症例報告

肝外胆管周囲付属腺より発生した intraductal papillary neoplasm of the bile duct の1例

落合 洋介¹⁾ 京兼 隆典¹⁾ 河合 徹¹⁾ 小出 史彦¹⁾
松葉 秀基¹⁾ 浅井 悠一¹⁾ 久世 真悟¹⁾ 馬場 聡²⁾

¹⁾中東遠総合医療センター外科

²⁾浜松医科大学付属病院病理診断科

症例は59歳の女性で、検診の腹部超音波検査で総胆管腫瘍が疑われ、当院紹介となった。腹部造影CTで肝外胆管に軽度造影効果のある腫瘍が描出された。ERCPでは胆嚢管合流部の上流側に隆起性病変による陰影欠損を認めた。胆管の狭窄はなく、生検を施行したが悪性所見はなかった。肝外胆管原発の腫瘍である可能性が高く、肝外胆管切除、リンパ節郭清術を施行した。切除標本では、胆嚢管合流部近傍に15×12 mm大の粘膜下腫瘍状の隆起を認め、断面では胆管粘膜下に小嚢胞の集簇がみられた。病理組織学的には、各嚢胞内腔は胆管類似の単層円柱上皮に覆われており、所々で内腔への乳頭状増殖、幽門腺様粘液上皮化、一部に悪性所見が認められた。近傍に非腫瘍性の胆管周囲付属腺が存在し、肝外胆管周囲付属腺原発のintraductal papillary neoplasm of bile ductと診断した。

キーワード：IPNB, 胆管周囲付属腺, 肝外胆管

はじめに

Intraductal papillary neoplasm of bile duct (以下、IPNBと略記)は、肝内外胆管粘膜より発生する乳頭状の腫瘍で、胆道癌の多段階発癌プロセスにおける前癌病変、あるいは初期癌病変と位置付けられており、膵臓に発生する膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm; 以下、IPMNと略記)と対比されることの多い疾患である。従来より報告が散見されるIPNBのうちの多くは、形態・表現型が主膵管型IPMNに類似することが指摘されているが¹⁾、近年、Nakanumaら²⁾は、分枝型IPMNに類似する胆管病変につき検討し、胆管周囲付属腺粘膜より発生するIPNBが分枝型IPMNのカウンターパートであることを提唱している。しかし、かかる症例の報告は、現時点ではまだ少ない。今回、我々は肝外胆管付属腺より発生したと考えられるIPNB症例を経験した。IPNBの原発部位や発癌過程などを考察するうえで重要であるとともに、発生部位からみても極めて興味深い症例と考えられたので報告する。

症 例

患者：59歳、女性

主訴：なし。

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：検診目的で行った腹部超音波検査で肝外胆管に腫瘍性病変が疑われ、精査目的で当院紹介となった。

Fig. 1 US of the abdomen shows a 13×7 mm-sized polypoid lesion in the extrahepatic bile duct (arrow).

Fig. 2 A, B: Abdominal enhanced CT shows a slightly enhanced mass lesion in the extrahepatic bile duct 12×10 mm in size (arrow). No dilatation of the intrahepatic bile duct was noticed.

来院時血液検査所見：Hb 10.6 g/dl と軽度の貧血を認めたが、それ以外には特に異常所見はなかった。腫瘍マーカーは CEA 1.6 ng/ml, CA19-9 11.7 IU/ml と正常であった。

腹部超音波検査所見：肝外胆管に 13×7 mm 大のポリープ状の腫瘍を認めた (Fig. 1)。胆管壁の変形、狭窄はなかった。

腹部造影 CT 所見：肝外胆管に軽度造影効果のある 12×10 mm 大の腫瘍を認めた (Fig. 2A, B)。胆管壁の変形や狭窄は認められず、上流側胆管の拡張もなかった。

ERCP 所見：胆嚢管合流部の上流側に、13×10 mm 大の隆起性病変によると考えられる陰影欠損を認めた (Fig. 3A, B)。胆管の変形や狭窄、上流側胆管の拡張はなかった。隆起性病変部、その上流側、下流側の胆管粘膜の生検が数か所行われたが、いずれも明らかな悪性所見は認められなかった。

