

# 粘液産生胆管腫瘍と粘液性嚢胞性胆管腫瘍:両者の鑑別と臍と比較しての問題点

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/2297/39995">http://hdl.handle.net/2297/39995</a>

## いわゆる粘液産生胆管腫瘍をめぐって

# 粘液産生胆管腫瘍と粘液性嚢胞性胆管腫瘍 —両者の鑑別と膵と比較しての問題点—\*

中沼 安二<sup>1)</sup>・佐々木素子<sup>1)</sup>・全 陽<sup>2)</sup>

**要約：**膵では管内乳頭状粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous tumor or neoplasm : IPMN) と粘液性嚢胞性腫瘍 (mucinous cystic tumor or neoplasm : 膵 MCN) が異なった疾患エンティティとして確立されつつある。一方、肝胆でも頻度は低いが類似の腫瘍が存在し、わが国を中心とした最近の研究で膵の IPMN のカウンターパートとして胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of bile duct : IPNB) があり、これには胆管乳頭腫 (症)、胆管内発育型の肝内胆管癌、および乳頭型の胆道癌が含まれる。粘液産生胆管腫瘍は、粘液産生が顕著で、それによる臨床症状を呈する IPNB 症例と考えられる。膵 MCN のカウンターパートとして胆管の粘液性嚢胞性腺腫/腺癌 (胆管 MCN) がある。これら疾患の異同および相互の関連性に関して、病理学的な観点から解説した。

**Key words :** 粘液産生胆管腫瘍, 胆管粘液産生嚢胞性腫瘍, 胆管内乳頭状腫瘍, 胆管系

### はじめに

肝内外胆管系には種々の病理像、臨床像を呈する上皮性腫瘍が発生する<sup>1)</sup>。その中で稀ではあるが胆管腔内への過剰な粘液産生・分泌を特徴とする胆管腫瘍があり、粘液産生胆管腫瘍と呼称されてきた<sup>2~4)</sup>。また、胆管の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し、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)、乳頭型の胆道癌が代表的である<sup>5~9)</sup>。われわれは、これらの腫瘍が膵にみられる膵管内乳頭状粘液腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm or tumor : IPMN) に形態学的、形質的に類似することから、これらの腫瘍を総称的に intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)

と呼ぶことを提唱している<sup>8~12)</sup>。IPNB ではしばしば粘液産生亢進像がみられ、胆管内腔に過剰な粘液産生を示す例も少なくない。また、上述した粘液産生胆管腫瘍のほとんどは胆管内乳頭状腫瘍の形態を示し、乳頭状腺癌あるいは境界病変、腺腫を呈する<sup>2~4)</sup>。また、これらと臨床像、病理像で重複する腫瘍として胆管粘液性嚢胞腺腫/腺癌 (後述の如く、胆管の粘液性嚢胞性腫瘍 biliary mucinous cystic neoplasm (MCN) と呼ぶことが可能) がある<sup>1)</sup>。

膵でも、粘液産生の目立つ、あるいは乳頭状増殖を主とする膵管腫瘍、および粘液性嚢胞性腫瘍があり、臨床像、病理像の重複をみる。日本膵臓学会、WHO などが中心となり、膵管内乳頭状粘液腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm or tumor : IPMN) と粘液嚢胞性腫瘍 (mucinous cystic neoplasm or tumor : MCN) の概念が確立され、国際的なコンセンサスが得られつつある<sup>13~15)</sup>。しかし、肝胆道系に関しては、粘液産生腫瘍、IPNB、それに粘液性嚢胞性腫瘍の相互の関連に関して、学会で主題として取り上げられ、注目されているが、その名称を含め、必ずしもコンセンサスが得られていない。

