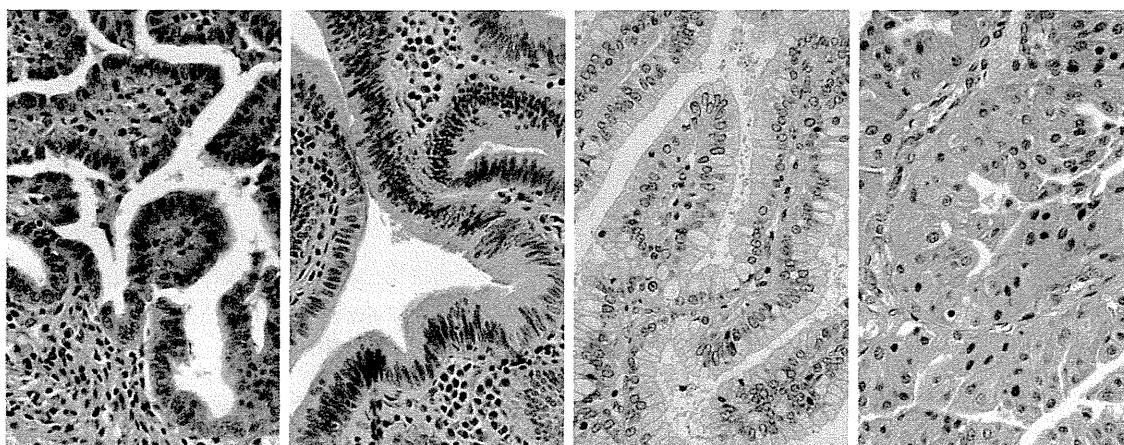


図3 膵の粘液産生乳頭状腫瘍(IPMN). HE染色.



A | B | C | D

図4 胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)の4型の表現型

A: 膵胆管上皮型. B: 腸上皮型. C: 胃型. D: 好酸性細胞型. いずれもHE染色.

2) 乳頭状増殖型

最近の研究で、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がみられる。これらは胆管内乳頭状腫瘍 *intraductal papillary neoplasm of bile duct* (IPNB) および膵乳頭状粘液性腫瘍 *intraductal papillary mucinous neoplasm* (IPMN) と呼ばれている^{3,8-10,13,14}。IPNBとIPMN, 特に主膵管型IPMNは類似の形態を示す(図2A, 2B, 図3)。詳細は、本特集でのIPMNおよびIPNBを参考にして頂きたい。IPNBとIPMNはいずれも1つの疾患スペク

トルムを形成し、腺腫、境界病変、上皮内癌、さらに浸潤癌が存在する⁸⁻¹⁰。腫瘍部導管は拡張し、さらにその末梢の導管管腔も拡張することが多い。IPNBとIPMNには、腸型、膵胆管型、胃型、それに好酸型の4型の表現型が存在する(図4)¹⁰。IPNBとIPMNでこれら表現型の出現頻度は異なる。また、これらの表現型はしばしば混在してみられる。しばしば粘液の過剰な産生が肉眼レベルでみられ、この過剰な粘液産生はIPMNでは高率であるが、IPNBでは約30%とされており、両者に違いがみられる。IPNBおよびIPMNは胆管・胆道および膵臓ば乳頭型前癌病変で1

つのスペクトルを形成し、いずれも最終的には浸潤癌への進展するとされている^{10,15)}。

なお、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¹⁰⁾。分枝型IPMNに相当する。IPNBに関しては不明な点が多いが、最近の報告で、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、あるいは増殖性変化の目立つ胆管周囲嚢胞が膵IPMNの分枝型に相当するIPNBではないかと考えられている^{4,16~18)}。

2. 組織化学的、免疫組織化学的所見

浸潤性・結節性増殖型を示す胆管癌・胆道癌と膵癌は、組織化学的、免疫組織化学的検討(免疫染色)で、種々の物質の発現が検出される。以下に、両者にしばしば共通して発現される物質を中心に述べる。粘液染色では、酸性粘液の産生が高率であり、中性粘液の産生もみられる。これらの粘液は、腺癌の管腔内、管腔縁、さらに胞体内に検出され、胆管癌・胆道癌および膵癌で類似した染色パターンを示す。また、免疫染色でサイトケラチンCK7, 8, 18, 19, さらに癌胎児蛋白であるCEA, CA19-9, CA125, EMA, MUC1が胆管癌・胆道癌および膵癌で、共通して高率に検出される^{1,2)}。Swierczynskiらは、最近、注目されている抗原の発現を免疫染色で検討し、胆管癌・胆道癌と膵癌には、共通した抗原成分の発現がみられると述べている。すなわち、いくつかのheat shock protein (HSP), 14-3-3 δ , Fascin, Topo II, Cdc2/p34は胆管癌と膵癌の両方の癌細胞に高率に発現すると報告している⁷⁾。さらに、胆管癌・胆道癌と膵癌の癌間質において高率にHSP47の発現がみられることも注目される。しかし、若干の相違点も知られている。mesothelinは膵癌では高率であったが、胆管癌では約半数例であり、

