
原 著

分節型胆嚢アデノミオマトーシスの 底部側粘膜は前癌状態である

生天目 信之

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座
 消化器・一般外科学分野（外科学第一教室）
 （主任：畠山勝義教授）

Adenomyomatosis of the Gallbladder Is a High Risk for Gallbladder Carcinoma in Elderly Patients

Nobuyuki NABATAME

*Division of Digestive and General Surgery,
 Department of Regeneration and Transplant Medicine,
 Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
 (Director: Prof. Katsuyoshi Hatakeyama)*

要 旨

目的：胆嚢アデノミオマトーシスと胆嚢癌との関連を多数例の患者集団において確認すること、および、アデノミオマトーシスに随伴する胆嚢癌の組織発生を明らかにすることである。

方法：新潟大学医学部附属病院第一外科及びその関連施設において胆嚢摘出術を施行された4560症例を対象とした。全ての切除胆嚢は、新潟大学第一病理学教室にて肉眼的、組織学的に検索された。胆嚢アデノミオマトーシスはその肉眼形態から、分節型、底部型、びまん型に分類された。また、胆嚢癌の高危険度群に属すると推定された分節型アデノミオマトーシスについては、胆嚢癌発生母地として重視されている化生上皮の程度を、輪状狭窄（annular stricture）より底部側粘膜と頸部側粘膜とに分け、組織学的に検討した。

成績：分節型アデノミオマトーシスを有する胆嚢における癌合併率（22/334；6.6%）は、分節型を持たない胆嚢における癌合併率（181/4226；4.3%）に比し有意に高値であった（ $P=0.049$ ）。この“分節型と癌合併との関連”は、60歳以上の患者群（ $n=2503$ ）において、より顕著であった（15/96；15.6%に対して147/2407；6.1%、 $P<0.001$ ）。一方、底部型、びまん型で

Reprint requests to: Nobuyuki NABATAME
 Division of Digestive and General Surgery
 Department of Regeneration and Transplant
 Medicine Niigata University Graduate School of
 Medical and Dental Sciences
 1-757 Asahimachi-dori,
 Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
 新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座
 消化器・一般外科学分野（外科学第一教室）
 生天目信之

は癌合併率は低値(各々, 1.4%, 0%)であった。分節型アデノミオマトーシスに合併した胆嚢癌(22病変)は, 全て輪状狭窄より底部側粘膜に発生していた。分節型アデノミオマトーシスの60症例では, 頸部側粘膜に比し底部側粘膜において上皮化生が有意に高度であった($P=0.003$)。

結語: 分節型アデノミオマトーシスの底部側粘膜は前癌状態である。特に, 60歳以上の高齢者において, 分節型アデノミオマトーシスの癌合併率は高率である。その癌発生には底部側粘膜の上皮化生が深く関与していることが推測される。

Key words: gallbladder, carcinoma, adenomyomatosis, adenomyomatous hyperplasia, epithelial metaplasia

緒 言

胆嚢アデノミオマトーシス(adenomyomatosis)は, 胆嚢壁の肥厚を特徴とする良性疾患であり, その成因は不明である¹⁾²⁾。胆嚢アデノミオマトーシスは, その特徴的形態から, 主として放射線科医や病理医の注目を集めてきたが^{3)–5)}, その臨床的意義は明らかではない^{6)–11)}。Ootaniらは, 1992年に, 分節型胆嚢アデノミオマトーシスにおいて胆嚢癌合併が高率であることを初めて報告した¹⁰⁾。しかし, 癌合併率は高率でないとの報告もあり⁷⁾, また今日に至るまで胆嚢アデノミオマトーシスにおける癌の組織発生過程は明らかにされていない。

本研究の目的は, 胆嚢アデノミオマトーシスと胆嚢癌との関連を多数例の患者集団において再検討すること, および, アデノミオマトーシスに随伴する胆嚢癌の組織学的発生母地を明らかにすることである。

対象と方法

1987年9月から1993年12月までの期間に, 新潟大学医学部附属病院第一外科およびその関連施設において, 胆嚢癌, 胆石症その他の疾患により切除された胆嚢4560症例を対象とした。男性は2031例, 女性は2529例であり, 年齢分布は14歳から94歳(平均60.1歳)であった。対象例を60歳未満と60歳以上の2群に分けると, 60歳未満群は2057症例(男性は935例, 女性は1122例),

