

会長講演

## 膵・胆管合流異常をめぐって 主として胆道発癌を中心に

藤田保健衛生大学外科  
船 曳 孝 彦

膵・胆管合流異常（以下，合流異常）は先天性胆道拡張症に合併するものとして見出されたが，主として本邦で膵管胆道合流異常研究会を中心に疾患概念が確立し，胆道癌の発生機序を中心に研究が進んだ．非拡張症における高頻度の胆嚢発癌に加え，最近の集計では非拡張の胆管癌もまれとはいえない．教室の62例の臨床例，動物実験を通じて合流異常胆汁中胆汁酸の変化，胆汁中の変異原性物質の存在が明らかとなった．胆道粘膜では非癌部でも異型上皮，過形成が高頻度にみられ，PCNA，ODCなど各パラメーターで細胞回転の亢進が示された．分子生物学的にも *K-ras* 遺伝子変異，*p53* 蛋白異常発現，*p53* 遺伝子変異，*p53* LOH が癌部のみならず非癌部に，しかも非拡張胆管非癌部でもみられることから合流異常胆道粘膜はすべて発癌母地と考える．したがって治療法としては非拡張症でも拡張症と同様に肝側ならびに十二指腸側の胆管も十分に切除し，非拡張胆管の再建も合併症が高くはないので，胆管十二指腸端側吻合で再建すべきと考える．

### 1. はじめに

先天性胆管拡張症例に膵・胆管合流の異常（以下，合流異常と略す）があることを，1916年（大正5年）に世界で初めて木積 兎玉による報告<sup>1)</sup>はあったにもかかわらず，合流異常に関しては関心が持たれなかったが，1969年，Babbitt<sup>2)</sup>の論文以降，合流異常が注目されるに至った．日本では，1975年古味<sup>3)</sup>が指摘し，1978年から「日本膵管胆道合流異常研究会」が発足した．

その第20回研究会に際し，その間に得られた成果，現在の研究の最先端を，会員の分担執筆にて「膵・胆管合流異常 その Consensus と Controversy」として編集・出版（1997年）した．なお，研究会の名称は膵管胆道合流異常のままとし疾患名としては膵・胆管合流異常とした．研究会では膵・胆管合流異常を胆管と膵管が十二指腸壁外で合流すると定義<sup>4)</sup>した．

本研究会の活動のなかで，胆道拡張症を伴わない合流異常の存在が明らかとなり注目された．拡張症の診断基準はまだないが，拡張形態は，通常嚢胞状，紡錘状，円柱状の3型に分類され限局した拡張という特長がある．しかし，その形態よりむしろ非拡張との対比

が問題である．

合流異常には膵疾患，胆石，胆道癌という3つの大きな合併疾患があり，ここでは胆道癌との関係を中心に述べる．

小児を含む合流異常における胆道全体の発癌率は，10数パーセントから20%強とされている（Table 1）．ここで強調したいのは，1980年代までは Irwin ら<sup>5)</sup>にはじまり，教科書的にいわれている拡張症における胆管癌が多かったが<sup>6)</sup>，1990年代以降では，拡張症でも非拡張症（先天性胆道拡張症ではないという意味）でも胆嚢癌が多くなっている．合流異常研究会での5年間の集計<sup>7)</sup>では，非拡張症の胆嚢癌が80例と最も多く，次いで拡張症の胆管癌ではなく胆嚢癌になっている．なお，非拡張症には胆嚢癌が発生するが，胆管癌の発生は非常にまれであるという見方がある．しかし，非拡張症の胆管癌も11例報告されており，決して極めてまれとは言えない．

当科における合流異常64例では拡張症が41例，非拡張症が23例であり，拡張症中胆嚢癌も，胆管癌も8.6%と全く同じであったが，非拡張症においては胆嚢癌が26%，胆管癌が8.7%，全体の発癌率は当科では20.3%と，他の報告と近似していた（Table 2）．なお，1例，胆嚢癌，胆管癌の重複を経験したので，文献的に

Table 1 Biliary cancer in PBM

| Report            | CBD                |                  |       | Non CBD            |                  |       | Rate of carcinogenesis |
|-------------------|--------------------|------------------|-------|--------------------|------------------|-------|------------------------|
|                   | Gallbladder cancer | Bile duct cancer | Total | Gallbladder cancer | Bile duct cancer | Total |                        |
| Hanyu (1981)      | 2                  | 9                | 41    | 7                  | 0                | 9     | 14.7%                  |
| Komi #1 (1984)    | 16                 | 34               | 339   |                    |                  |       |                        |
| Todani #2 (1985)  | 93                 | 140              |       | 48                 | 8                |       | 21.4%                  |
| Aoki (1987)       | 26                 | 45               | 477   | 44                 | 4                | 80    |                        |
| Yanagida (1994)   | 2                  | 3                | 24    | 4                  | 2                | 20    | 16.1%                  |
| Chijiwa (1995)    | 2                  | 2                | 33    | 4                  | 0                | 12    |                        |
| JSPBM (1998)      | 45                 | 21               | 66    | 80                 | 11               | 91    |                        |
| Present author #3 | 3                  | 3                | 41    | 6                  | 2                | 23    |                        |

