

膵管胆道合流異常を伴う胆嚢癌症例の臨床病理学的検討

金沢大学第2外科

太田 哲生 永川 宅和 小西 孝司 前田 基一
加藤 真史 秋山 高儀 神野 正博 東野 義信
小西 一郎 宮崎 逸夫

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON CARCINOMA OF GALLBLADDER ASSOCIATED WITH ANOMALOUS ARRANGEMENT OF PANCREATICOBILIARY DUCTAL SYSTEM

Tetsuo OHTA, Takukazu NAGAKAWA, Kohji KONISHI,
Kiichi MAEDA, Masashi KATO, Takayoshi AKIYAMA,
Masahiro KANNO, Yoshinobu HIGASHINO, Ichiro KONISHI
and Itsuo MIYAZAKI

The Second Department of Surgery, Kanazawa University School of Medicine

膵管胆道合流異常を伴う胆嚢癌12症例の臨床像ならびに病理組織学的所見について検討を加え、以下の成績を得た。1) 合流異常34例中、12例(35.3%)に胆嚢癌の合併を認めた。2) 病恟期間は一般に短く、これまでに間歇性の腹痛発作や黄疸の既往は認めていない。3) 合流型式では膵管合流型が多く、総胆管は非拡張～紡錘状拡張で胆嚢結石の合併が認められず、合流異常を認めない通常の胆嚢癌に比べ若年者の女性に多く発症する傾向がみられた。4) 組織学的には、胆嚢粘膜の腸上皮化性変化よりもむしろ慢性炎症を基盤とした粘膜上皮の atypical hyperplasia が pre-cancerous lesion とも考えられた。

索引用語：膵管胆道合流異常，胆嚢癌，胆嚢粘膜腸上皮化生，胆嚢粘膜異型上皮。

はじめに

胆嚢癌の背景因子として、従来より胆嚢結石が重要視されてきた。しかし、最近では無石胆嚢癌症例で、しばしば膵管胆道合流異常の合併することが知られており、膵液の胆道内逆流と発癌の因果関係について種々論議されてきている^{1)~4)}。

そこで、著者らはこれまでに経験した膵管胆道合流異常合併胆嚢癌12症例を中心に、これらの臨床像ならびに病理組織学的所見につき検討を加え、興味ある2、3の知見を得たので報告する。

対 象

過去23年間に経験した膵管胆道合流異常(以下、合流異常)34例のうち、胆嚢癌の合併をみた12例(35.3%)

を対象として臨床病理学的に検討を加えた。また、合流異常の合併を認めない胆嚢癌62例との臨床像の差異についても検討した。

成 績



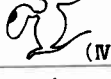









I. 臨床像

図1には、合流異常合併胆嚢癌12症例の概要を示した。癌発生時の年齢は41歳から70歳で平均52.6歳であり、性別では女性10例、男性2例と女性に多くみられた。4年前より間歇性の腹痛発作を認めていた1例(症例No. 3)を除けば、ほかはいずれも病恟期間は数カ月と短い。

