

症例報告

結腸癌を合併した原発性胆汁性肝硬変の1例

青森労災病院外科

境 雄大 小倉 雄太 成田 淳一 木村 大輔
須藤 武道 相内 晋 藤田 孟

結腸癌を合併した原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の1例を報告する。症例は58歳の女性で、全身倦怠感、黄疸を主訴に当院を受診した。血液生化学検査で肝機能異常を認めた。HBS抗原、HCV抗体は陰性、抗ミトコンドリア抗体が陽性で、PBCの診断を得た。下部消化管精査にてS状結腸に腫瘍を認め、生検にて腺癌の診断を得た。肝機能正常化後、結腸癌に対しS状結腸切除術、D2郭清、さらに肝生検を施行した。術後経過は良好であった。S状結腸に40×37mmの3型腫瘍を認め、病理組織的に中分化型腺癌の診断を得た。深達度はss、リンパ節転移を認めず、Stage IIであった。肝生検標本ではPBCの診断で、Scheuer分類のII期であった。PBCに肝外悪性腫瘍を合併した症例は散見されるが、大腸癌との合併症例の報告はまれである。PBC患者では初診時および経過観察時に消化管を含めた肝外悪性腫瘍の検索を行うべきである。

はじめに

原発性胆汁性肝硬変は女性に多く、予後が不良な疾患とされる。原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; 以下、PBC) と肝外悪性腫瘍の合併の報告は少ない。今回、われわれはPBCに結腸癌を合併した症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 58歳, 女性

主訴: 全身倦怠感, 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: 平成15年5月、全身倦怠感・黄疸が出現した。5月19日、精査を希望し、当院第2内科を受診した。

初診時現症: 身長150cm、体重49kg、体温36.9℃、血圧150/90mmHg、脈拍110/分、整。結膜に黄疸を認めた。表在リンパ節を触知せず。胸腹部に異常所見を認めず。

初診時検査所見: T-Bil 14.9mg/dl、D-Bil 9.9mg/dl、ALP 719 U/L、 γ -GTP 463 U/L、LDH 439 U/L、GOT 1,960 U/L、GPT 2,050 U/Lと著明な肝機能障害と胆道系酵素の上昇を認めた。HbsAg抗原、HCV抗体はいずれも陰性であった。抗核抗体は陰性であったが、抗ミトコンドリア抗体320倍、抗ミトコンドリアM2抗体174.3倍と高値を示した。腫瘍マーカーはAFP 13.7 ng/ml、CA19-9 15.8U/mlと正常域であったが、CEA 5.6ng/mlと軽度の上昇を認めた (Table 1)。

