

胆道癌の病理診断

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/2297/35201

胆道癌の診断 胆道癌の病理診断

Pathological diagnosis of cancer of the biliary tract

中沼 安二* Yasuni Nakanuma
原田 憲一** Kenichi Harada
木村 康*** Yasushi Kimura
佐藤 保則*4 Yasunori Sato
佐々木素子** Motoko Sasaki
池田 博子*5 Hiroko Ikeda

●要旨●胆道癌の病理（肉眼像と組織像）を、『胆道癌取扱い規約』に従い、胆管癌を中心に解説した。胆道癌、とくに肝門部癌の分類と位置づけを述べた。現在、胆道癌の患者は世界的に増加傾向にあり、また外科的切除が唯一の根治的治療法であることから、手術に関連した病理情報が患者の予後の推定、治療法の開発、手術法の改善に重要である。また、胆道癌の予後良好群の設定とその解析、さらには胆道癌の前癌病変の解析も今後の課題と思われる。

● key words : 胆道癌, 肝門部癌, 胆管上皮内腫瘍, 表層進展, 胆管内乳頭状腫瘍

はじめに

わが国の『胆道癌取扱い規約』第5版¹⁾によれば、胆道癌 (cancer of the biliary tract) は、肝外胆管癌、胆嚢癌、それに乳頭部癌を指している。これらの癌腫は現在、発見時あるいは診断時、すでに進行した症例が多い。そして、外科的切除が唯一の根治的治療を目指す方法であるが切除不能例も多く、また外科的切除可能例でもその長期生存例は少なく、予後は不良である^{2)~5)}。胆道癌の組織型として、そのほとんどが腺癌であり、高分化型～中分化型管状腺癌がもっとも一般的である。しかし、まれな組織型を示す胆道癌も知られている。

本稿では、胆道癌、とくに肝外胆管癌の病理診断を中心に、その肉眼像、組織型について記述する。さらに、最近注目されている傍肝門部胆管癌 (perihilar cholangiocarcinoma)、早期胆道癌、乳頭状胆管腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of bile duct)、それに平坦型前癌病変 (biliary intraepithelial neoplasm)

についても解説する。まず、胆道系の解剖に関して簡単に記載する。

胆管系の解剖学

胆道系は、肝細胞の毛細胆管 (bile canaliculus) と連結する細胆管 (bile ductule) から始まり、肝内小型胆管〔小葉間胆管 (interlobular bile duct) と隔壁胆管 (septal bile duct) からなる〕、肝内大型胆管 ≪ intrahepatic large bile duct〔区域胆管 (segmental duct)、領域胆管 (area duct)、およびその3～4次分枝〕≫を経て、左右肝管とその合流部、それに肝外胆管 (上部胆管、中部胆管、下部胆管)、それに乳頭部を経て、十二指腸に至る胆汁排泄の導管である (図1)。胆嚢は胆嚢管を介して肝外胆管に開口する。胆道系は一層の胆管 (胆道) 上皮〔cholangiocyte (biliary epithelial cells)〕で覆われている。なお、肝内大型胆管や胆嚢管、肝外胆管には付属腺 (peribiliary glands) が分布している¹⁾⁶⁾。

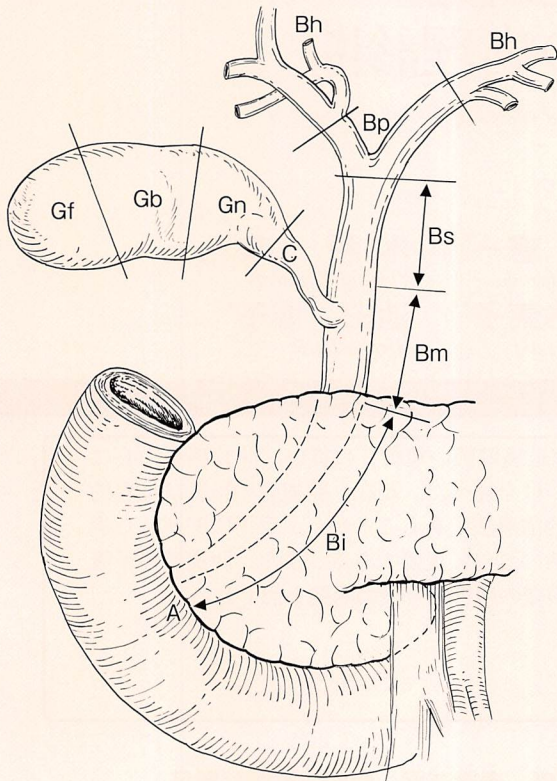
『胆道癌取扱い規約』分類およびその他の分類

胆管あるいは胆道の癌に関して、複数の名称と定義

* 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学教授

** 同准教授 *** 同教室 *4 同講師

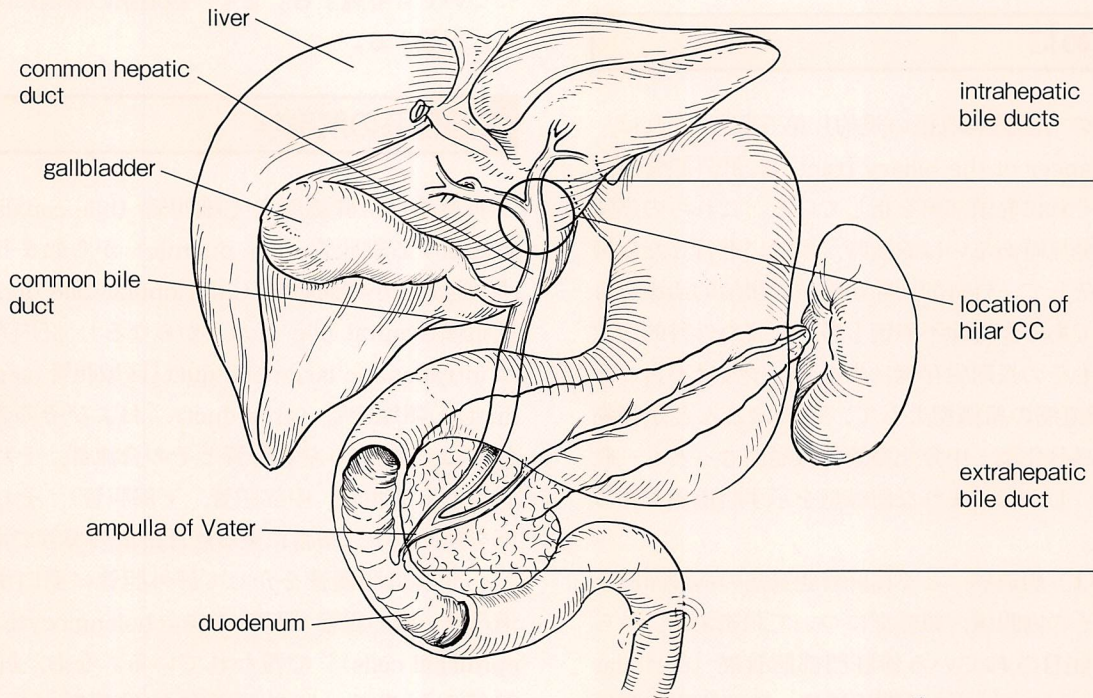
*5 同大学付属病院病理部



〔日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約，第5版，金原出版，東京，2002。（文献¹⁾より引用・改変〕

