

症例報告

再切除しえた肝内胆管癌の1例

千葉県がんセンター消化器外科

成本 壮一 山本 宏 浅野 武秀 永田 松夫
滝口 伸浩 貝沼 修 早田 浩明 趙 明浩
森 幹人 竜 崇正

症例は70歳の女性で、2001年9月、他院において肝右葉の肝内胆管癌の診断で肝右葉切除術を受けた。初回手術時進行度はt2, n0, m0, stage IIであったが、sm (+)となった。術中に癌露出部は癌細胞の遺残を疑い、マイクロウェーブにて焼灼された。術後6か月経過した2002年3月、残肝切除断端の再発を疑われ当院紹介受診。術後の変化とも考えられ経過観察していたところ、1年後には病変部の増大を認めた。他病変を認めないことから残肝再発に対して2003年4月、肝S4+S1の亜区域切除+肝外胆管切除術を施行。肉眼的には前回手術時右グリソン断端部に一致して長径2.5cmの境界明瞭な白色結節を認めた。病理組織学的検索では中分化型腺癌s0, n0, vp0, va0, b0, sm (+)であった。肝内胆管癌再発と診断した。術後2年11か月経過したが再々発を認めない。

はじめに

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma ; 以下、ICC と略記) においては手術による切除が唯一根治性の得られる治療法である¹⁾。術後再発に対しても同様であるが、再切除の適応となる症例は少なく、再発例の予後は不良である²⁾³⁾。今回、我々は肝内胆管癌術後再発病変に対して再切除を行い、その後再々発を認めていない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：72歳、女性

主訴：特になし

既往歴、家族歴：特になし。

現病歴：2001年9月肝内胆管癌の診断にて近医で肝右葉切除術を受けた。2002年3月残肝再発を疑われ当院紹介受診したが、確定診断つかず、経過観察となった。2003年2月肝断端部再発と診断し精査加療目的に当科入院。

入院時現症：眼球結膜に黄染なし。腹部手術癒

痕を認めたが腫瘤触知しなかった。

入院時検査成績：血算、生化学検査に異常を認めなかった。感染症はHCV (-)、HBV (-)。凝固系に異常を認めなかった。Indocyanine green (以下、ICG と略記) テストは15分停滞率(以下、R₁₅ と略記) 18.4% で、liver damage A であった。腫瘍マーカーはCEA, CA19-9, AFP は正常値であった (Table 1)。

前医での初回手術前造影CT：肝右葉に長径8cmの境界不明瞭、辺縁に造影効果を認め内部造影不良な腫瘤を認めた。腫瘤はグリソン右1次分枝まで浸潤像を認めた。尾状葉への浸潤は認めなかった (Fig. 1)。

初回手術：近医で肝右葉切除術を施行した。最終進行度はt2, n0, m0, stage IIであった。術中肉眼的に肝切離面に癌が露出した。癌細胞の遺残が疑われたため、癌露出部の肝実質にマイクロ波凝固療法 (microwave coagulation therapy ; 以下、MCT と略記) を追加した。

術後6か月、当院初診時造影CT：肝切除断端部に径2cmの造影効果の乏しい領域を認めた (Fig. 2)。

<2006年5月31日受理>別刷請求先：成本 壮一
〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町666-2 千葉県
がんセンター消化器外科

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5.0×10 ³ /μl	BUN	17 mg/dl
Hb	12.9 g/dl	Cre	0.58 mg/dl
Ht	33.2 %	BS	82 mg/dl
PLT	18.5 /μl	HBs Ag	(-)
GOT	22 IU/l	HCV Ab	(-)
GPT	17 IU/l	PT	10.6 sec (114%)
ALP	240 IU/l	APTT	28.7 sec
T-BIL	0.8 mg/dl	ICG-R15	18.4 %
TP	7.0 g/dl	CEA	3.1 ng/ml
ALB	4.0 g/dl	CA19-9	5U /ml
Na	140 mEq/l	AFP	5 ng/ml
K	3.9 mEq/l		

Fig. 1 Contrast enhanced CT shows a peripherary enhanced mass, 8cm in diameter with indistinctive border, invading to right branch of Glisson's sheath.



Fig. 2 Contrast enhanced CT shows poorly enhanced area on the cut surface of the liver.

