

症例報告

## 外科的治療を繰り返し長期生存している粘液産生胆管癌の1例

鹿児島大学大学院腫瘍制御学消化器外科, 同 フロンティアサイエンスリサーチセンター\*

蔵原 弘 新地 洋之 又木 雄弘  
前田 真一 夏越 祥次 高尾 尊身\*

粘液産生胆管腫瘍の生物学的特徴に関してはまだ不明な点が多い。今回、我々は粘液産生胆管癌に対して、計5回の治療を施行し、約11年間の長期経過を観察している症例に関して、文献的考察を加えて報告する。症例は67歳の男性で、最初にB4胆管を主座とする粘液産生胆管腫瘍を指摘され、肝内側区切除術+左尾状葉切除術を施行した。病理組織学的検査では深達度mの粘液産生胆管癌であった。半年後に右尾状葉枝根部の腫瘍に対してYAGレーザー焼灼を施行し、さらにその半年後に総肝管の腫瘍に対して、総肝管切開腫瘍摘出術を施行した。2年4か月後に右肝管の腫瘍を指摘され、肝外胆管切除術+胆管空腸吻合術を施行し、その2か月後に肝後区域枝の腫瘍に対してYAGレーザー焼灼施行した。最終治療から7年後の現在まで再発を認めておらず、嚴重な経過観察と根気強い外科的治療の繰り返しで長期生存を得ることが可能であることが示唆された。

### はじめに

粘液産生胆管腫瘍の報告は、1976年にChouら<sup>1)</sup>が行った剖検50例についてのものが最初であり、本邦では1990年に柳野ら<sup>2)</sup>が「臨床的に認識しうるほどの多量の粘液を産生する胆管癌」を粘液産生胆管癌と定義し報告している。粘液産生胆管腫瘍は比較的まれな疾患であり、通常の胆管腫瘍と比べてslow growingで病期期間が長く、外科切除後の予後が良好であるとされている<sup>3,4)</sup>。今回、我々は残存胆管内の再発に対する治療を繰り返し、約11年間の長期生存を得ている症例に関して、文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

症例：67歳、男性

主訴：肝機能異常指摘

既往歴：1988年に肝内結石症の診断にて肝外側区切除術+胆嚢摘出術施行。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1997年8月初旬、検診での肝機能異常

の精査目的にて9月中旬に当院入院。

入院時現症：特記すべきことなし。

入院時血液検査所見：ALT 79IU/l,  $\gamma$ GTP 250 IU/lと軽度の肝機能異常以外は異常値を認めなかった。

CT：肝内胆管から総胆管まで著明な拡張を認めるが、胆管壁の肥厚や腫瘍性病変は指摘されなかった (Fig. 1a)。

MRCP：肝内胆管から総胆管まで著明な拡張を認めるが、明らかな狭窄部位を認めなかった (Fig. 1b)。

ERC：乳頭は開大し、粘液の排出を認め、胆管造影検査にて粘液によると思われる不整で可動性のある透亮像を認めた。

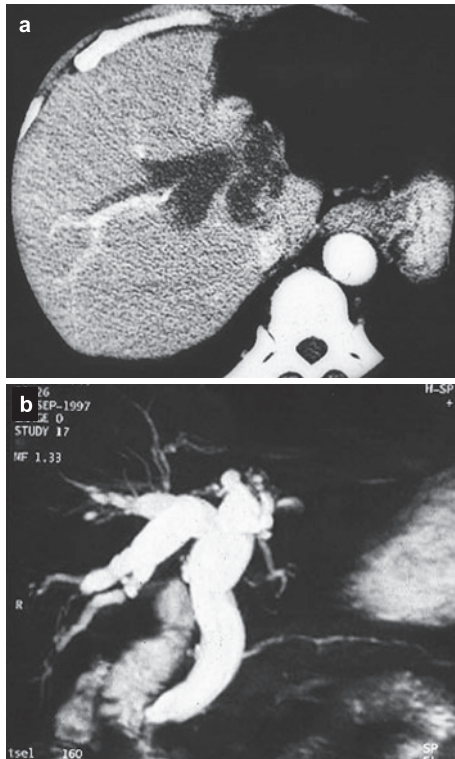
経口胆道鏡 (peroral cholangioscopy; 以下、POCS) 検査：拡張したB4根部に乳頭状腫瘍を認め、その周囲に顆粒状粘膜を認めた。

