

胆管内腫瘍の組織分類とそのエビデンス

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	http://hdl.handle.net/2297/39991

胆膵腫瘍組織分類のエビデンスを問う

胆管内腫瘍の組織分類とそのエビデンス

佐藤 保則¹⁾・中沼 安二¹⁾

要約：WHO による消化器腫瘍分類が 10 年ぶりに改訂され、胆管内腫瘍では胆管上皮層内腫瘍（biliary intraepithelial neoplasia : BiIN）と胆管内乳頭状腫瘍（intraductal papillary neoplasm [IPN] of the bile duct）の二つの分類が新たに採用された。それぞれ、膵管内腫瘍である pancreatic intraepithelial neoplasia（PanIN）と intraductal papillary mucinous neoplasm（IPMN）に相同性を示す胆管内腫瘍である。新 WHO 分類において BiIN と IPN of the bile duct はともに precursor lesions of invasive neoplasia とされ、胆道癌の多段階発癌のプロセスにおける前癌病変としての位置づけが明確にされた。BiIN と IPN 分類の導入により、胆道系腫瘍の病理病態がより理解しやすくなったが、その一方で分類上のいくつかの問題点も残されている。また、分子病理学的な側面からの解析も行われつつあり、これらの分類が WHO 分類に採用されたことで研究面でも広く活用され、病態解析がさらに進行することが期待される。

Key words：胆管内腫瘍，BiIN，IPNB，WHO 腫瘍分類

はじめに

消化器腫瘍分類に関して、2010 年 10 月に WHO の下部組織である IARC（国際がん研究機関）が発行する WHO 腫瘍分類が「WHO Classification of Tumors of the Digestive System (4th edition)」として出版された。前版（2000 年）から 10 年目の改訂であり、胆膵腫瘍組織分類に関してもいくつかの概念が導入され、改変が行われた。胆管内腫瘍では胆管上皮層内腫瘍（biliary intraepithelial neoplasia, BiIN）と胆管内乳頭状腫瘍（intraductal papillary neoplasm [IPN] of the bile duct）が新たに採用された。

2010 年 WHO 腫瘍分類（以下 WHO 分類）において、胆道系腫瘍は UICC/ AJCC (7th edition) による胆道系の分類に沿って乳頭部腫瘍（第 5 章）と肝臓・肝内胆管腫瘍（第 10 章）、胆嚢・肝外胆管腫瘍（第 11

章）の各章に記載がなされている。本稿では胆管内腫瘍として主に肝門部から肝外胆管でみられる BiIN、IPN を中心に解説し、最後にわれわれが近年報告した胆管内管状腫瘍の概念を紹介する。

I. BiIN

1. 位置づけ

BiIN は胆管上皮層内異型病変の分類であり、上皮の異型度により BiIN-1 から BiIN-3 に分類される¹⁾。これは膵臓の pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) 分類との対比を想定している。当初は肝内結石症で観察される胆管上皮層内異型病変を対象として検討が行われたが、現在は肝内結石症に限らず、原発性硬化性胆管炎などの慢性胆管上皮傷害を基盤とする胆管癌発生の多段階発癌プロセスに含まれる前癌・早期癌病変とみなされている²⁾。また、アルコール性肝障害や慢性 C 型肝炎を背景とする胆管癌の発生に関与するという指摘もある³⁾。

WHO 分類では第 1 章で診断用語の解説が行われており、この中で BiIN は IPN とともに precursor lesions of invasive neoplasia として位置づけられる⁴⁾。

Evidence-based Histological Classification of Intraductal Neoplasm of the Bile Duct

Yasunori Sato et al

1) 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
(〒920-8640 金沢市宝町 13-1)

