

Title	トロトラスト症の胆管細胞癌と肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型の画像診断
Author(s)	佐々木, 文雄; 木戸, 長一郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(8), p. 948-954
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17760
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

トロトラスト症の胆管細胞癌と肝細胞癌・

胆管細胞癌の混合型の画像診断

愛知県がんセンター放射線診断部

佐々木 文雄 木戸 長一郎

（昭和62年10月29日受付）

（昭和62年12月23日最終原稿受付）

Diagnostic Imaging of Thorotrast Associated Cholangiocarcinoma and Mixed Hepatocellular and Cholangiocellular Carcinoma

Fumio Sasaki and Choichiro Kido

Department of Diagnostic Radiology, Aichi Cancer Center Hospital

Reserach Code No. : 512

Key Words : CT, Thorotrast, Cholangiocarcinoma, Mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma

Computed tomography would be a better method to detect and characterize a Thorotrast-induced liver tumour. The selective opacification of the RES by Thorotrast creates an intrinsic opacification of the liver similar in effect to contrast agents being evaluated for liver CT, such as ethoiodized oil emulsion.

The computed tomographic appearance of Thorotrast-associated cholangiocarcinoma is usually a large, inhomogenous mass composed of disordered area of tissue of high density due to Thorotrast deposits, and of very low density.

Thorotrast-induced cholangiocarcinoma originates in the peripheral biliary tree surrounding the highest mean concentration of Thorotrast deposition, so that visible soft tissue masses in the higher density spots in the liver are not produced in the early stage.

The tendency for the opacity of the liver to decrease slowly with time and result in an uneven trabeculation and high density spots suggests that small tumors may be difficult to detect against such an inhomogeneous background.

At any given time the incidence rate of Thorotrast-induced liver malignancy will depend on both the size of the dwindling population of Thorotrast recipients and the probably increasing rates of occurrence in long-term survivors whose accumulated radiation dose from retained Thorotrast is continually increasing. Thorotrast recipients may undergo abdominal CT examination for reasons either related or unrelated to suspected liver disease: in either event the CT features we have observed should be sought to detect a neoplasm at the earliest time possible.

はじめに

最近のトロトラスト（以下「ト」）症に発生した胆管癌5例と肝細胞癌，胆管細胞癌の混合型1例を取り上げてみると，いずれも「ト」被曝期間が

40年以上となっている。これらの悪性腫瘍例では腫瘍発生から死亡までの期間が短く根治的治療のなされたものがない。この理由として「ト」症患者の高齢化「ト」被曝による肝および免疫機能な

どの低下の進行による腫瘍の発育が早い。かつ、「ト」沈着による画像劣化や身体障害者が多いなどの社会的背景による診断の立ち遅れが考えられる。これら「ト」に関連する胆管細胞癌と肝細胞癌、胆管細胞癌の混合型の画像診断を通じて「ト」症の定期検診のありかたについて考えたい。

対象と方法

対象は「ト」症と認定され、厚生省援護局による年2回の定期検診によって「ト」の沈着がX線学的に確かめられた症例の内から発生した胆管細胞癌5例と肝細胞癌、胆管細胞癌の混合型1例である。症例の年齢は68~72歳（平均年齢70歳）と高齢ですべて男性症例である。

方法は腹部単純X-P、CTおよびUS画像を中心に腫瘍の検出能を検討した。また「ト」注入から腫瘍発生までの期間および腫瘍発生から死亡までの期間も検討に加えた。さらに画像診断と各種腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）の役割についても検討を加えた。

結 果

「ト」症にみられた胆道系悪性腫瘍は胆管細胞癌5例、肝細胞癌、胆管細胞癌の混合型1例である。「ト」注入から腫瘍発生までの期間は41年5か月~49年7か月（平均44年5か月）と長い。

各種画像診断における腫瘍の検出能の検討ではCTが有用で肝悪性腫瘍6例中5例を検出可能であった。しかし、検出時には腫瘍が大きくいずれも切除の対象になる症例はなかった。US画像では6例中3例の検出が可能であった。腹部単純X線写真では腫瘍の検出に有用性をみとめなかった。以下、腫瘍の検出に有用なCTを中心に肝悪性腫瘍の画像診断について論述する。

