

肝内胆管癌切除例の臨床病理学的検討

東京女子医科大学消化器外科 (主任: 羽生富士夫教授)

藤 田 徹

肝内胆管癌の外科治療成績向上のため、肝内胆管癌切除例27例を対象とし臨床病理学的に検討し外科治療上の問題点を究明した。この27例を主占居部位別に中枢型13例と末梢型14例に分類し、また発育形態別に肉眼型を分類した。閉塞性黄疸は12例(44%)、肝内結石併存は6例(22%)に認めた。CA19-9陽性率(正常値37U/ml以下)は86%と高率であった。手術術式は全例肝切除が施行され、直死は27例中1例(3.7%)であった。リンパ節転移率は60%と高率であった。胆道癌取扱い規約ならびに原発性肝癌取扱い規約によるとly(+), v(+), pn(+)はすべて70%以上で高率であり、進行度はstage III, IVの高度進行例が74%を占めた。治癒切除率は26%で、絶対非治癒因子はtw(+)が多かった。遠隔成績は黄疸、腫瘍径、リンパ節転移、治癒度に相関がみられ、相対非治癒では2例の3年生存例があり、少なくとも相対非治癒切除までの外科的努力をすべきであると考えた。再発形式は腹膜播種が71%と高率であった。

Key words: intrahepatic bile duct carcinoma, resected cases of intrahepatic bile duct carcinoma, clinical features of intrahepatic bile duct carcinoma, modes of spread of intrahepatic bile duct carcinoma, central type & peripheral type of intrahepatic bile duct carcinoma

緒 言

原発性肝癌は肝細胞起源の肝細胞癌 hepatocellular carcinoma (以下 HCC と略す) と、肝内胆管上皮由来の肝内胆管癌 intrahepatic bile duct carcinoma (胆管細胞癌 cholangiocellular carcinoma, cholangiocarcinoma 以下 CCC と略す) に大別される。1986年肝癌研究会集計¹⁾において、CCCはHCCに比べて発生頻度は低く、切除率は低率で予後は不良であると報告されている。治療成績不良の理由として、CCCはHCCと異なり早期診断が困難で、発見時すでに高度進行例が多いことによるものと思われるが、一方では、CCCは肝内胆管上皮に発生した癌であり、肝細胞起源のHCCとは異なる癌進展様式に基づくものであると考える。治療成績向上のためには、早期診断に努める一方で、CCCの癌進展様式を解明し、外科治療上の問題点を究明することが急務である。1977年、奥田ら²⁾が57例のCCC剖検例をもとに、腫瘍発生部位により、hilar type と peripheral type に分類し検討して以来、画像診断を中心とする報告が散見されるが、切除例に対する詳細な臨床病理学的検討はいまだなされていない。

そこで著者は、外科治療上の問題点究明のためには、切除例を対象にすべきであると考え、検討対象を切除例27例に厳選し、主占居部位による分類を明確にし、また腫瘍肉眼型を発育形態により独自に分類し、各型別にその臨床像、進展様式を臨床病理学的に検討したので報告する。

対象および方法

1978年1月から1988年7月までに、東京女子医科大学消化器病センターで経験した嚢胞状腺癌を除く肝内胆管癌切除例は27例である。性差は男性20例女性7例で、年齢は32歳から74歳までみられ、平均 59.9 ± 11.5 歳 (Mean \pm S.D.) であった。この27例を対象とし、原発性肝癌取扱い規約³⁾に準じ、さらに胆道癌取扱い規約⁴⁾を参照し臨床病理学的に検討した。また切除例を切除標本の断面の肉眼像および病理組織像により、主占居部位別に肝内胆管中枢型 (以下、中枢型と略す) と肝内胆管末梢型 (以下、末梢型と略す) に分類した。胆道癌取扱い規約⁴⁾による肝内第1次分岐より肝内第2次分岐近傍までに主座を有するものを中枢型とし、肝外のいわゆる肝門部胆管癌とは厳密に区別した。また肝内第2次分岐近傍より末梢に主座を有するものを末梢型とした。この分類によると中枢型13例、末梢型14例であった。また腫瘍肉眼型はEggel⁵⁾の分類はあて

Fig. 1 Histology of typical ductal type. Papillary adenocarcinoma proliferates in major intrahepatic bile duct. (a: H.E. stain $\times 2.5$, b: H.E. stain $\times 10$)

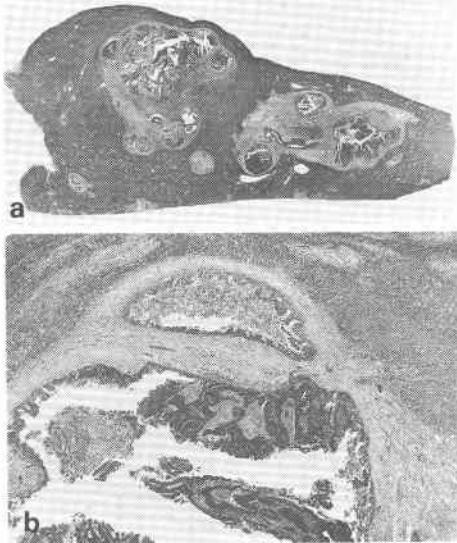
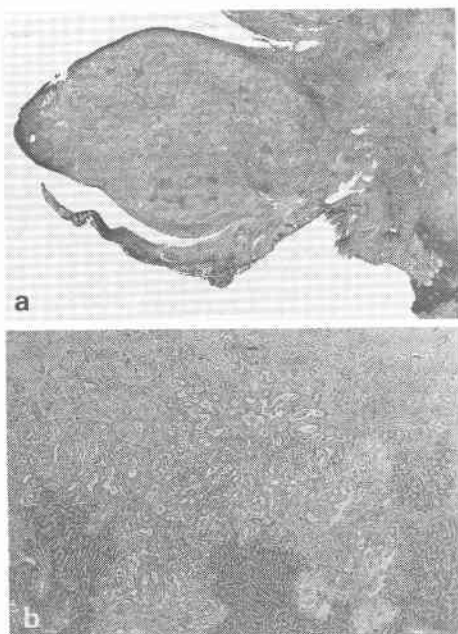


