

膵・胆管合流異常と胆道癌の相関に関する臨床的研究

東京女子医科大学消化器外科学教室 (主任: 羽生富士夫教授)

大橋 正樹

A CLINICAL STUDY OF CORRELATION BETWEEN ANOMALOUS PANCREATICOBILIARY DUCTAL UNION AND CARCINOMA OF THE BILIARY SYSTEM

Masaki OHASHI

The Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
(Chairman: Prof. Fujio Hanyu)

膵・胆管合流異常89例を総胆管嚢胞状拡張群と総胆管非嚢胞状拡張群に分類し胆道癌との関連について検討した。嚢胞状拡張群58例中14例(24%)、非嚢胞状拡張群31例中20例(64.5%)に胆道癌の併存をみたが、発癌に関し性差は認められなかった。両群とも若年で発癌したものが多く、癌併存と年齢、病期期間に相関はみられなかった。胆汁中 Amylase は高値を示し、胆道の拡張部に発癌がみられた。病理組織学的には胆道の拡張部に一致して化生、過形成変化が非癌例にも認められた。発癌因子としては膵液の胆管内逆流、うっ滞が主要因子であり、それによる慢性刺激、炎症が化生、過形成変化をもたらす、その過程で発癌するものと推測された。

索引用語: 先天性胆管拡張症, 膵胆管合流異常, 胆嚢癌, 胆管癌

I. 緒言

先天性胆管拡張症の胆管壁の癌併存率が高いことはよく知られ, Irwin¹⁾をはじめ古くから数多くの報告がなされてきた。しかし, 最近になりこの高率の癌併存は先天性胆管拡張症のすべてではなく, ある1群(いわゆる, Alonso-Lej²⁾のI型とこれに肝内胆管拡張を伴った型)に限られ, さらにこの一群は膵・胆管合流異常を伴うことがわかってきた。そして肝内胆管のみの先天性胆管拡張症や Choledochocoele などには癌併存の報告^{3)~5)}はほとんどなく, 膵・胆管合流異常もみられない。

一方, 最近になり胆管拡張を示さない膵・胆管合流異常の症例も発見されるにつれ, これらの症例でも同様に胆道癌を高頻度に併存する⁶⁾⁷⁾ことが判明してきた。これらの事実より膵・胆管合流異常は胆道癌発生と密接な関連があると考えられた。

本論文では膵・胆管合流異常の面から胆道癌の発生について自験例をもとに検討を加え報告する。

II. 対象と方法

昭和44年より60年12月までに東京女子医科大学消化器病センターで経験した膵・胆管合流異常症例96例のうち小児例(15歳未満)を除く89例(そのうち, 癌併存例34例)を対象とした。なお, 膵・胆管合流異常は十二指腸乳頭括約筋の作用が及ばない上流で膵管と胆管の合流が確認されたものと定義し, そのほとんどは endoscopic retrograde cholangiopancreatography (以下 ERCP と略す)により診断されたものである。また, これらの症例を発生学的見地⁸⁾から総胆管嚢胞状拡張群(膵・胆管合流異常が総胆管末端の形成不全とそれに伴う腹側膵の發育異常によると考えられるもので総胆管は嚢胞状拡張を示す)と総胆管非嚢胞状拡張群(膵・胆管合流異常が腹側膵の発生異常, あるいは形成不全によると考えられるもので総胆管は全く拡張をみないか, あるいは, あっても軽度の拡張しか示さない)の2群に大別し, 膵・胆管合流異常と胆道癌の併存について臨床的, 病理組織学的に検討した。病理組織学的検索にあたっては検索可能な癌併存例, 非癌例の胆道粘膜の5mm間隔の全割標本を作成, Hematoxylin Eosin (H.E) 染色を中心に胆道粘膜の化

<1986年11月12日受理>別刷請求先: 大橋 正樹
〒162 新宿区河田町8番1号 東京女子医科大学消化器病センター

生、過形成、異形成について検討した。

III. 成 績

膵・胆管合流異常89例のうち総胆管嚢胞状拡張群(以下嚢胞状拡張群と略す)は58例、総胆管非嚢胞状拡張群(以下非嚢胞状拡張群と略す)の症例は31例(そのうち全く胆管拡張のないもの12例)であった。両群とも女性に多く年齢は嚢胞状拡張群では平均34±15.2歳(mean±sd)、非嚢胞状拡張群では48±14.8歳であった。初発症状は心窩部痛を訴えるものが多く膵・胆管合流異常に特徴的なものはないが痛みの性質はほとんどが間歇的、急激な発作性の疼痛であった。なかには胆管炎、膵炎症状、あるいは併存した癌による閉塞性黄疸で発症するものもみられた。合併症では本題の胆道癌が最も多く嚢胞状拡張群では14例(24%)、非嚢胞状拡張群20例(64.5%)、全体では38.2%と高率であった(表1)。

1. 膵・胆管合流異常と胆道癌症例

a) 総胆管嚢胞状拡張群の癌併存例

14例の男女比は7:7であった。若年より癌併存をみ、最少年齢は28歳、平均年齢50.4±12.7歳であった。胆管形態は肝外型の胆管拡張を示すもの7例、肝内外型7例であり発癌部位は胆管壁9例、胆嚢4例、胆管、胆嚢に重複してみられたもの1例であった。胆石の合併は胆管癌の2例、胆嚢癌の1例に認められた。病理組織型は腺癌が大半であった(ただし、重複癌症例の胆嚢癌病理組織所見は燕麦細胞癌、症例9は扁平上皮癌、症例14は腺扁平上皮癌)。そして、ほとんどは胆道癌取扱い規約⁹⁾によるStage III, IVの進行癌であった。症例1~5は肝転移、あるいは後腹膜浸潤のため非切除に終わっており、ほとんどは3カ月以内に死亡

