

## 【第99回生涯教育講座】

## 膵・胆管合流異常

—臨床と基礎の接点—

た じま よし つぐ  
田 島 義 証

キーワード：膵・胆管合流異常，胆道癌，発癌モデル，ハムスター，chemoprevention

## 要 旨

膵・胆管合流異常は、解剖学的に胆管と膵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、膵胆管合流部に十二指腸乳頭部括約筋の作用が及ばないため、膵液と胆汁の相互逆流が生じる。膵液の胆道内逆流は胆道癌を惹起する。膵・胆管合流異常は女性に多く、アジア地域、特に本邦から多くの報告がなされており、胆道癌の"ハイリスク群"として認識すべき疾患である。一方、ハムスターに外科的操作を加えて"膵液の胆道内逆流"を再現した実験モデルに発癌物質を投与すると、組織形態学的にヒト癌と きわめて類似した胆道癌が高率に誘発される。ハムスターモデルでは、胆道粘膜上皮における異常に亢進した細胞増殖能と遺伝子変異を背景に高度の異型上皮巢や微小癌が発生する過程が観察される。臨床知見に動物実験から得られた知見を加えることで膵・胆管合流異常に関する理解をより深めることができると考える。

## はじめに

胆道癌は各種画像診断法や腫瘍マーカー測定法が進歩した近年においてもなお進行した状態で発見される場合がほとんどで、その初期像を捕えるのは困難である。胆道癌に限らず何れの臓器の癌においても、癌の発生発育様式、さらには前癌病変や前癌状態を明らかにすることは、早期診断・治療を行なううえで極めて重要と思われる。

胆道癌の"ハイリスク疾患"として原発性硬化性胆管炎、肝内結石を含めた胆石症、陶器様胆嚢、胆嚢腺筋腫症、そして膵・胆管合流異常（以下、合流異常）がある。これらの疾患の胆道粘膜には長期にわたる物理的・化学的刺激により上皮の変性・脱落、これに引き続く上皮の再生・増殖が招来される。この繰り返しの過程で発癌に至ると考えられている。最近では、微生物感染、特に胆汁耐性ヘリコバクター属菌感染と胆道発癌の関連が注目されている。また、現在、大きな社会問題となっている印刷会社における胆管癌発症では"1,2ジクロロプロパン"や"ジクロロメタン"などの

Yoshitsugu TAJIMA

島根大学医学部消化器・総合外科

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

化学物質の発がん性が指摘されている。一方、ハムスターに外科的操作を加えて合流異常の主病態である "膵液の胆道内逆流" を再現したモデルに発癌剤を投与すると、ヒト癌ときわめて類似した胆管癌ならびに胆嚢癌を短期間で高率に誘発することができる<sup>1-3)</sup>。本稿では、合流異常の病態を概説するとともに、ハムスター合流異常モデルで得られた知見を紹介する。

## I. 膵・胆管合流異常

### 1. 疾患概念

膵・胆管合流異常は、解剖学的に胆管と膵管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常 (奇形) と定義されている<sup>4)</sup>。通常、主膵管と総胆管の合流部は十二指腸壁内に存在し、十二指腸乳頭部括約筋 (Oddi 括約筋) の作用で胆汁と膵液の流れが調節される。合流異常では共通管が異常に長く、膵胆管合流部に Oddi 括約筋の作用が及ばないため、膵液と胆汁の相互逆流が生じる。この "膵液と胆汁の相互逆流" が合流異常の中核をなす病態であり、膵液の胆道内逆流は胆道癌を、胆汁の膵管内逆流は膵炎を惹起する。



