

## 残肝再発と腹膜播種性転移を切除し5年6か月 生存中の胆管細胞癌の1例

山梨医科大学第1外科

須貝 英光 長堀 薫 板倉 淳 飯室 勇二  
飯野 弥 山本 正之 松本 由朗

再発を繰り返し3回の切除によって5年以上生存している胆管細胞癌症例を経験したので報告する。62歳の男性、検診で発見された肝外側区域の5.5cmの腫瘍に対し肝左葉切除を施行、3年9か月後肝切離端の再発腫瘍を摘出した。さらにその5か月後直腸に浸潤した3個の腹膜播種結節をHartmannの手術により摘出した。1年4か月経過した現在、再発の徴候なく生存中である。3回の摘出標本はいずれも病理組織学的に中分化型腺癌で胞体内にMallory小体様の構造を認め、CA19-9免疫組織染色陽性であり、新たな発癌ではなく初回病巣の転移再発と診断した。残肝再発に加え腹膜播種結節を切除して、長期生存している報告例は見当たらず、特異な経過の胆管細胞癌と考えられた。

**Key words:** cholangiocellular carcinoma, resection of intrahepatic recurrence, resection of peritoneal dissemination

### はじめに

胆管細胞癌(肝内胆管癌)は極めて治療成績の悪いことが知られている<sup>1)</sup>。唯一の根治的療法である切除が可能である症例は4割程度にとどまり<sup>2)</sup>、再発率も高いため5年以上の長期生存例の報告はまだまだ少ない。

今回の報告例は、胆管細胞癌の切除後に生じた残肝の単発再発と腹膜播種性転移をいずれも切除し、初回手術後5年6か月間生存中の症例である。特異な経過の胆管細胞癌と考えられたので文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者:62歳, 男性

主訴:肝腫瘤精査目的

既往歴:20歳時, 胸膜炎。29歳時, 大腿骨骨折。51歳時, 内視鏡的尿管切石の際輸血の既往あり。量は不明。

家族歴:特記すべきことなし。

嗜好品:大酒歴あり。アルコール換算約600kgを摂取。たばこは1日40本40年間。

現病歴:1988年10月の地域検診時, 腹部超音波検査

<1995年3月8日受理>別刷請求先:長堀 薫  
〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110 山梨医科大学第1外科

(US)で肝左葉に単発腫瘍が認められ、胆管細胞癌の診断を受け当科入院となった。経過中黄疸、体重減少は認めなかった。

入院時現症:全身状態は良好。表在リンパ節は触知せず眼球結膜に黄疸なし。腹部は平坦、軟。肝臓、腫瘤は触知しない。

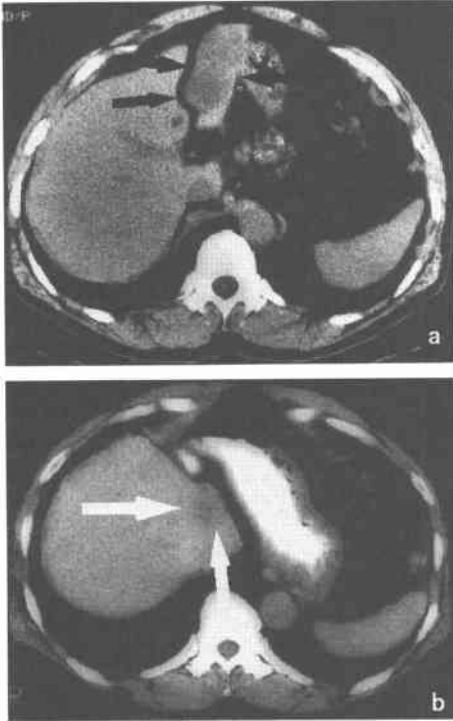
入院時血液検査(1989. 4. 25):C型肝炎ウイルス抗体陽性で、腫瘍マーカーはCA19-9のみが軽度高値を呈した (Table 1)。

