

症例報告

上皮内癌を伴った胆管内乳頭状腫瘍の一症例

京都第二赤十字病院 外科

山条 純基 中村 吉隆 弓場 上将之
小川 聡一郎 近藤 裕 西村 幸寿
藤堂 桃子 阿辻 清人 山口 明浩
柿原 直樹 井川 理 谷口 弘毅

要旨：胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct: IPNB) とは胆管内腔に発生する乳頭状の増殖を示す胆管上皮腫瘍の総称とされている。adenoma-borderline-carcinoma sequence も想定されており、前癌病変として位置づけられ、外科的切除による予後は良好と考えられている。

症例は 70 歳の男性。市民健診の血液検査で肝機能障害を指摘され当院へ紹介された。ERCP で肝外側区域に一部狭窄とその末梢側に長径 32mm の多房性嚢胞性病変を認めた。腹部造影 CT 検査では肝外側区域は萎縮し同部位の肝内胆管が嚢胞状に拡張し内部に充実成分の存在を否定できなかった。IPNB と診断し腹腔鏡下肝外側区域切除術を行った。病理組織学的所見は IPNB が主体ではあるが一部癌成分を認め、cancer in adenoma の診断であった。IPNB は 2010 年の WHO 分類に組み込まれたが、疾患概念についてはコンセンサスが得られていない。IPNB は完全切除例での 5 生率は肝内胆管癌のそれに比し予後良好との報告があり、手術療法が治療の第一選択とされている。

Key words：胆管内乳頭状腫瘍，前癌病変，根治切除，肝切除

緒 言

胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct: IPNB) とは胆管内腔に発生し、乳頭状に増殖する胆管上皮腫瘍の総称である。疾患概念については明確なコンセンサスが得られていないのが現状であるが、前癌病変として位置付けられており手術療法が第一選択と考えられるようになってきた¹⁾。今回我々は上皮内癌を伴った IPNB の 1 症例を経験したので考察を加え報告する。

症 例

患者：70 歳，男性

主訴：なし

現病歴：市民健診の血液検査で軽度の肝機能障害を認めたため当院消化器内科に紹介された。腹部 CT 検査で限局的な肝内胆管の拡張と胆汁細胞診で IPNB の疑いと診断され治療目的に外科に紹介された。

既往歴：胆石症に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術後，脊椎分離症術後

内服薬：なし

家族歴：父が胃癌

入院時現症：脈拍，血圧，酸素飽和度，体温に特記すべき異常なし。腹部は平坦・軟で圧痛なし。

血液検査所見：WBC 7200/ μ l，CRP 0.09mg/dl，AST 23U/l，ALT 27U/l，総ビリルビン 1.5mg/dl，その他生化学，凝固系，腫瘍マーカー (CA19-9，CEA，AFP，PIVKA-2) に異常値は認めなかった。

腹部超音波検査所見：左肝内胆管は拡張しその末梢には嚢胞性病変を認め、内部に最大 9mm の結石を認めた。明らかな腫瘍性病変は認めず (図 1)。腹部造影 CT 所見：肝外側区域は萎縮し同部位の胆管は嚢胞状に拡張し内部に充実成分を疑う所見を認めた (図 2)。

