

肝門部胆管癌の治療 — 予後規定因子と外科治療のあり方 —

東北大学医学部第1外科
小山 研二 後藤 浩志 佐藤 寿雄
東北労災病院外科
松 代 隆

OPERATIVE RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS OF THE UPPER BILE DUCT CANCER

Kenji KOYAMA, Hiroshi GOTO, Toshio SATO
and Takashi MATSUSHIRO

Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

索引用語：上部胆管癌，胆管癌の予後規定因子，癌細胞核 DNA 分析

肝管癌および上部胆管癌を主体とするいわゆる肝門部胆管癌の治療成績はいまだきわめて不良である。今回は著者らの施設においてこれまでに経験した本症の32切除例を検討し、予後を規定する諸因子と手術成績との関連についてのべたい。

I. 自験例の概要

自験32切除例を、胆道癌取扱い規約¹⁾にもとづいて分類すると stage I 8例, II 8例, III 10例, IV 6例である。これらに対して、胆管切除兼胆道再建術を25例、胆管および肝葉切除兼胆道再建7例(右葉切除2例, 左葉切除5例)行ったが、以後前者を胆管切除術、後者を肝切除術と略称する。本症の切除率は44%で、直接死亡は胆管切除に2例, 肝切除に2例計4例であった。

II. 成績

1. stage 別術後生存期間

本症の stage 別生存期間は表1のごとくで、stage I は8例中7例が1年以上生存し、また5例は2年以上生存し、うち3例は目下生存中である。stage II の8例では1年以上生存は1例のみであった。stage III の10例のうち3例が1年以上生存し、その2例が目下生存中である。さらに stage IV では6例中2例が1年以上

表1 stage 別生存期間

Stage	— 肝門部胆管癌 —					
	~8月	6月 ~1年	1 ~2	2 ~3	3 ~5	5~
I	1	2(1)	2	2(2)	1	
II	5	2		1		
III	3	4(1)	2(2)	1		
IV	2	2	1	1(1)		
計	10	9(1)	5(3)	5(1)	2(2)	1

() : 生存中

生存し、うち1例が目下2年以上生存中である。本症全体では32例のうち、1年以上生存は13例で、最長生存例は13年後に老衰死した stage I 症例である。また、これらの生存率は1生率60%、3生率18%、5生率9%であった。

2. 癌腫の形態と予後

癌腫の形態と stage および予後との関係についてのべたい。

まず、癌腫の肉眼型と stage の関係は、図1上のごとく、stage I は8例中3例が乳頭型、2例が結節型で浸潤傾向をもつ形態は3例であった。これに対し、stage II には乳頭型はなく、3例が結節型で5例が浸潤性の形態を示した。stage III, IV は全例が浸潤傾向をもつ形態の癌腫であった。次に、肉眼型と予後の関係は図1下のごとく、乳頭型は少数ながら予後良好であるのに対し、結節型や浸潤形態の症例の生存率はきわめて

※第23回日消外会総会シンポジウム I : 肝門部胆管癌の治療
別刷請求先：小山研二 〒960 仙台市星陵町1-1
東北大学医学部第1外科

図1 癌腫の肉眼型と予後—肝門部胆管癌—

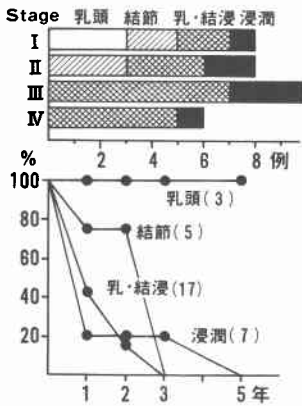


図2 癌腫の組織型と予後—肝門部胆管癌—

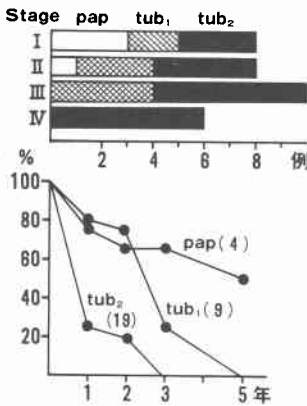
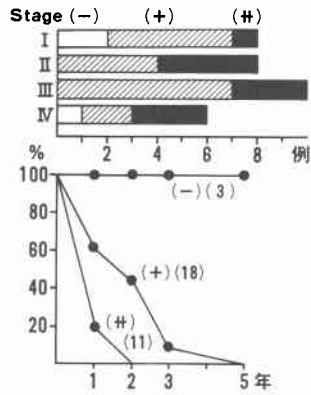


