

琉球大学学術リポジトリ

[症例報告]長期間生存中のstage III胆管細胞癌の1治験例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): cholangiocarcinoma, hepatectomy, enucleation, adjuvant chemotherapy, long-term survival 作成者: 平良, 薫, 山田, 護, 比嘉, 宇郎, 白石, 祐之, 松本, 光之, 草野, 敏臣, 武藤, 良弘, Taira, Kaoru, Yamada, Mamoru, Higa, Takao, Shiraishi, Masayuki, Matsumoto, Mitsuyuki, Kusano, Toshiomi, Muto, Yoshihiro メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015994

長期間生存中の stage III 胆管細胞癌の 1 治験例

平良 薫、山田 護、比嘉宇郎、白石祐之、松本光之
草野敏臣、武藤良弘

琉球大学医学部外科学第一講座

(1995年10月12日受付、1996年2月20日受理)

A case of cholangiocarcinoma surviving for 7 years after multidisciplinary treatment

Kaoru Taira, Mamoru Yamada, Takao Higa, Masayuki Shiraishi,
Mitsuyuki Matsumoto, Toshiomi Kusano and Yoshihiro Muto

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

ABSTRACT

A case of advanced cholangiocarcinoma of a 63-year-old female surviving by multidisciplinary treatment is reported. The patient developed mild jaundice in 1988. She was referred to the University Hospital for treatment. Diagnosis was an advanced cholangiocarcinoma involving segment 5 of the anterior segment of the liver with total bilirubin, carbohydrate antigen (CA) 19-9 levels of 6.0 mg/ml and 54.8 IU/L, respectively. The patient underwent right trisegmentectomy and was initially treated with adjuvant chemotherapy. Histologically, the tumor was moderately to poorly differentiated adenocarcinoma with vascular invasion of the liver. Four years and five months later, CT scan of the abdomen revealed a recurrence of the tumor in the remnant liver and the left lung. We performed surgery again followed by treatment with adjuvant chemotherapy. She achieved partial response to the treatment. Eighteen months after the second surgical operation, chest X-ray and CT scan revealed multiple metastatic tumors in the left chest. The patient is alive with recurrent disease and currently being treated with regular chemotherapy. *Ryukyu Med. J.*, 16(1)49~53, 1996

Key words: cholangiocarcinoma, hepatectomy, enucleation, adjuvant chemotherapy, long-term survival.

はじめに

成人の原発性肝癌は、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) と胆管細胞癌 (cholangiocarcinoma, cholangiocellular carcinoma : CCC) とに大別され、胆管細胞癌は原発性肝癌の約 6% を占める。肝細胞癌はその臨床的背景と risk factors も判明しており、早期発見と集学的治療により良好な治療成績が得られているが、胆管細胞癌は risk factors が明確でないために、早期発見が困難で、集学的治療にも反応しがたいので、治癒切除例を除いて治療成績は不良である^{1~5)}。

今回著者らは、stage III 胆管細胞癌症例に肝右 3 区域切除、次いで再発肝癌の腫瘍核出術と肺転移巣の化学療法を行い、肺転移巣の消失をみた。その後、右肺と右胸腔に転移巣が出現したが、現在外来通院治療 (化学療法) 中で、初回術後 7 年以上の長期生存が得られている。このような stage III 胆管細胞癌の長期生存例はまれであり、この治験例は進行期胆

管細胞癌に対する集学的治療法の在り方の適性を示唆する症例と考え、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：63歳、女性

主訴：上腹部痛

家族歴、既往歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和61年(1986)11月頃より、時々上腹部痛に気付いていたが、軽度で、かつその都度軽快していたため放置していた。

昭和63年(1988)1月、黄疸が出現したため、近くの病院に入院し精査を受けた。腹部エコー、CT、及びアンギオグラフィ画像より、肝癌(胆管細胞癌)と診断されて、2月10日に大学病院へ紹介され、治療のため入院した。

入院時現症：身長 148cm、体重 46kg、血圧 130/70 mmHg、脈搏 70/分、整。眼瞼結膜および全身皮膚に軽度

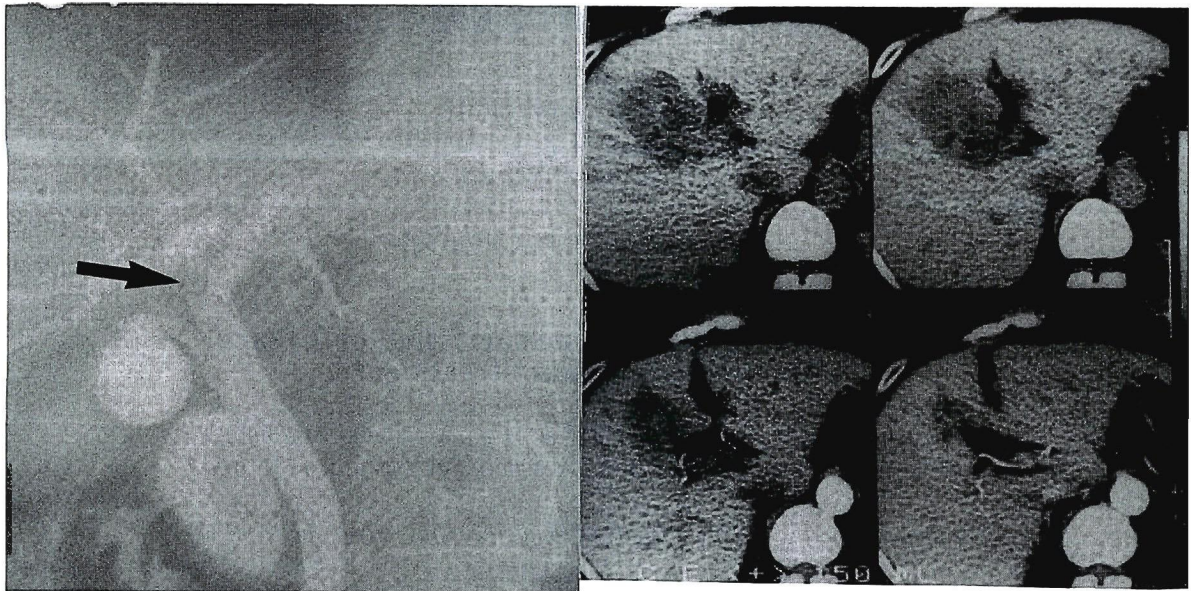


Fig.1 ERCP showing obstruction of the anterior inferior duct (arrow) at the bifurcation of the anterior segment duct (Left) and CT scan of the liver showing an irregular hypodense mass lesion with the distal dilated intrahepatic duct (Right).

の黄染がみられ、貧血はなく、表在リンパ節は触知しなかった。胸部および腹部は理学的に著変なく、腹水や副血行路の出現も認めなかった。

入院時一般検査：CBCには異常はなく、肝機能検査で肝胆道系酵素と total bilirubin (6.0 mg/dl) の上昇がみられた。腫瘍マーカーでは、CEA (carcino-embryonic antigen) と AFP (α -fetoprotein) は正常値であったが、CA 19-9 (54.8 IU/L) が高値であった。

ERCP 所見：前下区域枝胆管の分岐部に辺縁平滑な円形透亮像が存在し、そのために前下区域枝胆管は造影されなかった (Fig.1 Left)。

腹部 CT 所見：肝 S₅ 領域に微小石灰化を伴う hypodensity な mass lesion (径 4.5 cm) が描出され、その部位より末梢の胆管は軽度拡張を伴っていた。しかし、この mass lesion 以外は肝内に異常病変は描写されなかった (Fig.1 Right)。

その他の検査では、この腫瘍の診断に資する所見はなく、

かつ肝障害度は臨床病期 I (日本肝癌研究会)、Child 分類 A と判定し、胆管細胞癌の診断で 3 月 8 日に肝右 3 区域切除術を行った。

肉眼所見：肝表面は肉眼的に正常で、腫瘍は肝表面に露出していなかった。腫瘍部を二分割すると、4.6×4.4 cm 大で境界明瞭な類円形の灰白色、硬性の腫瘍が認められた



Fig.2 The resected tumor on bisection showing a whitish tumor mass (tumor forming type) measuring 4.6×4.4×3.0 cm in size (arrows).

