

肝内結石症に合併した肝内胆管癌 7 例と肝内胆管腺腫 1 例の 臨床病理学的検討

金沢大学第 2 外科

太田 哲生 永川 宅和 小西 一郎 東野 義信
神野 正博 秋山 高儀 広沢 久史 八木 雅夫
泉 良平 小西 孝司 宮崎 逸夫

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON HEPATOLITHIASIS ASSOCIATED WITH INTRAHEPATIC CHOLANGIOMATOSIS OR CHOLANGIOMA

Tetsuo OTA, Takukazu NAGAKAWA, Ichiro KONISHI,
Yoshinobu HIGASHINO, Masahiro KANNO, Takayoshi AKIYAMA,
Hisashi HIROSAWA, Masao YAGI, Rhohei IZUMI,
Kohji KONISHI and Itsuo MIYAZAKI

The Second Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University

肝内結石症に合併した肝内胆管癌および肝内胆管腺腫 8 例の臨床病理学的検索を行い、以下の成績を得た。1) 癌腫占居部位は結石存在部位よりやや上流側の大型胆管領域であり、組織学的には分化型腺癌が多く、主に管内性に発育する腫瘍として観察された。2) 癌巣周辺部には種々の程度の atypical hyperplasia が認められた。以上の成績より、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発生機序として、結石の機械的刺激そのものよりも、結石形成に伴う長期間の胆汁うっ滞と胆道感染の反復によって出現する atypical hyperplasia が前癌病変として重要な役割を演じているものと推察された。

索引用語：肝内結石症，肝内胆管癌，肝内胆管腺腫，胆管上皮異型上皮

はじめに

肝内結石症には、まれながら肝内胆管癌を合併することが最近注目されている。しかし、術前に癌の合併を診断しえた症例は少なく、術中あるいは術後の病理組織学的検索で初めて癌と診断されている症例が大部分である。

そこで、著者らは、肝内胆管癌および肝内胆管腺腫の合併をみた肝内結石症の臨床病理学的解析を行い、癌合併の術前診断の可能性につき遡及的検討を行った。さらに、肝内結石症における肝内胆管癌の発生機序についても、病理組織学的な観点より検討を加えた。その結果、興味ある 2, 3 の知見を得たので報告する。

対象および方法

教室および一部の関連病院で経験した肝内結石症 112 例のうち、肝内胆管癌を合併した 7 例、肝内胆管腺腫を合併した 1 例を対象とし、これら症例の臨床像、胆管像、腫瘍マーカー、手術所見、病理組織学的所見について検討を加えた。さらに、外科的に切除された肝内結石症のうち、癌合併例を除く 25 症例の切除肝を対象とし、肝内結石症における異型上皮の発生と発癌の関係を知る目的で、病理組織学的検索も行った。ただし、肝内結石症とは左右肝管を含め、それより上流胆管内に結石を認めるものとした。

病理組織学的検索には、外科的に切除された肝をホルマリンで固定した後、結石の存在する拡張胆管を含めて 10 個以上の肝組織（平均約 45 個）をパラフィン包埋し、haematoxylin-eosin (HE) 染色、Azan-Mallory

表1 肝内結石症に合併した肝内胆管癌および胆管腺腫症例

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8
年齢・性	51・男	65・女	44・女	49・女	80・男	45・男	45・女	53・女
発症期間	1年間	20年間	5年間	7年間	1年間	3ヵ月	5年間	4ヵ月
胆管癌	○	×	○	○	○	○	○	○
胆管腺腫	○	○	○	○	○	○	○	×
既往手術	4年前：胃切除術	—	5年前：胆管癌	7年前：胆管癌、12年前：膵膵十二指腸吻合術	—	13年前：胆管癌	—	9年前：胃切除術
結石存在部位	外側区域	左葉	左葉	両葉	左葉	前上区域	両葉	前区域
胆管切除部位	外側区域	左葉	左葉	—	左葉	右葉	左葉	前区域
腫瘍切除部位	外側区域	内側上区域	左葉	両葉	外側区域	前上区域	後下区域	前上区域
組織型	乳癌管状腺癌	乳癌管状腺癌	乳癌管状腺癌	管状腺癌	乳癌管状腺癌	乳癌管状腺癌	分化腺癌	乳癌管状腺癌
最終診断からの予後	5年10ヵ月生存	1年1ヵ月死亡	8ヵ月死亡	死亡	2年1ヵ月死亡	死亡	1年3ヵ月死亡	1年7ヵ月生存

