

## 胆管細胞癌の臨床像と治療

北海道大学医学部第1外科

五十嵐 究 中西 昌美 佐野 秀一

今野 哲朗 葛西 洋一

同 放射線科

森 田 穰

### CLINICAL ASPECT AND THERAPY OF CHOLANGIOCARCINOMA

Motomu IGARASHI, Tetsuro KONNO, Hidekazu SANO,

Yoshimi NAKANISHI and Yoichi KASAI

The First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

Yutaka MORITA

Department of Radiology

教室で経験した16例の胆管細胞癌について、その臨床像を検索するとともに、切除例、単開腹例、肝動脈動注化学療法例各群の予後を比較検討した。

腫瘍の主占拠部位はMを中心とし、存在範囲はT<sub>2</sub>以上、肉眼分類は塊状型が多かった。血管造影で腫瘍辺縁部が濃染され、CTではcontrast enhancementにて腫瘍内部にiso-densityとなる所見がみられ、腫瘍自体は血流が豊富と考えられた。

平均生存日数は、切除例3例で796日、単開腹例4例で85.3日、動注化学療法例4例で223日であった。切除例は予後が良好であったが、非切除例においても動注化学療法や動脈塞栓術により生存期間の延長がみられた。

索引用語：胆管細胞癌，肝切除，肝動脈動注化学療法

#### I. はじめに

胆管細胞癌は原発性肝癌の中で7.8%を占める比較的多い疾患であり、病態については不明な点が多い。また、治療法においても確立されたものはなく、予後は一般に不良である。

われわれは、当科で経験した胆管細胞癌16例について、その臨床像を検索するとともに、治療については、切除例、単開腹例、動注化学療法例の予後を比較検討した。また、本症における切除不能例に対する動注化学療法や、Transcatheter Arterial Embolization (以下TAEと略す)の意義についても言及する。なお、用語は肝癌取扱い規約<sup>2)</sup>にしたがった。

#### II. 対 象

1950年から1983年4月までに、北大第1外科において経験した原発性肝癌は266例である。これを組織型別にみると、胆管細胞癌は16例(6.0%)を占めている(表1)。肝細胞癌は238例(89.5%)と大部分を占め、肝芽腫は9例(3.4%)である。そのほかの3例はcystadenocarcinoma, yolk sac tumor, sarcomaがそれぞれ1例ずつである。混合型はみられなかった。

#### III. 成 績

1) 年齢：16例の年齢は46歳から78歳までで、平均年

表1 原発性肝癌症例

肝細胞癌	238 (89.5%)
胆管細胞癌	16 (6.0%)
肝芽腫	9 (3.4%)
その他	3 (1.1%)
	266 (100.0%)
	(1983.4 北大1外)

齢は54.2歳である。肝細胞癌では平均年齢51.5歳であり、胆管細胞癌の方がやや高齢である。

2) 性別：男性12例、女性4例であり、男女比3：1で男性に多くみられる。肝細胞癌では男性204例、女性34例で6：1であり、肝細胞癌よりは女性の占める割合が多くなっている。

3) 主訴：易疲労感が4例、腹痛、黄疸が3例ずつ、腹部膨満が2例、その他肝腫大、食欲不振、体重減少、発熱がそれぞれ1例ずつであり、特徴的な傾向はみられていない。

4) 肉眼分類：表2に胆管細胞癌の症例を提示する。肉眼分類は塊状型が16例中14例(87.5%)、結節型2例(12.5%)で、ほとんどが塊状型である。

5) 存在範囲：T<sub>1</sub> 1例、T<sub>2</sub> 10例、T<sub>4</sub> 5例である。T<sub>2</sub>とT<sub>4</sub>で15例(93.8%)を占め、T<sub>2</sub>以上の広範囲にわたる例が多い。

6) 主占拠部位：Mが6例、MLが3例、MAが2例あり、Mを中心とするものが11例(68.8%)ある。そのほかLMが2例、L1例、A1例である。M、ML、LM、Lと左葉を中心とするものは12例(75%)である。

