

A case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)

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/2297/24785

〔症例報告〕

胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB) の 1 例

七島 篤志 角田 順久¹⁾ 木下 直江²⁾ 山崎 和文³⁾
 阿保 貴章 長崎 寿矢 田中 賢治 澤井 照光¹⁾
 林 徳眞吉²⁾ 安武 亨¹⁾ 中沼 安二⁴⁾ 永安 武¹⁾

要 旨：胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB) は胆管内で乳頭状の増殖を示す腫瘍における新しい概念である。患者は 47 歳男性。発熱・肝機能障害が出現し、腹部 CT 上右肝管から肝門部胆管にかけて胆管内に 3×2 cm 大の隆起性病変が発見された。末梢胆管は軽度拡張していたが黄疸は認めなかった。肝右葉側の予定肝切除容量が 75.5% であり経回腸静脈的右門脈塞栓術を施行した。2 週間後に切除予定容量は 46% まで著減した。経過中閉塞性黄疸が進行したため経皮経胆道ドレナージで黄疸を軽減し、5 週目に拡大肝右葉切除、尾状葉切除および肝外胆管切除術を行った。肉眼所見では総胆管から右肝内胆管にかけて連続性に進展し乳頭状に発育し、病理組織所見では胆管上皮に円柱状の高分化乳頭腺癌が認められ、IPNB と診断された。pT₁, pN₀, P₀, H₁, M (-) で胆道癌取扱い規約の f Stage IVb, 総合的根治度 C であったため再発に対する厳重な経過観察が必要と考える。

索引用語：胆管内乳頭状腫瘍 肝切除 慢性肝炎

緒 言

肝外および肝内胆管において乳頭状に発育する腫瘍は、全体的に異型性が軽く高分化な癌が多い¹⁻³⁾。このような腫瘍は胆道癌取扱い規約では乳頭型⁴⁾、肝癌取扱い規約では胆管内発育型として扱われている⁵⁾。近年、中沼ら⁶⁾および Chen ら⁷⁾により intraductal papillary neoplasm of the liver (IPNL) や intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) の概念が提唱され、胆管内に乳頭発育する腫瘍が IPNB として見直されてきている。従来、このような組織型を呈する症例の外科的切除後の予後は比較的良いとされてき

た⁶⁻⁸⁾。今回、我々は、IPNB と診断された症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症 例：47 歳，男性

主 訴：上腹部痛

既往歴：B 型慢性肝炎，知的障害にて障害者厚生施設入所中。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 17 年 9 月上腹部痛を訴え、他院内科外来を受診した。肝機能障害と腹部 CT 検査にて肝門部胆管内の腫瘍性病変と末梢の肝内胆管の拡張を認めた。平成 17 年 9 月 20 日手術目的で当科に入院となった。

入院時現症：身長 158 cm，体重 47 kg。貧血や黄疸なし。腹部は平坦，軟。肝や腫瘍は触知しない。

入院時検査成績 (表 1)：一般生化学検査では、

¹⁾ 長崎大学大学院腫瘍外科

²⁾ 長崎大学医学部・歯学部附属病院病理部

³⁾ 聖フランシスコ病院内科

⁴⁾ 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

受領日；平成 18 年 3 月 5 日

受理日；平成 18 年 4 月 12 日

表 1 入院時検査所見

WBC	5,200/mm ³	TP	7.5 g/dl
RBC	478×10 ⁴ /mm ³	T-Bil	3.8 mg/dl
Hb	13.8 g/dl	AST	119 IU/l
Ht	40.5%	ALT	135 IU/l
Plt	36×10 ⁴ /mm ³	ALP	2,518 IU/l
CRP	1.11 mg/dl	γGTP	2,532 U/l
		LAP	397 IU/l
HBs 抗原	>2,000 COI	BUN	6 mg/dl
抗 HCV 抗体	0.1 COI	Cr	0.6 mg/dl
		Amy	59 IU/l
		AFP	2.5 ng/ml
		CEA	2.2 ng/ml
		CA 19-9	217 U/ml
		PIVKA-II	57 mAU/ml