胆管細胞癌についてみると、画像診断で腫瘍の確認から死亡までの期間は1年8カ月の長期生存を示した1症例を除き他の4症例は平均1か月14日と短い。治療についてもMMCのone shot療法がなされた1例を除き、すべて対症療法にとどまっている（Table 1）。

腫瘍マーカー陰性の胆管細胞癌症例ではUSおよびCTで肝右葉前区域から肝左葉内側区域にかけて内部にモザイク状の「ト」粒子を包含する小

Table 1 List of patients

Case	Age/Sex	Latency (years)	Tumor marker	Therapy	Survival (days)
1*	69/M	44	Negative	MMC ia	605
2*	69/M	45	CEA	Conservative	83
3*	70/M	43	(-)	Conservative	40
4*	68/M	41	(-)	Conservative	33
5*	72/M	43	CA19-9	Conservative	50
6**	72/M	49	CA19-9	Conservative	0

*Cholangiocarcinoma. **Mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma

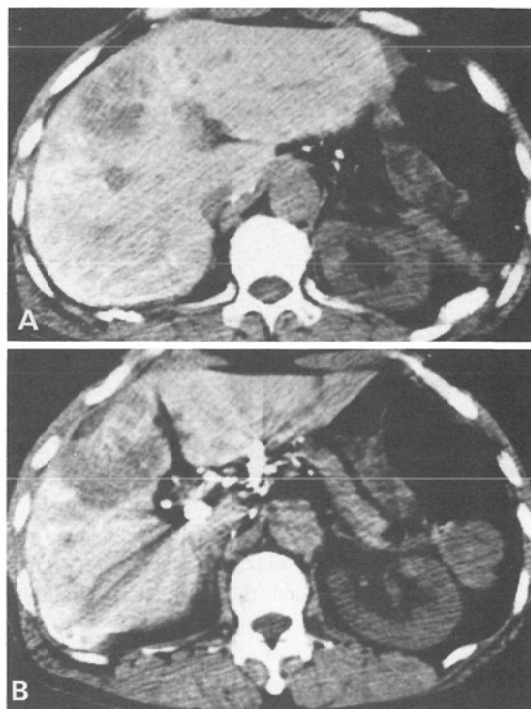


Fig. 1A, B CT of 69-year-old man developed cholangiocarcinoma, 44 years after thorstast administration.

Cholangiocarcinoma containing hyper dense foci of thorstast produces a large, low density mass in a liver, which is diffuse hyper dense owing to thorstast depositis.

児手拳大の腫瘍が確認された（Fig. 1A~1B）。血管造影では右前区域枝を中心に円弧状の圧排所見と不整な血管増生がみられ、毛細管相から静脈相後期まで続く比較的強い7.0×6.0cm大の腫瘍濃染像がみられた。門脈は末梢枝を除き比較的

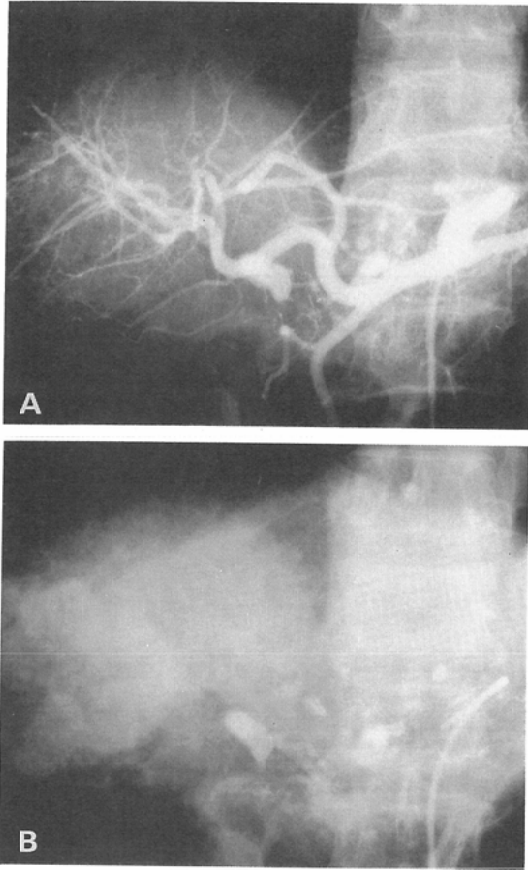


Fig. 2 Cholangiocarcinoma Celiac angiograms in a 69-year-old man. A: Early arterial phase of celiac angiogram. Anterior branches of right hepatic artery around the tumor are slightly displaced, stretched and encased.

