症例

再発を認めながら長期生存が可能であった肝嚢胞腺癌の1例

舞鶴共済病院外科

上 田 順 彦 根 塚 秀 昭

A Case of Biliary Cystadenocarcinoma Surviving Long Term Regardless of Recurrence

Nobuhiko UEDA and Hideaki NEZUKA

Department of Surgery, Maizuru Kyosai Hospital

再発を認めながら長期生存が可能であった肝嚢胞腺癌の1例を報告した。症例は50歳、男性。S5, 8, 4bにまたがる嚢胞形成性悪性肝腫瘍の診断のもと手術を施行した。周囲肝実質を付けて嚢胞切除を施行したが、門脈前区域枝との間で肉眼的に腫瘍は遺残した。嚢胞内腔は充実性部分と粘液を含有する嚢胞部分からなり、組織学的には充実性部分と嚢胞上皮はすべて腺癌で、肝嚢胞腺癌と診断された。また12b₂リンパ節に転移を認めた。術後より化学療法として約5年間に渡りCDDP50mgの静注を38回施行し、約6年間UFT-E 2g/日を内服させた。術後2年1ヵ月目の腹部CTで後区域に不整な低吸収域を認めた。その後多房性嚢胞を形成しつつ肝実質内および肝外性に浸潤増大し、一部は皮膚と瘻孔を形成した。この嚢胞内容も癌細胞が浮遊した粘液であった。上縦隔、頸部リンパ節腫脹さらに両肺に空洞形成を伴う充実性腫瘍像も多数認めた。呼吸苦が増強し、術後6年9ヵ月原病死した。

索引用語：肝嚢胞腺癌 (biliary cystadenocarcinoma), 嚢胞形成性悪性肝腫瘍 (cystic malignant tumor of the liver), 化学療法 (chemotherapy)

緒 言

画像診断の進歩により肝嚢胞腺癌が早期に診断され、治癒切除例の報告も増加している¹⁾。しかしながら再発例の経過や治療法についての報告はほとんどみあたらない²⁾。今回、再発を認めながら長期生存が可能であった肝嚢胞腺癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：50歳、男性。

主 訴：心窩部痛。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成5年1月頃より主訴を認めた。腹部超音波検査にて肝前区域に不整な病変を認めた

ため、精査加療を目的として同年3月2日入院となった。

入院時現症：結膜に貧血、黄染なし。腹部は平坦、軟で異常な腫瘍は触知しなかったが、心窩部にわずかな自発痛を認めた。

入院時血液検査成績：血液一般では貧血なく、血小板も $26.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。一般生化学検査ではGOT 41IU/l, GPT 35IU/l, ALP 405IU/l, γ -GTP 682IU/lと胆道系酵素の上昇を認めたが、T. Bil 0.7mg/dl, T. Prot 7.1g/dl, Alb 4.2g/dlと他の値は正常であった。またICG-R15分値は7.8%であった。なお腫瘍マーカーのうちCEA, AFP, CA19-9は正常範囲内であった。

腹部超音波所見：S5, 8, 4bにまたがる大きさ $120 \times 70 \times 80\text{mm}$ の境界がやや不明瞭な病変を

認めた。病変内部はやや高エコーの充実性部分と液状部分が混在していた (Fig. 1)。

腹部CT所見：右前区域に不整な低吸収域の病変を認めた。造影では病変辺縁の充実性部分はわずかに造影効果を認めたが、中心部は液状であった。

内視鏡的逆行性胆管造影所見：前区域枝は根部より造影されず、胆管と嚢胞部分との交通は認められなかった。

以上の所見より、肝前区域を主占居部位とする嚢形成性悪性肝腫瘍と診断し、平成5年3月31日手術を施行した。

手術所見：S5, 8の肝表面に腫瘍の被膜が露出し、術中超音波検査ではS5, 8, 4bに広がる

境界は明瞭な腫瘍を認めた。さらに12b₂から13aリンパ節が腫大し連なっており、また13aリンパ節は脾実質に埋没していた。根治切除には右3区切除と広範囲リンパ節郭清、とくに13aリンパ節の完全郭清のために脾頭十二指腸切除が必要であるが、侵襲が大きいと考え、肝嚢胞部は周囲肝実質を付けて嚢胞切除を施行した。途中門脈前区域枝と腫瘍壁が強固に癒着しており、肉眼的に腫瘍は遺残した。また12b₂リンパ節の一部を摘出した。

