

# 肝癌類似病変の治療方針

阪本 良弘   小菅 智男   島田 和明   佐野 力  
女屋 博昭   荒井 保明   尾島 英知

消化器外科 2005年10月 第28巻第11号 通巻第350号

へるす出版

# 肝癌類似病変の治療方針

Treatment strategy for benign or borderline malignant liver tumors

阪本 良弘\*

Yoshihiro Sakamoto

女屋 博昭\*\*

Hiroaki Onaya

小菅 智男\*

Tomoo Kosuge

荒井 保明\*\*

Yasuaki Arai

島田 和明\*

Kazuaki Shimada

尾島 英知\*\*\*

Hidenori Ojima

佐野 力\*

Tsuyoshi Sano

●要旨●超音波やCT検査によって、無症状で発見される肝内腫瘍病変は数多くある。なかでも肝癌類似病変として、基本的には良性腫瘍である血管腫、限局性結節性過形成、肝細胞腺腫、血管筋脂肪腫、炎症性偽腫瘍、あるいは前癌病変として知られる腺腫様過形成などが代表的である。これらの腫瘍は正しく診断されれば経過観察可能なことも多い。画像診断が困難な場合には針生検や切除生検によって診断を確定する必要がある。

●key words：肝癌類似病変，限局性結節性過形成，肝細胞腺腫，炎症性偽腫瘍，腺腫様過形成

## はじめに

超音波やCT検査の普及に従い、無症状で発見される肝内腫瘍病変は数多くある。なかでも肝癌類似病変として、遭遇する頻度が高いものとしては、良性腫瘍の血管腫、限局性結節性過形成、肝細胞腺腫、血管筋脂肪腫、炎症性偽腫瘍、あるいは前癌病変の腺腫様過形成などがあげられる。これらの腫瘍は腹部超音波検査、CT、MRI、血管造影などの画像診断で診断可能であることも多く、正しく診断されて、症状がなければ経過観察が可能である。しかし、なかには肝癌との鑑別が困難で、切除や生検を行わざるを得ない病変もある。

## 代表的な肝癌類似病変

以下に、代表的な肝癌類似病変の特徴を当科での経験症例をまじえながら概説する。各病変の画像所見を

表1にまとめた。

### 1. 肝血管腫 (haemangioma or hemangioma)

原発性の肝腫瘍のなかでもっとも頻度の高い良性腫瘍で、その出現頻度は4%とされる<sup>1)</sup>。肝血管腫は画像診断のみで診断が確定できることも多く、切除例が減少し、現在では血管腫と診断されれば基本的に切除適応はないと考えられている<sup>2)</sup>。造影のCT scanの早期相でのring enhancementや、晩期にかけて徐々に腫瘍が濃染されることが特徴的な所見である。多血性腫瘍であるため肝細胞癌との鑑別が困難な場合や、腫瘍内壊死や周囲臓器圧迫による腹痛のある場合(23~57%)、凝固異常症(Kasabach-Meritt症候群)(3%)などを呈する場合に切除あるいは移植の適応があるとされる<sup>3)</sup>。

#### <症例1：肝血管腫>

69歳、女性。上腹部痛を主訴に来院し、CTや腹部超音波検査で肝S<sub>6</sub>から肝外に突出する腫瘍を指摘された(図1)。肝炎ウイルスは陰性で、腫瘍マーカーの上昇も認められなかったが、悪性腫瘍を否定できずに肝切除を行った。

\* 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科

\*\* 国立がんセンター中央病院放射線診断部

\*\*\* 国立がんセンター研究所病理部

表 1 肝癌類似病変とその鑑別法

	haemangioma	FNH	adenoma	AML	IPT	AH
成因, 発生	不明	経口避妊薬の内服と相関	経口避妊薬の内服と相関	腎の AML や結節性硬化症との関連性	肺, 消化管, 肝. EB virus, gram 陽性菌, 大腸菌などの関与。欧米よりアジア	障害肝に高頻度に発生
頻度, 症状	4%。女性にやや多い。10cm 以上で有症状	圧倒的に女性に多い。無症状	圧倒的に女性に多い。有症状が多い	まれ。大きなものでは腹部症状あり	肝門部の症例では黄疸。白血球数, CRP の増加。男性にやや多い	超音波検査などで偶然に発見
US	高エコー, ring enhancement など	central scar, 栄養血管の証明	高エコー。出血, 壊死	多彩	低エコー, 多彩	原則低エコー
CT	腫瘍周辺から内部にかけて造影。造影の遷延	早期相での強い造影効果. central scar	早期で軽度造影。晩期で低濃度	CT 値-20 以下の脂肪成分の同定	早期相の濃染はなく, 晩期で周辺部の ring 状造影効果	早期濃染なし, 単純 CT で低濃度領域
MRI	T1 low, T2 high	central scar, T1 low, T2 iso	出血, 壊死	脂肪抑制 MRI で脂肪成分の証明	T1 low, T2 iso-high	描出不良
angio	cotton wool appearance	spoke-wheel appearance	多血性	90%が多血性	不定	濃染なし
悪性化	なし	なし	あり (まれ)	なし	なし	あり
切除適応	有症状 (腹痛, 凝固異常症), 巨大例	原則経過観察	有症状の場合も多く, 相対的切除適応あり	原則経過観察	肝門浸潤症例など	原則経過観察

FNH ; focal nodular hyperplasia, AML ; angiomyolipoma, IPT ; inflammatory pseudo-tumor, AH ; adenomatous hyperplasia, US ; ultrasonography, CT ; computed tomography, MRI ; magnetic resonance imaging

## 2. 限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia ; FNH)

限局性結節性過形成は, 非硬変肝に生じる過形成結節である。女性に多く (90%), 50~90%は無症状で, 偶然発見される。経口避妊薬を内服している人が多い (47%) とされており, 10~20%では多発する。ただし, 日本と欧米で患者背景は異なるようである<sup>1)4)~6)</sup>。

画像診断上は, ダイナミック CT で強く enhance される不整形腫瘍であり, 中心部に scar を伴う。血管造影や Doppler 超音波検査で腫瘍中心部に向かう栄養血管が確認されることがあり, そこから腫瘍が造影される様子は spoke wheel appearance と表現される。腫瘍内には Kupffer 細胞が存在するため, その取り込みをシンチグラフィや SPIO (super-paramagnetic iron oxide-enhanced)-MRI で確認することが可能である。

断面は中心部に星状に広がる線維化領域 (central stellate scar) を伴う特徴的な所見を示すが, 小さな病変では検出できないこともある。病理学的にも, 画

像所見を反映して, 腫瘍内に細胆管増生を伴った異常な筋性血管が多数認められる。

まれに破裂や出血, 門脈圧亢進症の原因となることもあるが, 基本的には無症状で, 経過観察可能である。経過観察の過程でサイズが縮小することもある。再発例の報告はない。

### <症例 2 : FNH>

40歳, 女性。下腹部痛の精査中に肝腫瘍を指摘された (図 2, 3)。CEA, CA19-9は正常範囲内であった。本症例では術前画像診断として FNH を第一に考えたが, 他の悪性腫瘍を否定しきれなかった。患者の切除希望が強かったため, 十分な informed consent を得たうえで, 手術を行った。