ERCP 後膵炎を合併し、造影 CT で膵周囲に液体貯留が認められ、しばらくの期間、点滴による治療が必要となった。膵炎軽減後、再生検を提案したが拒否されたため、胆管原発の腫瘍である可能性が高いこと、悪性である可能性も否定できないことを説明し、同意が得られたため、初診より 3 か月後に遠位胆管癌の疑いで肝外胆管切除再建、領域リンパ節郭清術を施行した。なお、手術直前の腹部造影 CT では、腫瘍の明らかな増大はなかった。

手術所見：開腹し腹腔内を検索したが、腹水はなく、明らかな転移を疑わせる腫大リンパ節はなかった。肝十二指腸靱帯に 10 mm ほどの腫瘍を触知したが、同部位の漿膜面に所見は認められなかった。肝外胆管

Fig. 3 A, B: ERCP reveals a filling defect without biliary stricture (black arrows). The bile duct is not dilated at the distal side of the tumor. White arrows indicate the cystic duct.

Fig. 4 A: Gross appearance of the resected specimen. A 15×12 mm-sized submucosal tumor is found in the extrahepatic bile duct. The white arrow indicates the orifice of the cystic duct. B: The cut surface of the resected specimen reveals a multilocular cystic tumor.

切除により切除可能と判断し、下流側は後上臍十二指腸動脈と交差する部位、上流側は左右肝管合流部のやや下流側で肝外胆管を切離し、いずれの断端も術中迅速診断で悪性所見のないことを確認した。リンパ節郭清は、胆道癌取扱い規約第5版の第2群郭清に準じて行った。臍炎の影響で手術操作はやや難渋した。手術時間は5時間28分、出血量は560 mlで、無輸血であった。

摘出病変肉眼所見：漿膜面に所見はなかった。胆嚢管開口部付近に13×12 mm大の粘膜下腫瘍様の隆起を認めた (Fig. 4A)。断面では胆管粘膜下に小嚢胞の集簇が認められた (Fig. 4B)。

病理組織学的検査所見：各嚢胞内腔は胆管類似の単層円柱上皮に覆われており、所々で内腔への乳頭状

Fig. 5 Low-power histology of the resected specimen (HE, original magnification $\times 40$). The tumor is composed of multilocular small cysts, which are lined by atypical papillary epithelium. Non-neoplastic peribiliary glands can be seen adjacent to the neoplastic lesions (arrows).

増殖，幽門腺様粘液上皮化が認められた。近傍に非腫瘍性の胆管周囲付属腺が存在し，腫瘍性腺管との連続性は証明できなかったが，これを母地として発生した腫瘍と考えられた（Fig. 5）。卵巣様間質は認められなかった。肝外胆管周囲付属腺原発の IPNB と診断された。一部で異型の強い上皮が認められ（Fig. 6A, B），MIB-1 で染色される核を持つ細胞が密集する部位があり（Fig. 6C），非浸潤癌と診断された。胆管，胆嚢管粘膜に異常はなく，肝外胆管周囲付属腺に局限した病変と考えられた。免疫組織化学染色検査によるムチンコア蛋白染色の評価を行ったところ，非浸潤癌の部位では MUC1 が部分的に軽度陽性，MUC2, MUC5AC, MUC6 は陰性となった。その他の部位では MUC1 は不均一ながら陽性細胞が比較的多く，MUC2 は陰性，MUC5AC は一部の腺管で陽性，MUC6 は全ての腺管で陽性となった。