している。なお、症例5は胆嚢、嚢胞切除7カ月後に肝内胆管に癌の併存をみた症例である。症例6~14に対してはリンパ節郭清を含めた膵頭十二指腸切除術4(そのうち1例は肝床切除も付加)、肝外胆道切除術4(そのうち1例は肝床切除も付加)、肝切除(肝内側、前区域切除)+肝外胆道切除術1をおこなっているが、直死例1、生存例3例を除きすべて局所再発、肝転移のため死亡している(表2)。

ここで本群の典型的な3症例を示す(図1~3)。

b) 総胆管非嚢胞状拡張群の癌併存例

癌併存20例についてみると、年齢は31~85歳、平均52±11.6歳で嚢胞状拡張群と比べやや高年である。胆管形態は軽度拡張を示すもの(11~14mm)12例、全く拡張のないもの(5~10mm)8例に分けられるが、膵・胆管合流形態は症例17を除きすべていわゆる木村ら¹⁰⁾の膵管合流型(胆管に膵管が合流するようにみえるもの)を示した。発癌部位は症例20を除きすべて胆嚢であった。胆石の合併は2例のみに認められた。本群の症例はほとんどStage IVの腺癌で症例17, 19のようにStage I, IIで発見治療されるものはまれである。

表2 膵・胆管合流異常+総胆管嚢胞状拡張群の癌併存症例

症例	性・年齢	合流異常と胆管像	占拠部位	結石	組織型と進行度	術式、治療	予後
1	M 53		Bm	—	Stage IV	Radiation Chemotherapy	1ヵ月
2	M 59		広汎癌	—	Tub. adeno ca Stage IV	PTCD*	2ヵ月
3	F 49		Bsmi	—	Tub. adeno ca Stage IV	胃空腸吻合	2ヵ月
4	M 50		Bmsi	+	Tub. adeno ca Stage III	膵・十二指腸 吻合術	3ヵ月
5	M 28		Btr	—	Tub. adeno ca Stage III	PTCD* Radiation	1年4ヵ月
6	F 68		Bm	+	Pap. adeno ca Stage II	胆嚢切除(胆嚢後) 肝管空腸吻合	17日 (直死)
7	F 58		Bim	—	Pap. Tab. adeno Stage III	PD**	6ヵ月
8	F 36		Bim	—	Tub. adeno ca Stage III	PD**	3年
9	M 32		Btr	—	Squamous cell ca Stage IV	肝内側、前区域 胆嚢、嚢胞切除 肝管空腸吻合	5ヵ月 生存
10	F 36		Bim	—	Pap. adeno ca Stage IV	PD**	1年3ヵ月
11	M 61		Gfbn	—	Tub. adeno ca Stage III	胆嚢、嚢胞、肝床切除 肝管空腸吻合	1年4ヵ月
12	F 47		Gf	—	Tub. adeno ca Stage III	胆嚢、嚢胞切除 肝管空腸吻合	3年11ヵ月
13	F 59		Gb	+	Tub. adeno ca Stage II	胆嚢、嚢胞切除 肝管空腸吻合	3年4ヵ月 生存
14	M 70		Gbf	—	Adeno squamous cell ca Stage IV	肝床切除+PD**	3ヵ月 生存

占拠部位、進行度は胆道癌取扱い規約による。
*PTCD: 経皮経肝胆道ドレナージ
**PD: 膵頭十二指腸切除術

表1 膵・胆管合流異常の臨床(小児例を除く)

	総胆管嚢胞状拡張群	総胆管非嚢胞状拡張群	
症例数	58	31	
性 差	♂:♀ 14:44	10:21	
年 令	15~70才(平均)34±15.2	15~85才(平均)48±14.8	
症 状	心窩部痛	50	22
	背部痛	4	8
	嘔吐	8	7
	発熱	6	3
	黄疸	9	8
癌	胆管癌 ¹⁰⁾ 14 胆嚢癌 5 (1例は重複癌)	胆管癌 1 胆嚢癌 19 膵癌 1	
	胆 石	24	4
合 併 症	膵 石	15	1
	胆 管 炎	5	3
	膵 炎	1	0

図1 Bm(胆道癌取扱い規約による)を中心とする肝外胆管の癌併存例でX-P上, 同部位に陰影欠損を認める(↑印).

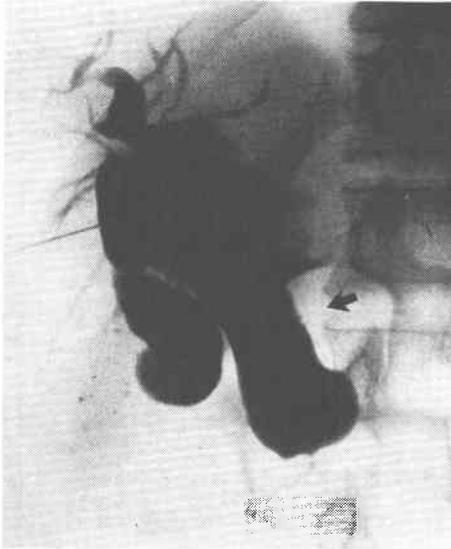


図3 肝内外型の胆管拡張症例で, 肝内胆管に巨大な扁平上皮癌が併存した(↑印). 右下図は膵・胆管合流異常部である.