切除標本：腫瘍の大きさは75×55×35mmで、被膜を有し、内腔は充実性部分と多房性嚢胞部分からなり、嚢胞内容は粘液であった (Fig. 2)。

病理組織所見：充実性部分および嚢胞上皮はすべて立方状の高～中分化型腺癌からなり、充実性部分では著しい乳頭状増殖を示した (Fig. 3a)。粘

Fig.1 Abdominal ultrasonography reveals the tumor (asterisks), measuring 120×70×80mm, with a little high echoic solid portion and liquid portion.

Fig.2 Resected specimen reveals the tumor, measuring 75×55×35mm, with solid portion (arrows) and multilocular portion.

Fig.3 Pathological findings: a) Solid portion is composed of columnar well to moderate differentiated adenocarcinoma with remarkable papillary projection (H. E. stain, ×50). b) The tumor cells (arrows) invades the covering membrane (H. E. stain, ×50).

Fig. 4 Abdominal CT findings : a) After 4 years and 6 months of the operation.
b) After 5 years and 4 months (arrow : solid portion). c) After 6 years and 8 months (arrow : subcutaneous cyst).

液染色では腫瘍細胞はしばしば多量の粘液を含有しており、肝囊胞腺癌と診断された。腫瘍は一部で被膜浸潤を認め、また摘出した12b₂リンパ節に転移を認めた(Fig. 3b)。なお卵巣様間質は認めなかった。

術後経過：術後より化学療法として約5年間に渡りcis-diammine dichloroplatinum (CDDP) 50 mgの静注を38回施行し、約6年間tegafur・uracil腸溶顆粒(UFT-E) 2 g/日を内服させた。この間の臨床経過は、平成7年4月(術後2年1ヵ月)の腹部CT所見では後区域胆管の拡張と末梢の不整な低吸収域を認め、平成9年9月(術後4年6ヵ月)では低吸収域は肝外尾側方向に増大した(Fig. 4a)。平成9年11月(術後4年8ヵ月)には左鎖骨上窩リンパ節の腫大を認め、生検の結果、肝囊胞腺癌の転移と診断された。平成10年5月(術後5年2ヵ月)の頸部・胸部CTでは上縦隔に腫大したリンパ節を多数認めた。平成10年8月(術後5年4ヵ月)の腹部CTでは後区域の低吸収域は多房性囊胞を形成しつつ肝実質内および肝外尾側方向にさらに浸潤増大し、内部に充実性部分も認めた(Fig. 4b)。経皮的囊胞穿刺では囊胞内溶液は原発巣と同様の粘液で、細胞診はclass Vであった。

一方、左鎖骨上窩リンパ節は小児手拳大に増大し、右鎖骨上窩右リンパ節も母指頭大のリンパ節を多数認めた。平成11年2月(術後5年11ヵ月)の胸部X線写真所見では内部に空洞形成を伴う腫瘤陰影を両肺に認めた。平成11年7月中旬より黄疸が出現した。腫瘍の肝門側進展による総肝管狭窄を認めたため、PTCD routeを介して左肝管から胆管内にexpandable metallic stentを留置した。なお胆汁の細胞診はclass IVであった。平成11年11月(術後6年8ヵ月)には右季肋部に小児手拳大の浮球感のある皮下腫瘤を認め、腹部CT所見では同部の皮下にも囊胞を形成していた(Fig. 4c)。その後皮下の囊胞は穿破し、粘液が間歇的に流出した。またこの頃より咳嗽、呼吸苦が次第に増強し、喀痰の細胞診もclass Vであった。この時の胸部CT所見では内部に空洞形成を伴う充実性腫瘤像の増強を認めた(Fig. 5)。術後6年9ヵ月、原病死した(Fig. 6)。