本稿では肝内外の胆管系に発生する IPNB と粘液産

\* Mucin Producing Bile Duct Tumor and Biliary Mucinous Cystic Neoplasm

—Their Differentiation and Comparison with Pancreatic Equivalents—

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

2) 金沢大学付属病院病理部

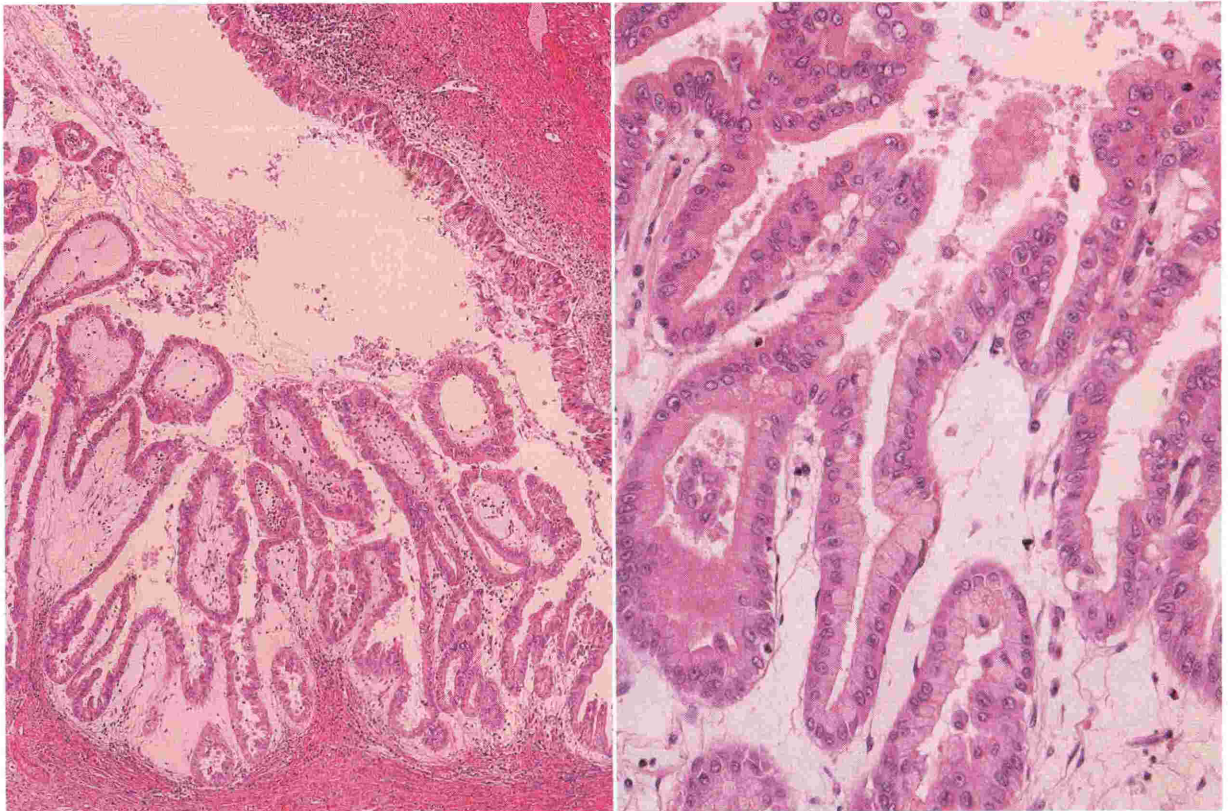


図1 肝内胆管内に乳頭状、絨毛状の増生を示す。高分化な乳頭状腺癌で、高度の粘液産生、分泌を伴う。粘液産生胆管腫瘍 (MBDT)。(HE 染色, 左: 40 倍, 右: 200 倍)

生胆管腫瘍, さらに胆管の粘液性嚢胞性腫瘍との関連性に関して, 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, これらの腫瘍を腺癌 IPMN, MCN と比較し, その類似点, 相違点についても述べる。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, 解説する<sup>16)</sup>。