そこで、胆嚢癌における臨床像を合流異常合併の有無に分け検討を加えてみた(表1)。

合流異常を認めない通常の胆嚢癌症例に比べ、合流異常合併胆嚢癌症例では癌診断時の平均年齢は若く、女性にやや多い傾向がみられた。臨床症状ではいずれ

図1 胆嚢癌を合併した膵管胆道合流異常

症 例	年齢・性	病歴期間 (月)	膵・胆管 合流型式	直接胆道造影 (戸谷分類)	手術術式	転 帰
1	SU 53・女	1	膵管合流型	 (Ic)	姑息的胆摘術 総胆管空腸吻合術	2ヵ月 死 亡
2	SH 45・女	9	膵管合流型	 (Ic)	拡大胆摘術 + リンパ節郭清	11年1ヵ月 生 存
3	KN 41・女	48	膵管合流型	 (IVA)	胆嚢・嚢胞摘出術 胆管空腸吻合術 + リンパ節郭清	6年1ヵ月 生 存
4	TH 70・女	1	膵管合流型	 (II)	姑息的胆摘術	2年11ヵ月 死 亡
5	NY 49・女	4	膵管合流型	 (-)	術中照射のみ	8ヵ月 死 亡
6	TS 55・女	1	膵管合流型	 (-)	姑息的胆摘術	5ヵ月 死 亡
7	KS 49・女	1	膵管合流型	 (-)	拡大胆摘術 + リンパ節郭清	2年7ヵ月 生 存
8	NY 56・女	1	膵管合流型	 (-)	—————	3ヵ月 死 亡
9	ST 44・女	1	膵管合流型	 (-)	肝右葉切除術 + リンパ節郭清	5ヵ月 死 亡
10	HS 54・男	3	膵管合流型	 (-)	外胆汁瘻造設術	3ヵ月 死 亡
11	MK 65・男	1	交通枝形 成 型	 (-)	—————	2ヵ月 死 亡
12	KN 51・女	12	膵管合流型	 (Ic)	胆嚢摘除術 + リンパ節郭清	3年2ヵ月 生 存

も腹痛が最も多く、次いで黄疸、発熱、体重減少などを認めたが、両者間に有意差はみられなかった。ただし、合流異常を認めない胆嚢癌症例では胆嚢結石合併率が60.5%であり、腹部の疝痛発作を24.3%に認めたのに対して、合流異常合併胆嚢癌症例では胆嚢結石合併例はなく、腹痛の性状も全例鈍痛であった。

II. 膵管胆道造影所見

合流異常合併胆嚢癌12例の胆管拡張形態を戸谷の分類⁵⁾に従って分けると、総胆管の紡錘状拡張を示すIc

型は3例、肝内胆管枝にも総胆管とは非連続性に拡張を示すIVA型は1例、総胆管に憩室の多発を認めるII型は1例であり、総胆管の非拡張例は7例であった(図2, 3, 4)。合流型式では、膵管が胆管に合流する膵管合流型が10例、胆管が膵管に合流する胆管合流型が1例、胆管と膵管に交通枝を認める特殊型が1例であった。特殊型の1例を除いた症例での共通管の長さは15mm~50mm(平均26mm)であった。

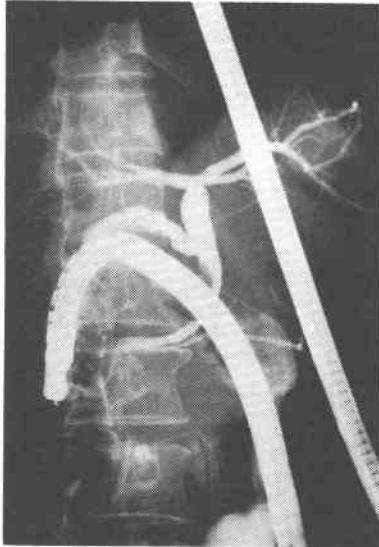
III. 胆汁中アマラーゼ値

表1 胆嚢癌における臨床像

	合流異常(-)	合流異常(+)
症例数(例)	62	12
年齢(歳)	63.0	52.6
性別(男/女)	26/36	2/10
病期期間(月)	3.7	6.8
臨床症状		
腹痛 (仙痛)	77.1% (24.3%)	75.0% (0)
黄疸	60.9%	50.0%
発熱	26.2%	33.3%
腫瘍触知	38.1%	8.3%
体重減少	33.3%	33.3%
胆嚢結石合併*	60.5%	0

* 胆嚢結石不明例を除く

図2 ERCP像(55歳, 女性), 胆嚢造影の陰性と膵管合流型の合流異常をみる。胆管には拡張は認められない。



胆嚢癌症例で胆管胆汁中アマラーゼ値を測定しえたのは, 症例 No. 4および No. 7の2症例のみであり, その値はそれぞれ2,135IU/l, 75,900IU/lであった。

