

症例報告

## 胆管内発育し胆道出血を来した混合型肝癌の1切除例

鳥取大学医学部病態制御外科

尾崎 知博 齊藤 博昭 遠藤 財範  
堅野 国幸 廣岡 保明 池口 正英

症例は73歳の女性で、肝細胞癌にて内科的治療を繰り返し施行されていた。経過観察中に突然腹痛が出現したため、腹部CTを撮影したところ肝S4に径2cmの肝腫瘍、肝内胆管拡張、総胆管内に高吸収域を認めた。上部消化管内視鏡検査で Vater 乳頭部からの出血を認め、肝細胞癌の胆道出血が疑われた。腫瘍塞栓の成長が急速であり総胆管まで達していたため、拡大肝左葉切除術を行った。術後の病理組織学的検査では混合型肝癌であった。術後14か月で肺および残肝再発を来したものの、術後24か月現在生存中である。胆管内発育し胆道出血を来した混合型肝癌の報告例は本邦では1例を認めるのみであり、本症例は非常に貴重な症例と考えられた。一般に、胆道出血を伴う肝細胞癌の予後は不良であるが、切除症例には長期生存例も見られることから、混合型肝癌でも可能であれば本症例と同様に積極的に肝切除を行うことで良好な予後が得られる可能性があると思われた。

### はじめに

混合型肝癌は比較的まれな疾患であり、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; 以下, HCC と略記) と胆管細胞癌 (cholangiocellular carcinoma; 以下, CCC と略記) が混在する腫瘍である。HCC はしばしば門脈、肝静脈に浸潤し腫瘍塞栓を形成するが、胆管に浸潤し腫瘍塞栓を形成することはまれである。一方、CCC は胆管浸潤を来しやすいが、腫瘍塞栓の形態で胆管内に発育することはまれである。今回、我々は胆管内腫瘍塞栓から胆道出血を認めた混合型肝癌の1切除例を経験した。これまでに胆管内腫瘍塞栓を伴った混合型肝癌報告例は少なく、さらに腫瘍塞栓から胆道出血を来した混合型肝癌は本邦では1例の報告を認めるのみであり、非常に貴重な症例と思われたので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：73歳、女性  
主訴：黄疸、上腹部痛

生活歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：輸血歴なし。その他特記すべきことなし。

現病歴：平成2年に検診でHBs抗原陽性を指摘され、平成4年よりB型慢性肝炎の症状で近医にて治療をうけていた。平成7年に肝硬変と診断され、腹水・肝性脳症にて加療を受けた。平成9年にHBs抗原陰性化、HBV、DNA陰性化により肝機能は改善した。平成9年にHCCを発症した以降、内科、放射線科にて加療をうけていた。平成9年に肝S3のHCCに対して経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy; 以下, PEIT と略記)、平成12年に肝S4、S5のHCCに対してPEIT、肝S8のHCCに対して肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization; 以下, TAE と略記)、平成13年に肝S4、S5のHCCに対してTAE、PEIT、ラジオ波凝固壊死療法 (radiofrequency ablation therapy; 以下, RFA と略記)、平成15年に肝S4のHCCに対してRFAを施行された。平成16年7月、腹部造影CTにて肝S4に径2cmの腫瘍が認められHCC

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	2,100 / $\mu$ l	T-bil	2.3 g/dl
RBC	$307 \times 10^4$ / $\mu$ l	D-bil	1.2 g/dl
Hb	11 g/dl	Alb	3.6 g/dl
PLT	$62 \times 10^4$ / $\mu$ l	AST	49 IU/l
PT	89.3 %	ALT	37 IU/l
HPT	60.4 %	ALP	296 IU/l
		$\gamma$ -GTP	136 IU/l
HbsAg/sAb	(-) / (-)	CRP	< 0.05 g/dl
HbeAg/eAb	(-) / (-)		
HbcAb $\times 200$	26 %	ICG R15	34 %
HBV DNA	< 3.7 LGE/ml	ICG K	0.08 %
HCVAb	(-)		
AFP	4.9 ng/ml		
PIVKA-II	127 mAU/ml		

