

中部胆管癌の臨床病理学的検討 —特に胆管切除術の意義について—

平井一郎, 木村 理, 渡邊利広, 手塚康二, 菅原秀一郎, 岡崎慎史, 高橋良輔, 安次富裕哉

山形大学医学部外科学第一 (消化器・乳腺甲状腺・一般外科学) 講座
(平成29年11月10日受理)

要 旨

【背景】 いまだ予後不良な胆管癌の浸潤には、胆管の垂直方向と水平方向との2つの進展形式が存在する。今回中部胆管癌において、とくに胆管断端の肝臓側 (hm)、十二指腸側 (dm) について臨床病理学的に検討し、胆管切除術 (BDR) の意義について考察した。

【方法】 当科で経験した中部胆管癌の切除例22例を対象とした。深達度、リンパ節転移、神経浸潤、肝臓側胆管断端 (hm)、十二指腸側胆管断端 (dm) の癌の有無、術後化学療法の有無などの臨床病理学的因子と予後について検討するとともに、胆管切除術 (BDR) の12例と臍頭十二指腸切除術 (PD) を行った10例の予後を比較検討した。

【結果】 BDR+PD全体の平均年齢は71.1歳であった。BDR群の平均年齢は74.3歳、PD群は67.3歳で有意にBDR群の方が高齢であった ($p<0.05$)。中部胆管癌全症例 ($n=22$) の3生率は53.6%、5生率は32.1%であった。BDR群の3生率54.5%、5生率20.5%で、PD群の3生率55.6%、5生率41.7%で有意差を認めなかった。BDR+PD ($n=22$) 群の深達度別には線維筋層 (fm) の4例とも生存中であった。漿膜下層 (ss) 11例の3生率57.1%、5生率28.6%であった。漿膜露出 (se) 7例の3生率は16.7%で5年生存例はなかった。

BDR+PD ($n=22$) 群のリンパ節転移陰性13例の3生率75.9%、5生率51.4%で、リンパ節転移陽性9例の3生率15.6%で5年生存はなかった ($p<0.01$)。神経浸潤陰性17例の3生率44.4%、5生率17.8%で、神経浸潤陽性5例の3生率、5生率はともに17.8%であった ($p<0.05$)。

BDR群 ($n=12$) のhm, dmともに陰性 ($n=4$) の5生率は75%であった。hm, dmともに陽性 ($n=6$) の3生率60%で、5年生存はなかった。hm, dmともに陽性例の平均生存期間は37.5ヵ月であった。

BDR+PD群 ($n=22$) で術後補助化学療法を施行した11例と施行しなかった11例の生存率に有意差を認めなかった。

【結論】 中部胆管癌に対しては原則としてPDが行われるが、BDRでもhm, dmともに陰性でリンパ節転移や神経浸潤のない中部胆管限局例の5生率は75%であり、良好な予後を期待できる。また、hm, dmともに陽性であっても平均生存期間は37.5ヵ月であり、閉塞性黄疸、胆管炎、肝膿瘍を予防するためのBDRの意義はあると考える。

キーワード：胆管切除術、肝臓側胆管断端、十二指腸側胆管断端、臍頭十二指腸切除術

【緒 言】

胆管癌がいまだに予後不良な疾患であるのは、癌のリンパ節転移や肝転移のみならず、胆管閉塞を契機に、黄疸が発症・進行し肝不全に到ったり、胆管炎を併発し肝膿瘍や敗血症に到ったりするためである。

胆管は「胆道癌取り扱い規約 (第5版、2003年)¹⁾」では肝内、肝門部、肝外、臍内の4つに区分されている。肝外胆管は肝門部胆管から臍上縁までをさらに二等分して、肝臓側を上部、十二指腸側を中部としている。

