症 例

胆汁細胞診で総胆管腺腫と診断された1例

北里大学東病院病院病理部

中 英男 西山保比古 三富 弘之 上杉 秀永
久保川一江 山下 和也 田所 悦子

術前に、胆汁の細胞診で、総胆管に発生した管状腺腫と診断された73歳、女性の1例を経験したので報告する。術後5年の経過をとっているが、良好である。本腫瘍の細胞学的および病理組織学的な所見を報告したい。腺腫の腫瘍細胞は大型で、核・細胞質比が増大し、核クロマチンは増量しているが細胞異型は少ない。大型腫瘍細胞で、ほぼ均一の大きさを呈する異型細胞所見は胆汁中の腺腫細胞の細胞診断に重要な所見である。

Key words : Adenoma—Cytology—Common bile duct—Morphology

I. はじめに

総胆管に発生した腺腫の報告¹⁾はきわめて少なく、それだけに胆汁中の総胆管腺腫の細胞学的特徴の報告も少ない。今回総胆管に発生した腺腫症例を経験したので、その診断の助けとなる細胞学的な特徴を抽出して今後の胆汁細胞診断に役立てる目的で本症例を報告する。

II. 症 例

患 者：73歳、女性

主 訴：全身倦怠感

家族歴：特記すべきことはない

既往歴：特記すべきことはない

現病歴：生来健康であったが高血圧症のために昭和62年6月5日に某町立病院を受診し、その際に肝機能障害を指摘され入院となった。同年11月29日から合計4回の胆石様発作が出現し、精査目的のために北里大学東病院へ紹介入院となった。

入院後経過：精査の結果で総胆管内に腫瘍塊が認められたために昭和63年1月20日に胆嚢総胆管切除術と肝管空腸吻合術とが施行された。

入院時検査所見：身長138.9 cm、体重46.4 kg、脈拍70、血圧：180/90 mmHg、WBC：49000/mm³、ヘモグロビン：11.7 g/dl、血小板：299000/mm³、総蛋白：7.1 g/dl、直接ビリルビン：1.3 ug/dl、総ビリルビン：1.9 ug/dl、GOT：115 iu/l、GPT：111 iu/l、アルカリ・フォスファターゼ：2422 iu/l、CA 19-9：78 u/dl、AFP：3 ng/dl、CEA：1.4 ng/dl

腹部超音波検査では中部総胆管内に4.4×2.2 cm大の腫瘍塊が認められ、内視鏡的逆行性胆管膵管造影では陰影欠損として確認された (Fig. 1) が、膵管には異常がなかった。

腹部CTでは膵頭部の右上方の総胆管内に腫瘍塊が認められた。血管造影では静脈相にて腫瘍血管像が認められたが脈管侵襲の所見はなく、肝への腫瘍転移集

A case of common bile duct adenoma diagnosed by exfoliative cytology of bile juice

Eio ATARI, M.D., Yasuhiko NISHIYAMA, M.D., Hiroyuki MITOMI, M.D., Hidenaga UESUGI, M.D., Kazue KUBOKAWA, C.T., Kazuya YAMASHITA, C.T., Etuko TADOKORO, C.T.

Surgical Division of Pathology, Kitasato East Hospital, School of Medicine, Kitasato University

論文別刷請求先 ☎ 228 神奈川県相模原市麻溝台2の1の1 北里大学東病院病院病理部 中 英男

平成5年9月4日受付

平成5年10月29日受理

Fig. 1 Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography showing a dilated common bile duct and a reversed U shaped shadow defect on the mid portion of the common bile duct

Fig. 3 Exfoliative tumor cells of common bile duct in tumor washing fluid showing elongated and eccentric with increased nuclear chromatin content and nuclear to cytoplasm ratio. The cytoplasm is well defined (Pap. $\times 160$)

も認められなかった。

経過：術後5年間の経過は良好で、今日（平成5年8月末）まで異常所見は認められなかった。

病理所見：細胞像；1. 胆汁の細胞診所見では腫瘍

Fig. 2 A cluster of tumor cells showing papillary structure with low grade of cellular atypia of bile juice cytology. Nete the cohesive clusters of cells (Pap. $\times 100$)