腹部 MRI 検査：肝内胆管 (B2) に狭窄を認め、その末梢側の胆管拡張と胆管内結石の散在，肝実質の萎縮を認めた (図 3)。

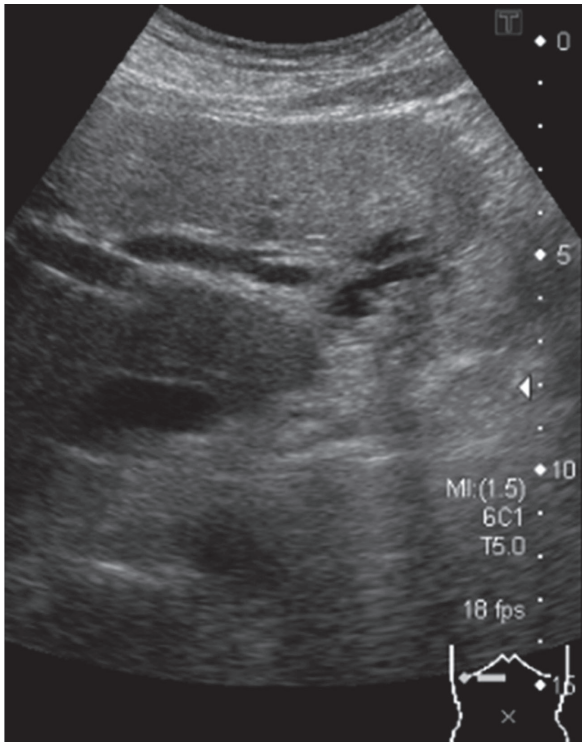


図1 腹部超音波検査
左肝内胆管の拡張と内部に結石を認めた。

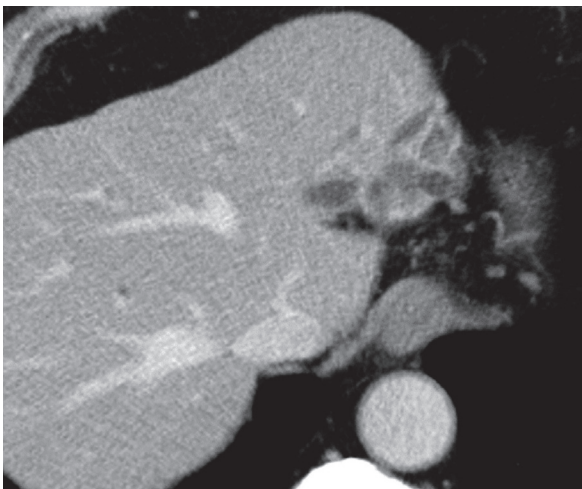


図2 腹部造影のCT検査
肝外側区域の肝実質の萎縮と外側区域胆管の拡張を認める。

ERCP：肝外側区域に狭窄を認め、末梢側には多房性の嚢胞性病変を認めた（図4）。

胆汁細胞診：粘液を背景に上皮細胞の乳頭状集塊を多数認めIPNBに矛盾しない所見であった。また、部分的に細胞結合性の低下と配列不整、核の腫大と大小不同があり腺癌を否定できないという診断であった。

