

して扱われていた。この癌腫は、異型に乏しい小型、類円形の立方、あるいは低円柱状の腫瘍細胞が、豊富な線維性間質をとめない、反応性の増生細胆管やヘリング管に類似する構造を示し、管腔は乏しい。特に癌性腺管が互いに不規則に吻合する、いわゆる“鹿の角状”増生 antler-like anastomosing patterns が特徴であり、典型例は粘液産生をほとんど認めない。わが国の原発性肝癌取扱い規約では、CoCCは肝細胞癌ともICCとも異なる独立した原発性肝腫瘍として取り扱われている¹⁾。

2) 新 WHO 分類および最近のその他の報告

新 WHO 分類では、混合型肝癌を、i) 古典的な型（肝細胞癌と胆管癌が混在する型）と、ii) いわゆる肝幹細胞/前駆細胞、あるいは反応性細胆管の形状に似た腫瘍成分を豊富に認める亜型 subtype に分類している¹⁾。これらの亜型成分として、“典型的幹細胞類似型亜型”、“中間型癌細胞型亜型”、“細胆管癌型亜型”の3つの組織像を取り上げ、これらの成分も混合型肝癌の範疇で理解できることを提案している。新 WHO 分類によると、細胆管癌成分を豊富に認める例は混合型肝癌の一亜型と診断される。しかし、新 WHO の混合型肝癌の subtype はあくまでもコンセンサスに基づく提案であって、エビデンスや成績に基づく分類ではないことを理解すべきである。

また、最近、Komutaらは、細胆管癌成分、肝細胞分化を示す癌成分、それに粘液産生胆管癌成分の組み合わせとその量的割合から、ICCを、粘液産生ICC、細胆管癌、それに混在型ICCに亜分類しており、細胆管癌では、ductular領域が最も多く、さらに肝細胞への分化領域、粘液産生胆管癌領域が混在し、さらに混在型胆管癌では、粘液産生胆管癌領域が最も多く、細胆管分化領域、肝細胞分化領域が混在するとしている。そして、細胆管癌はICCに含めるべきであると報告している³⁾。

3) 細胆管癌、混合型肝癌分類の混乱

近年、HCCの発生機序として、肝幹細胞の関与が注目され、また予後規定因子として、癌幹細胞の関与する症例が注目されている。上述した新

分類は、いずれもICCの発生に、肝幹細胞（あるいは肝幹細胞が局在する細胆管）が関与し、あるいはその形態形成に肝幹細胞や細胆管に類似した形態、性状を示す癌幹細胞の形質を発現するとの仮定、あるいはコンセンサスに基づいた分類であり、エビデンスに基づく病理形態分類とは異なる。このことが、臨床的に大きな混乱が発生している原因である。

筆者の考えとしては、細胆管は胆管上皮であり、したがって細胆管癌（胆管癌成分を含む細胆管癌も）は、ICCに含めるべきである¹²⁾。また、細胆管は反応性に富む組織成分であり、小型で立方状、あるいは低円柱状の形態で、鹿の角状増生のみならず、普通の細胆管反応のパターンを呈し、管腔は狭いか、認められず、また胆管板奇形DPM (ductal plate malformation) 様のパターンを示す例もある。粘液は通常、陰性である。これら反応性の細胆管の増殖形態を示す高分化型の癌腫を、bile ductular carcinoma と呼称し、末梢型ICCの亜型とすることを提案している¹²⁾。また明瞭なHCC成分とICC成分の両成分を認める症例は、混合型肝癌として扱うのが妥当と考える。

2. 胆管内発育型ICCとIPNB、粘液産生胆管腫瘍

胆管内発育型ICCは、主として胆管内に乳頭状に増殖する腺癌である。これに関連する腫瘍としてIPNB、粘液産生性胆管腫瘍 mucin producing bile duct tumor (MPBT) がある。これらは、同一あるいは同質の胆管腫瘍を別々の角度から観察し、付けられた名称のため、名称上若干の混乱が生じている。原発性肝癌取扱い規約での胆管内発育型ICCは、肝内胆管内での増殖を特徴とする癌腫の肉眼分類名称であり、組織型や分化度は問わない¹⁾。一方、新 WHO 分類が認めたIPNBは、胆管内で乳頭状の増殖を示す胆管上皮の腫瘍性病変であり、良性、境界病変、高分化型乳頭状癌を含む²⁾(Figure 3)。したがって、癌化したIPNB例は、胆管内発育型ICCに含まれる。さらに浸潤を示すIPNB例は、浸潤性IPNBと呼ぶ。肝内胆管内にみられる高分化型乳頭状腺癌は、癌化したIPNBが最も考えやすい。癌化していない

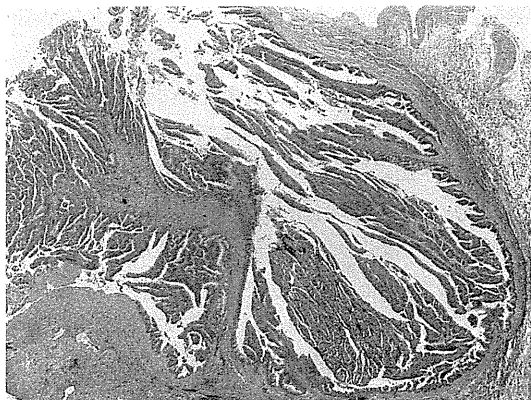


Figure 3. IPNB の組織像. HE 染色.

IPNB は、ICC の前癌病変であり、胆管内発育型 ICC には含まれない。なお、胆管内発育型の特殊な胆管癌である扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、内分泌癌などは、IPNB とは異なる。粘液産生胆管腫瘍¹³⁾は、過剰な粘液産生を示す IPNB であり、良性、境界病変、高分化型乳頭状癌が存在する。これらの関係を Figure 4A に示す。

3. 嚢胞性の肝腫瘍（胆管粘液性嚢胞性腺腫/腺癌と MCN）と ICC

従来、肝胆道で、単嚢胞性あるいは多嚢胞性の粘液性腫瘍が知られており、胆管粘液性嚢胞性腺腫/腺癌 biliary cystadenoma/adenocarcinoma と呼称されてきた。2010 年 WHO 消化器腫瘍の改訂では、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²⁾。つまり、肝胆道の MCN は嚢胞性、粘液産生性の腫瘍で、腫瘍の壁に卵巣様の間質がみられ、この部分でエストロゲンおよびプロゲステロン受容体の発現がみられる。通常は、嚢胞と胆管内腔との交通がない。そして、肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌として分類されてきた病変の一部は、この肝 MCN であり、また多くの症例は嚢胞性拡張を示す IPNB や高度の粘液産生を示す IPNB（良性、前癌性、癌性病変）に相当すると考えられる (Figure 4B)。特に、男性、あるいは嚢胞壁に卵巣様間質をとまわらない症例、さらに胆管と交通を示す症例は、かつて肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌と診断されていたと思われるが、その実態は嚢胞性拡張を

示す IPNB、および高度の粘液産生を示す IPNB と考えられる。そして、従来用いられてきた胆管粘液性嚢胞腺腫/嚢胞腺癌は今後、使用されないことになった²⁾。

4. ICC の前癌病変

肝内結石症や肝吸虫症などの慢性胆管傷害に発生する ICC は多段階発癌を示すことが知られており、これらの癌が好発する肝門部胆管や肝内大型胆管では、前癌病変あるいは初期癌病変として、平坦型と乳頭型の異型病変のみられることが従来より知られており、今回の WHO 新分類で正式に ICC の前癌病変、早期癌病変として認知、記載された。平坦型異型病変は顕微鏡レベルで同定され、胆管上皮層内腫瘍性病変 biliary intraepithelial neoplasm (BilIN) と呼ばれ、平坦あるいは微小乳頭状異型病変であり、その異型度により 3 段階に分類できる (Figure 5)。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る。BilIN 分類では、BilIN-1 が低異型度病変（従来の胆管上皮の軽度ディスプラジア）、BilIN-2 が高異型度病変（中等度～高度ディスプラジア）、BilIN-3 は上皮内癌である。これらの異型病変は肝内大型胆管にみられ、肝内小型胆管には通常認められない。乳頭型異型病変は、前述した IPNB (Figure 3) であり、平坦型に比べると圧倒的に頻度が低い。癌化例は胆管内発育型 ICC に分類される。

なお、末梢型 ICC の前癌病変として、確立された病変は報告されていない。

IV 肝門部胆管癌、肝門領域癌（傍肝門部癌） hilar, perihilar CC と ICC

肝内大型胆管、肝門部胆管に発生する癌は、肝門部癌（肝外胆管癌あるいは胆道癌に分類）、ICC の肝門型と呼ばれるが、これらの病理組織像は類似している。現在、主に腫瘍登録および外科手術上の観点から、またこれら症例での具体的な原発部位特定の困難性から、これらを総合的に perihilar CC 肝門領域胆管癌（あるいは傍肝門部癌）に含めて、扱う試みがなされつつある⁹⁾。また、最近、肝門領域癌および胆道癌で発現する分子マーカーや組織形態が、膵管癌と類似することが

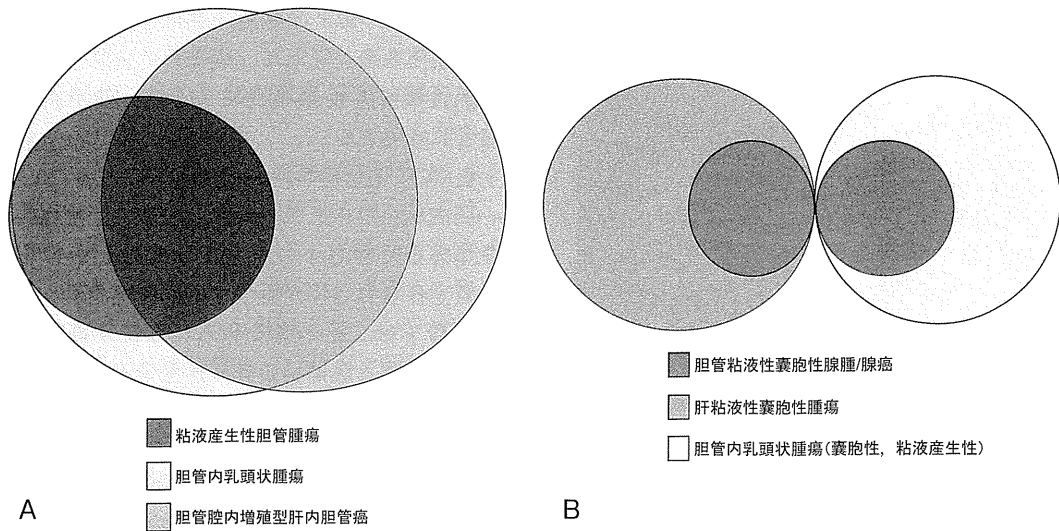


Figure 4. A:胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB) と粘液産生性胆管腫瘍 (MPBT) と胆管腔内増殖型肝内胆管癌 (ICC) の相互関連図. B: 胆管粘液性嚢胞性腺腫/腺癌, 肝粘液性嚢胞性腫瘍 (MCN) と胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB) の相互関連図.