考 察

肝囊胞腺癌(以下、本症)は稀な疾患で肝悪性上皮性腫瘍の0.4~1.8%と言われており、本邦においてはこれまで約90例の報告がみられる¹⁾³⁾。

本症は原発性肝癌取扱い規約⁴⁾では、胆管囊胞腺癌に分類され『乳頭状に増殖した粘液分泌性腫瘍細胞がならんで多房性囊胞を形成し、囊胞内には粘液を入れている』と定義されているのみで詳細な記載はない。川原田ら⁵⁾は本症の定義として囊胞形成性悪性肝腫瘍のうち、肉眼的に胆道との交通が明らかな肝内胆管由来の囊胞性腺癌とし、さらに成因の違いから3つのTypeに分類している。Type Iは肉眼的に囊胞断面は多房性小蜂巢状を示し、組織学的に囊胞壁すべてが腺癌で被覆されているもの、Type IIは組織学的に腺癌と高円

柱上皮を伴った腺腫が認められ、かつ両者のtransitional portionが認められるもの、Type IIIは組織学的に非腫瘍性の単純囊胞の上皮とこれに連続する癌とからなり、かつ両者のtransitional portionが認められるものとした。Type IIとIIIは肉眼的には囊胞断面が多房性小蜂巢状を示すものと大きな単房性囊胞を示すものがあるが、これら囊胞内に乳頭状の腺癌の増殖を認めるとしている。自験例は充実性部分および囊胞上皮はすべて腺癌からなり、Type Iと診断された。

これまで本症の予後は他の肝原発悪性腫瘍と比較して良好とされてきた⁶⁾⁷⁾。しかしながら大部分の予後良好な症例は囊胞内に限局した症例である¹⁾。Nakajimaら⁸⁾⁹⁾の検討では、本症9例のうち肝実質や近接臓器へ浸潤したinvasive typeの4例全例が術後5カ月から2年8カ月以内に死亡した。しかしながらnoninvasive typeでは5例中1例のみが術後3年で死亡した以外は健在(術後1年6カ月から6年11カ月)であると報告している。一方、田中ら¹⁰⁾が集計した直接浸潤および転移陽性16例の検討では、直接浸潤部位は胃・腸管5例、横隔膜3例、肝実質2例、胆管2例、肝門部1例であった。リンパ節転移は5例にみられ、胃周囲および肝十二指腸間膜内リンパ節への転移が多くみられたが、内野ら²⁾の集計では脾周囲、肝動脈周

Fig. 5 Chest CT findings after 6 years and 8 months of the operation: Multiple solid metastatic lesions with cavity formation are recognized in bilateral lung fields.

Fig. 6 Clinical course.

囲、大動脈周囲リンパ節にも転移が認められた。また田中ら¹⁰⁾の集計では遠隔転移部位は肺4例、腎臓1例、肝内転移2例であった。さらに胸・腹膜播種はおのおの3例に認められたが、腹膜播種のみられた3例はいずれも囊胞穿刺が行われており、内容液の漏出が誘因と考えられた。16例中切除は10例、非切除は6例であるが、死亡11例、再発生存2例、無再発生存1例、不明2例であり、直接浸潤および転移陽性例の予後は極めて悪いと考えられた。また中島ら⁹⁾の検討では病理組織学的に血管浸潤、リンパ管浸潤、神経周囲浸潤、グリソン鞘間質浸潤などの囊胞壁浸潤以外の肝内進展様式は、invasive typeのみに認められた。以上のことより本症の手術術式、とくに囊胞壁外浸潤例で根治手術が望める症例では、区域以上の肝切除および肝十二指腸間膜、脾周囲および総肝動脈リンパ節郭清が必要であると考えられた²⁾。

