、「急性胆管炎重症度判定におけるTokyo Guidelinesおよび国内版ガイドラインの臨床評価」で2011年度胆道学会賞を受賞させていただきました。日本胆道学会50周年記念誌へ寄稿する機会を得て大変光栄に存じます。

受賞研究の背景

私は、永年東京女子医大消化器病センター内科に勤務いたしておりましたが、2006年東京女子医大八千代医療センター開院と同時に千葉県八千代市に赴任いたしました。当院は救急病院であり、救急当直をしている間に、消化管出血に次いで、急性胆管炎の症例を多く経験いたしました。緊急ドレナージが必要な症例も比較的多く経験いたしました。2007年にTokyo Guidelines 07 (TG07) が発表され、千葉県では千葉大学の露口先生を中心に、急性胆管炎(以下、acute cholangitis; AC)に関する研究プロジェクトが立ち上がり、私どももそのプロジェクトに参加させていただくことになりました。その中で、自験AC症例で先に発表された国内版診療ガイドライン第1版(以下、国内版)と、TG07の対比検討を行う計画をたて、さらに、ACに対する緊急胆管ドレナージ例の予測スコアを構築することを計画いたしました。

成果

本研究の要旨は以下の通りです。TG07で診断された48例を、緊急胆道ドレナージ群(緊急群、n=18)および待機的ドレナージ群(待機群、n=30)にわけ対比検討した。緊急群ではTG07の重症10例および中等症8例であり、待機群では中等症8例および軽症22例であった。国内版では、緊急群は重

症13例、および中等症5例であったが、待機群では、重症2例、中等症24例および軽症4例であった。国内版ではTG07に比べて重症度が過大に評価される傾向にあった(図1)。国内版の中等症項目、①総ビリルビン>2.0mg/dL、②血清アルブミン<3.0g/dL、③腎機能障害(クレアチニン>1.5mg/dLあるいはBUN>20mg/dL、④血小板数<12万/mm³および⑤39℃以上の高熱の5項目を各々1点、5点満点として中等症スコアとして新しいスコアリングシステムを考案した。緊急ドレナージの予測に対して中等症スコアのAUCは0.87(95% CI; 0.87-1.00)と良好であった。カットオフ値を2点とすると、感度および特異度は各々88.9%および73.3%であった(図2)。従って、中等症スコアは緊急ドレナージの適応の予測の補助診断として有用であると考えられた。

その後の発展

受賞論文執筆以降も、急性胆管炎の臨床研究を継続し、特に緊急ドレナージの適応を予測するための新しいスコアリングシステムの構築をめざし、その成果をProposed new scoring system to identify indications for urgent ERCP in acute cholangitis based on the Tokyo Guidelines.(Nishino T et al, J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 698-706)に発表することができました。また、2014年には「急性胆管炎重症度判定基準における日本語版ガイドライン2013(第2版)の臨床評価—日本語版2005(第1版)との比較—」胆道 2014; 28: 180-187を発表することができました。

