

症例報告

## 胆嚢癌切除後経過中に下部胆管癌を合併した 非拡張型膵・胆管合流異常の1切除例

岡山済生会総合病院外科

石田 道拡 仁熊 健文 湯川 拓郎  
三村 哲重 筒井 信正

症例は57歳の女性で、胆嚢癌疑いにて当院紹介。不均一な胆嚢壁の肥厚と胆管の拡張を伴わない膵胆管合流異常を認めた。非拡張型膵・胆管合流異常に伴った胆嚢癌と診断し、手術を施行。術後病理組織学的検査では胆嚢癌, ss, pN<sub>0</sub>, Stage II, sCurA。術後12か月、DUPAN-2の異常値を認め、その後も上昇した。PETでは膵頭部に集積を認め、MRIでは下部胆管内に20mm大の腫瘤を認めた。下部胆管に発生した悪性腫瘍と診断し、18か月後に幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行。腫瘍は下部胆管(共通管内)に存在し、病理組織学的検査所見で腫瘍周囲に異型上皮が一樣に広がり、原発腫瘍と診断した。非拡張型膵・胆管合流異常では胆嚢癌が高率に発生し胆管癌の発生は低いという報告が多い。本例は非拡張型合流異常で胆嚢癌手術後経過中に、下部胆管(共通管)に癌が発生した。非拡張型合流異常であっても胆管癌が発生する可能性があることが示唆された。

### はじめに

膵・胆管合流異常に胆道癌が合併することは知られている。胆管の拡張を伴う拡張型は胆管癌の合併が多く、胆管の拡張を伴わない非拡張型では、そのほとんどが胆嚢癌である。非拡張型合流異常では胆管癌の発生は比較的まれであるため、非拡張型合流異常に対する予防的治療では胆嚢摘出術のみを行う。その後も胆管癌の発生は認めていないという報告が多い<sup>1)~4)</sup>。今回、我々は非拡張型膵・胆管合流異常で胆嚢癌が生じ、切除後経過中に下部胆管(共通管)内に癌が発生した症例を経験したため症例報告する。

### 症 例

症例：57歳、女性

主訴：症状なし

既往歴：38歳、子宮筋腫核出。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：他院から胆嚢癌疑いにて紹介された。

血液一般検査、生化学検査では異常なく、腫瘍マーカーCA19-9が55.3U/mlと軽度上昇していた。腹部MRIでは胆嚢は腫大し、造影効果を伴う偏在性かつ不均一な壁肥厚を認めた。明らかな肝浸潤やリンパ節転移は認めなかった(Fig. 1a~d)。内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(以下、ERCP)とMRCPでは総胆管の拡張を伴わない膵・胆管合流異常を認めた。共通管17mm、胆管径6mm、胆管壁の不整は明らかではなかった(Fig. 2)。非拡張型膵・胆管合流異常に伴った胆嚢癌と診断し、手術(リンパ節郭清と分流のため左右肝管分岐手前から膵上縁までの胆管切除、肝S4a, S5切除、D2リンパ節郭清)を行った。術後病理組織学的検査では腫瘍は胆嚢内に限局しており肝床部や胆嚢管への浸潤は認めなかった。周囲胆嚢粘膜は軽度炎症細胞浸潤を認めたが、明らかな異型は認めず、切除した胆管粘膜にも癌の浸潤や異型は認めなかった。胆嚢癌2.5×2.7cm、乳頭膨張型、papillary adenocarcinoma, ss, INFβ, pHinf<sub>0</sub>, pBinf<sub>0</sub>, pPV<sub>0</sub>, pA<sub>0</sub>, pN<sub>0</sub>, pBM<sub>0</sub>, pHM<sub>0</sub>, pEM<sub>0</sub>, M(-), Stage II, sCurAと診断した(Fig. 3a, b)。

Fig. 1 a, c : T1 weighted MRI. b, d : Enhanced T1 weighted MRI. Abdominal MRI showed heterogeneous hypertrophy and contrasting effect of a gallbladder wall.

