

胆管内乳頭状発育を呈した早期肝内胆管癌の1例

鹿児島大学第1外科

三枝 伸二 田辺 元 川井田浩一
小林 泰之 上野 信一 愛甲 孝

左肝管内に発生した管内発育型の早期肝内胆管癌の1例を報告した。症例は66歳の男性、全身倦怠感を主訴として近医を受診し、超音波検査にて異常を指摘された。入院時一般検査では末梢血液像、血液生化学、腫瘍マーカーなどに異常はみられなかった。精査の結果、左肝管一次分枝の胆管癌と診断され、肝左葉+尾状葉+左肝管切除を施行した。腫瘍は左肝管内に限局した乳頭状腫瘍で、病理組織診断は高分化型乳頭状腺癌、深達度はmであった。また免疫組織染色において乳腺型ムチンコア蛋白関連抗原陰性、腸型ムチンコア蛋白関連抗原陽性であった。術後4年2か月を経過した現在、再発の徴候なく健在である。管内発育型の早期肝内胆管癌の本邦報告例は自験例を含め7例で、自験例以外はいずれも粘液産生胆管癌として報告されていた。本症例のように深達度がmもしくはfmにとどまる管内発育型胆管癌は、手術により良好な長期予後を期待できると思われた。

Key words: intraductal papillary cholangiocarcinoma, early intrahepatic cholangiocarcinoma, intestinal and mammary type apomucins

I. はじめに

肝門部胆管癌は浸潤性が強く、早期に肝内転移をきたしたり、高率にリンパ節転移、神経周囲浸潤を起こすことがあり、一般にその予後は不良である。しかし近年、胆管内に限局し無症状で発見される早期癌の報告例¹⁾²⁾も散見される。今回われわれは左肝管内に乳頭状発育を呈し、特異な画像所見を示した深達度mの早期乳頭型肝内胆管癌の1治験例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者：66歳、男性

主訴：全身倦怠感

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1990年8月ごろより全身倦怠感が出現し、近医受診。超音波検査にて肝内に腫瘍像を指摘され、手術目的で当科を紹介された。

生活歴：飲酒1.5合/日×40年、喫煙30本/日×40年

入院時検査所見：LDHが軽度の高値を示したが、その他の末梢血液像、血液生化学、凝固系検査などに異常は認められず、腫瘍マーカーも正常範囲内であった。HBs抗原、HCV抗体はいずれも陰性であった

<1995年3月8日受理>別刷請求先：三枝 伸二

〒890 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 鹿児島大学医学部第1外科

(Table 1).

入院時理学的所見：体格中等大、貧血、黄疸なく、心肺にも異常は認められない。腹部は平坦で肝脾は触知されない。

腹部超音波検査：肝内側区に echogenic mass を認める。門脈左枝の第2次分枝は腫瘍により中断され、腫瘍周囲には左肝管から連続する free space がみられる (Fig. 1)。

腹部 computed tomography (CT) 所見：単純CTでは肝内側区に径約5cm大の類円形の low density area が認められる。内部には肝実質よりやや低い density をもつ腫瘍が認められ、末梢胆管の拡張像もみられる (Fig. 2)。

Table 1 Laboratory data on admission

Plt.	18.9×10 ⁴ /mm ³	PT	95%
GOT	34 Ka. U	HPT	108%
GPT	20 Ka. U	ICG15	7.2%
LDH	556 W.U	CEA	4.3 ng/ml
ALP	7.2 K.A.U	AFP	5.1 ng/ml
ChE	0.83 Δph	CA19-9	5.0 > U/ml
γ-GTP	61 mu/ml	HBs-Ag	(-)
T. Bil	0.5 mg/dl	HCV-Ab	(-)
Alb	4.4 g/dl		
γ-glb	18.4%		

Fig. 1 US shows an echogenic tumor. The second branches of the left portal vein are interrupted by the tumor. Low echoic space which continued from the left hepatic duct surrounded the tumor