Fig. 2B Venous phase of celiac angiograms.

An ill margined, moderately hypervascular tumor is present with irregular lucency, indicating necrosis.

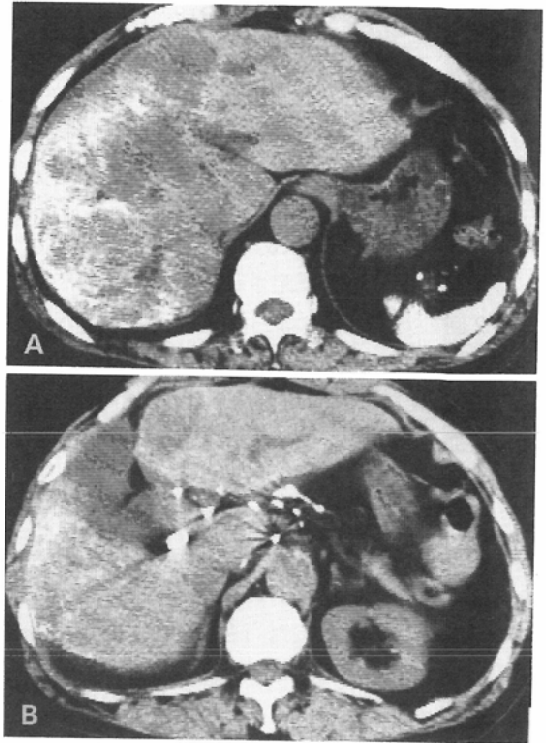


Fig. 3A, B CT appearances of cholangiocarcinoma after one shot infusion of MMC.

Mass of right lobe increases in size and also involves medial segment of left lobe.

intactで腫瘍摘出術が予定されていた (Fig. 2A~2B). ICG (15分値) = 11.8% (Rmax = 0.91mg/kg/m) の他に肝機能の異常所見をみとめなかったが手術では残存正常肝は「ト」沈着による線維化が強く腫瘍摘出が断念され、固有肝動脈にカテーテルを挿入し結紮にとどめた。この症例は固有肝動脈からのMMC 10mgのone shot療法が10回施行され、腫瘍の縮小がみられないものの1年8か月生存した (Fig. 3A~3B)。残り4症例の胆管細胞癌症例では身体障害者が2例含まれており、

腫瘍マーカーおよび画像診断による十分な経過観察がなされておらず症状発現後に腫瘍が発見されている。このため肝内の腫瘍占拠率が大きくかつ肝不全により、対症療法にとどまっている。腫瘍発見から死亡までの期間もほぼ1か月と短い。腫瘍マーカーおよび画像診断で定期的に経過観察された胆管細胞癌2症例における異常所見陽性から死亡までの期間を検討した。腫瘍マーカーでは4か月、CTおよびUSでは約2か月と十分な定期検診のなされていない症例に比較して生存期間にそれほど優位な差異はみられなかった。

腫瘍マーカー (CEA 254ng/ml) 陽性時のCTでは肝右葉の横隔膜直下に「ト」を凝集した高吸収域内に淡い点状の低吸収域がみられるが、明らかな腫瘍影として認識しえない (Fig. 4A~4B)。2か月後のCTでは肝右葉全体を占拠する大きな腫瘍影として認識され、かつ大量の腹水もみられた

