

# 肝胆膵領域における早期の癌の診断と治療

三重大学第1外科

小倉 嘉文 世古口 務 野口 孝 水本 龍二

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EARLY CANCER OF THE LIVER THE BILIARY TRACT AND THE PANCREAS

Yoshifumi OGURA, Tsutomu SEKOGUCHI, Takashi NOGUCHI  
and Ryuji MIZUMOTO

1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Mie University

索引用語：肝胆膵領域，早期の癌

### はじめに

近年、PTC、ERCPなどの胆道や膵管の直接造影法や血管造影のみならず、USやCTなどのnon-invasiveな画像診断法の進歩・普及に伴って、肝胆膵領域における悪性腫瘍の診断率は飛躍的に向上し、比較的早期に診断されて、術後長期の生存が期待できる症例も次第に増加しているが、胃癌や大腸癌とは異って、この領域の早期の癌については、いまだ合意の得られた一定の見解がないのが現状である。

そこで、今回は教室並びに関連施設で手術が行われた肝胆膵領域の癌を対象として、比較的早期の癌と思われる32例をとりあげ、その臨床像並びに病理組織学的特徴と治療成績を検索して、この領域における早期の癌の基準とその診断並びに治療法について検討した。

### I. 検索対象症例

昭和51年9月から昭和59年6月までの7年10ヵ月間に、三重大学第1外科並びに関連施設で手術を施行した肝胆膵領域の癌のうち、肝細胞癌では腫瘍径2cm未満のSmall liver Cancer、胆管癌及び胆嚢癌ではいずれも胆道癌取扱い規約の肉眼的Stage I、乳頭部癌ではOddi筋を越えて癌腫の増殖を認めないもの、膵癌では腫瘍径2cm以下のものを早期の癌の検索対象として取りあげた。

この間に手術が行われた肝胆膵領域の癌は計497例で、この中切除例は301例、切除率60.6%であり、その内訳をみると、肝細胞癌では105例中75例(71.4%)胆

管癌では93例中70例(75.3%)、胆嚢癌では103例中68例(66.0%)、乳頭部癌では40例中38例(95.0%)および膵癌では156例中50例(32.1%)であり、うち今回早期の癌の検索対象としたものは32例で全497例中6.4%、切除例301例中では10.6%にあたり、その内訳は肝細胞癌4例、胆管癌8例、胆嚢癌9例、乳頭部癌9例、及び膵癌2例で、各疾患別にその頻度をみると、乳頭部癌40例中22.5%と最も多く、ついで胆嚢癌が103例中8.7%、胆管癌が93例中8.6%であり、肝細胞癌では105例中3.8%、膵癌は156例中1.3%と最も少ない。これを切除例中の頻度でみるとやはり乳頭部癌が23.7%と最も多く、ついで胆嚢癌13.2%、胆管癌11.4%であり、肝細胞癌や膵癌はそれぞれ5.3%、4.0%と少なかった(表1)。

### II. 早期の癌の特徴

各疾患別に早期の癌の臨床像ならびに病理組織学的特徴と治療成績について検討した。

#### i) 肝細胞癌

検索の対象とした腫瘍径2cm未満のSmall liver

表1 肝胆膵領域癌の切除例  
昭和51.9~昭和59.6(7年10ヵ月間)  
三重大学第1外科並びに関連施設

疾患	手術症例数	切除例(%)	早期の癌 検索対象例(%)
肝細胞癌	105	75 (71.4%)	T<2cm : 4(3.8)
胆管癌	93	70 (75.3%)	Stage I : 8(8.6)
胆嚢癌	103	68 (66.0%)	Stage I : 9(8.7)
乳頭部癌	40	38 (95.0%)	Oddi筋内: 9(22.5)
膵癌	156	50 (32.1%)	T <sub>1</sub> ≤2cm : 2(1.3)
計	497	301 (60.6%)	32(6.4)

