#### 症例報告

# 胆管囊胞腫瘍3症例の検討

国保総合病院旭中央病院外科. 同 病理検査科\*

山下 俊 田中 信孝 秦 正二郎 鈴木 良夫\*

胆管嚢胞腫瘍の3症例を経験した.症例1は21歳の女性で,胆管嚢胞腺腫を疑い拡大肝右葉切除を,症例2は39歳の女性で,胆管嚢胞腺腫を疑い肝左葉切除を,症例3は61歳の男性で,粘液産生胆管癌を疑い肝左葉切除を行った.病理組織学的検査結果は症例1,2は胆管嚢胞腺腫で卵巣様間質を後者のみに認め,胆管との交通は両者で認めた.症例3は胆管嚢胞腺癌で卵巣様間質はなく胆管との交通を認めた.WHO分類の膵上皮腫瘍は卵巣様間質の有無でintraductal papillary mucinous neoplasm(以下,IPMNと略記)・mucinous cystic neoplasm(以下,MCNと略記)と分類されるが肝上皮腫瘍の胆管嚢胞腫瘍で卵巣様間質の有無は分類に寄与しない.症例1,3のごとく卵巣様間質を伴わず胆管と交通を有する疾患は症例2と成因が違い,膵IPMNのカウンターパートと考えられる.胆管嚢胞腫瘍を病理組織学的に細分類しうる可能性がある.

#### はじめに

胆管嚢胞腫瘍は肝内嚢胞の1%未満であり文献報告も少ないまれな疾患であるが、このうち85~90%では卵巣様間質を認めるとされている<sup>1)</sup>. 今回, 胆管嚢胞腫瘍3症例を経験し, 膵 intraductal papillary mucinous neoplasm (以下, IPMNと略記)・mucinous cystic neoplasm (以下, MCNと略記)の分類にならい卵巣様間質の有無・胆管との交通性の有無に着目し、さらに免疫組織化学的検討も行ったため文献的考察を加えて報告する.

#### 症 例

症例 1:21 歳,女性.16 歳時,胆管炎を契機に 肝右葉の多房性嚢胞を指摘された.18 歳時,MRI にて胆管嚢胞腺腫が疑われたが,本人・家族の意 向で経過観察となっていた.21 歳時,増大傾向認 め悪性化否定できず治療目的に入院.腹部 MRI では肝右葉に多房性嚢胞を認め,水成分以外に T 2 強調画像で低信号を呈す嚢胞成分も認め蛋白の 豊富な粘液と考えられた.また,隔壁様構造物に 造影効果を認めた (Fig. 1). 胆管嚢胞腺腫の臨床

Fig. 1 Contrast enhanced MRI showed enhanced internal septations (arrow).

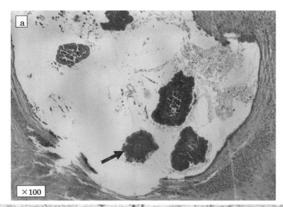


診断にて、拡大肝右葉切除を行った。摘出標本では最大径11cm大の多房性囊胞を認め、囊胞内には胆汁様の粘稠な内容物を認めた。病理組織学的検査によると、異型のない単層立方上皮が囊胞を裏打ちし胆管囊胞腺腫の診断であり卵巣様間質は認めなかった。囊胞内胆石を認め、囊胞内腔と末梢の胆管が交通していた可能性が示唆された(Fig. 2a). 免疫染色検査では MUC1, 2 ともに陰性であった (Fig. 2b).

症例 2:39 歳,女性.37 歳時,腹痛の精査にて

<sup>&</sup>lt;2009年10月28日受理>別刷請求先:山下 俊 〒289-2511 旭市イの1326 国保総合病院旭中央病 院

Fig. 2 a: Histological findings of the cystic wall lined with a single layer of cuboidal epithelial cells. Ovarian-like stroma was not found. The cyst contained small biliary calculi (arrow). H & E, ×100. b:Immunohistochemical findings showed loss of staining for MUC-1 (left side) and MUC-2 (right side).



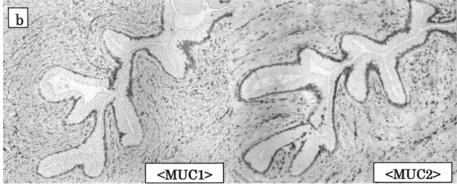
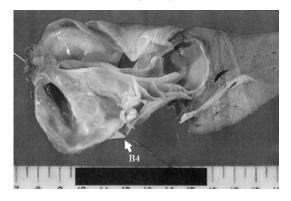
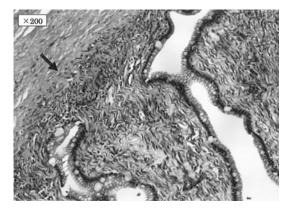


Fig. 3 Resected specimen showed a multilocular cystic tumor, which had a luminal communication with the bile duct B4 (arrow).



