

胆管内乳頭状(粘液性)腫瘍:胆管乳頭腫(症),胆管内発育型の肝内胆管癌,乳頭型の肝外胆管癌,粘液産生胆管腫瘍およびその関連病変を含む疾患名称となり得るか

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/2297/39998

胆膵の前癌病変

胆管内乳頭状（粘液性）腫瘍*

—胆管乳頭腫（症）、胆管内発育型の肝内胆管癌、
乳頭型の肝外胆管癌、粘液産生胆管腫瘍および
その関連病変を含む疾患名称となり得るか—

中 沼 安 二¹⁾・北 川 諭¹⁾・全 陽²⁾

要約：胆管癌の治療には早期発見，早期治療に加え，病理学的特性から胆管癌を亜分類し，各々に応じた治療法の開発も必要である。胆管癌の中で，胆管内で乳頭状の増生を示し，通常の胆管癌や粘液癌へ進展する一群がある。しばしば胃粘膜化生や腸上皮化生がみられ，過剰な粘液産生を示す例もある。早期の段階では外科的切除後の予後が良い。これらの腫瘍は，膵管内乳頭状粘液性腫瘍 IPMN に類似する点が多く，本稿では膵 IPMN になぞらえて，胆管内乳頭状（粘液性）腫瘍 *intraductal papillary (mucinous) neoplasm of bile duct*, IPN-B と呼ぶことを提唱した。過剰な粘液産生に伴う病態が多くないので，粘液性を括弧に入れた。良性の IPN-B は胆管乳頭腫，悪性の IPN-B は胆管内発育型の肝内胆管癌や乳頭型の肝外胆管癌に該当する。本分類の提唱により，膵 IPMT との比較研究が可能となる。

Key words：胆管内乳頭状腫瘍，粘液産生腫瘍，胆管系，粘液癌

はじめに

肝内外胆管系には種々のタイプの上皮性腫瘍が発生する¹⁾。しかし，その病理像，臨床所見，さらに予後，特に外科的切除後の予後は必ずしも同じではない。これらの中で，胆管内腔に乳頭状の発育を示す一群の胆管上皮性腫瘍が存在する^{2,3)}。欧米では，単発性の場合には胆管乳頭腫 *biliary papilloma*，多発性の場合には胆管乳頭腫症 *biliary papillomatosis* と呼んでいる^{4~6)}。一般的に，これらの腫瘍は良性あるいは *slow growing* な腫瘍と考えられているが，悪性化進展例も報告されている。一方，わが国やアジア諸国では主に悪性例が検討され，これらは胆管内発育型の肝内胆管癌（原発性肝癌取り扱い規約），あるいは乳頭型（膨張型，浸潤型）の胆道癌（肝外胆管癌，胆嚢癌）（胆道癌取り扱い規約），

あるいは胆管内乳頭状胆管癌と呼ばれている^{2,3,7,8)}。これら胆管内発育型の胆管上皮の乳頭状の悪性腫瘍と，主として欧米で報告されている胆管乳頭腫（症）との異同や関連性に関して，必ずしも明確にはされていない。

一方，われわれは，名古屋大学器官調節外科 二村雄次教授との共同研究で，台湾の Chang Gun 病院の肝内結石症＋肝内胆管癌症例を検討し，胆管内に乳頭状に発育する胆管上皮性腫瘍が少なからず存在し，これらは膵にみられる膵管内乳頭状粘液腫瘍 *intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)* に形態学的，形質的に類似することから，これら症例を *intraductal papillary neoplasm of the liver* として報告し，追試論文も発表されている^{7,9)}。胆管系に膵 IPMT と類似の病変が存在することを世界で初めて報告した論文と考えている。その後，この腫瘍は肝外胆管にも認められるので，*intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPN-B)* に訂正している^{10~13)}。

本稿では肝内外の胆管系で，胆管内に乳頭状に増殖する胆管上皮性の腫瘍に関して，われわれの経験および最新の知見を基に概説する。そして，これらの腫瘍を膵 IPMN と比較し，その類似点，相違点に関しても

