

特集 ● 膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症



2 疫 学

石橋 広樹^{*,#} 島田 光生^{**,#}
森根 裕二^{**,#}**要 旨**

日本膵・胆管合流異常研究会が集積した3,419例の全国登録症例をもとに膵・胆管合流異常(PBM),先天性胆道拡張症(CBD)症例における臨床的特徴と発癌頻度について概説した。詳細不明症例を除いて,小児1,344例(CBD 1,258例,胆管非拡張PBM 86例),成人1,945例(CBD 1,280例,胆管非拡張PBM 665例)で検討した。初発症状では,頻度順に腹痛,嘔気・嘔吐,黄疸が多く,併存疾患および合併症としては肝障害,急性膵炎の順に多く,胆管穿孔も,成人より小児で高頻度であった。初診時の胆道癌合併の頻度は,小児ではまれだが,成人症例では,CBD 21.1%,PBM胆管非拡張 43.5%である。その局在では,胆管拡張の有無に関係なく,胆嚢癌の合併がもっとも多かった。

Key words膵・胆管合流異常
先天性胆道拡張症
疫学
全国登録**はじめに**

膵・胆管合流異常(pancreatico-biliary maljunction; PBM)は,膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天奇形である¹⁾。合流異常の病態の要因は,このOddi括約筋機能の及ばない共通管を介した圧勾配による膵液と胆汁の相互逆流で,とくに膵管内圧が胆管内圧より高いことによる膵液の胆道内逆流により胆道粘膜傷害を引き起こす。さらに膵液と胆汁の混和物の停滞は,胆管もしくは膵に炎症や結石形成によるさまざまな病態を引き起こすとともに,胆道

癌の発生率をも増加させる²⁾。

先天性胆道拡張症(congenital biliary dilatation; CBD)は,総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で,PBMをほぼ100%に合併する。ただし,肝内胆管の拡張を伴う例もある³⁾。

日本膵・胆管合流異常研究会では,1990年からCBDおよびPBMの全国症例登録を開始し,そのつど,概要を報告してきた^{2),4)}。2015年までに小児・成人合わせて3,419例を登録している。

本稿では,日本膵・胆管合流異常研究会が集積した3,419例の全国登録症例をもとにPBM,CBD症例における疫学を中心に,その臨床的特徴と発癌頻度について概説する。

*徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科
(〒770-8503 徳島市蔵本町2-50-1)

**徳島大学消化器・移植外科

#日本膵・胆管合流異常研究会事務局

I 病型分類・病態

ポイント

- 病型分類としては、戸谷分類がよく用いられる。
- 欧米人より東洋人に多い。

CBDの病型分類として、戸谷が1995年にPBMの概念を加えた分類を発表した。I a型、I c型およびIV-A型は、ほぼ全例にPBMを合併するが、他のI b型、II型、III型、IV-B型、V型ではPBMの合併はほとんどみられない。現在、CBDの病型分類としては、この戸谷分類が広く用いられている。Caroli病、choledochocoele、戸谷分類のI a型、I c型、IV-A型以外でPBMのない胆道拡張症などは原則的にはCBDに含めない。

また、PBMの分類では、一般に、造影所見による膵管と胆管の合流部の角度から、①胆管が膵管に合流する胆管合流型(Type A)、②膵管が胆管に合流する膵管合流型(Type B)、③どちらにも属さない複雑型(Type C)の三つに分類することが多いが、これらに共通管拡張の有無や膵管癒合不全の概念を取り入れた新古味分類もよく用いられている。

一般的に、欧米人に比較して東洋人に多く、半数は10歳以下の小児期に発症し、男女比は1:3で若年女性に多く、本邦での発生頻度は約1,000人に1人とされている。

その病態は、胆管拡張やしばしば合併する総胆管の十二指腸側の狭小部(narrow segment)による胆汁流出障害と合併するPBMのため、乳頭部括約筋作用が膵胆管合流部に及ばないことによる膵液と胆汁の相互逆流である。通常、膵管内圧は胆管内圧より高いことから、膵液の胆道内逆流が生じる。胆道内に流入した膵酵素は胆汁中のenterokinaseにより活性化し、胆道上皮の障害、再生を繰り返すことで遺伝子変異を生じ、発癌(胆道癌)に至ると推測されている。