肝嚢胞の指摘有り、経過観察していたが、嚢胞内部の隔壁の出現や増大傾向を認め、39歳時に胆管嚢胞腺腫が疑われ、肝左葉切除を行った。摘出標

Fig. 4 Histological findings revealed the cyst wall consisted of a single layer of cuboidal epithelial cells with ovarian mesenchymal stroma (arrow). H & E, ×200



本では最大径 8cm の多房性嚢胞を認め、肉眼的に

2010年5月 29(515)

Fig. 5 Magneticresponsecholangiopancreatography demonstrated dilation of the common bile duct and left hepatic duct, and communication between the tumor and the main bile duct B2 (arrow).



胆管 (B4) と囊胞との交通を認めた (Fig. 3). 病理組織学的検査によると立方円柱上皮の一層構造が嚢胞を裏打ちし、上皮下には細胞密度の高い卵巣様間質を認め (Fig. 4), 胆管嚢胞腺腫と診断された. 免疫染色検査では、MUC1, 2 ともに陰性であった.

症例3:61歳, 男性. 他疾患経過観察中, スク リーニングの腹部 CT にて肝門部に嚢胞性病変あ り, 当院内科にて経過観察が行われてきたが, 徐々 に肝内胆管の拡張を認めた. MRCP では左葉の胆 管から下流総胆管までの拡張を認め、これはB2 から連続しており B2 の内部に充実性成分を認め た (Fig. 5). 粘液産生胆管癌が疑われ、肝左葉切 除を行った. 摘出標本では、肝内胆管が嚢胞状に 拡張し内部に最大径 5cm 大の腫瘤形成を認めた. 病理組織学的検査によると、囊胞内上皮が単層立 方上皮から乳頭状増殖を呈する異型上皮に移行す る像を認め、胆管嚢胞腺癌の診断であった. 充実 性腫瘤を呈する部位で異型上皮を認めたが間質浸 潤は認めなかった(Fig. 6a). また, 上皮下で卵巣 様間質は認めなかった. 免疫染色検査では MUC 1,2がいずれも陽性となった(Fig. 6b).

術後経過:3症例ともに術後経過は良好であり 合併症なく退院し,現在まで無再発生存中である.

### 考 察

胆管囊胞腫瘍は肝内嚢胞の1%未満とされ.

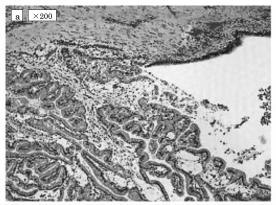
キーワードを「胆管囊胞腫瘍」、「胆管嚢胞腺腫」、「胆管嚢胞腺癌」とした 1983 年~2009 年の医学中央雑誌における検索にても報告数が 66 例と比較的まれな疾患であるが、malignant potential があり臨床診断がつけば外科的切除が必要と考えられ、近年重要視されている」。まれであるため、疾患概念の確立には議論の余地があり、粘液産生膵腫瘍の類縁疾患として捉えられる傾向が強いものの、膵癌取扱い規約にて、粘液産生膵腫瘍が膵管内乳頭粘液性腫瘍(膵 IPMN)と粘液性嚢胞膵腫瘍(膵 MCN)と分類しているのに対し、原発性肝癌取扱い規約では胆管嚢胞腺癌のみの言及にとどまり、胆管内乳頭粘液性腫瘍(胆管 IPMN)と肝粘液性嚢胞性腫瘍(肝 MCN)とは分類されていない。

しかしながら、膵臓と同様、胆管嚢胞腫瘍も卵巣葉間質の有無に着目すると、胆管 IPMN と肝MCN に分類できる可能性があり、また本症例 3のように従来、粘液産生胆管癌(胆管内発育型肝内胆管癌)と考えられてきた疾患は周囲間質への浸潤傾向に乏しく、胆管 IPMN の概念に含まれるとも考えられている<sup>3</sup>.