a：肝外胆道系の区分

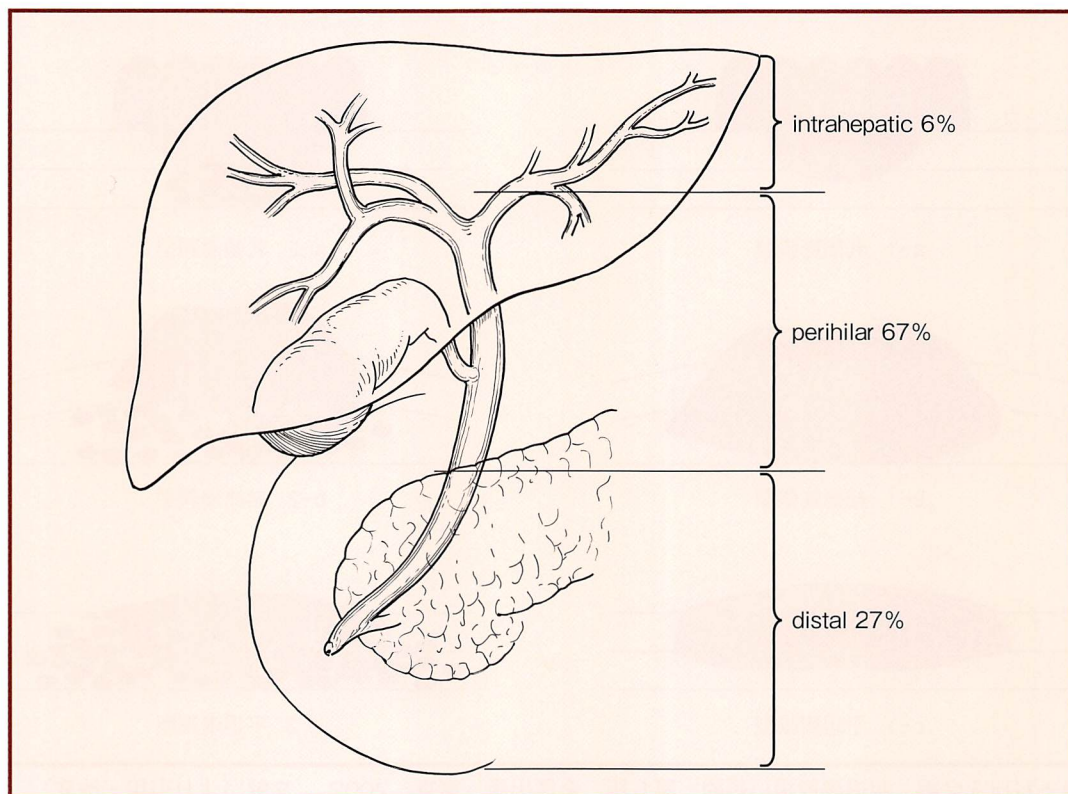
Bp：肝門部胆管，Bs：上部胆管，Bm：中部胆管，Bi：下部胆管，Gf：胆嚢底部，Gb：胆嚢体部，Gn：胆嚢頸部，C：胆嚢管，A：乳頭部



〔文献²⁾より引用・改変〕

b：hilar cholangiocarcinoma の位置

図 1-(1)



〔文献¹⁰⁾より引用・改変〕

c : cholangiocarcinoma を intrahepatic, perihilar, distal の3種類に分類

図 1-(2)

がある。わが国では『胆道癌取り扱い規約』に基づく分類が一般的に用いられている¹⁾。その他、奥田らの分類、米国のSEER (Surveillance Epidemiology and End Results) の分類、最近では Johns Hopkins グループによる分類がある。その分類は微妙にずれており、疫学調査結果や治療などに違いが生じている²⁾³⁾⁷⁾。

1. 『胆道癌取り扱い規約』分類

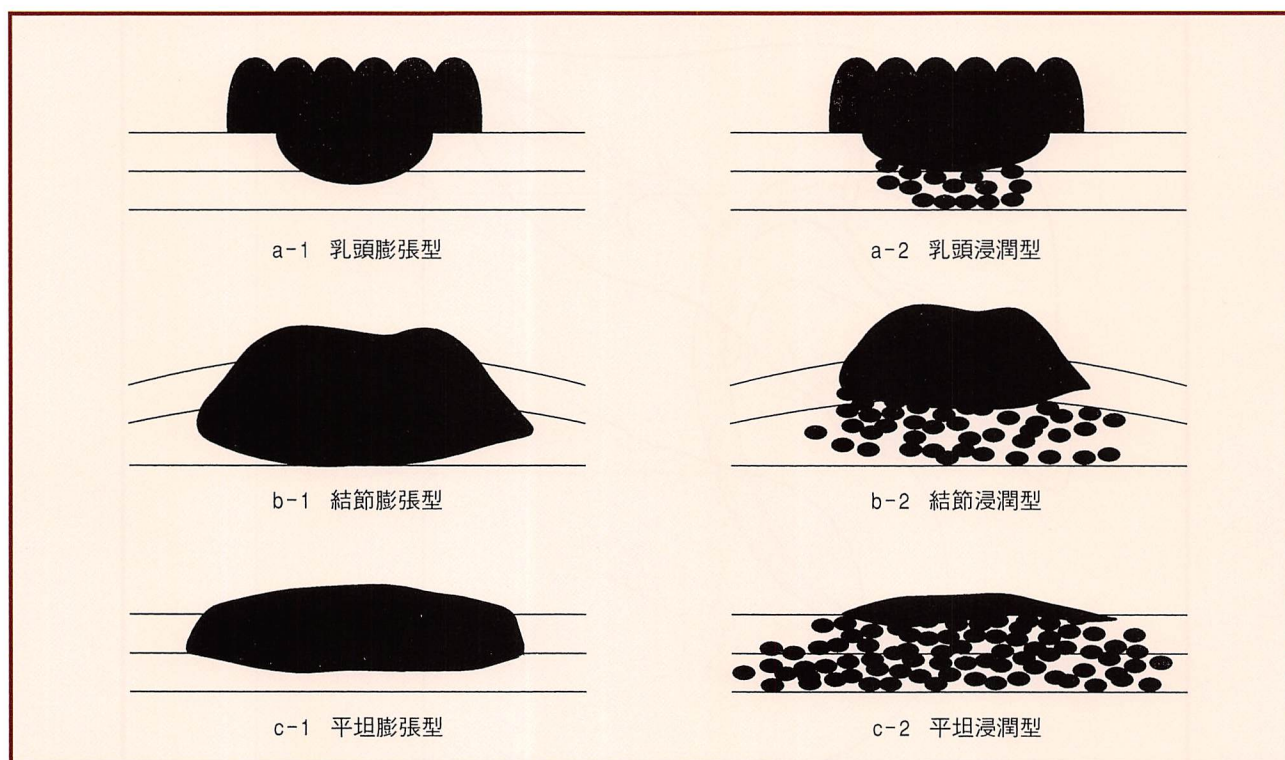
胆道癌は肝外胆道系に発生する上皮性悪性腫瘍であり、胆道上皮に由来する、あるいは腫瘍細胞が胆道上皮に類似する癌腫の総称名であり、胆管周囲付属腺に由来する腺癌も存在する。肝外胆道系は、『胆道癌取り扱い規約』では、左右肝管、肝外胆管、胆嚢、乳頭部に区分され(図1)、各々に対応して胆道癌は、胆管癌、胆嚢癌、それに乳頭部癌に分類される。胆管癌(bile duct carcinoma)は肝外胆管に発生する癌腫である。さらに、『胆道癌取り扱い規約』によれば、胆管癌は癌腫の局在が明瞭な場合、その主として局在する部位により肝門部癌(左右肝管癌と肝管合流部癌)、上部胆管癌、中部胆管癌、下部胆管癌に分類され、癌腫が胆管に広汎に及ぶ場合は、広範囲胆管癌と呼ぶ¹⁾。肝内胆管癌の肝門型は、左右肝管より肝側の大型胆管

から発生した癌腫とされ、米国のSEERでもこの定義に基づき、肝内胆管癌および肝外胆管癌の分類や疫学調査などに用いられている²⁾⁸⁾。しかし、肝門領域の癌では、胆道癌としての肝門部胆管癌(狭義)と傍肝門の肝内大型胆管に発生する胆管浸潤型の肝内胆管癌の鑑別は、進展例では困難な例がほとんどである。なお、例外的に肝内結石症、Caroli病などの先行する病的肝内大型胆管から発生する肝内胆管癌では、初期段階で発見あるいは診断されることがあり、鑑別が可能な場合がある。

2. その他の分類

1) 肝内胆管癌と肝外胆管癌

cholangiocarcinomaの日本語は胆管癌がよいと思われるが、わが国では一般的に胆管癌は後述のごとく、肝外胆管に発生する癌腫に用いられているので、ここでは英語のまま使用する。cholangiocarcinomaは、解剖学的な部位から大きく肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma)と肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma)に分類されてきた²⁾⁷⁾。cholangiocarcinomaは、近年、わが国を含め世界的に、増加の傾向にある²⁾³⁾⁵⁾。しかし、図1bに示すごとく、肝



〔日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約，第5版，金原出版，東京，2002。（文献¹¹）より引用・改変〕

図2 胆管癌の肉眼的分類

門部に発生する胆管癌〔肝門部癌（hilar cholangiocarcinoma）〕を肝内胆管癌に入れるか，あるいは肝外胆管癌に入れるか，また独立して扱うかにより，これらの cholangiocarcinoma の頻度は大きく異なることが指摘されている²⁾³⁾⁵⁾。

2) 肝門部胆管癌と傍肝門部胆管癌

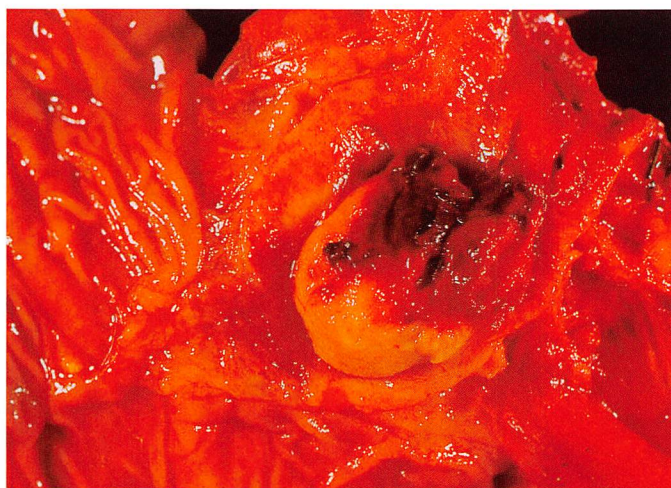
肝門部癌は，Klatskin により詳細に記載されたもので，左右肝管の合流部に腫瘍病変の主座とする癌腫であり，Klatskin 腫瘍として国際的に認知されている⁹⁾。肝門部癌は，欧米での検討では cholangiocarcinoma の中でもっとも多く（50～60%），肝への直接浸潤や門脈域に沿った浸潤を示すことが多い。肝内胆管癌が10%前後で，肝門部癌を除く肝外胆管癌が20～30%とされている。癌腫が肝門部の胆管で増殖，浸潤している例では，肝門部癌と肝内胆管癌の肝門型は，具体的な鑑別は困難なことが多い。さらに，上部胆管癌で肝門部に進展した症例も肝内の門脈域や肝実質にまで浸潤すると，肝門部胆管癌との鑑別が困難となる。

肝外胆管の肝門部癌，肝内胆管癌の肝門型，さらに上部・中部胆管癌は，その臨床病理像が類似しており，左右肝管合流部を含む肝門部切除を行うことが多く，一方，下部胆管癌では臍頭十二指腸切除術を行うこと

が多い。一方，肝門部への浸潤を伴わない肝内胆管癌は肝切除を行うことが多い。このような外科治療学的な観点から，1996年に，Johns Hopkins グループらは，肝外胆管の肝門部癌，肝内胆管癌の肝門型，さらに上部・中部胆管癌を一括して〔perihilar cholangiocarcinoma（傍肝門部胆管癌）〕として扱い，胆道に発生する癌腫（cholangiocarcinoma）を intrahepatic cholangiocarcinoma, perihilar cholangiocarcinoma, distal cholangiocarcinoma（『胆道癌取扱い規約』の下部胆管癌に相当）に大きく分類することを提唱している（図1c）¹⁰⁾。この分類は国際的にも用いられており⁵⁾，またわが国でも用い始められている¹¹⁾。わが国の『胆道癌取扱い規約』での広義の肝門部胆管癌に加え，わが国の上部胆管癌と中部胆管癌も含めた概念である。この分類では，肝内胆管癌はいわゆる末梢型の肝内胆管癌であり，肝実質内に発生する腺癌とされる。