7) 肝硬変または肝線維症の合併：肝硬変は2例(12.5%)にみられるが、いずれも胆汁性肝硬変である。また肝線維症はみられていない。

8) 画像診断：最近経験した症例14, 15, 16の3例で、血管造影、CT、超音波について検討した(表3)。

血管造影では、動脈相で血管の狭小、壁不整とともに、腫瘍の辺縁に細小血管の増生がみられている。毛細血管相で、腫瘍内部は染まらないが、辺縁部が濃染される所見が3例ともに認められている。

表2 胆管細胞癌症例

No.		年 性	肉眼分類	存在範囲	主占拠部位	肝硬変の有無
1	M.H.	70 女	塊	T <sub>2</sub>	M	(-)
2	S.K.	54 女	塊	T <sub>2</sub>	M	胆汁性
3	I.K.	47 男	塊	T <sub>2</sub>	ML	(-)
4	K.B.	48 男	塊	T <sub>2</sub>	ML	(-)
5	K.Y.	47 女	結節	T <sub>4</sub>	不明	(-)
6	T.K.	62 男	塊	T <sub>2</sub>	M	(-)
7	T.Y.	57 男	塊	T <sub>2</sub>	M	(-)
8	S.A.	46 男	塊	T <sub>2</sub>	M	胆汁性
9	E.K.	60 男	塊	T <sub>1</sub>	M	(-)
10	T.N.	46 女	塊	T <sub>2</sub>	ML	(-)
11	C.K.	46 男	塊	T <sub>2</sub>	L	(-)
12	S.K.	58 男	塊	T <sub>2</sub>	LM	(-)
13	I.A.	67 男	塊	T <sub>4</sub>	A	(-)
14	O.N.	53 男	塊	T <sub>4</sub>	MA	(-)
15	S.H.	60 男	結節	T <sub>4</sub>	LM	(-)
16	K.K.	46 男	塊	T <sub>4</sub>	MA	(-)

(1950.1～1983.4 北大1外)

経動脈的門脈造影では2例に門脈の閉塞がみられている。症例15は腫瘍がLMに存在し、門脈左枝を閉塞させ、症例16はMAの腫瘍が左枝内側枝を閉塞させたものである。いずれも腫瘍の圧迫、浸潤による所見である。

CTはplainでは3例ともlow densityに描出される腫瘍が、contrast enhancementではiso+low densityに描出されている。