る。胆汁の膵管内への逆流は、膵炎の原因と考えられているが、どのような条件下で圧勾配に逆らって胆汁の逆流が生じるのかは明確ではない。

II 全国登録症例の概要

ポイント

- 女性に多く、合流形態は、小児・成人例ともにCBDではA型、PBM胆管非拡張ではB型が多い。

1990年から2015年までに、全国141施設から集計したCBDおよびPBM症例は3,419例あり、詳細不明症例を除いて、胆管拡張の基準に従って分類すると、小児1,344例(CBD 1,258例、胆管非拡張PBM 86例)、成人1,945例(CBD 1,280例、胆管非拡張PBM 665例)で、胆管非拡張PBMは小児例が有意に少なかった(図1)。

性別は胆管拡張の有無や小児・成人に関係なく女性に高頻度であった。また合流形態の分類に関しては、CBDでは小児・成人例ともにA型が高頻度で、PBM胆管非拡張では小児・成人ともにB型がもっとも高頻度であった(表1)。

1 症状および合併症

ポイント

- 三主徴は、腹痛、黄疸、腹部腫瘤であるが、すべて揃うのは少ない。
- 小児では胆管穿孔で発症することがある。

初発症状では、頻度順に腹痛、嘔気・嘔吐、黄疸、発熱、灰白色便、腹部腫瘤、背部痛であった(図2)。従来、小児において症状の三主徴は、腹痛、黄疸、腹部腫瘤といわれてきたが、すべて揃うのは少なかった。また、成人と比較すると小児のほうが症状を有する割合が高かった。

併存疾患および合併症を見ると(図3)、肝障害、急性膵炎の順に多く、胆管炎が続いており、とくに小児での割合が高かった。さらに胆管穿

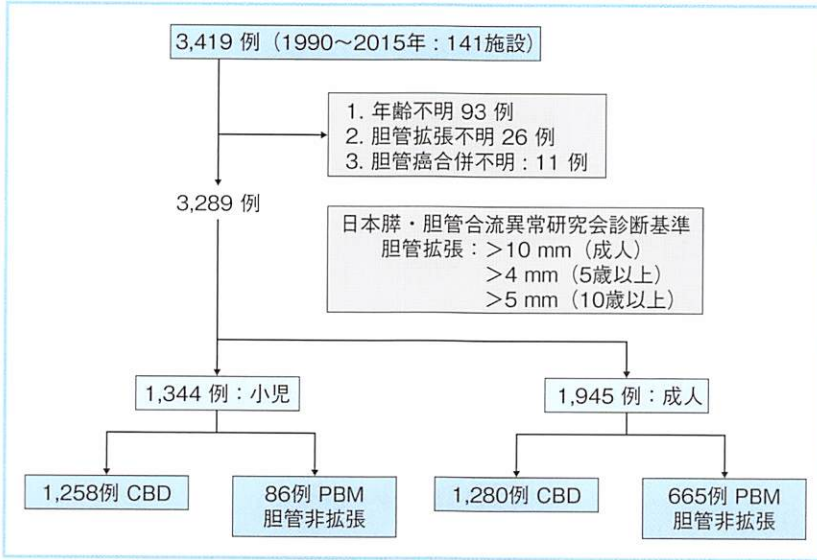


図1 日本膵・胆管合流異常研究会登録症例の概要

表1 全国登録症例の概要(1990~2015年)

因子	小児 (n=1,344例)		成人 (n=1,945例)	
	CBD (1,258例)	PBM 胆管非拡張 (n=86例)	CBD (n=1,280例)	PBM 胆管非拡張 (n=665例)
性別 男性:女性 (不明)	305:943 (10)	23:63 (0)	326:936 (18)	175:481 (9)
合流形態 A:B:C (不明)	721:399:53 (85)	26:44:11 (5)	708:454:81 (37)	205:404:29 (27)
臨床症状の有無	1,168(92.8%)	76(88.4%)	914(71.4%)	452(68.0%)
胆石の有無	136(10.8%)	7(8.1%)	277(21.6%)	152(22.9%)
膵石の有無	165(13.1%)	12(14.0%)	69(5.4%)	9(1.4%)