※第24回日消外会総会シンポジウムII：肝、胆、膵領域早期の癌の診断と治療

<1984年10月23日受理> 別刷請求先：小倉 嘉文

〒514 津市江戸橋2-174 三重大学医学部第1外科

cancer 4例の平均年齢は52.5歳で、いずれも女性で、うち3例はHBV関連抗原抗体が陽性で、4例全例とも肝硬変症を合併しており、3年から10年の長期にわたる経過観察中、血清AFP値の上昇が認められて画像診断により腫瘍が発見されている。4例全例を切除し、その術式は後下区域切除及び外側区域切除各2例で、いずれもEdmondson II型の肝細胞癌であり、全例術後の9カ月から1年9カ月の現在健在である(表2)。

これら4例に対する画像診断法をみると、US 100%、CT及びAAGいずれも75%とUSが最も診断率が高く、またその特徴的所見はUSではhypo echoicが75%、hyper echoic 25%であり、CTでは全例low density、AAGでは全例hyper vascularとして抽出されている。

予後決定因子として重要な被膜浸潤や門脈腫瘍塞栓について、腫瘍径2~3cmの小肝細胞癌18例と比較してみると、門脈腫瘍塞栓は腫瘍径2~3cmのものには27.7%に認められているが、Small liver cancerには認められなかった。また腫瘍被膜は腫瘍径2~3cmのものでは94.4%と高率に認められ、かつ被膜浸潤を有するものが61.1%と多かったが、Small liver cancer

では被膜を有していたものは25%にすぎず、かつ被膜をもっていた1例もすでに被膜浸潤が認められており、Small liver cancerといえどもすでに浸潤傾向が明らかであった。

ii) 胆管癌

検索の対象とした肉眼的なStage I 8例の平均年齢は57.9歳で、男性7例、女性1例と男性に多く、初発症状は黄疸が5例(62.5%)と多く、病期期間は平均5.9カ月であった。癌の主占拠部位をみると、肝門部胆管癌3例、中部胆管癌2例、下部胆管癌3例であった。

入院時の血液生化学的検査成績の異常発現頻度をみると、Al-p、γ-GTPなどの胆道系酵素の異常がそれぞれ100%および87.5%と多く、T. Bilの上昇は62.5%であり、またCEAは50%に異常を示したにすぎなかった。

これらのStage I胆管癌8例に対する各種画像検査法の診断率をみると、AAGで診断できたものはなく、PTCでは100%、ERCPでは71.4%といずれも高率であるが、USやCTなどのnon invasiveな検査法の診断率はそれぞれ40.0%、16.7%と低かった。

これらを病理学的に検索してみると、肉眼型では乳頭型が5例(62.5%)、組織型では乳頭管状腺癌が6例

表2 Small liver cancer—4例—

症例	主訴	病期期間	肝硬変	HBV 抗原抗体	AFP (ng/ml)	腫瘍径	Edmondson 分類	Fc	Fc inf	Vp	IM
1. 66歳 女	全身倦怠感 体重減少	3年	乙	-	5→20	1.5×1.5cm	II	(-)	/	(-)	(-)
2. 37歳 女	全身倦怠感 発熱	3年	乙	+	18→66	1.9×1.5cm	II	(-)	/	(-)	(-)
3. 53歳 女	全身倦怠感	10年	乙	+	68→174	1.7×1.5cm	II	(+)	(+)	(-)	(-)
4. 54歳 女	嘔気・嘔吐	9年	乙	+	73→233	1.5×1.5cm	II	(-)	/	(-)	(-)