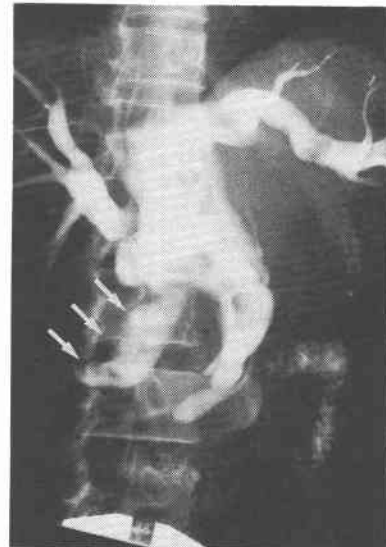
IV. 肉眼的進行度と予後

手術により確認し得た合流異常合併胆嚢癌8例の腫瘍の肉眼形態は, 結節型2例, 乳頭浸潤型2例, 結節浸潤型4例であった。また, 腫瘍の占居部位では結節型の2例および乳頭浸潤型の1例のみが比較的限局しているほかは, すべて癌腫が広範囲に及んでいた。腫瘍の肉眼的進行度をみると, 術中偶然発見された2症例(症例 No. 3, No. 7)を除けばすべて Stage III以上の症例であり, 合流異常を認めない通常の胆嚢癌と

図3 ERCP像(45歳, 女性), 総胆管の紡錘状拡張と膵管合流型の合流異常をみる。胆嚢は造影されていない。



図4 PTC像(53歳, 女性), 胆管の拡張と膵管合流型の合流異常をみる。胆管内に7個の結石透亮像と胆嚢の陰影欠損像(矢印)がみられる。



同様, その予後は不良であった。ただし, 症例 No. 2は S₂・Hinf₂ (Stage III) であったが, 拡大胆摘術を施行することで11年1カ月の生存を得ている(表2)。

V. 病理組織学的所見

胆嚢癌12例中, 組織診断が得られたのは10例である。

表2 肉眼進行度と予後

症 例	年齢・性	組織診断	肉眼形態	占居 部位	進 展	進行度	予 後
1 S.U.	53・女	管状腺癌	結節浸潤癌	Gfb	S ₁ Hinf ₂ H ₃ B ₀ P ₀ N ₄ M(-)	Ⅳ	2ヵ月死
2 S.H.	45・女	扁平上皮癌	乳頭浸潤癌	Gnbf	S ₂ Hinf ₂ H ₀ B ₁ P ₀ N ₁ M(-)	Ⅲ	11年1ヵ月生
3 K.N.	41・女	低分化腺癌	結 節 型	Gb	S ₀ Hinf ₀ H ₀ B ₀ P ₀ N ₀ M(-)	Ⅰ	6年1ヵ月生
4 T.H.	70・女	管状腺癌	結節浸潤癌	Gfb	S ₂ Hinf ₁ H ₀ B ₀ P ₀ N ₀ M(-)	Ⅲ	2年11ヵ月死
5 N.Y.	49・女	-----	-----	Gnbf	S ₃ Hinf ₃ H ₁ B ₃ P ₀ N ₃ M(-)	Ⅳ	8ヵ月死
6 T.S.	55・女	管状腺癌	結節浸潤癌	Gfb	S ₂ Hinf ₁ H ₀ B ₀ P ₀ N ₄ M(-)	Ⅳ	5ヵ月死
7 K.S.	49・女	乳頭管状腺癌	結 節 型	Gf	S ₀ Hinf ₀ H ₀ B ₀ P ₀ N ₀ M(-)	Ⅰ	2年7ヵ月生
8 N.Y.	56・女	-----	-----	Gnbf CBm	S ₁ Hinf ₃ H ₀ B ₃ P ₁ N ₄ M(-)	Ⅳ	3ヵ月死
9 S.T.	44・女	扁平上皮癌	結節浸潤癌	Gnb CBm	S ₂ Hinf ₂ H ₀ B ₃ P ₀ N ₀ M(-)	Ⅳ	5ヵ月死
10 H.S.	54・男	乳頭管状腺癌	-----	Gfb	S ₂ Hinf ₃ H ₃ B ₀ P ₃ N ₇ M(陽)	Ⅳ	3ヵ月死
11 M.K.	65・男	管状腺癌	-----	Gbf	-----	---	2ヵ月死
12 K.N.	51・女	乳頭状腺癌	乳頭浸潤型	Gb	S ₀ Hinf ₀ H ₀ B ₀ P ₀ N ₀ M(-)	Ⅰ	3年2ヵ月生

