

# Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) : Proposal and pathologic spectrum of a new disease entity

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/24737">http://hdl.handle.net/2297/24737</a>

## &lt;総説&gt;

胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)  
—新しい疾患概念の提唱とその病理学的スペクトラム—中沼 安二<sup>1)</sup> 全 陽<sup>2)</sup> 板津 慶太<sup>1)</sup>

要旨：肝内外の胆管内腔で胆管被覆上皮が乳頭状に発育し、しばしば粘液過剰産生や胆管拡張を示す腫瘍として胆管内発育型胆管癌、胆管乳頭腫(症)、粘液産生腫瘍、胆管腔と交通を示す胆管嚢胞腺腫/腺癌等が知られている。これらの腫瘍は、膵の乳頭状粘液性腫瘍 intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) に類似しており胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) と呼ぶことを提唱した。IPNB は肝外胆管、肝門部胆管、左右肝管、肝内大型胆管に発生し、境界病変、低悪性度癌の組織像を示す。さらに進行胆管癌の中にも高度に浸潤した IPNB 例が含まれている可能性がある。IPNB を 1 つ疾患単位とみなし、その形態および進展状態に基づくスペクトルムの理解と、これに対応した治療法の開発が可能かもしれない。

索引用語： IPNB 胆管 乳頭状腫瘍 嚢胞性胆管腫瘍 粘液癌

## 著 言

肝内、肝外の胆管癌は難治性消化器癌の 1 つであり、近年高齢者を中心に増加傾向にある<sup>1)2)</sup>。この疾患の克服には、早期発見、早期治療に加え、胆管癌の発生進展機序や病態の違いに基づく治療法の開発が急務である。従来より、肝内外の胆管内腔に乳頭状発育する腫瘍(胆管内発育型胆管癌、乳頭型胆管癌、胆管乳頭腫(症)等)の存在が知られている<sup>3)~6)</sup>。いずれも高分化型の乳頭状腺癌/境界病変で、その形態や病態が膵管内乳頭粘液性腫瘍 intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)<sup>7)</sup> に類似していることから、これら腫瘍を胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) と呼ぶことを提唱した<sup>8)9)</sup>。我々の報告以来、IPNB に対する関心の高まりをみせている<sup>10)~15)</sup>。しかし、IPNB に対する系統的な疾患概念やその疾患スペクトルムは確立しておらず、その病因・病態に関しても不明な点が多い。

本稿では、IPNB に関する私どもの成績およびこれに関連する最近の報告を中心に、病理形態からみた IPNB の発生、進展、疾患スペクトルムに関して述べる。な

お、肝内胆管癌の肉眼分類は、原発性肝癌取扱規約に従い、塊状型、胆管浸潤型、胆管内発育型の 3 型に分類し<sup>3)</sup>、胆道癌の肉眼分類は、胆道癌取り扱い規約に従い、乳頭型(膨張型および浸潤型)、結節型、浸潤型に分類した<sup>4)</sup>。胆管系の分類は、肝外胆管、左右肝管、肝内大型胆管(領域胆管、区域胆管)、それに肝内小型胆管(隔壁胆管、小葉間胆管、細胆管)に分類した。なお、肝外胆管、左右肝管、肝内大型胆管周囲には胆管周囲付属腺が分布している<sup>16)</sup>。

## I. IPNB の提唱

以前から、台湾で肝内結石症+肝内胆管癌の合併症例が少なくないことが知られていた<sup>17)18)</sup>。この疾患の疫学調査が名古屋大学外科の二村雄次教授の指導で開始され、肝内結石症+肝内胆管癌に関する病理学的検討も行われた。その結果、肝内結石症には通常胆管癌(腺癌)が多くみられるが、肝内大型胆管を中心とした乳頭状腫瘍、粘液産生腫瘍が少なからず含まれていることが明らかとなった。これらの症例の病理形態像が、上述の如く、膵 IPMN<sup>7)8)19)~21)</sup> に類似していたので、当初これらを肝の管腔内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of liver (IPNL) と呼ぶことを提唱し、その詳細を 2001 年に *Hepatology* に発表した<sup>8)</sup>。その後の経験や検討で、類似の病態が肝外胆管にも見られることが

<sup>1)</sup> 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学<sup>2)</sup> 金沢大学医学部附属病院病理部

表 1 胆管内乳頭状腫瘍に含まれる胆管腫瘍とその特徴

	乳頭状増殖	粘液産生	胆管拡張	嚢状拡張
肝内発育型胆管癌	++ ~ +++	- ~ ++	+ ~ ++	- ~ +
乳頭型胆道癌				
胆管乳頭腫 (症) (良性~悪性)	++ ~ +++	- ~ ++	+ ~ ++	- ~ +
胆管と交通のある胆管嚢胞状腫瘍	+ ~ +++	- ~ +++	+++	+++
粘液産生性胆管腫瘍	+ ~ +++	++ ~ +++	++ ~ +++	- ~ +

