

<第 49 回日本胆道学会学術集会記録>

特別企画

胆道癌取り扱い規約改訂第 6 版における病理的規約の論点

WHO 新分類による胆道癌の前癌病変および早期癌病変

中沼 安二

要旨：2010 年 WHO 消化器腫瘍分類で、肝内胆管癌、胆道癌の病理に変更があった。つまり、これら癌の前癌・早期癌病変として、以下の病変が新たに記載された。胆管癌では、胆道上皮層内腫瘍 biliary intraepithelial neoplasm (BilIN)、胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)、それに粘液性嚢胞性腫瘍 mucinous cystic neoplasm (MCN) である。異型度に応じて、軽度異型、中等度異型、高度異型の 3 段階に分類された。一方、胆嚢癌の前癌・早期癌病変として、BilIN、intracystic papillary neoplasm (ICPN)、腺腫 adenoma、MCN が記載され、ICPN が IPNB に相当する。今回の胆道癌取り扱い規約改訂第 6 版の病理的規約改訂でも、これら WHO の概念と分類が導入された。

索引用語： 胆道癌 前癌病変 上皮内腫瘍 乳頭状腫瘍 粘液嚢胞性腫瘍

はじめに

胆道癌は、難治性の悪性腫瘍であり、診断時、既に進行例が多く、外科的切除の適応となる症例は多くない^{1)~3)}。また、外科的に切除された症例でも、予後が不良とされている。R0 の外科的切除を目指すには、早期の癌病変、非浸潤性の癌病変あるいは前癌病変・境界病変の診断と治療が必要である。そのためには、胆道癌発生の高リスクを特定することに加え、前癌・早期癌病変の検出、診断が必要である⁴⁾⁵⁾。

従来、胆道癌の前癌・早期癌病変として、デスプラジア、胆管上皮異型病変、早期癌、Tis など、多くの名称が知られていたが、国際的に統一された病理学的名称はなく、混沌とした（ケオス）状態であったと言える⁶⁾⁷⁾。今回、2010 年に発刊された WHO 消化器腫瘍分類で、これら前癌・早期癌病変の名称と定義がかなり明快に示された⁴⁾⁵⁾。本稿で、これら病変を記載、解説し、その根拠となっている腺と胆道との類似性、可塑性に関しても述べる。そして、これらの前癌・早期癌病変が、胆道癌取り扱い規約改訂第 6 版における病理的規約に取り入れられ⁸⁾、さらに原発性肝癌取り扱い規約

でも取り入れられることが取り扱い規約委員会で決定した。今後、我が国でもこれら病変の概念と名称が臨床および研究の現場でも用いられると思われる。なお、末梢型の肝内胆管癌の前癌・早期癌病変に関しては、殆ど知られておらず、また Vater 乳頭部癌の前癌・早期癌病変に関しては、今後の検討課題である。

I. WHO 消化器腫瘍分類 2010 年

今回の WHO 消化器腫瘍分類で、胆管癌、胆道癌の前癌・早期癌病変として、以下の 3 種類の病変が新たに記載されている⁴⁾⁵⁾。

A. 平坦型の胆道上皮腫瘍性病変（胆道上皮内腫瘍 biliary intraepithelial neoplasm (BilIN)）

1) 病理学的特徴

従来より、慢性胆管炎症例で、特に胆管癌を合併する症例の非癌部胆管の胆管被覆上皮や付属腺上皮にみられる顕微鏡レベルの異型病変であり、肉眼レベルでは平坦型異型病変と言える。核の多層化、核の大小不同、濃染、さらには極性の乱れがみられ、微小乳頭状の病変も含まれる（図 1-A, B, C）。これらの異型病変は肝内大型胆管、肝外胆管、胆嚢にみられ、肝内小型胆管（隔壁胆管、小葉間胆管）には通常認められない。従来、これらは、胆管上皮のデスプラジア（低異型度あるいは高異型度）、あるいは異型胆管上皮 atypical