表3 Stage I胆管癌の病理学的所見

症例	癌占拠部位	肉眼型	組織型	漿膜浸潤		リンパ節 転移
				肉眼的	組織学的	
1 57歳 男	肝門部胆管癌	乳頭型	乳頭管状腺癌	S <sub>0</sub>	(m)	n (-)
2 60歳 男		結節浸潤型	〃		(ss)	n <sub>1</sub> (+)
3 41歳 男		浸潤型	管状腺癌		(se)	n (-)
4 76歳 男	中部胆管癌	乳頭型	乳頭管状腺癌	S <sub>0</sub>	(m)	n (-)
5 72歳 男		〃	癌肉腫		(ss)	n (-)
6 58歳 女	下部胆管癌	乳頭型	乳頭管状腺癌	S <sub>0</sub>	(m)	n (-)
7 49歳 男		〃	〃		(m)	n (-)
8 50歳 男		結節浸潤型	〃		(fe*)	n (-)

fe\*: fibro-elastic layer

(75.0%)と最も多く、漿膜浸潤は肉眼的には全例 So と思い肉眼的 Stage I としたが、組織学的には1例が se で漿膜浸潤が認められ、他の7例はいずれも so であったが、深達度はそれぞれ m 4例, fe 1例, ss 2例であり、しかも ss の1例ではリンパ節転移が認められた(表3)。

これら Stage I 胆管癌の手術々式と予後をみると、所属リンパ節郭清を伴った尾状葉合併肝左葉切除2例、肝門部胆管切除1例、胆管切除2例、膵頭十二指腸切除3例が行われており、術後1年9カ月及び35日 で他病死した2例を除いて、他の6例はいずれも術後1年から4年1カ月の現在健在である。

iii) 胆嚢癌

検索の対象とした Stage I 胆嚢癌9例の臨床像をみると、平均年齢は59.9歳、男性4例、女性5例であり、8例(88.9%)に胆石を合併しており、初発症状は胆嚢炎や胆石発作に起因する心窩部痛や右季肋部痛であって、その病期期間は平均4.3年であった。すなわち、7例は術前胆嚢結石と診断され、胆摘後、組織学的に胆嚢癌が発見され、1例は術前の画像診断で胆嚢の多

発性ポリープと診断され、術前胆嚢癌と診断できたものは1例のみで、その診断法はUSとCTであった。

これら9例を病理学的に検索してみると、肉眼型では乳頭型が5例(55.5%)と最も多く、組織型では乳頭管状腺癌が7例(77.8%)と多く、他の2例も乳頭管状腺癌であり、漿膜浸潤は9例全例組織学的にも so であり、壁深達度は m が8例(88.9%)と圧倒的に多く、pm は1例のみであった(表4)。

手術々式と予後についてみると、拡大胆摘+R<sub>2</sub>リンパ節郭清1例、胆摘+R<sub>1</sub>リンパ節郭清2例及び胆摘のみ6例であり、術後1年4カ月及び4年6カ月で他病死した2例を除くと、他の7例はいずれも術後8月から6年6カ月の現在健在である。

iv) 乳頭部癌

今回検索の対象とした癌浸潤が Oddi 筋を越えない乳頭部癌9例の臨床像をみると、平均年齢は52.1歳、男性4例、女性5例であり、初発症状は心窩部痛が5例(55.5%)と最も多く、病期期間は4日から4年、平均8.8カ月であり、黄疸を合併していたものは3例(33.3%)にすぎなかった。9例全例十二指腸内視鏡で

表4 Stage I 胆嚢癌の病理学的所見

症 例	肉眼型	組織型	漿 膜 浸 潤		リンパ節 転 移
			肉眼的	組織学的	
1 75歳 男	乳頭型	乳頭状腺癌	So	(m)	n(-)
2 35歳 男	"	乳頭管状腺癌		(m)	n(-)
3 78歳 女	"	"		(m)	-
4 55歳 女	"	乳頭状腺癌		(m)	n(-)
5 42歳 女	"	乳頭管状腺癌		(pm)	-
6 85歳 女	結節型	"		(m)	-
7 44歳 男	"	"		(m)	-
8 68歳 男	"	"		(m)	-
9 57歳 女	特殊型 (平坦型)	"		(m)	-