腹部超音波検査: 肝辺縁部は軽度鈍化、表面は整、肝実質エコーは不均一であった。腹水を認めず、胆嚢、総胆管、膵および両側腎に異常所見を認めず。

下部消化管内視鏡検査: S状結腸に半周性の3型腫瘍を認めた。生検では高分化腺癌であった。

注腸造影検査: S状結腸下端に陰影欠損を認めた (Fig. 1)。

腹部CT: 肝腫大とびまん性脂肪肝を指摘されたが、腫瘍の局在を指摘しえず。リンパ節腫大、肝転移、腹水なし。

上部消化管内視鏡検査: 胃食道静脈瘤を認め

<2004年3月24日受理> 別刷請求先: 境 雄大
〒031 8551 八戸市大字白銀町字南ヶ丘1 青森労災病院外科

Table 1 Laboratory findings

WBC	6,310 / μ l	Na	139 mEq/l	ANA	<40 ×
RBC	428 × 10 ⁴ / μ l	K	4.2 mEq/l	AMA	320 ×
Hb	13.7 g/dl	Cl	104 mEq/l	M2	174.3 U/ml
Hct	39.9 %	Ca	10.8 mEq/l	IgG	979 mg/dl
PLT	20.7 × 10 ⁴ / μ l	s-AMY	56 IU/l	IgA	219 mg/dl
TP	6.7 g/dl	CRP	0.38 mg/dl	IgM	147 mg/dl
ALB	4.0 g/dl	PT	92 %	CA19 9	15.8 U/l
GOT	1,960 IU/l	HPT	67 %	AFP	13.7 ng/ml
GPT	2,050 IU/l	HBs-Ag	(-)	CEA	5.6 ng/ml
LDH	439 IU/l	HBs-Ab	(-)		
ALP	719 IU/l	HCV-Ab	(-)		
γ -GTP	463 IU/l	RPA	(-)		
T-Bil	14.9 mg/dl	TPHA	(-)		
D-Bil	9.9 mg/dl	HA-Ab	(-)		
BUN	17 mg/dl				
Cre	0.4 mg/dl				

Fig. 1 Barium enema examination showed an ulcerated mass in the sigmoid colon.



Fig. 2 Resected specimen revealed a type 3 tumor in the sigmoid colon, sized 40 × 37mm.



ず．その他の異常所見を認めず．

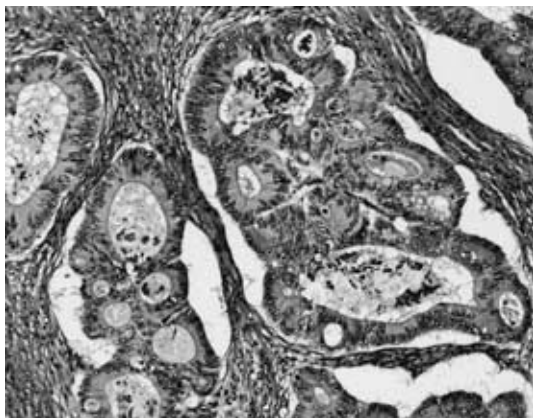
受診後経過：原発性胆汁性肝硬変の診断を得，高度の肝機能障害を認めたため，入院加療を勧めたが拒否した．外来にてグリチルリチン製剤の点滴持続静注を連日施行，さらにウルソデオキシコール酸の内服を開始した．同年6月下旬には血液検査にて肝機能は正常化した．7月9日，結腸癌に対する手術および肝生検を目的に当科を紹介さ

れ受診した．7月22日，当科入院となった．術前の肝予備能評価では脳症・腹水なく，血清ビリルビン値0.3mg/dl，血清アルブミン値3.8g/dl，プロトロンビン活性112%であり，Child-Pugh分類のAであった．

手術所見：2003年7月28日，全身麻酔下に手術を施行した．腹部正中切開にて開腹した．S状結腸下端に腫瘍を触知した．リンパ節腫大を認めず．D2郭清を伴うS状結腸切除術，肝生検を施行した．肝は肉眼的に腫大なく，表面は平滑であった．

切除標本：結腸病変はS，dors-lat-med，2/3周，40×37mm，3型(Fig. 2)，ss，n(-)，P0，H0，M(-)，stage II，中分化腺癌，INF α ，int，ly2，v2，aw(-)，ow(-)，ew(-)であり根治度Aであった(Fig. 3)．

Fig. 3 Microscopic examination of tumor shows moderately differentiated adenocarcinoma invading to the level of subserosal connective tissue. (H-E staining, $\times 200$)



肝生検標本は門脈域に強いリンパ球浸潤があり、リンパ球による胆管上皮破壊像を認めた。胆管の消失したものが認められる一方で、細胆管の増生したグリソン鞘も認められた。一部の限界板が破壊されていたが、完全な再生結節形成を認めず、第II期であった (Fig. 4)。