その組織型は乳頭状腺癌1例，管状腺癌5例，乳頭管状腺癌2例，低分化腺癌1例，扁平上皮癌3例であった。

一方，癌巣部より離れた非癌部粘膜では粘膜上皮の剝離・脱落，小円形細胞浸潤，粘液腺（偽幽門腺化生）の増生，線維化など慢性炎症の所見がみられ（図5），癌巣周辺部に近づくにつれ粘膜上皮がhyperplasia, atypical hyperplasia となって癌巣部に移行する所見が腺癌症例のほぼ全例に認められた（図6, 7）。しかし，非癌部粘膜での腸上皮化生に関しては，分化型腺癌の約30%に杯細胞化生を認めたにすぎず，Paneth 細

胞は1例にも認められなかった。

VI. 興味ある症例の呈示

症例：68歳，女性。

主訴：右季肋部痛，発熱。

臨床経過：6ヵ月程前に右季肋部痛，発熱を認め，近医で加療を受けた。その後は特に症状を認めなかったが，精査目的で当科を受診した。初診時の腹部超音波検査で，胆嚢底部に一致して音響陰影を伴わない内部エコーの不均一な腫瘍性病変を認めた。endoscopic retrograde pancreatico-cholangiography（以下，ERCP）では総胆管は紡錘状に拡張し，胆嚢底部に陰影

図5 非癌部の組織像（症例12）。粘液腺（偽幽門腺化生）の増生をみる（H.E. ×48）。

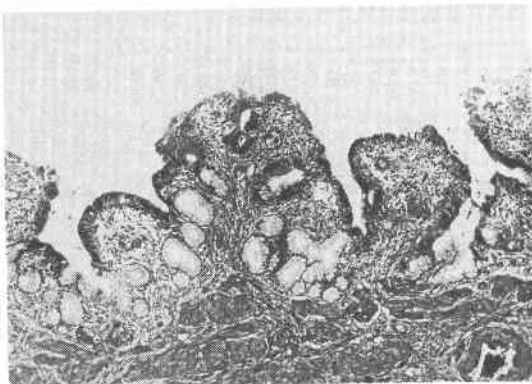


図6 癌巣周辺部の組織像（症例12）。粘膜上皮の atypical hyperplasia を認める（H.E. ×40）



図7 癌巣部の組織像(症例12)。乳頭状に増生する高分化型の腺癌である(H.E. ×40)

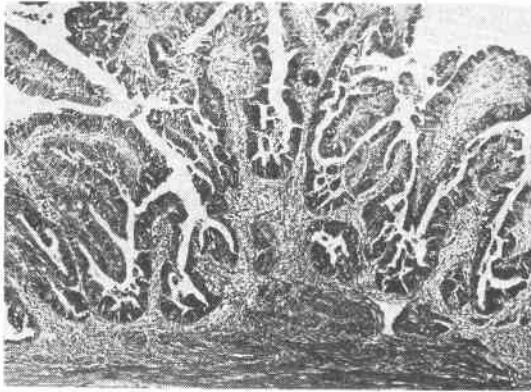
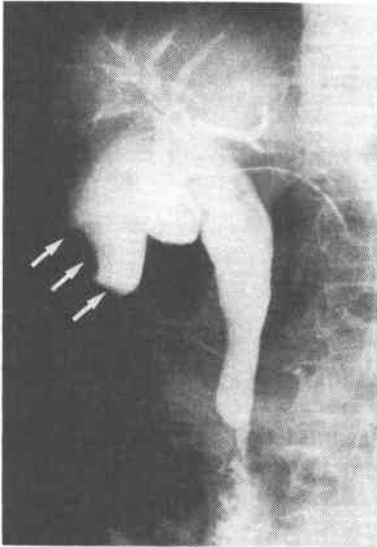


