<症例報告>

C型肝硬変に合併した胆管細胞癌の一部検例

林 伸樹	松田 良信	浅野 佳秀	榎本 和弘
中野 隆仁	飯島 尋子	下村 壯治	藤倉美貴男
山口 桂	山元 哲雄	安室 芳樹	波田 寿一
東野 一彌*			

要 旨：症例は61歳の男性。黄疸、腹水を主訴に入院。画像診断を含む各種検査上、肝硬変、肝細胞癌が疑われたが、肝不全が高度であったため対症療法しか行えず約2週間の経過で死亡した。剖検の結果、乙型肝炎硬変を認め、肝内には多数の腫瘍が見られた。腫瘍は組織学的に粘液産生を認める中分化型管状腺癌であり胆管細胞癌と診断された。また胆嚢内および総胆管内にビリルビン系結石を認めた。肝硬変に伴う原発性肝癌は、一般に肝細胞癌が多く胆管細胞癌は極めて稀であるといわれている。本例はHCV抗体陽性の肝硬変であったが胆道結石も伴っており胆管細胞癌の成因を考える上で、示唆に富む症例と考えられた。

索引用語： 胆管細胞癌 C型肝炎ウイルス 肝硬変

はじめに

原発性肝癌のうち肝細胞癌の多くはB型やC型肝炎ウイルスによる慢性肝炎や肝硬変に合併するといわれているが、胆管細胞癌の場合その発生因子として肝内結石および胆道系の慢性炎症が考えられている。

今回筆者らは、HCV抗体陽性の肝硬変に合併した胆管細胞癌の1例を経験した。HCV抗体陽性の肝硬変に胆管細胞癌を合併した症例の報告¹⁾は少なく、さらに本例は胆道結石も伴っており胆管細胞癌の成因を考える上で示唆に富む症例と考えられたので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：61歳、男性。

主訴：黄疸、腹部膨満感。

既往歴：40歳頃より糖尿病。

家族歴：特記すべきことなし。

飲酒歴：日本酒1日5合以上を約40年間。

輸血歴：なし。

現病歴：1980年頃より肝機能異常を指摘されていたが放置していた。1992年5月に外傷による肋骨骨折の

ため他院を受診したが、黄疸、腹水も指摘され同年6月29日に当科に入院となった。

入院時現症：身長167cm、体重85kg、体温36.8℃、脈拍80/分(整)血圧120/84mmHg。意識清明で眼球結膜および皮膚に黄染あり。肝性口臭(+)。表在リンパ節触知せず。顔面および前胸部にクモ状血管腫を認め、手掌紅斑も認めた。胸部聴診上心音純、呼吸音清。腹部は著明に膨隆し波動を認めた。肝、腎は触知せず、両下肢に浮腫を認めた。

入院時検査所見(Table 1, 2)：末梢血液検査では白血球数の増多と軽度の貧血を認め、血液生化学所見では肝機能異常、胆道系酵素の上昇を認めた。肝炎ウイルスマーカーはHBs抗原(-)HBs抗体(+), HCVはC100-3抗体(+), RNA(PCR法)(+)であった。腫瘍マーカーではAFP、PIVKA-II、CEA、CA19-9が上昇していた。また入院後に施行した腹腔穿刺によって得られた腹水は黄色透明の漏出液で細菌培養、細胞診はともに陰性であった。

腹部単純CT所見：(Fig. 1)全肝に多発する大小のlow density area (LDA)があり特に右葉は全体に

Nobuki HAYASHI, Yoshinobu MATSUDA, Yoshihide ASANO, Kazuhiro ENOMOTO, Takahito NAKANO, Hiroko IJIMA, Soji SHIMOMURA, Mikio FUJIKURA, Kei YAMAGUCHI, Tetsuo YAMAMOTO, Yoshiaki AMURO, Toshikazu HADA and Kazuya HIGASHINO*

*兵庫医科大学第3内科

<受付日1993年11月16日>

Table 1 Laboratory data on admission (1).