以上より、B4原発の粘液産生胆管腫瘍の診断にて、11月初旬、肝内側区切除術+左尾状葉切除術を施行した (初回治療)。

切除標本：肝内側区の拡張胆管内に乳頭状腫瘍を認め、周囲に顆粒状粘膜を認めたが、胆管切離

<2008年11月19日受理>別刷請求先：蔵原 弘  
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 鹿児島大学  
大学院腫瘍制御学消化器外科

**Fig. 1** Enhanced abdominal CT showed dilatation of the hepatic duct and common bile duct. Thickness of the wall of the bile duct and tumor were not revealed (a). MRCP showed severe dilatation of the entire bile duct without any stenosis (b).

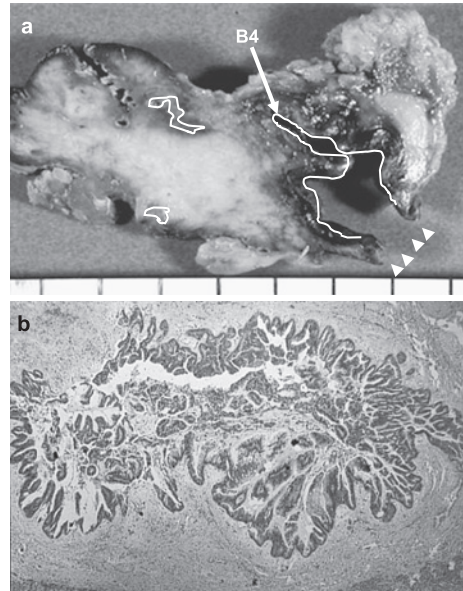


断端粘膜は正常であった (Fig. 2a).

病理組織学的検査所見：広範な上皮内進展を示す非浸潤性の粘液産生胆管癌であり、胆管切離断端には明らかな癌細胞を認めなかった (Fig. 2b).

外来経過観察中であった術後5か月のCTにて肝切離断端から腹腔内に突出する巨大な嚢胞性病変を指摘された (Fig. 3). 経皮的ドレナージにて多量の粘液の排出が確認された。引き続き、施行した経皮的胆道鏡 (percutaneous transhepatic cholangioscopy; 以下, PTCS) 検査にて拡張した右尾状葉枝根部に胆管粘膜の発赤顆粒状変化を認めた。明らかな乳頭状腫瘍は認めなかった。右尾状葉枝根部 (B1r) を主座とする粘液産生胆管腫瘍の診断であり粘膜病変と判断し、5月中旬, YAGレーザー照射を2回, 無水エタノール注入 (10ml) を4回施行した (2回目治療)。治療開始前に40

**Fig. 2** Macroscopically, there was papillary tumor in the dilated B4 bile duct. Although there was granular mucosa around the tumor, bile duct mucosa of amputation stump (arrow heads) was normal. White lines show ranges of histological intraepithelial progression (a). Microscopically, the tumor was a non invasive papillary adenocarcinoma with extensive intraepithelial progression. There was no cancer cell at the edge of the bile duct (b) (HE × 100).



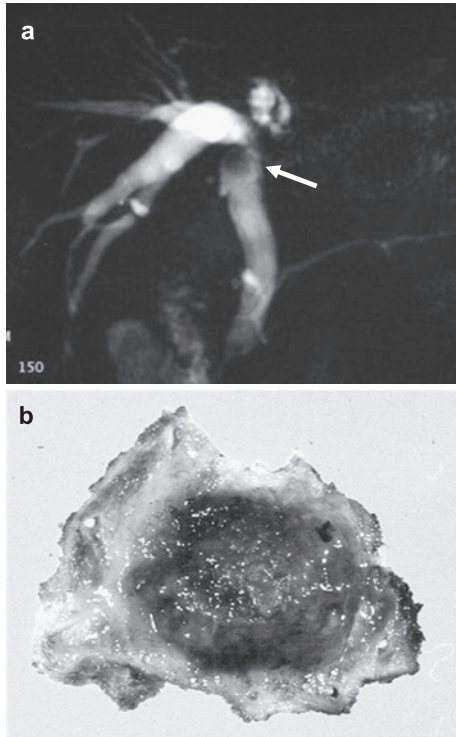
**Fig. 3** CT showed a huge cystic lesion which projects in abdominal cavity from an amputation stump of the liver.