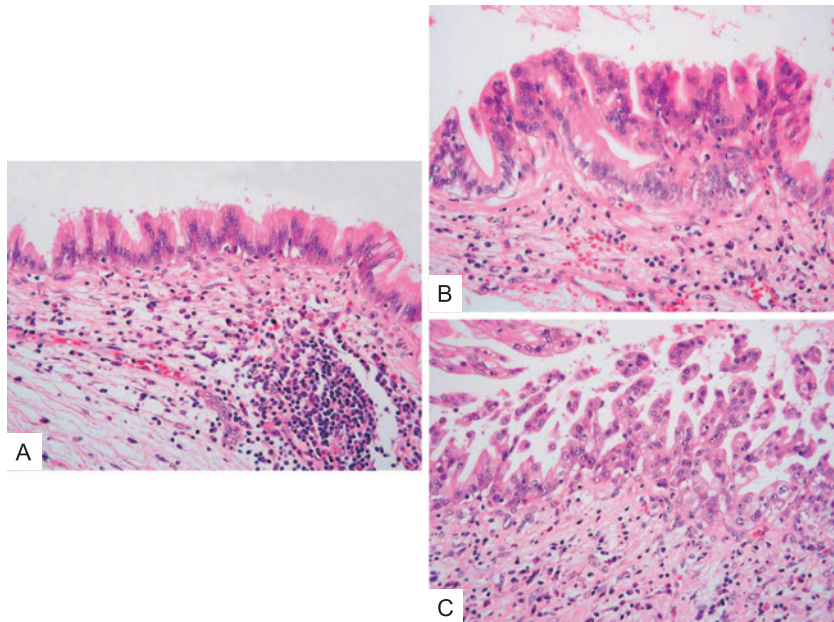


図 1-A, B, C 胆管上皮内腫瘍 biliary intraepithelial neoplasm (BiIN). A, BiIN-1. B, BiIN-2, C, BiIN-3. HE 染色.

biliary epithelia などと呼ばれてきた病変である⁷⁾⁹⁾。また、明瞭な浸潤像を伴わない上皮内癌も知られている。いずれも、慢性胆管炎を背景に、多段階発癌を示す肝内胆管癌の前癌病変と考えられている。

2) 異型度分類

これらの BiIN 病変は、異型度により、BiIN-1, -2, -3 の3段階に分類される⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾(図 1-A, B, C)。BiIN-3 は高異型度であり、BiIN-2 は、中等度異型、BiIN-1 は、低異型度と理解される。BiIN-1 は、多層化、核濃染を特徴とし、反応性の増殖性病変との鑑別が問題となる。BiIN-2 では、多層化のため、核の迫り出しが高度で、内腔縁に達し、BiIN-3 では、極性の乱れが高度となる。BiIN の各異型度の診断は、経験的になされるが、私どもは、図 2 に示す如く、診断アルゴリズムを提唱している¹¹⁾。具体的なアプローチを A に示す。代表的な所見を B に示しているが、これらの病変の鑑別には、S100P の免疫染色も有用である。詳細は紙面の都合で、文献¹¹⁾を参照して欲しい。

なお、従来からの WHO の基本的な考え方として、浸潤性病変を伴う病変を癌としているが、我が国では、癌に相当する異型像が非浸潤性の上皮内腫瘍に認められた場合、これを上皮内癌 carcinoma in situ としてきた。これらの点を考慮すると、BiIN-3 は高異型度のデ

スプラジアに加えて、上皮内癌を含むと理解される。BiIN-3 が、浸潤性の癌に進展した場合、通常型の胆管癌、胆道癌、胆嚢癌へと進展すると考えられる。

B. 乳頭状の胆道上皮腫瘍性病変(胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) および胆嚢内乳頭状腫瘍 intracystic papillary neoplasm (ICPN))

1) 病理像

種々の程度に拡張した大型胆管内で、肉眼的に同定される乳頭状の増殖を示す腫瘍性病変である(図 3A)。胆管内では、IPN (あるいは IPNB) と呼ばれ、肝外胆管、肝内大型胆管にみられる⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾¹²⁾。肝内の小型胆管にはみられない。胆嚢にみられる類似の病変は ICPN と呼ばれる。組織学的に乳頭状腫瘍の多くは、組織学的にも乳頭状あるいは絨毛状の腫瘍で、狭い線維性、血管性の間質を有しており、高分化な立方あるいは円柱上皮で覆われている。しかし、少量の管状成分を認める例も多い。管状成分を多く認める症例を、今後、どのように扱うかが大きな問題点と言える。