1 : Hematology		LAP	694 GLU
WBC	13,900 /mm ³	Alp	8.0 BLU
RBC	421 × 10 ⁴ /mm ³	Ch-E	0.5 IU/l
Hb	10.6 g/dl	Amy	400 U
Ht	30.5 %	T-Chol	65 mg/dl
Plt.	14.6 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	11.5 mg/d
2 : Biochemistry		Cr	0.68 mg/d
T.P.	6.4 g/dl	Na	132 mEq/l
Alb.	2.5 g/dl	K	4.4 mEq/l
ZTT	22.7 U	Cl	94 mEq/l
TTT	8.4 U	FBS	155 mg/dl
T. Bil.	12.8 mg/dl	3 : Urinalysis	
D. Bil.	8.0 mg/dl	pH	5.5
TBA	90 μmol/l	glucose	(+)
GOT	271 KU	protein	(+)
GPT	95 KU	occult blood	(3+)
LDH	508 WU	bilirubin	(3+)
γ-GTP	228 IU/l		

Table 2 Laboratory data on admission (2).

1 : Coagulation test		HCV Ab (C100-3)	(+)
PT	33 %	HCV RNA	(+)
APTT	49 sec	(PCR)	
HPT	17 %	3 : Tumor markers	
Fib	131 mg/dl	CEA	27.6 ng/ml
2 : Hepatitis		AFP	297 ng/ml
virus markers		PIVKA-II	0.55 AU/ml
HBs Ag	(-)	CA19-9	22,000 U/ml
HBs Ab	(+)		
HBc Ab	(+)

Fig. 1 Plain computed tomography shows the multiple low density area in the liver and massive ascites.

LDAを呈し、さらに門脈への浸潤が疑われた。また多量の腹水と胆嚢内に結石を認めた。

腹部超音波所見 (Fig. 2) 肝は、表面凹凸不整で内部エコーは粗であり肝硬変が疑われ、門脈の水平部と右枝に腫瘍塞栓、右肝管の拡張を認め、びまん性の肝細胞癌が疑われた。他に多量の腹水と軽度の脾腫を認めた。

臨床経過：全身状態が悪く肝不全が高度で積極的な治療はできず利尿剤による腹水の制御、抗生物質の使用などの対症療法を行ったが肝不全のため7月15日死亡した。

剖検所見：肝臓 (2,550g) は、表面凹凸不整で両葉にわたって約1~2cm大の黄白色の結節をみ、特に左

Fig. 2 Ultrasonography (liver S₈) shows the multiple hypoechoic area in the liver and tumor thrombus in the right hepatic vein. **Fig. 3** Cut surface of the liver : Multiple nodular type tumors located in the liver

Fig. 4 Histological findings of the tumor: Moderately differentiated tubular adenocarcinoma. (H-E stain, $\times 200$)

Fig. 5 Immunohistochemical visualization of CEA: CEA is demonstrated in the part of cancerous gland. ($\times 200$)

Fig. 6 Histological findings of the non-tumor area: These findings showed liver cirrhosis. (H-E stain, $\times 40$)

葉では結節の融合を認めた (Fig. 3)。同様の結節が肝門部リンパ節に認められた。胆嚢及び総胆管内に結石を認めた。脾は130gで食道には静脈瘤は認めなかった。

組織学的には肝の黄白色の結節は、粘液染色陽性を示す中分化型管状腺癌であり肝細胞癌を示唆する像はみられなかった (Fig. 4)。胆嚢壁及び脾周囲リンパ節に転移を認めた。尚、同腫瘍の CEA の免疫組織染色は陽性を示した (Fig. 5)。また非腫瘍部の肝臓は乙型肝炎硬変であった (Fig. 6)。

