

肝内胆管癌を合併した肝内結石症

長崎大学医学部第2外科

角 田 司

教室例を含めて文献上報告されている肝内胆管癌 (CC) 合併肝内結石症 (IHS) の90例を集計し臨床病理学的に検討した。その結果は、① CC の合併は IHS 全体の1.5~9.4%を占めた、② CC 合併 IHS は男性に多くみられた。③ 一般に40歳以上にみられ、60歳代に最も発生頻度が高かった。④ 20年以上にわたる病悩期間を有する症例が36%を占めた。⑤ CC 合併の術前診断率は41%にすぎず、臨床症状や画像所見および tumor marker を含めた検査所見に特異的なものはなかった。⑥ CC の主占居部位は左肝内胆管系が多かった。⑦ IHS と CC の占居部位はきわめて高率に一致または近接していた。⑧ 治療として肝葉切除や区域切除が42例に施行された。⑨ 外科的治療を受けた75例の累積 1, 3, 5 年生存率は29, 8.6, 8.6%であった。以上より長期間にわたる胆管炎が CC の発生を促す可能性が考えられ、IHS の治療にあたっては早期に胆汁うっ滞及び感染を除去できる肝切除などを考慮すべきである。

Key words: intrahepatic stones, cholangiocarcinoma, intrahepatic stones with cholangiocarcinoma

はじめに

肝内結石症 (intrahepatic stones: 以下 IHS と略す) に肝内胆管癌 (cholangiocarcinoma: 以下 CC と略す) が合併することは古くから指摘されてきた¹⁾²⁾が、最近これらの報告が増加しつつあり、IHS は CC の high risk state として注意すべき疾患³⁾と考えられる。今回教室例を含め90例を文献上より集計しえたので、これらを分析し、その臨床病理学的特徴について報告する。

I. 集計例の概要と特徴

1942年の Sanes ら⁴⁾から1989年の藤田ら⁵⁾まで教室の17例を含め IHS に合併した CC の90例を文献より集計した。なお90例中教室の3例と呂らの1例⁶⁾は肝内結石症に対する手術歴を有するが癌発見時に、肝内結石は存在しなかった。

1. 頻度, 年齢, 性別

1) 頻度: 全 IHS に占める CC 合併例の頻度は1930年稲田⁷⁾が剖検例を中心に8.7%と報告し決して低率でないことをすでに警告している。臨床例をもとにした頻度は **Table 1** にみられるように1.5~9.4%であった。

* 第15回卒後教育セミナー・肝内結石

<1989年10月11日受理> 別刷請求先: 角田 司

〒852 長崎市坂本町7-1 長崎大学医学部第2外科

科

Table 1 Incidence of cholangiocarcinoma in intrahepatic stones —Review of literature 1930~1989—

Author	Year	No. of Total Cases of IHS	No. of Cases of IHS with CC	Incidence (%)
Inada	1930	23	2	8.7
Okamura	1976	34	1	2.9
Kinami	1978	35	2	5.7
Fukai	1981	27	2	7.4
Hasegawa	1984	50	3	6.0
Koyama	1985	130	2	1.5
Koga	1985	61	3	4.9
Ota	1987	112	7	6.3
Tanaka	1988	79	2	2.5
Fujita	1989	182	4	2.2
Tsunoda	1989	180	17	9.4

IHS: Intrahepatic stones

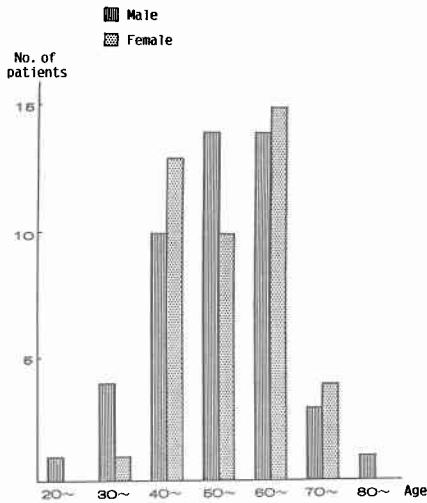
CC: Cholangiocarcinoma

2) 年齢: 28歳男性が最も若く、80歳男性が最高齢で、60歳代が29例と最も多く、平均年齢は55.5歳であった (**Fig. 1**)。一方 IHS のみの教室156例の平均年齢は52.3歳であった。

