

臨床病理検討会報告

集学的治療を行った下部胆管癌の1例

臨床担当：柴田 泰洋 (研修医)・倉内 宣明 (消化器外科)
 病理担当：工藤 和洋 (病理診断科)・下山 則彦 (病理診断科)

**A case of Cancer of the bile duct with
 multidisciplinary treatment**

Yasuhiro SHIBATA, Nobuaki KURAUCHI, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : Cancer of the bile duct – adenocarcinoma – lymphnode dissection

I. 臨床経過及び検査所見

【症 例】 70代 男性

【主 訴】 特になし

【現病歴】

4年前 胆道系酵素異常あり，採血，エコー所見と胆管擦過細胞診で Class V。MRCP で下部胆管の狭窄を認めた (図1)。下部胆管癌の診断で全胃幽門輪温存瘻頭十二指腸切除術を施行。病理診断は patBim 平坦浸潤型 tub1-tub2, int, INF β, ly1, v1, pn3, pGinf0, pPanc2, pDu0, pT4N2 (規約第5版), pT3N1 (第6版 UICC), fStage IV b, pHM0, pEM0, n13a (1/6), n13b (1/3), n14 (1/5), n16b1 (0/3), n16a2 (0/1) であった。術後補助化学療法を開始 (TS-1) した。

3年前 CEA が上昇し，ゲムシタビン (GEM) 投与に変更した。

7ヶ月前 CEA, CA19-9が再上昇。CT, PET でリンパ節転移認め，再発と診断 (図2)。

上腸間膜動脈 (SMA) 周囲リンパ節転移に対し，放射線照射 (50Gy/25fr) を行うが，悪化の疑いあり，CDDP + GEM 化学療法開始した。

今回肝臓，肺と腹腔内リンパ節転移を認め，入院加療となった。

【既往歴】 糖尿病，高血圧症

【生活歴】 アレルギー，喫煙，飲酒，

【現 症】 身長170cm，体重63.3kg，眼球結膜黄疸，

【初診時検査所見】

【診 断】 下部胆管癌術後，多発肝転移，癌性胸膜炎

【初診後経過】

WBC : 5600/μL, RBC : 388万 /μL, Hb : 10.9g/dl, Plt : 19.4万 /μL,

MCV : 89.7fL, MCHC : 33.0g/dL, TP : 6.3g/dL,

Alb : 3.4g/dL, AST : 32IU/L, ALT : 15IU/L,

LDH : 425IU/L, γ-GTP : 72IU/L, ALP : 330IU/L, T-bil : 0.6mg/, CK : 71U/L
 AMY : 17IU/L, BUN : 10mg/dL, Cre : 0.8mg/dL, TG : 66mg/dL, T-Cho : 112mg/dL,
 CRP : 1.56mg/dL, Na : 136mmol/L, Cl : 99mmol/L, K : 4.3mmol/L, Ca : 8.4mmol/L, CEA : 28.4ng/mL, CA19-9 : 598U/mL, DUPAN-2 : 560U/mL。