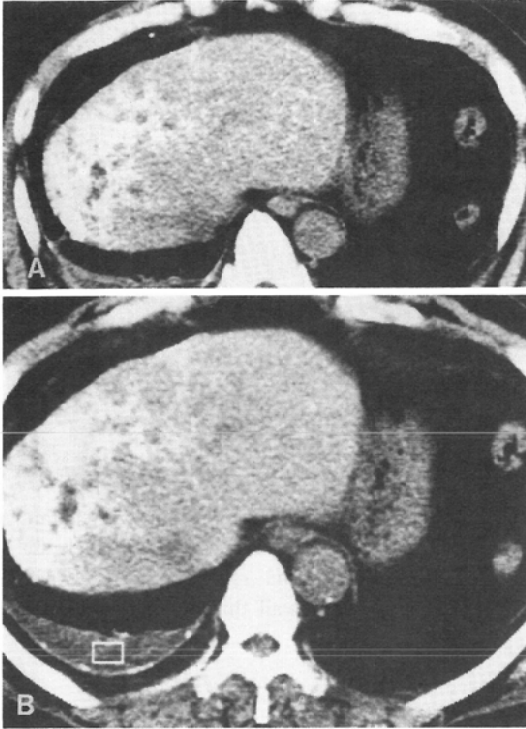


Fig. 4A, B CT images immediately before the appearance of cholangioma.

CT demonstrates the highest mean concentration of thorotrast deposition in right lobe, which contains a few radio-lucent spots due to periportal sinusoidal dilatation.

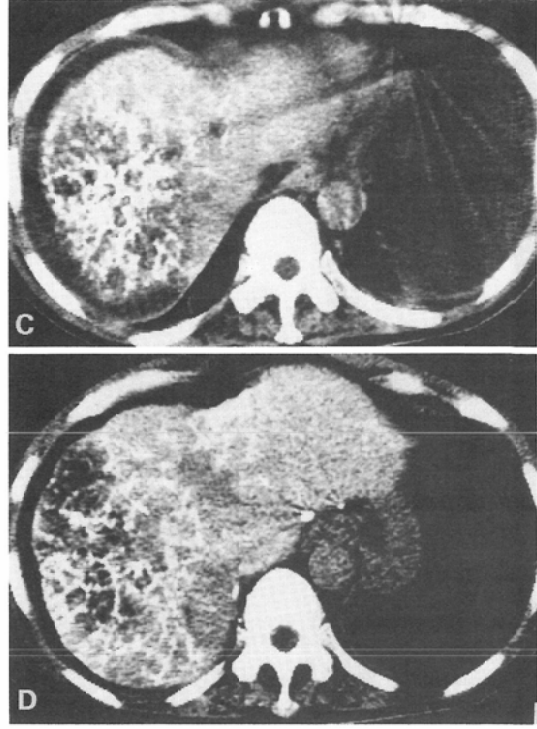


Fig. 4C, D Follow up CT scans 2 months later.

CT reveals that highest mean concentration area in right lobe develops huge low density mass containing mosaic high density structure due to thorotrast deposits, there is also massive ascites.

(Fig. 4C~4D).「ト」症例では腫瘍の増殖速度がきわめて早いことに加えて、腫瘍マーカーが陽性所見を示す時点で肝機能障害もみられた。特にICG値はいずれも30~50%と高く、「ト」注入後40年以上の被曝による肝線維症や肝不全が原因と考えられる。

肝細胞癌、胆管細胞癌の混合型の1症例ではCA19-9が死亡9カ月前に23U/mlと徐々に上昇し、さらに6カ月後に234U/mlと急激な上昇を認めた。腫瘍マーカー陽性初期のCTでは明らかな異常所見を指摘しえなかった。急激な腫瘍マーカーの上昇時のCTでは胆嚢内に石灰乳胆汁様の高吸収値に描画され、わずかに胆嚢壁の肥厚がみられた(Fig. 5A~5C)。US像では胆嚢壁の軽度の肥厚所見のみがみられた(Fig. 5D)。腫瘍マーカーの急激な上昇などから胆嚢癌が疑われ、血管

造影などの入院精査が予定されていた。しかし、急性腹症のため某医へ緊急入院後28日で死亡した。剖検所見では肝左葉内側区域に原発と思われる腫瘍がみられ、肝十二指腸靱帯および胆嚢床部より胆嚢外壁に直接浸潤が確認された。これより著明な肝門部浸潤および腹膜播種がみられ、これらによる死亡原因と考えられた。

考 察

「ト」は二酸化トリウムを主成分とする優れた血管造影剤として使用された。しかし「ト」は生物学的半減期が200年から400年といわれ、一度体内に入れば生涯体内にとどまって内部照射を続ける。「ト」はコロイド粒子のため、全身の網内系に摂取される。特に肝kupffer細胞に大部分が取り込まれ、6~10年もすると小葉中心や門脈域に結合織の増殖をきたして肝線維症となり、一部が肝



Fig. 5 72-year-old male developed mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma
A: When CA19-9 levels reached 23 U/ml, CT showed no evidence of abnormality in hepatobiliary system.