Fig. 4 Cytologic picture of the tumor imprint specimen showing monotonous and large nuclei with little variation in size, and observed sheet of cells with low degree of cellular atypia (Pap. $\times 100$)

細胞は乳頭状のパターンを呈し、N/Cは大きく、胞体は淡く染色され、レース状を呈していた。核縁は明瞭で、クロマチンの不均一分布は認められなかった (Fig. 2)。

2. 切除された腫瘍組織の術中の洗浄細胞診では腫瘍細胞は乳頭状の集塊を形成し、重積性が強く、N/Cは大きく、核は基底膜側へ並ぶ傾向を呈していた (Fig. 3)。核型は比較的整っており、核マクロマチンの不均一分布もなく、良性腫瘍の性格を有していた。

3. 腫瘍組織のタッチ細胞診所見では腫瘍細胞はほぼ同大で、結合性を有し、核は偏在し、N/Cは大きく、核縁は明瞭で、核クロマチンは増量し、細顆粒状で、均一分布を呈していた (Fig. 4)。核型は全体的に整っている。腫瘍細胞の中には、核小体が明瞭なも

Fig. 5 On macroscopic findings, cut surface of polypoid tumor showing grey-whitish in color with minute hemorrhagic foci at the mid portion of the common bile duct. Neither stromal invasion nor lymph nodes swellings were observed.

Fig. 7 High-power view of the tubular adenoma showing regular arrangement of large and columnar epithelia with monotonous pattern on the basement membrane (H-E. $\times 100$)

のから不明瞭のものまでであるが、肥大が不十分であり、細胞学的所見を総合すると癌細胞と診断するよりも腺腫の所見である。

III. 病理組織学的所見

肉眼的に腫瘍塊は三管合流部近傍に $4.2 \times 2.5 \times 2.0$ cm 大の山田Ⅳ型の球状を呈し、根部は細いクビレを有するポリープ様病変 (Fig. 5) で、総胆管内を完全に占拠するごとくに突出し、その表面は潰瘍形成はなく細顆粒状の外観を呈していた。組織学的には均一な管状構造を呈し、嚢胞状に拡張した腺管と小型腺管とが混在して認められ (Fig. 6)、前者が優位であった。腫瘍細胞は円柱状ないしは立方状で、核は均一の大き

Fig. 6 Microscopic appearance of the tumor showing tubular structure in the adenoma of the common bile duct. Dilated tubular glands and abundant stroma were observed in the tumor tissue without tumor cell permeation (H-E. $\times 20$)

さで、多形性はなく、核分裂像も認められなかった (Fig. 7)。間質結合組織内への癌浸潤も認められなかった。免疫染色では CA 19-9 は腫瘍細胞の核上部の細胞質内に陽性であった。CEA, クロモグラニン, セロトニン, ガストリン, インスリン, ソマトスタチンなどはいずれも陰性であった。腫瘍細胞の細胞周期を検討する目的で PCNA (proliferating cell nuclear antigen) に対する抗体を用いて染色すると、その陽性細胞は小型の腫瘍腺管には PCNA 陽性細胞が認められるが、嚢胞状に拡張した腫瘍腺管の腫瘍細胞には陰性であった。このために腫瘍組織内の PCNA 陽性細胞数は単位面積あたりきわめて少数が確認された。

IV. 考 察

総胆管由来の腺腫の報告はきわめて少なく、Burhans ら²⁾によると腺腫は 39 例で、本邦での近藤らの報告³⁾で総胆管末端部の良性腫瘍の集計では 33 例である。なかでも自験例のごとく中部胆管に発生した腺管腺腫はきわめて少ない。

腺腫の腫瘍診断の際に過形成性病変なのか腺腫であるのかの区別は渡辺ら⁴⁾や野田ら⁵⁾が述べているがごとく必ずしも容易ではない。われわれは腺腫とする診断は腫瘍病巣の構成細胞が単一の大きさのそろった細胞で構成され、しかも自律性増殖を有する病変を腺腫としている。これらの細胞診所見の中で重要な細胞像は、自験例の分析で明らかのように構成細胞の N/C が大きく、核型がそろっており、クロマチン分布も増