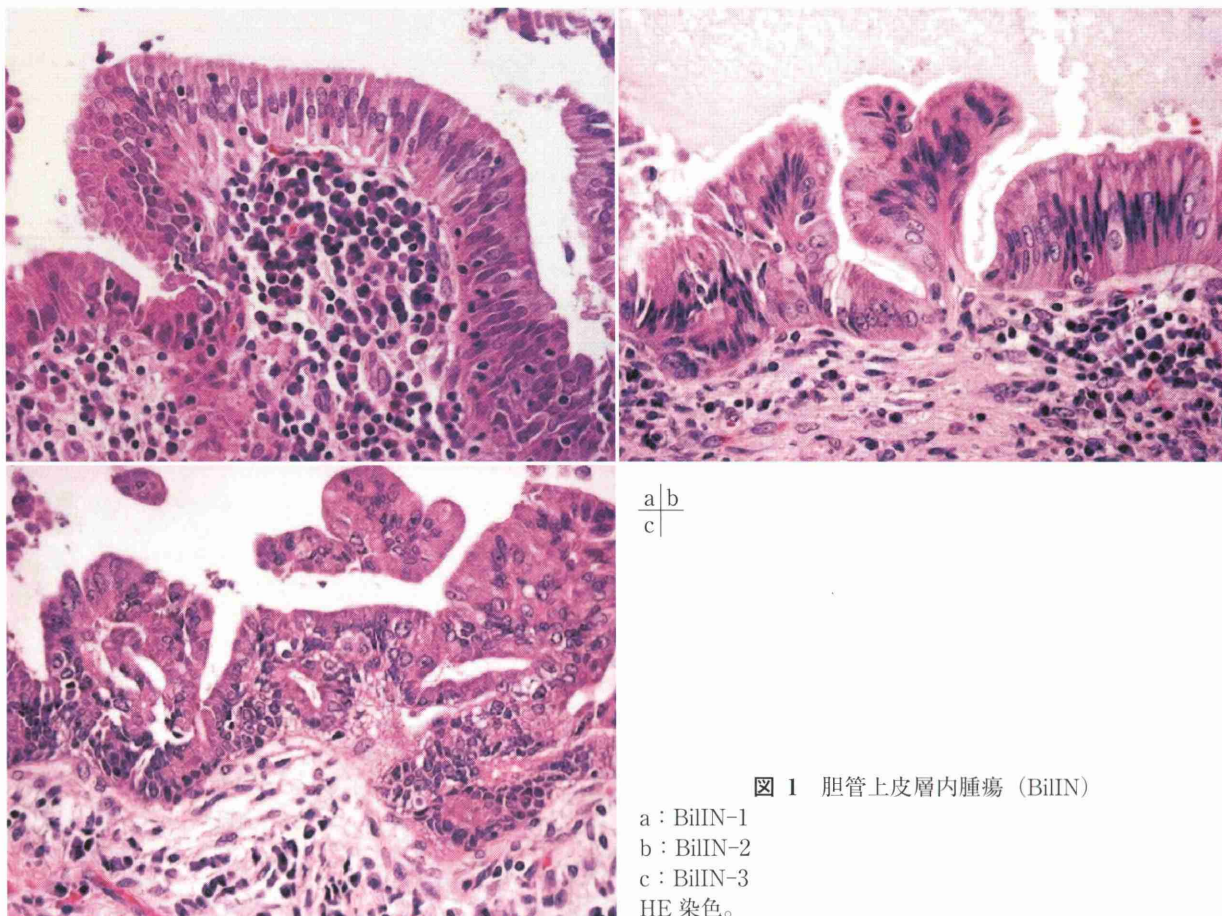


図 1 胆管上皮層内腫瘍 (BilIN)

a : BilIN-1
b : BilIN-2
c : BilIN-3
HE 染色。

なお、前版（第3版）の WHO 分類でも precursor lesions として biliary intraepithelial neoplasia (dysplasia) が取り上げられていたが、今回の改訂で BilIN という用語が正式に採用された。BilIN-1 は low-grade, BilIN-2 は intermediate-grade, BilIN-3 は high-grade lesion に相当する⁵⁾。通常、わが国において BilIN-3 は上皮内癌と同等の扱いだが、WHO 分類では BilIN-3 は胆道系の premalignant lesions の一つに位置づけられ、上皮内癌を包括する概念とされている。

