

臨床病理検討会報告

化学療法で長期生存を得られた進行型肝門部胆管癌
の一部検例

臨床担当：伊佐治真樹史（研修医）・成瀬 宏仁（消化器内科）
病理担当：棟方 哲（病理診断科）

Key Words : tumor – perihilar cholangiocarcinoma – chemotherapy –
gemcitabine – cisplatin – TS-1 – Trousseau syndrome –
anticoagulant therapy

要 旨

症例は70歳代女性。左下腹部痛、腰痛を主訴に前医受診した。X-5年3月、造影CTで肝S7腫瘍を認め、精査目的で当院紹介となった。初診で性状診断に至らず画像、採血フォローとなっていた。X-3年9月から腫瘍マーカーの上昇認め、CT、MRI精査となった。X-3年10月にT3N0M0 Stage III 肝内胆管癌の診断となり、X-2年1月に腹腔鏡下肝S7部分切除術施行された。術中に肝内転移の指摘があり、T4N0M0 Stage IVaに診断が変更され、X-2年7月からTS-1、続いてゲムシタピン+シスプラチンによる化学療法を導入した。切除不能肝内胆管癌の50%生存期間は12-13か月とされるが、本症例では2年9か月にわたる長期生存が得られた。剖検では原発巣である肝臓には腫瘍像を認めず、リンパ節転移による食道狭窄を契機にした誤嚥性肺炎、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全が直接死因と考えられた。

I. はじめに

肝内胆管癌は肝内胆管を母地として発生する腫瘍である。Stage IVa 肝内胆管癌の50%生存率は12-13か月とされているが、手術と化学療法の継続で診断から約2年9か月の長期生存を得られた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

70歳代 女性

【主訴】左下腹部痛、腰痛

【既往歴】甲状腺機能低下症、間質性肺炎、脂肪肝、左尿管結石

【現病歴】

X-5年3月、左下腹部痛、腰痛を主訴に前医受診した。造影CTで左尿管結石、肝硬変、肝S7の腫瘍を認め、精査目的で当院紹介となった。当院での造影MRIでは、図1のように腫瘍径が小さく、性状診断に至らなかったため、画像、採血フォローとなった。X-3年から腫瘍マーカーの上昇を認め、エコーで腫瘍増大疑われた

ため画像精査となった。図2に示すように、同10月29日に造影CTでは最大径 ≥ 3 cmの脈管侵襲を伴う腫瘍となっており、T3N0M0のcStage IIIの肝内胆管癌の診断で手術の方針となった。術前精査では肝予備能中等度低下認め、後区域切除は断念し、X-2年1月18日に腹腔鏡下肝S7部分切除術施行した。術中に肝内転移が見つかり、T4N0M0のStage IVa 肝内胆管癌に診断が変更され、その後は経過観察となっていた。同7月に腫瘍マーカーの再上昇と多発リンパ節転移再発を認めた（図3）。既往に間質性肺炎があり、TS-1導入が決定し、X-1年1月まで計12コース施行した。同年2月の造影CTでは、図4のように転移巣はみられなくなったため、患者希望で休薬し、採血、画像フォローとなっていた。X年1月の造影CTで、図5のようにリンパ節転移再発認め、Gemcitabine + Cisplatin で化学療法を再開した。間質性

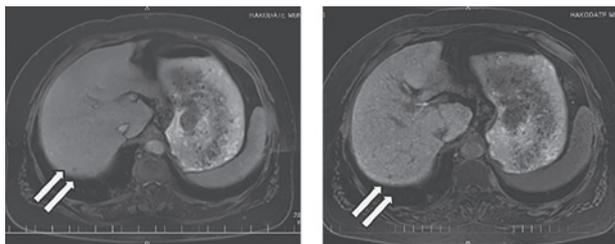


図1 初診時造影MRI (X-5年3月4日)
S7に低吸収を認めた、腫瘍径は小さく性状診断は困難

(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：2023年12月21日 受理日：2024年3月11日