量はあるものの均一分布をきたし周辺の上皮成分との間に明らかな区別ができる異型細胞である。これらの総胆管の腺腫所見の細胞学的特徴は大腸腺腫や胃腺腫などの所見と共通した特徴である。腺腫の場合には内分泌細胞が腫瘍内に認められるとの報告⁶⁾もあるが、本症例ではセロトニン、ガストリン、インスリン、ソマトスタチンなどのいずれも確認できなかった。

本症例は病理組織学的にはほぼ均一な腺管構造を呈し、しかも腫瘍細胞の細胞異型もきわめて軽度であることから腺腫と診断した。腫瘍組織内での腫瘍細胞の核分裂像も認められず、しかも DNA ポリメラーゼ δ 補助蛋白質を保有している細胞を認識している PCNA 陽性細胞は G1 後期から S 期にかけての細胞に陽性である。このことから腫瘍組織内の陽性細胞数によってその腫瘍の増殖能を間接的に知ることができる。本症例は腫瘍組織を構成している小型腫瘍腺管にわずかに PCNA 陽性が認められるのみである。このような事実から本腫瘍は腫瘍自体の増殖能が低いものと判断できる。しかも臨床的に術後 5 年の経過があり、なおも全身状態は良好で、転移性腫瘍病変や局所再発も確認されないことから生物学的にも悪性度は低いものといえる。今後このような腫瘍を的確に診断し、その事実をもとに臨床家による治療方法の確立がなされることを期待できる。たとえば良性腫瘍と病理診断がなされると内視鏡的な腫瘍切除やレーザー照射などの比較的生体侵襲の少ない治療方法も検討されるものとする。しかし早雲ら⁷⁾の報告のごとく腺腫内癌の合併例もあり、採集された腫瘍組織の正確な病理診断が要求される。われわれの症例で実際に内視鏡的ポリペクトミーが施行されなかったのは腫瘍が大きく、その中に腺腫内癌の存在を疑ったからである。それでも術中に迅速細胞診を行い、良性との診断が確定できたので、リンパ節郭清をせず手術侵襲を最小限度にした努力は評価できるものとする。

自験例は胃や大腸の腺腫と類似した細胞学的所見で

あり、今後、類似症例の確定診断はこの事実を認識していたら困難ではない。

まれな胆道良性腫瘍の 1 例と考え報告した。

Summary

A tubular common bile duct adenoma in a 73-year-old woman was diagnosed preoperatively by exfoliative bile juice cytology. Five years postoperatively, the patient is alive and disease free. We report herein the cytologic and pathologic features of this tumor. The adenoma cells had an increased nucleocytoplasmic ratio and large hyperchromatic nuclei, but no evidence of cellular pleomorphism. A large nucleus and a monotonous appearance are important indicators for the diagnosis of tubular adenoma by exfoliative cytology of bile juice.

文 献

- 1) Dowdy, G.S., Olin, W.G., Shelton, E.L., et al.: Benign tumors of the extrahepatic bile ducts, *Arch Surg.*, 85: 503~513, 1962.
- 2) Burhans, R., Myers, R.T.: Benign neoplasms of the extrahepatic biliary ducts, *Am. Surg.*, 32: 161~166, 1971.
- 3) 近藤肇彦, 西島早見, 西井 博・他: 総胆管末端部の良性腫瘍の 1 例, *外科診療*, 30: 1557~1562, 1988.
- 4) 渡辺英伸: 胆道腫瘍の病理診断, *病理と臨床*, 7: 1183~1206, 1989.
- 5) 野田昌夫, 小西英幸, 小原尚之・他: 総胆管良性隆起性病変の 2 症例, *日消誌*, 89: 1454~1457, 1993.
- 6) Ohara, B.J., Mccue, P.A., Miettinen, M.: Bile duct adenomas with endocrine component, *Am. J. Sur. Pathol.*, 16: 21~25, 1992.
- 7) 早雲孝信, 中島正継, 安田健次郎・他: 一部に癌の発生をみた総胆管腺腫の 1 例, *胆道*, 4: 75~81, 1990.