症例報告

結腸癌術後 11 年目に再発した胆管転移の 1 例

宇野 雅紀¹⁾ 松永 和哉¹⁾ 松崎 安孝¹⁾ 神谷 里明¹⁾
松永 宏之¹⁾ 川井 覚¹⁾ 高木 健司¹⁾ 富田 明宏¹⁾
河南 晴久¹⁾ 溝口 良順²⁾

¹⁾ 津島市民病院外科

²⁾ 藤田保健衛生大学病理診断科 II

症例は 76 歳の男性で、1998 年に S 状結腸癌に対して S 状結腸切除術を受けた。病理組織学的診断は tub2, ss, n (-), ly0, v0, Stage II であった。2009 年 7 月に近医血液検査で肝機能異常を指摘され当院を受診した。CT で右前区域胆管内に膨張性発育を呈する腫瘍を認めた。右前区域胆管原発の胆管内発育型肝内胆管癌と診断し、右門脈の経皮経肝門脈塞栓術ののち肝右葉尾状葉切除、肝外胆管切除術を施行した。病理組織学的診断では大腸癌類似の高分化型管状腺癌であり、正常胆管上皮を置換するように進展、増殖をしていた。免疫組織染色で腫瘍細胞は CK7 (-), CK20 (+), CDX2 (+) と既往の大腸癌と同じパターンを呈したことから S 状結腸癌の胆管転移と診断した。大腸癌の胆管転移はまれであるうえに術後 10 年以上経過して出現したため胆管癌との鑑別に苦慮した。診断に免疫組織染色が有用であったため報告する。

キーワード：大腸癌胆管転移, CK7, CK20

はじめに

大腸癌の転移、再発は大半が 5 年以内に発生し、本邦において術後 5 年以上経過して再発する症例は 0.69% と報告されている¹⁾。さらに、初発再発の好発部位として肝臓、肺、局所、吻合部が挙げられ、それ以外の部位へ術後 5 年を超えて再発した症例は全体のわずか 0.17% に過ぎない¹⁾。

今回、我々は S 状結腸癌術後 11 年目に胆管転移で再発した 1 例を経験した。術後 10 年以上経過して再発し、さらに初発再発部位として胆管へ転移する症例は非常にまれである。胆管癌との鑑別が必要な貴重な症例と考え、報告をする。

症 例

患者：76 歳，男性

主訴：なし（肝機能異常精査目的）。

現病歴：2009 年 7 月に近医の血液検査で肝機能異常を指摘され、同日精査目的で当院受診となった。

既往歴：高血圧症，心房細動。1998 年に S 状結腸癌に対し他院で S 状結腸切除術を受けた。病理組織学的診断では 1 型，tub2, ss, n (-), ly0, v0, P0, H0, M (-), Stage II（大腸癌取り扱い規約改訂第 5 版）であった²⁾。術後補助化学療法は行われなかった。

現症：腹部平坦，軟。下腹部正中に手術瘢痕を認めた。

Fig. 1 Abdominal US study demonstrates heterogeneous tumor in the right anterior hepatic duct (arrowheads). RAHD: right anterior hepatic duct, RPHD: right posterior hepatic duct, LHD: left hepatic duct, UP: umbilical portion.

Fig. 2 CT scan reveals a solid, well-defined, low density tumor extending in the right anterior hepatic duct (arrowheads). RHV: right hepatic vein, RPHD: right posterior hepatic duct.

来院時血液検査所見：AST 71 IU/l, ALT 130 IU/l と軽度高値を示したが，胆道系酵素と総ビリルビン値は正常範囲内であった．腫瘍マーカーは CEA 6.3 ng/ml と軽度上昇を認めたが，CA19-9 14.1 U/ml, AFP 2.1 ng/ml は正常範囲内であった．

腹部超音波検査所見：右前区域胆管から肝門部胆管内に膨張性発育を示す境界明瞭，内部構造ほぼ均一な腫瘍を認めた．右後区域胆管と左肝管にも軽度拡張を認めたが，腫瘍の進展は認めなかった (Fig. 1)．

腹部造影 CT 所見：右前区域胆管の末梢から右後区域胆管合流部手前まで，一部低吸収領域が混在した膨張性発育を呈する腫瘍を認めた (Fig. 2)．腫瘍は造影早期より淡い造影効果を有し，門脈相から静脈相にかけて徐々に増強効果を示した．肝実質内への腫瘍浸潤は明らかでなく，右後区域胆管および左肝管への進展も認めなかった．

