

癌の悪性度診断と予後の相関を観察しえた 胆管内発育型肝細胞癌の2切除例

東京都立駒込病院外科, 東京都立府中病院*

岡本 篤武 鶴田 耕二 小野寺時夫*

肝2区域切除を施行した胆管内発育型肝癌の2例を報告した。1例は病理組織型は索状型, Edmondson分類III~IVで早期に残肝再発を認め、術後3か月で死亡した。1例は充実型, Edmondson分類II~IIIで術後7年に出血性肺炎で急死した。後者は術後1年7か月時に左肺転移巣に対し肺部分切除を、さらに術後3年時には食道静脈瘤のため右開胸食道離断術を施行された。剖検時には肝癌の再発は認められなかった。2例の肝癌の生物学的悪性度をAFP倍加時間と腫瘍細胞の核DNAヒストグラムを指標として検討した。早期死亡例はAFP倍加時間が27日であったのに対し、長期生存例は216日と長かった。核DNAヒストグラムは、前者はaneuploidであり後者はtetraploidであった。これらの差異は腫瘍の悪性度の相違を意味するものと考えられた。

Key words: icteric type hepatoma, AFP-doubling time, DNA histogram

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, 以下HCC) が胆管内に浸潤し発育するのは特異な進展様式であり、かかる症例は肝切除の適応となることが少なく、予後は不良とされている¹⁾。われわれは2例の胆管内発育型肝癌を切除し、その進展の特徴と生物学的悪性度を比較検討したので報告する。

症 例

症例1. 42歳, 男性, 調理師。

主訴: 黄疸, 右季肋部痛, 背部痛。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 高血圧症 (40歳)。

現病歴: 1979年7月より右季肋部痛があり、1980年1月より発熱と黄疸が出現した。

入院時現症: 眼瞼結膜に軽度の貧血と眼球結膜および全身に強い黄疸を認めた。腹部は平坦で肝脾腫および胆嚢は触知しなかった。吐血はなかったがタール便を認めた。

入院時検査所見: 肝機能検査値は総ビリルビン値7.1mg/dl, ALP 350mU/dlで閉塞性黄疸と診断した。血清のalpha-fetoprotein値(以下AFP)は著しい高値を示し、AFP倍加時間(T2AFP)は27日であった (Table 1)。

Table 1 Laboratory investigations on admission

	case 1	case 2
Liver function test		
T. Bil (mg/dl)	7.1	1.5
ALP (IU/l)	350	214
LAP (IU/l)	253	170
γ-GTP (IU/l)	424	190
TTT (KU)	2.2	12.1
ZTT (KU)	9.1	21.4
GOT (IU/l)	140	46
GPT (IU/l)	168	28
Hemogram		
WBC (/mm ³)	5600	3900
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	378	355
Hb (g/dl)	11.1	11.7
Ht (%)	32.3	35.0
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	9.6	15.8
PT (sec)	13.3	13.9
	70	59
Tumor marker		
AFP (ng/ml)	6.5×10 ⁴	51.4
T2AFP (days)	27	216

$$T2AFP: \text{AFP-doubling time} = \frac{t \log 2}{\log A_2 - \log A_1}$$

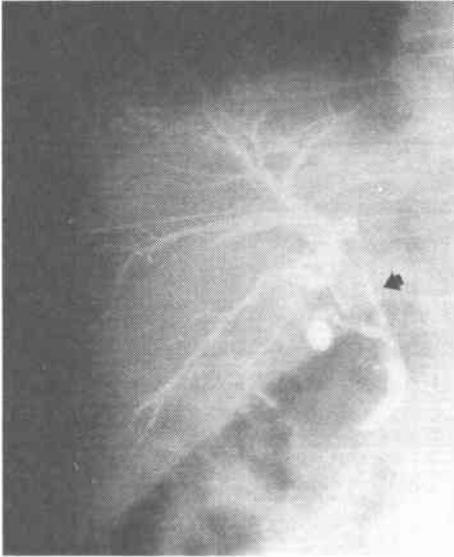
A₁, A₂: AFP level

t: Period from A₁ to A₂

経皮胆管造影 (percutaneous transhepatic cholangiography, 以下PTC): 右肝内胆管から肝外胆管は造影されたが、左肝管から左肝内胆管は造影されず、総肝管から中部胆管にかけて陰影欠損を認めた (Fig.