2. 病理形態

① 形態学的特徴

BilIN は肉眼や画像で検出できない顕微鏡的病変で、主に肝門部の大型胆管や肝外胆管に認められる。病理組織学的に以下のように特徴づけられる¹⁾。

BilIN-1 (図 1a)：胆管上皮細胞の核の多層化、核の大小不同、核のクロマチンの増加を認める。

BilIN-2 (図 1b)：核や細胞の大小不同がさらに強くなり、核の管腔縁までの迫り出し、細胞の極性の乱れがみられる。

BilIN-3 (図 1c)：細胞の極性の乱れがさらに高度となり、細胞学的、構造的に癌と診断される。間質浸潤は認めない。

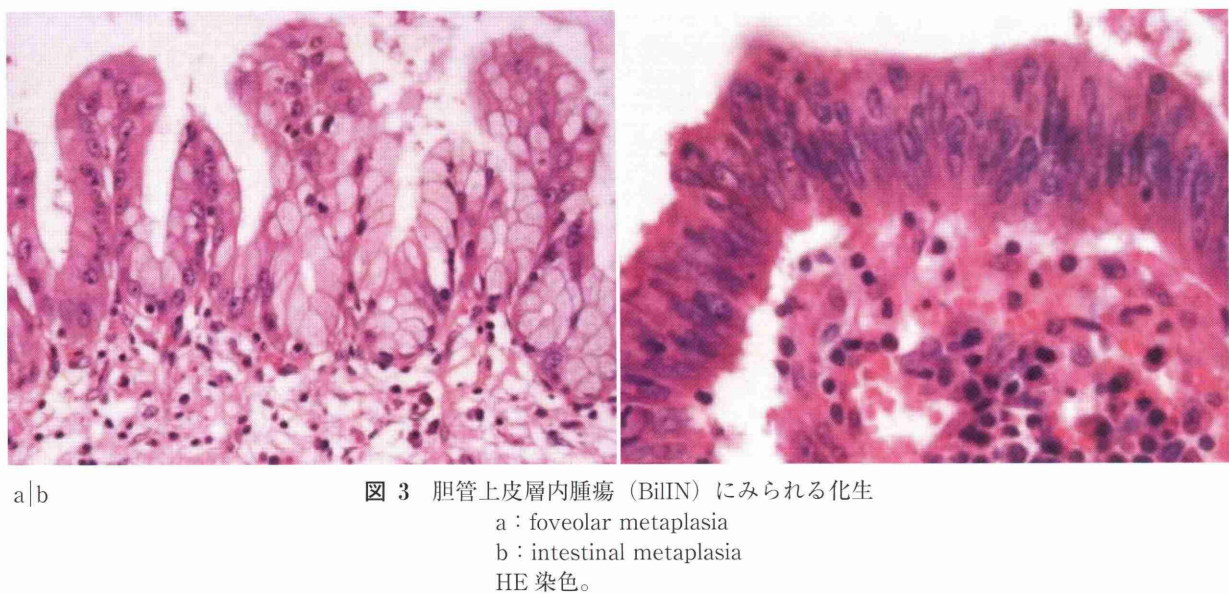
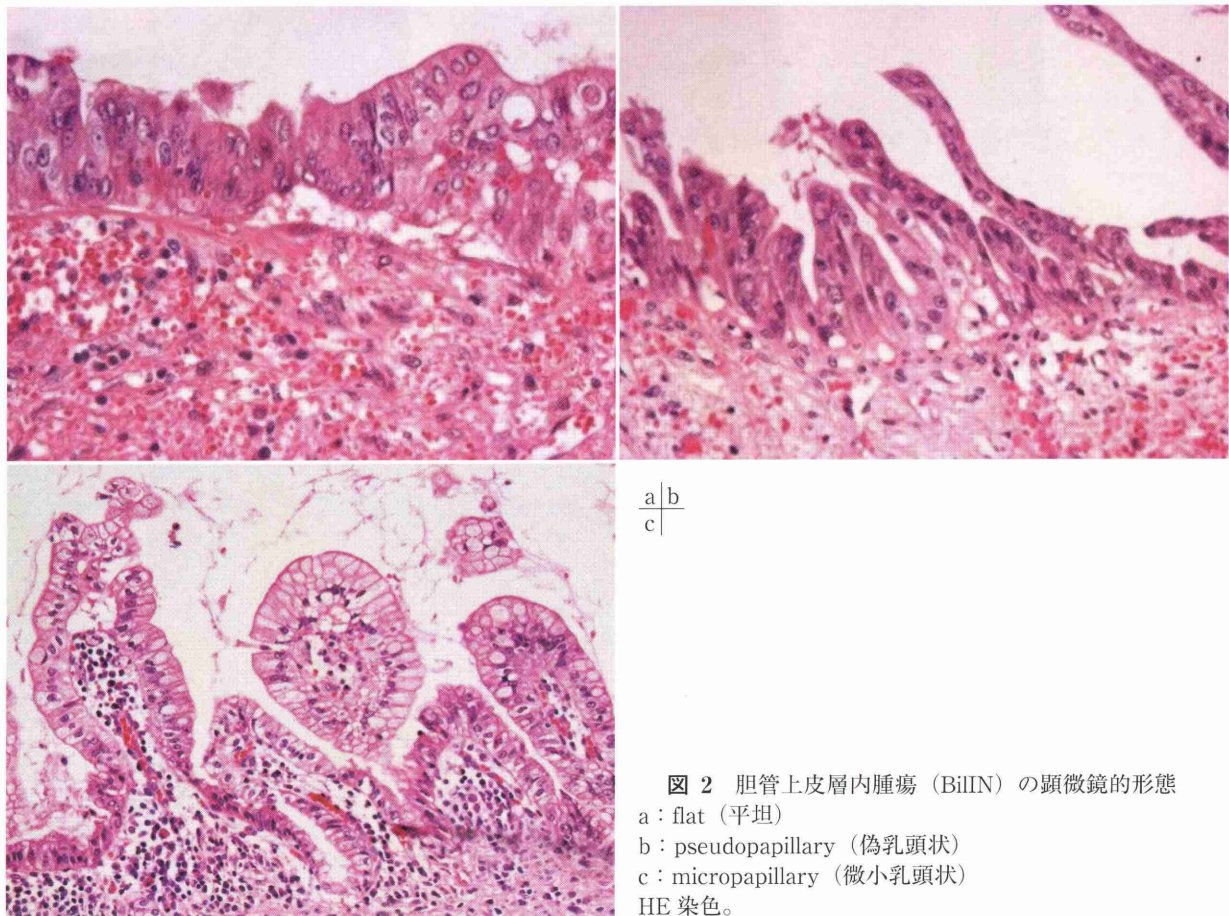
これらの組織所見のうち、実際の病理診断に際して BilIN-1 は核の多層化、BilIN-2 は核の迫り出し、BilIN-3 は細胞極性の乱れがあることを特に重要視している。