分り、上述の如く IPNB と名称を少し変更した。さらに、頻度的には肝内結石症を合併しない IPNB 症例が合併 IPNB 症例より圧倒的に多いことが明かとなりつつある。原発性硬化性胆管炎 (PSC) に合併する症例も知られているが、数例の症例報告をみる程度である<sup>14)22)</sup>。IPNB の特徴は、胆管内に腫瘍細胞が乳頭状の増殖を示し、しばしば粘液産生や胆管の拡張がみられる。あるいは乳頭状病変は軽度であるが、粘液産生が目立つ、あるいは胆管腔の拡張が目立つ例もある。浸潤はないか、あるいは部分的にみられることがある。IPNB の胆管内増殖部は、borderline malignancy あるいは腺腫、あるいは高分化腺癌であり、外科的切除後の予後が良好とされている。

また、名古屋大学外科の柳野先生を中心とした研究グループは、以前より粘液産生性胆管腫瘍の症例研究を行っており、最近、粘液産生性胆管腫瘍と膵 IPMN との類似性の報告を行っている<sup>23)</sup>。また、IPNB や粘液産生性胆管腫瘍の腫瘍細胞には腸上皮や胃腺窩上皮の粘液形質である MUC2 や MUC5AC を高率に発現することも知られている<sup>8)23)24)</sup>。このような病理学的特徴が膵 IPMN と類似しており、これらの腫瘍が膵 IPMN の胆管 counterpart となりうるのではないかと報告された根拠である。また、稀ではあるが IPNB と膵 IPMN が同一患者にみられた症例も報告されている<sup>25)</sup>。しかし、IPNB は膵 IPMN と類似はしているが、その発癌機序や進展機序が同一とは限らず、今後の詳細な検討が必要である。

## II. IPNB の疾患スペクトラム

### 1. 代表的な IPNB

乳頭状胆管腫瘍 (胆管内発育型肝内胆管癌, 胆管乳頭腫, 胆管乳頭腫症, 乳頭型胆道癌), 粘液産生胆管腫瘍, 嚢胞性拡張を伴う胆管腫瘍 (胆管腔の交通のある

胆管嚢胞腺癌/嚢胞腺腫を含む) が IPNB のプロトタイプと考えられ、共通点が多く、1つの疾患スペクトラムを形成していると考え、我々はこの腫瘍群を IPNB と呼ぶことを提唱している。これらの腫瘍は、肝外胆管、左右肝管、さらには肝内大型胆管に発生する。胆管腔内での胆管被覆上皮の乳頭状増殖、過剰な粘液産生、胆管拡張がその key となる病変であり、同一症例で重複してみられる。しかし、症例によりその程度が異なっており、そのため病像が多様となり、従来異なる名称で呼ばれてきたと思われる。施設や国により名称の違いもあるかも知れない。代表的な病変である胆管内乳頭状腫瘍、胆管乳頭腫 (症)、胆管の嚢状拡張を示す胆管腫瘍、粘液産生性胆管腫瘍の病変の形状、分布、重なり、そして名称の関連性を表 1 および図 1 に示す。

第一線の臨床あるいは病理の現場での疾病の概念あるいは診断での混乱を防ぐため、早急に、疾患名称の統一を行なう、あるいはコンセンサスを得る必要があると思われる。以下に、この IPNB のスペクトラムに入る疾患を述べるが、ここで述べる腫瘍以外の腫瘍もこのスペクトラムに含まれる可能性がある。

### 2. IPNB を構成する具体的な疾患

これらの腫瘍はいずれも、肝内大型胆管、左右肝管、肝門部胆管、肝外胆管<sup>4)</sup>にみられる。これらの胆管は生理的に、単層の高円柱上皮で被覆されており、固有の線維性で密な胆管壁があり、疎な線維性結合織内 (大型の門脈域および肝十二指腸腸繫帯) に肝動脈および門脈と伴走して存在する。

#### A. 胆管内乳頭状腺癌

この腫瘍は、肝内外の胆管腔内に乳頭状に増殖する高分化型腺癌であり、間質は狭い線維性の血管線維性芯である (図 2)。病変部胆管は種々の程度の胆管腔内の拡張を伴うことが多い。粘液の過剰産生あるいは粘液癌成分を伴う例がある。胆管壁内あるいは壁外への

