

図2 follicular cholangitis 症例

- a : 胆管(矢印)周囲に多数のリンパ濾胞形成を認める。
b : 胆管上皮(矢印)は保たれており、軽い過形成を示す。

好酸球浸潤を示す症例であり、末梢血の好酸球増多を伴う症例もあり、免疫抑制薬によく反応する³⁾。胆管壁全層性に好酸球浸潤を認め、胆管壁の肥厚および狭窄をきたす。肥満細胞と同様、活性化した好酸球も TGF- β などの線維化誘導因子を産生し、硬化性病変の形成に関与すると考えられている。follicular cholangitis は、肝門部胆管を中心とする病変で、胆管の狭窄は限局性に生じ、胆管周囲における著明な芽中心を伴うリンパ濾胞形成と密な線維化が特徴である⁷⁾(図2)。免疫抑制薬が奏効する症例もある。IgG4 関連硬化性胆管炎を含め、これらの硬化性胆管炎のいずれの疾患においても傷害を受けている胆管の被覆上皮は比較的保たれているのが特徴であり、原発性硬化性胆管とは大きく異なる点である。

文 献

- 1) 田妻 進. 硬化性胆管炎診断基準作成の試み. 肝胆脾 62 : 769-774, 2011
- 2) Ruemmele P et al : Secondary sclerosing cholangitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6 : 287-295, 2009
- 3) Abdalian R et al : Sclerosing cholangitis : a focus on secondary causes. Hepatology 44 : 1063-1074, 2006
- 4) Yusuf TE et al : AIDS Cholangiopathy. Curr Treat Options Gastroenterol 7 : 111-117, 2004
- 5) Chen XM et al : Cryptosporidium parvum invasion of biliary epithelia requires host cell tyrosine phosphorylation of cortactin via c-Src. Gastroenterology 125 : 216-228, 2003
- 6) Baron TH et al : Mast cell cholangiopathy : another cause of sclerosing cholangitis. Gastroenterology 109 : 1677-1681, 1995
- 7) Fujita T et al : Clinical and histopathological study of "follicular cholangitis" : sclerosing cholangitis with prominent lymphocytic infiltration masquerading as hilar cholangiocarcinoma. Hepatol Res 40 : 1239-1247, 2010

I. 総論：診断アプローチ

A. 胆管硬化 biliary sclerosis

胆管の硬化は胆管周囲の線維化による病変で、肉眼的にも確認しうる所見であり、胆管の肥厚を来す(図1；矢印は胆管の縦走断面)。胆管硬化は疾患または原因により線維化の局在およびパターンがやや異なり、また特徴的な炎症細胞浸潤や胆管障害、胆管消失を伴う症例もある。胆嚢を含め肝外胆管は、粘膜、固有筋層、漿膜下層の3層構造からなり、上皮は一層性の固有胆管上皮で被覆されている。胆管硬化をきたす胆管系疾患では、通常胆管炎像を伴いつつ胆管壁または胆管周囲に線維増生による胆管硬化をきたし、同時に胆管狭窄や胆管消失による黄疸などの臨床症状を呈する。胆管硬化をきたす胆道系疾患の多くは胆管炎に随伴する硬化性胆管炎の形態群に包括され、硬化性胆管炎として表1の疾患が挙げられる。その他、症例報告として原因不明な濾胞性胆管炎や新生児では胆道閉鎖症も病理形態学的に硬化性胆管炎に属する。硬化性胆管炎のプロトタイプである原発性硬化性胆管炎 primary sclerosing cholangitis (PSC) および近年病態が認知されつつあるIgG4 関連硬化性胆管炎 IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) は相互に鑑別を要する重要な疾患で、各論として後述する。二次性胆管炎は他疾患に基づく続発性の硬化性胆管病変で、表1のごとく組織学的所見名や結石症が挙げられるが、原疾患としては、①感染症(AIDS そのほかの慢性胆道感染症)、②胆道系悪性腫瘍(PSC 診断後および早期癌は例外)、③胆道の手術や外傷、④結石症ならびにその再発・併発慢性炎症、④先天性胆道異常、⑤腐食性硬化性胆管炎、⑥胆管の虚血性狭窄、⑦抗癌剤動注による胆管障害や狭窄が挙げられる。

胆管硬化の機序として、最も代表的な fibrogenic cytokine である TGF- β が胆管周囲の線維化に関わると推察されている。事実、胆管細胞は TGF- β 1 を産生し、さらには結合組織増殖因子 connective tissue growth factor (CTGF)、血小板由来増殖因子 platelet-derived growth factor (PDGF) などの fibrogenic cytokine も産生し、胆管細胞自身が胆管周囲の線維化に直接関与すると考えられる。また、胆管細胞の上皮間葉転換 (EMT) 現象を示唆する報告もあり、特に胆道閉鎖症では胆管細胞の EMT が硬化性病変および胆管閉塞の機序として想定されている。



図1 自己免疫性膵炎を合併した IgG4-SC の胆管像
胆管の縦走断面(矢印)。

表1 主な硬化性胆管炎の組織学的分類

- ・ 原発性硬化性胆管炎
- ・ IgG4 関連硬化性胆管炎
- ・ 続発性(または二次性)硬化性胆管炎
 - ・ 感染性硬化性胆管炎
 - ・ 好酸球性胆管炎
 - ・ 黄色肉芽腫性胆管炎
 - ・ 虚血性胆管炎
 - ・ 肝内結石症、胆管結石症

B. 胆管拡張と嚢胞 biliary dilatation and cyst

肝外胆管のうち胆管・胆嚢管合流部(三管合流部)から下方を総胆管と称するが、総胆管は外径4~12mm、内径が3~10mm、壁の厚さは1.1mm程度である。通常、画像所見にて胆管内径が10mmを超えると胆管拡張と診断される。胆汁内圧は15~20mmH₂O程度で、胆汁内圧と流出調節は胆嚢および胆管と膵管が合流した共通管周囲のOddi括約筋にてなされている。解剖学上、肝外胆管の固有筋層は胆嚢に比べて菲薄な平滑筋線維束からなるため、閉塞機転にて容易に拡張する。胆管拡張を特徴とする代表的疾患として先天性胆管拡張症(多くは膵胆管合流異常を伴う、図2)があるが、表2に示すような二次的に胆管が拡張する病態も存在する。特に胆嚢摘出後では胆嚢による胆汁内圧調節機構が不能となり、高頻度で胆管拡張をきたす。

胆管のみならず、胆管周囲付属腺が拡張する病態がある。胆管周囲付属腺、特に壁外腺の拡張は、程度の弱い症例まで含めると約20%にみられ、慢性肝疾患や門脈圧亢進症でしばしば出現する(図3)。特に肝門部大型胆管(図4矢印)周囲の胆管付属腺(図4矢頭)の多発性の嚢胞状拡張は胆管周囲嚢胞(多発性嚢状拡張症、胆管周囲嚢胞、多発性肝門部嚢胞)と呼ばれ、導管の閉塞による一種の貯留嚢胞と考えられている。嚢胞は数mmから1.5cm程度の大きさで、多くは無症状で病的意義は低いが、まれに嚢胞の拡大に伴って胆管を圧排、狭窄し、閉塞性黄疸や上行性胆管炎などの臨床症状を呈する症例もある。

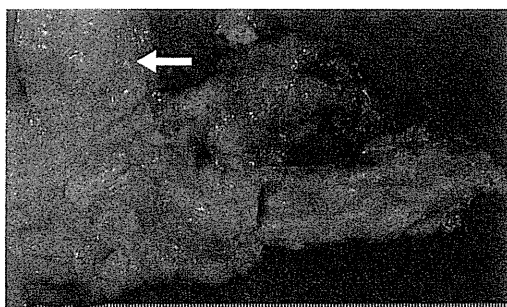


図2 膵胆管合流異常にみられた総胆管の拡張(矢印)