* *Intraductal Papillary (Mucinous) Neoplasm of Bile Duct (IPN-B)*

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

2) 金沢大学付属病院病理部

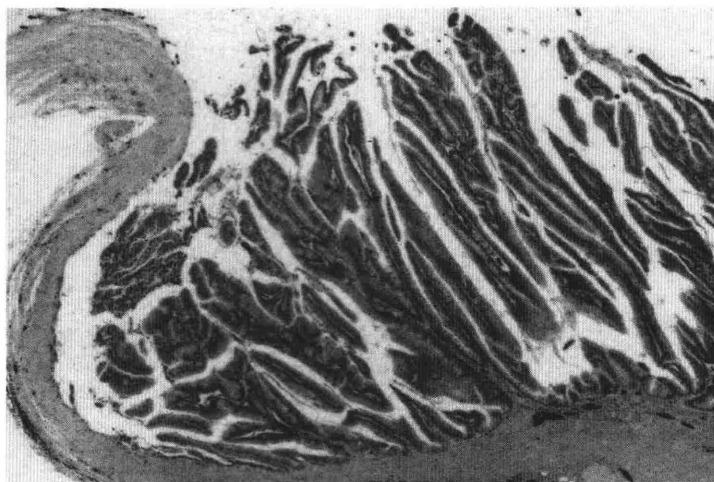


図 1 胆管内に乳頭状、絨毛状の増生を示す。胆管乳頭腫あるいは胆管内乳頭状（粘液性）腫瘍（腺腫）。（HE 染色）

述べる。さらに榑野らの報告した粘液産生胆管腫瘍¹⁴⁾との関連性にも触れる。そして、これらの胆管系の腫瘍を胆管内乳頭状（粘液性）腫瘍 intraductal papillary (mucous) neoplasm of bile duct (IPN-B) と呼ぶことの妥当性を述べる。なお、本稿では胆管系を肝外胆管、肝内大型胆管、隔壁胆管、小葉間胆管に亜分類した¹⁵⁾。

I. 胆管内で乳頭状の増殖を示す腫瘍

胆管内腔で増殖を示す胆管上皮の腫瘍性疾患として、以下に述べる胆管乳頭腫（症）、胆管内発育型肝内胆管癌および乳頭型の肝外胆管癌（膨張型、浸潤型）、それに粘液産生胆管腫瘍が代表的である。

1. 胆管乳頭腫 biliary papilloma, 胆管乳頭腫症 biliary papillomatosis

胆管内腔にみられ、単発性の胆管上皮の乳頭状腫瘍で、良性の組織像を示すものは、胆管乳頭腫と呼ばれる（図 1）^{4~6,16)}。病変部の胆管は拡張している。これらの腫瘍が胆管系で多発する場合、乳頭腫症 biliary papillomatosis（腺腫に相当すると思われる）と呼ばれ、異時性に多発する例も知られている。粘液の過剰産生を伴い、胆管内腔の高度の拡張を伴う例もあり、粘液性胆管乳頭腫症 mucinous biliary papillomatosis¹⁷⁾と呼ばれる（下述の粘液産生胆管腫瘍）。しばしば、周囲胆管粘膜に腫瘍性病変が進展しており、末梢の小型胆管内にも類似の病変がみられる例もある（胆管内伸展あるいは多発病変と考えられる）。胆管乳頭腫（症）では、組織形態、細胞形態は一見良性に見えるが、胆管壁に接する部位で浸潤像を伴うことがあり、さらに長期の経過観察後に悪性化、浸潤転移を示

す例があり、これらは悪性乳頭腫症 malignant biliary papillomatosis と呼ばれる。異型が目立ち、悪性化しつつあるものは、悪性転化胆管乳頭腫 biliary papillomatosis undergoing malignant change と呼ばれる。