また、prostate stem cell antigen (PSCA)は膵癌では50%で、胆管癌では14%であったとしている。なお、胆管癌・胆道癌では、膵組織に発現するアミラーゼやリパーゼも発現することが知られており、注目に値する¹⁹⁾。

IPNBおよびIPMNでは腸型、膵胆管型、胃型、それに好酸型の4型の表現型がみられる¹⁰⁾。これらにはIPNBとIPMNに関係なくそれぞれの型に共通する分子の発現がみられる。特に、mucus core protein (MUC)やサイトケラチンの発現が類似しており、腸型のIPMNおよびIPNBではMUC2およびCDX1, また腸型サイトケラチン(CK)であるCK20の発現が共通してみられる(図2B)²⁰⁾。そして、浸潤するとMUC1を発現する点も類似している。他の表現型でも類似の分子の発現がIPNBとIPMNで共通してみられる²⁰⁾。

3. 臨床像、治療に対する反応

臨床的に、浸潤性・結節性増殖型および乳頭増殖型の胆管・胆道と膵の腫瘍には類似性が指摘されている。すなわち、浸潤性・結節癌の胆管癌・胆道癌と膵癌の多くは、発見時、既に進行しており、外科的切除困難症例が多く、予後不良であることが多い。さらに種々の化学療法を含めた各種治療法に対する抵抗性があり、現在、多くの悪性腫瘍に対する治療法が進歩し、予後改善例が報告されている中で、浸潤性・結節癌の胆管癌・胆道癌と膵癌は最後に残された難治性癌の1つである。また、最近、進行した膵癌に対する化学療法としてジェムザールやTS-1の有効性が報告されており、膵導管癌治療の新たな1頁を開く治療薬として注目され、期待されている。興味深いことに、これらのジェムザールやTS-1を用いた化学療法が胆道癌・胆管癌でも有効性が論じられている²¹⁾。治療抵抗性および新たな化学療法の展開の観点からも浸

