

臨床病理検討会報告

切除不能肝門部胆管癌に対して化学療法を 施行した1例

臨床担当：山口谷 健 (研修医)・成瀬 宏仁 (消化器内科)
病理担当：榎引 英恵 (病理診断科)

A case of unresectable hilar cholangiocarcinoma treated with chemotherapy

Takeru YAMAGUCHIDANI, Hirohito NARUSE, Hanae KUSHIBIKI

Key Words : unresectable hilar cholangiocarcinoma - chemotherapy

要 旨

症例は70代女性。前医にて肝門部胆管癌 cT2N1M0 cStageⅢと診断され、セカンドオピニオンを希望し当院入院となった。肝門部に腫瘍性病変を認め、左右肝動脈分岐部、左右肝動脈への浸潤を認めており、手術非適応と判断し、化学療法を開始した。その後、閉塞性化膿性胆管炎を繰り返し併発し、化学療法開始から約2年後に死亡された。剖検では、肝門部領域に肝実質および脈管に浸潤する胆管癌を認めた。

I. はじめに

2013年に改定された胆道癌取り扱い規約第6版¹⁾では肝門部領域胆管癌は「肝内腫瘍の有無にかかわらず、肝門部領域胆管に主座を持つ癌」と定義される。胆道癌の根治的治療法は外科的切除であるが、本症例は左右肝動脈分岐部、右肝動脈、固有肝動脈への浸潤が疑われたため、手術非適応と判断し、化学療法を施行した。その後、約2年の生存期間が得られたが、最終的には肝内胆汁うっ滞により、著明な黄疸をきたし死亡に至った1症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

70歳代 女性

【主 訴】 肝機能障害

【現病歴】

X年4月30日近医より、肝機能障害にて前医へ紹介となり精査開始となった。画像所見にて肝門部胆管癌 cT2N1M0 cStageⅢとなり胆管生検を施行した結果、腺癌が疑われ、胆管ブラシ細胞診ではClassⅣの結果であった。

X年6月7日 セカンドオピニオンを希望して、当院

(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：2021年3月15日 受理日：2021年3月22日

消化器外科へ紹介となり、当院消化器外科より当院消化器内科に精査依頼、入院となった。

【既往歴】

2016年2月 ピロリ菌除去、高血圧指摘され内服開始 (近医)

【家族歴】

がんの家族歴：不明

【生活歴】

飲酒歴、喫煙歴、アレルギー：不明

【血液検査】 (表1)

入院時の血液検査では、肝・胆道系酵素の上昇を認めるも、各種腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。WBC、CRPも正常範囲であり炎症反応を認めていない。その

表1 入院時検査結果

[血算]		[生化学]		BUN	11 mg/dL
WBC	4800 / μ L	T-Bil	1.0 mg/dL	Cr	0.38 mg/dL
RBC	452 \times 10 ⁴ / μ L	Alb	3.9 g/dL	Amy	40 U/L
Hb	13.6 g/dL	AST	121 U/L	Na	141 mEq/L
Plt	20.9 \times 10 ⁴ / μ L	ALT	103 U/L	K	3.8 mEq/L
		ALP	974 U/L	Cl	108 mEq/L
		γ -GTP	507 U/L	Ca	8.9 mEq/L
		LD	248 U/L	CRP	0.28 mg/dL
BS	100 mg/dL	[腫瘍マーカー]		[血清学]	
HbA1c	6%	CEA	1.9 U/mL	HBs 抗原	(-)
		CA19-9	28 U/mL	HBs 抗体	(-)
		DUPAN-2	52 U/mL	HBc 抗体	(-)
		IgG4	93.2 mg/dL	HCV 抗体	(-)

他、貧血なく電解質および腎機能低下も認めていない。

【入院時画像所見】

腹部エコー (図1) :

肝門部胆管内に腫瘍性病変を認め、胆管径は10mmと拡張を認めた (stent 留置後)。

腹部CT 検査 (図2, 3) :

肝門部に腫瘍性病変を認め、左右肝動脈分岐部、左右肝動脈への浸潤を認める。上胆管リンパ節が短径12mmと腫大しており、転移を疑う。また総肝動脈幹リンパ節、大動脈周囲リンパ節の腫大を認めた。