以上の検査結果から肝外側区域のIPNBと診断

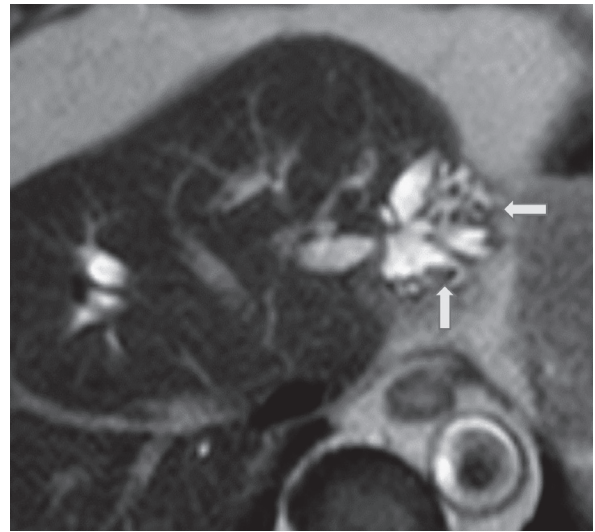


図3 腹部MRI検査
肝外側区域胆管（B2）に狭窄と嚢胞状の拡張を認め、内部に結石を散見する。



図4 ERCP
肝外側区域の胆管に一部狭窄を認め、その末梢側で多房性の嚢胞性病変を認めた。

し、手術を行う方針とした。

手術：腹腔鏡下肝外側区域切除術を行った。肝外側区域の切離にあたり、嚢胞壁とグリソン、嚢胞壁と大網との癒着が高度であった。

術後経過：術後経過は良好であり、術後8日目に退院した。

切除標本の肉眼的所見：肝外側区域の胆管は多房性嚢胞状の拡張を呈し、内腔には黄色あるいは黒

色の小結石を多数認めた (図 5)。

切除標本の病理組織学的所見：多房性の囊胞壁は丈の低い乳頭状増生を示す高円柱上皮に覆われ、内腔には豊富な粘液を認め IPNB と診断した。上皮の異型は腺腫の範囲にとどまるものが主体であるが、部分的に間質を欠いており上皮内癌の所見であった (図 6)。胆管切除断端は陰性であった。MRI 検査で指摘された肝内胆管の狭窄は病理組織学的には同部位に確認できなかった。

考察：胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct: IPNB) は胆管内腔に乳頭状増殖を示す胆管上皮性腫瘍の総称として提唱され²⁾、2010 年の WHO 分類³⁾ では肝内外の前癌病変あるいは癌病変として記載された。これは膵における膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN) に対応するものであり、膵の発癌モデルと同様な adenoma-borderline-carcinoma sequence といったマリグナントプログレッションモデルが想定されている。しかし疾患概念については未だ世界的なコンセンサスが得られていないのが現状である。IPNB は日本や韓国などからの報告が多く欧米からの報告は少ない。胆管癌の 9～38% を占め、60 歳代の男性に多くみられる。症状としては腹痛、黄疸、胆管炎、膵炎などが主であるが、時に無症状のこともある²⁾。

IPNB の診断には超音波検査や CT、MRI などの非侵襲的な検査が行われ、肝内の囊胞状腫瘍としてとらえられることが多い。時には内部に造影効果を伴う隆起性病変を認めることもあり、ERCP などの胆道造影検査では胆管内に乳頭状に増殖するため造影欠損として描出されることがある。しかし粘液産生が強い症例では粘液による造影欠損と腫瘍による胆管途絶像との判別が困難となることがあり、Tsuyuguchi ら⁴⁾ は 8 例中、8 例の IPNB において胆道造影では腫瘍局在診断が不可能であったと報告している。こういったケースでは胆道鏡を併用することが有益となることもある⁵⁾。IPNB には時に肝内結石を伴うこともあり、今回の症例では囊胞状に拡張した肝内胆管内に結石を複数認めた。青木ら⁶⁾ は IPNB 症例 32 例中、4 例に胆石症や肝内結石の既往歴があると報告し、大塚ら⁷⁾ は IPNB 症例 38 例中、胆管結石の既往や併存を 10 例に認めたと報告している。し

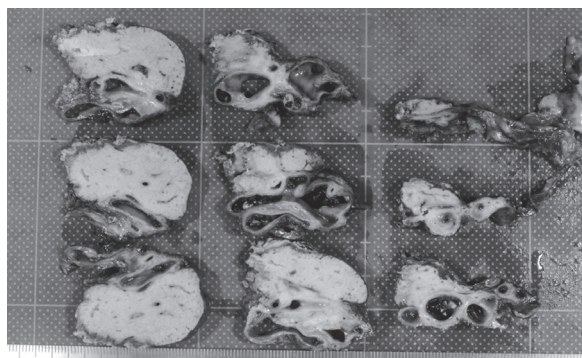


図 5 切除標本の肉眼的所見
肝内胆管は囊胞状に拡張し内部に結石を多数認めた。

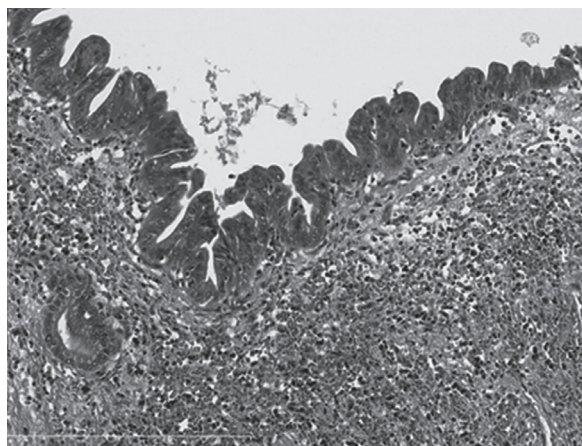


図 6 切除標本の病理組織学的所見
多房性の囊胞壁は丈の低い乳頭状増生を示し高円柱上皮に覆われていた。上皮の異型は腺腫の範囲にとどまるものが主体であるが、部分的に間質が欠如しておりその病変は上皮内癌であった。