表5 早期の乳頭部癌の病理学的所見

症 年 性 例 齢 性	肉眼型	組織型	Oddi 筋 浸 潤		十二指腸 浸 潤	膵浸潤	リンパ節 転 移	管腔内 発 育		脈管 侵 襲	
			なし	あり				胆管	膵管	ly	v
1 44 男	露出腫瘤型	乳頭管状腺癌	○		do	panc 0	-	-	-	0	0
2 71 女	"	乳頭状腺癌	○		"	"	-	-	-	0	0
3 74 女	"	乳頭管状腺癌	○		"	"	-	-	-	0	0
4 35 男	非露出腫瘤型	"		○	"	"	m(+)	⊕	-	1	0
5 62 男	露出腫瘤型	"		○	"	"	-	⊕	-	0	0
6 15 女	非露出腫瘤型	"		○	"	"	-	-	-	0	0
7 44 女	露出腫瘤型	"		○	"	"	-	-	-	0	0
8 56 男	"	"		○	"	"	-	-	-	0	0
9 68 女	"	"		○	"	"	-	⊕	-	0	0

表6 小膵癌 (T<sub>1</sub>≤2cm) の病理学的所見

症例	T (cm)	S	Rp	V	A	N	Stage	組織型	s	rp	ew	n	ly	v	膵内 perineural invasion
1 44歳 男	T <sub>1</sub> (1.5×1.2)	S <sub>2</sub>	Rp <sub>0</sub>	V <sub>0</sub>	A <sub>0</sub>	N(-)	III	管状腺癌	se	0	(-)	n(-)	1	0	+
2 70歳 女	T <sub>1</sub> (1.8×1.2)	S <sub>0</sub>	Rp <sub>0</sub>	V <sub>0</sub>	A <sub>0</sub>	N(-)	I	管状腺癌	s <sub>0</sub>	0	(-)	n(-)	1	1	+

確定診断が下されている。

これらの症例における血液生化学的検査成績の異常発現頻度をみると、GOT, GPT の上昇88.9%, Al-p,  $\gamma$ -GTP 及び LAP などの胆道系酵素の上昇がそれぞれ88.9%, 77.8%及び66.7%と高く、Amylase や CEA の上昇したものは少なかった。

これらを病理学的に検索してみると、肉眼型では9例いずれも腫瘤型を示し、うち露出腫瘤型が7例(77.8%)と最も多く、組織型では1例が乳頭状腺癌で、他の8例はいずれも乳頭管状腺癌であり、Oddi 筋への癌浸潤が認められないもの3例、癌浸潤がOddi 筋にとどまるもの6例であり、リンパ節転移陽性例は1例(11.1%)のみで、リンパ管侵襲lg<sub>1</sub>の認められた症例であった。また胆管内発育が3例(33.3%)に認められた(表5)。

手術々式を全例に所属リンパ節郭清を伴った膵頭十二指腸切除が行われており、いずれも術後1年3カ月から5年1カ月の現在健在である。

#### v) 膵癌

今回の検索の対象とした腫瘍径が2cm以下の小膵癌は2例にすぎず、いずれも膵頭部癌であって、1例は随伴性膵炎による高アミラーゼ血症で発見され、黄疸を伴っていなかったがERCP及びAAGで確診でき、広範なリンパ節郭清を伴った膵全摘術を施行し、術後1年の現在、再発の徴なく完全に社会復帰している。他の1例は入院3週間前に黄疸が出現し、PTC, ERCP, 及びAAGで確診され、広範なリンパ節郭清を伴った膵頭十二指腸切除を施行し、術後4カ月目の現在、元気に外来通院中である。

これらの2例を病理学的に検索してみると、症例1はすでに肉眼的にもS<sub>2</sub>で、Stage IIIの進行癌であり、またn(-)であったがly<sub>1</sub>, v<sub>0</sub>で、膵内のperineural invasion陽性であった。症例2は肉眼的にStage Iと考えられ、組織学的にもs<sub>0</sub>, rp<sub>0</sub>, ew(-), n(-)で比較的早期の癌と考えられたが、ly<sub>1</sub>, v<sub>1</sub>で膵内のperineural invasion陽性であった(表6)。

