

## 肝内結石に伴った肝内胆管癌症例の検討

愛媛大学医学部第2外科学教室

佐藤 元通 阿部 康人 李 俊尚  
堀内 淳 増田 潤 木村 茂

肝内結石に併存した肝内胆管癌4例を経験した。肝内結石症が癌に先行した3例の平均病期期間は8.7年であった。癌と結石の主占居部位は3例で一致した。腫瘍は肉眼的に塊状型2例、びまん型1例、結節型1例に分けられた。腫瘍の肝内浸潤、胆管周囲浸潤、隣接臓器浸潤、リンパ節転移をそれぞれ3、3、2、2例で認めた。肝切除を行った2例中1例で治癒切除しえた。嚢胞腺癌の1例は術後4年現在生存中であるが、他は予後不良であった。腫瘍の組織像は分化型腺癌で、検索しえた3例ではリンパ管侵襲、血管侵襲、神経周囲浸潤をそれぞれ2、1、1例で認めた。非癌部拡張胆管上皮には増殖性胆管炎、異型性を認め、発癌への関与が示唆された。

**Key words:** hepatolithiasis, cholangiocarcinoma, proliferative cholangitis

### はじめに

近年、肝内結石症で肝内胆管癌の併存が少なくないと報告され<sup>1)2)</sup>、肝内結石症は肝内胆管癌の high risk 状態であると考えられるようになった。肝内結石症に伴った肝内胆管癌症例では結石の存在で臨床像が修飾されるため、癌を術前に診断するのは困難である。両者を併存する症例の報告が増えてきたとはいうものの、その臨床像、病態は必ずしも明らかでない。そこで自験4例で、臨床的、診断的、病理学的検討を加えた。

### I. 自験例の概要

#### 1. 臨床事項

当科における肝内結石と肝内胆管癌の併存は4例で、肝内結石症の36例中4例(11%)、肝内胆管癌の10例中4例(40%)に相当する。平均年齢は66.8歳で、全例女性である。臨床症状は、右季肋部痛、全身倦怠、発熱、呼吸器症状などである。術前に黄疸を認めた症例はcase 2の1例のみで、これは総胆管結石に起因した。平均病期期間は6.6年で、4例中3例では肝内結石症の症状が癌に先行し、これらの症例では平均8.7年の罹患歴を有していた。これら3例は胆道系手術歴を1~2回有した。

当科での手術術式の内訳は、肝切除2例、うち治癒切除しえたものは1例、消化管バイパス1例、胃下垂

摘・気管支瘻閉鎖・胆道ドレナージ術1例である。Case 1は術後4年現在再発なく生存中であるが、他は術後6か月以内に癌死した (Table 1)。術前の血清 carcinoembryonic antigen(CEA)値は case 3で271, case 4で14.3ng/ml と高値をとっていたが、case 1, 2では正常範囲であった。

#### 2. 結石と肝内胆管癌の関係

結石の種類はビリルビン系石で、結石は肝以外では、胆嚢内に1例で、胆管内に2例(うち1例は前回手術時)で存在した。肝内の結石存在部位は左右両葉2例、右葉2例である。Case 3以外は多数の結石が拡張胆管に充満していた。腫瘍占居部位は左葉2例、後区域1例、右3区域1例である。1例(Case 2)は結石と腫瘍の主占居部位が一致しなかった (Table 2)。

日本肝癌取扱い規約<sup>13)</sup>に従い、肉眼的にびまん型2例、結節型1例、塊状型1例に分類した (Fig. 1)。また手術時の癌の広がりとしては、肝門浸潤を3例、胆管周囲浸潤を3例で認めた。びまん型の2例では腫瘍は胆管周囲をきわめて浸潤性に増殖し、腫瘍の境界は不明瞭であった。Case 1は嚢胞状に拡張した肝内胆管上皮より発生した乳頭状嚢胞腺癌であった。隣接臓器浸潤陽性例は2例で、case 3では結腸・十二指腸・腹壁へ、case 4では十二指腸・横隔膜・気管へ浸潤していた。遠隔リンパ節転移を2例、遠隔転移を1例で認めた。