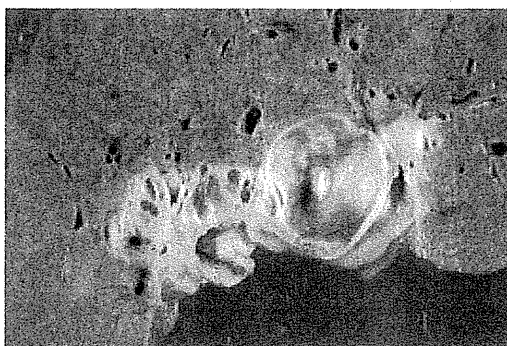


図3 肝門部の胆管周囲嚢胞の肉眼像

表2 胆管拡張をきたす疾患・病態

- ・先天性胆管拡張症
- ・胆嚢摘出
- ・閉塞機転による拡張
 - 総胆管結石
 - 閉塞性胆管炎、膵炎、乳頭部炎
 - 胆管癌、乳頭部癌、膵頭部癌
- ・原因不明



図4 胆管周囲嚢胞組織像
肝門部大型胆管(矢印)周囲の胆管付属腺(矢頭)。

I. 総論：診断アプローチ

C. 胆石症 cholelithiasis

胆石とは胆道系で形成される結石の総称で、頻度順に胆嚢結石症 cholecystolithiasis, 総胆管結石症 choledocholithiasis, 肝内結石症 hepatolithiasis に大別される。構成成分からみた胆石の分類を表3に示す。コレステロールを70%以上含有するコレステロール石と、ビリルビンを主成分とする色素石に大別され、胆嚢結石ではコレステロール石、肝内結石と総胆管結石ではビリルビンカルシウム石が主体をなす。本邦での近年の動向として、コレステロール石はほぼ変わらず、ビリルビンカルシウム石は減少、黒色石は増加傾向にある。ビリルビンカルシウム石は色素胆石の中で最も多いが、結石形成の原因として後述のごとく細菌感染が関与し、衛生環境の改善に伴い本邦では減少しているものと考えられている。なお、胆石を分類する際には、必ず断面の所見を観察する必要があり、表面だけでは区別できない。

コレステロール石 cholesterol stone：胆汁中のコレステロールはレシチン・胆汁酸ミセルとなって溶解しているが、コレステロール溶解度を超えてコレステロール過飽和状態になるとコレステロール結石形成をきたす。高脂肪食など食生活の欧米化との関連がある。

混成石 combination stone：コレステロール結石の表面にビリルビンカルシウムなどが付着して形成された結石で、断面にて層状を示す。したがって表面は茶褐色調を呈するが、内部は白～黄色調を示す。通常、胆嚢内に単独で存在し、卵形または球形をしている。

混合石 mixed stone：主成分はコレステロールで、ビリルビンカルシウムなどが混合一体となって結石化したもので、両成分の割合により淡い黄色～褐色調のものまで多彩な表面所見を呈する。多数の結石形成により胆嚢を充満する場合が多く、胆嚢収縮のたびに表面が研磨されるため、表面は平滑な結石となる。断面では、コレステロール結石の放射状構造の中にビリルビン系結石の層状構造が混在する所見を示す。

ビリルビンカルシウム石 calcium bilirubinate stone：細菌感染で細菌性βグルクロニダーゼ活性が亢進すると、ビリルビングルクロニドの加水分解により遊離ビリルビンとグルクロン酸に解離し、遊離ビリルビンがCa²⁺と結合して不溶性のカルシウム塩となり、コレステロールや脂肪酸カルシウムが加わってビリルビンカルシウム石が形成される。この石を含む胆汁中では細菌検出率が90%以上と高く、胆道系のあらゆる部位で発生するが、特に総胆管や肝内結石症では通常この種の結石である。比較的軟らかいことが多く、通常、数個～数十個と多発する。

表3 結石の分類

コレステロール石	色素石	まれな結石
・純コレステロール石	・黒色石	・炭酸カルシウム石
・混成石	・ビリルビンカルシウム石	・脂肪酸カルシウム石
・混合石		・ほかの混成石

黒色石 black stone：黒色色素が主成分であり，ビリルビン由来のテトラピロール核を有する胆汁色素の重合体と考えられている。金平糖のような突起状の黒色石で，通常 10mm 以下の小さい石が胆嚢内に数十個単位で存在する。黒色石形成の成因は不明であるが，溶血性貧血，肝硬変，炎症性腸疾患 inflammatory bowel disease (IBD) 患者に多いことが知られている。

D. 胆管周囲付属腺 peribiliary gland

胆管周囲付属腺は肝門部大型胆管から肝外胆管(特に下部胆管～乳頭部)にかけて分布し，隔壁胆管より末梢の胆管には存在しない。胆管周囲付属腺は胆管壁内に存在する壁内腺と胆管壁外の結合組織に存在する壁外腺からなり，いずれも導管を介して胆管腔と交通している。壁内腺は少数の分枝管状の粘液腺で，壁外腺に比べると腺組織の量は少ない。壁外腺は多数の分枝を示す管状腺で，小葉状に集簇し，各小葉は胆管の両翼に規則正しく2列に配列した特徴的な分布を示す(図5, 6)。壁外腺は粘液腺と漿液腺からなる混合腺で，しばしば内分泌細胞や膵外分泌腺組織の出現を認める。図6に示した組織像では，肝門部大型胆管(矢頭)から翼を広げたように壁外腺の小葉(矢印)を認める。

胆管周囲付属腺は，表4に示すような多彩な所見を呈し，種々の疾患および病態の発生母地とも考えられている。壁内腺過形成は正常肝を含め種々の肝胆道系疾患で出現するが，壁外腺漿液腺過形成や壁外腺粘液腺過形成は，胆管炎，肝外胆管閉塞，亜広汎性肝壊死，肝硬変，全身性感染症で出現する。特に肝内結石症では結石部に胆管壁内外の付属腺の著明な過形成(増殖性胆管炎と呼

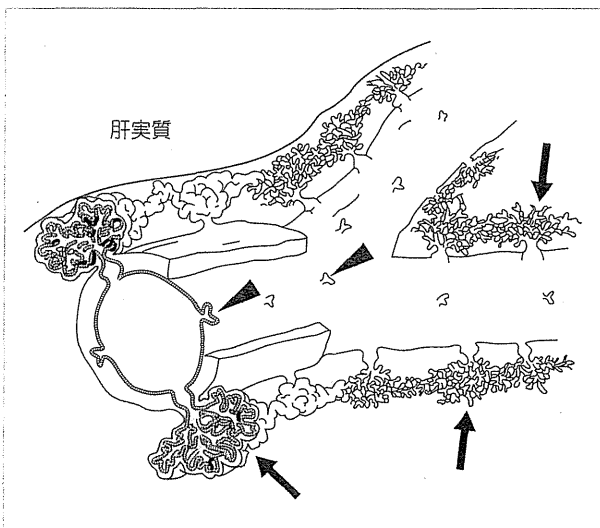


図5 胆管周囲付属腺の模式図
矢印は壁外腺，矢頭は壁内腺。

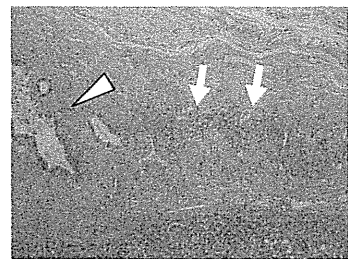


図6 胆管周囲付属腺の組織像
肝門部大型胆管(矢頭)と壁外腺の小葉(矢印)。

表4 胆管周囲付属腺の病変

- ・過形成，増生
- ・炎症
- ・拡張
- ・Billin, 癌化
- ・膵腺房組織の出現

I. 総論：診断アプローチ

ばれる)がみられ、腺組織より多量に分泌される粘液が結石形成に重要な役割を果たす。付属腺の炎症(付属腺炎)は、胆管炎、肝外胆管閉塞、全身感染症などで付属腺の障害と共にみられ、また種々の疾患や病態において付属腺の拡張もみられる(I. 総論 B. 参照)。また、壁外腺には肝内上皮内腫瘍 biliary intraepithelial neoplasm (BilIN)や癌化像がみられ、胆管癌の発生母地としても重要な微小器官であり、胆管内乳頭状腫瘍 papillary neoplasm of bile duct (IPNB)が付属腺由来との報告がある。また、膵外分泌腺類似の腺房組織が胆管周囲付属腺に混在してみられる。剖検肝を用いた検討では4.2%程度と報告されているが、生理的にみられる所見と考えられており、胆管周囲付属腺と膵外分泌腺との類似性からも発生学的に注目されている。