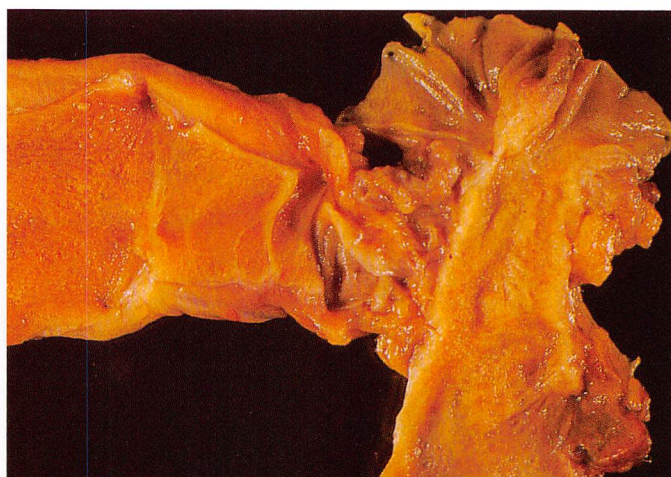
胆道癌の肉眼像と組織像

わが国の『胆道癌取扱い規約』第5版¹⁾に従い，胆道癌の肉眼像と組織像を解説する。



〔日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約，第5版，金原出版，東京，2002.（文献¹⁾より引用〕

a：乳頭型胆管癌



〔日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約，第5版，金原出版，東京，2002.（文献¹⁾より引用〕

b：結節浸潤型胆管癌



〔日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約，第5版，金原出版，東京，2002.（文献¹⁾より引用〕

c：平坦浸潤型胆管癌

図3 胆管癌の肉眼像

1. 肉眼像

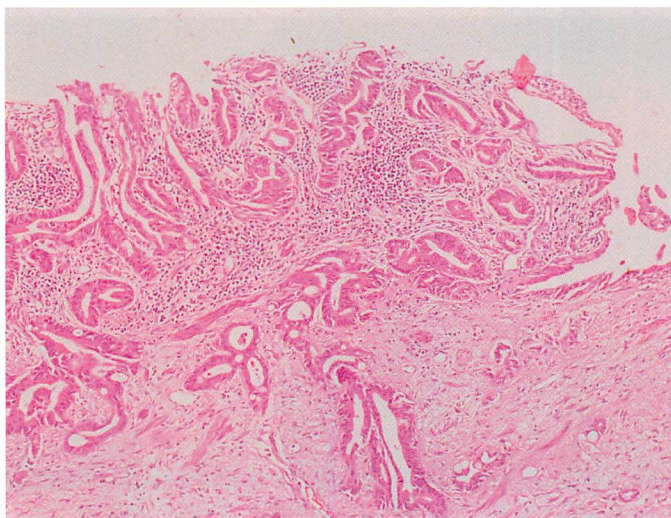
『胆道癌取扱い規約』では，胆道癌の肉眼像は粘膜面からみると乳頭型，結節型，それに平坦型，その他の型に分類される（図2）。また，断面での壁内浸潤像を基にそれぞれが膨張型と浸潤型に分類される。乳頭型とは，隆起の辺縁が周囲の平坦粘膜から急峻に立ち上がっており，隆起が主に粘膜内の腫瘍成分から形成されているものをいう。有茎性または無茎性（高さは2～3mm）がある（図3a）。結節型とは，隆起の辺縁が周囲の平坦粘膜へなだらかに移行することが多く，隆起が主に深部に浸潤した腫瘍成分から形成されているものをいう（図3b）。平坦型とは明瞭な隆起を形成しないものをいう（図3c）。一般に，この中で膨張型のもはまれで，大部分が浸潤型であり，これが従来浸潤型あるいはびまん浸潤型といわれているものである。

欧米では一般的に，papillary type, nodular, sclerosing type に分類されており⁹⁾，平坦型が，欧米での

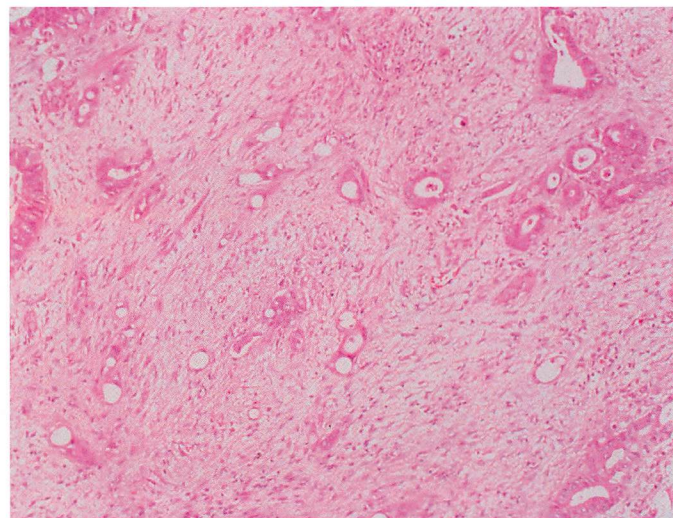
sclerosing type に相当すると思われる。まれではあるが，胆管が種々の程度に拡張し，胆管粘膜が粗造あるいは微細顆粒状で，顕微鏡的に初めて粘膜面を広汎に進展する上皮内腫瘍（粘膜内癌）であることが判明する症例も報告されている。その他の型に属する。なお，乳頭状の有茎性胆管癌の中で，高分化型腺癌で，胆管内腔にポリープ状に増生し，多発傾向のある例は，胆管内乳頭状腫瘍〔intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)〕として扱うほうがよいと思われる^{12)~14)}。

2. 胆道癌の組織像

胆道癌のほとんどは腺癌で，その90%以上は高分化型あるいは中分化型の管状腺癌である（図4a, b）。種々の程度の間質線維増生が特徴であり，またリンパ球などの炎症性細胞浸潤が軽度ではあるがみられ，症例によって目立つ。線維増生があるため，生検での診断で癌成分が採取されない可能性があり，正診率の低



a: 胆管内面で乳頭状の腺癌で、浸潤部で管状の腺癌, HE 染色



b: 胆管壁へ浸潤を示す管状腺癌, HE 染色

図 4 胆管癌の組織像

下の原因となる。また、手術時の断端面での診断にも、この線維化と炎症反応、さらには胆管付属腺の反応性の変化のため、診断に苦慮する例も少なくない。胆道癌が発生した粘膜内腔面では微小乳頭状成分を含む腺癌が遺残している部位があり、粘膜面を種々の範囲で進展する例が多い。とくに、乳頭型の症例では、表層進展が目立つ例が多い⁴⁾¹⁵⁾。

胆管癌の組織型分類は、癌巣が示す組織像のうち、量的に優位 (predominance) を占める組織像をもって行われている。

1) 腺癌 (adenocarcinoma)

組織学的に、乳頭状腺癌および管状腺癌が主である。

(1) 乳頭状腺癌

主に立方あるいは円柱状の癌細胞が血管間質を伴って、乳頭状に増殖した癌 (図 4 a) である。管腔面で微小乳頭状あるいは偽乳頭状の増殖パターンや絨毛状構造を示す。乳頭状腺癌は胆管粘膜内面で見られることが多く、同一症例でも胆管壁に浸潤した部では管状腺癌の形態をとる例が多い。

(2) 管状腺癌

腺腔形成を主体とする腺癌で、円柱状～立方状な癌細胞から構成され、高分化型、中分化型と低分化型に亜分類される (図 4 a, b)。高分化型は、腺腔形成が明瞭な管状腺管からなり、構成細胞は主に円柱～立方状である。中分化型では、腺腔形成は高分化型ほど顕著ではない。管状の癌腺管は大小が目立ち、部分的に分岐・吻合を示し、腺腔が不明瞭になっている群と篩状構造が目立つ群とがある。構成細胞は主に立方状で、