Fig. 2 Histology of typical massive type. Primary location can not be identified. Tubular adenocarcinomatous mass originates from small cancerous tubules. (a: H.E. stain $\times 3.5$, b: H.E. stain $\times 10$)



はまらないため、その発育形態により胆管型と塊状型の2型に分けた。胆管およびその周囲に進展がみられるが、比較的胆管周囲に限局しているものを胆管型とし (Fig. 1)、小腺管の増殖により肝実質に mass を形成し、特定の原発胆管を同定できないものを塊状型とした (Fig. 2)。中枢型、末梢型の占居部位別分類にしたがい、主症状、併存疾患、腫瘍マーカー、手術術式、遠隔成績、再発形式について臨床的に検討した。また、腫瘍の肉眼型、腫瘍径、組織型、リンパ節転移、リンパ管・血管・神経周囲侵襲、進行度、肝切離面、治癒度について病理組織学的に検討した。組織学的検索はホルマリン固定後、可及的に5mm 間隔の全割切片とし、Hematoxylin-Eosin 染色を行い光顕的観察により行った。また生存率は Kaplan-Meier 法により算出し、有意差検定は Generalised Wilcoxon 検定により行った。

成 績

1. 主症状と併存病変

切除例27例の主症状は閉塞性黄疸12例(44%)、発熱12例(44%)、腹痛19例(70%)であった。これを主占居部位別にみると、閉塞性黄疸は中枢型8例(62%)、末梢型4例(29%)であった。発熱は中枢型7例(54%)、末梢型5例(36%)であった。腹痛は中枢型10例(77%)、末梢型9例(64%)であった。併存病変についてみると、肝内結石を6例(22%)に認め、中枢型1例、末梢型5例であり、肝硬変は1例もなかった (Table 1)。

2. 入院時腫瘍マーカー

enzyme immuno assay 法による各種腫瘍マーカーの陽性率をみると、carbohydrate antigen 19-9 (以下 CA19-9 と略す。正常値37U/ml 以下) は測定された14例中12例(86%)、carcinoembryonic antigen (以下 CEA と略す。正常値5ng/ml 以下) は22例中10例(45%)、 α -fetoprotein (以下 AFP と略す。正常値20ng/ml 以下) は21例中4例(19%)にそれぞれ陽性であっ

Table 1 Location of the tumor and clinical features in patients with carcinoma of the intrahepatic bile duct.

Location	Number of Patients	Obstructive jaundice	Fever	Abdominal pain	Intrahepatic stones
Central type	n=13	8 (62%)	7 (54%)	10(77%)	1 (8%)
Peripheral type	n=14	4 (29%)	5 (36%)	9 (64%)	5 (36%)
Total	27	12(44%)	12(44%)	19(70%)	6 (22%)

た。これを主占居部位別にみると、CA19-9, CEA, AFP 陽性率は、それぞれ中枢型で100%, 55%, 18%であり、末梢型で78%, 36%, 20%であった (Table 2)。

3. 手術術式

手術術式についてみると、27例いずれも肝切除が行われており、その内訳は拡大左葉切除6例、左葉切除10例、外側区域切除1例、内側・前区域切除1例、右3区域切除4例、拡大右葉切除4例、右葉切除1例であった。このうち中枢型1例、末梢型2例の計3例に膵頭十二指腸切除(以下PDと略す)を併施している。血管合併切除例は、門脈切除再建4例、下大静脈切除再建1例、肝動脈切除1例であった。このうち門脈切除再建4例中2例は中枢型で、2例は末梢型であり、下大静脈切除再建の1例は中枢型であった。肝外胆道切除・胆道再建は27例中21例に施行されている。直死は27例中1例(3.7%)であった (Table 3)。

4. 肉眼型

腫瘍肉眼型は胆管型11例、塊状型14例であり、不明

2例は術前 trans arterial embolization(以下 TAE と略す)による分類不能例であった。これを主占居部位別にみると、中枢型では胆管型5例、塊状型7例で、末梢型では胆管型6例、塊状型7例であった (Table 4)。

5. 肉眼腫瘍径

術前 TAE による腫瘍径不明の2例を除く25例を対象とした。粘膜内にとどまる数 mm の微小癌から最大径17cmのものまで大きさはさまざまであるが、最大腫瘍径2.0cm以下5例(20%)、2.1以上4.0cm以下5例(20%)、4.1以上6.0cm以下8例(32%)、6.1cm以上7例(28%)であった。最大径の平均値は5.1±4.0cm (Mean±S.D.)であった。これを主占居部位別にみると、中枢型ではそれぞれ3例(25%)、3例(25%)、5例(42%)、1例(8%)で、平均3.6±1.7cm (Mean±S.D.)であり、末梢型ではそれぞれ2例(15%)、2例(15%)、3例(23%)、6例(46%)で、平均6.6±5.0cm (Mean±S.D.)であった (Table 5)。

6. 組織型

27例中、高・中分化型管状腺癌15例(56%)、乳頭状腺癌7例(26%)と大半を占め、その他低分化型管状腺癌3例(11%)、腺扁平上皮癌2例(7%)であった。これを主占居部位別にみると、中枢型ではそれぞれ7例(54%)、3例(23%)、2例(15%)、1例(8%)であり、末梢型ではそれぞれ8例(57%)、4例(29%)、1例(7%)、1例(7%)であった。また CCC では非常にまれな症例として腺扁平上皮癌は2例あり、1

Table 2 Location of the tumor and incidence of positive tumor marker.

