

症例報告

先天性胆道拡張症術後に遺残膵内胆管より発生した腺扁平上皮癌に 乳頭部癌および十二指腸癌を併発した同時性3重複癌の1切除例

三田市民病院外科, 同 病理部*

千堂 宏義 西村 透 中村 吉貴
金田 邦彦 和田 隆宏 木崎 智彦*

症例は68歳の男性で、1966年胆嚢炎で開腹胆嚢摘出術を施行され、1998年12月上旬戸谷分類Ia型の先天性胆道拡張症で胆管切除・肝管空腸Roux-Y吻合を施行された。2006年2月より右上腹部痛と背部痛を認め、当科入院となった。CT、MRIで膵頭部に腫瘤を認めたが、膵管の拡張は認めなかった。ERCPで主乳頭は隆起し、膵管は途中までしか造影されず、遺残胆管と交通する嚢胞性病変を認めた。腹部血管造影検査で血管増生と腫瘍辺縁部の濃染像を認めた。以上より、遺残膵内胆管癌と考え、膵頭十二指腸切除術を施行した。病理組織学的診断は遺残膵内胆管より発生した腺扁平上皮癌および、乳頭部癌と十二指腸癌も併発した同時性3重複癌であった。分流手術後に遺残膵内胆管より発生した腺扁平上皮癌症例として、また膵内胆管癌、乳頭部癌および十二指腸癌の同時性3重複癌症例としても本邦報告例はなく、自験例が初めての報告と思われた。

はじめに

先天性胆道拡張症で分流手術後の胆道癌の発生は極めてまれである¹⁾²⁾。今回、我々は戸谷分類³⁾Ia型の先天性胆道拡張症の分流手術後に遺残膵内胆管より発生した腺扁平上皮癌および、乳頭部癌と十二指腸癌も併発した同時性3重複癌の1切除例を経験し、極めてまれな症例と考えられたので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：68歳、男性

主訴：右季肋部痛、背部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：28歳時、胆嚢炎にて開腹胆嚢摘出術。
61歳時、先天性胆道拡張症にて胆管切除・肝管空腸Roux-Y吻合術。

現病歴：1966年当院で胆嚢炎にて開腹胆嚢摘出術をうけたが、当時の記録が残っておらず詳細は不明であった。1998年12月上旬当院で戸谷分

類³⁾Ia型の先天性胆道拡張症にて胆管切除・肝管空腸Roux-Y吻合術をうけた。1998年当時の記録によると、膵上縁で胆管を切離し、膵実質に強固に癒着した拡張胆管壁は一部残し、その遺残胆管壁の内腔をアルゴンプラズマで焼灼した後、胆管末端狭窄部を内腔側より巾着縫合閉鎖し、さらに膵上縁での胆管切離断端を結節縫合閉鎖していた。切除された拡張胆管の理組織学的診断では胆管上皮は炎症性反応に伴うびらんを呈し、わずかに異型上皮を認め、悪性所見は認めなかった。術後経過は良好であった。2006年2月右脳内出血にて当院脳外科入院中より右上腹部痛および背部痛を認めたため、3月下旬当科紹介受診となった。4月下旬痛み増強し当院受診、血液検査で白血球と肝胆道系酵素の上昇を認めたため、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：眼球・眼瞼結膜に黄染認めず。腹部は平坦・軟、右季肋部に軽度の圧痛を認めたが、腫瘤は触知しなかった。

血液検査所見：白血球数20,100/mlと著明な上昇と肝胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカー

<2007年2月28日受理>別刷請求先：千堂 宏義
〒669-1321 三田市けやき台3-1-1 三田市民病院
外科

ではCA19-9とSCCは正常範囲内であったが、CEAが6.8ng/mlと高値を示した。

腹部CT：膵頭部に45×37mm大の境界比較的明瞭、内部均一で低吸収域な腫瘍を認め、造影CTで辺縁がわずかに造影された(Fig. 1A)。転移と思われる周囲リンパ節の腫大を認め、膵管の拡張は認めなかった。

腹部MRI：腫瘍はT1強調画像で低信号、内部は超低信号を呈し(Fig. 1B)、T2強調画像で低信号、内部は液体成分と思われる均一な高信号および一部低信号を呈した(Fig. 1C)。