PBM : Pancreaticobiliary maljunction CBD : Congenital biliary dilation

Total : including non-cancerous cases

#1 : only adults #2 : only cancerous cases #3 : including double cancer

Table 2 Cases with PBM in our department(1983.12 ~ 1999.6)

|                                   | Not associated with cancer | Gallbladder cancer | Bile duct cancer |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------|
| CBD #<br>(n = 41)                 | 35                         | 3 (8.6%)           | 3 (8.6%)         |
| Bile duct not dilated<br>(n = 23) | 16                         | 6 (26.1%)*         | 2 (8.7%)*        |
| Total                             | 51                         | 9 (14.1%)*         | 5 (7.8%)*        |
|                                   |                            | 13 (20.3%)         |                  |

\* one cases with double cancer of gallbladder and bile duct was included

# : Congenital biliary dilatation

検索したところ、18例が報告されていた( Table 3 ). なかでも我々の症例も含め、非拡張症の胆嚢・胆管重複癌が5例報告されているということは注目すべきことである。

## II. 発癌機序の検討

### (1) 胆道内容の検査

合流異常という形態の異常は膵液が胆道内に逆流、混和し、うっ滞、濃縮するという機能の異常につながっている。

まず、胆道内容から検討を始めた。膵酵素の上昇をチェックし、次いで発癌物質であるメチールコラントレンと胆汁酸の組成が近似していることに注目し胆汁酸分画の分析を行った。小児を含めて合流異常症例の胆嚢内胆汁の胆汁酸分画ではそれ程明確ではなかったが、胆管内胆汁の分画では、2次胆汁酸が多いことと非抱合型の胆汁酸が多いという傾向が明らかになった<sup>8)</sup>。しかし、食餌の影響で非常に変動が激しく、有意差はえられなかった。そこで、幼犬を用いて宮野型の

合流異常モデルを作成して胆汁酸の分画を見ると、最初は control と差がなかったが、合流異常を作成後年月の経過とともに2次胆汁酸が多く非抱合型の胆汁酸が多いという臨床における傾向が実験系でも出てくることが明らかになった<sup>9)</sup>( Table 4 ).

合流異常を作成後5年以上経過し犠牲死させたイヌでは胆管内にかなり大きな腺種が形成され、胆嚢には化生性変化がみられた<sup>9)</sup>。

そこで、胆汁中に発癌物質、すなわち変異原性物質があるのではないかと考えて検討した。まず、DNAの損傷性を調べる目的で、Spore rec-assay で変異原性を検索した。

非拡張合流異常、胆嚢癌症例の胆嚢胆汁中に Spore rec-assay が陽性であった<sup>10,11)</sup>。

そこで、非合流異常の膵液を用いて、混和実験を行った。胆汁(10検体)、膵液(2検体)そのものは、変異原性を持っていないが、混和し、インキュベーションを行った後では、10胆汁中6胆汁が Spore rec-assay

Table 3 Reported cases with PBM associated with double cancer of gallbladder and bile duct

| Case No. | year | Authors     | Bile duct dilation | Gallbladder cancer # | Bile duct cancer # |
|----------|------|-------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| 1        | 1980 | Shibata     | CBD                | unknown              | unknown            |
| 2        | 82   | Nakayama    | CBD                | tub3                 | pap                |
| 3        | 82   | Izeki       | CBD                | pap                  | unknown            |
| 4        | 84   | Otsuka      | CBD                | pap                  | pap                |
| 5        | 85   | Usui        | CBD                | pap/tub              | pap/tub            |
| 6        | 86   | Yamagiwa    | CBD                | tub2                 | pap                |
| 7        | 87   | Hashimoto   | CBD                | pap/tub              | tub3               |
| 8        | 88   | Ueda        | not dilated        | pap                  | pap                |
| 9        | 88   | Karasawa    | CBD                | tub1                 | tub1               |
| 10       | 88   | Arima       | CBD                | tub1                 | scc                |
| 11       | 89   | Aizawa      | CBD                | tub1                 | tub1               |
| 12       | 90   | Kamitsuji   | CBD                | tub3                 | tub3               |
| 13       | 90   | Horiba      | not dilated        | tub1                 | tub1               |
| 14       | 91   | Takakura    | not dilated        | pap                  | tub1               |
| 15       | 91   | Ikoma       | CBD                | pap                  | tub1               |
| 16       | 92   | Morishita * | not dilated        | pap                  | tub3               |
| 17       | 97   | Nakao       | CBD                | pap                  | tub1               |
| 18       | 98   | Suzuki      | not dilated        | unknown              | unknown            |

# : Histological types were determined by General Rules on Cancer of Biliary Tract by Japanese Society of Biliary Surgery

\* : our report : Congenital biliary dilatation

Table 4 Postoperative changes of bile acid fractions of bile in PBM model created in dogs<sup>9)</sup>

|                        | UDCA |      |      | CA   |      |      | CDCA |      |      | DCA  |      |      | LCA |     |      |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|------|
|                        | GUDC | TUDC | free | GC   | TC   | free | GCDC | TCDC | free | GDC  | TDC  | free | GLC | TLC | free |
| control (n = 20)       |      | 0.2  | 0.1  | 77.8 |      |      | 4.2  |      |      | 21.4 |      |      |     |     |      |
| 1 ~ 2 months (n = 9)   |      | 0.2  |      | 81.7 |      |      | 2.5  | 3.6  |      | 2.2  | 9.7  |      |     | 0.1 |      |
| 3 ~ 5 months (n = 9)   |      | 0.5  |      | 64.2 | 7.8  | 2.9  | 1.4  | 5.9  |      | 5.3  | 1.4  |      |     | 0.1 |      |
| 6 ~ 8 months (n = 4)   |      | 0.2  | 0.1  | 1.0  | 44.5 | 17.8 |      | 5.7  | 2.0  |      | 20.0 | 7.4  |     | 0.3 | 1.0  |
| Over 60 months (n = 3) |      | 0.1  | 0.1  |      | 55.8 | 16.6 |      | 3.9  | 1.2  |      | 21.7 | 0.4  |     | 0.2 |      |