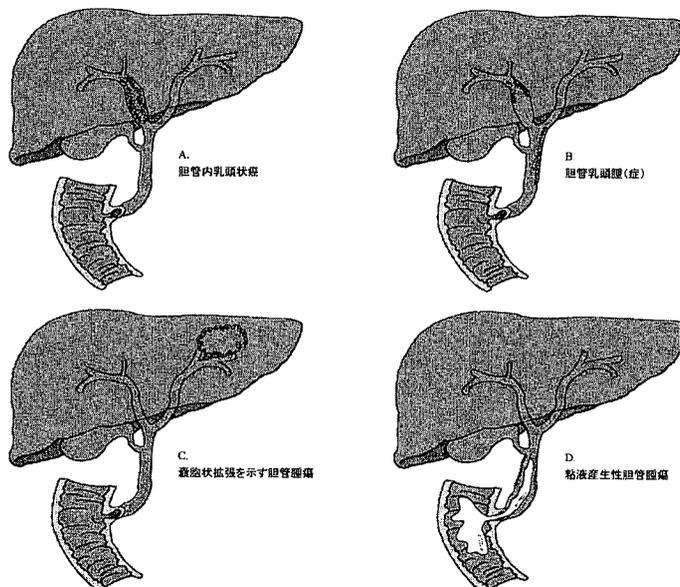


図1 胆管内乳頭状腫瘍 IPNB のスペクトルムのシェーマ：代表的な病変である胆管内乳頭状癌 (A), 胆管乳頭腫 (症) (B), 胆管の囊状拡張を示す胆管腫瘍 (胆管腔と交通のある胆管性粘液性嚢胞腺 / 腺癌) (C), 粘液産生性胆管腫瘍 (D) の病変の形状を示す。

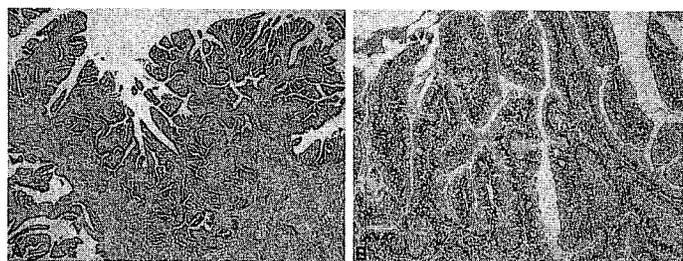


図2 胆管内発育型胆管癌の組織像。(A)胆管内腔に著明な乳頭状増殖が見られる(上皮内癌)。(B)線維性芯を有する乳頭状増殖が見られ、腫瘍細胞には細胞内粘液が豊富に見られる(上皮内癌)。HE染色, A: 20倍, B: 100倍

微小浸潤(管状腺癌あるいは粘液癌)を伴う例がある。我が国の原発性肝癌取り扱い規約の胆管内発育型肝内胆管癌、胆道癌取り扱い規約の乳頭型、特に乳頭膨張型がこれに相当する<sup>3)4)</sup>。

#### B. 胆管乳頭腫 (症)

主に欧米で提唱されてきた胆管腫瘍であり、肝内外の胆管内腔での胆管上皮の乳頭状増殖で特徴付けられ、狭い線維性間質を伴う<sup>5)6)</sup>。胆管内腔の拡張を伴うことが多い。当初の報告では、腺腫あるいは良性病変との

記載が多く見られ、WHOもそのような見解であるが<sup>26)</sup>、最近ではborderline malignancyあるいはlow grade malignancyとの意見が多い<sup>27)~29)</sup>。特に、わが国では、これらの乳頭状腫瘍の殆どが低悪性度の癌のカテゴリーに入るとの見解が多い。単発する場合は乳頭腫 papilloma、多発する場合は乳頭腫症 papillomatosis と呼ばれる。一部の症例では、胆管壁内外へ浸潤し、転移する症例も知られている。

### C. 胆管の嚢状拡張を示す胆管腫瘍

胆管内腔の嚢胞性拡張を伴う胆管腫瘍 (胆管癌を含む) および胆管腔と交通のある胆管嚢胞腺腫/腺癌がこれに含まれる。我々は、胆管粘液嚢胞腺腫、胆管粘液嚢胞腺腫と診断されていた症例を収集し、これらの中で、画像あるいは病理学的に胆管内腔と交通のある症例を検討した。その結果、これら症例の病理像、特に組織像は、嚢状に拡張した胆管内腔に乳頭状に増殖する胆管上皮腫瘍であり、胆管壁内への浸潤像を示す例もみられる<sup>30)</sup>。近接する肝内胆管あるいは少し離れた胆管内に、類似の腫瘍細胞の微小乳頭状あるいは平坦な胆管上皮の増殖を認めることから、これらの病変が胆管内で多発し、その一部で胆管腫瘍の増生と内腔の拡張が目立ったと考えている。その腫瘍の組織像は、上述した胆管内乳頭状腫瘍の形態を示すことが明らかとなった。拡張した嚢胞内に腫瘍細胞が充満している例、また種々の粘液の貯留を認める症例がある。胆管の嚢状拡張が前面に立った IPNB と考えられ、IPNB のスペクトラムに入れるべき疾患群と考えている<sup>27)</sup>。また、胆管腔が円筒状に限局性に拡張し、顕微鏡的に胆管上皮の微小乳頭状腫瘍が胆管内腔に広汎に進展する例も含めて考えている<sup>26)</sup>。

