

肝外限局型原発性硬化性胆管炎の1例

福島県立医科大学第1外科

鈴木 伸康 阿部 幹 斎藤 拓朗 土屋 貴男
佐藤 佳宏 見城 明 山田 文彦 大須賀文彦
後藤 満一

肝外胆管に限局し胆管癌との鑑別に難渋した限局型原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; 以下, PSC) の1例を経験したので報告する。症例は58歳の男性。主訴は全身倦怠感。発熱と肝機能障害を認め、内視鏡的逆行性胆道造影では中下部胆管に全周性でなだらかな狭窄像, 超音波内視鏡では同部に胆管壁肥厚像を認めた。抗核抗体, 抗ミトコンドリア抗体は陰性。胆管癌あるいは炎症性胆管狭窄の診断で手術を施行した。術中胆道内視鏡では胆管粘膜に異常を認めず, 胆管内超音波内視鏡 (intraductal ultra-sonography; 以下, IDUS) では内層低エコーの均一な肥厚を認めた。胆管狭窄部を一部全層性に切除した胆管壁の病理診断では悪性所見を認めなかった。胆管狭窄は中下部胆管に限局していたため, 胆管切除術および胆管空腸吻合術を施行した。切除胆管の病理診断では胆管狭窄部に高度の線維化と炎症細胞浸潤を認め, 限局型 PSC と診断した。

はじめに

原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; 以下, PSC) は肝外, 肝内の胆管に炎症性による線維化を生じ, 徐々に胆道狭窄あるいは閉塞をきたし, 最終的には肝硬変から肝不全にいたる原因不明の胆汁うっ滞性疾患である¹⁾。本疾患は1924年 Delbet による報告以来, 欧米を中心に報告されてきた²⁾。本邦においても胆道造影をはじめとする画像診断の進歩により報告例が増加している¹⁾。しかし限局型硬化性胆管炎は比較のまれで胆管癌との鑑別診断が困難な症例が少なくない³⁾⁻⁶⁾。われわれは, 胆管癌との鑑別が困難であった肝外限局型 PSC の1例を経験したので, 診断と治療について文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 58歳, 男性

主訴: 全身倦怠感

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2000年1月中旬から全身倦怠感と37度代の発熱を認め, 近医にて肝機能障害を指摘された。同年2月14日, 同院へ入院し精査の結果, 中下部胆管に

狭窄病変を認めた。胆管癌の診断で手術をすすめられたが, 患者が手術を拒否したため, 胆道プラスチックステントを挿入留置され一時退院した。しかし, その後患者が手術を希望したため3月14日当科へ紹介され入院した。

入院時現症: 身長169cm, 体重60kg, 眼瞼結膜に貧血認めず, 眼球結膜に黄染なし。腹部は平坦軟で肝腫大, 腫瘍, 圧痛などの異常所見は認めなかった。

入院時検査所見: ALP 2,068IU/L, γ -GTP 1,237IU/L, LAP 395IU/L と胆道系酵素の上昇がみられた。また, CRP 3.6mg/dl, 白血球数 10,300/mm³ と炎症反応を認めた。腫瘍マーカーは CA19-9 415.7ng/ml, Elastase1 725ng/ml, Span1 89.7U/ml などが上昇していた。抗核抗体は40倍と陰性。抗ミトコンドリア抗体も陰性であった。