PET-CT 検査 (図4) :

肝外胆管にFDG 集積を認める。下部胆管、肝十二指腸間膜内リンパ節にも異常集積を認めた。

ERCP (図5) :

肝門部胆管と下部胆管に狭窄を認める。肝門部胆管での狭窄長は、中部胆管にかけて20mmに及び、下部胆管は長径18mmに糸状狭窄を認めた。

【病理所見】

胆管生検 (図6)

肝門部および下部胆管生検にて、壊死を伴い類円形、濃染核を有する異型細胞の集塊および一部乳頭状増生像が含まれており、線維性の間質内にも散在性に浸潤している所見を認めた。

- ・病理組織学的診断：Adenocarcinoma

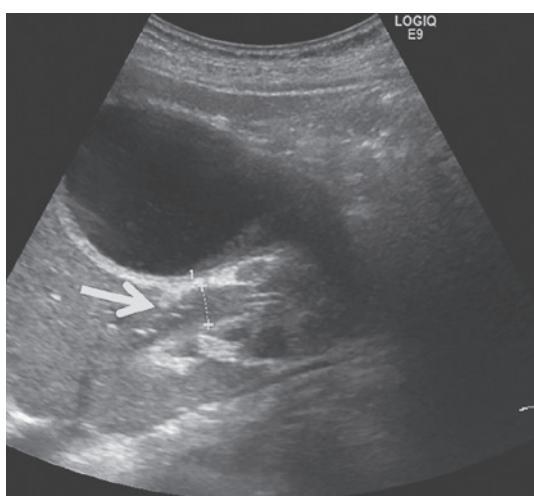


図1 腹部エコー

肝門部胆管内に腫瘍性病変 (矢印) および胆管拡張を認める。

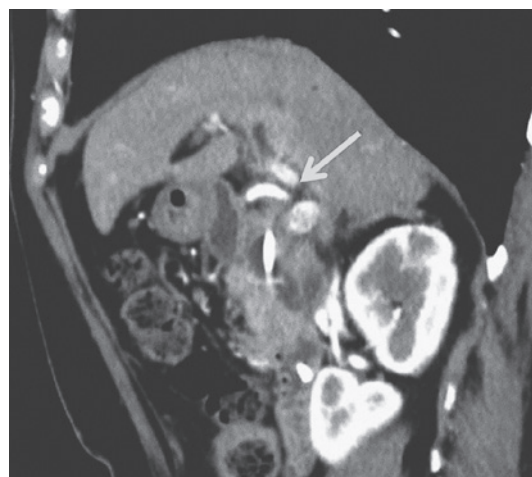


図2 腹部CT-矢状断

肝門部に腫瘍性病変 (矢印) を認め、左右肝動脈分岐部、左右肝動脈への浸潤を認める。

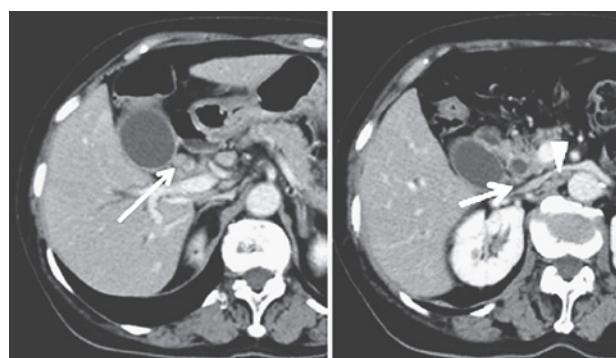


図3 腹部CT-冠状断

(左図)：上胆管リンパ節の腫大 (矢印) を認める。
(右図)：総肝動脈幹リンパ節 (矢印)、大動脈周囲リンパ節の腫大を認める。

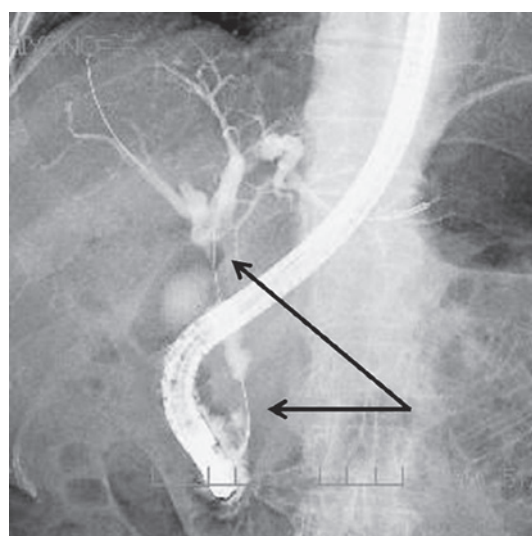


図5 ERCP

肝門部胆管と下部胆管に狭窄を認める。

【経過】

X年4月 肝機能障害にて近医受診し、腹部CTにて肝門部胆管癌 cT2N1M0 cStageⅢと診断された。同年6月 セカンドオピニオン求め当院消化器内科受診し、腹部CTにて肝門部胆管癌、右肝動脈への浸潤が疑われ (T4bN1M0相当) cStageⅣ A と診断。左右肝動脈分岐部および右肝動脈、固有肝動脈への浸潤が疑われ、手術非適応と判断。胆管ステントを side by side 留置へ変更し、化学療法 GEM+CDDP 1 コース目開始した。

X+1年5月、11月と閉塞性化膿性胆管炎併発し、入院にて ERCP 下 ENBD side by side 留置し減黄、胆管炎制御試み、その後 Inside stent side by side 留置を施行。しかし、X+2年5月血小板数が2.9万と減少し、閉塞性化膿性胆管炎を併発し入院。翌日 ERCP 下 ENBD side by side 留置の後、EBS side by side 留置へ変更し支持緩和療法継続するも病勢進行し、同年6月20日 07:43 永眠された。