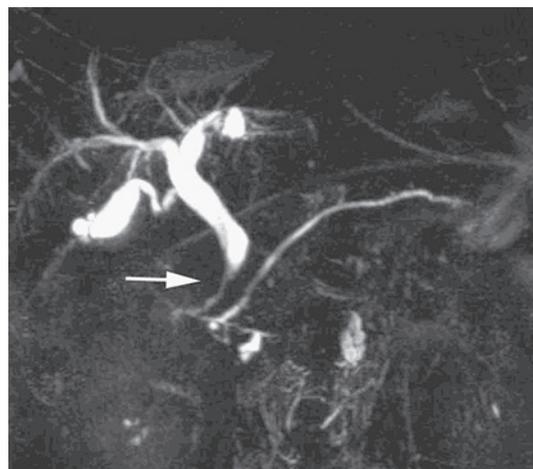


図1 MRCP 下部胆管の狭窄

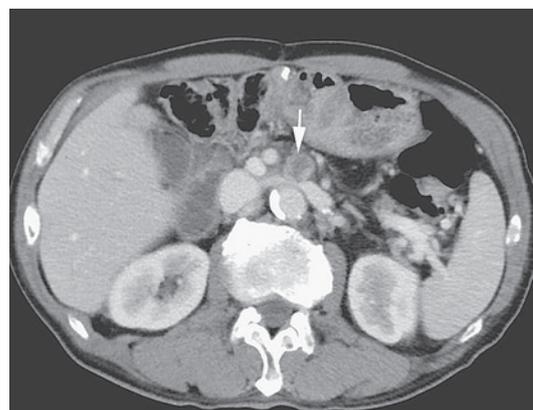


図2 入院7ヶ月前のCT リンパ節の腫脹

【治療経過】

- 第2病日 CDDP20mg+GEM600mg 6コースを施行。現行化学療法を終了。
CT：肝転移（図3）、肺転移（図4）、リンパ節増量増大、両側胸水貯留あり。
- 第6病日 右胸水ドレナージ、迅速細胞診でClassV。
- 第7病日 左胸水ドレナージ。胸水に多数のがん細胞を確認。
- 第15病日 38-39℃の高熱出現。
- 第17病日 再度高熱、LVFX開始。
- 第19病日 高熱続く、肝胆道系酵素上昇、多発肝転移による胆管炎S/O。
- 第21病日 胸部Xrayで両肺共に透過性低下。Steroidを投与して解熱を図る。
- 第22病日 VCMも併用。Steroid継続。
- 第24病日 急激に悪化し徐脈、呼吸停止となり、永眠。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 再発した腫瘍の進展範囲
- SMA近傍リンパ節の照射効果と周囲組織への影響
- 直接死因の検討



図3 最終入院時のCT 肝転移

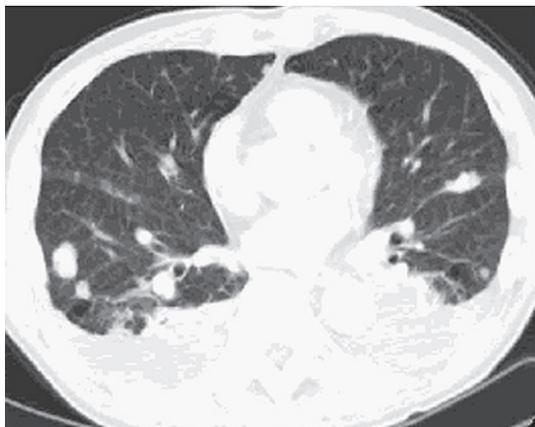


図4 最終入院時のCT 肺転移

III. 病理解剖所見

【所見】

身長171cm，体重59.7kg。やややせ型。上腹部正中に手術痕24.5cm。瞳孔は散大し左右とも3mm。眼球結膜黄疸なし。体表リンパ節触知せず。右鎖骨下に4cmの切開開放創あり。左右側胸部にドレーンの跡あり。死斑背部に軽度。死後硬直なし。下腿浮腫なし。

腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚腹部1.5cm。腹水は黄色透明で200ml。腸管膜表面に白色で粗い部分を認めるが癌性腹膜炎か炎症反応か難しい所見。胸水は血性。

心臓365g。著変なし。左肺530g，23.5×10.5cm。右肺690g，25.5×14.5cm。左右とも癌性胸膜炎が高度な所見。肺実質内にも転移と見られる結節を認めた（図5）。組織学的には組織標本では腫大した核，好酸性の胞体を持つ異型細胞が篩状に増生している（図6）。以前の胆管癌とはほぼ同様の細胞であり，その転移と考えられた。胸膜，肺の治療効果はGrade 1b（1/3-2/3の壊死）とする。肺実質には出血，滲出反応と見られる所見が見られ肺炎として矛盾のない肉眼所見。しかし組織標本ではうっ血の所見，右下葉に肺水腫の所見を認めたが，肺炎の所見は確認できなかった。気管支周囲，傍食道の縦隔リンパ節も腫大しており癌の転移と考えられた。

肝臓1590g，25×14.5cm。灰白色腫瘍が多発しており胆管癌の転移として問題のない所見（図7）。特に左葉は病変でほぼ置換されていた。組織学的には以前の胆管癌とはほぼ同様の細胞であり，その転移と考えられた。治療効果はGrade 1b（1/3-2/3の壊死）とする。右葉S6と見られる部位には4.5cm，2.5cmの膿瘍を認めた。

左腎臓175g。腎盂に5mmの結石を1個認めた。右腎臓170g。表面が顆粒状で良性腎硬化症とした。組織標本では糸球体硬化，細動脈の硝子化を認め良性腎硬化症とする。また拡大したメサンギウム領域が血管を囲む所見も見られ糖尿病性腎症を考えた。