本3症例に関し検討すると、症例1と3は卵巣 葉間質を持たず胆管との交通性を認め、症例2は 卵巣様間質を持つが胆管との交通性も示された (Table 1). 現在、胆管囊胞腫瘍と診断される疾患 における、近藤<sup>4</sup>のより詳細な分類を引用すると、 症例1と3は典型的な胆管 IPMN と考えられ、中 でも症例1は末梢胆管と腫瘍が交通するタイプで あり、症例3は主要胆管と腫瘍が交通するタイプ であった(Fig. 7)<sup>4</sup>. また、症例2は卵巣様間質を 持つために肝 MCN とも考えられたが主要胆管と の交通性も認めており、胆管 IPMN の性質も有す る非典型例とみなすべきと考えられた(Fig. 7). このように、非典型的な症例は粘液産生膵腫瘍に おいても報告が散見されている<sup>5)</sup>.

次に、膵 IPMN のサブタイプ分析でなされるのと同様に、嚢胞腫瘍の上皮が産生分泌する粘液の主成分である"ムチン"のコア蛋白"MUC"を利用し免疫染色検査を行い、検討を加えた<sup>677</sup>. MUC 1 は膜結合型ムチンで、正常組織では膵・乳腺に発現し、MUC2 は分泌型ムチンで、正常組織では

Fig. 6 a: Histological findings revealed the cyst wall consisted of one row of cuboidal epithelial cells and papillary proliferated dysplastic epithelia. H & E, ×200. b:Immunohistochemical findings proved positive for MUC-1 (left side) and MUC-2 (right side).



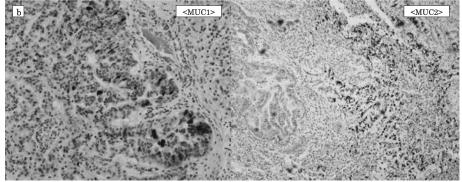


Table 1 Clinical features and survival status of 3 cases of biliary cystic tumor examined in this study

Case		Age/sex	Tumor location		Operation		Survival status
1		21/F	right anterior segment		extended right hepatectomy		alive, NED, 24 months
2	adenoma	39/F	left medial seg- ment		le	ft hepatectomy	alive, NED, 168 months
3	adenoca.	61/F	left lateral seg- ment		left hepatectomy		alive, NED, 18 months
Case		Ovarian-like stroma		Communication with bile duct		Immunohistochemistry	
1	. 1	_		+		MUC1 (-), MUC2 (-)	
2	adenoma	+		+		MUC1 (-), MUC2 (-)	
3	adenoca.	_		+		MUC1 (+), MUC2 (+)	

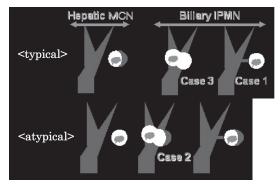
NED: no evidence of disease

小腸と結腸に発現している<sup>®</sup>. 一般的に, 膵 IPMN における腫瘍細胞の形態は, pancreatobiliary type (膵胆管固有上皮型)・intestinal type (腸

型)・gastric type (胃型)・oncocytic type (オンコサイト型)に分類される<sup>6</sup>. この組織学的分類は、腫瘍の局在や異型度によく相関するとされ、pan-

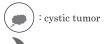
2010年5月 31(517)

Fig. 7 Hypothetical classification of biliary cystic tumor (Quoted and modified from reference 4).



MCN: Mucinous Cystic Neoplasm

IPMN: Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm



: ovarian-like stroma

creatobiliary type, intestinal type, oncocytic type は主膵管型に多く浸潤癌を合併するリスクが高 く, gastric type は分枝型に多く良性腫瘍の頻度 が高いとされている<sup>9</sup>. さらに, ムチンコア蛋白の 発現にも違いを認め、pancreatobiliary type は  $MUC1 + /MUC2 \pm$ , intestinal type 1 MUC1 - / MUC2 +. oncocytic type  $l \pm MUC1 + /MUC2 \pm$ . gastric type は MUC1 - /MUC2 - を呈すること が多いとされる<sup>6)</sup>. したがって、MUC1・MUC2 のいずれかが陽性である場合に悪性度が高まる傾 向があると言えるが、本3症例においても異型上 皮細胞を認めた症例3にて MUC1 + /MUC2 + を 呈し、異型のない単層立方上皮のみを認めた症例 1, 2 ct MUC1 - MUC2 - ct most(Table 1). また, 岡上ら<sup>10)</sup>の報告によると, 膵 IPMN にて gastric type を多く呈したのに対し、胆管 IPMN では pancreatobiliary type を多く呈した. 同様に, Zen らも、膵 IPMN が MUC1 - /MUC2 ± を呈するこ とが多いのに対して、胆管 IPMN では MUC1+/ MUC2±を呈することが多いと報告している<sup>11)</sup>. これらより、膵 IPMN と胆管 IPMN は類縁疾患と 考えられているものの、後者がより malignant potential の高い疾患であることが示唆され注意が 必要である. また、膵 IPMN においてすでに普及

しているムチン蛋白を利用した免疫組織化学的評価は、胆管 IPMN においても悪性度の良好な指標となりうる可能性がある.