孔の合併が小児 CBD で 3.6%，小児 PBM(胆管非拡張)で 4.6%と，成人と比較すると，有意に小児での発症が多かった。

結石の合併頻度を見ると(図4)，胆石合併は成人症例に多く，膵石合併は小児症例に高頻度であった。

2 癌合併の頻度

ポイント

- 小児ではまれだが，成人症例での胆道癌合併の頻度は，CBD 21.1%，PBM 胆管非拡張 43.5%である。

初診時に胆道癌を認めた小児例は，CBDにお

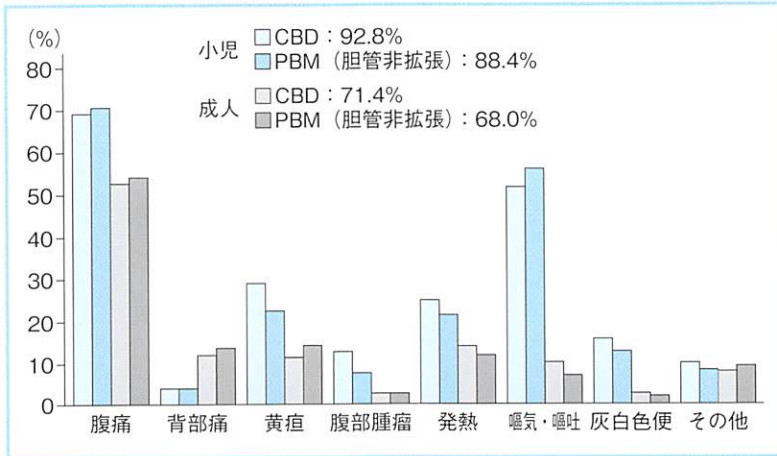


図2 初発症状の頻度

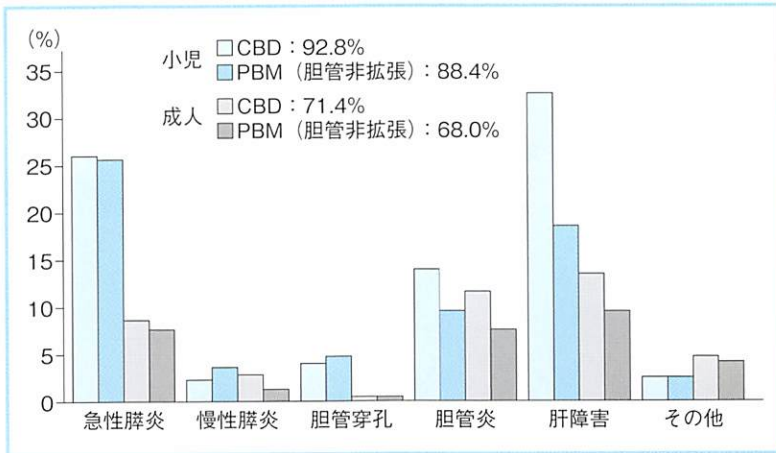


図3 併存疾患および合併症の頻度

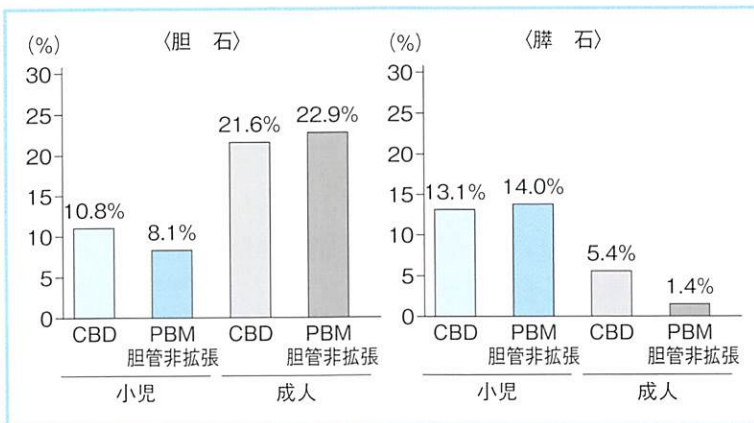
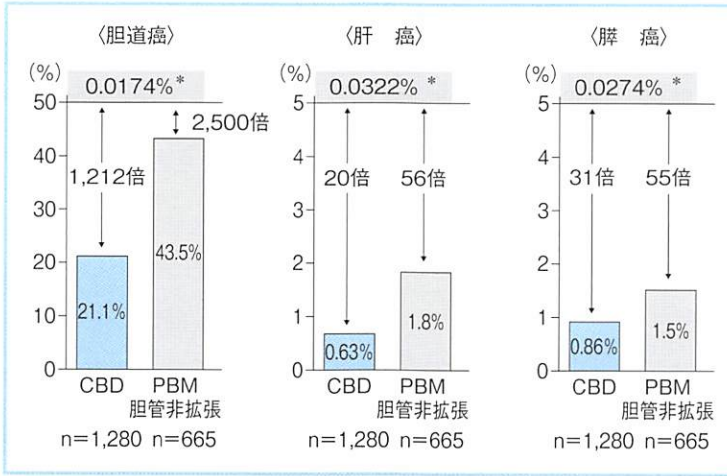


図4 結石合併の頻度

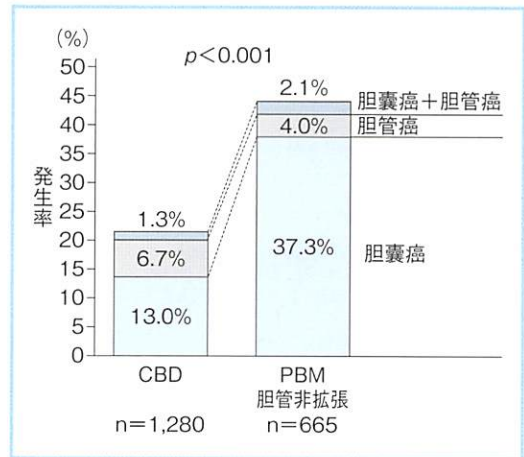


【図5】 癌合併の頻度 (成人症例)

〔*厚生労働省の人口動態統計による癌罹患率による〕