MRCP 所見：右後区域胆管は軽度拡張し，左肝管との合流部手前に腫瘍による陰影欠損を認めた (Fig. 3)．

上下部消化管内視鏡検査所見：上部消化管に異常所見なし．下部消化管は上行結腸の 2 mm 大のポリープと散発する憩室以外は異常所見を認めなかった．

以上の検査所見より，肝右前区域胆管原発の胆管内発育型肝内胆管癌と診断した．右門脈の経皮経肝門脈塞栓術を行ったのち，当院初診から 2 か月後に手術を施行した．

手術所見：腫瘍の漿膜面への露出はなく，腹膜播種や腹水も認めなかった．肝右葉尾状葉切除，肝外胆管切除術を行い，左肝管断端と結腸後で挙上した小腸を端側で吻合して再建した．手術時間は 9 時間 27 分，出血量は 2,216 g であった．投与した輸血は術前に採取した自己血 600 g のみであった．

摘出標本肉眼所見：肝右前区域胆管内に膨張性発育を呈する乳白色調の充実性腫瘍が充満していた (Fig. 4)．肉眼的には肝実質内に腫瘍を認めなかった．

病理組織学的検査所見：胆管内に高分化型管状腺癌が正常胆管上皮を置換するように進展，増殖していた．軽度の脈管侵襲を認めたが，肝実質への浸潤は認めなかった．左肝管断端，総胆管断端，剥離面は全て陰性で，リンパ節転移も認めなかった．癌と胆管上皮の間に明瞭な境界を形成しており，周囲胆管上皮に異型細胞を認めなかったことから，胆管原発ではなく転移性腫瘍が疑われた．また，11 年前の S 状結腸癌と比較をすると，HE 染色で極めて類似した組織像であった．大腸癌と胆管癌の鑑別のために免疫組織

Fig. 3 MRCP confirms a filling defect in the right hepatic duct (arrowhead), and the dilation of the right anterior hepatic duct. LHD: left hepatic duct, CD: cystic duct, B1r: bile duct of the caudate robe, B6: bile duct of posterior inferior segment, B7: bile duct of posterior superior segment.

Fig. 4 Cut surface of resected specimens shows that the tumor extended predominantly along the right anterior hepatic duct without forming an extrabiliary mass. RAHD: right anterior hepatic duct, RPHD: right posterior hepatic duct, CHD: common hepatic duct, RHV: right hepatic vein, RPV: right portal vein.

染色を行ったところ、胆管内腫瘍は cytokeratin (CK) 7 (-), CK20 (++) , CDX2 (+) を呈し、S 状結腸癌と同様の染色パターンを示した (Fig. 5)。

以上の所見より、S 状結腸癌の胆管転移と診断した。

術後経過：術後 2 か月目に胆管空腸吻合部の狭窄による黄疸を生じ、PTBD を施行した。その後 PTBD チューブは抜去できたが、胆管炎が頻発するようになった。胆管炎は抗菌薬投与で軽快するも、繰り返すうちに肝機能が次第に悪化していった。初回手術から 15 年後、肝切除術から 4 年 8 か月後に肝不全で永眠

された。

剖検所見：残肝の線維化と胆管空腸吻合部周囲の肝組織に壊死を認めた。胆管空腸吻合部は微小な肝内結石により狭小化しており、繰り返した胆管炎の結果と考えられた。腹腔内再発、リンパ節転移の所見はなく、右肺下葉に 1 cm 大の転移巣が 1 個認められた。死因は肝不全と診断した。

考 察

2010 年版の大腸癌治療ガイドラインによると、大腸癌治療切除 5,230 例のうち、5 年以上経過して初めて再発が認められた症例は 36 例、0.69%と非常に少ない¹⁾。このうち、再発の好発部位である肝臓、肺、局所、吻合部を除いた症例はわずか 9 例、0.17%しかない¹⁾。高木ら³⁾は大腸癌術後 10 年以上経過して肝転移が出現した症例を検討しているが、本邦では会議録を含めてもわずか 15 例であった。Stage I あるいは II が半数を占め、脈管侵襲が認められた症例も半数にとどまることから、長期経過後の再発は腫瘍の生物学的悪性度が低いことを反映していると考察されている。肝転移が大腸癌の再発形式として最も多いことを考えると、肝以外の臓器への転移はさらにまれであると考えられる。

大腸癌肝転移の多くは肝実質内に腫瘍を形成するが、まれに胆管内への進展を主体とする転移が存在する。Kubo ら⁴⁾は、大腸癌肝転移 217 例のうち 23 例 (10.6%) に肉眼的な胆管内腫瘍進展を認め、そのうち 8 例 (3.7%) は胆管外へ腫瘍を形成しない胆管内進展が主体の転移であったと報告している。また、Sugiyura ら⁵⁾の報告では 103 例中 6 例 (5.8%) に肉眼的胆管内進展が認められた。胆管内進展を主体とした転移の特徴として、予後が良好であることが挙げられており、原発巣が乳頭状形態の高分化癌が多く、血管侵襲が少なく、初回手術から転移までの期間が長い傾向があった⁴⁾。Okano ら⁶⁾は、肝切除術の 5 年生存率が、胆管内進展を伴わない肝転移で 57%、顕微鏡的胆管内進展を伴う肝転移で 48%であったのに対し、肉眼的胆管内進展を伴う症例では 80%と有意に良好であったと報告している。