3) 性別: 男性47例、女43例でその比はほぼ1.1: 1であった。一方 IHS に関する教室例の比は1: 1.6で女性に多かった。

2. 肝内結石の種類と病型

Fig. 1 Age incidence —Review of literature 1942~1989—



1) 胆石の種類：記載のある76例ではビリルビン石灰石72例，混合石2例，混成石1例，脂肪酸石灰石1例で，一般のIHSと同じく大多数がビリルビン石灰石であった。

2) 病型：胆石が肝内にのみある肝内型36例，肝外肝内の両方にある肝内外型45例，不明9例で，胆石の肝内における左右分布は左型41例，右型10例，両葉型32例，不明7例であった。

3. 臨床症状

1) 症状：記載のある88例中主なものは腹痛75例85%，発熱59例67%，黄疸30例34%で，Charcot's triadを示したものは23例26%であった。これらはIHS単独でも同程度みられ，CC合併例に特有とはいえない難かった。

2) 病悩期間：記載の明らかな70例では数日から最長55年と幅広かった。1年未満16例，1年以上10年未満14例，10年以上20年未満15例，20年以上25例36%で，病悩期間が非常に長い例に多い傾向がみられた。

3) 胆道手術歴：記載のある78例中32例41%に胆道手術歴があり，1回15例，2回14例，3回1例，4回2例であった。

4) 既往手術術式：上記32例中記載のある31例の最終術式は胆摘術14例，胆管切開截石兼Tチューブドレナージ術8例，乳頭形成術4例，胆管空腸吻合術4例，胆管十二指腸吻合術1例で，特に内瘻術に多い傾向はなかった。

4. 診断

1) 診断時期：記載のある75例中CC合併例の術前ないし生前診断は31例41%にすぎず，術中診断12例，術後に切除標本の検索などで判明したもの21例，剖検で初めて診断されたもの11例であった。しかし最近では術前に発見され，肝切除が施行される症例が徐々に増加してきている。

2) 術前診断例における画像診断，病理学的診断，tumor marker：画像診断では31例中重複例を含め14例がCT，angioで，11例がUSで，9例がPTC(D)で，5例がERCで，3例が肝シンチで診断された。病理学的には開腹下生検で5例が，胆汁細胞診で3例が，経皮的生検，PTCS生検，腹腔鏡下生検で各1例が確定診断された。CEAが測定された18例中11例61%が異常高値を示したが切除できたのは4例であった。CA19-9は7例に測定され，6例が異常高値を示したが，切除できたのは3例であった。

5. 病理所見

1) CCの主占居部位とIHSの位置関係：CCの発生部位を記載のある73例でみると肝左葉が46例63%，右葉が23例32%で，左肝内胆管系に好発する傾向がみられた。またCCとIHSの占居部位はほとんどが一致ないし近接していた(Table 2)。

なおCCは肝門型と肝実質型あるいは hilar type と peripheral type とに区別することが行われるが，この点についての詳細な記載は少なかった。癌の発生した肝の肉眼的性状については萎縮肝であったとの記載が多かったが，1例⁷⁾では切除した萎縮肝に癌はなく，CCは異なる部位に発生していた。

2) 組織所見：すべての報告例で記載されている訳ではないが，癌の組織型については単に肝内胆管癌とか cholangiocarcinoma とのみ記載されたものが多かった。非癌部特に胆石存在部位では肝内胆管壁は肥厚し炎症細胞浸潤を伴う慢性増殖性胆管炎の像⁸⁾を示すのが一般的であった。しかし非癌部でも，胆石存在

Table 2 Location of intrahepatic stones and cancer —Review of literature 1942~1989—

Stone \ Cancer	Left lobe	Right lobe	Both lobes	No report	Total
Left lobe	31	4	2	3	40
Right lobe	1	9	0	0	10
Both lobes	14	10	2	7	33
No report	0	0	0	7	7
Total	46	23	4	17	90

部位より肝側の拡張肝内胆管粘膜上皮には、乳頭状増生や化生および過形成さらには異型上皮巣がみられていた⁵⁾⁸⁾⁹⁾。これらの所見は通常の IHS にも高率みられる所見^{8)~10)}であるが、癌の発生源地や癌化の機序を考える上で今後より詳細な検討が必要と考えられた。