したがって、胆管乳頭腫そのものは良性の腫瘍（腺腫）と考えられるが、潜在的には悪性化する可能性のある、slow growing な腫瘍と考えられる^{6,16)}。なお、bile duct adenoma（胆管細胞腺腫）は、肝被膜下に発生する小型胆管上皮からなる良性の腫瘍類似病変であり、肝内大型胆管、肝外胆道系に発生する胆管乳頭腫とはまったく異なるので注意が必要である。

2. 胆管内発育型肝内胆管癌および乳頭型（膨張型、浸潤型）の肝外胆管癌

胆管内に乳頭状に発育する胆管上皮の腫瘍で、既に癌化しているものである（図 2）。部分的あるいは明瞭な浸潤像がみられるもの（浸潤性癌）、あるいは浸潤像はないが細胞異型、構造異型があり、癌と診断できるものが含まれる（in situ 癌）。肝内胆管に発生する場合、わが国の原発性肝癌取扱い規約では、胆管内発育型の肝内胆管癌²⁾と分類され、胆管内の乳頭状肝内胆管癌³⁾と呼ばれる場合もある。肝外胆管に発生する場合、わが国の胆道癌取扱い規約では乳頭型（膨張型、浸潤型）の肝外胆管癌と呼ばれる³⁾。これらの腫瘍で、浸潤像が明らかでない場合、また細胞異型、構造異型が強い場合、前述した胆管乳頭腫^{4~6,16)}との鑑別が問題となる。この型は肝内胆管癌の他の 2 型の肉眼分類（塊状型や胆管浸潤型）、あるいは胆道癌の他の 2 型の肉眼分類（結節型、平坦型）に比べ、外科的切除後の予後が良い。

これらの胆管内発育型の肝内胆管癌や乳頭型の肝外

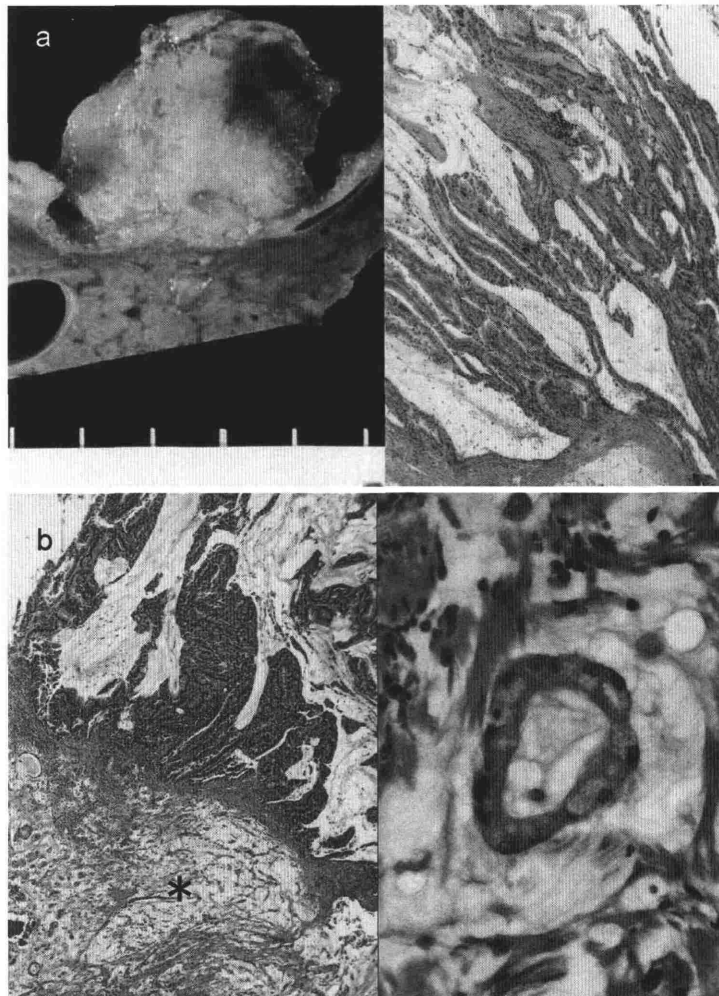


図 2 a：肝内胆管の乳頭状腫瘍。左は肉眼像で、胆管内増殖を示す。右は組織像で、乳頭状の増殖を示す。粘液産生が目立つ。(HE 染色)
b：左は、胆管壁への浸潤を示し、粘液癌の組織像 (*)。右はその拡大像で、粘液内に癌細胞の浮遊をみる。(HE 染色)