なお、これら症例の嚢胞状に拡張した胆管壁には、卵巣様間質は見られない。

### D. 粘液産生性胆管腫瘍

従来より、大量の粘液産生を伴い、粘液の充満に伴う胆管の拡張、胆管の閉塞に伴う胆管炎、さらに十二指腸の Vater 開口部から大量の粘液産生を示す一群の胆管腫瘍が知られていた<sup>23)</sup>。胆管壁には胆管上皮の乳頭状の腺癌あるいは腺腫、境界病変がみられることが多い<sup>23)</sup>。多くの症例で、肉眼的に胆管粘膜に乳頭状腫瘍が同定できるが、肉眼的には顆粒状に見え、顕微鏡下で初めて乳頭状腫瘍と同定される症例もある。我々は最近、大量の粘液が充満し、同部の胆管が壊死となり、病理学的に最初は胆管壊死と診断されたが、その後の詳細な検討により部分的に乳頭状腺癌が見つかった 1 例を経験した (未発表)。PSC に合併する症例も知られている<sup>13)</sup>。今後、本病態に対する関心が高まり、さらに詳細な検討により、臨床的、病理学的に多彩な病像を呈する疾患群に発展する可能性がある。

以上の A-D は、病理組織学的には、細胞形態や核の変化から、胆管被覆上皮の腺腫、境界病変あるいは borderline malignancy, low grade malignancy (低悪性度癌), in situ 癌、あるいは高分化型腺癌と分類される。

しかし、具体的な診断に関しては病理医の主観が入り、さらに腺腫、境界病変あるいは borderline malignancy の概念的な異同についても議論が必要と思われる。悪性例では、非浸潤性増殖のもの、あるいは非浸潤性増殖が主体で部分的に微小浸潤を示すものがある。また、しばしば腫瘍部の周辺あるいは側方の胆管上皮内への腫瘍細胞の進展像を伴う。また離れた部位に多発する例、微小乳頭状の病変を見る例も少なくない。

これらの疾患は、同一の疾患概念 (IPNB) の下で整合性のある名称で呼び換えることが出来る。例えば、右肝内胆管の胆管内発育型肝内胆管癌は IPNB (乳頭状腺癌, 右前区域枝胆管, 粘液産生 (+), 胆管拡張 (+), 微小浸潤 (+)), 肝左葉の胆管と交通のある胆管嚢胞腺癌は IPNB (乳頭状腺腫, 左区域胆管, 胆管拡張 (+++, 嚢状), 粘液産生 (+), 微小浸潤 (-)), あるいは総胆管の乳頭腫症は IPNB (乳頭状 borderline malignancy, 総肝管, 多発, 胆管拡張 (+), 粘液産生 (+), 微小浸潤 (-)) と具体的な診断が出来るかと考えている。もちろん、複数の施設の複数の病理医、臨床医によるコンセンサスが必要である。

### 3. IPNB の細胞形質と粘液プロファイル, サイトケラチンプロファイル

膵 IPMN の腫瘍細胞は胆管・膵管型、腸型、胃型 (null 型)、好酸性細胞型 (oncocyctic type) の 4 つの細胞形質に分類されている<sup>19)</sup>。我々が検討した膵 IPMN の腫瘍細胞にも 4 種類の細胞形質が見られ、その中で胃型が最も高頻度に見られた。IPNB でも同様に 4 種類の細胞形質の腫瘍細胞が見られたが (図 3)、胆管・膵管型が最も多くみられた<sup>29)</sup>。なお、膵 IPMN は良性的腺腫が多いが、これは殆どが胃型で分枝型の例である。一方、IPNB は細胞形質や粘液プロファイルの観点から、いわゆる膵 IPMN の主膵管型に相当するものが殆どであり、境界病変あるいは low grade malignancy 例が多く、微小浸潤癌も少なくないと思われる。

MUC1, MUC2, MUC5AC, サイトケラチン 7 (CK7), CK20 の発現に関して、免疫染色を行った結果<sup>24) 27) 30)</sup>、非乳頭型胆管癌は全例が MUC1 を発現し、IPNB に比して有意に陽性例が多かった。一方、MUC2 は非乳頭型胆管癌に比して、IPNB で有意に陽性例が多くみられた (図 4)。MUC5AC はいずれの腫瘍でも高率に発現が見られ、また CK7 は全例で腫瘍細胞に発現が見られた。CK20 は非腫瘍部の胆管上皮には発現が見られなかったが、IPNB では 70% 以上の症例で発現が見られ、非乳頭型胆管癌に比して有意に陽性例が多かった。これら