E. Rokitansky-Aschoff 洞 (RA 洞) Rokitansky-Aschoff sinus

正常の胆嚢壁は薄く、粘膜は低絨毛状の胆管固有上皮で被覆されており、筋層の線維化や肥厚は認めない(図7, 8)。RA 洞は、胆嚢粘膜が筋層～漿膜下層にかけて憩室様に陥入した洞(図9)で、胆嚢頸部を除きいずれの部位にも発生する。しばしば大腸憩室炎様の炎症像やリンパ濾胞形成(図10, 11)、またRA 洞内に濃縮胆汁や胆石(壁在結石)(図12)も認める。形成機序として、先天的な要因に加え、慢性胆嚢炎で内圧上昇に伴って突出する機序も想定されている。基本的には病的意義の低い組織学的な所見であり、別項での腺筋腫症(II. 各論 D. 参照)を形成する場合を除き、臨床で、問題視される場合は低い。しかし、腺癌のRA 洞を介した漿膜下層への上皮内進展や漿膜への早期の浸潤、慢性胆嚢炎に随伴する胆嚢穿孔の原因、さらにはRA 洞の胆嚢壁内穿孔による胆汁漏出と組織球貪食反応による黄色肉芽腫性病変の形成に関与する。



図7 ほぼ正常の胆嚢粘膜

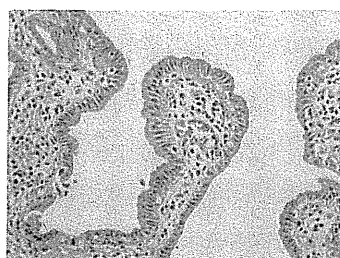


図8 図7の強拡大



図9 漿膜下層に陥入するRA洞(矢印)

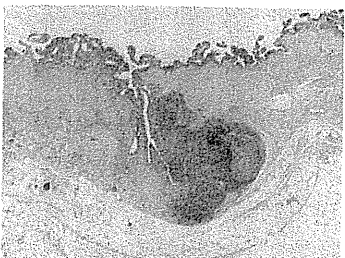


図10 リンパ濾胞形成を伴うRA洞

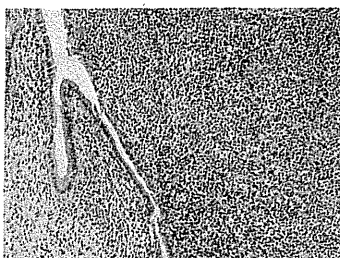


図11 図10の強拡大

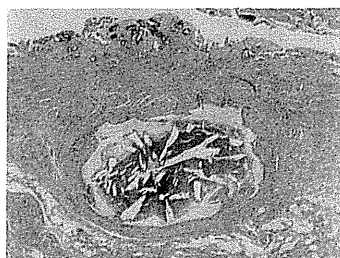


図12 結石をいれるRA洞(壁在結石)

コラム ▶ IgG4

IgG4は成人の免疫グロブリンIgGの約4%と最も比率が低い分画で、補体活性はないため細菌などの殺傷能はない。表5のごとく、血中IgG4は元来、アレルギー疾患、寄生虫症や天疱瘡などで増加することが知られていたが、近年IgG4関連疾患としてIgG4が注目されており、表6に示すような多くの臓器で病変が出現する。現在、IgG4関連疾患(IgG4-related disease)の名称で統一されつつあるが、障害を受ける臓器によっては線維化による硬化性病変が目立つことからIgG4関連硬化性疾患、またリンパ球増殖性疾患との概念からIgG4関連多臓器リンパ増殖症候群IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome(IgG4+MOLPS)という名称も使われている。いずれの臓器に発生したIgG4関連疾患でも、血中IgG4値の高値(通常135mg/dL以上)、標的臓器での高度のIgG4陽性形質細胞浸潤、ステロイド治療が著効といった共通の特徴を示し、それに加えて臓器特異的な組織所見もみられる。しかし、血中IgG4値が低値のIgG4関連疾患の症例や標的臓器でのIgG4陽性形質細胞浸潤が乏しいIgG4関連疾患の症例なども報告されており、このような症例の取り扱いについては今後の課題である。またIgG4関連疾患とは異なる確立された疾患(PSC、肝内結石症、サルコイドーシスなどの肉芽腫性病変)や癌組織でIgG4組織反応を伴う症例(図13)もあり、臨床病理学的鑑別の際には注意を要する。なお、2012年現在、各臓器での診断基準および全身性疾患としての診断基準の策定がなされている状態である。

IgG4産生の形質細胞の分化誘導および機能維持に抑制性サイトカインであるIL-10が重要である。しかし、IL-10は免疫グロブリンのクラススイッチ因子ではなく、IL-4によるスイッチングを促進することによりIgG4産生を促進する機序を示す。IgG4関連疾患にみられるIgG4組織反応の機序についてはいまだ不明であるが、IgG4-SCにてIL-4、IL-10が含まれるTh2型サイトカイン環境およびIL-10産生制御性T細胞(Treg細胞)の重要性が報告されている。

表5 血中IgG4高値を示す疾患

- ・尋常性天疱瘡
- ・落葉状天疱瘡
- ・アトピー性皮膚炎
- ・喘息
- ・寄生虫感染
- ・IgG4関連疾患

表6 IgG4関連疾患が発生する臓器

- ・下垂体
- ・甲状腺(Riedel甲状腺腫)
- ・涙腺(Mikulicz病)
- ・唾液腺(Mikulicz病, Kuttner腫瘍)
- ・肺(炎症性偽腫瘍, 間質性肺炎)
- ・乳腺(炎症性偽腫瘍)
- ・胃(潰瘍)
- ・肝胆道(胆管炎, 炎症性偽腫瘍, 肝炎)
- ・膵(自己免疫性膵炎)
- ・腎(間質性腎炎, 糸球体腎炎)
- ・前立腺
- ・精嚢腺
- ・後腹膜(後腹膜線維症)
- ・大動脈(大動脈瘤)
- ・リンパ節

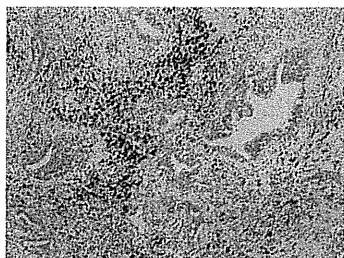


図13 胆管癌組織内のIgG4組織反応

[非腫瘍性胆管・胆嚢疾患の分類]

先天異常 congenital abnormalities	腺筋腫症 adenomyomatosis
胆道閉鎖症 biliary atresia	
胆道拡張症 biliary dilatation	炎症性疾患 Inflammatory diseases
膵胆管合流異常 pancreaticobiliary maljunction	急性胆嚢炎 acute cholecystitis
	慢性胆嚢炎 chronic cholecystitis
結石症 lithiasis	原発性硬化性胆管炎 primary sclerosing cholangitis
胆石症 cholelithiasis	IgG4 関連硬化性胆管炎 IgG4-related sclerosing cholangitis
総胆管結石 choledocholithiasis	続発性(二次性)硬化性胆管炎 secondary sclerosing cholangitis
	乳頭部炎 papillitis
コレステローシス cholesterosis	
胆管周囲嚢胞 peribiliary cyst	

A. 硬化性胆管炎 sclerosing cholangitis

【特徴】

・硬化性胆管炎は、胆管壁およびその周囲に非特異的な慢性炎症と線維化をきたす疾患群で、肝門部の大型胆管から肝外胆管にかけて限局性、びまん性、または非連続性の多発性に出現し、壁の硬化に伴って狭窄、さらには閉塞をきたす。元来、原発性(原発性硬化性胆管炎:PSC)と続発性(二次性)に大別されていたが、近年注目されているIgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)も疾患群として加わった。

