

胆管癌を併発した無症候性原発性胆汁性肝硬変の1例

横須賀市立市民病院外科

三辺 大介 久保 章 高橋 正純

原発性胆汁性肝硬変経過観察中に胆管癌を併発した1例を報告する。症例は50歳の女性で、7年前より無症候性PBCと診断されていたが、外来治療中、黄疸・皮膚掻痒感が出現した。画像診断上、膵頭部領域癌と診断し、閉塞性黄疸のため経皮経肝胆道ドレナージ術を施行した。手術所見では十二指腸へ浸潤する膵頭部腫瘤を認め、膵頭十二指腸切除術を施行した。病理組織学的所見上、下部胆管を中心とした高分化型腺癌であった。PBCは悪性腫瘍併発率が高いといわれているが、胆管癌併発例については、本邦・欧文とも論文報告はなく、日本病理剖検輯報第33輯に記載された肝門部胆管癌併発例の1剖検例のみと非常にまれであった。

Key words: primary biliary cirrhosis PBC complicated by malignancy, common bile duct carcinoma

はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis : 以下、PBCと略記) は自己免疫性疾患や肝細胞癌を併発することがあるが、胆管癌を併発した症例の論文報告は見あたらない。今回、われわれはPBCの外来治療中に下部胆管癌を併発した症例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症 例

患者: 50歳, 女性

主訴: 皮膚掻痒感, 黄疸

既往歴: 1989年2月, PBCと診断された。皮膚掻痒感や黄疸は認めず、無症候性に経過し、外来治療を受けていた。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1994年5月下旬より皮膚掻痒感, 黄疸が出現した。精査のため1994年6月6日に入院となった。

入院時現症: 身長148cm, 体重47.2kg, 体温36.1°C, 血圧118/72mmHg, 脈拍84/分, 整。眼瞼結膜は軽度貧血様, 眼球結膜は黄染し, 全身に黄疸を認めた。胸部所見に異常を認めなかった。腹部は平坦, 軟で, 自発痛や圧痛はなく, 腫瘤は触知しなかった。全身の表在リンパ節は触知しなかった。

入院時一般検査所見: 末梢血液検査で正球性正色索性の貧血を認めた。生化学検査では肝胆管系酵素が上昇し, 総ビリルビン値9.43mg/dl, 直接ビリルビン7.85

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5,200 /mm ³	TP	7.0 g/dl
RBC	333×10 ⁴ /mm ³	Alb	3.9 g/dl
Hb	10.2 g/dl	BUN	13 mg/dl
Ht	31.3 %	Cr	0.5 mg/dl
Plt	30.4×10 ⁴ /mm ³	IgG	1,601 mg/dl
GOT	67 IU/L	IgA	291 mg/dl
GPT	156 IU/L	IgM	323 mg/dl
LDH	401 IU/L	HBs Ag	(-)
ALP	922 IU/L	HCV Ab	(-)
γ-GTP	97 IU/L	HA IgG Ab	(+)
CHE	197 IU/L	CEA	2.3 ng/ml
T-Bil	9.43 mg/dl	CA19-9	69 U/ml
D-Bil	7.85 mg/dl	AFP	2 ng/ml
T-chol	228 mg/dl	anti-mitochondrial antibody (AMA)	(+)
TTT	8.4 unit	anti-M2	(+)
ZTT	6.7 unit		

mg/dl と、直接ビリルビン優位の黄疸を認めた。血中・尿中アミラーゼは高値を示した。腫瘍マーカーはCA19-9, PIVKA-2, DUPAN-2が高値を示した。CEAは正常範囲内であった。血中IgM抗体の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体 (anti-mitochondrial antibody: 以下、AMAと略記) および抗M2抗体が陽性であった (Table 1)。

腹部 computed tomography (以下、CTと略記) 検査所見: 膵頭部は腫大し, 3×2cmの境界不鮮明な low density area を認め、総胆管・肝内胆管の著しい拡張を認めた (Fig. 1)。黄疸が進行してきたため、7月1日、経皮経肝胆道ドレナージ術を施行した。

<1996年2月14日受理>別刷請求先: 三辺 大介
〒240-01 横須賀市長坂1-3-2 横須賀市立市民病院外科

Fig. 1 A plain CT shows a low density mass with an ill defined margin of the pancreas head. Both the intrahepatic bile duct and common bile duct dilate.