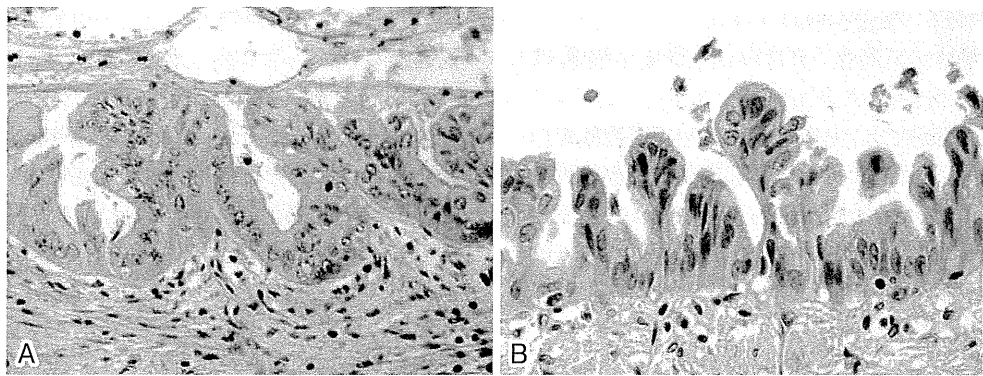


Figure 5. 平坦型の胆管上皮内腫瘍 BilIN A: BilIN-2, B: BilIN-3. HE 染色.

注目されて、その発癌機序に共通性あるいは類似性のあることが指摘されている¹⁴⁾¹⁵⁾。そして、肝門型 ICC と末梢型 ICC では、発生部位のみならず、その表現型や粘液産生像が異なっており、ICC は大きく、i) 末梢のヘリング管、細胆管、およびこの部に局在する肝幹細胞/前駆細胞の性格を有する末梢性 ICC と、ii) 肝門部胆管癌を含めた肝外胆管癌に類似する肝門部付近に発生する ICC は、肝門部領域癌に含める方が良いと思われる。

そして、それぞれに対応した癌研究、発癌研究、さらには取扱い規約が必要と思われる。

まとめ

ICC の腫瘍分類を最近の展開、特に 2010 年 WHO 消化器腫瘍改訂分類を踏まえて解説した。末梢型 ICC の発生母地として、細胆管あるいは肝幹細胞/前駆細胞が考えられ、したがって混合型肝癌あるいはその亜型との鑑別が問題となる。肝門近くに発生する ICC は、肝門部癌との異同

が問題となり、最近、これらを含めた肝門領域癌なる名称が提案されている。また、肝門近くに発生する ICC の前癌病変として、BillIN 分類が提唱された。また、乳頭状の腫瘍も存在し、IPNB と分類され、悪性化し、胆管癌へと進展する経路が示された。肝の嚢胞性の腫瘍として、肝 MCN が提案され、IPNB も粘液産生性で嚢胞状となることが明らかとなった。今後、ICC をめぐる未解決の部分の解明し、これらの新しい腫瘍分類を用いることにより、ICC の新たな治療法の開発が期待できる。

本論文内容に関連する著者の利益相反
：なし

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：臨床・病理原発性肝癌取扱い規約，第5版補訂版，金原出版，東京，2009
- 2) Nakanuma Y, Curabo MP, Franceschi S, et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System.* World Health Organization of Tumours, Hamilton SR, Aaltonen LA, eds, IARC Press, Lyon, 217-224:2010
- 3) Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, et al: Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 55; 1876-1888:2012
- 4) Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, et al: Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2; 419-427:2010
- 5) 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
- 6) Nakanuma Y, Zen Y, Portman BC: Diseases of the bile ducts. *MacSween's Pathology of the Liver*, Burt A, Portman B, Ferrell L, eds, 6th ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, 491-562:2011
- 7) Cardinale V, Wang Y, Carpino G, et al: Multipotent stem/progenitor cells in human biliary tree give rise to hepatocytes, cholangiocytes, and pancreatic islets. *Hepatology* 54; 2159-2172:2011
- 8) Roskams T: Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene* 25; 3818-3822:2006
- 9) Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al: New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 53; 1363-1371:2011
- 10) 日本胆道外科研究会：外科病理胆道癌取扱い規約，第5版補訂版，金原出版，東京，2003
- 11) Theise ND, Nakashima O, Park YN, et al: Combined hepatocellular-cholangiocellular carcinoma. *Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System.* World Health Organization of Tumours, Hamilton SR, Aaltonen LA, eds, IARC Press, Lyon, 225-227:2010
- 12) Nakanuma Y, Sasaki M, Ikeda H, et al: Pathology of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to tumorigenesis. *Hepatol Res* 38; 325-334:2008
- 13) 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
- 14) 中沼安二：胆道の臨床病理. *胆道* 25; 31-42:2011
- 15) Gandou C, Harada K, Sato Y, et al: Hilar cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma share similar histopathologies, immunophenotypes, and development-related molecules. *Hum Pathol* 2012 (in press)

{ 論文受領, 2012年8月6日 }
{ 受理, 2012年8月27日 }

< 総 説 >

分枝型胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB, branch type) : その病理学的特徴と
発生・進展機序中沼 安二¹⁾ 佐藤 保則¹⁾ 中西 喜嗣²⁾

要旨 : 胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) は、肝内外の胆管内に発生する乳頭状腫瘍で、狭い線維性血管芯を中心とした病変であり、2010年 WHO の消化器腫瘍分類の改訂で、胆管癌の前癌・早期癌病変として認知された。胆管壁内外へ浸潤し、通常の胆管癌へと進展する症例も知られている。そして、IPNB は、膵に見られる導管内乳頭状粘液性腫瘍 IPMN、特に主膵管型に類似することが注目されている。最近、膵 IPMN の分枝型に相当する IPNB 症例が相次いで報告されている。これら分枝型 IPNB はいずれも胆管周囲付属腺に病変の主座を置く病変であり、嚢胞状、特に瘤状あるいは憩室状の変化を示した。現時点で、分枝型 IPNB として報告されている病理像を解説し、その発生、進展機序を述べた。

索引用語 : 胆管内乳頭状腫瘍 分枝型 導管内乳頭状粘液性腫瘍 胆管周囲付属腺
粘液分泌

はじめに

最近、胆道系、特に肝門部領域 perihilar region には、胆管内に乳頭状に発育する胆管上皮性の腫瘍¹⁾²⁾がみられることが注目されている。これら症例の多くは悪性であるが、一部の症例は良性あるいは境界病変の異程度を示し、また高度異型を示し、浸潤する症例があり、粘液癌あるいは通常型の胆管癌、胆道癌へと進展する^{1)~4)}。これらの病変は、胆管内(胆道内)乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm (IPN) として分類され、胆管癌あるいは胆道癌の前癌・早期癌病変として位置づけられ、2010年に改訂された WHO 消化器腫瘍分類にも記載されている³⁾⁵⁾。

さて、従来報告されている胆管に発生する IPN of bile duct (IPNB) は、その形態、表現型が膵の intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) の主膵管型 main duct type に類似することが指摘されている¹⁾³⁾⁴⁾。しかし、膵には分枝型 branch type の IPMN もあり、これは主膵管からの分枝膵管にみられる病変で、分枝膵管が嚢状に拡張し、葡萄の房状の形態を呈し、粘液の過剰分泌を示す⁶⁾⁷⁾。結節性あるいは肉眼的な乳頭状病変

がみられる場合もあるが、肉眼的乳頭状病変が同定出来ない症例も経験されている。それでは、この分枝型 IPMN に相当する IPNB (分枝型 IPNB?) はあるのだろうか。もし、あるとすればどのような形態を示すのであろうか。

最近、分枝型の IPNB に関連する研究、あるいは症例が相次いで発表されている^{8)~11)}。未だ、先の見えない領域ではあるが、これらの例では、いずれも胆管周囲付属腺での嚢胞性あるいは乳頭状の病変が共通して認められる。また、隣接する大型胆管にも腫瘍性病変を伴う例があり、通常の IPNB 様の病変を形成した例もある。今後、研究はさらに進むと思われるが、現時点での分枝型 IPNB の候補病変とその進展機序に関して、まとめておくことも今後の研究の展開に役立つと思われる。

そこで本稿では、これら報告を基に、胆管周囲付属腺から発生する IPNB の形態像とこれが膵の分枝型 IPMN に相当する可能性に関して述べる。まず、胆管系の解剖に関して、簡単に述べる。