<1991年7月3日受理> 別刷請求先: 岡本 篤武
〒113 文京区本駒込3-18-22 東京都立駒込病院
外科

Fig. 1 Percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) in case 1. Arrow shows filling defect in the common hepatic duct. Left intrahepatic bile duct is not visualized.



1 矢印)。

腹部 computed tomography (以下 CT) では外側区域に細かい low density area の集合を認め、肝血管造影では細い肝動脈枝の増生が認められた。

食道および胃十二指腸の内視鏡検査では、出血原因の病変は認められなかった。HCC からの胆管内出血と診断し、1980年1月24日手術を施行した。

手術所見：肝外側区の被膜下に小結節が集合した腫瘍を認め、胆管は左肝管から総胆管全長にかけて拡張し、腸結様に触知した。右葉に腫瘍は認めず、非癌部の肝は肝硬変であった。胆管を切開すると鋳型状となった腫瘍と凝血塊があり、これを除去すると左肝内胆管から多量の出血を認めた。肝左葉と胆管の合併切除を施行し、右肝管空腸吻合術で再建した。

切除標本所見：肝左葉外側区域に黄白色の結節性病巣の集合した径約7cm 大の腫瘍があり、肝内胆管には肝門部方向に発育する腫瘍塞栓を認めた (**Fig. 2a** 矢印) 術中総胆管から除去したかたまりは鋳型状を呈し (**Fig. 2b**)、胆嚢内には多量の凝血を認めた。

病理組織所見：索状型の HCC で、腫瘍細胞の核は大小不同が著しく、巨核や多核など多彩であった。Edmondson 分類²⁾は III~IV で門脈侵襲が著しかった (**Fig. 3**)。左肝管内の鋳型状のかたまりは腫瘍組織と

Fig. 2 Gross appearance of the tumor a) Tumor is nodular and spreads into the intrahepatic bile duct (white arrow). b) Tumor thrombus and clot formation in the common bile duct.

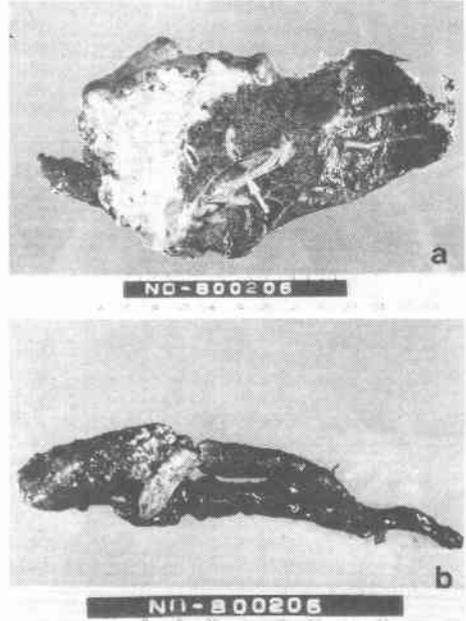
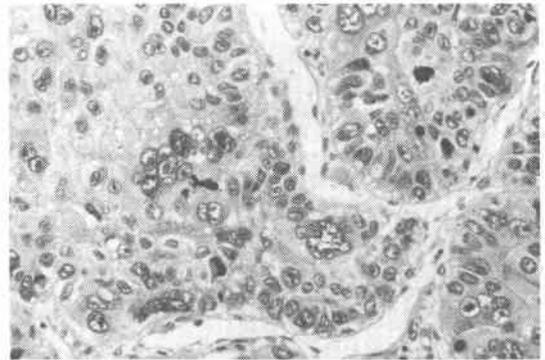


Fig. 3 Trabecular type of hepatocellular carcinoma. Pleomorphism of the nuclei is marked, and is consistent with Edmondson's Grade III~IV. H.E. $\times 125$



凝血の混在したものであった。

術後経過：術後は AFP 値は4,460ng/ml まで下降したが、再び上昇し、黄疸と肝腫大が著明となり術後3カ月に肝不全で死亡した。

剖検所見：再発腫瘍はび漫性に残存肝全域を占居し、非癌部の肝実質量は著しく減少していた。

症例2. 64歳, 女性.