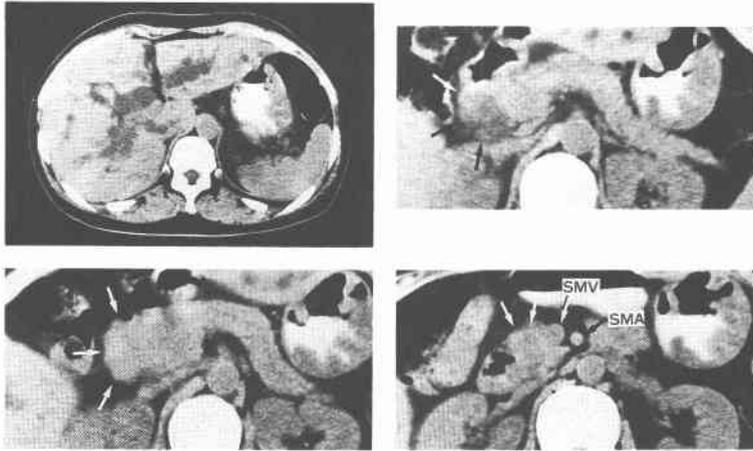
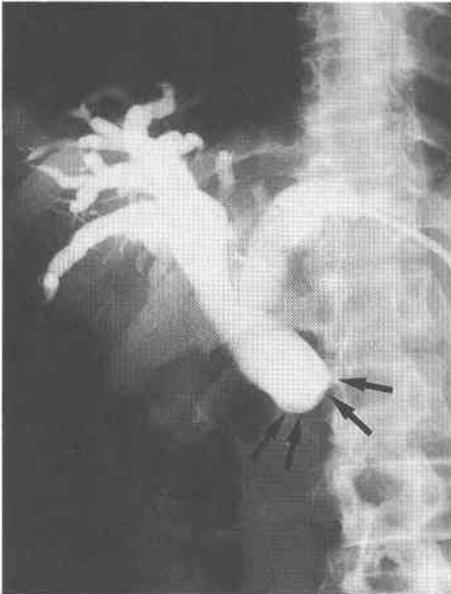


Fig. 2 Transhepatic cholangiogram shows apparent dilatation of both the intrahepatic bile duct and the common bile duct, and obstruction at the lower part of the common bile duct. The margin of the obstruction is irregular.



胆道造影検査所見：下部胆管は完全閉塞し，閉塞部先端はやや不整であった。結石を思わせる透亮像は認められなかった (Fig. 2)。

上部消化管内視鏡検査所見：十二指腸第2部大彎側に辺縁不整な潰瘍病変を認め，腫瘍の浸潤が疑われた

Fig. 3 Endoscopic examination reveals an irregular ulcerative lesion in the second portion of the duodenum.



(Fig. 3).

腹部血管造影検査所見：胃十二指腸動脈に encasement を認めた。門脈には圧排や辺縁不整像など，腫瘍の浸潤を思わせる所見は認められなかった (Fig. 4)。

以上より十二指腸第2部・胃十二指腸動脈へ浸潤する膵頭部領域癌と診断し，1994年7月19日，膵頭十二指腸切除術，肝生検を施行した。

手術所見：播種性病変，腹水は認めず，肝臓は腫大し表面平滑，黒色調であった。腫瘍は膵頭部を中心とし，十二指腸第2部・胃十二指腸動脈へ浸潤する5×4 cm 大の硬い腫瘍であった (Fig. 5)。

病理所見：腫瘍は剖面上，下部胆管を中心にみられ，

Fig. 4 Celiac angiogram: (right) Encasement of gastroduodenal artery is revealed at the early arterial phase. (left) There is no abnormal finding in the portal vein at the late venous phase.

