症 例

胆汁細胞診にて悪性が疑われた慢性膵炎の1例

山梨医科大学病理学教室¹⁾東京大学医科学研究所検査部病理²⁾東京大学医科学研究所外科³⁾東京大学医科学研究所内科⁴⁾順天堂大学病院中央検査室病理⁵⁾

須田 耕一^{1,2)} 若林 とも²⁾ 森下 保幸²⁾
 黒田ゆり子²⁾ 江里口正純³⁾ 藤井源七郎³⁾
 渡部 迪男⁴⁾ 鈴木 節子⁵⁾ 田村八千代⁵⁾

症例は右季肋部痛と黄疸を主訴として入院した49歳男性である。レ線的に十二指腸下行脚と総胆管下部の狭窄像、上部胆道系の拡張および血管写上膵頭部に pooling が認められたため膵頭部癌が最も疑われた。PTC ドレナージよりの胆汁細胞診にて、核は大部分が径5-9 μ であったが、なかには13 μ にも及ぶ大型核がありクロマチンも粗大顆粒状で、顕著な核小体を見るなどの多様性の所見より positive と判定した。膵頭部癌の診断のもとに開腹すると、膵頭部は超鶏卵大に腫脹し、体尾も硬く、被膜も変色し、癌が膵全体に広がっていると考えられ、膵全摘を行った。病理組織学的に、膵頭部には癌はなく、膵内胆管の狭窄を伴った慢性反復性膵炎であった。しかし、胆管壁には膵よりの炎症の波及による著しい粘膜の増殖像があった。したがって、本例は、これらの増殖した粘膜よりの剝離細胞を偽陽性とした可能性が高い。このように胆汁の細胞診には、他領域と多少異なり良性異型細胞の存在など判定上のいくつかの問題点があり、この点について若干の考察を行った。

Key words: Pancreas—PTC-drainage—Bile—Benign stricture of bile duct—Case-report

A cyto- and histopathological study in a case of chronic pancreatitis with atypical cells in the bile

Koichi SUDA^{1,2)}, M.D., Tomo WAKABAYASHI²⁾, M.D., Yasuyuki MORISHITA²⁾, M.T., Yuriko KURODA²⁾, C.T., I.A.C., Masazumi ERIGUCHI³⁾, M.D., Genshichiro FUJII³⁾, M.D., Michio WATANABE⁴⁾, M.D., Setsuko SUZUKI⁵⁾, C.T., I.A.C., Yachiyo TAMURA⁵⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾ Department of Pathology, Yamanashi Medical College

²⁾ Division of Pathology, Central Laboratory, Institute of Medical Science Hospital, University of Tokyo

³⁾ Department of Surgery, Institute of Medical Science Hospital, University of Tokyo

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science Hospital, University of Tokyo

⁵⁾ Division of Pathology, Central Laboratory, Juntendo University Hospital

論文別刷請求先 ☎409-38 山梨県中巨摩郡玉穂村下河東1110 山梨医科大学病理学教室

昭和57年3月12日受付

表 1 入院時検査成績

Hb	13.6 g/dl	IgM	79 mg/dl
赤血球	376×10 ⁴	Urea-N	22.2mg/dl
Ht	40.5%	Creatinine	1.0mg/dl
白血球	8,200	Cholesterol T.	126 mg/dl
血小板	24.3×10 ⁴	Na	139 mEq/l
血液像		K	4.5 mEq/l
桿状核球	6	Cl	101 mEq/l
分葉核球	57	M.G	168 U
好酸球	6	総ビ	26.8 mg/dl
好塩基球	1	直ビ	25.7 mg/dl
単 球	11	Z.T.T.	6.7
リンパ球	19	CRP	(+)
T.P.	6.4 g/dl	Amylase	血清 2,150 I.U.
A/G		尿	17,800 I.U.
Alb.	51.2%	胆汁	68 I.U.
α ₁ -Glob.	6.8%	尿	
α ₂ -Glob.	10.2%	糖	(-)
β-Glob.	11.5%	蛋白	(-)
γ-Glob.	20.3%	ウロビリ	(+)
GOT	131 U	ウロビリノーゲン	(+)
GPT	129 U	便潜血	(+)
Al-P	83.7 U	プロトロンビン時間	12.0 sec
LDH	310 U	(コントロール)	11.1 sec
LAP	494 U	フィブリノーゲン	390 mg/dl
γ-GTP	206 U	Hbs Ag	(-)
IgG	1,530 mg/dl	Ab	(-)
IgA	374 mg/dl	CEA	25.7 ng/dl

は じ め に

消化管の悪性腫瘍の診断は画像診断や直視下生検および細胞診により比較的容易かつ確実に行いうるようになった。胆道や膵などでも画像診断の積極的な利用²⁾やパンクレオザイミン・セクレチン誘発法 (PS)³⁾、経皮胆管穿刺法 (PTC)⁴⁾あるいは胆道外瘻よりの胆汁中細胞検査などの細胞採取法の進歩により癌の診断率が確実に向上しつつある⁵⁾。