Location	CA 19-9	CEA	AFP
Central type	100% 5/5	55% 6/11	18% 2/11
Peripheral type	78% 7/9	36% 4/11	20% 2/10
Total	86% 12/14	45% 10/22	19% 4/21

cut off rate CA19-9 < 37 U/ml
CEA < 5 ng/ml
AFP < 20 ng/ml

Table 3 Operative procedures performed in 27 patients with resected intrahepatic bile duct carcinoma.

	Number of Patients	Central type	Peripheral type	Operative death
Extended left lobectomy	n = 6	5 (5) Resection & reconstruction of the portal vein	1 (1) Resection & reconstruction of the portal vein Resection of the hepatic artery	
Left lobectomy	n = 10	4 (3) Resection & reconstruction of the portal vein Pancreatoduodenectomy	6 (2) Pancreatoduodenectomy	
Lateral segmentectomy	n = 1		1	
Median-anterior segmentectomy	n = 1	1 (1)		
Right hepatic trisegmentectomy	n = 4	2 (2) Resection & reconstruction of the inferior vena cava	1	2 (2)
Extended right lobectomy	n = 3	1 (1)	2 (2) Resection & reconstruction of the portal vein	1
Right lobectomy	n = 2		2 (2) Pancreatoduodenectomy	1
Total	27	13(2)	14(9)	1

() Resection & reconstruction of extrahepatic bile duct

Institute of Gastroenterology,
Tokyo Women's Medical College
(1978~1988.6)

Table 4 Location of the tumor and morphological characteristics.

Location	Number of Patients	Ductal type	Massive type	Unclassified
Central type	n=13	5	7	1
Peripheral type	n=14	6	7	1
Total	27	11	14	2

Morphological classification was not available in two cases due to the transarterial embolization.

Table 5 Location of the tumor and tumor size

Location	Number of Patients	~2.0 cm	2.1~4.0 cm	4.1~6.0 cm	6.1~ cm	Mean size of the tumor (Mean±S.D.)cm
Central type	n=12	3 (25%)	3 (25%)	5 (42%)	1 (8%)	3.6±1.7
Peripheral type	n=13	2 (15%)	2 (15%)	3 (23%)	6 (46%)	6.6±5.0
Total	25	5 (20%)	5 (20%)	8 (32%)	7 (28%)	5.1±4.0

例は中枢型, 1例は末梢型であった (Table 6).

6. リンパ節転移

切除例27例中リンパ節郭清したもの20例のうち12例に転移がみられ, リンパ節転移率60%であった. 原発性肝癌取扱い規約³⁾によれば n_0 8例, n_1 1例, n_2 4例, n_3 以上7例(58%)であった. これを主占居部位別にみると, 中枢型は12例中7例(58%)にリンパ節転移がみられ, n_0 5例, n_1 0例, n_2 3例, n_3 以上4例(57%)であった. 転移部位は Fig. 3左のごとくで, 12b₂は3例(25%), 13aは3例(25%)と多く, その他12a₂, 12b₁, 12c, 12p₁, 8, 9, 16にみられた. また末梢型は8例中5例(63%)にリンパ節転移がみられ, n_0 3例, n_1 1例, n_2 1例, n_3 以上3例(60%)であった. 転移部位は Fig. 3右のごとくで, 12hは2例(25%), 8は2例(25%)と多く, その他12b₁, 12b₂, 12c, 12p₁, 12p₂, 13a, 8, 11にみられた.

Table 6 Location of the tumor and histological features

Location	Number of Patients	Well or moderately differentiated tubular adenocarcinoma	Papillary adenocarcinoma	Poorly differentiated tubular adenocarcinoma	Adenosquamous carcinoma
Central type	n=13	7 (54%)	3 (23%)	2 (15%)	1 (8%)
Peripheral type	n=14	8 (57%)	4 (29%)	1 (7%)	1 (7%)
Total	27	15(56%)	7(26%)	3(11%)	2(7%)

7. リンパ管・血管・神経周囲侵襲

血管侵襲 (v) は原発性肝癌取扱い規約³⁾によると, 門脈, 肝静脈の腫瘍栓を示すが, CCC では全例直接浸潤であり, したがって v に関しては胆道癌取扱い規約⁴⁾に準じた. リンパ管侵襲 (ly)・神経周囲侵襲 (pn) は原発性肝癌取扱い規約³⁾に記載がないため胆道癌取扱い規約に準じた. 切除例27例のリンパ管侵襲陽性は23例(85%), 血管侵襲陽性は23例(85%), 神経周囲侵襲陽性は19例(70%)であった. これを主占居部位別にみると, 中枢型のリンパ管・血管・神経周囲侵襲陽性率はそれぞれ85%, 85%, 77%で, 末梢型ではそれぞれ86%, 86%, 64%であった (Table 7).