## I. 粘液産生胆管腫瘍と胆管粘液性嚢胞性腫瘍

### 1. 粘液産生胆管腫瘍と胆管内乳頭状腫瘍 IPNB

A) 粘液産生胆管腫瘍 (mucin producing bile duct tumors : MBDT) とは

胆管内腔に過剰の粘液分泌があり, これらの粘液貯留・排出のため, 病変部胆管および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。粘液産生そのものは胆管上皮性腫瘍ではほぼ全例にみられる所見なので, 椰野らはこれらの中で臨床レベルにおいても認識でき, この著明な貯留粘液のため閉塞性黄疸や胆管炎を呈する胆管腫瘍を臨床病理学的ならびに治療医学的観点から粘液産生胆管腫瘍と呼ぶことを提唱している<sup>2-4)</sup>。胆管が粘液瘤 mucocoele となる例もある。

病理組織学的には, これら症例の多くは高分化型の

乳頭状腺癌であり<sup>9-12)</sup>, 境界病変 borderline malignancy あるいは腺腫 adenoma (乳頭腫 (症) を含む) と診断される症例もある (図1)。稀ではあるが, 胆管内に粘液貯留が高度であるが, 肉眼で胆管粘膜に乳頭状腫瘍を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乳頭状腺癌あるいは境界病変と診断される症例もある。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およびその悪性度の診断を行う必要がある。なお, 顕微鏡レベルの微小乳頭状病変の場合, 胆管粘膜の上皮内異型病変 (biliary intraepithelial neoplasia : BilIN)<sup>9,17,18)</sup>との異同が問題となる。

B) 粘液産生胆管腫瘍は胆管内乳頭状腫瘍 IPNB のスペクトルに含まれる

一方, 病理形態学的な観点から, 胆管内腔に乳頭状の増殖を示す胆管上皮性腫瘍は以下に示すごとく, 種々の疾患名称で呼ばれている。これらの腫瘍は悪性腫瘍 (高分化型乳頭状腺癌) あるいは境界病変の例がほとんどであるが, 良性の腺腫と診断される例も存在する (図2)。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性病変であり, 肝内大型胆管, 肝外胆道系に