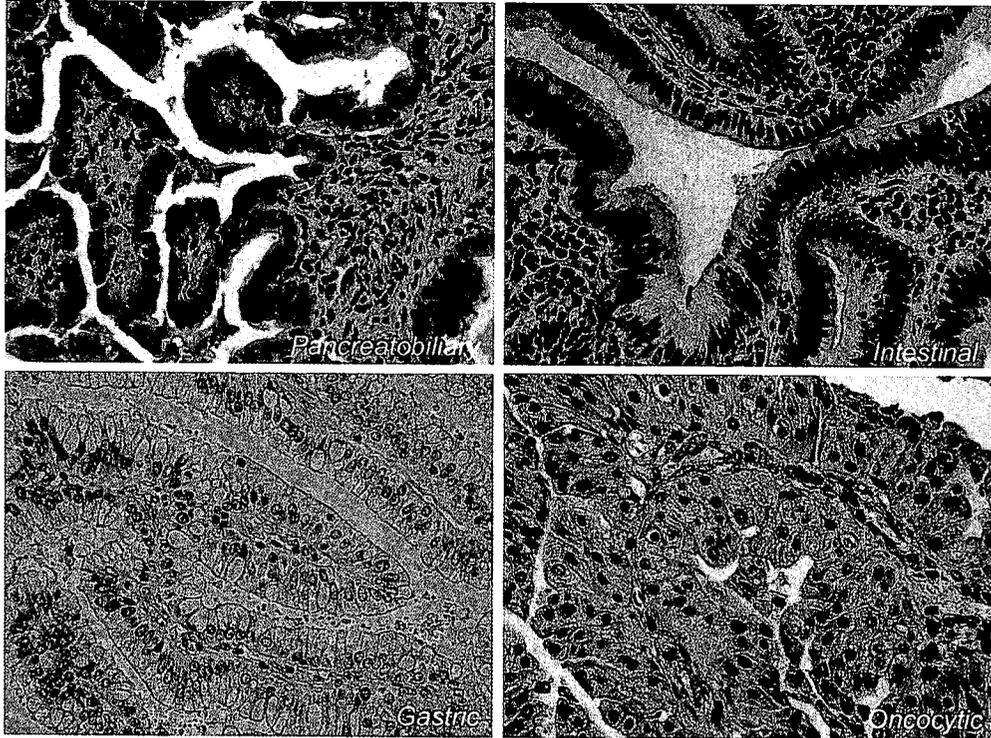


図3 胆管内乳頭状腫瘍 IPNB の腫瘍細胞分類. IPNB には胆管・膵管固有上皮型 pancreatobiliary type, 腸型 intestinal type, 胃型 gastric type, 好酸性細胞型 oncocytic type の4型の腫瘍細胞が見られる. HE 染色, 400 倍

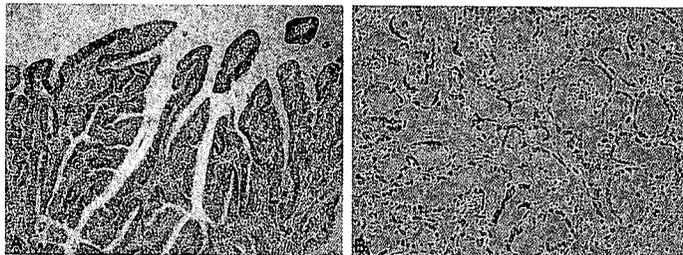


図4 胆管内乳頭状腫瘍 IPNB と非乳頭型胆管癌における MUC2 発現. IPNB では高率に MUC2 の発現が見られるが (A), 非乳頭型胆道癌では MUC2 の発現は通常見られない (B). MUC2 免疫染色, A: 100 倍, b: 200 倍

の結果から, IPNB は MUC2 と CK20 を高率に発現しており, その粘液形質, サイトケラチンプロファイルは非乳頭型胆管癌とは異なっていた.

## II. IPNB に由来する進行型胆管癌および IPNB の推定先行病変

IPNB では軽度の浸潤をみるのが少なくないが, その延長線上で高度の浸潤を示す IPNB 由来の進行型胆管



図5 胆管内乳頭状腫瘍 IPNB に合併する浸潤癌の組織像。(A)胆管内腔に乳頭状増殖を示し、胆管壁内に管状腺癌(通常型腺癌)の浸潤性増殖が見られる(矢印)。(B) IPNB に合併する粘液癌は、間質内に漏出した粘液内に腺癌細胞が浮遊する特徴的な組織像を呈する。HE 染色, A : 40 倍, B : 100 倍

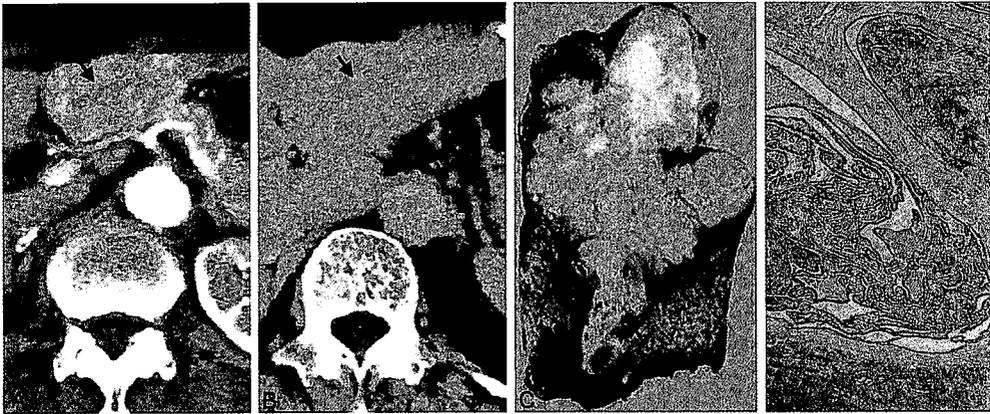


図6 胆管内発育型成分を伴う塊状型肝内胆管癌。(A, B) 造影 CT では腫瘍内に拡張した胆管が見られる(A: 早期相, B: 後期相)。(C) 切除材料では、塊状型腫瘍の辺縁部に胆管内発育型腫瘍が見られる(矢印)。(D) 組織図では胆管内に線維性芯を伴う乳頭状増殖が見られる(HE 染色, 20 倍)。IPNB 由来の進行胆管癌と考えられた。

