

表1 膵・胆管合流異常の診断基準2013

日本膵・胆管合流異常研究会

日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会

(定義)

膵・胆管合流異常とは、解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常をいう。

(病態)

膵・胆管合流異常では、機能的に十二指腸乳頭部括約筋(Oddi筋)の作用が膵胆管合流部に及ばないため、膵液と胆汁の相互逆流が起こり、胆汁や膵液の流出障害や胆道癌など胆道ないし膵にいろいろな病態を引き起こす。

(診断基準)

膵・胆管合流異常の診断は、画像または解剖学的検索によって行われ、以下のいずれかを満たせばよい。

1. 画像診断

1) 直接胆道造影(ERCP, 経皮経肝胆道造影, 術中胆道造影など)またはMRCPや3D-DIC-CT像などで、膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流するか、異常な形で合流することを確認する。

ただし、共通管が比較的短い例では、直接胆道造影で乳頭部括約筋作用が膵胆管合流部に及ばないことを確認する必要がある。

2) EUSまたはmultidetector-row CT(MD-CT)のmulti-planar reconstruction(MPR)像などで、膵管と胆管が十二指腸壁外で合流することを確認する。

2. 解剖学的診断

手術または剖検などで、膵胆管合流部が十二指腸壁外に存在するか、または膵管と胆管が異常な形で合流することを確認する。

(補助診断)

つぎのような所見は、膵・胆管合流異常の存在を強く示唆しており、有力な補助診断となる。

1. 高アマラーゼ胆汁

開腹直後または内視鏡的あるいは経皮的に採取した胆管内または胆嚢内の胆汁中膵酵素が異常高値を示す。

しかし、膵・胆管合流異常例でも血清濃度に近い例や、それ以下の低値例も少なからずある。また、膵胆管合流部に乳頭部括約筋作用が及ぶ例でも、胆汁中膵酵素が異常高値を呈し、膵・胆管合流異常と類似する病態を呈する例もある。

2. 肝外胆管拡張

膵・胆管合流異常には、胆管に拡張を認める例(先天性胆道拡張症)と胆管に拡張を認めない例(胆管非拡張型)がある。

肝外胆管に嚢胞状、紡錘状、円筒状などの拡張がみられるときには、膵・胆管合流異常の詳細な検索が必要である。

なお、胆管拡張の診断は、年齢に相当する総胆管径の基準値を参考にする。

日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会

東京都立駒込病院内科 神澤輝実(委員長), 愛知県心身障害者コロニー 安藤久實, 関西医科大学附属枚方病院小児外科 濱田吉則, 山梨大学第一外科 藤井秀樹, 日本大学小児外科 越永従道, 静岡県立こども病院小児外科 漆原直人, 東京医科大学消化器内科 糸井隆夫

(文献2より引用)

表2 Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013

I. Definition

Pancreaticobiliary maljunction is a congenital malformation in which the pancreatic and bile ducts join anatomically outside the duodenal wall.

II. Pathophysiology

In pancreaticobiliary maljunction, the duodenal papillary sphincter (sphincter of Oddi) fails to exert any influence on the pancreaticobiliary junction due to the abnormally long common channel. Therefore, reciprocal reflux between pancreatic juice and bile occurs, resulting in various pathologic conditions, such as inhibiting the excretion of bile and pancreatic juice, and biliary cancer, in the biliary tract and pancreas.

III. Diagnostic criteria

Pancreaticobiliary maljunction is diagnosed by either imaging test or anatomical examination.

Imaging diagnosis

- (a) An abnormally long common channel and/or an abnormal union between the pancreatic and bile ducts must be evident on direct cholangiography, such as endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), percutaneous transhepatic cholangiography (PTC), or intraoperative cholangiography; magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP); or three dimensional drip infusion cholangiography computed tomography (3D-DIC-CT). However, in cases with a relatively short common channel, it is necessary to confirm that the effect of the papillary sphincter does not extend to the junction by direct cholangiography.
- (b) Pancreaticobiliary maljunction can be diagnosed if the pancreaticobiliary junction outside the wall can be depicted by endoscopic ultrasonography (EUS) or multi-planar reconstruction (MPR) images provided by multi-detector row computed tomography (MD-CT).

Anatomical diagnosis

It should be confirmed by surgery or autopsy that the pancreaticobiliary junction lies outside the duodenal wall, or pancreatic and bile ducts unite abnormally.

IV. Supplementary diagnosis

The following findings strongly suggest the existence of pancreaticobiliary maljunction.

Elevated amylase levels in bile

Pancreatic enzymes, especially amylase, in the bile within the bile duct and gallbladder obtained immediately after laparotomy, endoscopically or percutaneously are generally at extremely high levels. However, levels close to or below the normal serum value are occasionally observed in patients with pancreaticobiliary maljunction.

Clinical features similar to pancreaticobiliary maljunction, including elevation of pancreatic enzymes in bile, are observed in some cases with a relatively long common channel, showing the effect of the sphincter on the pancreaticobiliary junction.

Extrahepatic bile duct dilatation

Pancreaticobiliary maljunction includes one type that is associated with bile duct dilatation (congenital biliary dilatation), and another that is not (pancreaticobiliary dilatation without biliary dilatation). When cystic, fusiform, or cylindrical dilatation is detected in the extrahepatic bile duct, careful investigations are needed to determine whether pancreaticobiliary maljunction is present.

Standard values for the maximum diameter of the common bile duct at each age are useful for diagnosing pancreaticobiliary maljunction with or without biliary dilatation.

(文献3より引用)

2. 画像診断

従来の診断基準⁷⁾では、直接胆道造影(ERCP, PTC, 術中胆道造影など)で、乳頭部括約筋作用が膵胆管合流部に及ばないことを確認することを基本とし、膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流するか、異常な形で合流する所見より合流異常と診断された。

近年の画像診断の進歩に伴って、直接胆道造影以外の検査法でも合流異常の診断が可能となった。MRCPや3D-DIC-CT像などでは、異常に長い共通管の所見より合流異常と診断できる。しかし、MRCPではOddi括約筋作用が膵胆管合流部に及んでいるかいないかを確認できないので、共通管の短い例、複雑な合流様式を示す例や膵胆管合流部の描出が不十分な例では直接胆道造影による確定診断が必要となる⁹⁾。また、EUS, IDUSまたはMD-CTのMPR像により膵管と胆管の壁外合流が確認できた場合、合流異常と診断できる。しかし、非典型例ではやはりERCPによる確定診断が必要である¹⁰⁾。

3. 高アミラーゼ胆汁

膵管内圧は通常胆管内圧より高いので、合流異常では長い共通管を介して、膵液が胆管内へ容易に逆流する。したがって胆汁中の膵酵素であるアミラーゼ値の上昇は、膵液胆道逆流現象の有力な診断根拠となる。合流異常では胆汁中アミラーゼ値が10,000 IU/L以上の異常高値を示すことが多い¹¹⁾。しかし、合流異常でも胆汁中アミラーゼ値が異常高値を示さない例もある^{12,13)}。また、乳頭部括約筋作用が膵胆管合流部まで及んでいても、比較的長い共通管を有する例では、胆汁中膵酵素が異常高値を呈し、合流異常と類似する病態を呈することがある(膵胆管高位合流)^{14,15)}。

4. 肝外胆管拡張

従来胆管拡張の診断は、総胆管径の基準値

を15歳以上で10mmにすることが多かった。しかし、腹部USによる総胆管径の基準値の策定では、小児・成人とも胆管径は年齢とともに大きくなるので、年齢に相当する総胆管径の基準値を参考にすることが推奨される¹⁶⁻¹⁸⁾。



膵・胆管合流異常の診療 ガイドライン

日本膵・胆管合流異常研究会と日本胆道学会は、共同で合流異常の診療ガイドラインを作成した^{4,5)}。合流異常に関する文献はエビデンスに乏しいものが多く、専門家のコンセンサスに基づくガイドラインを作成することにした。本ガイドラインは、I. 概念, 病態, 病理(10 CQs), II. 診断(10 CQs), III. 膵胆管合併症(9 CQs), IV. 治療と予後(17 CQs)の計46個のCQsからなる。また、合流異常の診療に一定の指針を与え、臨床上の実用性を重視した内容を目指すとともに、この疾患について広く認知していただくために、合流異常に関する一般的な事項も内容に加え作成した。

先天性胆道拡張症の戸谷分類では、総胆管の限局性拡張を呈するI型(分節型のI bは除く)とI型に肝内胆管の拡張が加わったIV-A型はほぼ全例に合流異常を合併するが、他のI b, II, III, IV-B, V型では合流異常の合併はほとんどみられない。現在、わが国では、いわゆる狭義の先天性胆道拡張症は、戸谷I型(I bは除く)とIV-A型を意味することが多い。一方、膵・胆管合流異常には、胆管が拡張する例(胆管拡張型)と胆管が拡張しない例(胆管非拡張型)がある。ガイドラインでは、胆管拡張型の膵・胆管合流異常は、総胆管を含む肝外胆管の限局性拡張を呈しほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併する戸谷I型

(I bは除く)とIV-A型の先天性胆道拡張症”と同一と定義した。

CQ- I . 概念, 病態, 病理

CQ- I -1. 膵・胆管合流異常とはどのような疾患なのか? (図1)

- ・解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常である。
- ・共通管が長く, 十二指腸乳頭部括約筋(Oddi括約筋)作用が膵胆管合流部に及ばないため, 膵液と胆汁が相互に逆流することにより, 胆道ないし膵にさまざまな病態を引き起こす。
- ・胆管拡張を伴う例(先天性胆道拡張症)と胆管に拡張を認めない例(胆管非拡張型)がある。

CQ- I -2. 膵・胆管合流異常の発生機序は?

