

肝内胆管癌との鑑別が困難であった胆管浸潤を伴う 大腸癌肝転移の2切除例

須藤 翔・廣瀬 雄己・石川 博補
 堅田 朋大・斉藤 敬太・滝沢 一泰
 高野 可赴・坂田 純・小林 隆
 皆川 昌広・若井 俊文

新潟大学大学院医歯学総合研究科
 消化器・一般外科学分野

Colorectal Carcinoma Liver Metastasis with Bile Duct Involvement Difficult to Differentiate from Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Report of Two Cases

Natsuru SUDO, Yuki HIROSE, Hirosuke ISHIKAWA
 Tomohiro KATADA, Keita SAITO, Kazuyasu TAKIZAWA
 Kabuto TAKANO, Jun SAKATA, Takashi KOBAYASHI
 Masahiro MINAGAWA and Toshifumi WAKAI

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
 Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

【目的】大腸癌肝転移と肝内胆管癌は両者ともに腺癌であり、画像検査や腫瘍マーカー等も類似した所見を示すことが多い。今回我々は、術前に肝内胆管癌との鑑別が困難であり、切除標本の免疫組織化学により診断可能となった胆管浸潤を伴う大腸癌肝転移の2例を経験したので報告する。

【対象・方法】対象となった2例はいずれも過去に大腸癌に対する根治手術を施行されていた。腹部CT検査で胆管浸潤を伴う肝腫瘍を指摘され、術前に大腸癌肝転移と肝内胆管癌との鑑別は困難であった。切除標本の免疫組織化学により、両者の鑑別診断を行った。

【結果】症例1：71歳、男性。直腸癌 Stage I に対する手術施行後4年7か月の腹部CT検査

Reprint requests to: Natsuru SUDO
 Division of Digestive and General Surgery
 Niigata University Graduate School of
 Medical and Dental Sciences
 1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
 Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・
 一般外科学分野 須藤 翔

で肝右葉に腫瘤を指摘された。肝内胆管後区域枝および尾状葉枝に拡張を認め、胆管浸潤が疑われた。肝内胆管後区域枝および尾状葉枝に腫瘍栓を認め、肝右葉切除・尾状葉切除・肝外胆管切除が施行された。

症例2：75歳，女性。上行結腸癌 Stage II に対する手術後2年5か月の腹部CT検査で肝後区域に腫瘤を指摘された。大腸癌肝転移を疑われ、全身化学療法を施行されたが反応性は明らかでなく、腫瘤の胆管浸潤も認められるようになったため、肝右葉切除・肝外胆管切除が施行された。いずれの症例も、腫瘍細胞はCytokeratin (CK) 7陰性、CK20陽性を示し、組織学的に大腸癌肝転移と診断された。

【考察】胆管浸潤は肝内胆管癌に特徴的な画像所見とされている。今回経験した大腸癌肝転移の2例はいずれも胆管浸潤所見が認められ、肝内胆管癌との鑑別は画像上困難であった。両者の鑑別診断に際しては大腸癌既往に関する情報が重要であるが、大腸癌原発巣の切除から時間が経過した異時性再発例や化学療法への反応性が乏しい場合、術前診断は容易ではない。

大腸癌肝転移と肝内胆管癌の病理診断において、免疫組織化学の有用性が報告されている。大腸上皮マーカーであるCK20と胆管上皮マーカーであるCK7の組み合わせにより正確な組織診断が可能となる。2例ともCK7陰性かつCK20陽性であり、大腸癌肝転移と診断する強い根拠となった。

【結論】肝内胆管癌との鑑別が困難であった胆管浸潤を伴う大腸癌肝転移の2切除例を経験した。両者の鑑別診断にはCK7、CK20に対する免疫組織化学が有用である。免疫組織化学による正確な鑑別診断により、適切な薬物療法の選択が可能となる。