肝門部胆管癌には肝切除、臍内胆管癌には臍頭十二指腸切除 (PD) を行うが、中部胆管癌には胆管切除とともにPDを併せて行うのが本邦では一般的である。

表 1. 中部胆管癌に対するBDR群とPD群の臨床病理学的因子

	BDR (n=12)	PD (n=10)	p 値
年齢	74.3 歳 (61-82)	67.3 歳 (39-79)	p<0.05
男:女	9:3	7:3	
分化型:低分化型	11:1	10:0	
深達度			
fm	2	2	
ss	6	5	
se	4	3	
リンパ節転移あり・なし	4:8	5:5	
神経浸潤あり・なし	8:4	9:1	
肝側断端(hm)あり・なし	8:4	2:8	
十二指腸断端(dm)あり・なし	6:6	—	
化学療法あり・なし	5:7	6:4	

この理由は、中部胆管癌が肝十二指腸間膜リンパ節に転移しやすく²⁾、リンパ流は臍頭十二指腸側に向かい大動脈周囲リンパ節に到るためである^{3), 4)}。しかし本術式は高齢者や高リスク症例には耐術不可能で、より侵襲の少ない胆管切除術 (BDR) を選択せざるを得ない場合にもしばしば遭遇する。

胆管癌の浸潤には、胆管の垂直方向と水平方向の2つの進展形式が存在する。前者は癌が胆管壁を越えて周囲の肝動脈や門脈へ進展していく形式、後者は癌が胆管壁に沿って進展していく形式で、後者はさらに、癌が胆管粘膜を置換しながら進展していく形式 (表層拡大) と、漿膜側のリンパ管や神経に沿って進展していく形式の2つに分けられる。

臨床的には垂直進展はmultiple detector CTで、水平方向は胆管内超音波検査や胆管粘膜生検でそれぞれ評価するが、画像解像度には限界があり、また胆管粘膜外進展は評価不能であることから、進展範囲の正確な術前診断は困難である。さらに中部胆管癌 (癌の主座が中部胆管) の中には、肝臓側胆管や十二指腸側 (臍臓側) 胆管に進展していることもしばしば経験する。

そこで今回、中部胆管癌において、とくに胆管断端の肝臓側 (hm)、十二指腸側 (dm) について臨床病理学的に検討し、BDRの意義について考察した。

【対象と方法】

1999年9月から2017年5月までに当科で中部胆管癌に対し手術を行った22例を対象とした。そのうちBDRを行った12例と同時期に中部胆管癌に対してPD

を行った10例の予後を比較検討した。

BDRは肝十二指腸間膜のリンパ節 (No.12a, b, c)、総肝動脈周囲リンパ節 (No.8a, 8p)、臍頭部後部リンパ節 (No.13a) を郭清した。肝門部および臍上縁で胆管を切除して断端を迅速病理に提出した。肝臓側・十二指腸側胆管断端に肉眼的にも明らかに癌陽性例をhm2, dm2、肉眼的には正常だが病的に上皮内癌を断端に認める症例をhm1, dm1とした。hm1およびhm2を肝臓側断端陽性、dm1およびdm2を十二指腸側断端陽性とした。

BDR群の1例は術後14年6ヵ月の90歳で、PDの1例は術後16年11ヵ月後の88歳で黄疸、転移なく老衰のため死亡されており、うちきり例として臨床病理学的因子別の予後の解析を行った。

2群間の有意差はt検定を行い、予後はLog rank testで行った。p<0.05を有意差ありとした。

【結 果】

1. BDR群 (n=12) とPD群 (n=10) の臨床病理学的因子

BDR+PD群 (n=22) の平均年齢は71.1±9.7歳で、男性16例、女性6例であった。BDR群の平均年齢は74.3歳、PD群は67.3歳で、有意にBDR群の年齢が高齢であった (p<0.05)。深達度、リンパ節転移、神経浸潤、肝臓側断端 (hm)、十二指腸側断端 (dm) の癌の有無などについて表1に示した (表1)。PD群にリンパ節転移陽性例が多い傾向であった。