9. 進行度

肝内胆管癌切除例27例の進行度は, stage I 3例(11%), II 4例(15%), III 5例(19%), IVa 3例(11%), IVb 12例(37%)であった. stage III, IVの高度進行

Table 7 Incidence of positive lymphatic, vascular and perineural invasion in relation to the location of the tumor

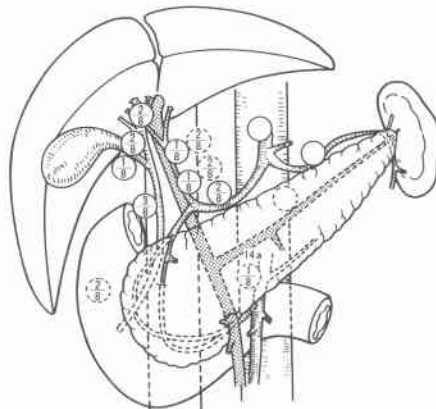
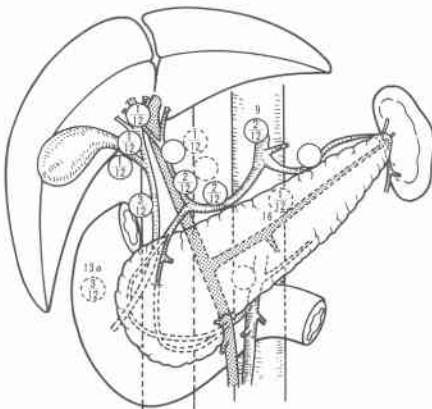
Location	Number of Patients	ly (+)	v (+)	pn (+)
Central type	n=13	11(85%)	11(85%)	10(77%)
Peripheral type	n=14	12(86%)	12(86%)	9(64%)
Total	27	23(85%)	23(85%)	19(70%)

ly : lymphatic invasion
v : vascular invasion
pn : perineural invasion

Fig. 3 Positive lymph nodes in relation to location of the tumor

Central type n_0 5 cases
 n_1 0 case
7/12 58% n_2 3 cases
 $n_3 <$ 4 cases
(n_x 1 case)

Peripheral type n_0 3 cases
 n_1 1 case
5/8 63% n_2 1 case
 $n_3 <$ 3 cases
(n_x 6 cases)



例は20例(74%)であった。主占居部位別にみると、中枢型ではstage I 2例(15%)、II 2例(15%)、III 1例(8%)、IVa 1例(8%)、IVb 7例(54%)であったのに対し、末梢型ではI 1例(8%)、II 2例(17%)、III 4例(33%)、IVa 2例(17%)、IVb 3例(25%)であった。stage III、IVの高度進行例は中枢型9例(69%)、末梢型11例(79%)であった(Table 8)。

10. 肝切離面(tw)

原発性肝癌取扱い規約³⁾による肝切離面(tw)を胆道癌取扱い規約⁴⁾を参考に、胆管断端(bw)、肝実質断端(hw)、肝門部剥離面(ew)の3因子に分け、断端または剥離面の5mm以内に組織学的癌細胞を認めないものをそれぞれbw₀、hw₀、ew₀、断端または剥離面の5mm以内に組織学的癌細胞を認めるものをそれぞれbw₁、hw₁、ew₁、断端または剥離面に明らかに組織学的癌細胞を認めるものをそれぞれbw₂、hw₂、ew₂とし、bw₁とbw₂、hw₁とhw₂、ew₁とew₂をそれぞれbw(+), hw(+), ew(+))として検討した。切除例27例のbw(+))は4例(15%)、hw(+))は9例(33%)、ew(+))は11例(41%)であった。これを主占居部位別にみると、中枢型13例では、bw(+), hw(+), ew(+))はそれぞれ2例(15%)、4例(31%)、8例(62%)であり、末梢型14例ではそれぞれ2例(14%)、5例(36%)、3例(21%)であった(Table 9)。

11. 治癒度

切除例27例の治癒度は絶対治癒切除3例、相対治癒切除4例、相対非治癒切除8例、絶対非治癒切除12例

であった。これを主占居部位別にみると、中枢型ではそれぞれ、2例、1例、4例、6例であり、末梢型では1例、3例、4例、6例であった。中枢型と末梢型には差異はなかった。治癒切除は27例中7例で治癒切除率は26%であった(Table 10)。12例の絶対非治癒切除となった因子は、中枢型では肝門部剥離面4例、肝実質断端4例、胆管断端2例、残肝内癌遺残1例、腹膜播種1例であった。末梢型では肝門部剥離面2例、肝実質断端2例、胆管断端2例、残肝内癌遺残2例、転移リンパ節遺残1例であった(Table 11)。

12. 遠隔成績

耐術者26例中消息不明1例を除く25例の遠隔成績は治癒度別にみるとFig. 4のごとくである。遠隔成績は治癒度により差がみられ、絶対治癒切除3例は全例生存中である。相対治癒切除は最長6年6か月生存中のものがあつた。相対非治癒切除では6例中2例が3年以上生存し、最長生存期間が4年8か月であった。絶対非治癒切除は、最近の2例と不明1例を除いて全例1年以内に癌死している。また、Kaplan-Meier法による累積生存率生存曲線を用いて主占居部位別、黄疸の有無別、腫瘍径別、リンパ節転移の有無別、治癒度別にGeneralised Wilcoxon検定により有意差を検討した。主占居部位別には中枢型と末梢型に差異はなかったのに対し、黄疸の有無、最大腫瘍径が4cm以下のものと6.1cm以上のもの、リンパ節転移の有無、治癒切