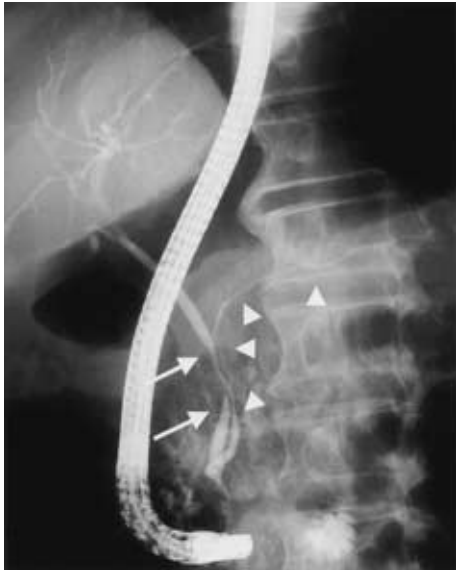
腹部超音波検査所見: 肝内・肝外の胆管に拡張所見は認められなかった。

ERCP 検査所見: ステント挿入前に施行した ERCP で, 中部から下部胆管にかけて長さ2.5cmの全周性でなだらかな狭窄像を認めたが, 肝内胆管の拡張は認めなかった (Fig. 1)。胆管内ブラシ生検では悪性所見を認めなかった。主膵管は狭小化し一部に口径不同を認めたが分枝膵管の造影は良好であった。

腹部CT 検査所見: 中下部胆管内に前医で留置された胆道ステントを認めた。同部に狭窄所見を認めたが,

<2002年3月27日受理> 別刷請求先: 後藤 満一
〒960 1295 福島市光が丘1 福島県立医科大学第1外科

Fig. 1 Endoscopic retrograde cholangiopancreatography showed a narrowed lesion 2.5 cm in length that was localized in the middle and lower portion of the bile duct (arrow) and diffuse narrowing of the main pancreatic duct (arrowheads)



胆管壁の肥厚像は認めず、周囲の膵実績に腫瘍像は認めなかった。

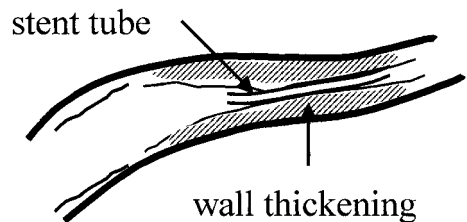
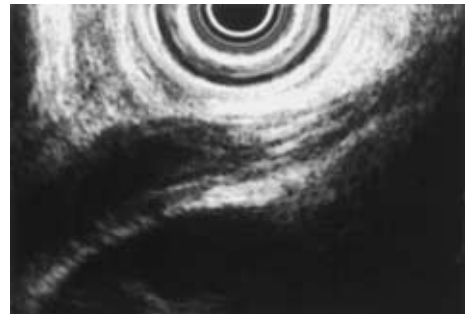
腹部血管造影 X 線検査所見：腹腔動脈造影および上腸間膜動脈～門脈造影では、血管壁不整像などの異常所見を認めなかった。

超音波内視鏡検査所見 (endoscopic ultrasonography; 以下, EUS): 十二指腸からの観察で, 中下部胆管の狭窄部に全周性の壁肥厚所見を認めた (Fig. 2)。

以上の所見より, 中下部胆管の全周性狭窄病変で, 狭窄があるにもかかわらず上部胆管の拡張が軽度で経過中黄疸を認めなかったことなどから原発性硬化性胆管炎およびその類縁疾患などの良性疾患が考えられた。しかし, 腫瘍マーカーが上昇していることおよび EUS にて胆管壁肥厚が認められることから胆管癌の可能性も否定できなかった。6 週間の経過観察で胆管狭窄が改善しなかったため炎症性胆管狭窄症あるいは胆管癌の術前診断で 2000 年 4 月 3 日に手術を施行した。

手術所見：上腹部横切開で開腹した。肝外胆管全長にわたる壁肥厚と硬化を認め, 胆道内視鏡検査では中下部胆管に狭窄を認めるものの胆管粘膜に異常所見を認めず, 狭窄部粘膜からの生検では悪性像を認めな

Fig. 2 Endoscopic ultrasonography showed thickness of the wall in the middle and lower bile duct.