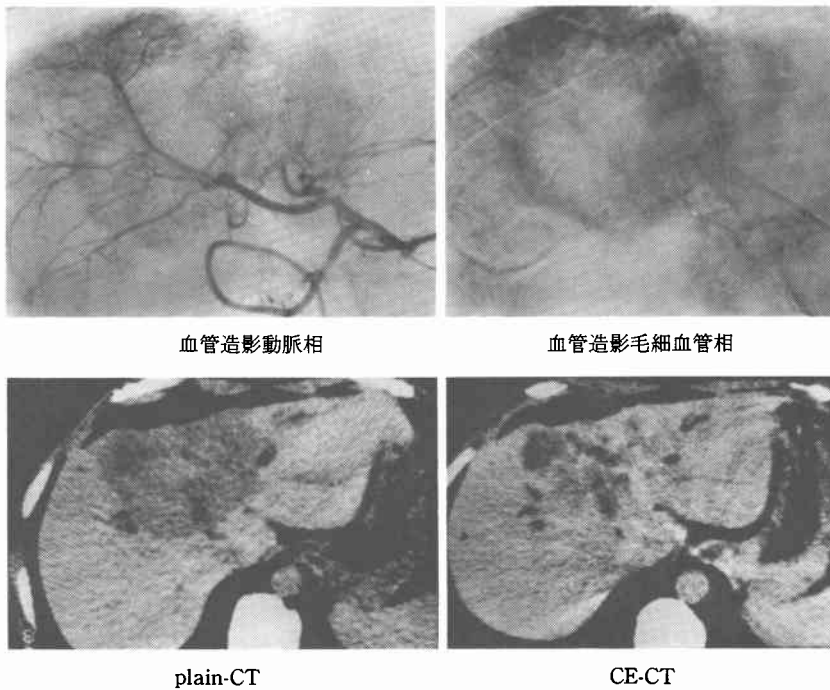
表3 胆管細胞癌の画像診断

No.		血管造影			C T		超音波	
		動脈相	毛細血管相	門脈相	plain	contrast	辺 縁	内部エコー
14	O.N.	血管狭少壁不整 辺縁細小血管増生	辺縁濃染	特変なし	low	iso + low	不 整	低エコー 均 一
15	S.H.	血管狭少壁不整 辺縁細小血管増生	辺縁濃染	左枝閉塞	low	iso + low	不 整	低エコー 均 一
16	K.K.	血管狭少壁不整 辺縁細小血管増生	辺縁濃染	左枝内側 区枝閉塞	low	iso + low	整	高エコー 均 一

(1983.4 北大1外)

図1 胆管細胞癌の血管造影とCT所見(症例No.16)

左上:動脈の中途断裂,壁不整,狭小化とともに,腫瘍辺縁部の細小血管の増生がみられる。右上:腫瘍辺縁部の濃染像。左下:MAの辺縁明瞭なlow density area。右下:辺縁不明瞭なiso+low density areaとなる。



血管造影動脈相

血管造影毛細血管相

plain-CT

CE-CT

超音波像は,腫瘍辺縁は2例で不整,1例では整である。内部エコーパターンは,低エコーレベルが2例,高エコーレベルが1例であるが,3例とも均一なエコーパターンを示している。

図1に胆管細胞癌の典型的な像を示した症例16の血管造影とCT像を提示する。血管造影動脈相では左肝動脈内側区枝の中途断裂,右肝動脈前区枝の分枝の動脈壁不整,狭小化がみられる。また,MAを中心として内部はhypovascularであるが,辺縁部には細小血管の増生がある腫瘍像がみられる。毛細血管相では腫瘍辺縁部の濃染像がみとめられる。

plain CTはMAを占める比較的辺縁の明瞭なlow density areaとしてみとめられる像が,contrast enhancementでは腫瘍内部も造影剤で染められる部分があり,iso+low densityとなつて,辺縁も不明瞭になっている。

8) 治療:表4に各症例の治療と生存日数を提示したが,16例のうち手術を施行したのは14例(手術施行率87.5%)である。そのうち肝切除は3例(手術切除率21.4%,入院切除率11.5%)に施行している。開腹

表4 胆管細胞癌の治療と生存日数

No.	年 性	治 療	生存日数
1	M.H. 70 女	単 開 腹	1日(術死)
2	S.K. 54 女	単 開 腹	91日
3	I.K. 47 男	肝 切 除	115日
4	K.B. 48 男	単 開 腹	40日
5	K.Y. 47 女	単 開 腹	16日(術死)
6	T.K. 62 男	単 開 腹	150日
7	T.Y. 57 男	単 開 腹	60日
8	S.A. 46 男	単 開 腹	7日(術死)
9	E.K. 60 男	単 開 腹	8日(術死)
10	T.N. 46 女	肝 切 除	1442日
11	C.K. 46 男	開腹カニュレーション	61日
12	S.K. 58 男	肝 切 除	831日
13	I.A. 67 男	非 加 療	17日
14	O.N. 53 男	開腹カニュレーション ⊙ T.A.E.	551日(生存中)
15	S.H. 60 男	経皮カニュレーション	133日
16	K.K. 46 男	開腹カニュレーション	147日

肝動脈カニューレージョンを3例に行い、そのうち症例11と症例16の2例には動注化学療法を、症例14には動注化学療法にTAEを併用している。他の8例は単開腹に終わっている。単開腹中に術死が4例あるが、いずれ術前より全身状態が悪かったもので、手術適応に問題があったと思われる。一方、非手術例は2例あるが、症例13は入院17日目に非加療のまま死亡しており、剖検で確定診断を得ており、症例15は経皮的肝動脈カニューレージョンにて動注化学療法を施行し、確定診断はneedle biopsyにて得られた。