Table 8 Location of the tumor and clinical staging

Location	Number of Patients	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV ^a _{<b}
Central type	n=13	2	2	1	8 < 1/7 (62%)
Peripheral type	n=14	1	2	4	7 < 2/5 (50%)
Total	27	3	4	5	15 < 3/12 (56%)

Table 9 Relationship of positive cut stump of the bile duct, cut surface of the liver and dissected surface of the hilus to location of the tumor

Location	Number of Patients	bw(+)	hw(+)	ew(+)
Central type	n=13	2 (15%)	4 (31%)	8 (62%)
Peripheral type	n=14	2 (14%)	5 (36%)	3 (21%)
Total	27	4 (15%)	9 (33%)	11 (41%)

bw : cut stump of the bile duct
hw : cut surface of the liver
ew : dissected surface of the hilus

Table 10 Relationship of curability to location of the tumor

Location	Number of Patients	Absolute curative operation	Relative curative operation	Relative non-curative operation	Absolute non-curative operation
Central type	n=13	2	1	4	6
Peripheral type	n=14	1	3	4	6
Total	27	3	4	8	12

Table 11 Factor influencing absolute non-curative operation in 12 patients with carcinoma of the intrahepatic bile duct

	Central type 6 cases	Peripheral type 6 cases
Positive Surgical Margin from the Tumor	6	4
Dissected surface of hilus	4	2
Cut surface of liver	4	2
Cut stump of bile duct	2	2
Residual carcinoma in the non-resected liver (im ₂)	1	2
Peritoneal dissemination (P ₁)	1	0
Residual positive lymph nodes	0	1

Fig. 4 Prognosis after operation in relation to curability

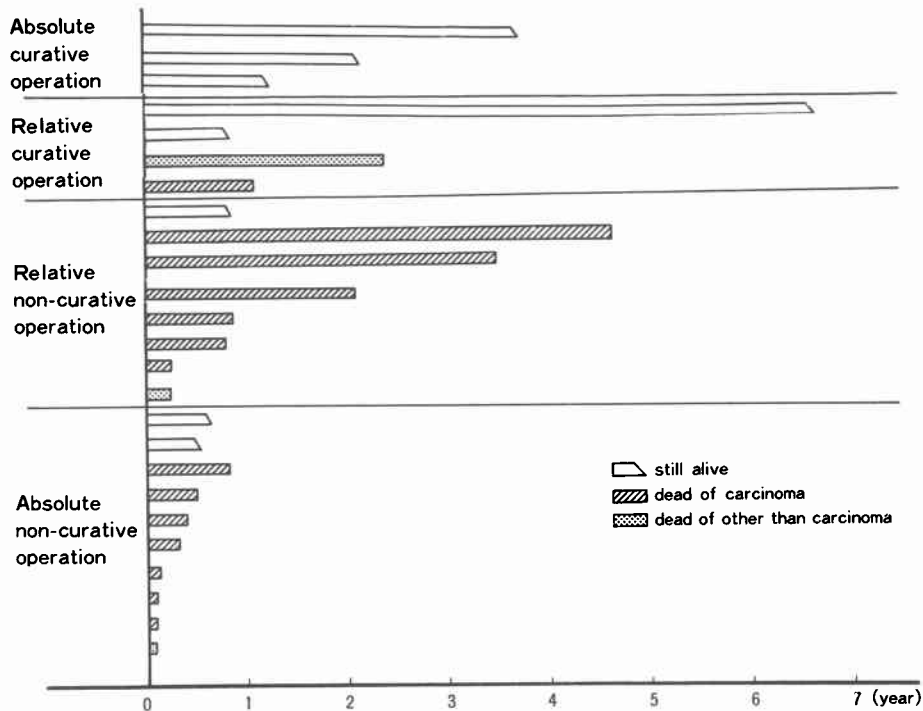
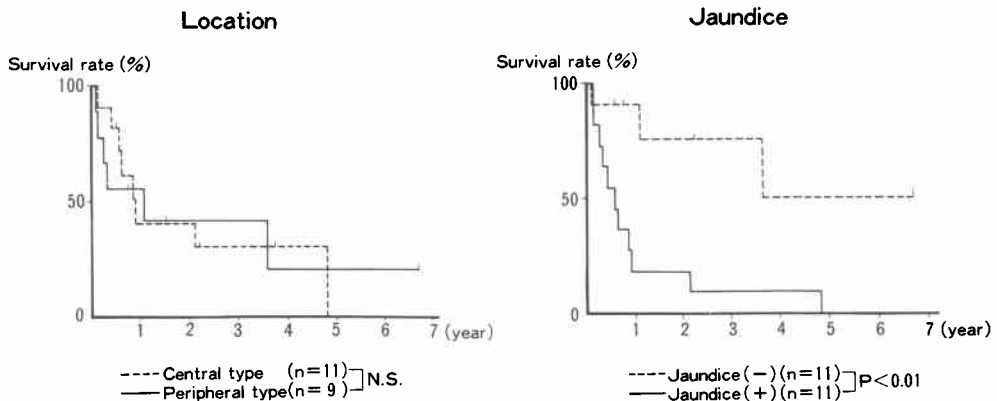


Fig. 5 The survival curve in relation to location of the tumor and severity of jaundice (Kaplan-Meier method)



除と絶対非治癒切除，相対非治癒切除と絶対非治癒切除におのおの遠隔成績に有意差を認めた (Fig. 5, 6).

