

症例報告

C型肝硬変に発生した胆管内発育型肝内胆管癌の1例

静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科, 同 画像診断科*

金本 秀行 前田 敦行 上坂 克彦
松永 和哉 伊在井淳子 古川 敬芳*

症例は腹痛を主訴とする62歳の男性で、2003年7月に左肝内胆管拡張と胆管内腫瘍の精査のため当院を初診した。腹部CTにて左葉肝内胆管枝は著明に拡張し、内部に腫瘍の充満を認めた。直接胆道造影所見では、腫瘍の下端は左右肝管合流部に及んでいた。胆管内発育型の肝内胆管癌と診断し、根治手術として肝左葉切除は必須と考えた。患者はC型肝硬変であり、indocyanine green テストは停滞率15分値37%、消失率0.089と不良であったが、CT volumetryで喪失する正常肝実質が少量であったことから耐術可能と診断した。2003年8月肝左葉・尾状葉全切除、肝外胆管切除再建術を施行した。患者は合併症なく、術後23病日に軽快退院した。近年、慢性ウイルス性肝疾患における肝内胆管癌の発生が注目されているが、多くは腫瘍形成型の報告である。C型肝硬変に純粋な胆管内発育型肝内胆管癌が発生したとする報告はこれまでにない。

はじめに

近年、肝内胆管癌（以下、IHCと略記）と慢性ウイルス性肝疾患の関係が着目されており^{1)~7)}、特に腫瘍形成型IHCと慢性ウイルス性肝疾患との関連が指摘されている^{3)~7)}。しかし、慢性ウイルス性肝疾患を背景に胆管内発育型IHCが発生したとする報告は、まれである⁸⁾⁹⁾。今回、我々はC型肝硬変患者に発生したIHCにおいて、純粋な胆管内発育型の形態を呈した症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：62歳、男性

主訴：上腹部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：30歳 胃潰瘍のため胃切除術（輸血あり）。

現病歴：2002年6月、主訴のため前医受診し、左肝内胆管の拡張および胆管内の腫瘍を指摘された。その際に、C型肝炎ウイルス（以下、HCV

と略記）抗体陽性であることを指摘された。経皮経肝胆道造影（percutaneous transhepatic cholangiography；以下、PTCと略記）検査が行われたが、胆汁細胞診において明らかな悪性所見が得られず経過観察となった。2003年5月にも再度胆汁細胞診のためにPTCが行われたが、確定診断に至らなかった。2003年7月、精査・加療を目的に当院へ紹介された。

初診時現症：上腹部に胃切除時の正中切開痕を認めたが、腹部平坦軟で疼痛や圧痛は認めなかった。

初診時血液検査所見：血算・生化学検査に異常を認めなかった。HCV抗体陽性であった。腫瘍マーカーは、CA19-9 90U/mlと上昇を認めたが、CEA、AFPはいずれも正常範囲内であった。Indocyanine green（以下、ICGと略記）テストは、15分停滞率（以下、R₁₅と略記）37%・消失率0.089であった。Child-Pugh分類はA（5点）、肝障害度¹⁰⁾はAであった（Table 1）。

前医でのPTC：2002年7月のPTC（Fig. 1）では、穿刺した左外側前枝（以下、B3と略記）の胆管内腔に透亮像を認めた。B3以外の肝内胆管枝の

<2005年4月27日受理>別刷請求先：金本 秀行
〒411-8777 駿東郡長泉町下長窪1007 静岡県立静岡
がんセンター肝胆膵外科

Table 1 Laboratory findings

WBC	5,270 / μ l	TP	8.3 g/dl
RBC	493 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	4.0 g/dl
Hb	13.4 g/dl	TB	0.4 mg/dl
Ht	41.7 %	GOT	22 IU/l
Plt	186 \times 10 ³ / μ l	GPT	22 IU/l
		γ GTP	37 IU/l
CA19-9	90 U/ml	ALP	266 IU/l
CEA	1.4 ng/ml	LDH	154 IU/l
AFP	6.2 ng/ml		
		PT	81 %
ICG R ₁₅	37 %	HBs-Ag	(-)
ICG K	0.089	HCV-Ab	(+)

描出は良好であった。PTCからの吸引胆汁細胞診はclassIIであった。2003年5月のPTC(Fig. 2a)では、B3末梢の拡張がすすみ、陰影欠損はB3から左肝管に及んだ。吸引胆汁細胞診はclassIIIであった。