図1 ERCP像(症例2). 左肝内胆管枝が限局性に拡張し、拡張胆管内に多数の結石透亮像を認める。



染色, periodic acid schiff (PAS) 染色 (pH 2.5), Elastica Van Gieson 染色を行い, 検査に供した。

肝内胆管系の名称に関しては, Healey ら¹⁾の肉眼的分類が临床上使用されているが, 組織学的には中沼らの分類²⁾に従い, 大型胆管 (large bile duct), 隔壁性胆管 (septal bile duct), 小葉間胆管 (interlobular bile duct), 細胆管 (bile ductule) に分類して検討した。

成 績

1. 肝内結石症に合併した肝内胆管癌および肝内胆管腺腫の臨床病理学的解析。

1) 臨床像および検査成績

肝内結石症に合併した肝内胆管癌7例, 肝内胆管腺腫1例の概要を表1に示した。性別では男性3例, 女性5例と女性にやや多く, 受診時年齢は44歳から80歳で平均54.2歳であった。臨床症状では, 腹痛7例 (87.5%), 発熱7例 (87.5%), 黄疸3例 (37.5%) に認めており, 病期期間は3ヵ月から20年間で平均4.9年であった。既往手術として, 3例が胆石症の診断で胆嚢摘除術を受けていたが, いずれも胆嚢内には結石はみられなかった。

入院時の検査成績では, 白血球増多が3例 (37.5%), 高ビリルビン血症が3例 (37.5%), GOT・GPT・Al-p・r-GTP の軽度異常が4例 (50%) にみられた。

2) 胆管像

直接胆道造影所見では, いずれも肝内胆管枝に狭窄を認め, 狭窄部より上流側の胆管は比較的限局性の拡張 (円筒状~嚢胞状拡張) を示し, その拡張胆管内に多数の結石透亮像を認めた (図1)。結石存在部位は, 左葉外側区域1例, 左葉外側区域+内側区域3例, 右葉前区域2例, 両葉2例であった。結石存在部位より

上流側の胆管枝には壁の不整像, 狭小化, 途絶像のほか, 分枝像の減少を認めた。しかし, これらの所見は癌非合併肝内結石症例にも共通してみられる変化であり, 積極的に癌の合併を示唆する所見は得られなかった。

一方, 総胆管は軽度から中等度の拡張を認め, 結石はないか, あっても少数であり, いずれも肝内に存在する結石の総胆管内逸脱によるものと考えられた。胆嚢内には結石はみられなかった。

胆管と膵管の合流形式はいずれも正常型であったが, 肝内胆管枝の異常分枝例は1例に認められた (図2)。

3) 腫瘍マーカー

入院時, carcinoembryonic antigen (CEA) と α -Fetoprotein (AFP) を5症例に, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) と tissue polypeptide antigen (TPA) を1症例に測定した。その結果, CEA が22.5 ng/ml と異常高値を示した [症例2] を除くと, ほかはいずれも正常値を示した。

4) 手術所見

開腹時, 肝に肉眼的に明らかな腫瘍の合併を認めたのは [症例3] [症例4] の2例のみであった。ほかは, いずれも結合織の増生と軽度から中等度の肝萎縮を認め, 触診で充満した結石を触知するものの, 積極的に癌の合併を示唆する所見は認められなかった。

図2 PTC像(症例7), 肝内胆管枝の分岐異常を認める.



図4 肝内胆管腫瘍の組織像. 管内性に乳頭・腺管状に増生する腫瘍がみられる. (H.E. × 6)

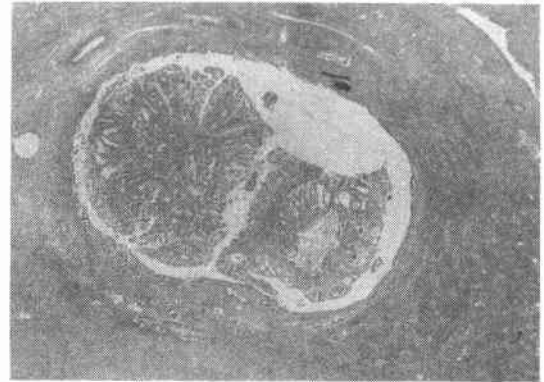


図3 切除肝の剖面像(症例8). 腫瘍の占居部位は, 結石存在部位よりやや上流側の大型胆管領域である. T: 腫瘍, S: 肝内結石.