- ・膵・胆管合流異常の発生機序は解明されていないが, 胎生4週頃までに起こる2葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする説が有力である。
- ・胆道拡張は原腸の内腔形成機序に関連しているとする説が有力である。

CQ- I -6. 膵・胆管合流異常の主乳頭の病理は?

- ・膵・胆管合流異常では主たる括約筋が膵胆管合流後の共通管を取り囲み, sphincter ampullaeとなっているため, 括約筋の収縮時には膵液の胆道内への逆流が生じる。

CQ- I -7. 膵・胆管合流異常の胆道の病理変化は?

- ・膵液の胆道内への逆流(膵液胆道逆流現象)により, 胆道粘膜に持続する炎症と再生が生じる。
- ・拡張胆管および胆嚢では, 持続する炎症と再生から細胞周期の回転が亢進し, 過形成, 異形成, 癌が発生しうる。

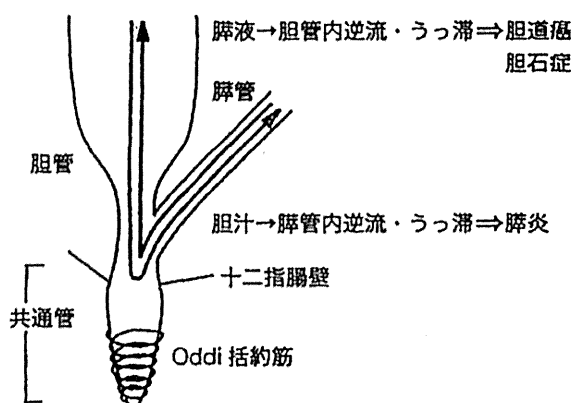


図1 膵・胆管合流異常の病態(文献4より引用)

CQ- I -10. 膵胆管高位合流とは? (図2)

- ・膵胆管高位合流とは, 共通管の長さが6 mm 以上であり, 膵管と胆管の合流部に括約筋作用が及ぶ例である。
- ・膵胆管高位合流では, 膵液胆道, 胆汁膵管逆流現象などの膵・胆管合流異常と類似した病態が起こる。

CQ- II . 診断

CQ- II -2. 膵・胆管合流異常にはどのような臨床症状があるか?

- ・主な症状は腹痛, 嘔吐, 黄疸, 発熱などである。
- ・先天性胆道拡張症の方が, 胆管非拡張型膵・胆管合流異常よりも症状を呈することが多い。
- ・先天性胆道拡張症の症状は腹痛, 黄疸, 腹部腫瘤が三主徴といわれてきたが, すべて揃うのは少ない。

CQ- II -4. 膵・胆管合流異常の診断におけるUSの役割は? (図3)

- ・USは膵・胆管合流異常のスクリーニングに有用である。
- ・先天性胆道拡張症の場合は総胆管, 肝内胆管の拡張が診断の契機となる。
- ・胆管非拡張型膵・胆管合流異常の場合は, 胆嚢壁内側の低エコー層の肥厚が診断の

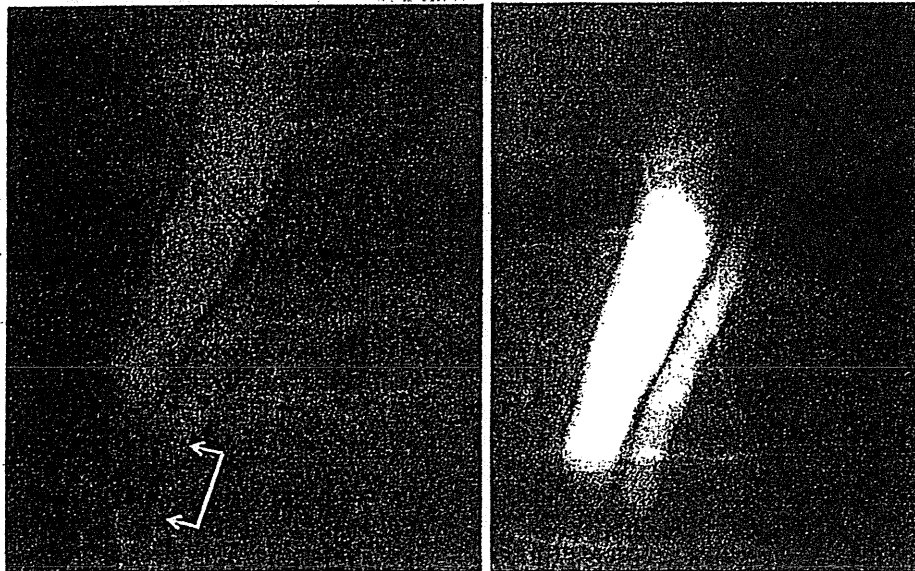


図2 膵胆管高位合流のERCP像(文献4より引用)

(左)括約筋弛緩時には、胆管と膵管は8 mmの長さの共通管(矢印)を形成するが、(右)収縮期には両者の交通は遮断される。



図3 膵・胆管合流異常例の胆嚢のUS像(文献4より引用)

胆嚢壁内層が肥厚している。

契機となる。

CQ- II -7. 膵・胆管合流異常の診断におけるMD-CT, DIC-CTの役割は？ (図4)

- ・ MD-CTのMPR像や3D-DIC-CT画像は、膵・胆管合流異常における胆汁膵管逆流現象を捉えたり、肝外あるいは肝内胆管形態を描出することができる。

CQ- II -8. 膵・胆管合流異常の診断におけるEUSの役割は？ (図5)

- ・ EUSは十二指腸壁外での膵管と胆管の合流を確認できるので、膵・胆管合流異常の診断に役立つ。
- ・ EUSでは膵・胆管合流異常の診断に引き続いて胆管、胆嚢の観察が可能である。
- ・ 診断能が術者に依存するため、習熟した専門医が行う必要がある。

CQ- III. 膵胆道合併症

CQ- III -1. 膵・胆管合流異常に合併する胆道結石の頻度と特徴は？

- ・ 膵・胆管合流異常症例は通常と比較して胆道結石を合併しやすい。
- ・ 胆道結石の頻度は先天性胆道拡張症では17.9%、胆管非拡張型膵・胆管合流異常では27.3%で有意に胆管非拡張型が高頻度で、先天性胆道拡張症では胆管結石、胆管非拡張型では胆嚢結石が高頻度である。
- ・ 成人が小児と比較して有意に高頻度である。
- ・ 胆石組成は先天性胆道拡張症ではビリル



図4 膵・胆管合流異常のMD-CTのMPR像(文献4より引用)

膵実質内で膵管と胆管が合流している。

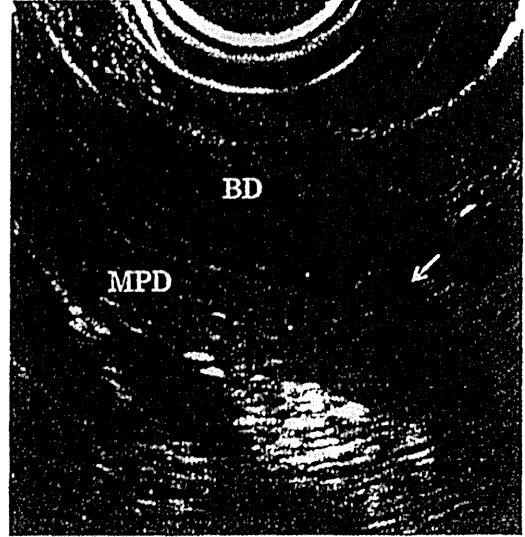


図5 膵・胆管合流異常のEUS所見(文献4より引用)

十二指腸壁外の膵実質内で主膵管(MPD)と胆管(BD)が合流している。矢印：十二指腸筋層。

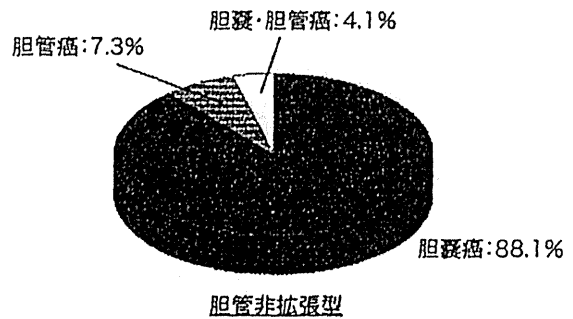
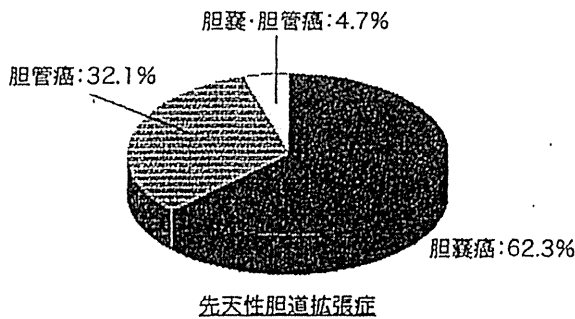


図6 成人の膵・胆管合流異常例における胆道癌の局在割合(文献4より引用)

ピン結石が高頻度で胆汁うっ滞・感染の関与が示唆される。

CQ-III-2. 膵・胆管合流異常に合併する急性膵炎の頻度と特徴は？

- 膵・胆管合流異常に急性膵炎は高率に合併するが、その頻度は成人では約9%であるのに対し、小児では約28%から43.6%とさらに高くなる。
- 膵・胆管合流異常に合併する急性膵炎の発生要因として、共通管の拡張、膵管の拡張、膵頭部膵管の複雑な走行異常、protein plugなどが考えられている。また、臨床的に一過性のものや、軽症で再