BilIN は肉眼では平坦な病変であるが、顕微鏡的に flat (平坦)、pseudopapillary (偽乳頭状：血管結合組織の芯のない微小乳頭状病変)、micropapillary (微小乳頭状：血管結合組織の芯を伴う微小乳頭状病変) の三つの形態を呈しうる (図 2)。これらの顕微鏡的形態は一つの症例内でさまざまな程度に混在して認められるが、flat と pseudopapillary の形態の出現頻度が micropapillary より高率である。

BilIN には胆道固有の上皮だけではなく、gastric type や intestinal type の細胞形質を示すものがしばしば観察される (図 3)。BilIN でのこうした化生上皮の出現頻度は特に gastric type (foveolar metaplasia) が高率である。なお、oncocytic type の化生を示す BilIN は通常みられない。

粘液形質の検討では、BilIN の多くは MUC2 陰性、MUC5AC 陽性を示し、foveolar type の形質を示すことが多い⁶⁾。

BilIN はしばしば胆管周囲付属腺にも認められる。



近年、胆管周囲付属腺の壁内腺に類似する膵管腺 (pancreatic duct gland) が、主膵管やその主な分枝に存在することが報告されているが、この膵管腺に化生や PanIN 類似の病変が発生しうるとされており、胆管付属腺にみられる異型上皮病変の発生機序を考察する上で興味深い⁷⁾。

②広範囲進展

一般に BiIIN は肝門部大型胆管や肝外胆管の限局した範囲内に領域性に出現する。顕微鏡下ではその領域内で非連続性、多発性の病変を形成しているようにみえることもしばしば経験される。

通常、BiIIN は末梢側の小型胆管には出現しないが、

アルコール性肝硬変やC型肝硬変などの非胆汁性肝硬変では、小葉間胆管や細胆管に BiIN、もしくはそれと同等の異型上皮病変が多発する症例があることが報告されており、末梢型胆管癌の前癌・早期癌病変の一つと推測されている（図4）^{8,9)}。

胆道癌における上皮内癌の出現様式の一つとして、癌の表層進展がある¹⁰⁾。概念的に BiIN は多段階発癌の過程を反映し、膵管の PanIN に対応する病変である。一方、胆道癌の表層進展は浸潤性膵管癌の主膵管内進展、いわゆる cancerization に近い概念と思われる。

顕微鏡下で観察した場合、胆管壁に浸潤性の腺癌がみられ、浸潤癌に近接する胆管の上皮層内に上皮内癌が存在し、これが正常胆管上皮との間に明瞭なフロントを形成している場合、癌の表層進展の可能性がある（図5）。浸潤癌を合併した肝内結石症を対象としたわれわれの検討では、こうした上皮内癌の出現様式が約

40%の症例に観察され、一部の症例では上皮内癌が肝内胆管のかなり広い範囲に進展していた。

このように BiIN と胆道癌の表層進展は本質的に異なるものと考えられるが、実際の病理組織では両者の区別が困難なことも多い。

3. 分子病理学

BiIN の異型度が高くなるに従い、p21 や cyclin D1 といった細胞周期関連分子の発現が亢進し、細胞外マトリックス分解酵素の発現増加が浸潤癌への移行に関与する^{11~13)}。細胞接着や形態維持に関与する E-cadherin や β -catenin、あるいは SMAD4 の発現は低下傾向を示す。p53 蛋白の発現は BiIN の異型度とともに増加するが、その頻度は BiIN-3 でも 10%程度であり決して高率ではない¹²⁾。同様に頻度は高くないが、BiIN の中に KRAS 変異を示すものがあることがわかっている。熱ショックタンパク質（heat shock protein, HSP）である HSP27 や HSP70 は高異型度の BiIN や浸潤癌で発現が亢進しており、腫瘍細胞のアポトーシス抵抗性への関与が示唆される。

