

症例報告

肝外胆管に2度の孤立性再発を来した胆管腫瘍栓合併肝細胞癌の1例

京都大学外科, 京都大学医学部付属病院病理診断部*

金澤 寛之 猪飼伊和夫 尾池 文隆 阪本 靖介
波多野悦朗 上本 伸二 川上 史*

症例は72歳の男性で、術前黄疸を呈した肝外胆管腫瘍栓を伴う肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; 以下, HCC)に対して肝右葉切除術および胆管腫瘍栓摘出術を施行した。術後8か月を経過した頃より黄疸が出現し, ERCPでは総肝管内に陰影欠損を認め, 肝細胞癌の胆管内孤立性再発の診断で総肝管部分切除および腫瘍栓摘出術を施行した。術後7か月目, 再び黄疸が出現し総胆管内に腫瘍性病変を認め肝外胆管切除および胆道再建術を施行した。病理組織学的には前回手術で胆管を部分切除した部位とは離れた胆管壁からの再発で, 胆汁内に浮遊した腫瘍細胞の着床が原因と推察した。術後1年3か月経過するが再発の兆候はない。肝外胆管内に2回の孤立性再発を来した症例は極めてまれであるため報告した。

はじめに

胆管腫瘍栓合併肝細胞癌は比較的まれな病態である¹⁾。肝切除範囲外にまで伸びる肝外胆管腫瘍栓が存在する場合は, 腫瘍栓の摘出のみでよいのか肝外胆管合併切除を併施する必要があるのかはいまだ結論が出ていない。今回, 初回手術切除後, 2度にわたり肝外胆管に孤立性再発を来した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 72歳, 男性

主訴: 黄疸, 発熱

家族歴: 特記なし。

既往歴: B型肝炎。

現病歴: 2005年7月肝S5に肝細胞癌を指摘され近医にて計3回のラジオ波焼灼(radio-frequency ablation; 以下, RFA)治療をうけた。2006年1月, 黄疸(T-Bil=4.6mg/dl)を主訴とし当科に紹介入院となった。内視鏡的逆行性胆道ドレナージにて減黄を行い, 同時に採取した胆汁細胞診はClass 5の結果であった。AFPとPIVKA-IIが高値であること(Fig. 1), 直接胆道造影検査の

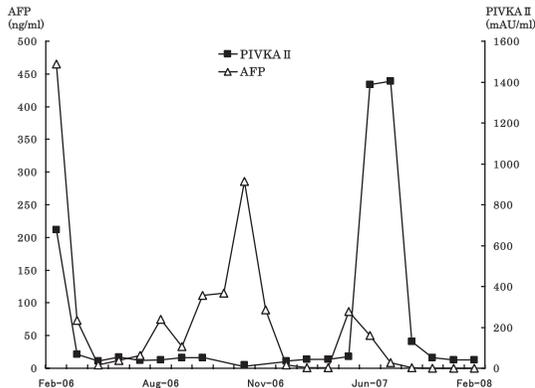
所見から胆管腫瘍栓を伴った肝細胞癌の術前診断で同年2月に肝右葉切除術および胆管腫瘍栓摘出術を施行した。総肝管にまで伸びた胆管腫瘍栓は, 拡張した右肝管を短軸方向に切開し抜去することで容易に摘出することが可能であった。

病理組織学的検査所見: S5に存在した原発巣はRFA治療後のため大部分が凝固壊死に陥り, 辺縁に中分化型肝細胞癌の残存を認めた。原発巣から右肝管に続く索状に変化したB5を認め, 胆管腫瘍栓と連続していた。索状組織内には胆管腫瘍栓が断続的に観察された(Fig. 2)。腫瘍栓の大きさは14×39mmで大部分が凝血塊であり一部に腫瘍細胞を認めるのみであった。肝癌取扱い規約に準じると, St-A, 4.2cm, eg, fc(+), fc-inf(-), sf(+), s0, n0, vp0, vv0, va0, b4, im0, P0, sm(-), ch, T3N0M0, Stage III, 治癒度Cであった。術後19日目に軽快退院となった。