主訴: 右季肋部痛, 発熱.

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 人工流産時(39歳)に出血多量となり輸血と子宮摘出術を受け, 術後黄疸を発症.

現病歴: 1980年12月右季肋部痛, 黄疸, 発熱のため近医に2か月間入院し軽快した. 退院後も全身倦怠感が続き, 38℃以上の発熱と右季肋部痛のため1981年3月当院に入院した.

入院時現症: 眼球結膜に黄疸はなかったが, クモ状血管腫と手掌紅斑を認めた. 腹部は右季肋部に圧痛があるが筋性防禦はなく, 肝脾腫は触知しなかった.

入院時検査所見: 血液一般検査値では貧血はなく, 肝機能検査値では胆道系酵素と膠質反応の上昇を認めた. T2AFPは216日であった(Table 1).

PTC: 左右肝管合流部から総肝管にかけて塊状の陰影欠損があり, 右肝管は狭窄を認め壁は不整であった(Fig. 4). 肝内胆管と総胆管は拡張し, 総胆管内には長軸方向に走る索状陰影を認めた. 胆管癌の疑いと診断し, 4月6日手術を施行した.

手術所見: 肝は表面が小結節状で右葉は萎縮し, 左葉は代償性肥大となった肝硬変症であった. 肝門部を検索すると右肝管を中心に硬い腫瘍を触知し, 後下区域に4.2×3.3cm大の凹凸不整で黄白色の腫瘍を認め

Fig. 4 PTC in case 2. Tumor shadow is seen at the hepatic hilus (arrow). Stenosis of the right hepatic duct and marked dilatation of left intrahepatic bile duct are seen. Cord like radiolucent mass is also visualized in the common bile duct.



た. 迅速診断により HCC と確診された. 肝右葉と肝外胆管を合併切除し, 左肝管空腸吻合術で再建した.

切除標本所見: 後下区域の辺縁に3.5×2.7×2.7cmの灰白色, 一部緑色の腫瘍があり, この腫瘍は後下区域の胆管内を肝門側に向かって浸潤し, 右肝管を経て総肝管内を末梢側へ2cm進展していた(Fig. 5).

病理組織学的所見: 充実型の HCC で, 腫瘍細胞は淡好酸性, 多辺形の胞体を有し数石状, 充実性に増殖していた.

Edmondson 分類II~IIIで, 門脈侵襲が認められた(Fig. 6).

術後経過: 患者は1982年11月8日に2.0cm大のHCCの肺転移巣のため左S₃の肺部分切除, さらに1984年4月10日食道静脈瘤破裂のため右開胸による食道離断術を施行された. 以後肺転移巣や吐血は認め

Fig. 5 Gross appearance of the tumor. Tumor spreads into the posterior branch of the intrahepatic bile duct, growing toward the hepatic hilus. P: Portal vein, CBD: Common bile duct.

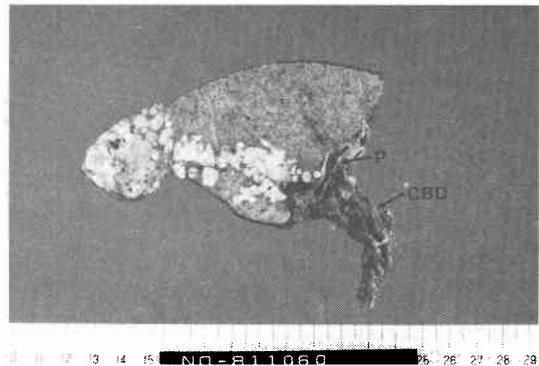


Fig. 6 Solid type of hepatocellular carcinoma. Edmondson's Grade II~III. H.E. ×125