図8 ERCP 像。胆嚢底部に陰影欠損像(矢印)をみる。



欠損像を認めた(図8)。腹部血管造影検査の動脈相では胆嚢動脈の広狹不整像、中断および血管新生像を認め、毛細血管相では胆嚢底部に一致して腫瘍濃染像を認めた。以上より、胆嚢癌と診断し、胆嚢摘除・肝床切除・胆管切除を伴う拡大リンパ節郭清を施行した。ただし、胆嚢内には結石はみられなかった。術後の病理組織学的検索では、総胆管壁外層に腺房細胞・導管・ラ島細胞からなる Heinrich 1 型の異所性膵組織を認めた(図9)。また、胆嚢底部には高分化型の乳頭管状腺癌 (INFβ, pm, n0, ly1, v1) を認めた(図10)。

本症例では、胆管胆汁中アマラーゼ値が1,070IU/l

図9 総胆管壁外層にみられた異所性膵組織。胆管壁外層には、腺房・導管・ラ島からなる Heinrich I 型の異所性膵組織を認める (H.E. ×7.5)

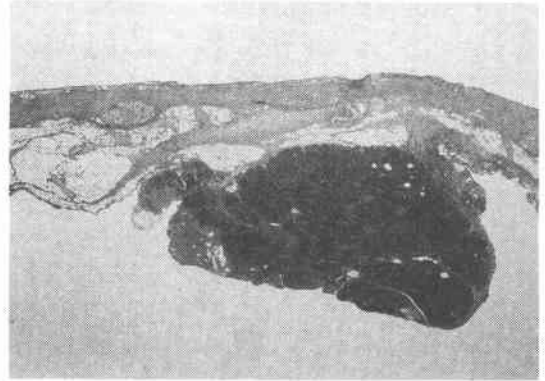
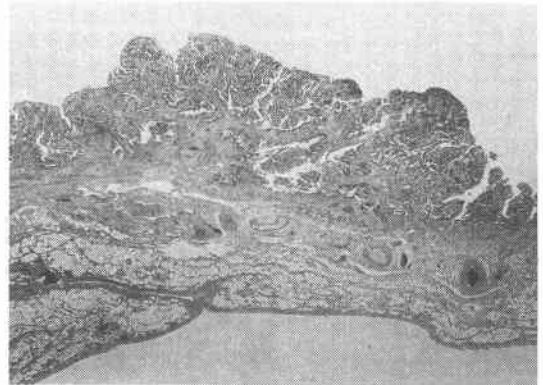


図10 胆嚢癌巣部の組織像。高度分化型の乳頭管状腺癌である(H.E. ×6.25)。



と高値を示していたことより、胆管内に膵液が分泌されていたことは推定に難くない。

考 察

I. 合流異常を伴う胆嚢癌の臨床像について

1985年9月、名古屋で開催された第8回日本膵管胆道合流異常研究会において、主題の1つとして「合流異常における発癌をめぐる諸問題」がとりあげられ、その際、全国51施設から回答が得られた合流異常と胆道癌に関するアンケート調査(過去5年間に経験した胆道手術症例および合流異常症例が対象)の結果が報告された。その集計結果をみると、合流異常569例中、胆道癌は131例(癌合併率23%)に認められ、その内訳は胆嚢癌93例(71%)、中部および下部胆管癌24例(18.3%)、上部および肝内胆管癌7例(5.4%)、原発不明例7例(5.4%)であり、胆嚢癌が大半を占めてい

る。また、合流異常合併胆嚢癌の発生頻度は、同期間中の全胆嚢癌症例（ただし、合流異常不明例を除く）の約10%を占めている。癌診断時の年齢別検討では、合流異常を認めない通常の胆嚢癌が50歳代～60歳代にピークを認めたのに対して、合流異常合併胆嚢癌では40歳代～50歳代にピークを認めている。性別では、合流異常合併胆嚢癌では通常の胆嚢癌と同様、女性に多くみられている。