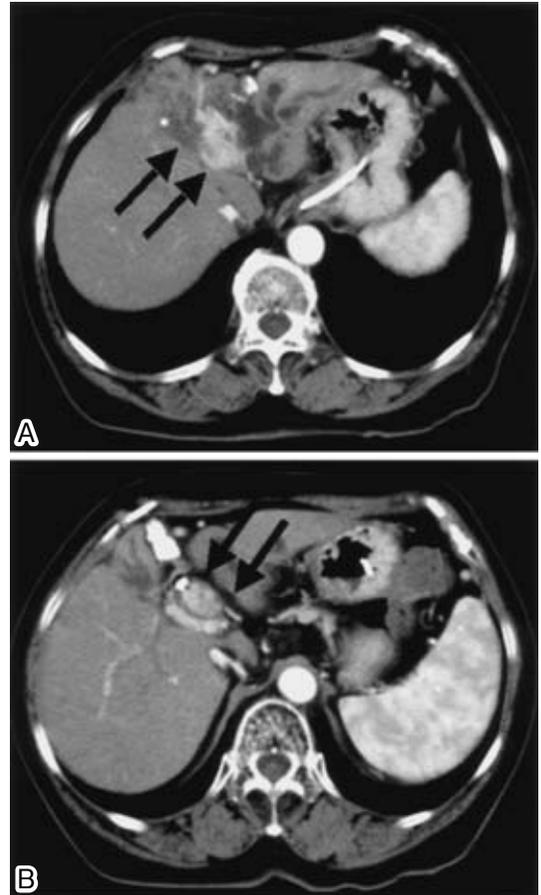
Child-Pugh 6 points A, liver damage B

再発が疑われた。8月に突然腹痛が出現して当院内科を受診した。軽度の黄疸が認められ、腹部CTで左肝内胆管拡張と総肝管・総胆管内の高吸収域が認められた。さらに、上部消化管内視鏡検査で Vater 乳頭部からの出血を認め、HCCの胆管腫瘍塞栓からの胆道出血が疑われ、精査加療目的にて内科入院となった。胆道出血による閉塞性黄疸に対し内視鏡的逆行性胆道ドレナージ (endoscopic retrograde biliary drainage; 以下、ERBDと略記) チューブを留置した。ドレナージにて症状は軽快し、胆道出血も一時的であったためTAEは施行せず保存的加療を行った。逆行性胆管造影検査では右前・後区域枝の合流部胆管に腫瘍塞栓を認め右肝内胆管の拡張を認めた。腫瘍塞栓の成長が急速で総胆管まで達していたため、手術目的にて当科に転科となった。

入院時現症：意識清明。血圧160/90mmHg。眼球結膜に黄疸が認められた。胸部異常所見なく、腹部は平坦、軟で圧痛を認めなかった。心窩部に肝臓を3横指触知した。腹水、下腿浮腫、羽ばたき振戦などは認められなかった。

入院時検査所見：白血球、血小板の減少を認めたがヘモグロビンの低下は認めなかった。肝機能低下を認め、Child-Pugh 6点-A, liver damage Bであった。腫瘍マーカーはAFP 4.9ng/mlと正常範囲内であったが、PIVKA-IIは127mAU/mlと

Fig. 1 A : Dynamic CT showed a tumor in the liver (S4) enhanced extremely in early phase (arrow). The peripheral intrahepatic duct were dilated. B : Dynamic CT showed a high-density mass in the common bile duct (arrow).



上昇していた。HBs抗原、HCV抗体は陰性であった (Table 1)。

腹部CT所見：ERBDチューブを前区域まで挿入していた。肝S4門脈臍部近傍に早期濃染を示し、後期相ではwash outされる約2.5cmの腫瘍を認め、この左葉末梢側の胆管が拡張しており、右前・後区域枝にも軽度の胆管拡張が認められた。総肝管・総胆管内に濃染像を認め、胆管内腫瘍塞栓およびそこから出血で閉塞性黄疸を来したと考えられた。門脈腫瘍塞栓は認めなかった (Fig. 1)。

Fig. 2 Angiography showed a slight tumor stain in the liver (S4) (arrow).

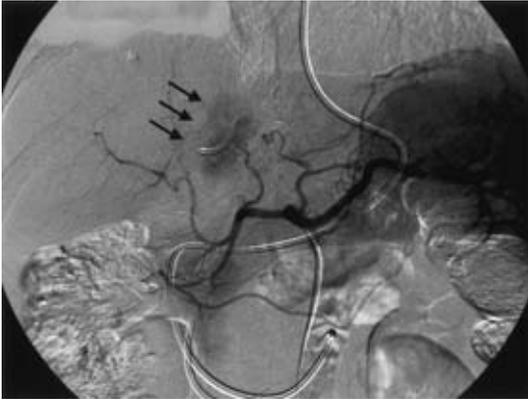
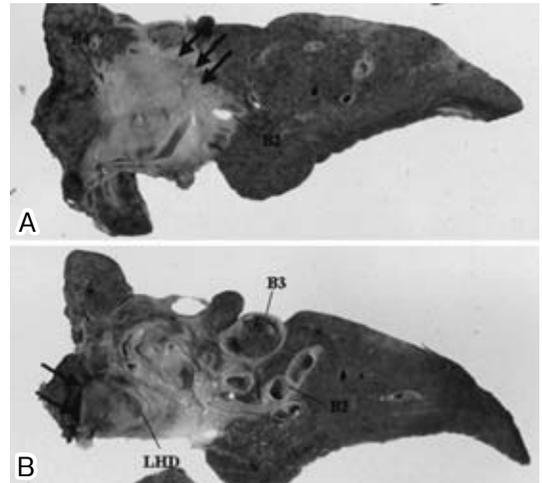