画像所見:腹部単純CT検査で、肝外側区域に径5.0×4.0cmの辺縁不整で内部が不均一な low den-

Table 1 Laboratory data on first admission

T.P.	7.1 g/dl	WBC	7,000 / $\mu$ l
Alb	4.1 g/dl	RBC	796×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
Ch-E	1.05 $\Delta$ pH	Hb	15.1 g/dl
T.Bil	0.8 mg/dl	Ht	46.7 %
$\gamma$ -GTP	26 U/l	Plt	30.0×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
AST	22 U/l	PT	175 %
ALT	17 U/l	CEA	1.9 ng/ml
T.Chol	204 mg/dl	CA19-9	201 ng/ml
BUN	11 mg/dl	AFP	10 ng/ml
Crth	0.5 mg/dl	PIVKA-II	0.06 AU/ml
Na	146 mEq/l	HBs-Ag	(-)
K	4.5 mEq/l	anti-HCV	(+)
Cl	112 mEq/l		

**Fig. 1** Abdominal plain CT scan. 1a; Low density area is seen in lateral segment of the liver before the 1st operation (black arrow). 1b; Low density area is seen near the cut surface of the liver before the 2nd operation (white arrow).



sity area を認めた (**Fig. 1a**)。肝動脈造影検査でこの部は無血管野で、左肝動脈末梢に圧排像を認めたが門脈に異常はなかった。腹部 US では hypochoic mass として描出され、S<sub>2</sub>の門脈枝が圧排されていた。

手術所見：胆管細胞癌の診断で、1989年5月9日全身麻酔下に開腹した。腹水は認めず、腹膜や他臓器に異常所見は認めなかった。肝は軽度腫大し、肝外側区域に存在する腫瘤が一部内側区域に浸潤し、漿膜面に露出していた。肝左葉切除術、2群<sup>3)</sup>までのリンパ節郭清、胆嚢摘出術を施行した。

切除標本肉眼的所見：腫瘍は被膜をもたず、灰白色、充実性であった (**Fig. 2**)。その辺縁から肝切離面までの距離は20mmであった。原発性肝癌取扱い規約 (第3版)<sup>3)</sup>に沿って記載すると、LM-St, 5.5×4.4×3.0 cm, H<sub>2</sub>, Ig, Fc (-), S<sub>2</sub> (小網), N (-), VP<sub>1</sub>, Vv<sub>0</sub>, B<sub>1</sub>, IM<sub>1</sub>, P<sub>0</sub>, Z<sub>0</sub>, EV (-), TW (-), 臨床病期 I, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, Stage III, 相対的非治癒切除であった。

**Fig. 2** Operative specimen (at 1st operation). Nodular tumor, 5.5×4.4cm, is seen.



**Fig. 3** Operative specimen (at 2nd operation). Nodular tumor, 2.5×2.0cm, is seen.



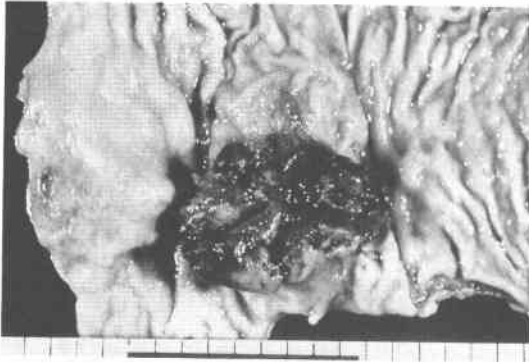
切除標本病理組織学的所見：腫瘍細胞は不規則な腺管構造を呈して増生し、好酸性で均一な Mallory body 様細胞内封入体を有していた。周囲肝組織に浸潤性に発育する中分化型管状腺癌であった (**Fig. 3**)。腫瘍は一部で壊死に陥り膠原線維に置換されていた。門脈、リンパ管内に軽度の侵襲を認めた。

術後経過：術後経過良好で退院した。半年に1度、CT, US を行っていたが、術後3年7か月目の腹部CTで残肝の切離端近くに径2cmの低吸収域が認められた (**Fig. 1b**)。US, MRI でも単発性の腫瘤で、他臓器に病変は認めず胆管細胞癌が疑われた。腫瘍マーカーの上昇はみられなかった。原発巣からの転移か新たな発癌かは判定できなかったが、孤立性であり腫瘤の切