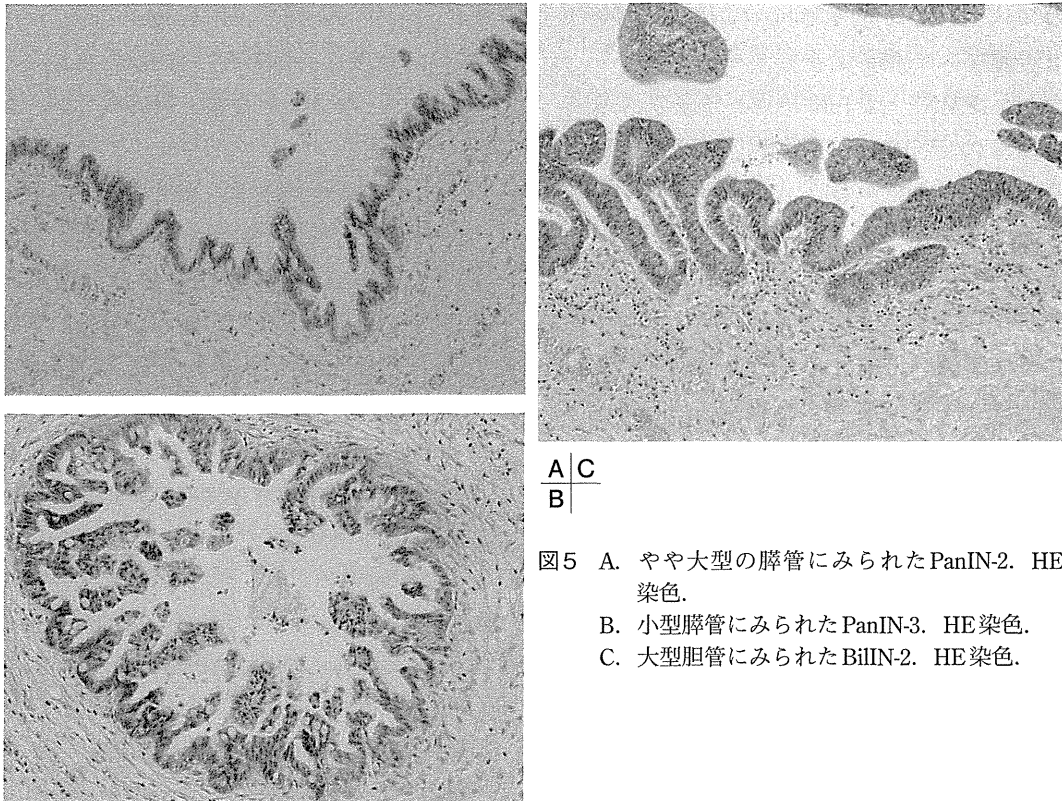


図5 A. やや大型の膵管にみられたPanIN-2. HE染色.
 B. 小型膵管にみられたPanIN-3. HE染色.
 C. 大型胆管にみられたBiliIN-2. HE染色.

潤性・結節癌の胆管癌・胆道癌と膵癌には共通の背景因子の存在が考えられる。

乳頭増殖型のIPNBとIPMNには、臨床病理的な像として、乳頭腫型、管腔内乳頭状癌、嚢胞形成型、それに粘液産生型が共通してみられる¹⁰⁾。進行した状態では、IPNBおよびIPMNのいずれも最終的には浸潤癌への進展するので、胆管系および膵管系での1種の前癌病変と理解されている。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がある^{3,8~10,15)}。粘液型では、通常型の胆管癌・胆道癌や膵癌に較べ、術後の予後が良好とされている。

3 発癌機序からみた類似性、相違性

膵癌の発癌経路として平坦型異型病変 pancreatic intraepithelial neoplasm (PanIN)

と乳頭状異型病変IPMNが知られている。また、粘液嚢胞性腫瘍 mucinous cystic neoplasm (MCN)からの発癌も知られている²²⁾。一方、胆管癌・胆道癌にも、平坦型異型病変 biliary intraepithelial neoplasm (BiliIN)からの発癌と乳頭状異型病変IPNBからの発癌経路が指摘されている^{10,22)}。肝胆管MCNの癌化例も報告されている。さらに、従来より胆管・胆道系では、生理的に胆管周囲付属腺での増殖性病変や腫瘍発生、発癌が注目されてきたが、最近、膵管にも類似の腺組織が生理的に分布することが報告され、化生や増殖性変化がみられ、腫瘍発生の観点からも注目されている^{4,17,18)}。

現在までの研究成績から、両者の類似性、相違点などを述べる⁶⁾。

1. PanINとBillIN

組織像：PanINは、主に末梢膵管にみられる顕微鏡的異型病変であり、膵腺房あるいは介在部から発生するとされている。その異型度により3段階(PanIN-1, PanIN-2, PanIN-3)に分類され、PanIN-3は、上皮内癌であり、浸潤癌へと進展する病変である¹⁴⁾(図5A, 5B)。しかし、その後の研究により、PanIN類似の上皮内異型病変は末梢膵管のみならず、中型の膵管を含めた全膵管系にもみられることから、末梢膵管に発生したPanIN病変が膵管系を末梢から中枢膵管に向かって進展した結果なのか、あるいは中枢膵管にもPanINが発生するののかに関して、議論がなされている^{13, 23)}。中枢膵管にみられるこれらの異型病変の発生には、後述の膵管腺が関与している可能性がある^{23, 24)}。一方、胆管、胆道にみられる平坦型上皮内異型病変はBillINと呼ばれ、異型度により3段階(BillIN-1, BillIN-2, BillIN-3)に分類されている(図5C)^{9, 22)}。そして、BillIN3は、上皮内癌とされ、浸潤癌へと進展する病変であるとされている。BillINは、大型の肝内胆管や肝外胆管のみならず、肝内小型胆管にもみられ²⁵⁾、さらに胆管周囲付属腺にもみられる。

細胞増殖マーカーの発現：BillINおよびPanINにおいて、ki-67等の細胞増殖マーカーは段階的に発現率が高くなり、またp21やp53, cyclin D1も、段階的に発現が増加する²⁶⁾。そして、p53に関しては、浸潤段階で、その発現率が著しく増加する。Smad4は、正常あるいは反応性の胆管上皮で、恒常的あるいは高率に発現しているが、PanINおよびBillINの段階が高くなるにつれ、減少し、この減少は浸潤性の癌部でさらに低下する。これらのマーカーの発現パターンは、胆管・胆道系および膵臓で、前癌病変の異型度が高く