図1 胆管拡張型の膵・胆管合流異常 (先天性胆道拡張症)。肝外胆管に癌を合併している。

### 2. 症状と診断法

合流異常の主な症状は、腹痛、嘔吐、黄疸、発熱で、血液検査ではアミラーゼ、エラスターゼ、トリプシンなどの膵酵素の上昇と、総ビリルビン、直接型ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、 $\gamma$ -GTP などの胆道系酵素の異常高値がみられる。診断は、内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) や経皮経肝の胆管造影 (PTC) による直接造影で「胆管と膵管が十二指腸壁外で合流し、合流部に乳頭部括約筋の作用が及ばないこと」を確認する必要がある。最近では MD-CT や MRCP, 超音波内視鏡 (EUS), 管腔内超音波検査 (IDUS) などによる診断も行われるが、膵胆管合流部が壁内か壁外かを厳密に診断するのは容易ではない。通常、共通管の長さを測定し、共通管が異常に長い場合を合流異常としている。共通管の長さは一般的に 4~5 mm とされており、成人では 10 mm, 小児では 5 mm 以上の共通管を有する場合を異常とすることが多い<sup>5)</sup>。また、肝外胆管の拡張形態によって胆管拡張型 (先天性胆道拡張症: 図1) と非拡張型 (胆管非拡張型膵・胆管合流異常: 図2) に分類される。総胆管最大径が成人で

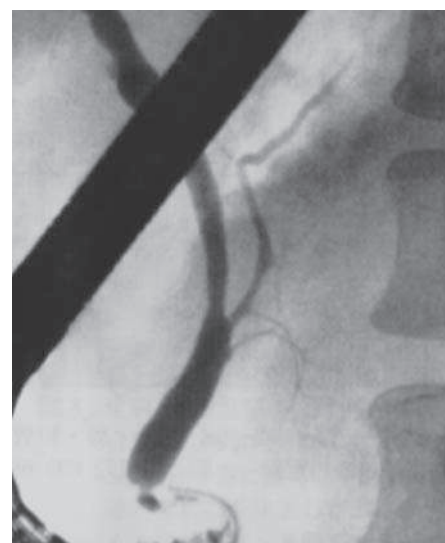


図2 胆管非拡張型の膵・胆管合流異常。

10 mm 以上、小児で 6 mm 以上のものを拡張型、それ以下を非拡張とする意見が多い。腹部 US 検査はスクリーニング法として有用であり、胆嚢粘膜のびまん性肥厚 (図 3) や胆管拡張所見を認めたら合流異常を疑って精査をすすめる必要がある。

### 3. 合併症

膵胆道系の合併症として胆石、膵炎、胆道癌がある。胆石は 20~30% にみられる。胆管非拡張型合流異常では胆嚢結石の頻度が高く、先天性胆道拡張症では胆管結石や肝内結石の頻度が増加する。急性膵炎は、成人では 10% 程度であるが、小児では 30~40% と頻度が高い。慢性膵炎の合併頻度は 3~5% とされている。胆道癌の合併頻度は極めて高く、成人の検討において先天性胆道拡張症では 21.6%、胆管非拡張型合流異常では 42.2% と報告されている<sup>6)</sup>。癌の局在の割合は、先天性胆道拡張症においては胆嚢癌 62.3%、胆管癌 32.1%、胆嚢癌と胆管癌の重複癌 4.7%、胆管非拡張型合流異常では胆嚢癌 88.1%、胆管癌 7.3%、胆嚢癌と胆管癌の重複癌 4.1% で、胆嚢癌の合併が最も多い。先天性胆道拡張症では胆嚢癌のみならず胆管癌も高率に発生する。

### 4. 発癌メカニズム

合流異常の胆道内では、膵液中に含まれるフォスホリパーゼ A2 の作用によって胆汁中のレシチンから強力な細胞毒性を有するリゾレシチンが産生される。また内因性発癌プロモーターである二次胆汁酸や遊離型胆汁酸の増加がみられる。さらに、合流異常の胆道粘膜には Cyclooxygenase (COX)-2 が発現し、COX-2 によって誘導されるプロスタグランジン E2 や血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の関与が示唆されている<sup>7)</sup>。これらの慢性的な物理的・化学的刺激により胆道上皮の変性と脱落、引き続く上皮の再生と増殖が招来さ