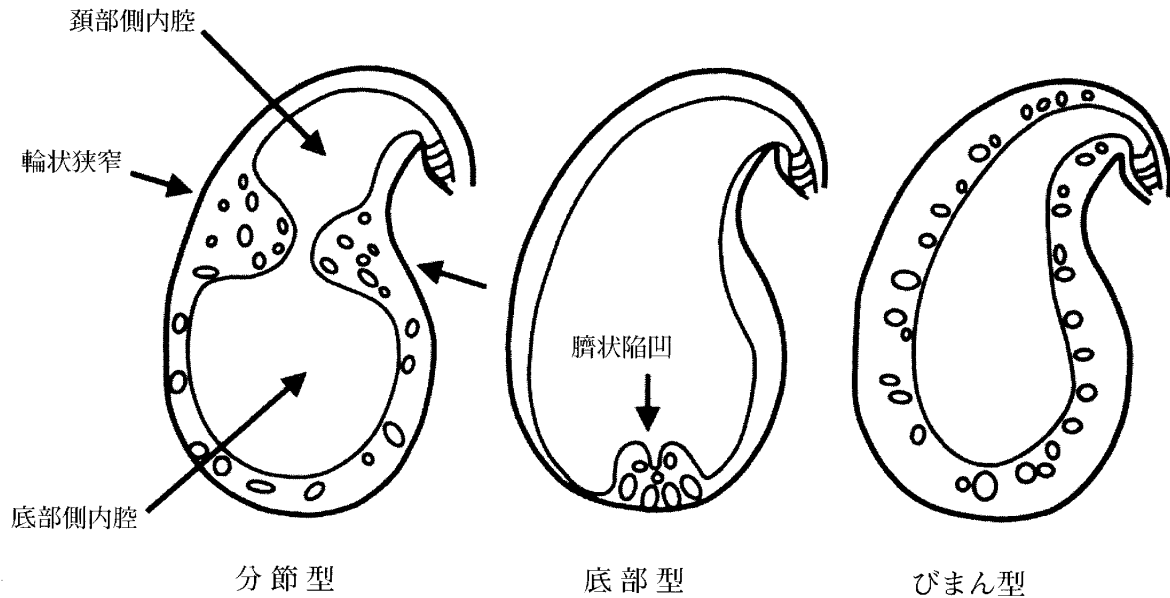
60歳以上群は2503症例(男性は1096例, 女性は1407例)であった。

全ての切除胆嚢は新潟大学第一病理学教室にて肉眼的, 組織学的に検索された。本研究の対象4560症例は, 1992年に発表されたOotaniらの対象症例¹⁰⁾とは別の患者集団である。

1. アデノミオマトーシスの定義・分類

胆嚢アデノミオマトーシスとは, 肉眼的には胆嚢の壁肥厚性病変であり, 組織学的にはRokitansky-Aschoff sinus(RAS)の増殖とその周囲の筋・線維組織の増生から構成される病変である¹⁾²⁾⁵⁾¹⁰⁾。胆嚢アデノミオマトーシスは, その肉眼形態から3型に分類される¹⁰⁾(**図1**)。分節型(segmental type)は, 限局性の壁肥厚性病変が輪状狭窄(annular stricture)を形成することが特徴で, 狭窄により胆嚢内腔が互いに交通のある2つの小部屋に分けられている。すなわち, 狭窄部より頸部側の内腔(neck compartment)と, 狭窄部より底部側の内腔(fundal compartment)である。胆嚢壁の肥厚は頸部側に比べ, 底部側で高度である。底部型(fundal type)は, 胆嚢底部の頂部に限局した粘膜下腫瘤様の壁肥厚で, その中央に臍状陥凹(central dimple)を伴うのが特徴である。びまん型(diffuse type)は, RASの増殖とその周囲の筋・線維組織の増生からなる壁肥厚が胆嚢全体に及んでいるものである。分節型と底部型はしばしば同一胆嚢に併存する¹⁰⁾。

胆嚢のadenomyomatosisとadenomyomatous hyperplasiaは同義語である¹⁾²⁾。底部型はlocalized typeとも呼ばれ¹⁾²⁾, adenomyomaと同義語




