

図9 BiIN-1に老化関連分子 p16の発現をみるが, BiIN-2では殆ど認められない. 一方, ヒストン修飾蛋白 (ポリコーム蛋白) EZH2は, BiIN-1では殆ど認められないが, BiIN-2で発現が亢進している. A: p16の免疫染色. B: EZH2の免疫染色.

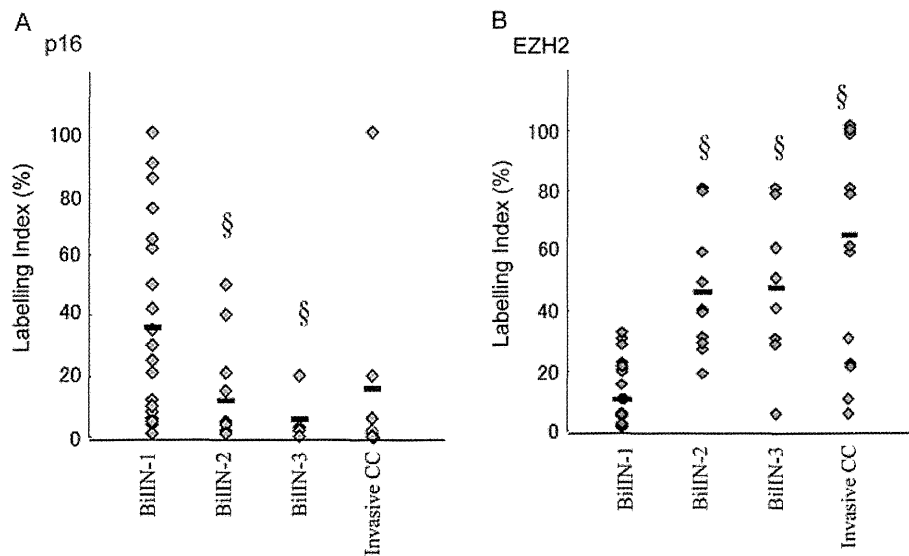


図10 A: 老化関連分子 p16の発現は, BiINの進展に従い減少し, 浸潤癌でも発現率が低い. B: ヒストン修飾蛋白 (ポリコーム蛋白) EZH2は BiINの進展に従い増加し, 浸潤癌でも発現率が高い.

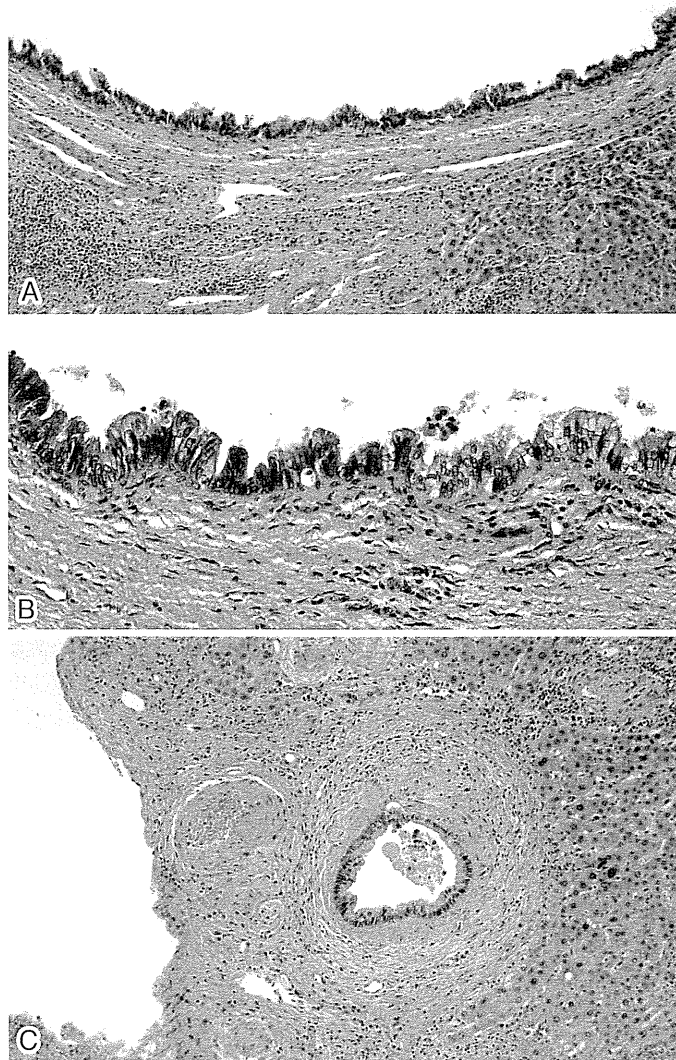


図 11 表層進展型胆管癌. BiIN-3 病変が、広汎に胆管系に認められる (A). 非腫瘍部胆管上皮との間にフロント形成をみる (B). BiIN-3 病変は、肝内小型胆管にまで進展している (C). A, B, C : HE 染色.