発性のものが多いなどの特徴がある。

CQ-III-3. 膵・胆管合流異常に合併する慢性膵炎の頻度と特徴は？

- 膵・胆管合流異常症例を多く経験している施設での慢性膵炎合併率は5~8%、本邦の全国集計による検討では3%であった。
- 慢性膵炎は胆道系手術既往例で頻度が高く、胆管切除を伴わない吻合術既往例では高率に慢性膵炎の合併を認める。

CQ-III-5. 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率は？ (図6)

- 成人における胆道癌合併頻度は、先天性

胆道拡張症21.6%，胆管非拡張型膵・胆管合流異常42.4%と非常に高率で，局在の割合は先天性胆道拡張症では胆嚢癌62.3%，胆管癌32.1%で胆管非拡張型では胆嚢癌88.1%，胆管癌7.3%である。

- ・小児(15歳以下)における胆道癌合併頻度は，先天性胆道拡張症において胆管癌が7例，胆嚢癌が1例，胆管非拡張型において胆嚢癌が1例認められる。

CQ-III-6. 膵・胆管合流異常に合併する胆道癌の特徴は？

- ・成人における胆道癌発生の好発年齢は50～65歳で，通常の癌発症年齢よりも15～20歳程度若年である。
- ・胆道同時性・異時性重複癌例が多い。
- ・胆嚢癌における結石合併率は低い。

CQ-III-7. 膵・胆管合流異常に合併する胆道癌と通常の胆道癌で発癌メカニズムに違いはあるか？

- ・膵・胆管合流異常に合併する胆道癌の発癌メカニズムは，膵液の胆道系への逆流による慢性炎症を基盤にするhyperplasia-dysplasia-carcinoma sequenceとされ，通常の胆道癌のadenoma-carcinoma sequenceや*de novo*発癌と異なると考えられる。

CQ-IV. 治療と予後

CQ-IV-1. 膵・胆管合流異常の手術時期はいつ頃が良いか？

- ・手術時期の明確なエビデンスはないが，膵・胆管合流異常は胆道癌の発生母地であり，若年での癌発症例もあるため，診断確定後は早期の手術が推奨される。
- ・新生児や乳児では有症状例は可及的早期に，無症状例は肝機能等を慎重に観察し，3～6カ月頃まで待機しても良い。

CQ-IV-2. 無症状例の手術適応は？

- ・膵・胆管合流異常と診断されれば症状の有無とは無関係に手術適応である。

CQ-IV-5. 嚢胞の切除範囲はどこまでとすべきか？

- ・基本的に発癌の標的臓器を切除する意味で肝外胆管切除を行う。
- ・拡張部が肝内胆管におよぶ場合，切除範囲をどこまでとするかの明確なデータはない。
- ・膵側胆管切除は可能な限り胆管を残さないように，膵管との合流部直上で切離する。

CQ-IV-6. 肝内胆管の狭窄はどう対処したら良いか？

- ・肝内胆管の狭窄は肝外胆道切除後の肝内結石の原因となるので，肝外胆道切除時に対処すべきである。
- ・胆管の狭窄は大半が肝門部で対処が可能な位置に存在する。
- ・対処法には総肝管の内側から切除・形成する方法と，狭窄を越えて胆管側壁を切開する方法(戸谷・Lilly式)がある。肝門部から到達できない狭窄に対する肝外胆道切除時の対処法には一定の見解はない。

CQ-IV-7. 胆道再建の方法は？

- ・膵・胆管合流異常の分流手術に最も適した胆道再建法の統一した見解は得られていない。
- ・代表的な再建法はRoux-en Y型空腸吻合，胆管十二指腸吻合である。
- ・吻合する胆管は総肝管(左右肝管合流部より下位)と肝門部肝管(左右肝管合流部付近)に大別できる。

CQ-IV-9. 胆管非拡張型膵・胆管合流異常に対する手術術式は？

- ・胆管非拡張型膵・胆管合流異常は高率に胆嚢癌を合併するため，予防的胆嚢摘出

術を行うべきである。予防的肝外胆管切除に関しては一定した見解はない。

CQ-IV-10. 嚢胞切除術の合併症はどのようなものがあるか？

- ・嚢胞切除の合併症としては、剥離面からの出血、門脈・肝動脈損傷や膵管損傷、稀に肝管分岐異常による胆管損傷もある。

CQ-IV-15. 術後早期と晩期合併症の頻度は？

- ・術後早期合併症には、縫合不全、剥離面からの出血、急性膵炎、膵液瘻、消化管出血、イレウスがある。その多くは手術操作を原因とするもので頻度は高くない。
- ・術後晩期合併症には、胆管炎や肝内結石、遺残胆管癌、膵石、膵炎、イレウスなどがある。この中でも重篤な合併症である肝内結石や遺残胆管癌は、術後数年から十数年の経過を経て発症することが多い。

おわりに

合流異常は、改訂された診断基準2013で診断し、診療ガイドラインに沿って診療することを推奨する。しかし、胆管非拡張型の合流異常の診断や治療法など、今後解決しなければならない問題点が残存している。

文献

- 1) Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H et al : Pancreaticobiliary maljunction. Clin Gastroenterol Hepatol 7 (Suppl) : S84-S88, 2009
- 2) 日本膵管胆道合流異常研究会, 日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会 : 膵・胆管合流異常の診断基準2013. 胆道27 : 1-3, 2013
- 3) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y et al : Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21 : 159-161, 2014
- 4) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会 : 膵・胆管合流異常診療ガイドライン. 医学図書出版, 東京, 2012
- 5) Kamisawa T, Ando H, Suyama M et al : Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. J Gastroenterol 47 : 731-759, 2012
- 6) 日本膵管胆道合流異常研究会, 膵・胆管合流異常診断基準検討委員会 : 膵・胆管合流異常の診断基準(案). 胆と膵1 : 115-118, 1987
- 7) 日本膵管胆道合流異常研究会合流異常診断基準検討委員 : 膵・胆管合流異常の診断基準(改訂). 膵・胆管合流異常その Consensus と Controversy, 船曳孝彦編, 医学図書出版, 東京, 1997, pp1-4
- 8) The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM) and The Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria. Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1 : 219-221, 1994
- 9) Kamisawa T, Tu Y, Egawa N et al : MRCP of congenital pancreaticobiliary malformation. Abdom Imaging 32 : 129-133, 2007
- 10) Kamnisawa T, Takuma K, Itokawa F et al : Endoscopic diagnosis of pancreaticobiliary maljunction. World J Gastrointest Endosc 3 : 1-5, 2011
- 11) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, 他 : 全国集計からみた先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率とその特徴. 胆と膵31 : 1293-1299, 2010
- 12) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al : Dorsal pancreatic duct dominance in pancreaticobiliary maljunction. Pancreas 30 : e60-e63, 2005
- 13) 松田正道, 渡邊五郎, 橋本雅司, 他 : 膵胆管合流異常における胆嚢胆汁中アミラーゼ低値例の検討. 胆道21 : 119-124, 2007
- 14) Kamisawa T, Amemiya K, Tu Y et al : Clinical significance of a long common channel. Pancreatology 2 : 122-128, 2001
- 15) Horaguchi J, Fujita N, Kamisawa T et al : Pancreatobiliary reflux in individuals with a normal pancreaticobiliary junction: a prospective multicenter study. J Gastroenterol 49 : 875-881, 2014
- 16) 濱田吉則, 嵩原裕夫, 安藤久賢, 他 : 小児胆管径の基準値からみた胆管拡張の定義の問題点. 胆と膵31 : 1269-1272, 2010
- 17) Itoi T, Kamisawa T, Fujii H et al : Extrahepatic bile duct measurement by using transabdominal ultrasound in Japanese adults: multi-center prospective study. J Gastroenterol 48 : 1045-1050, 2013
- 18) Kamisawa T, Ando H, Shimada M et al : Recent advances and problems in the management of pancreaticobiliary maljunction: feedback from the guidelines committee. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21 : 87-92, 2014

Intrahepatic cholangiocarcinoma arising 28 years after excision of a type IV-A congenital choledochal cyst: report of a case

Takafumi Kumamoto · Kuniya Tanaka · Kazuhisa Takeda · Kazunori Nojiri · Ryutaro Mori · Kouichi Taniguchi · Ryusei Matsuyama · Michio Ueda · Mitsutaka Sugita · Yasushi Ichikawa · Youji Nagashima · Itaru Endo

Received: 7 October 2011 / Accepted: 5 July 2012 / Published online: 23 October 2012
© The Author(s) 2012. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract This report presents a rare case of intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC) arising 28 years after excision of a type IV-A congenital choledochal cyst. The patient underwent excision of a congenital choledochal cyst (Todani's type IV-A) at 12 years of age, with Roux-en-Y hepaticojejunostomy reconstruction. She received a pancreaticoduodenectomy (PD) using the modified Child method for an infection of a residual congenital choledochal cyst in the pancreatic head at the age of 18. She was referred to this department with a liver tumor 22 years later. Left hemihepatectomy with left-side caudate lobectomy was performed and the tumor was pathologically diagnosed to be IHCC. The cause of the current carcinogenesis was presumed to be reflux of pancreatic juice into the residual intrahepatic bile duct during surgery. This case suggests that a careful long-term follow-up is important for patients with congenital choledochal cysts, even if a separation-operation was performed at a young age, and especially after PD.