 拡張した Rokitansky - Aschoff sinuses

図1 胆嚢アデノミオマトーシスの分類

である¹⁾²⁾。びまん型は generalized type と呼ばれ⁵⁾，cholecystitis glandularis proliferans と同義語である³⁾。

2. 分節型アデノミオマトーシスにおける上皮化生の検討

胆嚢癌の組織発生を調べるため，本研究の対象4560症例の中から癌を合併しない分節型アデノミオマトーシス60症例を無作為に抽出し，その切除胆嚢における上皮化生の程度を組織学的に検討した。胆石合併は43症例，非合併は17症例であった。切除胆嚢から，頸部から底部までを縦断する1本のSwiss role切片を作製した。パラフィン包埋後，数枚の連続薄切切片(4 μ m)を作成し，後述する各種染色を行った。

胆嚢の化生上皮は，胃型化生 (gastric type metaplasia，これは腺窩上皮化生 foveolar metaplasia と，幽門腺化生 pyloric gland metaplasia に垂分類される) と，腸上皮化生 (intestinal metaplasia) に分類される。化生上皮の判定には，hematoxylin - eosin 染色の他に，粘液組織化学染色 (PAS, HID - AB, Con A - III) や免疫組織化学染

色 (MUC2, MUC5AC) を用いた。胆嚢頸部に先天的に存在する胃型の腺上皮は，Laitio らの診断基準に従って²⁾¹²⁾¹³⁾，胃型の化生上皮と区別した。

胆嚢上皮の化生の程度は，Price¹⁴⁾ や Dixon¹⁵⁾ らにより提唱された，“慢性胃炎における腸上皮化生の程度を定めた Sydney System” に従い判定された。すなわち，切片上での全上皮領域長に対する化生上皮領域長が占める割合によって，none, mild, moderate, marked の4段階に分類した。切片上に化生上皮が見られない場合は“none”，化生上皮が全体長の1/3未満を占める場合は“mild”，1/3以上から2/3未満までの場合は“moderate”，2/3以上の場合は“marked”である(図2)。なお，今回の化生上皮の程度判定は，胆嚢粘膜での化生上皮は胃型化生上皮が大部分を占めるため，胃型化生と腸上皮化生を一緒に判定した。

