症例報告

胆摘術の際同時施行した肝生検により
胆管過誤腫 (VMC) と診断し得た慢性 C 型肝炎篠崎 瞭¹⁾ 栗藤 克己²⁾ 高田紀代子²⁾ 高山 忠利³⁾¹⁾ 板橋区医師会病院²⁾ 板橋区医師会病院外科³⁾ 日本大学医学部消化器外科A Rare Case of Von Meyenburg Complex (VMC) Diagnosed by Liver Biopsy
during Cholecystectomy Associated with Acute Exacerbation of Chronic Cholecystitis
in the Context of Chronic Hepatitis CRyo SHINOZAKI¹⁾, Katsumi KURIO²⁾, Kiyoko TAKATA²⁾ and Tadatoshi TAKAYAMA³⁾¹⁾ Itabashi Medical Association Hospital²⁾ Department of Surgery, Itabashi Medical Association Hospital³⁾ Department of Digestive Surgery, Nihon University School of Medicine

Von Meyenburg complex (VMC), also known as biliary microhamartoma, is a rare clinical condition. Herein, we report a rare case of VMC associated with acute exacerbation of chronic cholecystitis in the context of chronic hepatitis C.

In this 53-year-old male patient, cholecystectomy and intraoperative liver biopsy were performed for acute exacerbation of chronic cholecystitis in the context of hepatitis C. Pathological findings included chronic cholecystitis, mild liver fibrosis, biliary hyperplasia in the portal area, and scattered VMCs.

Precancerous lesions cannot be ignored and are important in the differentiation from malignant diseases.

Key words: von Meyenburg complex, biliary hamartoma, liver biopsy, liver tumor-like lesions

von Meyenburg complex, 胆管過誤腫, 肝生検, 肝腫瘍類似病変

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2020; 79 (1): 29–33)

要旨 von Meyenburg complex (以下 VMC) は肝内微小過誤腫であるが、臨床上比較的稀である。慢性 C 型肝炎経過観察中の慢性胆嚢炎急性増悪に対して胆嚢摘出術の際、同時に術中肝生検を施行して診断し得た VMC を経験した。症例は 53 歳男性。近医で慢性 C 型肝炎を経過観察されていた。胆嚢および肝組織の病理所見は、慢性胆嚢炎および肝組織は軽度線維化を認め、門脈域に胆管が不整に増生し、散在する VMC を認めた。VMC は前癌病変であることが否定出来ず、また肝腫瘍類似病変として悪性疾患との鑑別診断において重要であるために、診断出来たことは意義のあることだった。

はじめに

胆管過誤腫: von Meyenburg complex (以下 VMC)¹⁾ は、発生学的に胆管壁組織の遺残を起源とし胆管と非交通性の嚢胞性病変²⁾ である。今回、慢性 C 型肝炎経過観察中に慢性胆嚢炎急性増悪に対する胆嚢摘出術の際、肝生検を施行し VMC を病理学的に確認した。VMC は比

較的大きいものは嚢胞性病変と認識されるが、自験例は、腹部 CT 検査、腹部超音波検査で鮮明に描出されない微小もしくは顕微鏡的 VMC で、肝生検³⁾ により診断を得た。病的意義は少ないとされてきたが、一方で、前癌病変であることも否定出来ず、肝腫瘍類似病変⁴⁾ として悪性疾患との鑑別診断においても重要である。

症 例

症例: 53 歳, 男性

主訴: 胆嚢隆起性病変の精査目的

既往歴: 慢性 C 型肝炎 (未治療)

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 近医で慢性 C 型肝炎経過観察、精査中に胆嚢に腫瘍性病変を疑い、当科に紹介となった。

入院時現症: 理学的所見; 発熱なく、腹部は平坦、軟。表在リンパ節を触知せず、眼球結膜黄疸なく、眼瞼結膜に貧血を認めなかった。右側腹部の殴打痛を認めた。

入院時現症: 自覚症状; 右季肋部に違和感、自発痛、背

Table 1 Laboratory Findings on admission
Parentheses are indicated reference range.