癌が存在すると思われる。しかしその実態は現時点では推測の域を出ない。IPNB のキーワードは粘液産生、管腔内乳頭状増殖、胆管拡張であり、まずはこれらの成分が遺残している進行型胆管癌の発掘と解析が今後の重要な研究課題と思われる。一般的に、進行性の胆管癌の予後は不良であるが、これら高度浸潤性(進行型)IPNB 症例の外科的手術後の予後が一般の肝内胆管癌の予後とは異なっている可能性があり、臨床治療学を含め今後の大きな研究課題である。

### 1. IPNB 由来と考えられる進行胆管癌

#### A. 胆管内発育型、乳頭型成分を伴う進行胆管癌

上述した IPNB で浸潤癌合併例では腫瘍の一部で結節状増生を示す。特に粘液癌合併例では多量の粘液を含む結節状増生を示し、管状腺癌の浸潤像を示す例もあ

る(図5)。この浸潤形態は、腺の IPMN 浸潤例でも知られている。さらに、以下の病型が IPNB に由来する高度浸潤性(進行性)胆管癌の可能性がある。従来より、胆管内発育型+塊状型肝内胆管癌、胆管内発育型+胆管浸潤型が知られている。塊状型の中あるいはこれに隣接した大型胆管の胆管内に、乳頭状癌が充満し、膨張している症例がある<sup>13)14)</sup>。この発育型は多くはないが、おそらく胆管内発育型が周囲に浸潤して、塊状型を形成したものと思われるが(図6)、今後の解析が必要と思われる。同様に、胆管内発育型+胆管浸潤型の存在も知られており、これらの症例も、IPNB 由来肝内胆管癌が胆管周囲に進展した可能性が高い。

胆道癌では乳頭浸潤型が IPNB (乳頭膨張型) の進展例の中にも含まれる。IPNB に由来するその他の肉眼型も



図7 胆管嚢胞腺腫の組織像。嚢胞内腔面は単層の胆管固有上皮型の腫瘍細胞で被覆され、上皮直下の間質は細胞密度の高い紡錘形細胞で構成される(卵巣様間質)。HE染色、200倍

存在するかも知れない。

#### B. 粘液癌、粘液癌成分を伴う進行胆管癌

さらに、肝内胆管癌で稀ながら膠様癌あるいは粘液癌、さらに粘液癌成分を伴う管状腺癌(胆管癌)の症例がある。肝の粘液癌の初期病変は不明であるが、上述した如く、粘液産生を伴うIPNBの浸潤例で、浸潤部に粘液癌成分を見ることがあるので、肝や胆道系の粘液癌、あるいは粘液癌成分を伴う胆管癌が、粘液産生IPNBに由来した可能性がある。乳癌や膵癌でも、粘液癌あるいは粘液癌成分を伴う症例は、そうでない症例に較べて外科的手術後の予後が良好との報告もある。肝内胆管癌、胆道癌の中で稀ではあるが、粘液癌あるいは粘液癌成分を伴う症例のprospectiveな予後調査が必要である。PSCでIPNB由来の膠様癌を伴う症例も報告されている<sup>13)</sup>。

#### C. その他

その他のIPNB由来の胆管腫瘍に関しては想像の域を出ない。CDX2陽性、MUC2陽性胆管癌も、IPNBに由来する可能性がある。これらの症例がIPNBに由来するものであれば、外科的切除後の予後が通常型の胆管癌に較べ良好である可能性があり、是非とも予後調査が必要と考える。

### 2. IPNBの推定先行病変と非腫瘍部胆管のfield cancerization(高発癌化状態)

現在、IPNBの先行病変はよく知られていない。ただ、IPNBの症例では、腫瘍周辺の胆管粘膜に、微小乳頭状あるいは平坦な腫瘍性胆管上皮細胞の進展像がしばし

ばみられ、症例により広汎に広がっている。さらに非病変部胆管に微小乳頭状あるいは平坦な病変がしばしばスキップ状に認められる。胆管系でのこのような病変からIPNBが発生、進展する可能性がある。

また、IPNBは多発する傾向がある。胆管全体が腫瘍化、あるいは癌化しやすい状態、すなわち高発癌化状態field cancerizationの状態<sup>30)</sup>にある可能性がある。IPNBの非腫瘍部胆管の癌遺伝子の発現異常、形質異常を詳細に検討し、その実態を明らかにし、これらの胆管に対する予防的な治療法の模索も必要と思われる。また、膵管と胆管が同時にIPNBあるいはIPMNを認める症例では、胆管と膵管の両方が高発癌化状態field cancerizationの状態にあるのかも知れない。