UDCA : Ursodeoxycholic acid CA : Cholic acid CDCA : Chenodeoxycholic acid DCA : Deoxycholic acid LCA : Lithocholic acid  
G : Gluco- T : Tauro-

Table 5 Non-cancerous lesions of biliary epithelia in cases with PBM and non-PBM

|                                  | PBM         | No. of cases | Dysplasia | Hyperplasia | Metaplasia |
|----------------------------------|-------------|--------------|-----------|-------------|------------|
| Cancer<br>(non-cancerous lesion) | Gallbladder | 8            | 0(0%)     | 2(25%)      | 0(0%)      |
|                                  | Bile duct   | 7            | 1(14%)    | 1(14%)      | 0(0%)      |
| Not associated<br>with cancer    | Gallbladder | 20           | 1(5%)     | 7(35%)      | 6(30%)     |
|                                  | Bile duct   | 20           | 2(10%)    | 4(20%)      | 2(10%)     |
|                                  | Non-PBM     | No. of cases | Dysplasia | Hyperplasia | Metaplasia |
| Not associated<br>with cancer    | Gallbladder | 14           | 0         | 1(7%)       | 2(14%)     |

陽性となった<sup>10)</sup>。

一方、DNAの復帰変異能について調べるAmes testで検討した。合流異常胆汁の60%に変異原性陽性、しかも非癌例6胆汁中4胆汁が陽性であった<sup>11)</sup>。

合流異常の胆道内容にはSpore rec-assayとAmes testという2種の変異原性試験で陽性が得られ、両者の試験では一致するものもあり、一致しないものもある。すなわち複数の変異原性物質が含まれており、

Fig. 1 PCNA labeling index in cases with PBM<sup>10) #</sup>

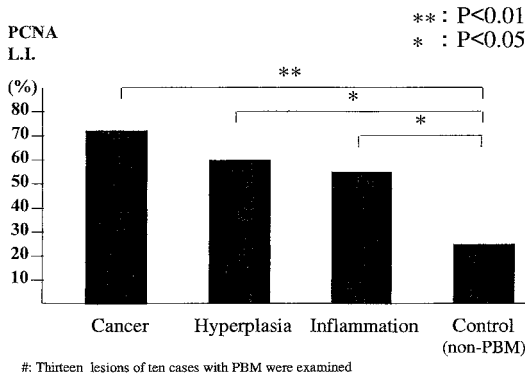
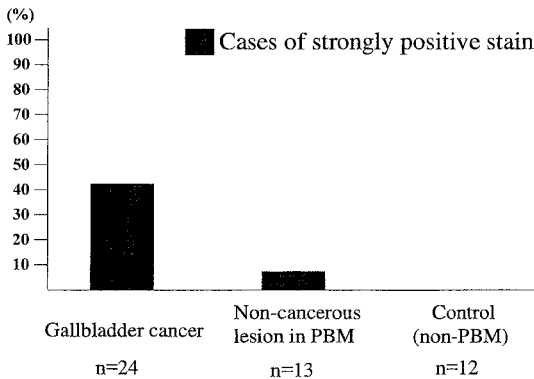


Fig. 2 Ornithine decarboxylase (ODC) immunohistochemical staining



DNAが損傷されている可能性が示された。

(2) 胆道粘膜の光顕的検討

次に、胆道粘膜側について検討した。

合流異常症例の非癌部胆道粘膜すなわち、癌症例の非癌部、そして非癌症例、それぞれ胆嚢粘膜、胆管粘膜組織像を検討した。非合流異常の胆嚢粘膜(対照)では過形成、化生はともに低い頻度で見られるのみであるが、合流異常症例の胆道粘膜においては、異型上皮、あるいは過形成がかなりの頻度で観察された (Table 5)。

そこで、細胞増殖能についてAgNORs, BrdU labeling index, オルニチン脱炭酸酵素, Ki67 labeling index, DNA histogram等で検討した。

PCNA L.I.は、癌部では当然ながら高値であったが、合流異常の粘膜では、過形成部、炎症部においても、対照と比べ有意に細胞回転が上がっていることが示された<sup>10)</sup> (Fig. 1)。

次にオルニチン脱炭酸酵素(ODC)を、生化学的ではなく免疫組織学的に検討した。非合流異常においては、ODCが強陽性に染まってくる症例は全くないのに対し、胆嚢癌においてはオルニチン脱炭酸酵素が強陽性となる症例が42%と多く、合流異常の非癌部では7.7%が強陽性に染色された<sup>12)</sup> (Fig. 2)。

このように合流異常の胆道粘膜は癌部のみならず非癌部においても、癌ほどではないが細胞回転が亢進し

Table 6 K-ras point mutations in cancerous and non-cancerous lesions

| PBM         | Cancerous lesions | Non-cancerous lesions |
|-------------|-------------------|-----------------------|
| Gallbladder | 3/4 (75%)         | 6/16 (38%)            |
| Bile duct   | 1/1 (100%)        | 8/17 (47%)            |
| Total       | 4/5 (80%)         | 14/33 (42%)           |
| Non-PBM     |                   |                       |
| Gallbladder | 11/16 (69%)       | 0/6 (0%)              |