次に、合流異常合併胆嚢癌症例の胆管拡張形態をみると、非拡張例が50.6%、紡錘状および円柱状拡張が39.1%、嚢胞状拡張が10.3%と非拡張例が半数以上を占めている。さらに胆管と膵管の合流型式では、膵管合流型が66.7%、胆管合流型が19.4%、共通管型が13.9%と膵管合流型が大半を占めている。また、胆嚢内結石合併率は約10%であり、合流異常を認めない通常の胆嚢癌での胆嚢結石合併率が40%～70%と報告⁶⁷⁾されているのに比べ、有意に低いといえる。

以上の集計結果より、合流異常合併胆嚢癌症例の特徴として、1) 癌診断時の年齢は合流異常を認めない通常の胆嚢癌に比べ若干若く、40歳代～50歳代にピークを認め、性別では女性に多く認められる、2) 胆嚢結石を合併する頻度は極めて少ない、3) 胆管の拡張はないか、あっても軽度紡錘状拡張のことが多い、4) 胆管と膵管の合流型式では膵管合流型が多い、などをあげることができる。これらの成績は、今回著者らが報告した成績とはほぼ一致するものであった。

II. 発癌因子について

従来より、胆嚢癌の発癌因子として胆嚢結石の機械的刺激に伴う慢性炎症、胆嚢の腺腫性病変、胆汁成分（特に胆汁酸）の代謝産物、胎生期の細胞遺残（dysontogenesis 説）など、さまざまな要因が想定されてきた。さらに、最近では、合流異常において胆嚢癌の発生頻度が高いこと、合流異常合併胆嚢癌は合流異常を認めない通常の胆嚢癌に比べ胆嚢結石合併率は低く、しかも若年者に発症していること、胆嚢胆汁中アマラーゼ値が著明に高値を示すことより、合流異常合併胆嚢癌の発癌因子として、合流異常に基づく膵液の胆道内逆流が重要視されるようになってきた^{8)~10)}。

ところで、合流異常症例の胆汁中には、膵液に由来する種々の蛋白分解酵素や脂質分解酵素が活性化されていることが知られている¹¹⁾。なかでも、膵液中の phospholipase A₂ は胆汁成分の lecithin を lysolecithin と遊離脂肪酸に加水分解し、この lysolecithin が強力な細胞毒として胆道上皮に作用することが報告され

ており²⁾、胆道上皮の破壊と再生の繰り返しの過程で過形成や腸上皮化生性変化を経ての癌化が推察されている。しかし、これらの諸酵素が enterokinase の介在なしに活性化する機序の詳細は現在のところ不明であり、今後の研究が望まれる。

III. 病理組織学的所見について

胃の腸上皮化生が分化型腺癌の発生と密接に関連した病変であることは論を待たないが、胆嚢癌においても胃癌と同様、胆嚢粘膜の腸上皮化生が発癌にかかわる重要な病変であることが指摘されている¹²⁾。なかでも、合流異常においては、膵液の胆道内逆流により胆道壁の破壊、再生を繰り返し、その修復過程で胆道上皮の化生性変化をひきおこす可能性のあることが古味ら¹³⁾の合流異常モデル犬の実験で指摘されている。さらに、古味ら¹³⁾は合流異常を伴う胆道拡張症例の組織学的検索を行い、加齢に伴って粘液腺、杯細胞、好銀細胞などいわゆる腸上皮化生と考えられる胆管上皮化生の頻度が増強し、しかもこれら化生性上皮中には gastrin あるいは somatostatin などの免疫活性を有する内分泌細胞が出現することを指摘し、合流異常における胆道癌の癌化の背景病変としての腸上皮化生の意義を強調している。

しかし、一方では合流異常における腸上皮化生の頻度は、合流異常を認めない胆石合併胆嚢癌症例に比べむしろ低値であり、合流異常における高い癌化率を腸上皮化生のみで説明するには無理のあることも指摘されている。