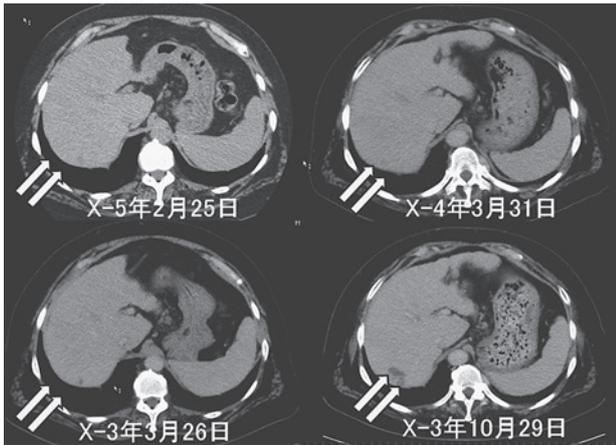


図2 診断前の造影CTの推移
S7の腫瘍が増大している

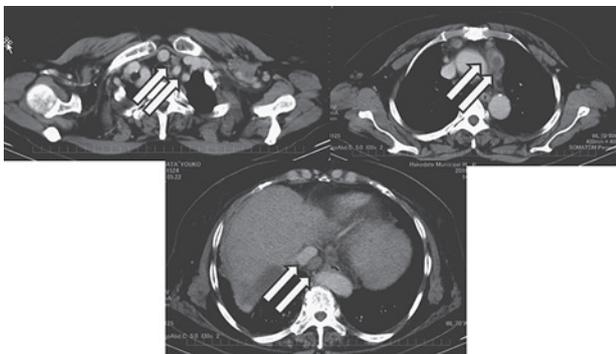


図3 再発時造影CT (X-2年7月20日)
左鎖骨上窩10mm, 縦隔内最大23mm, 傍食道13mmのリンパ節腫大を認める

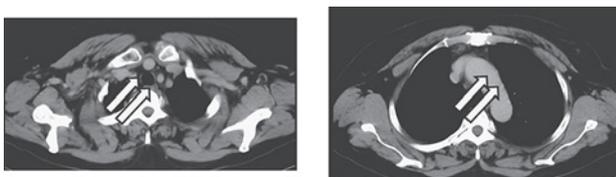


図4 化学療法後造影CT (X-1年2月2日)
画像上リンパ節転移は消失している

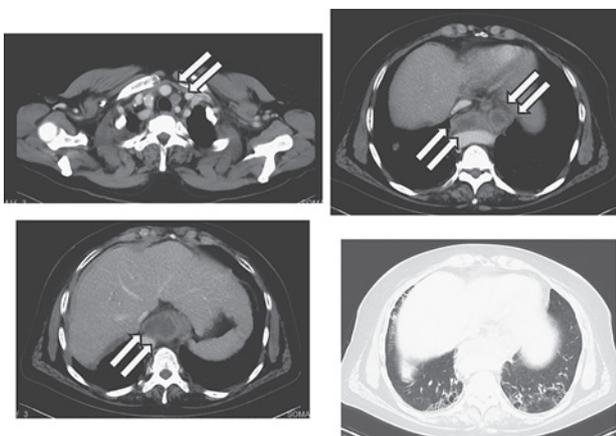


図5 リンパ節転移再発時の造影CT (X年1月3日)
転移巣の増大が見られる

肺炎の増悪はなかったが, 同年4月に右内頸静脈, 鎖骨下静脈血栓の指摘があり, イグザレルト内服で抗凝固療法開始した。血栓閉塞に伴う中心静脈リザーバー滴下不良認め, 化学療法の継続が困難となったため, 同年5月28日にヘパリンによる血栓溶解を目的に当院入院となった。

【入院時現症】身長 154cm, 体重 76kg, BMI 32.0, JCS0, 両下腿浮腫 (+)