一般に強い核異型を示す。低分化型は、癌細胞は小型腺管のほか、小充実胞巣状、索状の構造を示し、またはばらばらに存在する。構成細胞の異型度は高い。間質は広く、線維組織に富む。

(3) その他の組織型

腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、印環細胞癌、小細胞癌 (内分泌癌)、腺内分泌癌、未分化癌、絨毛癌、癌肉腫、AFP 産生癌、カルチノイド腫瘍、分類不能癌が存在する。これらの腫瘍は、腺扁平上皮癌を除けば、胆管癌ではきわめてまれである。腺扁平上皮癌では、腺癌成分 (腺管や粘液産生細胞) と扁平上皮成分とが、1つの病巣内で相接して、または混在してみられる癌をいう。この診断には、扁平上皮癌が少なくとも病巣の1/4を占めていることが必要とされている。扁平上皮成分が1/4より少ない例は、腺癌に分類し、付記的に扁平上皮癌成分のあることを記載する。

3. 表層進展を示す胆管癌

胆管癌は、主病巣の周囲で、しばしば粘膜病変が遺残しており、さらに粘膜内を周囲に in situ 様に進展することが知られている。とくに、乳頭型の肉眼型を示す症例では、広範囲な粘膜内進展を示す。その先端部では、異型度が低くなり、後述の胆管内上皮性腫瘍 (biliary intraepithelial neoplasm) での高度異型および軽度異型の前癌病変との鑑別が、blind での複数の病理医での検討では粘膜内癌との鑑別が困難となる (図 5 a)¹⁵⁾¹⁶⁾。

さらに、まれではあるが、胆管の拡張を伴うが結節

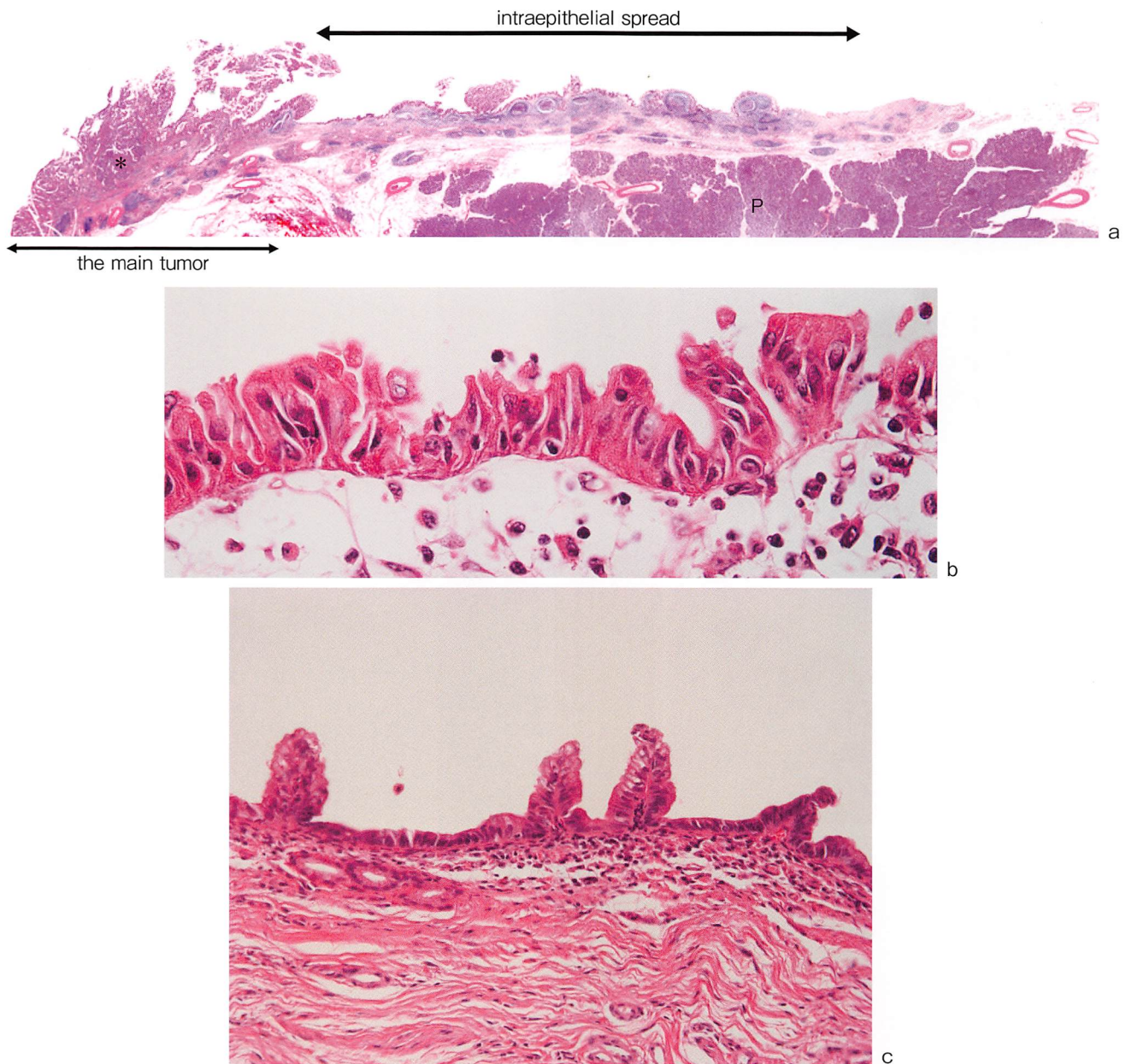


図 5

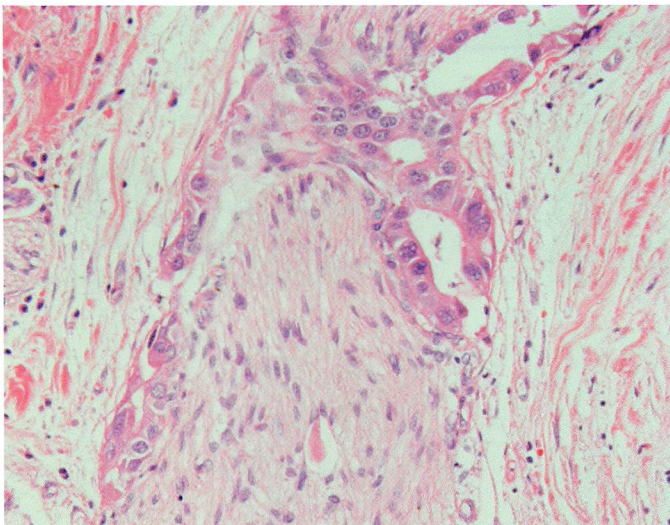
- a, b : 広汎な表層進展を示す胆管癌
 a では左側に乳頭状の腺癌があり, 中央から右の方向に表層進展を示す癌 (intraepithelial spread) をみる。P : 臍
 b : a の拡大像
 c : 拡張した胆管内に腫瘤を形成せずに, 表層進展を示す粘膜内胆管癌