I. 胆管系と胆管周囲付属腺の解剖

胆道は大きく、胆管系、胆嚢、乳頭部に分類される。

胆管系 : 胆管系はさらに、肝外胆管、肝門部胆管、肝内大型胆管、それに肝内小型胆管に分類される¹²⁾。肝外胆管~肝内大型胆管は、肝門部領域および肝外の疎

¹⁾ 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

²⁾ 国立病院機構函館病院外科

な結合組織内に分布する。肝内外胆管は、一層の立方あるいは円柱上皮で覆われており、肝内大型胆管や肝外胆管では胆管被覆上皮に粘液顆粒が検出される。

胆管周囲付属腺：肝外胆管～肝内大型胆管の周囲には、胆管周囲付属腺が分布している¹²⁾¹³⁾。この付属腺は複合の小葉構造を呈し、胆管周囲の結合織内あるいは胆管壁に分布し、固有の導管を介して、胆管腔と連続する。付属腺小葉には、粘液腺と漿液腺がみられ、さらに頻度は低く、量も少ないが膵外分泌腺が付属腺内に混在しており、膵外分泌腺のみからなる腺房も存在する¹³⁾。最近、Cardinale らは、この付属腺には、肝細胞、胆管上皮、膵構成細胞に分化し得る幹細胞の存在することを報告しており、この付属腺の再生医療への応用性について言及している⁹⁾。また、この付属腺には種々の病変が発生することも注目されている¹⁴⁾。

II. IPNB の特徴

肝内、肝外の大形胆管の内腔、あるいは胆嚢内腔に肉眼的に同定される胆管上皮あるいは胆嚢上皮の乳頭状病変であり、胆管内腔はしばしば拡張を示す。成人に発生することが多いが、年齢別の分布や男女差は詳細に調査されていない。共通像として、腫瘍部胆管は拡張し、高度の嚢胞状の拡張を示す例がある。病変部胆管壁は、胆管壁そのものであり、卵巣様間質はなく、肝あるいは胆管粘液嚢胞性腫瘍 (mucinous cystic neoplasm, MCN) とは区別される¹⁵⁾。また、乳頭状の病変が目立ち、多発する例もある。従来、この種の病変は、乳頭腫あるいは乳頭腫症として、さらに in situ 型の乳頭状の高分化型腺癌²⁶⁾²⁷⁾、粘液産生胆管腫瘍 (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) など、多くの病変名が用いられており、臨床研究、病態研究の大きな障碍となっていた。2010 年の WHO の消化器腫瘍分類で、肝内外胆管では IPN of bile duct, 胆嚢では intracystic papillary neoplasm と統一して呼ぶことが提唱された³⁾⁵⁾。膵での IPMN と同じく、膵胆管型 pancreatobiliary type, 腸型 intestinal type, 胃型 gastric type, それにオンコサイト型 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。また、IPN はその異型度により、low grade, intermediate grade, high grade に分類される。

III. 分枝型 IPNB 亜分類の提唱

胆管内で見つかる IPNB は、その形態、形質、生物学的性状が、膵の主膵管型の IPMN に類似することが報告されている²⁾。しかし、膵では乳頭状、粘液性の腫瘍性病変が膵管の分枝にも発生することが知られており (分枝型 IPMN)、主膵管型の IPMN とはその肉眼像、病理像に違いのみられることが知られている。肉眼的な壁在結節を認める例と認めない例があり、認める例では癌化に関連することから、分枝型 IPMN では生物学的悪性度に応じた治療が求められている。また、膵管分枝での腫瘍性病変が主膵管へ進展した混在型の IPMN も知られている。

最近、分枝型の IPMN あるいは主膵管型 + 分枝型の混合型 IPMN に類似する、あるいは対応する IPNB、あるいは分枝型 IPNB が相次いで報告されている^{9)~11)}。いずれも胆管周囲付属腺に腫瘍性病変が共通してみられる。ここでは、これらの分枝型 IPNB として報告された症例、および我々が経験した分枝型と考えられる IPNB を含め、これら症例の病理像を、以下の 3 群に分けて記載し、その成り立ちを考察する。代表的なシエマを図 1 に示す。

1) 嚢胞性、乳頭状腫瘍性病変が胆管周囲付属腺に限局している症例 (I 型)

Nakanishi らは、胆管周囲に、嚢胞状あるいは乳頭状、乳頭・管状の増生を示す単発性の腫瘍性病変の 1 例 (69 才、女性) を報告している¹¹⁾。肝右葉に嚢胞性病変が認められ、外科的に切除されている。画像では嚢胞と胆管との交通は認められなかったが、切除標本では、造影で胆管と嚢胞の交通が証明されている。この嚢胞性病変に接して、本来の肝内大型胆管があり、また胆管と嚢胞性病変の間に、あるいはこれらに介在して胆管付属腺が混在して見られた。これらの所見より、胆管付属腺に由来した IPNB としている (図 2A, 2B, 2C, 2D)。この症例では、嚢胞性、乳頭状病変と隣接する肝内大型胆管との交通は証明されているが、交通している肝内大型胆管の粘膜には腫瘍性病変がみられなかった。従って、この症例では、乳頭状、嚢胞性病変が胆管付属腺に発生したが、病変は胆管付属腺にとどまっていると考えられた。

2) 嚢胞性、乳頭状腫瘍性病変が、胆管周囲付属腺および隣接する胆管内面に連続性に認められる症例 (II 型)

Nakanishi らの症例 (63 才男性) では¹⁰⁾、拡張した左

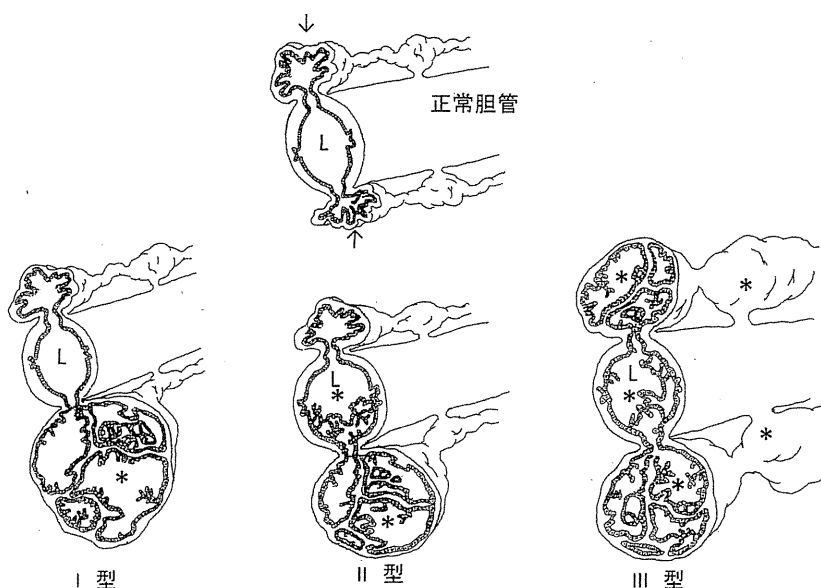


図1 胆管周囲付属腺に発生する胆管内乳頭状腫瘍の発生，進展機序のシェーマ。上に示すのが正常の胆管であり，Lが胆管内腔で矢印が胆管周囲付属腺である。I型では，付属腺上皮の乳頭状，嚢胞状の病変(*)が付属腺に局限している。II型では，病変は，付属腺のみならず，付属腺の導管を介して胆管内に連続性に増殖し，胆管内に発育する。結果として，大型胆管と付属腺の両方に病変がみられる。III型では，胆管付属線に発生した腫瘍性の病変(*)が，隣接する付属腺へと進展し，さらに導管を介して胆管内腔へと連続するタイプであり，病変が領域性に発生し，肉眼的には，多発性の胆管周囲嚢胞の形態を呈する。文献13の図を改変。

肝管に乳頭状病変があり，外科的に切除した材料では，同部に嚢状に拡張した病変があり，この部位に腫瘍化した胆管周囲付属腺がみられ，これに接して，また連続して，肝内大型胆管にも腫瘍性病変がみられたと述べている。表現型はオンコサイト型であった。我々も，コンサルト症例で，嚢状に拡張した粘液産生性のIPNB症例で，肝門部胆管が瘤状に拡張し，その先端と思われる部位に，腫瘍化した胆管周囲付属腺がみられ，粘液産生性の腫瘍性上皮が付属腺内で増殖し，この病変が連続性に胆管内にもみられ，粘液の過分泌と胆管の拡張を来した例を経験している(図3A, 3B, 3C)。本例は腸型の形質を示した。これらの症例では，胆管周囲付属腺および肝内大型胆管に，乳頭状，嚢状の病変がみられるものであり，おそらく胆管周囲付属腺が初発の病変で，この腫瘍性病変が付属腺の導管を伝って胆管内に達し，ここでも増殖し，乳頭状の病変を来したと考えられる。もちろん，逆の経路も考えられる。これらの症例では，画像および肉眼像で，肝内大型胆管あるいは肝門部胆管の嚢胞状，特に憩室状あるいは

瘤状に拡張する特徴がみられる。Limらは，画像で肝内胆管が憩室状，瘤状の拡張を示した12例のIPNBを報告しており，病理学的な検索で，腸型の形質が4例に，オンコサイト型が3例，胆管腺上皮型が5例であったとしている¹³⁾。いずれも，胆管周囲付属腺に発生した，分枝型のIPMNに相当するIPNB(分枝型IPNB)ではないかとしている。

3) 多発性胆管周囲嚢胞の形態を示す症例(III型)