BiIN-1 では癌抑制遺伝子 p16（INK4a）の発現がしばしばみられるが、異型度の進展とともに発現が低下し、浸潤癌ではほとんどみられない。逆に、ポリコム蛋白 EZH2 は異型度とともに発現が低下し、EZH2 の過剰発現が p16（INK4a）プロモーターのメチル化を誘導し、これが p16（INK4a）の発現低下を来す機序が明らかとなっている¹⁴⁾。BiIN の異型度は HE 染色標本で判定されるが、病理組織診断の観点から、p16（INK4a）と EZH2 の免疫染色における染色パターンは、BiIN の異型度をより客観的に判定する一助となる可能性がある。

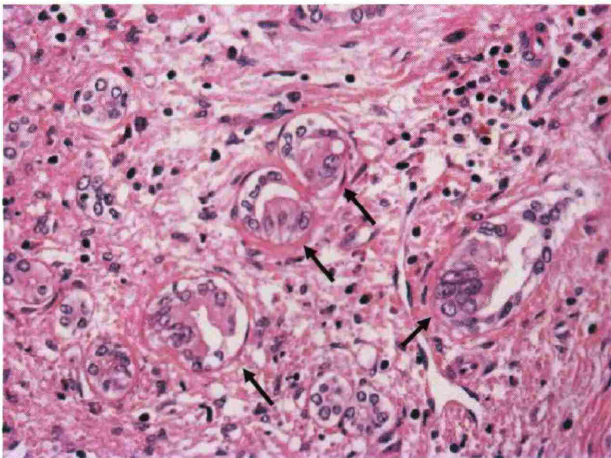


図 4 細胆管内の異型上皮病変（矢印）
C 型肝硬変症例。HE 染色。

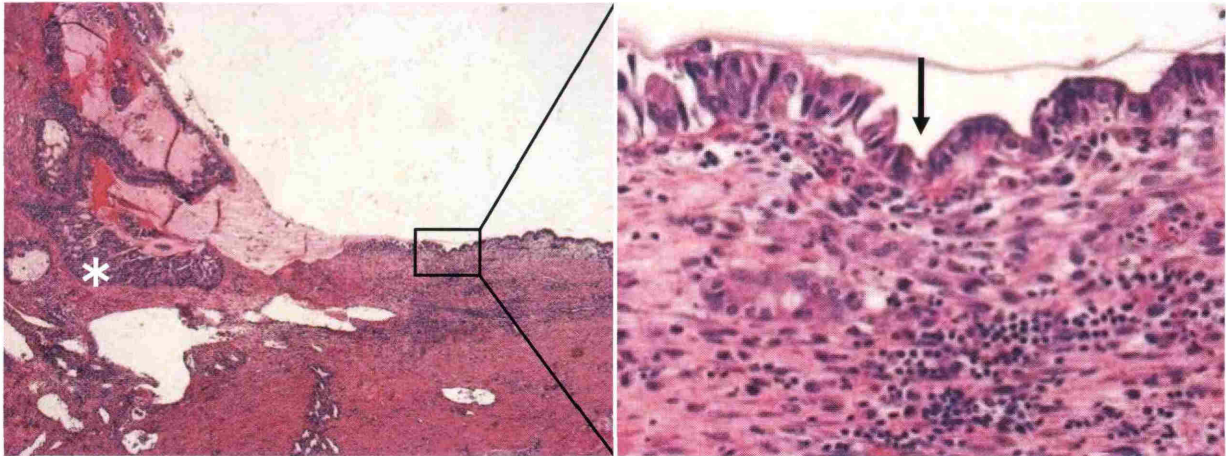


図 5 胆道癌の表層進展

浸潤癌（*）に近接する胆管の上皮層内に上皮内癌が存在し、これが正常胆管上皮との間にフロント（矢印）を形成している。HE 染色。

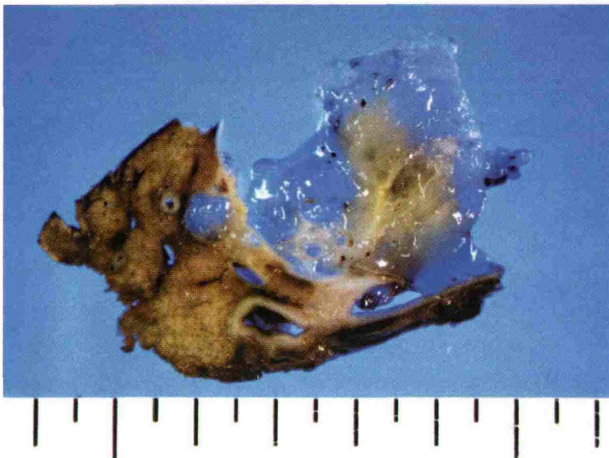


図 6 胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB), 肉眼像

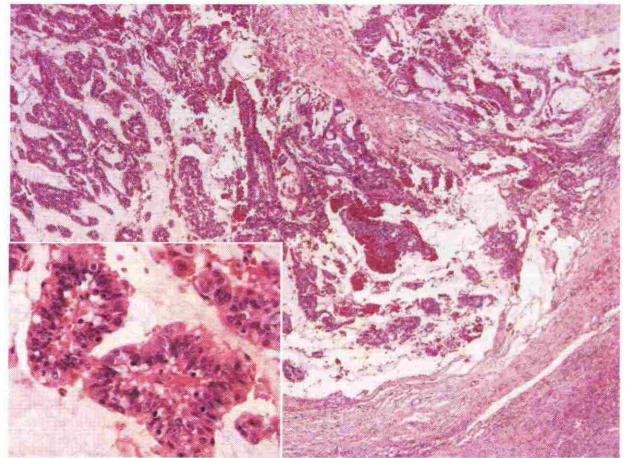


図 7 胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB), 病理組織像
インセットは拡大像。HE 染色。

4. 問題点

BilIN 分類が再現性をもって広く使用される上での問題点の一つが反応性異型・過形成の取り扱いである。BilIN-1 と診断される病変の中に反応性異型・過形成が含まれる可能性があり、反応性と腫瘍性の鑑別は HE 染色標本のみでは必ずしも容易ではない。鑑別を可能にする遺伝子異常の解析や新規染色マーカーの探索が望まれる。利便性の向上には、膵臓 (PanIN) で行われているように BilIN-1 を BilIN-1A と-1B に細分化することが有効かもしれない。また、化生上皮の評価、あるいは背景に高度の炎症を伴う場合に BilIN 分類を適用する基準を示すことが今後の課題としてあげられる。

II. IPN of the bile duct

1. 位置づけ