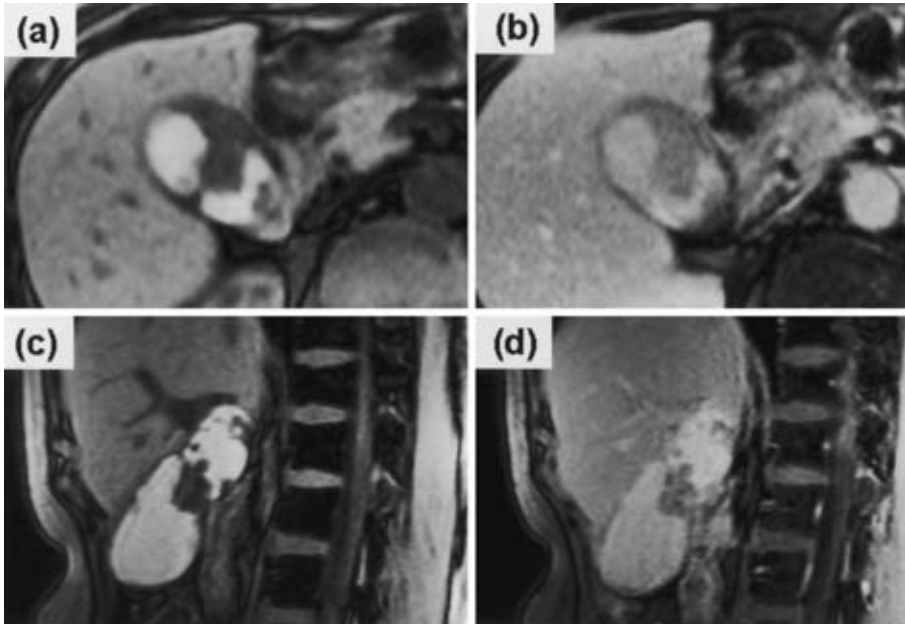
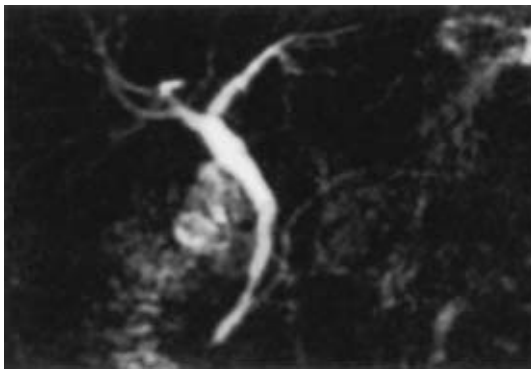


Fig. 2 MRCP showed a pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilation. A length of common duct is 17mm. The diameter of bile duct is 12mm. A gallbladder was not come out in T2 weighted MRI, because of hemorrhage in a gallbladder.



術後経過は問題なく退院となった。退院後は3か月ごとに血液検査、腹部骨盤CTを行った。12か月後の血液検査でDUPAN-2の上昇(960U/ml)を認めた。その時の腹部CTでは変化を指摘できなかった。その後も高値(1,600U/ml<)が続いたため、PET-CT、腹部造影CT、MRI/MRCPを行

い、加療目的にて入院となる。

入院時現症：食思良好。栄養状態良好。腹部は平坦、軟、圧痛なし、腫瘤の触知も認めない。眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。その他、特記すべきことはない。

入院時血液検査所見：胆嚢癌術前に高値であったCA19-9は3.0U/mlと正常範囲。その他、血液一般、生化学検査に異常を認めない。DUPAN-2は術後12か月以降上昇を続け、1,600U/ml以上と依然高値であった。

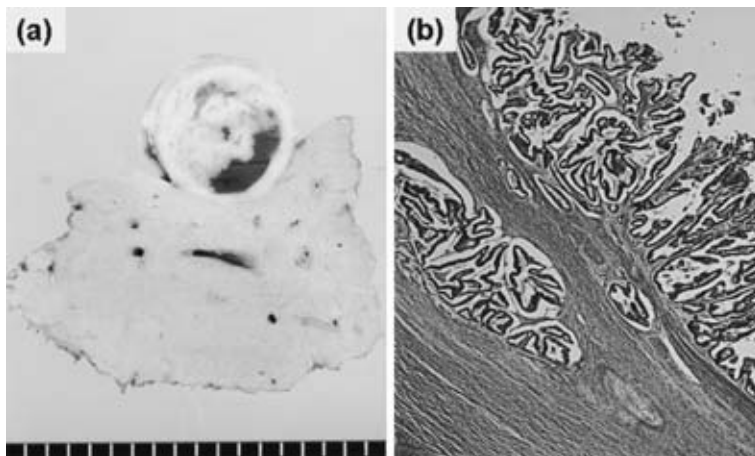
PET-CT：十二指腸下行脚から膵頭部に一致する部位に集積を認め、2時間後でも集積は亢進していた(Fig. 4)。