キーワード：大腸癌肝転移，肝内胆管癌，Cytokeratin，免疫組織化学

はじめに

大腸癌肝転移と肝内胆管癌との鑑別は、時に臨床問題となる。腺癌である両者は組織学的に類似性が高く、画像検査や腫瘍マーカー等も類似した所見を示す。特に画像上胆管浸潤を呈する大腸癌肝転移では肝内胆管癌との鑑別は困難である¹⁾。

近年、両者の鑑別にCytokeratin (CK) に対する免疫組織化学が有用とされ、大腸上皮マーカーであるCK20および胆管上皮マーカーであるCK7の組み合わせにより、正確な組織診断を得ることができることが報告されている²⁾。

今回我々は、術前に肝内胆管癌との鑑別が困難であり、切除標本の免疫組織化学により診断可能となった胆管浸潤を伴う大腸癌肝転移の2例を経験したので報告する。

症例1

患者：71歳，男性。

主訴：自覚症状なし。

既往歴：2004年10月，直腸癌 (T1bN0M0, Stage I) に対して低位前方切除が施行された。

現病歴：2009年5月，直腸癌術後の経過観察を目的として施行された腹部CT検査で肝右葉に径35mm大の腫瘤影を指摘された。

血液検査所見：血算及び生化学的検査では γ -GTP 440IU/l, T-Bil 2.0mg/dl と高値を示した以外に特記事項は認められなかった。腫瘍マーカーは、血清CEA値23.5ng/ml, 血清CA19-9値68U/ml と高値であった。ICG15分値は13% (K値0.144) であった。

腹部造影CT検査所見：肝右葉に径35mm大の低吸収腫瘤を指摘された。肝内胆管後区域枝および尾状葉枝は腫瘤近傍で限局性に拡張しており、胆管浸潤が疑われた (図1a)。腫瘤は門脈前

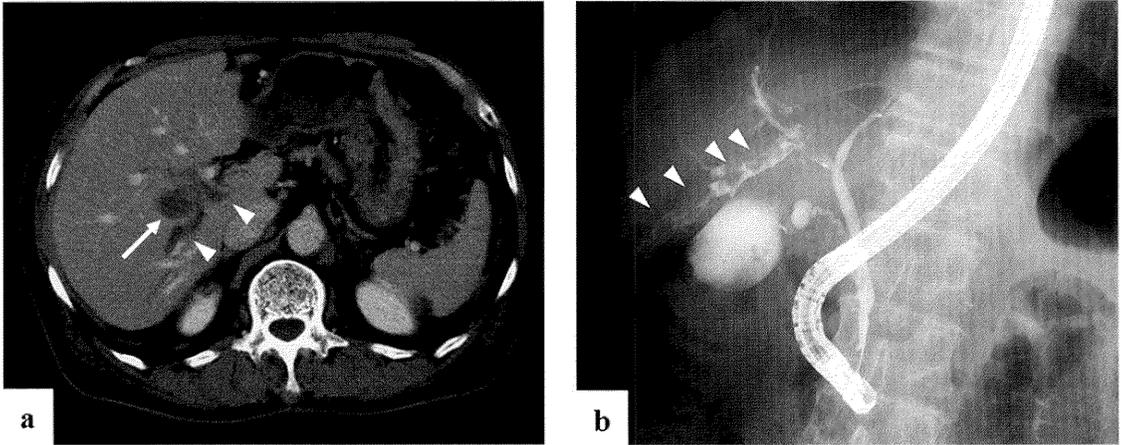


図1 術前画像検査所見 (症例1)

- a) 腹部造影 CT 検査. 肝右葉に径 35mm 大の低吸収腫瘤を認める (矢印). 肝内胆管後区域枝および尾状葉枝の肝内胆管拡張を認める (矢頭).
- b) ERCP 検査. 肝内胆管後区域枝の拡張と陰影欠損像を認め, 胆管内腫瘍栓と考えられた (矢頭).