また、上皮の表現型により、胆道固有の上皮に似る胆膵型 pancreatobiliary type、腸上皮に似る腸上皮型 intestinal type、また胃型上皮型 gastric type(表層型および幽門線型に亜分類される)、それに胞体が好酸性の

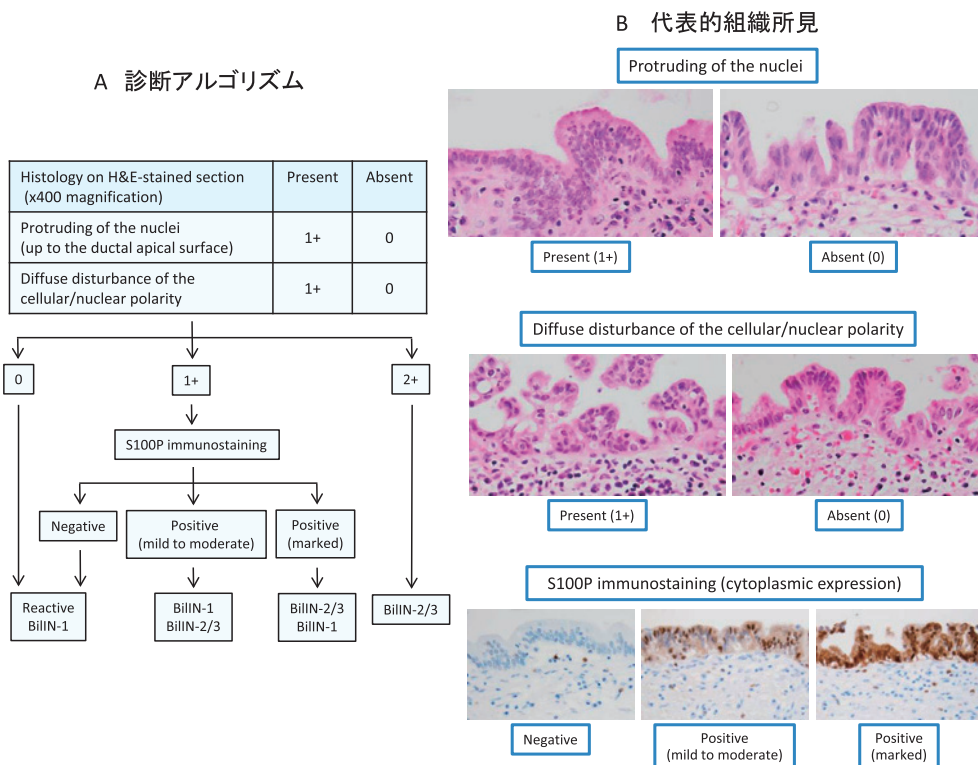


図2 BiliIN-1, 2, 3の診断のチャート. A, 診断アルゴリズム. B, 代表的な組織所見. HE染色およびS100Pの免疫染色.

好酸型 (oncocytic type) に亜分類される.

2) 異型度分類

その異型度により, 低異型度, 中間型, それに高度異型度に分類される. BiliINの項でも述べたが, 高度異型度の中には, 上皮内癌あるいは非浸潤癌が含まれると理解される. ただ, IPNBあるいはICPNが浸潤した場合, WHOの記載ではIPNB (ICPN) with an associated adenocarcinomaと分類される. これらの中で, 胆臍型, 好酸型の殆どの例が既に癌化しており, 胃型, 腸型では癌化例に加え, 境界病変あるいは腺腫が含まれる.

C. 嚢胞性の胆道上皮腫瘍(粘液嚢胞性腫瘍 Mucinous cystic neoplasm (MCN))

単胞性あるいは多胞性の腫瘍であり, 嚢胞内容は粘液であり, 肝実質内あるいは肝門部に発生することがあり, ごく稀に胆管や胆嚢に接して発生する. 嚢胞壁は明瞭で, しばしば壁内嚢胞をみる. 組織学的に, 嚢胞被覆上皮は, 円柱上皮であり, 粘液が陽性である. 種々の異型度があり, 低異型度 low grade, 中等度異型

度 intermediate grade, それに高異型度 high grade に分類される(図3B). IPNBの場合と同じく, 高異型度のものには上皮内癌が含まれる. 浸潤性病変が見られる場合, WHO2010ではMCN with an associated adenocarcinomaと分類される. 特徴的な病変として, 嚢胞壁に卵巣間質に類似した病変がみられることであり, プロゲステロンあるいはエストロゲン受容体を発現する(図3C).