除を目的に1993年1月再入院した。

再手術所見：2月9日全身麻酔下に開腹した。他臓器および腹膜には明らかな結節を触知しなかった。残肝は軽度腫大しており、腫瘤は孤立性で径4.0cmと増大し下大静脈に接して存在し、白色で漿膜面に露出し癌臍を認めた。リンパ節の腫大はみられず肝右葉前区域の部分切除術を施行した。切除標本は被膜を持たない白色の結節であった(Fig. 4)。組織学的にも前回と

**Fig. 4** Operative specimen (at 3rd operation). Advanced cancer of Borrmann II type is seen in the rectum.



同様の中分化型管状腺癌であった(Fig. 3)。

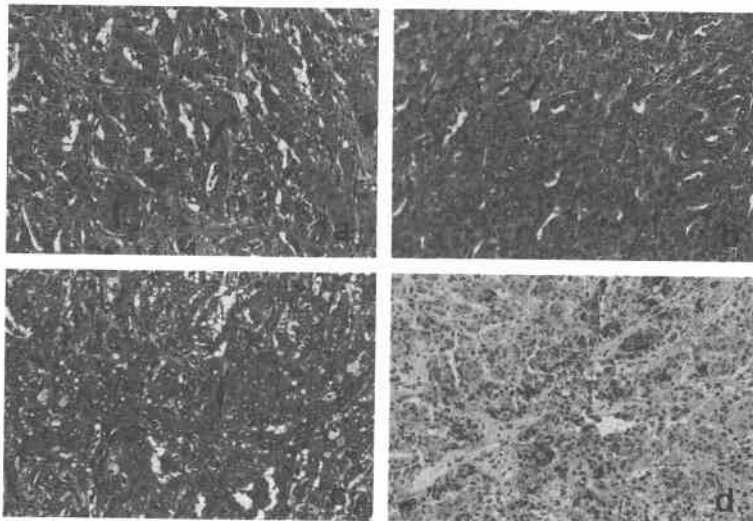
再切除後経過：退院して3か月目に血便を訴えた。直腸の肛門縁より15cmに、前壁を中心とした3/4周性の潰瘍を有する隆起性病変を認め生検では腺癌であり、直腸癌と診断した。肝内および他臓器に腫瘤は認めず根治術を施行することとした。CEA, CA19-9は正常範囲にあった。

3回目の手術所見：同年7月16日に手術を施行した。腹膜翻転部の直腸前壁に径3.0cmの主腫瘤を触知し、漿膜面に露出していた。この近傍の腹膜に径1.5cmと3.0cmの白色の弾性硬の腫瘤を認め、直腸癌とその腹膜播種性転移と考えた。Hartmannの手術によって肉眼的に確認しうる腫瘤は切除しリンパ節は郭清しなかった。

3回目の切除標本肉眼的所見：直腸前壁に径3cm大の潰瘍を伴う腫瘤を認め、その近傍に粘膜下病変を思わせる腫瘤を2個認めた(Fig. 5)。

3回目の切除標本病理組織学的所見：潰瘍形成部の漿膜から筋層への浸潤部は、前2回と同様に細胞内封入体を有する中分化型管状腺癌であり、潰瘍の底部は低分化型管状腺癌であった(Fig. 3)。他の2個の腫瘍も中分化型管状腺癌であった。いずれもCA19-9染色陽性であった。

**Fig. 5** Histological specimen 5a; at 1st operation. Pathohistologically, the tumor shows tubular adenocarcinoma with cytoplasmic inclusion body (arrow). 5b; at 2nd operation. 5c; at 3rd operation. Histological character of the recurrent tumors resemble the primary one. 5d; CA19-9 immunohistochemical staining (at 3rd operation).