術後8か月目の2006年10月, AFPの再上昇(Fig. 1)と黄疸の出現を認めたため精査入院となった。造影CTでは, 肝内胆管拡張と総肝管内に造影効果のある腫瘍性病変を認めた。ERCPではCTで指摘された部位と同じく総肝管に表面平滑な陰影欠損像を認めた(Fig. 3)。肝細胞癌の総肝管内孤立性再発の診断で, 内視鏡的胆道ドレナ-

<2009年1月28日受理>別刷請求先: 金澤 寛之
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学外科

Fig. 1 Changes in tumor markers levels



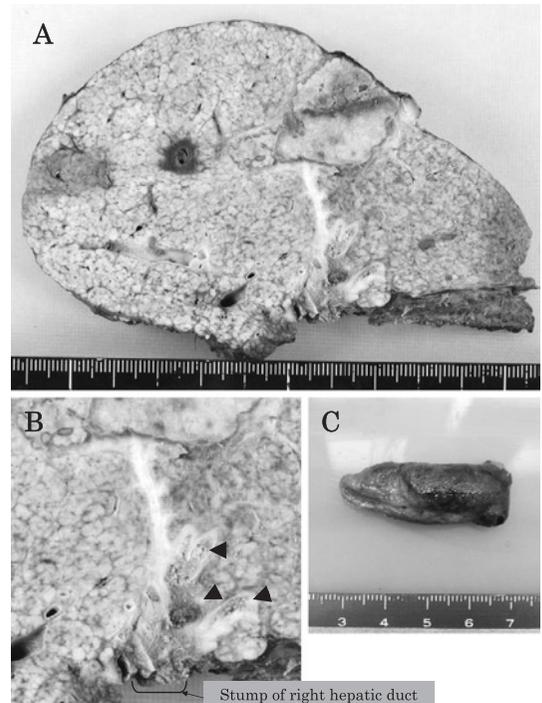
ジによる減黄後に手術を施行した。腫瘍栓の全貌を確認するため拡張した総肝管を長軸方向へ十分に切開すると、有茎性の腫瘍が総肝管後壁に付着しており、付着部位の胆管壁を合併切除した。切開した箇所は、狭窄なく縫合閉鎖することが可能で肝外胆管を温存することができた (Fig. 4, 5)。腫瘍栓の大きさは $64 \times 13 \text{mm}$ であり、病理組織学的検査所見上は肝細胞癌の再発と診断され腫瘍栓と胆管壁の付着部位に浸潤は認められなかった。術後 26 日目に軽快退院となった。

2 回目の手術から 7 か月後の 2007 年 6 月、再び腫瘍マーカーの上昇 (Fig. 1) と黄疸が出現したため、精査入院となった。ERCP では、前回よりもやや十二指腸側の総胆管内に陰影欠損を認め、胆管内超音波検査所見で腫瘍性病変と判断され、肝細胞癌の総胆管内孤立性再発と診断した (Fig. 5)。2007 年 6 月、肝外胆管切除術および胆道再建術を施行した。腫瘍は胆嚢管合流部より十二指腸側でやや左側壁寄りに付着し、大きさは $8 \times 11 \text{mm}$ であった。病理組織学的検査所見では、免疫組織学的に AFP (+), HepPar-1 (+), CK19 (-) の染色態度をとり肝細胞癌の再発として矛盾しない結果であった。さらに、胆管壁に付着していた部位に浸潤所見を認めた (Fig. 6)。術後経過良好であり、現在 15 か月経過するが腫瘍マーカーの上昇など、再発を疑わせる兆候はない (Fig. 1)。

考 察

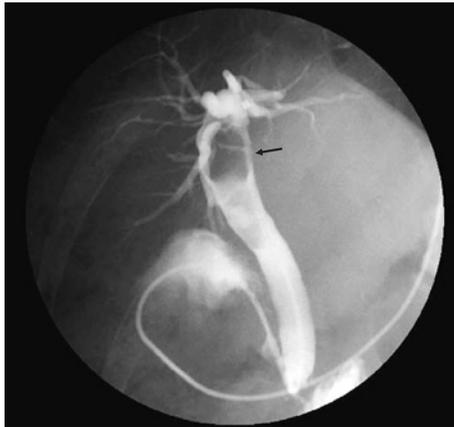
胆管腫瘍栓合併肝細胞癌は本邦では佐川²⁾によ

Fig. 2 A : Bile duct tumor thrombosis was separated from the primary tumor coagulated by radiofrequency ablation. Fibrous changed B5 was identified between the primary tumor and the bile duct tumor thrombosis. B : Tumor thrombosis was identified from the second branches of the bile duct (arrow-head) to the common hepatic duct. C : A large part of the tumor thrombosis was beyond the stump of the right hepatic duct.