BilIN 分類と同様、IPNB も膵管内腫瘍との対比から、膵臓(特に主膵管)に発生する intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) との相同性に基づく疾患概念である¹⁵⁾。WHO 分類では IPN with low-or intermediate grade intraepithelial neoplasia および IPN with high-grade intraepithelial neoplasia が premalignant lesions であり、IPN with an associated invasive carcinoma が malignant という位置づけである⁵⁾。なお、本病変は WHO 分類では IPN of the bile duct もしくは IPBN (intraductal papillary biliary neoplasm) と略称されているが、ここでは従来から広く用いられてきた IPNB という略語を使用する。

IPNB には papilloma や papillomatosis として報告されている病変、あるいは現行の胆道癌取り扱い規約 (第 5 版) の胆道癌・乳頭型、原発性肝癌取り扱い規約 (第

5 版補訂版) の肝内胆管癌・胆管内発育型の一部が包括されうる。

2. 病理形態

① 形態学的特徴

肉眼的に拡張した胆管内に乳頭状腫瘍を形成する (図 6)。低乳頭状で微細な不整粘膜を呈する症例もある。粘液の過剰産生は約 1/3 の症例でみられる。

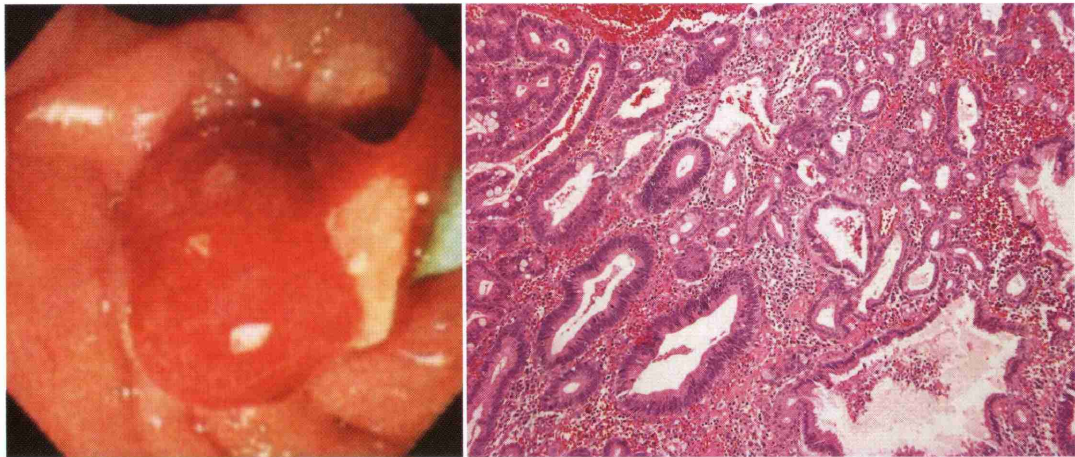
組織学的に血管結合組織の芯を伴う異型胆管上皮の乳頭状増殖を特徴とする (図 7)。IPNB の病巣周囲の肉眼的に平坦にみえる胆管粘膜にも、主病巣から連続して異型上皮が進展していることもしばしば経験される。膵 IPMN と同様、上皮の細胞形質は pancreatobiliary, gastric, intestinal, oncocytic type の 4 型に分類される。Pancreatobiliary type, 次いで intestinal type が多く、膵 IPMN と比較すると gastric type の頻度が低い。免疫染色では MUC2 や CK20 などの intestinal type の形質の発現が高率にみられる¹⁶⁾。