13. 再発形式

剖検により再発形式の判明したもの14例中，絶対非治癒切除例7例は当然のごとく局所再発が多く，これを除く相対非治癒切除以上7例を対象とした。腹膜播種5例 (71%)，局所再発1例 (14%)，リンパ節転移

2例 (29%)，肝転移2例 (29%)，その他の遠隔転移1例 (14%)であった。主占居部位別にみても腹膜播種は中枢型では4例中3例 (75%)，末梢型で3例中2例 (67%)であった (Table 12).

考 察

CCCは肝内に発生した胆管上皮性の悪性腫瘍であり，原発性肝癌ならびに胆道癌の両者の性格を兼ね備

Fig. 6 The survival curve in relation to positive lymph nodes, tumor size and curability (Kaplan-Meier method)

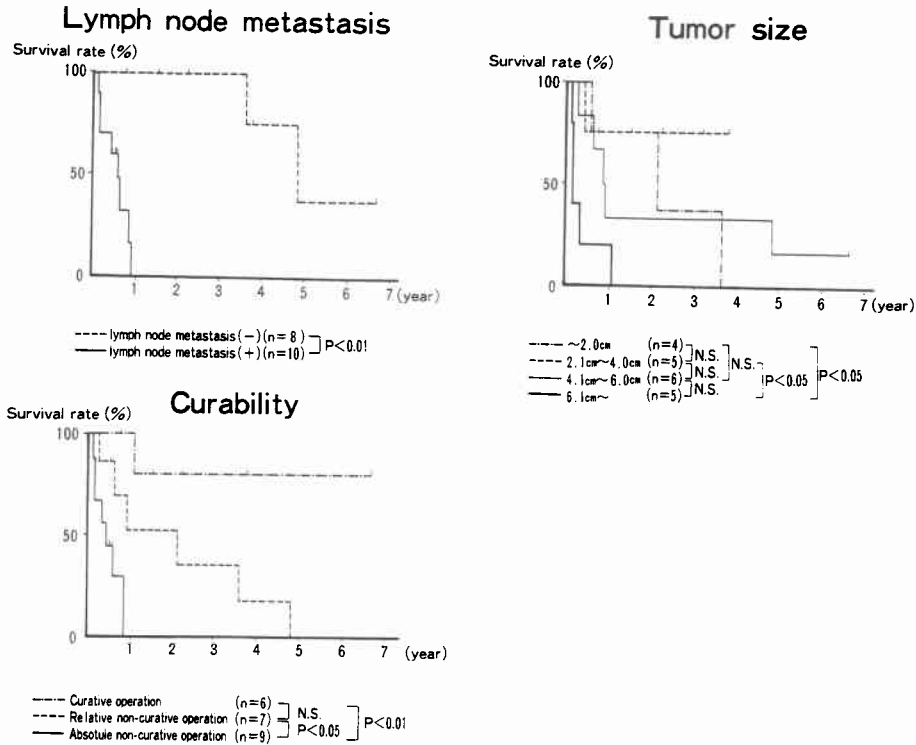


Table 12 Relationship of type of recurrence to location of the tumor

Location	Number of Patients	Local recurrence	Liver metastasis	Peritoneal dissemination	Lymph node metastasis	Other distant metastasis
Central type	n=4	1 (25%)	1 (25%)	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)
Peripheral type	n=3	0	1 (33%)	2 (67%)	1 (33%)	0
Total	7	1 (14%)	2 (29%)	5 (71%)	2 (29%)	1 (14%)

Patients with non-curative operation were excluded.

えた癌といえる。CCCは原発性肝癌取扱い規約³⁾において記載され、原発性肝癌の分類に含まれている。一方、胆道癌取扱い規約⁴⁾においては、肝内第1分岐までの肝外の胆道癌を対象としておりCCCの記載はない。しかし、CCCの進展様式はHCCとは明らかに異なり、胆道癌の性格を有している。したがって、CCCを現在の原発性肝癌取扱い規約³⁾で検討すると、詳細な点では規約がないため十分な検討はできない。今回著者は原発性肝癌取扱い規約³⁾に準拠し、さらに胆道癌取扱い規約⁴⁾を参照し臨床病理学的に検討した。

原発性肝癌症例中CCCの発生率をみると、Ong⁸⁾は

15%、McBride⁷⁾は26%、徳永⁸⁾は10.7%としており、日本肝癌研究会の集計¹⁾によれば原発性肝悪性腫瘍2,251例中HCCは2,054例(91.3%)、CCCは118例(5.2%)と報告しており、CCCはHCCと比較して発生頻度がきわめて低い。当然、切除例はきわめて少なく27例とまとまった切除例の報告はない。ちなみに切除例の多い諸家の報告をみても、木南ら⁹⁾は7例、中村ら¹⁰⁾は5例、大野ら¹¹⁾は7例、小林ら¹²⁾は10例にすぎない。したがって、いまだ症例数が少なく十分な臨床病理学的検討がなされていないのが現状である。男女比をみると、久保ら¹³⁾は1.7:1、徳永⁸⁾は1.6:1、Edmondson¹⁴⁾は1.8:1といずれも男性に多く、平均年齢においては、久保ら¹³⁾は62.2歳、徳永⁸⁾は63.0±11.4歳(Mean±S.D.)、Edmondson¹⁴⁾は58.5歳といずれも60歳代に多いと報告されている。自験例においては男女比2.9:1と報告例よりも男性に多く、年齢は平均59.9±11.5歳(Mean±S.D.)で諸家の報告と同様であった。