II. IPNB, MCNの疾患としての臨床病理学的意義

BiliIN, IPNB(ICPN), それにMCNは, 上述した胆道癌の前癌・早期癌病変としての意義に加え, それぞれに特徴的な臨床病理像を呈する. 以下に, IPNB(ICPN)とMCNに関して述べる.

A. 特徴的な臨床病理像を示すIPNB (ICPN) およびMCN

従来より, 肝胆道では, 胆管性嚢胞腺腫/腺癌 (biliary cystadenoma/adenocarcinoma) とよばれる腫瘍性

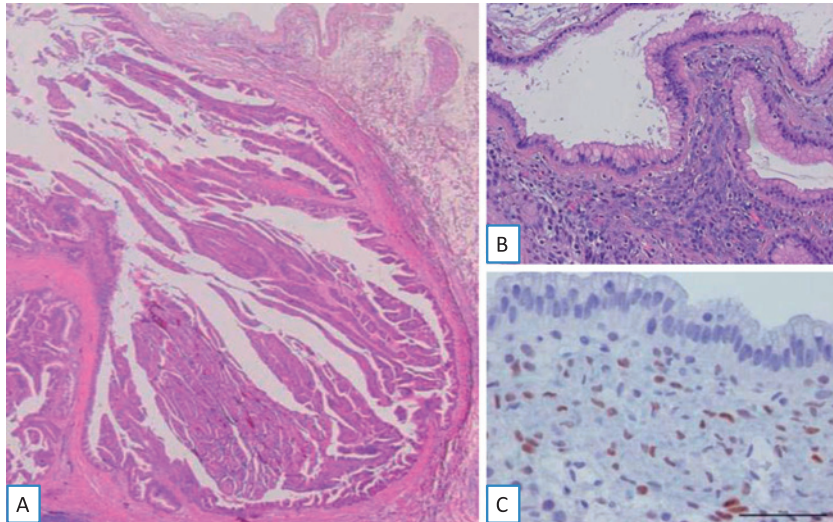


図3 胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) と肝での粘液嚢胞性腫瘍 mucinous cystic neoplasm (MCN). A, IPNB の組織像. B, MCN の組織像. 卵巣様間質を認める. HE 染色. C, プロゲステロン受容体を発現. プロゲステロン受容体の免疫染色.

疾患が存在し、高度の粘液産生および病変の嚢胞状の拡張を伴うことが特徴とされていた。しかし、本疾患をめぐっては、胆管との交通性、男性例の存在、さらには嚢胞での卵巣様間質の有無など、報告者により異なっており、議論の多い疾患であったとも言える。2010年のWHO消化器腫瘍分類では、従来の肝胆道の嚢胞性腫瘍は、脾にみられると同じ病理形態を示すMCNと上述したIPNBで嚢胞性的変化を示す2種類に亜分類された⁴⁾⁵⁾¹³⁾。

また、臨床的に把握される程度の高度の粘液産生を示す胆管腫瘍は粘液産生胆管腫瘍 (mucin producing bile duct tumor)と呼ばれていたが、その多くはIPNBに含まれる¹⁴⁾。また、多発性、単発性のIPNBは、乳頭腫 papilloma of bile ductあるいは乳頭腫症 papillomatosis of bile ductとも呼ばれ、欧米では古くから用いられてきた病変を含む¹⁶⁾。また、胆管内あるいは胆嚢内乳頭状腫瘍 (IPNB (ICPN))が既に癌化している例は、我が国での胆管内発育型の胆管癌あるいは乳頭状胆道癌に含まれる。特徴的な病像のため、一般的な胆管癌あるいは胆道癌とは、区別して扱われていた。

B. 特徴的な病態を示す IPNB (ICPN) および MCN の癌化

これらのIPNB (ICPN)あるいはMCNが、悪性化し明瞭に浸潤性癌を伴った場合、IPNB (ICPN)あるい

はMCNなる名称を捨て、単に胆管癌あるいは胆嚢癌と呼ばれるべきなのか、あるいは浸潤性病変を伴ったIPNB (ICPN) (IPNB (ICPN) with an associated adenocarcinoma)あるいはMCN (MCN with an associated adenocarcinoma)と呼ばれるべき⁴⁾⁵⁾に関しては、今後のコンセンサス形成が必要と思われる。