3. 統計検定

胆嚢癌合併率の検定には χ^2 検定を，化生程度の検定にはKruskal - Wallis rank testを用いた。

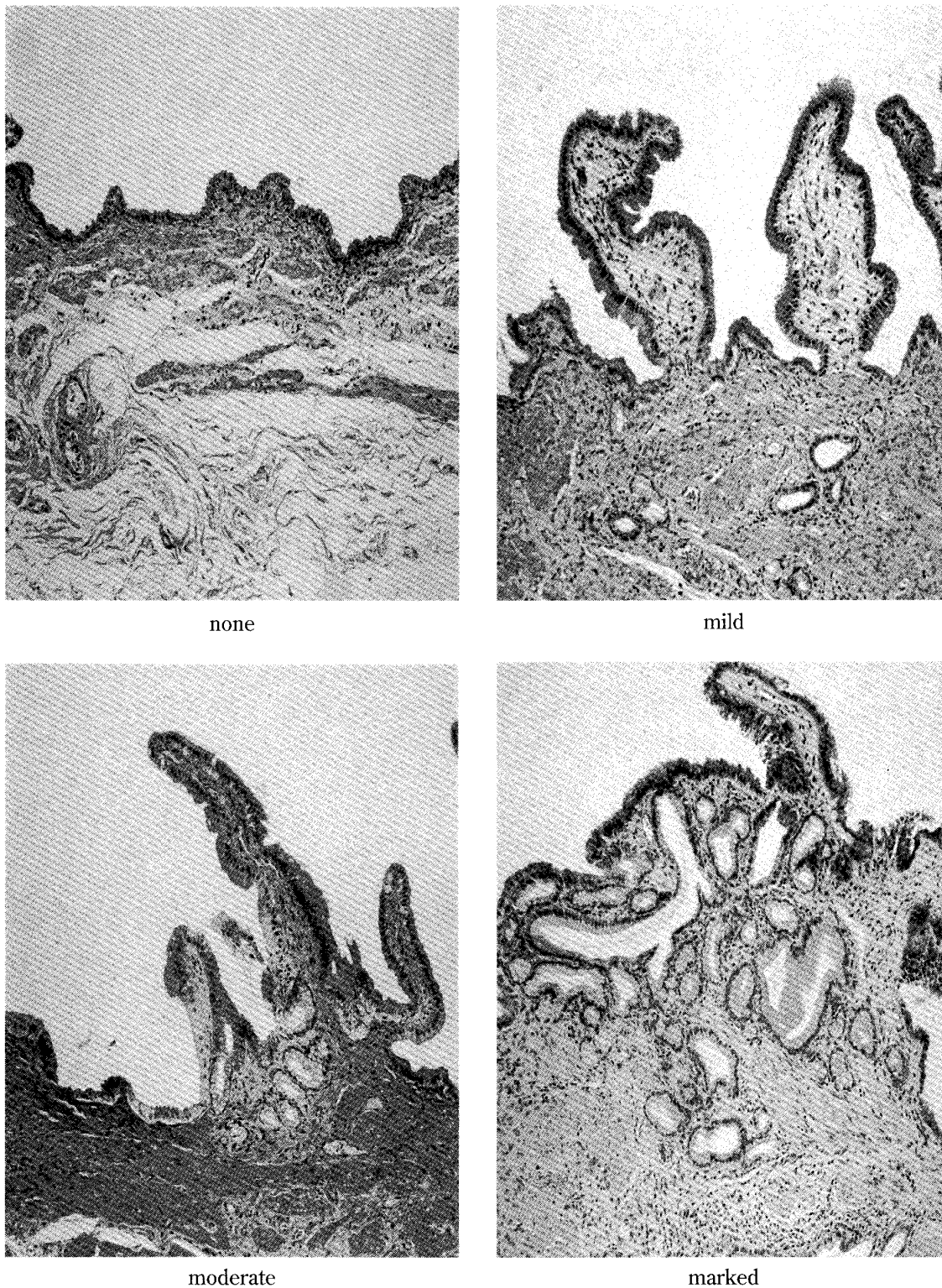


図2 胆嚢粘膜における上皮化生の程度の組織学的判定（慢性胃炎における腸上皮化生の程度を定めた Sydney System 14,15）を準用）

切片上の上皮領域に占める化生上皮領域の割合に従って4段階（none, mild, moderate, marked）に分類した。切片上に化生上皮が見られない場合を“none”，化生上皮が上皮領域全体の1/3未満の領域を占める場合を“mild”，1/3以上、2/3未満の場合を“moderate”，2/3以上の場合を“marked”と判定した。（hematoxylin - eosin 染色，×25）

表1 胆嚢癌合併率—年齢別—

	<60歳	≥60歳
分節型アデノミオマトーシス症例 (n=334)	7/238 (2.9%) [†]	15/96 (15.6%) [‡]
非分節型アデノミオマトーシス症例* (n=4226)	34/1819 (1.9%) [†]	147/2407 (6.1%) [‡]

*分節型アデノミオマトーシスを持たない症例

[†] P = 0.27 (χ²検定)

[‡] P < 0.001 (χ²検定)

全ての検定は SPSS 10.0J (SPSS Japan Inc., Tokyo) を用いて行われた。両側 P 値 0.05 以下の場合に“統計学的有意差あり”と判定した。

成 績

アデノミオマトーシスは対象 4560 症例のうち 568 症例 (12.5%) に認められた。内訳は、分節型 334 例、底部型 212 例、びまん型 22 例であった。分節型 334 例の内 78 例は底部型が併存していた。アデノミオマトーシスの胆石合併率は、分節型が 92.8% (310/334 例)、底部型が 81.6% (173/212 例)、びまん型が 90.9% (20/22 例) であった。切除胆嚢 4560 例中 203 例 (4.5%) が癌を有していた。

1. 分節型アデノミオマトーシスと胆嚢癌との関連

分節型の 22 例、底部型の 3 例に胆嚢癌が合併した。びまん型に胆嚢癌は合併しなかった。分節型アデノミオマトーシスを有する胆嚢における癌合併率 (22/334; 6.6%) は、分節型アデノミオマトーシスを持たない胆嚢における癌合併率 (181/4226; 4.3%) に比し有意に高率であった (P = 0.049)。この“分節型と癌合併との関連”は、60 歳以上の患者群 (n = 2503) において、より顕著であった (15/96; 15.6% に対して 147/2407; 6.1%, P < 0.001, 表 1)。分節型アデノミオマトーシスに合併した胆嚢癌 (22 病変) は、全て輪状狭窄部より底部側粘膜に発生していた。また、分節型アデノミオマトーシスに合併した胆嚢癌は、全て胃型の粘液形質を有していた。一方、底部型、びまん型の癌合併率は低値 (各々 3/212; 1.4%,