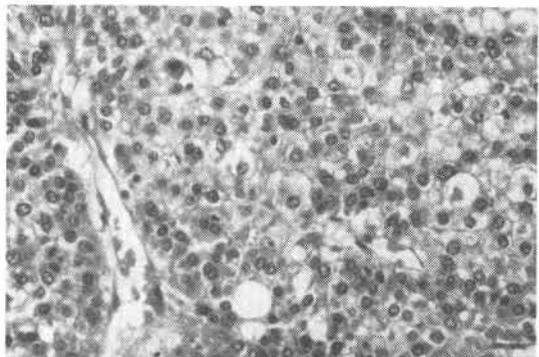
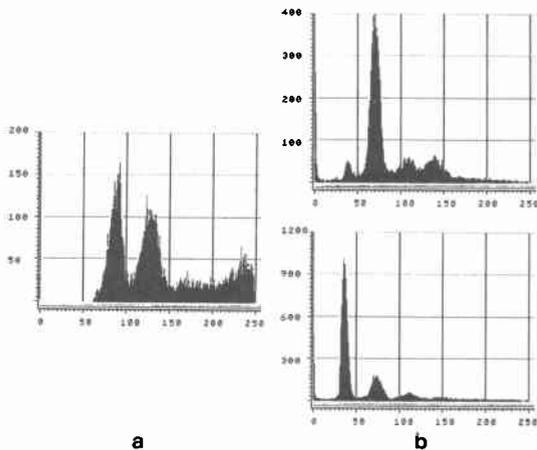


Fig. 7 DNA histogram of tumor cells

a) Aneuploid pattern in case 1, b) Tetraploid pattern in case 2



ず経過したが、1988年4月6日(術後7年)に出血性肺炎で死亡した。

剖検所見：気管支および細気管支壁の破壊が認められ、肺病変はグラム陽性球菌による出血性肺炎と診断された。残存肝やその他の臓器にはHCCの再発は認めなかった。

腫瘍細胞の核DNA解析：ホルマリン固定後、パラフィン包埋した本2症例の切除標本のブロックを材料として、Flow cytometryを用いた腫瘍細胞の核DNAの測定を行った。方法はVindelovら³⁾、Schutteら⁴⁾に準じた。

症例1はaneuploid、症例2はtetraploidであった(Fig. 7a, b)。

考 察

Linら⁵⁾が“icteric type”と称したHCCは、本邦では胆管内発育型肝癌と呼ばれており、その特異な臨床症状と進展様式から興味を持たれるようになった。しかしHCCが胆管内に発育する頻度は非常に低く、肝癌追跡調査報告⁶⁾でも手術例の2.5%にみるにすぎない。また長期生存例にいたってはきわめてまれ⁷⁾である。

本疾患の臨床症状は胆管内への進展の程度により異なるが、腫瘍塞栓が総胆管に及ぶ場合は黄疸、発熱、疼痛が主訴となるため、胆管結石症や胆管癌と疑診されることが少なくない。

画像診断はPTCや内視鏡的逆行性胆道膵管造影(ERCP)で完全閉塞には至らない陰影欠損や長軸方向に伸びた索状陰影を認め、胆管壁は不整がなく平滑で

あるなどの特徴がある。一方肝硬変症を合併し血清AFPが高値であれば胆管内進展の診断は容易となろう。

本2例の術式は胆管切除を付加した2区域切除であったが、症例1は早期に再発死亡したのに対し、症例2は肺転移を生じたものの切除により7年間生存した。

病理組織学的には症例1は索状型でEdmondson分類III~IV、症例2は充実型でEdmondson分類II~IIIと異なるが、両者とも腫瘍は肝外胆管に及び、門脈侵襲が強かった。肝癌取扱い規約⁸⁾上の癌の進行度はstage IVではほぼ同等であるのに予後は対照的であったのは興味深い。

