

膵管胆道合流異常症における小児と成人の臨床像の検討

武田 憲子¹, 田中 潔², 渡邊 昌彦¹¹北里大学医学部外科学²北里大学医学部附属新世紀医療開発センター先端医療領域開発部門小児外科学分野

背景: 膵管胆道合流異常症pancreaticobiliary maljunction (以下PBM) は合流形態によりType a, bとcに分類される。日本膵・胆管合流異常研究会の集計では、PBMを有するものは有さない場合と比較して、胆道癌に関して1,000~3,000倍、膵癌に関しては50倍の危険率がある。

方法: 今回我々は、小児群65例と成人群47例でPBMの比較検討をした。

結果: 総胆管径は、小児群では成人群よりも大きく、成人群において非癌症例と癌症例の間には差はなかった。小児群ではType aが多く、成人群ではType bが多く、癌症例と非癌症例の差はなかった。小児群では腹痛、黄疸、嘔吐の症状が、成人群では腹痛、また無症状例も多かった。

診断と治療に関して、小児群では術前の診断のもと拡張胆管切除・肝管空腸吻合術(いわゆる膵管と胆道の分手術)が行われていたが、成人群では術前の診断例は約半分で、ほか術中診断例、また癌合併例もあり、胆嚢摘出術や膵頭十二指腸切除術等の術式を選択されることもあった。我々の症例では、非拡張例の5例に総胆管切除・肝管空腸吻合術、拡張例に4例に胆嚢摘出術が施行されていた。

結論: 本症には発癌リスクがあることを十分に理解することが重要であり、今回我々の検討では無かったが小児においても発癌例の報告はあるため、長期にわたり注意する必要がある。また成人において、拡張例には肝外胆道切除・肝管空腸吻合術、非拡張例には胆嚢摘出術のみという術式のセオリーがあるが、当院では術中診断例があること、また拡張例に胆摘のみの施行例もあり、癌化のリスクを踏まえ、十分注意してみる必要があるだろう。

Key words: 膵管胆道合流異常症, 小児, 癌化リスク, 肝外胆道切除・肝管空腸吻合術

序 文

膵管胆道合流異常症 (pancreaticobiliary maljunction: 以下PBM) は解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する形成異常で、それによる膵液と胆汁の相互逆流により胆道や膵臓に様々な病態を引き起こすとともに、悪性化のリスクが示唆されている^{1,2}。

小児, 成人ともに発症するが、合流形態や総胆管の拡張の有無に関して小児と成人には差異がある。

対象と方法

当院での1990年から2010年におけるPBMの小児群65例と成人群47例を対象とし、癌症例の有無、総胆管径、合流形態、症状、診断と治療、成人症例での拡張の有無と術式について、診療録より調査検討した。

結 果

発症年齢と性別は、小児群平均5.6歳(1か月~19歳), 男:女=8:57, 成人群平均50.8歳(20~61歳), 男:女=7:40であった。

1. 癌症例

小児群は0/65例(0%), 成人群15/47例(32%)であった。

2. 総胆管径

小児群は 28.4 ± 19.8 mm (4~90 mm), 全例拡張型であった。成人群は 21.9 ± 15.2 mm (6~70 mm), 非拡張型10例, 拡張型35例(不明2例)であった。また非癌症例, 癌症例における差はなかった(図1)。

