

症例報告

異時性発生を認めた胆管乳頭腫症の1例

中国労災病院外科, 中電病院外科¹⁾, 土谷総合病院外科²⁾

福田 三郎 小出 圭¹⁾ 向井正一朗
大石 幸一²⁾ 藤崎 成至 有田 道典
先本 秀人 江藤 高陽 高橋 信

症例は68歳の女性で、66歳時、左肝管内に局限する乳頭状隆起性病変を認め、術中の胆道鏡では、右肝管、総胆管内には病変を認めなかったため、左葉切除を施行した。病理組織学的には、胆管被覆上皮の乳頭状増殖を示すものの浸潤性増殖像は認めず、胆管乳頭腫症と診断された。退院後半年に1度、CTでフォローしていたところ、2年後のCTで下部胆管に淡い造影効果を示す結節陰影を認めた。Endoscopic Retrograde Cholangiography (ERC), Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) で下部胆管内に12mm大の不整形の隆起性病変を認めたため、下部胆管に発生した胆管癌を疑い、膵頭十二指腸切除を施行。病理の結果、病変は前回と同様に乳頭状増殖を示し胆管乳頭腫症と診断された。胆管乳頭腫症は胆道の良性疾患として分類されているが、悪性転化の報告があり、癌に準じた根治的切除が必要と考えられているが、本症例のように根治的切除がなされた後でも異時性に発生することもあり、注意深い観察が必要と考えられる。

はじめに

胆管乳頭腫症 (biliary papillomatosis) は、非常にまれな疾患で胆管被覆上皮の乳頭状の増殖を特徴とし、良性腫瘍として分類されている¹⁾。今回、我々は左肝管内に局限する胆管乳頭腫症に対して左葉切除を行った後、2年後に下部胆管に胆管乳頭腫症の異時性発生を認め、切除手術を行ったので報告する。

症 例

患者：68歳、女性

主訴：腹痛、嘔吐

家族歴：父 兄 姉 脳腫瘍

既往歴：10歳時、中耳炎による難聴。50歳時、網膜色素変性症。68歳時、大腸ポリープに対してEMR施行、病理組織学的検査にて adenocarcinoma in adenoma を認めた。

現病歴：平成18年1月中旬、腹痛、嘔吐あり。

血液検査にて、T-Bil 3.8mg/dl, AST 906IU/L, ALT 595IU/L, ALP 592IU/L, γ -GTP 344IU/Lと肝機能障害を認めた。腹部エコー、CTで肝左葉の肝内胆管の拡張像を認めたため、精査目的に当院紹介された。