肝胆道系酵素の上昇を認めた。肝炎ウイルスでは、HBs 抗原強陽性、HCV 抗体陰性であった。腫瘍マーカーでは、AFP、CEA は正常範囲内であったが、CA 19-9、PIVKA-II は上昇を認めた。ICG 15 分停滞率は 14%、肝アシアロシンチにおける HH 15 は 0.41、LHL 15 は 0.91、肝障害度 A であった。

入院時胸腹部単純 X 線所見：異常所見は認めなかった。

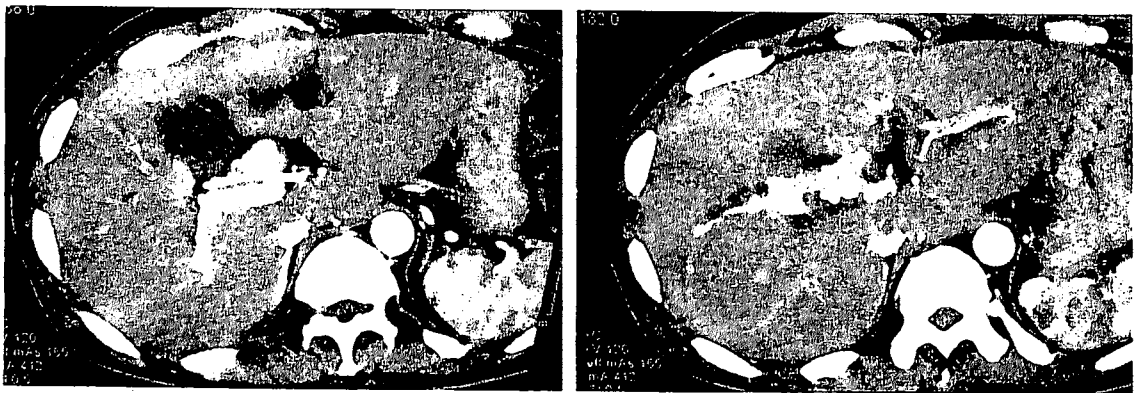
腹部造影 CT 所見：中部胆管から上部胆管を充滿し、さらには右肝管から肝内胆管前区域枝に及び動脈相で濃染する 3×2 cm 大の腫瘤を認めた。また、末梢の肝内胆管に拡張を認めた (図 1)。しかしながらリンパ節腫大はなく、他の臓器に著変は認めなかった。CT 上肝右葉容積比 75.5% (591

cm³)、左葉容積比 24.5% (191 cm³) であった。

上記の所見から乳頭型肝門部胆管癌または胆管内発育型肝内胆管癌と診断した。大量肝切除を必要とするが軽度肝機能障害があるため、平成 17 年 10 月 3 日経回腸静脈的右門脈塞栓術 (Portal Vein Embolization (PVE)、スポンゼル 0.5 g + リピオドール 5 ml) を施行した。PVE 2 週間後に、切除予定容積は 46% まで著減した。PVE 後 18 日目に急激に黄疸が出現し、総ビリルビン値が 9.5 mg/dl と上昇したため、左肝管より経皮経肝胆道ドレナージを施行した。腫瘍は右肝管より総胆管および左肝管に進展していた (図 2)。その後黄疸は速やかに改善し、11 月 10 日に手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開 + 横切開 (J 字切開) にて開腹した。腫瘍の漿膜面への露出はなく、明らかなリンパ節転移、腹膜播腫および肝転移は認めなかった。総胆管は充滿する腫瘤により拡張していた。まず十二指腸側胆管断端ゲフリールで癌陰性であることを確認し、右門脈および右肝動脈を切離した。尾状葉を十分に脱転した後、Pringle 法による間歇的肝流入血遮断下 (計 45 分) に、D2 リンパ節郭清を伴う肝拡大右葉切除 + 尾状葉切除 + 肝外胆管切除術を施行した (図 3)。手術時間 11 時間 35 分、出血量 950 ml であった。