III. 胆道と脾の類似性、可塑性に基づく腫瘍分類

上述した、胆道系にみられる3種類の前癌・早期癌病変と類似する病変が、脾臓でもみられる^{17)~19)}。すなわち、平坦型異型病変 BilIN のカウンターパートとして、膵管上皮内異型病変 pancreatic intraepithelial neoplasm (PanIN)があり、また乳頭状異型病変 IPNB (ICPN)のカウンターパートとして、膵管内乳頭状粘液性病変 intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)があり、また肝胆道でみられるMCNと相同する病変が脾でもみられる。これらの相同性あるいはカウンターパートの存在の根拠として、以下の解剖学的、発生学的、および病理学的背景因子が考えられる。

A. 胆道は潜在的に脾組織に変化し得る臓器あるいは不完全な脾組織

肝、胆道、脾は、発生学的に、ほぼ同時期に、前腸内胚葉から発生する。背側脾は、十二指腸の背側から芽状に発生、分化するが、腹側脾は、胆道から発生、

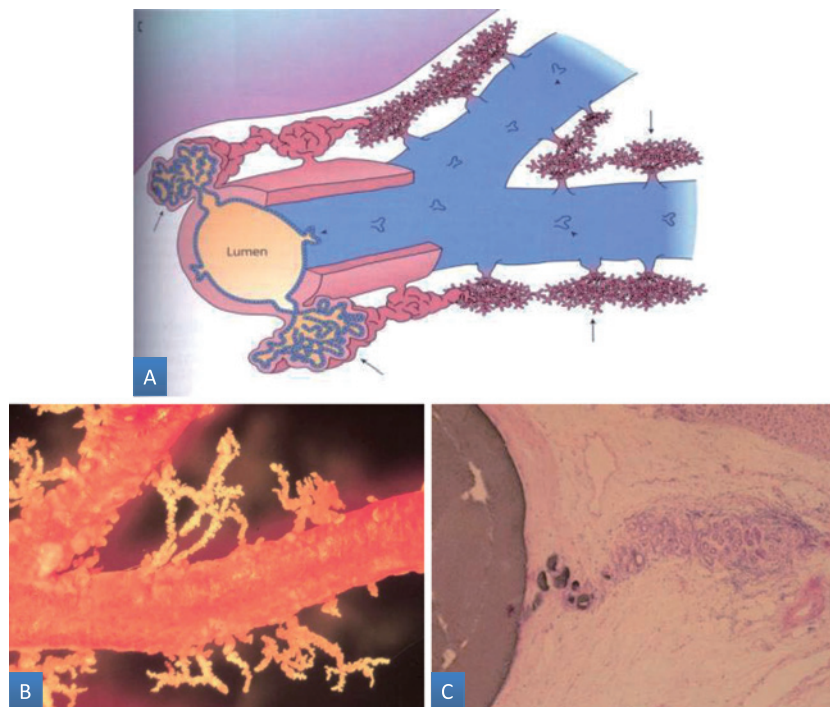


図4 胆管周囲付属腺. A, 肝門部胆管に分布する胆管周囲付属腺の分布のシェーマ.
B, 胆管周囲付属腺の鋳型の立体顕微鏡像. C, 胆管周囲付属腺の組織像.

分化し、その後、時計回りに回転し、背側脛に癒合し、脛が形成される。特に、腹側脛の主脛管と胆管が、Vater乳頭部の共通管を形成する^{17)~20)}。従って、胆道と脛、特に腹側脛は解剖学的のみならず、発生学的にも、密接に関連あるいは連結した臓器と言える。