胆管内進展を伴う大腸癌肝転移は、術前画像診断や病理組織学的診断において肝内胆管癌との鑑別が困難なことが多い⁷⁾。大腸癌の既往歴は重要な事前情報の一つであるが、本症例のように術後長期間経過した症例や肝実質内に腫瘍を認めない場合には術前診断はさらに困難であり、切除標本での組織学的な診断が重要になる。組織学的診断の際には、CK と CDX2 の有用性が報告されている。CK は上皮性細胞にみられる中間径フィラメントタンパク質で、20 種類のサブタイプに分類される。上皮細胞の違いにより CK が選択的に発現をすること、この表現型が多くは癌となっても保たれることから、癌の原発部位を鑑別するのに用いられている⁸⁾。胆管癌と結腸直腸癌転移の鑑別には特に CK7 と CK20 の免疫組織染色の組み合わせが関連する^{7)~9)}。Rullier ら⁸⁾は、CK7 (-) /CK20 (+) を呈した割合は胆管癌ではわずか 4%であったのに対して結腸直腸癌転移では 81%と高く、CK7 (-) /CK20 (+) の場合に結腸直腸癌転移である感度は 81%、特異度は 96%、陽性的中率は 93%であったと報告している。Tot¹⁰⁾の転移性肝腫瘍に対する肝生検においても、CK7 (-) /CK20 (+) の場合に結腸直腸癌が原発である感度は 79.5%、特異度 98.7%、陽性的中率 97.2%と高い割合を示した。また、CDX2 は腸管上皮の増殖や分化に関わる転写因子をエンコードするタンパクで、腸管原発の転移性腫瘍に対して感度および特異度の高いマーカーであることが知られている¹⁰⁾。特に結腸直腸癌において高い割合で発現をし、Tot¹⁰⁾は 84%、Bayrak ら¹¹⁾は 97%の症例で陽性であったと報告している。一方、胆管癌での発現率は低く、25~28%であった¹⁰⁾¹²⁾。本症例では、胆管内腫瘍は CK7 (-), CK20 (+), CDX2 (+) を呈して初回大腸癌組織の免疫組織染色と一致したのに対し、正常胆管上皮では CK7 (+), CK20 (-), CDX2 (-) と異なる発現をしたことから、大腸癌の肝転移と診断した。

医学中央雑誌で「大腸癌」と、「胆管内腫瘍」あるいは「胆管転移」をキーワードに 1977 年から 2014 年 12 月の期間で会議録を除いて検索をすると、12 論文、12 症例が抽出された。このうち、肝実質に腫瘍を認めず胆管内進展のみを呈した症例はわずか 2 例で、1 例は同時性転移、もう 1 例は初回手術から 2 年 3 か月後の転移再発であった⁷⁾¹³⁾。本症例では、S 状結腸癌の術後 11 年が経過していたことから術前診断で

転移を鑑別に挙げることができず、胆管内進展型肝内胆管癌として手術を行った。しかし、腫瘍の組織所見から大腸癌の転移が疑われ、免疫組織染色の結果大腸癌の転移と判明した。切除標本を詳細に検索したが、組織学的に明らかな肝実質内の腫瘍が認められず、最終的に大腸癌の胆管転移と診断した。

胆管への転移経路に関しては、報告例が少ないためまだ明らかではないが、Ghittoni ら¹⁴⁾は門脈あるいは肝動脈との交通する胆管周囲毛細血管叢 (peribiliary capillary plexus) を介した転移の可能性を挙げ、腫瘍が肝実質内よりも胆管へ進展しやすい特徴を有しているのではないかと述べている。川村ら¹³⁾も同様に、肝内胆管のごく近傍に転移した腫瘍が胆管上皮を置換するように増殖し、主に胆管内に膨張性増殖をしたと推察をしている。一方白幡ら⁷⁾は、胆管の血流が動脈由来であることから、全身血行性転移の一つとして胆管転移を生じたのではないかと報告をしている。本症例では手術時に胆管以外への転移を認めず、剖検時でも肺転移が 1 個だけであったことから、全身血行性転移よりは胆管近傍への転移の結果生じた腫瘍であると推測する。

本症例は原発巣が高分化腺癌で脈管侵襲なく、術後再発まで長期間経過しているなど、これまでの報告で挙げられている胆管内進展を主体とする転移の特徴と一致しており、生物学的悪性度が低い癌であったと考えられる。最終的には肝不全で亡くなったが、肝切除術後 4 年 8 か月の生存が得られ、剖検では 1 cm 大の肺転移を 1 個認めただけであったことから、術後の胆管炎がコントロールできればさらに長期生存が期待できた症例であった。