胆管癌症例では、病変部の胆管は、しばしば拡張している。症例によっては過剰の粘液産生を示す症例もある(下述の粘液産生腫瘍を参照)。これらは、肝内外胆管系での発生部に関係なく、類似の形態を示すと考えられる。

3. 粘液産生胆管腫瘍

胆管内に過剰の粘液産生・分泌を行い、貯留した粘液のため、隣接する胆管の拡張を示す胆管腫瘍が従来より知られている^{14,18-22)}。棚野らは、臨床レベルにおいても認識し得るほどの多量の粘液を産生する胆管癌を、粘液産生胆管癌と定義している¹⁹⁾。これらの症例の多くは、病理組織学的に高分化型の乳頭状腺癌であり^{21,22)}、上述した乳頭型の胆道癌あるいは胆管内で乳頭状の増殖を示す肝内胆管癌に含まれる。あるいは粘液性乳頭腫(症)と診断される症例もある²³⁾。症例に

よっては、胆管内に粘液貯留が高度で、胆管の拡張を伴うが、胆管粘膜に腫瘍を肉眼的に同定しにくい症例があり、胆管粘膜が顆粒状あるいは平坦、結節性の部位でも顕微鏡的には乳頭状腺癌と診断される症例もある。胆管が粘液瘤 mucocoele となる例もある。稀にまったく平坦な腺腫病変も経験される。いずれにしても、外科的切除材料の場合、多くの切片を作成し、胆管粘膜上皮の腫瘍性病変を検索する必要がある。なお、顕微鏡レベルの微小乳頭病変の場合、後述の胆管粘膜の上皮内異型病変 biliary intraepithelial neoplasia (BilIN)^{24,25)}との鑑別が問題となる。

表 1 胆管内乳頭状 (粘液性) 腫瘍 intraductal papillary (mucinous) neoplasm of bile duct (IPN-B) と従来の胆管系腫瘍との対比

胆管内乳頭状 (粘液性) 腫瘍 (IPN-B)	従来の胆管系腫瘍の分類
良性の IPN-B (benign IPN-B)	胆管乳頭腫 biliary papilloma その他
境界病変の IPN-B (borderline IPN-B)	境界型胆管乳頭腫 borderline biliary papilloma その他
悪性化した IPN-B (malignant IPN-B)	胆管内発育型肝内胆管癌 ICC of IG type その他 乳頭型肝外胆管癌 BDC of papillary type その他

II. 胆管内乳頭状 (粘液性) 腫瘍 intraductal papillary (mucinous) neoplasm of bile duct, IPN-B (IPMN-B) の提唱

上述した胆管乳頭腫 (症), 胆管内発育型の肝内胆管癌 (あるいは胆管内の乳頭状腺癌), 乳頭型の胆道癌には, 肉眼像を含め共通した像あるいはオーバーラップする像が多い。これらの腫瘍は, 胆管被覆上皮の腫瘍化, 癌化あるいは浸潤癌への一連の進展過程をみている可能性がある。すなわち, 胆管乳頭腫 (腺腫) として出発し, 胆管内発育型の肝内胆管癌や乳頭型の胆道癌へと進展する多段階発癌経路が考えられる。しかし, 最初から癌として出発する IPN-B も存在するかもしれない。胆管乳頭腫 (症) では組織形態が一見, 良性にみえるもの, 細胞形態は一見, 良性にみえるが, 胆管壁に連続する部位で浸潤を伴うもの (図 2), 浸潤転移を示す悪性化例が報告されている⁹⁾。一方, 胆管内発育型の肝内胆管癌, 乳頭型の肝外胆管癌では, いずれも高分化な乳頭状の腺癌例が多く, 浸潤像の明瞭でない例では, 境界病変あるいは腺腫との鑑別が問題となる例もある。これら 3 種の疾患では, 胃粘膜化生や腸上皮化生がしばしばみられ, 症例により大量の粘液産生を伴う例がある。これらの症例の外科的切除後の予後は, その他の通常型の胆管癌に比べ, 良好とされている。