## 3. 肝細胞腺腫 (hepatocellular adenoma, liver cell adenoma)

肝細胞腺腫は組織学的には良性であるが, 以下に述べるように臨床的には悪性の要素も備えている。女性に多く (91%), 有症状発見が多い (79%)。FNH よ

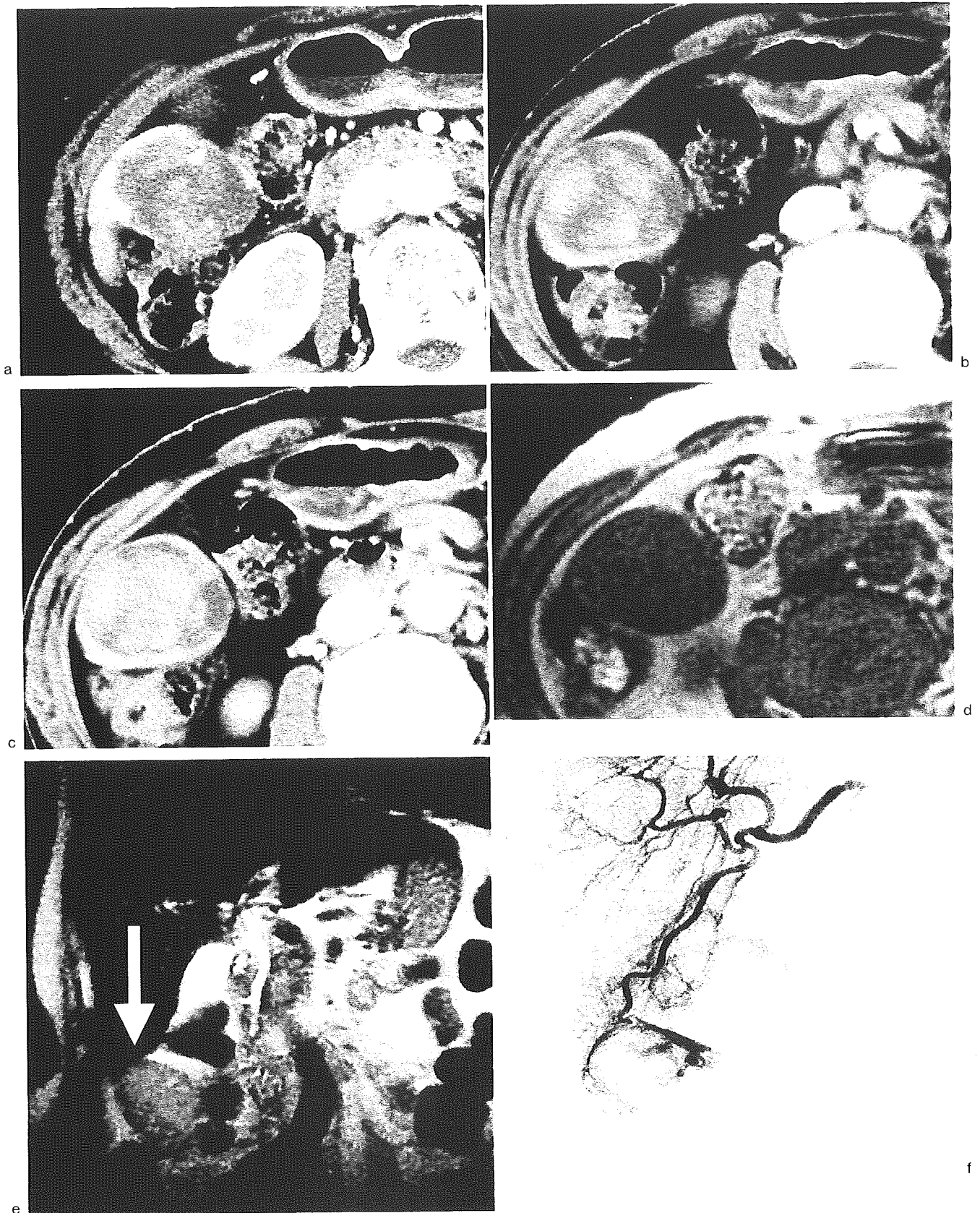


図1 症例1

a, b, c: 肝 S<sub>6</sub> から肝外に突出する径 5 cm の球形の腫瘍を認める。被膜を疑う。造影 CT の早期相から晩期相になるに従い、腫瘍内に結節状の濃染領域が明らかになってくる

d, e: MRI の T1 強調で低信号、T2 強調で軽度高信号の腫瘍を認める (d: T1 強調画像、e: T2 強調画像、冠状断)

f: 血管造影で A<sub>6</sub> から供血される不均一な tumor stain を認める

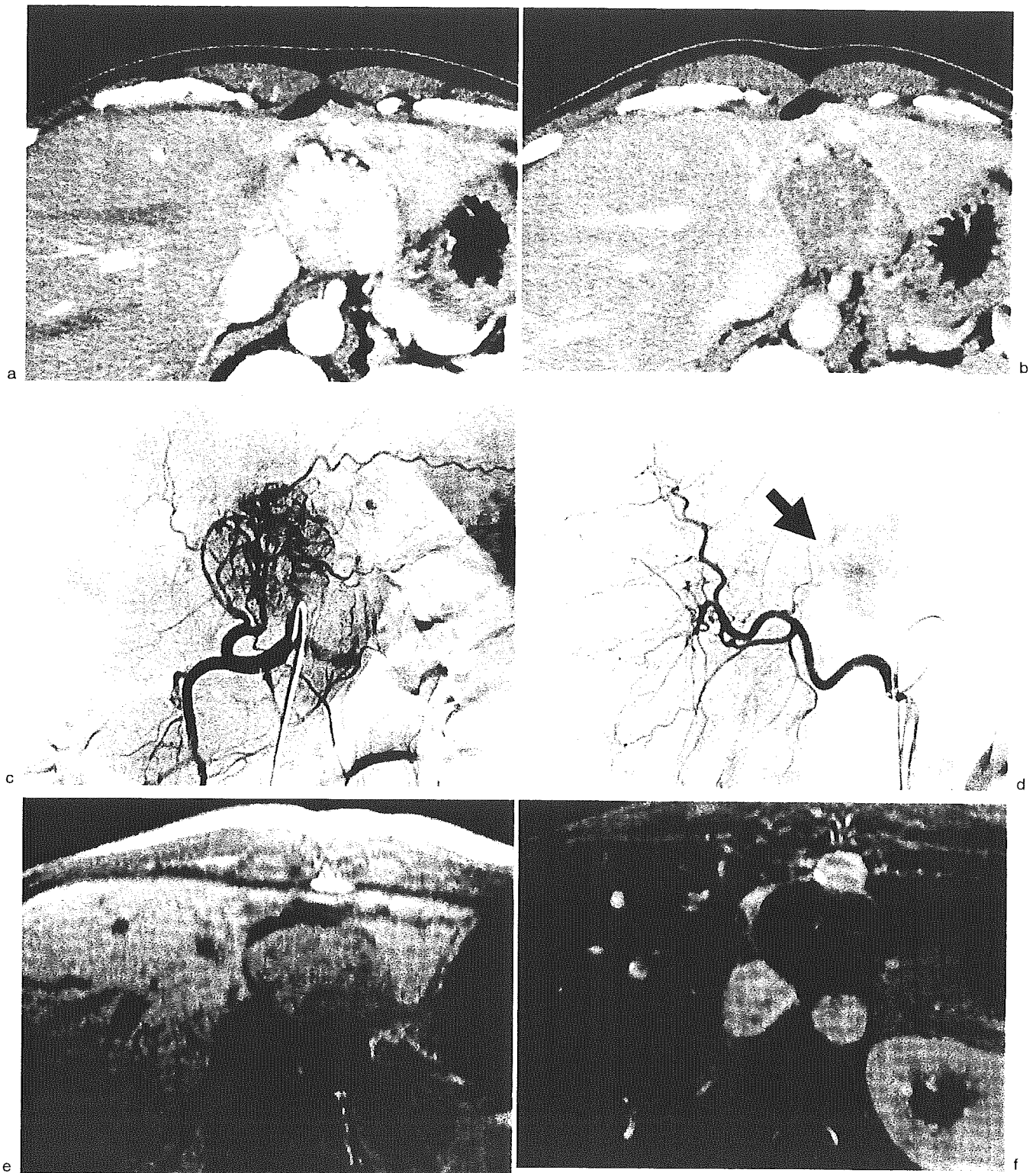


図2 症例2

- a, b: 造影CTの早期で濃染, 晩期でwash outされる, 内部不均一な腫瘍を認める。主座は尾状葉 (Spiegel 葉) で, 腫瘍の最大径は4.6cmである。central scarとしての典型的な領域は認めない (a: 早期相, b: 晩期相)
- c, d: 血管造影では左肝動脈および右肝動脈から分岐した尾状葉枝からの腫瘍濃染像を得る。濃染は腫瘍中心部から周囲に広がり, spoke wheel appearanceを示す (c: 左肝動脈からの腫瘍濃染, d: 右肝動脈尾状葉枝からの腫瘍濃染)
- e, f: MRIのT1で周囲肝実質と等~やや低信号, T2の造影で不均一な低信号を示す (図1, e: T1強調画像, f: Feridex 造影 T2強調画像)