Hematology			Blood chemistry		
WBC	16100/ μ L	(3000-9000/ μ L)	TP	6.2 g/dL	(6.7-8.3g/dL)
RBC	468 $\times 10^4$ / μ L	(380-500 $\times 10^4$ / μ L)	Alb	2.4 g/dL	(3.8-5.2g/dL)
Hb	14.1 g/dL	(11.5-15.0g/dL)	T-Bil	1.4 mg/dL	(0.2-1.2mg/dL)
Ht	42.2 %	(35-45%)	D-Bil	0.7 mg/dL	(0.0-0.2mg/dL)
Plat	22.7 $\times 10^4$ / μ L	(14.0-34.0 $\times 10^4$ / μ L)	ID-Bil	0.7 mg/dL	(0.2-1.0mg/dL)
Blood Coagulation Test			LDH	368 U/L	(120-240U/L)
PT	11.6 s	(9.4-12.5s)	AST	222 U/L	(10-40 U/L)
APTT	33.7 s	(25.0-36.0s)	ALT	311 U/L	(5-45U/L)
PT-INR	1.12	(0.85-1.15)	ALP	346 U/L	(100-325U/L)
FDP	13.5 mg/dL	(<5.0mg/dL)	γ -GTP	76 U/L	(<30U/L)
Examination of Infectious disease			ChE	184 U/L	(200-452U/L)
HB s -Ag 陰性			S-Amy	100 U/L	(40-122U/L)
HCV-A b 陽性			BUN	27.5 mg/dL	(8.0-20.0mg/dL)
TPPA 陰性			CRE	1.11 mg/dL	(0.47-0.79mg/dL)
RPR 陰性			Na	142 mEq/dL	(137-147mEq/dL)
			K	4.5 mEq/dL	(3.5-5.0mEq/dL)
			Cl	108 mEq/dL	(98-108mEq/dL)
			CRP	5.9 mg/dL	(<0.30mg/dL)
			BS	122 mg/dL	(70-109mg/dL)

Fig. 1 Abdominal ultrasonography

We diagnosed the nodule as liver fibrosis, maybe a hamartoma. Hyperechoic lesions (white arrow) are scattered over a wide area. Arrow head is cystic lesion.

部痛を自覚していた。数日前から、食思不振、嘔気が出現した。

血液生化学的検査 (Table 1)：高度の炎症所見と肝機能障害、C型肝炎抗体陽性を認めた。臨床経過から肝機能障害は慢性胆嚢炎の急性増悪によると考えられた。

腹部超音波検査 (Ultrasonography)：周囲に浮腫像を伴う萎縮胆嚢を認めた。胆嚢のパルスドップラー⁵⁾検査にて壁内の血流はなく、慢性胆嚢炎急性増悪と診断した。また、肝臓に特記すべき腫瘤性病変は認めなかったが、肝実質が粗造であり、肝前後区域に微細な高輝度エコー像と微小嚢胞を描出した (Fig. 1)、慢性C型肝炎による肝

Fig. 2 Abdominal CT examination

The gallbladder is atrophic (white arrow), the liver nodules are not seen as an image.

の線維化を考えた。

腹部CT (Computed Tomography) 検査 (Fig. 2)：萎縮した胆嚢とその周囲に浮腫を認めた。慢性胆嚢炎急性増悪と診断した。

MRCP (Magnetic Resonance cholangio Pancreatography) (Fig. 3a)：T2強調、脂肪抑制併用、呼吸同期、陰性造影剤であるFerriSeltz powder 20% (クエン酸アンモニウム 1200 mg) 使用：胆道系に破格を認めなかった。多発散在性の結節を認めなかった。

腹部MRI (Magnetic Resonance Imaging) 検査：T2W1：冠状断 coronal plane (Fig. 3b)、軸位断 axial plane (Fig. 3c)：肝臓に結節を認めなかった。

入院後経過：慢性胆嚢炎急性増悪の診断で、慢性C型肝炎に対する肝生検を併施する方針のもとに緊急手術を

Fig. 3 (a) No abnormalities in the bile duct and no nodules.
(b) (c) No nodules as an image on MRI coronal and axial plane.

Fig. 4 (a) Objective lens $\times 4$ (HE). Rokitsky-Aschoff sinus is scattered (dotted line). Diagnosis is gallbladder adenomyosis.
(b) Objective lens $\times 10$ (HE). Masson trichrome staining Background liver with fibrosis (white arrow).