切除標本肉眼所見：胆管に狭窄は認めず、総胆管内から右肝管内に充滿する乳頭状腫瘍が見られた。肝の剖面では腫瘍は肝内の大型胆管内にも進展していた (図 4)。腫瘍は極めて柔らかく脆弱で



a|b

図 1 腹部造影 CT 所見

- a : 中部胆管から上部胆管を充滿し、動脈相で濃染する腫瘤を認めた。
b : さらに腫瘍は右肝管から肝内胆管前区域枝に進展し、末梢の肝内胆管に拡張を認める。



図2 経皮経肝胆道ドレナージ造影所見
右肝管より総胆管および左肝管内腔に、腫瘍による陰影欠損像を認める。矢印は下部胆管。



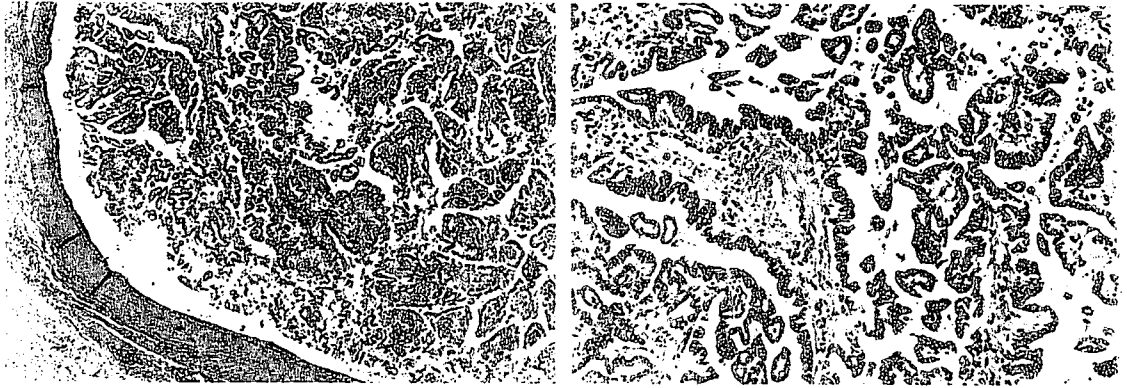
図3 切除標本肉眼所見
肝拡大右葉切除、尾状葉切除および肝外胆管切除術が施行された。

あった。

病理組織学的所見：腫瘍組織像は異型細胞の乳頭状増生からなり、細い線維性の芯を伴っていた。腫瘍細胞は円柱状で全体に異型性は強くないがやや核は腫大し、乳頭状の構造異型を伴っており、高分化乳頭腺癌と診断された(図5)。腫瘍の大部分は非浸潤癌であるが、一部で周囲結合組織に浸潤している像が見られた。粘液染色では粘液の産生や付着は認めなかった。胆管上皮の癌化マーカーであるMUC1は陽性であったが、MUC2およびMUC5ACは陰性、CK20も陰性であった。また内分泌細胞も認めなかった。隣接する周囲結合組織内に一部肝内転移を認めた。背景肝には軽度の慢性肝炎の所見を認めた。以上より intraductal papillary adenocarcinoma with atypical proliferative biliary lesions in the bile duct と診断された。病理組織診断では pT₁, pN₀, P₀, H₁, M (-) で、胆道癌取扱い規約題5版¹⁾



図4 切除標本胆管内肉眼所見
総胆管から右肝管内腔に充満する乳頭状腫瘍が見られた。



a|b

図 5 病理組織学的所見 (H-E 染色)

- a : 腫瘍は異型細胞の乳頭状増生からなり、細い線維性の芯を伴っていた (×50).
 b : 腫瘍細胞は円柱状で全体に異型性は強くないがやや核は腫大し、乳頭状の構造異型を伴っており、高分化乳頭腺癌と診断された (×100).

の総合的進行度分類 (f Stage) IVb であった。切除縁は DM₀, HM₀, EM₀ であったが、H₁ により総合的根治度 (f Cur) C の結果であった。