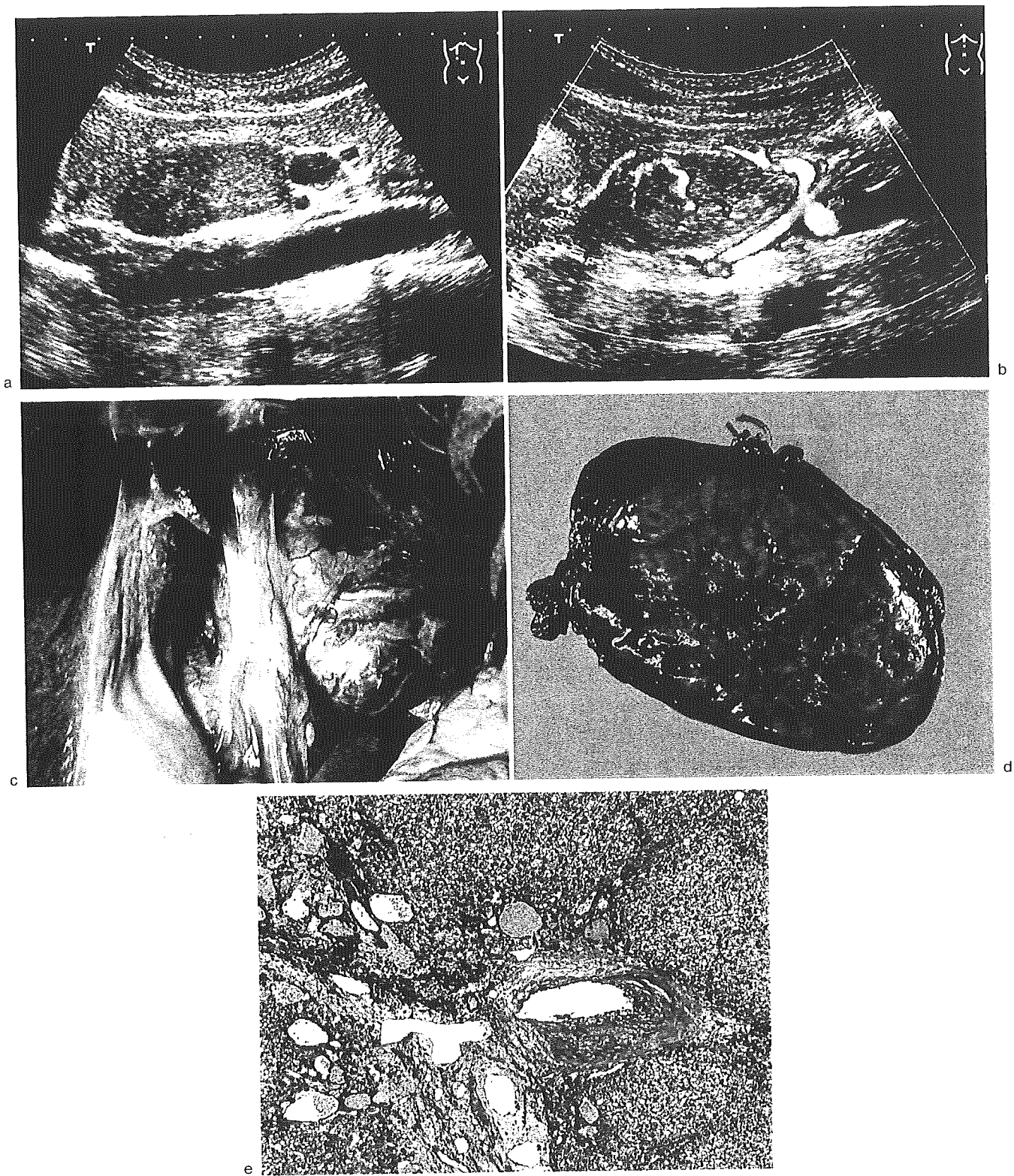


図3 症例2

- a, b: 腹部超音波で肝外側区域下面に比較的内部的均一、境界明瞭な腫瘍を認める。腹部超音波の Color Doppler 画像で、腫瘍内部への流入血管をはっきり描出し得た
- c: 左側尾状葉 (Spiegel 葉) に小手拳大の腫瘍を認めた。境界明瞭な腫瘍で周囲への浸潤傾向はみられない
- d: 腫瘍断面は黄色、分葉はみられず、やや隆起している。central scar ははっきりしない
- e: 腫瘍内には門脈域は存在せず、過形成性肝実質と細胆管増生を伴った異常な筋性血管を認める。筋性血管は腫瘍中心部から辺縁部にかけて放射状に存在し、過形成性肝実質を分断する隔壁様に認められる (HE 染色×40)

りは発見頻度の低い腫瘍である。経口避妊薬を内服している人が多い(41%)。切除例の平均の最大径は9(1~23)cmという報告がある。多発することもあり(12~30%)、その場合は adenomatosis と呼ばれる。これは経口避妊薬や性別とは無関係に発生するとされる<sup>4)~6)</sup>。

造影CT検査の早期相では高吸収から低吸収域を呈し、晩期相では低吸収域となる。腫瘍内部の出血部分が証明されることもある。

腫瘍断面にはわずかな隆起がみられ、線維化や隔壁をもたない。出血や壊死を認める部分以外は均質な所見を呈する。

経口避妊薬を中止して経過観察をすると、サイズが縮小することもある。逆に妊娠によって腫瘍増殖が惹起されることもある。30%の症例では破裂や出血などの急性の症状を呈するため、切除の対象となる。また、経口避妊薬を中止した後に悪性転化したという報告もあるため、FNHとは異なり、相対的な切除適応があると考えられている。多発性の場合には肝移植が行われた報告もある<sup>7)</sup>。

#### 4. 血管筋脂肪腫 (angiolipoma ; AML)

1976年に Ishak が肝原発の血管筋脂肪腫を最初に報告した。腎臓のAMLは従来からよく知られており、40~50%が結節性硬化症 (tuberous sclerosis) と合併し、時に破裂や後腹膜出血を引き起こす。一方、肝のAMLはまれで、結節性硬化症との合併率も6~10%程度である。AMLは原則として血管、平滑筋、脂肪の3成分を有する間葉系の良性病変であるが、しばしば診断に難渋する。とくに脂肪成分の割合は症例によって5~90%と大きな差があり、多彩な画像を示す原因となっている<sup>8)~10)</sup>。直径4cm以下の比較的小さな腫瘍では脂肪成分が目立たないことが多いため、小さなAMLと血管腫の鑑別は容易ではない。逆に、脂肪組織を多く含む高分化の肝細胞癌や脂肪肉腫、脂肪腫との鑑別が困難な場合もある。時に多発する。

診断を確定するには3種類の成分の証明が必要となる。CT、MRIの脂肪抑制法やchemical shifting法によって、脂肪成分の証明をするのが診断への近道である。造影CTやMRIで、数分以上経過した晩期相まで造影効果が続く場合には血管成分の存在が疑われる。この所見は肝細胞癌との鑑別にも有用である。血管造影では90%以上が濃染される。しかし、他の多血性腫瘍との鑑別に有用とはいえない。生検を行ってメ

ラノサイトを染色するHMB-45による免疫染色が陽性となれば、診断はより確実である。

肝原発AMLが破裂したという報告はない。大きなものは有症状となりえるが、ほとんどは無症状である。血管侵襲を伴うAMLで、切除後再発死亡した症例の報告もあるが、悪性例の報告はきわめてまれである。切除適応について一定の見解は得られていないが、診断が確実であれば、経過観察でよいと思われる。

#### <症例3：血管筋脂肪腫>

44歳、女性。全身倦怠感を主訴に来院し、CTにて肝S<sub>3</sub>の腫瘍を指摘された(図4,5)。肝炎ウイルスマーカーはすべて陰性で血算生化学検査でも異常値は認めなかった。血管筋脂肪腫と診断され、外来で経過観察した。しかし、2年間で腫瘍径が4.0cmから5.8cmに増大し、肝S<sub>4</sub>に肝内転移を疑わせるような造影効果の強い小病変を認め、CA19-9値の上昇(133U/ml)を認めたため、悪性腫瘍を疑って、切除を行った。組織学的には悪性所見は認められず、近傍の小病変はFNHであった。

#### 5. 炎症性偽腫瘍 (inflammatory pseudotumor ; IPT)

炎症細胞の浸潤を伴う線維・血管組織の増殖を特徴とした病変であり、肝臓のほか肺、胃、消化管間膜などに発生する。肝内胆管癌、転移性肝癌、肝細胞癌との鑑別が画像診断で困難な場合もあり、注意を要する<sup>11)12)</sup>。肝のIPTは1953年に最初の報告があり、切除肝腫瘍中の頻度は0.4%とされている。成因として、Epstein-Barr virus、グラム陽性球菌、大腸菌、*Klebsiella pneumoniae* などによる繰り返す感染症(胆管炎など)の関与が考えられている。東南アジアに多く、欧米に少ない。

診断が確定すれば通常は保存的治療の対象となる。ただし、ステロイドの投与などでいったん消退した後、再燃することがある。また、肝門部に浸潤したIPTによって閉塞性黄疸をきたす症例では、ステントの挿入や肝葉切除が必要となることもある<sup>13)</sup>。

#### <症例4：炎症性偽腫瘍>

47歳、男性。心窩部痛、体重減少、食欲不振を主訴に来院。上下部内視鏡による消化管の精査では胃潰瘍以外の粗大病変を認めない。血液生化学検査上、WBC 6500/ $\mu$ l、GOT 36IU/l、GPT 32IU/l、ALP 806IU/l、 $\gamma$ GTP 162IU/l、TB 0.4mg/dl、CRP 6.6mg/dl、CEA 3.4ng/ml、CA19-9 20IU/mlであった。肝炎ウイルスマーカーは陰性であった。CTで肝左葉外側区域を中