施行した。

手術所見：腹腔鏡下胆嚢摘出術および肝生検を施行した。胆嚢は萎縮硬化していた。可視範囲の肝表面には結節を認めなかった。肝左葉内側区域（解剖学的方形葉）肝縁において、鋭的に電気メスおよび超音波切開凝固装置を使用して外科的肝生検（15 × 15 mm 大の肝組織）；open surgical liver biopsy を同時に行った。

病理学的所見：胆嚢は腺筋症に伴う慢性胆嚢炎 (Fig. 4a) であり、肝組織は炎症細胞浸潤と線維化による門脈域の拡大を認め、小葉内へ進展する線維化を伴っていた。小葉の改築は認めなかった。また、小葉内には壊死炎症細胞浸潤反応が散見された。A2F2（日本肝臓学会；新犬山分類）^{6,7)} (Fig. 4b), さらに、小葉間門脈域には不整に

拡張した胆管の過誤腫性増殖を認め、いわゆる VMC が散在性に確認された (Fig. 5)。門脈域のリンパ球浸潤が認められ集簇した細胆管周囲の炎症、すなわち細胆管周囲炎を疑わせた。また、拡張胆管の上皮細胞は 1 層構造を呈し、内腔には胆汁を認めなかった。臨床経過：術後経過は良好にて、肝機能の基準値内へ復したことを確認、第 4 病日に退院した。

考 察

今回、慢性 C 型肝炎経過観察加療中、慢性胆嚢炎急性増悪を発症して、肝生検で偶然確認された VMC を経験した。胆管過誤腫：von Meyenburg complex は 1918 年 von Meyenburg によって提唱され¹⁾、無症状で稀な病態

Fig. 5 Histopathological findings

Objective lens $\times 20$ (HE).

VMC (dotted line) irregularly expanded with lymphocyte (white arrow) infiltration in the portal vein area and consists of a single layer of epithelial cells (black arrow) with no bile inside.

Arrow head is indicated Portal vein.

である。多くは顕微鏡的病変²⁾で、胎児期の発生異常に由来する過誤腫性病変で、肝腫瘍類似病変に分類されている^{1,8)}。病理学的には複数の拡張した異型のない胆管組織の集簇からなる。先天的な機序以外にも、胆管上皮の過形成、線維化、循環障害など炎症性も考えられているが詳細はあきらかにされていない。頻度は、剖検例の0.69~5.6%⁹⁾、肝生検の0.5~1.0%¹⁰⁾とされている。臨床的にVMCの意義は、ある種の肝腫瘍との鑑別があり、それ以外はあまり問題となることはないが、肝線維症、Caroli病と同じduct plate malformation²⁾という組織が共通していることから、肝嚢胞性疾患の認識を持つことは重要である。肝に結節として認められる場合、多くは数mmの灰白色の散在性の小腫瘍として認められる。

超音波診断¹¹⁻¹³⁾は、小さな高輝度エコーとして描出されるが、低エコーが混在することもあるようである。また、肝全体に不均一な高輝度エコー、肝静脈の不鮮明化が特徴とされている。嚢胞が比較的小さいために嚢胞前後壁間での多重エコー反射、線維性間質による多重エコーにより生じるといわれている。自験例の初診時超音波検査でも、散在性に高輝度エコーを描出し、一部音響陰影を伴っていた。背景肝はC型肝炎のために線維化由来の超音波像と判断した。

一般的に肝過誤腫は腹部CT検査で、多発する肝嚢胞、低吸収域と描出され、多発肝嚢胞と診断されることがある。胆管過誤腫の典型的画像は、CT検査で、造影効果を伴わない小さな低吸収域が多発して認められ、MRI検査ではT1強調像で低信号域、T2強調像で高信号域として描出される小さな嚢胞性病変が特徴である。

VMCの典型例ではこれらの画像所見のみで診断が可能であるという報告もあるが、確定診断が困難で組織検査が必要であるという報告が多い。びまん性肝細胞癌、胆管細胞癌、転移性肝腫瘍との鑑別する際には、頻度は