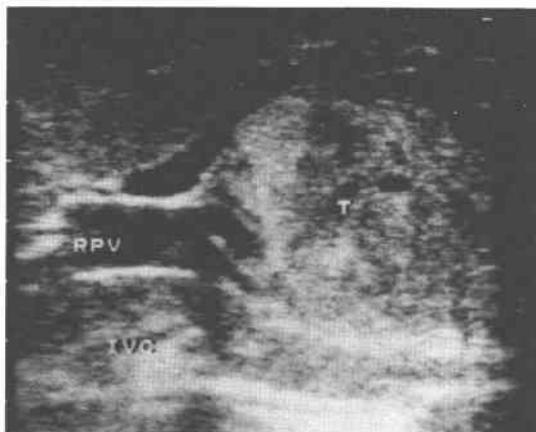
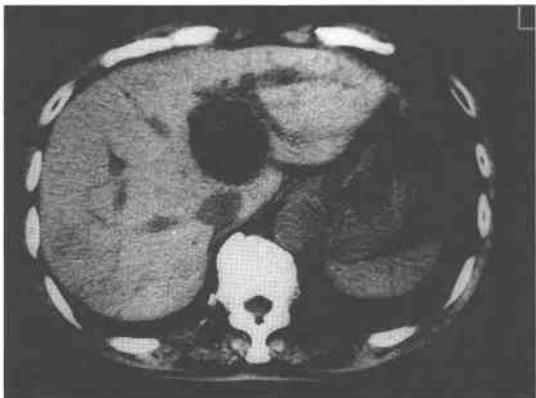


Fig. 2 Plain CT shows an oval low density area in the medial segment of the liver. An enlargement of the peripheral bile ducts in the lateral segment is shown.



腹部 magnetic resonance imaging (MRI) 所見：T₁強調像でS₄領域に周囲肝組織より low intensity を呈する径5cm 大の腫瘍が認められる。同部はT₂強調像で high intensity を呈しており、嚢胞性または豊富な粘液をもつ腫瘍、血管腫などが疑われた (Fig. 3)。

Endoscopic retrograde cholangiography (ERC) 像：左葉の肝内胆管は造影されず、左肝管起始部に不整な陰影欠損が認められた。

腹部血管造影：中肝動脈に不整像がみられ、門脈造影では門脈左枝の造影が不良であった。

術前診断および手術：以上より左肝管第1次分枝に

Fig. 3 T₁-weighted image shows a low signal intensity tumor (A). T₂-weighted image shows a very high signal intensity tumor (B).

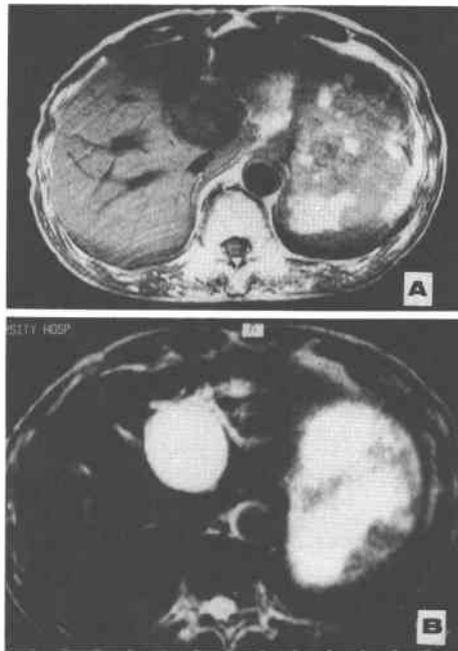
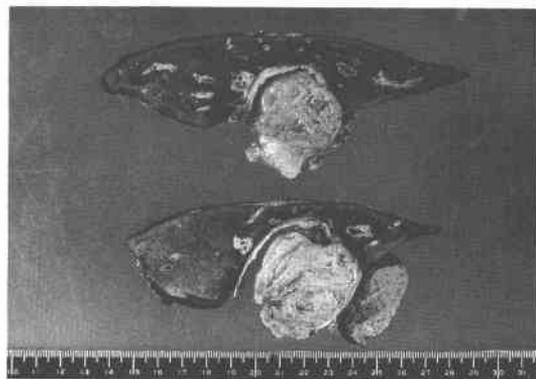


Fig. 4 Gross appearance of the tumor. The tumor shows papillary growth limited in the left hepatic duct.