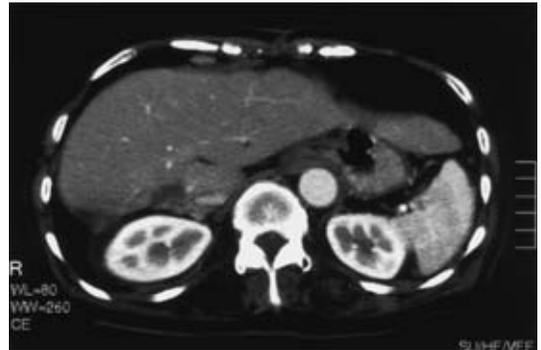
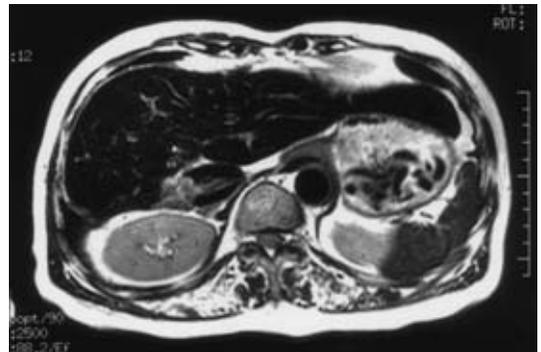


Fig. 3 T2-weighted MRI shows a high intensity area on the cut surface of the liver.



当院初診時 MRI : T2 強調像では high intensity な腫瘤を認めた (Fig. 3).

以上より, 肝断端部再発が疑われた. 術後 6 か月と短期間であること, MCT の焼灼痕の可能性もあることから経過観察とした.

術後 17 か月, 再手術前造影 CT : 肝断端部 low density area は径 3cm と増大していた (Fig. 4).

再手術前 MRI : T2 強調像で high intensity な腫瘤が径 3cm と増大していて, グリソン鞘右 1 次分枝断端部を中心として S4 および S1 の肝実質に浸潤していた (Fig. 5). 以上より, 肝断端部再発と診断し, 肝外病変がないことから手術適応とした. 画像上, 胆管拡張, 門脈閉塞の所見を認

Fig. 4 Contrast enhanced CT shows a poorly enhanced area grew in size.

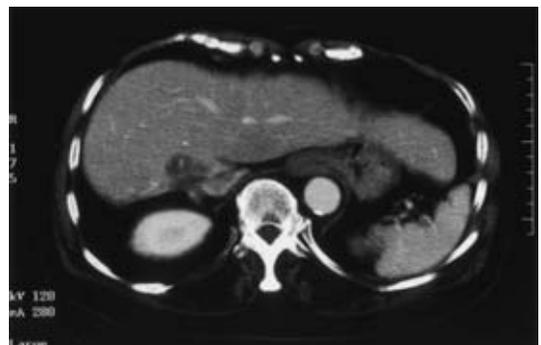


Fig. 5 T2-weighted MRI shows a high intensity area invading the caudate lobe of the liver.

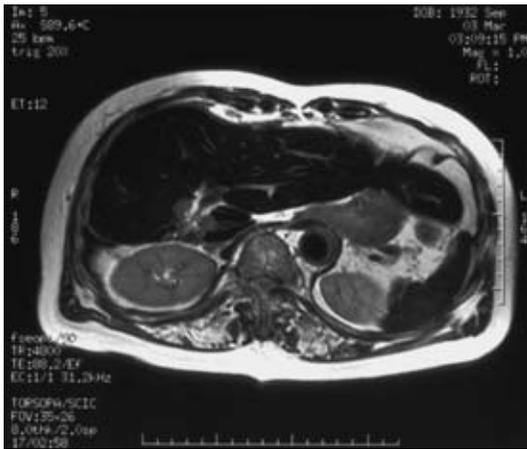


Fig. 6 Resected specimen shows a mass-forming type tumor on the cutted end of the Glisson's sheath (arrows).