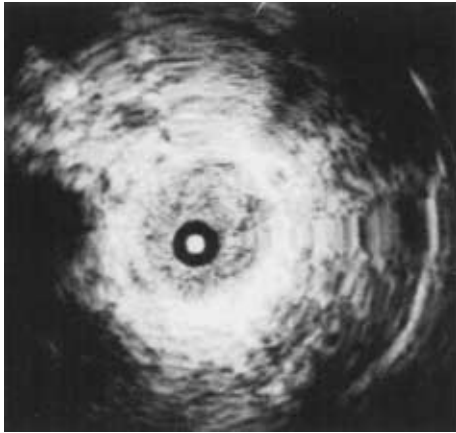
かった。IDUS では胆管は内層低エコーと外層高エコーの 2 層に描出され, 胆道全体に内層低エコー帯の肥厚を主体とする軽度の壁肥厚所見を認めた。特に, 中下部胆管の狭窄部では内層低エコー帯が約 5mm と著明に肥厚していた (Fig. 3)。胆管狭窄部の術中病理検査では胆管壁に著明な線維増生像を認めたが悪性像は認めなかった。胆管狭窄部を含む三管合流部上縁から膵内胆管までの肝外胆管を切除した。また, 切除後に胆管全周にわたり全層を含む標本で悪性所見のないことを確認した。胆道再建は胆道空腸吻合術を Roux-Y 法で施行した。

病理組織学的所見：肝外胆管狭窄部に高度な線維化による胆管壁肥厚を認めたが, 悪性所見は認められなかった (Fig. 4A)。肝生検部の膵内胆管周囲には好中球・リンパ球などの炎症細胞浸潤を伴う軽度の線維芽細胞浸潤を認めた (Fig. 4B)。

先天性胆道系異常や胆道系手術の既往がなく, 胆石あるいは胆道感染症, 原発性胆汁性肝硬変などを認めず, 胆道造影で限局性胆管狭窄所見, 切除標本病理検査で胆管に線維化を伴う慢性非特異性炎症性変化を認めたことなどから Weisner らの診断基準⁷⁾により, 肝外限局型原発性硬化性胆管炎と診断した。

術後経過：術後経過は良好で, 2000 年 5 月 11 日 (術後 58 日目) に退院した。術後 1 年 7 か月後の現在, 外来にて経過観察中である。発熱や胆道系酵素の上昇は

Fig. 3 IDUS demonstrated the bile duct wall as two layers, inside low echoic layer and outside high echoic layer. The inside layer of the bile duct wall showed homogeneous thickening.



認められないが、2001年11月(術後20か月)、臨床症状は認めず血清アミラーゼは正常範囲であるものの抗核抗体のみ320倍と上昇を認めた。

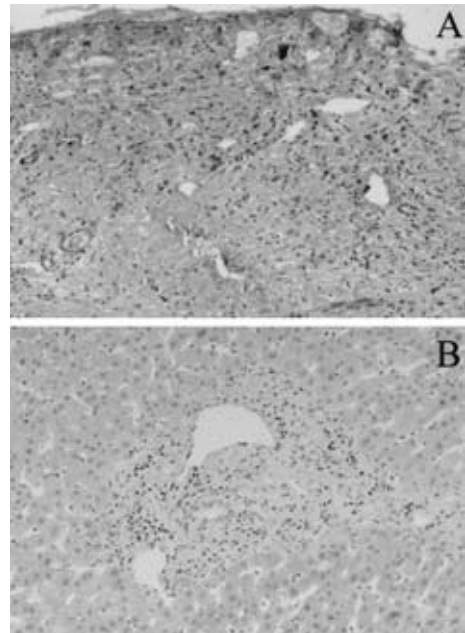
考 察

PSCとは肝内外の胆管に炎症性の線維化を生じ胆道狭窄・閉塞をきたし、肝硬変にいたる胆汁うっ滞性炎症性疾患である¹⁾。病変の存在部位から肝内外型、肝内型、肝外型、肝内小胆管型、限局型に分類され⁸⁾、本症例は肝外限局型PSCと考えられた。限局型PSC本邦報告例は2001年12月までに61例で、病変部位は肝内型3例、肝外型58例であった。