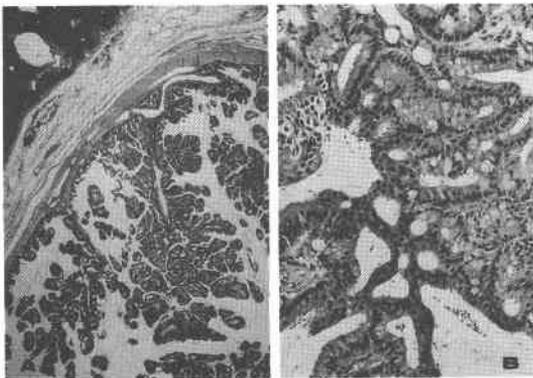
発生した胆管癌と診断し、1990年11月6日、肝左葉+尾状葉+左肝管切除を施行した。

切除標本：腫瘍は拡張した左肝管の内腔を占め、灰白色を呈するゼラチン様であった。門脈左枝は切離断端より約1.5cm 肝臓側で閉塞していた。剖面像では腫瘍は胆管粘膜より乳頭状に発生し、表面に粘液の付着もみられた (Fig. 4)。

Fig. 5 Microscopic findings (hematoxylin-eosin, $\times 40$). The tumor is derived from the bile duct epithelia and shows papillary growth in the left hepatic duct.

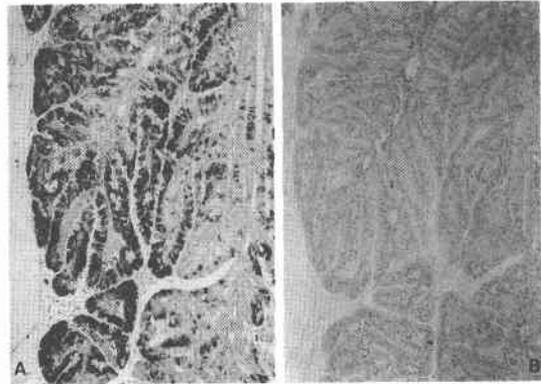


Fig. 6 Microscopic findings (hematoxylin-eosin, $\times 200$). The tumor is limited to the muscosa and shows papillary growth (A). Cribriform pattern is dominantly shown in a part of the tumor (B).



病理組織学的所見：弱拡大像でみると、腫瘍は胆管上皮より発生し、乳頭状の増殖を示していた(**Fig. 5**)。強拡大像では、腫瘍細胞の粘膜層以下への浸潤は認められず、深達度はmと診断した。腫瘍は部位により多彩な構造異型を示し、乳頭状増殖が主体の部分、小管腔構造が主体の部分、組織内に多量の粘液が貯留する部分などがみられ、高分化型乳頭状腺癌と診断した(**Fig. 6**)。免疫組織染色では腸型ムチンコア蛋白関連抗原の発現が腫瘍内にみられたが、乳腺型ムチンコア蛋白関連抗原は陰性であった(**Fig. 7**)。リンパ節転移は認められず、胆道癌取扱い規約³⁾によるとBl, 4.5×4cm, m, hinf₀, h₀, v₀, ly₀, vp₀, pn₀, n(-), M

Fig. 7 The intestinal type apomucin is expressed in the tumor (A), whereas the mammary type apomucin is not expressed (B). (These figures were provided by Suguru Yonezawa M.D., the Second Department of Pathology, Kagoshima University School of Medicine)



(-)の乳頭型胆管癌であった。

転帰：術後、後区域枝の術中損傷によると思われる胆汁瘻を形成し、再手術を施行した。その後の回復は順調で初回手術後4年2か月を経過した現在、再発の徴候は認めていない。

III. 考 察

早期胆管癌の定義については、諸説があり現在も統一されたものはない^{4)~6)}。しかし、胆管壁深達度が粘膜および線維筋層内にとどまるものとする佐藤ら⁴⁾の定義が比較的多くの施設で採用されているようである。