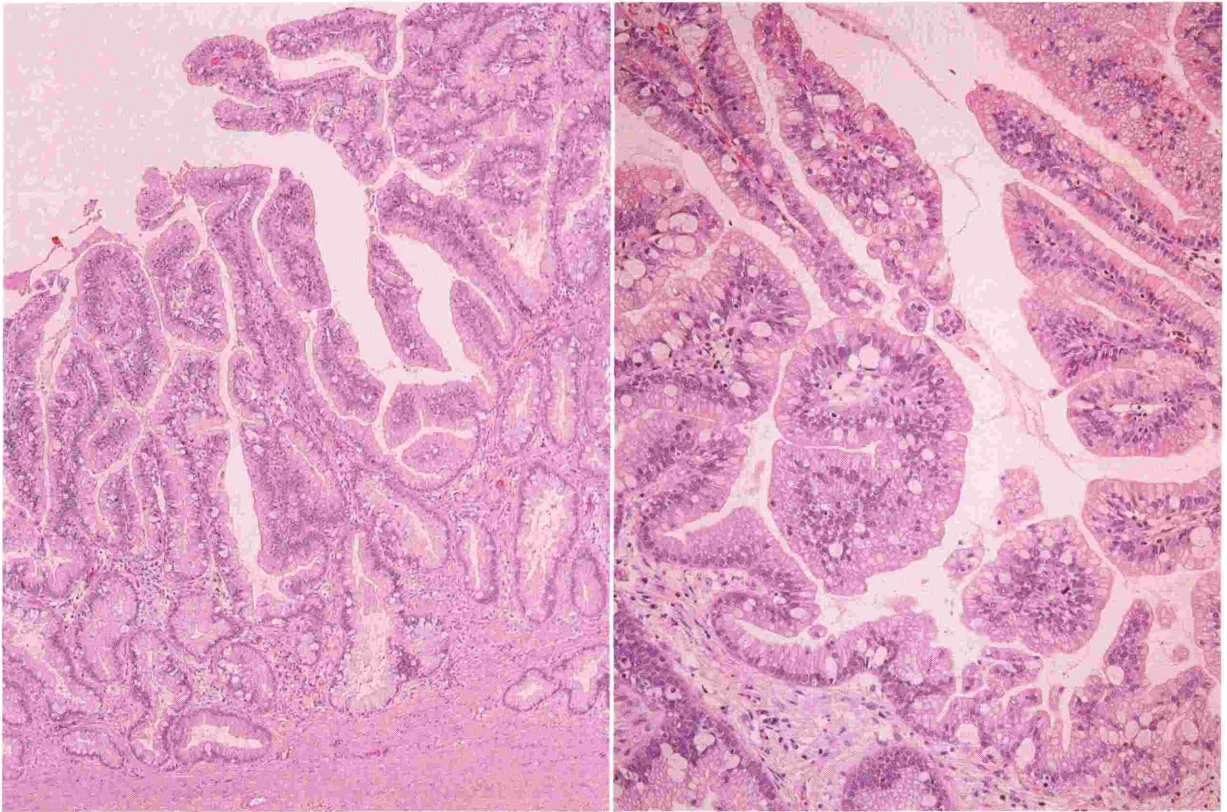


図 2 肝外胆管にみられた乳頭状腫瘍  
胆管内乳頭状腫瘍で、高分化腺癌。胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB)。(HE 染色, 左: 40 倍, 右: 100 倍)