3. 合流形態

日本膵・胆管合流異常研究会において、PBMは主膵

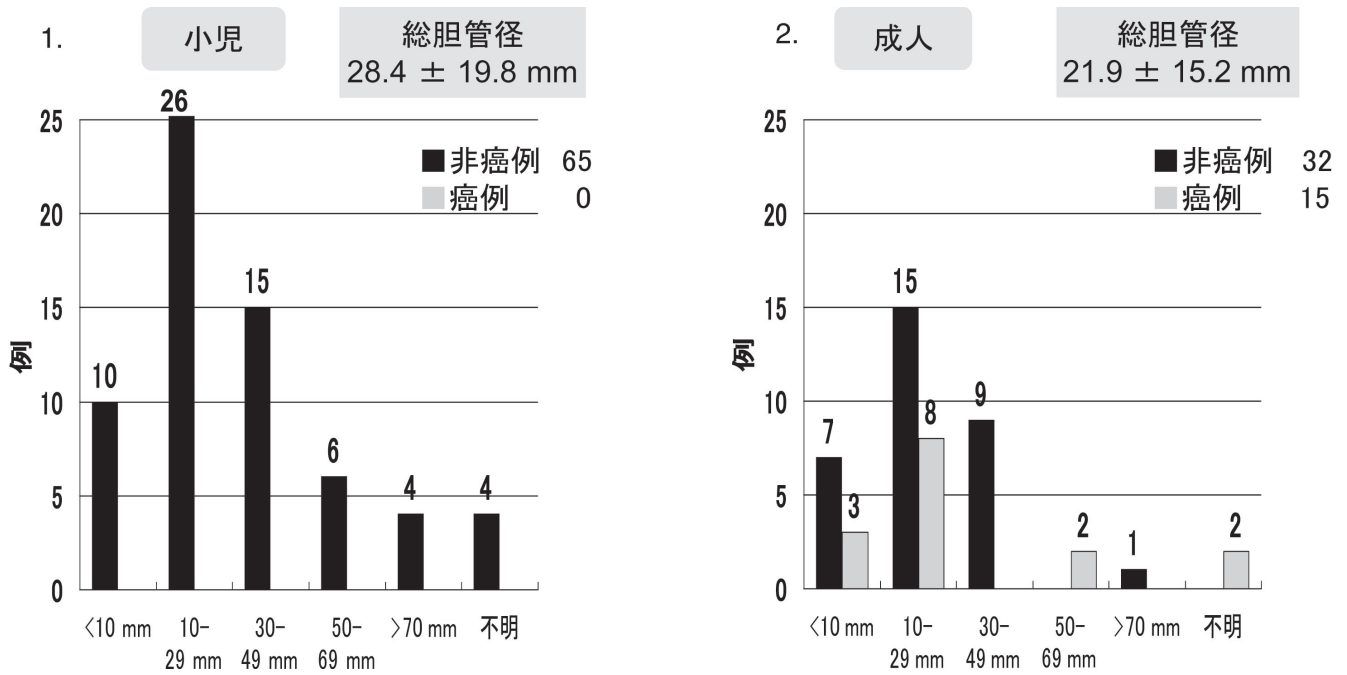
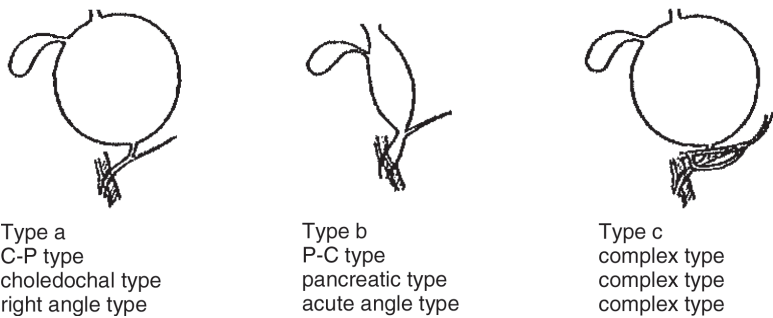


図1. 総胆管径と癌の関連について



The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction 分類¹より

図2-1. PBMは総胆管と主膵管の合流形態により分類される。総胆管(C)が膵管(P)に合流するものはType a (C-P)、膵管(P)が総胆管(C)に合流するものはType b (P-C)、複雑な形態をしたものをType cと分類する。

