

症例報告

右肝管内粘液産生胆管癌の1切除例

浜松医科大学第2外科, 同 放射線部¹⁾, 同 第2病理²⁾, 浜松労災病院消化器科³⁾

鈴木 淳司 鈴木 昌八 坂口 孝宣 福本 和彦
 太田 茂安 稲葉 圭介 竹原 康雄¹⁾ 馬場 聡²⁾
 菊山 正隆³⁾ 今野 弘之

症例は77歳の男性で, 平成17年10月, 腹痛のため前医を受診した. 腹部CTで肝内胆管と総胆管の拡張および胆嚢腫大を認めた. ERCPでは右肝管は造影されず, 総胆管内に透亮像がみられた. 経口胆道鏡検査にて総胆管内に多量の粘液貯留と右肝管粘膜面にイクラ状隆起を確認した. 以上の所見から, 右肝管原発の粘液産生胆管腫瘍と診断した. PTPEによる残肝側の代償性肥大を図った後, 平成18年1月, 肝拡大右葉切除, 肝外胆管切除・胆道再建術, リンパ節郭清を施行した. 右肝管を主座とする乳頭状隆起を有する腫瘍は, 杯細胞を多く含有し胆管内腔に突出する深達度fmの乳頭管状型腺癌であり, 病理組織学的にintraductal papillary mucinous carcinomaと診断された. 術後1年6か月の現在, 再発なく社会復帰している. 粘液産生胆管癌は比較的まれな疾患であり, 本疾患に関する文献的考察を加え報告する.

はじめに

粘液産生胆管癌は, 腫瘍の産生する多量の粘液により胆管拡張や胆管閉塞症状を呈するまれな疾患である¹⁾. このため, 本疾患の名称は統一されておらず, 疾患概念もいまだ不明確のままである. 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; 以下, 膵IPMN)の疾患概念が確立された今日, 膵臓と胆管の発生学的共通点に加え, 膵IPMNとの臨床病理組織学的類似性から, 粘液産生胆管腫瘍を膵IPMNのcounterpartとして捉えようとする試みがある^{2)~6)}. 右肝管原発の粘液産生胆管癌の1切除例を経験したので, 疾患概念の現状に関する文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 77歳, 男性

主訴: 上腹部痛

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 57歳時, 尿路結石. 74歳時, 総胆管結

石に対し内視鏡的乳頭切開術 (endoscopic sphincterotomy; 以下, EST).

現病歴: 2002年12月, 胆管炎症状から発見された総胆管結石に対し, 近医でESTによる治療を受けていた. この時に撮影された腹部CTで肝右葉に多房性の嚢胞性病変を認めたが, 精査は行われなかった. 2005年10月, 上腹部痛にて同院を受診した. 腹部CTで肝内胆管と総胆管の拡張および胆嚢腫大を認めたため入院となった. ERCPでは総胆管結石は確認できなかったが, 内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (endoscopic nasobiliary drainage; 以下, ENBD)が施行された. その後の胆管造影X線検査で総胆管内に粘液の存在を示唆する透亮像を認めた. 経口胆道鏡 (以下, peroral cholangioscopy; 以下, POCS)が施行され, 右肝管を主座とする粘液産生胆管腫瘍と診断された. 2005年12月, 当科に転院した.

当科初診時現症: 眼球結膜に黄疸, 貧血は認めなかった. 腹部は平坦で自発痛や圧痛はなかった. 前医で施行されたENBDはチューブからの排液が少なく, 血液検査所見も改善したため, 転院前に抜去されていた.