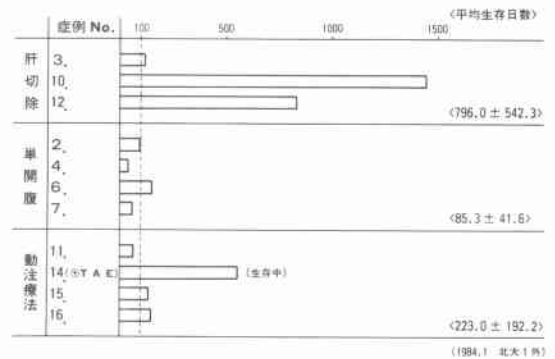
9) 生存期間：以上の症例を、術死と非加療を除き、肝切除群、単開腹群、動注療法群の3群に分け生存日数を比較する(図2)。切除例3例では平均生存日数796日と良好な予後が得られている。単開腹例4例では150日が最長生存日数であり、平均85.3日である。動注療法例4例は平均223日であり、単開腹群より良好である。とくに症例14は動注化学療法を繰返し、TAEも併用し、開腹カニューレージョン術後1年6か月を経過して生存中であり、以下に概略をのべる。

症例 No. 14, 53歳, 男性

診断：胆管細胞癌(塊状型, T<sub>4</sub>, MAPL)

昭和56年12月易疲労感にて発症, 翌57年3月29日某

図2 胆管細胞癌の治療法別生存日数(術死, 非加療例を除く)



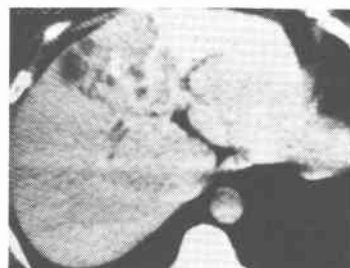
医受診し、肝腫瘍の診断を受けた。同年7月7日当科入院となり、7月29日開腹術を施行した。腫瘍はT<sub>4</sub>で切除不能と判定し、右肝動脈結紮, 左肝動脈カニューレージョンを行った。術後4'-0-tetrahydropyranyl adriamycin (THP) 10mgを14日間動注した。同年11月のCT, 超音波検査にて腫瘍の増大傾向がみられたので、12月再入院し経皮的左肝動脈カニューレージョンにて adriamycin (以下 ADM と略す) 10mgを12日間動注した。しかし、その後も腫瘍増大がみられ、翌58

図3 CT所見の推移(症例 No. 14)

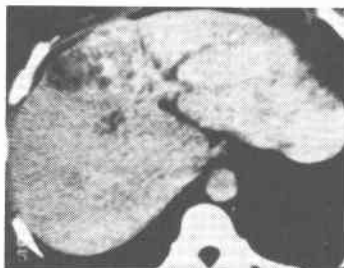
左上：MAのlow density area, 右上：腫瘍の増大, 左下：腫瘍がやや縮小, 右下：主病巣, 転移巣の増大, 右下のみ plain, 他は contrast enhancement



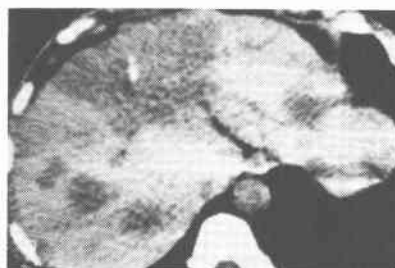
手術前 (57-7-20)



TAE前 (58-2-28)



TAE後4ヶ月 (58-7-5)



TAE後7ヶ月 (58-10-24)