今後も胆道病学の発展のために微力ながら力を注いでまいりたいと存じます。今後とも、よろしくお願ひ申し上げます。

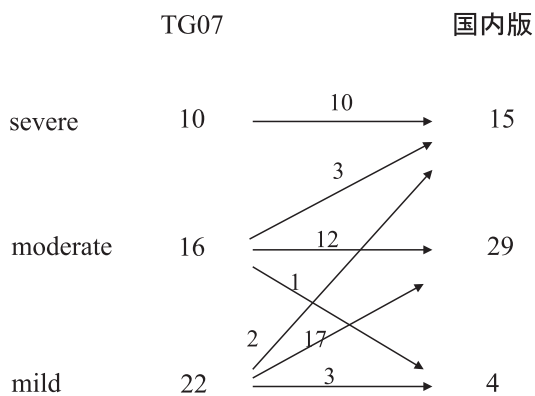


図1 TG07 および国内版診療ガイドラインの重症度対応

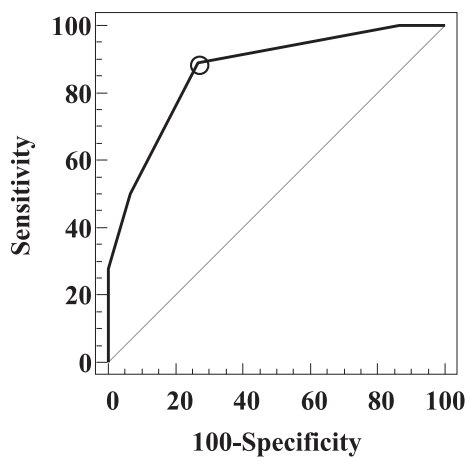


図2 中等症スコアの緊急胆道ドレナージの予測に関するROC解析
 ○ 最適なカットオフ値2点 感度88.9%、特異度73.3%

2012年度

Optical Coherence Tomographyを用いた 胆道癌表層進展診断の可能性

26巻5号 p668~p677



胆道学会賞を受賞して

宮城県立がんセンター 消化器科

鈴木 雅貴

「Optical Coherence Tomographyを用いた胆道癌表層進展診断の可能性」という論文で学会賞を受賞させていただきました。このような名誉ある賞をいただき大変光栄に存じます。これもひとえに乾和郎先生、藤田直孝先生をはじめご指導を賜りました諸先生方のおかげであると感謝いたしております。以前より胆道癌の側方進展に関してはもっと正確な診断が必要であると感じておりました。術前の切除線診断よりもっと肝側に進展して広範囲な手術になった場合など非常に悔しく、また患者さんに申し訳ない気持ちでいっぱいになってしまいます。現在ERCP像を基本として水平方向進展診断の検査法としてはIDUS、POCS、PTCSがあります。IDUSに関しましては連続的な観察が可能で、粘膜のわずかな肥厚も描出可能ですが、その粘膜の良悪性の鑑別はできません。また粘膜上皮、fm層、漿膜下層浅層線維組織の各層の区別もできません。我々は以前まずPTCDを施行しその三日後に経乳頭的にIDUSを行いPTCDカテーテルからの造影剤注入前後での粘膜の厚さの変化率をみるという注入法を考案し有用と考えられましたが、手技や注入前後の画像の対比がかなり煩雑でした。またPTCS、POCSに関しましては、現時点ではこれらによるマッピング生検が一番正確と考えられるものの、十分な生検組織が得られないことがあったり、なにより診断が点であり、連続的ではありません。内視鏡上は正常粘膜と思われ癌(-)を出すために生検した結果が癌陽性であったり、壁内進展部からの生検で偽陰性となったことも稀ではありません。そこでOCTなのですが、OCTは超音波のように水などの超音波媒体物質の存在が不要で空気中でも施行できることから、当センターではもともと呼吸器外科で気管支鏡

下にOCTを行っておりました。海外でも膵胆道癌に使用されたこともあります。垂直方向の観察距離が1~2mmと短いため、進行癌が多い膵胆道癌には有用ではないとされ現在はバレット食道などを中心に使用されております。しかしながらIDUSの10倍、300MHzに相当するとされる高い分解能は魅力的で深達度診断は困難でも水平方向進展には有用ではないかと考え検討を始めました。FUJIFILMの開発の方々と検討を重ね、プローブも細径化、ガイドワイヤーを用いたローブウェイ方式への改良、さらには3D機能の搭載と進化させてまいりました。FUJIFILMではこれまでのOCTプローブとは異なる新しいレーザー方式を開発し空間分解能を飛躍的に上昇させることができたため粘膜上皮、fm層を含む線維組織、漿膜下層浅層線維組織、脂肪組織の各層の区別が可能となり、更に粘膜上皮が核と細胞質に分かれて描出され、顕微鏡と非常に類似した画像を得ることができるようになりました。つまりERCP下にOCTプローブを胆管内に挿入すれば、粘膜上皮の脱落の有無、上皮が存在すればその粘膜が正常粘膜なのか、核の重層化や極性が乱れている粘膜なのかの判定が可能で、粘膜表層進展が診断できる可能性が示唆されました。また壁内進展に関しても、壁肥厚が炎症細胞浸潤や線維性肥厚だけなのか、繊維成分の中に癌性腺管が存在していないかの判断が可能となりました。ちなみに膵管の観察でも同様でありこちらに関しては本来なら顕微鏡的病名であるPanINもOCTで画像として認識できる可能性も考えられました。このようにOCTでは膵胆道癌の水平方向進展のみならず癌の初期像の同定に大きく貢献できる可能性が示唆されました。2011. 2月にいよいよFUJIFILM社内での製品化が