腹部造影CT：PETの集積を認めた部位、下部胆管に8×18mmの軽度造影効果がみられる腫瘍を認める(Fig. 5)。

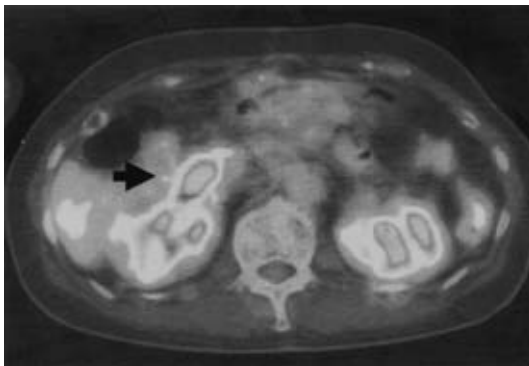
ERCP：下部胆管に陰影欠損を認め、それより上流の盲端となっている膵内胆管の拡張を認めた。また、主膵管も5mmと拡張を認めた(Fig. 6)。

MRI/MRCP：MRIでは造影CTと同様に下部

**Fig. 3** a: Macroscopic findings of gallbladder and liver. b: Histological findings of gallbladder cancer showed papillary adenocarcinoma infiltrated to the subserosal layer.



**Fig. 4** PET-CT showed accumulation in the pancreas head.



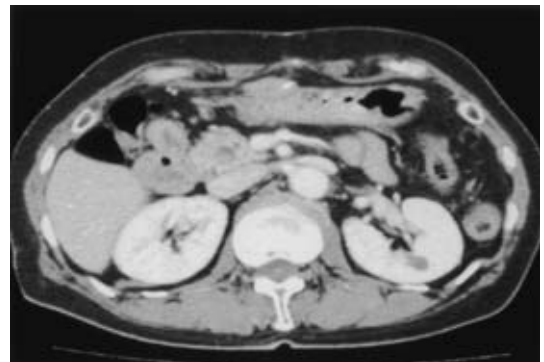
胆管に造影される腫瘍を認める。MRCPにて胆管内の陰影欠損と、膵管の拡張を認める。また、副膵管 (APD) は主膵管 (MPD) より分枝していた (Fig. 7a, b).

以上より、下部胆管に発生した悪性腫瘍が疑われたため、胆嚢癌手術術後 18 か月後、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術、D2 リンパ節郭清を施行した。

切除標本：膵管流入部 (矢印) より下流の下部胆管内 (共通管) に乳頭膨張型腫瘍 20×18mm を認める (Fig. 8a)。

術後病理組織学的検査：papillary adenocarci-

**Fig. 5** Abdominal enhanced CT postoperative 18 months later showed the tumor (8×18mm) in a lower bile duct.



noma, 中間型, INF $\alpha$ , pHinf $_0$ , pPanc $_2$ , pDu $_0$ , pPV $_0$ , pA $_0$ , pN $_0$ , pHM $_0$ , pDM $_0$ , pEM $_0$ , M (-), Stage IVa (Fig. 9). 腫瘍隆起部周囲の上皮は異型を伴い、周囲に一樣に広がっていたため、原発性腫瘍と診断した。腫瘍周囲以外の胆管や膵管には異型を認めず、また前回手術断端との連続性も認めなかった (Fig. 8b).

#### 考 察

膵・胆管合流異常症例には胆道癌が多いというのはよく知られている。1990年から1998年まで9年間全国登録症例検討<sup>1)</sup>では癌の合併は胆道拡

Fig. 6 ERCP and schema of the pancreaticobiliary maljunction. Both a main pancreatic duct and a bile duct were dilated.