<2007年7月25日受理> 別刷請求先: 鈴木 淳司
 〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1 浜松医科大学第2外科

入院時血液生化学検査成績：前医入院時には WBC 16,000/mm³, CRP 7.4mg/dl と炎症反応を認めた。T-bil 値は 1.5mg/dl と軽度上昇していたが、肝胆道系酵素は正常であった。当科入院時は CA19-9 値が 51.4U/ml と軽度上昇している以外、異常所見はなかった。

腹部 CT 所見：総胆管は拡張し、右肝管と思われる部位に一致して、わずかに造影される結節性隆起を伴う多房性嚢胞性病変を認めた (Fig. 1)。

MRCP 所見：左右の肝内胆管と総胆管は拡張しており、特に右には著明な嚢状拡張がみられた。主膵管は正常であり、膵胆管合流異常はなかった (Fig. 2A)。

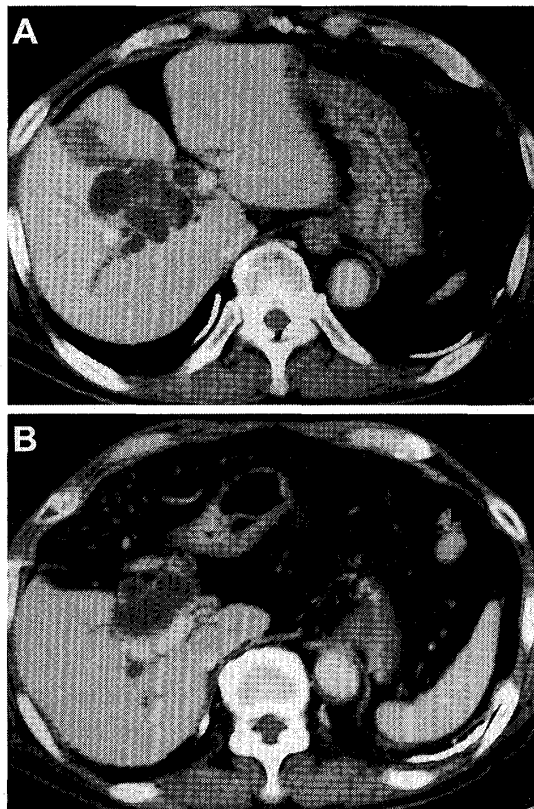
ERCP 所見：総胆管は径 2cm まで拡張しており、管腔内には浮遊する透亮像がみられ、粘液あるいは結石の存在が疑われた。左肝内胆管は拡張していたが、右肝管は無造影であった (Fig. 2B)。

経口胆道鏡 (以下、POCS) 検査所見：総胆管内に大量の粘液を認めた。生理食塩水での洗浄後の観察では、右肝管内に多発するイクラ状隆起の存在を確認した。左肝管や総胆管粘膜には表層拡大進展を疑わせるような発赤や顆粒状変化を認めなかった。胆汁細胞診は Class II であった。

腹部血管造影検査：肝動脈造影検査で腫瘍濃染はみられず、肝内外の門脈にも異常所見はなかった。

以上より、右肝管原発の粘液産生胆管腫瘍と診断し、肝拡大右葉切除術を予定したが、予想残肝容積が機能的全肝容積の 28% と小さいため、術前に経皮経肝門脈塞栓術 (percutaneous transhepatic portal embolization; PTPE) を行った。2 週間後には予想残肝容積は 32% に増加し、3 週間後の平成 18 年 1 月、手術を施行した。肉眼的には腹膜播種、肝転移および明らかなリンパ節転移を認めなかった。術前には悪性所見は得られていなかったが、胆管癌の存在を考慮し、肝拡大右葉切除術 (尾状葉含む)、肝外胆管切除兼胆道再建術に加え、第 2 群までのリンパ節郭清を併施した。十二指腸側胆管は臍上縁で切離し、肝臓側は門脈臍部右側で左肝管を切離した。胆管断端はいずれも術中迅速病理組織学的診断で癌陰性であった。

Fig. 1 Contrast enhanced CT revealed a multilocular cystic mass with slightly enhanced intracystic solid components at the right hepatic duct (A) and the dilatation of the choledochus and intrahepatic bile duct (B).