### III. 肝胆膵領域における早期の癌の基準と手術々式

今回検索した肝胆膵領域の癌手術例497例のうち、比較的早期と思われる32例の臨床像や病理組織学的特徴及び治療成績を検討した結果、現時点で早期の癌と考えられるものは、i) 肝細胞癌では腫瘍径が2cm未満のsmall liver cancerで、肝内転移や被膜浸潤および門脈腫瘍血栓が認められないもの。ii) 胆管癌では組織学的壁深達度が外膜に達しないもの。iii) 胆嚢癌では組織学的壁深達度が筋層までにとどまるもの。iv) 乳頭部癌では癌浸潤がoddi筋を越えないもの。v) 膵癌では腫瘍径が2cm以下で、組織学的に膵被膜や膵後方剝離面への癌侵襲を認めないものとする事ができる。

またこれら早期の癌に対する外科的治療法としては、i) 肝細胞癌では機能がゆるせば1区域以上の切除が望まれるが、いずれも肝硬変症を合併しており、多くは亜区域切除で、かつsurgical marginを2cm以上とる術式がよいと考えている。ii) 胆管癌に対しては、肝門部胆管癌や上部胆管癌では肝切除あるいは肝門部胆管切除兼尾状葉合併切除。中部胆管癌では胆管切除。下部胆管癌では膵頭十二指腸切除。iii) 胆嚢癌では拡大胆摘術。iv) 乳頭部癌では膵頭十二指腸切除。v) 膵癌では拡大膵切除術にそれぞれ所属リンパ節郭清を十分に併施する術式が必要であると考えている。

#### 考 察

最近の画像診断法の普及と免疫化学的な検査法の進歩に伴って、従来早期診断がほとんど不可能であった肝胆膵領域の悪性腫瘍も比較的早期に診断され、術後長期生存が期待できる症例が増加しており、この領域においてもようやく早期癌の定義が試みられるようになっていく。

しかし一口に肝胆膵領域といっても形態的には全く異った肝・膵などの実質臓器と胆嚢、胆管、十二指腸乳頭部などの管腔臓器とがあり、これらの病態像を同一の次元で規定することは困難である。

そこで各疾患別にそれぞれの早期癌について考察してみると、まず肝細胞癌では、原発性肝癌取扱い規約によると、small liver cancerを2cm未満で、単発の

癌と定義しているが、これが早期の肝細胞癌といえるかどうかは問題である。山崎ら<sup>1)</sup>は細小肝癌(直径5cm以下、多発の場合は1肝亜区域内に限局するもの)について、臨床病理学的に検討したところ、腫瘍偽被膜への浸潤が44%、門脈腫瘍塞栓が77%に認められ、このうち2cm未満のsmall liver cancer 3例中でも被膜外浸潤1例、門脈腫瘍塞栓2例を認めたと報告している。また竜ら<sup>2)</sup>はsmall liver cancer 10例中、被膜及び被膜外の浸潤が50%、門脈腫瘍塞栓が10%、娘結節が10%に認められたと報告しており、教室の4例では娘結節や門脈腫瘍塞栓はいずれも認められなかったが、被膜を有するものは1例にすぎず、しかもすでに被膜浸潤が認められており、small liver cancerといえども必ずしも早期癌とはいえなかった。

これらの手術々式について、竜ら<sup>2)</sup>は3cm以下のものではsurgical marginを1cm前後とる小部分切除を、3cmを越えると系統的な亜区域切除を行うべきであると述べている。われわれは機能がゆるせば1区域以上の切除が望ましいと考えているが、全例肝硬変症を合併しており、多くは機能的に制約をうけているため、亜区域切除で、かつsurgical marginを2cm以上とる術式がよいと考えている。