【生活歴】飲酒: なし, 喫煙: 10本/日 39歳 -70歳

【初診時血液検査所見】(表1)

【画像所見】

入院時造影CT (図6): 右内頸, 鎖骨下静脈の血栓閉塞を認める

【病理所見】

Intrahepatic cholangiocarcinoma Adenocarcinoma, moderately differentiated, im-, 4.5 × 4.0 × 3.5cm, ig, fc (-), sf (-), s0, Vp, Va, b0, sm-, LC, F4, pT4

【臨床経過】

中心静脈リザーバーの閉塞解除目的にヘパリン1万単

表1 初診時血液検査所見

生化学	感染症	凝固
T-bil 0.7 mg/dL	HBs 抗原 (-)	PT (秒) 12.5 秒
D-bil 0.2 mg/dL	HBs 抗体 (-)	PT (%) 83.8 %
TP 7.3 g/dL	HBe 抗原 (-)	APTT 31.7 秒
Alb 4.1 g/dL	HBe 抗体 (-)	PT-INR 1.03
AST 56 IU/L	HCV 抗体 (-)	DD 0.8 μg/mL
ALT 64 IU/L	HBc 抗体 (-)	
LD 299 IU/L		血算
γ-GT 52 IU/L	腫瘍マーカー	WBC 23 ×10 ² /μL
Ch-E 239 IU/L	AFP 7.9 ng/mL	RBC 425 ×10 ⁴ /μL
T-CHO 193 mg/dL	CEA 3.1 ng/mL	Plt 10.0 ×10 ⁴ /μL
HDL-C 55 mg/dL	CA19-9 18 U/mL	Hb 14.0 g/dL
LDL-C 119 mg/dL	PIVKA-II 14 mAU/mL	
Na 139 mEq/L	SCC 0.6 ng/mL	
K 3.7 mEq/L	sIL-2R 268 U/mL	
Cl 106 mEq/L		
BUN 9.0 mg/dL	自己抗体	
Cre 0.4 mg/dL	抗ミトコンドリア抗体 (-)	
eGFR 117.9 mL/min	抗核抗体 (+)	
	抗KKLM抗体 (-)	

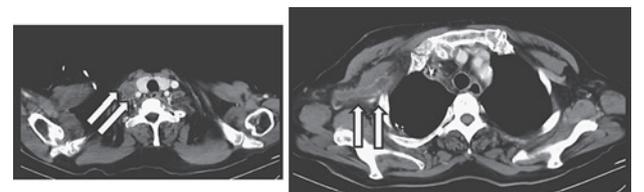


図6 入院時の造影CT (X年4月16日)
右内頸, 鎖骨下静脈の血栓閉塞を認める

位/dayで抗凝固療法開始した。X年6月4日のCTでは上縦隔に29mm, 傍気管支に48mm, 傍大動脈に76mm, 72mmの増大したリンパ節転移が指摘された(図7)。転移巣が食道を圧排して一時食事摂取困難となり, 同6月20日には内視鏡下食道ステント留置術施行し, 嚥下食3まで摂食可能となった(図8)。一方で病勢のコントロールはつかず, 気管支浸潤に伴う血痰, 咳嗽が増悪していった。内服継続, 化学療法継続が困難となり, 同7月2日には緩和ケア科紹介となりオキシコドン持続静注での鎮静, 鎮痛が始まった。その後, 徐々に意識レベル, 酸素化が低下し, 同7月7日に永眠された。化学療法が著効した症例であり, TS-1, GEM+CDDPの効果判定, 手術時/剖検時の組織学的相違, 食道ステントの位置が適切だったか, 肝硬変の成因や進行状況の確認のために剖検が行われた。