・PSC:硬化性胆管炎のプロトタイプであり、確立した疾患概念を有するが、いまだ原因は不明である。肝内外の大型胆管を中心に胆管壁の線維化と内腔狭窄、胆管消失をきたし、胆汁性肝硬変が終末像である。2004年の本邦の全国調査によると20代と60代に二峰性のピークがあり、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患(IBD)の合併が37%にみられる。免疫抑制剤が奏効しない不可逆性の進行性慢性炎症疾患であり、現在のところ肝移植が唯一有効な治療法である。

・IgG4-SC:1型自己免疫性膵炎を含む全身性IgG4関連疾患の特徴的な胆管病変で、肝内・肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の硬化と狭窄を認める。狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い。単独で発症する症例はまれで、多くは自己免疫性膵炎を合併し、特に膵内胆管に病変を認める症例が多い。血中IgG4値が通常135mg/dL以上と高値を示し、ステロイド反応性の良い可逆性病変であることも本疾患の特徴の一つである。

【肉眼所見】

・PSC:胆管壁の肥厚と内腔の狭小化が非連続性にみられるため、胆道造影では特徴的な念珠様の像として描出される(図14)。粘膜はびらんなどにより粗糙を呈する。

・IgG4-SC:PSCに比べより壁の肥厚が目立つが、粘膜面は保たれており、所見に乏しい(I.総論A.図1参照)。

【基本的病理所見】

i)PSC(図15)

・肝外胆管および肝内大型胆管の周囲に線維化を伴うリンパ球形質細胞浸潤。
・オニオンスキン状と例えられる輪状線維化と胆管の狭小化、さらには線維性芯と呼ばれる円状線維癆痕を残し胆管消失をきたす。

・炎症は粘膜面で特に強く、びらんや潰瘍を呈す。

・前癌病変であるBillin病変に加え、本邦の報告では4%に胆管癌を合併する。

ii)IgG4-SC(図16)

・粘膜のみならず胆管壁結合織にも炎症の主座があり、胆管内腔の粘膜上皮は比較的保たれてお

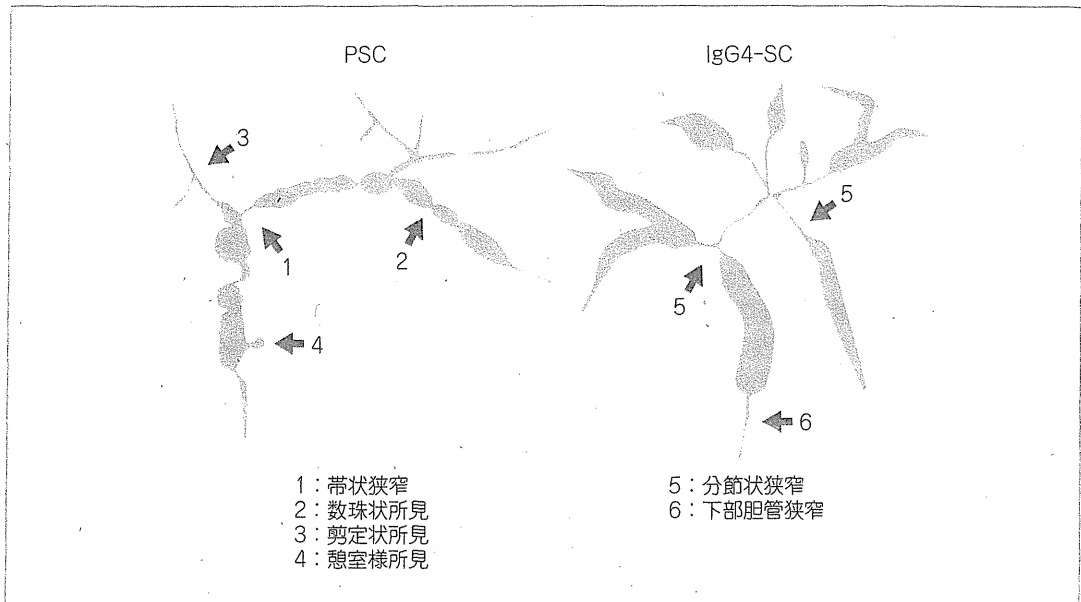


図 14 PSC と IgG4-SC の直接胆道造影検査の所見 (Nakazawa T, et al : Gastrointest Endosc 60 : 937-944, 2004 より引用一部改変)

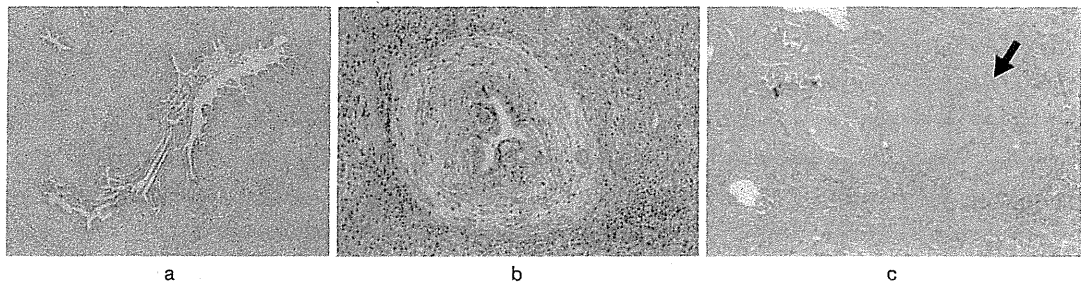


図 15 PSC の特徴的な組織像
a: 肝門部大型胆管周囲の炎症と線維化, b: 胆管周囲のオニオンスキン状線維化, c: 線維性芯 (矢印).

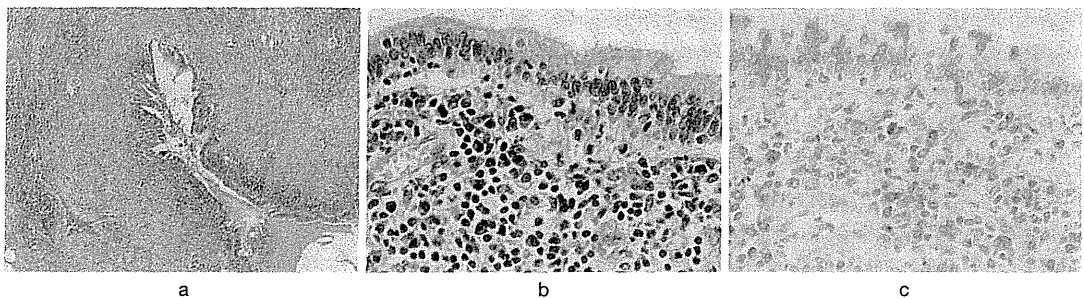


図 16 IgG4-SC の特徴的な組織像
a: 肝門部大型胆管周囲の炎症と線維化, b: 形質細胞浸潤が目立つ慢性炎症, c: 多数の IgG4 陽性細胞浸潤 (IgG4 の免疫染色).