考 察

本症例は HCV 抗体、HCV RNA 陽性の肝硬変であったため肝細胞癌と考えられたが剖検の結果、胆管細胞癌と判明した。わが国では胆管細胞癌の頻度は少なく第10回全国原発性肝癌追跡調査 (1988~1989)²⁾によると胆管細胞癌は原発性肝癌の3.3%で、(肝細胞癌が95.1%)、肝硬変合併例はその内の15.6%と報告されている。そして胆管細胞癌の21.9%が胆石を合併していた。小林ら³⁾の報告では胆管細胞癌は原発性肝癌の7.2%で肝硬変合併例は16.7%、胆石合併例は25%であり、徳永ら⁴⁾は胆管細胞癌は原発性肝癌の10.8%肝硬変合併例は17.7%、胆石合併例は29%であると報告している。また木田ら⁵⁾も胆管細胞癌のうち肝硬変合併例5.9%、胆石合併例20%とほぼ同様の成績を報告している。しかし、胆管細胞癌症例に関しての、肝炎ウイルスマーカーに関する詳細な報告は少ない。

胆管細胞癌の治療成績の向上のためにはハイリスクグループの確立および早期のスクリーニング法の確立が今後の課題と考えられるが胆管細胞癌は進行例が多く発見時すでに治療できない状態であることが多い。胆管細胞癌のスクリーニングとして CA19-9 が挙げられており有吉ら⁶⁾によってその有用性が報告されている。本症例でも陽性であった。CA19-9は胆管細胞癌では高率に陽性を示すものの、ほとんどが進行例であり、早期例のスクリーニングとして十分とは言えない⁷⁾。腫瘍マーカーでは本例は、AFP、PIVKA-II も上昇しており混合型肝癌の可能性が考えられたが病理学的に否定的であった。胆管細胞癌の20.4%が AFP 陽性でそのうちの24.5%が400ng/ml 以上の高値であり、また胆管細胞癌の29.2%が PIVKA-II 陽性であったとの報告がある²⁾。本例の場合は肝硬変と肝内転移および高度の閉塞性黄疸がこれらの腫瘍マーカーの上昇の原因になったと考えられた。

また肝細胞癌、転移性肝癌などとの鑑別診断には超

音波検査, CT 検査, 血管造影などの画像診断が重要である。高安ら⁸⁾は胆管細胞癌は超音波検査上, 肝細胞癌と比べ内部が均一な hypo~isoechoic な腫瘍としてみられ単純 CT では辺縁がやや不整な low density な腫瘍として描出されることが多いと報告している。また造影 CT では早期に腫瘍辺縁が濃染し, 晩期には腫瘍辺縁部に, より一層 low density な領域を認めるが, 腫瘍の中心部には high density な領域が見られるとしている。しかしながら本例では患者の全身状態, 肝機能が悪く超音波, 単純 CT しか施行できず造影 CT, 血管造影など十分な検査を行えなかったため肝細胞癌と鑑別することが出来なかった。

一般に胆石などによる胆汁排泄の障害, あるいはそれに伴う慢性胆管炎が胆管細胞癌の成因の一つとされており, 肝細胞癌と異なり B 型や C 型の肝炎ウイルス, 慢性肝炎, 肝硬変とは関連が低いとされている^{3-5,9,10)}。また肝細胞癌で高率に見られる輸血歴, アルコール多飲歴は胆管細胞癌では低率であるともいわれている²⁾。しかし HCV 抗体と胆管細胞癌の関係は測定例が少なくその因果関係は現在のところ不明である。

本症例は HCV 抗体陽性の肝硬変があったが胆嚢内および総胆管結石を合併しておりこれらが胆管細胞癌の誘因になったと考えられた。胆管細胞癌と B 型肝炎との関連については最近症例報告¹¹⁾されているが, C 型肝炎ウイルスの関与は現段階では否定的である。今後その関連の有無を含めて明らかにされねばならないと考えられる。