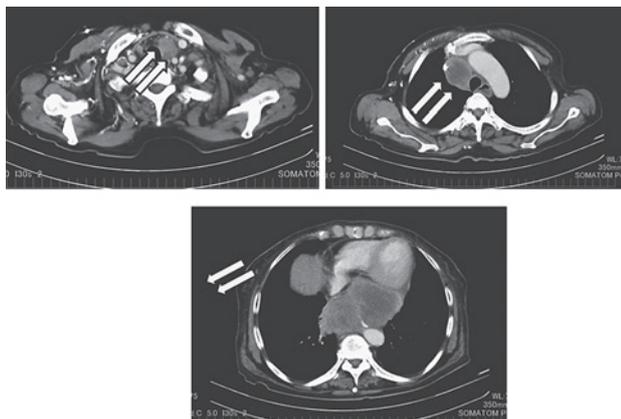


図7 入院中の造影CT (X年6月4日)
縦隔リンパ節転移が増大し食道を圧排している

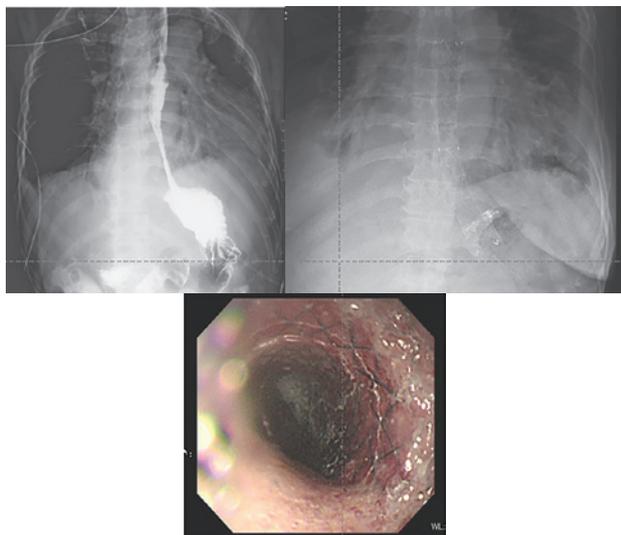


図8 入院後食道造影, 上部消化管内視鏡
食道狭窄に対してステント留置

Ⅲ. 剖検所見

【肉眼所見】

身長 155cm, 体重 64.4kg. 四肢に軽度浮腫. 腹水少量. 心臓 255g, 11×9×5 cm. 左室壁厚 1.6cm. 右室壁厚 0.4cm. 三尖弁巾 13cm. 肺動脈弁巾 8 cm. 僧帽弁巾 8.5cm. 大動脈弁巾 8.0cm. 左肺 300g, 21×12×2.5cm. 右肺 320g, 21×10×4 cm. 上葉はほぼ intact. 両側下葉は無気肺. 肺胸膜に転移巣あり. 肝臓 1010g, 24×10×9 cm. 肝硬変大結節型 (図9). 断面では壊死を伴った結節あり. 脾臓 195g, 11×9.5×3 cm. 腫大しているが, 断面に著変なし. 左腎臓 205g, 13×7×4 cm. 右腎臓 185g, 11×7×4 cm. 著変なし. 左副腎 6.3g, 右副腎 5.8g. 著変なし. 子宮頸部上部で子宮摘出術後状態. 膀胱粘膜 edematous.

胃粘膜は粘膜点状出血あり. 胆汁の流出は良好. 膵臓 110g, 16.5×2.5×2 cm. 膵炎, 腫瘤は認められない. 膵尾部周囲リンパ節腫大が複数認められたが赤褐色調であり, 転移かどうかは肉眼的には確認できなかった. 膵自体は硬く, 膵線維症の可能性あり. 小腸に異常は認められない. 大腸に oozing によると思われる黒色便を認めた.

肝直上行縦隔に直径 7 cm 程度の硬い転移巣があり食道を圧排していた (図10). ステント挿入後状態. ステントの閉塞, 逸脱は認められなかった.