当院での内視鏡的逆行性胆管造影(endoscopic retrograde cholangiography; 以下、ERCと略記)検査:2003年7月の当院初診時のERCでは、左肝管は左右肝管合流部直前で閉塞していた。また、右肝管には左肝管の病変とは連続しない小隆起性病変を認めた(Fig. 2b)。

腹部CT: B3胆管内に発育する腫瘍を認め、その先端は左肝管に達していた。明らかな肝実質への浸潤は認めなかった。左葉肝内胆管枝は著明に拡張し、外側区の肝実質は萎縮していた。肝動脈・門脈への浸潤やリンパ節転移は認めなかった(Fig. 3)。

以上の検査所見から、B3を原発とする胆管内発育型のIHCで下流側の進展は左肝管まで及んでいると診断した。右肝管の隆起性病変はskip lesionと考えた。根治切除として肝左葉切除、尾状葉全切除、肝外胆管切除・再建が必要と考えた。その際の胆管切離線は、前後枝分岐部に設定した(Fig. 2b)。

手術所見:2003年8月肝左葉切除、尾状葉全切除、肝外胆管切除・再建を施行した。腹膜播種、肝内転移、リンパ節転移は認めなかった。胆管切離は、術前に設定した切離線を術中胆管造影で確認して行った(Fig. 2b)。前枝・後枝の胆管切離断

Fig. 1 Percutaneous transhepatic cholangiography 14 months before visiting our hospital showed a filling defect (arrow) in left lateral anterior branch of the intrahepatic bile duct.



端は、術中迅速病理診断で陰性であった。

摘出標本:標本の胆管を開くと、左肝管内を充滿するように発育する乳頭状腫瘍を認め、先端には細長く舌状に浮遊する部分が連続していた(Fig. 4a)。胆管造影で術前に指摘していた右肝管の小隆起性病変は、この先端部に相当すると考えられた。剖面像では、腫瘍は胆管内腔を充滿するように乳頭状に発育し、B3から左肝管まで連続して進展していた(Fig. 4b)。明らかな粘液の産生は認めなかった。背景肝は、再生結節のみられる完成した肝硬変であった。

病理組織学的所見:腫瘍細胞は、高分化な乳頭状の腺癌が主体であった(Fig. 5a)。一部には線維筋層への浸潤もみられたが(Fig. 5b)、明らかな肝実質内への浸潤は認めなかった。以上より、壁深達度としては線維筋層にとどまる胆管内発育型の肝内胆管癌と診断した。原発性肝癌取扱い規約¹⁰⁾に準じて記載すると、intrahepatic cholangiocarcinoma, intraductal growth type, papillary adenocarcinoma, pat Bhl, s0, vp0, vv0, im0, LC, T2N0M0 stageIIであった。なお、非癌部の胆管上皮には、異形成を認めなかった。

臨床経過:術後は合併症なく経過し、術後第23病日に軽快退院した。術後の血清総ビリルビン(以

Fig. 2 Cholangiography before operation

a : The tumor as a filling defect (arrows) in the intrahepatic bile duct grew up to confluence of the right and left hepatic ducts. b : There was severe stenosis of the left hepatic duct (arrow). A small elevated lesion (arrow head) was revealed as a skip lesion in the right hepatic duct. (Dotted line : estimated cutting line for curative resection)

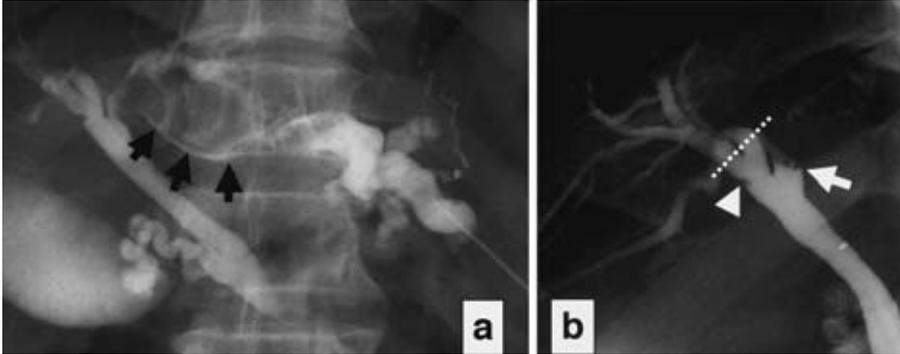
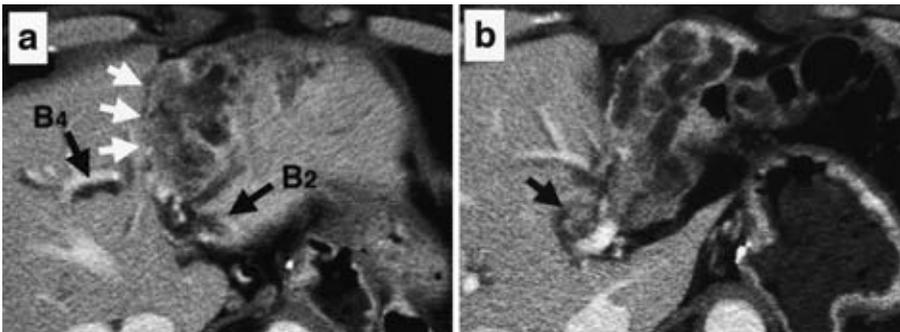