最近肝癌取扱い規約以外の予後因子としてHCCの生物学的悪性度について議論されている。その指標の1つはAFP産生HCCにおける術前のT2AFPである。鶴田ら⁹⁾はT2AFP 70日を境として術式にかかわらず切除後の予後に有意差があるとしている。本2例でも術前T2AFPは著しく差があり、これは腫瘍の悪性度を反映していると解釈できる。第2は腫瘍細胞の核DNAヒストグラムによる検討である。藤元ら¹⁰⁾は腫瘍径が大きくなるとnon-diploidの比率が上昇する傾向があり、腫瘍の増殖速度との関連を推測している。山中ら¹¹⁾はいかなる因子別で比較してもdiploidはaneuploidより有意に予後は良好であったとしている。術後急速に残肝再発した症例1はaneuploidであり、一方長期生存例の症例2はtetraploidであった。tetraploidと悪性度との関連についてはまだ一定の見解はなく、今後より多くの症例による検討が必要であろう。

進行肝癌を治療するにあたり、T2AFPや核DNAヒストグラムを術前に知ることでその悪性度を予測し、積極的に切除を施行するに価する症例か、切除を回避すべき症例かを選別することも可能になると思われる。

文 献

- 1) 小西孝司, 上野一夫, 土屋一弘ほか: 閉塞性黄疸を呈した肝細胞癌の5例および本邦報告37例の臨床的検討. 外科 42: 1063-1070, 1980
- 2) Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 7: 462-503, 1954
- 3) Vindelov LL, Christensen IJ, Niessen NI: A detergent-trypsin method for preparation of nuclei for flow cytometric DNA analysis.

- Cytometry 3 : 232-237, 1983
- 4) Schutte B, Reynders MMJ, Boeman FT : Flow cytometric determination of DNA ploidy level in nuclei isolated from paraffin embedded tissue. *Cytometry* 6 : 26-30, 1985
 - 5) Lin TU, Chen KM, Chen UR et al : Icteric type hepatoma. *Med Chir Dig* 4 : 267-270, 1975
 - 6) 日本肝癌研究会 : 原発性肝癌に関する追跡調査 一第8報一. *肝臓* 29 : 1619-1626, 1988
 - 7) 石橋宏之, 蜂須賀喜多男, 山口晃弘ほか : 肝切除後6年生存中の胆管内発育型肝細胞癌の1例. *日消外会誌* 21 : 901-904, 1988
 - 8) 日本肝癌研究会編 : 原発性肝癌取扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 1987
 - 9) 鶴田耕二, 岡本篤武, 小野寺時夫 : 原発性肝癌の進展様式と遠隔成績. *日消外会誌* 23 : 1644, 1990
 - 10) 藤元治朗, 岡本英三, 豊坂昭弘ほか : フローサイトメトリーによるパラフィンブロックよりの肝硬変. 肝癌の核DNA解析. *フローサイトメトリー* 8 : 129-131, 1988
 - 11) 山中若樹, 岡本英三, 豊坂昭弘ほか : 切除予後からみた肝癌治癒因子の解析. *日消外会誌* 24 : 310, 1991

Two Resected Cases of Hepatocellular Carcinoma Growing into the Extrahepatic Bile Duct

Atsutake Okamoto, Kohji Tsuruta and Tokio Onodera*

Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

*Tokyo Metropolitan Fuchyu Hospital

Two patients with hepatocellular carcinoma (HCC) growing into the extrahepatic bile duct are presented. One patient showed a clinical picture of obstructive jaundice because of clot formation in the common bile duct. The tumor was successfully removed by hepatic lobectomy with resection of the extrahepatic bile duct in each patient. One patient died three months after surgery, developing rapid tumor recurrence in the residual liver, whereas the other patient survived for seven years, despite pulmonary metastasis and rupture of esophageal varices which were managed surgically. Such long-term survival after resection of HCC growing into the bile duct is extremely rare. The patient ultimately died of hemorrhagic pneumonia without any evidence of recurrent tumor at autopsy. The doubling time of alpha-fetoprotein (T2AFP) and a DNA histogram of the tumor cells were studied. The first patient showed a short T2AFP of 27 days and an aneuploid pattern in the DNA histogram. On the other hand, the second showed a long T2AFP of 216 days and a tetraploid pattern in the DNA histogram. Thus, there were differences in T2AFP and the DNA histograms of the tumor cells between the two patients, which suggests there might be a difference in tumor character.

Reprint requests: Atsutake Okamoto Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN