

肝内胆管癌の切除成績と胆管内乳頭状腫瘍の臨床病理学的検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/29618

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.





肝内胆管癌の病態特性からみた外科治療の適応と限界

肝内胆管癌の切除成績と
胆管内乳頭状腫瘍の
臨床病理学的検討*

七島篤志** 角田順久**
木下直江*** 澤井照光**
阿保貴章** 飛永修一**
林 徳真吉** 永安 武**
中沼安二****

Key Words : intrahepatic cholangiocarcinomas, hepatectomy, intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB), prognosis, superficial extension

はじめに

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC)は発見時に進行例が少なく予後不良な疾患であるものの、外科的切除がいまだ唯一治療を期待できる治療法である¹⁾。ICCは腫瘍肉眼形態により生物学的特性や悪性度も異なることが従来報告されてきた。なかでも原発性肝癌取り扱い規約²⁾における胆管内発育型は、腫瘤形成型や胆管浸潤型に比べて切除後の予後が有意に良好であることが諸家の報告により明らかとなった^{3)~5)}。一方で、Nakanumaら⁶⁾、Chenら⁷⁾は肝外および肝内胆管において乳頭状に発育する腫瘍は全体に異型性が軽く高分化癌が多いことを報告し、それらを胆管内乳頭状腫瘍(intraductal papillary neoplasm of the bile duct: IPNB)とした疾患概念を提唱した。IPNBは膽intraductal papillary mucin-producing neoplasm (IPMN)にも相同する病態とも考えられている⁸⁾。

本稿では当科におけるICCの外科治療成績と予

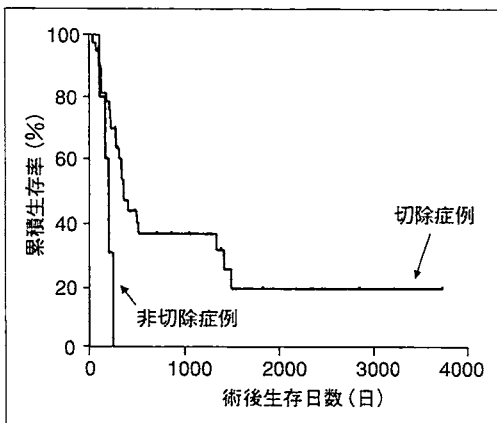


図1 肝内胆管癌における患者予後

後因子の検討に加え、7例のIPNBの臨床病理学的特性について加えて報告する。

肝切除術

1. 対象

1994~2007年5月までに長崎大学大学院腫瘍外科で経験したICC 52例のうち肝切除数は43例(83%)であった。原発性肝癌取り扱い規約における肉眼分類では²⁾、肝切除症例において腫瘤形成型17例、胆管浸潤型および胆管浸潤型+腫瘤

* Result of surgical resection in intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological study of intraductal papillary neoplasm of the bile duct.

** Atsushi NANASHIMA, M.D., Yorihisa SUMIDA, M.D., Terumitsu SAWAI, M.D., Takafumi ABO, M.D., Syuuichi TOBINAGA, M.D. & Takeshi NAGAYASU, M.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍外科(〒852-8501 長崎市坂本1-7-1); Division of Surgical Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki 852-8501, JAPAN