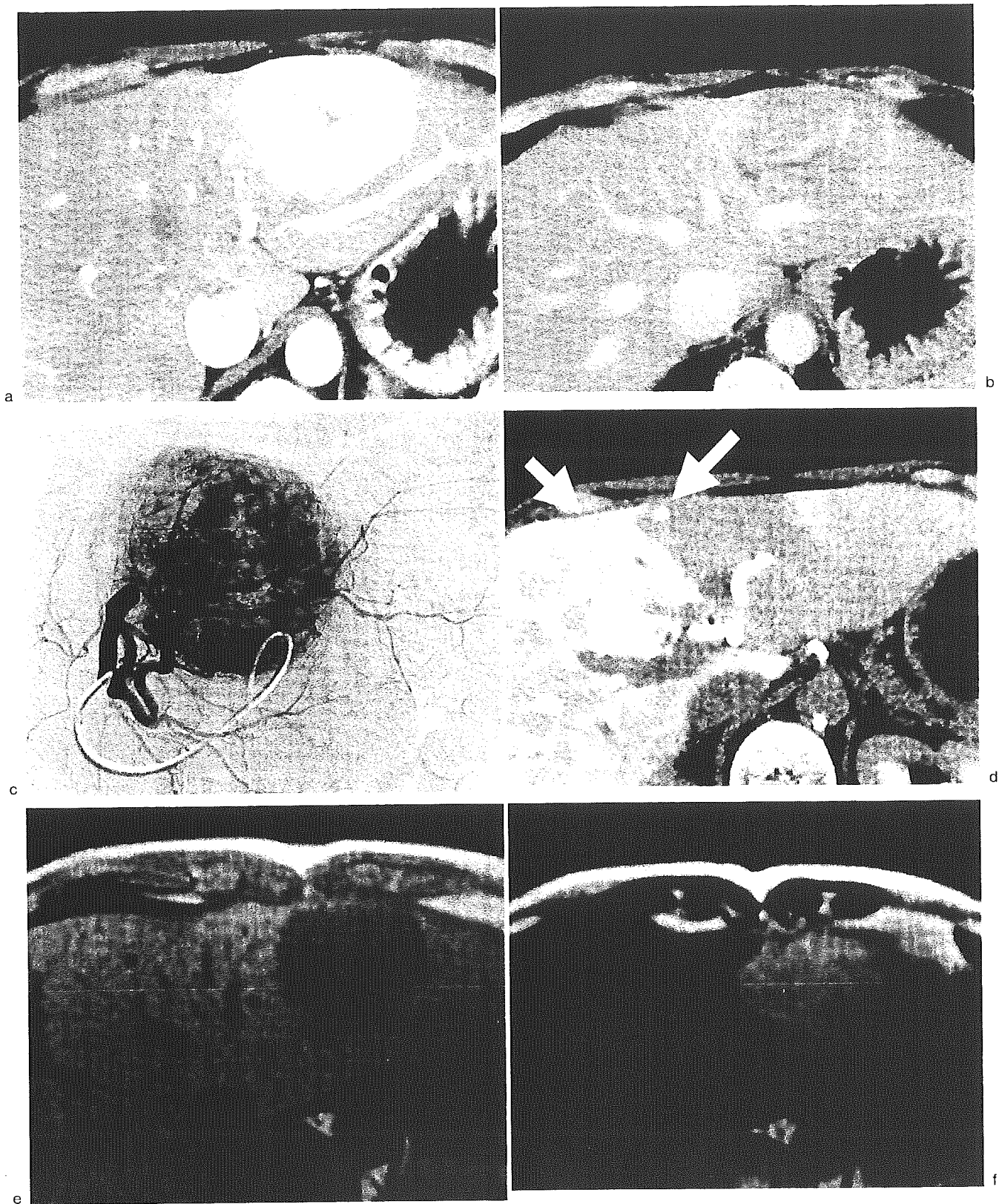


図4 症例3

- a, b: 造影CTの早期相で腫瘍は強い濃染と内部に不均一な低吸収領域を示した。晚期相では不均一な低吸収領域となった。腫瘍径は5.8cmである (a: 早期相, b: 晚期相)
- c, d: 血管造影所見での腫瘍濃染が著明であり、また、CTHAでは主腫瘍とその近傍に肝内転移も疑わせるような早期濃染される小病変を認めた [c: 血管造影, d: CTHA (固有肝動脈造影下CT), 矢印]
- e, f: MRIのT1で低信号、T2で高信号を示す腫瘍である。また、造影剤の使用により早期濃染を示した (e: T1強調画像, f: T2強調画像)

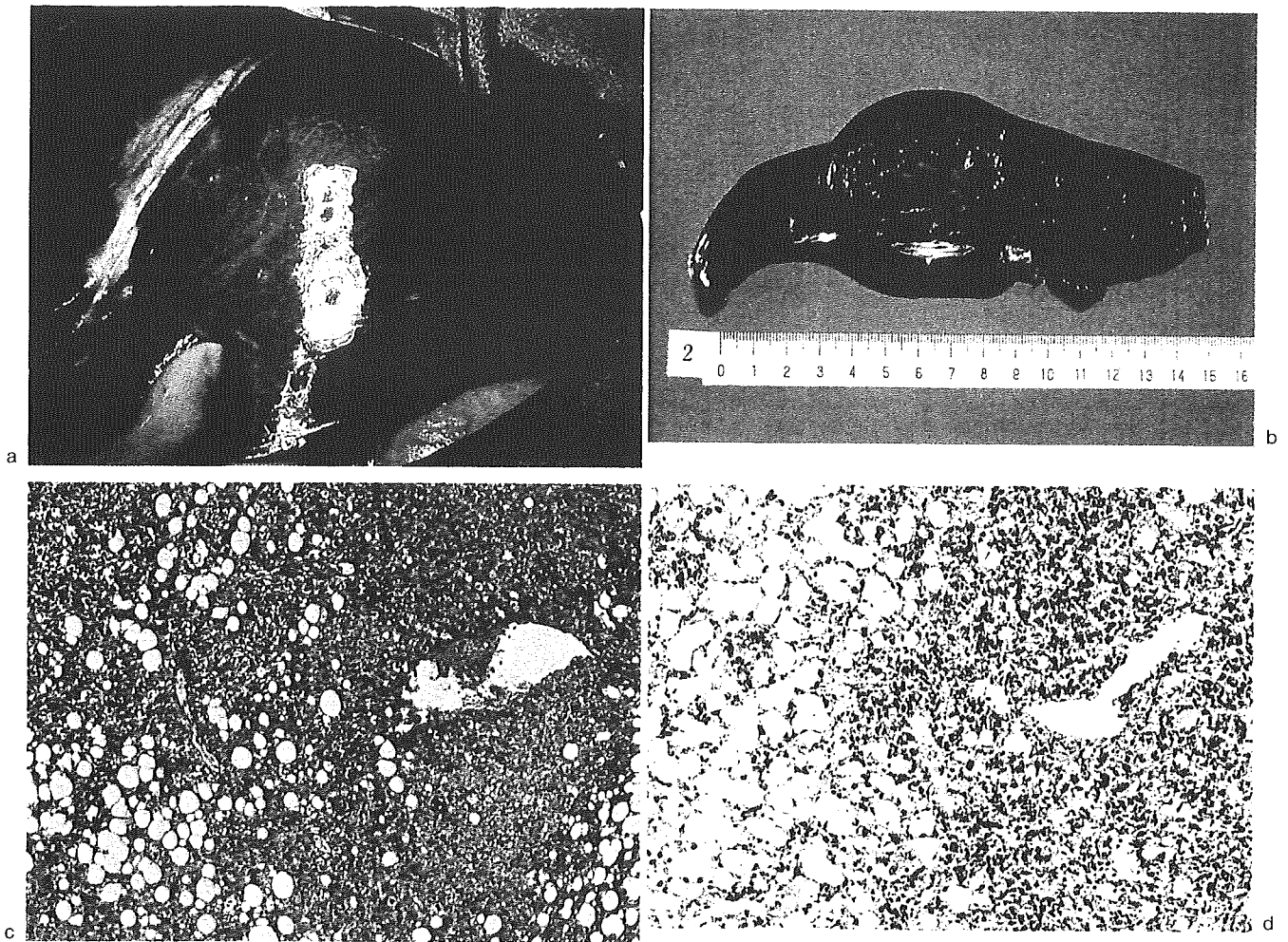


図5 症例3

- a : 肝左葉 S<sub>3</sub>に肝表面から透見される境界明瞭な弾性軟な腫瘍を認める  
 b : 断面では被膜を形成しない境界明瞭な腫瘍で、暗赤色調でところどころ陥凹部を認める  
 c : 脂肪成分、血管成分、筋成分よりなる腫瘍を認める (HE 染色×40)  
 d : 腫瘍細胞は、メラノサイトを染色する HMB-45で陽性となる (HMB-45×40)

心に乏血性の腫瘍像を認めた (図6)。

当初、肝内胆管癌を疑って切除を検討していたが、経過中、腫瘍サイズの明らかな縮小と CA19-9値の低下が認められた。IPT と診断して経過を観察したところ、腫瘍は著明に縮小した。

#### 6. 腺腫様過形成 (adenomatous hyperplasia, low grade dysplastic nodule)

慢性肝炎患者の経過観察中には、さまざまな前癌病変と遭遇する。もっともよく知られる adenomatous hyperplasia (AH) は、1976年に Edmondson が障害肝に発生する tumor-like lesion の一つとして命名したものである。障害肝に発生する肝癌との境界病変には、他にも macroregenerative nodule, dysplastic nodule, large regenerative nodule などがあげられ、

その分類には混乱もみられる。『肝癌取扱い規約』による AH の定義は「周囲肝組織に対して細胞密度の中等度の増大はあるが、構造異型はみられない。細胞はやや小型になるため核/細胞質比 (N/C 比) が軽度増加し、核は軽度の大小不同を示す。また、索状構造が周囲肝組織よりも目立つ」とある<sup>14)</sup>。AH の特徴は結節内に正常の門脈域が存在することである。さらに AH より異型度の進んだ atypical AH (AAH, high grade dysplastic nodule) は細胞密度の増大が高度な部分を有する結節で癌が否かの判定が困難な病変と定義されている。一方、早期肝細胞癌 (early HCC) は細胞異型の乏しい N/C 比の高い異型肝細胞が周囲非癌肝組織の数～3倍異常の細胞密度で門脈域を残存させながら増殖し、時に残存門脈域の間質に微小な浸潤を認める。周囲非癌肝組織に対しては置換性に進展す