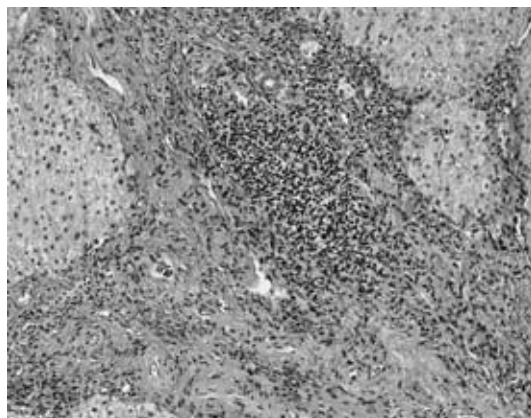
術後は肝機能の増悪も認めず、良好に経過した。第5病日に経口摂取を開始した。第14病日の術後注腸造影検査にて吻合部の状態は良好であり、第17病日に退院した。

考 察

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は中年以上の女性に多く見られる自己免疫性疾患による肝疾患である。PBCには悪性腫瘍が合併することが知られている。Millsら¹⁾は同年齢の正常群に比べ、PBCの肝外悪性腫瘍の発生率は3.5倍と報告している。本邦におけるPBCにおける悪性腫瘍の合併頻度は3,325例中111例(3.3%)であり、肝癌が24%と最も高率である²⁾。また、肝外悪性腫瘍の発生部位は胃癌22%、大腸癌10%、乳癌10%、ついで血液、子宮、卵巣、甲状腺、副腎の順であり²⁾、乳癌が高率であるとする欧米の報告とは異なる^{1,3)}。

われわれの検索しえた範囲ではPBCと大腸癌の合併についての詳細な報告は少なく、症例報告3例⁴⁾⁻⁶⁾、学会抄録2例^{7,8)}、の計5例で、そのうち

Fig. 4 Microscopic examination of liver biopsy specimen revealed stage 2 of primary biliary cirrhosis. The portal space is enlarged with severe invasion of lymphocytes. The bile duct epithelium is necrotic in areas with intraepithelial lymphocytes present, otherwise ductular proliferation is observed in some Glisson's capsule. (H-E staining, $\times 200$)



1例は結腸癌と直腸癌の重複例であった。これらの5例に自験例1例を加えた6例について臨床・病理学的検討を行った (Table 2)。

年齢は平均66歳、男性2例(33%)、女性4例(67%)であった。PBCの臨床像では無症候性PBC (asymptomatic PBC; 以下、aPBC)が3例(50%)で、症候性PBCは自験例の1例のみであった。PBC以外の自己免疫疾患の合併例は2例に認められ、いずれもCREST症候群であった。肝組織像はScheuer分類のII期が最も多く4例(67%)であり、その他I期1例、不明1例であった。PBC診断から大腸癌診断に到るまでの期間は同時診断例が3例(50%)と多く、その他の3例はPBC診断後、3~7年を経過して大腸癌の診断を得ていた。武井ら⁹⁾による13例の肝外悪性腫瘍合併PBCの検討においてもPBCの診断とほぼ同時期に悪性腫瘍の診断を得た症例が10例(77%)と高率であった。したがって、PBCでは診断と同時に消化管も含めた肝外悪性腫瘍の検索を進めるべきである。大腸癌の診断に至るまでの経過では腹痛、下血、全身倦怠感などの自覚症状を認めた症例が4例(67%)と比較的多い。無症状であったが消化

Table 2 Clinical and Pathological features of patients with PBC associated with colorectal cancer

Case	Author	Age/Sex	PBC		Colorectal cancer							Other complicated disease
			Type	Stage	Symptoms	Site	Histology	Depth	Node	Stage		
1	Okazaki	76F	?	?	Bloody stool	S	Well	mp	n (-)	I	(-)	CREST syndrome CREST syndrome ? ? (-)
2	Koyama	68F	asymptomatic	II		Ra	Moderately	a2	n1 (+)	III a		
3	Onami	73F	asymptomatic	I	Abdominal pain	T	Well	Advanced	?	?		
4	Takahara	57M	?	II	General malaise	Rectum	Well	se	n (-)	?		
5	Kadooka	63M	asymptomatic	II	Abdominal pain/vomiting	C	Moderately	?	?	IV		
6	Our case	58F	symptomatic	II		Ra-Rb S	Moderately Moderately	? ss	n (-) n (-)	II II		