図3 脈管侵襲と予後—肝門部胆管癌—



n₂ 3例であった。stage Iは当然全例 n₀であるが、stage IIも8例中6例が n₀、IIIでは10例中3例が n₀、IVでは6例中5例が n₀であった。n₂ 症例は、いずれも1年以内に死亡しており、また同一の stage であっても n₀ 症例の生存期間の方が n₂ 症例のそれより長い傾向がみられた。

4. 肝浸潤と予後

組織学的肝浸潤は6例にみられ、リンパ節転移と同様にこれの認められる症例の生存期間は短い傾向がみられた。

5. 脈管侵襲と予後

リンパ管、静脈および神経周囲のいずれかへの癌細胞侵入すなわち脈管侵襲を、全くみないもの(-)、軽度に見られるもの(+)、中～高度に認められるもの(++)とに分類した。脈管侵襲(-)は3例のみで、(+)は18例、(++)は11例であり、本症では大部分の症例に何らかの脈管侵襲の存在することが判明した。

脈管侵襲と stage の関係は図3上のごとく、stage Iでは、脈管侵襲(-)が2例、(+)が5例で(++)は1例のみであった。これに対し stage II～IVでは(++)例が多くみられたが各 stage との関係は認められなかった。また、脈管侵襲と生存率の関係は図3下のごとく、少数ではあるが脈管侵襲(-)の3例は予後良好であるのに対し、(+)例は、2生率までは45%であるが3生率で10%に低下し、2年以降での再発頻度の高いことを示唆している。脈管侵襲(++)例には2年以上の生存例はなかった。

6. 肝側断端浸潤と予後

切除標本における肝側断端への癌浸潤を、規約にもとづいて、断端5 mm以内に認めないもの hw₀、認めるもの hw₁、断端に露出しているもの hw₂ とすると、

低値であった。

組織型と stage の関係は図2上のごとく、stage Iは papillary adenocarcinoma (pap. ad.) や adenocarcinoma tubulare₁ (ad. tub₁) の悪性度が比較的低いものが多く、stage IIでは同傾向ではあるが、pap. ad. の頻度が低く、ad. tub₁、ad. tub₂ の比率が増加している。stage IIIでは pap. ad. がなく、ad. tub₁ と ad. tub₂ が略同数で、stage IVでは全例 ad. tub₂ であるなど、stage の進行とともに悪性度の高い組織型を呈する傾向がみられた。組織型別の生存率は図2下のごとく、pap. ad. および ad. tub₁ は2生率までは70～75%と良好で、その後は pap. ad. は比較的高値を持続するが、ad. tub₁ は3生率以降は著明に低下した。ad. tub₂ は1生率がすでに25%で3年以上の生存例はなかった。

3. リンパ節転移と予後

リンパ節転移は、組織学的にみて n₀ 22例、n₁ 7例、

図4 肝側断端浸潤と予後—肝門部胆管癌—

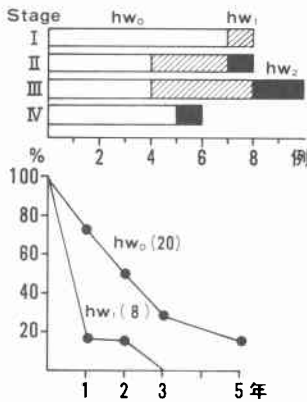


図5 癌細胞核 DNA パターンと生存期間—肝門部胆管癌—

●死亡例, ○生存中症例.

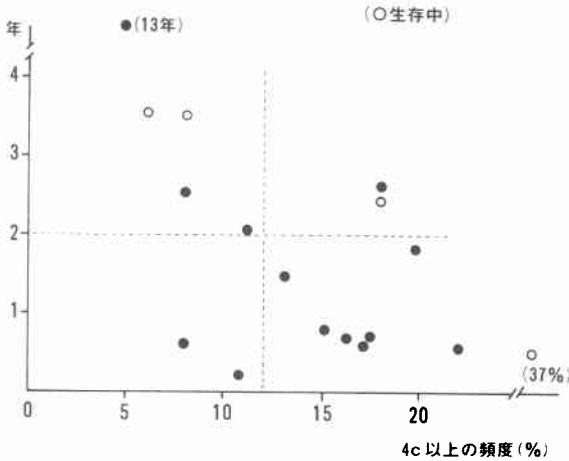


図6 切除術式と術後生存期間—肝門部胆管癌—

術式	—肝門部胆管癌—						計
	～6月	6月～1年	1～2	2～3	3～5	5～	
肝葉切除	3		3(2)		1(1)		7(3)
胆管切除	7	9(1)	2(1)	5(1)	1(1)	1	25(4)
計	10	9(1)	5(3)	5(1)	2(2)	1	32(7)