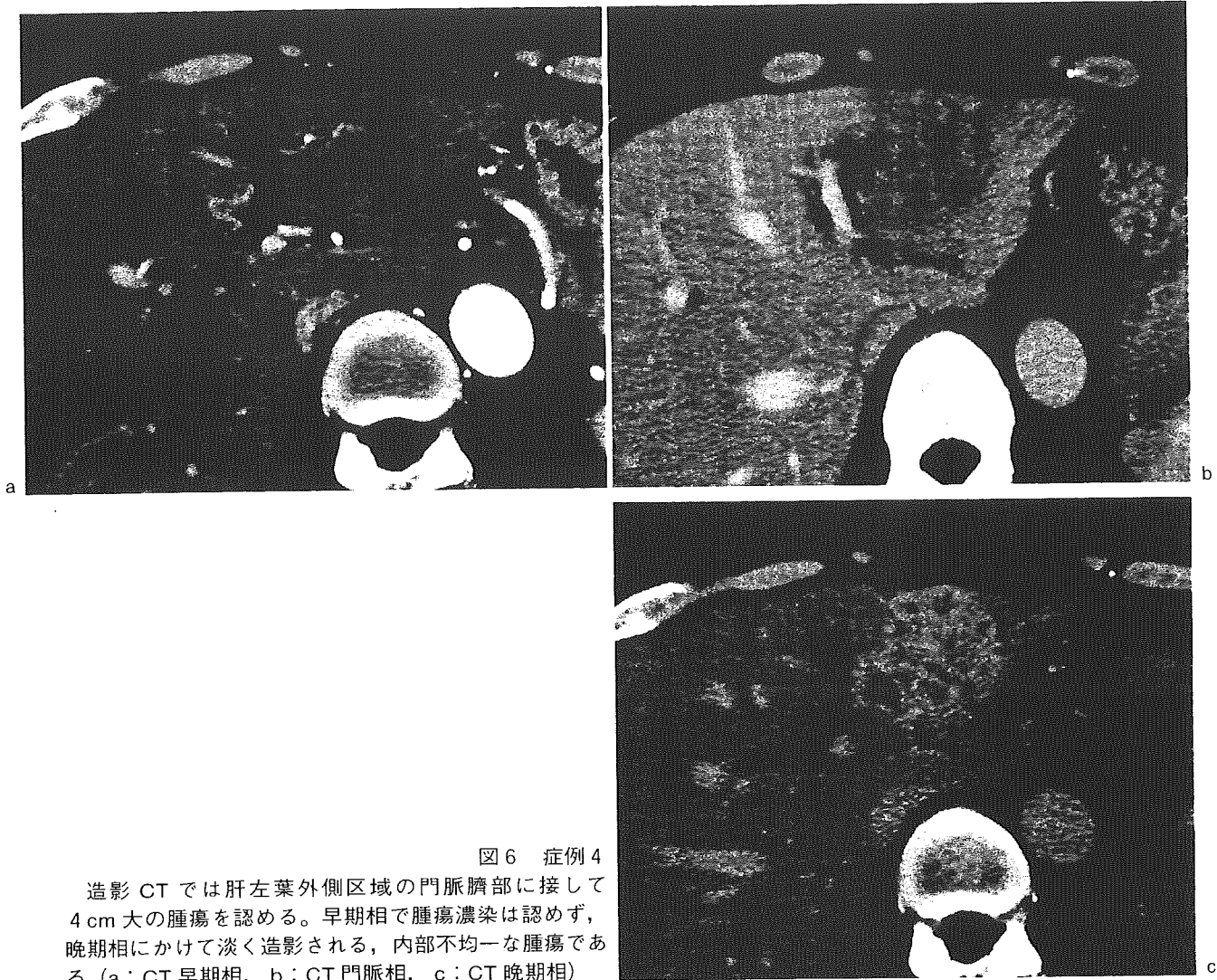


図6 症例4

造影 CT では肝左葉外側区域の門脈臍部に接して 4 cm 大の腫瘍を認める。早期相で腫瘍濃染は認めず、晩期相にかけて淡く造影される、内部不均一な腫瘍である (a: CT 早期相, b: CT 門脈相, c: CT 晩期相)

るため、腫瘍部との境界は不明瞭である。

これらの前癌病変の分類は、Takayama らが<sup>8</sup>、AH が HCC に悪性転化しうることを証明して以来<sup>15)</sup>、盛んに研究された<sup>16)</sup>。AH は、AAH を経て早期肝細胞癌 (early HCC) となり、さらにそのなかに脱分化した進行癌の領域を有する nodule-in-nodule 型肝細胞癌に進展し、最終的に結節全体が癌に置き換えられて、通常の進行癌に至ると考えられている。しかし、AH や early HCC の切除後の予後は良好なこと<sup>17)</sup>、肝癌は障害肝に異時性多中心性に発生することなどから、AH を積極的に早期発見し、治療しても、予後の改善には結びつかないと考えられる。

AH の96%は門脈血流支配なので、周囲実質に比べて濃染されない。大きさは1cmに満たないものが多く、超音波で低エコー領域として描出されるが、脂肪化を伴うと高エコー領域を内在する。一方、early

HCC では、15%程度が濃染増を示し、CTAP による perfusion defect は66%にみられる<sup>1)</sup>。

臨床的には、上記のような特徴を踏まえて、濃染像のない肝内境界病変は経過観察とし、①CTの早期相で濃染が認められる、②血管造影上濃染が認められる、③血管造影で Lipiodol の集積が認められる、など通常型肝癌への進展が疑われる場合に切除や局所療法などの治療対象としている。通常型肝癌の術中に偶然発見される境界病変には術中エタノール注入、RFA、切除などを適宜施行する。肝機能に余裕がない場合はそのまま経過観察とすることもある。

### 国立がんセンター中央病院における 肝癌類似病変の切除例

1990年から2005年における、国立がんセンター中央

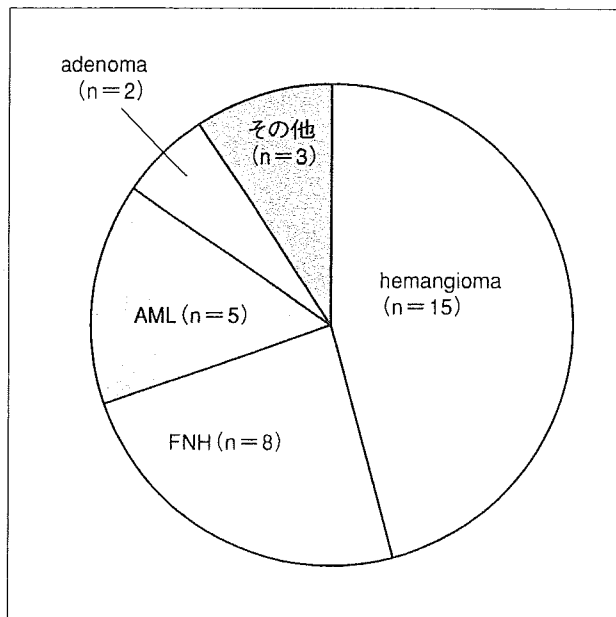


図7 当院における肝癌類似病変の切除例の内訳 (1990～2005年。ただし、嚢胞性肝腫瘍、肝内結石、腺腫様過形成、その他の悪性腫瘍を除く)

病院で切除した肝癌類似病変の内訳を図7に示す。ただし、嚢胞性病変 (cyst, cystadenoma, cystadenocarcinoma), 肝内結石, 平滑筋肉腫などの間葉系悪性腫瘍, AHは除いた。上に述べたように, 単発のAHのみでは切除適応としておらず, 通常型肝癌の術中や術後の経過観察中に偶然発見されものに対しては, 切除, エタノール注入, ラジオ波によるablation, または経過観察などの対応をしており, 正確な症例数を把握するのが困難であったためである。結果的に, 診断に苦慮した肝血管腫の切除が多く, FNH, AML, adenomaの順であった。その他の3例は肉芽腫, 限局性脂肪化, 壊死巣であった。

## おわりに

肝癌類似病変の種類は多いが, さまざまな画像診断を組み合わせれば, 診断可能な場合が多い。時間軸を考慮した画像診断も応用して診断を確定していくことが肝要である。さまざまな画像診断にもかかわらず, 悪性腫瘍が否定できない場合は, 針生検を行うか十分なinformed consentを行ったうえで, 切除をせざるを得ない場合もある。多くの肝癌類似病変は必ずしも切除の必要がないため, 逆に肝切除を行う際には適応や治療について細心の注意を払わなければならない。