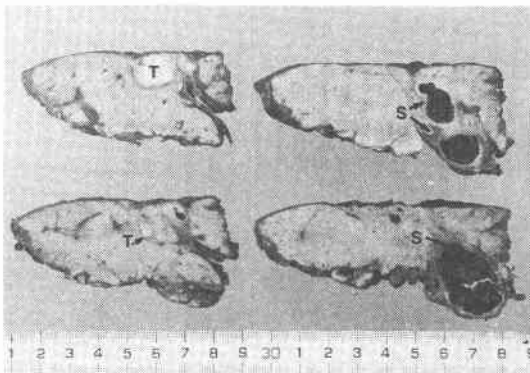
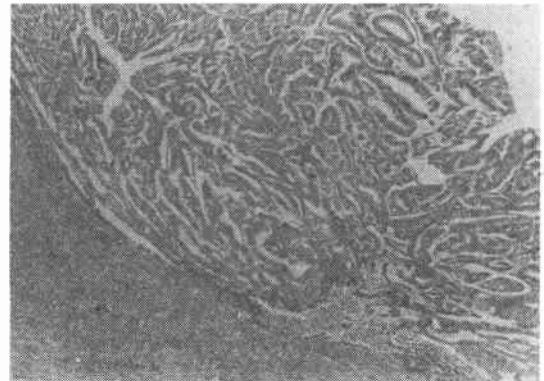


図5 肝内胆管癌の組織像. 乳頭・腺管状増生の著明な高分化型腺癌である. (H.E. × 60)



状に増生し, 主に管内性に発育する腫瘍として観察された(図4). 5例中3例は肝実質内にも浸潤しており, 容易に腺癌と診断しえたが, 他の2例には明らかな浸潤像はみられなかった. しかし, 1例は細胞異型が極めて強いことより高度分化型乳頭腺管状腺癌と診断し, 他の1例は細胞異型が弱いことから, 乳頭状腺腫と診断した(図5).

8例中7例に肝切除術が行われた. 肝切除部位は, 左葉外側区域切除1例, 左葉切除4例, 右葉前区域切除1例, 右葉切除1例であった.

5) 切除肝の病理組織学的所見

肝切除術が行われた7例中5例は, 術後の切除肝の病理組織学的検索で初めて肝内結石症に合併した肝内胆管癌および肝内胆管腺腫と診断された症例である. これら5症例の腫瘍占居部位は, いずれも結石存在部位よりやや上流側の大型胆管領域にみられた(図3). 組織学的には, いずれも胆管上皮が乳頭状~乳頭腺管

一方, 癌巣周辺部での胆管壁には, 小円形細胞浸潤, 線維化, 粘液腺の増生など慢性炎症の所見に加え, 種々の程度の胆管上皮の過形成変化がみられた(図6). これら過形成巣部では, 上皮は高円柱状で核はやや大きく, クロマチン量の増加や核配列の乱れを認め, 異型上皮巢(境界病変)としての特徴を備えていた.

2. 癌合併例を除く肝内結石症の病理組織学的検討

1) 大型胆管の組織像

結石の存在している大型胆管領域では, 上皮はおお

図6 癌巣周辺の胆管壁の組織像。小円形細胞浸潤、線維化など慢性炎症の所見に加え、種々の程度の胆管上皮の過形成変化がみられる。(H.E. ×60)

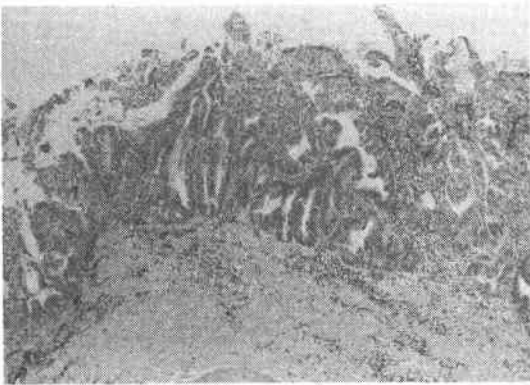
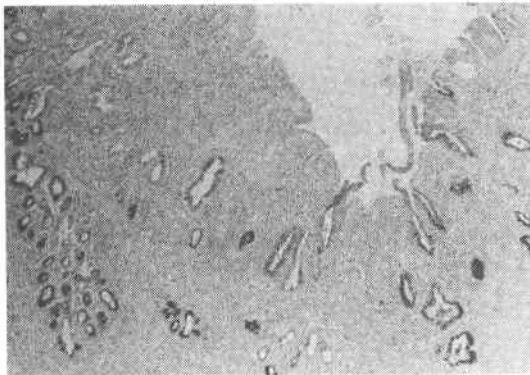