胆管周囲に，上皮で覆われた嚢胞状の病変が多発する疾患は，従来より胆管周囲嚢胞 peribiliary cysts と呼ばれており，画像でも比較的，容易に検出される。これらの胆管周囲嚢胞では，嚢胞を覆う上皮は立方あるいは円柱状であり，平坦であり，増殖性変化は乏しいのが特徴とされている¹⁶⁾¹⁷⁾。我々は最近，胆管周囲に多発性の嚢胞があり，嚢胞の内面を覆う被覆上皮が，微小乳頭状の増生を示す1例を経験した(コンサルト症例，37才女性，アルコール性肝硬変に合併)。肉眼的には，胆管周囲で多発性の嚢胞がみられ，顕微鏡的には嚢胞に介在して，またこれに接して既存の胆管周囲付

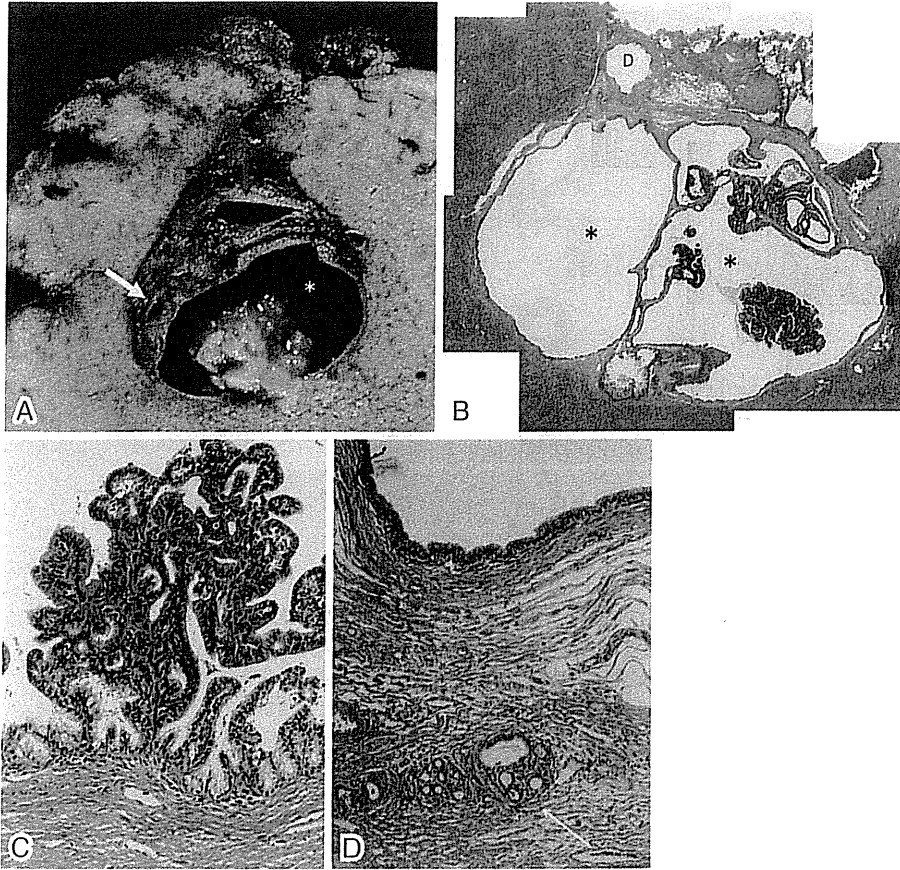


図2 A. 肝内大型門脈域内に嚢胞(*)があり, 内部に乳頭状腫瘍をみる. 赤矢印は門脈枝, 白矢印は肝内大型胆管. B. 肝内大型胆管(D)の周囲に嚢胞性, 乳頭状の病変(*)があり, 付属腺由来と考えられ, 病変が付属腺に限局している. HE染色. C. 嚢状に拡張した付属腺内の乳頭状病変であり, 境界病変に相当する. HE染色. D. 嚢状に拡張した腫瘍性病変に介在して, 非腫瘍性の付属腺がみられる(矢印). HE染色.

属腺がみられ, 付属腺由来の嚢胞の可能性を強く示唆していた(図4A, 4B). さらに, これらの嚢胞性病変は, 胆管周囲にほぼ連続性に, 領域性にみられ, これらの嚢胞が胆管内腔に連続する様に, 連続する像がみられ, 付属腺の導管と考えられた. また, 増殖性の嚢胞の上皮が, これら導管を介して, 胆管内腔に達し, 胆管内腔面でも微小乳頭状に増殖していた. 表現型は, 腸型+胆管腺上皮型であった. これらの嚢胞および胆管内面の増殖性病変は, 悪性とは言えず, 良性あるいは境界病変に属する病変と考えられた. この病変のパターンは, いわゆる分枝型のIPMNで, 乳頭状病変が肉眼的に同定出来ない型に類似しており, このカウンターパートと考えられる.

IV. 推定発生機序

上述した文献報告例, および自験例から, 付属腺由来するIPNBは以下に示す増殖, 進展プロセスが考えられる. 図1にそのシエーマを示す.

胆管周囲付属腺の付属腺上皮あるいはその導管上皮に腫瘍性乳頭状病変が発生し, 付属腺が嚢状となり, これが増大し, 肉眼的な病変を形成すると考えられる. 上述の如く, I, II, III型の3型に分けられる. I型では, 病変が付属腺に限局している. II型では, 病変は, 付属腺のみならず, 付属腺の導管を介して胆管内に連続性に増殖し, 胆管内に発育するIPNBを伴うタイプである. そして, 結果として, 大型胆管と付属腺の両方

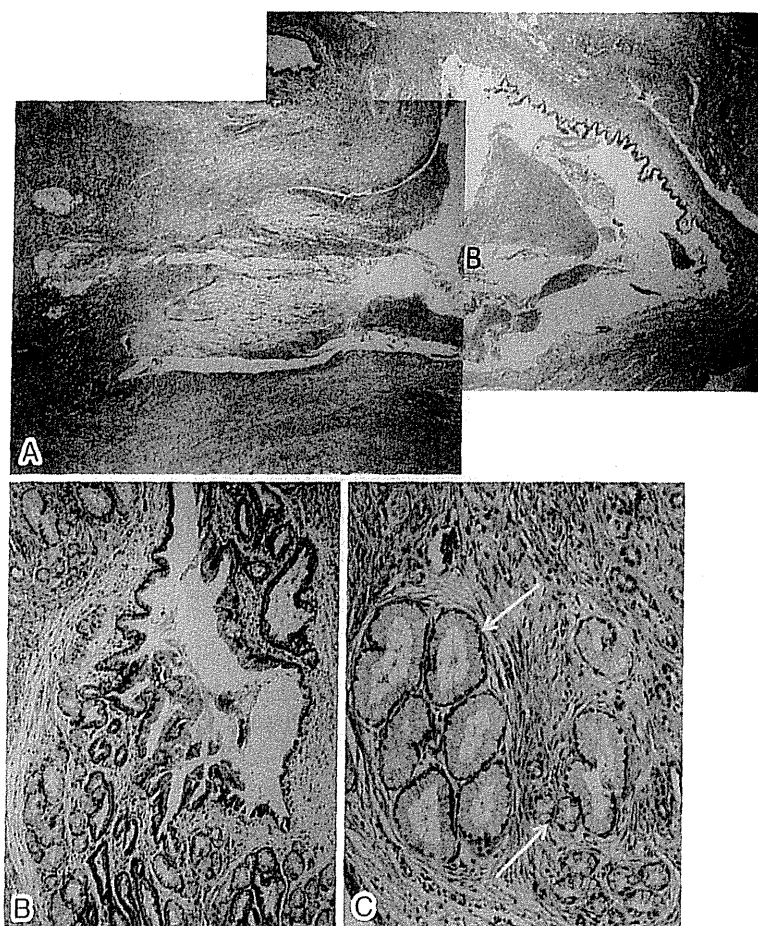


図3 A. 拡張した肝門部胆管内 (B) に粘液がみられ、胆管壁は腫瘍性の胆管上皮で覆われている。*部で、胆管周囲付属腺をみる。HE 染色。 B. 胆管周囲付属腺の導管および付属腺が腫瘍性上皮で置換され、一部で乳頭状の形態を示す。HE 染色。 C. 腫瘍性の付属腺 (矢印) であり、非腫瘍性の付属腺 (矢印) に接している。HE 染色。

に病変を来すと考えられる。III型では、胆管付属腺に発生した腫瘍性の病変が、隣接する付属腺へと進展し、さらに導管を介して胆管内腔へと連続するタイプであり、病変が領域性に発生し、肉眼的には、多発性の胆管周囲嚢胞の形態を呈する。隣接する付属腺は、交通することが示されている¹³⁾。II型とIII型は、膵での分枝型+主膵管型の混合型 IPMN に相当すると考えられる。

今後の症例の蓄積により、付属腺に由来する IPNB の病態には、さらに複雑な進展と病像を示す例が存在すると思われる。さらには胆管付属腺に由来する IPNB の発生機序が解析されることを期待したい。

まとめ

近年、肝外胆管および肝内大型胆管周囲に付属腺が分布し、この付属腺に肝細胞、胆管上皮細胞、さらに膵の構成細胞に分化し得る幹細胞/前駆細胞の存在することが報告され、さらにこの付属腺が胆管系の発生や胆道系疾患の病態形成に重要と考えられている。IPNBの多くは、胆管内に発生し、膵の IPMN、特に主膵管型の IPMN に類似している。最近、胆管周囲付属腺に主座をおく IPNB が報告され、これらの症例は、この付属腺に関連する分枝型の IPNB の可能性が考えられる。今後、この分枝型 IPNB の病態の解析により、胆管周囲付