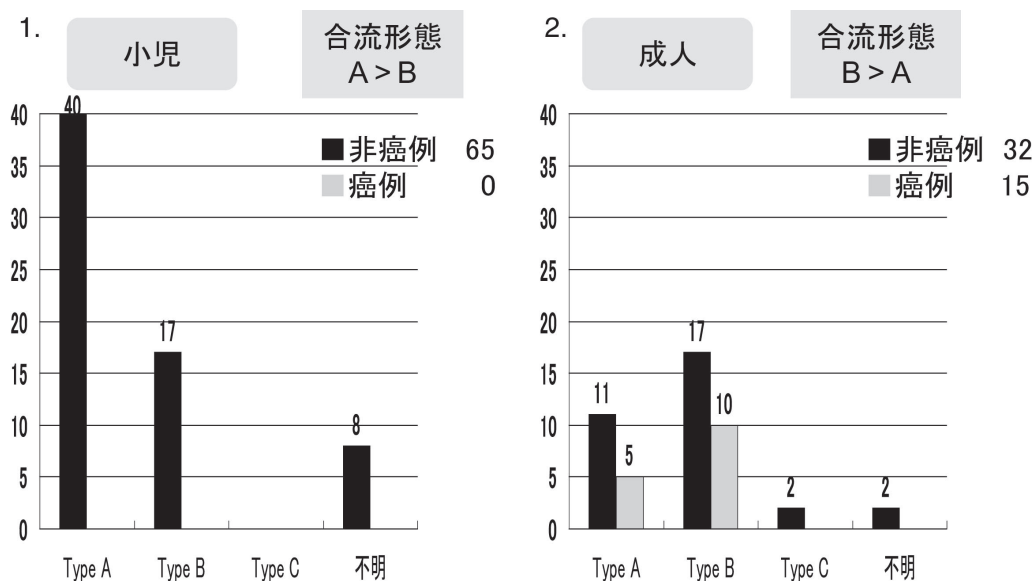


図2-2. 当院における日本膵・胆管合流異常研究会分類

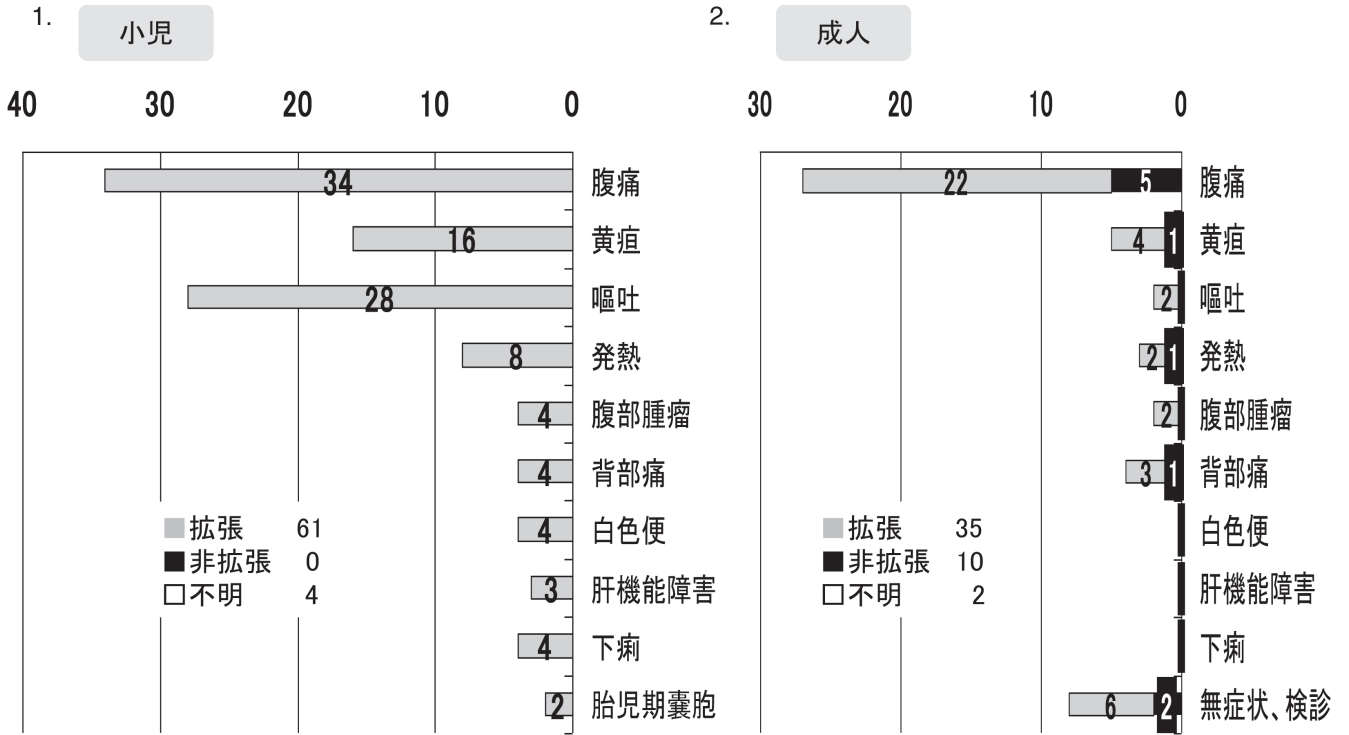


図3. PBMの臨床症状について

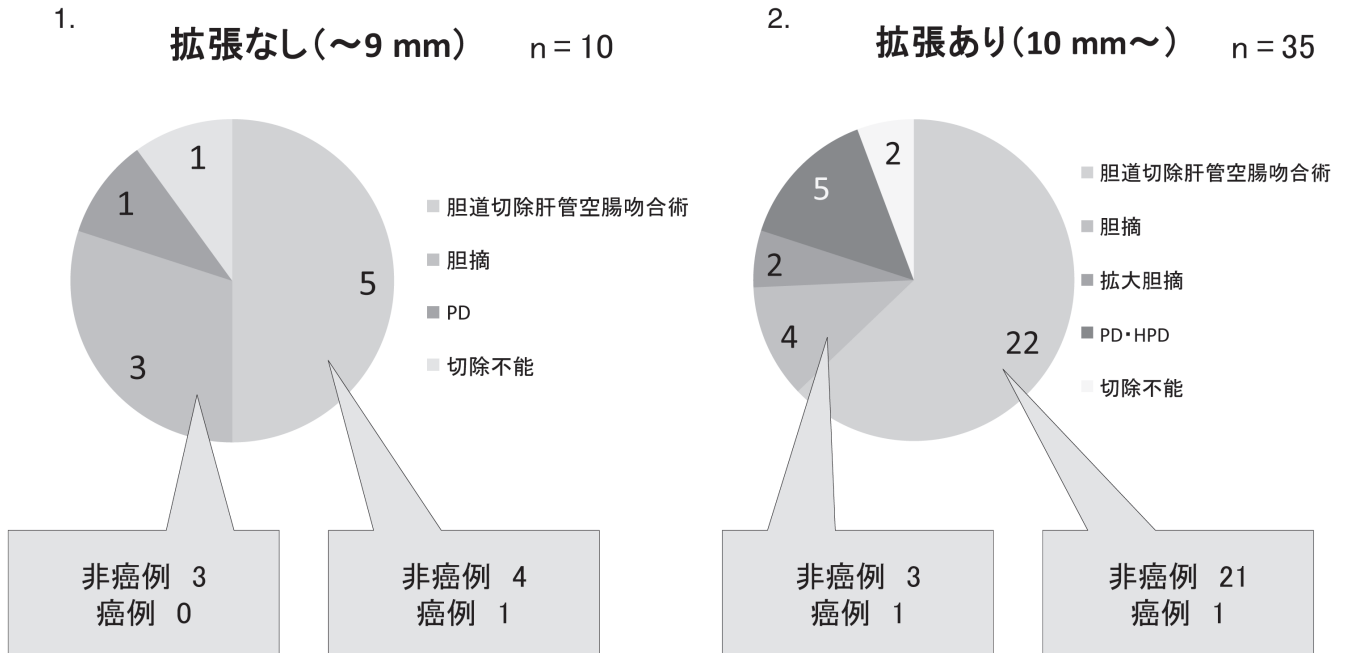


図4. 当院における成人PBMに対する術式
PD, 膵頭十二指腸切除術; HPD, 肝膵同時手術

管と総胆管の合流形態を3つに分類しており(図2-1)¹, 小児群はType a, 成人群はType bが多かった。成人群での非癌症例, 癌症例における差はなかった(図2-2)。

4. 症状

腹痛は小児群, 成人群で最も多い。黄疸, 嘔吐は小児群に多く, 成人群では認めにくかった。成人群には無症状, 検診から診断に至るケースもあり, 全体に症状の表出が小児群より乏しい傾向がある(図3)。

5. 術前診断と術式

小児群では全例, 術前にPBMが診断され, 全例に肝外胆道切除・肝管空腸吻合術が行われていた。

成人群では, 術前にPBMと診断されたのは27例で, そのうち癌もわかっていたのが2例, 残りの25例のうち2例で術中に癌の合併が判明した。癌11例と胆石・胆嚢炎9例の20例が術中にPBMと診断された。

