日消外会誌　37（12）：1813～1818，2004年

原　著

C型肝炎併存胆管細胞癌の当施設における年次推移とその臨床的特徴

関西医科大学外科，同　第3内科*

寺川　直良　里井　壯平　柳本　泰明　山本　栄和
山本　智久　高井惣一郎　權　雅憲　山本　伸*
久保田佳嗣*　上山　泰男

はじめに：本邦において，胆管細胞癌のC型肝炎罹患率は増加してきている．最近10年間の当院における胆管細胞癌症例を検討し，C型肝炎併存例の臨床的特徴を明らかにするため，非併存例との比較を行った．**方法**：過去10年間（1992-2001）において，当院内科と外科に入院治療した胆管細胞癌35例を対象とした．当該症例のC型肝炎罹患率を前・後半期5年ごとに比較し，切除症例におけるC型肝炎併存例と非併存例の臨床的特徴や生命予後を比較した．**結果**：前・後半期の症例数は9例/26例で，うちC型肝炎罹患率は22%/50%であった．切除症例のC型肝炎併存例7例と非併存例10例の背景因子を比較したところ，C型肝炎併存例でaspartate aminotransferase（AST）値は有意に高く，ICG_R15分値や術中出血量も高い傾向を示した．病理学的進行度には差は認められなかった．手術術式に関して，非合併例は70%以上が葉切除以上であったのに対し，併存例では57%が亜区域以下の切除で，86%が根治度Cであった．累積生存率はC型肝炎併存例で低い傾向を示した．**まとめ**：C型肝炎併存胆管細胞癌は術前より肝機能障害があり，肝予備能低下のため切除範囲が制限され根治切除が困難になる傾向があった．C型肝炎併存例は明らかに増加してきており，早期発見と集学的治療の必要性が示唆された．

緒　言

原発性肝癌に占める胆管細胞癌（cholangiocellular carcinoma；以下，CCCと略記）の割合は3.3%で近年横ばい傾向である[1]．切除症例の5年生存率は32.6%であり，画像診断の発達や手術手技の向上にもかかわらず，満足な治療成績が得られたとは言いがたい．多くの症例において発見時すでに進行していることが原因の1つと考えられる．

CCCの危険因子として肝内結石[2]，胆石，胆嚢炎，肝吸虫症[3)4)]，原発性硬化性胆管炎[5)6)]，Caroli病[7]などの報告があるが，肝細胞癌（hepatocellular carcinoma；以下，HCCと略記）と異なり肝炎ウイルスとの関連は低いとされてきた．今回，我々は当院消化器外科・内科で入院加療を行ったCCC患者を対象にhepatitis C virus（以下，HCVと略記）罹患率とその年次推移を調査した．さらに，HCV感染の有無により，臨床的特徴や生存率を比較検討したので報告する．

対象と方法

1992年1月～2001年12月の10年間で当院消化器外科・内科において入院治療を行ったCCC 35例を対象とした．全症例とも入院時にHCV抗体検査を施行していた．当院では1996年6月まではPHA法を用いて測定していたが，その結果は現在のEIA法と相違はなかった．組織学的診断が得られた症例数は30例（86%）で，内14例が経皮的生検術で，1例は腹腔鏡下生検術で診断された．胆汁細胞診，腹水細胞診で診断した症例は各1例で，13例は手術で確認された．残りの5例は手術適応がなかったため，上部消化管内視鏡，胸

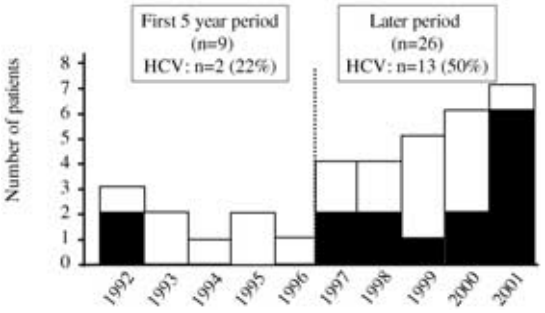
＜2004年6月30日受理＞別刷請求先：寺川　直良
〒570-8507　守口市文園町10―15　関西医科大学外科

Table 1　Patient background；HCV（＋）vs.（－）

HCV Ab	Positive（n＝7）	Negative（n＝10）	
Age（years）	64 ± 3	66 ± 3	N.S.
M：F	4：3	8：2	N.S.
WBC（/mm^3）	5,529 ± 708	5,680 ± 566	N.S.
Hb（g/dl）	13 ± 0.6	13 ± 0.5	N.S.
PLT（× 10^4/mm^3）	23 ± 3	23 ± 3	N.S.
ICG_R15（%）	15.5 ± 3.2	9.8 ± 1.3	N.S.
AST（IU/*l*）	59 ± 10	30 ± 5	$p < 0.05$
ALT（IU/*l*）	53 ± 11	30 ± 9	N.S.
T-Bil（mg/dl）	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.2	N.S.
Alb（g/dl）	3.9 ± 0.2	3.9 ± 0.1	N.S.
Glu（mg/dl）	93 ± 4	109 ± 14	N.S.
PT（%）	96 ± 5	99 ± 3	N.S.