B: 6 month later. When CA19-9 levels increased markedly and reached 234 U/ml, CT demonstrated slight wall thickening of gallbladder and homogenous high density content mimicking milk of calcium.

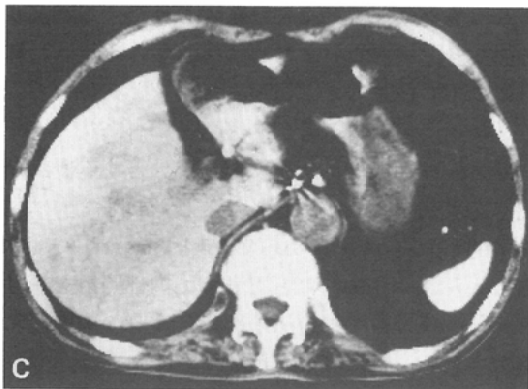


Fig. 5C CT scan is not able to point out focal lesion in the medial segment of the left lobe.

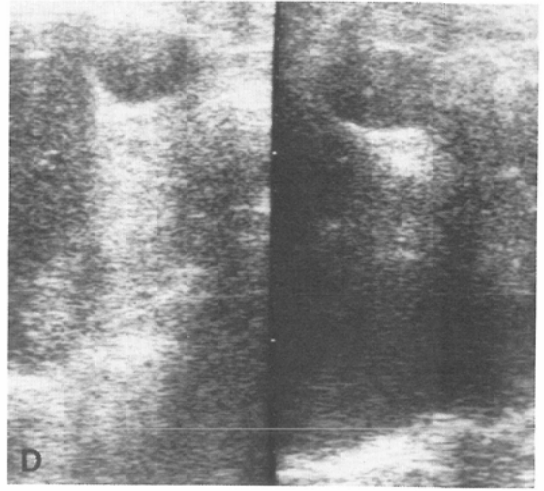


Fig. 5D US of mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. When CA19-9 levels increased markedly and reached 234 U/ml, US showed only slight wall thickening of the gallbladder.

硬変に進展する¹⁾²⁾。「ト」症は肝悪性腫瘍の high risk group であることが知られており³⁾⁴⁾、細田らは日本剖検輯報(1958~1979年)から94例「ト」沈着肝に発生した肝悪性腫瘍を分析した。これによると胆管細胞癌が56例(58%)と多く、次いで血管肉腫24例(25%)、肝細胞癌16例(17%)の順にみられた⁵⁾。さらに山田らは「ト」注入後年数別累積曲線より、「ト」症に関連した肝悪性腫瘍の発癌までの最小年数を推定している。胆管細胞癌は16年、肝細胞癌23年、肝血管肉腫24年以後から発生している⁶⁾。

「ト」沈着症は肝悪性腫瘍の high risk group として定期的に観察されており限局した早期肝腫瘍が発見されれば、腫瘍を含む肝の部分切除が可能である⁷⁾。しかし、我々の胆管細胞癌5例の検討では腫瘍発見から死亡までの期間が1年8カ月の比較的長期生存を示した1例を除き、他の4症例は平均1カ月14日と短い。治療についてみると比較的限局性と思えた1症例においても肝線維化が進行し、固有肝動脈結紮およびカニューレーションにとどまり、MMC 10mg の one shot 療法が10回なされたにすぎない。他の4症例のうち2例では身体障害のため十分な経過観察がなされなかった

め、すでに進行期の状態であったものと思われる。残り2症例では腫瘍マーカーにより肝悪性腫瘍の存在予測がなされ、画像診断でも確認がなされた。しかし、腫瘍の急激な増大と「ト」による肝線維化と肝機能不全のため手術の適応がなく、対症療法にとどまった。かつ生存期間についても十分な定期検診のなされない身体障害の2症例と優位な差異はみられなかった。