1977年、奥田ら²⁾が57例のCCC剖検例をもとに、腫瘍発生部位に着目し、左右肝管合流部とその近くに発

生した hilar type 28例と、それより末梢に発生した peripheral type 29例に分類し検討して以来、画像診断の面も含めてこの分類が諸家⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾により頻用されている。しかしこの分類を用いると、hilar type のなかに、胆嚢癌の肝門部浸潤、肝門部原発胆管癌、CCCの肝門部浸潤が含まれており、肝内胆管癌といわゆる肝門部胆管癌との鑑別が非常にあいまいである。また peripheral type と hilar type との境界も明確ではない。したがって、術前診断はおろか術中ですら確定診断は困難である。そこで著者は対象を切除例とし、その切除標本の断面の肉眼像および病理組織像により、主占居部位別に中枢型と末梢型に明確に分類した。一方腫瘍の肉眼型について、原発性肝癌取扱い規約⁹⁾においては Egge⁹⁾の分類にしたがい、結節型、塊状型、びまん型の3型に分類されている。しかし、徳永⁸⁾、大野¹¹⁾、中野¹⁸⁾が指摘するごとく、CCCではびまん型はほとんど存在せず、塊状型がその主体を占めている。また胆管を浸潤する形で発育するものが多数存在し、Egge⁹⁾の分類の適用は困難である。自験例においても同様でびまん型は存在せず、胆管粘膜に限局するわずかに数 mm の粘膜内癌が3例あり、原発性肝癌取扱い規約⁹⁾においては細小肝癌 (small liver cancer) に相当するが、Egge⁹⁾の分類では当てはまるものがない。そこで著者は発育形態別に胆管型と塊状型に分類した。太田¹⁸⁾は肝内結石を伴う CCC の検討にて、胆管周囲浸潤型と塊状型に分けており、今回著者が分類した胆管型と塊状型に類似するものと思われる。

主症状についてみると、久保¹³⁾は黄疸57.9%、腹痛38.6%、発熱17.5%にみられたと報告している。自験例においても、この3症状は一致しその頻度はそれぞれ44%、70%、44%であり、腹痛、発熱の頻度が高い傾向にあった。特に黄疸出現頻度についてみると、中枢型13例中8例(62%)、末梢型14例中4例(29%)で当然のごとく中枢型に高率であった。次に併存病変の肝内結石症についてみると、山本¹⁹⁾はCCC15例中6例(40%)に肝内結石併存があったとし、肝内結石はCCCの high risk group として強調しているが、自験例では最近、肝内結石の切除肝に発見された微小CCCを含め、CCC27例中6例(22%)に肝内結石併存を認めた²⁰⁾。肝硬変併存率をみると、久保¹³⁾は7%、徳永⁸⁾は17.7%、日本肝癌研究会の集計¹⁾では19.6%と報告されている。自験例においても27例中肝硬変併存は1例もなく、HCCに比べその併存率はきわめて低いといえる。

腫瘍マーカーについてみると、AFPは諸家⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾によれば、ほとんど陰性であるとされているが、自験例ではAFPは21例中4例(19%)が陽性であったが、その値は軽度上昇にすぎなかった。CEAは陽性率29%~69%と諸家^{8)10)~12)}により違いはあるものの陽性率は高い。自験例ではCEAは22例中10例(45%)が陽性で諸家の報告と同様であった。またCA19-9については報告が少ないが、自験例をみるとCA19-9の陽性率はきわめて高い。14例中12例(86%)が陽性であり、主占居部位別にみても中枢型100%、末梢型78%と高率であった。したがってCA19-9はCCCの腫瘍マーカーとして診断に有用であると思われる。

切除例の手術術式について諸家の報告をみると、木南⁹⁾は切除例7例は肝葉切除3例、肝区域切除4例であり、中村¹⁰⁾は切除例5例はすべて拡大肝葉切除、また小林¹²⁾は切除例10例は拡大肝葉切除3例、肝葉切除6例であったとそれぞれ報告している。自験例では拡大肝葉切除27例中14例(52%)、肝葉切除11例(41%)、肝区域切除2例(7%)で拡大肝葉切除が諸家に比べ多かった。また部分切除を含めた尾状葉切除は11例であった。中村¹⁰⁾は切除例5例全例に胆道再建施行しているが、自験例でも肝外胆道切除・胆道再建は27例中21例(78%)と高頻度に施行された。また中村¹⁰⁾は hilar type は全例門脈合併切除が必要であったと述べているが、自験例では中枢型13例中3例(23%)に血管合併切除がなされており、門脈合併切除が2例、下大静脈合併切除1例であり、また中枢型ばかりでなく末梢型でも14例中2例(14%)に門脈合併切除がなされた。これは中枢型に関しては肝外の肝門部胆管浸潤が多く、肝門部胆管癌と同様にその解剖学的位置関係により、容易に門脈など周囲大血管へ浸潤し、ew (+)となることが多いため血管合併切除も必要となる例も多いと考える。しかし自験例の中枢型の粘膜内癌2例に代表されるがごとく、CCCが肝内にとどまり肝門部への浸潤がなければ門脈合併切除の必要はないのは当然である。小林¹²⁾は10例中7例に他臓器合併切除を行ったとし、横隔膜が大部分であり脾全摘1例あるが詳細は不明である。自験例では横隔膜合併切除はないがPDを3例に併施している。その3例のPDを併施した理由は、中枢型の1例は脾内胆管まで広範囲胆管浸潤したものであり、肝左葉切除兼PDであった。末梢型の2例中1例は、12b₂の転移リンパ節の胆管壁直接浸潤と13aの転移リンパ節の脾実質直接浸潤のあったものであり、肝右葉切除兼PDであった。