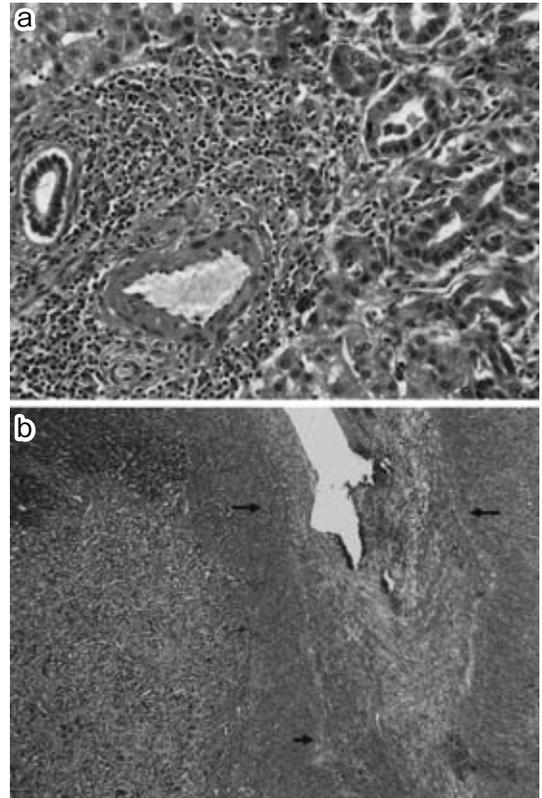


めなかったが、グリソン鞘右1次分枝断端部からグリソン鞘に沿った浸潤の可能性を否定できないことから、2003年4月、肝外胆管切除を伴った肝内側区域、尾状葉切除術を施行した。

手術所見：右葉切除後の肝断端部に腫瘤を触知した。腫瘍周囲は前回手術の影響で著明な癒着がみられ、剥離操作に難渋し、一部で腫瘍が露出した。Spiegel葉をS4につけるようにして肝外胆管と合併切除した。B4およびB2、B3の共通管に対して胆管空腸吻合した。

再手術切除標本肉眼検査所見：剖面像で前回手術時のグリソン鞘断端部と思われる部位に接して腫瘤形成を認めた (Fig. 6)。

Fig. 7 a: Microscopic findings show moderately differentiated adenocarcinoma growing invasively into surrounding liver parenchyma, but not into the Glisson's sheath. b: Carcinoma invaded an external sheath of the portal vein (arrows) on the cutted end of the right branch of the Glisson's sheath.



切除標本病理組織学的検査所見：中分化型腺癌が比較的境界明瞭、浸潤性に増殖していたが、腫瘍の脈管侵襲は認めなかった (Fig. 7a)。前回肝切除断端部において腫瘍はグリソン鞘内で門脈外膜に軽度浸潤認めるのみで、組織学的には肝実質よりの再発と考えられた (Fig. 7b)。手術時に腫瘍が露出した剥離面で病理組織学的切除断端 (surgical margin；以下、sm と略記) が陽性となった。肝切除面には腫瘍の露出を認めなかった。原発性肝癌取扱い規約第4版に準じて記載すると、中分化型腺癌 s0, n0, vp0, va0, b0, sm (+) の ICC と診断した。

Table 2 MF type ICC resected for recurrent disease

	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5
Age	64	37	59	74	72
Sex	f	f	f	m	f
Type of tumor	MF	MF	MF	MF	MF
Size of tumor	8	11	9	11	8
Operative procedure (1 st)	Hr0	Hr2 (LM)	Hr2 (AP)	Hr3 (LMC)	Hr2 (AP)
N	0	1	0	0	0
V/B	unknown	0	unknown	0	0
IM	+	+	-	-	-
SM	-	-	-	-	+
Duration to recurrence (month)	16	6	28	unknown	17
Site of recurrence	liver	liver	liver	liver	liver
Operative procedure (2 nd)	Hr0	Hr0	Hr0	Hr0	HrS + BD
Duration after 2 nd operation	4y10m	8y5m	7y4m	6y	2y11m
The year reported	1989 ¹¹⁾	1993 ¹²⁾	2001 ¹³⁾	2005 ¹⁴⁾	present case

術後経過：再切除術から2年11か月経過したが再々発を認めない。

考 察

ICCは肉眼型から腫瘍形成 (mass-forming；以下、MFと略記)型、胆管浸潤型、胆管内発育型に分類され、それぞれ腫瘍の伸展経路、再発形式、予後に特徴があると報告されている^{4)~6)}。Inoueら³⁾はMF型ICC88例につき詳細に検討し報告している。肉眼的治癒切除率は88例中52例(59%)。肉眼的治癒切除52例中16例(30%)にsm(+)、21例(40%)にリンパ節転移を認め、32例(62%)に再発を認めたという。予後規定因子としてリンパ節転移、sm、脈管侵襲をあげている。これらを認めない場合、つまり原発性肝癌取扱い規約第4版でいうstage IIまでで、かつ治癒切除されている症例は5年生存率86%との報告もあり、MF型ICCであっても根治切除により良好な予後が期待される^{5)~9)}。