Keywords Choledochal cyst · Hepatectomy · Intrahepatic cholangiocarcinoma

T. Kumamoto (✉) · K. Tanaka · K. Takeda · K. Nojiri · R. Mori · K. Taniguchi · R. Matsuyama · M. Ueda · M. Sugita · Y. Ichikawa · Y. Nagashima · I. Endo
Department of Gastroenterological Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan
e-mail: t.kumamoto@k5.dion.ne.jp

T. Kumamoto · K. Tanaka · K. Takeda · K. Nojiri · R. Mori · K. Taniguchi · R. Matsuyama · M. Ueda · M. Sugita · Y. Ichikawa · Y. Nagashima · I. Endo
Department of Molecular Pathology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3-9 Fukuura Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan

Introduction

Intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC) is the second most common primary liver cancer, and the incidence is increasing [1]. There is a significant association between the presence of congenital choledochal cysts and the development of hepatobiliary malignancies, including IHCC. [2–7] The cause of carcinogenesis in these cases is presumed to be the reflux of pancreatic juice into the bile duct and the accumulation of mixed bile in the biliary system caused by an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct.

The recommended standard surgical treatment is the excision of the dilated extrahepatic bile duct, with a hepaticoenterostomy to stop the reflux of pancreatic juice. This is called a “separation-operation.” However, some patients develop biliary cancer long after a separation-operation. The development of intrahepatic cholangiocarcinoma after pancreaticoduodenectomy has not previously been reported in patients with congenital biliary dilation, however, this report presents a case of intrahepatic cholangiocarcinoma arising 28 years after the initial separation-operation for a Todani's type IV-A congenital choledochal cyst, and 22 years after pancreaticoduodenectomy for infection of a residual congenital choledochal cyst in the pancreatic head.

Case report

A 40-year-old female was referred to this department for further examination of a liver tumor. She had undergone excision of a congenital choledochal cyst (Todani's type IV-A) at 12 years of age, with Roux-en-Y hepaticojejunostomy reconstruction (Fig. 1a). She underwent a

pancreaticoduodenectomy (PD) at the age of 18, using the modified Child method to treat an infection of a residual congenital choledochal cyst in the pancreatic head (Fig. 1b). The patient had been well with no symptoms since her last operation, so she had not undergone regular follow-up during the 18 years since her second operation.

She was diagnosed with a chronic hepatitis C virus (HCV) infection during a medical checkup at the age of 37, and was referred to our hospital for treatment. She had received interferon and ribavirin therapy and finally obtained a sustained viral response, after which she underwent regular follow-up. Follow-up-dynamic abdominal computed tomography (CT) revealed a low-density tumor on the left medial section (Fig. 2a) at the age of 40. Serum carcinoembryonic antigen (CEA) and DUPAN-2 levels were elevated to 6.3 ng/ml and 360 U/ml, respectively. Positron emission tomography-CT (PET-CT) revealed the maximum standardized uptake value (SUV-max) of the liver tumor to be 9.3, with no signs of lymph node metastasis, intraperitoneal dissemination, or hepatic

metastasis. 3D-drip infusion cholangiography-CT (3D-DIC-CT) revealed dilation of the right and left hepatic ducts of up to 20 mm and tumor invasion of the B2 + 3 bile duct; the hepaticojejunostomy was not affected by the tumor (Fig. 2b). The tumor was diagnosed to be IHCC.

She underwent a left hemihepatectomy with left-sided caudate lobectomy, preserving the hepaticojejunostomy that had been established in the previous operation. Intra-operative frozen sections of the cut end of the left hepatic duct and lymph node of the hilar lesion revealed no metastasis. Amylase levels in the bile juice of the left hepatic duct were 7621 U/L, and bile juice culture detected the presence of *Enterococcus faecalis*.

The cut surface of the tumor was 32 mm in diameter, hard and whitish; the margin was somewhat lobulated and the tumor had invaded the bile duct of the lateral segment (Fig. 3a). The tumor contained atypical cells with nuclei with enriched chromatin and showed morphological variety. The atypical cells had a poorly glandular arrangement (Fig. 3b).

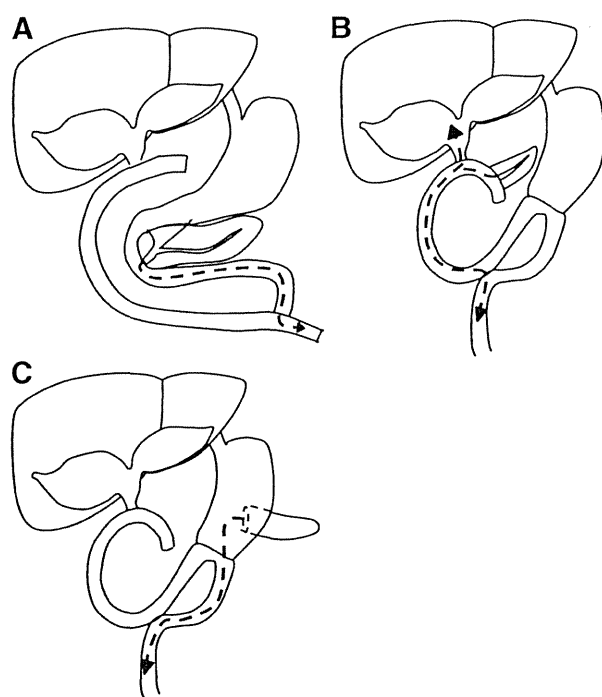


Fig. 1 Schematic illustration of the reconstruction. **a** Excision of the extrahepatic dilated bile duct with Roux-en-Y hepaticojejunostomy reconstruction separated the bile from the pancreatic juice flow. *Arrow with the broken line* shows the flow of the pancreatic juice. **b** Pancreaticoduodenectomy (PD) using a modified Child method was performed for infection of residual congenital choledochal cyst in pancreatic head. *Arrow with the broken line* shows the flow of pancreatic juice that could enter the intrahepatic bile duct. **c** Pancreaticogastrostomy after PD. *Arrow with the broken line* shows the flow of pancreatic juice, which is less likely to move backward to the bile duct

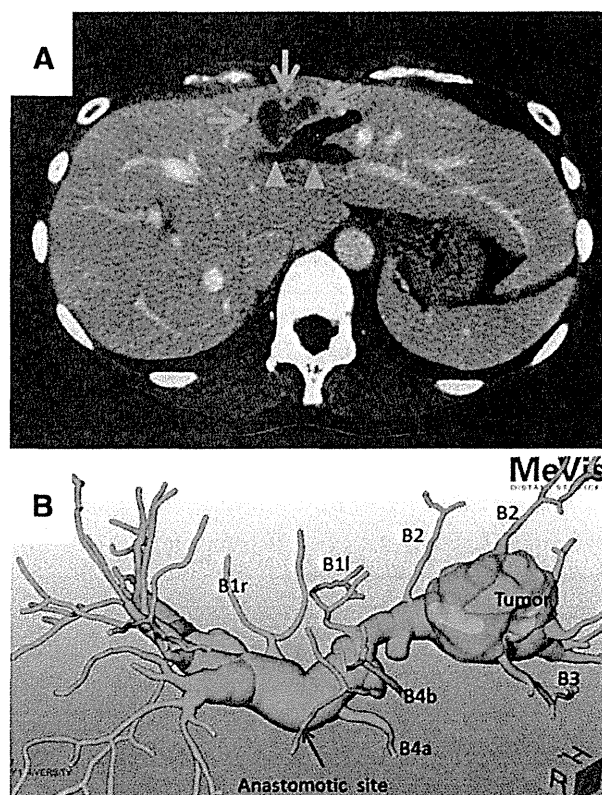


Fig. 2 Enhanced abdominal computed tomography and three dimensional-drip infusion cholangiography-computed tomography. **a** *Arrows* show a low-density tumor, 32 mm in diameter, in the lateral section of the liver. *Arrow heads* show a dilated intrahepatic bile duct. **b** 3D-DIC-CT revealed dilation of the right and left hepatic ducts to 20 mm, and tumor invasion of the B2 + 3 bile duct but not the hepaticojejunostomy

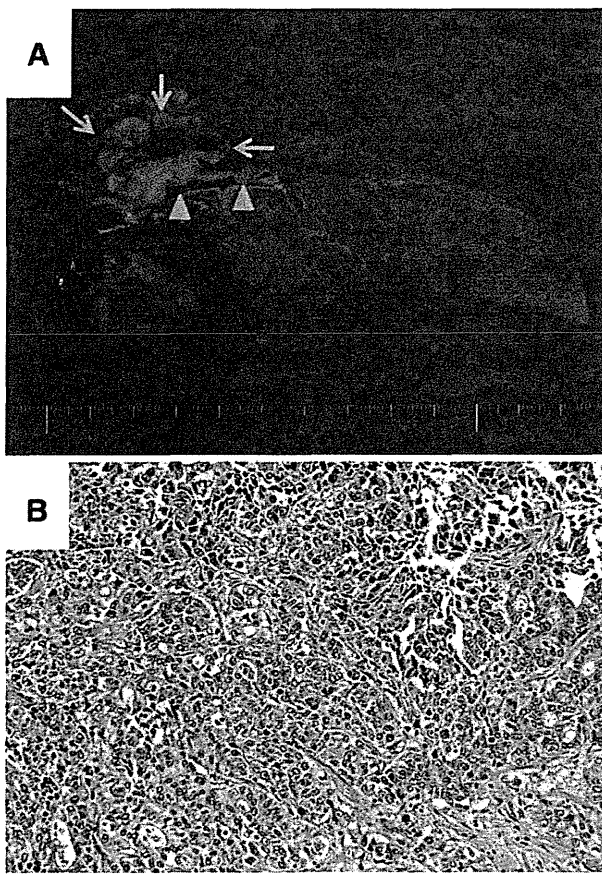


Fig. 3 Gross findings of the excised specimen and histopathological findings. **a** Arrow shows the tumor and the arrow head shows the dilated intrahepatic bile duct. The cut surface of the tumor was 32 mm in diameter, hard and whitish; the margin was somewhat lobulated and the tumor had invaded the B2 + 3 bile duct. **b** The tumor was composed of solid cell nests with occasional glandular spaces. Tumor nuclei were vesicular with coarse chromatin, small nuclei and eosinophilic cytoplasm

The patient received postoperative adjuvant systemic chemotherapy with gemcitabine. There was no recurrence 10 months after surgery.