かしながら IPNB と胆管結石との関係性は明らかでないのが現状である。

IPNB に対する手術療法を行うにあたり、術式決定に関して腫瘍局在や進展度、病理組織型などが問題となるが、どの検査にも限界があることを知っておかなくてはならない。大塚ら⁸⁾ は特に胆管内の水平進展度に関しては術中の胆管切除断端の術中迅速病理組織診断が有用であると述べている。

現在では IPNB に対する治療は手術療法が第一選択と考えられている¹⁾ が、それは IPNB が前癌病変であること、胆管炎や膵炎などの症状を多くの症例で伴うためである。Jung ら⁹⁾ は、IPNB の予後を低異型度、高異型度、浸潤癌 (上皮内癌から間質浸潤を含む) に分けて解析した結果、悪性度が高くなるほど予後は悪化し、浸潤癌での 5 年生存率は約 20% 程度と報告している。一方で IPNB は胆管癌と比較して切除後の予後が良

好という報告が散見される。Kubota⁵⁾らは肝内に発生した粘液産生型胆管腫瘍を集積し予後を解析した結果、浸潤癌での5年生存率は79.2%と報告している。Luvira¹⁰⁾らは、根治切除を行ったIPNB患者の予後を調査し(n=148)、生存中央値は1326日で1, 3, 5年生存率はそれぞれ83.6%, 64.4%, 47%であったと報告している。

IPNBは免疫組織学的観点からみた上皮形態分類により、(i)pancreaticobiliary type, (ii)intestinal type, (iii)gastric type, (ix)oncocyctic typeの4型に分類されている¹¹⁾。Ohtsukaら¹²⁾は、粘液非産生型IPNBにはpancreaticobiliary typeが多く、粘液産生型IPNBにはintestinal typeが多いとしており、pancreaticobiliary typeの方が悪性度が高いと報告している。Zenら¹³⁾はgastric typeでは腺腫が多く、pancreaticobiliary type, intestinal type, oncocyctic typeでは腺癌が観察されたと報告している。また、Yehら¹⁴⁾は異型度から上皮形態分類を行いType1: lined by biliary epithelium of low-grade dysplasia, Type2: lined by biliary epithelium of high-grade dysplasia, Type3: lined by in situ and microinvasive adenocarcinoma, Type4: lined by papillary lesions with stromal invasion of adenocarcinomaの4つのtypeに分類している。これらのtype別に予後を検討し、Type1, 2には疾患関連死はないが、Type4になるとその5年生存率は14%と、浸潤癌を伴うと予後が不良であると報告している。今回我々が経験したIPNBはYehらの異型度分類によるとType3に相当した。Yehらの報告する予後の悪さから当科ではIPNBに対して、より積極的に切除するべきであると考えている。

IPNBは前癌病変と位置づけられており、時に浸潤癌を伴うものも存在し、予後に関しては報告ごとにはばらつきはあるものの、浸潤癌を伴えば予後不良となる疾患である事は明白である。こうしたことから我々はIPNBと診断した時点で根治切除可能であれば積極的に手術するべきと考えており、今後切除症例を蓄積し、検討していきたいと考えている。

結 語

IPNBという疾患概念は未だコンセンサスが得られておらず、症例も少ない。これから多施設

での症例の蓄積を行い解析することにより今後明らかになっていくことを期待したい。我々もIPNBの症例に対しては積極的に外科的治療を行い、データの蓄積とその解析を行っていく予定である。