承認され、臨床治験病院の選定、お願いと大きく前進したのですが、その1カ月後あの震災が起きました。このための部署の再編でOCT部門は一旦白紙となってしまいました。OCTは非侵襲的で簡便に施行でき、しかも非常に正確に水平方向進展診

断を下すことのできる検査法であり復活が期待されます。

最後になりましたが今後の学会の益々のご発展をお祈りいたしまして学会賞受賞のご挨拶とさせていただきます。本当に有難うございました。

2012年度

腹腔鏡下胆嚢摘出術前の胆道検査による胆道走向異常のスクリーニングの有用性と対処法の検討

26巻5号 p663~p667



日本胆道学会賞を受賞して

がん・感染症センター都立駒込病院肝胆膵外科

倉田 昌直

日本胆道学会が50周年を迎えられ、この度記念誌への執筆の機会を賜り大変光栄に存じます。胆道学会賞という大変名誉な賞を受賞できたことを誇りに感じております。

はじめに受賞論文の要旨を簡単に述べます。腹腔鏡下胆嚢摘出術の際に胆管損傷をきたす原因の一つに胆道走向異常などの解剖学的要因が考えられており、特に胆嚢や胆嚢管に直接流入する副肝管が問題となります。そこで術前に施行したMRCPなどの胆道検査で副肝管の有無、胆管の走向形態を調べたところ、506例中40例に副肝管を認め、そのすべてが南回り胆管でした。つまり、南回り胆管に注目し適切な手技で胆嚢摘出術を施行すれば胆管損傷の危険性を軽減することが可能となります。以上が論文の簡単な要旨です。

本研究は、2008年に経験した胆嚢漏斗部に後区域胆管が合流する走向異常に発生した confluence stone の1例がきっかけとなりました(図1)。この症例で後区域胆管を温存して胆嚢摘出術を行うと、胆嚢の一部と胆嚢管が遺残すると判断し、胆嚢管まで切除し後区域胆管の胆道再建を行いました。その後、胆道走向異常に興味を持ち、5年間506例の腹腔鏡下胆嚢摘出術患者の術前胆道走向を見直すこととなりました。副肝管の存在については1950年代にも報告されていましたが、調査していくうちに久次武晴先生が1993年に編集された「肝外胆道走向異常と外科」という一冊の書物に巡り合いました。久次先生は本の中で後区域胆管の走向異常形態を胆管枝が総胆管に合流する位置で分類してまとめられており(図2)、各々の合流形態の発生頻度、胆道造影所見を掲載されていました。今まで経験したことのない胆道走向について興味深く読ませていただ

きました。受賞論文における論点の一つが副肝管のほとんどが南回りの後区域胆管であることです。通常後区域系の胆管枝は肝門板の頭側で門脈右枝の頭側をまわって総胆管に合流するいわゆる北回りですが、南回りの後区域系胆管は門脈右枝の足側を短絡するように通過して総胆管に合流するため胆嚢摘出術の際にHartmann嚢とRouviere溝の間を剥離するときにしばしばRouviere溝寄りに遭遇します。そのため特に後区域胆管系の走向異常は胆嚢摘出術の際に損傷するリスクが高くなります。我々は胆嚢摘出術をする際にRouviere溝を確認し、それよりも腹側頭側の体部付近で胆嚢漿膜を切開して胆嚢漿膜下層の内層(ss-i)を右葉側からも左葉側からも露出する層で剥離し一旦トンネリングしています。この層を胆嚢頸部に向かって剥離を行い、胆嚢管を全周に剥離してcritical view of safetyを確保してから胆嚢管を処理する標準手技を採用しています。この術式であれば胆管や肝動脈などの重要な構造物はすべて胆嚢から見て外側に存在し残るため、たとえ副肝管などが存在しても損傷するリスクを回避できます。久次先生の分類でII型(胆嚢管合流部の直上で合流する)、III型(胆嚢管合流部よりやや肝側に合流する)、IV型(胆嚢管より乳頭側に合流する)については我々の手技を用いれば胆管損傷の危険性は極めて低くなります。またI型(副肝管に胆嚢管が合流する)やV型(胆嚢管に副肝管が合流する)でもHartmann近傍でss-iを露出させ十二指腸側に剥離をしていき、後区域胆管と胆嚢管の合流部を確認してから胆嚢管を切離できるので損傷を防ぐことができます。