以上の事実は「ト」注入後40年の症例ではもともと戦傷による身体障害から十分な経過観察が不可能であること、高齢化、「ト」による肝機能不全および免疫能低下などの問題点がある。また「ト」症においては腫瘍が急激に進行しやすく根治的手術の対象になり得ないものと思われる。

「ト」症に発生する胆管細胞癌の初期のCT像はいずれも「ト」を高密度に凝集した高吸収域としてのみ認識される。この高吸収域は経過観察していると「ト」をモザイク状に包含した大きな低吸収域の腫瘍として描画されてくる。この時に初めて肝悪性腫瘍と認識されるため「ト」症の胆管細胞癌は発育速度が早いものと考えられている⁹⁾。しかし、「ト」症の胆管細胞癌は周囲の肝内から「ト」粒子を凝集しながら増大すると仮定すれば、腫瘍発生の初期では「ト」を凝集した高吸収域としてのみ描画され、腫瘍として認識し得ないものと思われる。時とともに腫瘍が増大して腫瘍内部に低吸収あるいは高吸収域の陰影がみられて初めて腫瘍として認識するため、この時期には腫瘍が大きいため早期発見が困難と思われる。

肝門部近傍に発生した肝細胞癌、胆管細胞癌の混合型の1例では腫瘍マーカーが死亡9カ月前より徐々に上昇、6カ月後に急激な上昇がみられ、肝胆道系の悪性腫瘍が考えられた。しかし、USおよびCTでは肝内病変の存在はなく、胆嚢壁の軽度肥厚と胆嚢内に石灰乳胆汁と思われる高吸収値を示した。剖検では肝左葉内側区域に腫瘤をみとめ、胆嚢壁および肝十二指腸筋帯への浸潤が確認された。胆嚢壁への浸潤は外側のみで胆嚢内への浸潤をみとめなかったが、CTでは胆嚢内に石灰乳胆汁様の高吸収域を示した。胆管細胞癌のCT像では「ト」を腫瘤内に凝集しながら発育するこ

とが知られている。肝細胞癌、胆管細胞癌の混合型では胆嚢壁へ浸潤した腫瘍内に胆管細胞癌成分の混在が当然考えられる。従って胆嚢壁の漿膜側から筋層内に浸潤した胆管細胞癌成分が「ト」を腫瘤内部に凝集し、Aschoff-Rokitansky 洞を通じて胆嚢腔内に「ト」が分泌され、凝集されたと仮定される。そのためUSでは胆嚢壁の肥厚を呈し、CT像では胆嚢壁の肥厚と石灰乳胆汁に類似した所見を示したものと考えられる。この症例では腫瘍マーカーの急上昇および画像診断より胆道悪性腫瘍が疑われ、精査入院前に広範な腹膜播種のため急激に増悪し、急速に死亡に至った。腫瘍マーカーが陽性の時点で胆道系悪性腫瘍としての確定診断がなされたとしても「ト」注入後40年の症例であり、肝線維症および肝不全のため根治的治療はなされ得なかったものと思われる。

画像診断における「ト」症の肝悪性腫瘍の検出能はCTが優れている事実は諸家の報告と一致する⁹⁾。しかし、胆管細胞癌および肝細胞癌、胆管細胞癌の混合型では「ト」を凝集し、CTの初期像では肝内高密度部分を形成するが、腫瘍として認識し得ない。このため早期発見は困難であり、腫瘍として認識する時には腫瘤径が大きく切除の対象となる症例が少ないものと思われる。またUSにおいては肝内「ト」沈着粒子と肝線維症による変化のため超音波ビームの反射等により大きな肝内腫瘍性病変を検出し得ない場合が多い。このためUSはCTほど腫瘤検出能がないものと思われる⁹⁾。

腫瘍マーカーが陽性であった3症例についてみると画像診断に比較して2～6カ月前に肝悪性腫瘍の存在が示唆されている。この時点で血管造影などによる精査がなされていれば、根治的治療はなされないものの延命効果が得られたかもしれない。

現存する「ト」症患者は数少なくなっているが、高齢化に加えて、今後「ト」による長期内部被曝を受けてさらに肝線維症や免疫能の低下をきたしている。悪性腫瘍が発生した場合に根治的治療がなされ得ないで短期間に死亡する症例が増加することが予想される。従って今後の「ト」における