BDR群の内訳は術前にBDRで取り切れると判断し

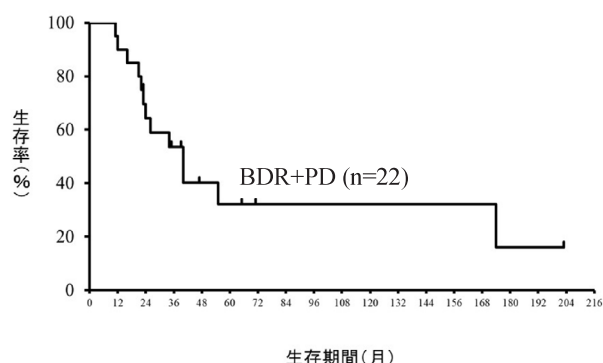


図1. 中部胆管癌に対するBDR (n=12) とPD (n=10) を合わせた22例の生存率

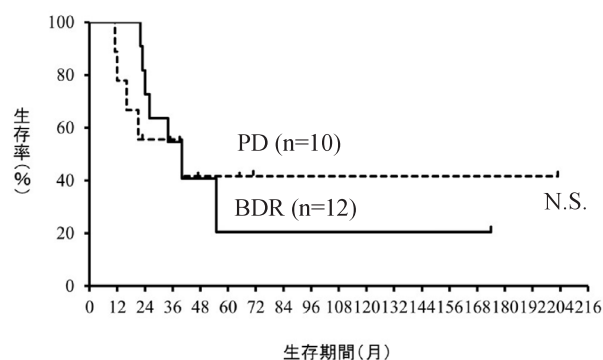


図2. BDR (n=12) とPD (n=10) の生存率

た4例、肝切除を予定していたが、肝切除に先立って切離した十二指腸側断端 (dm) が術中迅速病理で陽性のため、肝切除を行っても十二指腸側に癌が遺残することが判明し、減黄目的に原発巣のみを切除するBDRに術式変更した2例、PDを予定していたが、膵切除に先立って切離した肝臓側の胆管断端 (hm) が術中迅速病理で陽性であり、PDを行っても肝臓側に癌遺残するためBDRに変更した2例、高齢のため胆管断端が陽性になってもBDRと決めていた3例、原発性硬化性胆管炎を疑っていたが、癌であれば左右肝内胆管に広範囲に進展しており、取り切れないと術前判断しBDRを予定していた1例であった。

2. 中部胆管癌 (n=22) の累積生存率、BDR群 (n=12) とPD群 (n=10) の生存率

BDR群 (n=12) とPD群 (n=10) を合わせた全症例 (n=22) の3生存率は53.6%、5生存率は32.1%であった (図1)。BDR群 (n=12) の3生存率54.5%、5生存率20.5%であった (図2)。PD群 (n=10) の3生存率55.6%、5生存率41.7%であったが、両群間に統計学的



図3. BDRのみで14年6ヵ月生存した症例の摘出標本

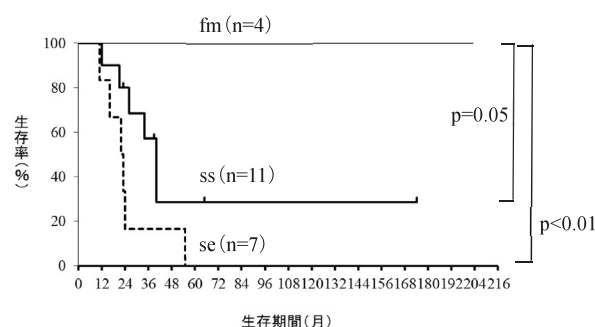


図4. BDR+PD群 (n=22) の深達度別の生存率。fm, 癌の局在が線維筋層にとどまるもの: ss, 漿膜下層にとどまるもの: se, 漿膜を越えて浸潤するもの

な有意差は認めなかった。

BDR群で最長生存例を提示する (図3)。本症例は中部胆管癌に対しBDRを行った。深達度ss、リンパ節転移および神経浸潤陰性でhm, dmともに陰性であった。術後補助化学療法は行わなかったが、BDRのみで術後14年6ヵ月生存し、老衰のため90歳で永眠された。