上部消化管内視鏡検査所見：主乳頭は褪色調、凹凸不整に隆起し、その肛側に有茎性ポリープを認めた。主乳頭およびポリープの生検組織の病理組織学的診断はそれぞれ tubulovillous adenoma with severe atypia であった。

ERCP：2度の手術既往のためカニューレーション困難であった。腫瘍による圧排のためか、膵管は途中までしか造影されず、前回手術時に巾着縫合閉鎖した胆管末端狭窄部より乳頭側と思われる胆管が造影され(Fig. 2A)、その遺残胆管と交通する陰影欠損を伴った嚢胞性病変を認めた(Fig. 2B)。乳頭部の造影所見では共通管がやや拡張していたが、その他明らかな異常は指摘しえず、その際に採取した吸引液の細胞診は陰性であった。後の検討で陰影欠損像は凝血壊死物質と考えられた。

MRCP：膵管の拡張は認めず、遺残胆管と交通する嚢胞性病変を認めた。

腹部血管造影検査：腫瘍に一致して血管増生と辺縁部の濃染像を認めた。

以上より、遺残膵内胆管癌と診断したが、まれな膵頭部腫瘍の可能性も考え、6月上旬に手術を施行した。

手術所見：膵頭部に7cm大の硬い腫瘍を触知し、周囲に転移を思わせるリンパ節の腫大を認め、膵頭十二指腸切除術(PD-I)を施行した。

摘出標本：大きさ7×7×6cmで、弾性硬の腫瘍であった。断面は黄白色で、内腔に赤褐色の凝血壊死物質と緑白色の膿瘍が充満していた。遺残胆管の長さは2.5cmで、その断端に腫瘍が存在して

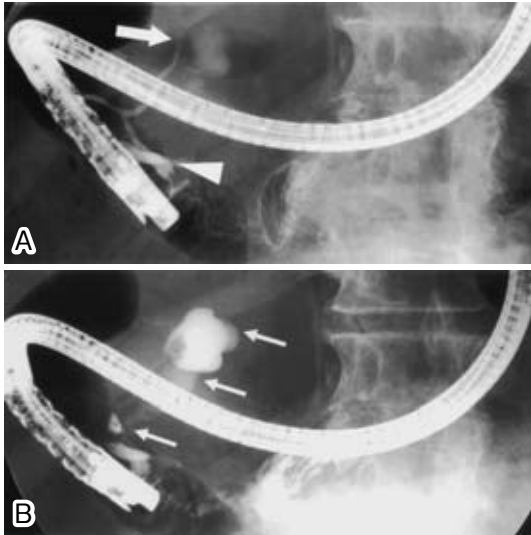
Fig. 1 A : Enhanced CT showed a little-enhanced tumor in the pancreas head (arrow). B : T1-weighted MRI showed a low intensity mass with very low inside (arrow). C : T2-weighted MRI showed a low intensity mass with high and partly low inside (arrow). Pancreatic duct was not dilated.



いた。また、乳頭部の腫大と乳頭部から約1cm肛側に13×7×7mm大の有茎性ポリープを認めた(Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：膵頭部に約45×45×

Fig. 2 ERCP showed the obstruction of pancreatic duct (thick arrow), confluence of the pancreatic and bile duct (arrow head) (A). A cystic lesion with filling defect communicating with remnant bile duct (thin arrow) (B).



30mm 大の腫瘍を認め、その中心部は嚢胞化し、辺縁部で腫瘍細胞の増生と周囲膵組織への浸潤を認めた。間質の線維増生が目立ち、リンパ球や形質細胞などの炎症細胞の浸潤を伴っていた。組織型は主に扁平上皮癌で、大型の細胞がシート状に配列して小さな胞巣を形成し、一部角化も認めた (Fig. 4A)。また、部分的に腺管形成を示し、腺癌成分も認められた (Fig. 4B)。腫瘍は遺残胆管断端より発生して周囲組織に浸潤し、胆管断端粘膜に露出していたが、遺残胆管粘膜を表層性には拡がっていなかった。十二指腸への浸潤は固有筋層まで認め、リンパ節転移は認めなかった。また、主膵管へは乳頭部より約 2cm で膵管粘膜への浸潤を認めたが閉塞は認めなかった。そして、主膵管の正常構造が不明瞭となり走行を追うことができなかった。さらに、乳頭開口部に 10×10mm 大の腫瘍を認め、癌浸潤は Oddi 筋内にとどまっていたが、リンパ管浸潤が Oddi 筋を越えて十二指腸粘膜下層まで認められた。リンパ管の癌先進部から上記胆管腫瘍まで 5mm 離れており連続性はなかった (Fig. 4C)。また、乳頭部肛側の有茎性

