

肝実質内に腫瘍巣を指摘しえなかった 胆管内発育型肝細胞癌の2切除例

大阪大学大学院病態制御外科学, 大阪市立大学病院病理部*

近藤 礎 堂野 恵三 左近 賢人
永野 浩昭 林 太郎 梅下 浩司
中森 正二 若狭 研一* 門田 守人

肝実質内に腫瘍巣を指摘しえない胆管内発育型肝細胞癌はまれで, 当施設肝細胞癌切除例 (484例) の0.4% (2例) に認めた。症例1は前区域胆管内に腫瘍栓を認め, 前区域切除術と腫瘍栓の摘出術を, 症例2は左肝管内腫瘍栓と肝S8に孤立性の肝細胞癌を認め, 腫瘍栓摘出をともなう肝左葉切除術と肝S8の腫瘤に対するPEITを施行した。切除標本の病理組織学的検討では, いずれも肝実質内に腫瘍巣は指摘できず, 症例1が低分化型, 症例2は低分化型と高分化型肝細胞癌 (肝S8腫瘤) であった。予後は, 症例1が術後5か月目に残肝多発再発で原病死。症例2は残肝多発再発に対してTAEをくり返したが, 術後3年目に原病死している。肝実質内に腫瘍巣が指摘しえない胆管内発育型肝細胞癌は低分化で, その予後は不良であった。このような症例に対しては手術に加え, 有効な補助療法の開発が急務と考えられた。

はじめに

胆管内発育型肝細胞癌は, 中高年男性に好発し, 初発症状では黄疸が多いこと, また, 肝細胞癌と診断される率が約50%であることや, 肝切除症例の5年以上生存率が約7%と, 非切除症例より良好であることなどが報告され, 次第にその病態が明らかとなってきた¹⁾。しかし, その特殊なタイプである, 肝実質内に腫瘍巣を指摘しえない胆管内発育型肝細胞癌は, 極めてまれであることから, その進展形式や病態は十分には把握されていない。

今回我々は, 予後不良な, 肝実質内に腫瘍巣を指摘しえなかった胆管内発育型肝細胞癌の2症例を経験したので, 若干の考察を加えて報告する。

症例1

症例: 55歳, 女性

主訴: 全身倦怠感

家族歴: 特記すべきことなし。

Fig. 1 Endoscopic retrograde cholangiography of case 1. A filling defect in the bile duct of the anterior segment was observed (arrow)

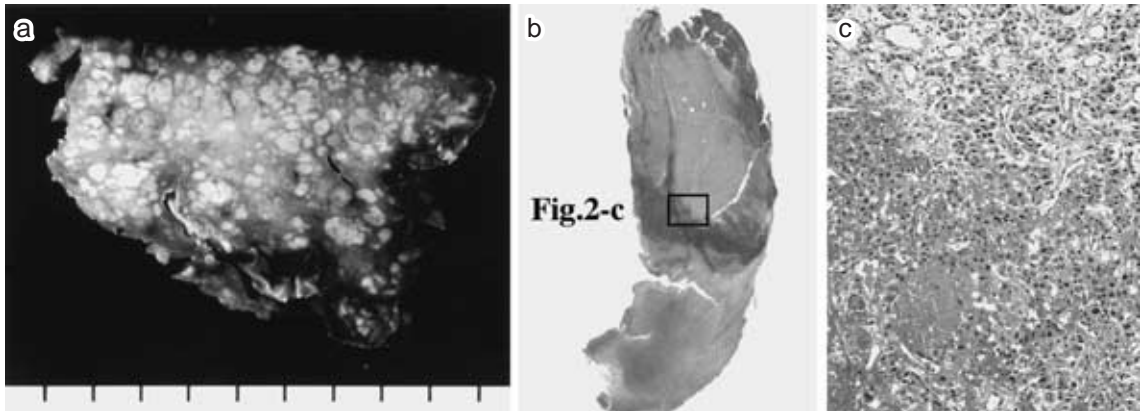


既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1988年9月, 全身倦怠感を主訴に近医を受診。その際, 肝機能障害を指摘され, 精査, 加療目的で当院に紹介入院となった。