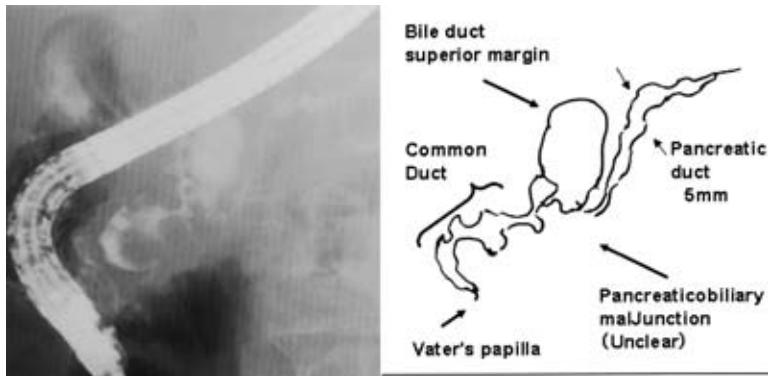
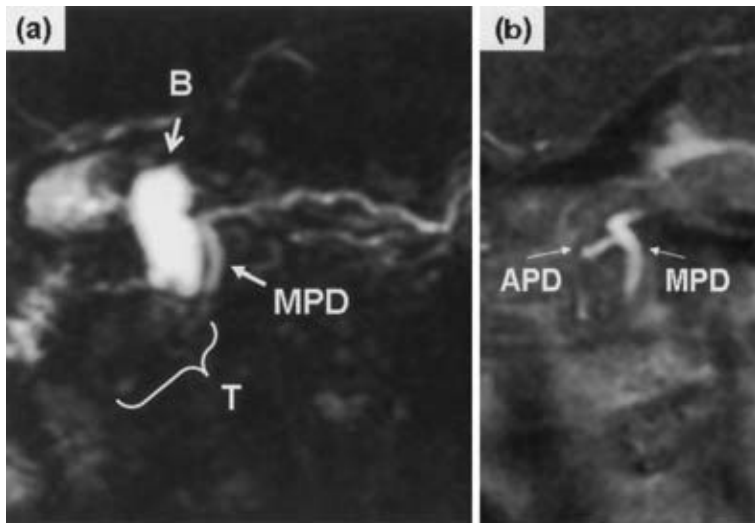


Fig. 7 MRCP showed a filling defect of a lower bile duct in a pancreas head. SPD is a branch from MPD. T: tumor. B: bile duct. MPD: main pancreatic duct. APD: accessory pancreatic duct.



張1,151例中120例(10.4%)で82例が胆嚢癌(68.3%),それ以外が38例であった。非拡張型は351例中138例(39.3%)で128例が胆嚢癌(92.8%),それ以外が10例,うち肝外胆管癌に限ると4例(2.9%)であった。非拡張型合流異常での発癌状況はそのほとんどが胆嚢癌であることがいえ,その予防的治療としての胆嚢摘出術は有用とされている。その反面,非拡張型合流異常での胆管癌の発生率は胆嚢癌と比べ低いため,予防的に胆嚢摘出術のみを行い,その後は定期的に経過

観察,その経過中で胆管癌の発生は認めていないという報告が多い<sup>2)~4)</sup>。

しかしながら,胆管癌に関しては非拡張型における2.9%という発生率は一般の胆道癌発生率0.003~0.01%から考慮すると高値と考えられる<sup>5)6)</sup>。

また,合流異常におけるK-rasおよびp53の遺伝子異常について検討されており,合流異常での胆嚢粘膜における異常は高率で認められ,関与が明らかになりつつある<sup>7)</sup>。これらは癌のみならず非

Fig. 8 a : A postoperative macroscopic specimen showed a papillary growing tumor (20×18mm) and a pancreatic duct junction (arrow) in a lower bile duct. b : Schema showed spread of atypical epithelia and cancer.