しかし、これらの近代的な方法を駆使しても胆道や膵などの悪性腫瘍の確定診断には、臨床的にも細胞診上でも困難なことがある⁵⁾。

著者らは、臨床的に総胆下部の著しい狭窄と上部胆管の拡張があり、胆汁細胞診で悪性が疑われた慢性反復性膵炎の1例を経験した。

症 例

患 者：49歳，男性。

主 訴：右季肋部痛，黄疸。

既往歴：12歳，胸膜炎。36歳，胆石症の疑いにて1年間加療。46歳，痔核。

家族歴：特記すべきことなし。

現症の経過：昭和53年10月中旬，右季肋部痛と右背部痛が出現した。その後，同様の痛みがときどきあったが，54年2月になり痛みが増強した。同年3月中旬，食事後同様の症状が出現し，約1週間続いた。同3月25日，尿がブドウ酒色であるのに気づいた。3月27日近医にて黄疸が指摘され，4月5日精査のため東大医科研付属病院内科に入院した。

入院時（検査データ；表1），右季肋部と右背部付近に鈍痛が持続し，ときどき疝痛を伴っていた。食欲の低下と体重の減少があったが，悪心はなかった。触診上，右上腹部に肝（？）を3～3.5横指触知し，その際痛みが著しく，抵抗もあった。左上腹部にも軽い疼痛があった。4月9日の胃透視にて十二指腸下行脚に狭窄像があり（図1），膵頭部癌が最も疑われた。4月11日，PTCドレナージを施行すると，約600mlの胆汁の排出があり，その後の造影で総胆管下部の狭窄とそれより上部の胆道系の拡張を認めた（図2）。採取した胆汁の細胞診検査では，細胞成分はほとんどなかった。4月12日にPTCド

図1 十二指腸造影
下行脚が狭窄している。

図3 重積性あるいは孤立性に出現した細胞の原形質は淡明あるいは厚味があり、核は偏在している。核の大きさに2倍以上の差がありクロマチンも粗顆粒状であるが、核縁の不均衡な肥厚はみられない (Papanicolaou 染色, $\times 400$)

レナージより 650 ml の胆汁の排出があり、細胞学的に positive の判定を得た。4月14日の胆汁細胞診では negative であった。なお細胞診に供する胆汁は、すべて周囲を氷で冷却した試験管内に採取した。4月18日、血管造影を行うと膵頭部に造影剤の pooling を認め、膵頭部癌が最も考えられた。4月20日、外科に転科し、23日に膵全摘、胃亜全摘および胆摘を行った。その後、急性肝炎と敗血症を併発し、6月28日に死亡した。

胆汁の細胞学的所見：得られた細胞数は比較的少なく、上皮性の細胞が重積性あるいは孤立性に出現している。原形質は一般に豊富で、淡明あるいは厚味があり、なかには粘液様の空胞も有していた (図3)。核は類円形

図2 経皮胆管穿刺造影
胆道系の拡張と総胆管下部の狭窄をみる。

図4 細胞の面積の度数分布

または楕円形で、原形質の一方に偏在している。核のクロマチンは粗大顆粒状で、比較的均等に分布し、核小体の著明なものも認められたが、核縁の不均衡な肥厚はほとんどなかった。背景所見として、炎症性細胞は多くなかった。

ムトー工業製の座標読取装置を用いて個々の細胞の面積を計測すると、 $20 \sim 60 \mu^2$ を示すものが大部分であったが、 $100 \mu^2$ を越える細胞もみられた (図4)。同様に核径を測定すると、ほとんどが $5 \sim 9 \mu$ の範囲にあったが、

図5 核径の度数分布

図7 図7にみられる壊死巣の組織像で、濃縮した胆汁が認められる (H-E 染色, $\times 20$)

特に 13μ にも及ぶ大型核がみられた (図5)。

手術所見：超鶏卵大の腫瘍が膵頭部にあり, mesocolon と癒着し, 下面では腹膜への浸潤を疑われた。体尾部は全体に硬く, 被膜の肥厚と変色が著しいため癌の spreading と考えられた。

病理組織学的所見：膵は全体に硬く, 膵頭部は腫瘤状をなしていた。断面では, Vater 乳頭に近い頭部内に小指頭大の壊死巣があり, 周囲の膵組織は線維化が著明であった (図6)。このため総胆管は膵内で狭窄し, その上部は著明に拡張していた。