ml/日の粘液排出を認めていたが、上記治療後には粘液の排出を認めなくなった。

その後、術後7か月のMRCPにて肝内胆管から総胆管までの拡張と総肝管に10×8mm大の陰影欠損を指摘された (Fig. 4a)。PTCSにて総肝管に

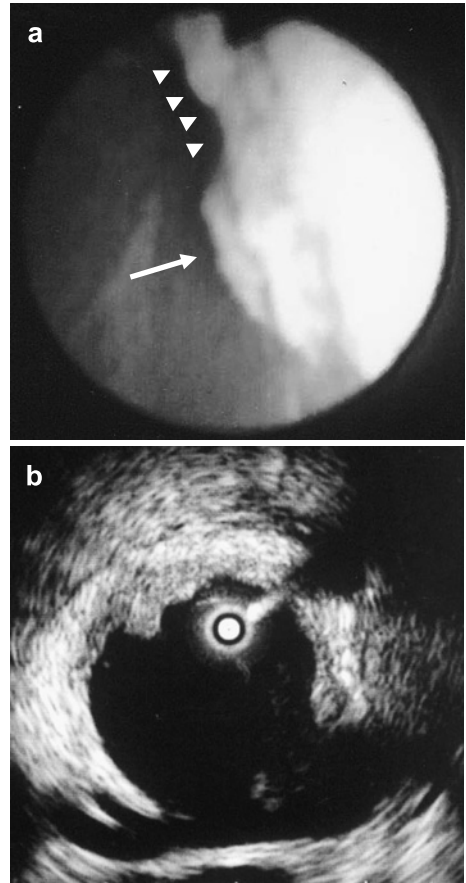
**Fig. 4** MRCP showed diffuse dilatation of the entire bile duct and a filling defect (arrow) measuring  $10 \times 8$  mm in size in the common hepatic duct (a). The resected specimen showed a papillary tumor measuring  $10 \times 8 \times 4$  mm in size and the surface of the tumor was covered with mucin (a).



乳頭状腫瘍を認め、周囲胆管粘膜の発赤と顆粒状変化を認めた。総肝管 (Bs) の粘液産生胆管腫瘍の診断であり、12月中旬に手術を施行した。術中所見にて胆管周囲の癒着が高度であり、腫瘍はBsに限局していたため、術中胆道鏡検査にて残存胆管粘膜に異常所見がないことを確認したうえで、総胆管切開腫瘍摘出術を選択した(3回目治療)。切除標本にて大きさ  $10 \times 8$  mm、高さ 4 mm の乳頭状腫瘍であった (Fig. 4b)。病理組織学的検査所見では高分化の乳頭状腺癌であり、間質への浸潤所見は認めなかった。切片上では腫瘍周囲の胆管上皮が剥脱しているため、上皮内進展および胆管切離断端の評価は不可能であった。

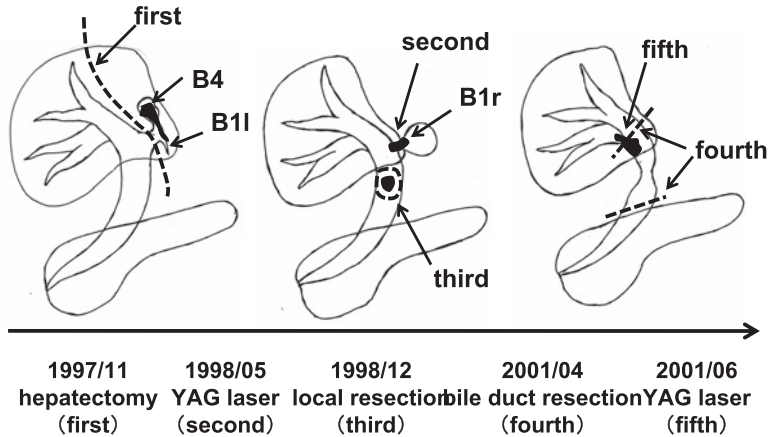
外来経過観察中の2001年2月中旬、再度肝機能異常認めため、精査目的にて当科入院となった。腹部CTにて肝内胆管から総胆管まで著明な胆管

**Fig. 5** PTCS revealed a papillary tumor (arrow) and granular mucosa (arrow heads) around the tumor (a). IDUS detected a partial wall thickness and polypoid lesion measuring height of 11 mm at the right hepatic duct. The outermost layer was preserved (b).