また、生理的に成人の肝内大型胆管、肝外胆管の周囲には、胆管周囲付属腺が分布しており、主として漿液腺と粘液腺から構成され、固有の導管を介して、胆管内腔へと連続している(図4)⁷⁾²¹⁾²²⁾。これらの腺組織は特に肝門部およびVater乳頭部の共通管部において豊富であり、また胆嚢管周囲にも密にみられる²³⁾。これらの付属腺組織には、漿液腺、粘液腺に混在して、脛外分泌腺房が少数ではあるが分布することが知られており、さらに形態学的に漿液腺であっても、脛外分泌酵素の発現が、免疫組織化学的に証明される²⁴⁾²⁵⁾。さらに、最近の研究では、胆管周囲付属腺には胆管上皮、肝細胞、さらに脛組織へと分化し得る前腸系システム細胞あるいは前駆細胞の分布することが知られている。また、脛の発生過程で重要な役割を果たす転写因子であるHes1が欠損したマウスでは、大型胆管は脛組織に

変化することが知られている²⁰⁾。

これらの所見より、胆道は潜在的には、脛へ変化(あるいは分化)しうる臓器であり、さらに胆管周囲に分布する胆管周囲付属腺を中心に考えると、胆道は不完全な脛組織と言える¹⁷⁾¹⁸⁾。この考えに立つと、図5に示すごとく、胆道は2つの導管としての機能があると考えられる。1つは、肝細胞で分泌された胆汁が十二指腸へ排泄される導管であり、教科書的に知られている胆道の役割である。他の1つは、胆管周囲付属腺からの分泌物を排泄する導管である。

B. 脛に類似の疾患のみられる胆道系疾患

上述の如く、胆管周囲付属腺が固有の導管を介して、胆管内腔へ連続している。この構築は、不完全な脛組織と考える事も出来る。すなわち、付属腺が脛での外分泌腺に相当し、付属腺の導管が分枝脛管、そして胆管を主脛管とみる事が可能である。このように考えると、脛に発生する疾患の一部は、頻度は低いが胆道に発生しても不合理ではないと思われる¹⁷⁾¹⁸⁾。

そこで、脛疾患と類似性を示す胆道系疾患をサーベイした結果、表1に示す疾患があげることが出来た。

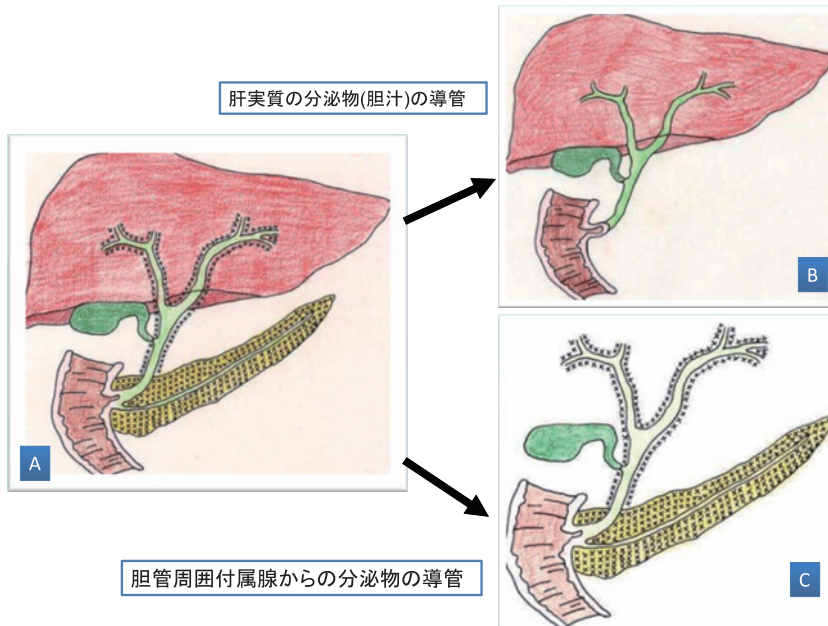


図5 胆道の生理, 解剖. 胆道には, 肝実質(主に肝細胞)から分泌される胆汁の導管としての機能(B)と胆管周囲付属腺からの分泌物の導管としての機能(C)があり, これらの機能が合わさって正常の胆道が機能している(A). また, 胆管周囲付属腺は, 不完全な腺組織あるいは腺組織に変化(あるいは分化)し得る組織とみなされるので, 膵に発生する病気や疾患が, 胆道にも発生し得る.