り初めて報告された比較的まれな病態である。第 17 回全国原発性肝癌追跡調査では、肝細胞癌の切除標本で 3.4% に肉眼検査所見上の胆管浸襲を伴い、その中でも B3 または B4 であった症例は 0.9% と報告されている¹⁾。初発症状は黄疸、腹痛、肝機能障害、発熱などの胆管閉塞に起因する症状を呈することが多く、胆道癌との鑑別が重要であり、背景となる肝疾患の存在や肝細胞癌に特徴的な腫瘍マーカーの上昇は鑑別に有用である³⁾。自験例では、B 型慢性肝炎を背景肝として、肝細胞癌に対して RFA 治療歴があり、初回手術前および再々発時には PIVKA-II, AFP ともに上昇を示していたため、本疾患が最も疑われた。また、原発

Fig. 3 Cholangiography showed a filling defect in the common hepatic duct (arrow).

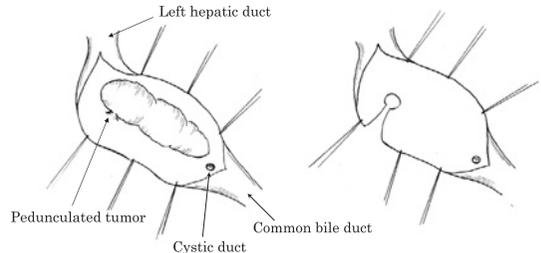


巢のサイズと胆管内への進展発育には関連がないとされ、原発巣が微小である場合はCTなどの画像で捉えられないこともあり、術前診断が困難となる⁴⁾。その場合は、直接胆道造影検査で胆管腫瘍栓に比較的特徴的な所見とされる、①大きく柔らかい陰影欠損、②体位により形の変化する陰影欠損、③胆管壁には硬化不整のみられないこと、④完全閉塞には至らないこと、が得られれば術前診断の正診率を高めることが可能とされている⁵⁾。

自験例の初回手術切除標本を検討すると、原発巣に対してRFA治療歴があり、原発巣から続く肝内胆管(B5)は索状に変化し胆管腫瘍栓へ連続性を認めたことから、RFAで焼灼不十分となった胆管腫瘍栓の一部が残存し、そこから右肝管および総肝管に進展発育したものと推察した。

胆管腫瘍栓合併肝細胞癌に対する治療は外科的切除が長期生存を得るために最も有用であり、胆管腫瘍栓を含めた比較的広範囲な系統的肝切除術を要することが多い^{6)~8)}。しかし、肝外胆管腫瘍栓に対しては、肝外胆管を温存して腫瘍栓を摘出する方法が良いのか、あるいは肝外胆管合併切除を含めた術式を選択すべきなのは、本疾患の希少性のため十分な評価を行うことが困難である。長佐古ら³⁾は1年未満再発死亡4例と2年以上無再発生存4例を比較し、腫瘍栓の摘出だけでなく肝外胆管切除を併設することで予後の向上が期待

Fig. 4 Schemas of the second operation for recurrent lesion in the common bile duct. The bile duct tumor thrombosis had a stalk attached to the wall of bile duct. The tumor was resected with part of the wall around the tumor attachment.