浸潤部の組織型は管状腺癌と粘液癌の形態をとることが多く、intestinal type で粘液癌が好発することは膵 IPMN と同様である。浸潤部の組織型が術後の予後に影響し、粘液癌合併例に比較して管状腺癌合併例はリンパ節転移の頻度が高く予後が悪い¹⁷⁾。

② Cystic variant

胆管の嚢胞状拡張を示す IPNB があり、cystic variant として知られている¹⁸⁾。Mucinous cystic neoplasm (MCN) との鑑別が問題となる病変であり、卵巣様間質の存在や胆管との非交通性、女性であれば MCN、卵巣様間質の欠如と胆管との交通性は IPNB を支持するが、これらの所見は絶対的なものではない¹⁹⁾。

IPNB は主膵管型の IPMN に相同性を示す病変とみなされるが、分枝型 IPMN に相当する胆道系病変は未



a|b

図 8 胆管内管状腫瘍 (ITN)

a: 肉眼像

b: 病理組織像。HE 染色。

だ不明確である。IPNB の cystic variant や MCN, 上皮の増殖性変化が目立つ胆管周囲嚢胞にそうした病変が含まれている可能性がある。また, 胆管周囲付属腺に由来する IPNB の報告例もあり, これも分枝型 IPNB に相当する可能性が指摘されている²⁰⁾。

3. 分子病理学

IPNB の分子異常については少数の報告があるのみである。KRAS 変異は約 30% 程度と低く, マクロサテライト不安定性は 10% 程度でみられる^{21,22)}。β-catenin の核内発現増強や p53 蛋白の発現異常, SMAD4 の発現低下もみられるが, 異常の検出頻度は高くなく, いずれも症例の半数以下である¹²⁾。

4. 問題点

胆道系の腫瘍分類に腺腫瘍の分類を適用すると, その病態病理が理解しやすいが²³⁾, IPNB 分類には粘液産生の多寡は基準として加えられていない。この点は粘液の過剰産生を特徴とする主膵管型 IPMN と大きく異なっている。近年, 粘液を過剰産生する IPNB は膵 IPMN によく類似するが, 粘液非産生性の IPNB はそれとは異なる hetetogeneous な性質を示すことが指摘されている²⁴⁾。

WHO 分類では膵管内腫瘍として膵管内管状乳頭腫瘍 (intraductal tubulopapillary neoplasm, ITPN) の概念が新たに導入されたが, ITPN は乏液性の病変である。今後, 腺腫瘍の分類を胆道系にさらに適用していく場合, 粘液産生の観点も加えて胆管 IPNB と膵 ITPN との異同を検証し, IPNB の疾患単位としてのスペクトルを明確にする必要がある。

III. 胆管内管状腫瘍

胆管内管状腫瘍 (intraductal tubular neoplasm, ITN) は稀な病変と考えられ, その概念も一般的ではないが, 最近われわれは総胆管に発生した管状腺管からなる腫瘍を経験し, それを膵 ITN の胆道系カウンターパートとして報告した²⁵⁾。

自験例は, 肉眼上は表面平滑な有茎性ポリープ (径 10 mm 大) (図 8a) で, 組織学的に異型性に乏しい管状腺管 (pyloric gland adenoma に類似: 図 8b の右側) と異型性の高度な管状腺管 (腸型の tubular adenoma に類似: 図 8b の左側) の混在からなる病変であった。一部に上皮内癌に相当する部位を認めたが, 間質浸潤はなかった。部分像として adenomyoma と鑑別を要する腺管成分を認めたが, 平滑筋線維の増生はなかった。こうした組織所見から膵 ITN に類似した胆道系腫瘍を考えた。

最近, 膵 ITPN に相当する胆道系病変についての報告や, 胆管周囲嚢胞に由来する ITPN の症例報告もなされている^{26,27)}。このように腺腫瘍の疾患分類が確立されるにつれ, それに相同性を示す胆道系病変が潜在的に存在することが明らかになりつつある。

ま と め

2010 年に改訂された WHO 分類に基づき, 胆管内腫瘍として Billin と IPNB を中心に概説した。これらの概念の導入により, 胆道系腫瘍の病理病態がより理解しやすくなったが, 一方で今後明らかにしていくべき問題点もいくつか残されている。分子病理学的な側面