腹部CT所見：肝左葉の肝内胆管の拡張を認め、左肝管内に淡く染まる領域を認めた (Fig. 1 a)。

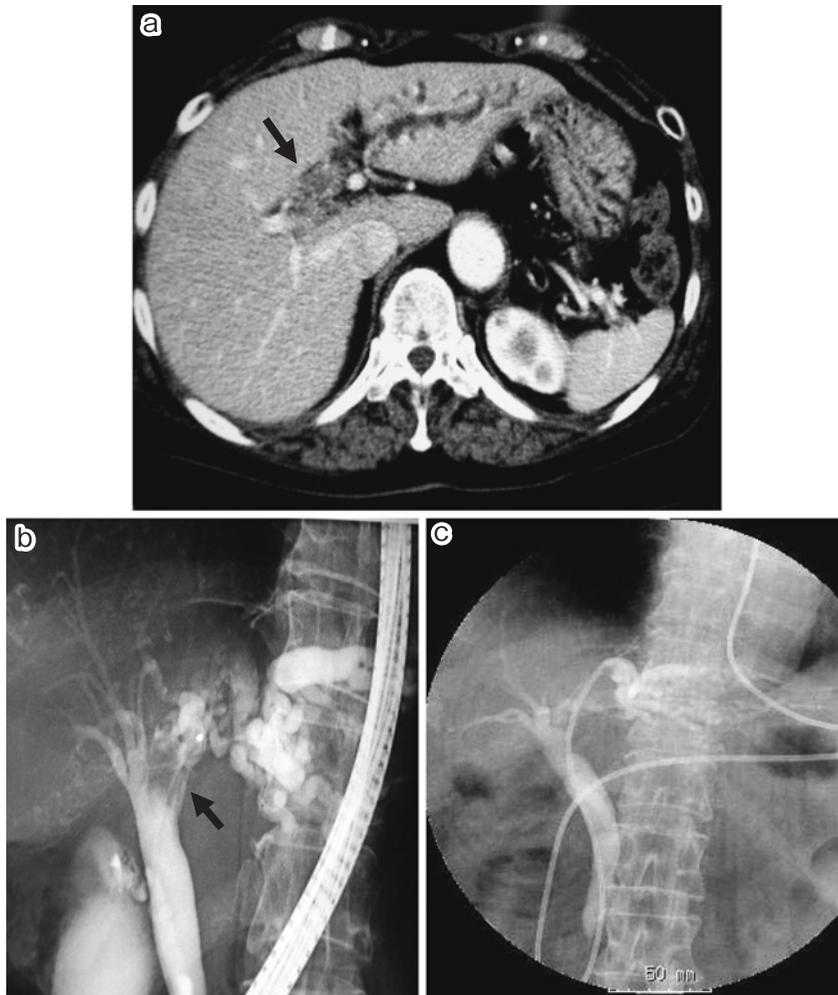
Endoscopic Retrograde Cholangiography (ERC) 造影所見：左肝管分岐部付近から末梢にかけて陰影欠損像を認め、その末梢側の肝内胆管の拡張を認めた (Fig. 1b)。下部胆管には異常を認めなかった (Fig. 1c)。

血液検査では、CEA 2.0ng/ml, CA19-9 32.1IU/mlと腫瘍マーカーは正常範囲内であったが、左肝管を主座とする肝門部胆管癌が強く疑われ、平成18年2月、手術施行した。

初回手術所見：病変の広がりや胆管の切除範囲の決定のため、総胆管に切開を加え、術中胆道鏡を施行した。左肝管分岐部より末梢に乳頭状の軟

<2009年11月18日受理>別刷請求先：福田 三郎
〒737-0193 呉市広多賀谷1-5-1 中国労災病院外科

Fig. 1 a : Abdominal enhanced CT showed a mass lesion which was stained weakly in the left hepatic duct and a remarkable dilatation of intrahepatic bile duct of the left lobe (black arrow). b : ERC showed a filling defect in the left hepatic duct (black arrow). c : ERC by ENBD tube showed no abnormal shadow at the distal site of the CBD.



らかい腫瘍を認めた。右肝管，上部から下部総胆管内には腫瘍性病変は認めなかったことから，左尾状葉を含む左葉切除，胆嚢摘出術を行い，Cチューブを挿入して手術を終えた。