*** Naoe KINOSHITA, M.D. & Tomayoshi HAYASHI, M.D.: 長崎大学医学部歯学部付属病院病理部

**** Yasuni NAKANUMA, M.D., Ph.D.: 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

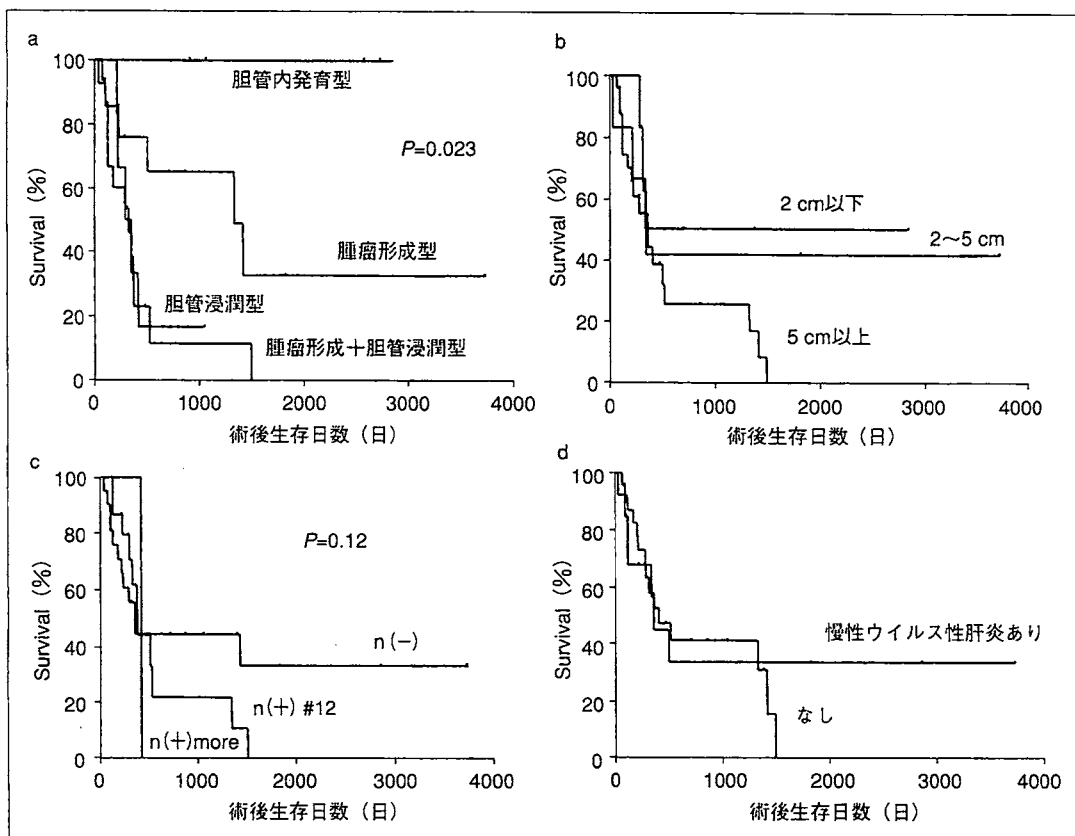


図2 腫瘍因子別の肝切除後予後

a: 肉眼分類別, b: 腫瘍径別, c: リンパ節転移の有無, d: ウイルス肝炎の有無

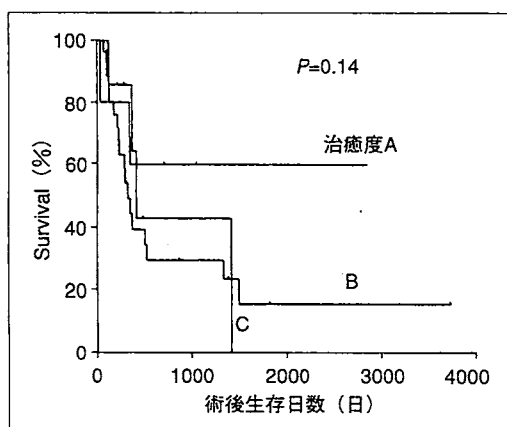


図3 肝切除後治癒度別の患者予後

形成型21例, 胆管内発育型5例であった。術後在院死の1例(2%)を除いて, リンパ節転移陽性症例は21例(50%)で, 肝切除術の治癒度では治癒度A 6例, B 29例, C 7例であった。術後

癌再発は27例(64%)に認め, その内訳は腹膜播種再発11例, 肝内再発10例, リンパ節再発4例, 局所再発1例, 骨転移再発1例であった。

一方, 非切除症例10例の理由は高度局所浸潤によるもの7例, 腹膜播種によるもの3例で, 肉眼型では腫瘍形成型1例, 腫瘍形成+胆管浸潤型9例であった。

2. 治療成績

図1にICC肝切除の術後成績を示す。生存率は全生存で1年54%, 3年38%, 5年20%で, 平均生存期間は26か月であった。第17回全国原発性肝癌追跡調査報告書⁹⁾における生存率(1年70.5%, 3年43.8%, 5年32.7%)に比べるとやや低率であった。しかしながら, 非切除症例の予後(平均生存期間6.6か月)に比べると切除例の予後は有意に良好であった。