Fig. 3 Computed tomography

a : The tumor (white arrows) caused dilatation of the intrahepatic bile duct and atrophy of the left hepatic lobe. b : Left hepatic duct was filled by the tumor (arrow).



下, TBと略記)の最高値は, 0.8mg/dlであった。術後1年4か月の現在, 再発を認めず, 外来にて経過観察中である。

考 察

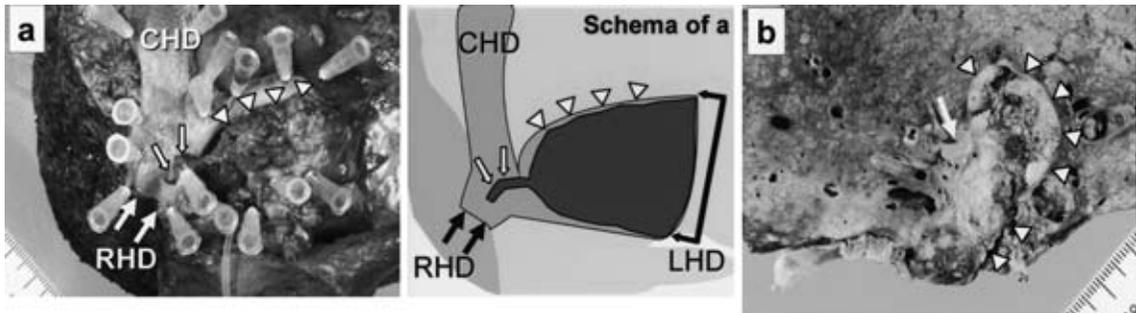
近年, IHCと慢性ウイルス性肝疾患の因果関係が注目されている。日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査¹⁾では, IHCの20.9%がHCV抗体陽性であったとされている。また, イタリアでもIHCの25%がHCV抗体陽性であったと報告されている²⁾。Kobayashiら³⁾は, IHCの発症率がC型肝硬変患者において約1,000倍高くなると

し, C型肝硬変がIHCの主要な危険因子であることをprospectiveに証明している。

2000年から2001年までの全国原発性肝癌追跡調査¹⁾では, IHC315例の肉眼形態別症例数は, 腫瘍形成型が179例(56.8%), 胆管浸潤型が35例(11.1%), 胆管内発育型が13例(4.1%)とされている。混合型としては, 腫瘍形成型+胆管浸潤型が64例(20.3%), 胆管浸潤型+胆管内発育型が2例(0.6%), 腫瘍形成型+胆管内発育型が7例(2.2%)とされている。一方で, 慢性ウイルス性肝疾患を有するIHCの肉眼型に関しては, 腫瘍形成

Fig. 4 Resected specimen

a : Left hepatic duct was dilated and filled by the tumor (arrow heads). The tip of the tumor (arrows) was floating in right hepatic duct, which was misdiagnosed as a skip lesion preoperatively. (RHD : right hepatic duct, LHD : left hepatic duct, CHD : common hepatic duct) b : Cut surface of the specimen also showed an intraductal tumor (arrow heads). There was no invasion to liver parenchyma by the tumor. (arrow:umbilical portion of the left portal vein).