HCV Ab：hepatitis C virus antibody　M：male, F：female　ICG_R15：retention rate of indocyanine green test　PT：prothrombin time

Fig. 1　Annual changes of incidence rates of HCV
White and black bars indicate the number of CCC cases with positive HCV antibody, respectively.



腹部 X 線写真，CT などにて転移性肝癌を否定した上で，超音波検査，CT，ERCP などの画像診断や血液学的検査で診断した．

まず，35 例について HCV 罹患数の年次推移を調査した．また，切除症例 17 例において HCV 抗体検査結果によって患者因子（年齢・性別・術前肝機能），手術因子(手術時間・術中出血量・術式・輸血)，腫瘍因子(腫瘍サイズ・個数・脈管浸潤・リンパ節転移・肉眼分類・組織分類・腫瘍マーカー）を比較した．さらに，累積生存曲線を描出し，2 群間で比較検討を行った．

統計的分析については必要に応じて Statview Version 5.0 for Windows（Abacus Concepts, Inc.）を用いて Mann-Whitney U test，Fisher ś exact test を行った．すべてのデータを Mean±SEM で表した．Kaplan-Meier 法で生存曲線をプロットし，2 群間の比較のために logrank test を行った．P 値は 0.05 以下が有意と考えた．

結　果

（1）HCV 罹患率

CCC35 例の性差は，男性 24 例，女性 11 例で男女比 2.2：1 で，平均年齢は 66±2(40–82)歳であった．HCV 併存例は 15 例（42%）で，対象期間の 10 年を前半期（1992～1996 年）と後半期（1997～2001 年)に分け HCV 罹患率を比較した(**Fig. 1**)．前半期の 9 例中の HCV 併存例は 2 例のみであったが，後半期では 26 例中 13 例と半数が HCV 併存例で罹患率は増加していた．

（2）手術症例

手術は 19 例に施行され，切除症例は 17 例であった．切除不能例は腹膜播種症例と腫瘍対側の門脈内腫瘍塞栓を認めた症例である．前者には胆嚢摘出術のみ施行し，後者には胆嚢摘出に加え主病巣にマイクロウェーブ凝固療法を施行した．

切除症例 17 例は当科における原発性肝癌切除症例 273 例中の 6.2% を占め，男女比は 2.4：1 で，平均年齢 65±2 歳(46–74)であった．HCV 併存例は 41%（7/17）であった．術前に黄疸を認めた症例は 2 例で，いずれも endoscopic naso-biliary dranage（ENBD）で十分に減黄したのち手術を施行した． 17 例の術式は肝拡大右葉切除術が 1 例，

Table 2 Surgical factor；HCV（＋）vs.（－）

HCV Ab	Positive（n＝7）	Negative（n＝10）	
Op procedure			N.S.
lobectomy	3/7（43%）	7/10（70%）	
segmentectomy	0/7（0%）	2/10（20%）	
subseg / partial	4/7（57%）	1/10（10%）	
Operative duration（min）	359± 74	336± 34	N.S.
Blood loss（min）	2,037± 577	1,226± 268	N.S.
Blood transfusion（＋：－）	5：2	4：6	N.S.

Means ± SE

肝右葉切除術，肝左葉切除術がそれぞれ3例と6例，肝外側区域切除術が2例であった．残りの5例には肝亜区域以下の切除術を施行したが，そのうち1例には残存肝の腫瘍にマイクロウェーブ凝固療法を追加した．

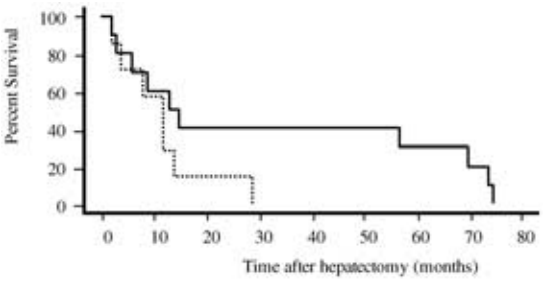
手術時間は345±35分（151-670），術中出血量は1,560±291ml（140-4,195）であった．全切除症例の1，3，5年累積生存率はそれぞれ47%，24%，18%であった．