1. 膵 IPMT との類似性と胆管内乳頭状 (粘液性) 腫瘍

これら胆管上皮の乳頭状腫瘍群の臨床病理像は, 膵で経験される IPMT²⁶⁾に類似することがわかる。具体的な病変, 所見として以下のものが挙げられる。

- 1) 胆管内腔あるいは膵管内腔に乳頭状に増殖する腫瘍であり, 病変部の管腔の拡張を伴う。
- 2) しばしば胃粘膜化生, 腸上皮化生がみられる。また, 胆管の乳頭状腫瘍においても, Adsay らが膵

IPMT で報告した乳頭上皮の形質²⁷⁾, すなわち null 型 (明細胞型), 胆管腭上皮型, 腸上皮型がみられ, 胆管腭型の亜型である好酸型もみられる²⁸⁾。なお, 私共の検討では膵 IPMT では null 型が多くみられたが, IPN-B では胆管腭型, 次いで腸上皮型が多く, null 型はほとんどみられなかった (投稿中)。

3) 胆管内発育型の肝内胆管癌や乳頭型の胆管癌では, IPMT と同じく, 原発部位に隣接する胆管内面を癌細胞が上皮内進展あるいは粘膜内進展する像 (側方進展) がみられる²⁹⁾。これらの部では, 非腫瘍性の胆管上皮との間にフロントを形成する。また, 肝内の中等大の隔壁胆管の内腔面にまで進展する例がある (多発例もある)。類似の病像は, 膵 IPMT でも指摘されている。

4) その他の通常型胆管癌あるいは通常型膵癌に比べ, 外科的切除後の予後が良好である。

5) 胆管腔内の乳頭状腫瘍でも, 過剰な粘液産生を示す例がみられる。しかし, 膵での IPMT 程高度かつ広汎ではなく, 明瞭な過剰粘液産生を伴わない例が多く, 乳頭状の腫瘍部で胆管が囊状の拡張を示す例が多い。

6) 胆管腔内の乳頭状腫瘍が浸潤性に発育する場合, 通常型の管状腺癌になる症例と粘液癌になる症例があり, 膵 IPMN でも類似の進展が知られている。

胆管内で乳頭状に増殖する腫瘍にみられるこれらの病態は, 多くの点で膵 IPMT と共通しており, 著者らはこれらの胆管系腫瘍 (胆管乳頭腫 (症), 胆管内発育型肝内胆管癌, 乳頭膨張型胆道癌およびその関連病変) を IPMT になぞらえて胆管内乳頭状 (粘液性) 腫瘍 IPN-B と総称的に呼ぶことを提唱したい。膵 IPMN で指摘されている主膵管型あるいは分枝型が IPN-B で存在するかどうかは未定であるが, 少なくとも IPN-B に関して肝外型と肝内型に分けることができると思われる。

従来の分類との整合性を表 1 に示す。良性の IPN-B

は、胆管乳頭腫 biliary papilloma, 境界病変的な IPN-B は境界型胆管乳頭腫 borderline biliary papilloma と呼ぶことが可能であり、さらに悪性例、癌化例は胆管内発育型肝内胆管癌 (ICC of IG type) あるいは乳頭型胆管癌 (BDC of papillary type) と対応させることが可能である。少なくとも、これらの疾患あるいは病態を IPN-B と総称し、一つの病態あるいは疾患として扱うことにより、今までとは違った切り口からの研究の展開が期待でき、膵 IPMT との比較研究も可能となり、さらにはこれら疾患の診療や新規の治療法の開発に有用と考える。