からの解析も行われつつあり、WHO 分類に採用されたことで BilIN, IPNB 分類が研究面でも広く活用され、病態解析がさらに進行することが期待される。

参考文献

- 1) Zen Y, Aishima S, Ajioka Y, et al. : Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/ proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma : preliminary report based on interobserver agreement. *Pathol Int* **55** : 180-188, 2005.
- 2) Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, et al. : Biliary intraepithelial neoplasia : an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* **20** : 701-709, 2007.
- 3) Wu TT, Levy M, Correa AM, et al. : Biliary intraepithelial neoplasia in patients without chronic biliary disease : analysis of liver explants with alcoholic cirrhosis, hepatitis C infection, and noncirrhotic liver diseases. *Cancer* **115** : 4564-4575, 2009.
- 4) Odze RD, van Krieken JH, Riddell RH, et al. : Premalignant lesions of the digestive system. WHO Classification of Tumors of the Digestive System, Eds : Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al., 4th Edition, 10-12, IARC Press, Lyon, 2010.
- 5) Nakanuma Y, Tsui WMS, Curado MP, et al. : Intrahepatic cholangiocarcinoma. WHO Classification of Tumors of the Digestive System, Eds : Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al., 4th Edition, 217-224, IARC Press, Lyon, 2010.
- 6) 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* **44** : 350-358, 2006.
- 7) Strobel O, Rosow DE, Rakhlin EY, et al. : Pancreatic duct glands are distinct ductal compartments that react to chronic injury and mediate Shh-induced metaplasia. *Gastroenterology* **138** : 1166-1177, 2010.
- 8) Aishima S, Nishihara Y, Tsujita T, et al. : Biliary neoplasia with extensive intraductal spread associated with liver cirrhosis : a hitherto unreported variant of biliary intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* **39** : 939-947, 2008.
- 9) Rougemont AL, Genevay M, McKee TA, et al. : Extensive biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) and multifocal early intrahepatic cholangiocarcinoma in non-biliary cirrhosis. *Virchows Arch* **456** : 711-717, 2010.
- 10) Nakanishi Y, Zen Y, Kawakami H, et al. : Extrahepatic bile duct carcinoma with extensive intraepithelial spread : a Clinicopathological study of 21 cases. *Mod Pathol* **21** : 807-816, 2008.
- 11) Nakanuma Y, Sasaki M, Sato Y, et al. : Multistep carcinogenesis of perihilar cholangiocarcinoma arising in the intrahepatic large bile duct. *World J Hepatol* **1** : 35-42, 2009.
- 12) Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S, et al. : Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions : biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. *Hum Pathol* **39** : 1153-1161, 2008.
- 13) Itatsu K, Zen Y, Ohira S, et al. : Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *Liver Int* **27** : 1174-1184, 2007.
- 14) Sasaki M, Yamaguchi J, Itatsu K, et al. : Over-expression of polycomb group protein EZH2 relates to decreased expression of p16 INK4a in cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *J Pathol* **215** : 175-183, 2008.
- 15) 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.
- 16) Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. : Tumorigenesis and phenotypic characteristics of mucin-producing bile duct tumors : an immunohistochemical approach. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **17** : 211-222, 2010.
- 17) Nanashima A, Kinoshita N, Nakanuma Y, et al. : Clinicopathological features of 'intraductal papillary neoplasm of the bile duct' and patient outcome after surgical resection. *Hepatogastroenterology* **55** : 1167-1173, 2008.
- 18) 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* **19** : 1243-1254, 2006.
- 19) Zen Y, Pedica F, Patcha VR, et al. : Mucinous cystic neoplasms of the liver : a clinicopathological study and comparison with intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Mod Pathol* **24** : 1079-1089, 2011.
- 20) Nakanishi Y, Zen Y, Hirano S, et al. : Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct : the first case of peribiliary gland origin. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **16** : 869-873, 2009.
- 21) Abraham SC, Lee JH, Hruban RH, et al. : Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Hum Pathol* **34** : 902-910, 2003.
- 22) Abraham SC, Lee JH, Boitnott JK, et al. : Microsatellite instability in intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Mod Pathol* **15** : 1309-1317, 2002.
- 23) Nakanuma Y : A novel approach to biliary tract

- pathology based on similarities to pancreatic counterparts : is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* **60** : 419-429, 2010.
- 24) Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H, et al. : Similarities and differences between intraductal papillary tumors of the bile duct with and without macroscopically visible mucin secretion. *Am J Surg Pathol* **35** : 512-521, 2011.
- 25) Sato Y, Osaka H, Harada K, et al. : Intraductal tubular neoplasm of the common bile duct. *Pathol Int* **60** : 516-519, 2010.
- 26) Park HJ, Jang KT, Heo JS, et al. : A potential case of intraductal tubulopapillary neoplasms of the bile duct. *Pathol Int* **60** : 630-635, 2010.
- 27) Zen Y, Amarapurkar AD, Portmann BC : Intraductal tubulopapillary neoplasm of the bile duct : potential origin from peribiliary cysts. *Hum Pathol* 2011. (in press)

* * *