表1 Biliary diseases with pancreatic counterparts

A. Neoplastic diseases	
Biliary Diseases	Pancreatic Diseases
1 Extrahepatic cholangiocarcinoma	Pancreatic duct adenocarcinoma
2 Biliary intraepithelial neoplasm (BilIN)	Pancreatic intraepithelial neoplasm (PanIN)
3 Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)	Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)
4 Intraductal tubular neoplasm (ITN)	Intraductal tubulopapillary neoplasm (ITPN)
5 Hepatic mucinous cystic neoplasm	Pancreatic mucinous cystic neoplasm
6 Hepatic serous neoplasm	Pancreatic serous neoplasm
B. Non-neoplastic diseases	
Biliary Diseases	Pancreatic Diseases
1 Peribiliary cysts and fibrosis in alcoholics	Pancreatic fibrosis and pancreatitis in alcoholics
2 IgG4-related sclerosing cholangitis	Autoimmune pancreatitis
3 Cystic fibrosis of the liver	Cystic fibrosis of the pancreas

これらの疾患を, 仮に, 膵に類似の疾患のみられる胆道系疾患 (biliary diseases with pancreatic counterparts) と提唱したい¹⁷⁾. 大きく非腫瘍性疾患と腫瘍性疾患がある. 非腫瘍性疾患として, IgG4 関連硬化性胆管炎 (膵

では自己免疫性膵炎 I 型に相当), アルコール多飲者にみられる胆管周囲嚢胞と線維化 (膵では慢性アルコール性肝炎あるいは線維症に相当)²⁷⁾, 嚢胞性線維化 cystic fibrosis がある. また, 腫瘍性疾患では, IPNB と IPMN

が類縁した病理像を示し、肝門部癌と膵管癌²⁸⁾、およびその前癌・前駆病変である BiIN と PanIN²⁹⁾、さらに肝胆道 MCN と膵 MCN があげられる⁴⁾⁵⁾。このように考えると、前述した胆道にみられる前癌・早期癌病変 (BiIN, IPN, および MCN) と対応する病変が膵でもみられたとしても、その発生病理を理解出来る。しかし、頻度的には、これらの病変は膵にくらべ、胆道では低率であり、これは胆道が不完全な膵であり、さらに病変の発生母地となる付属腺組織の量も膵に比べ少ないためと思われる。

まとめ

2010 年の WHO 消化器腫瘍分類では、胆管癌および胆道癌の前癌病変として、BiIN, IPNB (胆嚢では ICPN), それに MCN の 3 種の病変が新たに記載され、胆道癌取り扱い規約改訂第 6 版における病理的規約でも、これらの病変が記載された。これらの病変は、その異型度により 3 段階に分類され、浸潤性病変 (胆道癌) へと進展する。これら病変の確立とコンセンサス形成により、胆道癌が早期段階で発見、治療されることにより、予後の改善が期待される。

文 献

- 1) Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215—1229
- 2) Higuchi R, Ota T, Araida T, et al. Prognostic relevance of ductal margins in operative resection of bile duct cancer. *Surgery* 2010; 148: 7—14
- 3) Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg* 2013; 258: 129—140
- 4) Nakanuma Y, Curabo MP, Franceschi S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours. 4th edition. Lyon: IARC, 2010: 217—224
- 5) Albores-Saavedra J, Adsay NV, Crawford JM, et al. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours. 4th edition. Lyon: IARC, 2010: 266—273
- 6) Portman BC, Nakanuma Y. Diseases of bile ducts.

In: Burt AD, Portman BC, Ferrell LD, eds. *MacSween's Pathology of the Liver*. 5th ed. Churchill Livingstone, 2006: 517—581

- 7) 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
- 8) 日本肝胆膵外科学会. 胆道癌取り扱い規約委員会編: 臨床・病理 胆道癌取り扱い規約 第 6 版. 金原出版, 2013
- 9) Nakanuma Y, Terada T, Tanaka Y, et al. Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma aetiologically related? A morphological study of 12 cases of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; 406: 45—58
- 10) 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
- 11) Sato Y, Sasaki M, Harada K, et al; Hepatolithiasis Subdivision of Intractable Hepatobiliary Diseases Study Group of Japan (Chairman, Hirohito Tsubouchi). Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia. *J Gastroenterol* 2014; 49: 64—72
- 12) Sato H, Sato Y, Harada K, et al. Metachronous intracystic and intraductal papillary neoplasms of the biliary tree. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6125—6126
- 13) Zen Y, Pedica F, Patcha VR, et al. Mucinous cystic neoplasms of the liver: a clinicopathological study and comparison with intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Mod Pathol* 2011; 24: 1079—1089
- 14) Kubota K, Nakanuma Y, Kondo F, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucin-producing bile duct tumor and mucinous cystic tumor of the liver: a multi-institutional study by the Japan Biliary Association. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 176—185
- 15) Sakamoto E, Hayakawa N, Kamiya J, et al. Treatment strategy for mucin-producing intrahepatic cholangiocarcinoma: value of percutaneous transhepatic biliary drainage and cholangioscopy.