<2003年2月26日受理> 別刷請求先: 堂野 恵三
〒565 0871 吹田市山田丘2-2 E-2 大阪大学大学院
病態制御外科学

Fig. 2 (a) The macroscopic specimen of the liver. The tumor thrombus in the bile duct of the anterior segment was already removed during surgery. Regenerative nodules were found in the resected cirrhotic specimen of the anterior segment. (b) Microscopic findings of tumor thrombus (H.E. staining $\times 4$) (c) Pathologic diagnosis of tumor thrombus was poorly differentiated HCC (H.E. staining $\times 100$)



入院時現症：眼球結膜に黄疸を認めなかった。

入院時血液検査所見：T-Bil 1.0mg/dl, D-Bil 0.8mg/dl, GOT 54U/dl, GPT 36U/dl, ALP 285 U/dl と軽度の肝機能障害と胆道系酵素の上昇を認めた。また、感染症はHBsAg(-), HBsAb(-), 腫瘍マーカーはAFPが<5ng/mlであった。

入院時画像検査所見：単純CTでは、前区域胆管に一致する腫瘤を認め、造影CTでは、腫瘤は、造影効果の弱い病変として描出された。一方、ERCでは、前区域胆管に陰影欠損像を認めた(Fig. 1)。血管造影では、腫瘤は描出されなかった。

手術所見：胆管癌と診断し、手術を施行した。しかし、術中迅速病理診断では、肝細胞癌と診断された。手術は、前区域胆管内の腫瘍栓の摘出を含めた前区域切除術を施行した。

切除標本所見：非腫瘍部は、長与・三宅の甲'から乙型の肝硬変(Fig. 2a)であり、再生結節が散在していた。また、術中に摘出した前区域胆管内の腫瘍栓(Fig. 2b)以外に、全ての剖面で、肝実質内に明らかな腫瘍巣を指摘できなかった。

病理組織所見：腫瘍栓は、Edmondson III型の低分化型細胞癌と診断された(Fig. 2b, c)。ABC法による免疫組織化学的検討では、抗ヒトヘパト

サイト抗体による染色(DAKO製, クローンOCHIE5, モノクローナル抗体)は陽性、抗ヒトCEA抗体による染色(IGL製)は陰性であった。前区域胆管内の腫瘍栓により圧迫されていたと考えられる門脈前区域枝に、微小な腫瘍栓が確認されたが、胆管内腫瘍栓との連続性は指摘しえなかった。また、肝実質内に腫瘍巣は指摘できなかった。

術後経過：患者は、術後19病日目に退院となった。しかし、術後4か月目に残肝多発再発をきたし、術後5か月目に原病死している。

症 例 2

症例：35歳、男性

主訴：心窩部痛、黄疸

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1997年6月、心窩部痛と軽度黄疸を主訴に近医を受診。その際、胆道系酵素の上昇と左葉の肝内胆管の拡張を指摘され、精査、加療目的で当院に紹介入院となった。

入院時現症：眼球結膜に黄疸を認めなかった。

入院時血液検査所見：T-Bil 1.9mg/dl, D-Bil 1.5mg/dl, GOT 87U/dl, GPT 236U/dl, ALP 388U/dl と軽度の閉塞性黄疸、肝機能障害と胆道

Fig. 3 Endoscopic retrograde cholangiography of case 2. A sharp filling defect in the left extrahepatic bile duct was observed (arrow)



系酵素の上昇を認めた。また、感染症は HBsAg (+), HBeAg (+), HCVAb (-), 腫瘍マーカーは AFP が 6 ng/ml, CA 19-9 が 35 U/ml, PIVKAlI が 9AU/ml であった。

入院時画像検査所見：単純 CT では、左肝管に腫瘤を認め、左葉胆管は拡張していた。造影 CT では、腫瘤は造影効果の弱い病変として描出された。一方、CTA (CT angiography) において、肝 S8 に径 1cm 大の造影効果のある腫瘤が確認されたが、左肝管の腫瘤は、造影効果の弱い病変であった。ERC では、左肝管から総肝管にかかる陰影欠損像を認め、左肝管から末梢の胆管は造影されなかった (Fig. 3)。また、肝汁細胞診は class II であった。血管造影では、左肝管の腫瘤、肝 S8 の腫瘤ともに描出されなかった。

手術所見：左肝管癌と肝 S8 の肝細胞癌と診断し、手術を施行した。しかし、術中生検標本の迅速病理診断では、両腫瘤ともに肝細胞癌と診断された。手術は、左肝管内の腫瘍栓の摘出を含めた肝左葉切除術を施行した。また、肝 S8 の腫瘍は、高分化型肝細胞癌であったので、PEIT を施行した。