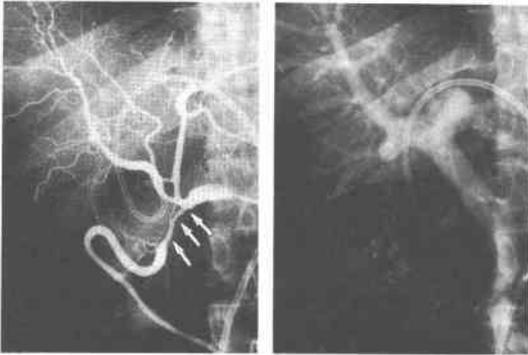
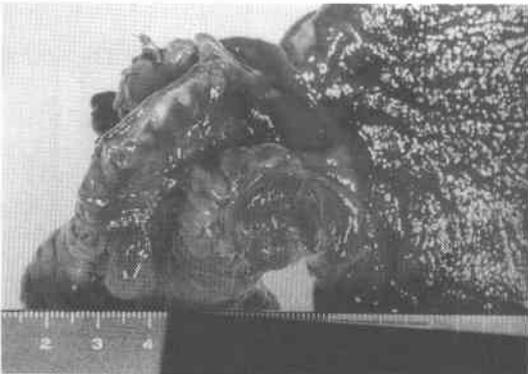


Fig. 5 Resected specimen shows the tumor invading the second portion of the duodenum which is head and 5.0×4.0cm in size.



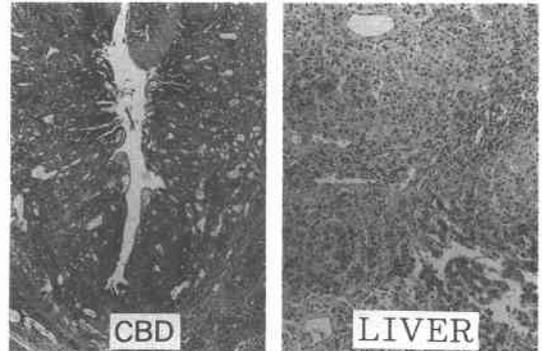
大きさは2.5×2.5cmであった。組織学的には well differentiated tubular adenocarcinoma で、下部胆管癌であった。胆道癌取扱い規約¹⁾では INF γ , ly₃ v₂, pn₃, n₁(+) vs₀, gin₀, panc₃, d₃, hw₀, dw₀, ew₁, 相対治癒切除であった。肝生検標本は、Scheuer 分類²⁾の第1～2期の PBC とされた (Fig. 6)。

術後経過は良好で、第36病日に軽快退院したが、術後3か月の腹部超音波検査にて局所再発を認め、術後約1年で癌死した。

考 察

PBC は、1950年 Ahrens ら³⁾によって初めて報告された原因不明の慢性肝内胆汁うっ滞を示す疾患である。主として中年以降の女性に好発する。本邦では年間200例前後の発症が報告されている⁴⁾。Rubin ら⁵⁾は、

Fig. 6 Microscopic findings (H.E. staining): (right) Well differentiated tubular adenocarcinoma of the common bile duct. (left) Liver biopsy specimen reveals ductal proliferation and portal or periportal hepatitis, without bridging necrosis and ceptal fibrosis.



慢性非化膿性破壊性胆管炎が本症の特徴的な組織像であるとした。一般的に、その病期分類は Scheuer²⁾や Ludwig ら⁶⁾による I 期から IV 期までの組織学的分類によってなされている。肝機能障害に由来する症状を呈する症候性 PBC に対し、Fleming ら⁷⁾は、無症状であるにもかかわらず、AMA 陽性・胆道系酵素や血清 IgM の上昇などの免疫生化学的異常を有し、かつ組織学的にも PBC の所見が認められるものを無症候性 PBC と定義した。Walker ら⁸⁾による PBC に特異的な AMA の報告後、さらに Berg ら⁹⁾¹⁰⁾が M1 から M9 までの AMA の対応抗原亜分画を明らかにしたことで、より特異的な抗 M2 抗体による鑑別法が確立されてきたため、無症候性 PBC は診断が比較的容易となり近年増加傾向にある。本邦では無症候性 PBC が全 PBC 患者の約66%にのぼる⁴⁾。