各腫瘍因子別に術後生存を比較した。肉眼分類別では(図2-a), 胆管内発育型の予後がもっと

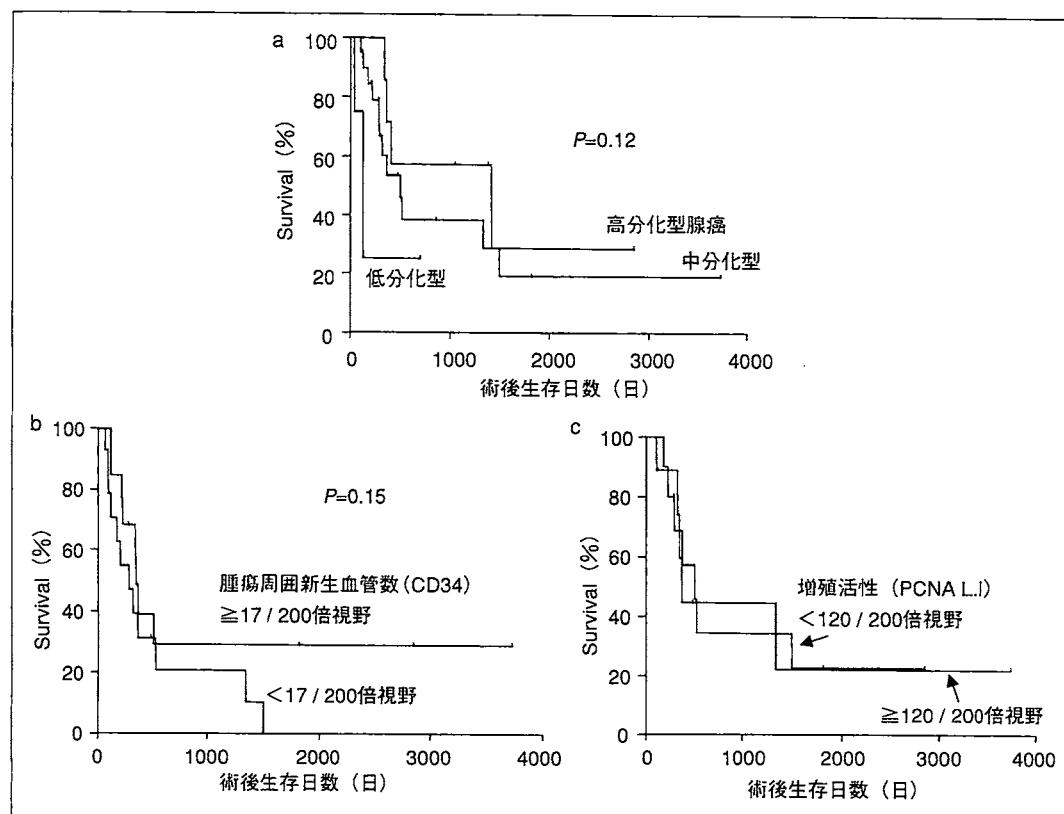


図4 組織学的因子と肝切除術後予後

a: 組織学的分化度別, b: 腫瘍周囲新生血管数(CD34抗体), c: 腫瘍増殖活性(PCNA)

も良好で再発率20% (1/5例) ながら5年生存率は100%であった。それに比較して、腫瘍形成型は再発率59% (10/17例) で5年生存率37%と不良であり、さらには胆管浸潤型と胆管浸潤+腫瘍形成型を合わせると再発率76%, 5年生存率0%であり、よって胆管浸潤型を有する群がもっとも予後不良な因子であった。腫瘍径別では、5 cm以上で予後不良な傾向にあったものの、短期予後で差は認めなかった(図2-b)。リンパ節転移の有無では、リンパ節転移陰性例でも再発率は50%と高率で、生存期間に有意差は認めなかった(図2-c)。また背景のウイルス肝炎の有無では差を認めなかった。腫瘍進行度では各進行度別に有意差は認めなかった(図2-d)。