Fig. 3 Retrograde cholangiography did not show the left and posterior bile duct, and showed filling defects in the common bile duct.



血管造影検査所見：腹腔動脈造影検査では左肝動脈は左胃動脈より，中肝動脈は総肝動脈より，右肝動脈は胃十二指腸動脈より分岐していた。A4が栄養血管となっておりその部に腫瘍濃染像が認

Fig. 4 The macroscopic specimen of the liver showed a main tumor (A (arrow)) and an intra-ductal tumor thrombus (B (arrow)).



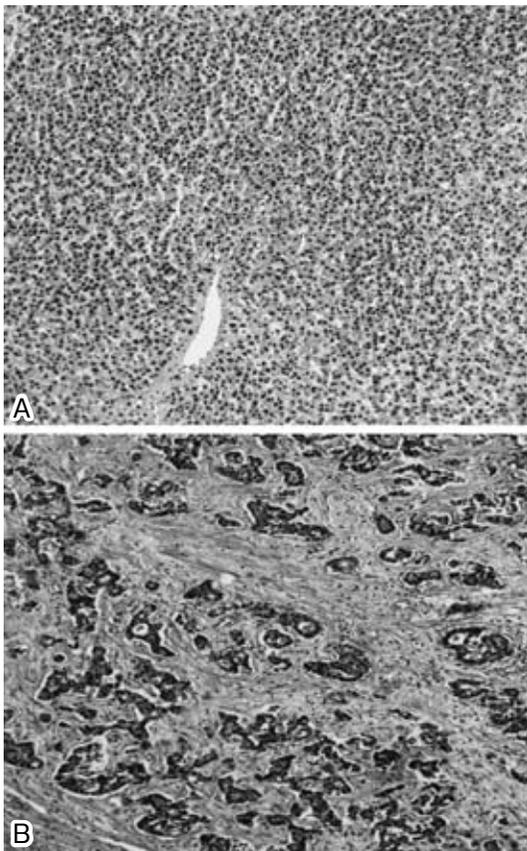
められた。A-P シャントは認めなかった (Fig. 2)。

逆行性胆管造影検査所見：左肝内胆管・右後区域枝は造影されなかった。総胆管・総肝管に陰影欠損像を認め，肝 S4 に存在する腫瘍からの胆管内腫瘍塞栓が 3 管合流部まで達していると考えられた。胆嚢内に 2 個胆石が認められる (Fig. 3)。

以上の所見より，HCC の胆管内腫瘍塞栓からの胆道出血と診断した。胆管内腫瘍塞栓が急速に増大してきており，右肝内肝管の拡張まで来したため手術を施行した。

術中所見：開腹したところ肝臓は白色調，表面凹凸不整，辺縁鈍で腹水を少量認め，肝硬変の所見であった。腫瘍は S4 に存在し，中肝静脈と接していた。腫瘍塞栓はここから左肝内胆管・総肝管・総胆管に向かって伸びており，その末梢側の肝管の拡張を認めた。肝左葉は萎縮しており非機能肝と考えられ，手術は拡大肝左葉切除術および胆嚢摘出術を行った。明らかなリンパ節腫大は認めず，術前診断も HCC であったため，リンパ節郭清は行わなかった。左右肝管分岐部で左肝管を切離したところ腫瘍塞栓は肝管壁との接着性に乏しく剥離は容易であり，総肝管・総胆管の腫瘍塞栓をすべて摘出することが可能であり肉眼的に明ら

Fig. 5 Histological findings revealed combined hepatocellular (A) and cholangiocellular carcinoma (B).



かな癌の遺残なく手術を終了した。

摘出標本：腫瘍は明瞭な結節を形成し大きさは2.5×2.5×2.5cm, 白色充実性, 境界は明瞭で被膜・隔壁を形成しており, 被膜浸潤を認め, 浸潤性に増殖していた. B4 胆管から中枢側は左肝管・総肝管・総胆管内に末梢側は B3 胆管内に胆管内腫瘍塞栓が認められた. St-MA, H2, eg, Fc (+), Fc-inf (+), Sf (-), S1, N0, Vp0, Vv0, B4, IM0, P0, SM (-), LC, T3, N0, M0, stage III (Fig. 4).