胆管内発育を示す早期肝内胆管癌の本邦報告例はわれわれが調べた範囲では、いずれも粘液産生胆管癌として報告された6例のみであった。これに自験例を加えた7例の中で、記載のあった6例中2例に表層拡大型浸潤が認められた(**Table 2**)。胆管癌も早期のものは、肉眼上は乳頭型を呈することが多い。ただし、腫瘍周辺粘膜への表層拡大型浸潤を伴うことがあり、切除範囲には十分な注意が必要である。

粘液産生管癌の病因として鹿毛ら⁷⁾は、胆道系の長期間の炎症による刺激が関与すると述べている。また、Chouら³⁾は肝吸虫症との関与を、Halpap⁸⁾は肝内外胆管のpapillomatosisとの関連を示唆している。

今回の症例は、嚢胞状に拡張した左肝管内に発生した胆管癌で、水本ら¹⁰⁾の分類におけるbile duct carcinoma with intrahepatic bile duct dilatationの中に入るものと思われる。比較的大胆管に発生し、胆管

Table 2 Cases with early intraductal papillary cholangiocarcinoma reported in the Japanese literatures

Author Year	Age Sex	C.C.	Location	Wall invasion	Superficial spreading	Histology	Outcome
Yamase ¹⁵⁾ 1987	76 M	jaundice	RHD	fm	ND	pap	25 days death
Kawamura 1987	78 F	fever	LHD	CIS	-	pap	1 yr alive
Matsui ¹⁶⁾ 1987	62 M	jaundice	LHD	ND	-	pap	9 mo alive
Miyakawa ¹⁷⁾ 1988	66 M	abd. pain	LHD	m	-	pap	3 yr 6 mo alive
Nagino ¹⁸⁾ 1990	36 F	abd. pain	B ₁	ND	+	pap	6 yr 5 mo alive
Nagino ¹⁸⁾ 1990	66 M	abd. pain	B ₁	ND	+	pap	1 yr 8 mo alive
Mitsue 1995	66 M	fatigue	LHD	m	-	pap	4 yr 2 mo alive

C.C. chief complaint ND: not described

pap: papillary cholangiocarcinoma

RHD: right hepatic duct LHD: left hepatic duct

内に限局性に乳頭状の発育を示す胆管癌を Craig ら¹¹⁾ は intraductal papillary cholangiocarcinoma と命名し、比較的予後の良い腫瘍として、総胆管癌、肝門部胆管癌、末梢型胆管癌とは別に分類している。

最近、山下ら¹²⁾は、胆管癌の免疫組織染色において膨張性の発育を示した乳頭型胆管癌では乳腺型ムチンコア蛋白関連抗原が陰性で、腸型ムチンコア蛋白関連抗原が陽性であるのに対し、浸潤性の発育を示した非乳頭型胆管癌では乳腺型抗原が陽性で腸型抗原が陰性であったと報告している。近隣臓器である膵臓においても、胞張性発育を示す主膵管型粘液産生性乳頭腫瘍と、著明な浸潤性増殖を示す浸潤性膵管癌とのあいだで同様の報告¹³⁾があり、ムチンコア蛋白関連抗原の発現様式の差異が腫瘍の生物学的悪性度に関連している可能性が考えられている。われわれの症例も乳腺型ムチンコア蛋白関連抗原が陰性、腸型ムチンコア蛋白関連抗原陽性であり、臨床的にも膨張性に発育し浸潤傾向が認められない生物学的悪性度の低い腫瘍と考えられた。

本症の診断には超音波検査、CT、ERC、MRIなどが有用である。早期胆管癌の診断にはCT-cholangiographyが有用であったとする報告¹⁴⁾もある。今回われわれが行った検査では、超音波検査、ERCが腫瘍の性状をよく反映していた。今後はpercutaneous transhepatic cholangioscopy (PTCS)などによる腫瘍の観察および生検、先に述べた表層拡大

型進展の有無、範囲の検査が術式決定の上で必須なものになると思われる。

本症例は径4×4.5cmと比較的大きい腫瘍であったが、左肝管内に限局性に発育し、深達度もmにとどまっていた。免疫組織染色によるムチンコア蛋白関連抗原の発現様式からも良好な予後が期待できる症例と考えられ、術後4年2か月経過した現在、再発の徴候なく健在である。