性あるいは乳頭状の病変がなく, かつ胆管内を広汎に粘膜内進展を示す胆管癌も知られている (図 5 b)。今後, これらの症例の診断および解析が必要となる。

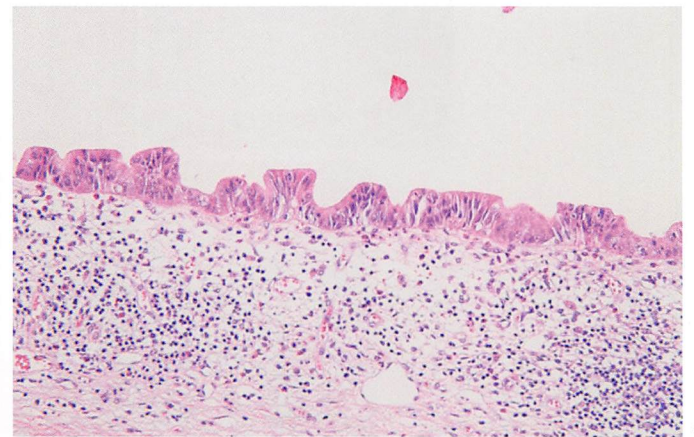
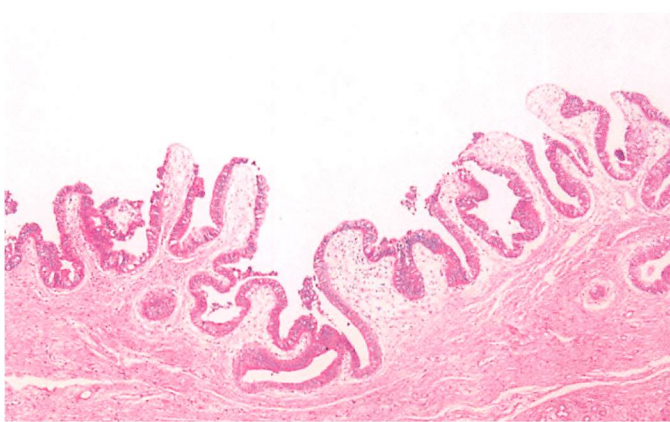
4. 胆管の手術的切除断端の病理

胆道癌, とくに肝外胆管癌では, 対象にする臓器が小さいため, 外科的切除あるいはその断端での腫瘍組織の遺残の有無と局所再発, 術後の予後との関連性は, 外科的に重要な意味がある。そして, 最近の長期予後

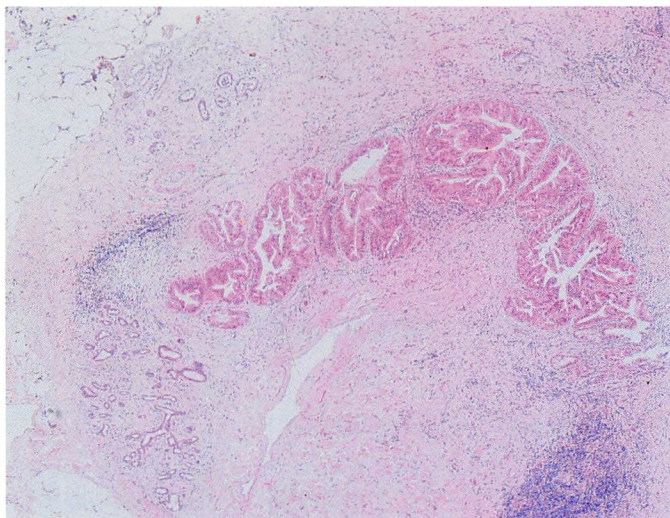
からの解析では, 2つの結果が得られつつある。断端の腫瘍組織の遺残には, 大きく2種類存在する。1つは, 胆管壁内への浸潤病変を断端部位に認めるものであり, 壁内への直接浸潤, 血管内, リンパ管内侵襲, 神経周囲浸潤を示す (図 6 a)。他の1つは in situ 様の粘膜内での腫瘍組織の遺残であり (図 6 b, c), 付属腺導管への上皮内進展も含める (図 6 d)。後述の胆管内上皮性腫瘍 (biliary intraepithelial neoplasm) を含む。in situ 様の浸潤を示す局所遺残の有無は患



a : 神経周囲浸潤を示す胆管癌



b, c : in situ 様の表層進展を示す胆管癌



d : 付属腺の導管内に上皮内進展を示す胆管癌

図 6

者の術後の生存予後には影響しない^{16)~18)}。しかし、少数例では局所再発する症例は知られている。一方、断端部位での癌の浸潤像を伴う遺残は、術後の局所再発および術後の生存予後に、有意に関連することが報告されている。

なお、胆管の切除断端部での病理学的な診断・鑑別

上の問題点として、断端部ではしばしば炎症や線維化があり、壁内への浸潤と増殖する付属腺の反応性異型との鑑別が残る(図7)。炎症と線維化が強い場合、癌細胞の同定が困難な場合がある。また in situ 様の表層進展病変と胆管上皮の反応性異型あるいは増殖との鑑別が問題となる。これらの鑑別には、いずれも経

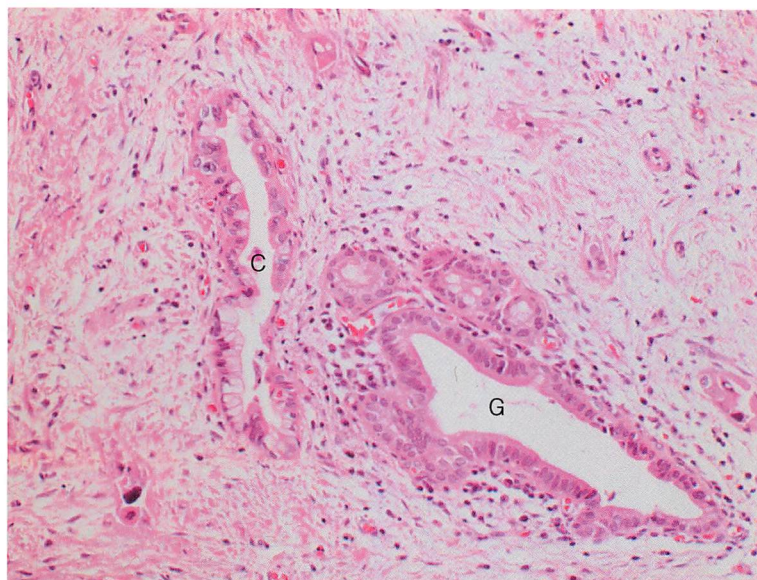


図7 胆管壁に分布する胆管付属腺 (G) と胆管壁に浸潤した胆管癌 (C)。細胞の異型度で両者を鑑別する

験が必要である。

早期胆道癌

比較的予後良好ないわゆる早期の癌（早期癌）が胆道にも存在することが注目されている。『胆道癌取扱い規約』によれば¹⁾、胆道癌の種類により、以下のごとく、定義される。早期胆管癌と早期胆嚢癌で示されているごとく、粘膜下あるいは壁内に存在する既存の腺組織や反応性の腺組織への侵入は、早期癌に含まれている点が特徴である。今後、症例の収集と経過観察により、より詳細な分類と応用が期待される。