なるにつれ発現が変動する。他の臓器での前癌病変で知られている細胞周期関連マーカーの発現がBillINとPanINで同様に変動することを示している。

癌遺伝子：膵癌では、95%以上の症例で、K-rasの突然変異がみられる。PanINでも、K-rasの突然変異がみられ、この癌遺伝子の変異が膵癌発癌の中枢に存在する。胆管癌・胆道癌でもK-rasの突然変異が出現し、肝門部胆管癌では変異が高率にみられるとの報告があるが、成績が一定していない²⁷⁾。

細胞老化とPolycomb group protein：癌が進展するには、細胞老化からの逸脱が必要である。細胞老化に関連したマーカーとして、p16の発現が重要である。この分子は、過形成性の胆管上皮で発現しており、BillIN-1でも高率であるが、BillIN-2, 3で発現が有意に減少し、浸潤した胆管癌でも発現低下が持続する。EZH2とBmi1が、現在、注目されている。最近のわれわれの研究では、発癌や癌の進展に深く関係するpolycomb group proteinであるEZH2の発現が、BillIN2, 3で高率となるのが特徴である²⁸⁾。一方、浸潤した膵癌でもp16の発現が欠損しており、PanIN3でも発現低下が報告されている²⁹⁾。

2. IPNBとIPMN

乳頭型の上皮内異型病変として、肝内大型胆管、胆道(肝門部胆管を含む)にはIPNBが、また膵臓には、IPMNがみられ、浸潤性の胆管・胆道癌および膵癌へと進展する。前項を参考にして頂きたい。