膵 IPMT に比べ、肝胆道の IPN-B では、過剰な粘液産生を示す例、特に粘液貯留のために高度かつ広汎な胆管拡張を示す例が多くなく、特に肝外胆管で過剰な粘液産生を示す例の頻度が低い(投稿中)。IPN-B のもう一つの特徴は、多くの例では診断時、細胞異型および核異型から既に癌化していると診断される例が多いことである。胆管では膵胆管型が多く、この型は悪性化しやすいとされており、また膵管では null 型が多く、この型は粘液産生が高度であり、悪性化しにくいとされており、腫瘍細胞におけるこの形質の違いが悪性化の率の違い、粘液産生の程度に関係しているのかもしれない。これらの若干の膵 IPMT と IPN-B の違い、特に“粘液性”を診断名に含めるかどうかの問題は、今後の課題としたい。

なお、胆管系では、上述した IPN-B 以外にも、肝内胆管内に広汎に進展、増殖する粘液産生腫瘍あるいはその他のバリエーションも存在する可能性がある。特に、肉眼的は平坦でありながら、顕微鏡的に微小乳頭状の腫瘍性像増殖がみられる例があり、これらの亜型をどうするかは今後の検討課題である。

胆嚢に関しても類似の病態が存在すると思われるが、今後の研究課題としたい。

2. 類縁疾患、鑑別疾患

1) 過形成変化：胆管上皮の過形成変化

胆管上皮の過形成変化のみで悪性腫瘍と間違われることは稀と思われる。反応性の増生、過形成の場合、胆管上皮が多層化する病変はみられるが、核の異型は比較的乏しい。しかし、胆管周囲の付属腺の増生が目立つ場合、癌と誤診される症例があり得る。また、固定時の人工像と思われるが、胆管粘膜が偽乳頭状に内腔にみられ、また、胆管上皮の断片が胆管内に浮遊してみられる場合がある。

2) 胆管上皮内腫瘍 biliary intraepithelial neoplasm (BilIN) と BilIN からの胆管癌の発生

胆管内では、肉眼的に同定される乳頭状病変の他に、

平坦あるいは微小乳頭状の胆管上皮の増殖性疾患がある(癌とはいえない境界病変あるいは前癌的病変、さらに同じ胆管の他部位に浸潤性部分を伴う異型病変がある)。これらは、従来より胆管上皮ディスプラジア biliary epithelial dysplasia と呼ばれていた病変に相当するものであり、low grade と high grade がある^{30,31)}。近年、子宮や前立腺などの臓器で用いられている intraepithelial neoplasia (IN) に相当する病変でもある。特に膵では pancreatic intraepithelial neoplasm (PanIN) なる名称が用いられており²⁶⁾、これになぞらえて、胆管上皮内異型病変を BilIN と呼ぶことを提唱した²³⁾。BilIN の研究と提案は、厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班(班長：杏林大学第一外科 跡見裕教授)の発癌ワーキングで検討されたものであるが、具体的な診断基準あるいは国際的コンセンサス形成は今後の検討課題である。

膵癌では、IPMN に由来するものと PanIN に由来するものの少なくとも2種類の存在が知られている。胆管癌の発癌プロセスに関して不明な点が多いが、少なくとも IPN-B に由来するものと BilIN に由来するものの2種類は存在すると考えられる^{5,9,24,25)}。なお、IPN-B に由来するものでも進展すると、IPN-B 成分の同定が困難となり、結果として、発癌経路が不明瞭となる症例も少なくないと思われる。今後の大きな研究課題である。

3) 胆管粘液性嚢胞腺腫、胆管粘液性嚢胞腺癌、その他

これらは肝内あるいは胆道系に接してみられる腫瘍である。いずれも女性に多く、胆管内腔とは交通していないことから、IPN-B とは鑑別される。しばしば嚢胞壁に卵巣間質様の成分がみられ、多房性であることが多い。しかし、典型例はきわめて稀であり、男性例で、単房性で、さらに卵巣様間質を欠く嚢胞腺癌も報告されており、これらの中には IPN-B が悪性化し、胆管との交通が途絶えた、あるいは証明できなくなった症例が含まれている可能性がある。