自験例は無症候性 PBC の長期経過中に黄疸・皮膚掻痒感が出現したため症候性 PBC への進展が推測された。しかし画像診断上、臍頭部領域の腫瘤と総胆管・肝内胆管の著しい拡張が認められ、術前の経皮経肝胆道ドレナージ術施行後約2週間で黄疸が消失したことから病理学的所見から、無症候性 PBC に併発した下部胆管癌による閉塞性黄疸であると考えられた。

PBC の胆管癌併発例に関しては、われわれが検索しえた範囲では本邦・欧米とも論文報告はなく、さらに全国調査⁴⁾や円山ら¹¹⁾¹²⁾の、昭和33年度から62年度までの日本病理剖検輯報に基く統計的観察でも報告されていない。今回われわれは、新たに昭和63年度から平

Table 2 Incidence of malignancy in PBC

	Japan				Europe and U.S.	
	(1980-1992)		(1958-1990)		(1958-1981)	
	Number of cases	incidence (%)	Autopsied cases	incidence (%)	Number of cases	incidence (%)
Hepatocellular ca.	17	0.9	13	2.2~4.6	13	0.5~4.6
Cholangiocellular carcinoma	1	0.1	2	0.6		
Extrahepatic bile duct ca.			1	0.2		
Thyroid ca.	3	0.2	7	1.1~2.5	1	0.5
Laryngeal ca.			0		1	1.2
Lung ca.			1	0.3	3	1.0~1.2
Breast ca.	8	0.4	2	0.6	15	2.9~3.5
Gastric ca.	12	0.7	4	1.1	3	0.5~1.2
Colon ca.	9	0.5	0		3	0.5~1.2
Renal ca.			0		2	1.0~1.2
Bladder ca.			0		1	0.5
Prostata ca.			1	0.3	0	
Uterus ca.	5	0.3	5	0.5~1.6	2	0.5~2.3
Ovarian ca.	4	0.2	0		1	1.2
Malignant Lymphoma			2	0.6	2	0.5
others	15	0.8				
Total (extrahepatic)	74	3.2	38	5.4	47	5.3~11.8

成5年度までの日本病理剖検輯報の検索を行つたところ、第33輯に肝門部胆管癌併発例1例の記載を見出したが論文報告はされていなかった。

PBCの肝細胞癌の併発率は全国調査⁴⁾によれば0.9%で、本邦剖検例^{11)~13)}では欧米とほぼ同率の2~4.6%と報告されている。一方、肝外悪性腫瘍は、発生部位別にみるとそれぞれの併発率は肝細胞癌のそれより低率であるが、全体としては平成5年度の全国調査⁴⁾で3.2%、本邦剖検例^{11)~13)}で5.4%、欧米報告例^{14)~16)}で5.3~11.8%とされている (Table 2)。したがって、悪性腫瘍が全国年間推計患者の約3%にみられることを考慮すると、PBCの悪性腫瘍の併発率は本邦・欧米ともに高率であると考えられており¹³⁾、なかでも肝外悪性腫瘍の併発率が高いようである。無症候性PBCは5年生存率が90.7%と予後がよい⁴⁾ことから、無症候性PBCの長期経過観察例においては悪性腫瘍の併発を念頭に置いた注意深い観察を行うとともに、さらに、黄疸や皮膚掻痒感が出現した場合は、症候性PBCへの進展によるものがほとんどであるが、胆管癌などの悪性腫瘍の併発による閉塞性黄疸も鑑別診断として考慮すべきであると考えられた。