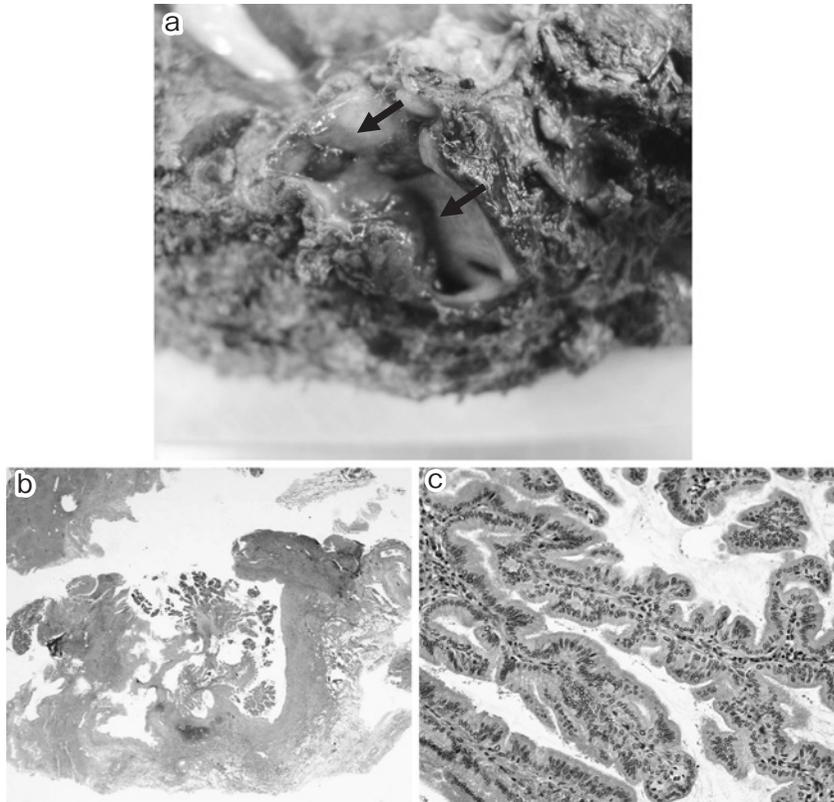
初回手術切除標本および病理組織学的所見：肝内肝管 B2/3 の共通幹に 2cm 大の乳頭状腫瘍を認めた (Fig. 2a)。これとは別に B4 にも同様な乳頭状腫瘍を認めた。病理組織学的には，上皮細胞は単層に配列する円柱上皮細胞で，核異形成や浸潤性増殖は認めず，胆管乳頭腫症 (biliary papillomatosis) と診断された (Fig. 2b, c)。

術後 14 日目に行った C チューブ造影でも術前 ERC 造影と同様に，下部胆管に異常陰影は認めなかった (Fig. 3a)。

退院後は半年に 1 度，CT でフォローしていたところ，平成 20 年 2 月 (術後 2 年)，CT で下部胆管に淡く染まる結節陰影を認め，Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) および ERC による精査の結果，下部胆管に不整な陰影欠損像を認めた (Fig. 3b)。

血液検査では異常を認めず，腫瘍マーカーは CEA 1.9ng/ml，CA19-9 32.4U/ml と正常範囲で

Fig. 2 a: Macroscopic resected specimen showed the multiple papillary lesions in the left hepatic duct (black arrow) . b : Microscopic examination showed the papillary lesion consisted of fine fibrovascular stalk (HE stain $\times 1.1$) . c: Papillary proliferation of the bile duct epithelium that consisted of columnar epithelial cell arranged to the single-layer. No invasive lesion was recognized under the submucosa (HE stain $\times 200$).



あった。しかし、形態的には前回と同様な病変あるいは下部胆管癌が疑われた。また、術前の上部消化管内視鏡検査にて、胃幽門部小彎側に IIc 病変を認め、生検にて group V, 低分化型腺癌を認めた。

2 回目手術所見：手術は幽門部の胃癌病変も含めて、臍頭十二指腸切除を施行した。リンパ節転移、腹膜播種、肝転移等は認めなかった。

摘出標本および病理組織学的所見：下部胆管の乳頭部近くに乳頭状の隆起性病変を認めた (Fig. 4a)。腫瘍は乳頭状腫瘍よりなり、組織学的には、初回と同様に乳頭状配列を示し、単層に配列、増殖しており、胆管乳頭腫症と診断された。しかし、各細胞の核異型性は前回より若干増加し、やや核の腫大、クロマチンの増加を伴っていた (Fig. 4

b)。

2 回目の手術から 1 年 3 か月の現在、再発を認めていない。

考 察

胆管乳頭腫症 (biliary papillomatosis) は、胆管被覆上皮の乳頭状の増殖を特徴とし、原則として胆管外への浸潤像はみられず、胆道癌とは区別され、胆道の良性疾患として分類されている¹⁾。しかし、Ohta ら²⁾は病変部での *k-ras* 遺伝子のグリシンからシステインへの点突然変異を認め、本疾患には悪性化の過程が存在し、low grade malignacy として扱う必要があることを指摘している。胆管乳頭腫症は、1894 年に Chappet³⁾によって最初に報告されたが、医学中央雑誌で「胆管乳頭腫(症)」あるいは「biliary papillomatosis」をキーワードに