術後経過：肝の再生肥大は良好で再発も認めなかった。術後は難治性胸水の治療に難渋したが、術後 3 カ月後に他院へ転院し、5 カ月経過した現在無再発生存中である。

考 察

肝門部胆管の約 90% が平坦浸潤型か結節浸潤型で、胆管壁や間質浸潤が特徴的である。残る 10% は乳頭型で非浸潤性上皮内進展を特徴とする⁹⁾。一方、肝内胆管癌では腫瘤形成型や胆管浸潤型が多くを占めるが、16% ほどは胆管内発育型として報告されている¹⁰⁾。肝門部胆管癌の乳頭型では、本症例のように比較的低異型度の腫瘍細胞が血管間質を軸に胆管内腔に乳頭状に増殖し、肝内大型胆管へ進展する場合がある⁹⁾。これらは従来より胆管乳頭腫症や粘液産生胆管癌と呼ばれている疾患群であり、しばしば過剰な粘液産生を伴い、胆道閉塞所見を呈する^{9,11,12)}。このような胆道の乳頭状腫瘍は脾の脾管内乳頭状粘液腫瘍 (IPMN) と共通する点が多く、IPMN に対応する病変と考えられている^{6,13-15)}。このような疾患のムチン発現性として、大腸型ムチンである MUC 2 や胃腺窩上皮型ムチンである MUC 5 AC の発現が認められる¹⁶⁾。しかしながら本症例では腫瘍細胞にこの

ようなムチン発現を認めず粘液産生がなかったことから、細胞自体は前癌病変あるいは非浸潤癌の性格であった。

近年、中沼ら⁹⁾や Chen ら⁷⁾は胆管内腔内に乳頭状に増殖する胆管上皮の腫瘍性病変として IPNE の概念を提唱している。これまで乳頭型胆管癌、粘液産生胆管癌、胆管内発育型肝内胆管癌とされていた疾患の多くが IPNB として同一の疾患群としてまとめられる可能性がある。胆管内腔の拡張や粘液産生、多発する傾向、黄疸や胆管炎で発症することなどが臨床上の特徴と考えられる¹²⁾。本症例は長時間の検査が困難であった理由から、内視鏡的胆管造影や MRCP が行われなかったが、このような画像診断やさらには胆管内超音波検査などを行っていれば、病変の進展範囲を術前より正確に評価できていたものと考えられる。本症例も総胆管から肝管を主座とする乳頭状腫瘍で全体的に異型性は軽く、また周囲の胆管あるいは肝内の胆管にも癌とは言えない異型病変が連続しているように見え、病理コンサルテーションにより IPNB と診断された。IPNB はカリリ病や肝内結石症などの病的肝に発生すると言われているが、本症例では慢性肝炎を伴っていた⁷⁾。このような病的肝では胆管上皮内異型病変 (BillN) も前癌状態として報告されており、腫瘍の発生母地として関連性が推測される¹⁷⁾。

IPNB の臨床病態ははまだ明らかでない点があ

るが、隣 IPMN との相同性から外科的治癒切除後の良好な予後が期待されている^{6-8,15)}。現在、胆管癌に対して化学療法や放射線療法の明らかな有効性を示す evidence が報告されていないため、唯一外科切除により患者予後が期待される¹⁶⁾。中でも、IPNB のような乳頭状腫瘍の外科的切除症例の予後は良好とされ、良い適応病態と考えられる⁶⁻⁸⁾。しかしながら本症例でも拡大肝切除により完全切除がなされたものの、低異型の腫瘍ながら一部で浸潤し、近傍の肝に転移巣がみられ進行癌であったことから、早期再発が予測されるため厳重な経過観察が今後必要と思われる。また IPNB のような乳頭状腫瘍では、胆管に沿って広く水平進展することが多く、胆管切除断端は外科的治癒切除を行う上で大きな問題と考えられる¹⁹⁾。