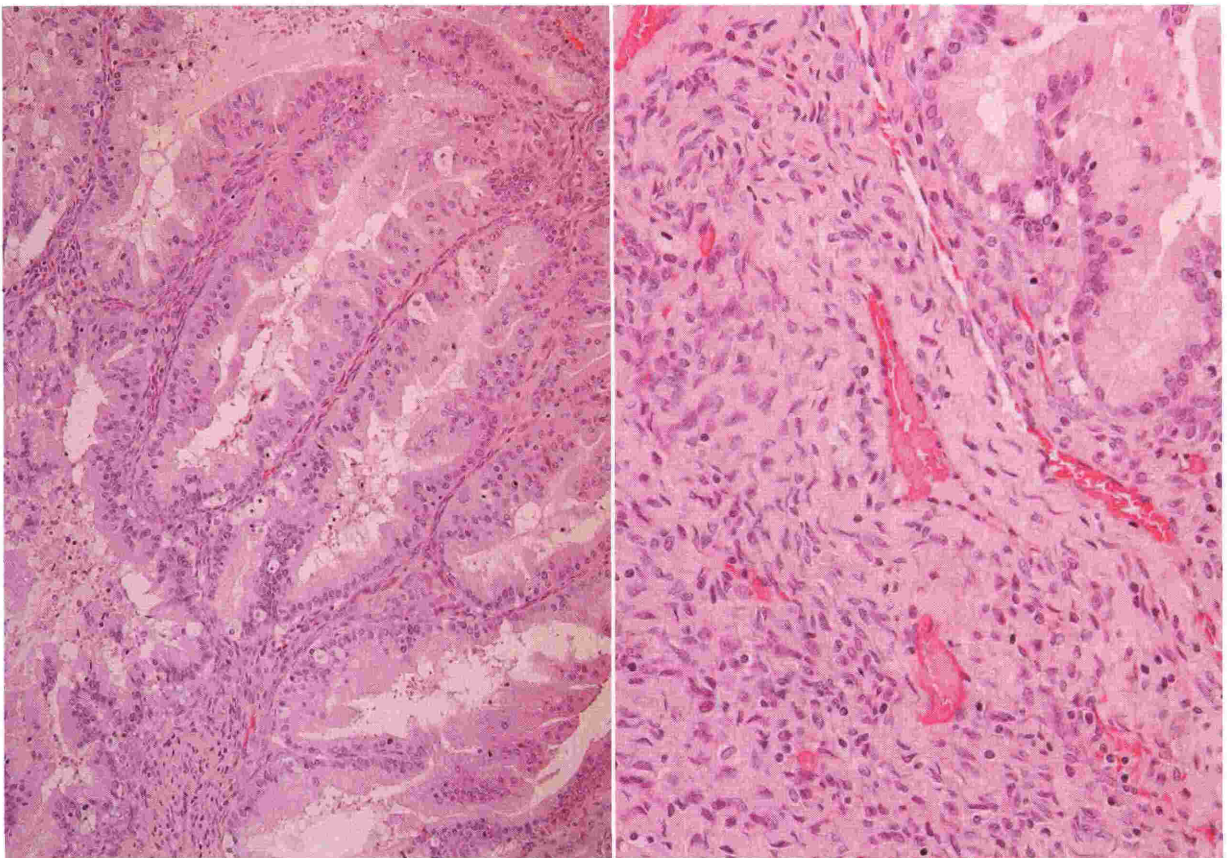


図 3 胆管の粘液性嚢胞性腺癌  
高分化であり、嚢胞壁には卵巣様間質の変化を示す。胆管粘液性嚢胞性腫瘍 (胆管 MCN)。(HE 染色, 左: 100 倍, 右: 200 倍)

発生する胆管乳頭腫とは全く異なるので注意が必要である<sup>1,19)</sup>。

胆管内腔に乳頭状増殖を示す腫瘍の代表的な疾患名として、胆管乳頭腫 biliary papilloma (異時性あるいは同時性多発例があり、胆管乳頭腫症 biliary papillomatosis と呼ばれる)、胆管内発育型の肝内胆管癌 (原発性肝癌取扱い規約) intraductal growth type of intrahepatic cholangiocarcinoma 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) (胆道癌取扱い規約) papillary type of bile duct carcinoma, あるいは胆管内乳頭状胆管癌等がある<sup>20,21)</sup>。これらの腫瘍は、肉眼像を含め共通した像を示すことが多い。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)。胆管乳頭腫は単発性の胆管上皮の乳頭状腫瘍で、良性あるいは境界病変の組織像を示す。胆管乳頭腫 (症) では、組織形態、細胞形態は一見良性にみえるが、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) とよばれ、潜在的には悪性化する可能性の高い、slow growing な腫瘍と考えられる<sup>7,11)</sup>。一方、胆管内発育型の肝内胆管癌、乳頭型の肝外胆管癌は、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、構造異型が強くない場合、前述した胆管乳頭腫<sup>5~7,9)</sup>との鑑別が問題となる。胆管乳頭腫 (腺腫あるいは境界病変) 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、あるいは最初から高分化型乳頭状腺癌として出発する経路が考えられる。

これらの症例では、病変部の胆管は内腔内に増殖する腫瘍のため拡張している。また、頻度は低いが、粘液の過剰産生を伴い、そのため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と呼ばれる。これは上述した粘液産生胆管腫瘍に相当する。したがって、IPNB で胆管内腔への過剰な粘液分泌があり、これによる臨床症状が出現する症例が粘液産生胆管腫瘍に相当すると考えられる。したがって、粘液産生胆管腫瘍は IPNB のスペクトルに含まれると考えられる<sup>11)</sup>。

## 2. 胆管の粘液性囊胞性腫瘍と胆管内乳頭状腫瘍 IPNB

A) 胆管の粘液性囊胞性腫瘍とは  
頻度は低いが粘液性囊胞性腫瘍が肝胆道系でも知られており、胆管粘液性囊胞腺腫/囊胞腺癌 (biliary mucinous cystadenoma/cystadenocarcinoma) と呼ばれている<sup>22)</sup>。圧倒的に女性に多く、単房性、多房性の囊状腫瘍で、囊胞壁内にも多発性の小囊胞形成を示す例がある。乳頭状、微小乳頭状病変を含む胆管上皮の腫瘍性増殖がみられ、囊胞壁には卵巣様の間質がみられることが多い (図 3)。また囊胞性腫瘍は肝内あるいは胆道系に接してみられるが、胆管内腔との交通は一義的にはみられない。これらの腫瘍は、後述のごとく、睪の MCN と基本的には同じ臨床病理像を呈するので、胆管の粘液性囊胞性腫瘍 (biliary mucinous cystic neoplasm: 胆管 MCN) と呼ぶことを提唱したい。なお稀ではあるが、胆管と交通を示す卵巣様間質を伴う胆管 MCN の報告例もある。