年3月再々入院し、左肝動脈塞栓術(ADM 20mg 併用)を施行した。

図3に同症例のCT像の推移を示す。手術前(57-7-20)のcontrast enhancementでMAにみられるlow density areaが、TAE前(58-2-28)には増大していたが、TAE後4カ月(58-7-5)にはやや縮小している。TAE後7カ月(58-10-24)のplain CTでは主病巣、転移巣とともに増大しているが、TAE後1年を経過し、外来にて追跡中である。

本症例はCT像では著明な効果はみとめられていないが、他の切除不能例に比べ、長期の生存期間が得られており、臨床では動注化学療法やTAEなどが効果を奏したものと考えられる。

#### IV. 考 察

原発性肝癌のうち胆管細胞癌は、肝癌研究会が7.8%<sup>1)</sup>、部検例で久保ら<sup>3)</sup>が17.6%と報告している。われわれの症例では6.0%である。一般に、原発性肝癌中に胆管細胞癌の占める割合は10%前後と思われる。

年齢は肝細胞癌より高齢層に多いとの報告がある<sup>3)</sup>。われわれの症例でも平均年齢では2.7歳胆管細胞癌の方が高い。

性別は男女比1.7:1で男性に多い<sup>1)2)</sup>といわれており、教室の症例も3:1で男性に多い。しかし、肝細胞癌の男女比4.7:1<sup>1)</sup>、7.2:1<sup>3)</sup>に比較すると、肝細胞癌よりは女性の占める率は高い。

主訴では本症に特徴的なものはみられず、胆道系腫瘍にみられる黄疸や発熱もそれ程多くはなかった。久保ら<sup>3)</sup>は肝門型の腫瘍で黄疸が多くみられたとしているが、われわれの症例には肝門型腫瘍は含まれていないために、黄疸が少なかったものと思われる。

腫瘍の肉眼分類では塊状型が多くを占め、当科肝癌全体の塊状型の占める割合が69.0%<sup>4)</sup>であるのにくらべ、87.5%とより高率となっている。存在範囲はT<sub>1</sub>が1例しかみられず、ほとんどがT<sub>2</sub>以上の大きなものである。主占拠部位はMを中心とするものが70%近くを占め、PやAの右葉に多い肝細胞癌とは違った傾向を示している。

肝細胞癌の肝硬変合併率は約80%であるのに対し、胆管細胞癌は約7%<sup>1)3)</sup>となっており、肝硬変の合併頻度はきわめて低い。われわれの症例でも、二次性に発生したと思われる胆汁性肝硬変を2例にみとめただけである。胆管細胞癌には肝細胞癌ほど、肝硬変との因果関係はないと考えられる。

血管造影は、動脈造影では癌浸潤による肝動脈の不

整、狭窄やencasementなどの変化が特徴的である。hypervascularを呈するものは15.4~37.7%<sup>1)5)~8)</sup>とされており、腫瘍自体は比較的血流が少ないと考えられている。しかし、われわれの検索した3例では、いずれも腫瘍内部に染りはないが、腫瘍辺縁部では細小血管の増生がみられ、さらに毛細血管相にて辺縁部が濃染される像が得られており、腫瘍辺縁部では血流が豊富と考えられる。

門脈造影では肝細胞癌にみられるような、腫瘍塞栓はなく、癌浸潤による狭窄、閉塞が特徴であり<sup>5)7)</sup>、われわれも3例中2例に閉塞像がみられている。

CT像は辺縁不鮮明なlow density areaとして描出される<sup>9)</sup>が、contrast enhancementでは境界が一層鮮明になり、辺縁だけでなく内部にもiso densityの部がみられ、腫瘍全体としてはiso+low densityに描出されている。これは胆管細胞癌が血流の乏しい腫瘍ではないとの裏づけとなる所見である。

超音波像は境界不鮮明、辺縁不整、内部は均一であり<sup>10)</sup>、高エコーから低エコーまでさまざまなエコーレベルをとる<sup>9)</sup>とされており、われわれも1例で辺縁が整である腫瘍像をみとめた以外は、ほぼ同様の所見であった。