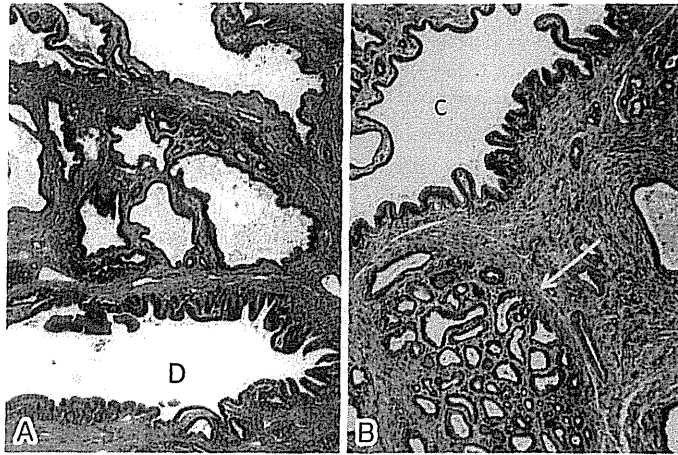


図4 A. 肝内大型胆管 (D) は増殖性胆管上皮で覆われており、さらに周囲には拡張した嚢胞状の病変を多数みる。HE 染色。 B. 周囲の嚢胞性病変 (C) は、乳頭状の増殖性上皮で覆われ、周囲に非腫瘍の付属腺 (矢印) をみる。HE 染色。

属腺の意義がさらに明らかになることを期待したい。

文 献

- 1) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* 2001; 34: 651—658
- 2) 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
- 3) 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
- 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* 2010; 60: 419—429
- 5) 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
- 6) Adsay NY, Kloppel G, Fukushima N, et al. Intraductal neoplasms of the pancreas. 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: 304—313
- 7) Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1561—1569
- 8) Lim JH, Zen Y, Jang KT, et al. Cyst-forming intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: description of imaging and pathologic aspects. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 1111—1120
- 9) Zen Y, Amarapurkar AD, Portmann BC. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the bile duct potential origin from peribiliary cysts. *Hum Pathol* 2012; 43: 440—445
- 10) Nakanishi Y, Zen Y, Hirano S, et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct the first case of peribiliary gland origin. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 869—873
- 11) Nakanishi Y, Nakanuma Y, Ohara M, et al. Intraductal papillary neoplasm arising from peribiliary glands at the confluence of the superior and inferior bile ducts of anterior segment. *Pathol Int* 2011; 61: 773—777
- 12) 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
- 13) Nakanuma Y, Zen Y, Portman BC. Diseases of the bile ducts. In: Burt AD, Portman BC, Ferrell LD, eds. *MacSween's Pathology of the Liver*. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2011: 491—562
- 14) Cardinale V, Wang Y, Carpino G, et al. Multipotent stem/progenitor cells in human biliary tree give rise to hepatocytes, cholangiocytes and pancreatic islets. *Hepatology* 2011; 54: 2159—2172
- 15) 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
- 16) Kida T, Nakanuma Y, Terada T. Cystic dilatation of peribiliary glands in livers with adult polycystic disease and livers with solitary nonparasitic cysts: an autopsy study. *Hepatology* 1992; 16: 334—340
- 17) 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* 1984; 404: 341—350

Branch type of intraductal papillary neoplasia of bile duct: proposal of candidate lesions and their progression

Yasuni Nakanuma¹⁾, Yasunori Sato¹⁾, Yoshitsugu Nakanishi²⁾

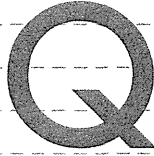
Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) is characterized by an intraluminal, growing papillary tumor covered by neoplastic biliary epithelial cells with fine fibrovascular core. IPNB was introduced as a precancerous and early neoplastic lesion by WHO 2010 tumor classification of digestive system. IPNB eventually invade into the bile duct wall and progress to invasive cholangiocarcinoma. IPNB resembles intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas, particularly the main pancreatic duct type. Recently, IPNB cases, probably corresponding to branch type IPMN, have been reported, and these cases involved significantly the peribiliary glands and grossly showed cystic dilatation, particularly aneurismal or diverticular dilatation. Herein, we reviewed these cases and also our cases which correspond to branch type IPMN and can be called as branch type IPNB, and discussed their development and progression processes.

JJBA 2012; 26: 592—598

¹⁾ Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine (Kanazawa)

²⁾ Department of Surgery, Hakodate National Hospital (Hakodate)

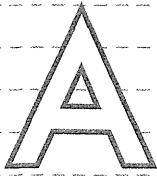
Key Words: intraductal papillary neoplasm of bile duct, branch type, intraductal papillary mucinous neoplasm, peribiliary glands, mucus secretion



IPNB(胆管内乳頭状腫瘍)について 詳しく教えてください

中沼安二

金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学 教授



はじめに

最近、胆管系の内腔に乳頭状の増殖形態を示す胆管内乳頭状腫瘍(intraductal papillary neoplasm of bile duct; IPNB)が注目されている^{1,4)}。新しく提唱された概念であり、その臨床病理像や腫瘍発生が研究されている。しかし、このIPNBと従来から知られている肝内胆管癌の胆管内発育型および胆道癌の乳頭型、さらに肝粘液嚢胞性腫瘍(mucinous cystic neoplasm; MCN)との関連性や異同に関して、十分な議論がなされていない。

本稿では、IPNBと従来知られている類似病変あるいは疾患との異同を中心に解説する。なお、胆嚢にみられる類似腫瘍であるintracystic papillary neoplasmに関しては、ここでは触れない。

胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)とは

1) 歴史的背景

肝内大型胆管や肝門部胆管、また頻度は低いですが肝外胆管に肉眼的に同定できる乳頭状上皮性腫瘍がみられる¹⁾²⁾。この腫瘍の多くは、組織学的に、乳頭状で、間質に狭い線維性血管芯を有し、表面が円柱状や立方状の腫瘍性上皮で覆われている。分化度の高い腫瘍であり、腺腫、境界病変あるいは低悪性度腫瘍と分類される。以下に述べるi)~iv)の疾患は、各々異なった臨床像を呈するが、病理像は上述した像を共有しており、これらを1つの疾患単位としてまとめ、IPNBと呼称する提案がなされた。

i)いわゆる胆管乳頭腫(症)で、腺腫あるいは境界病変に属する。悪性化例は、悪性胆管乳頭腫と呼ばれる。

ii)胆管内で乳頭状に発育する高分化腺癌で、多くはin situ癌あるいは微小浸潤型。乳頭型胆道癌、胆管内発育型肝内胆管癌との関連性は後述する。

iii)胆管系の粘液産生腫瘍で、大量の粘液産生を伴い、胆管の拡張を示す。病変部胆管壁には乳頭状の高分化型腺癌や腺腫、境界病変がみられる。

iv)従来、報告されている胆管粘液性嚢胞性腺腫/腺癌の一部(Ⅲ型)は、胆管腔と交通を示し、男性で、壁に卵巣様の間質を持たない。嚢胞壁では胆管上皮の乳頭状の増生がみられる。

これらi)~iv)は、臨床像、また歴史的背景は異なるが、病変は互いに重複する。さらに、これらの腫瘍は、膵にみられる管腔内乳頭状粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN)に類似する³⁾。IPMNには膵胆管上皮型、腸上皮型、胃型、さらにオンコサイト型の4種の組織Ⅲ型が存在し、これらの組織Ⅲ型が上述のi)~iv)にもみられる。i)~iv)の症例は、いずれも、悪性化し浸潤する例が知られている。これらのことから、i)~iv)は、多彩な肉眼的スペクトラムを形成する1つの腫瘍と理解され、これらの腫瘍性病変を胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)と称することが提唱された。そして、IPNBは悪性度を増し、進展し、肝門領域胆管癌や肝外胆管癌へと移行することから、これら胆管癌の先行病変としても注目されている。

2) 病理像

肉眼的には、腫瘍性胆管は、種々の程度の管腔の拡張を伴い、腫瘍性の乳頭状病変がみられる。顕微鏡的には、肝内外の胆管内腔で、胆管上皮の乳頭状増殖で特徴付けられ、立方状あるいは円柱状の上皮であり、狭い線維性血管性間質を伴う。管状や充実性の成分も、種々の割合