Fig. 3 a : Cholangiography by C-tube on the 14th day after the first operation showed no abnormal shadow at the distal site of the CBD. b : MRCP of two years after the first operation showed a mass lesion at the lower CBD (white arrow).

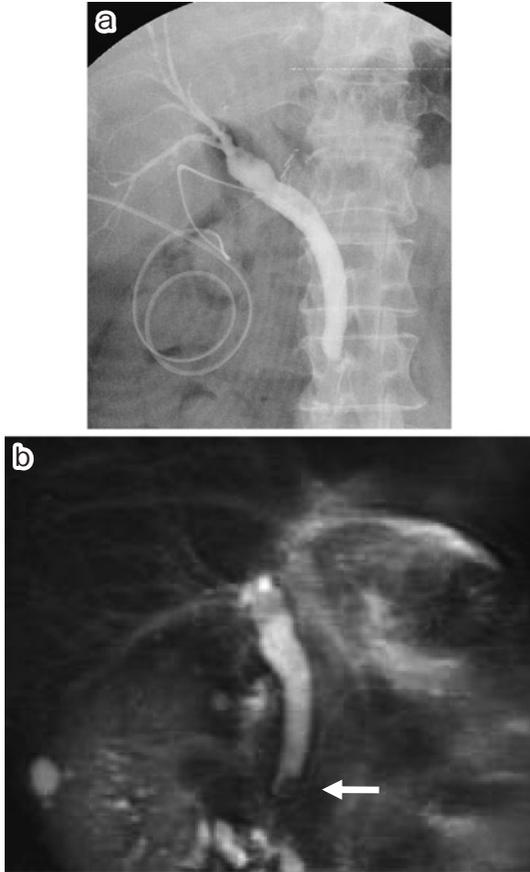
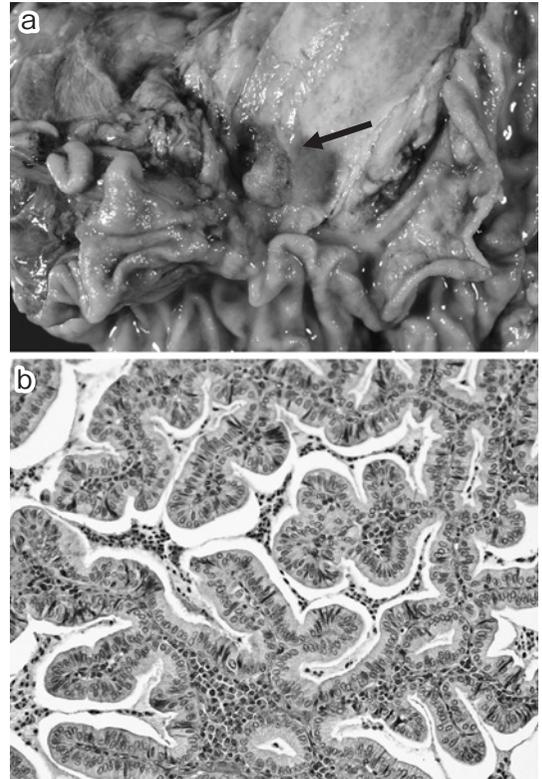


Fig. 4 a : Macroscopic resected specimen of the second operation showed a mass lesion at the lower CBD (black arrow). b : Microscopic examination revealed that biliary epithelial cells showed columnar epithelial cell arranged to the single-layer as the same with the previous findings. However, each cell showed mild nuclear atypia and an increase of chromatin compared with the initial operation (HE stain $\times 200$).