化学療法の効果および黄疸が急速に進行した原因についての精査目的に、家族の同意を得て剖検を行った。

Ⅲ. 剖検所見

【所見】

身長 157cm、体重 62.2kg。瞳孔散大、左右同大。全身黄疸著明。左肺は300g、右肺は425gであり両側に軽度気管支肺炎あり。肝臓は985g、肝門部に内腔に乳頭状に突出する白色充実性の腫瘤を認めた (図7)。肝臓は硬く黄疸色調であり肝門部胆管～総胆管にステントが挿入されており閉塞機転ははっきりしなかった。胆嚢内に透明な胆汁あり。脾臓 65gで腫大しており、剖面では赤色調の部分がまだらに認められ、出血性膵炎を疑った。胃粘膜に出血と胆汁逆流を認めるも十二指腸～直腸では著変なし。大動脈に動脈硬化症は mild。腎臓、膀胱、子宮、卵巣は著変なし。

組織学的には肝細胞の変性、脱落、胆汁色素の沈着など胆汁うっ滞性変化は認められたが、胆管内に明らかな閉塞性病変を認めなかった。肝内胆管では核腫大を伴い乳頭状に増生する異型の強い上皮が増生しており、粘液産生を伴う不整な腺管を多数認めており、胆管癌 (腺癌) として矛盾のない所見であった (図8)。肝門部領域では、肝実質だけでなく、神経浸潤、リンパ節浸潤、脈管、十二指腸粘膜筋層直下まで腫瘍浸潤を認めた (図9A, B, C)。

以上、肝門部胆管癌を背景とした肝内胆汁うっ滞により、著明な黄疸をきたした一例である。閉塞機転がなく、急速に進行する黄疸の原因となり得るものとして、化学療法を含む薬剤の影響、敗血症などが挙げられる

が、いずれも断定はできなかった。原病の増悪によるものか ERCP の影響によるものか、急性膵炎も認められており、死因としては胆道感染に伴う肝障害の進行と敗血症、気管支肺炎、急性膵炎による多臓器不全が死因と考えられる。

【病理解剖学的最終診断】

主病変：

1. 肝門部胆管癌 転移：確認できず
2. 胆汁うっ滞性変化+全身黄疸

副病変：

1. 腹水 1000ml
2. 出血性膵炎疑い

Ⅳ. 症例のまとめと考察

本症例は、切除不能肝門部領域胆管癌に対し、胆管ステント留置および化学療法を施行し、約2年の生存期間が得られたが、最終的には肝内胆汁うっ滞により著明な黄疸をきたし死亡した1例である。