それぞれの術式としては, 術前にPBMがわかっていた27例では, 肝外胆道切除・肝管空腸吻合術22例, 胆嚢摘出術2例, 膵頭十二指腸切除術等3例が施行され, 術中にPBMと診断された20例では, 肝外胆道切除・肝管空腸吻合術4例, 胆嚢摘出術6例, 膵頭十二指腸切除術等10例が施行された。

6. 成人症例での拡張の有無と術式(図4)

非拡張例に関して, 胆嚢摘出術3例以外に, 肝外胆道切除・肝管空腸吻合術5例が施行された。拡張例に関して, 肝外胆道切除・肝管空腸吻合術22例以外に, 胆嚢摘出術が4例に施行されていた。

考 察

PBMに関して, 総胆管と主膵管の合流形態は3つに分類される。Type aは総胆管が主膵管に合流する形態(C-P), Type bは主膵管が総胆管に合流する形態(P-C), Type cは複雑な合流形態を呈するものである^{1,3}。PBMでは, 主膵管の静水圧が総胆管の静水圧より高いため, 膵液が総胆管に逆流することにより慢性的な刺激が加わり, 胆管の内壁の炎症性変化や胆汁・膵液の停滞による圧負荷も加わり, 胆管の拡張が起こることがある。拡張の定義については, 現在, 成人10 mm以上, 10歳以上の小児5 mm以上, 5歳以上の小児4 mm以上とされているが^{1,3}, 拡張の程度は症例により様々である。

胆汁・膵液の停滞は胆道系や膵臓に炎症や結石形成等による病態を引き起こすとともに, 癌の発生率を増加させる^{4,5}。日本の全国集計(日本膵・胆管合流異常研究会, 1990~2007年の症例統計から)によれば, 胆道癌合併率は拡張型では21.6%, 非拡張型では42.4%であり, 厚生労働省人口動態統計のデータと比較すると

1,000~3,000倍の癌化率を有し, 同様に, 膵癌合併率は拡張型では0.9%, 非拡張型では1.0%であり, 50倍の癌化率を有する³。

治療に関して, 成人における現在のPBMに対する方針は, 将来の癌化の可能性を考慮して, 非拡張例は胆嚢摘出術, 拡張例は肝外胆道切除・肝管空腸吻合術膵頭を第1選択とすることが主流となっている⁶。今回の検討において小児群ではPBMの術前診断率は100%で全例で肝外胆道切除・肝管空腸吻合術が施行されているが, 成人群では術前診断率は57%に過ぎず術中診断例も少なくなかった。術式に関しては前述のとおり, 症例ごとに術式が選択されていた。特に拡張型に対する胆嚢摘出術の施行例では, 将来的な胆管癌発症のリスクに留意する必要がある。