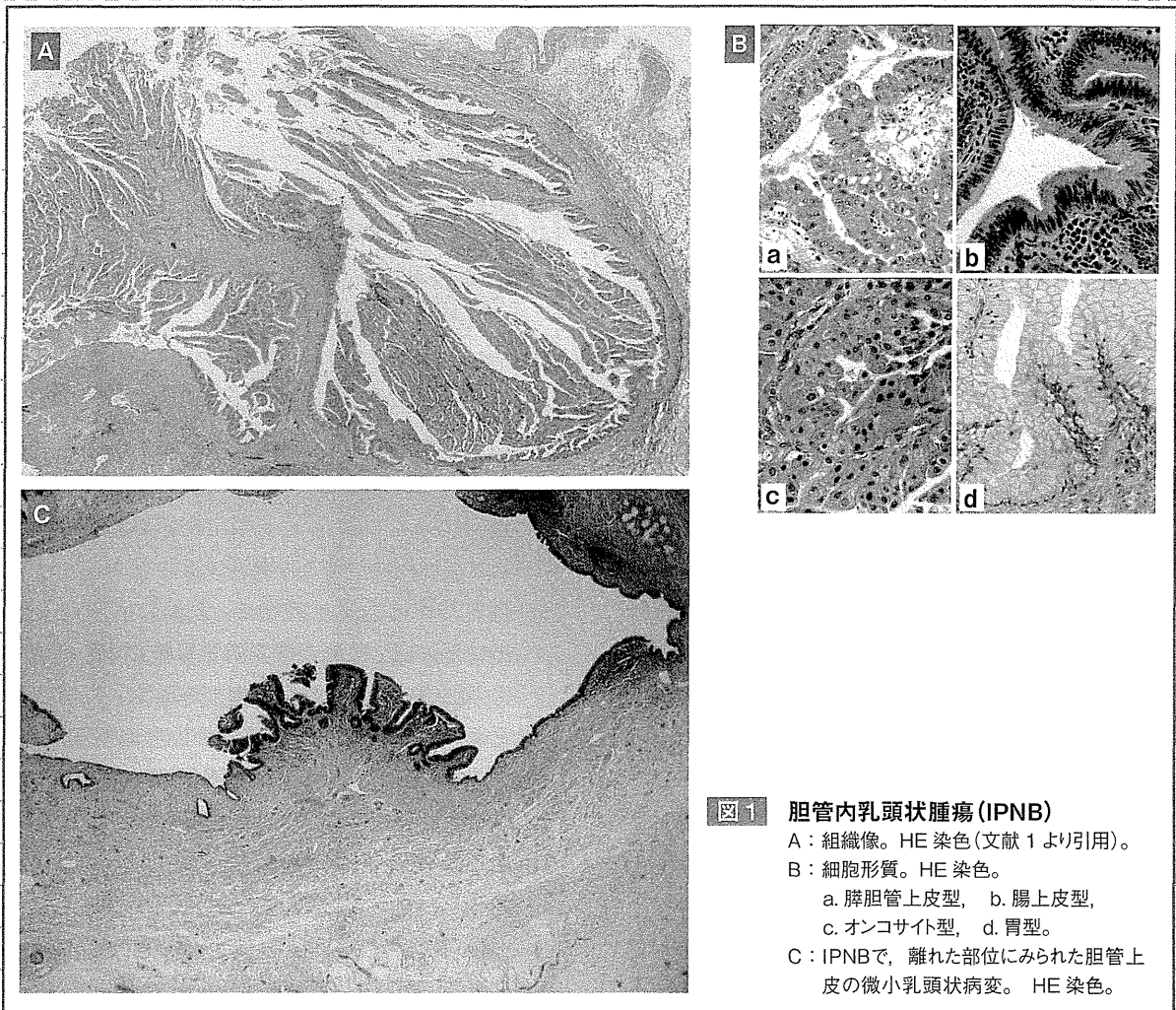


図 1 胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB)
 A : 組織像。HE 染色 (文献 1 より引用)。
 B : 細胞形質。HE 染色。
 a. 膵胆管上皮型, b. 腸上皮型,
 c. オンコサイト型, d. 胃型。
 C : IPNB で、離れた部位にみられた胆管上皮の微小乳頭状病変。HE 染色。

で見られる(図 1 A)。

異型度からみた分類 : IPNBは、異型が強く、癌と診断できる病変あるいは症例は、後述の乳頭型胆道癌および胆管内発育型肝内胆管癌に含まれる。IPNB癌化例の浸潤部では、管状/微小乳頭状腺癌を呈する例と粘液癌を呈する例がある。管腔内で増殖している部では、特殊な癌腫や肉腫の像は呈さない。

2010年に改訂されたWHO分類¹⁾では、IPNBをIPNB with low or intermediate-grade intraepithelial neoplasia(腺腫～境界病変相当)、IPNB with high grade intraepithelial neoplasia(in situ癌)、それにIPNB with an associated invasive carcinoma(浸潤癌を伴う)に分類している。

細胞表現型からみた分類 : 膵胆管型、腸上皮型、オンコサイト型、胃型に分類される(図 1 B)。

3) 組織発生

組織像からみた病変の進展 : IPNBは、形態像で特徴付けられる胆管腫瘍であるが、同時に腫瘍発生あるいは組織発生を含めた概念としても提唱されている。IPNBの組織病変のクライテリアを満たさない、初期のIPNBあるいはIPNBに先行する病変に関しては十分な検討がなされていない。完成したIPNB病変から距離的に離れた胆管に、顕微鏡レベルの微小な乳頭状胆管上皮病変をみることがあり、IPNBの初期病変と考えられる(図 1 C)。IPNBは、初期の段階では、良性腫瘍あるいはこれらは境界病変あるいは低悪性度癌と考えられ、少なくともこれら症例の一部は悪性度を増し、高分化型の癌となり、浸潤能を獲得し、浸潤型の胆管癌へと進展すると思われる。従って、転移性腫瘍や平坦型あるいは結節型の胆管癌、胆道癌で、二次性に胆管内に乳頭状の増生を閉める例は、IPNBとは異なる。

発生部位：肝内大型胆管や肝門部胆管(主に肝門領域の胆管)、また頻度は低いですが総胆管などの肝外胆管に発生する。これらの胆管区分には、解剖学的には胆管周囲付属腺が分布していることが注目される。胆管周囲付属腺は、不完全な腺組織とみなすことができるとの見方もあり、それゆえに、膵臓のIPMNと類似した腫瘍性病変がこれらの胆管区分に発生しうると理解される⁴⁾。さらに、胆管周囲付属腺には、肝細胞、胆管上皮、さらに膵への分化を示す幹細胞が分布することが最近注目され、これら付属腺の病態への関与も注目されている。

IPNBが提唱された当初、主として肝内結石症に合併する症例が検討された。その後、カリ病、原発性硬化性胆管炎に合併する症例も報告されている。最近、胆道の寄生虫感染(特に、肝吸虫症)に発生する胆道系腫瘍も、少なからずIPNBの病理形態を示すことが、主に韓国やタイでの研究と経験から明らかになりつつある。しかし、わが国のIPNBの多くは、胆管、胆道系に先行病変が明瞭でない症例で発生する。

IPNBと肝内胆管癌および胆道癌との 関連性、異同

原発性肝癌取扱い規約では、肝内胆管癌をその肉眼像より、腫瘍形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型の3型に大きく分類している⁵⁾。また、胆道癌取扱い規約でも、胆道癌を、その肉眼形態から、乳頭型、結節型、平坦型の3型に分類している⁶⁾。これらの中で、IPNBとの異同が問題となるのは、胆道癌の乳頭型と肝内胆管癌の胆管内発育型が代表的であり、IPNBとの関連性を図2に示す。また、その他の肉眼型の肝内胆管癌や胆道癌でも、腫瘍部胆管内に種々の程度の乳頭状腫瘍性病変を伴う症例があり、これもまたIPNBに由来する癌腫との異同が問題となる。

1) 肝内胆管癌および肝門部領域の胆道癌

肝内大型胆管の肝内胆管癌と肝門部の胆道癌は、類似した形態を呈し、ここではまとめて記載する。

①胆管内発育型肝内胆管癌および乳頭型肝門部胆管癌
高分化型乳頭状腺癌：肝内大型胆管や肝門部の胆管内にみられる高分化型乳頭状腺癌では、腫瘍部胆管は種々の程度に拡張し、腫瘍性上皮の胆管内での乳頭状増生がみられる。癌化したIPNBと理解される。

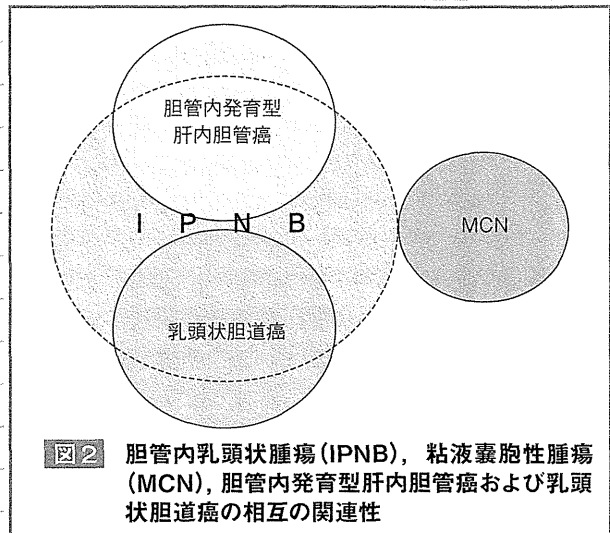


図2 胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)、粘液嚢胞性腫瘍(MCN)、胆管内発育型肝内胆管癌および乳頭状胆道癌の相互の関連性

低分化あるいはその他の像を示す胆管癌：稀ではあるが、特殊な癌腫として、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、内分泌癌などが胆管内発育型の像を呈するが、IPNBには含めない。胆管内発育型や乳頭型胆道癌で、分化度の低い癌腫はほとんど経験せず、これらの症例はIPNBの腫瘍発生概念からはずれるので、IPNBには含めない。

②その他の肝内胆管癌

胆管周囲浸潤型の肝内胆管癌でも、胆管内面に、顕微鏡レベルの乳頭状病変がみられる。また、腫瘍形成型でも、隔壁胆管で、胆管内に乳頭状に浸潤する腫瘍があるが、IPNBは肝内大型胆管あるいは肝門部胆管に病変をみるものであり肝内の隔壁胆管に微小乳頭状病変を認める症例は、現在では含めるべきではないと思われる。しかし、IPNBの浸潤例で、周囲に結節性病変を認める例もある。

2) 胆道癌

総肝管の下方部や総胆管に発生する胆道癌でも、稀に高分化型腺癌で乳頭状の増生(乳頭型胆道癌)を示す例、また粘液産生腫瘍の病態を呈する例があり、これら症例はIPNBと考えられる。なお、この部位で、著明な嚢胞性腫瘍や胆管嚢胞腺腫/腺癌に類似する乳頭状腫瘍は、ほとんど経験しない。結節型や平坦型の胆道癌で、腫瘍の胆管腔面で顕微鏡レベルの乳頭状病変がしばしば経験される。これらの症例は、現時点では、IPNBではなく、管腔面で一部で乳頭状増生を示すが、腫瘍の増殖は主に胆管壁および周囲結合組織で、結節性あるいはびまん性発育を示す胆道癌例と捉えたい。

IPNB と肝 MCN との関連性, 異同

従来, 肝胆道で, 単嚢胞性あるいは多嚢胞性の腫瘍が知られており, 胆管粘液性嚢胞性腺腫/腺癌と呼称されてきた。この腫瘍の典型例は, 女性で, 胆管との交通がなく, また嚢胞壁に卵巣様間質を伴う。しかし, 胆管腔と交通を示す例, 男性例, あるいは壁に卵巣様の間質を持たない例のあることが従来より知られている。膵臓では, 粘液性嚢胞性腫瘍(MCN)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, 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。そして, このMCNと膵臓のIPMNとは, 異なる疾患であることが確立された。