#### 3. 術前診断

術前は case 1, 3の2例で肝内胆管癌合併の疑いがある

**Table 1** Clinical characteristics of the patients with cholangiocarcinoma complicated by hepatolithiasis

No.	Age Sex	Duration of illness	Symptoms	Times of previous operation	Operative procedures	Outcomes (Cause of death)
1	53 F	15 yr.	pain	2	hepatic resection, choledochotomy	4 yr, alive
2	84 F	3 yr.	pain, fever	1	hepatic resection, hepaticojejunostomy	6 months, died (tumor)
3	85 F	0.5 yr.	pain, general fatigue	0	gastrojejunostomy, ileocolostomy	3.5 months, died (tumor)
4	45 F	8 yr.	pain, cough general fatigue	2	gastrectomy, external biliary drainage, closure of bronchial fistula	3 days, died (bleeding)

**Table 2** Relationship between biliary calculi and cholangiocarcinoma

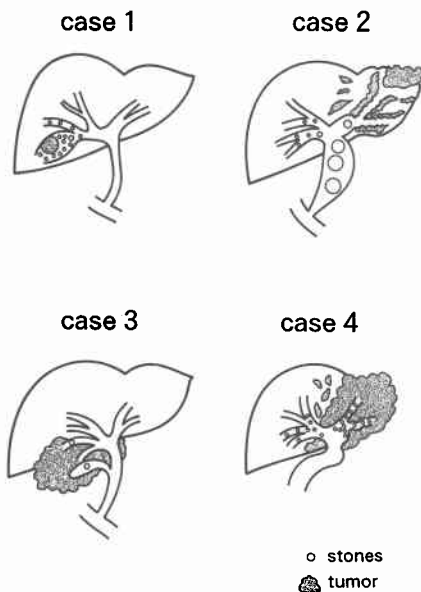
No.	Biliary calculi			Cholangiocarcinoma					
	GB*	CBD	IHBD site***	site	gross appearance	tumor invasion			
						hilar	periductal	regional	lymph node
1	(?)**	-	P.	P.	nodular	-	-	-	-
2	(-)	+	A.P.>M.L.	L.M.	diffuse	+	#	-	-
3	+	-	A.	A.P.M.	massive	+	+	#	+
4	(-)	(+)	L.M.>A.	L.M.	massive	+	#	#	+

\*GB : Gall bladder, CBD : Common bile duct, IHBD : Intrahepatic bile duct

\*\* ( ) : at the time of the previous operations

\*\*\*site : the affected segment of the liver (A : anterior, P : posterior, L : lateral, M : median segment)<sup>13)</sup>

**Fig. 1** Schematic representation of cholangiocarcinoma and intrahepatic stones before the endoscopic lithotomy.

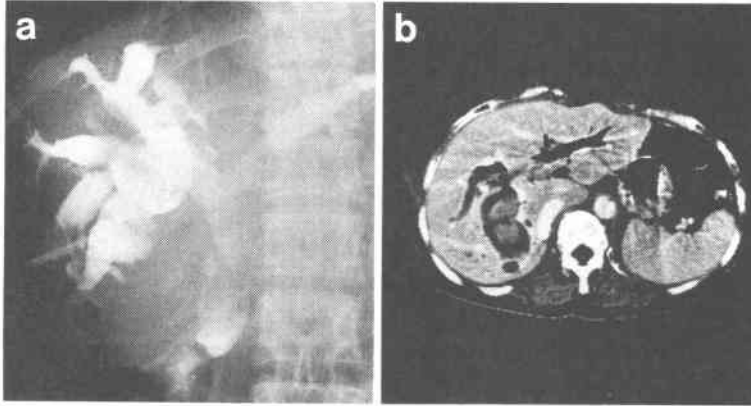


たれた。Case 2は切除肝の病理学的検索ではじめて癌の合併が発見された。Retrospectiveに画像所見を検討してみると、case 1, 3の2例では超音波診断 (ultrasonography 以下 US), コンピューター断層撮影 (computerized tomography 以下 CT) で腫瘍の存在診断が可能であった。Fig. 2は case 1の経皮経肝胆道鏡下切石術後の percutaneous transhepatic cholangiography (PTC), CT像である。PTCでは腫瘍像は認めなかったが、CTでは嚢胞状に拡張した肝内胆管内に乳頭状腫瘤陰影を認め、同部位の針生検診では case 3であった。Case 2では外側区域胆管起始部に狭窄・閉塞・壁不整像を認めたが、この所見のみで癌合併を診断するのは、retrospectiveにみても困難であった。