胃には8mmのポリープが形成されていた。組織学的には中分化型管状腺癌の所見である。胃癌か胆管癌の転移か難解ではあるが，細胞形態からは転移としても矛盾のない所見と考えた。同部位の治療効果Grade 0とする。胃の小網は癌の転移が考えられた。空腸は挙上され，残臍，および肝門部と吻合されていた。空腸と臍の縫合部には狭窄は見られなかったが（図8），残臍は萎縮が高度であった。残臍と挙上空腸の吻合部では空腸の管腔内に縫合糸が数カ所輪状に突出し，その縫合糸には数珠の珠に似た形態で数mmの結石が複数形成され



図5 肺断面像 腫瘍の多発

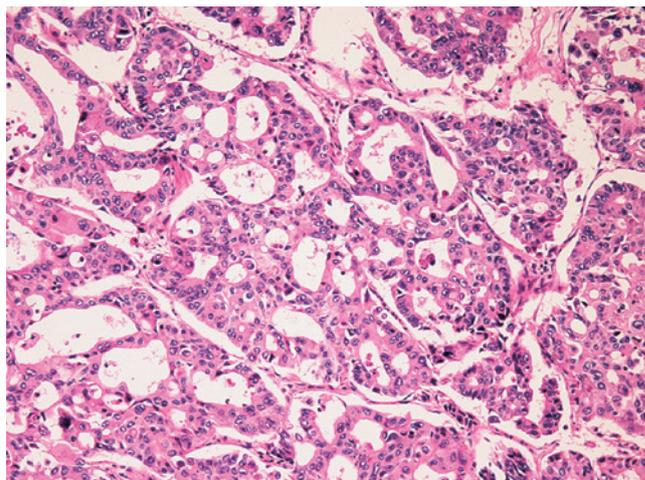


図6 胆管癌の転移として矛盾のない所見 (HE 対物20倍)

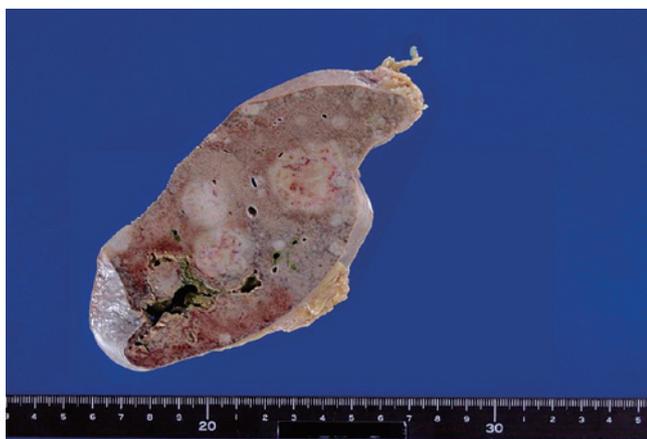


図7 肝臓断面像



図8 空腸と残臍の吻合部には再発なし



図9 挙上空腸内に見られた結石



図10 上腸間膜動脈周囲リンパ節

ていた。膵臓から10cmの挙上空腸壁内にも転移が見られ、同部位の治療効果をGrade 1aとする。肝門部の挙上空腸内には6.7×1.2×1.2cmの結石様の異物が見られた。その核となる部分には膵管ステントが見られ、膵管から脱落したステント周囲に結石が形成されていたと考えられた(図9)。

左腎静脈の直上から尾側に向かって存在するSMA周囲の腸間膜、約6.3×3.8cmの範囲にリンパ節腫脹が多発しており胆管癌の転移と考えられた(図10)。リンパ節の治療効果はGrade 1b(1/3-2/3の壊死)とする。ただし、一部のリンパ節では2/3以上の壊死を認めた。

以上、胆管癌の多発転移を背景に、肺炎、肝膿瘍による敗血症で死亡したと考えられた。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

下部胆管癌術後 中分化型管状腺癌 (tub2)

再発転移 リンパ節(縦隔、腸間膜-腹部大動脈周囲)、胸膜(癌性胸膜炎)、両肺、肝臓、胃、挙上空腸壁内、小網

副病変

1. 肝膿瘍 S6, 4.5cm, 2.5cm
2. 肺うっ血+肺水腫
3. 挙上空腸内結石
4. 腹水貯留200ml
5. 良性腎硬化症+糖尿病性腎症
6. 粥状動脈硬化症

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 術後の病理学的検索でリンパ節転移を認めたが、術前診断はどうだったのか。

術前のCTではリンパ節腫脹は認めず、cT3N0のcStageⅢであった。

- リンパ節に転移を認めたとき、放射線療法に化学療法を併用して治療した方が良かったのではないか。

術後化学療法後のリンパ節の局所再発であり手術も考えたが、SMA周囲でリスクが高いと判断し、放射線療法のみで治療可能と考えた。確かに全身に癌細胞が蔓延している可能性を考慮すると、以前の治療でGEMが効いていたこともあり、化学療法を併用が有効であった可能性がある。しかし、体力の低下を認めていた。