摘出標本検査所見：右肝管内には POCS の所見に一致してイクラ状隆起がみられ、8mm ほどのビリルビン結石を包含していた (Fig. 3A)。断面所見では、右肝管を主座とする腫瘍は粘膜面に乳頭状隆起を有する嚢胞性腫瘍であった (Fig. 3B)。明らかな肝実質への浸潤は認めなかった。

病理組織学的検査所見：右肝管内に突出する乳頭管状型の腫瘍は杯細胞を多く含有し (Fig. 4A)、一部で深達度 fm であったが、大部分は in situ 病変で肝実質への浸潤はなかった (Fig. 4B)。癌の進展範囲は拡張した右肝管内に限局した intraductal papillary mucinous carcinoma と診断され、リンパ節転移はなかった。主腫瘍周囲の右肝管内には腺腫様変化が広がっていたが、右肝管外への表層進展は認められなかった。ly0, v0, pn0, pT1 pN0pM0, fStageI, fCurA であった⁷⁾。

術後経過：術後 3 病日に T-bil は 5.0mg/dl まで上昇したが、その後徐々に低下した。胆道再建

Fig. 2 MRCP revealed diffuse dilatation of the entire biliary tract with cystic dilatation of the right hepatic duct (A). ERCP showed irregular-shaped filling defects with mobility in dilated choledochus and no visualization of the right hepatic duct (B).

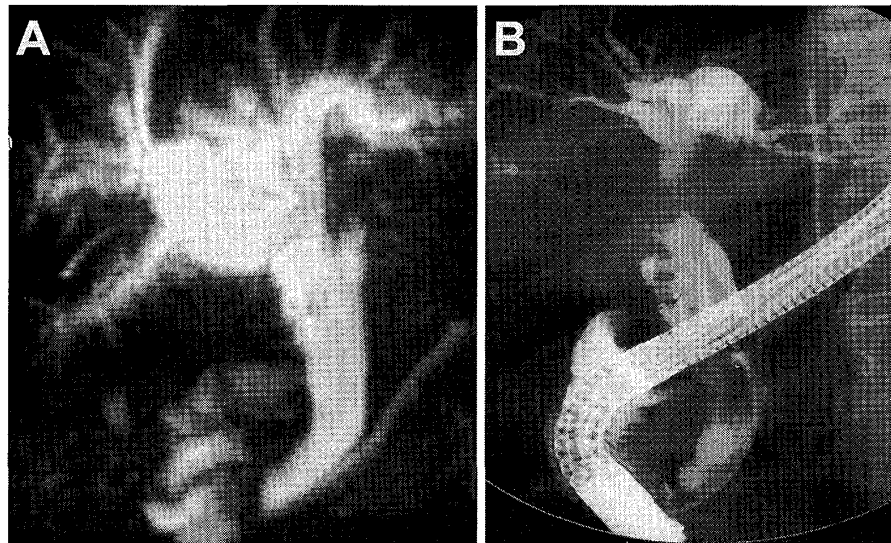
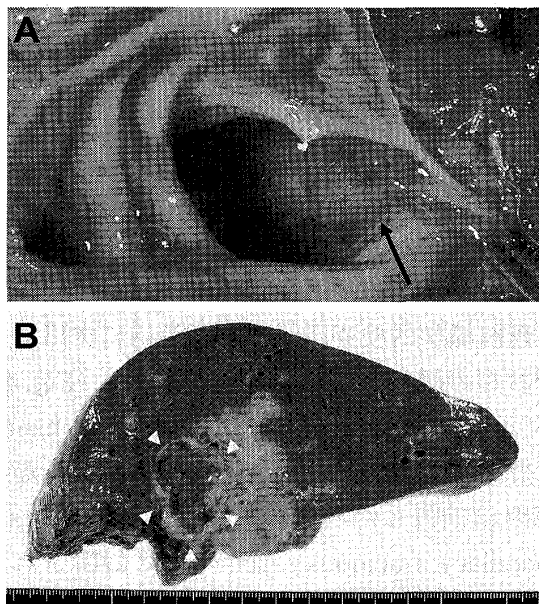


Fig. 3 The resected specimen showed slightly elevated component corresponding to the findings of peroral cholangioscopy (POCS) in the right hepatic duct (arrow) (A). The cut surface of the resected specimen revealed cystic tumor with papillary protrusion in the right hepatic duct (arrow heads) (B).