その他、多発性の嚢胞状の変化を示す肝内胆管癌³²⁾や胆管周囲付属腺の嚢胞状拡張も類縁疾患³³⁾と考えられる。

III. 膵管と胆管の発生学的、解剖学的、細胞生物学的共通性、類似性

胆管および膵管は、いずれも発生学的に前腸に由来することが知られている。組織学的には、いずれも一層の円柱上皮であり、周囲に線維性の壁があり、胞体

が淡明である。細胞形質学的には、CK7 および CK19 が陽性であり、さらに水や電解質の分泌、吸収に関連する酵素やトランスポーターの発現があり、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-CFTR, carbonic anhydrase の発現も共通してみられる。また、分泌型の IgA が、胆管、膵管上皮から分泌されており、2つの管腔系はいずれも局所での生体防御機構に深く、関連することが知られている^{34,35)}。胆管と膵管には、いずれも myoepithelial cells がみられない。

また、病態的にも、胆管系と膵管系に共通した病態の存在が知られている。近年、注目されている IgG4 関連疾患では、胆管と膵管の両方が類似した組織像を示す³⁶⁾。さらに潰瘍性大腸炎の症例では、胆管系では原発性硬化性胆管炎を合併することがあり、膵管系にも類似の病変がみられる。

これら事実あるいは所見は、胆管と膵管には共通した、あるいは同質の腫瘍が発生する可能性を示唆する。

おわりに

肝内外の胆管系において、乳頭状に発育する胆管上皮性の腫瘍があり、同部の胆管腔は拡張を示す。過剰な粘液産生を伴い、胆管拡張が高度、広汎な症例もある。組織学的に、明らかな浸潤部を伴うものから、非浸潤性のものまでみられる。細胞異型、構造異型から多くは悪性と考えられるが、境界病変あるいは良性と考えられるものもあり、これらは胆管乳頭腫と呼ぶことができる。胃粘膜化生、腸上皮化生がしばしばみられ、いずれも外科的切除後の予後は、その他の一般的な腺癌に比べ、良好とされている。これらの病態は、膵 IPMT と共通する像が多く、著者らはこれらを IPN-B と呼ぶことを提唱した。胆嚢内腔に増殖する乳頭状腫瘍に関しては、今後の検討が必要と思われる。

参考文献

- 1) Nakanuma Y, Sripa B, Batanasapt V, et al. : Tumours of the Digestive System. World Health Organization of Tumours, (SR Hamilton, LA Aaltonen), 173-180, IARC Press, Lyon, 2000.
- 2) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約. 第4版, 金原出版, 2000.
- 3) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約. 第5版, 金原出版, 2003.
- 4) Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. : Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* **100** : 783-793, 2004.

- 5) Yeung YP, AhChong K, Chung CK, et al. : Biliary papillomatosis : report of seven cases and review of English literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **10** : 390-395, 2003.
- 6) Mourra N, Hannoun L, Rousvoal G, et al. : Malignant intrahepatic biliary papillomatosis associated with viral C cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* **126** : 369-371, 2002.
- 7) Yeh TS, Tseng JH, Chen TC, et al. : Characterization of intrahepatic cholangiocarcinoma of the intraductal growth-type and its precursor lesions. *Hepatology* **42** : 657-664, 2005.
- 8) Yeh CN, Jan YY, Yeh TS, et al. : Hepatic resection of the intraductal papillary type of peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* **11** : 606-611, 2004.
- 9) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. : Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* **34** : 651-658, 2001.
- 10) 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.
- 11) Abraham SC, Lee JH, Boitnott JK, et al. : Microsatellite instability in intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Mod Pathol* **15** : 1309-1317, 2002.
- 12) Bu-Ghanim M, Suriawinata A, Killackey M, et al. : Invasive colloid carcinoma arising from intraductal papillary neoplasm in a 50-year-old woman with primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* **24** : 209-213, 2004.
- 13) 能勢聡一郎：肝内外胆管の管内乳頭状腫瘍. 病理と臨床 **23** : 202-203, 2005.
- 14) 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* **28** : 327-338, 2004.
- 15) 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* **38** : 552-570, 1997.
- 16) Amaya S, Sasaki M, Watanabe Y, et al. : Expression of MUC 1 and MUC2 and carbohydrate antigen Tn change during malignant transformation of biliary papillomatosis. *Histopathology* **38** : 550-560, 2001.
- 17) Yuen JH, Chan HH, Lam CH, et al. : Sonographic appearance of mucinous biliary papillomatosis. *J Ultrasound Med* **22** : 1277-1280, 2003.
- 18) Kuo CM, Changchien CS, Wu KL, et al. : Mucin-producing cholangiocarcinoma : clinical experience of 24 cases in 16 years. *Scand J Gastroenterol* **40** :