本研究では術前に胆道走向異常を抽出して、久次先生の分類によって整理して、手術への影響も考慮

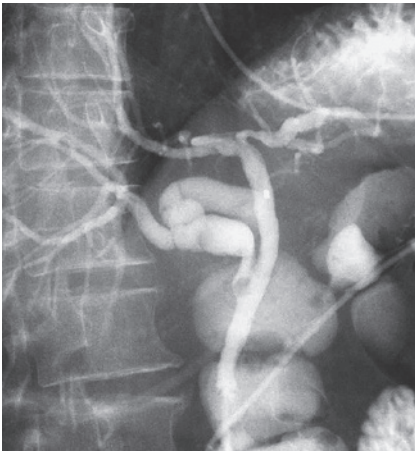


図 1

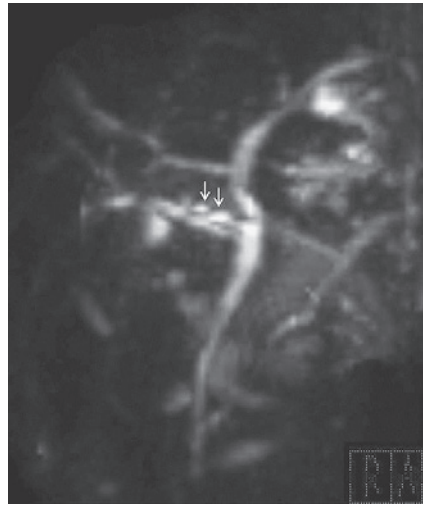


図 3

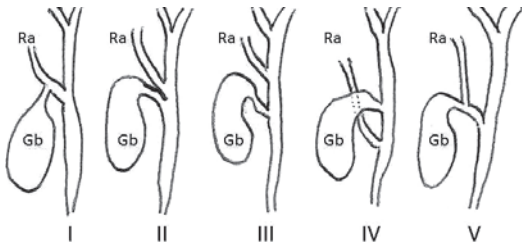


図 2

したことが大きな成果であったと考えています。つまりI型やV型のほとんどが南周りの後区域系胆管枝であるため、南周りの後区域系胆管枝に注目することで術前に解剖学的ハイリスク症例を抽出することが可能となります。そして、上記標準手技を用いることで、胆嚢体部より底部側に副肝管が合流する症例を除けば、安全に胆嚢摘出術を行うことができると考えています。術前にはMRCP検査で胆道走向を確認し、確認できない場合にはDIC-CT検査を行い必ず後区域胆管の走向を確認しています。特に

若手外科医にとって腹腔鏡下胆嚢摘出術は高度炎症例でなければ彼らが執刀する機会が多いため関心が高く、術前カンファランスでは胆嚢の所見以上に南回り胆管かどうか議論となることがあります。つい最近久次分類のIV型（当院では760例中1例(0.1%)）を経験しましたのでそのMRCP像を提示します（図3）。らせん構造を持った胆嚢管（矢印）よりも乳頭側に後区域胆管が合流しています。今後も症例を重ねて副肝管の頻度などを明らかにし、また安全な胆嚢摘出術を後輩にも広く普及させていくことが私に課せられた使命と考えています。

あらためて素晴らしい賞をいただいたことに感謝の気持ちを表すとともに、指導していただいた本田五郎先生、神澤輝実先生、また日常臨床とともに励んでいる同僚、生活を支えてくれる家族に感謝の意を表し、胆道学会賞受賞の謝辞とさせていただきます。