3. 胆管周囲付属腺と膵管周囲付属腺からの発癌

胆管壁およびその周囲、また膵管壁に付属腺が分布し、腫瘍発生の観点から注目されている。

胆管周囲付属腺：従来の私どもの研究によ

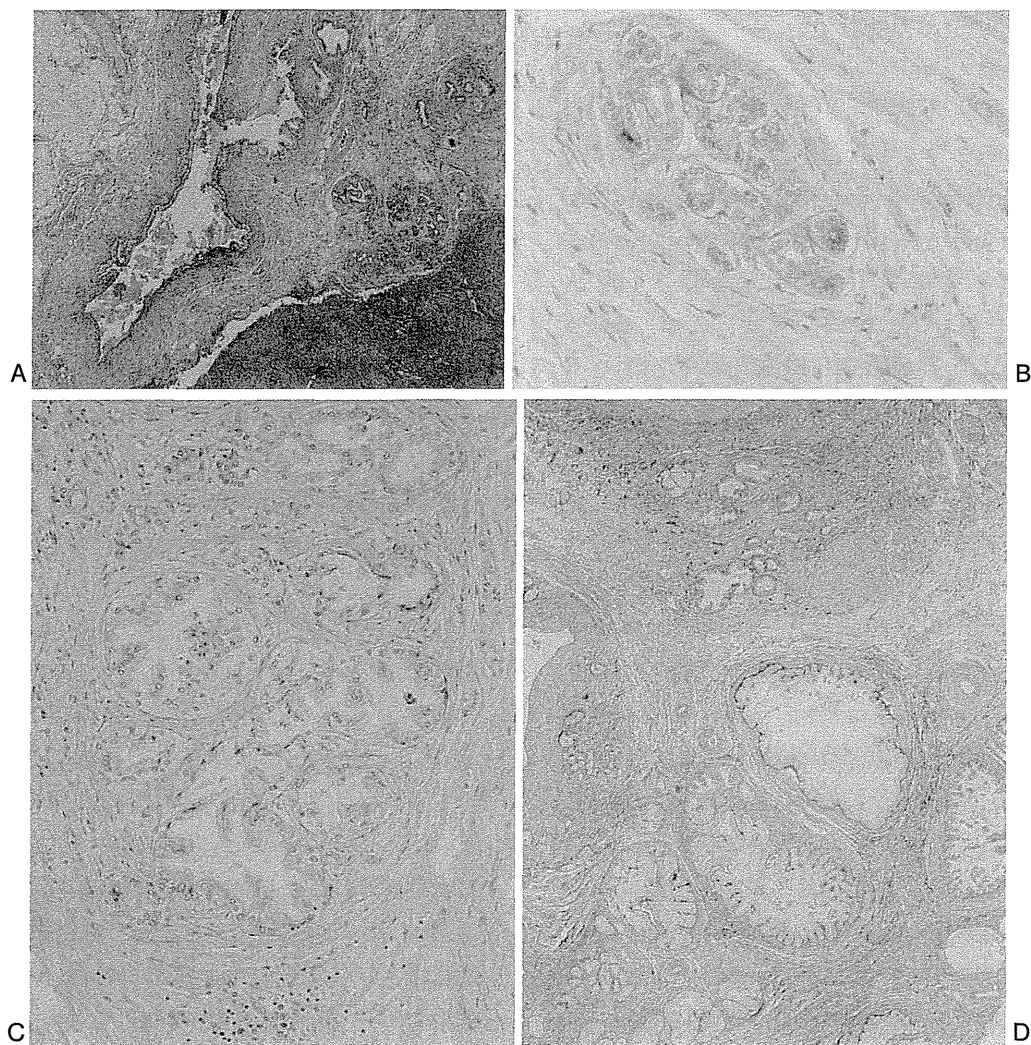


図6 A: 肝内大型胆管にみられる胆管周囲付属腺. HE 染色.
 B: 胆管周囲付属腺での粘液産生. 主に酸性粘液をみる. PAS-Alcian 青染色.
 C: 胆管周囲付属腺にみられたディスプラジア. 増殖付属腺に異型をみる. HE 染色.
 D: 胆管周囲付属腺にみられた胆管癌. 部分的な浸潤像をみる. HE 染色.

り、肝内大型胆管や肝外胆管壁内およびその周囲の結合織内に、管状あるいは管状・腺房状の付属腺組織(胆管周囲付属腺 peribiliary glands (PBG))が分布することが知られており、固有の導管を介して胆管腔へと連続している(図6A)^{6,17,18)}。胆管周囲付属腺には、粘液腺と非粘液腺(漿液腺)が混在している(図6B)。そして、胆管周囲付属腺の腺上皮

やその導管上皮の増生および種々の異型像(ディスプラジア)のみられることが知られており(図6C)、肝内大型胆管癌や肝門部胆管癌の発生母地になることが報告されている(図6D)^{17,18)}。

膵管腺: 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

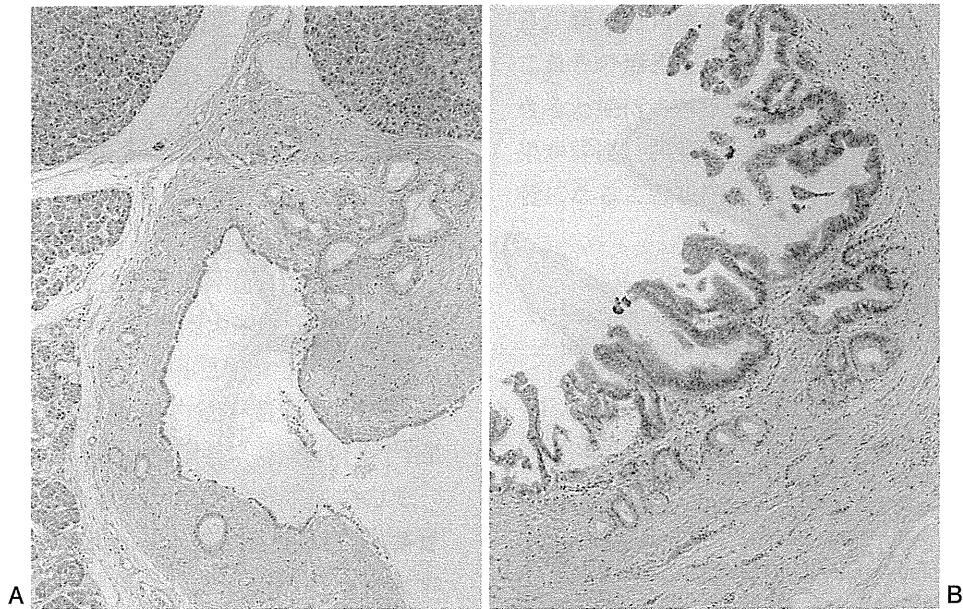


図7 A：ほぼ正常膵にみられた膵管腺。HE染色。
B：やや大型膵管にみられたPanINと膵管腺。膵管腺にもPanIN様変化をみる。
HE染色。

pancreatic duct gland (PDG) と呼んでいる (図7A)。この膵管腺そのものは、いわゆる胆管周囲付属腺の壁内腺に類似している⁶⁾。この部位に化生や種々の異型病変がみられ、PanIN類似の病変の発生することが指摘されている(図7B)²⁴⁾。従来より、膵腺房、介在部近傍から発生するPanINと類似の病変が、太いレベルの膵管の膵管腺から発生し、膵癌へと進展する可能性が示唆される。膵管周囲付属腺からの発癌プロセスは、従来とは全く発癌機序の異なるプロセスであり、注目されている。