文 献

1) 日本胆道外科研究会編：外科・病理。胆道癌取扱い

規約。第3版。金原出版、東京、1993

- 2) Scheuer PJ: Liver biopsy interpretation. 4th edition. Baillière Tindall, London, 1988, p53-54
- 3) Ahrens EH Jr, Payne MH, Kunkel HG et al: Primary biliary cirrhosis. *Medicine* 29: 299-336, 1950
- 4) 井上恭一, 廣原淳子, 仲野俊成ほか: 原発性胆汁性肝硬変(PBC)全国調査集計結果(第14報)。厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究編。平成5年度研究報告書。1993, p134-142
- 5) Rubin E, Schaffner F, Popper H: Primary biliary cirrhosis. *Chronic non-suppurative destructive cholangitis*. *Ann J Pathol* 46: 387-407, 1965
- 6) Ludwig J, Dickson ER, McDonald GSA: Staging of chronic non-suppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchow Arch A Pathol Anat Histopathol* 379: 103-112, 1978
- 7) Fleming CR, Ludwig J, Dickson ER: Asymptomatic primary biliary cirrhosis: Presentation, histology, and results with D-penicillamine. *Mayo Clin Proc* 53: 587-593, 1978
- 8) Walker JG, Doniach D, Roitt IM et al: Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1: 827-831, 1965

- 9) Berg PA, Klein R: Mitochondrial antigens and antibodies: from anti-M1 to M9. *Klin Wochenschr* 64: 897-909, 1986
- 10) Berg PA, Weber P, Oehring J et al: Significance of different types of mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. Edited by Brunner H, Thaler H. *Hepatology: A Festschrift für Hans Popper*. Raven press, New York, 1985, p231-242
- 11) 円山英昭, 原 弘: 剖検よりみた原発性胆汁性肝硬変症—日本病理剖検輯報(昭和33—58年)に基づく統計的観察—. *病理と臨* 4: 747-755, 1986
- 12) 円山英昭, 岩崎信二, 原 弘ほか: 日本病理剖検輯報に基づく原発性胆汁性肝硬変の統計的観察—昭和59—62年間の全国 PBC 剖検例—. *肝臓* 32: 897-904, 1991
- 13) 武井伸之, 額賀春彦, 佐藤寿志子ほか: 胃癌を合併した無症候性原発性胆汁性肝硬変の1例. *消内視鏡の進歩* 43: 280-283, 1993
- 14) Mills PR, Boyle P, Quigley EMM et al: Primary biliary cirrhosis: An increased incidence of extrahepatic malignancies? *J Clin Pathol* 35: 541-543, 1982
- 15) Wolke AM, Schaffner F, Kapelman B et al: Malignancy in primary biliary cirrhosis. High incidence of breast cancer in affected women. *Am J Med* 76: 1075-1078, 1984
- 16) Goudie BM, Burt AD, Boyle P et al: Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *Clin Res* 291: 1597-1598, 1985

A Case of Common Bile Duct Carcinoma Associated with Primary Biliary Cirrhosis

Daisuke Minabe, Akira Kubo and Masazumi Takahashi
Department of Surgery, Yokosuka Municipal Hospital

A case of primary biliary cirrhosis (PBC) complicated by common bile duct carcinoma is reported. A 50-year-old woman who had been treated medically for asymptomatic PBC for 7 years was hospitalized because of jaundice and skin itching. She was diagnosed as having obstructive jaundice, and underwent percutaneous transhepatic cholangiodrainage. Ultrasonography and computed tomography revealed a pancreas head tumor. On laparotomy, the tumor was found to have invaded the second portion of the duodenum, and pancreatoduodenectomy was performed. The histological findings indicated a well-differentiated adenocarcinoma of the common bile duct. Although PBC complicated by malignancy is common, PBC complicated by common bile duct carcinoma is very rare. To our knowledge, there is no report of PBC with common bile duct carcinoma in Europe and the United States. Only one autopsy record of PBC with hilar bile duct carcinoma is available in Japan.

Reprint requests: Daisuke Minabe Department of Surgery, Yokosuka Municipal Hospital
1-3-2 Nagasaka, Yokosuka City, 240-01 JAPAN