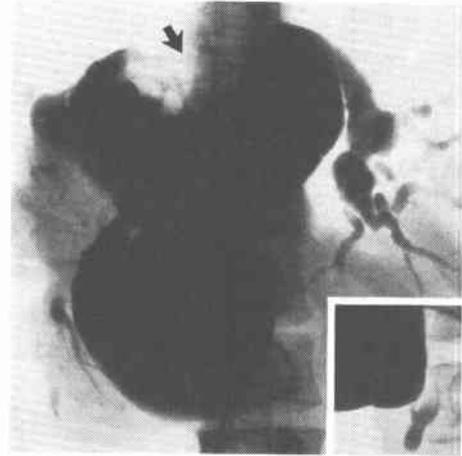


図2 肝内外型の胆管拡張症例で胆嚢, Gf(胆道癌取扱い規約による)に癌併存をみる. ↑印は同部の陰影欠損を示す.

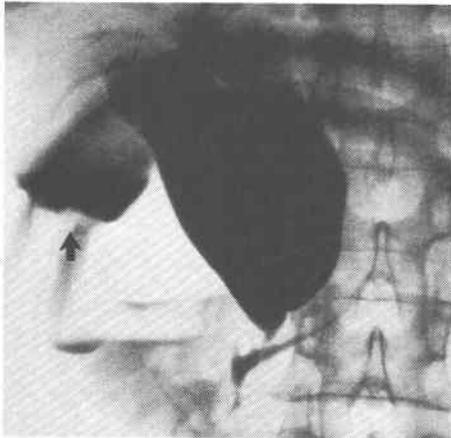
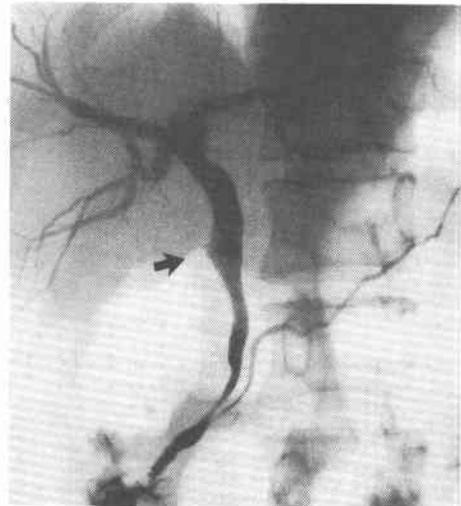


図4 総胆管非嚢胞状拡張群の胆嚢癌併存例で胆嚢管は癌による不整な閉塞を呈する(↑印). 胆管は拡張を伴わない.



従って13例(65%)は根治的治療がなされていない。根治切除例7例に関しては肝切除(肝右葉切除2, 肝床切除1)+膵頭十二指腸切除術3, 肝切除(肝右葉切除)+肝外胆道切除術1, 膵頭十二指腸切除術1, その他2などの手術を施行したがStage I, IIの症例を除き, Stage III, IVでは症例18の最長1年2カ月の生存例をみるにすぎない(表3)。図4は本群の典型例である。

2. 膵・胆管合流異常の胆道癌併存に関する因子の検討

a) 性差

嚢胞状拡張群の男女比は14:44, 癌併存例では7:7, 非嚢胞状拡張群では男女比10:21, 癌併存例では6:14と膵・胆管合流異常における癌併存率の性差に関しては有意差は認められなかった。

b) 年齢

年代別の癌併存について検討した。嚢胞状拡張群で

表3 膵・胆管合流異常+総胆管非嚢胞状拡張群の癌併存症例

症例	性・年齢	合流異常と胆管壁(胆管径)	占居部位	結石	組織像と進行度	術式・治療	予後
1	F 46	(14mm)	不明	—	Stage IV	PTCD* Chemotherapy	1年2ヵ月
2	F 58	(14mm)	Gbf	—	Stage IV	Chemotherapy	2ヵ月
3	F 52	(11mm)	不明	—	Stage IV	Embolization Chemotherapy	12ヵ月
4	F 60	(13mm)	Gn	—	Tub. adeno. ca Stage IV	Chemotherapy	45日
5	F 57	(10mm)	GnbC	—	Tub. adeno. ca Stage IV	PTCD*	8ヵ月
6	F 31	(11mm)	全体 Circ	—	Tub. adeno. ca Stage IV	胃空腸吻合術	2ヵ月
7	F 51	(10mm)	Gbn	—	Tub. adeno. ca Stage IV	PTCD*	20日
8	F 53	(11mm)	Gnb (胆嚢)	+	Tub. adeno. ca Stage IV	PTCD*	20日
9	M 45	(8mm)	Gncb	—	Tub. adeno. ca Stage IV	胃空腸吻合術 Radiation	4ヵ月
10	F 39	(11mm)	全体 Circ	—	Tub. adeno. ca Stage IV	胃空腸吻合術 Chemotherapy	4ヵ月
11	F 37	(11mm)	Gftn	—	Tub. adeno. ca Stage IV	空腸的胃切除術 (B II)	7ヵ月
12	M 85	(12mm)	Gncb (胆嚢)	+	PaP. adeno. ca Stage IV	胆嚢摘出 (姑息的)	30日
13	M 37	(10mm)	Gf	—	Tub. adeno. ca Stage IV	胆嚢摘出(姑息的) 空腸的胃切除術(B II)	35日
14	F 57	(13mm)	全体 Circ	—	Tub. adeno. ca Stage IV	肝右葉切除+PD**	12日 (直死)
15	M 53	(5mm)	Gnb	—	PaP. adeno. ca Stage III	肝右葉切除+肝外胆管 胆嚢切除術	6ヵ月
16	F 58	(12mm)	Gnc	—	Tub. adeno. ca Stage IV	肝床切除術+PD**	1年2ヵ月
17	M 62	(8mm)	Gf	—	PaP. adeno. ca Stage I	肝外胆管・胆嚢切除 肝管空腸吻合術	3ヵ月 生存
18	F 56	(13mm)	GzbCBm	—	Poorly. diff adeno. ca Stage IV	肝右葉切除+PD**	1年2ヵ月 生存
19	F 59	(14mm)	Gf	—	Tub. adeno. ca Stage II	肝床切除+胆嚢切除術 胃切除術(重複胃癌)	2年11ヵ月 生存
20	M 43	(13mm)	Bmi	—	PaP. adeno. ca Stage III	PD**	1年3ヵ月