自験例の組織学的検索でも、粘液腺（偽幽門腺化生）の増生は癌巣より離れた非癌部粘膜に高率に認められたが、杯細胞化生は分化型腺癌の約30%に認められたに過ぎず、積極的に腸上皮化生と癌化の関連を示唆する所見は得られなかった。むしろ、非癌部粘膜には上皮の剝離、脱落、小円形細胞浸潤、粘液腺の増生、線維化など慢性炎症の所見がみられ、癌巣周辺部に近づくにつれ粘膜上皮が hyperplasia, atypical hyperplasia となって癌巣部に移行する所見が腺癌症例のほぼ全例に認められた。すなわち、膵液逆流に起因する慢性炎症を基盤とした胆嚢粘膜上皮の atypical hyperplasia が癌化の背景病変として重要であることが推察された。ただし、自験例の大半は高度進行癌症例であるため、癌巣周辺部の病変は必ずしも pre-cancerous lesion であるとは限らず、para-cancerous lesion である可能性も残されている。

今後、この領域における癌の背景病変を論ずるには、

早期の胆嚢癌症例を数多く集積し、詳細な組織学的検索を行っていく必要があるものと考えている。

結 語

膵管胆道合流異常合併胆嚢癌12症例の臨床像ならびに病理組織学的所見について検討を加え、以下の成績を得た。

1) 合流異常34例中、12例(35.3%)に胆嚢癌の合併を認めた。

2) 病恟期間は一般に短く、これまでに間歇性の腹痛発作や黄疸の既往は認めていない。

3) 胆管と膵管の合流型式では膵管合流型が多く、総胆管は非拡張～紡錘状拡張で胆嚢結石の合併が認められず、合流異常を認めない通常の胆嚢癌に比し若年者の女性に多く発症する傾向がみられた。

4) 組織学的には、胆嚢粘膜の腸上皮化生性変化よりもむしろ慢性炎症を基盤とした粘膜上皮の atypical hyperplasia が pre-cancerous lesion とも考えられた。

文 献

- 1) 小西孝司, 永川宅和, 神野正博ほか: 胆嚢癌を合併した胆管膵管合流異常の4症例. 胆と膵 2: 435-441, 1981
- 2) 小倉嘉文, 佐々木英人, 瀧田 科ほか: 膵液胆道内逆流の肝胆道系に及ぼす影響. 小児外科 14: 25-32, 1982
- 3) 古味信彦, 田村利和: 膵管胆道合流異常症と胆管上皮化生ならびに胆管・胆嚢癌の発生. 小児外科

14: 43-51, 1982

- 4) 岡村 修: 膵管胆道合流異常における胆嚢癌発生に関する臨床的実験的研究. 四国医誌 40: 780-790, 1984
- 5) 戸谷拓二, 岡崎邦雄, 田淵勝輔ほか: 先天性胆道拡張症. その分類と手術方法および癌発生例について. 手術 29: 875-880, 1975
- 6) 亀田治男, 石原扶美武, 柴田耕司ほか: 胆石症と胆嚢癌. 胆と膵 2: 1621-1626, 1981
- 7) 宮崎逸夫, 永川宅和: 胆石症と胆嚢癌. 外科 Mook, 2: p125-137, 1978
- 8) 黒田 慧, 和田祥之, 跡見 裕: 胆道奇形と胆道癌—胆管拡張症—. 胆と膵 2: 1627-1635, 1981
- 9) 杉原順一, 関田幹雄, 斎藤洋一: 膵胆管合流異常と癌. 胆と膵 3: 487-495, 1982
- 10) 永川宅和, 太田哲生, 小西孝司ほか: 膵胆管合流異常と背側・腹側膵管非癒合—臨床像よりみた治療法と問題点—. 消化器科 1: 334-344, 1984
- 11) 大川治夫, 澤口重徳, 山崎洋次: 膵管胆道合流異常モデルの研究: II 胆汁内逆流膵蛋白分解酵素の活性化について. 日小外会誌 18: 185-191, 1982
- 12) 松峯敬夫, 久保田芳郎, 山岡郷雄ほか: 胆嚢癌の病理組織学的考察: 特に胆嚢粘膜の腸上皮化生(十二指腸化)に関連して. 日臨外医会誌 39: 927-934, 1978
- 13) 古味信彦, 田村利和, 三好康敬ほか: 膵管胆道合流異常と胆管の上皮化生ならびに癌化について. 消外 8: 1677-1682, 1985