管精査・全身検索として下部消化管内視鏡を施行し、大腸癌の診断を得た症例は自験例を含む2例(33%)であった。大腸癌の部位は7腫瘍中、直腸3例(43%)、S状結腸2例(29%)、横行結腸1例(14%)、盲腸1例(14%)であった。いずれも進行癌であり、2例にリンパ節転移または遠隔転移を認めた。組織型はいずれも腺癌で、中分化型腺癌4例(57%)、高分化型腺癌3例(43%)であった。再発はS状結腸癌の会陰部皮膚転移の1例に認められた⁴⁾。大腸癌に対する治療はいずれも手術治療が行われた。

PBCは慢性に経過し、近年、長期生存例の増加とともに悪性腫瘍の併発例が増加している。PBCにおける肝細胞癌の発生機序についてはフリーラジカル、細胞増殖因子、癌抑制遺伝子の影響が推論されている¹⁰⁾。また、胆管細胞癌の発生機序については胆管細胞障害の過程での発癌が推論されている¹¹⁾。一方、PBCは肝外悪性腫瘍の合併率が高い。PBCに悪性腫瘍の合併頻度が高い理由として、細胞性・液性免疫機構に障害を生じ、悪性腫瘍の発生しやすい病態にあると推測されるが、現在までその因果関係を示す明らかな証拠はない¹²⁾。免疫抑制剤投与を受けているPBC症例では免疫抑制剤の発癌への関与も考えられるが、否定的な報告もある³⁾。

PBCと大腸癌との合併例における発癌の機序についても他の肝外悪性腫瘍と同様に報告されている。児山ら⁵⁾はCREST-PBC重複症候群において大腸癌の発生に何らかの腫瘍免疫障害の関与を指摘している。また、大浪ら⁶⁾もCREST-PBC重複症候群における大腸癌の発生機序として、長年の免疫異常の上に癌関連遺伝子の異常が蓄積したと推測している。すなわち、PBCなどの自己免疫疾患による免疫異常により遺伝子異常が引き起こされ発癌する可能性が示唆される。しかし、PBC自体の原因がいまだ明らかではないため、これらはいずれも推論の域を脱しておらず、明らかな因果関係は示されていない。

結腸癌を合併したPBC本邦報告6例中、他の自己免疫疾患合併例は2例、重複癌1例を認め、免疫機構障害による発癌が推測される。自験例を含

む3例では他の自己免疫疾患，重複癌を指摘されていない。いずれもPBCと大腸癌の発癌の直接的な因果関係を示す根拠はなく，偶発的な合併の可能性もあるが，他の自己免疫疾患と同様にPBCによる何らかの免疫機構障害により遺伝子異常が生じ発癌に至った可能性が考えられる。

PBCと合併した大腸癌の治療は通常の大腸癌と同様に原則は原発巣の切除と所属リンパ節郭清である。PBCと合併した悪性腫瘍手術に際しては組織像を含めた肝硬変の状態が重要である。Scheuer分類のIV期(硬変期)では脾機能亢進による汎血球減少症，特に血小板減少症が外科治療の障害となることもある¹¹⁾。自験例は初診時著明な肝機能障害を示し症候型PBCと診断されたが，治療後に肝機能は正常化し，出血凝固検査に異常を認めなかった。また，肝生検標本においてもPBC第II期(小胆管増生期)であり，肝・脾機能が保たれていたと考えられる。

PBCでは肝外悪性腫瘍の合併頻度が高く，診断時には食道・胃静脈瘤の検索のみならず消化管を含めた悪性腫瘍の検索が必要と考えられる。PBCと発癌の因果関係は証明されていないが，他の自己免疫疾患と同様に免疫機構障害による発癌の可能性もある。治療法の進歩に伴いPBCの生命予後は改善傾向にあり，経過観察にあたっては肝外悪性腫瘍や同時性・異時性重複癌の発生に注意する必要があると思われる。