肝門部領域胆管癌は「肝内腫瘤の有無にかかわらず、肝門部領域胆管に主座を持つ癌」と定義される。

胆道癌の根治的治療は外科的切除であり、切除可能かどうかの判定はしばしば Bismuth 分類が用いられる¹⁾。Bismuth 分類は、肝門部領域胆管癌の胆管占拠病変部位を表現したもので、I型では胆管切除、II型では胆管切除+尾状葉切除、III型では片葉肝切除、IV型では肝移植 (切除不能) が治療方針として選択される。本症例は ERCP 造影にて、肝門部胆管が狭窄し (図5)、左右胆管の合流部への浸潤が疑われており分類としてはII型に分類される。しかし外科的切除の可否は Bismuth 分類以外にも様々な要因により判定され、その要因としては患者因子や腫瘍因子がある。患者因子としては、全身状態の低下や肝予備能の低下が外科的切除不能の要因として挙げられる。腫瘍因子としては、遠隔転移を有する症例は切除不能として取り扱われる。腫瘍の局所因子としては多発する肝内転移、肝内胆管癌は左・中・右すべての肝静脈に浸潤した場合は切除不能とされる場合がある。また胆管外の垂直浸潤については両側の門脈浸潤、予定残肝側の肝動脈浸潤、総肝動脈浸潤も切除不能と考えられている。

本症例は Bismuth 分類II型であるが、左右肝動脈分岐部、右肝動脈、固有肝動脈への浸潤疑われたため、手術非適応と判断した。そのため治療方針としては胆道癌診療ガイドライン 改定第3版に基づき、胆道ドレナージ、胆管ステント留置した後に、化学療法を開始した。

切除不能胆道癌に対する化学療法は、レジメンとして

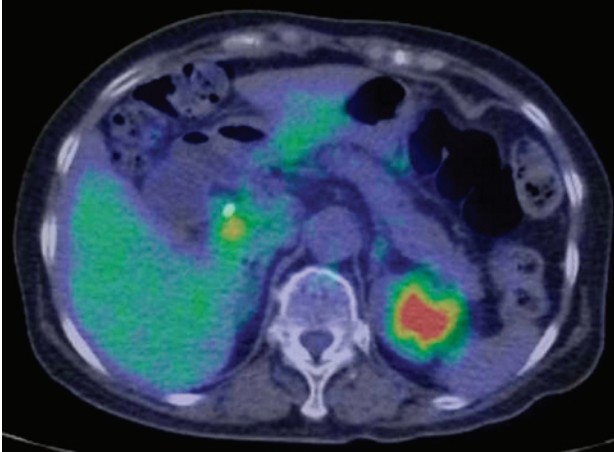


図4 PET-CT
肝外胆管に FDG 集積を認める.

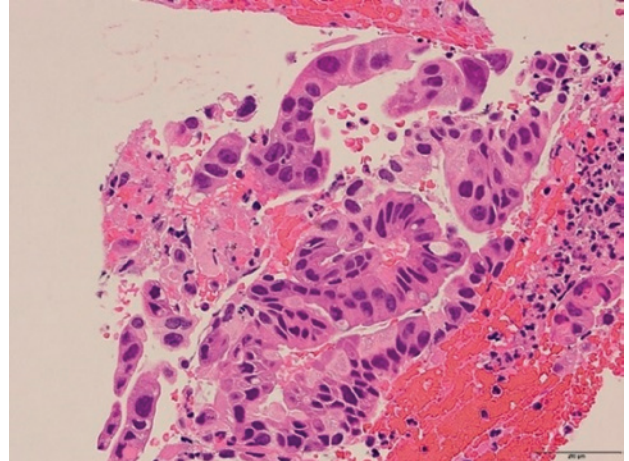


図6 胆管生検（肝門部胆管）HE 染色：対物40倍
異型細胞の集塊および一部乳頭状増生を認める.



図7 肝門部腫瘍，肉眼所見
肝門部に白色充実性の腫瘍（矢印）を認める.