MF型の再発形式は半数以上が肝切離断端陽性を含めた残肝再発で、以下、腹膜、リンパ節、肺、骨と続く¹⁰⁾。再発症例に対して化学療法を試みた報告はあるが、長期生存には至らず術後3年で再発を認めた1例を除いて初回手術から2年以上の生存はない³⁾⁵⁾。しかし、今回のように再切除により2年以上の生存を得られた報告は、医学中央雑誌で1983年から2005年の範囲で「肝内胆管癌」、

「再発」をキーワードとして、またPubMedで1950年から2005年の範囲で「intrahepatic cholangiocarcinoma」をキーワードにしての検索で、自験例を含めて5例であった(Table 2)^{11)~14)}。初回手術から再発までの期間は、柚木らの報告(case 2, Table 2)を除く4例では17~28か月とICCとしては比較的長い経過であり、血管侵襲、リンパ節転移を認めないstage IIであった¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。Case 2はリンパ節転移陽性で術後6か月で残肝再発しているが、その後1年2か月で肝断端、6年11か月で十二指腸に再発を繰り返しており、いずれも再切除され長期生存が得られている¹²⁾。自験例を含めた再切除例5例の腫瘍径は8~11cmと比較的大きい傾向にあり、そのような症例では脈管侵襲陽性が多く肝内転移、残肝再発を来しやすいと言われている¹⁵⁾。今回の症例は初回手術時、単発で脈管侵襲、リンパ節転移がなくstage IIと良好な予後が期待される症例であったが、肝予備能がICG-R₁₅ 18.4%であり、尾状葉切除、右3区域切除を前医で躊躇した経緯があり、右葉切除で癌を遺残する結果となったと考えられる。肝門処理においてもグリソン鞘を一括処理したことから、肝門部での剥離面で十分な剥離の余裕を確保できなかったことも癌が遺残した一つの原因と考えた。また、前回手術時に追加したMCTが奏功した可能性も考えられるが、切除標本上その効果判定は

困難であった。しかし、MCT 治療部に再発を来たしたことを考えると、癌は遺残していたものと考えられた。腹膜播種や遠隔転移を来たさず局所のみ再発したこと、また再切除時 sm (+) にもかかわらず3年弱の無再発生存が得られていることは、病理組織学的に腫瘍細胞の増殖が緩徐で、脈管への浸潤傾向に乏しかったことなどが考えられた。今後、再々発の可能性が懸念され厳重な経過観察を行っている。

一般に、ICC のリンパ節転移は切除例の30～45% にみられ、転移陽性例に長期生存は得られないため、リンパ節郭清が予後に寄与しないとする報告が多い^{3)5)16)～18)}。一方、転移陽性例でも郭清により長期生存例の報告もあり、また予後判定のためにも郭清が必要との報告もあり、ICC では郭清の適応は定まっていないのが現状である¹⁹⁾²⁰⁾。胆管浸潤型では肝十二指腸間膜のリンパ節郭清を追加すべきとする報告がある⁵⁾。自験例では、前回手術時にリンパ節郭清を施行しておらず、グリソン鞘への癌浸潤が懸念されたため、リンパ節郭清を追加した。自験例以外の ICC 再切除4例の報告は、初回手術時の sm は癌陰性であり、根治術が施行されている。しかし、自験例では初回手術時に sm は癌陽性であったにもかかわらず、局所のみ再発を来たした。さらに、再切除時にも sm は癌陽性であったにもかかわらず、3年弱の無再発生存が得られており、貴重な症例と考え報告した。