このように、現状では胆管嚢胞腫瘍とまとめて 表現される病態において、卵巣様間質の有無や胆 管との交通性の有無により、病理組織学的に細分 類し直せると考えられ、両者の中間型や移行型も 認めるものの、新たな疾患概念の確立が一層の病 態や予後の把握に寄与するものと考えられ、さら なる症例の蓄積と検討が必要である.

## 文 献

- Thomas KT, Welch D, Trueblood A et al: Effective treatment of biliary cystadenoma. Ann Surg 241: 773—775, 2005
- 信川文誠、高瀬 優、福村由紀ほか:原発性肝癌 取り扱い規約における胆管嚢胞腺癌の問題点.胆 と膵 29:487—491,2008
- 3) 中沼安二,佐々木素子,全 陽:粘液産生胆管腫瘍と粘液性嚢胞性胆管腫瘍—両者の鑑別と膵と比較しての問題点—.胆と膵 29:479—485,2008
- 4) 近藤福雄: 粘液産生胆管内乳頭腫瘍と胆管嚢胞腫瘍の診断における病理学的問題点. 消画像 9:241-246,2007
- 5) 近藤福雄:診断困難例および疾患概念や診断基準の問題点。肝・胆・膵 52:243-249,2006
- 6) Furukawa T, Kloppel G, Volkan Adsav N et al: Classification of types of intraductal papillarymucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. Virchows Arch 447: 794—799, 2005
- 7) 東美智代, 柴原弘明, 梛野正人ほか: 粘液産生胆管腫瘍におけるムチン蛋白発現. 消画像 **9**: 255—259, 2007
- 8) Higashi M, Yonezawa S, Ho JJ et al: Expression of MUC1 and MUC2 mucin antigens in intrahepatic bile duct tumors: its relationship with a new morphological classification of cholangiocarcinoma. Hepatology 30: 1347—1355, 1999
- 9) Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M et al: Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. Am J Surg Pathol 30: 1561—1569, 2006
- 岡上能斗竜,片寄 友,力山敏樹ほか:胆管内乳 頭状腫瘍と膵 IPMN の比較. 胆と膵 29:523— 527 2008
- 11) Zen Y, Fujii T, Itatsu K et al: Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Hepatology 44: 1333—1343, 2006

### Biliary Cystic Tumor: Report of Three Cases

Suguru Yamashita, Nobutaka Tanaka, Shojiro Hata and Yoshio Suzuki\* Department of Surgery and Department of Pathology\*, Kokuho Asahi General Hospital

Biliary cystic tumors, rare hepatic neoplasms, were recently divided into two groups based on the presence or absence of ovarian mesenchymal stroma and luminal communication with the bile duct. We present three cases of biliary cystic tumor. Case 1: A 21-year-old woman seen for cholangitis and found to have a biliary cystic tumor underwent extended right hepatectomy. She was definitively diagnosed with cystadenoma. Case 2: A 39-year-old woman with epigastralgia and found to have a hepatic multilocular cystic tumor with septations underwent left hepatectomy. She was also definitively diagnosed with cystadenoma. Case 3: A 61-year-old man found to have a cystic lesion with intrahepatic bile duct dilation in abdominal ultrasound testing during a regular physical checkup underwent left hepatectomy. He was definitively diagnosed with cystadeno-carcinoma. All three cases showed luminal communication to the bile duct. Case 2 alone had ovarian mesenchymal stroma. The clinicopathological features of cases 1 and 3 resembled those of intraductal papillary neoplasm of the bile duct, which could be regarded as a biliary counterpart of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm.

Key words: biliary cystic tumor, ovarian mesenchymal stroma, luminal communication with bile duct

(Jpn J Gastroenterol Surg 43: 513—518, 2010)

Reprint requests: Suguru Yamashita Kokuho Asahi General Hospital

1326 I, Asahi, 289-2511 JAPAN

Accepted: October 28, 2009

© 2010 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery Journal Web Site: http://www.jsgs.or.jp/journal/