今回、我々は非常にまれな大腸癌胆管転移の 1 例を経験した。肝実質に腫瘍を伴わない胆管への転移を術後 10 年以上経過してから初発転移として認めた症例はこれまでに報告がなく、貴重な症例であると考えられる。術後長期間経過すると肝内胆管癌との鑑別は容易ではないが、大腸癌手術歴がある場合には転移を鑑別として挙げ、根治切除できれば良好な予後が期待できるため積極的に手術を検討すべきである。また、組織学的には CK7, CK20, CDX2 の免疫組織染色が肝内胆管癌との鑑別に有用であると考えられる。

利益相反：なし

文献

- 1) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2010 年版. 東京：金原出版；2010. p. 61.
- 2) 大腸癌研究会編. 大腸癌取り扱い規約改訂第 5 版. 東京：金原出版；1994. p. 1-73.
- 3) 高木 健裕, 京兼 隆典, 渡邊 克隆, 久世 真悟. 結腸癌切除 12 年後の晩期肝転移の 1 例. 臨床外科. 2014;69(12):1407-11.
- 4) Kubo M, Sakamoto M, Fukushima N, Yachida S, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension. *Pathol Int*. 2002 Aug;52(8):514-8.
- 5) Sugiura T, Nagino M, Oda K, Ebata T, Nishio H, Arai T, et al. Hepatectomy for colorectal liver metastases with macroscopic intrabiliary tumor growth. *World J Surg*. 2006 Oct;30(10):1902-8.
- 6) Okano K, Yamamoto J, Moriya Y, Akasu T, Kosuge T, Sakamoto M, et al. Macroscopic intrabiliary growth of liver metastasis from colorectal cancer. *Surgery*. 1999 Nov;126(5):829-34.
- 7) 白幡 康弘, 相磯 崇, 橋爪 英二, 矢島 美穂子, 栗谷 義樹. S 状結腸癌・肝内胆管転移の 1 例. 臨床外科. 2009;64(6):825-9.
- 8) Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Bioulac-Sage P. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol*. 2000 Jan;24(6):870-6.
- 9) Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver. The value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer*. 1999 Jan;85(1):171-7.
- 10) Tot T. Identifying colorectal metastasis in liver biopsies: the novel CDX2 antibody is less specific than the cytokeratin 20+/7- phenotype. *Med Sci Monit*. 2004 May;10(5):BR139-43.
- 11) Bayrak R, Haltas H, Yenidunya S. The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody. *Diagn Pathol*. 2012 Jan;7:9.
- 12) Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2003 Mar;27(3):303-

- 10.
- 13) 川村 武史, 森田 高行, 山口 晃司, 岡村 圭祐, 堀田 彰一. 胆管内腫瘍栓を認め, 肝内胆管癌との鑑別を要した大腸癌肝転移の 1 切除例. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2009;62(3):165-8.
- 14) Ghittoni G, Caturelli E, Viera FT. Intrabiliary duct metastasis from colonic adenocarcinoma without liver parenchyma involvement: contrast enhanced ultrasonography detection. Abdom Imaging. 2010 Jun;35(3):346-8.

CASE REPORT

Intrabiliary Growth of Metastatic Adenocarcinoma 11 Years after Curative Operation of Colon Cancer

Masanori Uno¹⁾, Kazuya Matsunaga¹⁾, Yasuhiro Matsuzaki¹⁾, Satoaki Kamiya¹⁾,
Hiroyuki Matsunaga¹⁾, Satoru Kawai¹⁾, Kenji Takagi¹⁾, Akihiro Tomida¹⁾,
Haruhisa Kawanami¹⁾ and Yoshikazu Mizoguchi²⁾

¹⁾Department of Surgery, Tsushima City Hospital

²⁾Department of Pathology II, Fujita Health University

A 76-year old man with a history of sigmoidectomy for sigmoid colon cancer 11 years ago was referred to our hospital with deterioration of liver function. CT showed intrabiliary tumor in the right anterior hepatic duct. We diagnosed a intraductal growth type of intrahepatic cholangiocarcinoma, and performed the right hemihepatectomy with extrahepatic bile duct resection after right portal vein embolization. Histological findings and an immunohistochemical examination of CK7, CK20 and CDX2 revealed metastasis from the colon cancer. The tumor extended predominantly along the right anterior hepatic duct without forming an extrabiliary mass. We finally diagnosed an intrahepatic bile duct metastasis from colonic adenocarcinoma.

Key Words: intrahepatic bile duct metastasis, CK7, CK20

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(1):15-21]

Reprint requests: Masanori Uno Department of Surgery, Tsushima City Hospital
3-73 Tachibana-cho, Tsushima, 496-8537 JAPAN

Accepted: September 9, 2015