【病理組織学的所見】

組織学的には肝硬変を認めるものの, 肝臓には肝内胆管癌の残存は認めなかった.

心臓, 肺, 腎臓, 副腎, 骨髄に癌の転移巣を認め, 縦隔リンパ節では食道の狭窄を伴う Massive な腫瘍を認めた. 縦隔では腫瘍の壊死が著明であり, 膵臓には慢性・急性膵炎像を認めた. 縦隔腫瘍の一部には細菌像を認め, 肝門脈内にも Gram 陽性球菌像 (図11) を認めた. 心臓, 肺, 十二指腸などにも腫瘍や細菌によると思われる血栓像を散見し (図12), 播種性血管内凝固症候群と考えられた.

剖検結果からは, 肝内胆管癌多臓器転移, リンパ節転移を背景に食道狭窄が進行し, 悪液質に伴う全身状態の悪化もあり, 誤嚥性肺炎などを契機とした敗血症を発症したものと考えられた. 血流感染から播種性血管内凝固症候群となり, 多臓器不全により死亡に至ったと推察された.

【剖検診断】

1. 肝内胆管癌術後 (腺癌, 中-低分化, 一部肉腫様, 術後再発, 化学療法後), 転移: 心臓, 両肺, 両腎, 両側副腎, 骨髄
リンパ節: 頸部, 縦隔

2. 急性膵炎
3. 肺気腫
4. 軽度細動脈硬化性腎硬化症
5. 心筋肥大（線維化巣を伴う．高血圧に関連すると考えられる）

IV. 考 察

肝内胆管癌は肝内胆管を母地として発生する腫瘍である．日本人での罹患率は男性1.25人/10万人，女性0.77人/10万人とされる．国内では罹患率，死亡率ともに近年増加傾向にあるとされる．

肝内胆管癌のリスク因子としては肝硬変，B型肝炎，C型肝炎，飲酒，糖尿病，肥満などが知られている¹⁾．本症例では初診時の画像から原因不明の肝硬変が指摘されており，肝線維化を背景とした肝内胆管癌の発症が疑われた症例だった．

本症例では，腫瘍径も3 cm \geq であったことなどから，

術前はT3N0M0のStageⅢ肝内胆管癌の診断だった．X年1月の肝部分切除後に，肝内転移が見つかったため，T4aN0M0のStageⅣa肝門部胆管癌として術後から化学療法を開始した．

肝内胆管癌ガイドラインによると，切除不能例の肝門部胆管癌の化学療法におけるKey drugは，ゲムシタビンである．

本症例でもリンパ節転移再発に対する化学療法開始時にゲムシタビンの使用を検討したが，初診時より画像上，間質性肺炎を認めていたためS-1単剤での治療となった．

ゲムシタビンによる間質性肺炎は稀だが致死的な合併症である．ゲムシタビンによる肺毒性は，呼吸苦や発熱といった症状が一般的だが，0.3%程度に致死的な急性呼吸窮迫症候群様の症状が出現することがある．治療開始から診断までの中央値は48日とされており，間質性肺炎の既往などがリスク因子として知られている²⁾³⁾．