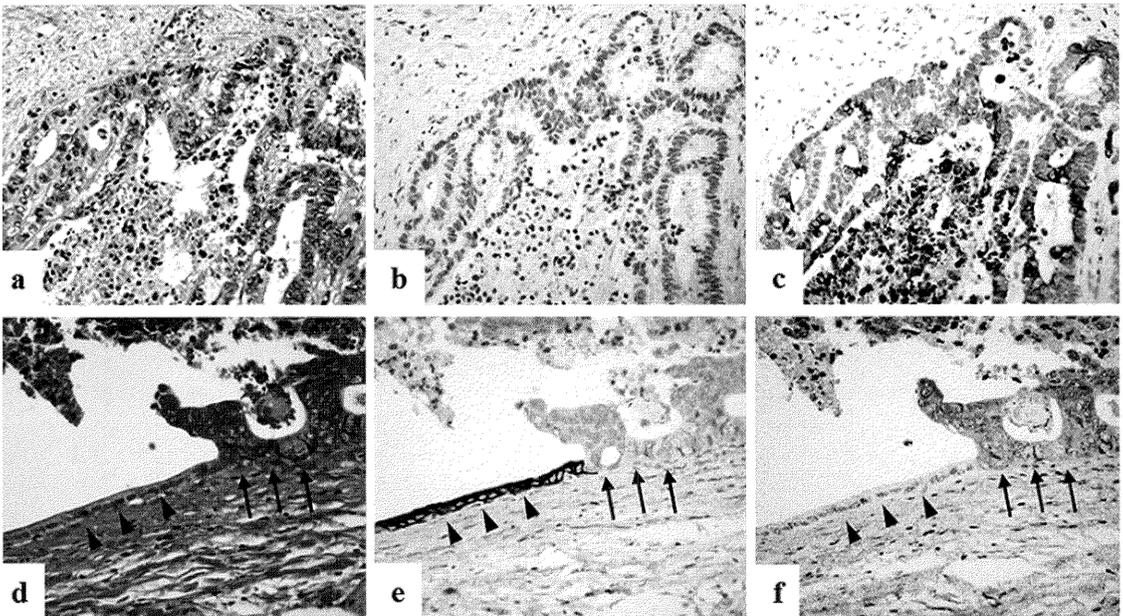


図2 病理組織学的所見 (症例1)

a - c) は肝腫瘍の主病巣であり, 腫瘍細胞は CK7 陰性, CK20 陽性である. d - f) は胆管浸潤部であり, 正常胆管上皮 (d, 矢頭) は CK7 陽性 (e, 矢頭), CK20 陰性 (f, 矢頭) を示す一方, 胆管上皮を置換性に進展する腫瘍細胞 (d, 矢印) は CK7 陰性 (e, 矢印), CK20 陽性 (f, 矢印) を示している.

a, d) Hematoxylin - eosin and Victoria Blue 二重染色. b, e) CK7 染色. c, f) CK20 染色.

後区域枝分岐部に接し、浸潤も否定できないと考えられた。

ERCP 検査所見：肝内胆管後区域枝の拡張、陰影欠損像を認め、胆管内腫瘍栓と考えられた(図1b)。胆管前後区域枝の合流部は狭窄しており、胆管浸潤が疑われた。

直腸癌の手術既往を有することから直腸癌肝転移が第一に疑われたが、画像所見からは肝内胆管癌も否定できないと考えられた。腫瘍は単発であり、肝予備能は比較的良好であったことから2009年8月胆道再建を伴う肝右葉切除術が施行された。

手術所見：門脈への浸潤を認め門脈合併切除が併施された。また肝内胆管後区域枝および尾状葉枝に腫瘍の浸潤を認め、尾状葉切除が追加された。

切除標本肉眼所見：肝後区域に径35mm大の黄白色の充実性腫瘍を認めた。肝内胆管後区域枝および尾状葉枝に腫瘍栓を認めた。

病理組織学的所見：肝腫瘍は adenocarcinoma (tub2) であり、後区域～尾状葉の胆管枝に浸潤し、腫瘍細胞が胆管上皮を置換性に上皮内進展する所見を認めた。腫瘍細胞は CK20 陽性で CK7 陰性であった(図2)。免疫組織化学の結果から大腸上皮マーカー CK20 が陽性であること、直腸癌原