術後経過：特に合併症なく経過し，術後 9 日目に退院となった。術後 4 年が経過したが，再発なく経過している。

考 察

IPMN と pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) は，膵管上皮に発生し，膵癌の前癌病変，あるいは初期癌病変と位置づけられるものであるが，これに対応する胆管病変として，IPNB と biliary intraepithelial neoplasia（以下，BilIN と略記）が提唱され，2010 年の WHO 消化器腫瘍分類にも記載されている³⁾。IPNB と BilIN は胆道癌取り扱い規約第 6 版でも明記されており⁴⁾，IPNB は肉眼的に同定される乳頭状腫瘍性病変，BilIN は顕微鏡下で同定される平坦，あるいは微小乳頭状病変と定義される。IPNB は，胆管に発生する，比較的予後の良い粘液を産生する乳頭状腫瘍として，以前より認識されていた⁵⁾。肝内～肝外胆管双方より発生し，肝内胆管では左葉系胆管に発生することが多い。画像診断では，拡張した肝内胆管内の乳頭状腫瘍として描出されることが多いが，肝内胆管より発生し胆管拡張が極めて著明な場合，肝内の嚢胞状腫瘍として認識される症例もあり，これらは cystic variant と呼ばれている⁶⁾。原発性肝癌取り扱い規約第 5 版⁷⁾で取り上げられていた胆管嚢胞腺腫／腺癌には，IPNB の cystic variant と，ovarian-like stroma を含む粘液嚢胞腺腫／腺癌が含まれる。

IPNB も IPMN 同様，HE 染色標本での細胞形態とムチンコア蛋白の染色パターンにより，gastric type, intestinal type, pancreatobiliary type, oncocytic type の四つの亜形に分類される⁶⁾。IPMN では分枝型は gastric

type, 主膵管型は pancreatobiliary type と intestinal type が多い。一方, IPNB は pancreatobiliary type の頻度が高く, 次に intestinal type が多い。IPMN と比較すると gastric type の頻度が低いことが指摘されている。このような表現型や細胞形態の類似性により, 従来より報告が散見される IPNB のうちの多くは, 主膵管型 IPMN に類似する腫瘍性病変であることが指摘されている⁸⁾。近年, Nakanuma ら²⁾は, 分枝型 IPMN に相当する胆道病変につき検討し, 胆管周囲付属腺より発生する IPNB を, 分枝型 IPMN のカウンターパートとすべきであることを提唱している。胆管周囲付属腺は, 肝外胆管と亜区域レベルの肝内大型胆管に存在する腺組織であり, 胆管壁内に分布する壁内腺と, 胆管壁周囲の結合組織内に分布する壁外腺に分けられる⁹⁾。小葉構造を呈し, 粘液腺と漿液腺がみられ, 固有の導管を介して胆管内腔に連続している¹⁰⁾。腫瘍の発生母体となりうる腺組織であり, Terada ら¹¹⁾による 799 例の剖検肝の検討では, 6 例で乳頭状形成, 4 例で異型性過形成が認められ, 1 例では異型性過形成から癌へ移行する所見が認められたとしている。胆管周囲付属腺由来と考えられる胆管癌症例の報告も散見される^{12)~15)}。

自験例は, 肝外胆管の粘膜下～壁内に発生した嚢胞状の腫瘍で, 近傍に胆管周囲付属腺が存在し, 肝外胆管粘膜には異常が認められなかったことより, 肝外胆管周囲付属腺より発生し, 付属腺内に限局した IPNB と病理組織学的に診断した。Nakanuma らの提唱する分枝型 IPMN の胆管病変に相当する病変である。しかし, かかる病変の報告はまだ少なく, 医学中央雑誌で「IPNB」あるいは「胆管内乳頭腫瘍」と「胆管周囲付属腺」をキーワードに 1977 年より 2016 年 3 月の期間で, PubMed で「IPNB」と「peribiliary gland」をキーワードに 1980 年より 2016 年 3 月の期間で会議録を除き検索したところ, 6 例の報告を認めるのみであった^{12)~17)}。年齢は 61 歳～87 歳で, 中央値は 71 歳。男性 3 例女性 3 例で, 性差は認められな