Table 7 K-ras point mutations in terms of the dilatation of bile duct

| PBM                   | CBD         |            | Bile duct not dilated |           |
|-----------------------|-------------|------------|-----------------------|-----------|
|                       | Gallbladder | Bile duct  | Gallbladder           | Bile duct |
| Cancer                | 0/1 (0%)    | 1/1 (100%) | 3/3 (100%)            |           |
| Non-cancerous lesions | 3/9 (33%)   | 4/10 (40%) | 3/7 (43%)             | 4/7 (57%) |

CBD: Congenital biliary dilatation

ていることが明らかとなった。

(3) 分子生物学的検討

癌遺伝子である *K-ras* 遺伝子を PCR-SSCP 法で検討した。合流異常の癌部はもちろん、非癌部粘膜にも明らかな異常バンドの出現がみられた<sup>(13)~(15)</sup>。この異常バンドを切り取り、direct sequence で検討すると、codon12において GGT から GAT という点突然変異が明らかとなった。さらに codon13にも変異のみられた症例も経験した。

非合流異常、胆嚢癌部ではもちろん69%に点突然変異がみられるが、非合流異常非癌部では0%であったのに対し、合流異常癌部で80%、非癌部で42%の症例に点突然変異が見られた (Table 6)。

これを胆管拡張の有無から見てみると、拡張症の胆嚢、胆管、非拡張症の胆嚢および胆管にそれぞれ非癌部であっても *K-ras* 点突然変異の存在が実証され、とくに、非拡張症の胆管にも57%に変異がみられた (Table 7)。

*K-ras* 合流異常患者6人の末梢血リンパ球で調べてみると、3例においては胆道粘膜では *K-ras* 点突然変異が見られたにもかかわらず、リンパ球では1例も *K-ras* の変異は見られなかった<sup>(15)</sup>。すなわち、*K-ras* 点突然変異は全身に系統的に起こっているのではなく、胆道

粘膜で起きたといえる。

癌抑制遺伝子の *p53* を p53蛋白の免疫染色での発現陽性率で見ると<sup>(15)</sup>、癌部で50%、非癌部で21%に発現している。なお、非合流異常の胆嚢癌部では64%に発現しているが非癌部では0%の発現であった (Table 8)。

これを胆管拡張の面から見てみると、非癌部では拡張症の胆嚢、胆管、そして非拡張症の胆嚢、胆管、いずれの発現率も大差がなかった (Table 9)。

次に PCR-SSCP 法、direct sequence 法により、*p53* の遺伝子変異を exon5, 6, 7, 8で検討すると、codon 207で GAT (Asp) から GAC (Asp) (transition タイプ)、あるいは、codon212で TTT (Phe) から TTA (Leu) (transversion タイプ)などの点突然変異が見られた<sup>(16)</sup>。

*p53* 遺伝子の変異率は、合流異常の癌部では67%、非癌部で50%であったのに対し非合流異常の非癌部では点突然変異は0%であった (Table 10)。

合流異常の胆管拡張の有無で見ると、拡張症、非拡張症ともに非癌部でも *p53* 遺伝子変異の変異が見られ、非拡張症の胆管でも40%であった (Table 11)。

*K-ras* 遺伝子と *p53* 遺伝子の相関を癌症例6例、非癌症例18例で検討した。*K-ras*、*p53* 共に変異が見られる

Table 8 Overexpression of p53 protein in cancerous and non-cancerous lesions

| PBM         | Cancerous lesions | Non-cancerous lesions |
|-------------|-------------------|-----------------------|
| Gallbladder | 4/5 (80%)         | 2/15 (13%)            |
| Bile duct   | 0/3 (0%)          | 4/13 (30%)            |
| Total       | 4/8 (50%)         | 6/28 (21%)            |
| Non-PBM     |                   |                       |
| Gallbladder | 7/11 (64%)        | 0/6 (0%)              |

Table 10 *p53* gene mutation in cancerous and non-cancerous lesions

| PBM         | Cancerous lesion | Non-cancerous lesion |
|-------------|------------------|----------------------|
| Gallbladder | 3/5 (60%)        | 8/17 (47%)           |
| Bile duct   | 1/1 (100%)       | 7/13 (54%)           |
| Total       | 4/6 (67%)        | 15/30 (50%)          |
| Non-PBM     |                  |                      |
| Gallbladder | 9/14 (64%)       | 0/3 (0%)             |

Table 9 Overexpression of p53 protein in terms of the dilatation of bile duct in cases with PBM

|                      | CBD         |           | Bile duct not dilated |           |
|----------------------|-------------|-----------|-----------------------|-----------|
|                      | Gallbladder | Bile duct | Gallbladder           | Bile duct |
| Cancerous lesion     | 2/2 (100%)  | 0/2 (0%)  | 2/3 (67%)             | 0/1 (0%)  |
| Non-cancerous lesion | 3/15 (20%)  | 4/9 (44%) | 5/13 (38%)            | 2/9 (22%) |

CBD : Congenital biliary dilatation

Table 11 *p53* gene mutations occurred in exon 5 through 8 in terms of the dilatation of bile duct

| PBM                  | CBD         |            | Non-CBD     |           |
|----------------------|-------------|------------|-------------|-----------|
|                      | Gallbladder | Bile duct  | Gallbladder | Bile duct |
| Cancerous lesion     | 0/2 (0%)    | 1/1 (100%) | 3/3 (100%)  |           |
| Non-cancerous lesion | 3/9 (33%)   | 4/7 (57%)  | 3/6 (50%)   | 2/5 (40%) |