3. BDR+PD群 (n=22) の深達度別生存率

胆管癌では粘膜内癌と線維筋層 (fm) までの深達が早期癌である。fmの4例とも生存中であった (図4)。漿膜下層 (ss) 11例の3生存率57.1%、5生存率28.6%であった。漿膜露出 (se) 7例の3生存率は16.7%で5年生存例はなかった。fmとss (p=0.05), se (p<0.01) の予後に有意差を認めた。

4. BDR+PD群 (n=22) のリンパ節転移、神経浸潤の有無別の生存率

リンパ節転移陰性13例の3生存率75.0%、5生存率51.4%で、リンパ節転移陽性4例の3生存率15.6%で5

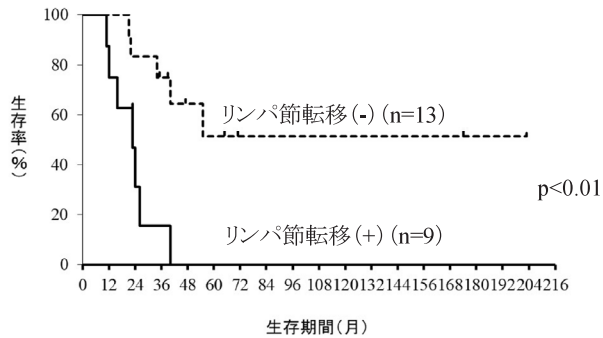


図5. BDR+PD群 (n=22) のリンパ節転移の有無別の生存率

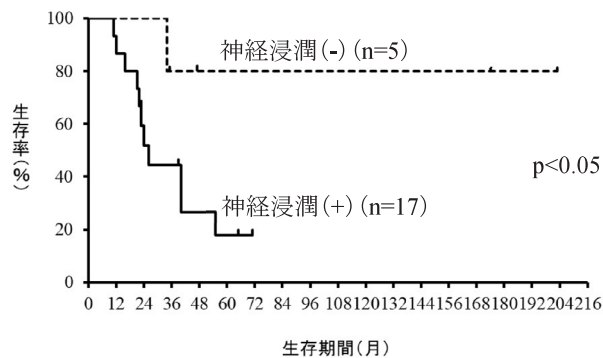


図6. BDR+PD群 (n=22) の神経浸潤の有無別の生存率

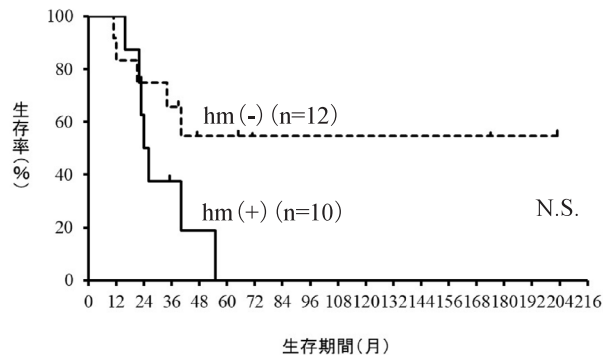


図7. BDR+PD群 (n=22) の肝臓側胆管断端 (hm) が陽性と陰性の予後

年生存はなかった (図5)。神経浸潤陰性5例の3生存率、5生存率はともに80.0%で、神経浸潤陽性17例の3生存率44.4%、5生存率は17.8%であった (図6)。リンパ節転移 ($P<0.01$)、神経浸潤 ($P<0.05$) 陽性例は有意に予後不良であった。