発巢の組織像と類似していたことから直腸癌肝転移と最終的に組織診断された。

症例2

患者：75歳、女性。

主訴：自覚症状なし。

既往歴：2009年10月、上行結腸癌(T3N0M0, Stage II)に対して右半結腸切除を施行され、術後半年間UFT/UZEL療法を施行された。

現病歴：2012年3月、上行結腸癌術後の経過観察を目的として施行された腹部CT検査で肝後区域に腫瘤影を指摘された。上行結腸癌肝転移を疑われ、UFT/UZEL療法を半年間再施行された。その間、病変は画像上不変であったが、2013年3月に再検された腹部CT検査にて肝腫瘤の増大と嚢胞性変化を認めた。

血液検査所見：肝胆系酵素値は正常範囲内であった。腫瘍マーカーは、血清CEA値25.4ng/ml、血清CA19-9値109U/mlと高値であった。

腹部造影CT検査所見：肝後区域に径30mm大の腫瘤性病変を認めた。隔壁を伴う嚢胞状腫瘤で、周囲の肝内胆管の拡張が認められた(図3a)。

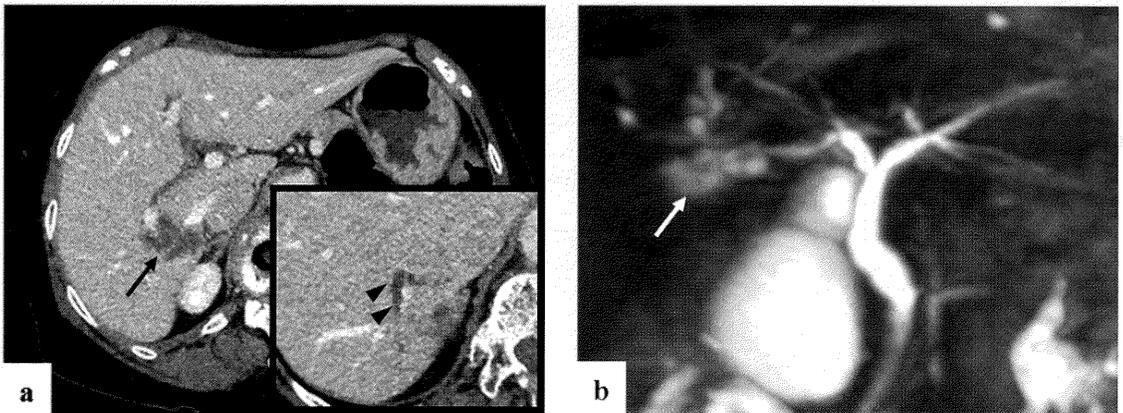


図3 術前画像検査所見(症例2)

- a) 腹部造影CT検査。肝後区域に径30mm大の腫瘤性病変を認める(矢印)。腫瘍周囲の肝内胆管に限局的な拡張を認める(矢頭)。
- b) MRCP検査。肝後区域に多房性嚢胞状腫瘤を認める(矢印)。腫瘍と肝内胆管の交通が疑われる。

MRCP 検査所見：肝後区域に多房性嚢胞状腫瘍を認め、胆管との交通が疑われた (図 3b)。画像所見では大腸癌肝転移として典型的とは言えず、化学療法への反応性が乏しかったことから肝内胆管原発の悪性腫瘍が疑われた。2013年5月、胆道再建を伴う肝右葉切除が施行された。