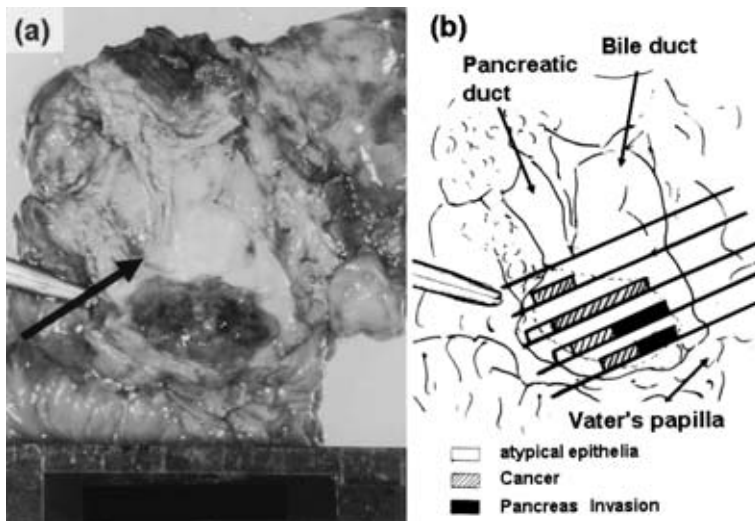
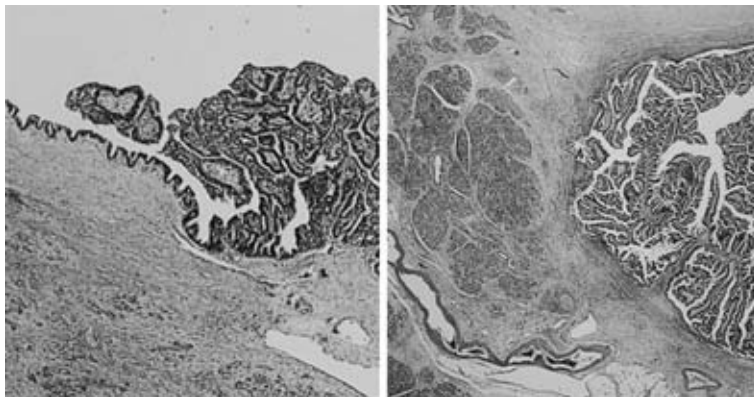


Fig. 9 Histological findings of bile duct cancer were papillary adenocarcinoma. A bile duct of peritumoral had atypical epithelia expanded around equally and the tumor invaded to pancreas.



癌部でも認められ、さらに非拡張胆管でもこれら遺伝子変異を認められたという報告があり、発癌母地としての可能性も示唆されている<sup>8)9)</sup>。

発癌の機序として、膵液と胆汁が混和した状態で鬱滞することにより膵酵素の活性化胆汁酸の変化、変異原性物質の出現などが起こる。これらの物質により胆道粘膜が障害、再生を繰り返す過程で過形成や化生を来すといわれている<sup>4)</sup>。そして、胆嚢内では逆流した膵液に起因する障害物質に慢性持続的に作用を受け、炎症や腫瘍性変化を引き

起こし発癌する前癌病変と考えられるため、胆嚢の予防的摘出をすすめられている<sup>9)~11)</sup>。非拡張型の胆管では胆汁鬱滞がないとしても合流異常を残せば、上記胆道上皮変化の作用が胆管にも及ぶことは十分考えられ、積極的に分流手術や肝外胆管切除を行うべきという意見もある。事実、本症例のように非拡張型で胆道癌が発生したという報告例が少なからずある(医学中央雑誌にて1983年から2006年まで「非拡張」、「合流異常」、「胆管癌」をキーワードとして検索し、合流異常症例での胆管



癌症例をピックアップした)<sup>9)12)13)</sup>。そのうち、本症例と同様に非拡張型合流異常に発生しえた胆嚢癌術後経過中に胆管癌が発生したという報告がみられる<sup>14)15)</sup>。

本症例で特に興味深いのは膵管合流部以下の胆管(共通管)に癌が発生している点である。胆嚢癌にて肝門部左右肝管合流部手前の総胆管から膵上縁までの胆管切除を行ったが、その術後18か月に遺残している胆管に癌が発生している。本症例で当初より癌の発生を予防するためには胆嚢癌手術時に膵頭十二指腸切除を行っておく必要があるが、それは過侵襲と思われる。予防的に肝外胆管切除を行っている施設の間でもその切除範囲については一定の見解はなく、どの範囲の胆管を切除すべきかが検討が必要である。膵・胆管合流異常で合流部以下の共通管に癌が発生した報告例は検索しうる範囲では認めず、非常にまれな症例と考えられた。

一般的には、非拡張型合流異常での胆管癌の発癌頻度としては低く、予防的分流手術や胆管切除の是非も含め、手術侵襲の程度や合併症の危険、術後の quality of life を考慮し、その適応については慎重でなければいけないが、本症例の経験から膵・胆管合流異常症例においては胆管が遺残しているかぎり、それらからの発癌の可能性は常に考慮すべきであると考えられた。