表 2 分節型アデノミオマトーシス 60 症例における上皮化生の程度

	上皮化生の程度別患者数			
	None	Mild	Moderate	Marked
底部側粘膜*	0	39	14	7
頸部側粘膜*	6	44	7	3

*底部側と頸部側の境界は輪状狭窄である。

P < 0.003 (Kruskal-Wallis rank test)

0/22; 0%) であった。

2. 分節型胆嚢アデノミオマトーシスにおける上皮化生

分節型アデノミオマトーシスの 60 症例では、上皮化生が頸部側粘膜に比し底部側粘膜で有意に高度であった (P = 0.003; 表 2)。

考 察

Ootani らは、1992 年に、分節型アデノミオマトーシスにおいて胆嚢癌合併が高率であることを、3197 例の連続症例を用いて示した¹⁰⁾。しかし、アデノミオマトーシスにおける癌合併率は高率でないとの報告もあり⁷⁾、臨床的意義は定まっていない。今回の検討では、Ootani らと異なる 4560 例という多数の患者集団において、分節型アデノミオマトーシスと胆嚢癌との関連”、特に 60 歳以上の分節型アデノミオマトーシス例は胆嚢癌合併の高危険度群であることを再確認することができた。

切除胆嚢における胆嚢癌の合併率は 0.8%¹⁶⁾ ~ 4.5%¹⁷⁾ と報告されている。自験例での全切

除胆嚢例での胆嚢癌合併率は、4.3%と高率報告に属した。その理由としては、日本では胆嚢癌の発生率が高いこと¹⁸⁾、日本の中でも新潟県が胆嚢癌の好発地域であること¹⁹⁾²⁰⁾、医学部附属病院(特定機能病院)という性質上、当科に消化器癌患者が紹介される機会が多いこと、等が挙げられよう。分節型アデノミオマトーシス症例において胆嚢癌合併が高率であった今回の成績は、胆嚢癌の発生が低率である本邦内での他県や、諸外国とも比較する必要があるだろう。しかし、新潟県という同一集団の中で、分節型アデノミオマトーシス症例、特に60歳以上の分節型アデノミオマトーシス症例は胆嚢癌合併の高危険度群であったことは、分節型アデノミオマトーシスそのものが胆嚢癌発生の母地になっていることを示唆するものであろう。

経口胆嚢造影や胆道シンチグラフィを用いた研究では、分節型アデノミオマトーシスの底部側内腔からは造影剤が排出されにくいことが報告されている²¹⁾²²⁾。これは、分節型アデノミオマトーシスでは輪状狭窄が存在するため、底部側内腔で胆汁うっ滞が生ずることを示唆している^{21)–23)}。Mirizzi症候群⁹⁾²⁴⁾や陶器様胆嚢²⁵⁾においても、胆汁うっ滞が胆嚢における発癌を促進する可能性が示されている。長期間にわたる胆汁うっ滞と、その結果引き起こされる底部側粘膜の化生性変化により、分節型アデノミオマトーシスの底部側粘膜では(特に高齢者では)胆嚢癌が発生しやすいと推測される。

底部型アデノミオマトーシスの増生したRAS部から発生した胆嚢癌の報告が散見される⁸⁾¹¹⁾。しかし、自験例にはアデノミオマトーシス自体から発生した胆嚢癌は存在しなかった。底部型アデノミオマトーシスに胆嚢癌合併が高率であるとの報告はなく、自験例でも底部型アデノミオマトーシスでの癌合併率は1.4%と低率であった。現時点では、胆嚢アデノミオマトーシスの3型のうち、分節型だけを前癌状態と考えるべきであろう。