我々が検索したかぎりでは、1983年から2009年までに本邦では、自験例も含めて25例の報告しかなく非常にまれな疾患である (Table 1)^{4)~27)}。

これら胆管乳頭腫症25例の臨床病理学的特徴は、年齢は50~88歳(中央値70歳)、男性8例、女性17例で女性に多かった。症状は、発熱、腹痛、黄疸、全身倦怠感などで、無症状のものも5例あった。腫瘍の占居部位は、肝外胆管に限局するもの9例、肝内胆管に限局するもの9例、肝外胆管と肝内胆管の両方に認めるもの7例で、全体の28%に肝内および肝外胆管に多発性に病変を認めた。肝内胆管に病変を認めた16例では、左肝管に限局するもの10例(62.5%)、右肝管に限局するもの1

例のみ、両葉の肝管に広がるもの5例(31.3%)で、原因は不明であるが、左肝管に病変を認める割合が多かった。粘液産生については、記載のなかった4例を除くと21例中8例(38.1%)に認められた。生検あるいは切除標本で癌化が認められたものは25例中8例(32%)であった。

治療は、腫瘍の広がりに応じて肝葉切除、膵頭十二指腸切除、胆管切除などの根治術が選択されている。しかし、肝両葉に病変を認める場合はドレーナージや腫瘍搔爬などの姑息的治療に終わっている。術後経過については12例に記載があったものの再発や予後についての記載はなく、予後の詳

Table 1 Reported cases of biliary papillomatosis in Japan

Author	Year	Age/Sex	Clinical features	Location	Treatment	Mucin	Patology	Prognosis
Mizukami ⁴⁾	1982	60/M	Rt. hypochondralgia	CBD	Resection of tumor	ND	Benign	ND
Kanou ⁵⁾	1985	70/M	fever	CBD	Resection of tumor	(-)	Benign	60 months (alive)
Tsuchiya ⁶⁾	1987	71/F	Fever, abdominal pain	CBD	Resection of CBD	(-)	Benign	12 months (alive)
Okayama ⁷⁾	1988	64/F	General fatigue	Bil. IHBD	Drainage only	(-)	Malignant	14 months (died)
Kagawa ⁸⁾	1988	73/M	Fever, jaundice	CBD + Bil. IHBD	Drainage only	(-)	Benign	18 months (died)
Yamagiwa ⁹⁾	1990	79/F	Jaundice, abdominal pain	CBD + Lt. IHBD	Lt. hepatectomy + resection of CBD	(+)	Malignant	ND
Taguchi ¹⁰⁾	1991	63/M	No symptom	CBD + Lt. IHBD	S4 segmentectomy	(-)	Benign	ND
Katsumoto ¹¹⁾	1991	64/F	Fever, jaundice	Lt. IHBD	Lt. hepatectomy	(+)	Benign	14 months (alive)
Uesugi ¹²⁾	1992	70/F	Epigastralgia	CBD + Bil. IHBD	Resection of tumor	(-)	Malignant	9 months (alive)
Mitsui ¹³⁾	1992	70/F	Epigastralgia	Lt. IHBD	Lt. hepatectomy	(+)	Benign	On the 28th postoperative day, died of esophageal varix rupture
Kai ¹⁴⁾	1997	65/F	No symptom	Lt. IHBD	Lateral segmentectomy	ND	Benign	ND
Kawabata ¹⁵⁾	1998	68/M	Jaundice	CBD	PpPD	(+)	Malignant	27 months (alive)
Ohtsubo ¹⁶⁾	1999	78/F	Rt. hypochondralgia	Lt. IHBD	No treatment	(+)	Benign	16 months (alive)
Ibusuki ¹⁷⁾	1999	71/F	Abdominal pain	CBD	Resection of CBD	ND	Malignant	ND
Inagaki ¹⁸⁾	1999	72/M	Jaundice	CBD	Resection of CBD	(-)	Benign	ND
Kigami ¹⁹⁾	2000	88/F	Fever	Lt. IHBD	Endoscopic sphincterotomy	(+)	Benign	ND
Tanida ²⁰⁾	2002	74/F	Fever	CBD + Bil. IHBD	Resection of tumor + hepaticojejunostomy	(-)	Benign	ND
Iwasaki ²¹⁾	2002	50/F	Epigastralgia	CBD	PpPD	(-)	Benign	48 months (alive)
Kageyama ²²⁾	2003	70/F	No symptom	Rt. IHBD	Rt. hepatectomy	(+)	Benign	ND
Mori ²³⁾	2004	52/M	General fatigue	CBD + Lt. IHBD	Lt. hepatectomy + resection of CBD	(-)	Benign	ND
Hachisuka ²⁴⁾	2004	71/F	No symptom	CBD + Bil. IHBD	Lt. hepatectomy + resection of CBD	(-)	Malignant	24 months (alive)
Nakagawara ²⁵⁾	2006	80/F	Fever, jaundice	CBD	PpPD	(-)	Malignant	9 months (alive)
Fujimoto ²⁶⁾	2006	79/M	Fever	Lt. IHBD	Lt. hepatectomy	ND	Benign	ND
Fujioka ²⁷⁾	2007	65/F	No symptom	GB → CBD	Cholecystectomy → resection of CBD → PpPD	(+)	Malignant	12 months (alive)
Our case		66/F	Abdominal pain	Lt. IHBD → CBD	Lt. hepatectomy → PD	(-)	Benign	39 months (alive)