本症例では，S-1単剤投与後のリンパ節転移再発に対

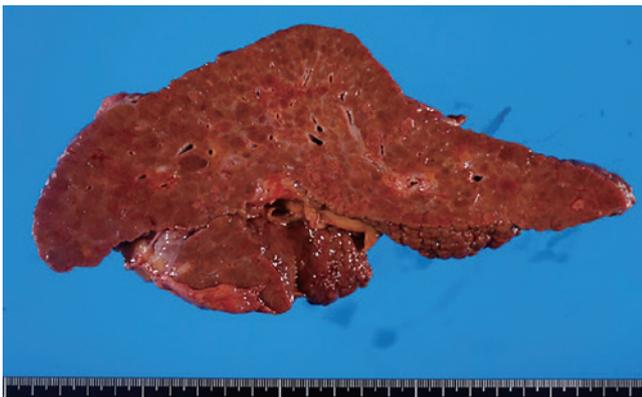


図9 肝臓の肉眼像
肝硬変大結節型を認めた

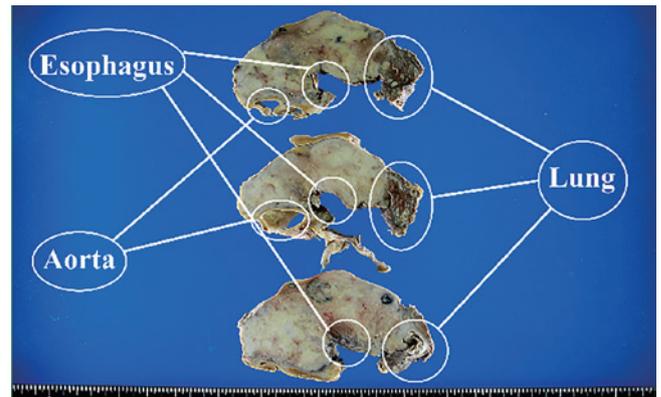


図10 縦隔の肉眼像
リンパ節転移が食道，大動脈を巻き込んで発育している

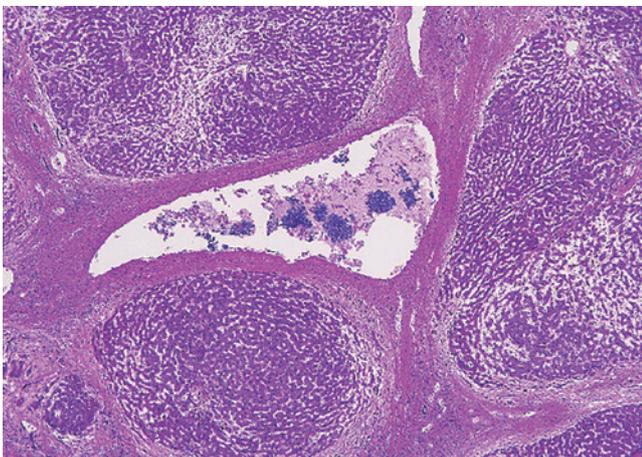


図11 肝臓の組織像
大結節型の肝硬変，肝門脈内に菌塊を認める

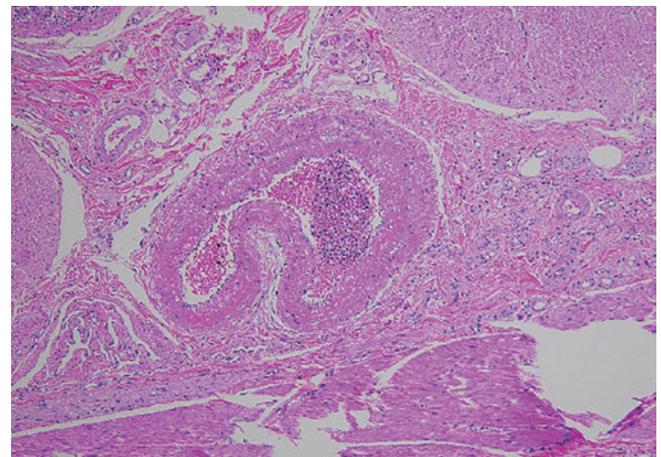


図12 十二指腸の組織像
小動脈の血栓を認める

する化学療法としてゲムシタピン+シスプラチン療法を開始した。明らかな間質性肺炎の増悪はなく、本症例では化学療法の呼吸器への影響は限定的であったと考えられた。

Stage IVa 肝内胆管癌の50%生存率は1年程度とされているが¹⁾、本症例では診断から約2年9カ月の長期生存が得られた。剖検でも肝硬変を認めるものの明らかな肝内胆管癌の残存は認めず、化学療法は奏功していたと考えられた。