1. 早期胆管癌

組織学的深達度が粘膜 (m) 内または線維筋層 (fm) 内にとどまるもので、リンパ節転移の有無は問わないとされている。ただし、付属腺内の上皮内癌は、それが胆管壁のどの層にあっても、粘膜内癌 (m 癌) とするとしている。

2. 早期胆嚢癌

組織学的深達度が粘膜 (m) 内または固有筋層 (mp) 内にとどまるもので、リンパ節転移の有無は問わないとされている。ただし、Rokitansky-Aschoff sinus 内の上皮内癌は、それが胆嚢壁のどの層にあっても、粘膜内癌 (m 癌) とするとしている。

3. 早期乳頭部癌

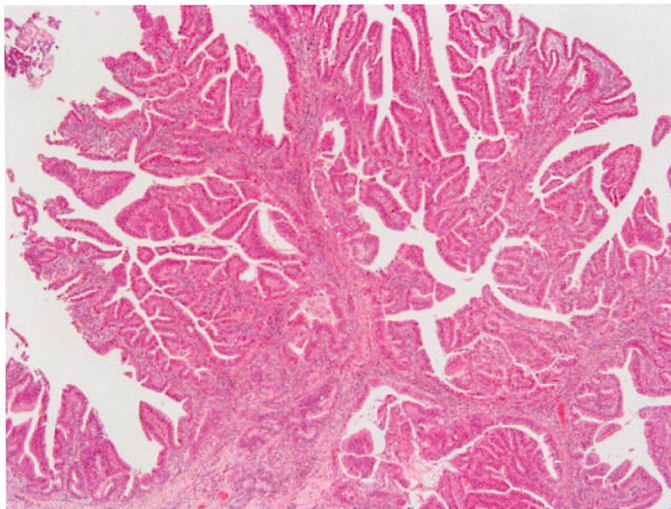
組織学的深達度が粘膜 (m) 内または Oddi 筋 (od)

内にとどまるもので、リンパ節転移を問わないとしている。

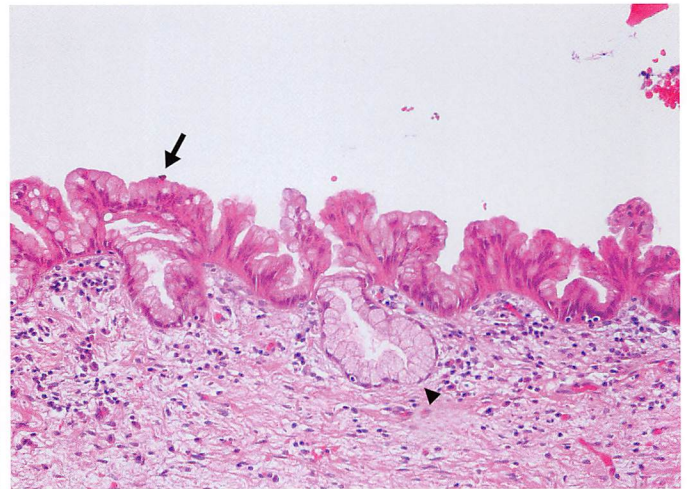
胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of bile duct)

拡張した胆管内で、乳頭状の増殖を示す腺癌あるいは異型上皮の腫瘍性増殖があり (図 8 a)、多くの例で大量の粘液の産生・分泌がみられる。有茎性の乳頭型胆管癌が含まれる。筆者らは肝内結石症に合併する例を中心に発表した¹²⁾、結石症を合併しない症例や Caroli 病に合併する症例もある。胆管内乳頭状腫瘍あるいは粘液産生胆管癌とも呼ばれる。組織学的に高分化型の乳頭状腺癌あるいは絨毛状の腺癌であるが、いわゆる in situ 癌もみられ、さらに細胞異型や構造異型の観点から、癌とはいえない症例 (高異型度あるいは低異型度の dysplasia) もみられる。浸潤部では、しばしば粘液癌の形態 (『胆道癌取扱い規約』での高分化型粘液癌¹⁾) を示し、さらに好酸性変化 (oncocytic change) を示す例も報告されている¹³⁾¹⁴⁾。これらの病態は瘻の IPMT (intraductal papillary mucinous tumor) に類似していることから、胆管 IPMT あるいは胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of bile duct; IPNB) とも呼ばれる¹⁴⁾。

現在、『胆道癌取扱い規約』に記載されている胆道癌の乳頭型で有茎性の症例、また文献的に胆管乳頭腫 (症) (papilloma あるいは papillomatosis) として報告されている病変、さらに『原発性肝癌取扱い規約⁸⁾』で定義されている肝内胆管癌の胆管内発育型 (intra-



a : 胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of bile duct ; IPNB)。HE 染色



b : 胆管上皮内腫瘍 (biliary intraepithelial neoplasm ; Bi-IIN)。HE 染色。矢印は BiIIN で、矢頭は胆管付属腺 (壁内腺)

図 8

ductal growth) は、IPNB の観点から再度検討し、その病態と臨床像と治療法を明らかにする必要があると思われる。とくに、肝内胆管癌での胆管内発育型や粘液産生肝内胆管癌 (胆管内乳頭状腫瘍に含まれる症例が多い) では、外科的切除後の予後のよいことが知られている¹⁹⁾²⁰⁾。胆管癌で乳頭状の肉眼形態を示す一群の腫瘍も、その他の胆管癌とは biological behaviors が異なっているかもしれない。

平坦型胆管上皮内腫瘍

肝内胆管癌を合併した肝内結石症、あるいは肝内結石症単独例でも、非癌部胆管の被覆上皮および増生した胆管付属腺に種々の異型病変のみられることが従来より知られていた²¹⁾。これらは低異型度 dysplasia あるいは高異型度 dysplasia と呼ばれてきた。また、明らかな浸潤のない上皮内癌も知られている。いずれも多段階発癌を示す肝内胆管癌の前癌病変と考えられ、進行癌へと進展すると考えられている。

現在、いくつかの臓器、たとえば睪や子宮頸部で見られる種々の上皮内異型病変 (in situ 癌) は、上皮内腫瘍 (intraepithelial neoplasm) の概念で検討されており、癌化の一連の過程にあるがその速度は種々で、癌へと進展しない例もあると考えられる。われわれは、平成16年度厚生労働省特定疾患肝内結石症調査研究班で行われた多施設研究に参加し、肝内結石症にみられる胆管上皮層内増殖性あるいは異型病変を検討し、反応性群、それに腫瘍性群に大きく分け得るこ