できると報告した。一方で、我々は以前に、本疾患切除例の17例について検討を行ったが、肝外胆管の合併切除まで行わなくとも腫瘍栓摘出で良好な予後を得ることができ、加えて切除後胆管内局所再発をいずれにおいても認めなかったと報告した⁸⁾。胆管内局所再発の制御という点から肝外胆管切除の必要性を検討した場合、一般に胆管内に発育した腫瘍栓は胆管壁との接着性に乏しく浸潤していることはまれであり、腫瘍栓を摘出することは手技的にあまり問題ないとされ、肝外胆管切除は基本的に必要ないとする報告が多い^{8)~10)}。自験例の初回手術では、右肝管を短軸方向に切開し腫瘍栓を引き抜く方法で容易に摘出することができた。ただし、腫瘍細胞が混在する血栓を主体とした腫瘍栓の脆弱性を考えると、微小な腫瘍栓が遺残する危険性を回避するためにも胆管を長軸方向に十分に切開し腫瘍栓の全貌を確認するか、胆道鏡で胆管内を検索する必要があったと考えられた。次に、総肝管内の再発巣に対する2回目の手術では、腫瘍栓により拡張した総肝管に十分な縦切開を加えることで腫瘍栓の全貌を確認し、それによって総肝管壁との癒着部位を確認することができ、癒着部の壁を合併切除することで肉眼的に癌遺残なく摘出することができた。しかし、約半年後に前回手術所見で胆管壁に手術操作を加えた部位とは離れた総胆管粘膜に再々発を来し、3回目の手術では肝外胆管切除および胆道再建術を施行した。本症例のごとく、肝外胆管に孤立性再発

Fig. 5 The recurrent lesion after the second operation was in the common bile duct which was showed as a filling defect by ERCP (arrow), and as an isoechoic lesion by intraductal ultrasonography.

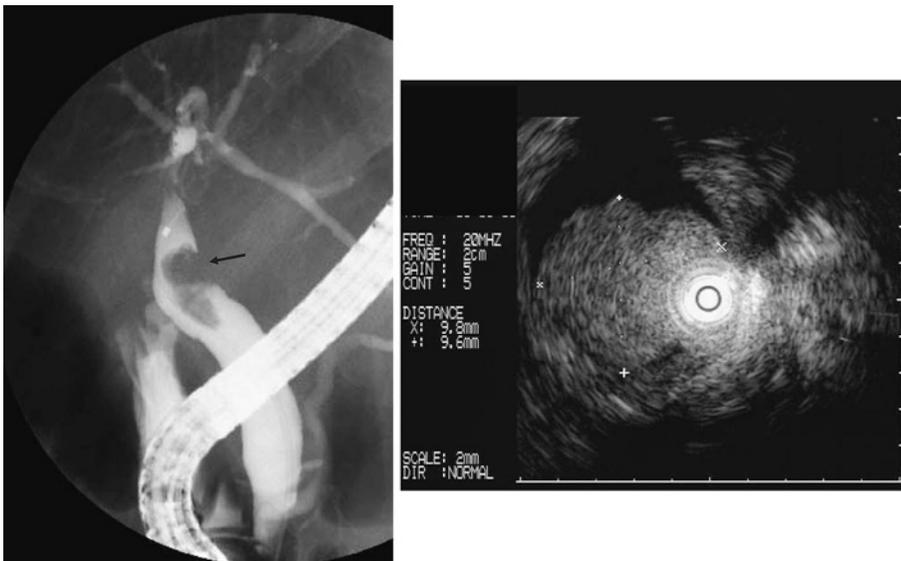
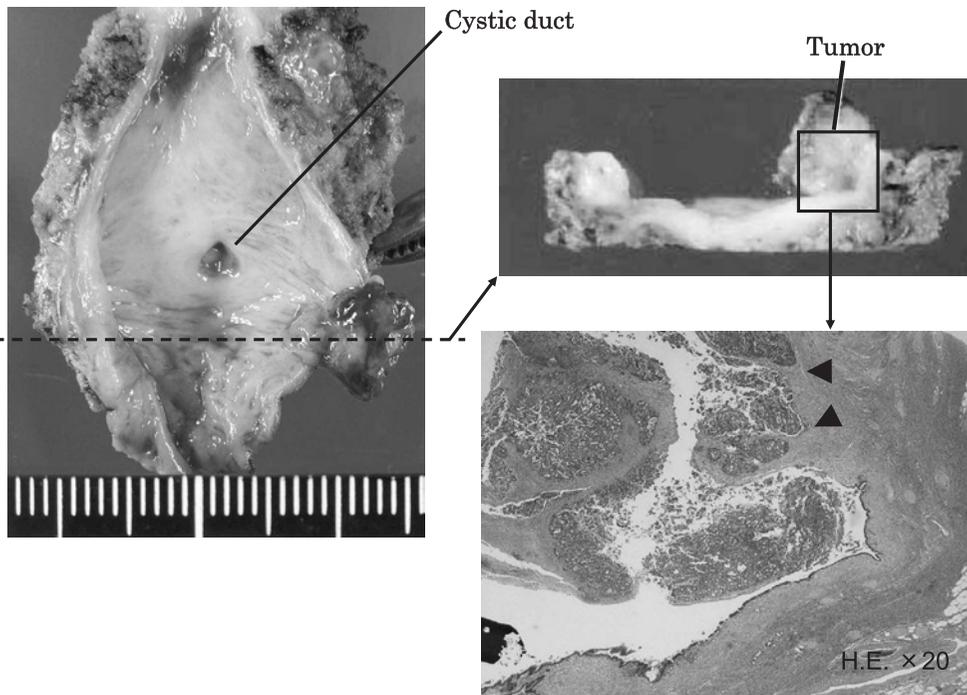