() 生存中

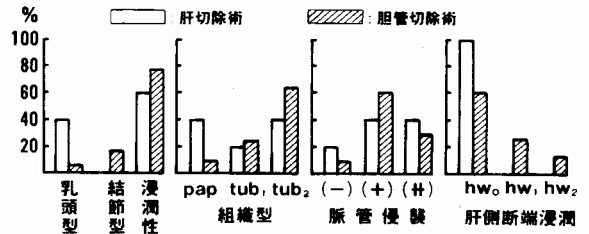


表2 肝門部胆管癌2年以上生存例

年齢	性別	術式	Stage	肉眼型	組織型	脈管侵襲	hw	DNA 4c～	転帰	
1	K 68	♀	胆管切除	I	乳頭	pap	(-)	hw ₀	5	13年. 老衰死
2	S 58	♂	～	I	浸潤	tub ₁	(+)	hw ₀	6	4年. 生
3	M 64	♂	肝切除	I	乳頭	pap	(-)	hw ₀	8	4年. 生
4	S 73	♂	胆管切除	I	結節	tub ₂	(+)	hw ₀	18	2年8月. 癌死
5	S 59	♀	～	I	～	tub ₁	(+)	hw ₀	8	2年8月. 癌死
6	S 72	♂	～	II	～	tub ₂	(+)	hw ₀	11	2年. 癌死
7	K 70	♂	～	III	結浸	tub ₁	(+)	hw ₁	—	2年7月. 癌死
8	T 62	♂	～	IV	～	tub ₂	(+)	hw ₀	—	2年. 生

それらと stage の関係は図4上のごとくである。hw₂ 症例は4例あり、組織学的には治療手術とはいえないが肉眼的に明らかに HW₀であったことから検索症例に加えることにしている。hw₁ は8例あり、stage II, III に多くみられた。これら hw と生存率の関係は、図4下のごとくで、hw₀でも1生率75%、3生率30%、5生率20%と急速に低下した。hw₁には3年以上の生存例がなく、hw₂には1年以上生存した症例はなかった。

7. 癌細胞の核 DNA パターン

すでに報告²³⁾したごとく、Feulgen 染色法で癌腫の核 DNA を染色、測定し、リンパ球のそれを標準値2cとしてヒストグラムを作成した。DNA 相対値が4c以上を示す癌細胞の出現頻度とその生存期間は図5のご

とくである。4c以上の頻度は、2年以上生存例では7例中5例が12%以下であり、また生存期間が2年未満の10例では8例が12%以上であった。すなわち、長期生存例の癌細胞核 DNA 含量は低値であった。

8. 切除術式と予後

本症に対する切除術式と生存期間および各種手術規定因子との関係を図6に示した。肝切除例は7例のみであるが、直接死亡の2例を除くと5例中4例が1年以上生存し、うち3例は目下生存中であり、これは胆管切除例より好成績である。また、この両術式別に予後に関連する因子を比較すると肝切除例が全て hw₀である他は明らかな差はみられなかった。

9. 切除後2年以上生存例

本症の術後2年以上生存例は表2のごとく8例である。胆管切除例が7例のうち5例がすでに死亡しているが、その4例が再発死であった。肝切除例は1例の

みであるが術後4年健在である。これら症例は、これまでに述べてきたとき長期生存の条件、すなわち早期の stage, 非浸潤性の肉眼型, pap. ad. 又は ad. tub₁, 脈管侵襲は (+) まで, hw₀, DNA 4c 以上が12%以下などを備えているものが多い。