6. 治療法および治療成績

1) 正診時期別治療法：術前診断の31例では12例に肝切除が行われ、右葉切除6例、左葉切除5例、外側区域切除1例であった。術中診断の12例では左葉切除が2例に外側区域切除が4例に行われたが6例は姑息手術に終わった。術後診断の21例では、19例90.5%に肝内結石症の診断で肝切除が行われており、右葉切除2例、左葉切除5例、外側区域切除12例であった。剖検の12例では死亡前に肝内結石症の診断で1例が外側区域切除を、3例が胆管ドレナージ術をうけていた。正診時期が記載されていない15例では肝切除が4例（右葉1例、左葉3例）に行われていた（Table 3）。

2) 正診時期別治療成績：術前診断例中手術例では、

手術死亡率が14.3%で累積1年生存率が14.8%であった。非手術例では入院後1か月内死亡率が42.9%で最長生存期間が6か月であった。術中診断例では手術死亡率は14.3%であった7か月が最長生存例であった。術後診断例の遠隔成績が最も良好で、手術死亡率は11.1%であったが5年以上の生存を2例に認め、累積5年生存率は27.8%であった。剖検例では最長生存期間が1年2か月であった。正診時期の記載のない例では1生率が50%であったが最長生存期間は2年1か月であった。

II. 考 察

IHS と CC との合併例は術前や生前に診断されたものが少なく^{3)8)~10)}、剖検や切除後に判明したものが43%を占めている現状から考えると想像以上に多い可能性がある。これらの診断を困難にしている理由としては、結石、炎症などの変化に惑わされやすいこと、結石の存在のために十分に読影可能な胆管像を得ることが困難であること、特異的な腫瘍マーカーがないことなどがあげられる。

IHS と CC の合併の原因は良く分かっていないがいくつかの可能性が考えられる。第1には先行する IHS が CC 発生の直接的ないし間接的原因となる可能性がある。Falchuk ら¹¹⁾は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し、遂には癌化に至るとしているが太田ら⁹⁾は癌腫の発生部位は胆石存在部位より肝側の胆管であり、結石の刺激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異型上皮巣が前癌病変として重要と推察している。第2には IHS と CC に共通の原因が先行していた可能性であり、先天性肝内胆管拡張症¹²⁾や寄生虫感染¹³⁾である。第3は CC によって引き起こされた肝内胆汁うっ滞で IHS が生じる可能性であるが、肝内結石症に合併した粘膜内癌の発見⁵⁾からは否定的である。

臨床上最も肝心なことは、IHS の診断と治療においては、CC 合併が決して少なくないことを絶えず念頭においてあたることである。特に中年期以後の IHS 症例では画像診断に際して IHS の診断だけに満足せず、疑わしい場合は各種腫瘍マーカーや生検を駆使し、術中にも注意深い観察を忘れないことである³⁾¹⁰⁾¹⁴⁾。また肝切除例では切除肝の全割標本作成による綿密な観察³⁾⁵⁾を怠らなければならぬ。

最近の胆道内視鏡の進歩は IHS の診断・治療を変貌させつつある。術前の胆道鏡的診断¹⁵⁾¹⁶⁾はこの合併例の診断に大きな期待を抱かせる。一方、内視鏡的治療

Table 3 Surgical procedures according to time of diagnosis —Review of literature 1942~1989—

Time of Diagnosis	No. of Patients	Operation				No report
		Resectional	Palliative	Exploratory	Not done	
Preoperative	31	12	8	3	8	
Intraoperative	12	6	6			
Postoperative	21	19*	2*			
Autopsy	11	1*	3*		7	
No report	15	4	1			10
Total	90	42	20	3	15	10

* These patients received operation for intrahepatic stones

Table 4 Outcome according to time of diagnosis —Review of literature 1942~1989—

Time of Diagnosis	Treatment	No. of Patients	Cumulative Survival Rate			Longest Survival
			1 year	3 year	5 year	
Preoperative	op	23(2)	14.8%	0		1Y3M(Dead)
	no-op	8(1)	0			6M(Dead)
Intraoperative	op	12(5)	0			7M(Dead)
	no-op					
Postoperative	op	21(3)	55.6	27.8	27.8	5Y10M(Alive)
	no-op					
Autopsy	op	4(0)	0			8.5M(Dead)
	no-op	7(2)	20.0	0		1Y2M(Dead)
No report	op	15(11)	50.0	0		2Y1M(Dead)
	no-op					
Total	op	75(21)	29.3	8.6	8.6	5Y10M(Alive)
	no-op	15(3)	8.3	0	0	1Y2M(Dead)