## 文 献

- 1) 高安賢一: 肝臓の画像診断, 文光堂, 東京, 1991.
- 2) Farges, O., Daradkeh, S. and Bismuth, H.: Cavernous hemangiomas of the liver: Are there any indications for resection? *World J. Surg.*, 19: 19~24, 1995.
- 3) Kumashiro, Y., Kasahara, M., Nomoto, K., Kawai, M., Sasaki, K., Kikuchi, T. and Tanaka, K.: Living donor liver transplantation for giant hepatic hemangioma with Kasabach-Merritt syndrome with a posterior segment graft. *Liver Transplant.*, 8: 721~724, 2002.
- 4) Nagorney, D. M.: Benign hepatic tumors: Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *World J. Surg.*, 19: 13~18, 1995.
- 5) Shortell, C. K. and Schwartz, S. I.: Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 173: 426~431, 1991.
- 6) Nguyen, B. N., Flejou, J. F., Terris, B., Belghiti, J. and Degott, C.: Focal nodular hyperplasia of the liver: A comprehensive pathologic study of 305 lesion and recognition of new histologic forms. *Am. J. Surg. Pathol.*, 23: 1441~1454, 1999.
- 7) Leese, T., Farges, O. and Bismuth, H.: Liver cell adenomas: A 12-year surgical experience from a specialist in hepato-biliary unit. *Ann. Surg.*, 208: 558~564, 1988.
- 8) Ahmadi, T., Itai, Y., Takahashi, M., Onaya, H., Kobayashi, T., Tanaka, Y. O., Matsuzaki, Y., Tanaka, N. and Okada, Y.: Angiomyolipoma of the liver: Significance of CT and MR dynamic study. *Abdom. Imaging*, 23: 520~526, 1998.
- 9) Dalle, I., Sciot, R., de Vos, R., Aerts, R., van Damme, B., Desmet, V. and Roskams, T.: Malignant angiomyolipoma of the liver: A hitherto unreported variant. *Histopathology*, 36: 443~450, 2000.
- 10) Sakamoto, Y., Inoue, K., Ohtomo, K. and Makuuchi, M.: Magnetic resonance imaging of an angiomyolipoma of the liver. *Abdom. Imaging*, 23: 158~160, 1998.
- 11) Torzilli, G., Inoue, K., Midorikawa, Y., Hui, A. M., Takayama, T. and Makuuchi, M.: Inflammatory pseudotumor of the liver: Prevalence and clinical impact in surgical patients. *Hepatogastroenterol.*, 48: 1118~1123, 2001.
- 12) Inaba, K., Suzuki, S., Yokoi, Y., Ota, S., Nakamura, T., Konno, H., Baba, S., Takehara, Y. and Nakamura, S.: Hepatic inflammatory pseudotumor mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma: Report of a case. *Surg. Today*, 33: 714~717, 2003.
- 13) Kaneko, K., Ando, H., Watanabe, Y., Seo, T., Nagino, M., Kamiya, J. and Nimura, Y.: Aggressive preoperative management and extended surgery for inflammatory pseudotumor involving the hepatic hilum in a child. *Surgery*, 129: 757~760, 2001.
- 14) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 2001.
- 15) Takayama, T., Makuuchi, M., Hirohashi, S., Sakamoto, M., Okazaki, N., Takayasu, K., Kosuge, T., Motoo, Y.,

癌治療のプロトコール2005-2006 VI. 胆嚢癌治療のプロトコール

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科

島田 和明 阪本 良弘 佐野 力 小菅 智男

臨 床 外 科

第60巻 第11号(増刊号) 別刷

2005年10月22日 発行

医学書院

# 胆嚢癌治療のプロトコール

島田 和明 阪本 良弘 佐野 力 小菅 智男

## はじめに

胆嚢癌では腹部超音波検査によって偶然発見された早期病変から、黄疸や腹痛で発症した進行癌まで、さまざまな病期が外科治療の対象となる。しかし、術式の選択基準などの具体的な治療方針についてのエビデンスは乏しいのが現状である。このような場合、経験の豊富な施設における外科医の治療指針は、個別の症例において治療方針を決定する際の参考になる。

本稿では、国立がんセンター中央病院肝胆膵外科グループの胆嚢癌治療指針について述べる。

## 術前診療のプロトコール

術前診断は手術適応、術式を決定するうえできわめて重要である。患者が来院せず家族が資料だけ持参する場合もあるが、可能な限り本人を診察して判断するようにしている。外来初診時に前医で精査していれば、その画像診断から手術適応術式を判断する。情報が不十分な場合には造影剤の急速静注下に MDCT 検査を行う。同時に US、胸部 X 線、腫瘍マーカーを含め血液生化学検査を行い、外来初診時に治療方針のアウトラインを決定する (図 1)。

### 1. 胆嚢隆起性病変として発見された胆嚢癌の場合

健康診断などで偶然発見された胆嚢ポリープは良・悪性の鑑別診断から始まる。細い有茎性小隆

起病変はコレステロールポリープや腺腫との鑑別が必要となるが、癌であっても腺腫内癌や粘膜癌であるから腹腔鏡下胆嚢摘出術、あるいはリンパ節郭清を伴わない開腹胆摘でよい。切除標本の検索で癌と診断され深達度を確認し、万が一 ss 以上であれば開腹し胆嚢床切除、リンパ節郭清を行う。ただし腹腔鏡下胆摘は、胆嚢穿孔を起こさない自信がなければ行うべきではない。有茎性でも茎が太い場合や無茎性の隆起性病変、壁肥厚の所見が認められる場合などは ss 以上の深達度である可能性が高い。このような場合には、病巣が肝側であれ、腹腔側であれ、胆嚢床切除を含めた拡大胆摘を行う。

術前に癌と確認できない場合には、まず断端を確保した切除を行い、切除標本の検索を行う。迅速診断で胆嚢癌が確認され深達度が ss 以上と疑われた場合にリンパ節郭清を追加する。迅速診断による深達度の判定は精度が必ずしも高くはないので、肉眼型も考慮して進行度を判定する。図 2 に示した病変は小ポリープであるが、無茎性である。永久標本での病理診断は ss 胆嚢癌であり、2 群リンパ節への転移を認めた。

### 2. 明らかな進行胆嚢癌の場合

(1) 外来初診時には、前医の資料を参考に超音波による観察を行い、病巣が切除可能かどうか判断する。また、腹水や肝転移、広範なリンパ節転移などの非治癒因子がないか確認する。腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) が異常に高い場合は、胸

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

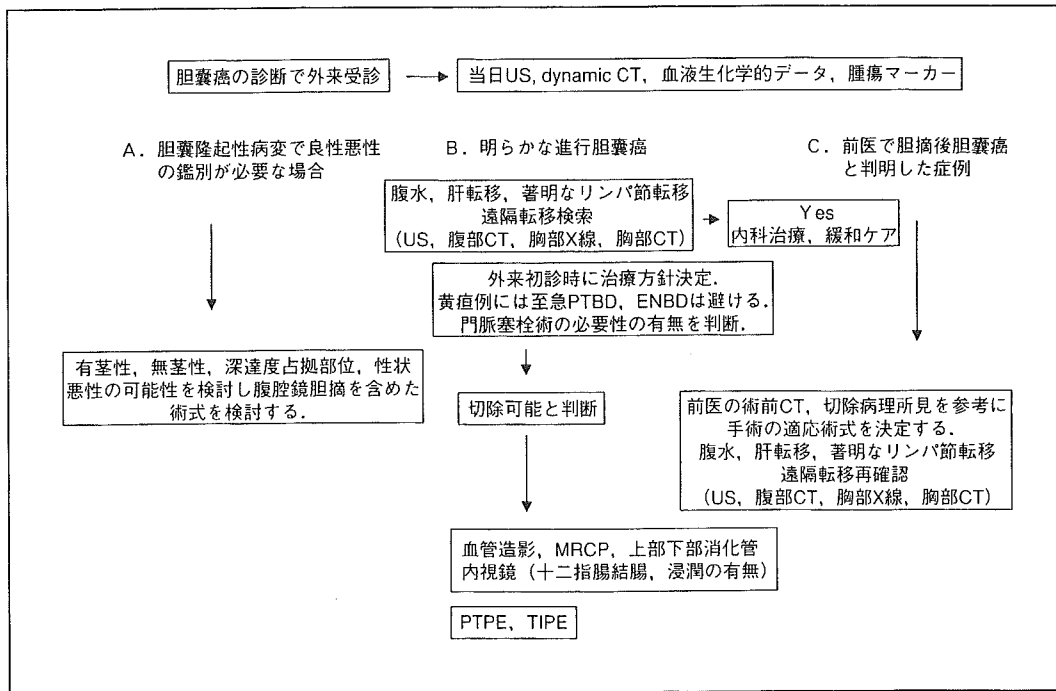


図1 胆嚢癌診断治療のプロトコール  
(国立がんセンター中央病院肝胆膵外科グループ)



図2 胆嚢癌症例  
茎が太い胆嚢隆起性病変であるが, ss 胆嚢癌, n2 (+)であった。

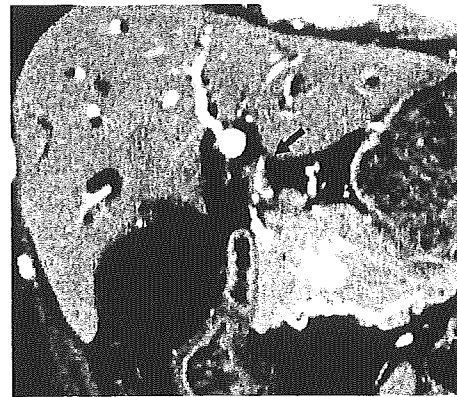


図3 進行胆嚢癌症例  
黄疸で発症した症例, 左肝動脈に浸潤を認める。

部 CT で肺転移, 癌性胸膜炎のチェックも行う。

(2) 閉塞性黄疸の症例で減黄されていなければ, 経皮経肝胆道ドレナージ (PTBD) を行う。手術を考慮する場合は内視鏡的胆道ドレナージ (ENBD, ERBD) は施行しない。黄疸例では拡大肝右葉切除, 肝外胆管切除が必要である。造影 CT で遠隔転移の有無や局所進展を評価し, 必要に応