Fig. 3 Macroscopic findings of the resected specimen showed a pancreas head tumor 7×7×6cm in size. The tumor existed at the end of the remnant bile duct (black arrow). A duodenal polyp with narrow stoke (arrow head) developed at the anal side of the papilla of Vater (white arrow).



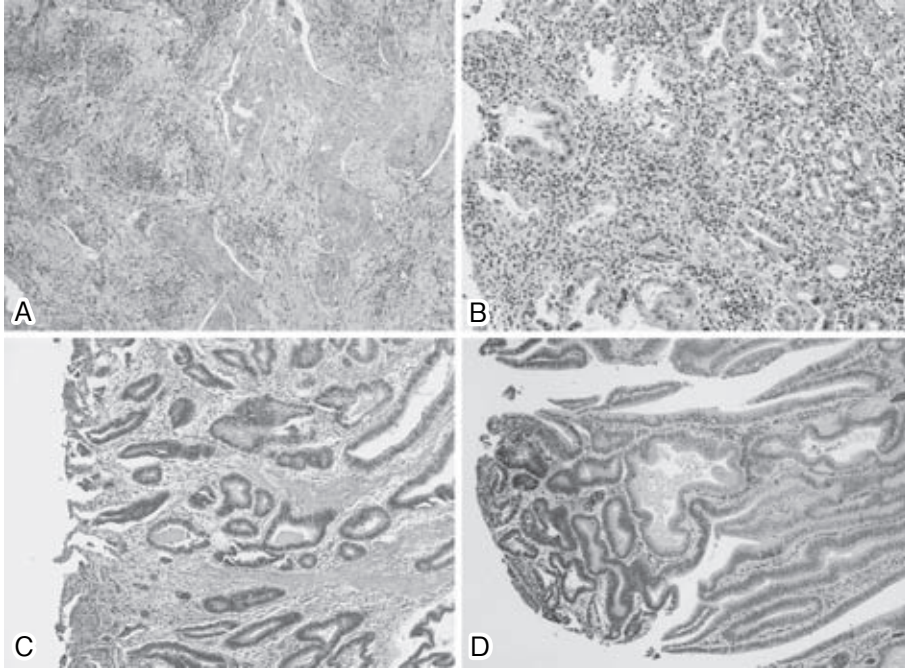
ポリープの先端部には腺管形成が密に見られ、腫瘍性に増生して茎部の粘膜下層にわずかに浸潤していた (Fig. 4D)。これら 3 個の腫瘍に連続性はなく、胆道癌取り扱い規約に従いそれぞれ、胆管癌は腺扁平上皮癌, Bi, pPanc3, pDu2, pN0, 乳頭部癌は高分化型管状腺癌, 露出腫瘤型, pat Acd, pPanc0, pDu1α, pN0 および十二指腸癌は高分化型腺癌, sm, ly0, v0 の同時性 3 重複癌と診断され、膵頭部腫瘍は病理組織学的に遺残膵内胆管由来と考えられた。

術後経過：術後 5 か月半現在再発兆候なく外来通院中である。

考 察

先天性胆道拡張症 (以下、本症) の成因には膵・胆管合流異常 (以下、合流異常)、総胆管末端狭窄およびその他の要因が複雑に関与していると言われている⁴⁾。また、本症における癌の発生は高率で、その発癌率は 2.5% から 28% と報告されており⁵⁾、合流異常が発癌に大きく関与していることはよく知られている。本症の発癌要因は胆管内への膵液の逆流で、膵液と胆汁の混合液が停滞することである。膵酵素の活性化、2 次胆汁酸の生成、複数

Fig. 4 The histopathological examination revealed an adenosquamous carcinoma arising in the pancreas head $45 \times 45 \times 30$ mm in size. Squamous cell carcinoma was dominant (A) and adenocarcinoma was partly (B). Further showed a well differentiated tubular adenocarcinoma of the papilla of Vater (C) and a well differentiated adenocarcinoma of the duodenal polyp (D). None of three carcinomas were connected (A, B : HE $\times 10$, C, D : HE $\times 4$).