定期検診では腫瘍マーカーおよびCTを中心とした検索にしぼるべきと思われる。これにより何らかの異常所見がみられた場合に早急に血管造影や生検などの確定診断に導かねばならない。これにより悪性腫瘍の早期発見がなされても、根治的治療がなされない症例が多いと思われるが、延命効果をもたらす早期治療の機会を失わない努力が必要である。

結 語

「ト」沈着性に関連する胆管細胞癌5例および肝細胞癌、胆管細胞癌の混合型1例を検討して以下の結果が得られた。

(1) 肝細胞癌、胆管細胞癌の1症例では画像診断により肝内原発巣の検出はなされず、胆嚢壁の肥厚と石灰乳胆汁様の所見を呈した。腫瘍マーカーの急激な上昇とあわせ胆嚢癌などの胆道系悪性腫瘍の存在が疑われた。

(2) 剖検では肝内原発巣がみられ、これより胆嚢壁への直接浸潤が確認された。画像診断でみられた胆嚢壁の肥厚および石灰乳胆汁様の所見は胆嚢壁浸潤の所見であった。

(3) 胆管細胞癌5症例はいずれも腫瘤形成型でCTにより描画可能であった。USの腫瘍検出は3症例のみで、後に腫瘍の増大により全例が描画可能であった。

(4) このうち2症例は戦傷による身体障害のため十分な定期検診がなされておらず、すでに進行期の状態であった。

(5) 腫瘍マーカーの検索された胆管細胞癌の3例のうち1症例は陰性、陽性の2例では画像診断に比較して2カ月先行して陽性所見が得られた。

(6) 腫瘍の存在診断がなされても根治的治療の対象となる症例はなかった。

(7) この原因として「ト」注入後40年の症例であり高齢化、肝線維症および肝機能不全、免疫能

の低下や腫瘍の増殖速度が考えられる。

(8) 「ト」症に関連する胆管細胞癌は早期発見が困難であり、腫瘍増殖速度が早いと考えられている。しかし、腫瘍発生の初期では「ト」を腫瘍内に凝集するため高吸収域としてのみ描画され、腫瘍陰影として認識し得ないためと思われる。

(9) 「ト」症例は高齢化し、残り少なくなっているが、「ト」に関連する肝悪性腫瘍の発生頻度はむしろ増加傾向にあり、診断および治療面についても立ち遅れが目立っている。今後の定期検診は最も有効と思われる腫瘍マーカーおよびCTによる検索に絞るべきと思われる。

本研究は厚生省がん研究助成金(金子班)に負うところが大きく、ここに謝意を表する。

文 献

- 1) 森武三郎, 野末侑信, 岡本 堯, 田中利彦, 他: 「トトロラスト」注入者の予後調査, 日医放会誌, 25: 1144-1165, 1966
- 2) 木戸長一郎, 金子晶生, 佐々木常雄: トトロラスト肝の放射線学的検討, 臨皮, 14: 673-680, 1969
- 3) da Silvia HJ: Malignancy and other late effects following of throrast. Lancet 2: 201-205, 1965
- 4) 長谷部碩, 辻 照雄, 望月和子, 他: トトロラストによる肝癌の1剖検例, 臨放, 22: 659-700, 1977
- 5) 細田 峻, 山田靖治, 立野紘雄: トトロラスト沈着肝癌の病理, 肝胆臓, 5: 979-983, 1982
- 6) 山田靖治, 細田 峻, 立野紘雄, 他: わが国のトトロラスト症に発生した肝悪性腫瘍. 厚生省がん研究助成金による研究報告, 24-27, 1985
- 7) 金子晶生, 高井通勝, 磯田治夫, 他: トトロラストと肝腫瘍, 消化器科, 6: 222-228, 1987
- 8) 木戸長一郎, 小出敏夫: トトロラスト沈着症と肝癌, 臨床と研究, 62: 435-440, 1985
- 9) Silverman DM, Ram PC, Kobakin M: CT appearance of abdominal throrast deposition and throrast-induced angiosarcoma of the liver. J Comput Assist Tomogr 7: 655-658, 1983