ける胆管癌2例(3歳, 11歳でどちらも男児)のみで, PBM胆管非拡張に肝胆膵領域癌の合併例は認められなかった. このため成人例のみで胆道癌合併頻度を検討すると(図5), CBD・成人が21.1%(270/1,280例)で, PBM胆管非拡張・成人が43.5%(289/665例)となり, Tashiroらの報告²⁾と比較し, さらに高率な胆道癌の発癌頻度であった. また肝癌合併率はCBD・成人0.63%, PBM胆管非拡張・成人1.8%であったが, 肝細胞癌・肝内胆管癌などの詳細は不明であった. さらに膵癌合併率はCBD・成人0.86%, PBM胆管非拡張・成人1.5%であった.

これら合流異常における癌合併率は, 厚生労働省の人口動態統計による胆道癌の罹患率が人口100,000人年当り17.4人(0.0174%), 膵癌の罹患率が人口100,000人年当り27.4人(0.0274%)であることを考慮すると, 単純比較で胆道癌では1,000~2,500倍の高危険率で, 膵癌においても約50倍の高危険率となる. しかしながら合流異常における膵癌の発癌機序を示唆する報告はなく, 合流異常と膵癌との関連については依然不明である.



【図6】 胆道癌の局在 (成人症例)

3 胆道癌の局在

ポイント

- ・局在では, 胆管拡張の有無に関係なく, 胆嚢癌の合併がもっとも多い.