CBD : Congenital biliary dilatation

Table 12 Relations between *K-ras* and *p53* mutation

Cancerous cases (n = 6)      Non-cancerous cases (n = 18)

| <i>p53</i> mutation | <i>K-ras</i> mutation |   | <i>p53</i> mutation | <i>K-ras</i> mutation |   |
|---------------------|-----------------------|---|---------------------|-----------------------|---|
|                     | +                     | - |                     | +                     | - |
|                     | +                     | 4 |                     | 1                     | + |
| -                   | 0                     | 1 | -                   | 5                     | 4 |

Cases with mutations of both genes

PBM associated with cancer 4/6 (67%)

PBM not associated with cancer 5/18 (28%)

Cancer patients in both ( + ) 4/9 (44%)

Cancer patients in either ( + ) 1/10 (10%)

Fig. 4 Division level of bile duct at hepatic site for cases with PBM

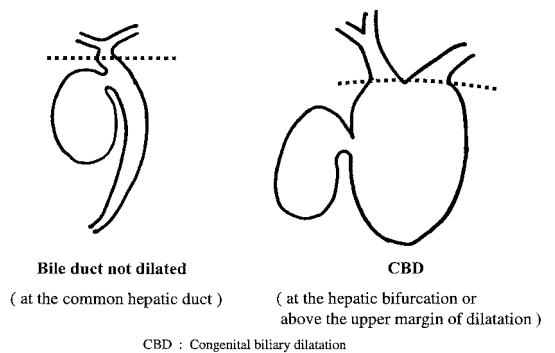


Fig. 3 Loss of heterozygosity of *p53* in cases with PBM<sup>17)</sup>

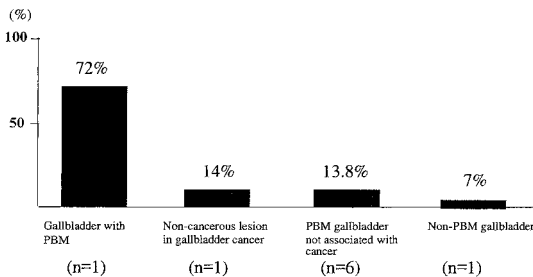
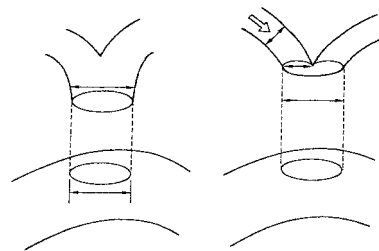


Fig. 5 Bile duct cut line<sup>22)</sup>



のは、癌症例では6例中4例、非癌症例では18例中5例であった。合流異常24例中、両遺伝子のうち、1種類の変異(+)という症例は10例あり、癌合併は1例のみであったのに対し、2種類共に変異が見られた9例では、4例に癌が合併していた (Table 12)。すなわち遺伝子変異の集積が発癌につながっていると見ることが出来る。

癌抑制遺伝子は、一方の染色体の遺伝子の点突然変異と他方の染色体の一部が欠損した時に、初めて抑制遺伝子として機能を失うとされている。したがって、

An oblique severed end does not reduce the bile flow resistance

*p53*の機能を把握する目的で *p53*の Loss of heterozygosity (LOH) を double target FISH 法を用いて確認した<sup>17)</sup>。

Biotin に染まったセントロメアのシグナル数が Rhodamin に染まった *p53*のシグナル数より多いものの比率を算出し LOH とした。合流異常胆嚢癌の癌部では72%と高く、胆嚢癌非癌部では14%、非癌症例の胆嚢では13.8%、一方非合流異常の胆嚢 (control) で7%であった<sup>17)</sup> (Fig. 3)。一般に LOH は正常で5%程度

と報告されており，合流異常非癌部における14%前後は若干高いと考えられる．これは *p53* の機能が喪失し始めているまたは，いずれ喪失していくという可能性を示しているのではないだろうか<sup>16)</sup>．

次いで，合流異常および胆嚢癌が共に女性に多いということに注目し，エストロゲンレセプターについて検討を加えた<sup>18)</sup>．胆嚢癌におけるエストロゲンレセプターの報告は，その陽性率にかなりの幅があり，染色法の違いや抗体の動物種も大きく影響すると考える．われわれは ABC 法によって ER 陽性乳癌を陽性コントロールとして検討したところ，全胆道癌30例中11例(36.7%)に ER 蛋白が発現していたが，非合流異常胆道癌では22例中 9 例が陽性であったのに対し，合流異常では，胆道癌(8 例中)の 2 例に陽性であった．また，合流異常胆道癌症例の非癌部は全て陰性であった．すなわち *K-ras* , *p53* などと異なり，ER については合流

異常の発癌に関与していないと考える．

合流異常はもちろん胆嚢癌でも ER 遺伝子を検討した報告はこれまでにないが，ER- $\alpha$  遺伝子の異常を exon3, 4, 6 についてを検索したところ，exon5, exon6に遺伝子異常が認められた．

III. 合流異常の治療

拡張症の治療は切除，再建が原則あることに異論はなくなったと言えるが，合流異常のある非拡張症の治療については，いまだ残念ながら controversial である．われわれは胆管拡張症および非拡張症についても，合流異常があれば同様に肝外胆管を切除すべきだと考えている<sup>19)</sup>．その理由はこれまで述べてきたように，非拡張症の胆管粘膜においても，遺伝子異常ならびに細胞回転の亢進が見られている<sup>20)</sup>からである．胆管をそのまま合流異常という状態で残しておけば，術後も胆汁の混和した物質にさらされ続けるということが問題と考えている．