占居部位, 進行度は胆嚢摘取後規約による。
*PTCD: 経皮経肝胆道ドレナージ
**PD: 脾十二指腸吻合術

は一般の消化器癌と同様に加齢とともに癌併存率が上昇する傾向が認められた。しかし若年より高い頻度で癌の併存が見られる点に大きな差がある。

一方, 非嚢胞状拡張群では加齢とともに癌併存率が増加する傾向は見られず, 若年よりほとんどの症例が癌を併存している。実に30歳代で67%, 40歳代で60%, 50歳代では83%であった(図5)。

c) 病恹期間

病恹期間が長くなれば癌併存率が増すというような病恹期間と癌併存に関する相関関係は認められなかった(図6)。特に非嚢胞状拡張群においては, 癌併存症

図5 膵・胆管合流異常の年代別癌併存率

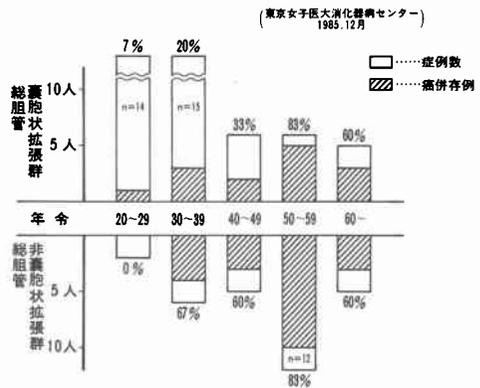
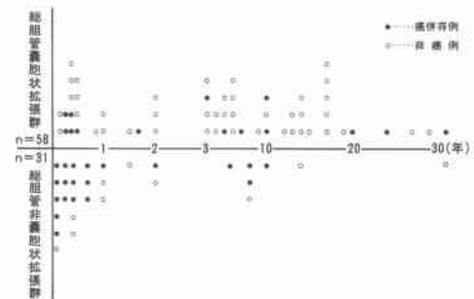


図6 膵・胆管合流異常の病恹期間と癌併存



例の病恹期間は短く, 症状発現時にはすでに癌を併存している症例が多い。そして, 病恹期間も1年以内のものが多くみられた。

d) 胆管形態および膵・胆管合流形態と癌併存

嚢胞状拡張群の胆管形態は肝外型の胆管拡張を示すもの32例と肝内外型のもの26例に分類された。癌併存各症例の胆管形態および発癌部位については前述したごとくである。肝外型の癌併存率は7/32例, 22%で発癌は肝外胆管, 胆嚢にみられた。肝内外型の癌併存率は7/26例, 27%で肝外型より高率であり, 肝内胆管に癌の発生が見られたものも2例ある。嚢胞状拡張群では胆管壁における癌併存が多く, しかも拡張部位, すなわち肝内外型では肝外胆管, 胆嚢, ならびに肝内胆管にも発癌をみた。膵・胆管合流形態はすべて大井¹¹⁾のB型, あるいは胆管合流型¹⁰⁾(膵管に胆管が合流しているようにみえるもの)であった。非嚢胞状拡張群に関しては膵・胆管合流形態は膵管型であり, 発癌部位は1例を除きすべて胆嚢であった(表4)。

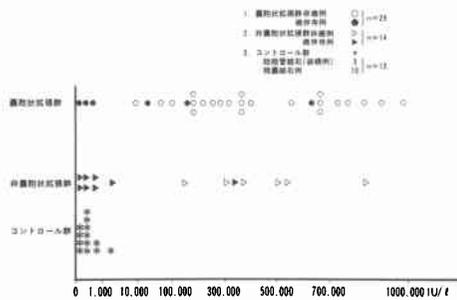
e) 胆汁中 Amylase

膵・胆管合流異常症例中, 胆管胆汁中の Amylase 値

表4 胆道癌併存膵・胆管合流異常症例の胆管形態と発癌部位

1. 総胆管嚢胞状拡張群 癌併存例	肝外型	胆管癌	5	⇒肝外胆管	5
		胆嚢癌	2		
	肝内外型 (1例は胆管・胆嚢 重複癌)	胆管癌	5	肝内胆管	2
		胆嚢癌	3	肝外胆管	3
2. 総胆管非嚢胞状拡張群 癌併存例	軽度拡張 胆管症例 (14~11mm)	胆管癌	1	⇒肝外胆管	1
		胆嚢癌	11		
	拡張のない 症例 (10~5mm)	胆嚢癌	8		