5. BDR+PD群 (n=22) の肝臓側胆管断端 (hm)、BDR群 (n=12) の十二指腸側胆管断端 (dm) の有無別の生存率

BDR+PD群 (n=22) のhm (-) 12例の3生存率65.6%、5生存率54.7%であった。hm (+) 10例の3生存

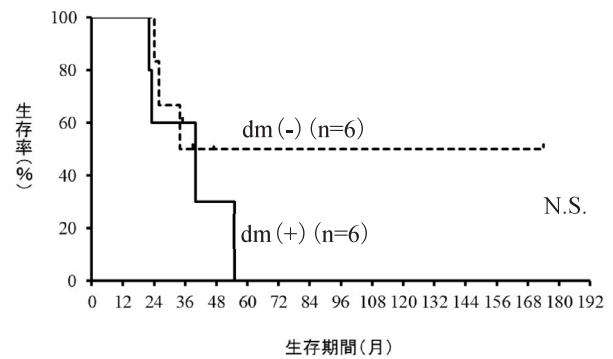


図8. BDR群 (n=12) の十二指腸側胆管断端 (dm) が陽性と陰性の予後

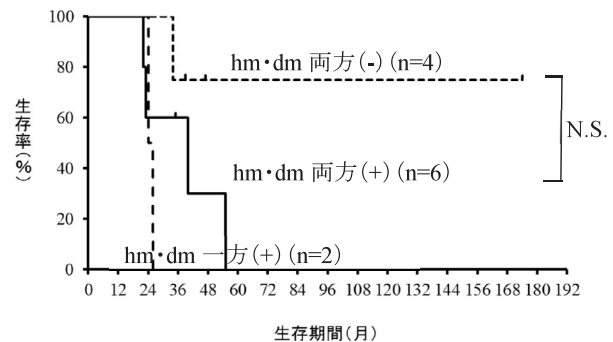


図9. BDR群 (n=12) の肝臓側胆管断端 (hm)、十二指腸側胆管断端 (dm) とともに陽性、ともに陰性、どちらか一方が陽性の予後

率37.5%で5年生存はなかった。hm (-) とhm (+) の予後には有意差を認めなかった (図7)。

BDR群 (n=12) でのみdmが存在するが、dm (-) とdm (+) で予後に有意差を認めなかった (図8)。

6. BDR群 (n=12) の肝臓側胆管断端 (hm)、十二指腸側胆管断端 (dm) 別の生存率

hm, dmともに陰性 (n=4) の3生存率、5生存率ともに75%であった。hm, dmともに陽性 (n=6) の3生存率60%で5年生存はなかった (図9)。hm, dmともに陰性群と陽性群の間に有意差を認めなかった。hm, dmともに陽性例の平均生存期間は37.5ヵ月であった。hmまたはdmの1方だけ陽性例が1例ずつであった。hm, dmともに陰性の4例のうち3例は分化型腺癌であった。深達度は1例がfm、3例がssであった。4例ともリンパ節転移はなく、3例は神経浸潤がない比較的進行していない癌であった。

hm, dmともに癌陽性であったがB型肝炎のため肝臓同時切除は危険と判断してBDRを行った症例を提示する (図10)。術後、外来で塩酸ゲムシタビンの化学療法を隔週投与で行い4年7ヵ月生存した。