とを interobserver agreement study で示した²²⁾。そして、これらの病変を胆管上皮層内腫瘍性病変 [biliary intraepithelial neoplasm (BiIIN)] と呼ぶことを提唱した (図 8 b)。BiIIN をさらに BiIIN1, BiIIN2, BiIIN3 の 3 段階に分類し、BiIIN3 は上皮内癌であり、BiIIN1 と BiIIN2 は腫瘍性ではあるが、癌とはいえないものとし、異型の程度により 2 分した²²⁾²³⁾。BiIIN1 が従来の low grade の胆管 dysplasia, BiIIN2 が high grade の胆管 dysplasia に相当する。この BiIIN システムが、胆管癌全体の病態把握に応用可能かどうか、また胆管付属腺にも応用可能かは、今後の研究にかかっている。

まとめ

胆道癌、とくに肝門部領域を含めた胆管癌を中心に、その組織像を述べた。さらに胆管内に乳頭状に増殖し、粘液の過分泌する一群の腫瘍 (胆管内乳頭状腫瘍) があり、睪 IPMT と類似しており、今後、肉眼型や予後を加味したこれら乳頭状腫瘍の病態の解析が必要と考えられる。さらに、胆管癌の前癌病変あるいは早期病変の確立とその正確な診断、さらにはこれらの病変に対する臨床的アプローチが、胆管癌の根治的治療に必要と思われる。

文 献

- 1) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約，第 5 版，金原出版，東京，2002。

- 2) Welzel, T. M., McGlynn, K. A., Hsing, A. W., O'Brien, T. R. and Pfeiffer, R. M. : Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.*, 98 : 873~875, 2006.
- 3) Blechacz, B. and Gores, G. J. : Cholangiocarcinoma : Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology*, 48 : 308~321, 2008.
- 4) Igami, T., Nagino, M., Oda, K., Nishio, H., Ebata, T., Yokoyama, Y. and Shimoyama, Y. : Clinicopathologic study of cholangiocarcinoma with superficial spread. *Ann. Surg.*, 249 : 296~302, 2006.
- 5) Malhi, H. and Gores, G. J. : Cholangiocarcinoma : Modern advances in understanding a deadly old disease. *J. Hepatol.*, 45 : 856~867, 2006.
- 6) Nakanuma, Y., Hosoi, M., Sanzen, T. and Sasaki, M. : Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc. Res. Tech.*, 38 : 552~570, 1997.
- 7) Okuda, K., Kubo, Y., Okazaki, N., Arishima, T. and Hashimoto, M. : Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma : A study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer*, 39 : 232~246, 1977.
- 8) 日本肝癌研究会編 : 原発性肝癌取扱規程, 第5版, 金原出版, 東京, 2009.
- 9) Klatskin, G. : Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis : An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am. J. Med.*, 38 : 241~256, 1965.
- 10) Nakeeb, A., Pitt, H. A., Sohn, T. A., Coleman, J., Abrams, R. A., Piantadosi, S., Hruban, R. H., Lillemo, K. D., Yeo, C. J. and Cameron, J. L. : Cholangiocarcinoma : A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann. Surg.*, 224 : 463~473, 1996.
- 11) Ebata, T., Kamiya, J., Nishio, H., Nagasaka, T., Nimura, Y. and Nagino, M. : The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid. *Br. J. Surg.*, 96 : 926~934, 2009.
- 12) Chen, T. C., Nakanuma, Y., Zen, Y., Chen, M. F., Jan, Y. Y., Yeh, T. S., Chiu, C. T., Kuo, T. T., Kamiya, J., Oda, K., Hamaguchi, M., Ohno, Y., Hsieh, L. L. and Nimura, Y. : Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology*, 34 : 651~658, 2001.
- 13) Sudo, Y., Harada, K., Tsuneyama, K., Katayanagi, K., Zen, Y. and Nakanuma, Y. : Oncocytic biliary cystadenocarcinoma is a form of intraductal oncocytic papillary neoplasm of the liver. *Mod. Pathol.*, 14 : 1304~1309, 2001.
- 14) Zen, Y., Fujii, T., Itatsu, K., Nakamura, K., Minato, H., Kasashima, S., Kurumaya, H., Katayanagi, K., Kawashima, A., Masuda, S., Niwa, H., Mitsui, T., Asada, Y., Miura, S., Ohta, T. and Nakanuma, Y. : Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology*, 44 : 1333~1343, 2006.
- 15) Nakanishi, Y., Zen, Y., Kawakami, H., Kubota, K., Itoh, T., Hirano, S., Tanaka, E., Nakanuma, Y. and Kondo, S. : Extrahepatic bile duct carcinoma with extensive intraepithelial spread : A clinicopathological study of 21 cases. *Mod. Pathol.*, 21 : 807~816, 2008.
- 16) Nakanishi, Y., Kondo, S., Zen, Y., Yonemori, A., Kubota, K., Kawakami, H., Tanaka, E., Hirano, S., Itoh, T. and Nakanuma, Y. : Impact of residual in situ carcinoma on postoperative survival in 125 patients with extrahepatic bile duct carcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 2009 (in press).
- 17) Wakai, T., Shirai, Y., Moroda, T., Yokoyama, N. and Hatakeyama, K. : Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*, 103 : 1210~1216, 2005.
- 18) Sasaki, R., Takeda, Y., Funato, O., Nitta, H., Kawamura, H., Uesugi, N., Sugai, T., Wakabayashi, G. and Ohkohchi, N. : Significance of ductal margin status in patients undergoing surgical resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Surg.*, 31 : 1788~1796, 2007.
- 19) Chen, M. F., Jan, Y. Y. and Chen, T. C. : Clinical studies of mucin-producing cholangiocellular carcinoma : A study of 22 histopathology-proven cases. *Ann. Surg.*, 227 : 63~69, 1998.
- 20) Tajima, Y., Kuroki, T., Fukuda, K., Tsuneoka, N., Furui, J. and Kanematsu, T. : An intraductal papillary component is associated with prolonged survival after hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.*, 91 : 99~104, 2004.
- 21) Nakanuma, Y., Terada, T., Tanaka, Y. and Ohta, G. : Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma aetiologically related? : A morphological study of 12 cases of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 406 : 45~58, 1985.
- 22) Zen, Y., Aishima, S., Ajioka, Y., Haratake, J., Kage, M., Kondo, F., Nimura, Y., Sakamoto, M., Sasaki, M., Shimamatsu, K., Wakasa, K., Park, Y. N., Chen, M. F., Atomi, Y. and Nakanuma, Y. : Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma : Preliminary report based on interobserver agreement. *Pathol. Int.*, 55 : 180~188, 2005.
- 23) Zen, Y., Adsay, N. V., Bardadin, K., Colombari, R., Ferrell, L., Haga, H., Hong, S. M., Hytiroglou, P., Klöppel, G., Lauwers, G. Y., van Leeuwen, D. J., Notohara, K., Oshima, K., Quaglia, A., Sasaki, M., Sessa, F., Suriawinata, A., Tsui, W., Atomi, Y. and Nakanuma, Y. : Biliary intraepithelial neoplasia : An international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod. Pathol.*, 20 : 701~709, 2007.