B) 胆管の粘液性囊胞性腫瘍 (胆管 MCN) と粘液産生高度な IPNB および囊状拡張を伴う IPNB  
胆管 MCN と鑑別を要する腫瘍として、IPNB、特に粘液産生の顕著な IPNB (粘液産生胆管腫瘍 MBDT) および囊状拡張を示す IPNB がある<sup>2~4,11)</sup>。一般的に、IPNB の病変部胆管およびこれに隣接する胆管の内腔は、程度の差はあるが全例で拡張している。拡張が目立つ例も少なくなく、紡錘型、囊胞状の拡張であり、高度の場合は拡張胆管は屈曲し、多房性にみえる例もあり、粘液分泌が目立つ。とくに、囊胞状あるいは多房性拡張を示す IPNB 症例では、上述の胆管の MCN との異同や鑑別診断が問題となる。

囊状拡張を示す IPNB と胆管 MCN は肉眼的および組織学的に類似しており、胆管上皮で覆われ、しばしば腸上皮化生、胃粘膜化生がみられ、組織学的悪性度も腺腫、境界病変、*in situ* 癌、さらに浸潤性腺癌がみられる。胆管 MCN はほとんどが女性例であり、胆管内腔とは交通していないことから、IPNB とは鑑別される。1994 年の Devaney ら<sup>22)</sup>の報告では、胆管の MCN の 74% は腺腫であり 26% は腺癌であり、しばしば囊胞壁に卵巣間質様の成分がみられ、腺腫の 85% に、腺癌では 28% にみられたと報告している。しかし、典型例はきわめて稀であり、従来の報告例で、男性例、単房性例、さらに卵巣様間質を欠く囊胞腺癌例の中には IPNB が悪性化し、胆管との交通が途絶えた、あるいは証明出来なくなった症例が相当数、含まれている可能性がある。

これらの問題を解決するため、われわれは、いわゆ

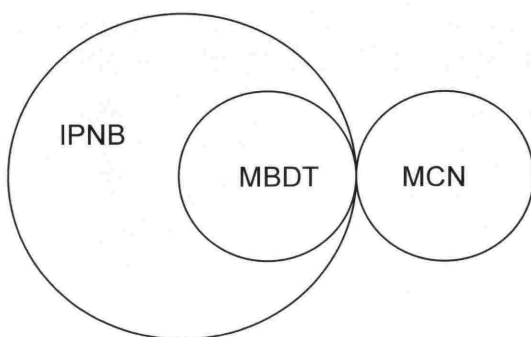


図4 胆管内乳頭状腫瘍IPNB, 粘液産生胆管腫瘍MBDT, それに胆管粘液性嚢胞性腫瘍MCNの相互の関連性を示す。MBDTはIPNBに含まれ, MCTとは異なる疾患単位と考えられる。

胆管粘液嚢胞腺腫/腺腫と診断された症例を収集し、これらの中で胆管内腔と交通のある症例を検討した<sup>10,11)</sup>。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、胆管壁内への浸潤像を示す例もみられた。近接する肝内胆管内、少し離れた胆管内に、類似の腫瘍細胞の微小乳頭状や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する傾向があり、その一部で胆管腫瘍の増生が高度となり内腔の拡張が目立ったと考えている。また、これらの症例で嚢状に拡張した胆管壁には卵巣様間質はみられなかった。胆管腔と交通するいわゆる“肝胆管嚢胞腺腫/嚢胞腺腫”の多くは、嚢胞壁に卵巣様間質成分はみられず、男性例も少なくなく、いわゆる嚢状に拡張したIPNBに相当すると考えられる。これに対して、胆管腔と交通のない、またほとんどが女性にみられ嚢胞壁に卵巣様間質を認める“肝胆管嚢胞腺腫/腺腫”は胆管MCNに相当する。臨床画像的には両者の鑑別は困難とされており、嚢状に拡張したIPNBの多くは胆管MCNと診断されてきた可能性がある。