治癒度別に術後生存を比較してみると、治癒度Aは治癒度BやCに比べると予後良好な傾向にあるけれども(図3)、再発率は40%であった。組織学的分化度別では(図4-a)低分化型腺癌

がもっとも予後不良であったが有意差は認めなかった。腫瘍生物学の特性を調べるために、腫瘍周囲新生血管数(CD34抗体)と腫瘍増殖活性(PCNA)で検討を行ったが(図4-b, c), いずれも関連は認めなかった。

Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析において全生存に関する予後不良因子を検討すると(表1), リンパ節転移, 術前CEA値, 術中出血量, 肉眼型の4項目があがり、なかでも肉眼型における胆管浸潤を伴う型はもっとも予後不良な独立因子であった。

胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)の検討

1. 定義および病理所見

肝外および肝内胆管において乳頭状に発育する腫瘍は全体的に異型性が軽く高分化な癌が多く、このような腫瘍は胆道癌取り扱い規約では乳頭型、肝癌取り扱い規約では胆管内発育型と

表1 Cox比例ハザード解析による予後因子

因子	Odds比	P 値
リンパ節転移	2.8	0.048
CEA値>10ng/ml	7.6	0.013
出血量(>1000ml)	3.1	0.017
肉眼型 腫瘍形成+胆管浸潤 or 胆管浸潤型	6.4	<0.01

表2 患者背景

年齢/性別	症状	胆管結石の既往	肝疾患の既往	術前閉塞性黄疸
1 68/女性	腹痛	胆嚢・胆管結石	なし	なし
2 79/女性	肝機能障害	なし	なし	なし
3 47/男性	肝機能障害	なし	慢性 B 型肝炎	あり
4 69/男性	腹痛	なし	なし	あり
5 68/男性	腹痛	胆石	慢性 B 型肝炎	なし
6 74/男性	掻痒	胆石	慢性 B 型肝炎	なし
7 75/男性	肝機能障害	なし	なし	なし

表3 術前検査所見

画像	胆管合流 異常症	CEA (ng/ml, n<5)	CA19-9 (U/ml, n<37)	総ビリルビン (mg/dl, n<1.5)	ALT (IU/L, n<42)	ALP (IU/L, n<359)
1 肝内胆管のびまん性拡張	なし	0.9	18.3	0.6	13	162
2 肝右葉肝内胆管のびまん性拡張	なし	1.6	16	0.8	33	638
3 肝内胆管のびまん性拡張	なし	2.2	217	9.2	135	2518
4 肝左葉肝内胆管のびまん性拡張	なし	8.9	1282	5.7	45	306
5 肝左葉肝内胆管および 肝外胆管のびまん性拡張	なし	2	33.2	0.3	22	253
6 肝右葉および尾状葉肝内胆管, 肝外胆管のびまん性拡張	なし	2.3	15.8	1	35	305
7 肝後区域胆管の閉塞性拡張, 前区域と左肝管の拡張	なし	7.1	139	1.6	36	508

して扱われている²⁾¹⁰⁾。肝門部胆管の約90%が平坦浸潤型か結節浸潤型で、胆管壁や間質浸潤が特徴的である。残る10%は乳頭型で非浸潤性上皮内進展を特徴とする。一方、肝内胆管癌では腫瘍形成型や胆管浸潤型が多くを占めるが、16%ほどは胆管内発育型として報告されている¹¹⁾¹²⁾。比較的低異型度の腫瘍細胞が血管間質を軸に胆管内腔に乳頭状に増殖し肝内大型胆管へ進展する場合があります、これらは従来胆管乳頭腫症や粘液産生胆管癌と呼ばれている疾患群であり、しばしば過剰な粘液産生を伴い胆道閉塞所見を呈することを特徴としていた^{8)12)~15)}。

IPNBは中沼ら、Chenらにより報告された比較的新しい疾患概念である⁶⁾⁷⁾。IPNBは、顕著に拡

張したまたは嚢胞状に拡張した胆管系で、多中心性に発生する乳頭状上皮性病変が特徴である⁶⁾⁷⁾。この型の腫瘍は膵IPMNや肝嚢胞腺癌、肝内胆管癌の胆管内発育型などに酷似する⁸⁾¹⁵⁾。