4. 病理組織学的検討

癌部の組織型は case 1は高分化な乳頭状嚢胞腺癌で、他の3例は中～高分化型管状腺癌であった。切除、剖検により肝の標本が得られた3例では、リンパ管侵襲 (ly) 陽性2例、血管侵襲 (v) 陽性1例、神経周囲浸潤 (pn) 陽性1例、周囲への浸潤性は±1例、+2例であった (Table 3)。Case 1は胆管上皮内に癌が限局

**Fig. 2** CT scan and cholangiogram of case 1. 2a: Percutaneous transhepatic cholangiogram following endoscopic transhepatic cholangiolithotomy shows cystic dilatation of the intrahepatic bile in the posterior segment of the liver. 2 b: Abdominal enhanced CT scan shows protruded tumor in the intrahepatic bile duct.



**Table 3** Histological findings of the tumors and distant intrahepatic bile ducts (IHBD)

No.	Tumor					Distant IHBD	
	histological type	ly*	v*	pn*	invasive growth	proliferative cholangitis	dysplasia
1	cyst**	-	-	-	±	+	-
2	tub 2**	+	-	-	+	+	+
3	tub 1**	-	-	-	-	-	-
4	tub 1~2	+	+	+	+	+	+

\* ly: lymphatic, v: vascular and pn: perineural invasion of the tumor cells

\*\* cyst: cystadenocarcinoma,

tub 1: well differentiated tubular adenocarcinoma

tub 2: moderately differentiated tubular adenocarcinoma

しているので早期肝内胆管癌と考えた。Case 2, 4は拡張胆管周囲に極めて浸潤性に癌が増殖していた。非癌部肝内胆管には、胆管上皮の乳頭腫状増殖、粘液腺増生、細胆管炎などのいわゆる増殖性胆管炎<sup>12)</sup>が認められた(Fig. 1)。また癌部から離れた拡張胆管上皮の一部に異型性を認めた(Fig. 3b)。

## II. 症 例

Case 1: 15年前に肝内結石にて胆摘、乳頭形成、胃切除 BII 法再建、12年前に胆管内結石にて胆管切開を受けたが、右季肋部痛が消失しなかった。術前に経皮経肝胆道鏡下切石を行った後、手術を施行した。術前の胆道内留置カテーテルより粘液が多量に流出した。肝後下区域切除、総胆管切開を行った。後区域の肝内胆管は嚢胞状に拡張し、多数のビ系石を含んでいた。この中に径4cmの乳頭状腫瘤を認めた。本症例は術後

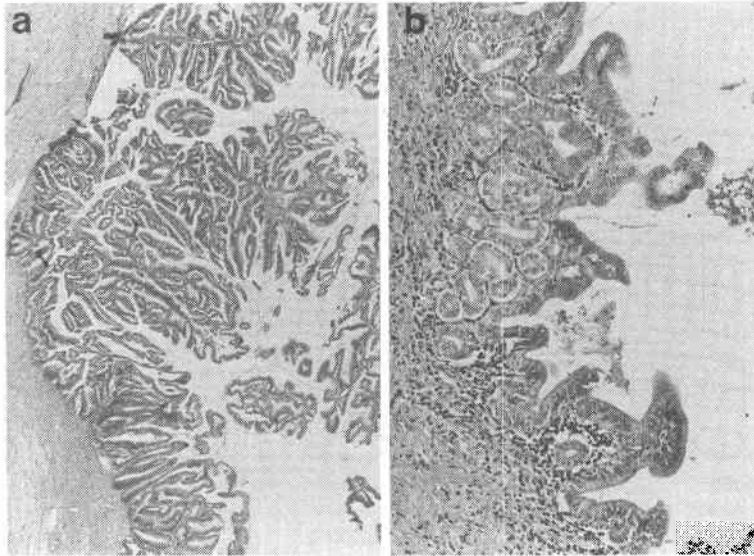
3年目に総胆管内結石再発のため胆道再建術を行った。癌・結石とも再発なく術後4年現在経過良好である。