小児に関しては拡張の有無にかかわらず肝外胆道切除・肝管空腸吻合術を行うのが主流である^{2,7,8}。ここで考えなくてはならないのは, 成人とはいっても若年層には肝外胆道切除・肝管空腸吻合術を選択する柔軟性は必要であろう。胆嚢摘出術後に数十年経過して胆管癌を発症した非拡張型PBMの報告もあり, 胆嚢摘出術だけでは十分ではないことが示唆される^{7,9,10}。

さらに, 肝外胆道切除・肝管空腸吻合術を行った症例においても将来の癌合併のリスクは高いとされているため, 十分留意する必要があることも忘れてはならない。逆流した膵液にさらされてきた胆道粘膜上皮の遺伝子異常についての報告では, 癌遺伝子K-Rasと癌抑制遺伝子p53の異常が証明されており, 癌発生過程の初期に関与することが推測されている¹¹⁻¹³。肝外胆道切除・肝管空腸吻合術後に関しては, 吻合した肝管や肝内胆管, 残った膵内胆管のわずかな部分の上皮にその変異がある可能性は否定できない。報告によれば, 根治術後4~23年後に胆道癌が発症したということからも好発年齢は決まっていなかったと考えなくてはならない¹⁴。PBMは将来の癌化の可能性が残されている疾患であることを十分認識し, 長期経過観察による早期発見治療を適切に行うことが望まれる。

結 語

術後の合併症として注意すべきものとして, 胆管炎, 膵炎, 肝内胆管拡張, 肝内結石等が挙げられ, 十分観察を要する。また本症の発癌リスクに関して十分に理解することが重要であり, 小児から成人にわたり, 癌化のリスクを踏まえ, 十分注意して見る必要があるだろう。そのため定期的な外来フォローが必要である。少なくとも1年ごとの外来受診, 血液検査, 超音波, また必要に応じてMRI/MRCP等を行い, 合併症を認めた場合には外科的治療も含めた対処を要することも念頭に置き^{15,16}, 小児期から成人期にわたるフォローを継続することが重要であると考えらる。