これまで非切除例や再発例の詳細な経過や治療法などについての報告はほとんどみあたらない²⁾。自験例では囊胞壁外浸潤およびリンパ節転移陽性であり、かつ非治癒切除におわり再発を認めた。自験例の再発時の局所所見は肝断端部に粘液を含有した多房性囊胞を認め、さらにそれらは肝実質内および肝外性に浸潤増大した。また囊胞の一部は皮膚と瘻孔を形成し、粘液が体外に流出した。これは浸潤性膵管内乳頭腺癌が脾外進展した場合、しばしば胆管や十二指腸への瘻孔形成をみるのと同様の現象であり、その機序として腫瘍細胞の直接浸潤による場合と、腫瘍の機械的圧迫による場合が考えられている¹¹⁾。また肺転移巣も内部に空洞形成を伴う充実性腫瘤像をなす特異な形式であった。

本症の化学療法に関しては、著者らが渉猟しえた限りでは、まとまった報告はほとんど見られず、また効果のあった報告例もなかった。内野ら²⁾が集積した本症4例の免疫・化学療法単独治療例も全例1年以内に死亡している。今回、自験例では術後化学療法として、消化器癌とくに胃癌や肝癌に比較的有效とされるCDDPと経口5-FU系のUFTを併用した。自験例では約5年間に渡りCDDP 50mgの静注を38回施行し、約6年間UFT

-E 2g/日を内服させた結果、約6年9カ月生存が可能であった。前述したように本症の直接浸潤や転移陽性例の予後は極めて悪いが、自験例では再発を認めながら長期生存可能であり、抗癌剤が有効であった可能性が高いと考えられた。

結 語

肝囊胞腺癌の非治癒切除後に局所、リンパ節、肺転移再発を認めながらも長期生存が可能であった症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

稿を終えるにあたり、本疾患の診断、治療に御指導、御協力頂いた当院外科の磯部芳彰先生、吉光 裕先生、山本精一先生、金沢社会保険病院外科の竹下八洲先生、福井医科大学第1病理の今村好章先生、法木左近先生、福田 優先生に深謝致します。

参考文献

- 1) 尾崎喜就, 大野 徹, 山下義信他: 肝囊胞腺癌の1例. 日臨外医学会誌57: 2755-2760, 1996
- 2) 内野純一, 倉内宣明, 佐治 裕他: 肝囊胞性腺癌の治療. 肝・胆・膵24: 285-293, 1992
- 3) Berjian RA, Nine F, Douglass HO, et al: Biliary cystadenocarcinoma: Report of a case presenting with osseous metastasis and a review of the literature. J Surg Oncol 18: 305-316, 1981
- 4) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約, 第3版, 金原出版, 東京, 1992
- 5) 川原田嘉文, 東口高志, 田岡大樹: 胆管囊胞腺癌. 肝・胆・膵30: 519-527, 1995
- 6) 村上晃司, 櫻本雅彦, 小野彰範他: 肝囊胞腺癌の1例と本邦報告58例の臨床的検討. 内科63: 549-554, 1989
- 7) Gibson JB, Sobin LH: Histological typing of tumors of the liver, biliary tract and pancreas. World Health Organization, Geneva, 1978, p19-25
- 8) Nakajima T, Sugano I, Matsuzaki O, et al: Biliary cystadenocarcinoma of the liver. Cancer 69: 2426-2432, 1992
- 9) 中島 透, 菅野 勇, 松崎 理他: 肝原発囊胞腺癌の臨床病理学的検討. 病理と臨8: 1293-1298, 1990
- 10) 田中紘輝, 生駒 明, 石部良平他: 肝囊胞性腺癌の1症例—浸潤および転移様式に関する文献的考察—, 肝・胆・膵23: 1249-1254, 1991
- 11) 福岡敬宜, 向井 清: 膵管内乳頭腺癌の膵管外進展機序—他臓器穿破機序も含めて—, 胆と膵20: 17-20, 1999