（3）切除症例におけるHCV抗体検査結果による比較

肝機能に関して，HCV併存例のaspartate aminotransferase（AST）値はHCV非併存例と比較して有意に高値であったが，Child分類には有意差がなかった．また年齢，性差など他の患者因子に有意差を認めなかった（**Table 1**）．手術因子に関しては，HCV併存例では半数以上が肝亜区域以下の切除であるのに対し，非併存例は70%が肝葉切除以上で肝亜区域以下は10%のみであった．また，手術時間に有意差は認めなかったが，HCV感染例では術中出血量が多く，輸血を多く必要とする傾向があった（**Table 2**）．また，腫瘍因子では両群間の病理学的進行度に明らかな有意差は認めなかったが，根治性はHCV非併存例で高い傾向があった（**Table 3**）．腺癌であるが詳細不明の症例が5例あったが組織分類にも両群間に有意差はなかった（**Table 3**）．また肉眼分類にも差はなかった．

Fig. 2に示すように，HCV併存例の累積生存率は非併存例と比較し，低率傾向がみられたが有意差は検出されなかった．HCV併存例の50%生存期間は10か月で非併存例の13か月と比較して短く，またHCV感染例では全例3年以内に死亡しているのに対し，非感染例は5年以上の長期生存例が3例も認められた．肝炎による肝不全を発症した症例は認めず死亡例は全例癌死であった．

Fig. 2 Cumulative survival curves；HCV（＋）vs.（－）
A solid line and a broken line indicate survival curve of CCC with negative HCV and with positive HCV, respectively.



考　察

原発性肝癌には主としてHCCとCCCの2種類の組織系がある．HCCが肝実質由来の腫瘍であるのに対し，CCCは肝内胆管上皮に由来する癌腫で，肝門部に近い比較的太い胆管から末梢の細い胆管に至るまで，どの部位からでも発生しうる．

左右の肝管および合流部近傍に発生する胆管癌は，肝門部胆管癌とも呼ばれ，肝外胆管癌に分類されることが多く，今回の調査では除外した．肝門部型では比較的早期に黄疸が初発症状として出現するのに対し，末梢型胆管細胞癌では黄疸や自覚症状が出現しにくいため早期発見が困難なことが多い．このような場合，発見時すでに進行して

Table 3　Tumor factor；HCV（＋）vs.（－）

HCV Ab	Positive（n＝7）	Negative（n＝10）	
Tumor diameter（mm）	50 ± 12	51 ± 10	N.S.
Solitary：multiple	5：2	6：4	N.S.
Vascular invasion C	4：3	8：2	N.S.
LN metastasis（＋：－）	2：5	3：7	N.S.
Stage Ⅱ	1	2	N.S.
Ⅲ	3	4	
Ⅳ	3	4	
Macroscopic type			N.S.
mass-forming	5	7	
periductal infiltrating	0	0	
intraductal grows	1	2	
unknown	1	1	
Histology			N.S.
well	1	1	
moderately	4	5	
adenosquamous		1	
unknown	2	3	
Curability A/B	1	5	N.S.
C	6	5	
Tumor marker			N.S.
AFP / PIVKA Ⅱ（＋：－）	5：2	4：6	N.S.
CEA / CA19-9（＋：－）	4：3	5：5	N.S.

LN：lymph node, AFP：alphafetoprotein, PIVKA Ⅱ：protein induced vitamin K absence Ⅱ, CEA：carcinoembryonic antigen, Well：well differentiated adenocarcinoma, Moderately：moderately differentiated adenocarcinoma, Adenosquamous：adenosquamous cell carcinoma
Means ± SE

いるため治療困難なことが多く，画像診断や手術技術が発達しても治療成績の向上に繋がらない原因の1つと考えられている．

本邦におけるHCCの原発性肝癌に占める割合は94.9%と高く[1]，その発生病因としてHCVなどの肝炎ウイルスによる慢性肝炎や肝硬変が関与していることは周知の事実である．一方，CCCと肝炎ウイルスとの関係はいまだ議論のあるところである．