肝側の胆管切離線については，肝内胆管に拡張がある場合はそこまで切り込むようにしているが，拡張がなければ，必ずしも肝内胆管まで切り込むことはないと考えており，肝外胆管の最上部ないし拡張胆管直上で切離している (Fig. 4)．

流体力学的に，胆汁の流れる抵抗は流れと直交する胆管径に左右されるので，斜めに切っても抵抗を小さくすることにはならない<sup>21)</sup> (Fig. 5)とされており，吻合孔の狭窄を来さないことが肝要である．そのためには消化管の吻合孔を胆管径に一致させて円形にパンチアウトし，細い合成吸収糸を用い，層と層がよく接合するよう細心の注意をはらって縫合結紮している．

十二指腸側については，非拡張症の場合には合流部

Fig. 6 Pancreatic duct opening method including pancreaticobiliary junction<sup>23)</sup>

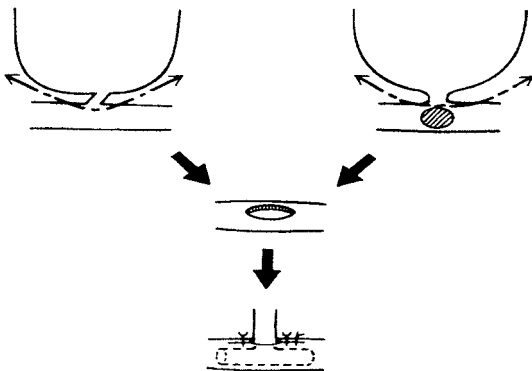
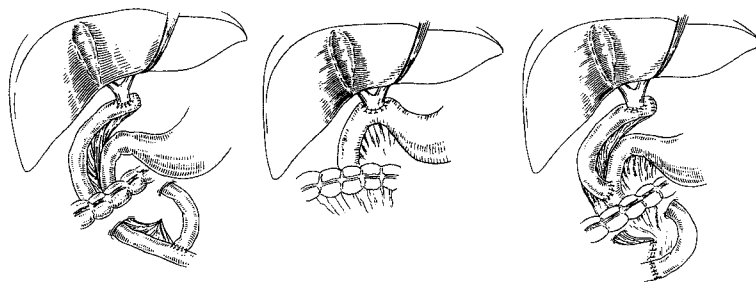


Fig. 7 Procedures of biliary tract reconstruction



Roux-en-Y  
Hepaticojejunostomy

End-to-side  
hepaticoduodenostomy

Jejunum interposition between  
the hepatic duct and duodenum

ぎりぎりまでが原則であっても、多少の余裕は持ってほしいと考える。拡張胆管が膵管と接しているような

症例が手技的には問題となる。この場合、発癌のポテンシャルを持つ粘膜を残さないという考えに基づいて、あえて胆管全部を切除し、その際に膵管が開いてもかまわないと考え、積極的な膵管開放術式を開発した<sup>22)</sup>(Fig. 6)。

Table 13 Surgical procedures employed for cases with PBM

| Cases not associated with cancer( 51 cases ) |            |
|--|------------|
| C・E・D  | 39 cases * |
| C  | 5 cases #  |
| C・E・J  | 3 cases *  |
| PD   | 1 cases    |
| C・E・H・D                                      | 3 cases    |

| Cases associated with cancer( 13 cases ) |         |
|--|---------|
| Curative resection                       | 9 cases |
| Non-curative resection                   | 2 cases |
| Unresectable                             | 2 cases |

# : including laparoscopic cholecystectomy  
 \* : including pancreatic duct opening method  
 C : cholecystectomy E : extrahepatic bile duct resection D : hepaticoduodenostomy  
 J : hpaticojejunostomy H : hepatectomy including partial resection PD : pancreaticoduodenectomy

さて、再建術式は最近では、Roux-Y 再建、胆管十二指腸端側吻合、胆管十二指腸空腸間置術の3方法に分けられる(Fig. 7)。空腸間置術は一見理想的な再建術式に見えるが、間置した空腸の非機能化、うっ滞が起こり、逆行性胆管炎を最も起こしやすい術式と考えている。胆管十二指腸端側吻合は、私どもが開発した術式<sup>23)-25)</sup>と自負し、たびたび推奨してきたが、その特徴は、簡便であること、胆汁の流れが十二指腸に流入して生理的であることに要約される。

自験51例中、胆管十二指腸端側吻合は39例に施行しているが、Roux-Y 吻合も行っている。また、複雑な合流形態などで膵頭十二指腸切除も行うこともある(Table 13)。