切除標本所見：断面には、白色調の腫瘍が散在

していたが、これらは左葉のほぼ全域に樹脂状に発育する胆管内腫瘍栓であった (Fig. 4a)。肉眼的に、肝実質内の主腫瘍の局在は明らかではなかった。左肝管内の血栓に被われた腫瘍栓の内部には、白色調の充実性腫瘍を認めた。

病理組織所見：肝内胆管の腫瘍栓は、Edmondson III 型の低分化型肝細胞癌と診断された (Fig. 4b, c)。また、ABC 法による免疫組織化学的検討では、抗ヒトヘパトサイト抗体による染色は陽性、抗ヒト CEA 抗体による染色は陰性であった。門脈 3 次分枝内に腫瘍栓も確認されたが、胆管内腫瘍栓との連続性は指摘しえなかった。また、すべての標本で、肝実質内の主腫瘍を指摘しえなかった。左肝管内の腫瘍栓に付着した血栓の内部には、低分化型肝細胞癌が認められた。

術後経過：患者は、術後 30 病日目に退院となった。しかし、術後 8 か月目に残肝多発再発をきたし、以降、TAE を繰り返したが、術後 3 年目に原病死している。

考 察

肝細胞癌は、しばしば胆管内に進展することが知られている。胆管内発育型肝細胞癌の頻度は、0.7~1.7%²⁾⁻⁶⁾と報告されている。これら症例の多くは、肝内原発巣が同定されているが¹⁷⁾⁻⁹⁾、少数例ではあるが肝内原発巣を指摘しえない、特殊なタイプも報告されている¹⁰⁾⁻¹³⁾。今回、我々が検索しえた胆管内発育型肝細胞癌は 248 症例あり、このうち、原発巣を指摘しえなかった胆管内発育型肝細胞癌の頻度は、自験例を含め、6 症例 (2.4%) であった (Table 1)¹⁰⁾⁻¹³⁾。これら胆管内腫瘍の発生源地としては、①肝内の肝細胞癌病巣のみならず、②胆管組織 (異所性肝細胞) が考えられる。異所性肝細胞は、副肝葉と同様に発癌性傷害を受けやすいと考えられている¹⁴⁾。肝内胆管の周囲には、動脈、門脈とリンパ管が網目状に走行しており、肝内胆管周囲構造 (peri-biliary-plexus) を形成している。今回の症例で、肝内に浸潤することなく門脈浸潤を認めたのは、胆管の drainage vein (門脈) を介して腫瘍が進展したとすれば説明可能となる。一方、肝内肝細胞癌であった場合の進展機序としては、1) 同定可能な肝内腫瘍であった

Fig. 4 (a) The macroscopic specimen of the liver. The tumor thrombus in the extrahepatic bile duct was removed during surgery. The tumor extends into the intrahepatic bile duct (arrow) of the left lobe.(b) Microscopic findings of tumor thrombus (H.E. staining $\times 4$) (c) Pathologic diagnosis was poorly differentiated HCC (H.E staining $\times 100$)

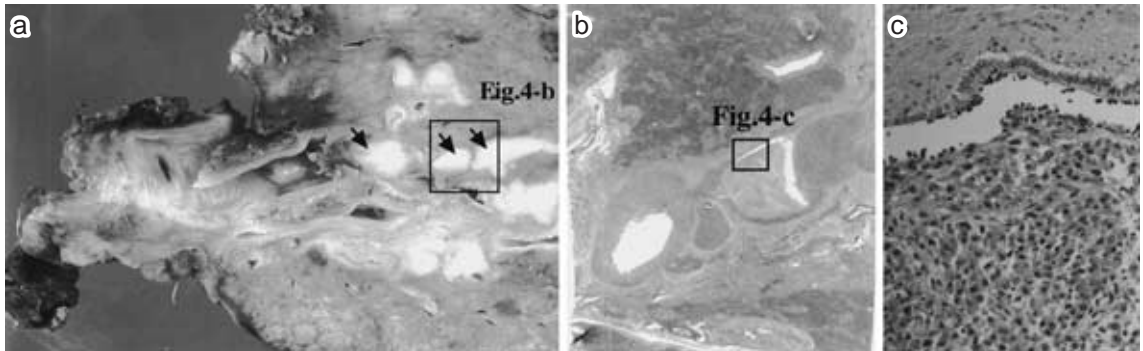


Table 1 Resected cases of HCC with undetectable main tumor, growing in the bile duct