図7 膵・胆管合流異常症例の胆管胆汁中 Amylase 値



を測定しえたのは43例（癌併存例14を含む）であり、嚢胞状拡張群、非嚢胞状拡張群ともほとんどは100,000 IU/L 以上の高 Amylase 値を示し、最高値は968,000 IU/L であった。ただし癌併存例に関しては1,000IU/L 以下を示すものも多いが、これらは癌により胆管の閉塞をきたした症例である。なお、胆嚢内胆汁中 Amylase も同時に測定しているが胆管胆汁と同様の傾向を示した。コントロール群として胆石症13例の胆管胆汁中 Amylase を測定したが、図のごとく最高値でも3,300IU/L にすぎず明らかに膵・胆管合流異常症例との間に差が認められた（図7）。

f) 胆石および膵・胆管合流異常症と胆道癌併存について

胆石を合併した膵・胆管合流異常症例は28例で膵・胆管合流異常の31%にみられた。そのうち胆道癌を合併したものは5例で、これは膵・胆管合流異常を伴った胆道癌症例の14.7%にあたる。5例中3例は嚢胞状拡張群ですべて胆石は総胆管結石であり、発癌は2例が胆管に、1例が胆嚢にみられた。非嚢胞状拡張群の2例は胆嚢癌で、胆石は胆嚢癌に多いとされる胆嚢結

石であった。しかしながら非嚢胞状拡張群のこれ以外の胆嚢癌17例には胆石の合併は認めなかった。

g) 膵・胆管合流異常症例の病理組織学的検索

病理組織学的検索が可能であった膵・胆管合流異常症例48例（癌併存例16例）と対象群として胆嚢胆石症60例、膵・胆管合流異常を伴わない胆嚢癌症例14例について、胆道粘膜の化生、過形成、異形成について検索した。膵・胆管合流異常症例の胆道粘膜における化生変化は胆嚢結石症例に比べ頻度、程度とも大差はないが、本症の胆嚢癌症例では胆石保有胆嚢癌よりむしろ化生の頻度は低い。過形成性変化は対象群に比べ頻度が高く胆嚢、胆管粘膜の半数以上にみられ、びまん性粘膜過形成とも言うべき特徴的形態を示し、特に胆嚢に顕著にみられた。しかし、非嚢胞状拡張群の胆管粘膜では化生、過形成とも軽微であった。異形成につ

図8 総胆管嚢胞状拡張群の症例で胆嚢、胆管粘膜は一部脱落し、胆嚢では粘膜全体が粗大乳頭状を示し粘膜過形成の所見を呈する。

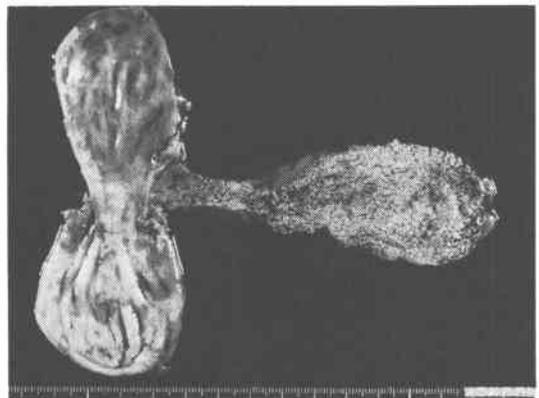


図9 総胆管嚢胞状拡張群症例の胆管粘膜：本症例では化生を伴った腺腫様過形成の所見をみる。H.E. 染色, ×20.



図10 総胆管囊胞状拡張群症例の胆嚢粘膜：粘膜の間質の増殖を伴ったいわゆる Elfiing らのいう Diffuse Mucosal Hyperplasia とでもいうべき特徴的な所見をみる（上段）、H.E. 染色、×20。表層上皮粘液化生、偽幽門化生、杯細胞の出現を伴う高度の腸上皮化生がみられる（下段）。H.E. 染色、×50。