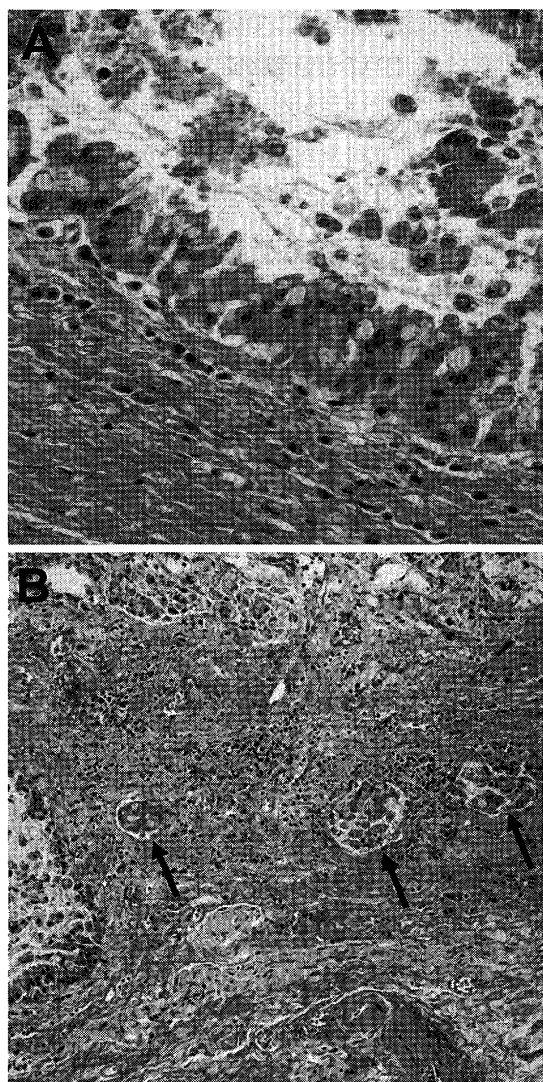


部に縫合不全はなかったが、一時的に食事摂取が進まなかったため、60病日目に退院となった。術後1年6か月の現在、無再発で社会復帰している。

考 察

粘液産生胆管癌は臨床的に認識できるほどの多量の粘液を産生し、閉塞性黄疸や胆管炎などの臨床像を呈するものと定義されている¹⁾。この特殊な胆管癌の発生頻度は、胆管癌の2.9~8.9%と報告されており¹⁾⁴⁾⁸⁾、比較的にまれな疾患である。医学中央雑誌にて「粘液産生胆管癌」をキーワードに、会議録を除いて1983年から2007年までの期間では、43症例が検索可能であった¹⁾⁴⁾。これに自験例を加えた44例の特徴をTable 1にまとめた。発見時の平均年齢は65歳で、やや男性に多く見られる。主な症状は腹痛、閉塞性黄疸、発熱であり、粘液排出により症状の自然消退と再発を繰り返す。腫瘍マーカーでは血清CA19-9値の上昇が半数以上の症例に認められたが、腫瘍そのものによる影響に加え、閉塞性黄疸や胆管炎の関与が考えられる。腫瘍の局在に関しては肝左葉の胆管に好発し、約16%の症例では尾状葉胆管に発生している。組織型は86.4%が乳頭腺癌であり、深達度は31.8%がm、45.5%がfmにとどまるが、18.5%でリンパ節転移を伴うss、siの浸潤癌であった。表層進展は55.2%の症例に確認されている。肝内結石合併例は6.8%にすぎなかった。諸外国からの報告例は東アジア諸国の報告が大半であ

Fig. 4 Microscopic findings of the tumor. The tumor in the right hepatic duct containing abundant mucosubstance was composed of papillary structures lined by columnar cells with goblet formation (A) (H&E stain, $\times 100$). This tumor consisted with columnar cells with nuclear stratification and hyperchromasia was histologically diagnosed as intra-ductal mucinous carcinoma invading to fibromuscular layer (arrows). There was no infiltration of carcinoma cells into hepatic parenchyma (B) (H&E stain, $\times 40$).