胆管細胞癌の発癌危険因子として肝内結石[2]，胆石症，胆嚢炎，肝吸虫症[3)4)]，原発性硬化性胆管炎[5)6)]，Caroli病[7]などの報告がある．ギリシャからはC型肝炎，B型肝炎，タバコ，アルコール，糖尿病はcholangiocarcinomaに関与しないとの報告がされ[8]，また韓国からはアルコール多飲はcholangiocarcinomaのriskになるがC型肝炎，B型肝炎，タバコとの関係は明白でない[9]との報告がなされている．しかし，イタリアのDonatoら[10]は，アルコールの関与はなくHCV，HBV，肝内結石が危険因子となりうると述べ，本邦においてもKobayashiら[11]によると，HCVによる肝硬変はCCCの主要な危険因子で，かつ予後を悪化させると述べている．本邦におけるCCCのHCV感染例は24.7%，肝硬変合併例は約10%で[1]，HCCの頻度に比較すると低いものの，決してその関与を否定できるものではない．HCVがCCC発生の高危険因子，予後規定因子であるならば，HCV抗体の有無によりCCC発生の可能性を考慮した検査をし，さらに肝炎の治療を考慮することによりCCCの治療方針を決定するのに意味を持つようになる．

日本赤十字血液センターの初回献血者集団におけるHCV抗体陽性率は0.56%と低値である[12]．20歳未満では日本全国どの地域でも低値である

が，年齢が高くなるに伴いC型肝炎の罹患率は福岡，大阪，広島・岡山など西日本を中心に高値を示している[13]．大阪府では他府県に比べHCV罹患率が高い傾向があった．当院におけるCCC患者のHCV罹患率は42%で，全国集計の24.7%と比較して高く，原発性肝癌に占めるCCCの割合も6.2%と高かった．1997年から2001年の後半期にはCCCの半数がHCV抗体陽性で，HCV罹患率が高くなるに伴い，CCCの患者が急増していた．これは，昨今のHCV抗体陽性患者に対するスクリーニング検査の普及に伴う肝腫瘍の発見率の増加と関連していると思われる．HCV抗体陽性をHCC発生においてのみならずCCC発生の危険因子と考え，経過観察することが早期発見に繋がりうると思われる．Yamamotoら[14]によると，HCV抗体陽性症例はHCC発生に対して注意深く経過観察したところ，CCCを比較的早期に発見できる[14]と報告している．

手術術式に関して，HCV非併存例では70%以上が拡大葉・葉切除であるのに対し，併存例では半数以上が亜区域以下の切除であった．併存例ではASTは有意に高く，ICG_R15分値も高く，術中出血量が多い傾向にあり，輸血を必要とした症例が多かった．このような結果が示すように，HCV併存例では，肝機能が低下しているため残存肝機能を十分温存することが困難で，根治性を追求するには大きな障壁となる．そのため根治性が低下し生存率の低下傾向を招くと考えられた．

CCCの予後規定因子として，腫瘍数，脈管浸潤，リンパ節転移，遠隔転移，切除断端などが報告されている[15)~18)]．HCV併存例では全例3年以内に死亡しているのに対し，HCV非併存例では5年以上の長期生存例を3例認めた．C型肝炎はCCCの発生のみならず，予後にも影響を与える可能性がある．HCVが直接CCCの生物学的悪性度を高めるかは不明であるが，少なくとも根治性を低下させることとなっており，それが予後に関連する因子として浮かび上がっているのかもしれない．

HCCは手術治療以外にも血管内治療なども広く行われているが，CCCに対する治療法としては，手術療法以外に確立されていない．線維化の高度なCCCはpercutaneous ethanol injection therapy（PEIT）も有効でなく[11]，また現時点では化学療法や放射線照射といった術後補助療法は生存率に影響を及ぼさないとされている[19]．手術が最良の治療法であるが[17)20)]HCV感染による肝予備能の低下が根治切除を困難にする症例がある．HCV罹患率の高い地域では今後もCCCの増加が示唆される．生存率を改善するためには早期発見し根治切除を施行することが重要である．HCV感染者を診察する場合はHCCだけでなくCCCも念頭においた診断ならびに治療を行うことが必要であると思われた．

文　献

1）日本肝癌研究会編：第15全国原発性肝癌追跡調査報告（1998～1999）．日本肝癌研究会事務局，京都，2002

2）角田　司，森田茂利，佐々木誠ほか：肝内胆管癌―成因―．肝胆膵　**24**：217―226, 1992

3）Belamaric J：Intrahepatic bile duct carcinoma and C. sinensis infection in Hong Kong. Cancer **31**：468―473, 1973

4）Hou PC：Pathological changes in the intrahepatic bile duct of cats（Felis catus）infested with Clonorchis sinensis. J Pathol Bacteriol **89**：357―364, 1965

5）Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH et al：Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. Ann Surg **213**：21―25, 1991