2. 治験例の検討

1990~2008年5月まで長崎大学腫瘍外科で切除された胆管癌およびICCの中で、肝内または肝門部大型胆管に乳頭状または嚢胞状形態を示した症例を、金沢大学形態機能病理学教室(中沼安二教授)にコンサルトしIPNBの診断が得られた7例について検討した。表2では患者背景を示した。年齢では47~79歳(平均69歳)、男性5例、女性2例であった。軽度の腹痛3例で、他の3例では症状なく検診の肝機能障害を契機に見つかった。



図5 胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)症例
びまん性に拡張した閉塞性機転を伴わない胆管(矢印)。

表4 手術および摘出標本の肉眼所見

手術	切除断端	肉眼形態	胆管内粘液	腫瘍径(mm)
1 左肝切除	陰性	乳頭状	Yes	16
2 右肝切除+尾状葉, 胆管切除	陰性	不明 (胆管拡張のみ)	No	—
3 右肝切除+尾状葉, 胆管切除	陰性	乳頭状	No	30
4 左肝切除+尾状葉, 胆管切除	陽性	乳頭状	No	40
5 左肝切除+尾状葉, 胆管切除	陰性	乳頭状	Yes	15
6 左肝切除+尾状葉, 胆管切除	陰性	乳頭状	Yes	14
7 肝右葉切除+右尾状葉, 胆管切除	陰性	乳頭状	No	31

胆石の既往を3例, B型慢性肝炎既往を3例に認めた。黄疸発症は2例(29%)であった。

術前検査所見では(表3), CTやMRIの画像上区域を越える, 閉塞機転を伴わない, びまん性・広範な胆管拡張をいずれも有していた(図5)。臍胆管合流異常はいずれの症例も明らかでなかった。CEAやCA19-9の腫瘍マーカーは2例にのみ上昇を認めた。総ビリルビン値の上昇は2例にしか認めず黄疸症例は少なかった。一方で, ビリルビン値の上昇がなくALPが上昇して発見された症例が2例認められた。

手術および摘出標本肉眼所見では(表4), いずれも片肝切除が施行され, 尾状葉切除+肝外胆管切除併施は6例であった。胆管切除断端では, 1例で肝側胆管壁癌遺残陽性であった。肉眼的には6例で乳頭状の発育形態であったが(図6)¹⁶⁾,

1例は胆管の拡張のみで腫瘍結節は認めなかった(図7)¹⁷⁾。胆管内粘液産生はIPNBにしばしば特徴的な所見であるが⁶⁾⁷⁾¹⁴⁾¹⁵⁾, 今回のシリーズでは3例に認めるのみであった。腫瘍径は14~31mmと比較的小型な病変が多かった。

表5に病理組織学的所見を示した。IPNBでは肝内大型胆管の乳頭状病変が特徴であるが¹³⁾¹⁴⁾, われわれの症例の多くも乳頭腺癌・高分化型管状腺癌であり浸潤範囲も胆管表層の病変で(図8), それらは膨張性の浸潤様式で脈管浸潤やリンパ節転移もなかった。一方, 中・低分化型管状腺癌の成分を伴った3例では漿膜下層浸潤や肝実質との間の間質結合組織浸潤を認め(図9), 浸潤性増殖や神経・脈管浸潤, リンパ節転移を認めた。このように組織学的分化度により癌の悪性度に差が認められ, 諸家の報告でもIPNB由来進



図6 胆管内に乳頭状に発育する柔らかい腫瘍性病変(矢印)(文献¹⁶⁾より引用)



図7 右肝全体のびまん性胆管拡張で結節状病変は認めない
組織学的に胆管上皮全体が胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)の所見であった。
(文献¹⁷⁾より引用)

表5 病理組織学的所見

組織学的分化度	浸潤範囲	INF	ly	v	pn	リンパ節 転移	肝転移	総合的 進行度	総合的 根治度	表層 拡大
1 高分化型管状腺癌	CIS	α	0	0	0	なし	なし	I	A	なし
2 乳頭腺癌	CIS+腺腫	α	0	0	0	なし	なし	II	A	あり
3 乳頭腺癌	CIS	α	0	0	0	なし	あり	IVb	C(H1)	なし
4 低分化腺癌	線維筋層 一部間質浸潤	β	1	0	0	なし	なし	I	C(pHM2)	あり
5 乳頭腺癌	CIS	α	0	0	0	なし	なし	I	A	なし
6 中分化腺癌	漿膜下層浸潤	α	0	1	0	なし	なし	III	B	あり
7 低分化腺癌	漿膜下層浸潤	β	1	1	3	なし	なし	II	B	あり