少ないが高輝度エコーの存在、分布状況を考慮しなければならないと考える。自験例は、慢性C型肝炎ため、肝炎による線維化となんらかの因果関係がある可能性も否定はできない^{14,15)}。肝線維化の病理学的な評価を主たる目的として、術中生検が有用³⁾と考えた。自験例の肝組織の病理診断は軽度の線維化、胆嚢は、胆嚢腺筋症だった。さらに採取した肝組織に散在するVMCを認めた。VMC周囲門脈域に高度なリンパ球浸潤があり、炎症の影響は考えられる。胆嚢炎の炎症が上行性に波及し、肝内において細胆管周囲炎を生じたとしたら、閉塞し拡張嚢胞状胆管になると仮定した。元来のvon Myerburgが提唱したVMC¹⁾はあくまでも、発生過程における異常であり、炎症性に細胆管の閉塞にもとずくとする当初の私たちの推察は、病理学的に否定的だった。ただし、胆嚢の炎症が高度であることから、肝床部経路で生じた肝組織まで炎症が波及していたとすれば門脈域にリンパ球浸潤を認めたことは理解できる。生検部が、肝床近傍の方形葉だったこともあり、VMC周囲の高度なリンパ球浸潤は、炎症が強い胆嚢炎のためと考えられる。胆嚢周囲以外から肝組織採取が望ましかったかもしれない。仮に肝床部から離れた肝外側区域から肝組織を採取した場合、門脈周囲のリンパ球浸潤およびVMCが診断できたかどうか、高度の炎症によりVMCが何らかの変異など影響を及ぼすものなのかどうか、興味深い点である。

今回経験したような顕微鏡的微小なVMCではなく、特に画像上で腫瘍として描出される大きさのVMCが問題となるが、いずれも、鑑別診断であり、なかには治療に難渋した症例も含まれていた。微小なVMCに関しての報告はなく、C型肝炎に伴う肝線維化とVMCの因果関係の報告も認められなかった。

一方で、悪性疾患に合併し画像上肝嚢胞性小結節の占拠性病変がある場合、転移もしくは原発性肝細胞癌との鑑別¹⁶⁾、感染を併発し肝膿瘍との鑑別¹⁷⁾を要した報告例は興味深い。胆管過誤腫自体が前癌病変と捉えている報告¹⁸⁾もある。胆管過誤腫様変化と胆管細胞腺腫が併存した肝内胆管癌の報告¹⁹⁾で、胆管腺腫様胆管拡張(VMC)からの明らかな癌への移行像を示していないが、胆管細胞腺腫から肝内胆管癌が発生する根拠がないことから、VMCが腫瘍の発生母地である可能性が否定できない、と述べている。原発性肝悪性腫瘍と鑑別すべき肝腫瘍として、胆管過誤腫も含まれ、特に多発性の転移性肝腫瘍との鑑別が困難な場合がある。基本的にはVMCに対しての治療は必要ないとされているが、前癌病変の可能性も否定できない現状において、当科では、術後5年間、6か月毎に腹部超音波検査、腹部CT検査を施行し、経過観察する方針とした。さらに、慢性肝炎に対して、精査(HCV-RNA定量, geno type)を行い、直接作用型抗ウイルス剤(DAAs: direct acting antivirals)内服によるIFN

フリー治療法²⁰⁾を導入予定である。

私たちの施行した術前腹部超音波検査の所見を見直すと、肝線維化の影響に伴い肝実質が粗造とした所見の中に VMC が存在していた可能性がある (Fig. 1)。高輝度エコーを描出、過誤腫も疑ったが、慢性肝炎に伴う線維化を考えた。今まで临床上、肝嚢胞と診断していた中にも VMC が存在していることも充分にあり得ると考えられ、超音波検査をより慎重に行うべきであろう。なにより、胆管過誤腫を念頭に置くことが重要である。また、肝臓に微小な高輝度エコーを描出して、胆管過誤腫は、嚢胞の形態を呈さないこともあり¹³⁾、MRI 検査 (T2WI) で多発散在する小結節が認められる場合には注意すべきとされ、常に肝腫瘍類似病変として捉えることが重要である。