2. 広汎表層進展型胆管癌 superficial spreading type of biliary epithelial neoplasm

肝内外胆管内面に広汎に進展する胆管上皮の腫瘍性病変であり、平坦型および微小乳頭状の BiIN-3 病変が広汎に粘膜面を進展している(図 11)<sup>25)</sup>. 肉眼的に同定出来る腫瘍を形成しない. しばしば病変部胆管が種々の程度に拡張する. 胆管周囲付属腺への上皮内進展を認めるが、胆管壁内への浸潤は殆どみられない.

3. IPN

肝内、肝外内腔内、あるいは胆嚢内腔に肉眼的に同定される乳頭状病変であり、従来、乳頭腫あるいは乳頭腫症として知られていたもの、さらに in situ 型の高分化型乳頭状癌として知られていたものを含めている<sup>26)27)</sup>. 胆管内腔はしばしば拡張しており、肉眼レベルあるいは臨床レベルの粘液の過剰産生を伴う症例もみられる(粘液産生胆管腫瘍). 肝内外胆管に見られる場合は, intraductal papillary neoplasm であり、胆嚢に発

生する場合は intracystic papillary neoplasm と呼ばれる<sup>10)11)</sup>。

### 1) 臨床病理学的病型からみた分類

臨床病理学的に、いくつかの病態がある。基本的には、腫瘍性胆管は拡張しているが、症例により高度の嚢胞状の拡張を示す腫瘍性胆管がある。また、乳頭状の病変が目立ち、多発する例もある。さらに、高度の粘液産生があり、臨床的に認識されるレベルに達する例もある（粘液産生型 IPN, あるいは粘液産生胆道系腫瘍）。

### 2) 細胞形質からみた分類

膵での IPMN と同じく、膵胆管型 pancreatobiliary type, 腸型 intestinal type, 胃型 gastric type, それに好酸性細胞型 oncocytic type の 4 種の形質が知られている。しかし、経験的には、膵の IPMN に比べ、胆管・胆道の IPN では、これらの形質が混在している例が多い。

### 3) 異型度からみた分類

IPN はその異型度により、low grade, intermediate grade, high grade に分類される。high grade は上皮内癌に相当する。従来、乳頭腫あるいは乳頭腫症として知られていたもの、さらに非浸潤性の高分化型乳頭状腺癌も含まれる。IPN が浸潤した例は、IPN with invasive cholangiocarcinoma と呼び、通常型の管状腺癌に加え、粘液癌あるいは粘液癌成分を伴う通常型の胆管癌に移行する例がある<sup>28)</sup>。

### C. 胆管・胆道嚢胞性腫瘍の分類

今回の WHO の改訂で、肝胆道系での、もう 1 つの大きな変更点として従来、胆道系の嚢胞性腫瘍性病変として、用いられて来た肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌 hepatobiliary cystadenoma/adenocarcinoma の再検討、整理がある。肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌には、複数の病変が含まれていた可能性があり、本疾患の定義や実態、診断規準に関して、不明な点が多かった。今回の WHO2010 では、以下の病変と鑑別点が明示された。肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌は、今後使用されないことになった。今後、肝胆道の嚢胞性腫瘍の診断、解析、治療に新たな展開があると期待される<sup>10)12)</sup>。

#### 1. 肝胆道 MCN

膵臓では、粘液性嚢胞性腫瘍 mucinous cystic neoplasm (MCN) (腺腫/腺癌) の概念が、最近、確立されつつある。つまり、嚢胞性、粘液産生性の腫瘍で、腫瘍の壁に、卵巣様の間質細胞がみられ、これらの細胞はエストロゲンおよびプロゲステロン受容体の発現が

特徴的にみられる。通常は、膵管内腔との交通がない。今回の WHO 改訂では、膵臓で提唱されている MCN (腺腫/腺癌) の疾患概念が、胆道系にも導入された。つまり、嚢胞性、粘液産生性の腫瘍で、腫瘍の壁に、卵巣様の間質細胞がみられ、これらの細胞はエストロゲンおよびプロゲステロン受容体の発現が特徴的にみられる。通常は、嚢胞と胆管内腔との交通がない。肝では hepatic MCN と呼ばれ、胆道系にも MCN が存在する。

#### 2. 嚢胞性拡張型 IPN (Cystic IPNB), 粘液産生型 IPN (Mucinous IPNB)

従来、肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌として分類されて来た病変の一部は、上述した MCN であり、さらに嚢胞性拡張を示す IPN, 高度の粘液産生を示す IPN が含まれていたと考えられる<sup>29)30)</sup>。特に、男性、あるいは嚢胞壁に卵巣様間質を伴わない症例、さらに胆管と交通を示す症例の多くは、嚢胞性拡張を示す IPN, および高度の粘液産生を示す IPN が肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌と診断されていたと思われる。膵臓で IPMN と MCN が別の腫瘍として、分類・整理されて来たのと同じ様に、今後は肝胆道 MCN とその他の嚢胞性腫瘍あるいは嚢胞とは区別して扱うことが推奨される。