型が慢性ウイルス性肝疾患との関係が高く⁴⁾⁵⁾、とりわけ硬変肝においてその発生が多いことが指摘されている⁶⁾。慢性ウイルス性肝疾患におけるIHCを肉眼形態別に集積した報告は少ないが、小林ら⁷⁾はC型肝硬変の経過観察中に認められたIHCの17例について、腫瘤形成型が15例、胆管浸潤型が2例であったとしている。Yamamotoら⁵⁾は、ウイルス性肝疾患を背景に発生した3cm未満の12例のIHCについて、nodular typeが6例で、non-nodular typeが6例であったとしているが、non-nodular typeの詳細については記述されていない。

胆管内発育型IHCに関しては、B型肝炎患者において2例の報告がみられるが⁸⁾⁹⁾、それらの報告では特に肝炎と発癌の因果関係については述べられていない。C型肝硬変において、純粋な胆管内発育型IHCが発生したとする報告は、我々の検索した範囲ではこれまでなく、本例がはじめての報告と考えられた(検索条件:医学中央雑誌1983~2004年、「胆管細胞癌」「胆管内発育型」「C型肝炎」で検索)。

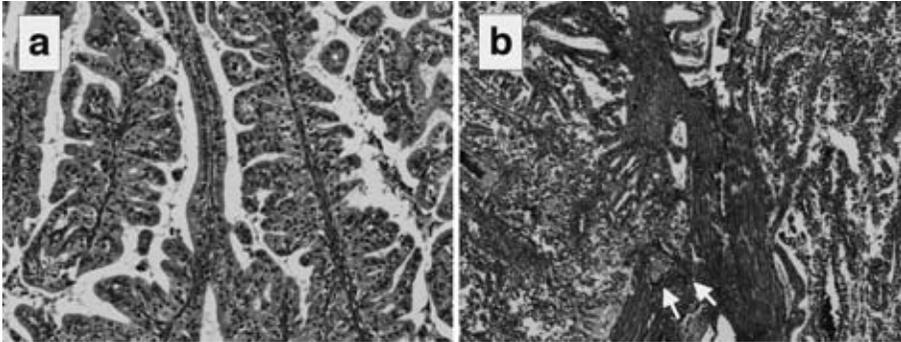
肝炎ウイルスがIHCの発癌過程において、どのように関わっているかはいまだ不明である。Asayamaら¹¹⁾は組織学的に異型反応性細胆管がIHC同様にNCAM/bcl-2を発現することから、胆管癌発生の母地である可能性を推論している。ま

た、Uchidaら¹²⁾は慢性C型肝炎で増殖している細胆管上皮にHCVコア抗原の存在を示しており、これらがIHC発生母地である可能性を指摘している。肝内胆管癌の肉眼型の差異がどのように生ずるのかはいまだ解明されていない。また、それぞれの肉眼型が肝内胆管のどのレベルを発癌母地としているかについても、十分解明されていない。しかしながら、臨床的観察からは腫瘤形成型はかなり末梢レベルの細い肝内胆管に由来し、胆管内発育型は区域・亜区域枝レベルの比較的太い肝内胆管を発癌の母地とする¹²⁾と考えて、矛盾はないと思われる。この両者の関係は、膵臓における浸潤性膵管癌と膵管内乳頭粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous tumor;以下、IPMTと略記)との関係と類似しており、近年胆管内発育型IHCとIPMTの共通点が報告されている^{13)~15)}。本例は、その形態からして、B3レベルの比較的太い肝内胆管から発生した胆管内発育型IHCであり、その発癌過程においてHCVが関与したかどうかは不明である。前述したように、HCVが細胆管レベルの末梢胆管上皮に影響を与えているという報告からすると、本例では単にC型肝炎に胆管内発育型IHCが合併しただけという可能性も考えられる。同様の症例があるか今後の症例の集積を待ちたい。

本例において右尾状葉切除の必要があったかは

Fig. 5 Pathologic examination

a: The tumor was papillary adenocarcinoma. (HE stain $\times 10$) b: Although there was minimal invasion to the fibromuscular layer (arrows), the tumor was mainly located in the mucosal layer. (HE stain $\times 4$)



議論がある。術前画像診断では左葉肝内胆管枝の評価は困難であり、一部の右尾状葉胆管枝が左肝管から分岐している可能性も否定できないと考えた。また、腫瘍が胆管内発育型であり、画像診断では捕捉不能な腫瘍の右尾状葉胆管枝への微細な進展もありえると考えた。以上から、我々は根治性を高めるために右尾状葉切除を施行した。

術前肝予備能の指標は、TBとICG R₁₅で耐術可能な肝切除範囲を規定しているいわゆる幕内基準¹⁶⁾が、本邦では広く使用されている。本例はICG R₁₅が30%以上であり、幕内基準では左葉切除ができないことになる。しかし、切除すべき左葉胆管枝は著明に拡張しており、左葉全体を非機能肝と術前評価した。実際に、術後肝不全に陥ることなく耐術が可能であった。しかし、現段階においては幕内基準の適応を拡大することのできる明確な指標はなく、本例のような幕内基準逸脱例については慎重な適応評価が必要である。特に、本例のように部分的に非機能肝を有する症例においては、非機能肝をどのように定量的に術前肝予備能に反映させるかの明確な指標はないのが現状である。今後、ICGなどの肝機能検査と切除機能肝容積の両者が考慮された明確かつ安全な術前肝予備能の指標が必要と考えられる。