6）Wee A, Ludwig J, Coffey RJ Jr et al：Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangits. Hum Pathol **16**：719―726, 1985

7）Tsunoda T, Fujii J, Tamada J et al：Caroli's disease associated with hepatolithiasis：A case report and review of the Japanese literature. Gastroenterol Jpn **26**：74―79, 1991

8）Kuper H, Lagiou P, Mucci LA et al：Risk factor for cholangiocarcinoma in a low risk Caucasian population. Soz Praventivmed **46**：182―185, 2001

9）Shin HR, Lee CU, Park HJ et al：Hepatitis B and C Virus, Clonorchis sinensis for the risk of Liver cancer：A Case-Control Study in Pusan, Korea. Int J Epidemiol **25**：933―939, 1996

10）Donato F, Gelatti U, Tagger A et al：Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis：a case-control study in Italy. Cancer Causes Control **12**：959―964, 2001

11) Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S et al：Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Cancer **88**：2471—2477, 2000
12) 輸血後肝炎の防止に関する特定研究班：研究報告書．日本赤十字社，東京，1997, p133—138
13) 吉澤浩司：第4章肝炎ウイルスキャリアの動向．肝がん白書．日本肝臓学会，東京，1999, p23—32
14) Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M et al：Minute nodular intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer **82**：2145—2149, 1998
15) Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T et al：A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. Analysis of preoperative and postoperative variables. Cancer **92**：2374—2383, 2001
16) Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S et al：Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma：clinicopathologic features and surgical outcomes. Hepatogastroenterology **49**：326—329, 2002
17) Roayaie S, Guarrera JV, Ye MQ et al：Aggressive surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma：predictors of outcomes. J Am Coll Surg **187**：365—372, 1998
18) Madariaga JR, Iwatsuki S, Toda S et al：Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinoma：a study of 62 cases. Ann Surg **227**：70—79, 1998
19) Chen MF：Peripheral cholangiocarcinoma（cholangiocellular carcinoma）：clinical features, diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol **14**：1144—1149, 1999
20) Chu KM, Lai EC, Al-Hadeedi S et al：Intrahepatic cholangioma. World J Surg **21**：301—306, 1997

The Annual Changes and Clinicopathologic Features of Cholangiocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C Virus in the Kansai Medical University Hospital

Naoyoshi Terakawa, Sohei Satoi, Hiroaki Yanagimoto, Hidekazu Yamamoto, Tomohisa Yamamoto, Soichiro Takai, A-Hon Kwon, Shin Yamamoto*, Yoshitsugu Kubota* and Yasuo Kamiyama
Department of Surgery and Third Department of Internal Medicine*, Kansai Medical University

Introduction：The 3% incidence of cholangiocellular carcinoma（CCC）in primary liver cancer in Japan has remained unchanged in the last ten years, but the incidence of underlying type C hepatitis has increased recently. We compared the clinicopathologic features of CCC patients with positive hepatitis C virus（HCV）antibody to CCC patients with negative HCV. **Methods**：Of 35 patients with CCC admitted to Kansai Medical University between 1992 and 2001, 17 patients with CCC underwent liver resection（HCV group：n＝7, non-HCV group：n＝10）. We studied the annual changes in HCV antibody incidence and compared the clinical background and surgical prognosis in CCC patients with HCV positive and negative antibody. **Results**：From 1992 to 1996, 9 patients were diagnosed with CCC（HCV positive；n＝2, 22%）. From 1997 to 2001, 13 of 26 patients with CCC were found to have HCV positive antibody（50%）. In resected cases, significant differences existed in AST between groups（59±10 vs. 30±5 U/*l*, p＜0.05）. The retention rate of indocyanine green dye at 15 min in the HCV group was higher than in the non-HCV group but not significant. Most patients in the HCV group underwent limited liver resection due to underlying liver damage, meaning curative resection was done less often in the HCV group. No differences were seen in tumor factors（size, number, vascular invasion, lymph node metastasis, or TNM staging）between groups. Overall survival in the HCV group tended to be lower than in the non-HCV group. **Conclusion**：The incidence of CCC with HCV antibody has been increasing. Patients mostly underwent limited surgery due to underlying liver disease, probably resulting in a poor prognosis.

Key words：cholangiocellular carcinoma, hepatitis C virus, liver function, overall survival rate

〔Jpn J Gastroenterol Surg 37：1813—1818, 2004〕

Reprint requests：Naoyoshi Terakawa　Department of Surgery, Kansai Medical University
10-15 Fumizono, Moriguchi, 570-8507 JAPAN

Accepted：June 30, 2004

©2004 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/