2010年WHO消化器腫瘍の改訂では, 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, 肝胆道のMCNは嚢胞性, 粘液産生性の腫瘍で, 腫瘍の壁に, 卵巣様の間質がみられ, この部でエストロゲンおよびプロゲステロン受容体の発現がみられる(図3)。通常は, 嚢胞と胆管内腔との交通がない。そして, 用いられてきた胆管粘液性嚢胞腺腫/嚢胞腺癌は使用されなくなった。つまり, 肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌として分類されてきた病変の一部は, 上述したMCNであり, さらに嚢胞性拡張を示すIPNBや高度の粘液産生を示すIPNBが含まれていたと考えられる。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IPNB, および高度の粘液産生を示すIPNBであり, かつては肝胆道嚢胞腺腫/嚢胞腺癌と診断されていたと思われる。

おわりに

肝外胆管, 肝門部胆管, それに肝内大型胆管では, 胆管内腔に乳頭状に発育する胆管上皮性腫瘍があり, 腺腫

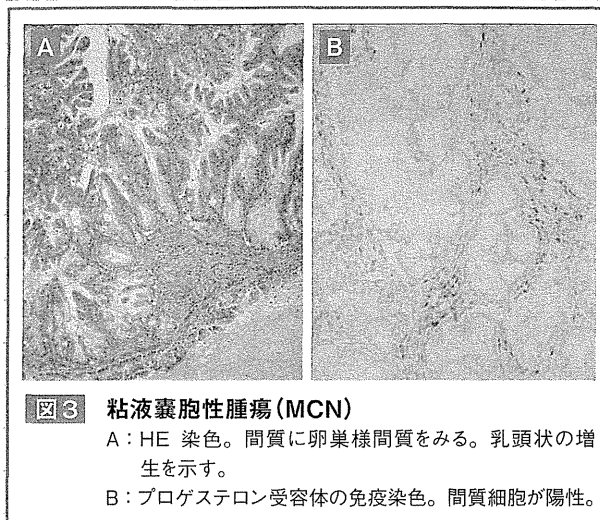


図3 粘液嚢胞性腫瘍(MCN)

A: HE 染色。間質に卵巣様間質をみる。乳頭状の増生を示す。
B: プロゲステロン受容体の免疫染色。間質細胞が陽性。

あるいは境界病変あるいは高分化型の乳頭状腺癌の形態を示し, 胆管内乳頭状腫瘍IPNBと呼称される。種々の程度の胆管内腔の拡張を伴い, 大量の粘液産生を示す例もあり, 肝胆の粘液嚢胞性腫瘍MCNとの鑑別が必要である。病態および腫瘍発生的に, 膵にみられるIPMNに類似する点が注目される。

文献

- 1) Nakanuma Y, Curabo M.P, Franceschi S, et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma: In WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours (4th ed, eds. FT Bosman, F Carneiro, RH Hruban, ND Theise). IARC, Lyon, 217-224, 2010
- 2) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al: Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. Hepatology 34: 651-658, 2001
- 3) 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
- 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) 日本肝癌研究会 編: 臨床・病理原発性肝癌取扱い規約第5版. 金原出版, 2008
- 6) 日本胆道外科学会 編: 外科・病理胆道癌取扱い規約第5版. 金原出版, 2003

胆管内上皮性腫瘍BiINと癌化

佐藤保則* 中沼安二*

索引用語：Biliary intraepithelial neoplasia, 多段階発癌, 前癌病変, 胆管癌

1 はじめに

慢性胆道炎などの慢性胆管上皮傷害を背景として発生する胆管癌の多くは、胆管上皮性腫瘍(biliary intraepithelial neoplasia, BiIN)から浸潤癌へと多段階の発癌過程を経て発生すると考えられている^{1,2)}。BiINは膵管内腫瘍であるpancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)との対比を想定した概念であり、胆管癌の前癌・初期癌病変に相当する。当初は肝内結石症の肝門部大型胆管を対象として検討が行われたが、原発性硬化性胆管炎や先天性胆道形成異常、最近ではC型肝炎やアルコール性肝硬変などでもBiINが出現することが明らかとなっている^{3~6)}。

WHO腫瘍分類では、BiINは胆管内乳頭状腫瘍(intraductal papillary neoplasm [IPN] of the bile duct)とともにprecursor lesions of invasive neoplasiaとして位置づけられ、それぞれの異型度の基準が示されている¹⁾。WHO腫瘍分類において従来のディスプラジアや腺腫、乳頭腫などの用語に代わって

BiIN分類、IPNB分類が導入されたことで、胆管癌の前駆病変についての概念が整理、統一され、これらの分類を用いて現在、胆管癌の病態解析が進行している。

本稿では、BiINから癌化に至る一連のプロセスをその病理病態や分子生物学的異常、臨床病理学的な観点から、最近の知見を交えて解説する。

2 BiINの病理

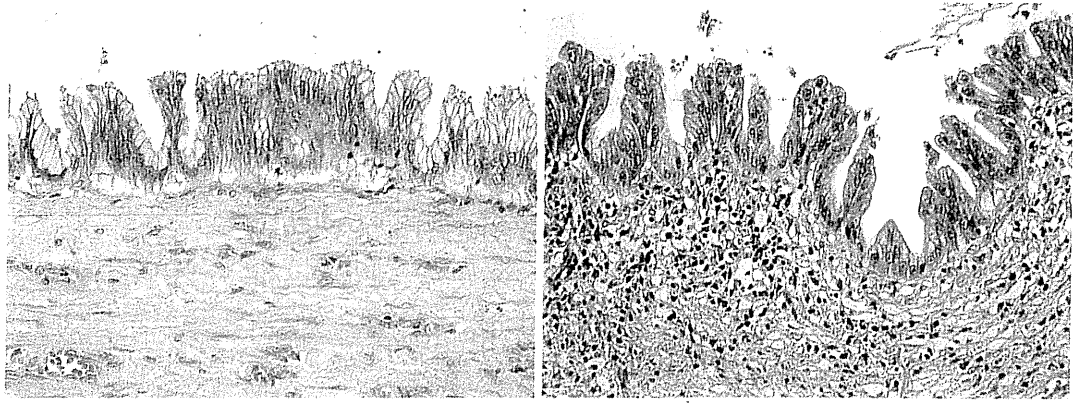
1. 分類

BiINは肉眼的に平坦な形態を示す顕微鏡レベルの病変で、顕微鏡下で低乳頭状や平坦な病変を形成する。通常、画像検査でBiINを検出することはできない。HE染色標本における異型性の程度に基づき、以下のようにBiIN-1 (low-grade), BiIN-2 (intermediate-grade), BiIN-3 (high-grade)にグレード分類される⁴⁾。わが国ではBiIN-3は上皮内癌と同等に取り扱われる。

BiIN-1 (図1A)：胆管上皮細胞の核の多層化、核の大小不同、核のクロマチンの増加を

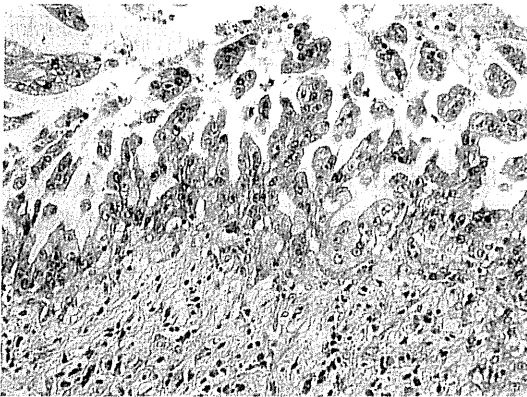
Yasunori SATO *et al*: Malignant progression of BiIN

*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]



A | B
C

図1 BiINの病理組織像
A: BiIN-1 B: BiIN-2 C: BiIN-3
肝内結石症例. HE染色.



A



B

図2 BiINにおけるMUC5ACの発現

A: 非腫瘍性の肝門部大型胆管上皮 B: BiIN-3. MUC5ACはBiINで発現が亢進する肝内結石症例. MUC5AC免疫染色.

認める.

BiIN-2 (図1B): 核や細胞の大小不同がさらに強くなり, 核の管腔縁までの迫りだし, 細胞の極性の乱れがみられる.

BiIN-3 (図1C): 細胞の極性の乱れがさら

に高度となり, 細胞学的, 構造的に癌と診断される. 間質浸潤は認めない.

これらの組織所見のうち, 実際の病理診断に際してBiIN-1は核の多層化, BiIN-2は核の迫り出し, BiIN-3はびまん性の細胞極性

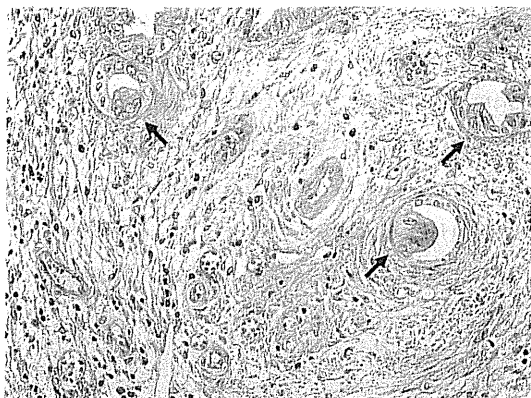


図3 肝内小型胆管の異型上皮病変
小葉間胆管や細胆管にBiINに類似する異型上皮病変を認める(矢印). 本例はC型肝硬変を背景として発生した肝門部胆管癌症例. HE染色.