胆道癌合併例における癌局在の割合を検討すると, CBD・成人では胆嚢癌13.0%, 胆管癌6.7%, 胆嚢+胆管癌1.3%で, PBM胆管非拡張・成人では胆嚢癌37.3%, 胆管癌4.0%, 胆嚢+胆管癌2.1%であった(図6). 胆管拡張の有

表2 先天性胆道拡張症の重症度分類

重症度分類				
1. 軽快者：手術等により先天性胆道拡張症に起因する症状・所見がなくなり、新たな治療を必要としない状態 2. 重症度1：手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見があり更なる治療を必要とするものの、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態 3. 重症度2：手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で1回の入院治療を必要とする状態 4. 重症度3：手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で2回以上の入院治療を必要とする状態、または、生命に危険が及んでいる状態				
重症度2以上を指定難病の対象とする。なお、原則、拡張胆管切除手術(以下、手術等)を受けた術後患者を対象とする。				
<重症度判定項目>				
1. 肝機能障害の評価 1) 血液データ 1+：血中 ALT, AST, γ-GTP 値のうち2項目以上で100単位以上が認められるもの 2) Child-Pugh スコア 2+：7~9点 3+：10点以上 3. 急性膵炎 定義：「急性膵炎臨床診断基準」(2008年改訂)による 重症度 1+：過去1年以内に急性膵炎を発症したが、入院治療は必要でないもの 2+：過去1年以内に急性膵炎を1回発症し、入院治療を必要としたもの 3+：過去1年以内に急性膵炎を2回以上発症し、入院治療を必要としたもの、あるいは重症急性膵炎を合併した場合 急性膵炎診断基準 1) 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。 2) 血中、または尿中に膵酵素の上昇がある。 3) 超音波、CT または MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。 上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性発症は急性膵炎に含める。膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。 (厚生労働省：難治性膵疾患に関する調査研究班2008年より)	2. 胆道感染 定義：「急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2013」に準ずる 重症度 1+：過去1年以内に胆管炎を発症したが、入院治療は必要でないもの 2+：過去1年以内に胆管炎を1回発症し、入院治療を必要としたもの 3+：過去1年以内に胆管炎を2回以上発症し、入院治療を必要としたもの、あるいは重症敗血症を合併した場合 4. 膵石または肝内結石 定義：画像検査(超音波、CT、MRI など)により確認されたもの 重症度 1+：画像検査で膵石または肝内結石を認めるが、それ起因する症状がないもの 2+：画像検査で膵石または肝内結石を認め、それ起因する症状のため、過去1年以内に1回の入院治療を必要としたもの 3+：画像検査で膵石または肝内結石を認め、それ起因する症状のため、過去1年以内に2回以上の入院治療を必要としたもの、あるいは重症急性膵炎または重症敗血症を合併するもの			
<重症度判定>				
因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
肝機能障害	—	1+	2+	3+
胆道感染	—	1+	2+	3+
急性膵炎	—	1+	2+	3+
膵石または肝内結石	—	1+	2+	3+
身体活動制限	—	1+	2+	3+
(重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする)				
5. 身体活動制限 Performance status				
Grade	Performance Status			
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、発病前と同等にふるまえる。			
1	軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。			
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。			
3	身の回りにある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。			
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。			
重症度				
1+：PS1				
2+：PS2 or PS3				
3+：PS4				

無に関係なく、胆嚢癌の合併がもっとも高頻度で、PBM 胆管非拡張では胆管癌の頻度は比較的低率(4.0%)であった。これらの結果から、PBM は胆管拡張の有無にかかわらず高率な胆道癌の癌発生母地であり、とくに胆嚢癌合併に注意する必要がある。しかしながら、比較的低頻度と考えられている PBM 胆管非拡張においても胆管癌合併があることにも注意が必要である。

Ⅲ 最近のトピックス

日本膵・胆管合流異常研究会では、2012 年に「膵・胆管合流異常診療ガイドライン」を出版した⁵⁾。さらに2017年には厚生労働科学研究費による仁尾班での研究で、「先天性胆道拡張症の診療ガイドライン」も作成し、論文として報告した^{6),7)}。

胆道癌合併以外の CBD 症例のほとんどは、肝外胆管切除の根治手術により、軽快し、さらなる治療は必要なくなるが、少数ながら長期にわたり合併症のために治療が必要な症例もあるが、その実態は不明であった。そこで、仁尾班で、CBDの重症度分類の策定と術後の長期的な予後調査を行い、最終的には指定難病の取得を目指す研究を行った。