図7 結石存在部の大型胆管の組織像。慢性炎症の所見に加え、PASやalcian blueに可染する胆管腺の増生がみられる。(PAS-alcian blue 重染色×100)



むね剥離脱落していたが、残存胆管上皮はむしろ多層化を示す傾向にあった。さらに、胆管壁や胆管周囲結合織は線維性に肥厚し、リンパ濾胞形成、小円形細胞浸潤の所見に加え、PASやalcian blueに可染する胆管腺の増生がみられた(図7)。これら胆管腺は、大型胆管周囲の結合織増加(線維化)に伴い増生する傾向があり、主に胆管壁内に多くみられる導管状構造物と胆管周囲結合織内に小葉構造を呈して増生する分泌腺から構成されていた。

結石部よりやや上流側の大型胆管領域では、結石部大型胆管領域と同様、リンパ濾胞形成、小円形細胞浸潤、線維化、胆管腺の増生など慢性炎症の所見に加え、胆管上皮の多層化や過形成が多くみられた。なかでも胆管上皮の過形成変化が著しいところでは、剥離した

図8 大型胆管壁の過形成巣。胆管上皮の過形成変化が著しく、剥離脱落した上皮が胆管内腔を充満している。(H.E. ×125)

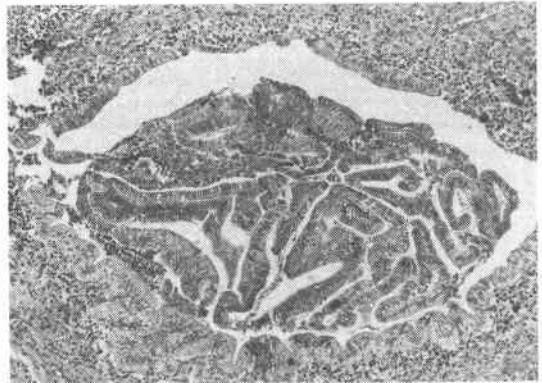


図9 大型胆管壁の異型上皮巣。間質を伴い、胆管内腔へ乳頭状に突出する異型上皮巣を認める。(H.E. ×100)

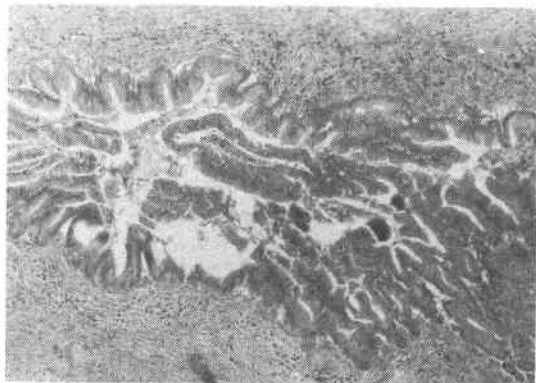


上皮が胆管内腔を充満し、腫瘍塊のようにみえるところも観察された(図8)。一般に、これら過形成巣部での細胞異型および構造異型度は低いが、なかには図9・10に示すように、間質を伴い胆管内腔へ乳頭状に増生する部での胆管上皮には、核の大小不同、クロマチン量の増加、核配列の乱れを認めており、異型上皮巣としての特徴を備えていた。これら異型上皮巣は、胆管癌非合併肝内結石症25例中6例(24%)にみられた。

2) 隔壁性および小葉間胆管の組織像

隔壁性および小葉間胆管領域では、胆管上皮はしばしば過形成であり、剥離した上皮が胆管内腔に浮遊していた。なかでも、過形成変化の著しい隔壁性胆管領域では鋸歯状配列を呈する傾向にあったが、胆管上皮

図10 大型胆管壁の異型上皮巢 (H.E. ×40)



の異型性はないか、あっても軽度であった。胆管周囲には軽度から中等度の小円形細胞浸潤像を認めるほか、輪状に胆管周囲をとりまく結合織（主として膠原線維）の増加がみられた。また、門脈周囲にも軽度の輪状結合織の増加がみられたが、内腔の圧排、狭小化の所見はみられず、おおむね正常に保たれていた。