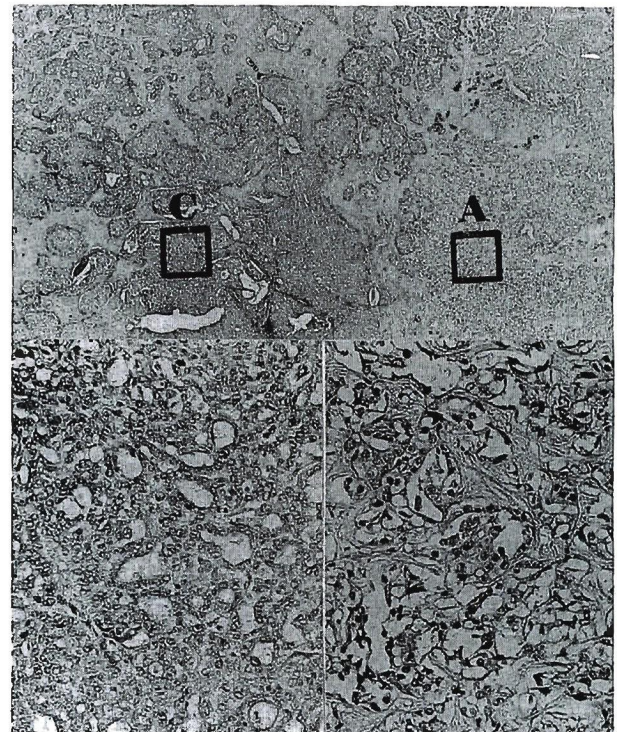


Fig.3 Microphotographs of the tumor showing medullary papillotubular adenocarcinoma with a prominent cribriform structure (C) (Left bottom; ×25) and microtubular adenocarcinoma (A) (Right bottom; ×25).

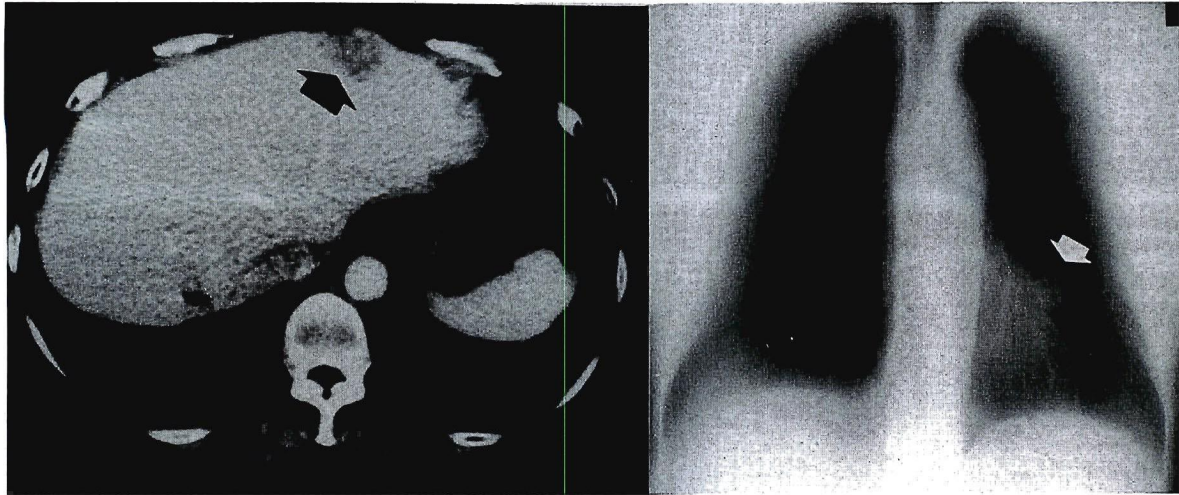


Fig.4 CT scan of the abdomen showing a recurrent tumor (Left) and chest X-ray showing a 3 cm mass in the left lung (Right).

(Fig.2)。出血、壊死はみられなかった。

腫瘍占拠部位は内側区域 (M) と前区域 (A) にまたがり、肉眼的には腫瘍形成型で、Stage III と判定した。

組織所見：結合組織のなかに、大小様々な癌巣が増殖し、ある部位では癌細胞は管腔形成を示すことなく充実性、胞巣状に増殖していた。癌細胞は空胞を有するものがあり、これらは粘液染色 (alcian blue-PAS) で粘液が証明された (低分化型腺癌)。他の部位では大胞巣状の篩状構造 (cribriform pattern) を呈する腺癌が存在していた (Fig.3)。一部では脈管侵襲が見られた。