図6 膵頭部断面像

小指頭大の壊死巣があり, その周囲は線維化が著しく, 総胆管は狭窄している。

図8 拡張した総胆管の組織像で、粘膜には上皮の剝離、ビラン、再生像などをみる (H-E 染色, $\times 100$) 図9 胆管粘膜の乳頭状の増殖をみる (H-E 染色, $\times 100$)

組織学的に, 壊死巣には濃縮した胆汁がみられ (図7), 周囲には fibro-granulomatous な著しい炎症があり, 異物型の巨細胞やヘモジデリンの沈着も認められた。これらの炎症性病変は膵内胆管壁や膵周囲炎として周囲の脂肪組織や, 十二指腸壁にも波及していた。拡張した上部総胆管では, 胆管上皮に剝離と再生像がみられ (図8), ところどころで胆管粘膜の乳頭状の増殖や (図9),

図 10 粘膜の back to back ないし cribriform 状の増殖をみる。核は比較的良好揃っているが核小体が目立つ (H-E 染色, $\times 400$)

一部では back to back あるいは cribriform 状の腺管の増殖をみた (図 10)。その他の膵では、小葉間を中心にしたびまん性の線維化が認められた (図 11)。

考 察

本例は術前に PTC ドレナージよりの胆汁細胞診にて悪性が疑われ、臨床的にも PTC, Angio, 胃透視などにて膵頭部癌が最も考えられていた。その後、手術材料の病理組織学的な検索により、膵頭部に小指頭大の壊死を形成し、周囲に線維増生の著しい慢性肺炎で、胆道系には粘膜の増殖像があった。もちろん、剖検が行われていないので、残された胆道系等に癌が全くなかったかどうかは不明であるが。

本例を retrospective にみると、約半年前より右季肋部痛と右背部痛があった。したがって、その頃より膵に炎症性病変が始まっていたと思われる。今回、何らかの機転により膵頭部に壊死性変化が起こり、そのため疼痛が強くなり、持続時間も長くなったと考えられる。これらの臨床症状と病理組織像より考えると、Comfort ら³⁾ (1946) の提唱した慢性反復性肺炎に相当すると思われる。その後、壊死巣周囲等に fibro-granulomatous な修復機転が始まり、その過程で膵内胆管を巻き込んだため、胆管内腔を著しく狭窄し、上部胆管の拡張と閉塞性黄疸を招いたものと考えられる。このように慢性肺炎では、胆道系の良性狭窄を合併するものがあり、佐藤⁷⁾は慢性肺炎の 75 例中 25 例 (33.3%) に膵内胆管の閉塞もしくは狭窄を認めている。このうち、13 例は胆道系に対する手術として積極的に胆汁の流出をはかっており、特に 7 例については膵頭切除術を行っている。したがって、本例は術後不幸の転帰をとったが、総胆管下部の良

図 11 膵体尾部の組織像
びまん性の小葉間線維化を認める (H-E 染色, $\times 40$)

性狭窄が著明であったため、手術適応は正しかったといえる。

さて、今回著者らが偽陽性とした PTC ドレナージ胆汁の細胞像を再検討すると、核径は一般に $5\sim 9\mu$ で、なかには 13μ にも及ぶ大型核がみられ、クロマチンは粗大顆粒状で、顕著な核小体がみられるなどの多様性を示した。したがって、悪性が十分考えられるものであったが、一方では、原形質が比較的豊富で N/C 比があまり高くなく、クロマチンの pattern も均一であり、核分裂像もみられないなど若干おとなしい面もあった。このことは胆道系の良・悪性疾患計 44 例の胆汁細胞診標本について細胞計測を行った鈴木⁸⁾の成績よりもいえることである。すなわち、細胞の面積は良性、悪性のいずれも $0\sim 80\mu^2$ に度数分布のピークを示すが、悪性においては、さらに $80\sim 400\mu^2$ を示す細胞が 25% に認められている。核径に関しては、良性疾患はすべて $2\sim 10\mu$ の範囲にあり、悪性疾患でも大部分が同じであったが、 10μ 以上の核径を示すものが 20% ぐらい認められている。したがって、われわれの症例では、細胞面積が $80\mu^2$ 以上で、核径も良性疾患の $2\sim 10\mu$ の範囲を越えて悪性を十分疑わせる細胞が認められたが、その占める割合が少なかったと考えられる。一方、病理組織学的には胆管粘膜の著しい増殖があった。すなわち、ところどころに papillary な上皮の増生や cribriform 状の腺管の増殖をみた。これらは膵の fibro-granulomatous な炎症の波及により繰り返して惹起された胆道粘膜の浮腫、ビラン、潰瘍および粘膜の著明な再生像によるものであった。したがって、本例は明らかな癌ではなかったが、細胞診上、核の多様性を示し、細胞計測的に良性の範囲を越える細胞が認められ、組織学的にも胆管粘膜に back to back ないし cribriform 状の増殖があったことより、判定上しばしば問題のある胆汁細胞診⁹⁾のなかでも、特