4 今後の展望

1. 胆管癌・胆道癌と膵癌の比較研究からのアプローチ

従来、膵癌と胆管癌・胆道癌の研究の多くは、別々の研究者により、独自に研究されてきた。膵癌の発癌機序や経路、遺伝子異常に

関しては、すでに多くの研究成果が得られており、PanIN, IPMN, MCNから膵癌への進展が研究されている。発癌に関連する遺伝子改変動物モデルを用いた研究も多い。しかし、主膵管を含めた比較的太い膵管でのPanIN病変とIPMNの違いなど、今後の研究課題も多い。最近、膵管腺PDGが報告され、膵管腺からの腫瘍発生が、新たな研究領域へと展開する可能性がある^{23,24)}。一方、胆管癌・胆道癌の研究に関しては、膵癌に較べると発癌研究、遺伝子異常の解析が遅れており、また、有効な動物モデルも知られていない。しかし、胆管周囲付属腺と発癌に関する研究は、膵管腺と腫瘍に較べ、はるかに進んでいる^{17,18)}。

肝内大型胆管、肝門部胆管を含む胆道と膵臓は、解剖学的に近接し、これら胆管・胆道には、生理的に胆管周囲付属腺があり、これに混在して膵外分泌腺が同定されることがある。また、外分泌腺房が同定されなくても、

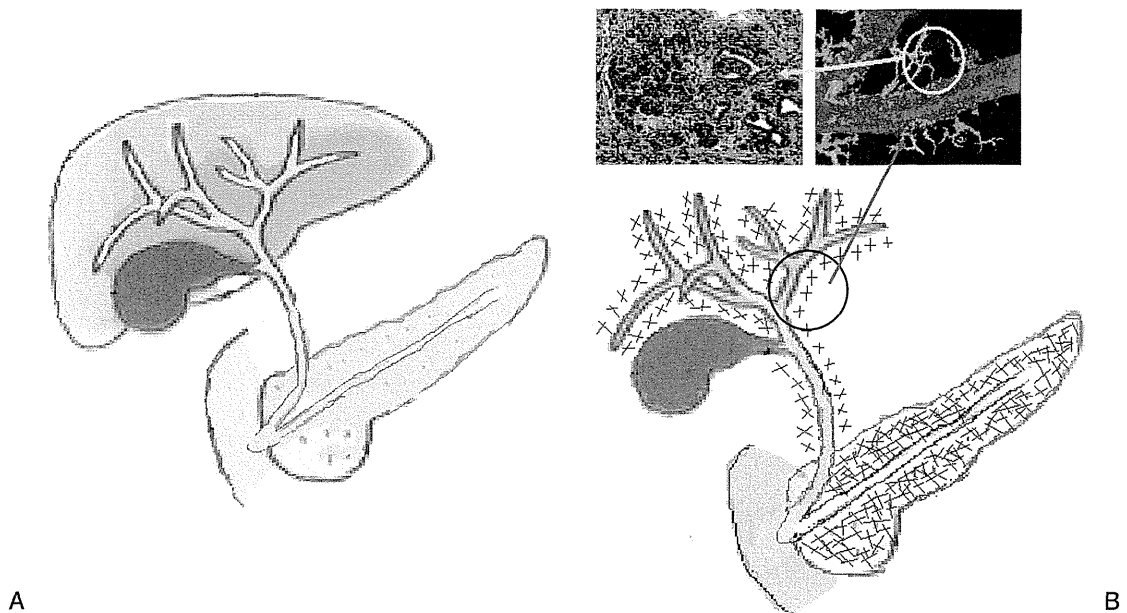


図8 胆管周囲付属腺と膵外分泌腺

胆管・胆道は2つの外分泌腺の導管の役割がある。

A：肝細胞で作られた胆汁成分の排泄路としての導管。

B：胆管周囲付属腺(x)で作られた分泌成分の排泄経路としての導管。挿入図は、肝門部の大型胆管の鋳型とその周囲にみられる付属腺、およびその組織像で、膵外分泌腺が混在する。

これら付属腺房には膵リパーゼやアミラーゼが同定される³⁰⁾。また、発生学的には、胆道と膵臓は、ほぼ同じ時期に前腸から派生し、胆道と膵臓の発生と形成に共通の遺伝子の関与することが注目されている。これらの知見から胆道と膵臓は潜在的に相互に変化する可能性、あるいは胆道は不完全な膵組織である可能性も指摘されている⁴⁾。すなわち、胆管・胆道は、肝細胞で作られた胆汁の排泄導管であることは多くの解剖や生理の教科書に記載されている通りである(図8A)。同時に、胆管周囲付属腺で産生される分泌物の排泄導管でもある(図8B)。そして、胆管周囲付属腺が不完全な膵組織とすると、この付属腺組織とこの排泄導管としての胆管・胆道を、不完全な膵とみなすことができないことはないと思われる^{4,31)}。