文 献

- 1) 太田博郷, 中野 哲, 綿引 元ほか: 無症状にて発見された肝門早期胆管癌の1例. 胆と膵 4: 817-820, 1983
- 2) 大岩孝幸, 横地 真, 池田和雄ほか: 無黄疸で発見された早期胆管癌の1例. 胆道 2: 517-523, 1988
- 3) 日本胆道外科研究会編: 胆道癌取扱い規約. 第2版. 金原出版, 東京, 1986
- 4) 佐藤寿雄, 小山研二, 山内英生ほか: 早期胆道癌について. 外科 42: 1511-1518, 1980
- 5) 渡辺英伸, 山際岩雄, 岩下明德ほか: 早期胆道癌の定義と診断. 病理の立場から. 胃と腸 17: 608-612, 1982
- 6) 竹本忠良, 富士 匡: 早期胆道癌の定義と診断. 臨床の立場から. 胃と腸 17: 613-618, 1982
- 7) 鹿毛政義, 古賀正広, 日高久光ほか: 閉塞性黄疸を呈したムチン産生肝内胆管癌の2症例. 肝臓 21: 1068-1075, 1980
- 8) Chou ST, Chan CW: Mucin producing cholangiocarcinoma. Pathology 8: 321-328, 1976
- 9) Helpap b: Malignant papillomatosis of the intrahepatic duct. Acta Hepato-Gastroenterol 24: 419-425, 1977
- 10) 水本龍二, 野口 孝, 小坂 篤: 肝良性腫瘍の治療法. 日臨 46: 17-24, 1988
- 11) Craig JR, Peters RL, Edmondson HA: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1989, p197-211
- 12) Yamashita K, Yonezawa S, Tanaka S et al: Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core proteins in hepatolithiasis and cholangiocarcinoma. Int J Cancer 55: 82-91, 1993
- 13) Osako M, Yonezawa S, Siddiki B et al: Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core proteins in human pancreatic tumors. Cancer 71: 2191-2199, 1993
- 14) 岡山安孝, 後藤和夫, 野口良樹ほか: CT-Cholangiographyによる胆道病変の検討. 胆と膵 6: 185-193, 1985

- 15) 山瀬博史, 二村雄次, 早川直和ほか: 粘液により黄疸をきたした粘液産生胆管細胞癌の1例. 日消外会誌 20: 879-882, 1987
- 16) 松為泰介, 深井泰俊, 堀田郭夫ほか: 閉塞性黄疸を呈した粘液産生肝内胆管癌の1例. 日臨外医会誌 48: 557-561, 1987
- 17) 宮川秀一, 山川 真, 堀口祐爾ほか: 粘液産生を伴った早期肝内胆管癌の1例. 胆と膵 9: 1445-1453, 1988
- 18) 棚野正人, 二村雄次, 早川直和ほか: 粘液産生胆管癌の臨床病理学的研究. 日外会誌 91: 695-704, 1990

A Case of Early Intrahepatic Cholangiocarcinoma with Intraductal Papillary Growth

Shinji Mitsue, Gen Tanabe, Kouichi Kawaida, Yasuyuki Kobayashi,
Shinichi Ueno and Takashi Aikou

First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine

A 66-year-old man presented with early intrahepatic cholangiocarcinoma with intraductal papillary growth. Abdominal US showed a high echogenic mass in the left hepatic duct. The left lobe, the caudate lobe and the left hepatic duct were resected. The tumor showed expansive growth in the left hepatic duct without invasion to the parenchyma of the liver. Histologically, the tumor showed various structural atypia with little mucin production, and was limited to the mucosa. Immunohistologically, intestinal-type apomucin was expressed in this tumor, but mammary-type was not. We diagnosed this tumor as an early intraductal papillary cholangiocarcinoma. The patient is doing well without the evidence of recurrence 50 months after surgery. Seven cases of intraductal cholangiocarcinoma including our case have been reported in the Japanese literatures. All the tumors except ours have been reported as mucin-producing cholangiocarcinomas. Patients with intraductal papillary cholangiocarcinoma which is limited to the mucosa of fibromuscular layer could be given a good prognosis by surgery.

Reprint requests: Shinji Mitsue First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890 JAPAN