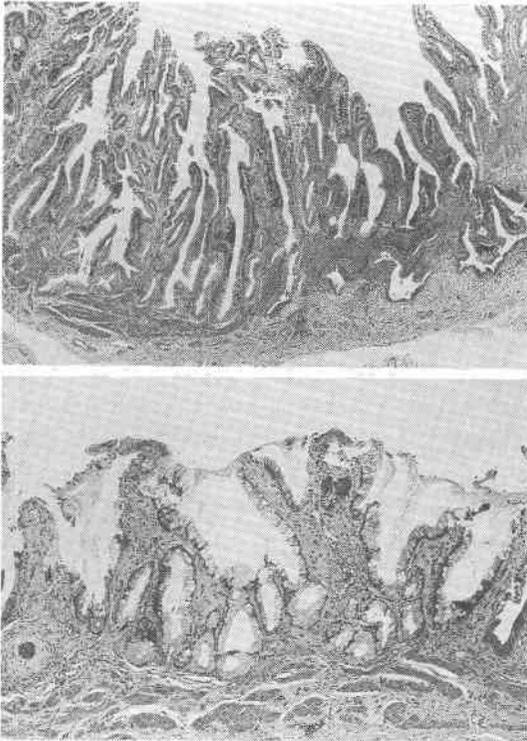
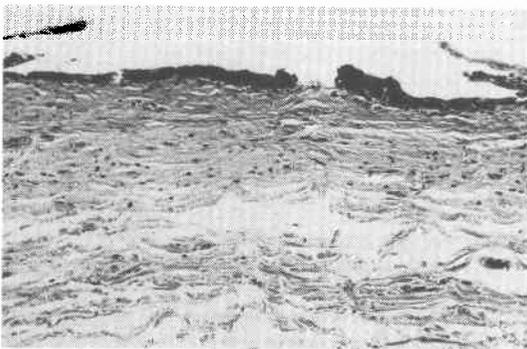
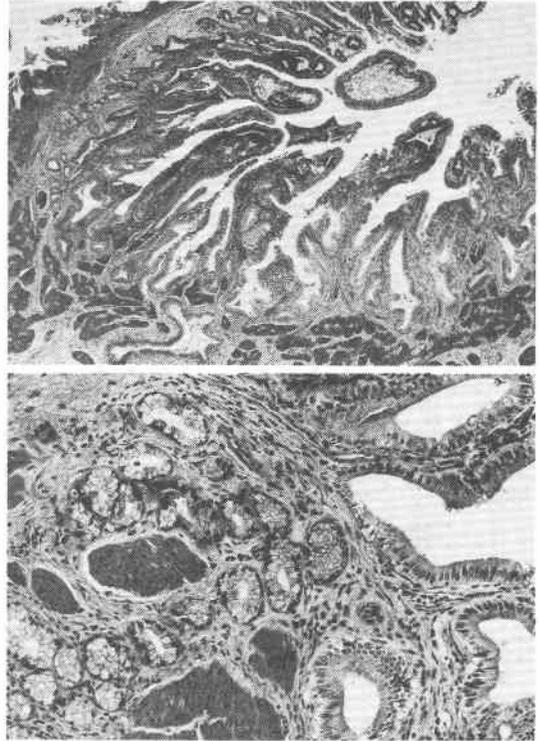


図11 総胆管非囊胞状拡張群症例の胆嚢粘膜：大半の胆管上皮は剥脱しているが、残存上皮は一層の円柱上皮で覆われ過形成、化生性変化は認められない。H.E. 染色、×50。



いては囊胞状拡張群、非囊胞状拡張群とも胆道粘膜に強い変化は認められなかった（図8～12）。

図12 総胆管非囊胞状拡張群症例の胆嚢粘膜：胆嚢では過形成（上段・H.E. 染色、×20）、化生（下段 H.E. 染色、×100）などがみられる。



IV. 考 察

膵・胆管合流異常という概念は1916年、木積ら¹²⁾により先天性胆道拡張症における膵管と胆管の異常な合流様式が記載されたのに始まる。しかし、一般的には Babbitt ら¹³⁾が1969年 congenital choledocal cyst の成因としてとらえる報告をしたのちクローズアップされた疾患である。そして、時期を同じく大井ら¹⁴⁾により内視鏡的膵胆管造影法が開発され、胆管と膵管の合流形態が明確にされるに従い、膵・胆管合流異常の報告も相次ぎ病態も解明¹⁰⁾¹⁵⁾されてきた。その結果、最近では先天性胆管拡張症と膵・胆管合流異常との相互の位置付けが明らかにされつつある。すなわち、膵・胆管合流異常は先天性胆管拡張症のすべてではなく、いわゆる Alonso-Lej の I 型と、これに肝内胆管の拡張を伴った型（戸谷 IV 型¹⁶⁾など）にはほとんど100%に認められるが、肝内胆管のみの先天性胆管拡張症や choledochoceles などには認められない¹⁷⁾。また、膵・胆管合流異常があっても、胆管は全く拡張を示さないものも多数発見されるにいたり、すべての胆管拡張症

表5 先天性胆管拡張症の型分類による膵・胆管合流異常および胆道癌の併存（ただし胆管・膵管の末端が確認しえた症例について）

	(Alonso-Lejの分類)			(戸谷の分類)		計
	I	II	III	IV	V	
症例数	32	0	2	26	17	77
膵・胆管合流異常併存	32 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (100%)	0 (0%)	58
胆道癌併存	8	0	0	6	0	14

の成因としてみるには疑問がある。先天性胆管拡張症と膵・胆管合流異常は同一の疾患ではなく一部が重なっているにすぎないと考えられる。

一方、先天性胆管拡張症と胆管壁における発癌に関しても注目を浴び、その原因についても論議¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾されてきたが、この胆管壁における発癌は膵・胆管合流異常を伴う先天性胆管拡張症に高率に認められる（表5）。

また、胆道の発癌は胆管拡張を示さない膵・胆管合流異常にも高頻度にみられることから、膵・胆管合流異常を胆道の発癌に関する重要な因子であるとの見解がなされるようになってきている。

著者らも以前より膵・胆管合流異常と胆道癌発生に関し検討報告⁷⁾してきたが、その癌併存率は異常に高率で膵・胆管合流異常の存在が胆道の発癌の原因として十分に考えられる。小児を除く自験例89例では34例が胆道に発癌、その癌併存率は38.2%であった。第8回日本膵管胆道合流異常研究会の569例のアンケート調査報告でも膵・胆管合流異常における胆道癌併存率は23%であり、膵・胆管合流異常が胆道癌発生に関して明らかに high risk な病態であることを示唆している。著者の今回の検討では、癌併存年齢についてみると若年で癌を併存しているものがかなりあり、34例中40歳以下で発癌をみたものが8例あった。89例中、嚢胞状拡張群58例で胆道癌併存をみたものは14例、24%、非嚢胞状拡張群31例では20例、64.5%であった。発癌部位に関しては嚢胞状拡張群では14例中10例（1例は胆管、胆嚢重複癌）が胆管壁に発生しているのに対し、非嚢胞状拡張群では20例中19例が胆嚢癌であり明らかな差がみられた。