結 語

比較的稀な新しい概念とされる IPNB の1切除例を経験した。今後、画像診断の進歩に伴い、本疾患の治療経験も増加していくものと考えられる。

文 献

- 1) 平野一仁, 小沼 誠, 菊池弘美, ほか. 約2年経過後に治癒切除可能であった粘液産生胆管癌の1例. 胆と膵 1993 ; 14 : 1499-506
- 2) 黒川幸典, 蓮池康徳, 辻仲利政, ほか. 粘液産生性肝内胆管癌の1例. 日消外会誌 2000 ; 33 : 620-24
- 3) Helling TS, Strobach RS. The surgical challenge of papillary neoplasia of the biliary tract. Liver Transplant Surg 1996 ; 2 : 290-98
- 4) 日本胆道外科研究会. 胆管癌. 永川宅和 編: 外科・病理胆道癌取扱い規約, 第5版. 東京: 金原出版, 2003 : 15-6
- 5) 日本肝癌研究会. 肉眼分類 肝内胆管癌(胆管細胞癌). 幕内雅敏 編: 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約, 第4版. 東京: 金原出版, 2000 : 13-4
- 6) Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, Tsui W, Chen TC, Huang SF. Biliary papillary neoplasm of the liver. Histol Histopathol 2002 ; 17 : 851-61
- 7) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. Intraductal papillary neoplasma of the liver associated with hepatolithiasis. Hepatology 2001 ; 34 : 651-8
- 8) Suh KS, Roh HR, Koh YT, Lee KU, Park YH, Kim SW. Clinicopathologic features of the intraductal growth type of peripheral cholangiocarcinoma. Hepatology 2000 ; 31 : 12-7
- 9) 佐々木素子, 中沼安二. 肝門部胆管癌の病理学的進展様式. 肝胆膵 2005 ; 50 : 427-33
- 10) 大塚将之, 伊藤 博, 木村文夫, ほか. 末梢型肝内胆管癌の定義と病態の多様性. 肝胆膵 2005 ; 50 : 827-32
- 11) Aoki S, Okayama Y, Kitajima Y, et al. Intrahepatic biliary papilloma morphologically similar to biliary cystadenoma. J Gastroenterol Hepatol 2005 ; 20 : 321-4
- 12) 中沼安二, 富士井孝彦, 大平周平, 全 陽. 原発性硬化性胆管炎と発癌. 胆と膵 2005 ; 26 : 351-7
- 13) Nagai E, Ueki T, Chijiwa K, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas associated with so-called "mucinous ductal ectasia". Histochemical and immunohistochemical analysis of 29 cases. Am J Pathol 1995 ; 19 : 576-89
- 14) Abraham SC, Lee JH, Hruban RH, Argani P, Furth EE, Wu TT. Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. Hum Pathol 2003 ; 34 : 902-10
- 15) Ishida M, Seki K, Honda K, et al. Intraductal mucinous tumors occurring simultaneously in the liver and pancreas. J Gastroenterol 2002 ; 37 : 1073-8
- 16) Ishikawa A, Sasaki M, Ohira S, et al. Aberrant expression of CDX 2 is closely related to the intestinal metaplasia and MUC 2 expression in intraductal papillary neoplasm of the liver in hepatolithiasis. Lab Invest 2004 ; 84 : 629-38
- 17) 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 2005 ; 55 : 180-88
- 18) Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma : consensus document. Gut 2002 ; 51 : VII-9
- 19) Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma : Nagoya experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000 ; 7 : 155-62

A case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)

Atsushi NANASHIMA, Yori-hisa SUMIDA¹⁾, Naoe KINOSHITA²⁾, Kazufumi YAMASAKI³⁾,
Takafumi ABO, Toshiya NAGASAKI, Kenji TANAKA, Terumitsu SAWAI¹⁾,
Tomayoshi HAYASHI²⁾, Toru YASUTAKE¹⁾, Yasuni NAKANUMA⁴⁾, Takeshi NAGAYASU¹⁾

IPNB is a new concept for papillary growing tumor in the bile duct. A 47-year-old man had a 3 cm-in-size of protruding tumor in the right and common hepatic ducts detected by an enhanced CT scan and cholangiography. After percutaneous biliary drainage, the extended right hepatectomy with resection of caudate lobe and extra-hepatic bile duct was undergone at 5 th week after portal vein embolization. The disease was histologically diagnosed as intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB). Histological stage of the tumor by General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of the Biliary Tract was the final stage IVb (pT₁, pN₀, P₀, H₁, M (-)) and the final curability was C. Therefore, the close follow-up for recurrence should be necessary.

¹⁾ Division of Surgical Oncology, Department of Translational Medical Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences (Nagasaki)

²⁾ Department of Pathology, Department of Translational Medical Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences (Nagasaki)

³⁾ Department of Internal Medicine, Saint Francis Hospital (Nagasaki)

⁴⁾ Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine (Kanazawa)

Key Words : intraductal papillary neoplasm of the bile duct, hepatectomy, chronic hepatitis