肝内胆管癌は組織型からLarge duct typeとSmall duct typeに分けられる⁴⁾。本症例ではMUC5AC, MUC6, S-100陽性であり、腫瘍の粘液産生像も見られたことからLarge duct typeの肝内胆管癌と考えられた。

Large duct typeの肝内胆管癌は、肝門部近位の胆管に好発する。Small duct typeがHCV/HBVなどの感染を契機に発症するのに対し、Large duct typeは寄生虫感染や、原発性硬化性胆管炎などの慢性的な胆管炎、肝内結石などがリスク因子とされている⁵⁾。

Large duct typeは神経浸潤やリンパ節転移の頻度が高く、Small duct typeよりも予後不良とされており、本症例はLarge duct typeにも関わらず、手術と継続した化学療法により長期生存が得られた稀な症例と考えられた。

V. まとめ

診断から2年9カ月という長期生存が得られたStage IVa 肝内胆管癌の症例を経験した。間質性肺炎の既往か

ら化学療法では1st lineのゲムシタピンではなく、S-1での治療開始となったが、手術と継続した化学療法により長期生存につながった。

本研究は市立函館病院の研究倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号2023-285)

電子的診療録ファイル(画像)の利用については診療情報管理委員会の承認を得ている(承認番号202403-005)

【文献】

- 1) 日本肝癌研究会編. 肝内胆管癌診療ガイドライン 2021年版. 東京: 金原出版; 2021: 16-22.
- 2) Fenocchio E, Depetris I, Campanella D, et al. Successful treatment of gemcitabine-induced acute interstitial pneumonia with imatinib mesylate: a case report. BMC cancer. 2016; 16: 793.
- 3) 国立がんセンター内科レジデント編. がん診療レジデントマニュアル第9版. 東京: 医学書院; 2022: 572.
- 4) Nakanuma Y, Klimstra D, Komuta M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. WHO Classification of Tumors Editorial Board. Digestive system tumours, 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019: 254-259.
- 5) Komuta M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Tumor heterogeneity and its clinical relevance. Clin Mol Hepatol. 2022; 28: 396-407.

A case of invasive perihilar cholangiocarcinoma with long-term survival after chemotherapy.

Makishi ISAJI*, Hirohito NARUSE*, Satoru MUNAKATA**

Key Words : tumor – perihilar cholangiocarcinoma – chemotherapy –
gemcitabine – cisplatin – TS-1 – Trousseau syndrome –
anticoagulant therapy

Abstract

The case involved a female patient in her 70s who previously visited a doctor with a chief complaint of left lower abdominal and lower back pain. In March of X-5, a contrast-enhanced computed tomography (CT) scan revealed a hepatic mass in segment 7 (S7), and the patient was referred to our hospital for further examination. During the initial visit, a precise diagnosis could not be made. Thus, she was monitored with periodic X-ray test and blood tests. In September X-3, elevated tumor markers were observed, prompting further examination with CT and magnetic resonance imaging (MRI). By October X-3, the patient was diagnosed with T3N0M0 Stage III intrahepatic cholangiocarcinoma. In January X-2, she underwent laparoscopic partial hepatic resection for the S7 tumor. Intraoperative findings revealed intrahepatic metastasis, and her diagnosis was updated to T4N0M0 Stage IVa. On July X-2, the patient began receiving chemotherapy with TS-1, followed by a regimen of gemcitabine and cisplatin. The median survival duration for Stage IVa intrahepatic cholangiocarcinoma is 12–13 months ; however, this patient survived for 2 years and 9 months. An autopsy revealed no tumor presence in the liver. The direct causes of death were aspiration pneumonia triggered by esophageal stricture, disseminated intravascular coagulation, and multiple organ failure.

* Department of Gastroenterology, Hakodate Municipal Hospital

** Department of Pathology, Hakodate Municipal Hospital