本症の治療は外科的切除が原則であり、長期生存例も散見される<sup>11)</sup>。木南ら<sup>12)</sup>は肝切除術耐術例5例の平均生存期間が11.6カ月であり、非切除例に比べ予後が良好であったと報告している。われわれも切除例3例の平均生存期間は796日(26.1カ月)であり、術死を除く非切除例8例では154日(5.2カ月)であり、切除例の予後が良いのは同じである。このように切除が最優先されるのは肝細胞癌と同様であるが、占拠区域が内側区に多いことなどから、切除可能な例が少ないのが現状である。したがって、非切除例に対する姑息治療と成績向上の上で重要となる。非治癒切除と放射線開創照射の併用なども試みられている<sup>12)</sup>が、いまだ満足な成績はあげられていない。また、動注化学療法やTAEは肝細胞癌ほどは効果を期待できないとの見解が多い<sup>9)</sup>。これは腫瘍の血流が肝細胞癌ほど豊富ではないと考えられるためであるが、われわれは血管造影やCTの所見からは、本症例でも腫瘍の血流は少なくないと考えており、最近是非切除例に対して、動注化学療法やTAEを施行している。その結果、症例14のごとき長期生存例を得ており、胆管細胞癌においても切除不能例に対する動注化学療法やTAEは意義があると考えている。

## V. 結 論

教室で経験した胆管細胞癌16例についてその臨床像, 治療成績を検索し, 以下の結論を得た。

- 1) 主占拠部位はMを中心とし, 存在範囲はT<sub>2</sub>以上で, 肉眼分類は塊状形が多い。
- 2) 血管造影では, 腫瘍の辺縁部が, 動脈相で細小血管の増生があり, 毛細血管相では濃染された。
- 3) 切除不能例においても, 動注化学療法および動脈塞栓術を施行することにより, 生存期間の延長する例がみられた。

本論文の要旨は1984年2月23日, 第23回日本消化器外科学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査—第5報—。肝臓 23: 675—681, 1982
- 2) 日本肝癌研究会編: 臨床病理, 原発性肝癌取扱い規約。東京, 金原出版, 1983
- 3) 久保保彦, 背島恒明, 沢 靖彦ほか: 原発性肝癌に関する研究。第4報。肝内胆管癌の臨床—剖検57例の検討。肝臓 17: 669—678, 1976
- 4) 葛西洋一, 中西昌美: 肝癌治療の現況。外科治療 47: 658—666, 1982
- 5) 中村 達, 飛鋪修二, 阪口周吉: Cholangioma 8例の経験。日消外会誌 15: 23—30, 1982
- 6) 太田博郷, 中野 哲, 綿引 元ほか: 胆管細胞癌(cholangiocellular carcinoma)の臨床的検討—画像診断を中心に—。日消誌 80: 1747—1753, 1983
- 7) 中村 達, 飛鋪修二, 阪口周吉: コランジオーマの血管造影および胆道造影による診断。腹部画像診断 2: 371—380, 1982
- 8) Walter J, Bookstein J, Bouffard E: Newer angiographic observations in cholangiocarcinoma. Radiology 118: 25—28, 1976
- 9) 谷川久一, 久保保彦, 平井賢治ほか: 胆管細胞の特徴—病理と臨床—。肝胆臓 5: 939—946, 1982
- 10) 仲野敏彦, 土屋幸治, 大浦正雄ほか: Cholangiocarcinoma(肝内胆管癌)の超音波所見。日超音波医会40回研究会発表会講演集, 1982, p113
- 11) Sanguily J, Calderin V: Partial resection of the liver for primary cholangioma. Am J Surg 128: 603—607, 1974
- 12) 木南義男, 宮崎逸夫, 倉知 圓ほか: 肝内および肝門部胆管癌の手術成績と胆管癌多発例における臨床像の検討。日消外会誌 12: 908—913, 1979
- 13) 岩崎洋治, 名越和夫: 胆管細胞癌の臨床。内科 52: 475—478, 1983