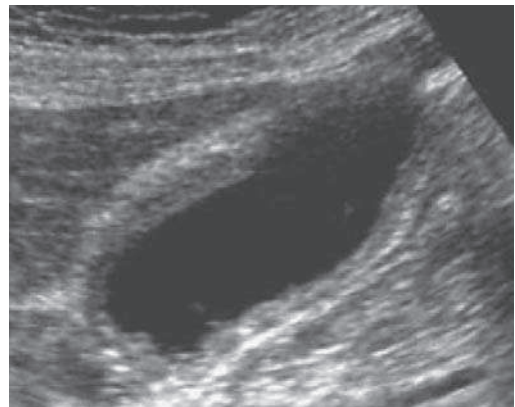


図 3 胆管非拡張型膵・胆管合流異常症例の腹部 US 像。胆嚢粘膜にびまん性の肥厚を認める。

れる<sup>8)</sup>。この繰り返しの過程で、過形成を主体とする粘膜上皮の変化や *K-ras*, *p53* などの遺伝子異常などが生じ、異型成変化を経て発癌に至る hyperplasia-dysplasia-carcinoma sequence が重要視されている<sup>9,10)</sup>。一方、胆汁中でも生育することが可能な胆汁耐性ヘリコバクター属菌と胆道発癌の関連が注目されている。Fukuda ら<sup>11)</sup>は、胆道癌症例の胆汁および胆道組織から胆汁耐性ヘリコバクター属菌 DNA が高頻度に検出されることを報告している。また、Kosaka ら<sup>12)</sup>は、胆汁耐性ヘリコバクター属菌、特にヘリコバクター・ビリス菌が合流異常症例 (59%) では合流異常のない症例 (29%) に比して有意に高率にみられること、さらに合流異常症例では乳幼児でもビリス菌陽性例が高率であることから、小児期からのビリス菌持続胆道感染が胆道発癌に関与している可能性を指摘している。

### 5. 治療

合流異常と診断されれば、症状の有無にかかわらず手術適応である。成人のみならず小児においても診断確定後は可及的早期の手術が推奨されている<sup>4)</sup>。先天性胆道拡張症では胆嚢と膵内胆管を含む肝外胆管を切除し、胆管と空腸を吻合する所

謂 "分流手術" を行う。胆管非拡張型合流異常では胆嚢摘出術を行うが、肝外胆管切除の是非については一定のコンセンサスは得られていない。胆道癌を合併している場合は、癌の進行度に応じて治療法を選択する。

## II. ハムスター合流異常モデル

### 1. 実験モデル

7週齢の雌性シリアン・ゴールデンハムスターを用いる。ハムスターは胆嚢を有し、肝外胆管は肝管、総胆管、および共通管から成る。共通管は、胆管に膵管が合流して形成される。合流異常モデルでは遠位側共通管を結紮切離し、胆嚢と十二指腸を吻合する (図4)。この外科的操作により、膵液は確実に胆道内に逆流することになる<sup>1,3)</sup>。胆道癌の誘発にはニトロソ系発癌物質のN-nitrosobis(2-oxopropyl) amine (BOP) を用いる。

### 2. 胆道上皮に生じる変化

正常の胆嚢および胆管粘膜は一層の立方～円柱上皮からなるが、モデル作製2週目より過形成性変化がみられるようになる (図5)。3週目には

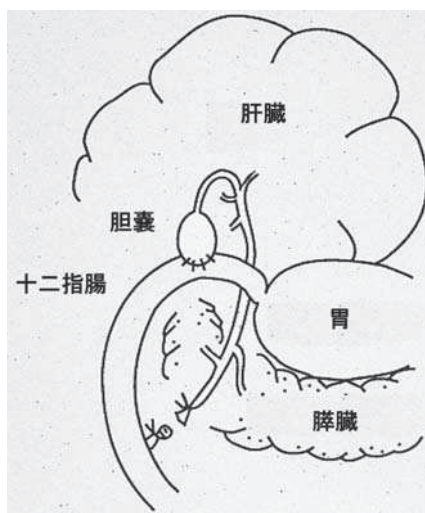


図4 ハムスター膵・胆管合流異常モデル。遠位側共通管を結紮切離し、胆嚢と十二指腸を吻合する。

異型成性変化 (図6) と化生性変化が出現する。4週目の胆道上皮にはこれらが混在した多彩な変化が観察される。同時に、胆道上皮には細胞回転の異常亢進がみられるようになり (図7)、特に異型を伴う過形成上皮は著明な細胞回転亢進を示