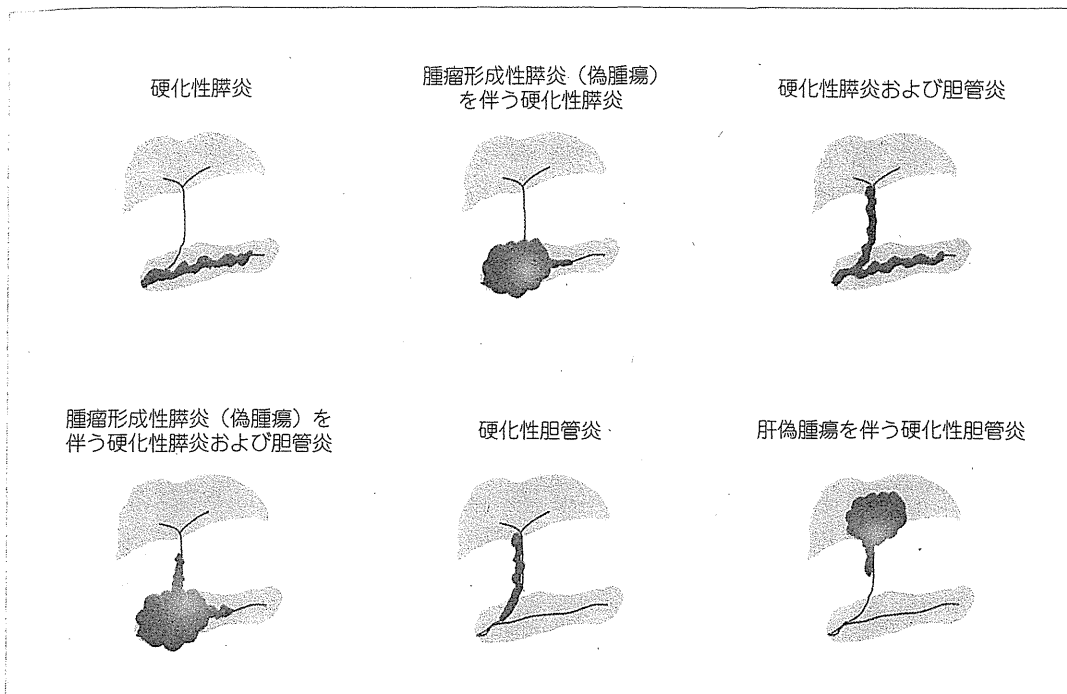


図 17 IgG4-SC と自己免疫性膵炎の病態の組み合わせ (Zen Y, et al : Am J Surg Pathol 28 : 1193-1203, 2004 一部改変)

り、むしろ胆管付属腺が特に強い障害を受ける。

- ・高度のリンパ球形質細胞浸潤を伴う慢性胆管炎で、胆管壁の線維化を伴いつつ内腔が狭小化する。
- ・自己免疫性膵炎では花むしろ状の線維化が特徴であるが、IgG4-SC でも線維化が高度な症例では同様な線維化を認める。
- ・免疫組織化学的染色にて、IgG4 陽性形質細胞を多数認める。
- ・閉塞性静脈炎や神経周囲への IgG4 陽性細胞浸潤がみられる。

【病因・病態分類】

- ・PSC：病因はいまだ不明。原因として何らかの自己免疫の関与が想定されているが、ステロイド治療に反応しない。
- ・IgG4-SC：自己免疫性膵炎を含むほかの IgG4 関連疾患などの免疫異常に基づく自己免疫疾患が病因に深く関わりと推定される。IgG4-SC 単独の病態を形成する症例はまれであり、多くは自己免疫性膵炎に合併する症例である。また、胆管を中心とする炎症が増悪すると腫瘤状となり、いわゆる炎症性偽腫瘍と診断されてきた病態を示す。自己免疫性膵炎、腫瘤形成性膵炎の組み合わせにより、図 17 のような型が存在する。

【診断のポイントと具体的な病理診断】

- ・PSC と IgG4-SC の胆道造影の特徴および臨床病理学的特徴を各々図 14 と表 7 に示す。硬化性

表7 PSC と IgG4-SC の臨床病理学的特徴

	PSC	IgG4-SC
・臨床事項		
年齢	高齢者と小児の二峰性	高齢者
性差	男性>女性	男性>>女性
IBDの合併	あり	なし
自己免疫性膵炎の合併	まれ	あり
他臓器の硬化性病変	なし	あり
血中IgG4値	低値	高値(>135mg/dL)
胆管癌の合併	4%(本邦)	症例報告程度
・病理事項		
分布	びまん性	限局性
炎症の局在	粘膜優位	壁全層性
IgG4陽性細胞浸潤	なし~軽度	高度
閉塞性静脈炎	まれ	高頻度
胆管粘膜	びらん~潰瘍	良く保たれている
偽腫瘍の形成	なし	あり

胆管炎が疑われた場合、常にIgG4関連疾患を鑑別に挙げ、血中IgG4値を測定することが必須である。135mg/dL以上の高値の場合は積極的にIgG4関連疾患を疑い胆道造影や胆道鏡検査による観察に加え、生検、細胞診(特に擦過細胞診)にて診断を進める。

・2012年現在、IgG4-SCの診断基準が策定され、胆管組織標本では、①IgG4陽性形質細胞浸潤(10/強拡大以上、かつIgG4/IgG陽性細胞比40%以上)、②著明なリンパ球形質細胞の浸潤と線維化を認め、好中球浸潤を欠く、③閉塞性静脈炎 obliterative phlebitisあるいは渦巻様線維化 swirling fibrosis、④花むしろ様線維化 storiform fibrosisが特徴的な組織所見として挙げられる。経乳頭の胆管生検は胆管癌を除外するために施行されるが、IgG4-SCに特徴的な病理像を得ることは一般には難しい。

・PSCや胆管癌でも血中IgG4高値例や病変部でIgG4陽性細胞が目立つ症例があり、注意を要する。また、先行するIgG4関連疾患に胆管癌や前癌病変を伴う症例も報告されている。

・具体的な病理診断を以下に示す。

①chronic sclerosing pancreatitis and cholangitis with marked IgG4-positive cells, consistent with IgG4-related sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis

②chronic sclerosing cholangitis with severe IgG4-positive plasma cells, consistent with IgG4-related sclerosing cholangitis

【鑑別診断】

・PSC、IgG4-SCの診断の際には、悪性腫瘍のほかに除外すべき続発性(二次性)硬化性胆管炎として、総胆管結石の既往・外傷や胆道系手術の既往・先天性胆道異常・腐食性胆管炎・虚血性胆管狭窄・AIDS関連胆管炎・動注化学療法による胆管障害の原因などによる胆管病変を除外する必要がある。

B. 胆管拡張症と嚢胞性疾患 choolangiectasis and biliary cystic disease

【特徴】

・肝外胆管系に出現する胆道系の拡張・嚢胞性病変として、先天的な素因を有する先天性胆管拡張症が代表である。先天性胆管拡張症は先天性胆管嚢腫、先天性総胆管拡張症とも呼称され、東洋人、特に日本人に多く、男女比は1:3~4で、15~17%に胆道癌を合併する。また、膵胆管合流異常に随伴して出現する症例がほとんどであり、まれに Caroli 病を合併する症例もある。

【肉眼所見】

- ・通常2~3cm大の嚢胞性の拡張であるが、巨大な嚢胞を形成し、門脈を圧排性に閉塞し門脈圧亢進症をきたす症例もある。
- ・嚢胞壁は薄く、黒褐色の液体をいれる。
- ・通常、胆管内部は無菌であるが、二次的な感染を合併し、破裂する症例もある。

【基本的病理所見】

- ・摘出された年齢により組織像が異なる。
- ・拡張胆管では、壁の線維性肥厚を認める(図18)。
- ・幼児期では被覆胆管上皮は概ね保たれており、炎症も軽度(図18)。
- ・年齢が上がるにつれ胆管上皮の障害、炎症も高度となる(図19)。
- ・成人例では上皮過形成や化生も出現する(図19, 20)。

【病因・病態分類】

・膵胆管合流異常が関与しており、病態発生機序として、①合流異常に起因する膵液の胆道内逆流と二次的な胆管拡張、②合流異常による末梢胆管狭窄と二次的な胆管拡張、③合流異常とほぼ同時期に起こる胎生期の形成異常が考えられている。