手術所見：肝後区域 Glisson 鞘への浸潤が疑われたため、肝右葉切除の方針となった。肝内胆管右枝切離断端を術中迅速組織診断検査に提出したところ、上皮内癌陽性と判定されたため肝外胆管

切除が追加された。

切除標本肉眼所見：肝後区域に境界明瞭な黄色調の腫瘍を認め、多発する嚢胞性成分を含んでいた。

病理組織学的所見：腫瘍の中心部に粘液を含み、辺縁に腫瘍細胞を密に認め、組織学的には adeno-carcinoma with mucinous component であった。腫瘍細胞は免疫組織化学で CK7 陰性、CK20 陽性、MUC2 陽性、CDX2 陽性であった (図 4)。過去の上行結腸癌原発巣の組織像と類似しており、免疫

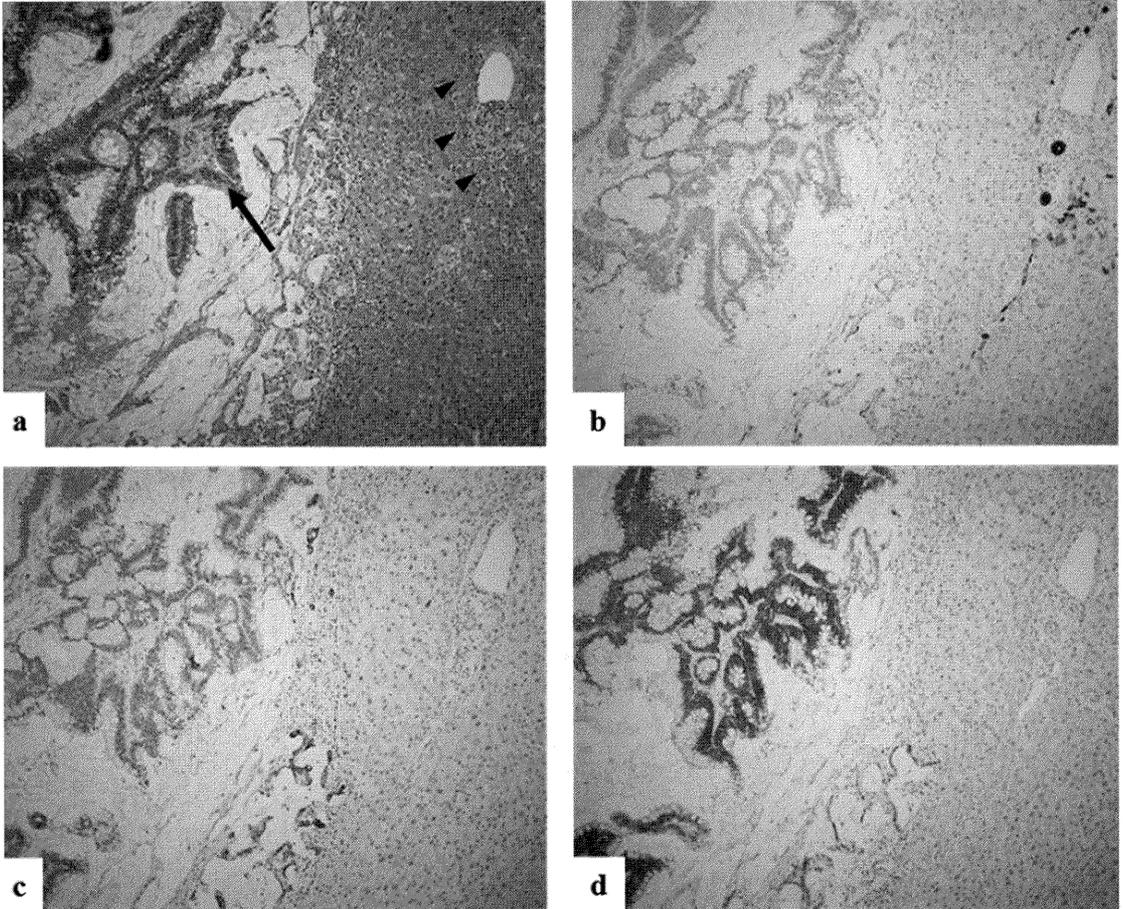


図 4 病理組織学的所見 (症例 2)