り³⁾⁹⁾¹⁰⁾, 台湾の Kuo ら¹⁰⁾は 16 年間で 24 例を経験し、約 7 割の症例に肝内結石の合併をみている。

近年、粘液産生膵腫瘍の疾患概念が確立され、多くの膵 IPMN が診断されるにつれ、臨床病理組織学的類似点と肝・胆道と膵臓との解剖学的・発生学的近さから、粘液産生胆管癌を膵 IPMN の counterpart として捉えようとする報告^{2)~6)}が相

Table 1 Demographic characteristics in 44 patients with mucin-producing cholangiocarcinoma reported in Japanese literatures

| | | |
|---------------------------|------------------------|--------------|
| Age (mean \pm SD) | 36-88 (65 \pm 12) | |
| Gender (male : female) | 25 : 19 | 56.8 : 43.2% |
| Symptoms | | |
| Abdominal pain | 20 | 45.5% |
| Jaundice | 12 | 27.3% |
| Fever | 10 | 22.7% |
| Tumor marker | | |
| CEA positive | 6/20 | 24% |
| CA19-9 positive | 14/20 | 56% |
| Main site of the lesion * | | |
| L-Bh | 21 | 47.7% |
| Bl | 3 | 6.8% |
| R-Bh | 5 | 11.4% |
| Br | 2 | 4.5% |
| B1 | 7 | 15.9% |
| Histology | | |
| pap. | 38 | 86.4% |
| muc. | 4 | 9.1% |
| Depth | | |
| m | 14 | 31.8% |
| fm | 2 | 4.5% |
| ss | 8 | 18.2% |
| si | 4 | 9.1% |
| Nodal metastasis | | |
| positive | 5/27 | 18.5% |
| negative | 22/27 | 81.5% |
| Superficial spreading | | |
| positive | 16/29 | 55.2% |
| negative | 13/29 | 44.8% |
| Biliary stone | | |
| positive | 3 | 6.8% |
| negative | 41 | 93.2% |

L-Bh : left intrahepatic bile duct, R-Bh : right intrahepatic bile duct, Bl : bile duct of caudate lobe, pap. : papillary adenocarcinoma, muc. : mucinous adenocarcinoma

* This was exactly classified according to the biliary anatomical definition in reference 7).

次ぎ、混乱のみられる疾患の名称や概念に徐々に焦点が当たり始めた。榎野ら¹⁾による粘液産生胆管癌の定義づけが行われる前には、肝内で嚢胞状形態を呈する場合には胆管嚢胞腺癌や肝内胆管癌の胆管内発育型に分類されることがあった⁵⁾。胆管嚢胞腺癌は原発性肝癌取扱い規約¹¹⁾によると、「乳頭状を示す粘液産生性上皮で覆われた嚢胞状の悪性腫瘍」と定義され、さらに「多くは多房性で、嚢胞内に粘液を入れる。女性では上皮直下に間葉系

間質を伴うことがある」と記載されている。基本的に胆管嚢胞腺癌は‘true cyst with a closed cavity’であり¹²⁾、実際には胆管と交通することが多いものの、粘液産生胆管癌のような連続した胆管拡張や表層進展は認めない¹³⁾。発生学的には胆管系原基の肝内遺残¹⁴⁾や異所性胆嚢組織起源¹⁵⁾の説があるが、現状では不明であり、明らかに胆管そのものから発生する粘液産生胆管癌とは異なる。現在、胆管嚢胞腺癌は膵粘液性嚢胞腫瘍(Pancreatic mucinous cystic neoplasm; 以下、膵 MCN)の counterpart に相当する疾患と考えられており、膵 IPMN の胆管 counterpart にあたる粘液産生胆管癌とは異なる疾患として捉える必要がある。