Case 2: 3年前総胆管結石で手術を受けた。今回肝左葉に瘢痕、線維化を認めたが、腫瘤は確認できなかった。切除標本の病理学的検索で瘢痕内に肝内胆管癌を認めた。本症例は術後3か月より残肝内小結節状転移が出現し、術後6か月に多発性肝転移で死亡した。

Case 3: 半年前より右季肋部痛、全身倦怠感が出現した。肝内結石は肝右葉に1個認めた。術前肝内胆管癌を疑い手術を行ったが、肝右葉の塊状の腫瘤が周囲に広範に浸潤し、非切除に終わった。術後3か月より閉塞性黄疸が出現し、4か月目に癌死した。

Case 4: 8年前に総胆管結石で胆摘、胆管切石術を受けた既往がある。1年前より右季肋部痛、5か月前

**Fig. 3** Light micrograph of case 1. 3a: papillary cystadenocarcinoma in the tumor tissue (H.E.  $\times 40$ ). 3b: papillomatous and glandular proliferation and pericholangitis of the epithelium in the non-cancerous distant intrahepatic ducts, so called "proliferating cholangitis" (H.E.  $\times 100$ ).



より咳、全身倦怠感が発現し、入院時には腹部腫瘤を認めた。術前に腹部腫瘤、胆管と十二指腸・気管との間の瘻孔と診断し、手術を行った。肝左葉の腫瘍が横隔膜・気管・十二指腸に浸潤し、肝内胆管と気管・十二指腸との間に瘻孔が形成されていた。瘻孔部閉鎖を行ったが、術直後出血のため死亡した。剖検時、副腎・肺・遠隔リンパ節に転移が認められた。

### III. 考 察

肝内結石症に肝内胆管癌を併存する頻度は角田<sup>1)</sup> 9.4%(17/180), 馬場ら<sup>2)</sup> 6.9%(4/58), 中村<sup>3)</sup> 3.5%(6/186), 自験例11%(4/36)で、ほぼ5~10%である。逆に肝内胆管癌に肝内結石症を伴う確率は、藤田<sup>4)</sup> 22%(6/27), 馬場ら<sup>2)</sup> 23.5%(4/17), 自験例40%(4/10)で、両者の合併は少なくない。したがって、肝内結石症の治療に際しては、肝内胆管癌の合併を念頭におく必要がある。

肝内結石症と肝内胆管癌の合併の成因は不明であるが、いくつかの可能性が考えられている。第1には、肝内結石症に起因した長期間の胆汁鬱滞により、胆管上皮が変性、脱落、再生、過形成を起し、癌化する可能性があげられる。自験例でも他の報告のごとく<sup>5)6)10)12)</sup>、拡張胆管上皮の増殖性胆管炎、異型性を認めた。肝内結石症完全切除後の肝内胆管癌の発生<sup>7)</sup>、囊

腫状肝内胆管よりの広範な Dysplasia を伴う早期胆管癌<sup>8)</sup>の報告などは、胆汁鬱滞の発癌への関与を示唆する。第2には、先天性肝内胆管拡張症<sup>9)</sup>などの肝内胆管の先天性形成異常が両者の共通の成因となっている可能性もあげられる。このほか、Clonorchis sinensis の関与もいわれている<sup>9)</sup>。症例1, 文献8, 11のような早期肝内胆管癌の多数例を集めるとともに、切除肝、剖検肝を詳細に検討することにより、肝内結石症における発癌過程が今後解明されるであろう。

肝内結石が存在する場合に、肝内胆管癌の併存を診断するのは困難である。その理由は、肝内結石症では結石の存在により十分な肝内胆管の造影が得られにくい。本症では肝内胆管狭窄、途絶、壁硬化を伴うことが多いことにある。また、US, CTで胆管周囲炎、肝線維化、萎縮など肝内胆管癌と鑑別困難な画像を呈することも関係している。自験例でもびまん型ではきわめて困難であった。肝内結石症患者では癌合併を疑い、胆道造影の詳細な読影、経皮経肝胆道鏡検査、胆汁細胞診、胆汁中腫瘍マーカー、萎縮肝葉の経皮的針生検、術中迅速組織診、切除生検などを積極的に行えば、よりの確に診断されるであろう。