総合的に stage III と判断し、その結果、手術は相対的治癒切除となった。

術後順調に経過し、外来通院化学療法 (UFT 400mg/day, MMC 10mg/week) を行い、副作用もなく、長期間にわたり投与していた。

ところが、初回手術後 4 年 5 カ月目の腹部 CT 検査で、残肝に再発病変が発見され、再入院した。

胸部単純 X 線所見 (再入院)：左肺 S₈ に径 3.0 cm の、右肺 S₁₀ に径 0.7 cm の円形の mass lesions が見られた (Fig.4 Right)。

腹部 CT (外来再発発見時)：残肝 S₃ 領域の肝表面に、径 3.5 × 2.0 cm 大の、辺縁不整で内部構造不均一で hypodensity な mass lesion を認めた (Fig.4 Left)。

残肝再発腫瘍には核出術、肺転移に対しては化学療法を行うとの治療計画をたてた。

再手術所見：前回の右肋骨弓下弧状手術創に沿って開腹した。残存肝はほぼ前回の手術時の大きさに再生していた。再発腫瘍は肝表面に露出しており、腫瘍の核出は容易であった。術中超音波検査 (ultrasonography, US) で、再発腫瘍の残存がないことを確認して閉腹した。

核出腫瘍の病理所見：腫瘍は 2.5 × 2.6 cm の大きさで、灰白色、硬であり、周囲肝組織とは比較的明瞭に境されていた。組織的には癌組織の壊死を伴い、結合織の増生が著しく、初回癌組織像とほぼ類似した癌胞巣の増殖がみられた (Fig.5)。

その後、化学療法 EAP：(Etoposide 120mg, 1/week; Adriamycin 40mg, 1/5 days; CDDP 40mg, 1/week) と FAP：(5-FU 750mg, 5/days; Adriamycin 30mg, 1/week;

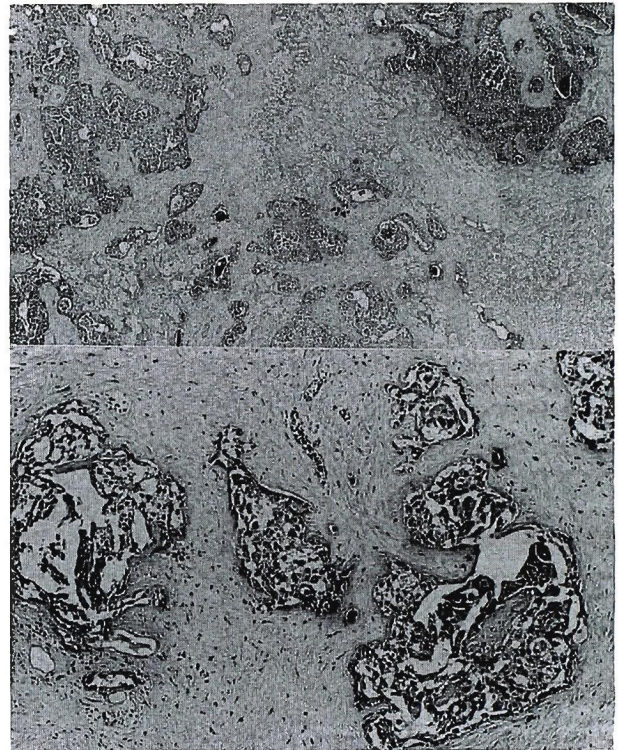


Fig.5 The enucleated tumor 3.5 × 2.0 cm in size showing papillotubular adenocarcinoma with marked dysplasia (Top; ×5) (Bottom; ×50).

CDDP 50mg, 1/week) を各々 2 クール行った。その結果、肺転移巣は 30% の縮小をえた。

その後、外来通院加療中 (5-FU 600mg/day) であったが、平成 6 年 (1994) 2 月 (再入院後 1 年 6 カ月) に右肺の転移巣が増大して来たため、2 月 21 日化学療法を受けるため、再々入院した。

胸部単純 X 線所見：再入院時に見られた左肺の転移巣は消失していたが、右肺の縦隔側に径 5 cm ~ 10 cm の転移巣が多発していた (Fig.6 Right)。