じて血管造影, 門脈塞栓術などの予定を立てる。

閉塞性肝障害の程度を評価するため ICG-R15 分停滞率を測定する。血清ビリルビン値が 5 mg/dl 以下に減黄された時点での ICG-R15 分停滞率が 15% 以上の場合, 根治的な手術は困難である可能性が高い。

胆嚢癌の肝門部浸潤例において, 画像診断上の

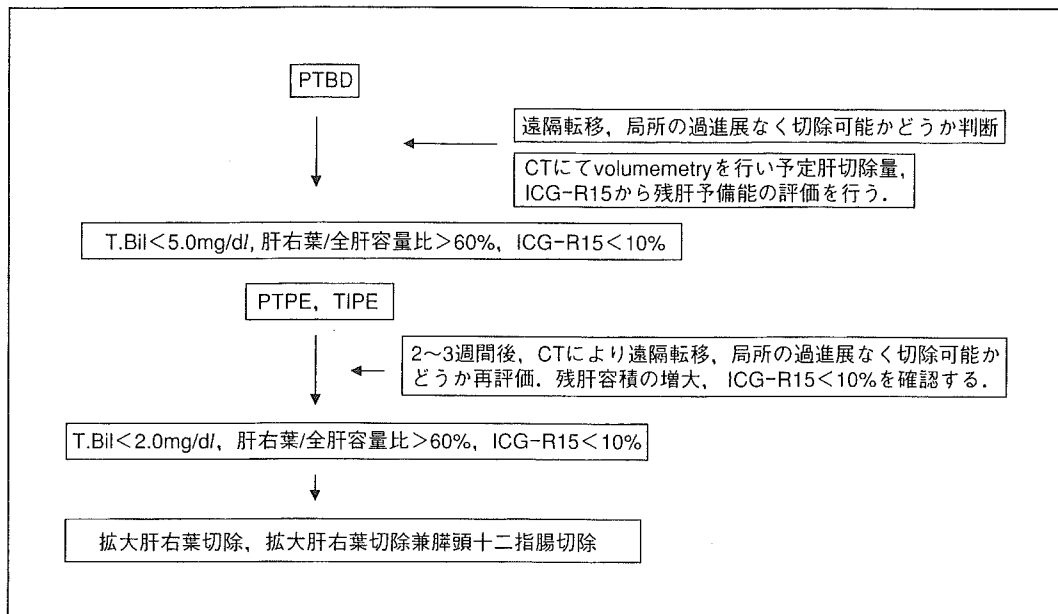


図4 黄疸を伴う胆嚢癌の治療指針

局所進展がどの程度までなら切除可能であるのか判断するのは必ずしも容易ではないが、左肝動脈や固有肝動脈に癌浸潤の所見が明らかな場合は原則として切除の適応はない(図3)。

(3) CTで十二指腸浸潤や結腸浸潤が疑われる場合は上下部消化管内視鏡検査を行う。胆嚢全体の壁肥厚型胆嚢癌では、黄疸がなくても右肝動脈への浸潤のために拡大肝右葉切除を必要とすることがあるので、慎重な読影を行う必要がある。

(4) MRCPやERCPは胆管浸潤を診断する手段としての意義は薄れたが、膵胆管合流異常の有無を知ることができるので行っておくべきである。

### 3. 胆摘後に診断された胆嚢癌

胆石や慢性胆嚢炎の診断で胆嚢摘出術を受けたが、切除標本の病理診断は胆嚢癌であったという内容の相談を受けることも稀ではない。このような場合、画像診断で局所の癌遺残を判定するのは困難なことが多いので、病理組織学的所見を参考に再切除の適応を決定する。胆嚢管断端における癌浸潤、深達度、肝側剝離面の癌浸潤の有無が参考となる。慢性胆嚢炎と鑑別が困難であった例は進行癌の可能性が高いので、画像診断では肝転移、腹水の有無、リンパ節転移の有無などを確認する。

完全切除で深達度がmp以下であれば経過観察とするが、ss胆嚢癌であれば胆嚢床切除、リンパ節郭清、胆管切除を行うようにしている。再切除の場合は胆管を温存できるかどうかの判断ができないので、胆管合併切除を行うようにしている。腹腔鏡胆摘のポート挿入部は原則として切除することになっている。

### 胆嚢癌根治手術に必要な術前処置

黄疸を伴う胆嚢癌の治療指針を図4に示す。閉塞性黄疸の症例ではPTBDが必要である。ENBDやERBDを行うと術前術後に胆管炎などの感染症を併発する危険性が高くなるので行わない。胆道ドレナージを行った症例では胆汁培養を行っておく。CTから肝右葉の容積を計測し、肝右葉/肝全体容積が60%以上であれば門脈塞栓術を行う。またICG-R15分停滞率が良好であることを確認する。図5は経皮経肝的門脈塞栓術(PTPE)の例である。肝左葉は肥大し37%から52%に増大した。最近は主にPTPEを選択している。超音波による門脈穿刺が難しい症例には経回結腸静脈門脈塞栓術(TIPE)を行う。TIPEの場合は腹膜播種の有無や局所の進展を確認できるという利点がある。

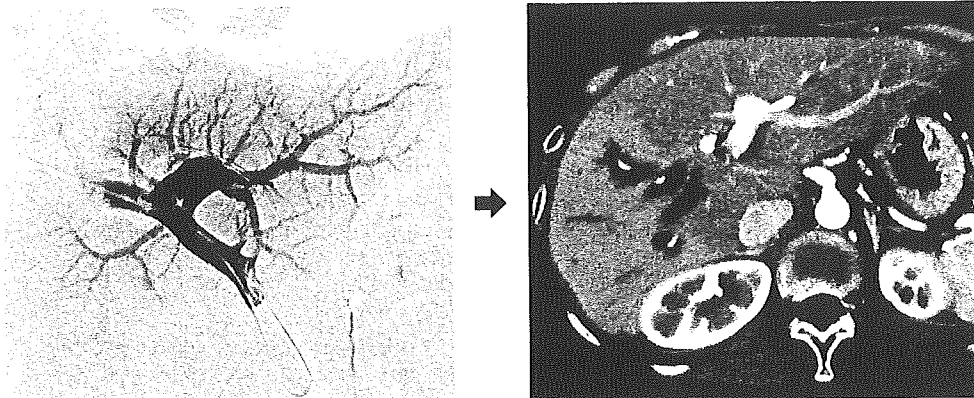


図5 経皮経肝的門脈塞栓術

右門脈枝をPTP下に無水エタノールで塞栓した。CTで肝左葉は肥大し、37%から52%となった。

ある。門脈塞栓術を行ってから切除までの待機期間は通常15日から21日としている。減黄不良例に対しては経口や腸瘻による胆汁の還元を行う。

## インフォームド・コンセント

患者および家族に診断・検査・治療予後などについて十分な説明を行う必要があるのは当然であるが、胆嚢癌の場合は以下の点に留意する必要がある。

(1) 胆嚢癌の診断では消化管悪性腫瘍と違い術前に組織学確診が得られないこと。

(2) 検査が進むとともに、あるいは開腹後に進展度診断が変わり、治療方針の変更が起り得ること(小隆起病変でも広範なリンパ節転移、腹膜播種を伴うこともある)。

口頭の説明だけでなく、画像診断の結果を呈示し図を描いて説明することが重要である。術前・術後の一般的な経過に関してはクリニカルパスを導入し、患者用のパンフレットを作成している。

## 胆嚢癌手術のプロトコール

深達度がmp以下と診断可能な場合には全層胆摘もしくは単純胆摘を選択する。確診が得られなければ、深達度がss以上の胆嚢癌として対応する。術式の詳細は以下のようにして決定する(図6)。

### 1. 胆嚢床部の切離範囲の決定

肝内直接浸潤が軽微な場合やはっきりしない場合には、占拠位置が腹腔側か肝側かにかかわらず、15mmから20mm程度の胆嚢床切除を付加した拡大胆摘を行う。このような症例で肝切除の範囲には根拠があるわけではないが、肝動脈からの染色域を切除する方法もある(図7)。肝内直接浸潤を伴う場合は、その程度に応じて胆嚢床切除、肝中央下区域切除(S4a+S5)、前区域切域切除、後区域切除などを行う。肝門浸潤を認める症例ではあらかじめ門脈塞栓術を行い、拡大肝右葉切除あるいは右3区域切除を行う。表1は当院で1980年以降に行った胆嚢癌に対する肝切除術式の内訳である。

### 2. 胆管切除の適応

胆管に浸潤が認められる症例や、術中迅速診断にて胆嚢管断端が陽性の場合に胆管切除を行うのは当然である。これに対して、胆管浸潤がない場合にも根治性の向上を目指して胆管を切除すべきかどうかに関しては議論がある<sup>1,2)</sup>。肝十二指腸間膜内のリンパ節に明らかな転移がある場合は胆管切除を行っている。胆管を温存して郭清を行うと胆管狭窄をきたす場合があるので、血流障害の心配があるときは胆嚢管から総胆管内へステントチューブを挿入している。