Number in parenthesis : Cases with no report of outcome

* These patients received operation for intrahepatic stones

の進歩はIHSの外科治療の適応を縮小させてきているが、ただ石さえ取ればことたりと考えずにCC合併の危険性を絶えず念頭におき、特に截石後も残存する拡張胆管は切除することを原則とすべきと考える。

文 献

- 1) Yamagiwa K: Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinomas ("Hepatoma"), Virchows Arch[B] 206: 437-467, 1911
- 2) 稲田 務: 胆石, 殊=肝臓胆石ノ統計的觀察, 実験治療 5: 245-255, 1930
- 3) 山本賢輔, 土屋涼一: 肝内結石症と肝内胆管癌, 胆と膵 8: 1531-1538, 1987
- 4) Sanes S, MacCallum JD: Primary carcinoma of the liver. Cholangioma in hepatolithiasis. Am J Pathol 18: 675-687, 1942
- 5) 藤田 徹, 羽生富士夫, 中村光司ほか: 肝内結石症の切除肝に発見された微小肝内胆管癌の1例, 日消外会誌 22: 949-952, 1989
- 6) 呂 明德, 宮崎耕治, 宮本和幸ほか: 肝内結石症完全截石13年後に発症した肝内胆管癌の1例, 胆と膵 10: 743-747, 1989
- 7) 吉田宗紀, 大宮東生, 堀田敦夫ほか: 肝内胆管癌を合併した肝内結石症の1例, 肝胆膵 4: 145-150, 1982
- 8) 太田五六, 中沼安二: 胆管細胞癌の病理一肝内結石症に合併する胆管癌と合併しない胆管癌との対比一, 内科 52: 436-440, 1983
- 9) 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7例と肝内胆管腺腫1例の臨床病理学的検討, 日消外会誌 20: 748-753, 1987
- 10) 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
- 11) Falchuk KR, Lesser PB, Galdabini JJ et al: Cholangiocarcinoma as related to chronic intrahepatic cholangitis and hepatolithiasis, Am J Gastroenterol 66: 57-61, 1976
- 12) Gallagher PJ, Millis RR, Mitchinson MJ: Congenital dilatation of the intrahepatic ducts with cholangiocarcinoma. J Clin Pathol 25: 804-808, 1972
- 13) Belamaric J: Intrahepatic bile duct carcinoma and C. sinensis infection in Hong Kong. Cancer 31: 468-473, 1972
- 14) 前場隆志, 田中 聰, 脇 正志ほか: 肝内結石症に合併した肝内胆管癌の3手術例, 胆道 3: 89-94, 1989
- 15) 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
- 16) 伊達和彦, 宮崎耕治, 一宮 仁ほか: 肝内結石症に続発した肝内胆管癌の1例, 外科診療 30: 1275-1278, 1988

Intrahepatic Stones Associated with Cholangiocarcinoma

Tsukasa Tsunoda

The Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

Ninety patients with intrahepatic stones (IHS) associated with cholangiocarcinoma (CC) reported in the literature, including our 17 cases, were analyzed. 1. IHS with CC were more frequently seen in male patients. 2. A long history of cholangitis (more than 20 years) was observed in 36% of cases. 3. Correct preoperative diagnosis of the associated CC was made in only 31 of 75 patients (41%). 4. The main location of CC was the left lobe of the liver. 5. CC existed in contact with stones in almost all patients. 6. Hepatic lobectomy or segmentectomy was done in 42 patients. 7. Cumulative 1, 3 and 5 year survival rates in 75 patients who received surgery were 29%, 8.6% and 8.6%, respectively. Long-standing cholangitis may promote the occurrence of CC. Therefore, bile stagnation should be completely removed as early as possible by proper drainage procedures and/or hepatectomy in treating IHS.

Reprint requests: Tsukasa Tsunoda The Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine 7-1 Sakamoto, Nagasaki, 852 JAPAN