化生上皮が胆嚢癌の発生に深く関連することは広く知られており^{26)–33)}、その経路は *metaplasia - dysplasia - carcinoma sequence*²⁷⁾²⁸⁾ や *meta-*

plasia - carcinoma sequence^{31)–33)} と表現されている。動物実験では、「胆汁うっ滞が、胆嚢上皮のムチン糖蛋白の量を増加させ、化生性変化を促進する」ことが報告されている^{34)–38)}。自験例でも、分節型アデノミオマトーシスの底部側粘膜では化生性変化(胃型化生)が高度であったことや、分節型アデノミオマトーシスに合併した胆嚢癌は胃型の粘液形質が全例にみられたことから、分節型アデノミオマトーシスでは胆汁うっ滞が底部側粘膜の胃型化生性変化を引き起こし、同化生上皮を母地として胆嚢癌が発生すると推定されよう。

結 語

分節型アデノミオマトーシスの底部側粘膜は前癌状態である。特に、60歳以上の高齢者において分節型アデノミオマトーシスの癌合併率は高率である。その発生過程は、胆汁うっ滞により底部側粘膜の固有上皮が胃型化生上皮に変化し、この化生上皮を母地として胆嚢癌が発生すると推測される。

謝 辞

本研究の御指導を頂きました渡辺英伸教授(新潟大学大学院分子診断病理学分野)、味岡洋一助教授(新潟大学大学院分子病態病理学分野)、赤沢宏平教授(新潟大学医学部附属病院医療情報部)、畠山勝義教授に深謝致します。また、論文を御校閲頂きました白井良夫助教授(新潟大学大学院消化器・一般外科学分野)、学術的なアドバイスを頂きました大谷哲也先生(新潟市民病院外科)、西村淳先生(新潟大学大学院消化器・一般外科学分野)、技術的な面で御協力を頂きました山口尚之技官、佐藤彩子技官(新潟大学大学院分子診断病理学分野)、畑野高四技官(新潟大学大学院消化器・一般外科学分野)に深謝致します。

文 献

- 1) Albores - Saavedra J, Henson DE and Sobin LH: WHO Histological Typing of Tumours of

- the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. In: International Histological Classification of Tumours. 2nd ed, Springer - Verlag, Geneva 1991.
- 2) Albores - Saavedra J, Henson DE and Klimstra DS: Tumors of the Gallbladder, Extrahepatic Bile Ducts, and Ampulla of Vater. In: Atlas of Tumor Pathology. 3rd ed, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 2000.
 - 3) King ES and MacCallum P: Cholecystitis glandularis proliferans (cystica). Br J Surg 19: 310 - 323 1931.
 - 4) Shepard VD, Walters W and Dockerty MB: Benign neoplasms of the gallbladder. Arch Surg 45: 1 - 18 1942.
 - 5) Jutras JA, Longtin JM and Levesque HP: Hyperplastic cholecystoses. Hickey lecture. Am J Roentgenol 83: 795 - 827 1960.
 - 6) Ram MD and Midha D: Adenomyomatosis of the gallbladder. Surgery 78: 224 - 229 1975.
 - 7) Bevan G: Acalculous adenomyomatosis of the gallbladder. Gut 11: 1029 - 1034 1970.
 - 8) Aldridge MC and Bismuth H: Gallbladder cancer: the polyp - cancer sequence. Br J Surg 77: 363 - 364 1990.
 - 9) Nishimura A, Shirai Y and Hatakeyama K: High coincidence of Mirizzi syndrome and gallbladder carcinoma (letter). Surgery 126: 587 - 588 1999.
 - 10) Ootani T, Shirai Y, Tsukada K and Muto T: Relationship between gallbladder carcinoma and the segmental type of adenomyomatosis of the gallbladder. Cancer 69: 2647 - 2652 1992.
 - 11) Aldridge MC, Gruffaz F, Castaing D and Bismuth H: Adenomyomatosis of the gallbladder. A pre-malignant lesion? Surgery 109: 107 - 110 1991.
 - 12) Laitio M and Nevalainen T: Scanning and transmission electron microscope observation on human gallbladder epithelium. I. Adult structure. Z Anat Entwicklungsgesch 136: 319 - 325 1972.
 - 13) Laitio M and Nevalainen T: Grand ultrastructure in human gallbladder. J Anat 120: 105 - 112 1975.
 - 14) Price AB: The Sydney System: histological division. J Gastroenterol Hepatol 6: 209 - 222 1991.
 - 15) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH and Correa P: Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 20: 1161 - 1181 1996.
 - 16) Arminski TC: Primary carcinoma of the gallbladder: A collective review with the addition of 25 cases from the Grace Hospital, Detroit, Michigan. Cancer 2: 379 - 383 1949.
 - 17) Nelson BD, Porvaznik J and Benfield JR: Gallbladder disease in southwestern American Indians. Arch Surg 103: 41 - 43 1971.
 - 18) Tominaga S, Kuroishi T, Ogawa H and Shimizu H: Epidemiologic aspects of biliary tract cancer in Japan. J Natl Cancer Inst Monogr 53: 25 - 34 1979.
 - 19) Kato K, Akai S, Tominaga S and Kato I: A case - control study of biliary tract cancer in Niigata Prefecture, Japan. Jpn J Cancer Res 80: 932 - 938 1989.
 - 20) Kato K and Akai S: Geographical distribution of biliary tract cancer in Niigata prefecture. Jpn J Clin Oncol 20: 67 - 71 1990.
 - 21) Harvey IC, Thwe M and Low BT: The value of the fatty meal in oral cholecystography. Clin Radiol 27: 117 - 121 1976.
 - 22) Swayne LC, Heitner D, Rubenstein JB, Fernandez A and Niknejad G: Differential gallbladder contractility in fundal adenomyomatosis: demonstration by cholecystokinin cholescintigraphy. J Nucl Med 28: 1771 - 1174 1987.
 - 23) Atkins HL and Oster ZH: Asymmetric gallbladder contraction following cholecystokinin hepatobiliary imaging. Clin Nucl Med 14: 82 - 86 1989.
 - 24) Redaelli CA, Buchler MW, Schilling MK, Krahenbuhl L, Ruchti C, Blumgart LH and Baer HU: High coincidence of Mirizzi syndrome and gallbladder carcinoma. Surgery 121: 58 - 63 1997.
 - 25) Polk HG Jr: Carcinoma and the calcified gallbladder. Gastroenterology 50: 582 - 585 1966.
 - 26) Laitio M: Early carcinoma of the gallbladder: Beitr Pathol 158: 159 - 172 1976.