CBD : common bile duct, IHBD : intrahepatic bile duct, GB : gall bladder, ND : not described

細な検討は困難であるが、一般に癌死よりも胆道閉塞による黄疸、胆管炎に起因する敗血症が死因となることが多いとされる。Lee ら²⁸⁾の報告によると、根治的切除ができた症例の5年生存率は

81%と予後は良好であったのに対して、姑息的治療に終わったものの平均生存期間は37か月であった。また、粘液産生のない症例の1年、3年、5年生存率はそれぞれ89%、57%、52%であった

のに対して、粘液産生のある症例はそれぞれ69%, 37%, 19%であったとし、粘液産生のあるものは予後不良の傾向を示した。以上のことから、胆管乳頭腫症に対する治療は、癌に準じた根治的切除を目指すことが大切と考えられている。最近では両葉多発性に病巣が拡がる症例に対して肝移植が有効であったとの報告もあり²⁹⁾³⁰⁾、切除不能な両葉多発例では肝移植が唯一の根治的治療法になりうるかもしれない。

自験例では *k-ras* 遺伝子の点突然変異についての検索は行っていないが、注目すべき点が二つ上げられる。一つは、胆管乳頭腫症の根治的切除後に異時性発生を認めたことである。胆管乳頭腫症は肝内胆管と肝外胆管の同時性多発は比較的多く認められるが、異時性発生の報告はまれで、これに対して外科切除を行ったのは、藤岡ら²⁷⁾の報告と自験例の2例のみであった。根治術後も異時性発生に注意してフォローが必要と考えられた。2つ目は、本症例は、大腸ポリープに対してEMRを受けているが、病理組織学的検査の結果 adenocarcinoma in adenoma を認めている。さらに、今回、術前の上部消化管の検索で偶然に胃癌も認めている。全ら³¹⁾は、胆管乳頭腫症について、intra-ductal papillary mucinous neoplasm of pancreas (膵 IPMN) との類似性を報告し、膵 IPMN の胆管 counterpart として位置づけている。一般に、膵 IPMN には消化管悪性腫瘍の合併頻度が高いことが報告されており、胆管乳頭腫症においても消化管癌の合併に留意する必要があると思われた。

