

臨床病理検討会報告

支持緩和療法にて経過をみた高齢胆管癌の一例検例

臨床担当：上田 朝子 (研修医)・成瀬 宏仁 (消化器内科)
 病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

**An autopsy case of elderly aged bile duct carcinoma treated
 with supportive palliative therapy**

Asako UEDA, Hirohito NARUSE, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : Cholangiocarcinoma (bile duct cancer) – supportive palliative therapy

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】80歳代, 男性

【主 訴】腰痛, 黄疸, 肝機能上昇

【現病歴】

X-1年10月15日腰痛があり, かかりつけ医で採血したところ黄疸, 肝機能上昇もあり, 当院消化器内科を受診し, 下部胆管癌疑いにて精査加療目的に入院となった。

【既往歴】結核 (S30発症, 詳細不明. H22/2/1-5/19 当院呼吸器内科にて入院加療), 細菌性肺炎 (H22, H23 当院呼吸器内科にて入院加療), 特発性拡張型心筋症 (H22/6/17 CRT-D 植え込み施行)

【生活歴】喫煙：20～43歳 1日15本, 飲酒：機会飲酒, アレルギー：牛乳

【入院時現症】

BT 36.2℃, HR 72/min, 整, BP 118/64mmHg, SpO₂ 99% (room) 全身黄疸著明, 眼球結膜黄染(+)

表1 入院時検査所見 (X-1年10月16日)

[血算]		[生化学]			
WBC	16700/μl	T-bil	3.9 mg/dl	Cr	1.7 mg/dl
RBC	304万/μl	TP	5.7 g/dl	Ca	7.8 mg/dl
Hb	8.4 g/dl	Alb	2.4 g/dl	CPK	38 IU/l
Ht	24.5 %	ALP	2232 IU/l	CRP	17.8 mg/dl
Plt	12.5万/μl	AST	87 IU/l	BS	104 mg/dl
[凝固]		ALT	96 IU/l	[感染症]	
PT	13.2 sec	LDH	252 IU/l	HBs抗原(-)	
PT(%)	74.6 %	γ-GT	299 IU/l	HBs抗体(+)	
APTT	43.6 sec	AMY	42 IU/l	HCV抗体(-)	
Fib	446 mg/dl	Na	135 mEq/l	[腫瘍マーカー]	
FDP	20 μg/ml	K	3.8 mEq/l	CEA	0.5 ng/ml以下
D-dimer	9.0 μg/ml	Cl	98 mEq/l	CA19-9	2151 U/ml
AT-III	66 %	BUN	33.4 mg/dl	DUPAN-2(EIA)	470 U/ml

表2 検査所見 (X-1年12月26日, X年1月3日)

[血算] (X年1月3日)		[生化学] (X年1月3日)			
WBC	8900/μl	T-bil	4.2 mg/dl	Cr	1.11 mg/dl
RBC	322万/μl	TP	5.9 g/dl	Ca	7.9 mg/dl
Hb	10.0 g/dl	Alb	2.9 g/dl	CPK	152 IU/l
Ht	28.9 %	ALP	850 IU/l	CRP	13.02 mg/dl
Plt	13.8万/μl	AST	95 IU/l	BS	152 mg/dl
[凝固] (X-1年12月26日)		ALT	58 IU/l	[腫瘍マーカー] (X-1年12月26日)	
PT	23.3 sec	LDH	603 IU/l	CEA	35.7 ng/ml以下
PT(%)	28.1 %	γ-GT	219 IU/l	CA19-9	35979 U/ml
APTT	44.8 sec	AMY	44 IU/l		
Fib	339 mg/dl	Na	131 mEq/l		
FDP	5 μg/ml以下	K	3.0 mEq/l		
D-dimer	1.3 μg/ml	Cl	92 mEq/l		
AT-III	77 %	BUN	22.6 mg/dl		