### III. IPNBの鑑別診断

#### 1. 乳頭状腺癌成分を伴う胆管癌

通常非乳頭型の胆管癌でも、腫瘍性胆管の内腔面にしばしば顕微鏡レベルで高分化乳頭状腺癌をみる。高分化であり、また浸潤部にも乳頭状腺癌あるいは管状+乳頭状腺癌の混在像がしばしば見られる。特に、神経周囲浸潤部で、乳頭状の増殖が目立ち、本来の腫瘍性胆管との異同が問題となる症例も時々、経験する。これらの病変とIPNBおよびその進展例との関連性は今後の検討課題であるが、現時点ではIPNB進展例とは別のカテゴリーを考えている。

#### 2. 胆管性嚢胞腫瘍(胆管性粘液嚢胞腺腫/粘液嚢胞腺癌)

いずれも稀な腫瘍である。多くは多房性の嚢胞性腫瘍であり、胆管腔との交通がない。胆管性嚢胞腺腫では、嚢胞壁は粘液陽性の腫瘍性の被覆上皮で覆われている。一方、胆管性嚢胞腺癌では細胞異型、構造異型に加え、浸潤像を示す像がみられる。さらに、胆管性嚢胞腺腫、嚢胞腺癌共に嚢胞壁に卵巣間質様の間質成分がみられ、胆管性嚢胞性腫瘍の診断に役立つ(図7)。さらに、これらの間質細胞にエストロゲンレセプタ、プロゲステロンレセプタの発現をみる。

#### 3. 結腸癌の胆管内転移

大腸癌の管腔臓器での転移部で、しばしば管腔粘膜面(胆管、尿管、気管など)を上皮内癌様に浸潤し、しばしばポリープ状に増殖する例もある。既存の上皮とのフロント形成も明瞭である。結腸癌は胆管系の胆管腔内にin situ様の増殖、さらには乳頭状の増殖を示し、臨床的、病理学的にIPNBとの鑑別が必要となる例を時々、経験する(図8)<sup>31)</sup>。鑑別診断には、HE染色標

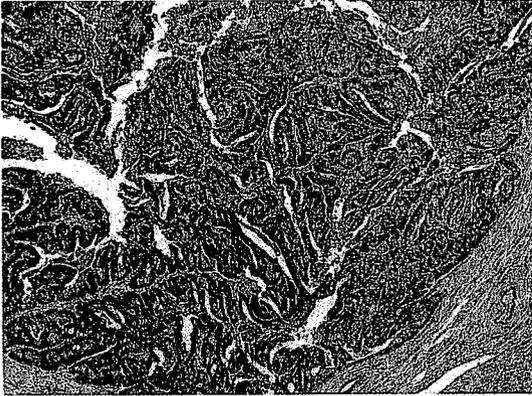


図8 胆管内乳頭状増殖を示す大腸癌肝転移巣の組織像。胆管内乳頭状腫瘍 IPNB に類似する胆管内乳頭状増殖が見られる。HE 染色, 40 倍

本で大腸癌の細胞形態, 組織形態を特定することが重要であるが, 腫瘍細胞の粘液プロフィール, サイトケラチンプロフィールの発現パターンが診断に役立つ例もある。

#### 4. 末梢型肝内胆管癌の二次性の胆管内発育 **cancerization**

肝末梢に原発した塊状型の肝内胆管癌で, 同時にその周囲あるいは肝門部の大型の肝内胆管内に *in situ* 様, あるいは乳頭状に増殖する肝内胆管癌を経験することがある。膵癌では, 一旦発生した癌が膵管内に浸潤する像はしばしば経験されており (cancerization)<sup>19)</sup>, これらの症例も, 末梢型肝内胆管癌であり, 二次的に肝内胆管に二次的に浸潤したと考えられる。いわゆる, 肝内胆管癌の cancerization と考えられる。多発した可能性は否定できないが, この病変を安易に原発巣とみなさないことが必要と思われる。しかし, 肝胆管系の腫瘍の病態を理解する上で, この胆管癌の cancerization は今後の大きな研究課題である。

#### まとめ

胆管内乳頭状腫瘍 IPNB の概念と疾患スペクトルを述べた。これらの腫瘍は肝外胆管, 肝門部胆管, 左右肝管, 肝内大型胆管にみられ, 胆管被覆上皮の乳頭状増殖が共通してみられ, さらに粘液産生像, 胆管の拡張が同時にみられることが多く, 形態学的な多様性を形成する。IPNB は境界病変～低悪性度癌, 高分化癌の組織像を示すが, 症例により種々の浸潤像を伴う症例があり, さらに進行胆管癌の中に高度に浸潤した IPNB

例が含まれている可能性がある。これら進展例の解析が今後の重要な研究課題と思われる。IPNB を 1 つ疾患単位とみなし, その形態および進展状態に基づくスペクトルの理解とこれに対応した治療法の確立が必要である。