拡張を認めるも、明らかな腫瘍性病変指摘されなかった。MRCPでも肝内胆管から総胆管まで著明な胆管拡張を認めた。ERCでは大量の粘液貯留を認め、洗浄粘液排出後にも明らかな腫瘍性病変は指摘されなかった。前回、手術部の総胆管狭窄もあるため、前区域枝からPTCD施行し、瘻孔拡張後に施行したPTCSにて右肝管に乳頭状腫瘍および周囲胆管粘膜の顆粒状変化を認めた (Fig. 5 a)。PTCS下生検では腺癌の診断であった。引き続き施行した胆管内超音波 (intraductal ultrasonography; 以下、IDUS)にて右肝管の部分的な粘膜肥厚と乳頭状隆起 (11 mm 大) を認めた。再

**Fig. 6** Schemas of the five treatments. The first treatment was hepatectomy of the medial segment and left caudal lobe. The second treatment was YAG laser cauterization of the B1r bile duct root. The third treatment was local resection of the tumor at the common bile duct. The fourth treatment was extrahepatic bile duct resection. And the fifth treatment was YAG laser cauterization of the right posterior segmental bile duct. The black areas represent the range of mucin-producing bile duct tumors. The dotted lines represent the cut line.



外層は保たれていた(Fig. 5b)。右肝管原発の粘液産生胆管腫瘍の診断にて、4月中旬、肝外胆管切除術+胆管空腸吻合術を施行した(4回目治療)。胆管周囲は炎症性変化と癒着が強固であった。肝側胆管は前後区分岐部のレベルにて切離した。術中胆道鏡検査にて後区域枝に一部粘膜発赤を認めたが、術後にPTCSにて範囲を確認後レーザー焼灼の方針とした。切除標本では切除胆管粘膜は剥離しており、肉眼検査上は病変の確認は不可能であった。病理組織学的検査所見でも切除胆管壁は線維性の肥厚が著明であったが、粘膜は剥離しており、腫瘍成分は確認されなかった。

6月中旬に施行したPTCSにて胆管空腸吻合部の1cm末梢側の後区域枝胆管に1.5cmの範囲で粘膜の発赤顆粒状変化を確認し、YAGレーザー焼灼を2回施行した(5回目治療)。6月下旬のPTCSにて焼灼部周囲の胆管粘膜の生検施行し、腫瘍細胞を認めなかった。

その後、定期的にCT、MRIを施行し経過観察しているが、最終治療から現在まで7年間再発の所見を認めていない。初回治療から5回目治療までのシエマを示す(Fig. 6)。

## 考 察

粘液産生胆管腫瘍は比較的まれな疾患であり、その病態、臨床経過はまだ不明な点も多い。Chenら<sup>5)</sup>は肝内胆管内にも隣intraductal papillary mucinous neoplasm(以下、IPMN)に形態学的、形質的に類似した腫瘍が少なからず存在することを指摘し、intraductal papillary neoplasm of the liverとして報告し、その後、肝外胆管にも同様の腫瘍の存在を認めるため、intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPN-B)と変更している<sup>6)</sup>。さらに近年、隣IPMNのカウンターパートとする考え方が提唱されており<sup>7)</sup>、今後さらに症例を積み重ねて詳細に検討していく必要があると思われる。

粘液産生胆管腫瘍の特徴に関して、宇田ら<sup>8)</sup>は本邦報告例104例を集計して報告している。部位では左肝内胆管が63%と最多であり、右肝内胆管(19%)、左肝管(19%)、総胆管(18%)の順であった。病理組織学的には93%が悪性であり、乳頭状腺癌が最多であった。また、表層拡大進展は粘液産生胆管腫瘍の進展様式の大きな特徴の一つであり、88例を検討した大塚ら<sup>9)</sup>は50%に表層拡大進展を認めたと報告している。上皮内進展の肉眼像