胆嚢癌及び胆管癌の早期癌の定義については、いずれもこれまでの報告は、“癌が粘膜(m)内に限局するもの”と“癌が筋層(pm又はfe)にとどまるもの”の両者に分けられる。胆嚢癌についてみると、角田ら<sup>3)</sup>は癌が筋層(pm)に達するとほぼ全例に脈管侵襲が認められ、単純胆摘を行った1例は肝転移で死亡したと述べているが、富士ら<sup>4)</sup>は本邦報告例中のm癌22例とpm癌22例の予後を比較し、3年及び5年生存率で有意差は認められなかったと述べている。また柿田ら<sup>5)</sup>は癌浸潤が筋層(pm)までの症例の3年及び5年生存率はそれぞれ100%、66.7%であったのに対し、漿膜下層(ss)以上に浸潤したものでは3年及び5年生存率はそれぞれ41.3%、13.8%と低率であり、現時点では筋層(pm)までのものを早期胆嚢癌と規定している。われわれも前述のごとく、癌浸潤が筋層(pm)までにとどまるものを早期癌と規定し、その手術々式は拡大胆摘+所属リンパ節郭清がよいと考えている。

一方、早期胆管癌については、蜂須賀ら<sup>6)</sup>は線維筋層(fe)を越えないものとして11例を報告しているが、生存例は術後1年1カ月から最長5年1カ月の3例のみで、他病死の4例を除く4例が癌再発のため術後1年から3年1カ月に死亡しており、その原因として上部または肝門部胆管癌の占める割合が多く、肝胆胆管断

端癌遺残となった症例が含まれており、胆管癌の場合には壁深達度のみならず、長軸方向の広範な進展のみられることを常に念頭において術式を選択すべきであると述べている。われわれも肝門部胆管癌に対しては早期癌といえども、積極的に尾状葉合併肝葉切除を行うべきであると考えている。

早期乳頭部癌については、1983年秋の日本消化器病学会大会(山口)でシンポジウムにとりあげられ、“Oddi筋を越えて癌腫の増殖を認めないもの”という定義では意見の一致をみており、これはまた標準的な膵頭十二指腸切除で治癒が期待できる。

膵癌についてみると、鈴木ら<sup>7)</sup>は腫瘍径2cm以下の小膵癌12例を検索し、手術時すでに膵被膜浸潤や膵後方剝離面への癌侵襲及び脈管侵襲がそれぞれ3例に認められ、リンパ節転移も5例に陽性であって、肉眼的進行度は、Stage I 4例、Stage II 6例、Stage III 2例と小膵癌といえどもその多くが進行癌であったと報告している。われわれの腫瘍径2cm以下の小膵癌2例でも1例はすでに膵被膜浸潤がありStage IIIの進行癌であった。従って、現時点での早期膵癌とは腫瘍径が2cm以下で、組織学的に膵被膜や膵後方剝離面への癌侵襲を認めないものとするができるが、術前術中にこれらを判定することは必ずしも容易ではなく広範なリンパ節郭清を伴った拡大膵切除が必要である。

## 結 語

肝胆膵領域の比較的早期と思われる癌32例をとりあげ、その臨床像並びに病理組織学的特徴と治療成績にもとづいて、この領域における早期の癌の基準と外科的治療法について検討して報告した。

## 文 献

- 1) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏: 細小肝癌の臨床病理学的分析とそれにもとづく新しい概念の切除法—27切除例の検討—. 肝臓 22: 1714—1724, 1981
- 2) 竜 崇正: 細小肝癌の診断と予後. 肝臓 24: 1464—1466, 1983
- 3) 角田 司, 富田 勉, 押淵 徹: 肝胆膵領域早期の癌の診断と治療—特に胆嚢癌, 肝外胆管癌について—. 日消外会誌 17: 1065, 1984
- 4) 富士 匡, 河村 奨, 清水道彦: 早期胆嚢癌3症例の診断課程と本邦報告例によるm癌pm癌との対比. 胆と膵 1: 1057—1063, 1980
- 5) 柿田 章, 中西昌美, 葛西洋一: 胆嚢癌早期症例の病態と治療. 日消外会誌 17: 1064, 1984
- 6) 蜂須賀喜多男, 山口晃弘, 近藤 哲: 早期胆管癌の検討. 外科 45: 1545—1550, 1983
- 7) 鈴木 敏, 宮下 正, 内藤厚司: 小膵癌の診断と治療. 日消外会誌 17: 1066, 1984