3. その他の嚢胞性腫瘍：肝胆道 MCN および嚢胞性拡張を示す IPN, および高度の粘液産生を示す IPN を除いた後に残る、肝胆道系の嚢胞性腫瘍の解析は今後の検討課題である。肝嚢胞から発生する胆管癌も存在する。今後の研究が必要である。

### まとめ

肝内外胆管および胆嚢の前癌病変・早期癌病変として、2010 年の WHO の改訂で、平坦型の Billin と乳頭型の IPN の 2 種類が認知され、従来、多種類の分類があり、混乱していたこれらの病変の名称を統一した名称で呼称することが提唱された。新たな試みであり、今後の病理診断に応用され、さらに診療に用いられ、これらの名称を用いた臨床研究、基礎研究が期待される。さらに、従来、用いられて来た肝胆管嚢胞腺腫/嚢胞腺癌と呼ばれた疾患名がなくなり、膵臓型 MCN の疾患概念が本格的に肝胆道系に導入され、その類縁疾患あるいは鑑別すべき疾患として嚢胞型 IPNB, あるいは胆管周囲嚢胞などが記載されている。2010 年の WHO 消化器腫瘍の改訂が、胆道系腫瘍の病態解析ならびに診断、治療に役立つことを期待したい。

文 献

- 1) Nimura Y. Radical surgery: vascular and pancreatic resection for cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 183—185
- 2) Nimura Y. Staging cholangiocarcinoma by cholangioscopy. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 113—115
- 3) Ebata T, Kamiya J, Nishio H, et al. The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid. *Br J Surg* 2009; 96: 926—934
- 4) Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* 2006; 45: 856—867
- 5) Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 2008; 48: 308—321
- 6) Terada T, Nakanuma Y, Ohta T, et al. Histological features and interphase nucleolar organizer regions in hyperplastic, dysplastic and neoplastic epithelium of intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis. *Histopathology* 1992; 21: 233—240
- 7) Nakanuma Y, Zen Y, Portman BC. Diseases of bile ducts. In: MacSween RNM, Burt AD, Portman BC, et al, eds. *Pathology of the Liver*. 5<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone, 2010 (in press)
- 8) 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* 1998; 227: 405—411
- 9) 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* 2004; 28: 327—338
- 10) Albores-Saavedra J, Kloppel G, Adsay NV, 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
- 11) 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
- 12) Tsui WMS, Adsay NV, Crawford JM, et al. Mucinous cystic neoplasm of the liver. 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: 236—238
- 13) 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
- 14) Nakanishi Y, Kondo S, Zen Y, et al. Impact of residual in situ carcinoma on postoperative survival in 125 patients with extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 166—173
- 15) 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—188
- 16) Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2007; 20: 701—709
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Aishima S, Nishihara Y, Tsujita E, et al. Biliary neoplasia with extensive intraductal spread associated with liver cirrhosis: a hitherto unreported variant of biliary intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 2008; 39: 939—947
- 20) Nakanuma Y, Harada K, Ishikawa A, et al. Anatomic and molecular pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 265—281
- 21) Itatsu K, Sasaki M, Yamaguchi J, et al. Cyclooxygenase-2 is involved in the up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in cholangiocarcinoma induced by tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* 2009; 174: 829—841
- 22) Onodera M, Zen Y, Harada K, et al. Fascin is involved in tumor necrosis factor-alpha-dependent

- production of MMP9 in cholangiocarcinoma. *Lab Invest* 2009; 89: 1261—1274
- 23) Schmitz KJ, Lang H, Wohlschlaeger J, et al. Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for overall survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Virchows Arch* 2007; 450: 135—141
- 24) Sasaki M, Yamaguchi J, Itatsu K, et al. Overexpression of polycomb group protein EZH2 relates to decreased expression of p16 INK4a in cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *J Pathol* 2008; 215: 175—183
- 25) Abe M, Kondo S, Hirano S, et al. Superficially spreading cholangiocarcinoma. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35: 89—94
- 26) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* 2001; 34: 651—658
- 27) 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
- 28) Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, et al. Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol* 2002; 17: 851—861
- 29) 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* 2006; 19: 1243—1254
- 30) Sudo Y, Harada K, Tsuneyama K, et al. Oncocytic biliary cystadenocarcinoma is a form of intraductal oncocytic papillary neoplasm of the liver. *Mod Pathol* 2001; 14: 1304—1309