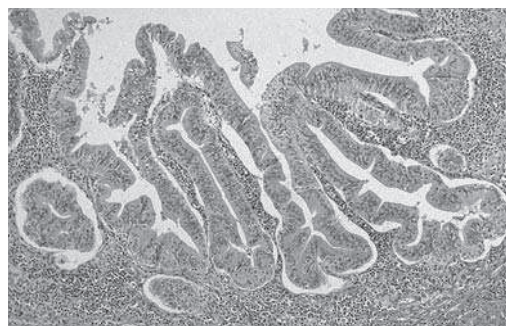


図5 合流異常モデル作製4週後の胆嚢。胆嚢粘膜には著明な乳頭状過形成がみられる。

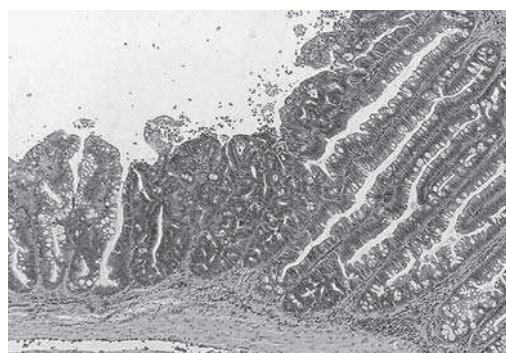


図6 合流異常モデル作製20週後の肝外胆管。過形成上皮の一部に強い異型成性変化が認められる。

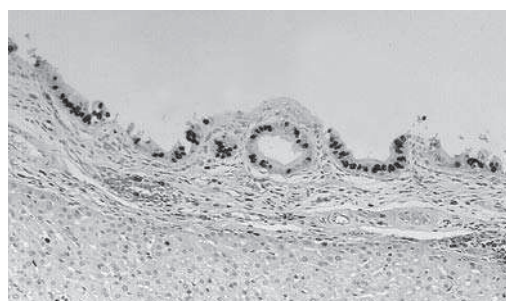


図7 合流異常モデル作製8週後の胆管粘膜。Bromodeoxyuridine免疫組織化学染色で陽性細胞が多数みられ、上皮の細胞回転が異常に亢進していることが窺える。

す。

### 3. 誘発胆道癌

正常のハムスターに BOP を皮下投与すると膵癌と肝内胆管癌が発生する。胆嚢癌は低率ながらみられるが、肝外胆管癌の誘発は困難である。一方、合流異常モデルに BOP を投与すると胆嚢癌が80%に、肝外胆管癌が40%に発生する<sup>1)</sup>。

誘発胆嚢癌のほとんどは乳頭状発育を示し、組織学的には乳頭腺癌の像を呈する。その約半数で肝または十二指腸への浸潤がみられる (図8)。前述したように、合流異常モデルの胆嚢粘膜には過形成、化生、異型成などの多彩な変化が生じるが、BOP を投与すると粘膜過形成部に一致して高度の異型上皮巣や微小癌 (図9) が高頻度出現してくる。

誘発肝外胆管癌のほとんどは癌の浸潤が胆管壁内にとどまる早期癌であり、その腫瘍形態はポリープ型、乳頭状増殖型、表層拡大型、附属器腺型の4型に分類される<sup>1-3)</sup>。ポリープ型 (図10) は、胆管内腔に向かって腫瘍を形成しながら有茎性あるいは広基性に隆起発育する。最も高頻度に認められ、約半数を占める。この型の胆管癌の半数近くに腺腫内癌あるいは腺腫組織の腫瘍内遺残がみられる<sup>3,4)</sup>。乳頭状増殖型 (図11) は、乳頭状の増生を示す限局性隆起性病変で、その旺盛な増殖像の大部分あるいは一部に明らかに癌とみなし得る強い異型が混在する。ポリープ型に次いで多く、約25%がこの型に含まれる。表層拡大型 (図12) は、豊富な核分裂と単細胞壊死を伴う上皮が篩状構造を呈しながら胆管壁に沿って這うように進展