一方、胆嚢癌に多いとされる胆嚢結石合併率は最近の本邦の報告では宮崎ら²⁰⁾51%、中山²¹⁾72.4%、当教室48.5%²²⁾などがあるが自験例の膵・胆管合流異常、胆嚢癌症例では24例中2例に認められたに過ぎない。この事実、さらに、胆管拡張のない非嚢胞状拡張群の症例

でもきわめて高い癌併存率を示すことから、これらの症例における胆道癌の発生機序は膵・胆管合流異常に求めざるをえない。膵・胆管合流異常は一般に十二指腸乳頭括約筋の作用が及ばない上流で膵管と胆管の合流するものと定義され、このような病態では常に膵管と胆管は相互に交通している状態にある。膵管内、胆管内の圧差により容易に膵液の胆管内逆流、ときには胆汁の膵管内逆流が容易に起こることとなる。検索しえた膵・胆管合流異常43例の胆汁中 Amylase 値をみてもほとんどは100,000IU/L以上を示し対象群の胆石症の胆汁中 Amylase 値とは明らかな差がみられた。発癌機序としてはこの胆管内への膵液の逆流、膵液を混じた胆汁のうっ滞が重要な因子であると考えられる。胆管内に逆流した膵液は活性化され、その結果胆道粘膜は破壊、再生を繰り返し、ひいては粘膜の防御反応とも考えられる化生、過形成性変化をきたすこととなり、その過程で発癌にいたるものと考えられる。また嚢胞状拡張例ではうっ滞は嚢胞内ならびに胆嚢内に起こり、非嚢胞状拡張例では逆流膵液は容易に十二指腸内に流出されるが胆嚢内にはうっ滞すると考えられ、この点において発癌部位の差が出てくるものと推測される。

Neiderhiser ら²³⁾は逆流した膵液中の phospholipase A により生成された lysolecithin あるいは膵液そのものによる起炎物質により慢性炎症を引き起こしその過程で異常な上皮増殖が生じ、癌が発生すると推論し、また、木下ら²⁴⁾は膵液の胆嚢内逆流、うっ滞が慢性胆嚢炎、ひいては化生性病変をもたらす胆嚢癌となる可能性を推測している。自験例の膵・胆管合流異常症例における胆道粘膜の病理組織学的検索に関しては第8回日本膵管胆道合流異常研究会（1985年）において教室の吉川が発表したが、化生は嚢胞状拡張群では胆嚢より胆管に強く、逆に非嚢胞状拡張群では胆嚢に強く認められた。また、癌併存例では非癌部や癌病巣内に化生変化が多くみられ、両群の癌の好発部位と化生性変化について考えると化生が発癌に深く関係していると思われる。松峰²⁵⁾も胆嚢胆嚢の粘膜上皮を検討し腸上皮に似た腫瘍構造が存在、胆嚢粘膜上皮化生が発癌にかかわる重要な病変であることを強調している。しかし非癌例では化生の頻度は最も高い嚢胞状拡張群の胆管でも40%と以外に低く、対象例の胆石症例群と比べ有意差は認められなかった。したがって、膵・胆管合流異常における異常に高い胆道癌の発生を化生性変化のみに求めることは無理ではないかと考えられ

る。一方、過形成変化は本症の半数以上に認められ特徴的形態を示し、特に胆嚢に著明であったが胆管の拡張のない非嚢胞状拡張群の胆管粘膜では化生も含め、過形成も軽微であった。胆管癌症例が1例だけであることから考えると上記の過形成変化も発癌に関し興味ある所見であり、化生、過形成といった変化が発癌と関係あることが推測される。

以上の臨床および病理組織学的所見から膵・胆管合流異常は前癌病変とも言うべき high risk な病態であることは疑いの余地はなく、実際の問題として早期発見、治療が必要である。嚢胞状拡張群症例に関しては癌以外の合併疾患による症状が起こりやすく、胆管形態から超音波、computed tomography (CT) 検査などで容易に診断され小児科領域にて治療されるものも多い。しかし非嚢胞状拡張群では胆管の拡張を全く示さないものもあり、さらに症状が出現しにくい傾向があり早期発見は困難である。非嚢胞状拡張群自験例31例中の胆道癌併存例20例についても胆管の拡張を全くみない10mm以下の症例が8例もあり、病期間もほとんどが1年以内、しかも癌併存による黄疸で発症している症例が大部分であった。非嚢胞状拡張群非癌例11例の診断に関しては、他疾患の精査中に発見された1例を除き他の症例は主として繰り返す間歇的な心窩部ないし背部痛発作が ERCP 施行のきっかけとなっている。嚢胞状拡張群と比べ非嚢胞状拡張群の症例数が少ないにもかかわらず癌併存率が64.5%ときわめて高いことは症状の発現をみない、あるいは診断されない潜在的症例がかなり存在する可能性も考えられるが、著者らの経験した約6,000例の ERCP 症例では偶然ともいえる機転から発見された非嚢胞状拡張症例は6例だけであった。このような症例を発癌以前に早期発見するには是非とも ERCP を施行する必要があるが、ERCP をルーチンに行うことはすべての症例に対しては不可能である。現時点では通常の診療に当たっても常に本症を念頭に置き考えることが最も重要であり、原因不明の発作性の疼痛をみるような症例では ERCP を積極的に行うことが必要であり、また、今後新たな診断方法、手段を開発する必要があると考える。