Fig. 6 Macroscopic findings of the resected specimen showed a tumor in the lower bile duct. Microscopically, tumor invaded the bile duct epithelium (arrowhead : ▲, H.E. ×20).



を来した肝細胞癌の本邦報告例は、医学中央雑誌(検索語:「肝細胞癌」,「胆管腫瘍栓」;1983~2007年)で検索した範囲では2例の報告を認めるのみであった¹¹⁾¹²⁾。1例は肝中央2区域切除後4か月目に総胆管腫瘍栓として再発し内視鏡的治療と放射線治療を施行された。孤立性再発の原因として前区域胆管断端を縫合閉鎖する際に腫瘍細胞がimplantationした可能性について言及されている。もう1例は、肝左葉切除術後15か月目に初回手術で操作が及んでいない下部総胆管内に再発し膵頭十二指腸切除術を施行された。孤立性再発の原因として胆汁内に浮遊する腫瘍細胞の着床が推察されている。自験例の2回目の再発においても、術前の胆汁細胞診はclass5であり胆管壁に浸潤した腫瘍組織は粘膜面のみが存在していたことから上記報告例と同様の再発機序が考えられた。一方、肝外胆管以外では十二指腸乳頭部に孤立性再発したとする報告があり、初回手術で胆道再建を併施された症例であった¹³⁾。この報告においても同様の再発機序が推察され、孤立性再発が肝外胆管合併切除により制御できないことを示唆する1例であった。また、このような再発形式がそもそも極めてまれであることも肝外胆管合併切除の必要性を論じるうえで考慮しなければいけない。すなわち、肝細胞癌の外科的切除後に留意すべきことはむしろ残肝再発であり、Tauraら¹⁴⁾の報告によれば術後再発を78.3%(1985~1990年)および75.1%(1991~2000年)に認め、再発形式として残肝再発が83.7%(1985~1990年)および85.6%(1991~2000年)を占めていた。さらに、胆管腫瘍栓合併例では切除後3か月以内に29%、1年以内に50%が残肝再発を来したとする報告がある¹⁵⁾。一方、肝外胆管合併切除を行った場合には、その後の残肝再発に対して肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization;以下、TACE)や局所療法を行うことで肝膿瘍やbilomaなどの胆管合併症の危険があることを考慮しなければいけない¹⁶⁾¹⁷⁾。これらの合併症は、肝外胆管壁を上行する動脈が胆道再建で離断されることで胆管周囲血管網への血液供給の低下が起これ、TACEや局所療法で引き起こされる虚血状態

に対して肝内胆管が脆弱になっていることが原因として考えられる⁸⁾。本疾患に対して胆道再建を併施することは、その後の残肝再発に対する治療選択が難しくなることを念頭におく必要がある。

以上から、肝外胆管腫瘍栓合併肝細胞癌に対して外科的治療を施す場合は術後の残肝再発に対する治療選択肢を残すため可能なかぎり肝外胆管を温存する術式が望ましいが、肝外胆管に腫瘍の浸潤が疑われる場合には肝外胆管合併切除を施行する治療戦略が妥当と考える。