## Biliary tract clinicopathology with an emphasis on biliary intraepithelial neoplasia (BilIN)

Yasuni Nakanuma

Biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) for microscopical flat intraepithelial neoplasm and intraductal papillary neoplasm (IPN) for grossly visible papillary intraepithelial neoplasm of the biliary tract including the gallbladder are known. These lesions are thought to be followed by invasive cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. BilIN is classifiable into BilIN-1 (low grade), BilIN-2 (intermediate grade) and BilIN-3 (high grade), and BilIN-3 includes intraepithelial carcinoma of the biliary tract. These intraepithelial lesions are described in New WHO classification of tumours of the digestive system (2010). In this classification, mucinous cystic neoplasm (MCN) of the liver and biliary tract is recommended to replace hepatobiliary cystadenoma/adenocarcinoma. Cystic variant of IPNB and peribiliary cysts should be differentiated from hepatobiliary MCN. New approach by using this standard classification expects new horizon of clinical practice and research of the biliary tract neoplasm.

*JJBA* 2011; 25: 31—42

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

**Key Words:** BilIN, IPN, Biliary tract, Cholangiocarcinoma, MCN

## 胆道の病理(胆嚢を除く) — 膵カウンターパートとの比較を中心に —

中沼安二\* Hsu Malyee\* 佐々木素子\* 佐藤保則\* 原田憲一\*

胆道の病態, 疾患のいくつか(通常型導管癌, 管腔内乳頭状腫瘍, 嚢胞性腫瘍, IgG4 関連硬化性疾患など)は膵疾患の病理像と類似する. 胆道の病理像を, 膵疾患の病理像と比較することにより, 新たな研究領域, あるいは診療領域が創出される可能性がある.



胆道癌, 胆管上皮内腫瘍, 胆管内乳頭状腫瘍, IgG4 関連硬化性胆管炎

### はじめに

胆道は肝門部胆管, 肝外胆管, それに胆嚢を含む<sup>1)</sup>. 肝内大型胆管もその性状が肝門部胆管に類似しており, 胆道と同じように扱うことができる<sup>2)3)</sup>. 従来より, 肝内大型胆管および胆道(肝門部胆管を含む)と膵に発生する疾患には, いくつかの類似性, 共通性の存在することが知られている<sup>3)</sup>. 例えば, 進行した膵導管癌(pancreatic duct adenocarcinoma以下, 膵癌)と進行した胆管癌, 胆道癌(いずれもcholangiocarcinoma)は, いずれも分化した管状腺癌の形態で, 豊富な線維増生を示す<sup>4)~6)</sup>. 従来の組織学的, 組織化学的, 免疫組織化学的手法では両者を区別することはできない<sup>4)7)</sup>. 胆管内と膵管内には, 乳頭状腫瘍が発生し, 共通した形態像や表現型を示すことが知られている<sup>8)~10)</sup>. また, 炎症性疾患でも, 類似した病態を呈する疾患がある. これらの疾患あるいは病態は肝内大型胆管, 胆道(以下, 胆管・胆道)と膵で, 従来, 別々の観点から研究され, 理解, 検討されてきた<sup>4)~6)</sup>.

本稿では, 肝内大型胆管, 肝門部胆管, 肝外胆管の解剖に関して簡単に述べ, 次いでこれら導管に発生

する疾患の中で, 膵に見られる疾患と類似性を示す疾患を中心に, その病理像を解説する. なお, 胆嚢に関しては今回は触れない.

### 1 胆管・胆道と膵管の解剖

#### 1) 胆管・胆道および胆管周囲付属腺

##### a. 胆管・胆道

胆管系は肝外胆管, 肝門部胆管(左右胆管), 肝内大型胆管(左右胆管の第1~第3分枝程度), および肝内小型胆管に分類される<sup>2)</sup>. 肝内大型胆管は, 分枝を繰り返す, 肝内小型胆管(隔壁胆管および小葉間胆管)へと移行し, 小葉間胆管は肝細胞と接する細胆管と連続する. また, 大型の門脈域の肝内大型胆管から, 小型の胆管が肝動脈枝や門脈枝を伴い, 直接分枝し, 肝実質内へと分布するパターンもある. 肝外胆管, 肝内大型胆管, 肝門部胆管(左右胆管)は, 固有の線維性胆管壁を有する.