は表面隆起型 (IIa) が 6.8%, 表面平坦型 (IIb) が 79.6%, IIa+IIb が 13.6% であったとする報告がある<sup>10)</sup>. IIa は肉眼下発赤調を帯びた顆粒状・乳頭状を呈するが, IIb は肉眼的には指摘困難とされる. 粘液産生胆管腫瘍の治療において, 最も問題になるのがその進展範囲診断であり, 苦慮することも多い. 胆道鏡検査所見に加えて, 部位を正確に同定した胆道生検材料の病理組織学診断が有用と報告されているが, 胆道生検鉗子は小さく, 採取量が不十分となることも少なくない<sup>10)</sup>. 医学中央雑誌にて「粘液産生胆管癌」, 「粘液産生胆管腫瘍」, 「切除」をキーワードに, 1983 年から 2007 年までを検索 (会議録除く) し, 最終病理組織学的診断が粘液産生胆管癌であった症例は 51 症例であった. 術前の組織生検にて癌の診断がついたものは 24 症例 (47%), 胆汁細胞診にて癌の診断がついたものが 5 症例 (10%), 術前に癌の診断がつかなかったものが 22 症例 (43%) であった. 病変の進展範囲および切除範囲決定には, 胆管粘膜の発赤や顆粒状変化をとらえる胆道鏡検査が最も多く, 28 症例で使用されており, 最近では胆管粘膜の肥厚をとらえる IDUS も用いられる機会が増加している. 術前検査のみで進展範囲診断を確実にすることは困難な症例もあり, 術前の胆管内視鏡検査, IDUS, 術中胆管内視鏡検査, 迅速病理組織学的診断を組み合わせて, 進展範囲を診断する必要があると考えられる.

伊神ら<sup>11)</sup>の報告では, 粘液産生胆管腫瘍の根治切除後の 5 生率, 10 生率はそれぞれ 80%, 71% とされており, 積極的な外科治療により良好な予後が期待でき, 正確な進展度診断・切除範囲の決定を行い, 根治切除を行うことが重要と考えられる<sup>12)</sup>が, 根治切除後に残存胆管内に再発した症例も報告されており<sup>13)</sup>, 初回手術時にすでに skip lesion が存在していた可能性や, 粘稠な粘液内に混入していた癌細胞の残存胆管内への implant の可能性を挙げている. 膵 IPMN では多中心性の発生が術式決定の際に問題となることがあるが<sup>14)</sup>, 粘液産生胆管腫瘍にも同様に多中心性発生の可能性があるかもしれない.

自験例では粘液産生胆管癌に対して, 計 5 回の

治療 (手術, レーザー焼灼, 手術, 手術, レーザー焼灼の順) を施行しているが, 初回治療, 2 回目治療および 3 回目治療の間隔はそれぞれ 5 か月, 7 か月であり, 初回治療 (肝内側区切除術+左尾状葉切除術) 時には総肝管 (Bs) および右尾状葉枝根部にすでに多中心発生による skip lesion か, 表層拡大進展による遺残があった可能性があると思われる. 2 回目治療前の組織生検による癌の確認はないが, PTCS での胆管粘膜の発赤顆粒状変化と多量の粘液貯留から粘液産生胆管腫瘍再発と考えられ, 治療後の粘液産生消失を考慮すると, YAG レーザー治療の効果と考えられた. その後, 4 回目の治療 (肝外胆管切除術+胆管空腸吻合術施行) までは 2 年 4 か月の間隔があり, 新たに多中心性に発生した可能性もあると思われる. 最後の 5 回目の治療前も組織生検による癌の確認はないが, 胆管粘膜の発赤顆粒状変化があったことから, 右肝管の乳頭状腫瘍から胆管後区域枝への表層拡大進展があったものと推測される. YAG レーザー治療は切除不能胆管癌に対して有意に予後を改善することが報告されており<sup>15)</sup>, 粘膜病変で切除のリスクの高い症例や切除後の断端遺残症例に対しては有用な治療法の一つとなる可能性があると思われる.

粘液産生胆管腫瘍の上皮内進展の範囲診断は必ずしも容易ではなく, また多中心性発生の可能性もあり, 実際の診療においては自験例のように遺残もしくは再発による粘液貯留を繰り返す症例も存在すると思われる. 治療方針を決定するに当たっては, 病変の部位, 進行の程度, 切除範囲, 侵襲, 患者の年齢・全身状態などを考慮する必要があるが, 病気進行が緩徐であるため, 嚴重に経過観察を行い, 再燃の兆候があるときには早期に治療を行うことによって長期の予後が期待できるものと考えられる. 外科的切除を繰り返し, 長期生存を得ている粘液産生胆管癌症例の報告はなく, 本疾患の生物学的特徴を考えるうえで貴重な症例と考え報告した.