文 献

- Ikai I, Arai S, Ichida T et al : Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatol Res* **32** : 163—172, 2005
- Shiraishi M, Hiroyasu S, Nagahama M et al : Characteristics of hepatocellular carcinoma in patients with negative virus markers : clinicopathologic study of resected tumors. *World J Surg* **23** : 301—305, 1999
- Inoue K, Makuuchi M, Takayama T et al : Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery* **127** : 498—505, 2000
- Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T et al : Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Surg Oncol* **69** : 162—167, 1998
- Ohtsuka M, Ito H, Kimura F et al : Result of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg* **89** : 1525—1531, 2002
- Nozaki Y, Yamamoto M, Ikai I et al : Reconsideration of the lymph node metastasis pattern (N factor) from intrahepatic cholangiocarcinoma using the International Union Against Cancer TNM staging system for primary liver carcinoma. *Cancer* **83** : 1923—1929, 1998
- Uenishi T, Hirohashi K, Kubo S et al : Clinicopathological factors predicting outcome after resection of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* **88** : 969—974, 2001
- Kawarada Y, Yamagiwa K, Das BC : Analysis of the relationships between clinicopathologic factors and survival time in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* **183** : 679—685, 2002
- Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S et al : Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* **185** : 429—436, 1997
- Morimoto Y, Tanaka Y, Ito T et al : Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **10** : 432—440, 2003
- 山本 宏, 山本義一, 長島 通 : 肝再切除により6年2ヶ月生存している胆管細胞癌の1例. *日消外会誌* **22** : 1891—1894, 1989
- 柚木靖弘, 浜崎啓介, 三村 久 : 興味ある経過をたどった胆管細胞癌の1例. *肝臓* **34** : 831—836, 1993
- Yamamoto M, Takasaki K, Otsubo T et al : Recurrence after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **8** : 154—157, 2001
- Kurosaki I, Hatakeyama K : Repeated hepatectomy for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **17** : 125—130, 2005
- Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T et al : Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma : four patients surviving more than five years. *Surgery* **111** : 617—622, 1992
- Isa T, Kusano T, Shimoji H et al : Predictive factors for long-term survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* **181** : 507—511, 2001
- Shimada M, Yamashita Y, Aishima S et al : Value of lymph node dissection during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* **88** : 1463—1466, 2001
- Nozaki Y, Yamamoto M, Ikai I et al : Reconsideration of the Lymph node metastasis pattern (N factor) from intrahepatic cholangiocarcinoma using the International Union Against Cancer TNM

- staging system for primary liver carcinoma. *Cancer* **83** : 1922—1929, 1998
- 19) Murakami Y, Yokoyama T, Takesue Y et al : Long-term survival of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with metastasis to the para-aortic lymph nodes. *Surgery* **126** : 105—106, 2000
- 20) Ohtsuka M, Ito H, Kimura F et al : Extended hepatic resection and outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **10** : 259—264, 2003

A Case of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Resected Repeatedly for the Remnant Liver Tumor

Soichi Narumoto, Hiroshi Yamamoto, Takehide Asano, Matsuo Nagata,
Nobuhiro Takiguchi, Osamu Kainuma, Hiroaki Souda, Akihiro Cho,
Mikito Mori and Munemasa Ryu
Department of Gastrointestinal Surgery, Chiba Cancer Center

A 70-year-old woman was admitted to our hospital in April 2003 because of suspicion of recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). She had undergone right lobe hepatectomy for the diagnosis of ICC at another hospital in September 2001, and the final diagnosis was t2 n0 m0 stage II. She was referred to our hospital 6 months postoperatively because of suspicion of recurrent disease in the remnant liver. We could not differentiate between recurrence and degeneration due to microwave ablation. After a 1-year follow-up period, CT and MRI images showed growth in size of a tumor at the margin of the remnant liver, and we diagnosed it as recurrence of ICC. In April 2003 hepatic resection of S4 + 1, extrahepatic bile duct resection, and dissection of the lymph node in the hepatoduodenal ligament was performed. Macroscopic examination revealed a mass-forming type tumor in the cut end of the Glisson's sheath of the right branch of common bile duct. Pathological examination revealed moderately differentiated adenocarcinoma of the liver, and the final diagnosis was recurrence of ICC. There were no signs of recurrent disease in any imaging examinations or serology tests at the 2-year 11-month follow-up examination.

Key words : recurrence, repeated hepatectomy, liver cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 63—68, 2007]

Reprint requests : Soichi Narumoto Department of Gastrointestinal Surgery, Chiba Cancer Center
666-2 Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba, 260-8717 JAPAN

Accepted : May 31, 2006