の変異原性物質などさまざまな発癌因子による胆管上皮への作用が指摘されており、また発癌因子の濃度も関与すると考えられている⁶⁾。手術術式については胆汁と膵液の胆管内混和を解消する分流手術および発癌母地の可及的切除という目的で肝外胆管切除・胆道再建が適切な手術とされている^{1)6)~10)}。しかし、長期成績に関して肝内結石、胆管炎、膵石や膵炎などさまざまな問題点も指摘されている。また、分流手術後にも胆道癌の発生例が報告されるようになり^{11)~17)}、現在までに渡辺¹⁾の27例、中村ら²⁾の24例の集計報告がある。そのうち、遺残膵内胆管からの発癌はそれぞれ8例と7例であったが、腺扁平上皮癌の報告例はなかった。我々が検索しえた範囲内で、明らかに本症術後に膵側遺残胆管より発癌したと記された報告5例^{2)9)14)~16)}を検討してみると、全例が女性で、初回手術時年齢は11~23歳(平均17歳)、初回手術から癌発見まで6~16年(平均11年)、発見時すでに高度

進行例がほとんどで根治手術は困難であった。手術以外の治療は行われておらず、術後生存期間について、切除例3例のうち1例は術後1年2か月生存中、1例は術後12か月で死亡、残り1例は記載なく、非切除例2例では術後8か月と術後9か月で死亡と報告されており、予後不良であった(以上の文献は「先天性胆道拡張症」、「分流手術」、「膵側胆管癌」をキーワードに1983年~2006年5月までの医学中央雑誌およびその引用文献をもとに検索した)。分流手術後の遺残膵内胆管内では膵液と胆汁の混和はないが、胆管の不十分な切除あるいは合流異常の残存による膵液の逆流が発癌に関与しているものと考えられ^{1)7)~9)17)}、肝外胆管の全切除の必要性を示唆している。本症の手術に際しては拡張胆管や胆管壁を可及的に遺残させないことで、膵管と胆管の合流部直上で胆管を切離することが重要である¹⁾。一方、膵石を合併するものや複雑な膵管奇形を合併する症例に対しては膵頭十

二指腸切除も術式の選択肢の一つと考えられる⁸⁾。自験例は1998年当時の記録によると、分流手術時に採取した拡張胆管内の胆汁中のアマラーゼ値は11,775IU/lと著明に上昇し、胆管内への隣液の逆流が存在していたものと考えられた。

胆道癌取り扱い規約(第5版)¹⁸⁾によると、腺扁平上皮癌は腺癌成分と扁平上皮成分とが、一つの病巣内で相接して、または混在してみられるものとしている。その組織発生機序は、(1)異所性扁平上皮由来、(2)未分化基底細胞由来、(3)腺組織の化生性扁平上皮由来、(4)腺癌の扁平上皮癌化などが言われているが¹⁹⁾²⁰⁾、一般に(4)の説が支持されている²⁰⁾。自験例は内部壊死を伴った嚢胞性腫瘍であったが、その成因として扁平上皮癌は増殖速度が速く腺癌の2倍²¹⁾、腫瘍の増大に血管増生が追いつけないため内部が壊死に陥り嚢胞性領域が形成しやすいことと、扁平上皮癌は角化傾向を有するため細胞間隙が広くなり、内部に嚢胞性部分を生じるため²²⁾と考えられている。それゆえ、いったん腺癌より扁平上皮癌が発生すると腫瘍は急速に増大傾向を示し、扁平上皮癌成分が病巣の大部分を占めるようになる。自験例は病理組織学的に腫瘍の大部分は扁平上皮癌成分が占めていたが、周囲リンパ節への転移や周囲組織への浸潤を認めなかった。扁平上皮癌成分の占める割合と進行度、予後に相関がみられたとの報告²⁰⁾もあり、今後も長期的に慎重な経過観察が必要と考えられる。また、「隣胆管合流異常」、「乳頭部癌」、「十二指腸癌」、「重複癌」をキーワードに1983年～2006年5月までの医学中央雑誌およびその引用文献をもとに検索したところ、合流異常に乳頭部癌を伴った報告は3例^{23)～25)}、十二指腸癌を伴った報告は1例で大腸癌も併発していた²⁶⁾。その他3重複癌の報告が3例^{27)～29)}であった。その明らかな発癌機序は不明であるが、合流異常により生じた発癌因子が癌の発生につながった可能性もある。自験例は成人になってからの分流手術で、発癌へのinitiationがすぐにおこっていて、分流手術によって胆汁というpromotorの作用がなくなり癌の進行を遅らせたとも推察できる。また、十二指腸癌が乳頭部癌の近傍から発生したことは、遊離した乳頭部癌細胞