かった。腫瘍発生部位は、1例が前区域胆管、4例が左右肝管、1例が総肝管で、いずれも太いレベルの胆管に発生していた。浸潤癌は2例あり¹²⁾¹⁵⁾、これらは画像上嚢胞性病変とは認識されず、肝門部領域胆管癌の診断で治療されていた。非浸潤癌あるいは腺腫4例のうち、術前画像診断で嚢胞性病変と診断されていたのは2例で¹⁶⁾¹⁷⁾、1例は自験例同様、胆管内に突出する充実性隆起性病変と診断されていた¹⁴⁾。残りの1例は、左肝管付属腺原発の非浸潤癌で、拡張腺管内に乳頭状腫瘍が充満しており、術前は腫瘍形成型肝内胆管癌と診断されていた¹³⁾。自験例は胆管周囲付属腺に限局する腫瘍であったが、腫瘍が連続性に胆管表面に進展する症例もみられた¹³⁾¹⁴⁾。ムチンコア蛋白染色の評価が行われた報告のうち、oncocytic type は2例でいずれも悪性、gastric type が1例で、腺腫であった。

Terada ら¹¹⁾によると、799例の剖検肝のうち、異型性過形成以上の病変が5例認められたことになり、胆管周囲付属腺由来の腫瘍性病変の発生頻度は、実際の報告症例数よりも高いことが予想される。ある程度進行した悪性病変の場合は、原発部位の検索が困難となり、胆管周囲付属腺由来であることが証明できない場合もあると考えられる。また、peribiliary cyst から発生したと考えられる腫瘍性病変の報告があり¹⁸⁾、これらは胆管周囲付属腺由来の腫瘍に含まれるのかもしれない。今後、胆管周囲付属腺から腫瘍が発生しうることを念頭に置き、画像や病理所見の分析を厳密に行い、症例の蓄積を行っていくことが重要と考える。

我々が文献上検索しえた胆管周囲付属腺由来の腫瘍性病変は、発生部位が明記されている報告では、ほとんどが肝門部胆管か肝内胆管が原発部位である。自験例のように、肝門部胆管以外の肝外胆管に発生した症例の報告は、極めてまれといえる。自験例は、Nakanuma らが提唱する分枝型 IPMN のカウンターパートとしての胆管病変につき考察するうえで重要であるとともに、発生部位からみても極めて興味深い症例といえる。

利益相反：なし

文献

- 1) Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int.* 2010;60(6):419-29.
- 2) Nakanuma Y, Sato Y. Cystic and papillary neoplasm involving peribiliary glands: a biliary counterpart of branch-type intraductal papillary mucinous cystic neoplasm? *Hepatology.* 2012;55(6):2040-1.
- 3) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumors of the digestive system. Fourth Edition. Lyon: IARC Press; 2010. p. 266-73.
- 4) 日本肝胆膵外科学会編. 胆道癌取扱い規約. 第6版. 東京:金原出版;2013. p. 1-93.
- 5) 榑野 正人, 二村 雄次, 早川 直和, 神谷 順一, 塩野谷 恵彦, 深津 俊明, ほか. 粘液産生胆管癌の臨床病理学的研究. *日本外科学会雑誌.* 1990;91(6):695-704.
- 6) 佐藤 保則, 中沼 安二. 胆管内乳頭腫瘍 (IPNB) と胆管上皮内腫瘍性病変 (BiIN) の診断と意義. *病理と臨床.* 2013;31(3):237-44.
- 7) 日本肝癌研究会編. 原発性肝癌取扱い規約. 第5版. 東京:金原出版;2008. p. 1-81.
- 8) Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H, Kasashima S, et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology.* 2006;44(5):1333-43.
- 9) Terada T, Nakanuma Y, Ohta G. Glandular elements around the intrahepatic bile ducts in man; their morphology and distribution in normal livers. *Liver.* 1987;7(1):1-8.
- 10) 中沼 安二, 佐藤 保則, 中西 喜嗣. 分枝型胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB, branch type): その病理学的特徴と発生・進展機序. *胆道.* 2012;26(4):592-8.
- 11) Terada T, Nakanuma Y. Pathological observations of intrahepatic peribiliary glands in 1,000 consecutive autopsy livers. II. A possible source of cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 1990;12(1):92-7.
- 12) Fujii T, Harada K, Katayanagi K, Kurumaya H, Nakanuma Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma with multicystic, mucinous appearance and oncocytic change. *Pathol Int.* 2005;55(4):206-9.
- 13) 唐崎 秀則, 渡辺 一教, 吉川 大太郎, 鈴木 茂貴, 石崎 彰, 稲垣 光裕, ほか. 胆管内腫瘍栓を形成した左肝管付属腺原発肝門部胆管癌の1例. *日本消化器外科学会雑誌.* 2007;40(2):180-5.