腫瘍細胞 (a, 矢印) は CK7 陰性、CK20 陽性、CDX2 陽性を示す。非腫瘍性肝内胆管 (a, 矢頭) は CK7 陽性、CK20 陰性、CDX2 陰性を示す。

a) HE 染色。b) CK7 染色。c) CK20 染色。d) CDX2 染色。

組織化学でも同様の結果が得られたことから大腸癌肝転移と確定診断された。

考 察

大腸癌肝転移と肝内胆管癌は類似した画像所見を呈する場合が少なくない。蒲田ら³⁾は、大腸癌肝転移と肝内胆管癌のCT画像所見の比較検討を行い、肝内胆管癌でより高頻度に認められる所見として、単発・肝門部リンパ節腫大等に加え、胆管への浸潤を挙げている。特に、大腸癌肝転移が画像上限局的な肝内胆管拡張を示す頻度は0～6%とされ⁴⁾⁵⁾、稀な所見と言える。今回我々が経験した大腸癌肝転移の2例は、いずれも限局性に肝内胆管枝の拡張を認め、胆管浸潤が疑われ、肝内胆管癌との鑑別は画像上困難であった。

両者の鑑別診断に際しては大腸癌既往に関する情報が重要な判断材料となる。しかし、大腸癌原発巣の切除から時間が経過した異時性再発例や化学療法への反応性が明らかでない場合には術前診断は容易ではない。症例1は直腸癌に対する手術後約4年半経過してからの肝腫瘤出現であり、原発巣の進達度がSMでリンパ節転移を伴わないStage Iであったことから考えても、直腸癌の肝転移を強く疑う経過とは言えなかった。また、症例2は大腸癌肝転移を疑われ全身化学療法を施行されたが、経過中に肝腫瘤が増大傾向を示したため、肝内胆管癌との鑑別がより困難であった。

術前に両者の鑑別がつかない場合、診断は切除標本の病理組織学的所見に頼らざるを得ない。しかし、胆管浸潤を伴う肝腫瘍の病理組織学的鑑別は必ずしも容易ではないことがある。大腸癌肝転移が画像上胆管浸潤所見を呈することは上述の通り稀だが、病理組織学的には大腸癌肝転移の40%に肝内胆管浸潤を認めたとする報告もあり⁶⁾、診断の根拠となる所見とは言い難い。また、Riopelら⁷⁾が報告したように、基底膜を侵さず胆管上皮細胞を置換性に進展する大腸癌肝転移では、肝内胆管原発の高度異形成・上皮内癌との鑑別はさらに困難となる。

大腸癌肝転移と肝内胆管癌との鑑別診断におい

て、免疫組織化学の有用性が報告されている¹⁾²⁾。CKは臓器・組織ごとに発現するサブタイプが異なるが、大腸癌では消化管上皮マーカーとして知られるCK20の発現が95.6%と高頻度で認められる⁸⁾。また、Leongら⁹⁾は全ての大腸癌肝転移においてCK20が陽性であったと報告している。一方、CK7は胆管上皮に特異的とされ、Zenら¹⁰⁾は37例の肝内胆管癌切除例でほぼ全例がCK7陽性であったと報告している。近年ではCK7とCK20の組み合わせが有用とされ、Rullierら²⁾はCK7陰性かつCK20陽性となる頻度は大腸癌肝転移で81%、末梢型肝内胆管癌で0%、非末梢型肝内胆管癌で7%であり、大腸癌肝転移としての特異度は96%であったと報告している。大腸癌肝転移巣が胆管上皮内進展を伴う場合でも肝内胆管癌との鑑別は可能であり、CK7陰性かつCK20陽性の場合、大腸癌肝転移とする診断の正確度は95%である¹⁾。今回経験した2切除例はいずれもCK7陰性かつCK20陽性であり、大腸癌肝転移と診断する強い根拠となった。特に、症例1では腫瘍細胞の胆管上皮内進展を認め、通常のHE染色での観察では肝内胆管癌との鑑別は困難であったが、免疫組織化学の結果により大腸癌肝転移と診断し得た。