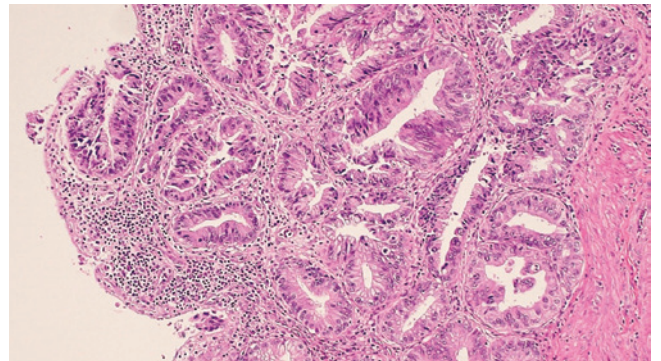


図8 肝内胆管，HE 染色：対物10倍
浸潤性に増生する腺癌の像を認める.

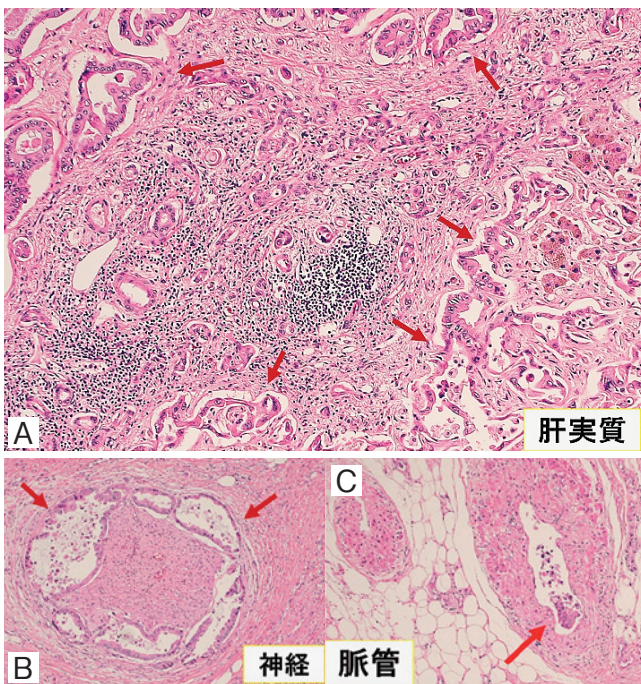


図9 胆管癌の組織浸潤，HE 染色：対物10倍
腺癌の肝実質 (A)，神経 (B) への浸潤像と
脈管侵襲像 (C) を認める.

ゲムシタピン+シスプラチン (GC) 療法, ゲムシタピン+S-1 (GS)療法, ゲムシタピン+シスプラチン+S-1 (GCS)療法を行うことが推奨されている. 切除不能胆道癌に対するGC療法の治療成績については, 英国と日本にてゲムシタピン単独とGC療法のランダム化(第Ⅱ/Ⅲ相)試験が実施され, GC療法による有意な生存期間の延長が確認されている. GC療法は国際的な切除不能胆道癌の標準治療として確立しており, 本症例でもGC療法を施行した. Valle J, et alの報告²⁾では, 切除不能胆道癌におけるGC療法における生存期間中央値は11.7ヵ月であるのに対し, 本症例ではGC療法開始から亡くなるまでの期間としては約2年であり, 生存期間としては長期であると考え. しかし, GC療法導入して約1年後以降は, 複数回にわたり閉塞性化膿性胆管炎を併発しており, その都度, ドレナージおよびステント留置し減黄, 胆管炎の制御を行ってきた. 閉塞性化膿性胆管炎の原因としては, 胆管癌自体による胆管閉塞や長期

にわたり胆管ステントを留置していること自体も感染の原因になりえると考え.

本症例では, 抗癌剤により長期生存が可能となった一方で, 胆管炎などのイベントの発生も避けることができないことを痛感した症例であった.

【文献】

- 1) 日本肝胆膵外科学会編. 胆道癌取扱い規約. 第6版. 東京: 金原出版; 2013: 13-20.
- 2) Valle J, Wasan H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281.
- 3) 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3版. 東京: 医学図書出版; 2019: 14-20, 72, 110-113.