【画像所見】

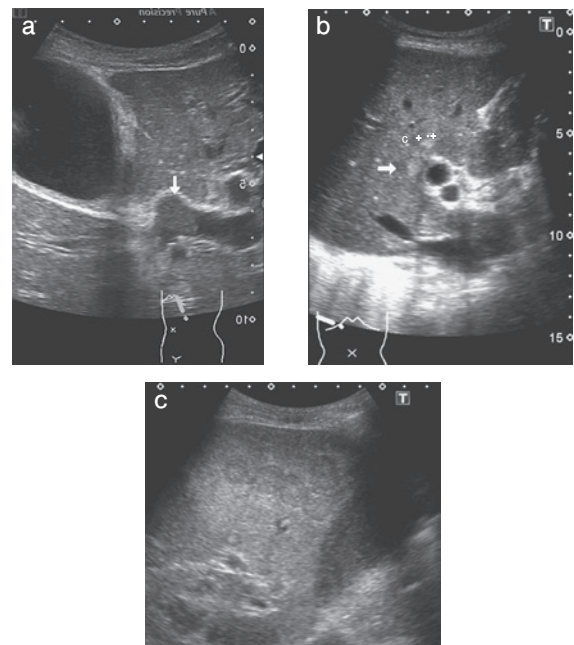


図1 腹部エコー

a: 肝外胆管がφ12mmと拡張。

b: 内部に遠位胆管に連続する充実エコーを認める。

c: 肝実質内に転移性腫瘍と思われるエコー像あり。

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日: 2019年1月12日 受理日: 2019年2月19日

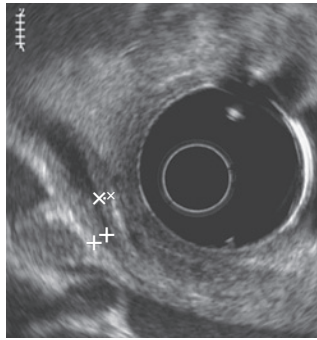


図2 超音波内視鏡

遠位胆管に、直径12×5mmの全周性胆管壁肥厚を認めた。

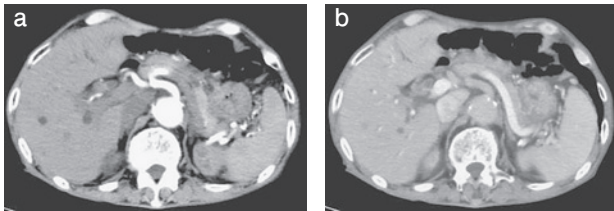


図3 CT (a:動脈相, b:平衡相) Axial
上部胆管に壁肥厚と造影効果あり。



図4 CT (a:動脈相, b:平衡相) Coronal
病変が固有肝動脈に浸潤している。

【入院後経過】

X-1年10月16日

採血 (表1) にて、肝胆道系酵素の上昇, 白血球, CRPの上昇あり. 腫瘍マーカーではC19-9とDUPAN-2の上昇を認めた.

X-1年10月18日

画像検査 (図1~4) の結果, 固有肝動脈に病変の浸潤があり, 肝臓内に転移があることから遠位胆管癌 cT4N1M1 cStage IVb と診断した. 遠隔転移があることに加え, 心機能・腎機能が悪いことから外科的切除は不能と判断した. また, 心機能・腎機能が悪いことに加えて高齢であることから化学療法は適応ならないと判断した. ERCP下, ENBD留置して減黄, 胆管炎制御を開始した (図5). この際に生検施行した (図6). 貧血, 低タンパク進行のため, RCC, FFP輸血施行した.

X-1年10月22日

心不全急激に悪化傾向のため循環器内科受診した.

X-1年10月23日

心不全悪化のため循環器内科転科, ICU入床. Bipap

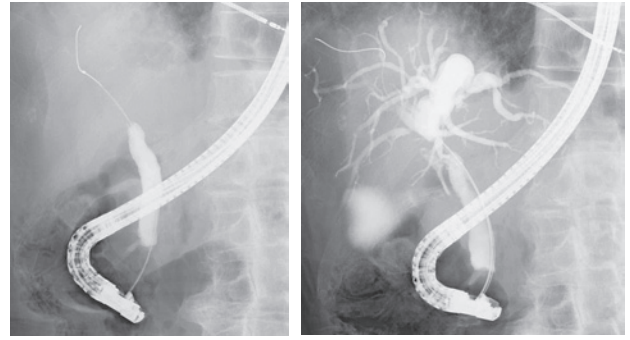


図5 ERCP (初回)

上部胆管, 胆嚢管合流部より肝門部胆管にかけて, 長径18mm糸状狭窄あり, 肝門部胆管内, 直径5-6mm程度, 陰影欠損を認めた. 上部胆管狭窄部から組織生検施行した. Pig tail ENBD留置して, 洗浄, 造影した.



図7 ERCP (2回目)

左肝管へPig tail stentを3本留置した.

管理開始した.

X-1年10月29日

心不全小康状態となり消化器内科へ転科した.

X-1年11月5日

ERCP施行, EBS 3本留置した. (図7)

X-1年11月21日

リハビリ病院へ転院. 同年12月退院して自宅療養, 当院外来通院加療開始した.

X-1年12月26日

採血 (表2) にて腫瘍マーカー再検したところ, CEAの上昇あり.

X年1月3日

胆管ステント閉塞による黄疸, 胆管併発したため入院.