##### b. 胆管周囲付属腺

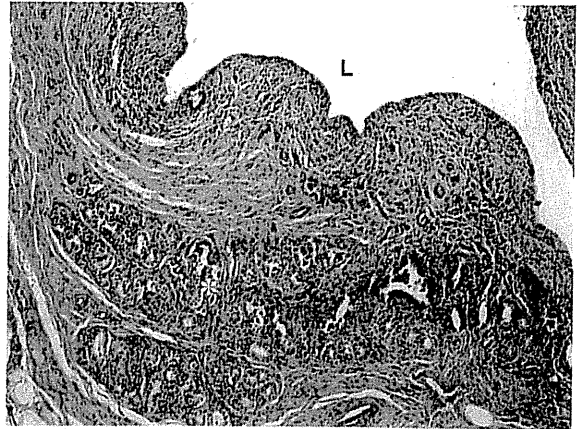
肝外胆管, 肝門部胆管(左右胆管), 肝内大型胆管には胆管周囲付属腺(peribiliary glands; PBG)が分布する<sup>11)12)</sup>. 胆管壁内に分布する壁内腺と, 胆管

\* Nakanuma Y., Hsu M., Sasaki M., Sato Y., Harada K. 金沢大学医学系研究科形態機能病理学

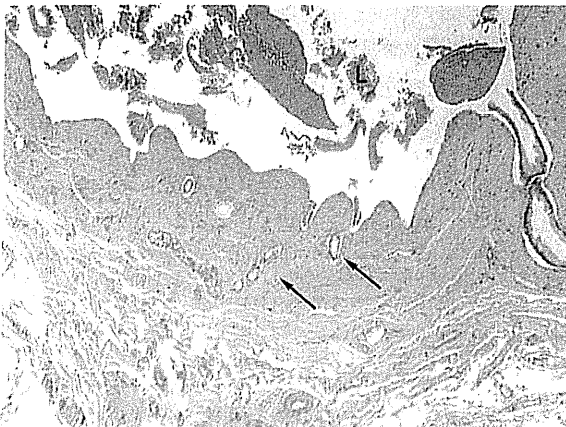
A 病理組織像 (HE染色, 弱拡大)



B 病理組織像 (HE染色, 中拡大)



C 病理組織像 (HE染色, 弱拡大)



D 走査電顕像

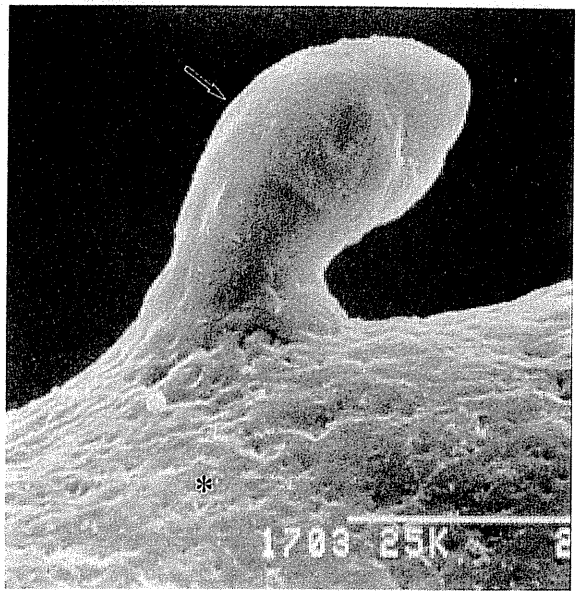


図1 大型胆管とその周囲の腺

- A: 総肝管. →: 胆管周囲付属腺, L: 胆管腔  
 B: \*: 胆管周囲付属腺, L: 胆管腔  
 C: 肝内大型胆管. →: 壁内腺, L: 胆管腔  
 D: \*: 胆管鑄型, →: 壁内腺

壁の周囲結合織内に分布する壁外腺がある(図1)。壁内腺は、壁内に盲端状となった腺組織であり、軽度の分枝を示す管状腺管で、胆管腔と連続する。壁外腺は、胆管壁外の結合織内に分布する管状・腺房状の腺組織で、粘液腺房と漿液腺房から構成され、いくつかの壁外腺が集合し、固有の導管を介して胆管腔へと連続する<sup>11)13)14)</sup>。この胆管周囲付属腺の量は症例により種々であり、多数の剖検例の検索結果では、ほとんど認められない症例から、比較的多数検出される症例まで幅広い。少数例では、わずかな数の腺外分泌腺房が付属腺内に分布し、トリプシノゲン、キモトリプシノゲン、リパーゼ、アミラーゼなどの消化酵素を含む酵素原顆粒を含んでいる<sup>3)11)</sup>。また、壁外腺の漿液腺にもこれらの腺酵素が免疫組