以上、上皮内癌を伴ったIPNBの1例を経験したので報告した。

利益相反なし。

引 用 文 献

- 1) 大塚将之, 清水宏明, 加藤 厚, 他. IPNBの概念・診断 up date. 肝胆膵 2014; **69**: 1086-1090
- 2) Zen Y, Fujii T, Itatsu, K et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Hepatology 2006; **44**: 1333-1343
- 3) Bosman FT, Carneiro E, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th Edition. Lyon: IARC Press, 2010
- 4) Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H et al. Endoscopic diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010; **17**: 230-235
- 5) Kubota K, Nakanuma Y, Kondo F, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucin-producing bile duct tumor and mucinous cystic tumor of the liver: a multi-institutional study by the Japan Biliary Association. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014; **21**: 176-185
- 6) 青木 琢, 国土典宏. 胆管内乳頭腫瘍 (IPNB) 外科 2012; **74**: 1196-1200
- 7) 大塚将之, 清水宏明, 吉留博之, 他. 胆管内乳頭腫瘍 (IPNB): 病理: 診断. 肝胆膵 2012; **65**: 471-478
- 8) 大塚将之, 清水宏明, 加藤 厚, 他. 胆管内乳頭腫瘍 (IPNB) とその外科治療. 臨床外科 2016; **71**: 317-321
- 9) Jung G, Park KM, Lee SS, et al. Long-term clinical outcome of the surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct. J Hepatol 2012; **57**: 787-793
- 10) Luvira V, Pugkhem A, Bhudhisawasdi V et al. Long-term outcome of surgical resection for intraductal papillary neoplasm of the bile duct. J Gastroenterol Hepatol. 2016
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.13481/full> [accessed 2016-08-11]
- 11) Nakanuma Y, Zen Y, Harada K et al. Tumorigenesis

- and phenotypic characteristics of mucin-producing bile duct tumors: an immunohistochemical approach. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010 ; **17** : 211-222
- 12) Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H et al. Similarities and differences between intraductal papillary tumors of the bile duct with and without macroscopically visible mucin secretion. *Am J Surg Pathol* 2011 ; **35** : 512-521
- 13) Zen Y, Fujii T, Itatsu K et al. Biliary cystic tumors with bile duct communication: a cystic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Modern Pathol* 2006 ; **19** : 1243-1254
- 14) Yeh TS, Tseng JH, Chiu CT et al. Cholangiographic spectrum of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts. *Ann Surg* 2006 ; **244** : 248-253

A case of IPNB with adenocarcinoma lined by in situ

Department of Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Junki Yamajo, Yoshitaka Nakamura, Masayuki Yubakami,
Soichiro Ogawa, Yutaka Kondo, Yukihisa Nishimura,
Momoko Todo, Kiyoto Atsuji, Akihiro Yamaguchi, Naoki Kakihara,
Osamu Ikawa, Hiroki Taniguchi

Abstract

Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) is a rare neoplasm characterized by intraductal growth. IPNB is recognized as a precancerous lesion and considered to be a counterpart of intraductal papillary mucinous neoplasm. A 70-years-old man was admitted to our hospital for investigation of abnormal levels of hepatic enzyme. Abdominal ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging all revealed dilatation of the bile duct at the lateral segment of the liver with intrahepatic stone. Endoscopic retrograde cholangiography showed dilatation of the bile duct but no visible intraductal mass. A cytological examination of the bile showed papillosoy agglomeration of the epithelial cells which did not contradict IPNB and adenocarcinoma could not be ruled out because partial lowering of connectivity of the cells, irregularity of sequence, hyperchromasia and anisokaryosis. We performed laparoscopic lateral segment hepatectomy. Macroscopically, the intrahepatic bile duct in the lateral segment of the liver showed cystic dilatation and some intrahepatic stones were observed. Pathologically, the tumor was found to be IPNB, but in situ adenocarcinoma was partially seen. A previous paper reported the five-year survival rate following R0 resection of IPNB to be better than the rate of intrahepatic cholangiocarcinoma. Therefore, the first choice for treating to IPNB is surgical resection.

Key words : IPNB, intrahepatic stone, hepatectomy