が経管性あるいはリンパ行性・血行性に十二指腸へ運ばれ、着床した可能性もあり、発癌機序を解析するうえで興味深い症例と考えられた。

文 献

- 1) 渡辺泰宏：分流術式と長期予後—術後発癌の防止に向けて。小児外科 36：495—500, 2004
- 2) 中村慶春, 田尻 孝, 内田英二ほか：先天性胆道拡張症における分流手術後16年目に遺残隣胆管内に発生した胆管癌の1切除例。日消外会誌 37：1276, 2004
- 3) 戸谷拓二：先天性胆道拡張症の定義と分類。胆と隣 16：715—717, 1995
- 4) 中西 徹, 大森美和, 小川博康ほか：隣胆管合流異常を伴う先天性胆道拡張症に合併した胆管末端癌の1例。胆と隣 4：247—252, 1983
- 5) Goto N, Yasuda I, Uematsu T et al：Intrahepatic cholangiocarcinoma arising 10 years after the excision of congenital extrahepatic biliary dilatation. J Gastroenterol 36：852—862, 2001
- 6) 渡辺泰宏, 土岐 彰, 野田卓男ほか：肝外胆道全切除(いわゆる分流手術)とその考え方—小児外科の立場から—。胆と隣 22：489—492, 2001
- 7) 古味信彦：手術手技。古味信彦編。消化器病セミナー 27。ヘルス出版, 東京, 1987, p177—188
- 8) 羽生富士夫, 今泉俊秀, 中村光司ほか：隣・胆管合流異常の手術。胆と隣 9：1205—1213, 1988
- 9) 霜田光義, 麓 耕平, 井原祐治ほか：初回総胆管嚢胞切除より12年後に遺残嚢胞に癌の発生をみた1例。肝・胆・隣 24：317—324, 1992
- 10) 鈴木修司, 天野久仁彦, 原田信比古ほか：先天性胆道拡張症術後26年を経過して発生した肝内胆管癌の1例。日消外会誌 37：416—421, 2004
- 11) 寺内尚志, 橋口文智, 江口富士夫ほか：癌発生をみた先天性胆道嚢腫の1剖検例。胆道疾患研究会プロシーディングス 14：12—13, 1978
- 12) 内村正幸, 武藤良弘, 脇 慎治ほか：先天性胆管拡張症の癌化例。胆と隣 3：333—342, 1982
- 13) 金田 衛, 畑尾正彦, 高橋勝三：先天性胆道拡張症に胆道癌を合併した成人4症例。日消外会誌 17：1179, 1984
- 14) 三好康敬, 日野昌雄, 柘植司郎ほか：隣胆管合流異常を伴った胆道癌症例の検討。胆道疾患研究会プロシーディングス 20：312—313, 1984
- 15) 江上 格, 渡辺 章, 吉松信彦ほか：先天性胆道拡張症にみられる合併症について。胆と隣 6：649—659, 1985
- 16) Yoshikawa K, Yoshida K, Shirai Y et al：A case of carcinoma arising in the intrapancreatic terminal choledochus 12 years after primary excision of a giant choledochal cyst. Am J Gastroenterol 81：378—384, 1986
- 17) 戸谷拓二：胆道拡張症と癌化。古味信彦編。消化器病セミナー 27。ヘルス出版, 東京, 1987, p129—151