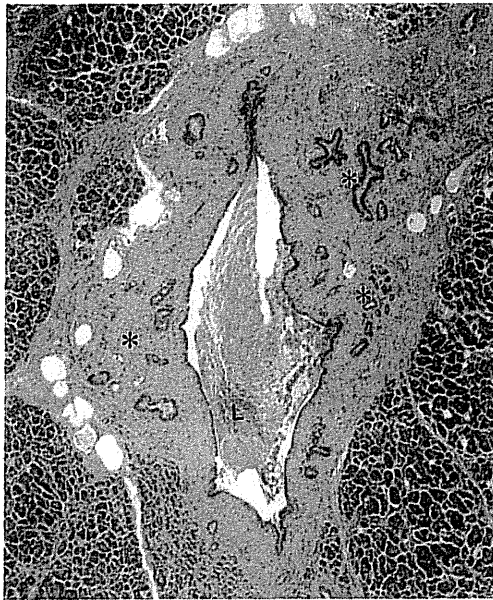
織化学的に検出される。

## 2) 膵管系および膵管腺

### a. 膵管系

主膵管とその分枝に分けられる。主膵管およびその主要分枝には、固有の線維性の膵管壁がある。末梢膵管は、介在部を介して腺外分泌腺腺房と連続する。膵は、多数の腺外分泌腺小葉、小葉間の結合織内の膵管、および小葉内に点在するランゲルハンス島から構成される。腺房細胞はトリプシノゲンなどの消化酵素を含む酵素原顆粒を含んでいる。腺房には腺房中心細胞、それに導管と腺房の間の腺腔構造を有する介在管が存在する。介在部は単層立方ないし扁平状で丈の低い細胞よりなる。介在部はそのまま導管に続き小葉内導管、次いで小葉間導管となり、

A 病理組織像 (HE染色)



B 病理組織像 (HE染色)

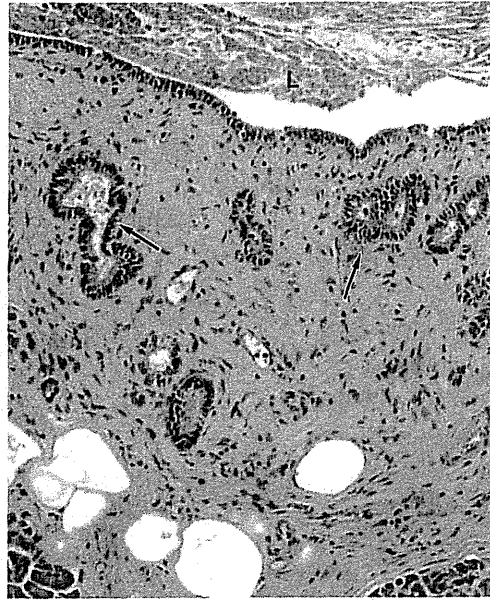


図2 膵管と膵管腺

A: 大型の膵管. 上皮下に腺組織(\*)を見る. L: 膵管腔

B: 壁内に腺組織を見る [膵管腺(→)]. L: 膵管腔

多数の小葉間導管が集まり主導管(主膵管)となる。小葉間導管, 主膵管はいずれも単層円柱上皮で覆われる。

#### b. 膵管腺

主膵管には上皮細胞に混じって粘液細胞が存在する。最近, Strobelらは主膵管およびその主な分枝に, 膵管壁内を中心に付属腺の分布することを報告し, これらを膵管腺(pancreatic duct gland; PDG)と呼んでいる<sup>15)</sup>(図2)。この膵管腺は, その形態や分布像から, いわゆる胆管付属腺の壁内腺に相当している<sup>11)</sup>。

## 2 炎症性疾患

膵および胆管・胆道での炎症性疾患の中で, 共通する, あるいは類似する病態を呈するものとして, IgG4関連硬化性胆管炎が代表的である。

### 1) IgG4関連硬化性疾患<sup>†1</sup>

#### (IgG4-related sclerosing disease)

最近, 胆管・胆道に見られる硬化性胆管炎の1型としてIgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC)がある<sup>16)17)</sup>。特徴的な胆道造影所見を呈し, 特に膵内胆管が高率に障害され, 肝門部胆管にもしばしば病変が見られる。病理学的には, 障害部位は, 胆管・胆道の全周に出現する場合, あるいは一部に強く病変が形成される例がある(図3-A)。顕微鏡的には, 胆道壁あるいは胆管壁の全層にリンパ球, 形質細胞の浸潤が見られ, 線維増生も見られ, 胆管壁の肥厚を示す。多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤が特徴とされ, 閉塞性静脈炎も高率に見られる。IgG4関連硬化性胆管炎は, しばしば自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)に合併して見られ, 自己免疫性膵炎でも同様の病理像が見られ, 高度のリンパ球・形質細胞の浸潤があり, 特に膵外分泌腺が高度に障害される。なお, 膵管,

#### †1 IgG4関連硬化性疾患(IgG4-related sclerosing disease) ▶▶▶

自己免疫性膵炎患者では血中IgG4が高値を示し, 病理学的に高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤があり, 線維化, 閉塞性静脈炎などを示す。類似の病像が全身に分布することが明らかとなり, しばしば同一患者で合併する。これらの疾患を総称して, IgG4関連硬化性疾患と呼ぶ。