これらのことから、今後、膵癌で蓄積された研究成果を胆管癌・胆道癌の研究、臨床に応用し、さらに胆管癌・胆道癌研究で得られた研究成果を膵癌研究に応用することにより、膵癌と胆管癌・胆道癌の研究を、相補的に、また双方向的に行うことにより、相乗的な胆管・胆道、膵臓での研究展開が期待される。従来とは異なる角度からの研究であり、新たな研究領域が創出される可能性がある。

2. 新たな臓器病理の創出

最近展開しつつある、膵臓と胆管・胆道の研究情報を総合すると、肝内大型胆管、肝門部胆管を含む胆道と膵臓に発生するいくつかの疾患に関して、その病理像と成り立ちが酷似していることから、肝内大型胆管、肝門部胆管を含む胆道と膵臓を1つとした新たな臓器病理を創出できる可能性がある。そして、

1つの新たな臓器単位として捉えることにより、従来とは異なる角度から胆管・胆道と膵臓に発生する疾患を観察・研究ができる。もちろん、これらの疾患には類似性があると同時に相違点もある。これらの点を総合的に比較検討することにより、従来とは全く異なる視点からの研究、診療が期待される。

例えば、進行した肝内大型胆管癌、胆道癌と膵癌(導管腺癌)は病理組織学的所見および粘液を含めた発現物質が類似している。これらの肝内大型胆管癌、胆道癌(肝門部癌を含む)、膵導管癌に類似点が多いので、biliopancreatic duct adenocarcinoma胆膵導管癌と総合的に呼び、共通の視点から研究することが可能かもしれない。また、IPMNとIPNBも、biliopancreatic intraductal papillary neoplasm膵胆管内乳頭状病変と統一的に呼称することも可能かもしれない。比較的大型の胆管内に発生するBilINと中型あるいは比較的大いレベルの膵管から発生するPanINは類似の発生機序があるのかも知れない。また、小型膵管に発生するPanINと胆管周囲付属腺(壁外腺)から発生するBilINは、類似の病態と成り立ちを示すのかも知れない。そして、小型の導管に発生する平坦型上皮内腫瘍と中型・大型の導管に発生する平坦型上皮内腫瘍は、その成り立ちや病的意義が異なるのかも知れない。この研究的な観点からの臓器病理の創出により、今までに経験されなかった、新たな角度からの研究と診療が期待される。

5 まとめ

胆管・胆道、膵での腫瘍発生に関して、病理像を中心にその類似性、相違性を中心に述べた。今後、肝内胆管、胆道、そして膵に発生する腫瘍の病態、病理像、発癌機序、治療などを共通の視点に立ち比較することによ

り、新たな角度からこれらの腫瘍を検討し、これらの情報を臨床サイドに具体的に還元できると期待される。そして、これらの研究成果が膵癌、胆管癌・胆道癌に苦しむ患者に福音になることを期待したい。

文 献

- 1) Solcia E, Capella C, Kloppel G : Tumors of the pancreas. In: Atlas of Tumor Pathology. AFIP 1995, pp31-144
- 2) Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS : Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. In: Atlas of Tumor Pathology. AFIP, 2000, pp181-233
- 3) Longnecker DA, Hruban RH, Adler G et al : Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. In: Pathology and genetics: Tumours of the digestive system. Ed. by SR.Hamilton, LA. Aaltonen. WHO, 2000, pp237-324
- 4) Nakanuma Y : A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 60 : 419-429, 2010
- 5) Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S et al : Conversion of biliary system to pancreatic tissue in Hes1-deficient mice. *Nat Genet* 36 : 83-87, 2004
- 6) Terada T, Nakanuma Y, Ohta G : Glandular elements around the intrahepatic bile ducts in man; their morphology and distribution in normal livers. *Liver* 7 : 1-8, 1987
- 7) Swierczynski SL, Maitra A, Abraham SC et al : Analysis of novel tumor markers in pancreatic and biliary carcinomas using tissue microarrays. *Hum Pathol* 35 : 357-366, 2004
- 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 the 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 papillary tumors share pathological features with

- intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 44 : 1333-1343, 2006
- 11) Nakanuma Y, Hosoi 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
 - 12) Blechacz B, Gores GJ : Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 48 : 308-321, 2008
 - 13) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS et al : An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 28 : 977-987, 2004
 - 14) Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J et al : Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 25 : 579-586, 2001
 - 15) Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A et al : Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol* 17 : 851-861, 2002
 - 16) 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
 - 17) Terada T, Nakanuma Y : Pathologic observations of intrahepatic peribiliary glands in 1,000 consecutive autopsy livers: IV. Hyperplasia of intramural and extramural glands. *Hum Pathol* 23 : 483-490, 1992
 - 18) Terada T, Nakanuma Y : Pathological observations of intrahepatic peribiliary glands in 1,000 consecutive autopsy livers. II. A possible source of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 12 : 92-97, 1990
 - 19) Terada T, Ohta T, Minato H et al : Expression of pancreatic trypsinogen/trypsin and cathepsin B in human cholangiocarcinomas and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 26 : 746-752, 1995
 - 20) Ishikawa A, Sasaki M, Ohira S et al : Aberrant expression of CDX2 is closely related to the intestinal metaplasia and MUC2 expression in intraductal papillary neoplasm of the liver in hepatolithiasis. *Lab Invest* 84 : 629-638, 2004
 - 21) 太田哲生, 山雄健次 : ワークショップI「胆道がん化学療法の新展開—ネオアジュバント・アジュバント・放射線治療を含む様々な試み-」. *胆道* 24 : 369-373, 2010
 - 22) 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
 - 23) 高折恭一, 古澤明彦, 山口義弥, 他 : PanIN:最近の理解とpancreatic duct glandを巡る研究の新展開. *肝胆膵* 61 : 359-365, 2010
 - 24) Strobel O, Rosow DE, Rakhlin EY et al : Pancreatic duct glands are distinct ductal compartments that react to chronic injury and mediate Shh-induced metaplasia. *Gastroenterology* 138 : 1166-1177, 2010
 - 25) 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* 39 : 939-947, 2008
 - 26) Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S et al : Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. *Hum Pathol* 39 : 1153-1161, 2008
 - 27) Ohashi K, Tsutsumi M, Nakajima Y et al : High rates of Ki-ras point mutation in both intra- and extra-hepatic cholangiocarcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 24 : 305-310, 1994
 - 28) 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* 215 : 175-183, 2008
 - 29) Abe K, Suda K, Arakawa A et al : Different patterns of p16INK4A and p53 protein expressions in intraductal papillary-mucinous neoplasms and pancreatic intraepithelial neoplasia. *Pancreas* 34 : 85-91, 2007
 - 30) Terada T, Kida T, Nakanuma Y : Extrahepatic peribiliary glands express alpha-amylase isozymes, trypsin and pancreatic lipase: an immunohistochemical analysis. *Hepatology* 18 : 803-808, 1993
 - 31) 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* 245 : 73-81, 2010

胆管周囲付属腺と胆管腫瘍発生 —胆管内乳頭状腫瘍の発生に注目して—

中西喜嗣* 近藤 哲* 中沼安二**

索引用語: 胆管周囲付属腺, 胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB)

1 はじめに

肝外胆管や肝内大型胆管には胆管壁内、壁外に胆管周囲付属腺が分布する^{1,2)}。胆管癌は多くの例では、胆管内腔面を覆う胆管表層上皮から発生すると考えられている。しかし、胆管周囲付属腺から発生したと考えられる症例も少数であるが報告されている³⁾。しかし、胆管周囲付属腺から発生した胆管癌は、癌が進展すると、原発巣の同定が困難となり、表層粘膜から発生した胆管癌との区別が困難となる。

本稿では、胆管周囲付属腺の解剖、組織像の基本的事項を述べた後に、胆管周囲付属腺から発生したと考えられる、胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasia of bile duct (IPNB)^{4,5)}の形態を示した胆管腫瘍症例を提示する。

2 胆管周囲付属腺とは

1. 胆管周囲胆管付属腺の分布

胆管付属腺は肝外胆管、および肝内大型胆管(左右肝管、区域枝、および領域枝)に存在する腺組織であり、肝内の隔壁胆管、小葉間胆管、細胆管には認められない²⁾。肝内の区域胆管、領域胆管やその主要分枝では胆管両側に規則正しく分布するが、左右肝管や肝外胆管では、付属腺の分布は不規則となる。

2. 胆管周囲胆管付属腺の分類

—壁内線と壁外腺

胆管付属腺は胆管壁内に存在する壁内腺と、胆管壁外の疎な結合組織内に存在する壁外腺に分類される(図1a)^{2,6)}。壁内腺は分岐に乏しい管状粘液腺で、直接胆管腔へと開口する。一方、壁外腺は多数の分岐を伴う管状胞状腺であり、粘液腺房と非粘液腺房よりなる混合腺である。壁外付属腺から分泌された粘液・漿液は、固有の導管を介して胆管腔へ

Yoshitsugu NAKANISHI et al : Peribiliary glands and development of bile duct tumor with reference to intraductal papillary neoplasia of bile duct

*北海道大学大学院 医学系研究科 腫瘍外科 [〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7]