肝内結石症に伴った肝内胆管癌症例のほとんどが高度進行癌状態となっているため、現在のところ治療成

績はきわめて不良である<sup>1)2)6)10)</sup>。やはり早期発見・治療が望まれ、その意味でも肝内結石症患者のフォローアップにより厳重に行う必要があろう。また肝内結石症の治療に際しては、肝内胆管の狭窄部のみならず、肝内胆管の複雑な囊腫状拡張、肝の限局性萎縮部位の積極的切除が必要と考える。さらに胆汁の胆汁内逆流を認める場合は、総胆管拡張症と同様に肝内胆管上皮よりの発癌の可能性もあると思われ、胆汁静脈分流血手術を行うのが望ましい。また最近進歩した肝内結石症に対する非手術的療法のみで固執するのは発癌という観点からみると危険である。

#### 文 献

- 1) 角田 司：肝内胆管癌を合併した肝内結石症。日消外会誌 23：118—121, 1990
- 2) 馬場隆一, 山本正博, 宮崎直之ほか：肝内結石症に合併した肝内胆管癌の検討。胆道 3：476—483, 1989
- 3) 中村光司：肝内結石に対する肝切除。日消外会誌 23：122—125, 1990
- 4) 藤田 徹：肝内胆管癌切除例の臨床病理学的検討。日消外会誌 23：36—46, 1990
- 5) Falchuk KR, Lesser PB, Galdabini JJ et al: Cholangiocarcinoma as related to chronic intrahepatic cholangitis and hepatolithiasis. Am J Gastroenterol 66：57—61, 1976
- 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) 呂 明德, 宮崎耕治, 宮本和幸ほか：肝内結石症完全切除13年後に発症した肝内胆管癌の1例。胆と膵 10：743—747, 1989
- 8) 宮川秀一, 山川 真, 堀口 祐ほか：肝内結石症に合併した広汎な Dysplasia を伴う粘液産生性早期胆管癌の1例。胆道 1：209—216, 1987
- 9) Chaudhuri PK, Chaudhuri B, Schuler JJ et al: Carcinoma associated with congenital cystic dilation of bile duct. Arch Surg 117：1349—1351, 1982
- 10) 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
- 11) 藤田 徹, 羽生富士夫, 中村光司ほか：肝内結石症の切除肝に見られた微小肝内胆管癌の1例。日消外会誌 22：949—952, 1989
- 12) Nakanuma Y, Terada T, Tanaka Y et al: Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma aetiologically related? A morphological study of 12 cases of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. Virchows Arch (Pathol Anat) 406：45—58, 1985
- 13) 日本肝癌研究会編：臨床・病理。原発性肝癌取扱い規約。金原出版, 東京, 1987

### Cholangiocarcinoma Associated with Hepatolithiasis

Motomichi Sato, Yoshihito Abe, Toshihisa Lee, Jun Horiuchi,

Jun Masuda and Shigeru Kimura

Second Department of Surgery, Ehime University, School of Medicine

Four cases of hepatolithiasis complicated by cholangiocarcinoma are reported. Three patients had preceding symptoms caused by hepatolithiasis, the average duration of which was 8.7 years. In 3 patients, the main part of the tumor and the stones were located in the same side of the liver. The gross appearance of the tumor were divided: massive type in 2 cases, diffuse type in 1 case and nodular type in 1 case. Regional invasion of the tumor were observed in 2 cases; hilar invasion in 3 cases; periductal invasion in 3 cases and lymph node metastasis in 2 cases. Two patients underwent hepatic resection, one of which was a curative one. One patient with cystadenocarcinoma is alive 4 years post-operatively. The prognosis of another 3 patients, who had extended tumors, was quite poor. Histologically these tumor were differentiated adenocarcinoma. Proliferative cholangitis and dysplasia of the epithelium were observed in the dilated intrahepatic bile ducts apart from the tumors; these may be malignant changes leading to the development of cholangiocarcinoma.

**Reprint requests:** Motomichi Sato Second Department of Surgery, Ehime University Medical School  
29 Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime, 791-02 JAPAN