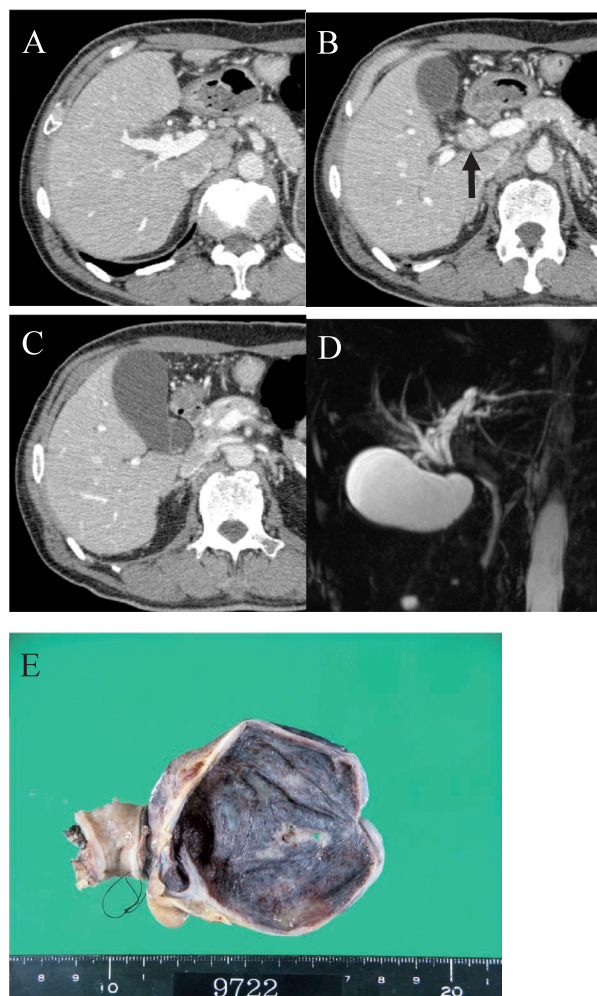


図10. 本症例はhm2, dm2で明らかに両側の胆管断端が癌陽性となったが、術後、外来化学療法を行い、4年7ヵ月生存した

図10A. CT像、頭側、B. 中間、C. 尾側
CTで中部胆管に腫瘍を認める（矢印）

図10D. MRCPで中部胆管の狭窄と肝内胆管の拡張を認める

図10E. BDR切除標本では中部胆管壁の腫瘍による肥厚を認める

7. BDR+PD群 (n=22) の術後補助化学療法を施行した11例と施行しなかった11例の生存率には有意差を認めなかった (図11)。

【考 察】

胆管は肝内胆管からVater乳頭部まで連続しており、胆管癌の範囲はさまざまである。一般的には膵内（下部）胆管癌は術後生存率が肝門部胆管癌より良好である。膵内胆管癌はPDで一塊として腫瘍を摘出できる

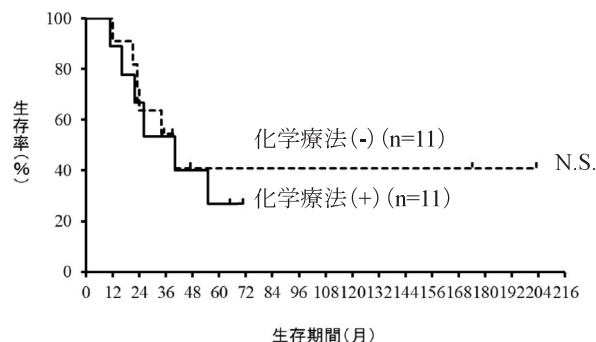


図11. BDR+PD群 (n=22) の術後補助化学療法の有無別の生存率

が、肝門部胆管癌では残存側の門脈、肝動脈などを温存するため、顕微鏡的な癌細胞が遺残してしまうためと考えられる。中部胆管癌も肝門部胆管癌と同様に予後不良で5生存率18%と報告されている⁵⁾。

胆管癌を切除するためには大きな侵襲を伴う手術が必要である。KimuraはPDで入院死亡率0%と報告しているが⁶⁾、本邦で行われた8,575例のPDを統計学的に検討したところ2.8%の入院死亡率があったと報告している⁷⁾。胆管癌では膵実質が軟らかく、術後膵液瘻による後出血や腹腔内膿瘍のため3.8%の入院死亡率があった。一般外科で施行されている胃癌、大腸癌、乳癌などの死亡率は1%未満であり、PDの危険性は高いと言える。また肝切除では7,732例の検討で4.0%の入院死亡率であった⁸⁾。さらに肝切除に加えてPDを行う肝膵同時切除術は肝内胆管から膵内胆管まで広範囲に切除できるが、その入院死亡率は7.6%と非常に高い⁹⁾。よって胆管癌症例では胆管を広範囲に切除したいが、年齢や心肺機能、肝予備機能などを考慮して術式を選択する必要がある。

他領域癌ではほとんどの癌を切除して1cm以下の遺残癌には化学療法を行うという考え方もあるが、消化器癌の外科治療では癌遺残なく切除するR0切除が大切である¹⁰⁾。よって中部胆管癌に対しては本邦ではPDが標準術式となっている。しかし胆管癌に限っては切除断端が粘膜内癌 (carcinoma in situ) であれば比較的予後良好という報告がある^{11) - 13)}。これらの報告は肝切除やPDのものであり、BDRで肝臓側 (hm) と十二指腸側 (dm) 両方についての検討は少ない^{14), 15)}。