文 献

1. The Japanese study group on pancreaticobiliary maljunction (JSPBM). The committee of JSPBM for diagnostic criteria. Diagnostic criteria of pancreatobiliary maljunction. *J Hep Bil Pancr Surg* 1994; 1: 219-21.
2. Kamisawa T, Ando H, Suyama M, et al. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2012; 47: 731-59.
3. 森根裕二, 森 大樹, 宇都宮徹, 他. 【胆道専門医講座 (5) 先天性胆道拡張症・膵胆管合流異常】「第1回 疫学と臨床的特徴」膵・胆管合流異常の特徴. *胆道* 2011; 25: 133-40.
4. 森 大樹, 島田光生, 石橋広樹, 他. 【特集: そうだったのか 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の学べる知識】膵・胆管合流異常に合併した胆道癌と通常の胆道癌との違いはあるのか?—膵・胆管合流異常に合併した胆道癌と通常の胆道癌—. *胆と膵* 2012; 33: 73-8.
5. Tsuchida A, Itoi T. Carcinogenesis and chemoprevention of biliary tract cancer in pancreaticobiliary maljunction. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 130-5.
6. 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, 他. 【特集: 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の常識を見直す】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: 1293-9.
7. 石橋広樹, 森根裕二, 森 大樹, 他. 【特集: そうだったのか 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の学べる知識】胆管非拡張型膵・胆管合流異常は先天性胆道拡張症より胆管癌の発生は少ないのか?—日本膵・胆管合流異常研究会登録症例の解析—. *胆と膵* 2012; 33: 61-5.
8. Ono S, Fumino S, Iwai N. Diagnosis and treatment of pancreaticobiliary maljunction in children. *Surg Today* 2011; 41: 601-5.
9. 山田眞一郎, 島田光生, 宇都宮徹, 他. 胆嚢摘出術後に胆管癌を発症した胆管非拡張型膵・胆管合流異常の2症例についての検討. *胆道* 2012; 26: 192.
10. 関戸 仁, 佐野 渉, 一万田充洋, 他. 胆嚢摘除後40年以上経過して胆管癌を合併した胆管非拡張型膵胆管合流異常の1例. *胆と膵* 2010; 31: 329-32.
11. Hanada K, Itoh M, Fujii K, et al. K-ras and p53 mutations in stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Cancer* 1996; 77: 452-8.
12. Matsubara T, Sakurai Y, Sasayama Y, et al. K-ras point mutations in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction. *Cancer* 1996; 77 (8 Suppl): 1752-7.
13. Tanno S, Obara T, Fujii T, et al. Proliferative potential and K-ras mutation in epithelial hyperplasia of the gallbladder in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Cancer* 1998; 83: 267-75.
14. 高台真太郎, 竹村茂一, 大場一輝, 他. 【特集: 先天性胆道拡張症—その発生から長期予後まで—】先天性胆道拡張症に対する胆管切除後の膵内遺残胆管癌. *胆と膵* 2008; 29: 945-8.
15. 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, 他. 【特集: 先天性胆道拡張症—その発生から長期予後まで—】成人の先天性胆道拡張症術後長期成績からみた肝内結石. *胆と膵* 2008; 29: 921-5.
16. 宮野 武, 山高篤行, 安藤邦澤, 他. 【小児外科のキャリーオーバー診療】先天性胆道拡張症—小児および成人例の検討—. *小児外科* 1997; 29: 722-5.

Clinical aspects of pancreaticobiliary maljunction: children vs. adults

Noriko Takeda,¹ Kiyoshi Tanaka,² Masahiko Watanabe¹

¹Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine

²Division of Pediatric Surgery, Department of Advanced Medicine, Research and Development Center for New Medical Frontiers, Kitasato University School of Medicine

Background: Pancreaticobiliary maljunction (PBM) is classified as types a, b, and c. The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction has reported that PBM is a high-risk factor for biliary tract and pancreatic cancer. Regarding biliary tract cancer, even as high as 1,000–3,000 times and 50 times as many, respectively, as that in the general population.

Methods: Comparisons and examinations of 65 children and 47 adults with PBM were made.

Results: The common bile duct was larger among the children than that in the adults with no differences between the cancer and noncancer groups. Regarding the maljunction of the common bile duct, type a is more prevalent in children, while type b is more prevalent in adults. There were no significant differences between the cancer and noncancer groups. Abdominal pain is a major symptom in both children and adults. In children, there are other symptoms such as jaundice and vomiting, but these symptoms were not present in adults.

All of the pediatric patients, with the preoperative diagnosis of PBM, underwent a resection of the extrahepatic bile duct and a choledochojejunostomy. However, approximately half of the adult patients were preoperatively diagnosed with PBM, the remaining patients were intraoperatively diagnosed with PBM; and, in some cases, cancers were detected during the intraoperatively followed by a cholecystectomy or a pancreaticoduodenectomy. We performed a choledochojejunostomy for 5 patients with a nondilated bile duct, and a cholecystectomy for 4 adult patients with a dilated bile duct.

Conclusions: PBM carries risks of carcinogenesis. There were no cases with cancer among the children in the present study. However, some reports presented carcinogenesis cases in children; therefore, long-term follow-up is necessary. In theory, for adults with PBM, cases with a nondilated bile duct are most commonly treated with a cholecystectomy, and cases of a dilated bile duct are most commonly treated with a choledochojejunostomy. However, because we did not confirm that theory, for future cases that carry risks of carcinogenesis, we need to be especially cautious.

Key words: pancreaticobiliary maljunction, carcinogenesis, choledochojejunostomy, children, adults