入院 1日目

ERCP後SAT低下あり, 循環器内科で対処し小康状態となり病棟へ搬送した. 心エコー施行し, 心うっ血はさほど高度悪化でなかったためハンプ投与継続して一日経過観察することとなった.

入院 19日目

ERCP施行して減黄と胆管炎制御を開始した.

入院 32日目

呼吸状態悪化。血圧低下し、13:42死亡確認した。直接死因として肝門部胆管癌（4ヶ月）により、胆汁うっ滞性肝硬変及び心、腎不全を併発し、死亡したと推測した。

【臨床診断】

- # 1 肝門部胆管癌 T4N1M1 StageIVb
- # 2 拡張型心筋症
- # 3 慢性心不全

Ⅱ. 病理解剖により明らかにしたい点

- 胆汁鬱滞性肝硬変の程度について
 - ステント留置により右胆管はドレナージできていたと推測されるが、末梢の胆道狭窄があったか、二次分枝より先の胆汁鬱滞が存在したか
- 生検の病理像と剖検の病理像に組織型の違いはあったか
 - 当初 CEA が感度以下だったが、経過中上昇してきた理由が、組織学的に類推できるか

Ⅲ. 病理解剖所見

【肉眼的所見】

身長 160cm, 体重 54.5kg, 痩せ型。全身黄疸著明。体表リンパ節触知せず。

腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚腹部 0.3cm。腹水は褐色で1650ml。

心臓：360g。左室壁厚 2 cm。心室中隔壁厚 1.8cm。右室壁厚 0.5cm。大きさ、割面ともに正常範囲内。心拡大は見られず拡張型心筋症は否定的な所見。筋層に軽度の線維化を認め慢性虚血性変化と考えられた。

肺：左肺 520g。うっ血水腫あり。小結節が多発しており胆管癌の転移と考えられた。右肺 530g。胸膜と癒着していた。割面はうっ血水腫とする。また下葉に結節性病変が見られ胆管癌の転移と考えられた。

肝臓：2480g。腫瘤が多発しており胆管癌の転移として矛盾しない所見。腫瘤は肝臓の容量の約85%を占拠していた（図8）。

胆管：肝門部胆管に充実性腫瘤が形成されていた（図9）。

脾臓：150g。軽度の脾腫の所見。

膵臓：十二指腸とともに155g。

腎臓：左腎臓 115g。右腎臓 115g。左右とも軽度の萎縮とした。

副腎：左副腎 6.5g。右副腎 5 g。右副腎は髓質に白色の病変を認め癌の転移の疑いとした。組織標本では左右の副腎に腺癌の転移が見られた。

辜丸：左辜丸 28g, 右辜丸 25.5g。

胃：体上部から体下部にかけて地図状で浅い潰瘍を認めた。また、やや広い点状出血が多発していた。

【組織学的所見】

心臓：心筋細胞の核の大小不同と配列の不整、間質の線維化を認めた。虚血性変化と考えられるが、領域性はなく全周性に認められたため心筋症として考えられる。アミロイド沈着は見られなかった。

肺：高-中分化型管状腺癌の転移と肺胞内に肺うっ血水腫、炎症細胞浸潤を認めた。

肝臓：細胆管で胆汁うっ滞と肝細胞の帯状の変性・萎縮を認めた。高-中分化型管状腺癌の転移として矛盾しない所見であった（図10）。

胆管：胞巣状、管状に増殖する低-高分化型管状腺癌が肝門部から下部胆管に見られた（図11）。門脈本幹、固有肝動脈への浸潤が見られた。

脾臓：髓外造血を認めた。

膵臓：膵内胆管に癌の浸潤を認めた。

腎臓：遠位尿細管の脱落と間質の線維化を認めた。

副腎：左右ともに腺癌の転移が見られた。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

胆管癌（肝門部から下部胆管）低-高分化型管状腺癌 T4bN1M1（規約第6版）

転移 リンパ節（胆管周囲、腹部大動脈周囲）、肝臓、両肺、両副腎

副病変

1. 肝内胆汁うっ滞+黄疸+肝細胞変性・萎縮
2. 両側肺うっ血水腫+肺炎+無気肺+右肺癒着
3. 心筋症+ペースメーカー埋込み術後
4. 良性腎硬化症+腎臓軽度萎縮+黄疸腎+遠位尿細管線維化
5. 粥状動脈硬化症
6. 腹水 1650ml
7. 胃潰瘍+消化管出血+タール便
8. 脾腫軽度+髓外造血
9. 胆嚢炎

Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 胆汁鬱滞性肝硬変の程度について
 - ステント留置により右胆管はドレナージできていたと推測されるが、末梢の胆道狭窄があったか、二次分枝より先の胆汁鬱滞が存在したか
 - 肝門部胆管に充実性腫瘤が形成されていた。末梢の胆管閉塞は認めなかった。腫瘍による占拠で残肝が少ない状態で、そこに背景肝の肝内胆汁うっ滞が生じて

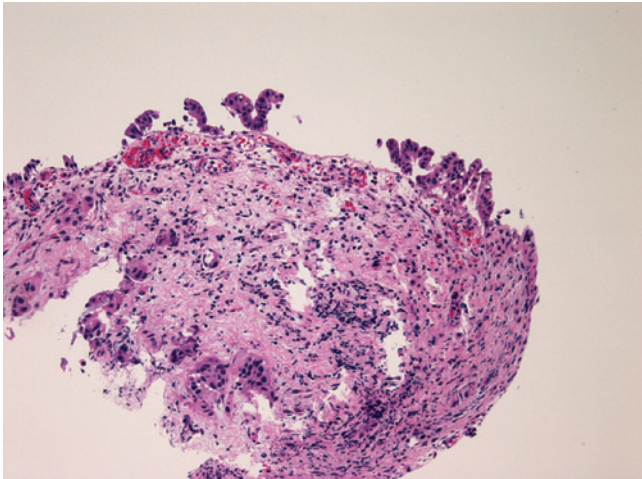


図6 生検標本

間質内に孤立性、小型胞巣状に増生する異型細胞あり、また同様の細胞が表面で乳頭状に増生していた。bile duct carcinoma, tub3-pap の診断となった。

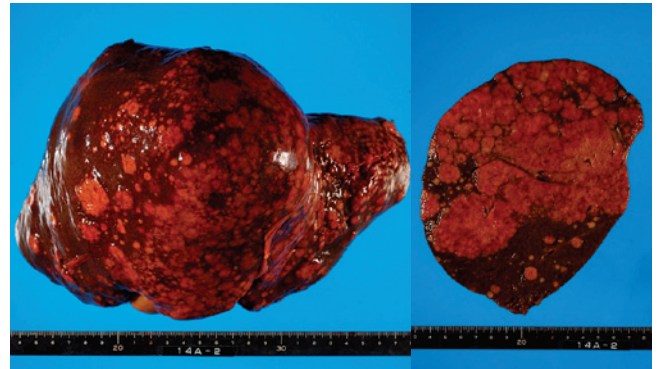


図8 肝臓 (外観と断面)



図9 肝門部胆管：充実性腫瘍が形成されている

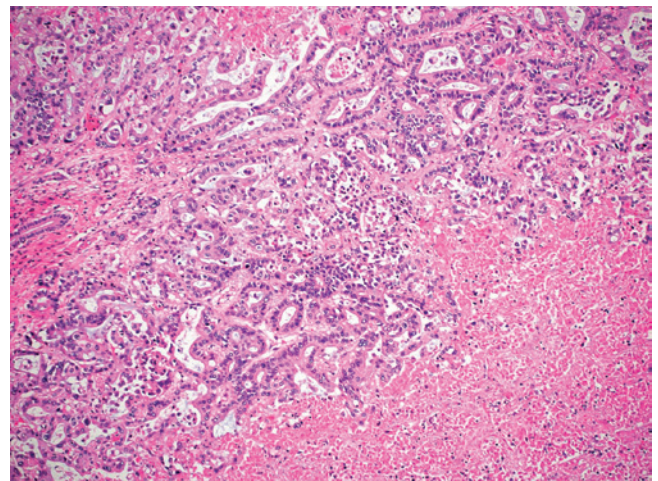


図10 肝腫瘍病理所見

高～中分化型管状腺癌，著明な壊死を伴っている

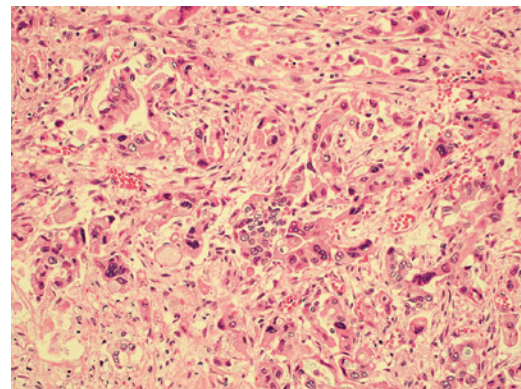
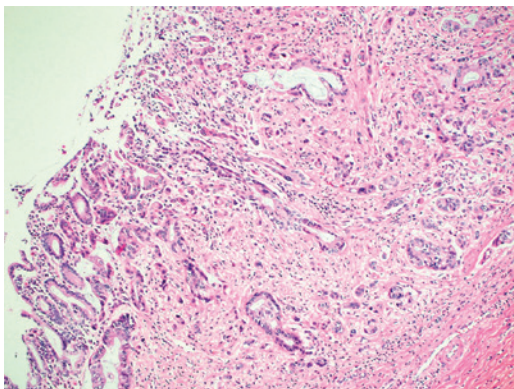