自験例では中部胆管癌に対するPDの5生存率は41.7%でBDR群の20.5%より高かったが、有意差は認められなかった。この原因としてBDR群は比較的進行していない症例が含まれていたために生存率が高くなったこと、PD群は進行症例が多かったために生存率が低くなったことの2点が考えられた。PD群に

は深達度の浅いfm症例が2例含まれ、リンパ節転移、神経浸潤を認めなかった。この2例に対しBDRでもよかった可能性は考えられるが、71歳、75歳で体力もあり耐術可能と判断してPDを行った。前者は16年11ヵ月で老衰のため永眠し、後者は5年11ヵ月無再発生存中である。

中部胆管癌に対する術後補助化学療法については一定の見解がない現状にあり、hm, dmともに陽性のBDR症例に対し化学療法 (S-1¹⁶⁾) で3年以上再発なしとの報告や、放射線化学療法を行っている施設もあるが¹⁷⁾、自験例では術後補助化学療法の有無による予後に有意差は認められなかった。

【結 語】

中部胆管癌に対しては原則としてPDが行われるが、BDRでもhm, dmともに陰性でリンパ節転移や神経浸潤のない中部胆管限局例の5生率は75%であり、良好な予後を期待できる。また、hm, dmともに陽性であっても平均生存期間は37.5ヵ月であり、閉塞性黄疸、胆管炎、肝膿瘍を予防するためのBDRの意義はあると考える。

【参考文献】

- 胆道癌取扱い規約 第5版. 日本胆道外科研究会編. 東京, 金原出版, 2003: 2-3
- 木村理, 新海宏, 二川憲昭, 森兼啓太, 韓一秀, 井上知己ほか: 大動脈周囲リンパ節郭清の手術手技. 胆道癌の大動脈周囲リンパ節郭清. 手術 1996; 50: 479-491
- Uesaka K, Yasui K, Morimoto T, Torii A, Yamamura Y, Kodera Y, et al: Visualization of routes of lymphatic drainage of the gallbladder with a carbon particle suspension. J Am Coll Surg 1996; 183: 345-450
- Hirai I, Murakami G, Kimura W, Nara T, Dodo Y: Long descending lymphatic pathway from the pancreaticoduodenal region to the para-aortic nodes: its laterality and topographical relationship with the celiac plexus. Okajimas Folia Anat Jpn. 2001; 77: 189-199
- 永川宅和, 萱原正都: 胆道癌登録成績が教える胆道癌の診断と治療のあり方. 東京, 金原出版, 2005: 26-27
- Kimura W: Strategies for the treatment of invasive ductal carcinoma of the pancreas and how to achieve zero mortality for pancreaticoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2008; 15: 270-277
- Kimura W, Miyata H, Gotoh M, Hirai I, Kenjo A, Kitagawa Y, et al: A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 2014; 259: 773-780
- Kenjo A, Miyata H, Gotoh M, Kitagawa Y, Shimada M, Baba H, et al: Risk stratification of 7,732 hepatectomy cases in 2011 from the National Clinical Database for Japan. J Am Coll Surg. 2014; 218: 412-422
- Otsubo T, Kobayashi S, Sano K, Misawa T, Ota T, Katagiri S, et al: Safety-related outcomes of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery board certification system for expert surgeons. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2017; 24: 252-261
- Nomura T, Tsuchiya Y, Nashimoto A, Yabusaki H, Takii Y, Nakagawa S, et al: Prognostic factors for radical resection of middle and distal bile duct cancer. Hepatogastroenterology 2009; 56: 294-298
- Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K: Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer 2005; 103: 1210-1216
- Sasaki R, Takeda Y, Funato O, Nitta H, Kawamura H, Uesugi N, et al: Significance of ductal margin status in patients undergoing surgical resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. World J Surg 2007; 31: 1788-1796
- Igami T, Nagino M, Oda K, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, et al: Clinicopathologic study of cholangiocarcinoma with superficial spread. Ann Surg 2009; 249: 296-302
- 木下壽文, 中山和道, 今山裕康ほか: 中部胆管癌に対する胆管切除術の評価. 胆道 1998; 12: 143-148
- Kwon HJ, Kim SG, Chun JM, Lee WK, Hwang YJ: Prognostic factors in patients with middle and distal bile duct cancers. World J Gastroenterol 2014; 20: 6658-6665
- 伏見航也, 大森敏生: 姑息的手術およびS-1療法にて3年無症候の胆管癌の1例. 癌と化学療法 2015; 42: 1718-1719
- Im JH, Seong J, Lee IJ, Park JS, Yoon DS, Kim KS, et al: Surgery alone versus surgery followed by chemotherapy and radiation in resected extrahepatic bile duct cancer: treatment outcome analysis of 336 patients. Cancer res Treat 2016; 48: 583-593