癌合併症例については、9例が切除しえたが、4例は

Table 14 Surgical outcome of cases with PBM having not dilated bile duct

| Case | Age・Sex | Biliary cancer | Method  | Outcome                   | Complication |
|------|---------|----------------|---------|---------------------------|--------------|
| 1    | 62/F    | +              | C・H・T   | 14M died                  | -            |
| 2    | 57/F    | +              | C・E・D   | 107M alive                | +            |
| 3    | 57/F    | +              | C・E・H・D | 21M died                  | -            |
| 4    | 59/F    | +              | UR      | 6M died                   | -            |
| 5    | 40/F    | +              | C・E・H・D | 12M died                  | -            |
| 6    | 60/F    | +              | T       | 12M died                  | -            |
| 7    | 54/F    | +              | C・E・D   | U                         | -            |
| 8    | 41/F    | -              | E・D     | 100M alive                | -            |
| 9    | 63/F    | -              | C・E・D   | 83M alive                 | -            |
| 10   | 26/F    | -              | C・E・D   | 80M alive                 | -            |
| 11   | 23/F    | -              | E・P・D   | 68M alive                 | -            |
| 12   | 47/F    | -              | C・E・D   | 66M alive                 | -            |
| 13   | 49/F    | -              | C・E・H・D | 56M alive                 | +            |
| 14   | 50/F    | -              | C・E・D   | 41M alive                 | -            |
| 15   | 34/M    | -              | C・E・H・D | 13M alive                 | -            |
| 16   | 79/F    | -              | Lap-C   | 12M alive                 | -            |
| 17   | 42/M    | -              | C・E・D   | U                         | -            |
| 18   | 39/F    | -              | C・E・H・D | U                         | -            |
| 19   | 49/F    | -              | C・E・D   | U                         | -            |
| 20   | 31/F    | -              | C・E・D   | U                         | +            |
| 21   | 47/F    | -              | C       | U                         | -            |
| 22   | 55/M    | -              | C       | 48M died by other disease | -            |
| 23   | 37/F    | -              | C・E・D   | 1M alive                  | -            |

C : cholecystectomy E : extrahepatic bile duct resection D : hepaticoduodenostomy J : hepaticojejunostomy  
 H : hepatectomy including partial resection Lap-C : Laparoscopic cholecystectomy T : T-tube  
 P : pancreatic duct opening, UR : unresectable U : unknown



非治癒切除ないしは非切除であった。

われわれは23例の非胆管拡張症に対しても、積極的に肝外胆管切除胆道再建をしてきた( Table 14)。細い胆管を吻合して、それが吻合部狭窄にならないということが問題点として挙げられる。しかしこのことを指摘する外科医も減黄の効いた膵癌などでPD, PPPDを施行し、細い胆管で再建している。自験23例中、術後胆道の合併症は3例であった。逆行性胆管炎の原因については古くから逆流そのものより、いったん逆流したものの流出が障害される吻合部狭窄<sup>6)</sup>にあるとされている。

その3例の内訳を見ると、早期一過性の胆汁漏が見られたのが1例、造影上吻合部狭窄が見られたが、経過観察のみで別に何の問題もないものが1例であった。胆汁漏になった後、狭窄を起こし、胆管炎を起こした症例3が問題になるが、実は摘出胆嚢の迅速病理標本で胆嚢癌という診断がなされ(永久標本では胆嚢癌は否定)、再建後に郭清を追加したために、胆汁漏が起こったのが原因となった特殊な症例であり、狭窄は保存的治療で拡張して経過はよかったが、再狭窄がくるため、再手術を行い、その後2年経過は順調に狭窄なく経過している。

### 結 語

以上、合流異常の発癌についてまとめると、胆嚢に高頻度に発癌するが非拡張症も含め胆管にも発癌すること、胆汁中にはいくつもの変異原性物質が存在し、DNAに損傷を与えていることが明らかになった。

また、胆道粘膜は遺伝子異常が起こり、細胞回転も亢進している。すなわち、膵・胆管合流異常における胆道粘膜は、胆管非拡張症も含めて発癌母地と考えられる。

したがって治療法としては肝側ならびに十二指腸側の胆管も十分に切除し、胆管十二指腸吻合で再建することを原則としている。とくに非拡張症胆管の切除・再建でも安全であるため、発癌予防の観点から拡張症症例同様に取り扱うべきと考える。

### 文 献

- 1) 木積一次, 児玉琢一郎: 輪胆管嚢様拡張の1例を述べて其成因に及ぶ. 東京医学雑誌 30: 1413-1423, 1916
- 2) Babbitt DP: Congenital choledochal cysts; New etiological concept based on anomalous relationships of common bile duct and pancreatic bulb. Ann Radiol 12: 231-240, 1969
- 3) 古味信彦: 先天性胆管拡張症における膵管胆道系