術後経過：骨盤内に32Gyの放射線照射療法を併施した。1994年1月、両側の尿管閉塞による無尿、水腎症を認め、左腎外瘻を造設した。画像上、仙骨前面に軟組織を思わせる腫瘤が認められたが、増大傾向なく放射線照射の副作用による閉塞と考えた。腫瘍マーカーも正常範囲であり経過観察中である。

### 考 察

胆管細胞癌は旺盛な腫瘍の局所浸潤とリンパ節転移を示す傾向が認められるため、根治的外科切除が困難である<sup>4)~7)</sup>。また、高危険因子が肝細胞癌に比べ明瞭でなく、早期発見が遅れることが多い。原発性肝癌に関する追跡調査—第10報—によれば胆管細胞癌の手術施行率は59.1%、切除率は69.8%で全症例に対する切除率は4割程度にすぎない<sup>2)</sup>。

再発率も高いため長期生存、特に5年以上の生存例の報告は極めて少ない<sup>3)5)6)8)~11)</sup>。切除例の長期生存の最初の報告は<sup>3)</sup>、1958年の径3cmの腫瘤に対する肝外側区域の切除例で、胆嚢結石で胆嚢摘出術の際、偶然に発見された症例である。長期生存が期待できる因子として高分化型の胆管細胞癌であること、早期発見と治療がなされることが挙げられるが<sup>5)6)</sup>、報告例は必ずしもこの条件にあてはまらない。自験例も5.5cmと比較的大きく、肝内転移と門脈浸潤が陽性の中分化型腺癌であった。したがって、従来の解析からではこのような緩徐に発育する症例を予後不良例と分別することは不可能であり、遺伝子レベルも含めより詳細に悪性を反映する分析が必要である。

著者らが渉猟しえた限りでは、文献的に5年以上生存は15例で14例に肝切除が施行された<sup>3)5)6)8)~11)</sup>。3例に化学療法が、2例に放射線療法が併施されているが、腫瘍の完全除去が長期生存例からみた治療の基本である。

同一施設の胆管細胞癌の治療成績では、Chenらが3年累積生存率56%をえている<sup>8)</sup>。また肝門部胆管癌ではあるが、Sugiuraらは尾状葉の合併切除を含めた治癒切除施行の重要性を指摘し、切除83例の5年累積生存率は20%であったと報告している<sup>12)</sup>。今後積極的な切除により長期生存例の報告が増えることが期待される。

再発形式をみると、切除例の5年以上生存14例中術後無再発は7例にすぎず<sup>3)5)6)8)~11)</sup>、自験例を含め3例が複数回の切除を施行されている。いずれも肝切離端の再発巣を切除され、1例は再切除後4年8か月無再発で<sup>10)</sup>、1例は十二指腸壁に再発し臍頭十二指腸切除

術後2年2か月無再発生存中である<sup>11)</sup>。

剖検例では胆管細胞癌の腹膜への転移は肺、腹腔内臓器に次いで42%と多いが<sup>2)</sup>、生存例では自験例のほかにこのような腹膜播種性転移の報告は認められず、これを切除しえたこと、以後1年4か月無再発で経過していることの2点で本症例の経過は特異である。著者らの施設では肝細胞癌切除169例中3例で腹膜播種性転移結節を切除した<sup>13)</sup>。2例は1年以内に再発しているが、1例は1年3か月無再発生存中であり、この転移形式に対し外科手術は適応になりにくいと考えられるが、有効例も存在し治療の適否の指標が求められる。

最近、ウイルス肝炎など発癌の背景因子が明らかな肝細胞癌では多中心性発生、すなわち新たな発癌例の多いことが注目され、治療方針の決定に影響を与えている<sup>14)</sup>。しかし、本症例では3回の切除病巣はいずれも組織学的に同一で免疫染色陽性であり、初発巣の転移と考えられた。

胆管細胞癌は原発性肝癌の5%を占めるにすぎないために、症例数の圧倒的に多い肝細胞癌に重点が置かれ、“原発性肝癌取扱い規約”が決められてきた<sup>15)</sup>。しかしながら、同じ原発性肝癌の範疇にあっても生物学的性状は両者で明らかに異なっている。今後、切除症例の臨床病理学的成績の集積により胆管細胞癌の臨床像を明らかにし、明確に分別する必要がある。この度“原発性肝癌取扱い規約”のなかで、胆管細胞癌の肉眼分類の試案が示されたが<sup>16)</sup>、これを出発点として胆管細胞癌に関する研究成果が多く発表されるものと期待される。