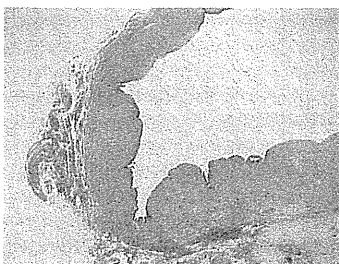


図18 先天性総胆管拡張症(幼児例)胆管壁の線維性肥厚を認めるのみで、被覆胆管上皮は保たれており、炎症も目立たない。



図19 先天性総胆管拡張症年齢が高くなると炎症細胞浸潤や軽い乳頭状の過形成が出現する。

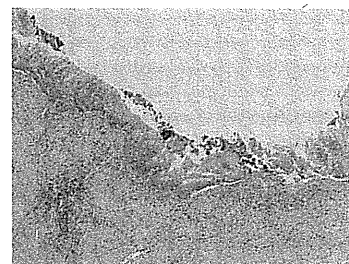


図20 先天性総胆管拡張症扁平上皮化生を伴う成人例。

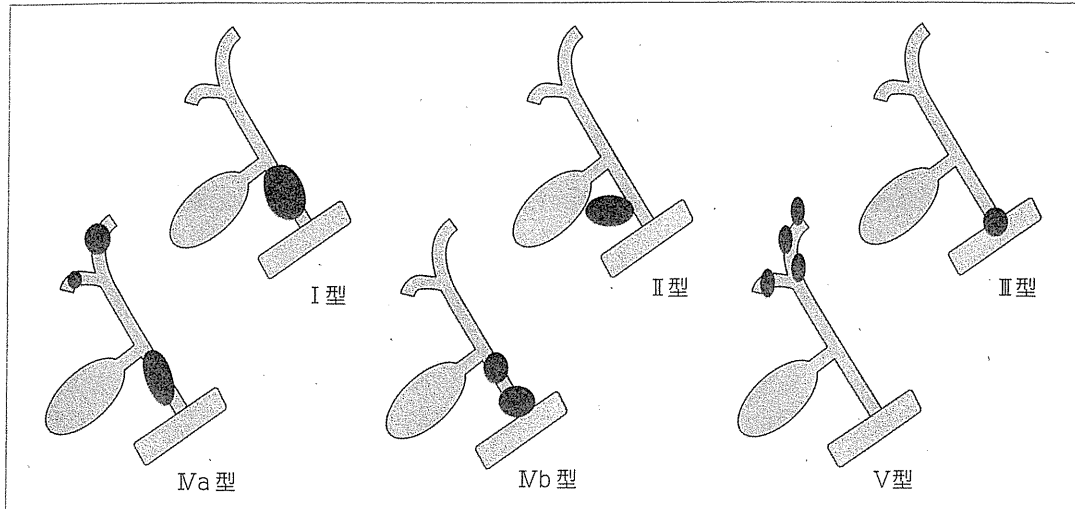


図 21 先天性総胆管拡張症の病型分類 (戸谷らの分類) (Todani T, et al : Am J Surg 134 : 263-269, 1977)

・複数の病型分類が報告されているが、それらの分類を総合した図 21 の病型分類が汎用されている。

- ① I 型：総胆管嚢腫 (choledochal cyst) と呼ばれ、嚢腫の形態よりさらに嚢胞型 (Ia 型)、分節型 (Ib 型)、紡錘型 (Ic 型) に亜分類される。
- ② II 型：胆管憩室型 (diverticulum of common bile duct)。
- ③ III 型：総胆管瘤型 (choledocoele) で、十二指腸壁内での嚢胞状胆管拡張である。
- ④ IV 型：多発例の組み合わせにより、IVa、IVb 型が存在する。
- ⑤ V 型：肝内胆管の拡張型で Caroli 病である。

【診断のポイントと具体的な病理診断】

- ・前述の病型分類に該当する胆管拡張と膵胆管合流異常症が確認できれば診断は容易である。
- ・成人例では、胆管閉塞や胆嚢摘出による二次的な胆管拡張を否定する必要がある、胆石症、胆道系の手術の既往が重要な所見である。
- ・具体的な病理診断を以下に示す。

- ① cystic dilatation of extrahepatic bile duct (肝外胆管拡張症)
- ② congenital bile duct dilatation (先天性胆管拡張症)
- ③ congenital choledochal cyst (先天性総胆管嚢腫)
- ④ congenital cystic dilatation of common bile duct (先天性総胆管拡張症)

【鑑別診断】

- ・嚢胞状拡張型では胆管癌、紡錘状拡張型では胆嚢癌の発生率が高く、先天性胆管拡張症の診断よりは癌の合併についての鑑別が重要である。
- ・そのほかの胆道系嚢胞性病変として、胆管周囲嚢胞が鑑別として挙げられるが、肝門部大型胆管にみられる病変であり、先天性胆管拡張症の部位とは異なる (I. 総論 D. 参照)。

54 非腫瘍性胆管・胆嚢疾患

C. 胆嚢炎 cholecystitis

【特徴】

・胆嚢炎は急性胆嚢炎と慢性胆嚢炎に大別でき、いずれも主に胆嚢結石を誘因とする炎症性疾患で、まれに細菌感染症が誘因または合併する。胆嚢癌発癌の先行病変と考えられ、胆嚢摘出を施行する症例が多い。また、胆嚢腺筋症を合併した場合は、画像診断上、胆嚢癌との鑑別が問題となる。

【肉眼所見】

・急性胆嚢炎は胆嚢壁や粘膜の性状より下記に分類され、肉眼像も異なる。

- ①うっ血/浮腫型：単に急性胆嚢炎やカタル性胆嚢炎、浮腫性胆嚢炎とも呼ばれ、粘膜の出血、びらんを伴い、胆嚢壁は浮腫、うっ血により肥厚する。
- ②壊疽型：循環障害による胆嚢壁の壊死に、出血、うっ血、浮腫、びらん、潰瘍、胆嚢内壊死物(sludge)を伴い、血栓を認める場合もある。
- ③化膿型：高度の壁肥厚と膿瘍形成が認められる。胆嚢内に膿性胆汁が蓄積する場合もある。

・慢性胆嚢炎では、粘膜が平坦化し、壁の線維性肥厚がみられる。胆石が嵌頓していた部位には粘膜が潰瘍化している。

【基本的病理所見】

・急性胆嚢炎のうっ血/浮腫型ではうっ血、浮腫、出血、フィブリン析出などの循環障害による所見や好中球浸潤などの感染による所見がある。壊疽性胆嚢炎は、胆嚢壁全層性の壊死により、壁構造は消失する。化膿性胆嚢炎は、慢性炎症細胞に比べ好中球浸潤が主体であり、膿瘍形成も認める。

・慢性胆嚢炎を特徴づける組織像として下記の3つの所見が挙げられる。

- ①慢性炎症細胞浸潤：程度は種々であるが、胆石嵌頓部の粘膜ではびらんや潰瘍などの活動性炎症もみられる(図 22a)。リンパ濾胞形成が目立つものは、濾胞性胆嚢炎とも呼ばれる。また、RA 洞形成がみられ、濃縮胆汁や壁在結石もしばしばみられる(I. 総論 E. 参照)。
- ②線維化：筋層の軽度線維性肥厚から壁全層性の高度線維性肥厚(図 22b)まで様々である。
- ③粘膜の変化：粘膜は1層の胆管固有上皮からなり、正常では絨毛状の粘膜からなるが、慢性胆嚢炎では萎縮した粘膜となる。幽門腺化生(図 22c)もしばしばみられる。

【病因・病態分類】

・急性胆嚢炎の多くは有石性胆嚢炎で、胆石が胆嚢管や Hartmann 嚢(胆嚢頸部と胆嚢管の結合部の嚢)に嵌頓し、血管の圧迫閉塞による虚血などで胆嚢壁の全層性障害が起こると考えられている。

・黄色肉芽腫性胆嚢炎 xanthogranulomatous cholecystitis は、急性胆嚢炎の寛解期においてみられる病変で、中性脂肪や胆汁を貪食、含有した泡沫組織球が集簇的に出現し、RA 洞内で発生すると腫瘍様の肉眼形態を示し、臨床上胆嚢癌との鑑別を要するようになる(図 23)。

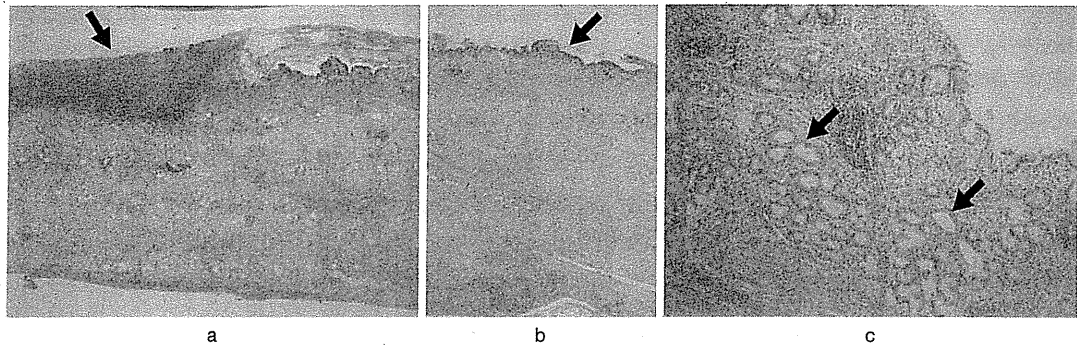


図22 胆嚢炎にみられる組織像

a: 粘膜面に潰瘍形成を認める(矢印), b: 壁全層性の線維化と壁肥厚および粘膜の萎縮(矢印)を認める, c: 上皮の化生性変化(幽門腺化生, 矢印).