PSCの診断では胆道造影所見を重視したWeisnerら⁷⁾の診断基準が広く用いられているが、限局型PSCでは胆管癌との鑑別診断が困難で、PTCS下生検あるいはブラシ細胞診などを行っても胆管狭窄部の質的診断に苦慮する場合が多い⁴⁾⁸⁾⁹⁾。本症例も術前診断に苦慮したが、外科的切除による狭窄部全層の病理組織検査は診断確定と治療を兼ねた有用な方法であったとする奈良井ら¹⁰⁾の報告と一致するものであった。今回の集計でも術前にPSCと診断されたのは肝外型の2例にすぎず、これらの症例はIDUSによる均一な壁肥厚像を呈したため経過観察を行い病変が進行しないためPSCと診断された症例と、経過中にビリルビンが低下したことからPSCと診断された症例であった¹¹⁾¹²⁾。

IDUSは胆管壁構造を描出しうることから胆管癌とPSCの鑑別診断への応用が期待される。IDUSにより

Fig. 4 Pathological examination of the bile duct showed the infiltration of the inflammatory cells and fibrosis (A : H.E. × 100) The specimen of liver biopsy revealed the infiltration of the inflammatory cells around the bile duct (B : H.E. × 200)



胆管壁は3層に描出され、PSCでは、繊維筋層と外膜に相当する第2層(低エコー層)の均一な肥厚と内腔の平滑な狭小化、狭窄部以外の部位における第2層肥厚、第3層の保持などの所見が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。本症例のIDUS像は2層に描出され、狭窄部・非狭窄部とも内側低エコー層は均一に肥厚し、外側高エコー層に乱れを認めず、従来のPSCにおけるIDUS所見と一致していた。しかし、胆管癌でも同様の所見を呈する場合があります、癌との鑑別は困難であった¹⁵⁾。最近、超音波造影剤併用IDUSによる狭窄部胆管壁の造影効果から鑑別が試みられている¹⁶⁾。今後はこのような非侵襲的検査所見の集積が期待される。

PSCにおける胆管癌の発生は10~42%と言われている¹⁷⁾。本邦報告例の集計では肝門部に狭窄を有する2例に胆管癌の合併を認めた。このうち1例は限局したPSC病変の一部に、他症例はPSC病変から離れた肝左葉内側区域枝に胆管癌を合併していた¹⁸⁾¹⁹⁾。胆管癌の合併を示唆する所見として、CEA、CA19-9など腫瘍マーカーの高度上昇²⁰⁾、進行性の胆管狭窄あるいは拡張、径1cm以上のポリープ状陰影欠損などの胆道造

影所見が有用とされている²¹⁾。病歴あるいは諸検査から胆管癌合併が示唆される症例では積極的に病理組織学的検査を行う必要があると考えられる。

限局型PSCに対する治療は、術前診断のついた2症例ではそれぞれステロイド治療あるいは経皮的胆道ドレナージが選択され、いずれも長期にわたり黄疸が制御されていた。これ以外の59例中治療法が不明の2例を除く57例では49例(肝内型3例,肝外型46例)で切除術を,8例で内・外ドレナージ術をそれぞれ施行されていた。切除術の内訳は胆管切除26例,肝切除17例,膵頭十二指腸切除6例で,術前診断が困難なために侵襲の大きい術式も選択されていた。別府ら²²⁾は限局型PSCでは外科的切除により長期予後が期待できるとした。今回の集計でも外科切除後に胆管炎により死亡したのは1例のみであったのに対し,非切除術では死亡例4例中3例に胆管炎による死亡を認め,胆管炎制御の点では外科切除が優れていると考えられた。