考 察

肝内結石症には肝内胆管癌を合併することが知られており、これまでも結石と発癌の関係について種々論議されてきた^{9)~11)}。著者らも、1984年に自験例4例を含む30例の癌合併肝内結石症の本邦報告例を集計し、その臨床像ならびに病理組織学的所見につき検討を加え報告した¹²⁾。その集計結果をみると、術前に癌の合併を診断しえた症例は皆無に近く、大部分は術中および術後の病理組織学的検索で初めて肝内結石症に合併した肝内胆管癌と診断された症例であった。しかも、これら症例の予後は全般に不良であり、肝不全あるいは癌の再発で死亡するものが大部分を占めていた。予後不良の原因としては、開腹時すでに根治手術が不能であったためだけでなく、術前・術中を通じて胆管癌の合併に気づかず、結果的には根治手術がなされていなかったことにも起因するものと思われた。

そこで、著者らは、肝内結石症において術前に癌合併の有無を知ることは、治療上意義のあることと考え、自験例を中心に癌合併の術前診断の可能性につき検討した。しかし、肝内胆管枝の造影所見からは、積極的に癌の合併を示唆する所見は得られなかった。また、肝内胆管癌に特異的な腫瘍マーカーも認められなかった。

ところで、肝内結石症は難治性疾患の1つであり、これまでに結石形成の成因解明や診断と治療法の確立

のため、多大な努力が払われてきた。とくに診断面では、percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) や endoscopic retrograde cholangiography (ERC) に加え、超音波誘導下 PTC を併用して肝内全域の胆管枝を可能な限り造影し、肝内結石の局在を明確にするとともに、結石形成の成因を解明する目的で、肝内胆管枝の形態（とくに、胆管枝の狭窄と拡張の程度ならびに胆管分岐異常の有無）について、詳細な検討が行なわれてきた¹³⁾。また治療面でも、結石の除去と胆汁うっ滞の解除を目的として、肝切除術のほか、種々の胆道ドレナージ術式が考案・施行され、その治療成績についても十分検討されてきた^{14)~17)}。しかしながら、癌合併問題に対する認識不足のためか、これまでに癌合併を念頭においての詳細な検索がほとんどなされていなかったのが現状である。

最近、長谷川ら⁹⁾は、術前診断に難渋した癌合併肝内結石症の1例を報告し、術前の経皮経肝胆道鏡検査 (percutaneous transhepatic cholangioscopy, PTCS) により、選択的胆管造影や胆管粘膜の内視鏡的観察ならびに直視下生検を行い、癌合併の有無を十分検索する必要があることを強調している。

今回、自験例の胆管像や血中腫瘍マーカーの検索のみでは、積極的に癌の合併を示唆する所見は得られなかった。しかし、今後は常に癌の合併を念頭において、①超音波誘導下 PTC による胆管造影の詳細な読影、② PTCS による内視鏡的観察と直視下生検、③胆汁細胞診や胆汁中腫瘍マーカーなどの検索を、積極的に行っていく必要があると考えている。

次に、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発生機序に関して、病理組織学的な観点より検討を加えた。

これまでは、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発生機序として、結石の機械的刺激の反復が胆管上皮の過形成変化を引き起こし、遂には癌化に至ったとする Falchuk ら⁴⁾の考え方が一般的に受け入れられてきた。しかし、著者らの検索した限りでは、肝内結石症に合併した癌腫の主占居部位は肝内結石存在部の大型胆管領域ではなく、むしろこれよりやや上流側の大型胆管領域にみられた。組織型は高度分化型乳頭状～乳頭腺管状腺癌であり、癌腫は主として管内性に発育していた。さらに、癌非合併肝内結石症25例の切除肝を用いて病理組織学的検索を行ったところ、結石の機械的刺激が長期間に及ぶ大型胆管領域では胆管上皮は大部分剝離脱落しているのに比べ、やや上流側の大型胆管領域では胆管上皮はむしろ過形成の傾向にあり、25

例中6例(24%)に異型上皮巢を認めた。しかも、この部位は癌合併肝内結石症例の癌腫占居部位とも一致するものであった。

したがって、著者らは、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発生機序として、結石の機械的刺激そのものよりも、結石形成に伴う長期間の胆汁うっ滞と胆道感染の反復が、胆管上皮の剝脱・再生を生ぜしめ、やがて再生粘膜の過形成、異型上皮を経て癌化に至ったものと考えている。

ただし、肝内結石症に合併した肝内胆管癌の発生頻度は、諸家の報告で多くて10%程度であることから、異型上皮巢のすべてが癌に移行することは考え難く、さらに何らかの発癌促進因子が加わって癌化に至るものと考えている。