NO.	author (year)	age (year) / sex	chief complaint	AFP	PIVKA	tumor site	preoperative diagnosis	treatment	histology
1	Koujiro et al. (1981) ¹⁰⁾	62/F	jaundice epigastric pain	5	?	? ~ CBD	BDC	?	?
2	Hayashi et al. (1991) ¹¹⁾	59/M	upper abdominal pain	17.5	?	rt IHBD ~ CBD	BDT	surgery	mod.
3	Maeyama et al. (1995) ¹²⁾	65/M	epigastric pain jaundice	12.7	2.6	B5 branch ~ rt EHBD	BDC or Mixed HCC	surgery	mod. + poor.
4	Shimizu et al. (1997) ¹³⁾	53/M	jaundice fever abdominal pain	21	?	B3 branch ~ CBD	BDC	surgery	?
5	Case 1	55/F	general fatigue	< 5	N.D	anterior branch	BDC	surgery	poor.
6	Case 2	35/M	epigastric pain jaundice	6	9	lt IHBD ~ lt EHBD	BDC	surgery	poor.

N.D : not done, CBD : common bile duct, IHBD : intrahepatic bile duct, EHBD : extrahepatic bile duct, BDC : bile duct carcinoma, BDT : bile duct tumor

が、胆管内浸潤あるいは胆管転移をきたした後、何らかの原因で肝内原発巣が消退した、2)胆管近傍に発生した極めて微小な(したがって、同定不可能な)肝細胞癌が存在し、胆管内発育をきたした、などの可能性が考えられる。しかし、現状ではいずれの可能性も否定はできず、最終的に胆管内腫瘍栓が、肝内原発巣からの進展か、胆管組織(異所性肝細胞)からの発癌かを同定することは困難である。

今回集計した6症例から、本疾患は予後不良と考えられる。予後不良の原因として、①進展度診断が困難で癌が遺残する、②門脈内浸潤による術

後の早期再発、などの可能性が考えられる。現在、胆管内発育型肝細胞癌に対する有効な化学療法や放射線療法のまとまった報告はなく、胆管内腫瘍栓の存在する区域を切除することが最も有効な治療方法と考えられる。よって、進展度を把握することは重要である。近年、Puaら¹⁵⁾は、経口胆管内視鏡検査の有用性を、また、Tamadaら¹⁶⁾は、胆管内超音波検査の有用性を報告しており、今後、術中超音波検査を含めた進展度診断の成績が期待される。門脈内浸潤による早期残肝再発に対しては、術後早期に動注化学療法などの補助療法が必要と考えられる。松本ら¹⁷⁾は、手術非適応の、原発巣が

同定可能な胆管内発育型肝細胞癌に対し、放射線外照射併用の肝動注化学療法(Epirubicin, 5-FU, CDDPを使用)を施行し,CRとPRの効果をえた2症例を報告している。また,我々は,高度進行肝細胞癌(VP3-4症例)に対する,インターフェロン併用化学療法の有用性を報告している¹⁸⁾。今後,このような報告を参考に,補助療法を検討していく必要があると思われる。

原発巣を指摘しえない胆管内発育型肝細胞癌の病態は充分には解明されていない。しかし,他の胆管内発育型肝細胞癌と同様,切除可能な病変に対しては肝切除術を考慮し,再発予防のために術後補助療法を検討していくことで予後の改善が期待できる可能性がある。