自験例は、2回目の手術後1年3か月の現在、再発を認めていないが、今後、残存する胆管に異時性発生する可能性もあり、注意深い観察を行っている。

なお、本稿の要旨は第64回日本消化器外科学会総会(2009年7月、大阪)において発表した。

文 献

- 1) 常山幸一, 中沼安二: 胆管乳頭腫症. 別冊 日本臨床領域別症候群9. 日本臨床社, 大阪, 1996, p 81—84
- 2) Ohta H, Yamaguchi Y, Yamakawa O et al: Biliary papillomatosis with the point mutation of *K-ras* gene arising in congenital choledochal cyst. *Gastroenterology* 105: 1209—1212, 1993
- 3) Chappet V: Cancer epithelial primitif du canal choledoque. *Lyon Med* 76: 145—157, 1894
- 4) 水上祐治, 坂上 博, 浅田耕三ほか: 総胆管癌と鑑別困難であった総胆管乳頭腫の1例. *Gastroenterol Endosc* 24: 695, 1982
- 5) 狩野卓夫, 前田宏仁, 谷口 遙ほか: 総胆管乳頭腫(Papilloma)の1治験例. *手術* 39: 103—106, 1985
- 6) 土屋十次, 河合雅彦, 近石登喜雄ほか: 総胆管乳頭腫の1治験例. *岐阜厚生連医誌* 8: 29—32, 1987
- 7) 岡山安孝, 後藤和夫, 野口良樹ほか: 一部癌化を示した多発胆管腺腫(biliary papillomatosis)の1例. *胆道* 2: 89—95, 1988
- 8) 香川幸司, 倉橋明男, 坂之上史ほか: Multiple biliary papillomatosisの1例. *胆道* 2: 409, 1988
- 9) 山際裕史, 佐々木英人: 総胆管, 左胆管内粘液産生悪性乳頭腫の1切除例. *臨病理* 38: 942—946, 1990
- 10) 田口 順, 枝光 理, 中島 収ほか: 肝内および肝外胆管より発生したと考えられる Biliary papillomatosis の一例. *肝臓* 32: 144, 1991
- 11) 勝本富士夫, 黒川喜勝, 豊島里志ほか: 粘液により閉塞性黄疸をきたした Biliary Papillomatosis の1例. *癌と研* 68: 497, 1991
- 12) 上杉秀永, 伊藤義彦, 酒井辰彦ほか: 中部胆管から両側肝内胆管まで広範囲に認められた悪性乳頭腫症の1例. *Prog Dig Endosc* 41: 368—371, 1992
- 13) 三井 毅, 三浦将司, 浅田康行ほか: 肝内胆管拡張をともなった胆管乳頭腫症の1例. *胆と膵* 13: 103—107, 1992
- 14) 甲斐康之, 吉川 澄, 道清 勉ほか: 肝内胆管乳頭腫症の1例. *日臨外会誌* 58: 545, 1997
- 15) 川畑康成, 矢野誠司, 大石達郎ほか: 胆管乳頭腫症からの癌化が考えられた胆管癌の1例. *日臨外会誌* 59: 784—789, 1998
- 16) Otsubo K, Ohta H, Sakai J et al: Mucin-producing biliary papillomatosis associated with gastrobiliary fistula. *J Gastroenterol* 34: 141—144, 1999
- 17) 指宿一彦, 山本 淳, 堤田英明ほか: 胆管乳頭腫と鑑別が困難であった総胆管乳頭腺癌の1例. *胆と膵* 20: 429—432, 1999
- 18) 稲垣光裕, 水沼 淳, 後藤順一ほか: PpPD法により切除した下部胆管乳頭腫の1例. *日臨外会誌* 60: 250, 1999
- 19) 木上祐輔, 小林久人, 梅岡成章ほか: ムチン産生胆管乳頭腫症の1例. *日独医報* 45: 505, 2000
- 20) 谷田信行, 大西一久, 藤島則明ほか: 総胆管結石症術後5年を経て発症し、総肝管十二指腸瘻を合併した胆管乳頭腫症の1例. *日消外会誌* 35: 1282, 2002
- 21) Iwasaki Y, Shimoda M, Furihata T et al: Biliary papillomatosis arising in a congenital choledochal