455-459, 2005.

- 19) 棚野正人, 二村雄次, 早川直和, ほか: 粘液産生胆管癌の臨床病理学的研究. 日外会誌 **91**: 695-704, 1990.
- 20) 鹿毛政義, 古賀正広, 日高久光, ほか: 閉塞性黄疸を呈したムチン産生肝内胆管癌の2症例. 肝臓 **21**: 1068-1075, 1980.
- 21) 永川裕一, 青木達哉, 土田明彦, ほか: 総胆管欠席と見誤られた粘液産生胆管癌の1例. 胆道 **11**: 302-306, 1997.
- 22) 石川忠雄, 金子哲也, 金住直人, ほか: 胆管内乳頭状発育を呈した粘液産生肝内胆管癌の2例. 胆道 **19**: 90-97, 2005.
- 23) Yuen JH, Chan HH, Lam CH, et al.: Sonographic appearance of mucinous biliary papillomatosis. J Ultrasound Med **22**: 1277-1280, 2003.
- 24) 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.
- 25) 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 bile duct—an immunohistochemical study of 110 Cases of hepatolithiasis—. J Hepatol (in press).
- 26) 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約. 第5版, 金原出版, 2002.
- 27) Adsay NV, Merati K, Basturk O, et al.: Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. Am J Surg Pathol **28**: 839-848, 2004.
- 28) Sudo Y, Harada K, Tsuneyama K, et al.: Oncocytic biliary cystadenocarcinoma is a form of intraductal oncocytic papillary neoplasm of the liver. Mod Pathol **14**: 1304-1309, 2001.
- 29) Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, et al.: The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. Ann Surg **227**: 405-411, 1998.
- 30) Portman BC, Nakanuma Y: Diseases of bile ducts. Pathology of the Liver, (MacSween RNM, Burt AD, Portman BC, et al.), Churchill Livingstone 4th ed., 435-506, London et al., 2001.
- 31) Nakanuma Y, Terada T, Ohta G: Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma aetiologically related? A morphological study of 12 cases of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol **406**: 45-58, 1985.
- 32) Fujii T, Harada K, Katayanagi K, et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma with multicystic, mucinous appearance and oncocytic change. Pathol Int **55**: 206-209, 2005.
- 33) Nakanuma Y, Kurumaya H, Ohta G: Multiple cysts in the hepatic hilum and their pathogenesis. A suggestion of periductal gland origin. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol **404**: 341-350, 1984.
- 34) Sugiura H, Nakanuma Y: Secretory component and immunoglobulins in the intrahepatic biliary tree and peribiliary gland in normal livers and hepatolithiasis. Gastroenterol Jpn **24**: 308-314, 1989.
- 35) Ohshio G, Tanaka T, Suwa H, et al.: Immunoglobulin A secretion into pancreatic juice as a novel marker of local immune defense and exocrine pancreatic function. Dig Dis Sci **46**: 2140-2146, 2001.
- 36) Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al.: IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? Am J Surg Pathol **28**: 1193-1203, 2004.

* * *