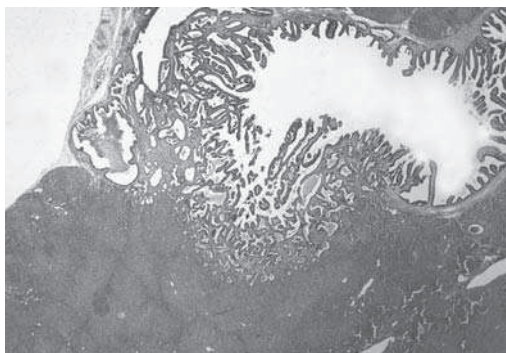


図8 誘発胆嚢癌。誘発胆嚢癌は乳頭状発育を示し、組織学的には乳頭腺癌の像を呈する。肝浸潤がみられる。

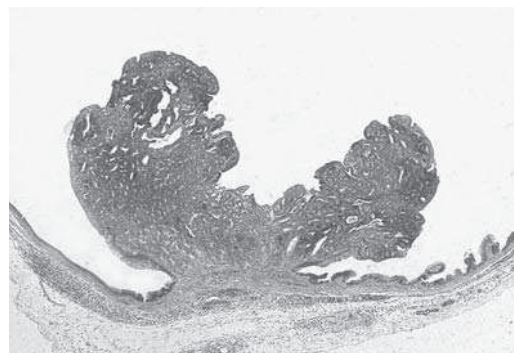


図10 ポリープ型の肝外胆管癌。

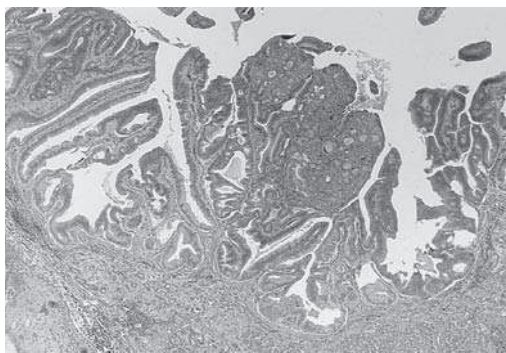


図9 過形成粘膜内に発生した微小胆嚢癌。

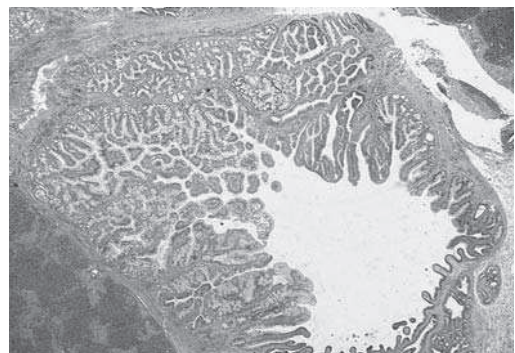


図11 乳頭状増殖型の肝外胆管癌。

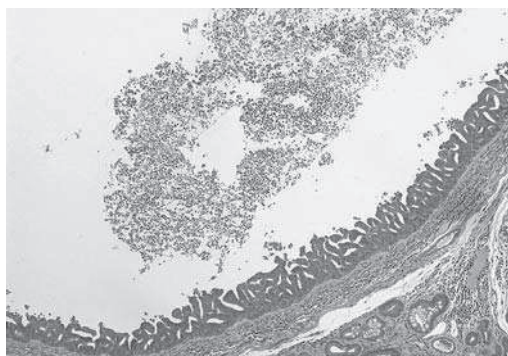


図12 表層拡大型の肝外胆管癌。

する。約15%にみられる。胆管壁在の附属器腺から発生し胆管壁内を膨脹性に発育する附属器腺型も少数ながらみられる。誘発胆道癌の発癌過程は、胆嚢癌では "hyperplasia-dysplasia-carcinoma sequence" が優位であるが、肝外胆管癌では "adenoma-carcinoma sequence" もみられ、腫瘍の発育形態により異なる。

#### 4. 遺伝子変異

本ハムスター合流異常モデルを用いて誘発した胆道癌の遺伝子変異に関して Yamanaka ら<sup>13)</sup>は、肝門部胆管過形成の15%、肝門部型肝内胆管癌の36%に K-ras 点突然変異を認め、そのパターンは K-ras exon 1 の codon 12 における GGT to GAT および GGT to TGT transversion であったと報告している。また、小倉ら<sup>14)</sup>は、胆道癌が発生するより以前の過形成上皮や異型性上皮に既に K-ras 変異が認められたとしている。Majima

ら<sup>15)</sup>は、誘発した肝外胆管癌の75%、膵管癌の55%に K-ras 点突然変異を認めたが、p53 遺伝子変異はみられなかったと報告している。