病理組織学的検査所見：神経周囲浸潤, 胆管浸潤および門脈浸潤が認められた. 主腫瘍では腫瘍成分の多くが腺腔を形成しており CCC の像を呈していたが, 一部に充実性・索状に増殖する高～

中分化な HCC の像がみられ, 混合型肝癌と診断された (Fig. 5). 腫瘍栓も主腫瘍同様, 混合型肝癌の組織像であった。

術後経過：術後は切離断端に膿瘍を形成したがドレナージおよび抗生剤投与にて保存的に軽快し術後 73 日目に退院となった. 術後約 14 か月で肝臓および肺に再発を来して現在加療中であるが, 術後 24 か月経過した現在生存中である。

### 考 察

「原発性肝癌取扱い規約(第4版)」<sup>1)</sup>によれば, 混合型肝癌は単一腫瘍内に HCC と CCC へ明瞭に分化した両成分が混ざり合っているものと定義され, 通常の HCC 成分と粘液産生を伴う CCC 成分で構成されている. 1903 年に Wells<sup>2)</sup>が混合型肝癌の最初の報告を行っており, 第 16 回全国原発性肝癌追跡調査<sup>3)</sup>では混合型肝癌は全肝腫瘍の 0.60% を占める比較的まれな疾患と報告されている. Allen ら<sup>4)</sup>は詳細な検討から本症を, (1) 同一肝臓内で両者が異なる部位より別々に発し, それぞれは単一の細胞型からなるもの(重複癌), (2) 両者は近接して存在し, それぞれは別個の細胞型からなるが, 発育と同時に両者が混じり合ったもの(combined type), (3) 単一腫瘍内で組織学的に両者が密接に組み合わせたり, それらが同一部位より発生したもの(mixed type)と 3 型に分類した. 本症例は単一腫瘍内, 胆管内腫瘍塞栓内に HCC と CCC が混在し, mixed type にあたると考えられた。

今回の我々の症例の特徴は, 混合型肝癌が胆管内に腫瘍塞栓を形成し, 同部より胆管内に出血を認めたことである. 一般に, HCC はしばしば門脈, 肝静脈に浸潤し腫瘍塞栓を形成するが, 胆管に浸潤し腫瘍塞栓を形成することはまれである. 一方, 腫瘍形成型 CCC は胆管浸潤を来しやすいが, 腫瘍塞栓の形態で胆管内に発育することはまれである. CCC の性格を合わせ持つ混合型肝癌の胆管侵襲の頻度は比較的高く, 病理診断例で 24.2% (HCC 3.5%, CCC 55.5%)であった<sup>3)</sup>. しかしながら, CCC 同様に, 胆管内に腫瘍塞栓を形成することはまれで, 我々が医学中央雑誌で「混合型肝癌」をキーワードとして, 1983 年～2006 年までの 24

年間) 検索しえた範囲では4例の報告のみであった。

胆道出血は、1948年 Sandblom<sup>5)</sup>によって提唱された病態で、成因は医原性のものを含む何らかの外傷性疾患が半数を占め、次いで炎症性疾患、胆石症であり、腫瘍によるものは5%に過ぎないといわれている<sup>6)</sup>。その診断は、臨床症状に加えて、腹部超音波検査や腹部CTなどの画像診断が有用である。腹部超音波検査では不整形の echogenic mass として、CTでは胆道に一致した部位に軽度の高吸収域として描出される<sup>7)</sup>。さらに、上部消化管内視鏡検査で Vater 乳頭からの出血、胆道造影検査での凝血塊を示す陰影欠損像、選択的肝動脈造影検査で造影剤の胆管内への漏出などの所見が認められれば診断が確定する<sup>8)</sup>。胆道出血の治療は、輸血などの保存的療法や胆道ドレナージ、肝動脈結紮術、肝切除などの外科的治療が主であり、可能であれば出血巣の外科的切除が選択され予後良好との報告も見られる<sup>9)</sup>。しかし、最近では TAE が低侵襲で止血率も高く、出血部位が同定できるため有用であるとの報告が増加している<sup>10)</sup>。本症例では胆道出血は保存的療法や胆道ドレナージで軽快し、術前の検査や準備が十分に行え、手術に備えることが可能であった。胆管内腫瘍塞栓から胆道出血を来した混合型肝癌は極めてまれであり、本邦では医学中央雑誌で「混合型肝癌」をキーワードとして、1983年～2006年までの24年間) 検索しえた範囲では1例の報告のみであったことより、本症例は極めて貴重な症例であると思われた。