Discussion

The development of biliary cancer is a major complication in patients with congenital choledochal cysts, with an incidence of hepatobiliary malignancies associated with congenital choledochal cysts ranging from 2.5 to 28 % [2–7]. Although the mechanism of carcinogenesis has not been fully elucidated, it is reported that the carcinogenetic process is caused by repeated damage and restoration of the biliary epithelium by a mutual countercurrent of pancreatic and bile juice. The regenerated epithelium gradually produces a variant accompanied by cellular atypical changes,

as well as mutations of the K-ras and p53 genes [8]. These processes may lead to mucosal metaplasia and biliary tract malignancy.

Excision of the entire extrahepatic bile duct and hepaticoenterostomy are recommended to prevent the development of biliary carcinoma, because it separates bile from pancreatic juice flow. However, some patients develop intrahepatic cholangiocarcinoma long after the separation-operation. Kobayashi et al. [8], reported biliary tract cancer before and after separation-operations for patients with congenital biliary dilation, and concluded that the relative risk in the post-surgery group was still higher than in the general population, although it was decreased by approximately 50 % after the separation-operation. This suggests that the epithelium of the remnant bile duct wall may have already progressed to a precancerous stage by the time of surgery, and that genetic changes may have taken place or continued during the postoperative period. Furthermore, all patients in this previous study that developed bile duct carcinoma after surgery had a Todani's type IV-A dilation, characterized by narrowing of the peripheral bile duct and a dilated pathologic bile duct. [9] A complete resection of a dilated pathologic intrahepatic bile duct is not a straightforward procedure, and thus the risk of developing cancer remains high. This was also true in the current case, in which the patient was diagnosed with Todani's type IV-A dilation and the residual dilated intrahepatic duct was detected by 3D-DIC-CT.

Patients who undergo biliary-enteric anastomosis are thought to be at risk for developing IHCC after surgery for benign disease, as the reflux of activated pancreatic juice and bacterial contamination can cause chronic inflammation and carcinogenic processes. Tocchi et al. [10] reported that the incidence of cholangiocarcinomas after choledochoduodenostomy or hepaticojejunostomy for benign disease is 7.6 and 1.9 %, respectively, and this significant difference occurs because the activated pancreatic juice can more easily flow back to the biliary tract in a choledochoduodenostomy. Therefore, the reflux of activated pancreatic juice might be the strongest carcinogenic factor.

Re-exposure to pancreatic juice may have been one of the causes of cancer in the current case. The residual dilated intrahepatic bile duct appeared to have been stimulated by a mutual countercurrent of pancreatic and bile juice and by intestinal bacteria, because *E. faecalis* was detected in a culture of the bile juice and amylase levels were 7621 U/L in the bile juice of the left hepatic duct. Therefore, pancreaticogastrostomy is recommended for patients with congenital choledochal cysts after PD, because it is more difficult for pancreatic juice to flow backward to the bile duct during this procedure (Fig. 1 c).

Re-anastomosis of the hepaticojejunostomy using another Roux-en-Y to prevent pancreatic juice from flowing

Table 1 Published cases of intrahepatic cholangiocarcinoma arising several years after surgery for a congenital choledochal cyst

Case	Sex	Age (years)	Todani tumor type	Years after surgery	Site of carcinoma	Resectability	First author
1	F	58	IV-A	7	Lt	Unresected	Gallagher [13]
2	F	38	IV-A	17	–	Unresected	Chandhuri [14]
3	M	33		20	Rt	Unresected	Cohen [15]
4	–	–	IV-A	2	Rt	Resected	Scudamore [16]
5	M	29	IV-A	3	Bil	Unresected	Joseph [17]
6	F	18	IV-A	2.4	Lt	Unresected	Kobayashi [9]
7	F	52	I	10	A	Resected	Goto [18]
8	M	46	IV-A	26	M	Unresected	Suzuki [19]
9	M	44	IV-A	34	Lt	Resected	Shimamura [20]
10	M	66	–	20	Rt	Unresected	Matsuura [21]
11	F	40	IV-A	28	M	Resected	Present case

backward to residual dilated right hepatic duct during resection of the IHCC was planned in the current case, because the patient was relatively young. However, the adhesion of the hepatic hilum and jejunum was strong and there was a risk of damage to the right hepatic artery. Therefore, only a left hemihepatectomy with left-sided caudate lobectomy was performed, preserving the hepaticojejunostomy that had been established in the previous operation.

Infection with hepatitis B virus or HCV is suggested to be involved in the pathogenesis of IHCC. A large cohort study revealed that HCV infection conferred a more than two fold elevated risk of developing IHCC, [11] while Yamamoto et al. [12] reported that nodular IHCC appears to be related to hepatitis viral infection and could be detected at an early stage by following up cases of chronic hepatitis and cirrhosis. The current patient had not undergone regular follow-up for 18 years after her second operation. However, she underwent periodic medical check-ups after being diagnosed with chronic HCV infection that allowed IHCC to be detected early and a potentially curative operation to be performed.

An extensive literature search revealed ten reports describing IHCC arising after surgery for a congenital choledochal cyst (Table 1). The 11 patients, including the current case, included five males, five females and one case of unknown gender, ranging in age from 16 to 66 years. The mean period between the primary operation and the development of cancer was 15.3 years (2–34 years) and the type of dilation was Todani's type IV-A in eight patients and type I in one patient. The IHCC was resected successfully in only four of these patients, three had an unresectable advanced tumor and one had a resectable tumor that was inoperable due to poor liver function. A periodic medical check-up is important for detecting the tumor at an early stage; since cholangiocarcinoma is not characterized by distinct clinical symptoms until its advanced late stages.

This report presented a case of intrahepatic cholangiocarcinoma arising 28 years after the initial operation of excision of a Todani's type IV-A congenital choledochal cyst with reconstruction by Roux-en-Y hepaticojejunostomy. The patient had multiple possible risk factors for developing IHCC, including remaining IV-A congenital biliary dilation, subsequent modified Child PD that induced re-exposure of pancreatic juice, and chronic HCV infection. Careful long-term follow-up is therefore recommended for high risk patients even after separation-operation.

Conflict of Interest The authors have no conflict of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Yamamoto M, Ariizumi S. Surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today*. 2011;41:896–902.
2. Nagorney DM, McIlrath DC, Adson MA. Choledochal cysts in adults: clinical management. *Surgery*. 1984;96:656–63.
3. Kagawa Y, Kashiwara S, Kuramoto S, Maetani S. Carcinoma arising in a congenitally dilated biliary tract: report of a case and review of the literature. *Gastroenterology*. 1978;74:1286–94.
4. Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, Kobayashi Y, Kobayashi T. Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. *Cancer*. 1979;44:1134–41.
5. Yamaguchi M. Congenital choledochal cysts: analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg*. 1980;140:653–7.
6. Deaiei DJ, Rossi RL, Munson JL, Braasch JW, Silverman ML. Management of bile duct cysts in adults. *Arch Surg*. 1986;121:410–5.
7. Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, Morotomi Y, Maeba T. Choledochal cyst, pancreatobiliary malunion, and cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1994;1:247–51.
8. Kasuya K, Nagawaka Y, Matsudo T, Ozawa T, Tsuchida A. p53 gene mutation and p53 protein overexpression in a patient with

- simultaneous double cancer of the gallbladder and bile duct associated with pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:376–81.
9. Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, Kenmochi T, Nakagohri T. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery.* 1999;126:939–44.
 10. Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Lepre L, Gassini D. Late development of bile duct cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: a follow-up study of more than 1,000 patients. *Ann Surg.* 2001;234:210–4.
 11. El-Serag HB, Engels EA, Landgern O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S. veterans. *Hepatology.* 2009;49:116–23.
 12. Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M, Saito A. A minute nodular intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 1998;82:2145–9.
 13. Gallagher PJ, Millis RR, Mitchinson MJ. Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts with cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol.* 1972;25:804–8.
 14. Chaudhuri PK, Chaudhuri B, Schuler JJ, Nyhus LM. Carcinoma associated with congenital cystic dilation of bile ducts. *Arch Surg.* 1982;117:1349–51.
 15. Cohen GP, O'Donnell C. Malignant change within surgically drained choledochal cysts. *Australas Radiol.* 1992;36:219–21.
 16. Scudamore CH, Hemming AW, Teare JP, Fache JS, Erb SR. Surgical management of choledochal cysts. *Am J Surg.* 1994;167:497–500.
 17. Joseph VT. Surgical techniques and long-term results in the treatment of choledochal cyst. *J Pediatr Surg.* 1990;25:782–7.
 18. Goto N, Yasuda I, Uematsu T, Kanemura N, Takai S. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising 10 years after the excision of congenital extrahepatic biliary dilation. *J Gastroenterol.* 2001;36:856–62.
 19. Suzuki S, Amano K, Harada N, Tanaka S, Hayashi T, Suzuki M, et al. A case of intrahepatic cholangiocarcinoma arising 26 years after excision of congenital biliary dilation (in Japanese with English abstract). *Jpn J Gastroenterol Surg.* 1988;207:142–7.
 20. Shimamura K, Kurosaki I, Sato D, Takana K, Yokoyama N, Sato Y, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising 34 years after excision of a type IV-A congenital choledochal cyst: report of a case. *Surg Today.* 2009;39:247–51.
 21. Matsuura H, Inui K, Wakabayashi T, Okushima K, Miyoshi H, Nakamura Y, et al. A cholangiocarcinoma detected while treating intrahepatic stones 20 years after operative biliary diversion for congenital dilatation of the bile duct. *JJBA.* 2009;23:201–6.