粘液産生胆管癌の形態学的分類としては、Sakamoto ら⁸⁾の分類が受け入れられつつある。彼らは拡張した肝内区域胆管枝内に乳頭状あるいは結節状の腫瘍を認め、産生される粘液によりびまん性に胆管拡張を呈する症例を ductectatic type、肝内に単房性ないしは多房性の嚢胞状腫瘍を認め、内腔に乳頭状ないしは結節状腫瘍を認める症例を cystic type、さらにいずれにも分類できないものを intermediate type の三つに分類した。胆管と膵管はともに胎生期の前腸から分化し、生物学的共通点が多いため、ductectatic type は膵 IPMN の主膵管型、cystic type は膵 IPMN の分枝型に相当すると提唱されている^{4)~6)}。我々の経験した症例はの中で ductectatic type にあたるものと考えられる。

粘液産生胆管癌の成因に関しては、肝内結石や胆管十二腸癒合併例もあり⁹⁾、慢性炎症の遷延化に伴う胆管上皮の破壊、再生が反復する過程で粘液腺化生が起り、さらに癌化に至る¹⁶⁾という炎症と関連した adenoma-carcinoma sequence の説¹⁷⁾が有力である。本疾患の多くはリンパ節転移を伴わず、深達度 m から fm までにとどまる slow growing な腫瘍と考えられているが、長時間経て浸潤癌となると通常の胆管癌と同様にリンパ節転移を来す¹⁸⁾。根治切除術後の成績は比較的良好であり、5年および10年生存率はおのおの80%、71%であることから⁴⁾、積極的な外科治療が望ましい。本症例でも3年前に総胆管結石の治療を受

けた際に撮影された腹部 CT で今回の治療対象病変が認められており、粘液産生の有無は確認されていなかったものの、その時の症状が結石のみによるとは考えにくい。本症例の癌深達度は fm でリンパ節転移はなく、主病変周囲には腺腫様変化がみられたことから、粘液産生胆管癌は緩徐に腺腫から発癌に至るという過程を裏付けるものである。

本症例は術前に粘液貯留による臨床症状を呈したが、悪性所見は得られていなかった。粘液産生胆管腫瘍は膵 IPMN 類似の特徴的な臨床病理組織学的検査所見を呈することが判明してきているが、外科治療に際してはほとんどの症例が悪性であることを考慮した術式を選択することが重要である。今後、粘液産生胆管癌症例の集積に伴って疾患概念がさらに明確にされることを期待する。

文 献

- 1) 柳野正人, 二村雄次, 早川直和ほか: 粘液産生胆管癌の臨床病理学的研究. 日外会誌 91: 695—704, 1990
- 2) Zén Y, Fujita T, Itatsu K et al: Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Hepatology 44: 1333—1343, 2006
- 3) Yeh TS, Tseng JH, Chiu CT et al: Cholangiographic spectrum of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts. Ann Surg 244: 248—253, 2006
- 4) 伊神 剛, 柳野正人, 湯浅典博ほか: 肝内胆管・胆道の粘液産生腫瘍: 膵での粘液産生腫瘍との比較を含めて. 肝・胆・膵 52: 193—204, 2006
- 5) 平野 聡, 近藤 哲, 原 敬志ほか: 膵 IPMN の counterpart としての胆管内乳頭腫瘍. 肝・胆・膵 52: 213—217, 2006
- 6) 全 陽, 板津慶太, 中沼安二: 管内発育型胆管癌, 胆管乳頭腫, 胆管乳頭腫症は膵 IPMN の胆管 counterpart か? 肝・胆・膵 52: 219—226, 2006
- 7) 日本胆道外科研究会編: 胆道癌取り扱い規約. 第5版. 金原出版, 東京, 2003
- 8) Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N et al: Clinicopathological studies of mucin-producing cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 4: 157—162, 1997
- 9) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y et al: Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. Hepatology 34: 651—658, 2001
- 10) Kuo CM, Changchien CS, Wu KL et al: Mucin-producing cholangiocarcinoma: clinical experi-