図3 IgG4関連硬化性疾患

A: IgG4関連硬化性胆管炎. 総肝管の胆管壁が不規則に障害されている(\*). L: 胆管腔

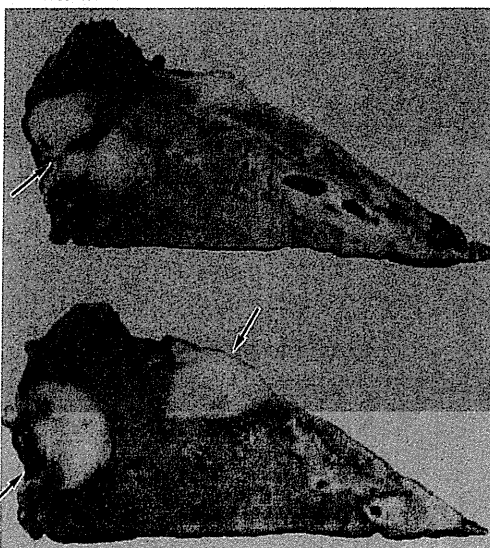
B: 肝内に見られた炎症性偽腫瘍(→. 胆管癌と誤診され, 外科切除).

C: 高度のリンパ球, 形質細胞浸潤を見るが, 特に胆管付属腺周囲(→)に目立つ.

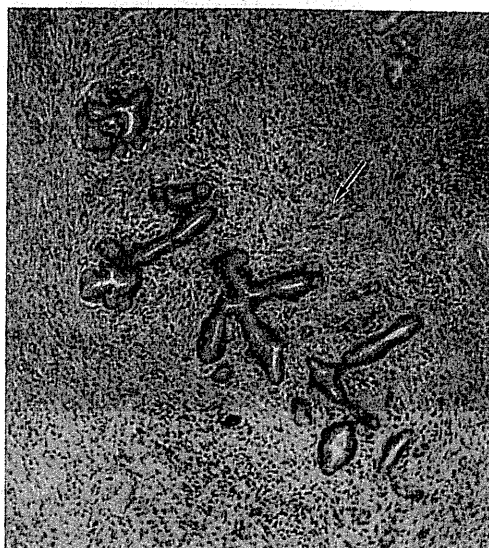
A 病理組織像 (HE染色, 弱拡大)



B 摘出標本



C 病理組織像 (HE染色)



特に大型の膵管上皮そのものは維持されているが, 膵管壁や膵管腺にも炎症が見られる.

IgG4関連硬化性胆管炎での炎症性変化は, 胆管壁の中でも, 特に胆管周囲付属腺に病変が強く見られる<sup>18)</sup>. 胆管付属腺には, 膵の外分泌腺房が散見されることがあり, また膵外分泌腺の漿液腺に膵酵素が検出される<sup>19)~21)</sup>. 胆管周囲付属腺は, 肝門部胆管に密に分布し, さらに肝外胆管では, 膵内胆管, さらに乳頭部近傍の胆管周囲で密であり, 中部胆管では少ない. 自己免疫性膵炎では, 乳頭部に高率にIgG4関連の乳頭部炎の見られることが注目されている<sup>22)</sup>. これらのIgG4関連硬化性胆管炎での炎症の分布と頻度は, 胆管周囲付属腺の密度に比例していることが注目され, IgG4関連硬化性胆管炎および自己免疫性膵炎では, 膵外分泌腺あるいは外分泌関連分子が標的となっている可能性が高い<sup>3)</sup>.

## 2) 炎症性偽腫瘍 (inflammatory pseudotumor)

肝門を含む肝, あるいは胆道を巻き込む形で炎症性偽腫瘍が稀に見られる. これらの炎症性偽腫瘍の亜系としてリンパ球形質細胞型 (lymphoplasmacytic type) があり, IgG4関連硬化性疾患との関連性が注目されている<sup>23)</sup>. 肉眼的に腫瘤状, 結節性の充実性病変, あるいは胆管や胆道の肉様の壁肥厚の形態を呈する (図3-B, C). 病理学的には, リンパ球, 形質細胞の高度浸潤があり, 線維増生, 線維芽細胞の増生, さらには閉塞性静脈炎が見られ, さらに高度のIgG4陽性形質細胞の浸潤が見られる. このタイプの炎症性偽腫瘍ではしばしば胆管炎を合併しており, IgG4関連硬化性胆管炎が局所的に誇張されて腫瘤形成に至った可能性がある. しばしば, 胆管癌と誤診され, 外科的に切除される症例もある. 一方,

膵にも腫瘍形成性膵炎があり、IgG4陽性形質細胞が多数浸潤し、閉塞性静脈炎を示す例が存在する。自己免疫性膵炎との関連性が注目されており、肝胆道系でのリンパ球形質細胞型炎症性偽腫瘍のカウンターパートの可能性が高い。