なお、本論文の内容は第752回外科集談会で発表した。

### 文 献

- 1) Okuda K, Kubo Y, Okazaki N et al: Clinica aspect of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma. *Cancer* 39: 232-246, 1977
- 2) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第10報—。肝臓 15: 805-813, 1993
- 3) 日本肝癌研究会編：臨床・病理。原発性肝癌取扱い規約。第3版。金原出版、東京、1992
- 4) Rockwell G, Baker JW, Lasersohn JT: Cholangiocarcinoma of the liver. *Cancer* 19: 1178-1184, 1964
- 5) Kawarada Y, Mizumoto R: Cholangiocellular carcinoma of the liver. *Am J Surg* 147: 354-359, 1984
- 6) 田中信孝, 岡本英三, 豊坂昭弘ほか：肝切除後8年

- 9か月にて再発をきたし肝門部胆管癌を思わせた Cholangiocellular carcinoma の1例. 日消外会誌 21: 1343-1346, 1988
- 7) 山本雅一, 高崎 健, 大坪毅人ほか: 胆管細胞癌の肉眼形態と臨床病理像の比較検討. 日消外会誌 27: 52-55, 1994
- 8) Chen MF, Jan YY, Wang CS et al: Clinical experience in 20 hepatic resections for peripheral cholangiocarcinoma. *Cancer* 64: 2226-2232, 1989
- 9) Alpert LL, Zak FG, Werthamer SW et al: Cholangiocarcinoma. Five cases with ultrastructural observations. *Human Pathol* 5: 241-256, 1974
- 10) 山本 宏, 山本義一, 長島 通ほか: 肝再切除により6年2か月生存している胆管細胞癌の1例. 日消外会誌 22: 1891-1894, 1989
- 11) 柚木靖弘, 浜崎啓介, 三村 久ほか: 興味ある経過をたどった胆管細胞癌の1例. *肝臓* 34: 831-836, 1993
- 12) Sugiura Y, Nakamura S, Iida S et al: Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: A cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group. *Surgery* 115: 445-451, 1994
- 13) Yamamoto M, Akahane Y, Ainota T et al: Three Indonesian cases of intraperitoneal development of metastatic hepatocellular carcinoma, possibly disseminated by spontaneous tumor rupture. *Yamanashi Med J* 8: 163-180, 1993
- 14) 長堀 薫, 山本正之, 河野 寛ほか: 全肝多発性肝細胞癌症例に対する多中心性発生を考慮した治療方針. 遠藤康夫編: 肝臓病 Up date. 中外医学社, 東京, 1993, p279-282
- 15) 山本正之, 菅原克彦: 胆管細胞癌をめぐる諸問題, 原発性肝癌取扱い規約の立場から. *肝・胆・膵* 24: 201-206, 1992
- 16) 日本肝癌研究会規約委員会: 臨床・病理. 原発性肝癌取扱い規約. 別冊, 胆管細胞癌(肝内胆管癌)の肉眼分類(案). 金原出版, 東京, 1994

**Report of a Case with Cholangiocellular Carcinoma Over Five-Year Survival  
after Resections for a Single Recurrence in Hepatic  
Remnant and Peritoneal Disseminations**

Hidemitsu Sugai, Kaoru Nagahori, Jun Itakura, Yuji Iimuro, Hiroshi Iino,  
Masayuki Yamamoto and Yoshiro Matsumoto  
First Department of Surgery, Yamanashi Medical University

We reported a 62-year-old man who has survived 5.5 years after repeated resections for recurrent cholangiocellular carcinomas (CCC). Three years and nine months after a left hepatic lobectomy, a partial hepatectomy for a recurrent tumor near the surgical margin was performed. Five months after the second operation three nodules on the rectum were resected by Hartmann's operation. For one year and five months no recurrent tumor has been seen. Histologic findings in all specimens were tubular adenocarcinoma with cytoplasmic inclusion bodies and the specimens were positive by CA19-9 immunohistochemical staining. The resected recurrent tumors were probably metastasized for the primary one. CCC is one of the cancers whose prognosis is poor. In our case the repeated resections might have been effective in preventing the recurrence of CCC.

**Reprint requests:** Kaoru Nagahori First Department of Surgery, Yamanashi Medical University  
1110, Tamaho, Nakakomagan, Yamanashi, 409-38 JAPAN