## 文 献

- 1) Chou ST, Chan CW : Mucin-producing cholangiocarcinoma : an autopsy study in Hong Kong. Pa-

- thology 8 : 321—328, 1976
- 2) 棚野正人, 二村雄二, 早川直和ほか: 粘液産生胆管癌の臨床病理学的研究. 日外会誌 91 : 695—704, 1990
  - 3) 横井一樹, 原田明生, 小松義直ほか: 4年間経過後に切除された粘液産生肝門部胆管癌の1例. 日臨外会誌 61 : 462—466, 2000
  - 4) 小田聡, 片寄友, 力山敏樹ほか: 粘液産生胆管腫瘍外科切除例の検討. 胆と膵 27 : 487—493, 2006
  - 5) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y et al : Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. Hepatology 34 : 651—658, 2001
  - 6) Abraham SC, Lee JH, Hruban RH et al : Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. Hum Pathol 34 : 902—910, 2003
  - 7) 中沼安二, 北川論, 全陽ほか: 胆管内乳頭状(粘液性)腫瘍—胆管乳頭腫(症), 胆管内発育型の肝内胆管癌, 乳頭型の肝外胆管癌, 粘液産生胆管腫瘍およびその関連病変を含む疾患名称となり得るか—, 胆と膵 27 : 73—79, 2006
  - 8) 宇田憲司, 成末允勇, 金仁洙ほか: 急性肺炎を繰り返した粘液産生胆管腺腫の1例. 日臨外会誌 59 : 1098—1103, 1998
  - 9) 大塚将之, 木村文夫, 清水宏明ほか: 粘液産生胆管腫瘍における病理学的進展様式の特徴. 胆と膵 27 : 465—469, 2006
  - 10) 江畑智希, 棚野正人, 小田高司ほか: 粘液産生胆管癌における表層拡大進展の外科病理. 消画像 9 : 235—239, 2007
  - 11) 伊神剛, 棚野正人, 湯浅典博ほか: 肝内胆管・胆道の粘液産生腫瘍—膵での粘液産生との比較を含めて. 肝・胆・膵 52 : 193—204, 2006
  - 12) 新地洋之, 高尾尊身, 保清和ほか: 粘液産生肝内胆管癌の1例. 手術 56 : 959—961, 2002
  - 13) 平野宏, 中村光司, 吉川達也ほか: 粘液産生肝内胆管癌の術後3年を経て, 遺残膵内胆管に発生した粘液産生胆管癌の1切除例. 胆と膵 17 : 497—502, 1996
  - 14) 平野聡, 近藤哲, 田中栄一ほか: 多発分枝型IPMNに対する外科治療. 胆と膵 28 : 637—640, 2007
  - 15) 糸井隆夫, 篠原靖, 武田一弥ほか: YAGレーザー治療併用による胆管Stenting. 消内視鏡 15 : 1241—1245, 2003

### A Long-Term Survival Case of Mucin-Producing Bile Duct Carcinoma Treated with Repetitive Surgical Procedure

Hiroshi Kurahara, Hiroyuki Shinchi, Yuko Mataki,  
Shinichi Maeda, Shoji Natsugoe and Sonshin Takao\*

Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery and Frontier Science Research Center\*,  
Kagoshima University Graduate School

Mucin-producing bile duct tumors are relative rare and poorly characterized. We report a case of long-term survival in mucin-producing bile duct carcinoma treated with repetitive surgery for recrudescence with biliary tract dilation due to hypersecreted mucin. A 67-year-old man admitted for abnormal hepatic function underwent hepatectomy of the medial segment and left caudate lobe under a preoperative diagnosis of a mucin-producing bile duct tumor. Histologically, the tumor was mucin-producing bile duct adenocarcinoma in mucosa that spread superficially. Half a year later, a tumor at the root of the right caudate lobe branch was treated with YAG laser cauterization. Still half a year later, a tumor at the common bile duct was resected. Two years and four months later, a tumor detected at the right hepatic duct, necessitated extrahepatic bile duct resection, and a tumor at the posterior segment branch was treated two months later with YAG laser cauterization. The man has remained asymptomatic and tumor-free in the 7 years since the last treatment. This suggests that strict follow-up and diligently repeated surgery may enable long-term survival.

**Key words :** mucin producing bile duct tumor, intraductal papillary neoplasm of bile duct, bile duct cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 510—515, 2009]

**Reprint requests :** Hiroshi Kurahara Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Kagoshima University Graduate School  
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

**Accepted :** November 19, 2008