## 文 献

- 1) 田代征記, 余喜多史郎, 松村敏信ほか:胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常は癌の High Risk Factor か?—全国集計からみた検討. 胆と膵 22: 469—474, 2001
- 2) 小林 進, 落合武徳:胆管非拡張の治療方針—胆管非切除の立場から—. 胆と膵 25: 37—40, 2004
- 3) 太田岳洋, 松下典正, 吾妻 司ほか:胆管非拡張型膵・胆管合流異常も対する外科治療—胆管切除を行わない立場から—. 胆と膵 25: 41—45, 2004
- 4) 千々岩一男, 井上 健, 大内田次郎ほか:胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常の治療上の問題—胆嚢切除とその考え方—. 胆と膵 22: 511—516, 2001
- 5) 富永祐民:胆道癌疫学的研究. 胆と膵 1: 1611—1622, 2001
- 6) 部位別悪性新生物死亡率(人口10万人対)の年次推移:国民衛生の動向. 厚生統計協会, 東京, 1997
- 7) 船曳孝彦:膵・胆管合流異常をめぐって—主として胆道発癌を中心に—. 日消外会誌 33: 261—270, 2000
- 8) Matsubara T, Sakurai Y, Sayama Y et al: K-ras point mutation in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients pancreaticobiliary maljunction. Cancer 77: 1753—1757, 1996
- 9) 松原俊樹, 船曳孝彦, 落合正宏ほか:治療 胆管拡張を伴わない合流異常 分流手術の是非と問題点. 臨消内科 17: 1473—1479, 2002
- 10) Funabiki T, Matsubara T, Ochiai M et al: Surgical strategy for patients with pancreaticobiliary maljunction without choleduchal junction. Keio J Med 46: 169—172, 1997
- 11) 神澤輝実, 桑田 剛, 馬場裕之ほか:膵・胆管合流異常例に見られる胆嚢粘膜病変. 胆と膵 27: 63—65, 2006
- 12) 藤井義郎, 遠藤 格, 神山雅子ほか:肝門部胆管癌を合併した胆管非拡張型膵・胆管合流異常の1例. 胆道 15: 115—122, 2001
- 13) 西村公志, 小野山裕彦, 橋本可成ほか:胆管非拡張型膵管胆道合流異常に合併した胆管癌の1例. 日消外会誌 33: 1733—1736, 2000
- 14) 田原敬二, 平岡武久, 神本行雄ほか:胆管膵管合流異常症に胆嚢癌切除後6年目に胆管癌を発生した1例. 臨と研 73: 172, 1996
- 15) 京極高久, 林 雅造, 高峰義和ほか:非拡張方膵胆管合流異常に合併した胆嚢・胆管異時性重複癌の一例. 胆道 14: 140, 2000

**A Case of Lower Bile Duct Cancer Associated with Pancreaticobiliary Maljunction  
without Bile Duct Dilation after Operation of a Gallbladder Cancer**

Michihiro Ishida, Takefumi Niguma, Takurou Yukawa,  
Tetsushige Mimura and Masanobu Tsutsui  
Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital

We report a rare case of pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilation associated with lower bile duct cancer after operation of gallbladder cancer. A 57-year-old woman admitted for suspected gallbladder cancer, was found in magnetic resonance imaging to have a hypertrophied heterogeneous gallbladder wall and pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilation. Under a diagnosis of gallbladder cancer with pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilation, she underwent surgery and was pathologically diagnosed postoperatively with gallbladder cancer, SS, N0 Stage II sCurA. Twelve months later, her DUPAN-2 elevated and continued to increase. PET computed tomography showed accumulation in the pancreas head and MRI a mass 20mm in diameter in the intrapancreatic bile duct. Eighteen months later, a malignant tumor of the bile duct necessitated pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Pathological findings indicated that tumor cells had expanded flatly to the bile duct epithelium, leading to a diagnosis of primary adenocarcinoma of the bile duct. Many reports have mentioned pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilation was frequently accompanied by gallbladder cancer, but bile duct cancer is rare.

**Key words** : pancreaticobiliary maljunction, bile duct cancer, gallbladder cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 1623—1629, 2007]

**Reprint requests** : Michihiro Ishida Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital  
1-17-18 Ifukucho, Okayama, 700-8511 JAPAN

**Accepted** : February 28, 2007