膵・胆管合流異常の診断基準の改訂をめぐって

膵・胆管合流異常の診断の最前線：
出生前診断例の臨床的特徴

窪田 正幸^{1,2)}・新井田達雄²⁾・遠藤 格²⁾・小野 滋²⁾・島田 光生²⁾
高松 英夫²⁾・土岐 彰²⁾・野田 卓男²⁾・松村 敏信²⁾・嶋田 紘³⁾

要約：日本膵・胆管合流異常研究会に1990年から2011年までに登録された症例は2,971例で、そのうち出生前診断症例は1998年の報告が最初で、合計54例であった。出生前診断例は、55%が在胎28週から36週に診断され、肝外胆管の拡張形式は2例を除き囊腫状で、合流異常形式は総胆管が主膵管に合流したように見えるタイプが86%であった。約3分の1の症例で、黄疸(79%)、腹部腫瘍(63%)、灰白色便(53%)などの症状が認められた。手術は、生後6カ月までに9割が分流手術をうけ、1例を除き空腸を用いた胆道再建が行われていた。生後より症状を呈するものでは胆道閉鎖I-cystとの鑑別が重要で、術中胆道造影が診断に有用である。出生前診断例は、膵・胆管合流異常症の中でも特徴的な臨床所見を呈する症例群と考えられた。

Key words：出生前診断、膵・胆管合流異常、胆道閉鎖I-cyst、先天性胆道拡張症

はじめに

膵・胆管合流異常の出生前診断例は、合流異常自体が出生前に診断されるのではなく、胎児期に肝外胆管の拡張が診断され、生後の精査により膵・胆管合流異常が発見される症例である。出生前診断された胆管拡張例において、生後に問題となるのは先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症との鑑別で、その過程において画像所見やさらに術中胆道造影により、合流異常が診断されている。出生前診断の胆道拡張症に関しては近年報告例が増えているもののいまだに症例数は少なく、詳細は不明な部分が多い。

日本膵・胆管合流異常研究会では、1990年から全国登録を始め、その集計結果は定期的に報告され^{1,2)}、小児に関しても詳細な報告がなされているが³⁾、出生前

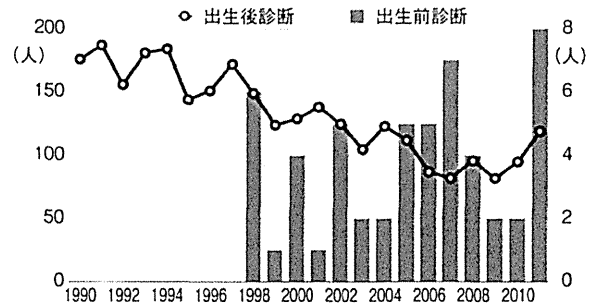


図1 経年の登録症例数の推移

診断例に関する集計はなされていない。今回、日本膵・胆管合流異常研究会よりデータ解析の許可を戴き、登録症例中の出生前診断症例の臨床的特徴を検討した。また、出生後に問題となる胆道閉鎖症と胆道拡張症との鑑別をポイントとして、出生後の診断と治療に関して考察した。

I. 膵・胆管合流異常研究会登録症例

1990年から2011年までの22年間の登録症例は2,971例で、出生前診断例は54例(1.8%)であった。年次の変化を図1に示すが、年次登録症例数は2006年まではゆるやかな漸減傾向にあり、それ以降は横ばい状態

Clinical Characteristics of Antenatally Diagnosed Cases with Pancreaticobiliary Maljunction
Masayuki Kubota et al

- 1) 新潟大学大学院小児外科 (〒951-8510 新潟市中央区旭町通一番町754)
- 2) 日本膵・胆管合流異常研究会登録委員会
- 3) 同 会長

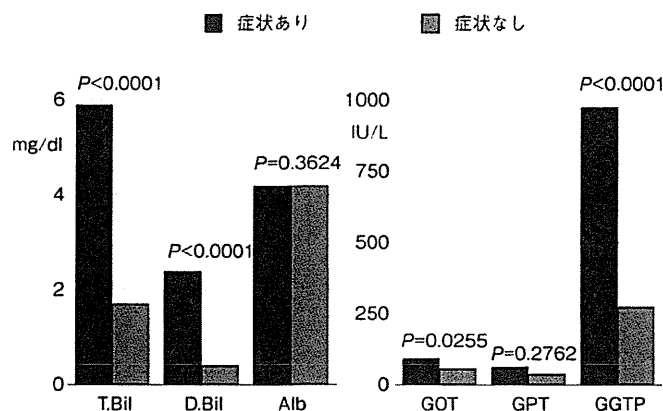


図2 症状あり群となし群での検査データ比較

で2011年は増加していた。出生前診断例が最初に報告されたのは1998年で、その後毎年1例から8例の登録があり、1998年以降の1,465例のなかでの出生前診断例の占める割合は3.7%であった。

性別では、出生前診断例では女児が54例中44例(81.5%)、出生後診断例では性別が記録されている2,907例中女性は2,162例(74.4%)で、両グループ間に有意差はなかった(Mann-Whitney U test, $P = 0.235$)。出生前診断症例の診断時期は54例中49例に記載があり、在胎22週未満が10例(21%)、22~27週が9例(18%)、28~36週が27例(55%)、在胎37週以降が3例(6%)と、28~36週診断例が最多であった。

初発年齢の記載は51例にあり、2歳が1例、1歳が1例、48例は1歳未満であった。2005年以降は、初発月齢を記載できるように登録票が変更となり、2005年以降の33例では、新生児期が29例、1ヵ月が2例、5ヵ月が1例と、出生前診断のために新生児期から治療をうけていた。症状に関しては症状なしとしているものが35例(65%)と多く、症状ありとしているのは全体の3分の1(19例)であった。症状で最も頻度の高いものは黄疸(79%)、続いて腫瘤触知(63%)、灰白色便(53%)、嘔吐(21%)、嘔気(16%)、腹痛(5%)であった。黄疸と腹部腫瘤の合併は9例(31%)に認められたが、いわゆる黄疸、腹痛、腹部腫瘤の三徴を示す例はなかった。症状あり群19例と症状なし群35例の主要検査値を比較すると、ビリルビン値、GOT、 γ GTPが症状あり群で有意に高値を示し、アルブミン値は両群でほぼ同じ正常値であった(図2)。

肝外胆管の拡張は全例に認められ、最大胆管径は6mmから110mmの範囲で中央値は40mmであった。拡張形式は記載のある52例中50例が嚢胞状拡張で、紡錘状が1例、円柱状が1例であった。肝内胆管の拡張も21例に認められている。肝外胆管の拡張を、症状

の有無で比較すると、症状あり群が8mmから110mmの範囲で中央値が57.8mm、症状なし群が6mmから100mmで中央値が35mmと、症状あり群で有意に胆管径が大きいという結果であった($P = 0.0375$)。

膵・胆管合流異常形式(合流異常形式)の診断方法としては、最も用いられていたのは術中胆道造影32例、手術所見25例、MRCP18例とほぼこれら三つの方法で診断がなされていた。合流異常形式に関しては、記載のあった出生前診断43例中A型(画像上、総胆管が主膵管に合流したように見える)が37例(86%)で、B型(画像上、総胆管に主膵管が合流したように見える)が6例(14%)と、A型が9割近く占めていた。症状あり群の15例では、A型が12例でB型が3例、症状なし群28例でも、A型25例でB型が3例と、症状の有無では合流異常形式に違いはなかった。出生後に診断され合流異常形式が記載のある2,769例では、A型は1,466例(53%)、B型は1,140例(41%)、C型(その他の複雑な合流)は163例(6%)で、全体ではA型が半数を占めるという結果であった。出生前診断症例はすべて肝外胆管拡張ありのため、出生後に診断された症例で肝外胆管拡張ありに限って15歳未満とそれ以降で合流異常形式を比較すると、出生後診断例では小児と成人ともにA型が約6割、B型が3割5分という分布で変化なく、出生前診断例は胆管合流型が多いという結果であった(図3)。胆嚢と総胆管内のアミラーゼに関しては、それぞれ27例と30例に記載があり、中央値が16IU/lと30IU/lと著明な上昇はなく、症状の有無で比較すると図4に示すごとく、総胆管内アミラーゼと胆嚢内アミラーゼはともに症状なし群が高値を示し、総胆管内アミラーゼ値は有意に高値($P = 0.0373$)であった。このことは、症状あり群は、膵・胆管合流異常部のdistal narrow segmentの狭窄が強く、胆管閉塞による黄疸や灰