#### 文 献

- 1) Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1353—1357
- 2) 全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会編
- 3) 原発性肝癌取り扱い規約, 第 4 版. 金原出版, 2000
- 4) 胆道癌取り扱い規約, 第 5 版. 金原出版, 2003
- 5) Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004; 100: 783—793
- 6) Yeung YP, AhChong K, Chung CK, et al. Biliary papillomatosis: report of seven cases and review of English literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 390—395
- 7) Longnecker DS, Adler G, Hruban RH, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2000: 237—243
- 8) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* 2001; 34: 651—658
- 9) Zen Y, Sasaki M, Fujii T, et al. Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct—an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol* 2006; 44: 350—358
- 10) Abraham SC, Lee JH, Hruban RH, et al. Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Hum Pathol* 2003; 34: 902—910
- 11) Abraham SC, Lee JH, Boitnott JK, et al. Microsatellite instability in intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Mod Pathol* 2002; 15: 1309—1317
- 12) Yeh TS, Tseng JH, Chiu CT, et al. Cholangiographic spectrum of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts. *Ann Surg* 2006; 244: 248—253
- 13) Bu-Ghanim M, Suriawinata A, Killackey M, et al. In-

- vasive colloid carcinoma arising from intraductal papillary neoplasm in a 50-year-old woman with primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 209—213
- 14) Kuo CM, Changchien CS, Wu KL, et al. Mucin-producing cholangiocarcinoma: clinical experience of 24 cases in 16 years. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 455—459
- 15) Martin RC, Klimstra DS, Schwartz L, et al. Hepatic intraductal oncocytic papillary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2180—2187
- 16) Nakanuma Y, Hosono M, Sanzen T, et al. Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc Res Tech* 1997; 38: 552—570
- 17) Chen MF, Jan YY, Chen TC. Clinical studies of mucin-producing cholangiocellular carcinoma: a study of 22 histopathology-proven cases. *Ann Surg* 1998; 227: 63—69
- 18) Chen MF, Jan YY, Jeng LB, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Taiwan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 136—141
- 19) Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer* 2002; 94: 62—77
- 20) 腫瘍取り扱い規約, 第5版. 金原出版, 2002
- 21) Yonezawa S, Nakamura A, Horinouchi M, et al. The expression of several types of mucin is related to the biological behavior of pancreatic neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 328—341
- 22) 藤田俊郎, 有馬保生, 横室茂樹, ほか. 原発性硬化性胆管炎 (PSC) 経過中に粘液産生胆管癌を合併し肝拡大左様切除術を施行した1例. *胆道* 2006; 20: 186
- 23) Shibahara H, Tamada S, Goto M, et al. Pathologic features of mucin-producing bile duct tumors: two histopathologic categories as counterparts of pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 327—338
- 24) Shimonishi T, Zen Y, Chen TC, et al. Increasing expression of gastrointestinal phenotypes and p53 along with histologic progression of intraductal papillary neoplasia of the liver. *Hum Pathol* 2002; 33: 503—511
- 25) 阿部展次, 杉山政則, 跡見 裕. 臨床病理学的に膵管内乳頭粘液性腫瘍に酷似した肝内胆管癌の1例 (膵管内乳頭粘液性腫瘍との同時合併例). *肝臓* 2006; 47 suppl (2): A372
- 26) Nakanuma Y, Sripa B, Vantanasapt V, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2000: 173—180
- 27) Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. Biliary cystic tumors with bile duct communication: a cystic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Mod Pathol* 2006; 19: 1243—1254
- 28) Nanashima A, Sumida Y, Tamaru N, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct extending superficially from the intrahepatic to extrahepatic bile duct. *J Gastroenterol* 2006; 41: 495—499
- 29) Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 2006; (in press)
- 30) Izawa T, Obara T, Tanno S, et al. Clonality and field cancerization in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* 2001; 92: 1807—1817
- 31) Riopel MA, Klimstra DS, Godellas CV, et al. Intra-biliary growth of metastatic colonic adenocarcinoma: a pattern of intrahepatic spread easily confused with primary neoplasia of the biliary tract. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1030—1036

## Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) —Proposal and pathologic spectrum of a new disease entity—

Yasuni Nakanuma<sup>1)</sup>, Keita Itatsu<sup>1)</sup>, Yoh Zen<sup>2)</sup>

There are a group of biliary tumors showing intraductal papillary growth of neoplastic biliary epithelial cells with mucin overproduction and luminal dilatation. This tumor entity includes intraductal growth type of intrahepatic cholangiocarcinoma, biliary papillomatosis and biliary cystadenoma/adenocarcinoma showing communication with bile duct. Because these tumors resemble intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas, a collective term "intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)" was proposed for them. IPNB arises in the intrahepatic large bile duct, hepatic ducts and extrahepatic bile ducts, and shows histologically well-differentiated adenocarcinoma, borderline lesion, and low grade malignancy. IPNB shows focal invasion, and some of advanced cholangiocarcinoma might be derived from IPNB. We propose here IPNB as a new disease entity, and new therapy should be developed against IPNB.

*JJBA 2007; 21: 45—54*

---

<sup>1)</sup> Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine (Takaramachi 13-1, Kanazawa 920-8640, Japan)

<sup>2)</sup> Department of Diagnostic Pathology, University Hospital, Kanazawa University (Takaramachi 13-1, Kanazawa 920-8640, Japan)

**Key Words:** Bile duct, papillary tumor, cholangiocarcinoma, IPNB