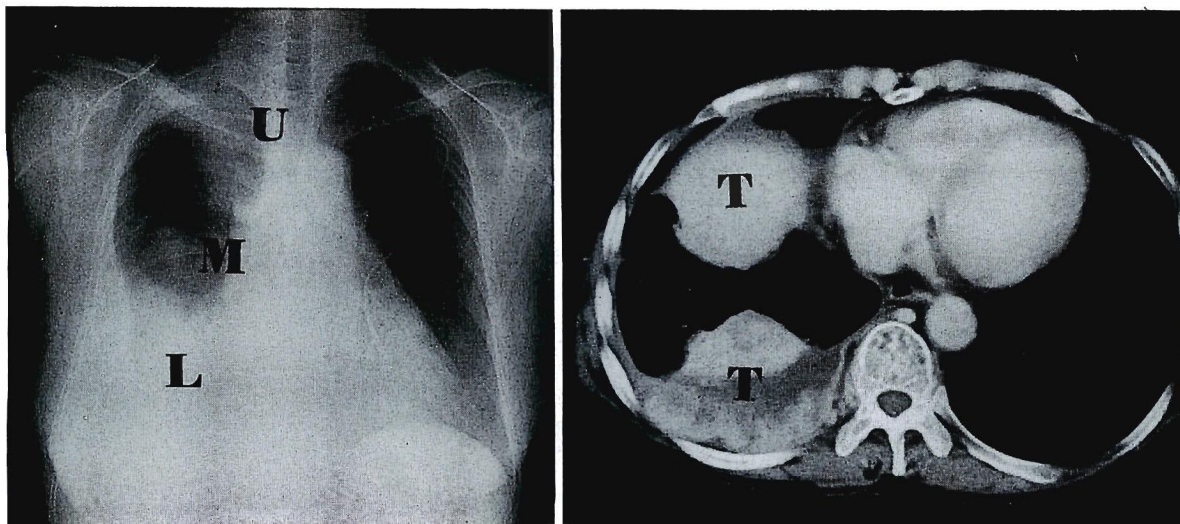


Fig.6 Chest X-ray showing multiple metastatic tumors in the right lung (Left) and CT scan of the chest corresponding to the lower lobe of the right lung revealing large tumors in the chest cavity (Right).

胸部 CT：これら転移巣の中で、下肺野の腫瘍は胸壁にもみられ、胸水の貯留を伴っていた (Fig.6 Left)。

前回の再入院時の化学療法 (FAP) を 2 コール行うも、効果が得られず退院し、外来通院加療 (5-FU) 中であり、初回手術後 7 年 6 カ月になるが健在である。

考 察

原発性肝癌のうち、肝細胞癌の治療は腫瘍の進展程度、併存する肝障害度、さらに患者の身体的条件を考慮して総合的に決定されて、優れた治療成績が得られている⁶⁾。しかも、腫瘍進展度が軽度 (単発、腫瘍径 ≤ 2 cm) であっても併存する肝障害高度なために、侵襲度の高い手術は不可能な症例には、肝癌治療に特異的なくつかの治療法を併用することで、他の消化器癌のそれとは異なり、手術に匹敵する成績が得られている⁷⁻⁹⁾。

胆管細胞癌は肝細胞癌の約 1/17 と少なく (全国集計でも 2 年間に 150 例以下)^{1,2)}、そのために、診断と治療成績は肝細胞癌のそれに比較して未だ確立していない。治癒切除例の 5 年生存率は 30% 以下で、悲観的な成績である¹⁾。全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁻⁵⁾があるのみで、各施設からの胆管細胞癌の治療、予後に関する報告はほとんど見当たらない。

このような状況での自験例の長期生存は注目に値する。自験例の経過の要旨は、初回手術で相対的治癒切除術 (腫瘍径 ≤ 5 cm, 三区域切除) が出来、4 年 5 カ月後の再発腫瘍の核出術 (単発、腫瘍径 ≤ 5 cm) が可能であり、肺転移巣に対して化学療法がある程度奏効した。その 1 年 6 カ月後には大きな転移巣が右肺に多発し、その肺転移巣に対して化学療法を行うも無効であった。しかし、右肺に再発巣を認めるも患者は 5-FU を服用しながら、健在で通常の日常生活を送っている。

最近では肝癌の治療法の選択肢が広がり、いくつかの治療法の併用 (集学的治療)⁸⁾により優れた治療効果が得られている。しかし、長期成績の視点で見ると、現時点では外科的治療法が唯一の治療が期待できる治療法と思われる。