- ence of 24 cases in 16 years. *Scand J Gastroenterol* **40** : 455—459, 2005
- 11) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約。第4版。金原出版，東京，2000
 - 12) Choi BI, Lim JH, Han MC et al : Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma : CT and sonographic findings. *Radiology* **171** : 57—61, 1989
 - 13) 尾島英和：肝臓の胆管嚢胞腺癌・腺腫の臨床病理学的特長，膵臓の嚢胞腺癌・腺腫との比較を中心に。肝・胆・膵 **52** : 205—211, 2006
 - 14) Wheeler DA, Edmondson HA : Cystadenoma with mesenchymal stroma (CMS) in the liver and bile ducts. A clinicopathological study of 17 cases, 4 with malignant change. *Cancer* **56** : 1434—1445, 1985
 - 15) Subramony C, Herrera GA, Turbat-Herrera EA : Hepatobiliary cystadenoma. A study of five cases with reference to histogenesis. *Arch Pathol Lab Med* **117** : 1036—1042, 1993
 - 16) 黒木一仁，吉 信久，船井貞往ほか：術前に診断し得た粘液産生性胆管癌の1例。胆と膵 **10** : 1735, 1989
 - 17) 小林壮一，大塚将之，木村文夫ほか：胆管内乳頭粘液性腫瘍4例の検討。胆道 **19** : 322, 2005
 - 18) 大塚裕一，野家 環，田原宗徳ほか：無症状で発見された粘液産生胆管癌の1例。日消外会誌 **35** : 527—531, 2002

A Case of Mucin-Producing Cholangiocarcinoma arising from the Right Hepatic Duct

Atsushi Suzuki, Shohachi Suzuki, Takanori Sakaguchi, Kazuhiko Fukumoto,
Shigeyasu Ota, Keisuke Inaba, Yasuo Takehara¹⁾, Satoshi Baba²⁾,
Masataka Kikuyama³⁾ and Hiroyuki Konno

Second Department of Surgery, Department of Radiology¹⁾ and Department of Pathology²⁾,
Hamamatsu University School of Medicine
Department of Gastroenterology, Hamamatsu Rosai Hospital³⁾

Mucin-producing cholangiocarcinoma is a rare disorder with biliary tract dilation and clinical symptoms related to hypersecreted mucin. We report a case of mucin-producing cholangiocarcinoma arising from the right hepatic duct. A 77-year-old man undergoing abdominal CT for abdominal pain in October 2005 was found to have a multilocular cystic mass at the right hepatic duct with dilation of the intrahepatic bile duct and the choledochus, and a swollen gallbladder. ERCP showed an amorphous filling defect in the choledochus without visualization of the right hepatic duct. Peroral cholangioscopy showed excessive mucin secretion in the choledochus with a papillary protrusion in the right hepatic duct. Under a diagnosis of a mucin-producing neoplasm arising from the right hepatic duct, the man underwent extended right hepatic lobectomy, excision of the extrahepatic bile duct, lymphadenectomy, and biliary reconstruction following PTPE in January 2006. The lesion in the right hepatic duct was histologically diagnosed as intraductal papillary mucinous carcinoma without hepatic infiltration or lymph node metastasis. The man remains alive without recurrence 18 months after surgery.

Key words : mucin-producing cholangiocarcinoma, intraductal papillary mucinous neoplasm of biliary tract, hepatectomy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 206—211, 2008]

Reprint requests : Atsushi Suzuki Second Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine
1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, 431-3192 JAPAN

Accepted : July 25, 2007