文 献

1) 日本肝臓学会編：第16回全国原発性肝癌追跡

調査報告(2000-2001)。日本肝臓学会事務局、京都、2004

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 金本秀行, 江畑智希, 上坂克彦ほか: 診断に苦慮した進行大腸癌術後に発見された慢性C型肝炎合併胆管細胞癌の1例. *胆道* **18**: 217-223, 2004
- 5) Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M et al: Minute nodular intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* **82**: 2145-2149, 1998
- 6) Tomimatsu M, Ishiguro N, Taniai M et al: Hepatitis C virus antibody in patients with primary liver cancer (hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma) in Japan. *Cancer* **72**: 683-688, 1993
- 7) 小林正宏, 池田健次, 熊田博光: C型肝硬変の経過観察中に認められた胆管細胞癌に関する検討. *Liver Cancer* **9**: 214-218, 2003
- 8) 大石正博, 高倉範尚, 八木孝仁ほか: 肝細胞癌との鑑別が困難であった尾状葉胆管枝原発の胆管内発育型肝内胆管癌の1例. *手術* **54**: 695-698, 2000
- 9) 中村厚夫, 八木一芳, 関根厚雄ほか: 特徴的な発育形態を示した胆管内発育型肝内胆管癌の1切除術. *消画像* **2**: 713-718, 2000
- 10) 日本肝臓学会編: 原発性肝癌取扱い規約. 第4

- 版. 金原出版, 東京, 2000
- 11) Asayama Y, Aishima S, Taguchi K et al : Coexpression of neural cell adhesion molecules and bcl-2 in intrahepatic cholangiocarcinoma originated from viral hepatitis : relationship to atypical reactive bile ductule. *Pathol Int* **52** : 300—306, 2002
 - 12) Uchida T, Shikata T, Tanaka E et al : Immunoperoxidase staining of hepatitis C virus in formalin-fixed, paraffin-embedded needle liver biopsies. *Virchows Arch* **424** : 465—469, 1994
 - 13) Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A et al : Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol* **17** : 851—861, 2002
 - 14) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y et al : Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* **34** : 651—658, 2001
 - 15) Kim HJ, Kim MH, Lee SK et al : Mucin-hypersecreting bile duct tumor characterized by a striking homology with an intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Endoscopy* **32** : 389—393, 2000
 - 16) 幕内雅敏, 高山忠利, 山崎 晋ほか : 肝硬変合併肝癌治療の Strategy. *外科診療* **29** : 1530—1536, 1987

A Case of Intrahepatic Cholangiocarcinoma of Intraductal Growth Type in a Patient with Liver Cirrhosis Type C

Hideyuki Kanemoto, Atsuyuki Maeda, Katsuhiko Uesaka,
Kazuya Matsunaga, Junko Izai and Hiroyoshi Furukawa*

Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Division of Diagnostic Radiology*,
Shizuoka Cancer Center

A 62-year-old man attended another hospital for abdominal pain, where dilatation of the intrahepatic bile duct in the left hepatic lobe was discovered, in which a tumor was detected. He came to our hospital for further examination in July 2003. Abdominal CT and cholangiography revealed an intrahepatic bile duct tumor of the left lobe, which extended to the confluence of the right and left hepatic ducts. We diagnosed it as an intrahepatic cholangiocarcinoma of the intraductal growth type, and left lobectomy of the liver was deemed necessary for curative resection. Despite the poor indocyanine green clearance test (R_{15} 37%, K 0.089), the curative resection seemed to be possible because the estimated volume of the future resected liver was small as assessed by CT volumetry. We performed left hepatic lobectomy, caudate lobectomy and extrahepatic bile duct resection in August 2003. The patient was discharged on the 23rd postoperative day without any complication. The intrahepatic cholangiocarcinoma in chronic viral liver disease has gained more attention recently, but many of which are of the mass-forming type. There has been no reported case of intrahepatic cholangiocarcinoma of the intraductal growth type in a patient with liver cirrhosis type C.

Key words : cholangiocarcinoma, intraductal growth, liver cirrhosis type C

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1738—1743, 2005]

Reprint requests : Hideyuki Kanemoto Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Shizuoka Cancer Center
1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, 411-8777 JAPAN

Accepted : April 27, 2005