Clinicopathological study for middle bile duct cancer —especially surgical significance of bile duct resection—

**Ichiro Hirai, Wataru Kimura, Toshihiro Watanabe, Koji Tezuka, Shuichiro Sugawara,
Shinji Okazaki, Ryosuke Takahashi, Yuya Ashitomi**

First Department of Surgery, Yamagata University Graduate School of Medical Science

ABSTRACT

Background: Prognosis of middle bile duct cancer is still poor. Bile duct cancer extend toward horizontal and vertical direction along with bile duct. We report surgical outcome for middle bile duct cancer, special attention to the hepatic and duodenal margin of the bile duct.

Methods: We treated 22 cases of middle bile duct cancer. Prognoses were analyzed according to clinicopathological factors, such as infiltration depth of the bile duct wall, lymph node metastases, perineural invasion, cut margin of bile duct (hepatic margin, hm; duodenal margin, dm). Surgical outcomes of the bile duct resection group (BDR) (n=12) was compared to pancreaticoduodenectomy (PD) (n=10).

Results: Mean age for BDR group was statistically higher (74.3) than PD group 67.3 ($p<0.05$).

Overall 3-years and 5-years survival rates for whole middle bile duct cases (n=22) were 53.6% and 32.1%, respectively. In BDR group (n=12), overall 3-years and 5-years survival rates were 54.5% and 20.5%, respectively. In PD group (n=10), overall 3-years and 5-years survival rates were 55.6% and 41.7%, respectively.

Four cases of early stage of fibromuscular coat (fm) of 22 cases are survival (100%). In 11 cases of submucosal (ss) infiltration, 3-years and 5-years survival were 57.1% and 28.6%, respectively. In 7 cases of serosal exposure (se), 3-years survival was 16.7% and there was no 5-years survivor.

In BDR and PD (n=22) groups, 3-years and 5-years survival rate for lymph node negative were 75.0% and 51.4%, respectively. 3-years survival rate for lymph node positive was worse as 15.6% and there was no 5-years survivor ($p<0.01$). In BDR and PD groups (n=22), 3-years survival rate was 44.4% and 5-years was 17.8% for perineural invasion negative cases. Perineural invasion positive cases revealed worse prognosis, 3-years and 5-years survival rate were 17.8% ($p<0.05$).

3-years and 5-years survival rate of BDR group were 75% for cancer negative margin of both hm and dm (n=4). In BDR group, 3-years survival rate for cancer positive in both hm or dm (n=6) was 60.0% and there was no 5-year survivor. Mean survival period of cancer positive at the cut end of both hm and dm was 37.5 months after surgery. In BDR and PD groups (n=22), there was no prognostic difference between absence and presence of postoperative chemotherapy.

Conclusion: Although PD is standard operation for middle bile duct cancer, BDR can be applied for localized cancer without lymph node metastasis or perineural invasion. BDR for wide spread cancer in high risk cases of middle bile duct cancer is clinically important in order to avoid cholangitis and liver abscess.

Key words: Bile duct resection, hepatic cut margin of bile duct, duodenal cut margin of bile duct, pancreaticoduodenectomy