肝癌研究会の第 11 回原発性肝癌追跡調査報告⁵⁾によると、

肝細胞癌全切除例の 5 年生存率は 35.2% であるのに対し、絶対治癒切除例は 90% と有意に良好で、この成績より根治手術可能な病変を発見し、肝切除術により治癒することが第一義的に大切なことである。このことは胆管細胞癌にもあてはまることである。

画像診断の進歩普及により早期の肝癌の発見率が向上しているとはいえ、胆管細胞癌の手術施行率は 60% 台であり、治癒切除率は 40% 台と低い¹⁻²⁾。幸いに自験例は治癒切除術が出来たが、腫瘍径は 2cm 以上で脈管浸襲を伴う stage III であったので、再発の危険率は高く、再発防止は重要な課題^{8,10)}であった。

胆管細胞癌に対する術後化学療法は確立していないので、腺癌である点を考慮して消化管癌と同じ効果を期待して、化学療法 (5-FU, MC) を長期間行った。術後化学療法はある程度有用であるが、多発、あるいは脈管浸襲のある症例は再発抑制効果は期待出来ない¹¹⁾と言われている。自験例は化学療法の効果判定には苦慮するが、stage III で 5 年以上再発をみなかったのも、ある程度有用であったと考えた。

再発に対して再発腫瘍の核出と肺転移に化学療法を行い、両者に対する治療効果がえられた。再々発時には肝には病変なく、肺には再発時の転移病変は消失して、他の部位の肺と胸腔に多発していた。再発に再度の手術が可能であり、化学療法で再発時の肺転移巣の消失がその後の患者の生存を可能にしたものと思われた。

再々発時には、前回有効であった化学療法に反応が乏しいが、現在外来通院加療中で、再々発病変の増悪はなく通常の生活を送っている。

以上のように、自験例の長期生存の要因として、腫瘍径は 2cm 以上の単発であり脈管浸襲がある stage III の症例であったが、初回手術で治癒切除が出来、再発時に肝の手術が可能であり、肺転移に対して化学療法が奏効をもたらし、再々発時には肺転移病変に無効であったが、退院後肺病変の増悪はない。

結 語

63 歳の女性で、stage III 胆管細胞癌 (単発、腫瘍径 ≤ 5 cm,

脈管浸襲) 症例に対して、初回肝三区域切除術、再発に対して肝腫瘍の核出術と化学療法、再々発に対して化学療法を行い、初回手術より7年6カ月有病生存例を報告した。肝門型腫瘍や肝内多発腫瘍例では、未だ予後の改善を認めていないが、自験例では腫瘍の進展部位が末梢型であったこと、手術にてenbloc切除が可能であったこと、腫瘍が化学療法に反応性であったことが長期生存を可能にしたと思われる。この長期生存の自験例の手術と多剤化学療法の併用治療方法などについて検討した。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査—第7報—。肝臓 27: 1161-1169, 1986.
- 2) 日本肝癌研究会編：第8回全国原発性肝癌追跡調査報告書。1988.
- 3) 日本肝癌研究会編：第9回全国原発性肝癌追跡調査報告書。1990.
- 4) 日本肝癌研究会編：第10回全国原発性肝癌追跡調査報告書。1992.
- 5) 日本肝癌研究会編：第11回全国原発性肝癌追跡調査報告書。1994.
- 6) 吉川正治, 大藤正雄：肝癌治療の選択基準。内科 68: 1069-1074, 1986.
- 7) 谷川久一：肝癌治療の進歩, とくに治療法の選択。外科治療 64: 172-176, 1991.
- 8) 大藤正雄, 吉川正治, 杉浦信之, 江原正明：早期肝細胞癌の治療方針の決定。消化器外科 16: 53-61, 1993.
- 9) 谷川久一, 真島康雄：早期肝細胞癌に対するエタノール注入療法。消化器外科 16: 63-68, 1993.
- 10) 北 和彦, 江原正明, 吉川正治, 杉浦信之, 大藤正雄：腫瘍臓器癌の予後因子—肝細胞癌—。癌と化学療法 22: 977-982, 1995.
- 11) 宇根良衛, 嶋村剛, 神山俊哉, 三澤一仁, 松下通明, 内野純一：肝癌に対する切除後動注化学療法の検討。