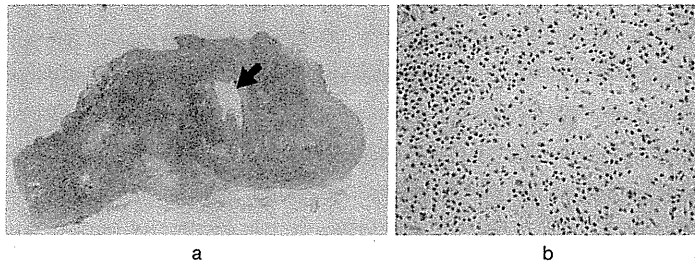


図23 黄色肉芽腫性胆嚢炎

a: 胆嚢壁内にRA洞(矢印)を取り囲むように結節性の病変を形成している, b: 結節部にはリンパ球形質細胞のほか、高度の泡沫組織球がみられる。

- ・慢性胆嚢炎の病因は、急性胆嚢炎の遷延よりは胆石による持続的な慢性刺激による。

【診断のポイントと具体的な病理診断】

・胆石の有無と肉眼所見が重要である。粘膜面および断面の観察にて、粘膜構造、壁肥厚、隆起性や結節性病変などの有無を観察し、急性か慢性か、コレステロシスや腫瘍の有無を評価する。

・組織学的観察は、壁構造の状態、炎症細胞の種類、泡沫組織球や異型上皮の有無などを評価し、診断を進める。

・具体的な病理診断には、

- ①acute cholecystitis
- ②gangrenous cholecystitis
- ③acute on chronic cholecystitis
- ④chronic active cholecystitis
- ⑤chronic follicular cholecystitis
- ⑥xanthogranulomatous cholecystitis
- ⑦chronic cholecystitis with xanthogranulomatous change

【鑑別診断】

・鑑別疾患よりは癌の合併症の検索が重要である。黄色肉芽腫性胆嚢炎は結節性の病変として描出されるため、胆嚢癌が直接的な鑑別疾患となる。そのほか、全身性の血管炎が胆嚢にみられ、胆嚢炎として摘出される症例もある。

56 非腫瘍性胆管・胆嚢疾患

D. 腺筋腫症 adenomyomatosis

【特徴】

・腺筋腫症は adenomyomatous hyperplasia とも呼ばれ、Rokitansky-Aschoff 洞 (RA 洞) と平滑筋 (線維筋組織) の増生が基本病態である。胆嚢壁が限局性またはびまん性に肥厚するため、胆嚢癌との鑑別を要する病変である。腫瘍性病変を否定できれば、基本的には緊急を要しない良性疾患であるが、RA 洞を足場にして胆石や胆嚢炎を併発しやすい。

【肉眼所見】

・胆嚢壁の限局性～びまん性の肥厚を示すが、表層粘膜の上皮に腺筋腫症に関連した特別な変化はみられず、粘膜下腫瘍の表面所見を呈する。
・断面では多発性の RA 洞や同部の壁在結石を確認できる。

【基本的病理所見】

・RA 洞が固有筋層から漿膜下層にかけて増生・拡張し、周囲には平滑筋線維と膠原線維が増生する (図 24)。
・RA 洞は胆管固有の上皮からなるが、化生性変化を伴う症例もある。

【病因・病態分類】

・病因については不明であるが、胆嚢内圧との関連性が想定されている。
・腺筋腫症の部位と広がりにより、下記に分類される。

- ①fundal type (nodular type) : 胆嚢底部を中心に限局した病変 (図 24)
- ②segmental type : 胆嚢の頸部や体部での輪状狭窄により砂時計様に変形した病変 (図 25 : 矢印は RA 洞の集簇)
- ③diffuse type : 胆嚢壁全体のびまん性壁肥厚 (図 26)

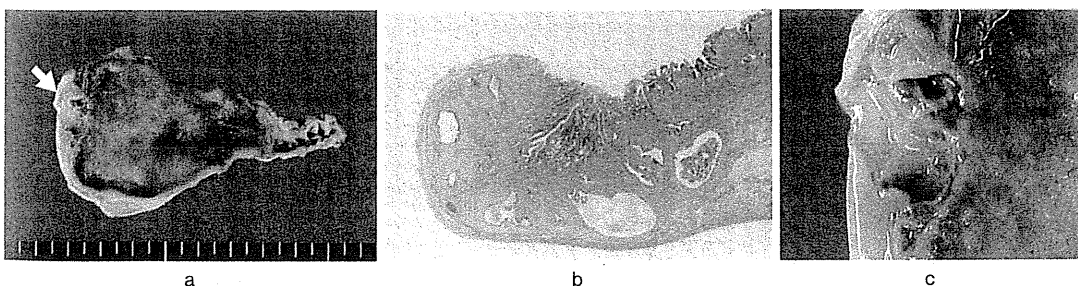


図 24 腺筋腫症 fundal type

a : 胆嚢底部に限局性の壁肥厚を認める (矢印), b : RA 洞に加え, 間質平滑筋の増生もみられる, c : a の病変部強拡大。

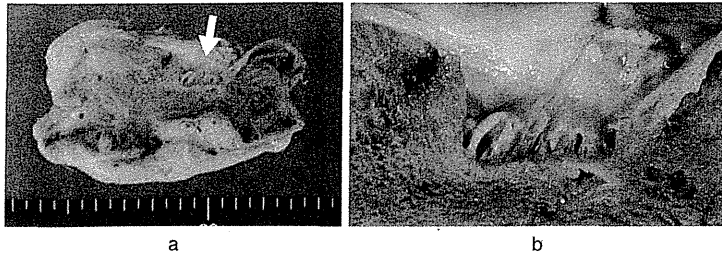


図 25 腺筋腫症 segmental type
a: 胆嚢の頸部と体部の境界部に輪状狭窄を認め、断面では肉眼的にも RA 洞の集簇が確認できる (矢印), b: a の病変部強拡大。

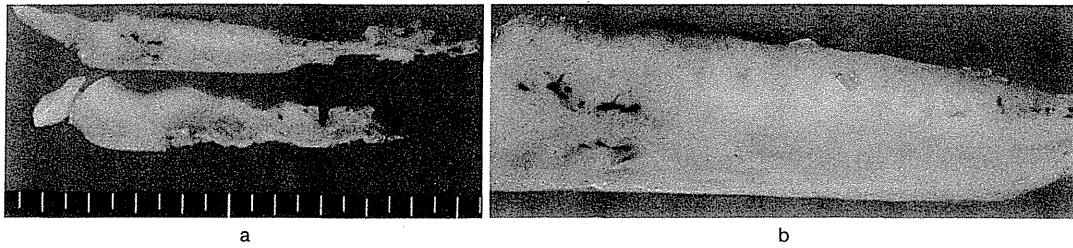
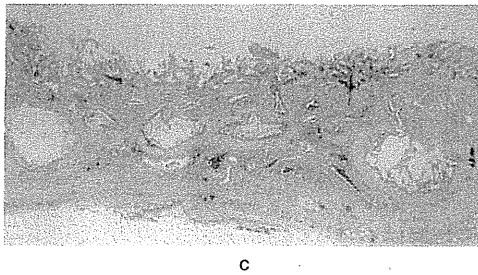