文 献

- 1) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫ほか: 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003). 肝臓 **48**: 117-140, 2007
- 2) 佐川英二: 稀有なる膽道の血腫を伴へる原発性肝癌の1例. グレンツゲビート **5**: 278-284, 1931
- 3) 長佐古良英, 三澤一仁, 渡辺正明ほか: 閉塞性黄疸で発症した胆管内発育型肝細胞癌の1例. 日消外会誌 **37**: 533-538, 2004
- 4) 阪本靖介, 猪飼伊和夫, 田浦康二郎ほか: 左肝内胆管拡張, 黄疸を呈した細小肝細胞癌の1例. 日消外会誌 **30**: 774-778, 1997
- 5) 大原啓介, 菊地紀夫, 山崎章郎ほか: 胆管内発育を示した肝細胞癌の1切除例. 日消外会誌 **17**: 2063-2066, 1984
- 6) 金澤寛之, 菰方輝夫, 中村 登ほか: 肝硬変合併胆管内発育型肝細胞癌に対し拡大右葉切除術を施行した1例. 日臨外会誌 **67**: 1085-1089, 2006
- 7) Ueda M, Takeuchi T, Takayasu T et al: Classification and surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with bile duct thrombi. Hepatogastroenterology **41**: 349-354, 1994
- 8) Satoh S, Ikai I, Honda G et al: Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi. Surgery **128**: 779-783, 2000
- 9) Narita R, Oto T, Mimura Y et al: Biliary obstruction caused by intrabiliary transplantation from hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol **37**: 55-58, 2002
- 10) Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y et al: Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth: a clinicopathologic study of 24 cases. Cancer **49**: 2144-2147, 1982
- 11) 近藤元洋, 實光 章, 一瀬真澄ほか: 総胆管に孤立性に転移をきたした肝細胞癌の1切除例. 日消外会誌 **31**: 2245-2249, 1998
- 12) 高橋 豊, 片桐 聡, 有泉俊一ほか: 特異な再発形態を呈した胆管内腫瘍栓合併肝細胞癌の1例. Liver Cancer **13**: 17-25, 2007

- 13) 木暮道夫, 吉川達也, 今泉俊秀ほか: 十二指腸乳頭部に転移した胆管内発育型肝細胞癌の1切除例. 胆道 17: 25—31, 2003
- 14) Taura K, Ikai I, Hatano E et al: Implication of frequent local ablation therapy for intrahepatic recurrence in prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection—An analysis of 610 patients over 15 years old—. Ann Surg 244: 265—273, 2006
- 15) Qin LX, Ma ZC, Wu ZQ et al: Diagnosis and surgical treatments of hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis in bile duct: experience of 34 patients. World J Gastroenterol 10: 1397—1401, 2004
- 16) Sibata T, Yamamoto N, Ikai I et al: Choledochojejunostomy: possible risk factor for septic complications after percutaneous hepatic tumor Ablation. Am J Roentgenol 174: 985—986, 2000
- 17) Okajima K, Kohno S, Tamaki M et al: Bilioenteric anastomosis as a risk factor for postembolic hepatic abscesses. Cardiovasc Intervent Radiol 12: 128—130, 1989

Repeated Recurrence in the Extrahepatic Bile Duct after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma with Bile Duct Tumor Thrombosis: A Case Report

Hiroyuki Kanazawa, Iwao Ikai, Fumitaka Oike, Seisuke Sakamoto,
Etsuro Hatano, Shinji Uemoto and Fumi Kawakami*
Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University
Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University Hospital*

We report a case of hepatocellular carcinoma (HCC) with bile duct tumor thrombosis (BDTT) followed by two times recurrences of solitary tumors in the extrahepatic bile duct after hepatectomy. A 72-year-old man who underwent right hepatectomy and bile duct thrombectomy for HCC with BDTT suffered jaundice. Jaundice was appeared at eight months after surgery. ERCP showed a filling defect in the common hepatic duct. The solitary recurrent lesion was resected together with a part of the bile duct wall. At seven months after second laparotomy, a solitary tumor recurred in a lower bile duct distant from the first recurrent site. He underwent resection of the extrahepatic bile duct including recurrent tumor and hepaticojejunostomy. Pathologically, the recurrent tumor invaded the bile duct epithelium. We assumed that tumor cells floating in the bile juice were implanted on extrahepatic bile duct epithelium. The patient was well without recurrence at sixteen months after the last surgery.

Key words : hepatocellular carcinoma, bile duct tumor thrombosis, thrombectomy

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 1478—1483, 2009]

Reprint requests : Hiroyuki Kanazawa Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University

54 Shogoin kawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 JAPAN

Accepted : January 28, 2009