### 3. リンパ節郭清の範囲

瘰頭部を授動したのち、まず大動脈周囲リンパ節の腫大があるかどうかを確認する。明らかな転

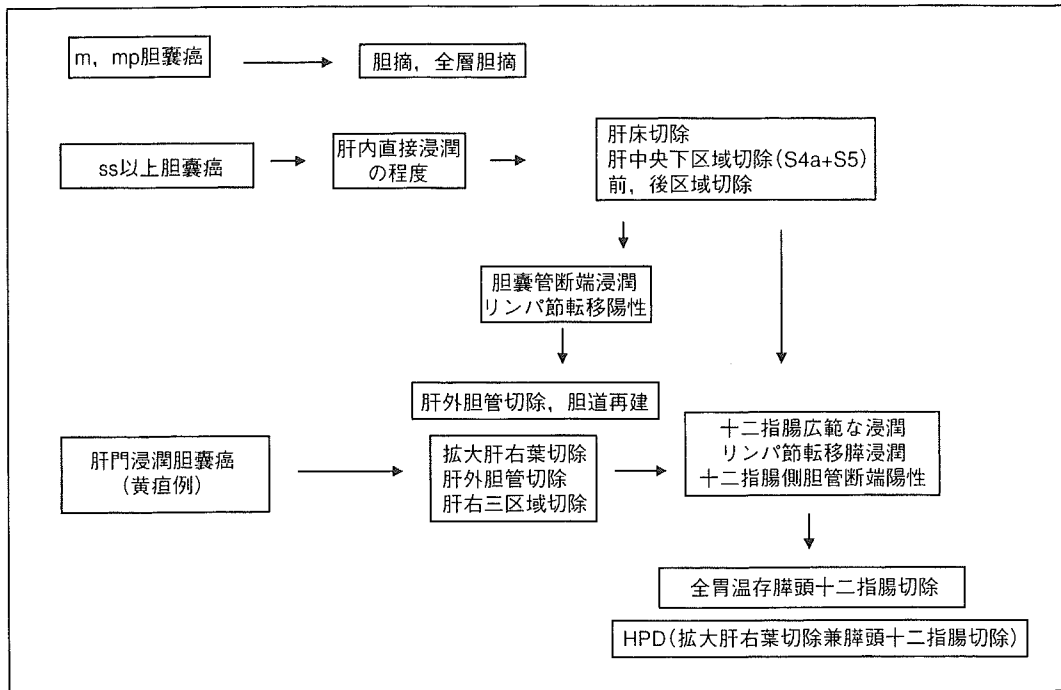


図6 胆嚢癌術式選択の指針

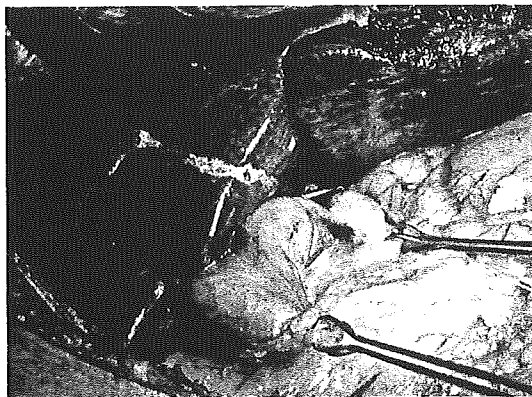


図7 肝動脈からの染色域を切除する方法  
胆嚢動脈よりインジゴカルミンで染色した、染色された領域を含めて肝部分切除を行う。

移があれば根治手術の適応はない。大動脈周囲リンパ節については sampling は行うが、系統的な郭清は行っていない。通常は膵頭後部リンパ節の郭清から始め、第2群までのリンパ節を郭清する。

#### 4. 膵頭十二指腸切除を行う場合

広範な十二指腸浸潤がある場合や胆嚢床切除肝外胆管切除では十二指腸側胆管断端が陽性になってしまう場合、膵頭後部リンパ節からの膵浸潤を

表1 胆嚢癌肝切除術式

術式	92例	100%
肝床切除	25	27
S4a+S5切除	15	16
区域切除	8	9
拡大肝右葉切除	29	32
肝切除兼膵頭十二指腸切除	15	16

(注) m, pm 癌は除く、深達度 ss 以上の進行胆嚢癌症例  
〔国立がんセンター中央病院 (1980-2003)〕

認める場合などには膵頭十二指腸切除を行う。

肝側の切除が拡大肝右葉切除以上の場合に、膵頭十二指腸切除を行うかどうかについては議論のあるところである。手術侵襲の大きさを考えると、膵頭十二指腸切除を加えることによって根治性が確実に向上する場合に適応を限定するべきである。例えば、広範なリンパ節転移がなく、左肝管断端やすべての剝離断端の癌浸潤が陰性の場合である。

#### 5. 拡大肝右葉切除

拡大右葉切除は上部胆管や右肝動脈への浸潤がある場合に選択することになるので、肝門部胆管癌の場合と同様の切除範囲にしている。尾状葉は

Spiegel 葉を含めて完全切除する。

## 術後管理のプロトコール

### 1. 胆嚢床切除, S4aS5 切除

胆嚢床切除の術後は特別な管理を必要とすることはない。肝外胆管切除および胆道再建を行った場合は、拳上空腸から逆行性に挿入した胆管ステントチューブを2週間後に造影したのち抜去し退院とする。胆管を温存し胆嚢管チューブを挿入した場合は、退院後、術後1か月が経過した時点で外来にて抜去する。

膵頭部周囲のリンパ節郭清を行った場合、術後に膵液漏出をきたすことがある。膵後面に留置したドレーンの排液アミラーゼ値が高い場合は間欠持続吸引を行う。膵液漏が治まってからドレーンを抜去する。

### 2. 拡大肝右葉切除, 膵頭十二指腸切除

術前に十分な減黄と胆管炎のコントロール、門脈塞栓術などを行っておけば深刻な術後肝不全が発生する危険性は低い。しかしながら、合併症が重なることによって肝不全へ移行することがあるので慎重な術後管理が必要である<sup>3)</sup>。術後の高ビリルビン血症の多くは腹腔内感染に起因するものなので、感染のコントロールに努めることが重要である。術前より胆汁培養を行い、胆管炎の起原菌を予測する。また術後早期から胆汁やドレーン排液の培養を行っておく。術前にENBDやERBDを施行してあった症例では術後胆管炎が起りやすいので、とりわけ注意が必要である。膵後部リンパ節が膵実質に埋もれていた症例や膵頭十二指腸切除を行い膵空腸吻合を行った症例などのように膵液漏の起こる危険性が高い場合には、間欠的持続吸引が行える二重管型のドレーンを挿入しておく。術後1週間のはっきりとした膵液漏がなくとも吸引しておいたほうがよい。排液の量とアミラーゼ値を参考にしながら管理を行う。

術後合併症を発生しやすい危険因子は高齢者、減黄不良例、術前胆管炎、糖尿病、結腸や十二指腸の合併切除、膵頭十二指腸切除施行例などである。こうした因子が複数認められるような場合は、あらかじめ空腸瘻を作製しておき、術後早期から

経腸栄養や胆汁還元を行えるようにしておく。術後早期は体液の管理が難しいので、晶質だけでなく血液製剤を含めたバランスシートを作成し、体重や中心静脈圧を参考に慎重な輸液管理を行うことが基本である。

## 胆嚢癌に対する化学療法指針

術前検査や術中の評価で切除不能となった症例では、抗癌剤治療を行うことが多い。ただし、胆嚢癌に対する化学療法に確立したものはない。歴史的な経緯で5-FUが基本薬剤として用いられるが、単剤での奏効率は低い。膵癌に有用性が確認されているgemcitabineの使用も検討されている。多剤併用療法でもgemcitabineを基本薬剤とした治療法が試みられているが、第II相試験の段階である。胆嚢癌の術後補助化学療法について有用であるとした報告もあるが<sup>4)</sup>、現時点では確立されていないと考えるべきである。

## 退院後の経過観察

退院時にドレーン、チューブが残っている場合は必要に応じて外来通院を設定する。再発に関する定期検診は3か月に一度、腫瘍マーカーを含めた血液性化学検査、腹部CTあるいは腹部超音波検査を行う。胆嚢癌術後サーベイランスの意義や効果については十分検討されていない。現時点では、再発治療に関しては有効な治療法はないことを説明しておく必要がある。

## おわりに

胆嚢癌では、術前診断や治療法の選択が難しい症例が少なくない。また切除不能例、切除後の早期再発例も稀ではない。術前診断、手術術式を選択、術後合併症、遠隔成績、化学療法の成績、緩和ケアの必要性などきちんと系統立てて整理し、患者や家族に説明できるようにしておくことが重要である。

## 文献

- 1) 小菅智男, 島田和明, 佐野 力, 他: 胆嚢癌手術における胆管切除の意義. 外科 65: 411-414, 2003

- 2) 小菅智男, 島田和明, 佐野 力, 他: 胆管切除の根拠—臨床成績からみた検討, 胆と膵 **25**: 155-158, 2004
- 3) Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, et al: Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* **230**: 663-671, 1999
- 4) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al: Study Group of

Surgical Adjuvant Therapy for Carcinoma of the Pancreas and Biliary Tract: Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? ; a phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* **95**: 1685-1695, 2002

# 血管周囲の郭清

小菅 智男 島田 和明 佐野 力 阪本 良弘

消化器外科 2005年8月 第28巻第9号 通巻第348号

へるす出版