図11 剖検時胆管病理所見
診断時と著変なし

肝不全に至ったと考えられた。

●生検の病理像と剖検の病理像に組織型の違いはあったか

当初 CEA が感度以下だったのに経過中上昇してきた理由が、組織学的に類推できるか

→診断時のものから大きな変化は見られなかった。終末期には胆管癌の全身転移が認められ、診断時に比べて腫瘍量が大きく増えていることが原因と推測できる。

胆管癌の多発転移で肝不全を来したと考えられた。肝転移巣の腫瘍量が多いため癌死とするが、肝不全死としても問題のない所見であった。腫瘍細胞の壊死が強く、臨床的に腫瘍崩壊症候群のような徴候はなかったか再度検討が必要である。拡張型心筋症は否定的な肉眼像でありむしろ肥大型心筋症が疑われ、診断の乖離がある。

V. 症例のまとめと考察

本症例では心筋症を基礎疾患に胆管癌を発症し、心機能と腎機能が悪いために支持緩和療法が施行された。本症例の心筋症については臨床診断では拡張型心筋症とされたが、病理診断としては肥大型心筋症とされた。診断に至った経緯については当院のカルテ記載、検査結果からは明らかではない。心不全に対して治療介入されていたが、心拍出量25%前後と低迷したままであったため手術不能と判断された。

現在胆管癌に対する化学療法として塩酸ゲムシタピンとシスプラチン併用療法（GC療法）がFirst lineである。GC療法は第Ⅲ相試験で延命効果が示された初めてのレジメンであり、また重篤な毒性が少なく外来での実施も可能であることから患者負担も比較的軽く、国際的な標準治療と現在考えられている。本症例では腎機能障害及び心毒性を考慮してシスプラチンを用いたレジメンを積極的に利用すべきではない。腎機能障害がある時点で薬物療法は施行しにくい2017年米国臨床腫瘍学会年次集会のBILCAP試験ではゲムシタピン+カペシタピン療法の有用性をしめしており、今であれば治療の選択肢となった可能性はある。未だセカンドラインとしての化学療法は現在推奨すべきレジメンはないとされている。

胆管癌での遺伝子変異に関する研究はいくつかなされ

ている。臨床研究において、分子標的薬としてはEGFRをターゲットとしてラパチニブを選択する報告がある²⁾。また、P. Wardellらの報告では複数の遺伝子変異を特定し、免疫チェックポイント阻害薬の良い適応候補となりうるとしている³⁾。ラパチニブは心拍出量低下がある場合には使用できないので本症例には使用できない。ニボルマブの適応疾患に胆管癌は含まれないが、心機能、腎機能低下が使用の妨げにはならない。

切除不可能胆管癌に対して胆道ドレナージは推奨されており、本症例でも胆管ステントを留置した。しかし、肝臓内に多発転移しており非腫瘍部がほとんどなかったことから細胆管レベルでの肝内胆汁うっ滞にとどまり、胆汁性肝硬変はきたしていなかった。本症例では想定よりも腫瘍増生、転移の速度が速く、肝不全のコントロールは腫瘍のコントロールなくしてはありえなかったと考えられる。

本症例では化学療法がなされていないので正確な意味での腫瘍崩壊症候群ではないが、徴候としての高K血症、低Ca血症などの電解質異常はなかった。尿酸値、リンは計測されておらず、推測するに留まるが、死戦期の腎機能低下は腫瘍崩壊症候群様の病態によるものというよりはももとの心拍出量の少なさに肝不全が重なったための腎前性腎不全の要素が大きいと考える。

背景疾患により腫瘍に対する治療が困難な症例は多々ある。本症例では心機能不全に加えて腎機能低下も著しかったため支持緩和療法が選択された。しかし、現在新規治療の提案が多々なされており、当時選択肢になり得なかった治療法が今後選択可能となることが期待される。

【文献】

- 1) 日本肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会 編, エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第2版, 東京: 医学図書出版株式会社.
- 2) Andersen JB, et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for Tyrosine Kinase Inhibitors, *Gastroenterology*. 2012; 142: 1021-1031.e15.
- 3) Wardell CP, et al. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations, *J Hepatol*. 2018; 68: 959-969.