#### 5. 胆道癌の chemoprevention

ハムスター合流異常モデルを用いた胆道癌の化学発癌予防としての有用性が示された薬剤は、COX-2 選択的阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、シメチジン、フォスホリパーゼ A2 阻害剤、胆汁酸吸着剤、コレシストキニン (CCK) 受容体拮抗剤などがある。また、ハムスター胆管空腸吻合モデル<sup>3)</sup>を用いた検討では、COX-2 選択的阻害剤、iNOS 阻害剤、補中益気湯の有用性が示されている。いずれも経口投与で発癌抑制効果を示し、多くは既に市販されている薬剤である。今後、胆道癌の化学予防物質としての臨床応用に期待したい。

#### おわりに

膵・胆管合流異常の病態を概説するとともに、ハムスター合流異常モデルの実験知見を述べた。合流異常は胆道癌の "ハイリスク群" として認識すべき疾患であり、日常診療において腹痛、嘔吐、黄疸、発熱を訴える症例で、膵酵素の上昇や胆道系酵素の異常高値を認める場合は、合流異常を念頭においた腹部 US 検査によるスクリーニングが重要である。

#### 参 考 文 献

- 1) Tajima Y, Eto T, Tsunoda T, et al.: Induction of extrahepatic bile duct carcinoma by N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine in hamsters given cholecystoduodenostomy with dissection of the common duct. *Jpn. J. Cancer Res.* 1994; 85: 780-788
- 2) Tajima Y, Tomioka T, Ikematsu Y, et al.: Experi-

- mental study on pathogenesis and histomorphology of early carcinoma of the extrahepatic bile duct in the Syrian hamster. *J Exp Clin Cancer Res.* 2005; 24: 475-482
- 3) Tajima Y, Kuroki T, Kanematsu T (eds): *Hepatobiliary and Pancreatic Carcinogenesis in the Ham-*

- ster. 1<sup>st</sup> Edition, Springer, 2009
- 4) 膵・胆管合流異常診療ガイドライン 日本膵・胆管合流異常研究会・日本胆道学会編集 医学図書出版 2012
  - 5) 竹下信啓, 太田岳洋, 山本雅一, 新井田達雄 成人における膵・胆管合流異常の病態 膵・胆管合流異常の新たな展開 医学図書出版 28-30, 2012
  - 6) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, ほか 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 2010 31 : 1293-1299
  - 7) 土田明彦, 田辺好英, 高橋総司, ほか 膵・胆管合流異常における COX2, VEGF 発現. 小児外科 2004 36 : 530-535
  - 8) 神澤輝実 膵液胆道, 胆汁膵管逆流現象の臨床と病態胆道 2007 21 : 497-505
  - 9) Shimada K, Yanagisawa J, Nakayama F. Increased lysophosphatidylcholine and pancreatic enzyme content in bile of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *Hepatology*. 1991 13: 438-44.
  - 10) Tsuchida A, Itoi T. Carcinogenesis and chemoprevention of biliary tract cancer in pancreaticobiliary maljunction. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 2: 130-135.
  - 11) Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Kitajima T, Matsuzaki S, Furui J, Kanematsu T. Comparative analysis of *Helicobacter* DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis*. 2002 23: 1927-1931.
  - 12) Kosaka T, Tajima Y, Kuroki T, Mishima T, Adachi T, Tsuneoka N, Fukuda K, Kanematsu T. *Helicobacter bilis* colonization of the biliary system in patients with pancreaticobiliary maljunction. *Br J Surg*. 2010 97: 544-549.
  - 13) Yamanaka S, Tomioka T, Tajima Y, et al.: K-ras gene mutations in intrahepatic bile duct tumors of Syrian golden hamsters. *J Surg Oncol*. 1997; 66: 97-10318.
  - 14) 小倉嘉文, 花村典子, 田端正己, ほか: BOP 誘発ハムスター胆道癌における K-ras 癌遺伝子点突然変異の発現. 日外会誌. 1996 ; 97 : 285
  - 15) Majima T, Tsujiuchi T, Tsutsumi M, et al.: Mutations of K-ras but not p53 genes in biliary duct and pancreatic duct carcinomas induced in hamsters by cholecystoduodenostomy with dissection of the common duct followed by N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine. *Cancer Letters*. 1997; 118: 47-53