CIS: carcinoma *in situ*, INF: 癌の浸潤増殖様式, ly: リンパ管浸潤, v: 静脈浸潤, pn: 神経浸潤, H1: 一葉のみ肝転移, pHM2: 組織学的肝側胆管断端断端の癌浸潤陽性

行癌も報告されつつある¹⁸⁾。1例に腫瘍近傍の微小肝転移巣を認めた。総合的根治度では2例がCで、肝転移と肝臓側胆管断端癌遺残が理由であった。乳頭状胆管癌は、癌の胆管上皮表層進

展がしばしば認められるが¹⁹⁾、今回の症例でも4例に主病巣から20mm以上の表層進展が認められた(図10)。IPNBのような乳頭状腫瘍では、胆管に沿って広く水平進展することが多く¹⁷⁾¹⁸⁾、この



図8 腫瘍は軽度の異型細胞の乳頭状構造異型からなり、乳頭状または高分化型腺癌を示している (文献¹⁶⁾より引用)

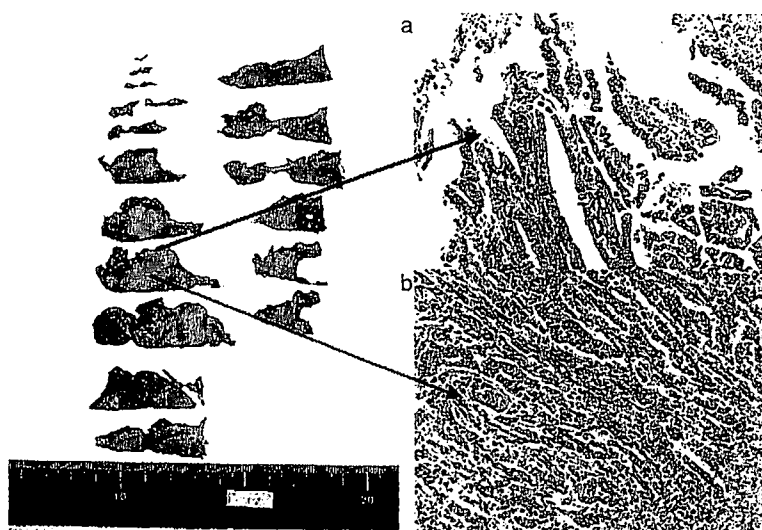


図9 浸膜下層浸潤を伴う胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB)
胆管内腔側の腫瘍表層は高分化型腺癌の乳頭状構造を示しているが(a), 浸潤深部では低分化腺癌に変化し脈管浸潤を認めた(b).

ような症例では胆管切除断端切離には外科的治療切除を行う上で大きな問題点であると考えられる。患者予後を表6に示す。肝臓側胆管断端に癌浸潤を認めた1例に、術後光線力学的療法(PDT)を補助治療として施行した²⁰⁾。しかしながら、その症例は局所再発を制御できたものの7か月後に肝転移を認め31か月目に癌死した。それ以外の6例では腫瘍再発なく長期生存中である。IPNBは膵IPMN同様、胆管癌に対して化学療法や放射線療法の明らかな有効性を示すevidenceが報告されていない現状では²¹⁾、外科的完全切除での良好な予後が期待される^{22)~24)}。



図10 癌の胆管上皮内表層進展

表6 患者予後

	術後合併症	補助療法	腫瘍再発	予後
1	なし	なし	なし	無再発生存(42か月)
2	なし	なし	なし	無再発生存(44か月)
3	肝不全, 胆汁漏	なし	なし	無再発生存(32か月)
4	なし	光線力学的療法	多発肝転移 (7か月)	癌死(31か月)
5	なし	なし	なし	無再発生存(136か月)
6	なし	なし	なし	無再発生存(65か月)
7	なし	なし	なし	無再発生存(12か月)