- 14) Nakanishi Y, Zen Y, Hirano S, Tanaka E, Takahashi O, Yonemori A, et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct: the first case of peribiliary gland origin. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(6):869–73.
- 15) Terada T, Sasaki M, Nakanuma Y, Takeda Y, Masunaga T. Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) arising from intrahepatic peribiliary glands. *J Clin Gastroenterol.* 1992;15(1):79–81.
- 16) Nakanishi Y, Nakanuma Y, Ohara M, Iwao T, Kimura N, Ishidate T, et al. Intraductal papillary neoplasm arising from peribiliary glands connecting with the inferior branch of the bile duct of the anterior segment of the liver. *Pathol Int.* 2011;61(12):773–7.
- 17) Uchida T, Yamamoto Y, Ito T, Okamura Y, Sugiura T, Uesaka K, et al. Cystic micropapillary neoplasm of peribiliary glands with concomitant perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2016;22(7):2391–7.
- 18) 村井 信二, 松原 健太郎, 藤田 晃司, 半田 真一, 中村 明彦, 山内 秀夫, ほか. Peribiliary cyst からの発生が疑われた Hepatobiliary cystadenoma in men の 1 例. *胆と膵.* 2002;23(1):77–80.

CASE REPORT

Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct Arising from Peribiliary Glands of the Extrahepatic Bile Duct

Yosuke Ochiai¹⁾, Takanori Kyokane¹⁾, Toru Kawai¹⁾, Fumihiko Koide¹⁾,
Hideki Matsuba¹⁾, Yuichi Asai¹⁾, Shingo Kuze¹⁾ and Satoshi Baba²⁾

¹⁾Department of Surgery, Chutoen General Medical Center

²⁾Department of Pathology, University Hospital, Hamamatsu University School of Medicine

We report herein a case of intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) originating in the peribiliary glands of the extrahepatic bile duct. A 59-year-old woman was referred to our hospital for further examinations of a biliary tract tumor detected during a medical check-up. Abdominal US and CT showed a 12×10 mm-sized elevated lesion in the extrahepatic bile duct. ERCP revealed a filling defect without biliary stricture at the corresponding site. Although biopsy specimens of the biliary mucosa were negative for cancer, we proposed surgical resection in consideration of potential malignancy. Extrahepatic bile duct resection was carried out. Macroscopically, a 15×12 mm-sized submucosal tumor was found in the resected extrahepatic bile duct. The gross appearance of the cut surface of the specimen revealed a multilocular cystic tumor. On histological examination, the cysts were lined by atypical papillary epithelium. Some tumor cells showed nuclear enlargement, disordered nuclear polarity, and expression of Ki-67. These findings corresponded to *in situ* carcinoma. Non-neoplastic peribiliary glands were noticed adjacent to the neoplastic lesions. The histological diagnosis was IPNB arising from peribiliary glands. The lesions were limited in the peribiliary glands without extension to the extrahepatic bile duct epithelium. She is doing well without recurrence after about four years after surgery. A review of the literature revealed this to be an extremely rare case.

Key Words: intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB), peribiliary gland, extrahepatic bile duct

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2017;50(11):880-887]

Reprint requests: Yosuke Ochiai Department of Surgery, Chutoen General Medical Center
1-1 Shobugaike, Kakegawa, 436-8555 JAPAN

Accepted: June 21, 2017