- 18) 日本胆道外科研究会：胆道癌取り扱い規約. 第5版. 金原出版, 東京, 2003, p55—59
- 19) 早瀬尚文, 加藤允義：胆嚢・胆管の扁平上皮癌および腺表皮癌 (adenoacanthoma) 一症例報告ならびにその組織発生についての考察一. 九州厚年病年報 3 : 11—16, 1975
- 20) 武藤良弘, 内村正幸, 脇 慎治ほか：胆道の腺扁平上皮癌症例の臨床病理学的検討. 癌の臨 28 : 440—444, 1982
- 21) Charbit A, Malaise EP, Tubiana M : Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. Eur J Cancer 7 : 307—315, 1971
- 22) 橋本直樹, 蒔田富士雄, 岩波弘太郎ほか：嚢胞性病変を呈した膵腺扁平上皮癌の1切除例—わが国の報告例を含めて—. 癌の臨 45 : 1409—1413, 1999
- 23) 梅北信孝, 松峯敬夫, 鈴木不二彦ほか：膵胆管合流異常の共通管に発生した乳頭部癌の一例. 日本膵胆管胆道合流異常研究会プロシーディングス 15 : 84—85, 1992
- 24) 森屋秀樹, 中崎久雄, 石過孝文ほか：急性膵炎を契機に診断された膵胆管合流異常を伴う Vater 乳頭部癌の一例. 日臨外医会誌 58 : 592, 1997
- 25) 若林時夫, 水野秀城, 西原省吾ほか：全身性アミロイドーシスを合併し, 膵・胆管合流異常を伴った肝門部胆管・十二指腸乳頭部同時性二重癌の1剖検例. 胆と膵 23 : 239—244, 2002
- 26) 湖山信篤, 吉田初雄, 二瓶光博ほか：十二指腸早期癌及び胆管非拡張型膵胆管合流異常を伴った若年性大腸癌の1例. 日臨外会誌 59 : 645, 1998
- 27) 上田順彦, 永川宅和, 太田哲生ほか：膵胆管合流異常に合併してみられた胆嚢癌, 胆管癌, 膵管癌の1例. 腹部画像診断 8 : 321—325, 1988
- 28) 森紀久朗, 長谷川茂, 森 一郎ほか：先天性胆道拡張症・膵胆管合流異常に合併した胆管, 結腸, 虫垂の3重複癌の1例. 胆と膵 20 : 1021—1028, 1999
- 29) 永里 敦, 俵矢香苗, 橋爪泰夫：膵胆管合流異常を伴う胆嚢癌, 胃癌, 結腸癌の同時性3重複癌の1例. 日臨外会誌 62 : 2064—2068, 2001

A Case of Adenosquamous Carcinoma arising in the Intrapancreatic Remnant Bile Duct after Excision of Congenital Biliary Dilatation with Synchronous Triple Carcinomas of the Papilla of Vater and the Duodenum

Hiroyoshi Sendo, Tohru Nishimura, Yoshiki Nakamura, Kunihiko Kaneda,
Takahiro Wada and Tomohiko Kizaki*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Sanda Municipal Hospital

A 68-year-old man admitted for right upper abdominal and back pain had undergone cholecystectomy in 1966 and congenital biliary dilatation excision with hepaticojejunostomy by Roux-Y anastomosis in December 1998. Abdominal computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) showed a 45mm tumor in the pancreas head but no pancreatic duct dilation. ERCP showed a cystic lesion communicating with the remnant bile duct. Abdominal angiography showed hypervascular tumor staining. We conducted pancreaticoduodenectomy based on a diagnosis of cholangiocarcinoma arising in the intrapancreatic remnant bile duct. Histopathologically, adenosquamous carcinoma originated from the intrapancreatic remnant bile duct, with synchronous carcinoma of the papilla of Vater and the duodenum. None of the three carcinomas were connected. This is, to our knowledge, the first report of adenosquamous carcinoma arising in the intrapancreatic remnant bile duct after congenital biliary dilatation excision accompanied by synchronous triple carcinomas consisting of intrapancreatic cholangiocarcinoma, carcinoma of the papilla of Vater, and duodenal carcinoma.

Key words : adenosquamous carcinoma, intrapancreatic cholangiocarcinoma, congenital biliary dilatation

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 1617—1622, 2007]

Reprint requests : Hiroyoshi Sendo Department of Surgery, Sanda Municipal Hospital
3-1-1 Keyakidai, Sanda, 669-1321 JAPAN

Accepted : February 28, 2007