- の合流異常について. 手術 29: 73-83, 1975
- 4) 日本膵管胆道合流異常研究会, 膵・胆管合流異常診断基準検討委員会: 膵・胆管合流異常の診断基準(案). 胆と膵 8: 115-118, 1987
- 5) Irwin ST, Morison JE: Congenital cyst of common bile-duct containing stones and undergoing cancerous change. Br J Surg 32: 319-321, 1944
- 6) 青木春夫, 菅谷 宏, 島津元秀: 膵・胆管合流異常と胆道癌 アンケート集計成績とその考察. 胆と膵 8: 1539-1551, 1987
- 7) 日本膵管胆道合流異常研究会: 膵・胆管合流異常症例登録. 船曳孝彦編集, 古味信彦監修. 膵・胆管合流異常 その Consensus と Controversy. 医学図書出版, 東京, 1997, p409-425
- 8) Funabiki T, Sugie K, Matsubara T et al: Bile acids and biliary carcinoma in pancreato-biliary maljunction. Keio J Med 40: 118-122, 1990
- 9) 松原俊樹, 笹山可則, 船曳孝彦ほか: 長期合流異常犬における実験的研究. 消癌の発生と進展 6: 149-153, 1994
- 10) 松原俊樹, 山口 久, 船曳孝彦ほか: 膵胆管合流異常と非合流異常における胆道内容の変異原性試験と胆道上皮に関する細胞動態学的検討. 隅井浩治, 田妻 進, 伊藤政樹編集, 梶山梧郎監修. 胆道疾患研究の進歩. 自然科学社, 東京, 1995, p277-283
- 11) Matsubara T, Tsuji T, Funabiki T et al: Mutagenicity of bile and pancreatic juice from patients with pancreato-biliary maljunction. Hepatogastroenterology 42: 113-116, 1995
- 12) 今津浩喜, 船曳孝彦, 落合正宏ほか: 胆嚢疾患とくに胆嚢癌におけるオルチニン脱炭酸酵素(ODC)の免疫組織学的検討. 胆道 9: 27-35, 1995
- 13) 松原俊樹, 笹山可則, 船曳孝彦ほか: 膵・胆管合流異常における胆道発癌に関する研究. 消癌の発生と進展 7: 247-248, 1995
- 14) Matsubara T, Sakurai Y, Funabiki T et al: K-ras point mutation in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patient with pancreato-biliary maljunction. Cancer 77: 1252-1257, 1997
- 15) 船曳孝彦, 松原俊樹, 神野 治ほか: 膵・胆管合流異常における遺伝子異常. 消外 20: 1255-1263, 1997
- 16) Matsubara T, Funabiki T, Jinno O et al: p53 Gene mutations and overexpression of p53 product in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients with pancreatobiliary maljunction. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6: 286-293, 1999
- 17) 松原俊樹, 船曳孝彦, 神野 治ほか: 膵・胆道合流異常における double target FISH 法による p53 LOH の検討. 外科治療 80: 617-618, 1999

- 18) 神野 治, 松原俊樹, 船曳孝彦ほか: 胆嚢癌および膵・胆管合流異常における estrogen receptor の検討. 藤田学園医学会誌 22 : 107 110, 1998
- 19) Funabiki T, Matsubara T, Ochiai M et al : Surgical strategy for patients with pancreaticobiliary maljunction without choledocal dilatation. Keio J Med 46 : 169 172, 1997
- 20) Funabiki T, Matsubara T, Ochiai M et al : Biliary carcinogenesis in pancreaticobiliary maljunction. J Hepatobiliary Pancreat Surg 4 : 405 411, 1997
- 21) 船曳孝彦, 落合正宏, 松原俊樹ほか: 治療: 再建術式. 船曳孝彦編, 古味信彦監修. 膵・胆道合流異常 その Consensus と Controversy . 医学図書出版, 東京, 1997, p337 340
- 22) 船曳孝彦, 落合正宏, 天野 洋ほか: 先天性総胆管拡張症に対する膵胆管合流部切除を含む積極的膵管解放術式の2 経験例. 胆道 1 : 436 442, 1987
- 23) 船曳孝彦, 菅谷 宏, 蓮見昭武ほか: 端側型式による総胆管十二指腸吻合術の検討. 日消外会誌 13 : 997 1007, 1980
- 24) 船曳孝彦, 村上勝美, 松原俊樹ほか: 膵・胆道合流異常. 日消外会誌 21 : 2469 2472, 1988
- 25) Funabiki T, Sakurai Y, Ochiai M et al : End-to-side choledochoduodenostomy : A widely applicable procedure for biliary reconstruction. J Hepatobiliary Pancreat Surg 4 : 71 77, 1997
- 26) Madden JL, Gruwez JA, Tan PY et al : Obstructive ( surgical ) jaundice : An analysis of 140 consecutive cases and a consideration of choledochoduodenostomy in its treatment. Am J Surg 109 : 89 99, 1965

Pancreaticobiliary Maljunction  
Focused on Biliary Carcinogenesis

Takahiko Funabiki  
Dept. of Surgery, Fujita Health University

Collection of large numbers of cases of pancreaticobiliary maljunction ( PBM ) has shown that PBM without bile duct dilatation is frequently associated with gallbladder carcinoma. Surveys over the last decade, however, show that the incidence of bile duct cancer in PBM without dilatation is not as rare as that of choledochal cyst. The pathology in PBM is a result of reflux of pancreatic juice and stasis of the mixture in the biliary system. The bile acid fractions of bile are altered, and the presence of mutagens has been demonstrated. Dysplasia and hyperplasia are often found in the epithelia of PBM, and proliferative activity is increased, as evidenced by an increased PCNA labeling index and ODC labeling index. Furthermore, *K-ras* gene mutations, overexpression of p53 protein, *p53* gene mutations and *p53* LOH have been demonstrated even in non-neoplastic epithelia, especially of bile ducts without dilatation. Judging from the statistical data and the molecular biological data, total resection of an extrahepatic bile duct with gallbladder should be the treatment of choice for the prevention of carcinogenesis, regardless of whether dilatation is present or not. Hepaticoduodenostomy is preferable because it is a less invasive procedure and preserves natural bile flow into the intestinal tract. The incidence of postoperative complications, such as anastomotic stricture and or reflux cholangitis, is low even in cases without dilated bile ducts.

Key words : pancreaticobiliary maljunction, biliary carcinogenesis, gene mutation on biliary epithelium, end-to-side hepaticoduodenostomy, pancreaticobiliary maljunction without biliary dilatation

[ Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 261 270, 2000 ]

Reprint requests : Takahiko Funabiki Dept. of Surgery, Fujita Health University School of Medicine  
1 98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho Toyoake, 470 1192 JAPAN