結 論

肝内結石症に合併した肝内胆管癌および肝内胆管腺腫8例の臨床病理学的検討、ならびに癌非合併肝内結石症25例の切除肝の病理組織学的検討より、以下の成績を得た。

1. 自験例の胆管像や血中腫瘍マーカーの検索のみでは、積極的に癌の合併を示唆する所見は得られなかった。
2. 肝内結石症に合併した肝内胆管癌の癌腫占居部位は、結石存在部の大型胆管よりやや上流側の大型胆管領域であった。
3. 組織学的には、高度分化型乳頭状～乳頭腺管状腺癌で、主に管内性に発育する腫瘍として観察された。
4. 癌非合併肝内結石症25例の切除肝の病理組織学的検索では、結石の機械的刺激が長期間に及ぶ大型胆管領域の胆管上皮は大部分剝離脱落しているのに比べ、やや上流側の大型胆管領域の胆管上皮はむしろ過形成の傾向にあり、25例中6例(24%)に異型上皮巢を認めた。

以上の成績より、肝内結石症に合併する肝内胆管癌の発生機序として、結石の機械的刺激そのものよりも、結石形成に伴う長期間の胆汁うっ滞と胆道感染の反復が胆管上皮の剝離脱落・再生を生ぜしめ、やがて再生粘膜の過形成・異型上皮を経て癌化に至る可能性のあることが推察された。

文 献

1) Healey JE, Schroy PC: Anatomy of the biliary ducts with in the human liver. Arch Surg 66 :

599—616, 1953

- 2) 中沼安二, 宮村 肇, 太田五六: 原発性胆汁性肝硬変の肝内胆管系の被発病変. 肝臓 20 : 1131—1140, 1979
- 3) Sanes S, Mac Callum JD: Primary carcinoma of the liver. Cholangioma in hepatolithiasis. Am J Pathol 18 : 675—683, 1942
- 4) Falchuk KR, Lesser PB, Galdabini JJ et al: Cholangiocarcinoma as related to chronic intrahepatic cholangitis and hepatolithiasis. Am J Gastroenterol 66 : 57—61, 1976
- 5) 太田五六, 中沼安二: 胆管細胞癌の病理—肝内結石症に合併する胆管癌と合併しない胆管癌の対比—. 内科 52 : 436—440, 1983
- 6) 山本賢輔, 土屋涼一, 伊藤俊哉ほか: 肝内結石症と肝内胆管癌の合併例の検討. 日消外会誌 17 : 601—609, 1984
- 7) 太田哲生, 永川宅和, 小西一朗ほか: 肝内結石症の病理組織学的検討—特に前癌病変について—. 肝・胆・膵 9 : 123 : 129, 1984
- 8) 品川 孝, 磯村伸治, 広田勝太郎ほか: 術前に診断し得た肝内結石合併肝内胆管癌の1例. 日消病会誌 81 : 1642—1646, 1984
- 9) 長谷川洋, 二村雄次, 早川直和ほか: 術前診断に難渋した肝内結石症に合併した胆管細胞癌の1例. 胆と膵 5 : 1581—1585, 1984
- 10) Koga A, Ichimiya H, Yamaguchi K et al: Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. Cancer 55 : 2826—2829, 1985
- 11) Nakanuma Y, Terada T, Tanaka Y et al: Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma etiologically related?. Virchows Arch [Pathol Anat] 406 : 45—58, 1985
- 12) 太田哲生, 永川宅和, 小西一朗ほか: 肝内結石症に合併した肝内胆管癌4症例の検討. 肝・胆・膵 8 : 567—573, 1984
- 13) 大藤正雄, 土屋幸治: 肝内結石症における診断の限界とその対策. 超音波診断と超音波 PTC の応用. 日消病会誌 77 : 435, 1980
- 14) 佐藤寿雄, 植松郁之進: 肝内結石症の病型からみた手術術式の選択. 消外 4 : 525—532, 1981
- 15) 羽生富士夫, 高田忠敬, 佐藤裕一ほか: 肝内結石症における肝切除の意義. 胆と膵 1 : 1477—1486, 1980
- 16) 永川宅和, 浅野栄一, 小西一朗ほか: 術後胆道内視鏡下取石を前提とした胆管空腸端側吻合術の治療成績. 手術 37 : 1043—1049, 1983
- 17) 宮崎逸夫, 永川宅和: 肝内結石症(遠隔成績よりみた術式の選択). 消外 4 : 533—539, 1981