結 語

慢性胆嚢炎急性増悪に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した際、HCV 抗体陽性のために術中肝生検を同時に施行した。生検で臨床的に非常に稀な VMC が認められた。

VMC は前癌病変としての指摘があり、そして肝腫瘍類似病変であるため、確定診断が得られたことは意義のあることだった。また、特に肝腫瘍、転移性肝腫瘍、胆管腫瘍との鑑別診断において常に念頭におくべきと考える。

本論文に利益相反はありません

謝 辞

今回、病理学的所見に関して丁寧な御指導、御助言頂いた日本大学名誉教授、病理学、根本則道先生および日本大学医学部病態病理学系腫瘍病理学分野教授、増田しのお先生に深謝致します。また、資料提供等協力して頂いた当院検査科病理部門諸氏に深謝致します。

文 献

- 1) von Meyenburg H. Über die cystebleber. *Beitr Pathol Anat* 1918; **64**: 477–532.
- 2) 中沼安二, 佐藤保則. 肝内胆管の形成異常—多嚢胞性肝疾患と先天性肝線維症+カリオリ病を中心に—. 2003; **44**: 619–631.
- 3) 中沼安二, 松井 脩. 肝結節の生検診断—診断プロセスを中心に—. 文光堂, 東京, 1998; P191.
- 4) 臨床・病理, 原発性肝癌取扱い規約 第6版・日本肝癌研究会編: 金原出版株式会社, 東京, 2019.
- 5) 廣岡芳樹, 伊藤彰浩, 川島啓揮, ほか. 胆嚢動脈壁 血流測定 (GWBF). *肝胆膵* 2006; **53**: 205–212.
- 6) 山田剛太郎. 慢性肝炎の新しい組織分類. *日本消化器病学会誌* 1996; **96**: 377–384.
- 7) 慢性肝炎診療のためのガイドライン. 日本肝臓学会, 東京, 2007.
- 8) 福里利夫, 副島友莉恵, 近藤福雄, 他. 腫瘍類似病変, 過誤腫, 胆管性微小過誤腫. *腫瘍病理鑑別診断アトラス*, 第1版, 文光堂, 東京, 2010; 121–125.
- 9) Chung EB. Multiple bile-duct hamartoma. *Cancer* 1970; **26**: 287–296.
- 10) Thommesen N. Biliary hamartoma (von Meyenburg complex) in liver needle biopsies. *Acta pathol Micobiol Scand* 1978; **86**: 93–99.
- 11) Zheng RQ, Zhang B, Kudo M, et al. Imaging findings of biliary hamartoma. *World J Gastroenterol* 2005; **11**: 6354–6359.
- 12) 山本誠士, 原 章倫, 常深聡一郎, 他. びまん性肝転移との鑑別を要した胆管過誤腫併存進行胃癌の1例. *日臨外会誌* 2006; **67**: 2914–2917.
- 13) 山田 哲. 胆管過誤腫, 肝胆膵の画像診断 (山下康行編著), 秀潤社, 東京, 2011; 184–187.
- 14) Desmet VJ. Congenital disease of intrahepatic bile ducts: Variation on the thema Ductal plate malformation. *Hepatology* 1992; **16**: 1069–1083.
- 15) Romos A, Torres VE, Holley KE, et al. The liver in autosomal dominant polycystic kidney disease. Implication for pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 180–184.
- 16) 住吉一浩, 竹下 篤, 野田直宏, 他. von Meyenburg complex を伴う原発性肝癌の1例. *肝臓* 2003; **44**: 571–578.
- 17) 則武秀尚, 影山富士人, 竹平安則, 他. 多発肝腫瘍と鑑別を要した胆管過誤腫の1例. *肝臓* 2007; **48**: 370–376.
- 18) Allaire GS, Rabin L, Ishak KG, et al. Bile duct adenoma. A study of 152 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; **12**: 708–715.
- 19) 高橋祥, 高田弘一, 河野 豊, 他. 胆管過誤腫様変化と胆管細胞腺腫が併存した肝内胆管癌の1例. *日本消化器病学会誌* 2010; **107**: 461–469.
- 20) 鈴木哲郎, 中島謙治, 千田剛士, 他. C 型肝炎治療法の進歩. *ウイルス* 2015; **65**: 239–244.