- 27) Laitio M: Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder I. Dysplasia. *Pathol Res Pract* 178: 51 - 56 1983.
- 28) Laitio M: Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder II. Classification of carcinoma on the basis of morphological features. *Pathol Res Pract* 178: 57 - 66 1983.
- 29) Yamagiwa H and Tomiyama H: Intestinal metaplasia - dysplasia - carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 36: 989 - 997 1986.
- 30) Albores - Saavedra J, Alcantra - Vasquez A, Cruz - Ortiz H and Herrera - Goepfert R: The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer* 45: 919 - 927 1980.
- 31) Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C and Valdivieso V: Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. *Cancer* 72: 1878 - 1884 1993.
- 32) Kijima H, Watanabe H, Iwafuchi M and Ishihara N: Histogenesis of gallbladder carcinoma from investigation of early carcinoma and microcarcinoma. *Acta Pathol Jpn* 39: 235 - 244 1989.
- 33) Watanabe H, Date K, Itoi T, Matsubayashi H, Yokoyama N, Yamano M, Ajioka Y and Nishikura K: Histological and genetic changes in malignant transformation of gallbladder adenoma. *Ann Oncol* 10: 136 - 139 1999.
- 34) Svanvik J, Pellegrini CA, Allen B, Bernhoft R and Way LW: Transport of fluid and biliary lipids in the canine gallbladder in experimental cholecystitis. *J Surg Res* 41: 425 - 431 1986.
- 35) Ostrow JD: Absorption of organic compounds by the injured gallbladder. *J Lab Clin Med* 78: 255 - 264 1971.
- 36) Xu QW, Mantle M, Pauletzki JG and Shaffer EA: Sustained gallbladder stasis promotes cholesterol gallstone formation in the ground squirrel. *Hepatology* 26: 831 - 836 1997.
- 37) Smith BF, Peetermans JA, Tanaka T and LaMont JT: Subunit interactions and physical properties of bovine gallbladder mucin. *Gastro - enterology* 97: 179 - 187 1989.
- 38) Bernhoft RA, Pellegrini CA, Broderick WC and Way LW: Pigment sludge and stone formation in the acutely ligated dog gallbladder. *Gastro - enterology* 85: 1166 - 1171 1983.

(平成15年1月31日受付)