稿を終えるに当たり，本症例の病理組織診断に御協力頂きました山岸晋一朗先生(弘前大学第1病理学)に深謝致します。

文 献

- 1) Mills PR, Boyle P, Quigley EMM et al : Primary biliary cirrhosis : an increased incidence of extrahepatic malignancies? J Clin Pathol 35 : 541-543, 1982
- 2) 井上恭一 : 原発性胆汁性肝硬変の病態と治療 21世紀への新しい展開 .肝胆膵 39 : 5-10, 1999
- 3) Wolke A, 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
- 4) 岡崎幹生, 赤坂尚三, 庄賀一彦ほか : S状結腸mp癌会陰部皮膚転移の1例 .日臨外会誌 64 : 1189-1192, 2003
- 5) 児山 新, 井上 仁 : 直腸癌を併発したCREST症候群と原発性胆汁性肝硬変重複症候群の1例 .日臨外会誌 60 : 1073-1076, 1999
- 6) 大浪更三, 鈴木 基, 柳沼信久ほか : 結腸癌切除が行なわれた肝機能正常の原発性胆汁性肝硬変・CREST重複症候群の1例 .日消病会誌 95 : 786-790, 1998
- 7) 角岡真帆, 二俣 健, 楠 正典ほか : 原発性胆汁性肝硬変(PBC)と大腸癌を合併した1例 .消内視鏡の進歩 58 : 107, 2001
- 8) 高原 健, 大鶴 実, 川崎靖仁ほか : 原発性胆汁性肝硬変症に合併した直腸癌の1例 .日臨外医会誌 58(増) : 451, 1997
- 9) 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
- 10) 岡崎宗子, 日野啓輔, 沖田 極 : PBCと肝癌 .肝胆膵 39 : 85-90, 1999
- 11) 近藤秀則, 川口光彦, 高田真治ほか : 原発性胆汁性肝硬変に胆管癌が合併した1例 .岡山済生会病誌 33 : 64-67, 2001
- 12) 佐々木文章, 大川由美, 田口和典ほか : 原発性胆汁性肝硬変の経過中に発見された甲状腺癌の2例 .内分泌外科 12 : 161-165, 1995

A Case of Primary Biliary Cirrhosis Associated with a Colon Cancer

Takehiro Sakai, Yuta Ogura, Junichi Narita, Daisuke Kimura,
Takemichi Suto, Susumu Ainai and Hajime Fujita
The Department of Surgery, Aomori Rosai Hospital

We report a case of primary biliary cirrhosis (PBC) associated with colon cancer. A 58-year-old woman referred for general malaise and icterus was found in laboratory studies to have high serum biliary enzymes. HBS antigen and HCV antibody were negative. Antimitochondrial antibody was positive. She was diagnosed as having PBC. Colonoscopy and barium enema were done for general evaluation. Biopsy of a tumor detected in the sigmoid colon showed adenocarcinoma. Hepatic impairment normalized after medication was started. Sigmoidectomy with D2 lymph node dissection and liver biopsy were done, and the postoperative course was uneventful. Macroscopically, the 40 × 37 mm type 3 tumor was located in the sigmoid colon. Histopathologically, the tumor was moderately differentiated adenocarcinoma with invasion to the subserosal connective tissue. No node involvement was seen. The histological stage was II. Histological features on liver biopsy indicated stage 2 according to Scheuer's classification. Patients with PBC sometimes have extrahepatic malignant tumors. Reports of colorectal cancer coexisting with PBC are few. We review similar cases in the Japanese literature. Patients with PBC should be examined carefully for extrahepatic malignancies, including the gastrointestinal tract, in diagnosis and follow-up.

Key words : primary biliary cirrhosis, colon cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 1549 - 1554, 2004]

Reprint requests : Takehiro Sakai The Department of Surgery, Aomori Rosai Hospital
1 Minamigaoka, Shirogane-cho, Hachinohe, 031 8551 JAPAN

Accepted : March 24, 2004