まず、重症度分類(表2)では、原則、拡張胆管切除手術(以下、手術など)を受けた術後患者を対象とし、軽快者、重症度1~3に分類し、重症度2以上を指定難病の対象とした。重症度判定項目は、①肝機能障害の評価、②胆道感染、③急性膵炎、④膵石または肝内結石、⑤身体活動制限(PS)の5項目で評価した。そして重症度判定では、重症度判定項目のなかでもっとも症状の重い項目を該当重症度とした。

3,419例(1990~2015年)のCBDおよびPBMの全国登録症例は、2012年と2017年に追跡調

査を行っている。1,459例(42.7%)の追跡が可能であった。おもな内訳は、根治手術後の小児CBDが482例、成人CBDが354例であった。小児CBD 482例のうち、51例(10.6%)に合併症(胆管炎、膵炎、肝内結石、膵石など)を認めた。小児CBD 482例のうち、322例は成人に到達し、このうち28例(8.7%)が成人期になっても合併症を有していた。成人CBD 354例のうち、43例(12.1%)が肝外胆管切除後に合併症を認めた。最終的に、重症度2以上の症例は、小児7.9%、成人8.2%であった。

CBDおよびPBMは、根治手術後でも、約8%になんらかの合併症(胆管炎、膵炎、肝内結石、膵石など)を有し、さらに残存胆管の発癌の可能性もあるので、長期にわたる定期的な経過観察の必要性を再認識させられた。

おわりに

膵・胆管合流異常研究会の全国登録症例もとにCBDおよびPBMの臨床的特徴と発癌頻度について概説した。これらの結果が今後の合流異常の病態解析や診断・治療の参考になることを祈念するとともに、長年にわたり集積していただいた関連施設の先生方の御尽力に感謝いたします。

文 献

- 1) The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM), The Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria: Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 1; 219-221, 1994
- 2) Tashiro, S., Imaizumi, T., Ohkawa, H., et al.: Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 10; 345-351, 2003
- 3) Hamada, Y., Ando, H., Kamisawa, T., et al.: Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation

2015. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 23 ; 342-346, 2016
- 4) 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
- 5) 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, 戸田, 2012
- 6) Ishibashi, H., Shimada, M., Kamisawa, T., et al.: Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 24 ; 1-16, 2017
- 7) 石橋広樹, 島田光生, 森根裕二, 他: 先天性胆道拡張症の診療ガイドライン(簡易版), 胆と膵 38 ; 329-337, 2017

Summary

Clinical Feature of Pancreaticobiliary Maljunction with or without Biliary Dilatation : Nationwide Survey in Japan

Hiroki Ishibashi^{*,#}, Mitsuo Shimada^{**,#}
and Yuji Morine^{*,#}

Key words : pancreaticobiliary maljunction, congenital biliary dilatation, epidemiology, nationwide survey

^{*}Department of Pediatric Surgery, Tokushima University Hospital, 2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8503, Japan

^{**}Department of Digestive Surgery, Tokushima University
[#]Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction

正確な病状把握には正確な画像診断による質的診断が必要不可欠

2016年5月刊



炎症性腸疾患 Imaging Atlas



— 診断の極意と鑑別のポイント

監修：緒方 晴彦／松本 主之 編集：大塚 和朗／長沼 誠／平井 郁仁

アトラスとしての本書の特徴は、まず UC と CD の典型例に加えて多彩な非典型例を数多く提示してあり、日常診療において診断に迷う際の参考になるよう工夫してある。

さらに UC/CD と鑑別を要する 26 項目にわたる疾患群をピックアップし、中には UC と CD のオーバーラップした症例や UC から CD への診断変更例、鑑別困難例のうち最終的にも確定診断がつけられない症例をはじめ、感染性、血管性、薬剤性腸炎など、UC と CD 以外の炎症性消化管疾患もほぼすべて網羅した。

B5判 約230頁 定価(本体 7,900円 + 税)



日本メディカルセンター

ホームページアドレス：<http://www.nmckk.jp>

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-64 ☎ 03(3291)3901 FAX03(3291)3904