図 26 腺筋腫症 diffuse type
a: 胆嚢壁全体のびまん性壁肥厚を認め、断面でも RA 洞が散見する, b: a の病変部強拡大, c: 比較的均一に RA 洞が分布し、結節病変を形成することなく、びまん性に壁肥厚を示す。



【診断のポイントと具体的な病理診断】

- ・ RA 洞の多発と腺筋腫症との鑑別：一定の見解はないが、胆嚢壁 1cm 以内に RA 洞が 5 個以上で、胆嚢壁が 3mm 以上に肥厚した場合、腺筋腫症とする意見がある。
- ・ 高分化で異型の弱い浸潤性腺癌との鑑別を要する場合、上皮性成分と間質とのバランスを参考にし、腫瘍性か反応性病変かの鑑別を行う。
- ・ 通常、慢性胆嚢炎や胆石症に合併してみられることが多く下記のような病理診断をする場合が多い。
- ・ 具体的な病理診断を以下に示す。

- ① chronic cholecystitis with adenomyomatosis (fundal type)
- ② chronic cholecystitis with cholecystolithiasis and adenomyomatosis (segmental type)

【鑑別診断】

- ・ 隆起性またはびまん性の浸潤性胆嚢癌の鑑別が重要である。

E. 膵胆管合流異常 pancreaticobiliary maljunction

【特徴】

・膵胆管合流異常(図 27)は「解剖学的に膵管と胆管が十二指腸外で合流する先天性の奇形」(1990 年度膵管胆道合流異常研究会規約委員会)と定義されており、先天性胆道拡張症に併存することが多い(Ⅱ. 各論 B. 参照)。本邦を含め東洋人に多く、男女比は1:2.6~3である。胆嚢癌や肝外胆管癌を合併し、特に膵胆管合流異常に伴う胆嚢癌の発癌率は10.6~33.3%と高い。

【肉眼所見】

・胆管と膵管が合流した共通管が十二指腸壁(固有筋層)外にまで存在する(図 28)。

【基本的病理所見】

・幼児期から肝外胆管上皮および胆嚢上皮がびまん性に乳頭状過形成を示す。特に胆嚢の底部と体部で顕著(図 29a~c)。
・成人例では化生や腺癌の発生も認める(図 29d~g)。

【病因・病態分類】

・先天性奇形であり、発生過程における合流異常が原因である。合流部に括約筋の作用が及ばないため、膵液と胆汁が相互に逆流し、胆道や膵管に炎症、結石形成、胆管拡張症などの病態を併発し、さらには胆道癌の温床になると考えられている。
・胆管と膵管の合流形態より、胆管合流型(胆管が膵管に合流)、膵管合流型(膵管が胆管に合流)、共通管型に分類できる。
・胆管合流型は肝外胆管が嚢状型胆管拡張症に、膵管合流型と共通管型は紡錘型胆管拡張症、非拡張型胆管例にみられることが多い。

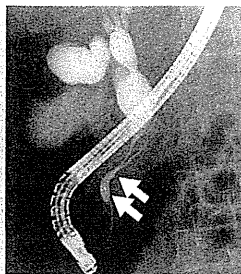


図 27



図 28

図 27 膵胆管合流異常の ERCP 像
矢印は共通管を示す。

図 28 膵胆管合流異常の肉眼像
長い共通管(矢印)を認め、総胆管は
拡張している(矢頭)。

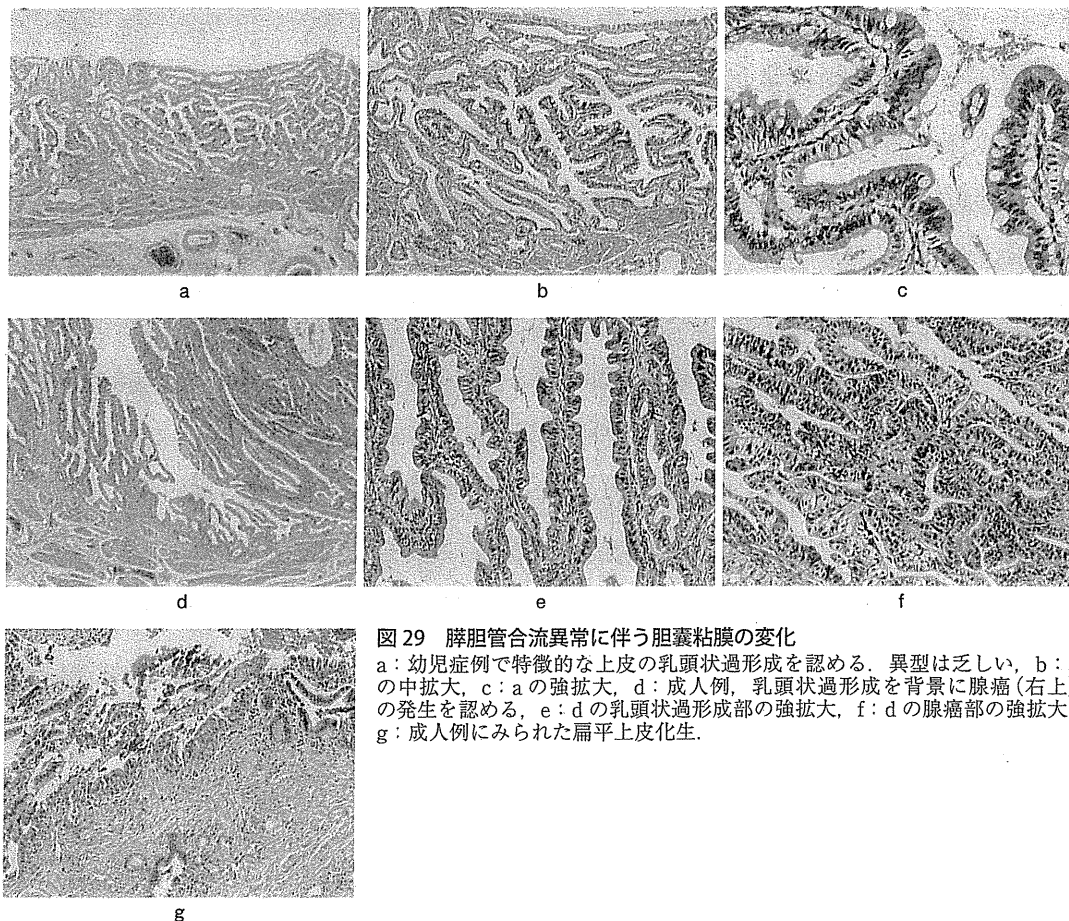


図29 膵胆管合流異常に伴う胆嚢粘膜の変化

a: 幼児症例で特徴的な上皮の乳頭状過形成を認める。異型は乏しい, b: aの中拡大, c: aの強拡大, d: 成人例, 乳頭状過形成を背景に腺癌(右上)の発生を認める, e: dの乳頭状過形成部の強拡大, f: dの腺癌部の強拡大, g: 成人例にみられた扁平上皮化生。

【診断のポイントと具体的な病理診断】

・ 実際、壁外で合流していることを証明することは難しく、共通管が成人で10mm以上、小児で4mm以上を異常に長い共通管と規定することが多い。

・ 具体的な病理診断を以下に示す。

- ① pancreaticobiliary maljunction
- ② anomalous relationship of pancreatico-biliary ductal system
- ③ anomalous arrangement of pancreatico-biliary duct
- ④ anomalous pancreatico-biliary junction

【鑑別診断】

・ 鑑別疾患よりは胆道癌や胆嚢癌の合併症の検索が重要である。特に先天性総胆管拡張症を伴うものでは胆管癌を、伴わないものでは胆嚢癌を合併する。