肝内胆管癌と大腸癌肝転移の正確な鑑別診断を行うことは、適切な薬物療法を選択する上で重要である。大腸癌肝転移に対してはFOLFOXやFOLFIRI等に加え、bevacizumabやcetuximab等の分子標的薬を組み合わせた多様な薬物療法の選択肢が存在する。一方、肝内胆管癌に対してはcisplatinとgemcitabineの併用療法が選択される¹¹⁾。正確な診断と適切な治療方針の決定は、患者の予後に関わる極めて重要な事項である。我々臨床医は、肝内胆管癌との鑑別が困難な大腸癌肝転移症例が存在することを銘記し、診療に臨まなければならない。

結 論

胆管浸潤を伴い、画像検査所見や臨床経過からは肝内胆管癌との鑑別が困難であった大腸癌肝転移の2切除例を経験した。両者の鑑別診断には

CK7, CK20 に対する免疫組織化学が有用である。免疫組織化学による正確な鑑別診断により、適切な薬物療法の選択が可能となるため、患者の予後に関わる重要な事項であることを銘記すべきである。

文 献

- 1) Wakai T, Korita PV, Ajioka Y, Inoue M, Takamura M, Akazawa K, Shirai Y and Hatakeyama K: Intraepithelial ductal spread in colorectal carcinoma liver metastasis. *Hepatogastroenterology* 58: 583 - 588, 2011.
- 2) Rullier A, Bail BL, Fawaz R, Blanc JF, Saric J and 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* 24: 870 - 876, 2000.
- 3) 蒲田敏文, 松井 修: 肝内胆管癌・転移性肝腫瘍の CT 診断. *消化器科* 47: 181 - 185, 2008.
- 4) Araki T, Itai Y and Tasaka A: Computed tomography of localized dilatation of the intrahepatic bile ducts. *Radiology* 141: 733 - 736, 1981.
- 5) 崔 秀美, 中村仁信, 田中 健, 堀 信一, 徳永仰, 吉岡寛康, 黒田知純: 肝細胞癌の CT - 肝内胆管の拡張について - . *臨床放射線* 28: 1049 - 1053, 1983.
- 6) 竹並和之, 高崎 健, 山本雅一: 大腸癌肝転移病巣の2次的肝内進展に関する研究. *日消外科会誌* 30: 729 - 734, 1997.
- 7) Riopel MA, Klimstra DS, Godellas CV, Blumgart LH and Westra WH: Intrabiliary growth of metastatic colonic adenocarcinoma: a pattern of intrahepatic spread easily confused with primary neoplasia of the biliary tract. *Am J Surg Pathol* 21: 1030 - 1036, 1997.
- 8) Moll R, Löwe A, Laufer J and Franke WW: Cytokeratin 20 in human carcinomas. *Am J Pathol* 140: 427 - 447, 1992.
- 9) Leong AS, Sormunen RT, Tsui WM and Liew CT: Hep Par1 and selected antibodies in the immunohistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma, combined tumors and metastatic carcinoma. *Histopathology* 33: 318 - 324, 1998.
- 10) Zen Y, Sasaki M, Fujii T, Chen TC, Chen MF, Yeh TS, Jan YY, Huang SF, Nimura Y and Nakanuma Y: Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasia of the bile duct - an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol* 44: 350 - 358, 2006.
- 11) Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M and Bridgewater J; ABC - 02 trial investigators: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362: 1273 - 1281, 2010.

(平成 25 年 12 月 9 日受付)