考 察

肝門部胆管癌の切除率は、20~40%と報告^{4)~6)}されているが、肝門部における血管の切除、再建も行って切除率を54%に向上させているとの報告もある⁷⁾。切除術式は胆管切除術と肝切除をこれに併施するものにと大別される。原田ら⁶⁾は胆管切除12例、肝切除3例を行ったとし、中山ら⁸⁾は各11例、6例、岡村ら⁹⁾は各8例、8例、都築ら⁹⁾は肝切除のみ13例を行ったと報告している。これら報告例の予後は、胆管切除の43例のうち、1~3年生存が13例、3~5年が5例であり、また肝切除の34例では1~3年生存13例、3~5年生存は5例であった⁹⁾。これは両術式ともそれぞれの適応に従うかぎり手術成績には大差ないようである。これら症例の予後に関する因子は癌腫の stage およびそれを決定する因子—リンパ節転移や肝浸潤外膜浸潤などが重要であることはいうまでもない。それに加えて癌腫の形態や脈管侵襲も stage には関係ないが予後を規定する場合が少なくない。原田ら⁶⁾は肉眼型が乳頭型の症例は stage I, II に属し、浸潤性の形態を示すものは stage III, IV に属することが多いことを指摘している。また永川ら⁴⁾は浸潤傾向をもつものは治癒切除を行っても長期には生存し難いとしている。脈管侵襲についても胆管癌の場合とはくに神経周囲侵襲の頻度が高く、岡村ら⁹⁾は34~53%にこれを認めている。そしてこれを有する症例の予後不良であることは胆道癌全体に共通した傾向である。これらの諸家の報告は著者らの成績と軌を一にしたものである。さらに、本症に対する手術の根治性にかかわることとして肝側切除断端における癌浸潤 hw を重視する必要がある。著者らの成績では hw₀ でも3生率30%、5生率20%と低率で、断端に癌細胞を認める hw₂ の症例では1年以上生存しないことはすでにのべた。hw₀ は長期生存に必要な最低限の条件で、手術の必要条件といえよう。hw₀ とするためには胆管切除よりも肝切除の方が一般的には有利であると考えられる。自験例でも肝切除例は全て hw₀ であり、他の予後規定因子には差がないにもか

かわらず肝切除の方が胆管切除より予後良好な傾向であった。肝側断端浸潤を考慮して必要に応じて積極的に肝切除を行うべきと示唆する成績であった。

最後に、これら症例の予後は癌細胞核 DNA パターンに深く関連していることを強調しておきたい。これは各種消化管癌腫や、著者ら²⁾³⁾がすでに報告したごとく胆嚢癌においても予後と密接に関連し悪性度の指標と考えられている。癌腫の進行度や手術の根治性という普遍的条件とともに、個々の症例のもつ悪性度がその予後を規定する点も無視できない。しかも各種の予後に関連する因子も基本的には癌腫の悪性度によって修飾されていることが強く示唆される。

おわりに

肝門部胆管癌32例切除例を予後規定因子の点から検討し、stage, 形態的特性、脈管侵襲などとともに癌腫のもつ悪性度が予後に密接に関連しているとの成績を得た。また、術後長期生存のためには hw₀ が基本条件で、これを得るために必要に応じて肝切除も併施すべきであるとの結論を得た。

文 献

- 1) 日本胆道外科研究会(編): 外科胆道癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1981
- 2) Koyama K, Goto H, Sato T et al: Nuclear DNA pattern of the gallbladder cancer. *Tohoku J Exp Med* 143: 125-126, 1984
- 3) 小山研二, 佐藤寿雄: 胆嚢癌の予後規定因子. *消化器外科セミナー* 10: 168-178, 1983
- 4) 永川宅和, 上野桂一, 滝 邦知ほか: 胆道癌(乳頭部癌を含む)の肉眼的形態分類について. *胆と膵* 2: 841-848, 1981
- 5) 田代征記, 持永瑞恵, 平岡武久ほか: 胆道癌のリンパ節転移について. *胆と膵* 2: 849-856, 1981
- 6) 原田 昇, 角田 司, 土屋涼一ほか: 胆管癌の Stage 分類と治療成績. *胆と膵* 2: 799-806, 1981
- 7) 都築俊治, 尾形佳郎: 胆管癌の治療. *胆と膵* 2: 793-798, 1981
- 8) 中山和道, 吉田晃治: 肝門部胆管癌切除例の治療成績と治療上の問題点. *日消外会誌* 14: 1375-1380, 1981
- 9) 岡村隆夫, 岩崎洋治, 西村 明: 肝門部胆管癌に対する外科的治療成績向上のための諸問題. *日消外会誌* 14: 1368-1374, 1981