一方,近年胆道ステントの進歩は著しく,その利点は低侵襲で入れ替えが可能なこと,将来,肝移植が必要な場合に癒着等を起こしにくいことが挙げられる²³⁾。Stevenらは外科的内瘻化術とステントを含む非手術例を比較し,長期的にみると外科手術例は非手術例に比して肝移植までの期間が有意に長く,また癌の合併を認めないことから,外科手術による内瘻化はPSCの長期予後を改善しうる治療法であるとした²⁴⁾。以上より,肝移植までのbridge useとしてはステント治療が有用だが,肝機能が良好で長期予後が期待できる症例には外科切除による内瘻化術を選択するのが妥当であると考えられる。

限局型PSCは予後良好であるとする報告と,PSCの初期の段階で進行とともにびまん型に移行するとする報告がある²⁵⁾。最近,PSCの診断基準を満たし,PSC様の胆管像を呈するがステロイド投与やドレナージにより軽快する一群を異型PSCとして別に分類する考え方が²⁶⁾。異型PSCでは膵管狭細型慢性膵炎・自己免疫性膵炎などの合併が報告されている。本例ではERPにて膵管狭細型慢性膵炎の像を呈し,また術後経過中,抗核抗体の上昇を認めたことから病態に自己免疫が関与する可能性も考えられる。しかし肝生検で比較的軽度ではあるものの胆管狭窄部以外の肝内胆管周囲にPSCに矛盾しない線維性閉塞性胆管炎様所見を認めたことから,びまん型へ進展する可能性を念頭において,今後慎重な経過観察を行う必要があると考えられた。

文 献

- 1) 滝川 一:日本におけるPSCの現状.臨消内科 13:197-202,1998
- 2) Delbet P: Rétrecissement du cholendoque cholecysto-duodenostomi. Bull Mem Soc Chir Paris 50:1144-1146,1924
- 3) 民上英俊,岡 慎二,多賀谷信美ほか:悪性胆管狭窄と鑑別困難であった高齢発症限局型原発性硬化性胆管炎の2例.胆道 14:73-79,2000
- 4) 大石達郎,矢野誠司,川畑康成ほか:病巣切除にて良好な経過が得られた限局型原発性硬化性胆管炎の1例.日臨外会誌 59:2655-2660,1998
- 5) 奈賀卓司,小林誠人,山根成之ほか:肝内限局型原発性硬化性胆管炎の1例.日消外会誌 31:1793-1796,1998
- 6) 小木曾清二,寺崎正起,土屋政仁ほか:胆管癌との鑑別に経皮経肝胆道鏡(PTCS)が有用であった原発性硬化性胆管炎の1例.日消病会誌 91:2145-2149,1994
- 7) Weisner RH, Porakyo MK, LaRusso NF et al: Primary sclerosing cholangitis. Edited by Schiff L, Schiff ER. Disease of the liver. 7th edition. JB Lippincot Company, Philadelphia, 1993, p411-426
- 8) Takikawa H, Manabe T: Primary sclerosing cholangitis in Japan-analysis of 192 cases. J Gastroenterol 32:134-137,1997
- 9) De Groen PC: Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: who is at risk and how do we screen? Hepatology 31:247-248,2000
- 10) 奈良井省吾,大塚為和,佐藤 利ほか:病変部位が極めて限局していた原発性硬化性胆管炎の1例.日臨外会誌 43:1356-1361,1982
- 11) 柳澤 暁,長 剛正,田中和郎ほか:限局型原発性硬化性胆管炎の診断と治療.消化器科 22:544-550,1996
- 12) 伊藤隆雄,森田敬一,黒岩正憲ほか:狭窄部が自然拡張した原発性硬化性胆管炎の一例.陶生医報 13:11-16,1997
- 13) 小井戸一光,長川達哉,波江野力ほか:腔内超音波検査法による胆管癌の進展度診断.胆と膵 18:131-138,1997
- 14) 露口利夫,山口武人,斎藤雅彦ほか:PSCの画像診断(2)超音波を中心に.臨消内科 13:221-228,1998
- 15) 露口利夫,山口武人,森下 一ほか:原発性硬化性胆管炎の超音波像.肝胆膵 32:57-63,1996
- 16) Hyodo T, Hyodo N, Yamanaka T et al: Contrast-enhanced intraductal ultrasonography for thickened bile duct wall. J Gastroenterol 36:557-559,2001
- 17) Bergquist A, Glaumann H, Persson B et al: Risk

- factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis : a case-control study. *Hepatology* 27 : 311 316, 1998
- 18) 太田正澄, 五嶋博道, 松本 勝ほか : 原発性硬化性胆管炎を合併したと考えられる肝門部胆管癌の 1 例 . 胆と膵 12 : 1031 1035, 1991
- 19) 西村好晴, 竹中博昭, 岩瀬和裕ほか : 原発性硬化性胆管炎の経過中に胆管癌の併発を認めた 1 例 . 日消外会誌 26 : 923 926, 1993
- 20) Bjornsson E, Kilander A, Olsson R : CA 19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 19 : 501 508, 1999
- 21) MacCarty RL, Nicholas FL, Gerald RM et al : Cholangiocarcinoma complication with primary sclerosing cholangitis : cholangiographic appearances. *Radiology* 156 : 43 46, 1985
- 22) 別府真琴, 福崎孝幸, 中村 隆ほか : 限局型原発性硬化性胆管炎の予後について本邦報告例の予後調査結果 . 日外会誌 92 : 893 896, 1991
- 23) Arthur AG, Jane MG, Seth AC et al : Endoscopic management of primary sclerosing cholangitis : Review, and report of an open series. *Am J Gastroenterol* 88 : 2000 2008, 1993
- 24) Steven AA, Henry AP, Anthony NK et al : Primary sclerosing cholangitis resect, dilate, or transplant? *Ann Surg* 227 : 412 423, 1998
- 25) Longmire WP Jr : When is cholangitis sclerosing? *Am J Surg* 135 : 312 330, 1978
- 26) 中沢貴宏, 大原弘隆, 佐野 仁ほか : PSC の臨床像と経過, 予後 . 肝胆膵 42 : 559 568, 2001

A Case of Localized Extrahepatic Primary Sclerosing Cholangitis

Nobuyasu Suzuki, Tsuyoshi Abe, Takuro Saito, Takao Tsuchiya, Yoshihiro Satoh,
Akira Kenjo, Fumihiko Yamada, Fumihiko Ohsuka and Mitsukazu Gotoh
Department of Surgery I, Fukushima Medical University School of Medicine

We report a case of localized primary sclerosing cholangitis (PSC) mimicking bile duct cancer. A 58 year old man admitted for general fatigue was showed in endoscopic retrograde cholangiography to have a narrowed lesion 2.5 cm long localized in the middle and lower bile duct. Endoscopic ultrasonography us showed a thickened wall at the same site. Tests for antinuclear antibody and antimitochondria antibody were negative. We suspected bile duct cancer and primary sclerosing cholangitis (PSC) and conducted a laparotomy. Intraoperative choledochoscopy showed no tumorous lesion in bile duct mucosa and intraductal us showed the thickened inside layer of the bile duct wall. Pathological examination of the thickened wall showed infiltration of inflammatory cells and fibrosis. Liver biopsy showed infiltration of inflammatory cells around the bile duct. We diagnosed this patient as having PSC, based on Weisner's criteria. We resected the extrahepatic bile duct, including the narrowed lesion, and conducted choledochojejunostomy. The patient has been in good health in the 17 months since surgery.

Key words : localized primary sclerosing cholangitis, intraductal ultrasonography

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 631 635, 2002]

Reprint requests : Mitsukazu Gotoh Department of Surgery I, Fukushima Medical University School of Medicine
1 Hikarigaoka, Fukushima, 960 1295 JAPAN