おわりに

肝内胆管癌切除症例では肉眼型がもっとも予後と関連する因子で、胆管浸潤を伴う型はもっとも予後不良であった。今後肝内胆管癌の予後を予測するためのさらなる新しい病理・分子マーカーの解析が期待される。

胆管癌の特殊な病態であるIPNBでは、多くの場合浸潤傾向に乏しく外科的完全切除により良好な予後が期待されるが、浸潤癌に進展した症例は通常の肝内胆管癌や肝外胆管癌と同等のフォローアップや補助療法が必要である。胆管上皮に沿った表層進展が多く、診断・治療上の大きな問題点と思われる。

文 献

- 大塚将之, 木村文夫, 清水宏明, ほか. 肝内胆管癌の治療方針. 肝胆脾 2006; 53: 983.
- 日本肝癌研究会・編. D. 肉眼分類. 臨床・病理原発性肝癌取り扱い規約(第5版). 東京: 金原出版; 2008. p. 17.
- Suh KS, Roh HR, Koh YT, et al. Clinicopathologic features of the intraductal growth type of peripheral cholangiocarcinoma. Hepatology 2000; 31: 12.
- Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, et al. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. Br J Surg 2002; 89: 1525.
- 山本雅一, 富岡寛行, 今井健一郎, ほか. 胆管内発育型肝内胆管癌の手術術式と治療成績. 消化器画像 2005; 7: 817.
- Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, et al. Biliary papillary neoplasm of the liver. Histol Histopathol 2002; 17: 851.
- Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. Intraductal papillary neoplasma of the liver associated with hepatolithiasis. Hepatology 2001; 34: 651.
- Ishida M, Seki M, Honda K, et al. Intraductal mucinous tumors occurring simultaneously in the liver and pancreas. J Gastroenterology 2002; 37: 1073.
- 日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会・編. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告書(2002~2003). 京都: 日本肝癌研究会事務局; 2006. Table; p. 188, Fig.; p. 73-1, 2.
- 日本胆道外科研究会・編. B.I.3腫瘍の肉眼的形態分類. 外科・病理胆道癌取り扱い規約(第5版). 東京: 金原出版; 2004. p. 15.
- 佐々木素子, 中沼安二. 肝門部胆管癌の病理学的進展様式. 肝胆脾 2005; 50: 427.
- 大塚将之, 伊藤 博, 木村文夫, ほか. 末梢型肝内胆管癌の定義と病態の多様性. 肝胆脾 2005; 50: 827.
- Aoki S, Okayama Y, Kitajima Y, et al. Intrahepatic biliary papilloma morphologically similar to biliary cystadenoma. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 321.
- 中沼安二, 富士井孝彦, 大平周平, ほか. 原発性硬化性胆管炎と発癌. 胆と脾 2005; 26: 351.
- Abraham SC, Lee JH, Hruban RH, et al. Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. Hum Pathol 2003; 34: 902.
- 七島篤志, 角田順久, 木下直江, ほか. 胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)の1例. 胆道 2006; 20: 213.
- Nanashima A, Sumida Y, Tamaru N, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct extending

- superficially from the intrahepatic to extrahepatic bile duct. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 495.
- 18) 中沼安二, 佐々木素子, 全 陽. 肝内胆管癌 : 病理形態からみたその発生. *肝胆膵* 2006 ; 53 : 973.
- 19) 全 陽, 板津慶太, 中西喜嗣, ほか. 胆管内乳頭状腫瘍の病理学的特徴と胆道系腫瘍における位置づけ. *胆と膵* 2006 ; 27 : 443.
- 20) Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, et al. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery : a preliminary study. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 1095.
- 21) Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma : consensus document. *Gut* 2002 ; 51 : VI1.
- 22) Lai EC, Lau WY. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surgeon* 2005 ; 3 : 317.
- 23) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas : an updated experience. *Ann Surg* 2004 ; 239 : 788.
- 24) Nagino M, Kamiya J, Arai T, et al. One hundred consecutive hepatobiliary resections for biliary hilar malignancy : preoperative blood donation, blood loss, transfusion, and outcome. *Surgery* 2005 ; 137 : 148.

*

*

*