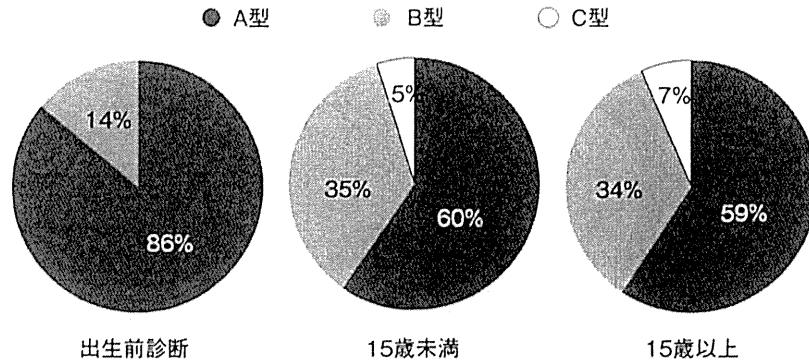


図3 出生前診断例と生後診断され胆管拡張ありとされた症例の合流異常形式

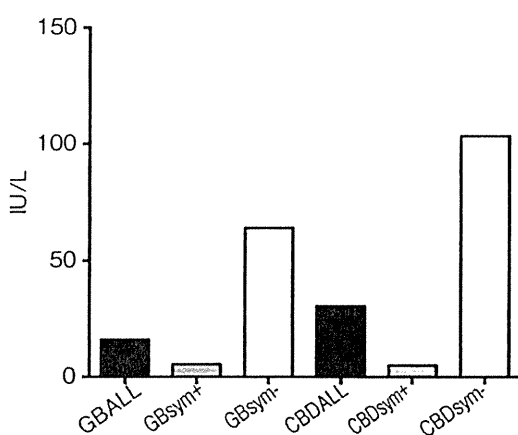


図4 症状あり群となし群での胆嚢・総胆管内アミラーゼ値比較

GBALL: 全症例の胆嚢内アミラーゼ中央値, GBSym+: 症状あり群, GBSym-: 症状なし群, CBDALL: 全症例の総胆管内アミラーゼ中央値, CBDsym+: 症状あり群, CBDsym-: 症状なし群。

白色便が発生し、膵液の流入は少なかったものと考えられた。共通管長の記載があったのは45例で、0 mmから25 mmの範囲で中央値は7.0 mmであった。共通管の拡張は、記載のあった48例のうち拡張径が4 mmでありとされていた1例以外はなしとされ、0 mmから5 mmの範囲で中央値が1 mmであった。したがって、共通管の拡張は出生前診断例では、少ないものと考えられた。

手術時年齢は、月齢での記載が調査票に掲載されている28例では、症状の有無にかかわらず図5に示すごとく生後6ヵ月までに9割近くが手術を受け、比較的早期に手術がなされていた。根治手術は53例になされ、手術術式は分流手術であった。再建術式は、総肝管空腸吻合が37例、肝門部胆管空腸吻合14例、肝門空腸吻合1例で、肝門部胆管十二指腸吻合の1例を除き、空腸を用いた胆道再建が行われていた。組織学的

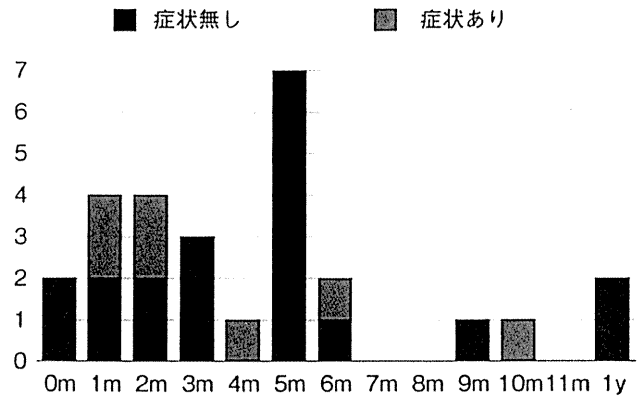


図5 出生前診断例の手術時期

肝硬変は3例に認められ、胆管壁の肥厚は20例に、胆嚢壁の肥厚は11例に認められていた。合併症として胆道穿孔1例、胆石3例、肝機能障害が7例に認められていたが、急性膵炎、慢性膵炎、発癌の合併はなかった。登録時の転帰で、死亡が1例に記載があるが、詳細は記載されていなかった。

II. 出生前肝門部嚢胞の鑑別診断

胎児超音波検査で発見された肝下面の嚢胞性疾患には、鑑別診断として胆道閉鎖症、肝嚢胞、卵巣嚢腫、大網嚢腫、腸管重複症、副腎嚢胞、腎嚢胞、水腎症などがあり、鑑別診断には胆管や胆嚢との解剖的關係が明瞭となる妊娠第3期における胎児MRが有用とされている⁴⁾。出生前診断された14例の肝下面嚢胞13例において、3例が胆道閉鎖、10例が総胆管拡張症であったと報告されている⁵⁾。出生前診断された14例の総胆管拡張症のreviewでは、43%が閉塞性黄疸を呈していた。腫瘤の増大は56%に認められ、全例に分流手術と肝管空腸吻合術がなされ、その平均手術日齢は生後45日(9時間から6ヵ月)であった⁶⁾。

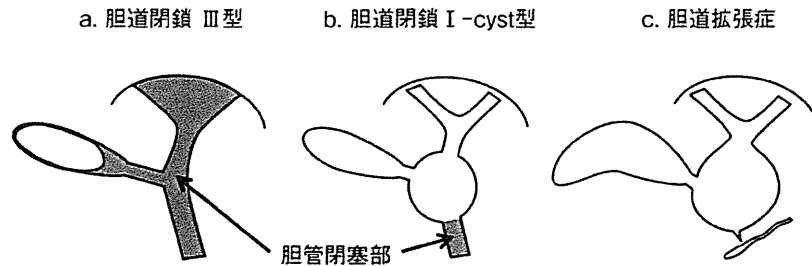


図 6 胆道閉鎖症と胆道拡張症のシェーマ
 a: 胆道閉鎖 III型, b: 胆道閉鎖 I-cyst, c: 総胆管拡張症
 aとbで灰色の部分が胆管閉塞部を示す。

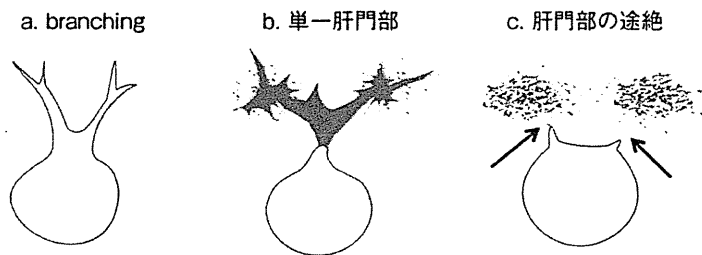


図 7 自験胆道閉鎖 I-cyst 症例の術中胆道造影パターン
 cの矢印の部分で造影剤の肝門部と肝内胆管でギャップが認められている。

III. 胆道閉鎖症との鑑別

胆道閉鎖症は、先天性胆道拡張症と同じく出生1万から1万5千に1例の割合で発生する疾患で、乳児期の外科的胆道疾患としては最も頻度が高い。周産期のなんらかの原因によって生後3ヵ月までに、肝外胆管が閉塞、破壊、消失した疾患と定義されている。胆道閉鎖症の9割は、肝門部胆管が閉塞しているIII型であるが(図6a)、10%は肝門部から3管合流部にかけて肝外胆管が嚢腫状に拡張し、嚢腫より末梢の胆管が閉塞しているI-cyst型である(図6b)。胆道閉鎖症の長期的予後は手術時年齢と相関し、生後60日以内の早期手術が推奨されている。早期の診断確定が予後の改善に重要であるが、CTやMRなどの画像診断のみでは胆道拡張症(図6c)を除外診断することは困難である。生後早期に灰白色便や黄疸を呈する胆管の閉塞機転の強い例では、早期の鑑別検査を施行する必要がある。診断能が高い検査として十二指腸ゾンデ検査があり、経鼻カテーテルの先端を十二指腸に挿入し、24時間かけて十二指腸液(Vater乳頭からの排泄)を収集し、最も緑色の強いサンプルのビリルビン値を測定する。胆汁の存在を確認できれば胆道閉鎖を除外することができる。ERCPやPTCD²⁷⁾の報告もあるが、いずれも全身麻酔が必要で侵襲的である。したがって、診

断が確定できない場合は、早期に試験開腹を行い胆道造影による確定診断が必要である。

当科で経験した胆道閉鎖 I-cyst は13例の検討では、術中胆道造影のパターンにより3群に分類することができ、胆管が肝臓内で正常分岐パターンを示すものが4例(図7a)、総肝管が太く1本のように造影され肝内胆管の分岐構造が明瞭でないパターンが4例(図7b)、肝内胆管に移行する部分で肝内胆管とにギャップが存在し、肝内胆管が雲母状という胆道閉鎖独特のぼんやりとした形態で造影されるものが5例(図7c)であった。正常分岐パターンを示すものは、総胆管拡張症で胆管閉塞機転が強い場合との鑑別が必要となるが、睪管や十二指腸が造影されない場合は、胆道閉鎖に分類されている。これら13例の予後を比較すると、胆管正常分岐群は、肝障害なく長期生存し、単一肝門部胆管群は、肝障害を有しながら長期生存し、肝門部に途絶様所見のある例は、肝移植に移行するか死亡していた。したがって、正常分岐パターンでの胆道造影所見では、十二指腸が造影されない場合でも胆道拡張症の可能性を考慮する必要がある。

おわりに

今回の検討で明らかにされた出生前診断睪・胆管合流異常症例の特徴は、生後に診断される睪・胆管合流

異常症とは異なる特徴を有し、合流異常症の中でも早期手術が必要な症例群と考えられた。

参考文献

- 1) Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, et al : Pancreaticobiliary maljunction : retrospective and nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10 : 345-351, 2003.
- 2) Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, et al : Clinical features of pancreaticobiliary maljunction : update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 20 : 472-480, 2013.
- 3) 高松英夫, 新井田達雄, 遠藤 格, ほか : 【睪・胆管合流異常アップデート】 睪・胆管合流異常の全国集計
小児の特徴. *小児外科* 45 : 609-613, 2013.
- 4) Chen CP, Cheng SJ, Chang TY, et al : Prenatal diagnosis of choledochal cyst using ultrasound and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23 : 93-94, 2004.
- 5) Redkar R, Davenport M, Howard ER : Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg* 33 : 700-704, 1998.
- 6) Lugo-Vicente HL : Prenatally diagnosed choledochal cysts : observation or early surgery? *J Pediatr Surg* 30 : 1288-1290, 1995.
- 7) Ohtsuka Y, Yoshida H, Matsunaga T, et al : Strategy of management for congenital biliary dilatation in early infancy. *J Pediatr Surg* 37 : 1173-1176, 2002.