図4 BiINの胆管周囲付属腺への進展
肝門部の大型胆管上皮から連続して胆管周囲付属腺(壁内腺)にBiINが進展している(*). 本例は肝硬変(cryptogenic cirrhosis)の病理解剖症例で、偶発的にBiINを認めた. HE染色.

の乱れがあることを特に重要視している。

2. 細胞形質

BiINには胆道固有の上皮だけではなく、化生性変化を伴う病変がしばしば認められる。胃型(foveolar metaplasia, pseudopyloric gland metaplasia)や腸型(goblet cell metaplasia)の化生病変があり、特にfoveolar metaplasiaの出現頻度が高い⁷⁾。

これに対応して、免疫染色によるムチンコア蛋白の発現の検討では、BiINで胃腺窩上皮型ムチンであるMUC5ACの発現を高率に認める(図2)⁷⁾。BiINにおけるMUC1の発現はそれほど高くなく、MUC2発現は低率である。BiINに由来する浸潤癌の組織型は粘液癌より管状腺癌が多いが、傍肝門部にみられる管状腺管はMUC1とMUC5ACを高率に発現する。このBiINと管状腺癌でのMUC5ACの発現亢進は、膵臓においてPanINと膵管癌でMUC5ACの発現亢進があることと類似している⁸⁾。最近、HBVやHCVに関連した非胆汁性肝硬変で出現するBiINは、肝内結石症などと比較してMUC5ACの発現が有意に

低く、細胞形質に相違があることが指摘されている⁹⁾。

3. 分布

BiINは肝門部大型胆管から肝外胆管において局所性もしくは領域性に分布し、非連続性に多発したようにみえることも経験される。高異型度のBiINほど広範囲に分布する傾向がある。肝門部胆管癌を対象とした検討では、約70%の症例において大型胆管にBiINを伴っていたとされる⁹⁾。

隔壁レベルの肝内胆管やそれより末梢側の胆管にBiINを認める頻度は低いが、C型肝硬変やアルコール性肝硬変などの非胆汁性肝硬変で小葉間胆管や細胆管にBiIN、もしくはそれに類似した異型上皮病変が多発する症例があることが知られており、末梢型肝内胆管癌の前癌・初期癌病変のひとつと推測されている(図3)^{10,11)}。

BiINは胆管周囲付属腺にも認められ、胆管上皮のBiIN病変から連続して胆管周囲付属腺に進展(glandular involvement)してみえることもある(図4)。胆管周囲付属腺に偶発

的にBilINやそれに類似する低乳頭状の上皮の過形成性・増殖性病変をみる頻度は稀ではなく、われわれが病理解剖症例の肝門部組織プレパラートを検討した結果では、約5%の症例において胆管周囲付属腺に上皮の増生病変を認めた。

近年、胆管周囲付属腺は、膵臓における膵管腺(pancreatic duct glands)とともに腫瘍の発生母地となりうるということが注目されている¹²⁾。胆管周囲付属腺には多能性のステム細胞が存在し、胆管癌が胆管周囲付属腺のステム細胞に由来する可能性が指摘されている^{13~15)}。また、われわれは胆管周囲付属腺に主座をおくIPNBを膵臓の分枝型intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)との対比から、“分枝型IPNB”と呼ぶことを提唱した¹⁶⁾。このように近年、胆管周囲付属腺に由来する腫瘍が注目されているが、BilINを含めてそれらの前駆病変に関する系統的な検討はなされておらず、今後の研究課題と考えられる。

4. 悪性進展

胆管癌と同様、膵癌も予後不良な難治性消化器癌の代表であるが、膵癌を時系列で解析した結果では、最初に突然変異を起こしてから原発巣を生ずるまでに約10年、さらに転移性クローンを生ずるまでに約5年を要するとされ、いったん転移性クローンを生ずるとその後平均2年で患者が死亡することが報告されている¹⁷⁾。この結果は膵臓において、前駆病変であるPanINから浸潤癌が発生するまでかなりの年月を必要とし、悪性進展が急速に進行していくのではないことを示唆している。

一般にBilIN-3から浸潤癌に進展すると考えられているが、BilINが浸潤癌となるまでにどの程度の時間経過を要するのかは不明で

ある。肝内結石症の外科的切除材料を観察すると、浸潤癌を合併した症例ではほぼ全例にBilIN-3が認められるのに対し、浸潤癌の合併のない症例でBilIN-3を認めることはまれである。このことはBilINの異型度が多段階的に増加してBilIN-3まで至った場合には、比較的速やかに浸潤癌へと移行する過程を示唆しているように思われる。

5. 問題点

胆道系では炎症性変化がしばしばみられ、これに伴う胆管上皮の傷害が異型度を判定する上での妨げとなる。反応性異型とBilIN-1との鑑別はしばしば困難であり、明確な診断基準の確立が望まれるが、上皮内に好中球が浸潤する所見は反応性変化でよくみられる所見である¹⁸⁾。また、化生性変化を伴うBilINのグレード分類に関しても、確立された診断基準は示されていない。

胆管癌は上皮内で表層拡大進展を示すことがある。胆管癌の表層拡大進展は同じく上皮内癌であるBilIN-3とは本質的(概念的)に異なるものであるが、実際の病理組織で両者の区別は困難なことが多い。BilIN分類が再現性をもって一般に広く用いられるためには、このような問題点を解決していく必要がある。現在、BilINの異型度分類はHE染色標本で行われているが、診断に補助的に使用する組織染色マーカーを同定することも有用と思われる。

外科的切除材料の切除断端の胆管の異型上皮病変の取扱いに関して、表層拡大進展による上皮内癌が断端部に存在しても、予後に有意な影響を与えないことが示されている¹⁹⁾。また最近、IPNBの切除断端部における異型上皮病変の存在、および膵臓での断端部のPanINの存在と予後との関連についての検討結果が報告されている^{20,21)}。BilINに関して

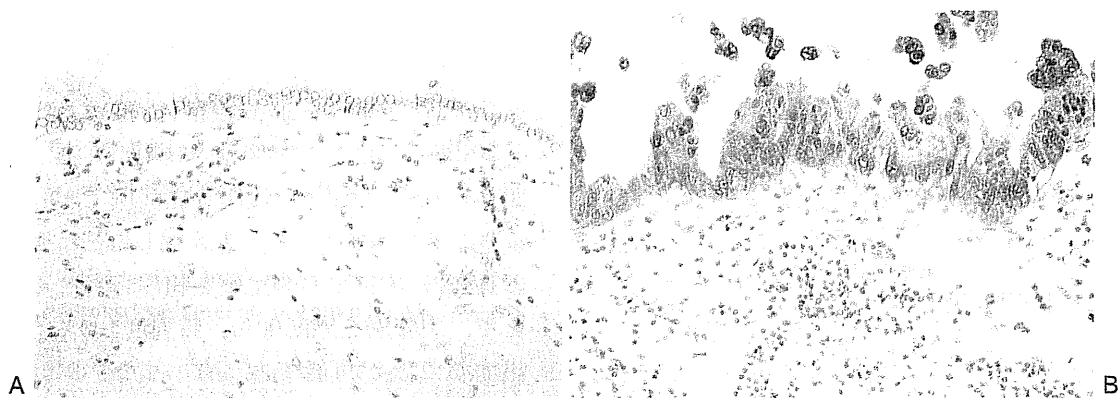


図5 BiIINにおけるS100Pの発現

A：非腫瘍性の肝門部大型胆管上皮

B：BiIIN-3. S100PはBiIIN-1よりBiIIN-2/3での発現亢進がより顕著である
肝内結石症例. S100P免疫染色.

も同様の臨床病理学的な検討を行い、断端部にBiIINが存在する場合の臨床的意義や取扱いの指針を明確にしていく必要がある。

3 BiIINの分子生物学

BiIINの異型度の増加とともに、胆管癌で見られる分子生物学的な異常が段階的に蓄積しており、このことが胆管癌の多段階発癌を支持する根拠のひとつとなっている。細胞周期に関連して、BiIINでは異型度が増すにしたがいSMAD4の発現は減弱し、cyclin D1やp21の発現が亢進する²²⁾。高異型度のBiIINは免疫染色でp53に陽性を示すことがあるがその頻度は低く、われわれの検討ではBiIIN-3でのp53陽性率は10%程度である。なお、p53陽性率は肝内胆管癌よりも胆嚢癌や肝外胆管癌で高い傾向にある。胆管癌におけるKRAS変異の頻度は報告により一定しないが、BiIINでもKRAS変異を認める例が低頻度ながら存在する。

胆管上皮の細胞接着や形態維持に関連するE-cadherinや β -cateninの細胞膜での発現は、BiIINの異型度の増加とともに低下する²³⁾。

また、BiIINでは異型度が増して浸潤癌になるにしたがい、細胞外基質を分解し癌の浸潤に関与するmatrix metalloproteinase (MMP)-7やmembrane type 1 MMP (MT1-MMP)の発現が亢進する。

癌抑制遺伝子であるp16 (INK4a)の発現はBiIIN-1ではしばしばみられるが、BiIINの異型度の増加とともに発現が低下し、浸潤癌ではp16 (INK4a)の発現はほとんどみられない²⁴⁾。一方、ポリコム群蛋白であるEZH2の発現はBiIINの異型度とともに発現が亢進し、p16 (INK4a)の発現と逆相関を示す。EZH2の過剰発現がp16 (INK4a)プロモーターのメチル化を誘導し、その結果としてp16 (INK4a)の発現低下をきたすと考えられている。

Pancreatic duodenal homeobox 1 (PDX1)は膵胆道系の分化・誘導に関わる胎児期関連因子であり、その発現はBiIINの異型度の増加に伴って亢進する²⁵⁾。胎児期において肝外胆管系と膵臓はほぼ同時期に前腸から発生することから、胆管癌と膵癌で見られる表現型や生物学的動態の類似性は、発生学的な共