結 語

膵・胆管合流異常と胆道の癌併存について膵・胆管合流異常非癌例55例と癌併存例34例について検討し以下の結果を得た。

1) 膵・胆管合流異常の胆道癌併存率は34/89例、38.2%で、総胆管嚢胞状拡張群では14/58、24%、総胆

管非嚢胞状拡張群では20/31、64.5%と癌併存に関して非常に highpotential な病態であると考えられた。

2) 発癌原因としては膵液の胆管内逆流、うっ滞による慢性的刺激、および炎症が考えられるが、病期間と癌併存に関しては相関関係は認められなかった。

3) 発癌部位に関しては、うっ滞が重要な因子と考えられ肝外型の総胆管嚢胞状拡張症例では肝外胆管および胆嚢に、肝内外型では肝内胆管にも発癌がみられた。また、総胆管非嚢胞状拡張症例では20例中1例を除きすべて胆嚢癌であった。

4) 化生、過形成性変化が非癌例、癌併存例の双方にみられ、特に本症の過形成性変化は特徴的な様相を呈した。また、これらの変化が発癌となんらかの関係を持つことが推測されたが明らかな証拠は得られなかった。

文 献

- 1) Irwin DT, Morison JE: Congenital cyst of the common bile-duct containing stones and undergoing cancerous change. *Br J Surg* 32: 319-321, 1944
- 2) Alonso LF, Rever WB, Pessagno DJ: Congenital choledochal cyst with a report of 2 and an analysis of 94 cases. *Int Abstr Surg* 108: 1-30, 1959
- 3) Todani T, Tabuchi K, Yasuhiro W et al: Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. *Cancer* 44: 1134-1141, 1979
- 4) Dayton MT, Longmire WP, Tompkins RK: Carolis Disease: A premalignant condition? *Am J Surg* 145: 41-48, 1983
- 5) 佐々木政一, 岡村貞夫, 石田 淳ほか: 先天性胆管拡張症に合併した上部胆管癌の1根治切除例。胆と膵 5: 1043-1049, 1984
- 6) 小西孝司, 永川宅和, 宮崎逸夫ほか: 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
- 7) 羽生富士夫, 大橋正樹, 大井 至: 膵, 胆道の前癌病変へのアプローチ。胆道奇形と胆道癌一膵, 胆管合流異常一。胆と膵 2: 1637-1644, 1981
- 8) 大井 至, 大橋正樹: 膵胆管合流異常の発生学的考察。胆と膵 3: 463-475, 1982
- 9) 日本胆道外科研究会編: 外科・胆道癌取扱い規約。東京, 金原出版, 1981
- 10) 木村邦夫: 成人における先天性総胆管拡張症28例の検討(胆管像および胆管, 膵管合流様式と病態について)。日消病会誌 73: 401-414, 1976
- 11) 大井 至, 原 俊明: 先天性胆道拡張症-EPCGからみた膵胆管合流異常一。小児外科 9: 1121-1129, 1977

- 12) 木積一次, 児玉琢四郎: 輸胆管囊様拡張の1例を述べて基成因に及ぶ. 東京医会誌 30: 1413-1423, 1916
- 13) Babbitt DP: Congenital choledochal cyst: New etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb. Ann Radiol 12: 231-240, 1969
- 14) 大井 至: Fiberduodenoscope (Fbs-Lb)による内視鏡的膵管造影. 日消病会誌 66: 880-883, 1969
- 15) 古味信彦: 先天性胆管拡張症における膵胆道系の合流異常について. 手術 29: 73-83, 1975
- 16) 戸谷拓二, 岡島邦雄, 田淵勝輔ほか: 先天性胆道拡張症—その分類と手術療法および癌発生例について—. 手術 29: 875-880, 1975
- 17) 大井 至: 手術適応と術式の選択—訴えない成人の先天性胆道拡張症—. 外科 42: 892-898, 1980
- 18) 戸谷拓二, 田淵勝輔, 成末允果ほか: 先天性脳胆管囊腫の考察—癌発生とその治療. 法の反省—. 手術 24: 764-770
- 19) Hess W: Surgery of the biliary passage and the pancreas. D Van Nostrand Co Inc, Princeton, p33-42, 1965
- 20) 宮崎逸夫, 永川宅和: 胆石症と胆嚢癌. 胆石症へのアプローチ. 外科Mook 2: 125-137, 1980
- 21) 中山文夫, 古賀明俊, 西浦三郎ほか: 胆石症と胆嚢癌—胆嚢癌の発生と関連して—. 消外 5: 159-163, 1982
- 22) 羽生富士夫, 吉川達也, 中村光司ほか: 特殊病態と治療指針. 胆石症と胆嚢癌. 肝・胆・膵 7: 1059-1068, 1983
- 23) Neiderhiser DH, Morningstar WA, Roth HP: Absorption of lecithin and lysolecithin by the gallbladder. J Lab Clin Med 82: 891-897, 1973
- 24) 木下博明, 長田栄一, 街保 敏ほか: 膵胆管合流異常を合併した胆嚢癌. 胆と膵 2: 1701-1709, 1981
- 25) 松崎敬夫: 胆嚢癌の発生母地—特に胆嚢粘膜上皮化生に関連して—. 胆と膵 2: 1607-1614, 1981