* * *

膵・胆管合流異常の診断基準の改訂をめぐって

膵・胆管合流異常の型分類

漆原 直人¹⁾・福本 弘二¹⁾・宮野 剛¹⁾・納所 洋¹⁾
 矢本 真也¹⁾・三宅 啓¹⁾・金城 昌克¹⁾・小山真理子¹⁾

要約：これまで報告されている膵・胆管合流異常の型分類と問題点について述べた。膵管や胆管のどこに着目して分類を行うかで異なり、着目点によって①膵管と胆管の合流形式に着目：胆管が膵管に合流し合流角度がほぼ直角の型、膵管が胆管に合流し合流角度が鋭角の型、複雑な型の3型、②胆管狭窄に着目：胆管末梢側に狭窄があり多くは総胆管が大きく拡張する型、胆管に狭窄がなく拡張は軽度あるいは非拡張の型の2型、③共通管に着目：共通管拡張型と非拡張型の2型になる。一般にひろく受け入れられるには、誰にでも理解でき臨床に役立つものであることが必要で、これまでの研究会での登録事業が活用できることも必要であろう。著者自身は、型分類において合流部手前の胆管狭窄の有無、共通管拡張の有無を取り入れた分類が発生的にも臨床的にも有用と考えている。また明確な型分類ができない症例もあると思われるが、共通管拡張型とはどのような症例かなど研究者間で用語の共通の定義が必要で同じ定義を持って症例を型分類し検討する必要がある。

Key words : pancreaticobiliary maljunction, classification, choledochal cyst

はじめに

膵・胆管合流異常（合流異常）は膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常である。先天性胆道拡張症のI型、IV-A型ではほぼ全例にこの合流異常がみられる。先天性胆道拡張症の分類は現在Todani分類¹⁾が世界的にも受け入れられているが、合流異常の型分類に関しては、これまでいくつかの分類案が提唱されており、いまだ統一された型分類がないのが現状である。合流異常の型分類の不要論もあるが、多くの研究者が何らかの型分類を用いており、日本膵・胆管合流異常研究会（研究会）として推奨できる合流異常の型分類案を示すことが望ましいと思われる。本稿ではこれまで提唱された型分類と自験例をまじえながら問題点について述べたい。またこれまでに

も合流異常の型分類案を古味²⁾や石原ら³⁾が整理して報告しているので参考にさせていただきたい。

I. 合流異常の型分類

これまで報告されている合流異常の型分類案は、いずれも発生的見地や病態、治療などを加味した説得性のあるものであるが、一般にひろく受け入れられるには、simpleでわかりやすく臨床に役立つものであることが必要と思われる。多くの先天性奇形に当てはまるように、合流異常も不全型あるいは複雑で分類不能の形態を示すものがあって当然である。また合流部の形態は胆管の拡張形態や胆管末梢部の狭窄の程度や位置で修飾され、さらに腹側膵管と背側膵管の癒合形態によっては膵管癒合不全、輪状膵など複雑な形態を示すことがあり、すべての合流形態を分類しようとするときわめて複雑になってしまう。これまでの分類案を簡単に紹介するが、膵管と胆管の合流形式による分類、総胆管の拡張形態や狭窄による分類、膵管形態による分類、共通管の拡張を取り入れた分類に分けることができる。

Classification of Pancreaticobiliary Maljunction
 Naoto Urushihara et al

1) 静岡県立こども病院小児外科 (〒420-8660 静岡市葵区漆山860)

1. 合流形式や胆管拡張形式や狭窄による分類

①旧古味分類⁴⁾

1977年に全国集計183例を頻度の高い順にa, b, cとし, cは複雑な合流や分類不能なものとして3型に分類した。

a型: 総胆管が嚢胞状に拡張する例に多くみられ, 細い総胆管末端狭窄部と膵管がほぼ直角に合流している型。

b型: 胆道拡張を伴わないか, 拡張が軽度で紡錘型や円筒型の例に多くみられ, 胆管と膵管の合流角度が鋭角の型。

c型: 複雑なものや分類不能のもの。

研究会の全国登録では, 旧古味分類をもとにa型: 画像上, 総胆管が主膵管に合流したように見える, b型: 画像上, 総胆管に主膵管が合流したように見える, c型: その他の複雑な合流として, さらに共通管の拡張の有無を記載するようになっている。

②木村らの分類^{5,6)}

I型 (P-C union, 膵管合流型): 拡張部下部胆管に膵管が合流する形態をなし, 長い共通管をもち, 合流部の上位や下位に著明な胆管の狭窄部をもたない型。

II型 (C-P union, 胆管合流型): 拡張部下部胆管に高度の狭窄があり, この部が膵管に合流する形態をなし, 長い共通管をもつ型。

旧古味分類のa型がII型, b型がI型にほぼ相当すると思われる。

③大井らの分類⁷⁾

I型: 膵管と胆管が2ヵ所で合流。

II型: 胆管が膵管に合流。

III型: 胆管に膵管が合流するように見えるタイプで副膵管の有無でa型とb型に分類。

旧古味分類のa型がII型, b型がIII型にほぼ相当し, 膵管と胆管が2ヵ所で合流するタイプを型分類に入れている。

④土岐らの分類⁸⁾

共通管型, 非共通管型に大きく二つに分類している。さらに共通管型を単純型と複雑型に分類している。単純型は胆管が細い交通枝で主膵管と合流するものをWirsung管型-Vw型, 典型的な共通管を形成しこれに膵管が流入するような形態を共通管型-Vc型としている。

共通管型: 共通管を形成する通常の合流異常

・単純型

Wirsung管型-Vw型: 胆管が細い交通枝で主膵管に流入しているように見えるもの。

共通管型-Vc型: 典型的な共通管を形成しこれに膵管が流入するような形態。

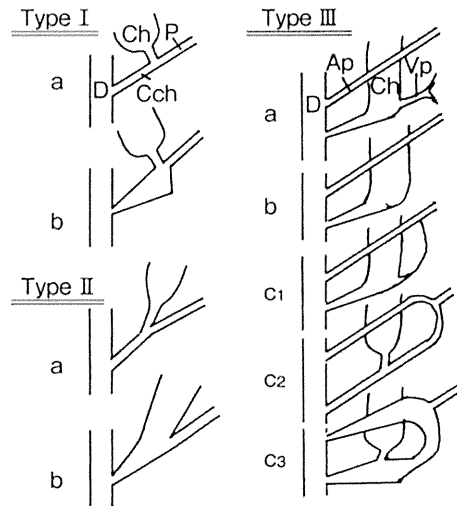


図1 新古味分類 (文献11より引用改変)

中間型-Vm型: いずれとも判定が困難。

・複雑型

非共通管型: 共通管の形成はないが膵管と胆管の間に結合枝がある。

⑤藤井らの分類⁹⁾

主膵管合流型 (main duct type): 総胆管末端がWirsung管の主管に合流する形態。

分枝合流型 (peripheral type): 総胆管末端が腹側膵の二次分枝以下の末梢の膵管に合流する形態。

主膵管多枝分岐型 (multi-branch type): 腹側膵の主管が多数に分岐し主膵管が判定できない場合で, 総胆管末端がこれらの分岐した膵管の1本に合流する形態。Partial pancreas divisumが併存する。

2. 膵管形態による分類

⑥川内らの分類¹⁰⁾

膵管形態から, 通常型, ansa型, loop型, 分離型の四つの膵管型に分類している。膵管のみに注目した分類で詳細な膵管の評価が必要である。

3. 共通管や副膵管の拡張を取り入れた分類

⑦新古味分類¹¹⁾ (図1)

旧古味分類に共通管や副膵管の拡張とWarshawら¹²⁾の膵管癒合不全の分類を加えた分類である。新古味分類のI型は旧古味分類のa型, II型はb型に相当し, さらに共通管の拡張のないものをa型, 共通管の拡張のあるものをb型としている。III型はC型 (複雑型)で副膵管の形態によりさらに6型に細分している。共通管や副膵管の拡張例や複雑型は, 膵石や膵炎をおこしやすく, 手術では乳頭形成や膵頭十二指腸切除も考慮することが必要としている。共通管の拡張を取り入れた臨床的にも有用な分類であるが複雑である。