混合型肝癌の治療に関しては手術が73.4%に施行され、5年生存率は肝切除ありで30.3%、肝切除なしで11.1%であり、遠隔転移が36.8%、リンパ節転移が50.0%と高頻度に認められ、CCCに近い予後であった<sup>4)</sup>。一般的に、胆管侵襲を伴うHCCの予後は不良といわれており<sup>11)</sup>、胆道出血を伴う症例の予後はさらに不良である<sup>12)</sup>。一方で、腫瘍が

比較的末梢に限局し切除可能な症例に関しての長期生存例の報告も見られる<sup>13)</sup>ことから積極的に肝切除を行うべきであると考えられている。本症例では腫瘍塞栓により胆道出血・閉塞性黄疸を来しており、胆道ドレナージ後、手術を行った。結果として術後24か月現在生存中であり、胆管内腫瘍塞栓を伴った混合型肝癌であっても積極的に肝切除を考慮するべきであると考えられた。今後、症例の集積によるさらなる検討が必要である。

## 文 献

- 1) 日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約。第4版。金原出版、東京、2000
- 2) Wells HG : Primary carcinoma of the liver. *Am J M Sci* **126** : 403—417, 1903
- 3) 日本肝癌研究会：第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000～2001)。日本肝癌研究会事務局、京都、2005
- 4) Allen RA, Lisa JR : Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* **25** : 647—655, 1947
- 5) Sandblom P : Hemorrhage into biliary tract following trauma "Traumatic hemobilia". *Surgery* **24** : 571—586, 1948
- 6) Sandblom P : Hemobilia. *Surg Clin North Am* **53** : 1191—1201, 1973
- 7) 杉本直俊、竹崎英一、有吉隆久ほか：肝内胆管内発育により hemobilia を来し、TAE にて止血し得た肝細胞癌の1例。医療 **53** : 256—260, 1999
- 8) 長谷川茂、品川 孝、石井良美ほか：胆道出血にて発症した肝細胞癌の1例。臨消内科 **12** : 1529—1532, 1997
- 9) 篠崎卓雄、松川俊一、山口 聡ほか：胆道出血で発症した肝細胞癌の1例。胆道 **5** : 468—474, 1991
- 10) 柴田登志也、中本祐二、塩崎俊城ほか：肝細胞癌の胆管内腫瘍からの胆道出血に対して塞栓術が著効を示した1例。臨画像 **11** : 110—113, 1995
- 11) Ws CS, Wu SS, Chen PC et al : Cholangiography of icteric type hepatoma. *Am J Gastroenterol* **89** : 774—777, 1994
- 12) Bismouth H : Hemobilia. *N Engl J Med* **288** : 617—619, 1973
- 13) 加藤健太郎、森田高行、長岡央樹ほか：胆管内発育型肝細胞癌の3切除例。日消外会誌 **34** : 595—599, 2001

## **A Resected Case of Combined Hepatocellular and Cholangiocellular Carcinoma with Hemobilia from Intraductal Tumor Thrombus**

Tomohiro Osaki, Hiroaki Saito, Kanenori Endo,  
Kuniyuki Katano, Yasuaki Hirooka and Masahide Ikeguchi  
Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Tottori University School of Medicine

A 73-year-old woman with hepatocellular carcinoma (HCC) reported the sudden onset of abdominal pain and Dynamic computed tomography (CT) showed a tumor in the liver (S4), a high-density mass in the common bile duct, and dilation of the peripheral bile duct. Gastrointestinal endoscopy showed bleeding from the papilla of Vater. Based on a diagnosis of HCC with hemobilia from the intraductal tumor thrombus, we conducted extended left hepatectomy and complete removal of the intraductal tumor thrombus. Histological findings showed combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. Although recurrent lesions were detected, she remains alive and well 24 months after surgery. There has been one case of combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma with hemobilia from intraductal tumor thrombus reported in Japan to date. The prognosis of a patient suffering from HCC with hemobilia from intraductal tumor thrombus is dismal, but several cases reported indicate the possibility that surgical resection may improve prognosis. Adequate hepatic resection with complete removal of the intraductal tumor may thus improve the prognosis patients with combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma with hemobilia from intraductal tumor thrombus.

**Key words** : combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma, hemobilia, intraductal tumor thrombus  
[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 284—289, 2007]

**Reprint requests** : Tomohiro Osaki Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Tottori University School of Medicine  
36-1 Nishi-machi, Yonago, 683-8504 JAPAN

**Accepted** : September 27, 2006