これらの成績から、肝胆管でも病理学的にはIPNBと胆管MCN(胆管粘液嚢胞腺腫/腺腫)は異なる疾患であることが明らかとなり、国際的にも認知されつつある。最近のこれらの研究成果から明らかとなりつつあるIPNB, 粘液産生胆管腫瘍(MBDT), それに胆管MCNの相互の関連性を図4に示す。今後は、これら腫瘍の関連性を念頭に、厳密な鑑別診断を行い、症例を収集し、病態解析を行う必要があると思われる。

## II. 粘液産生胆管腫瘍/胆管嚢胞性腫瘍と膵カウナーパートとの比較

上述した胆管上皮の胆管腔内乳頭状腫瘍IPNB(粘液産生の顕著なIPNBである粘液産生胆管腫瘍を含む)と膵で経験される管腔内乳頭状粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous tumor or neoplasm: IPMN)には共通点が多く、また胆管の粘液性嚢胞性腫瘍(胆管MCN)と膵の粘液性嚢胞性腫瘍 mucinous cystic tumor or neoplasm (MCN)<sup>13~15)</sup>は同質の腫瘍と考えられる。

### 1. IPNB(胆管粘液産生腫瘍MBDTを含む)と膵IPMN

具体的な共通病変あるいは所見、あるいは相違する所見として以下のものがある。

A) 類似点, 共通する点, および相違点

① 胆管腔あるいは膵管腔内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。この細胞形質に関連して、MUC2, MUC5ACなどの粘液形質、CK20などのサイトケラチンの発現プロファイルの類似性も指摘されている。また、胆管の乳頭状腫瘍においても、Adsayらが膵IPMNで報告した乳頭上皮の形質、すなわち胃型、胆管膵上皮型、腸上皮型がみられ、胆管膵型の亜型である好酸型もみられる<sup>11,23~25)</sup>。

③ IPNBでは、原発部位に隣接する胆管内面を腫瘍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<sup>26)</sup>。これらの部では、非腫瘍性の胆管上皮との間にフロンを形成する。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IPMNでも指摘されている。

④ 通常型胆管癌あるいは通常型膵癌に較べ、IPNBおよび膵IPMNの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。

これらのことから、IPNBは膵IPMNの肝胆におけるカウナーパートと考えられる。

B) やや相違する点

一方、IPNBと膵IPMNにはいくつかの違いも指摘されている。

① 膵IPMNでは明細胞型が多くみられたが、IPNBでは胆管膵型、次いで腸上皮型が多く、明細胞型はほ

とんどみられないなどの違いも指摘されている。

② IPNB でも、過剰な粘液産生を示す例がみられる。しかし、膵 IPMN に比べ、肝胆道の IPNB 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少なく、とくに肝外胆管で過剰な粘液産生を示す例の頻度が低い。

③ IPNB のもう1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、また膵管では明細胞型が多く、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知れない。

C) IPNB は膵 IPMN の主膵管型に相当か

上述のごとく、IPNB と膵 IPMN は病理学的に多くの共通点が見られるが、違いも指摘されている。従来、膵 IPMN では、主膵管に発生するものとその分枝に発生するものがあり、組織学的悪性度、浸潤形態、乳頭状成分の表現型、さらに粘液の過分泌やそのタイプに違いが見られる。主膵管型の IPMN では悪性例が多く、分枝型では腺腫例が多い。これらの所見から IPNB は主膵管型に類似する。細胞表現型では IPNB は胆膵型か腸上皮型であり、これは主膵管型に類似する。分枝型では胃型(明細胞型)が多い。これらの所見より、IPNB は膵 IPMN、特に主膵管型のカウンターパートと考えるのが妥当かも知れない<sup>13~15)</sup>。

## 2. 肝胆管 MCN と膵の粘液性嚢胞性腫瘍 mucinous cystic tumor or neoplasm (膵 MCN)

膵 MCN は、後腹膜に発生する嚢胞腺腫/腺癌と同じく女性にみられ、粘液産生性の円柱上皮で覆われている。嚢胞壁には卵巣の間質に似た間質細胞の密な増生があり、プロゲステロンやエストロゲンの受容体が検出される。組織学的には良性例が多いが、境界病変、悪性化例もある<sup>1,13)</sup>。また、膵 MCN は膵管との交通性のないことも特徴的とされている。粘液産生性の肝胆管嚢胞腺腫や腺癌も膵 MCN のカウンターパートと考えられ胆管 MCN と呼ぶことが妥当と思われる。