- World J Surg 1999; 23: 1038—1043
- 16) Vibert E, Dokmak S, Belghiti J. Surgical strategy of biliary papillomatosis in Western countries. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 16: 357—365
- 17) Nakanuma Y, Harada K, Sasaki M, et al. Proposal of a new disease concept “biliary diseases with pancreatic counterparts”. Anatomical and pathological bases. *Histol Histopathol* 2014; 29: 1—10
- 18) Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 2010; 60: 419—429
- 19) Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 2006; 44: 1333—1343
- 20) Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S, et al. Conversion of biliary system to pancreatic tissue in Hes1-deficient mice. *Nat Genet* 2004; 36: 83—87
- 21) Nakanuma Y, Zen Y, Portman BC. Diseases of the bile ducts. In: Burt A, Portman B, Ferrell L, eds. *MacSween's Pathology of the Liver*. 6th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone, 2011: 491—562
- 22) Terada T, Nakanuma Y, Ohta G. Glandular elements around the intrahepatic bile ducts in man; their morphology and distribution in normal livers. *Liver* 1987; 7: 1—8
- 23) Cardinale V, Wang Y, Carpino G, et al. The biliary tree—a reservoir of multipotent stem cells. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9 (4): 231—240
- 24) Terada T, Nakanuma Y, Kakita A. Pathologic observations of intrahepatic peribiliary glands in 1000 consecutive autopsy livers. Heterotopic pancreas in the liver. *Gastroenterology* 1990; 98 (5 Pt 1): 1333—1337
- 25) Terada T, Kida T, Nakanuma Y. Extrahepatic peribiliary glands express alpha-amylase isozymes, trypsin and pancreatic lipase: an immunohistochemical analysis. *Hepatology* 1993; 18: 803—808
- 26) 中沼安二. 胆道の病理—胆道と膵臓の潜在的可塑性からの観察—。胆道 2010 : 12 : 287—295
- 27) Matsubara T, Sato Y, Igarashi S, et al. Alcohol-related Injury to Peribiliary Glands Is a Cause of Peribiliary Cysts: Based on Analysis of Clinical and Autopsy Cases. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 153—159
- 28) Gandou C, Harada K, Sato Y, et al. Hilar cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma share similar histopathologies, immunophenotypes, and development-related molecules. *Hum Pathol* 2013; 44: 811—821
- 29) Igarashi S, Matsubara T, Harada K, et al. Bile duct expression of pancreatic and duodenal homeobox 1 in perihilar cholangiocarcinogenesis. *Histopathology* 2012; 61: 266—276

Premalignant and pre-invasive lesions of biliary tract carcinoma Proposal from WHO 2010 classification with respect to pathological aspects in general rules of biliary tract carcinoma 6th edition

Yasuni Nakanuma

Several revisions were made in the pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic bile duct carcinoma in 2010 WHO classification of tumor of digestive tract. Three types of their early or preneoplastic lesions were added. As for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma, biliary intraepithelial neoplasm (BilIN), intraductal papillary neoplasm, and mucinous cystic neoplasm (MCN) were added, and these lesions were categorized into three grades. As for gallbladder carcinoma, BilIN, intracystic papillary neoplasm, MCN and adenoma were described. In the pathological aspects in general rules of biliary tract carcinoma 6th edition, these concept and grades of preneoplastic and early neoplastic lesions of WHO 2010 were adopted.

JJBA 2014; 28: 154—162

Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine (Kanazawa)
(At present, Department of Pathology, Shizuoka Cancer Center (Sunto-Nagaizumi))

Key Words: biliary tract carcinoma, precancerous lesion, intraepithelial neoplasm, intraductal papillary neoplasm, mucinous cystic neoplasm