- cyst : report of a case. *Surg today* **32** : 1019—1022, 2002
- 22) 影山富士人, 竹平安則, 山田正美ほか: 自己免疫性肝炎に合併した肝内胆管乳頭腫症の1例. *日消誌* **100** : 1322—1327, 2003
- 23) 森 隆, 松田忠和, 岩瀬浩典ほか: 肝左葉に局限し肝左葉切除・肝外胆管切除を施行した Biliary Papillomatosis の1例. *日消外会誌* **37** : 1277, 2004
- 24) 蜂須賀康己, 岩川和秀, 梶原伸介ほか: 一部癌化を伴った胆管乳頭腫症の1例. *日消外会誌* **37** : 551—556, 2004
- 25) 中川原寿俊, 萱原正都, 古河浩之ほか: 興味ある組織像を呈した biliary papillomatosis の1例. *胆道* **20** : 181—187, 2006
- 26) 藤本竜也, 田中耕太郎, 服部祐爾ほか: 肝膿瘍を合併した肝嚢胞腺癌の1例 (その後の病理学的検討により肝内胆管乳頭腫瘍と分類). *千葉医誌* **82** : 280, 2006
- 27) 藤岡雅子, 三井 毅, 寺田卓郎ほか: 異時性再発を来した biliary papillomatosis の1例. *胆と膵* **28** : 231—236, 2007
- 28) Lee SS, Kim MH, Lee SK et al : Clinicopathological review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* **100** : 783—793, 2004
- 29) Beavers KL, Fried MW, Johnson MW et al : Orthotopic liver transplantation for biliary papillomatosis. *Liver Transpl* **7** : 264—266, 2001
- 30) Dumortier J, Scoazec JY, Valette PJ et al : Successful liver transplantation for diffuse biliary papillomatosis. *J Hepatol* **35** : 542—543, 2001
- 31) 全 陽, 板津慶太, 中沼安二: 管内発育型胆管癌, 胆管乳頭腫, 胆管乳頭腫症は膵 IPMN の胆管 counterpart か? *肝胆膵* **52** : 219—226, 2006

A Case of Biliary Papillomatosis with Asynchronous Recurrence after Curative Operation

Saburo Fukuda, Kei Koide¹⁾, Syouichiro Mukai,
Kouichi Oishi²⁾, Seiji Fujisaki, Michinori Arita,
Hidetoto Sakimoto, Takaaki Eto and Makoto Takahash
Department of Surgery, Chugokurousai Hospital
Department of Surgery, Chuden Hospital¹⁾
Department of Surgery, Tsuchiya General Hospital²⁾

A 68-year-old woman seen for liver dysfunction and intrahepatic dilation of the left lobe found in ERCP to have a filling defect of the left hepatic duct, necessitating hilar cholangiocarcinoma surgery. Intraoperative cholangioscopy showed that the papillary tumor originated from the left hepatic duct, but had not spread to either the common or the right hepatic duct, resulting in left hepatectomy with caudate lobectomy. Histopathologically, the resected specimen showed papillary proliferation of the bile duct epithelium consisting of columnar epithelial cells arranged in a single layer. No invasive lesion was recognized under submucosa. The tumor was diagnosed as biliary papillomatosis. In regular 6-month computed tomography (CT), a weakly stained mass was found in the lower CBD, confirmed by MRCP and ERC. Lower CBD cancer was suspected, necessitating pancreatoduodenectomy. Histological examination showed recurrent biliary papillomatosis. Biliary papillomatosis is a rare tumor categorized as benign, but should be followed up for asynchronous recurrence.

Key words : biliary papillomatosis, asynchronous recurrence, treatment

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **43** : 815—821, 2010]

Reprint requests : Saburo Fukuda Department of Surgery, Chugokurousai Hospital
1-5-1 Hirotagaya, Kure, 787-0193 JAPAN

Accepted : November 18, 2009