文 献

- 1) 土屋泰夫, 佐野佳彦, 中村利夫ほか: 胆管内発育型肝細胞癌の1例 本邦報告例の臨床的検討。日消外会誌 32: 2258 2262, 1999
- 2) Okuda K: Clinical aspects of hepatocellular carcinoma-analysis of 134 cases hepatocellular carcinoma. Edited by Okuda K, Peter RL. Hepatocellular carcinoma. Wiley Medical Publication, New York, 1976, p387 436
- 3) 日本肝癌研究会編: 第14回全国原発性肝癌追跡調査報告(1996~1997)。日本肝癌研究会事務局, 進行印刷出版, 京都, 2000
- 4) Lin TY, Chen KM, Chen YR et al: Icteric type of hepatoma. Med Chir Dig 4: 267 270, 1975
- 5) Ueda M, Takeuchi T, Takayasu T et al: Classification and surgical treatment of hepatocellular carcinoma(HCC)with bile duct thrombi. Hepatogastroenterology 41: 349 354, 1994
- 6) Edmondson HA: Tumor of the liver and intrahepatic bile duct. Armed Forces institute of Pathology. National Academy of Sciences, Washington DC, 1958, p25 26
- 7) 大原啓介, 菊池紀夫, 山崎章郎ほか: 胆管内発育を示した肝細胞癌の1切除例。日消外会誌 17: 2063 2066, 1984
- 8) 山本雅一, 高崎 健, 武藤晴臣ほか: 胆管内への発育が顕著であった小結節型肝細胞癌の1切除例。日消外会誌 22: 2849 2852, 1989
- 9) 米田 諭, 吉川正英, 今津博雄ほか: 胆管結石類似のERC像を呈した胆管内発育型肝細胞癌の1例。日消病会誌 97: 595 599, 2000
- 10) 神代正道, 川野芳朗, 白井文夫ほか: 肝細胞癌の胆管内発育について その臨床的, 病理学的意義。最新医 36: 1223 1228, 1981
- 11) 林 讓司, 山下裕一, 黒肱敏彦ほか: 胆管内発育型肝細胞癌の3切除例。日臨外医会誌 52: 630 634, 1991
- 12) 前山浩信, 宜保行雄, 中村喜行ほか: 肝内胆管癌との鑑別が困難であった胆管内発育型肝細胞癌の1例 内視鏡的胆管造影および経口胆管内視鏡による胆管腫瘍の観察。日消病会誌 92: 1098 1103, 1995
- 13) 清水公一, 高崎 健, 山本雅一ほか: 肝内の原発巣が不明瞭で胆管炎を繰り返した胆管内発育型肝細胞癌の1例。日臨外医会誌 58: 1343 1347, 1997
- 14) Arakawa M, Kimura Y, Sakata K et al: Propensity of ectopic liver to hepatocarcinogenesis: Case reports and a review of the literature. Hepatology 29: 57 61, 1999
- 15) Pua SC, Fuji T, Aibe T et al: Hepatocellular carcinoma with invasion of the right intrahepatic bile duct observed by peroral cholangioscopy: A case report. Dig Endosc 2: 329 334, 1990
- 16) Tamada K, Isoda N, Wada S et al: Intraductal ultrasonography for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the bile duct: comparison with polypoid cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 16: 801 805, 2001
- 17) 松本昭範, 大田人可, 高巴明夫ほか: 抗癌剤動注併用放射線外照射療法が著効した胆管内発育型肝細胞癌の2症例。肝臓 40: 336 374, 1999
- 18) Sakon M, Nagano H, Dono K et al: combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. Cancer 94: 435 442, 2002

Two Cases of Hepatocellular Carcinoma with Bile Duct Invasion, but
without a Detectable Tumor in the Liver

Motoi Kondo, Keizo Dono, Masato Sakon, Hiroaki Nagano, Taro Hayashi,
Koji Umeshita, Shoji Nakamori, Ken-ichi Wakasa* and Morito Monden
Department of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine
Department of Pathology, Osaka City University Hospital*

Hepatocellular carcinoma(HCC) with tumor invasion into the bile duct but without a detectable tumor in the liver is rare, being observed in only 2 (0.4%) of 484 patients undergoing hepatectomy for HCC in our department. The first patient, who had a tumor thrombus in the anterior branch of the bile duct, underwent anterior segmentectomy and removal of the bile duct tumor. The second patient, who had a tumor thrombus in the left bile duct and a solitary nodule at subsegment 8 (S8) underwent left lobectomy, removal of the bile duct tumor, and percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) for the tumor at S8. Histopathological examination of resected specimens could not identify the tumor in the liver, but poorly differentiated HCC was diagnosed in both cases. A biopsy sample of the S8 tumor showed well-differentiated HCC. The first patient died of intrahepatic recurrence 5 months after surgery. The second patient also developed intrahepatic recurrence and died 3 years after surgery. The prognosis of these patients was poor because the tumor was poorly differentiated. In addition to surgery, development of the effective neoadjuvant therapy is mandatory for this type of HCC.

Key words : hepatocellular carcinoma, bile duct tumor invasion

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 482 487, 2003]

Reprint requests : Keizo Dono Department of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine,
Osaka University
2 2, Yamadaoka, Suita City 565 0871 JAPAN