### 3) その他

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) では、粘稠な粘液が胆管内に分泌され、閉塞を来し、胆汁うっ滞や胆汁性線維症を呈する。膵でも膵管内への粘稠な分泌があり、膵の線維化が見られる。しかし、本疾患では、その他の臓器の導管も同時に障害される。

その他にも、胆管・胆道と膵を同時性あるいは異時性に障害する疾患が存在する可能性があり、今後の新たな観点からの観察と研究に期待したい。

## 3 腫瘍性疾患

胆管・胆道には、種々の腫瘍性疾患が見られる。ここでは、これらの中で膵の腫瘍と共通した、あるいは類似した病態を呈する腫瘍に関して述べる。

### 1) 管腔内乳頭状腫瘍、嚢胞性腫瘍

#### (intraductal papillary neoplasm, cystic neoplasm)

肝内大型胆管、胆道 (肝門部胆管を含む) と膵管 (主膵管および分枝膵管内) の管腔内に、肉眼的に乳頭状の増生を示す腫瘍性病変、および導管の種々の拡張 (嚢胞性拡張を含む) を示す病変が知られている<sup>24) 25)</sup>。胆管・胆道では胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of bile duct; IPNB)、膵では管腔内乳頭状粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN) と呼ばれている<sup>6) 8)~10) 26) 27)</sup>。さらに、嚢胞壁に卵巣様間質変化を伴う粘液性嚢胞性腫瘍 (mucinous cystic neoplasm; MCN) が膵および胆道、肝に発生する。稀ではあるが、漿液性嚢胞性腫瘍 (serous cystic neoplasm; SCN) が膵で知られており、肝胆道での報告もごく稀に報告されている。

#### a. IPNBとIPMN

IPNB: IPNBは、通常、肝内大型胆管・胆道に見られ、胆管腔の拡張と管腔内での乳頭状腫瘍が共通して見られ、粘液の過剰産生も少なくない (図4-A, B)。IPNBの臨床病理像として、乳頭腫 (症) 型、管腔内乳頭状腺腫、嚢胞形成型がある。これらの型で過剰な粘液産生を示す例は、別に粘液産生型と呼ばれる。

粘液産生型には、乳頭状の腫瘍性病変が顕微鏡下ではじめて同定される例も含まれる。IPNBはひとつの疾患スペクトルを形成し、腺腫、境界病変、上皮内癌、さらに浸潤癌が存在する<sup>8)~10)</sup>。IPNBの腫瘍細胞の表現型として、腸型、膵胆管型、胃型、それに好酸型の4型が存在するが<sup>10)</sup>、これらの表現型はしばしば混在する。

IPMNとIPNB: 膵に見られるIPMNもIPNBと類似の病態、臨床病理像、表現型を呈する。IPNBとIPMNでこれら表現型の出現頻度は異なる。なお、過剰な粘液産生はIPMNでは高率であるが、IPNBでは約30%とされており、両者に違いが見られる。IPNBおよびIPMNは乳頭型前癌病変あるいは初期癌病変のひとつで、いずれも浸潤癌へと進展するとされている<sup>10) 24)</sup>。IPNBおよびIPMNのいずれも最終的には浸潤癌へ進展するので、胆管系および膵管系での一種の前癌病変、初期病変と理解することもできる。そして、通常型の管状腺癌になる症例に加え、粘液癌に移行する症例もある<sup>3) 8)~10) 24)</sup>。粘液癌は、通常型の胆管癌・胆道癌や膵癌に比べ、術後の予後が良好とされている。

IPMNには主膵管型と分枝型が存在し、多くのIPNBは、主膵管型IPMNに相当すると考えられている<sup>3)</sup>。

分枝型IPNB: 分枝型IPMNに相当するIPNBに関しては、1) 胆管と交通を示さない、卵巣様間質を伴わない肝胆管嚢胞腺腫/腺癌、2) 増殖性変化の目立つ胆管周囲嚢胞 (図4-C, D) が、分枝型IPNBに相当する可能性が指摘されている<sup>3) 13) 14) 28)</sup>。さらに最近、3) 高度の嚢胞形成型のIPNBが分枝型IPNBに相当するとの報告があり、事実、高度の嚢胞型のIPNBでは、胆管周囲付属腺に乳頭状の腫瘍性病変が見られ、付属腺およびその導管が、嚢胞状に拡張を示す (図4-E)。今後の症例収集と解析が必要である。

#### b. 粘液性嚢胞性腫瘍

#### (mucinous cystic neoplasm; MCN)

肝胆道に見られる嚢胞腺腫/嚢胞腺癌の中で、嚢胞壁に卵巣様間質を伴う例は、膵粘液性嚢胞性腫瘍の像に一致することが最近、注目されている。単胞性、多胞性があり、良性、境界病変、in situ癌、それに浸潤性の癌を見る。嚢胞内面は腫瘍性の円柱上皮で覆われており、これらの上皮は膵管被覆上皮ある