に例外的な1例だったと思われる。

胆汁細胞診における他領域と多少異なった判定上の問題点の一つに良性異型細胞の存在がある。小林⁵⁾は総胆管結石症のPTC細胞診で、9例中2例にN/C比が高く、大小不同、形態の多様性等より癌細胞とした偽陽性の細胞を認めている。また胆石症における胆嚢の塗抹標本作製した20例中2例にも同様の良性異型細胞がみられている。その後の病理組織学的な検索よりみると、2例の胆嚢は、慢性炎症が非常に高度で、壁は肥厚し、上皮の脱落や再生等が著しく、そのため胆汁中に異型細胞が出現したとしている。したがって、われわれの症例も膵より波及した炎症が高度で、また反復性であったため、胆管粘膜に多様性を示す細胞が出現したと考えられる。

次に胆汁中の細胞は含まれている諸酵素により、細胞の保存性があまり良好でなく、多くの場合に変性がみられることである。特にうっ滞した胆汁中の細胞は変性が高度である⁹⁾。このため細胞変性を防ぐ意味で、種々の工夫がなされている。著者らの今回の検索でも、PTCドレナージより採取した胆汁を周囲を氷で冷却した試験管内にとって細胞学的検索に供している。しかし、それでもなお胆汁中の浮遊細胞は新鮮塗抹細胞に比し、一般に小型化し、円形あるいは類円形を呈し、核縁の肥厚が増し、細胞の重積性も高度である⁵⁾などの偽陽性とりやすい点がある。

今回の細胞診検査のもう一つの問題点は、都合3回行われた検査のうちで、第2回目のみが陽性と判定されたことである。胆汁に限らず一般に連続した細胞診検査で、1回のみが陽性あるいは最初の検査でClass Vないしpositiveとでたものが、その後Class IIIあるいはsuspiciousと悪性度が下がる場合あるいはまた陰性となる時は、その細胞が真にpositiveかどうか十分な検討が必要であり、さらに臨床所見とも対比しながら総合的な判断が望まれる。

ま と め

49歳男性の慢性反復性膵炎の経過中、膵内胆管の狭窄をきたし、PTCドレナージの胆汁細胞診にて悪性が疑われた1手術例を報告し若干の考察を行った。

山梨医大病理・吉田洋二教授のご校閲を感謝致します。

Summary

A case of 49 year-old male with chronic pancreatitis

was reported. His chief complaints at admission were right epigastralgia and jaundice. Percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) showed a stricture of the distal common bile duct with dilatation of the proximal portion and pooling in the pancreatic head, suggestive of cancer of the pancreatic head. Cytological study in the bile from PTC-drainage also showed atypical cells diagnosed as Positive. Laparotomy was performed and a swollen pancreas in head was found. So, pancreatectomy was done. However, histopathological study showed no cancer, but confirmed chronic relapsing pancreatitis with benign stricture of the distal common bile duct and inflammation in the dilated proximal bile duct.

Therefore, we had erroneously considered the abnormal regenerating epithelia in the bile duct to be the malignant cells.

文 献

- 1) 赤司光弘：胆汁細胞診の方法及び成績の検討，日臨細胞誌，10：43～48，1971.
- 2) 有山 襄，炭田正孝：膵疾患のX線診断，橋本敬祐編：膵の形態と機能，宇宙堂八木書店，東京，1981，p. 131～153.
- 3) Comfort, M.W., Gambill, E.E. and Baggenstoss, A.H.: Chronic relapsing pancreatitis, A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract, Gastroenterol., 6: 239～285, 1946.
- 4) Klavins, J.V. and Flemma, R.J.: A method for studying the material of the bile ducts, Acta Cytol., 8: 332～335, 1964.
- 5) 小林茂樹：胆道系疾患における胆汁細胞診の研究およびその細胞の形態学的検討，日本消化器病学会誌，74：309～320，1977.
- 6) 森 三樹雄，佐藤薫隆：胆汁細胞診における過去4年の経験，日臨細胞誌，17：54～58，1978.
- 7) 佐藤寿雄，松野正紀，佐々木浩一，狩野研次郎：慢性膵炎における胆道系の病態，胆と膵，2：1017～1023，1981.
- 8) 鈴木節子，田村八千代，斎藤 脩，小沼一郎，坪内弘行，松本道男，島口晴耕：PTCドレナージによる胆汁細胞診（第2報），日臨細胞誌，20：776，1981.
- 9) 山田 喬，佐藤豊彦，石井孝子，萩島寿子，室久敏三郎，武藤良弘，土井久平，藤森 勉，山本幸夫，岡本一也，大久保春男：膵・胆道・十二指腸癌の細胞診——その剝離細胞像と病理組織学的背景——，日臨細胞誌，14：151～163，1975.