## 3. 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<sup>27~29)</sup>。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<sup>30)</sup>。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、高度の粘液産生・分泌を呈する胆管系の腫瘍があり、病理組織学的には乳頭状に発育する胆管上皮性の腫瘍がほとんどである。これらの中には膵臓の MCN に類似する症例(胆管 MCN であり、胆管の粘液性嚢胞腺腫/腺癌に相当)がある。また、胆管内腔で乳頭状の胆管上皮の腫瘍性増殖を示す症例は総称的に IPNB と呼ばれており、この中に、過剰な粘液産生や高度の胆管拡張を示し、臨床症状を呈する例があり(粘液産生胆管腫瘍 MBDT)、膵の IPMN に類似する。IPNB と膵 IPMN との比較研究、それに膵と胆管の MCN を総合研究することにより、これら疾患の診療や病態解析、さらには新規の治療法の開発に有用と考えられる。

## 参考文献

- 1) Nakanuma Y, Sripta B, Batanasapt V, et al.: Tumours of the Digestive System. World Health Organization of Tumours (eds. SR Hamilton, LA Aaltonen). IARC Press, Lyon, 173-180, 2000.
- 2) Sano T, Nimura Y, Hayakawa N, et al.: Clinical utility of percutaneous transhepatic cholangioscopy in defining tumor extent: a case of mucin-producing bile duct carcinoma originating in the left caudate lobe. *Gastrointest Endosc* **46**: 455-458, 1997.
- 3) 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.
- 4) 椰野正人, 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.
- 5) Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al.: Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis.

- Cancer **100** : 783–793, 2004.
- 6) Amaya S, Sasaki M, Watanabe Y, et al. : Expression of MUC1 and MUC2 and carbohydrate antigen Tn change during malignant transformation of biliary papillomatosis. *Histopathology* **38** : 550–560, 2001.
  - 7) 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.
  - 8) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. : Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* **34** : 651–658, 2001.
  - 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 bile duct—an immunohistochemical study of 110 Cases of hepatolithiasis-. *J Hepatol* **44** : 350–358, 2006.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) 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.
  - 13) Zamboni G, Klöppel G, Hruban RH, et al. : Mucinous cystic neoplasm of the pancreas. *Tumours of the Digestive System. World Health Organization of Tumours* (eds. SR Hamilton, LA Aaltonen). IARC Press, Lyon, 234–236, 2000.
  - 14) Longnecker DS, Hruban RH, Adler G, et al. : Intraductal papillary–mucinous neoplasms of the pancreas. *Tumours of the Digestive System. World Health Organization of Tumours* (eds. SR Hamilton, LA Aaltonen). IARC Press, Lyon, 237–240, 2000.
  - 15) 日本膵臓学会編 : 膵癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 2002.
  - 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* **38** : 552–570, 1997.
  - 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* **55** : 180–188, 2005.
  - 18) 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.
  - 19) Portman BC, Nakanuma Y : *Diseases of bile ducts. Pathology of the Liver* (Eds. MacSween RNM, Burt AD, Portman BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP) Churchill Livingstone 4th ed., London et al, 435–506, 2001.
  - 20) 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.
  - 21) 日本胆道外科研究会編 : 胆道癌取扱い規約. 第5版, 2003. 金原出版
  - 22) Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG : Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients. *Am J Surg Pathol* **18** : 1078–1091, 1994.
  - 23) 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.
  - 24) Rouzbahman M, Serra S, Adsay NV, et al. : Oncocytic papillary neoplasms of the biliary tract : a clinicopathological, mucin core and Wnt pathway protein analysis of four cases. *Pathology* **39** : 413–418, 2007.
  - 25) 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.
  - 26) 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.
  - 27) 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.
  - 28) 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.
  - 29) 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.
  - 30) 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.