このような C 型肝炎ウイルスによる肝硬変症例に肝腫瘍を認めた場合, まず肝細胞癌と考えることが多いが, 胆石, 慢性胆管炎が存在するときは胆管細胞癌の可能性を考えておく必要があると思われる。

結 語

C 型肝炎に合併した胆管細胞癌の一部検例を報告した。

本例では, C 型肝炎より胆道結石の存在が胆管細胞癌の誘因になったと考えられた。

本論文の要旨は, 第29回日本肝癌研究会(大阪市)で発表した。

文 献

- 1) 長岡 正, 大川伸一, 伊東義彦, 他: 肝硬変の長期観察中に発見され, 血管造影上肝細胞癌と鑑別が困難であった細小肝内胆管細胞癌の 1 例. 日消誌 88: 1369-1374, 1991
- 2) 戸部隆吉, 他: 第10回全国原発性肝癌追跡調査報告書(第10報). 肝臓 34: 805-813, 1993
- 3) 小林達則, 三村 久, 金 仁洙, 他: 胆管細胞癌の診断及び進展様式. 日消外会誌 20: 2572-2578, 1987
- 4) 徳永尚登: 原発性肝癌に関する研究—胆管細胞癌(肝内胆管癌)の臨床病理学的研究—. 肝臓 25: 549-556, 1984
- 5) 木田哲二, 寺田忠史, 中沼安二, 他: 肝硬変を合併する肝内胆管癌の臨床病理学的検討: 剖検例による検討. 肝臓 32: 90, 1991
- 6) 有吉 寛, 桑原正喜, 赤塚弘道, 他: 原発性肝癌における糖鎖抗原 CA19-9 の診断的役割—肝内胆管癌のマーカーとして. 医学のあゆみ 130: 129-131, 1984
- 7) 山中 修, 川並 允, 尾崎治夫, 他: Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9) による胆管癌診断の有用性—血清胆管系酵素上昇例についてのスクリーニング検査としての役割. 日消誌 82: 1419, 1985
- 8) 高安賢一, 若尾文彦, 村松幸男, 他: 肝内胆管癌の画像診断と問題点. 肝胆膵 24: 241-248, 1992
- 9) 角田 司, 森田茂利, 佐々木誠, 他: 肝内胆管癌の成因. 肝胆膵 24: 217-226, 1992
- 10) Paquet KJ, Koussouris P, Mercado MA, et al: Limited hepatic reaction for selected cirrhotic patients with hepatocellular or cholangiocellular carcinoma: A prospective study. Br J Surg 78: 459-462, 1991
- 11) 横山達司, 八幡紀子, 大谷博正, 他: 肝細胞癌切除後の長期経過観察中に発見し得た細小肝内胆管細胞癌の 1 例. 肝臓 34: 753-757, 1993

An autopsy case of cholangiocellular carcinoma associated with HCV antibody-positive liver cirrhosis

Nobuki HAYASHI, Yoshinobu MATSUDA, Yoshihide ASANO, Kazuhiro ENOMOTO,
Takahito NAKANO, Hiroko IJIMA, Soji SHIMOMURA,
Mikio FUJIKURA, Kei YAMAGUCHI, Tetsuo YAMAMOTO,
Yoshiki AMURO, Toshikazu HADA
and Kazuya HIGASHINO*

A 61-year-old man was admitted to our hospital because of jaundice and ascites. He was diagnosed as liver cirrhosis (HCV antibody-positive) and liver mass, and died of hepatic failure two weeks after. The histological examination from autopsy revealed the presence of cholangiocellular carcinoma and liver cirrhosis. To our knowledge, until recently, only several cases of cholangiocellular carcinoma associated with HCV antibody-positive cirrhosis have been reported. Furthermore, our case was complicated with cholelithiasis and choledocholithiasis, which might cause the occurrence of CCC. Therefore, this case was thought to be a suggestive one in considering the etiological factors of cholangiocellular carcinoma.

* The Third Department of Internal Medicine, Hyogo Medical College (Nishinomiya)