- 膵頭十二指腸切除での上腸間膜動脈周囲リンパ節(14番)廓清はどのように行っていたか。

術前のカンファレンスでは14番リンパ節は転移陰性と紹介された。上腸間膜動脈の周囲は運動ニューロンがあり、術後の下痢がひどくなるため全周性にめくる

廓清はしない。よって不完全に終わっている。再発時のCTでは上腸間膜動脈より左側のリンパ節が腫大しており、外科手術で触っていない箇所が再発した。もし、術前から14番リンパ節が腫れていれば手術するかどうか問題になったが、この方の場合には術中でも14番リンパ節に転移があるとは考えられなかった。術後の病理診断で初めて14番リンパ節転移が判明した。

- 手術材料と剖検の組織像の対比はしたか。

剖検時の組織の方が中分化型の成分が多かった。

V. 症例のまとめと考察

胆管癌は肝外胆道系原発の癌腫で他の悪性腫瘍に比べ低頻度で、進行が早い癌である。肝外胆管癌、胆嚢癌、十二指腸乳頭乳癌が含まれる。初期には自覚症状に乏しく早期診断が困難で、切除不能の進行癌で発見される場合も多く、予後不良の疾患である。外科的切除が唯一の根治的治療法であるが、非治癒切除に終わる症例も多い。切除後の再発率も高いため、他の癌腫と比較しても、切除後の予後は不良である。近年 gemcitabine や TS-1 など胆道癌に有効な化学療法剤が開発され、予後の改善が期待される¹⁾。本症例では初期症状は黄疸で、下部胆管癌の術後に補助化学療法を行ったが、3年4ヶ月でリンパ節転移を認めた。さらに化学放射線療法を行い、再発後7ヶ月半・術後4年で亡くなった。

胆道がんの外科的治療に関しては、十分な成績がなく検証できるだけのエビデンスレベルの高いデータはない。遠隔転移症例は切除不能であるが、大動脈リンパ節転移陽性症例に対しては切除により予後の改善が期待できるとの報告がある⁸⁾。術後化学療法としては推奨されるレジメンはなく、GEM+CDDP:11.2M, GEM+S-1:12.5Mによる化学療法では平均予後が1年以内とされる^{4) 5) 6)}。現在ではCDDPとGEMの併用療法が一番有力とされ、奏効率21~48%, 生存期間中央値4.6~11.0ヶ月とされている^{2) 3)}。また、術前・術後補助療法に関しても一致した見解が得られておらず、今後、更なる検討が必要である。本症例は術後から死亡まで4年であり、手術と術後化学療法で予後の改善を認めた。また、腫瘍マーカーの推移を比較すると、本例ではTS-1単独よりGEM単独の方が腫瘍マーカーを長期にわたってコントロールする事ができた。

放射線治療に関しては標準治療としての高い有用性を示唆するエビデンスはない。一般的には、ステント開存性の維持、疼痛緩和が期待できる。本症例では一部のリンパ節では2/3以上の癌細胞組織が壊死しており放射線治療が効いたと考える。

本例は合併症予防のため14番リンパ節廓清を不完全に

行ったが、術後の病理診断で14番リンパ節転移が判明し、さらにその後、廓清していなかった14番リンパ節から再発した症例である。下部胆管癌の手術に際して14番リンパ節廓清を今後どうするべきかに関して問題提起する症例でもあった。

【参考文献】

- 1) 胆道癌診療ガイドライン, 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会, 2007.
- 2) Beltrán MB, Roth AD, Gilles Mentha G, et al : Adjuvant Radio-chemotherapy for extrahepatic biliary tract cancers. BMC cancer, 2011 ; 11 : 267.
- 3) Horgan AM, Amir E, Walter T, et al : Adjuvant Therapy in the Treatment of Biliary Tract Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis, J Clin Oncol, 2012 ; 30(16) : 1934-40.
- 4) Glazer ES, Liu P, Abdalla EK, et al : Neither Neoadjuvant nor Adjuvant Therapy Increases Survival After Biliary Tract Cancer Resection with Wide Negative Margins, J Gastrointest Surg, 2012 ; 16(9) : 1666-71.
- 5) 癌取り扱い規約=抜粋, 第10版, 金原出版株式会社.
- 6) 海野倫明 : 胆管癌診療の現状と課題, 日本消化器病学会雑誌, 2010 ; 107(7) : 1081-1088.