また他の1例は8番の転移リンパ節が脾実質に直接浸潤したもので、肝左葉切除兼PDであった。CCCは広範囲にリンパ節転移することが多く、諸家^{10)~12)}の指摘するごとく広範囲リンパ節郭清が必要であり、そのためにはCCCにおいて根治切除のためには、ときにはPDを含めた拡大手術が必要であると考えられる。

肉眼腫瘍径について中野ら¹⁷⁾は剖検例を基に10cm以上のものが31%存在し、肝内部型では10cm以上が多く、肝門部型では5cm以下が多いと報告している。自験例では粘膜内にとどまる数mmの微小癌から最大径17cmのものまで大小さまざまであるが、最大腫瘍径2.0cm以下5例(20%)、6.1cm以上7例(28%)であった。これを主占居部位別にみると、最大径の平均値は中枢型では平均3.6±1.7cm(Mean±S.D.)であり、末梢型では平均6.6±5.0cm(Mean±S.D.)であり、末梢型は中枢型に比べ大きい傾向にあった。

組織型をみると諸家は分化型腺癌が多いと報告している⁸⁾¹⁷⁾²¹⁾。自験例においても同様で、高・中分化型腺癌が27例中15例(56%)、乳頭状腺癌7例(26%)と大半を占め、低分化腺癌は3例(11%)にすぎなかった。これを主占居部位別にみると、徳永⁸⁾のいうように肝門型と末梢型では組織型に差異はなかった。一方、CCCの腺扁平上皮癌は発生頻度が少なく、中野ら¹⁷⁾3.4%、徳永⁸⁾2.2%、近藤ら²¹⁾2.9%と報告している。自験例では27例中2例(7.4%)ありやや高頻度であった。

リンパ節転移率について諸家の報告をみると吉岡ら²²⁾67.6%、徳永⁸⁾64.4%、中野ら¹⁷⁾57%、小林ら¹²⁾66.7%といずれも高率である。自験例においても20例中12例(60%)に転移を認め諸家と同様に高率であった。また主占居部位別にみるとリンパ節転移率は中枢型(58%)と末梢型(63%)では差異はなかった。リンパ節転移部位について、小林ら¹²⁾は肝十二指腸間膜内リンパ節に50%、総肝動脈周囲リンパ節に30%、脾頭後部リンパ節に30%転移があったと報告している。また中村ら¹⁰⁾は肝十二指腸間膜内リンパ節に郭清した5例中全例に転移を認め、腹腔動脈周囲リンパ節にも転移を認めたと報告している。自験例においては、中枢型では肝十二指腸間膜内リンパ節に12例中6例(50%)、脾頭後部リンパ節に12例中3例(25%)、総肝動脈周囲リンパ節に12例中2例(17%)、腹腔動脈周囲リンパ節に12例中2例(17%)転移を認め、末梢型では肝十二指腸間膜内リンパ節に8例中5例(63%)、脾頭後部リンパ節に8例中2例(25%)、総肝動脈周囲リ

ンパ節に8例中2例(25%)転移を認めた。また小林ら¹²⁾は、 n_3 がリンパ節転移陽性例8例中7例(88%)であったと報告している。自験例において n_3 以上は、中枢型では7例中4例(57%)、末梢型では5例中3例(60%)であり、中枢型と末梢型に差異はなかった。このようにいずれの型にも広範囲リンパ節転移がみられており、CCCにおいては腫瘍の存在部位のいかんにかかわらず広範囲のリンパ節郭清が必須であると思われる。

リンパ管・血管・神経周囲侵襲についてみると、金ら²³⁾はリンパ管侵襲80%、血管侵襲75%で高率であると報告している。また倉科ら¹⁵⁾、小林ら¹²⁾はリンパ管侵襲に比べ血管侵襲は少なく、神経周囲侵襲は約50%であったと報告している。自験例においては、リンパ管侵襲85%、血管侵襲85%、神経周囲侵襲70%であり、すべて高率であった。主占居部位別にみても中枢型と末梢型では差異はなくすべて高率であった。神経周囲侵襲が末梢型で64%と比較的低率であるのは、末梢門脈域にはもともと神経線維が少ないためと考えられる²¹⁾。

進行度について小林ら¹²⁾は検討した12例全例がstage IVであったと述べている。自験例27例の進行度をみるとstage I 3例(11%)、II 4例(15%)、III 5例(19%)、IVa 3例(11%)、IVb 12例(37%)であった。stage III、IVの高度進行例は20例(74%)であり高率であった。また主占居部位別のstage III、IVの高度進行例は中枢型9例(69%)、末梢型11例(79%)であり、中枢型に比べ末梢型に高度進行例が多かった。これは中枢型は黄疸が発症しやすいため発見が比較的早いのに対し、末梢型では症状発現が遅く発見された時点では高度進行例が多いことによるものと推察した。また原発性肝癌取扱い規約⁹⁾によれば、肝十二指腸間膜内リンパ節は第2群リンパ節であり、この部位に転移があれば n_2 であり、規約上遠隔臓器転移に含まれ m_1 となり t のいかんにかかわらずすべてstage IVbと定義され、リンパ節転移の多いCCCにおいてstage IVが多くなるのは必然である。一方、stage Iの3例はすべて胆管粘膜に限局するわずか数mmの粘膜内癌であり、原発性肝癌取扱い規約⁹⁾においては、細小肝癌(small liver cancer)に相当する。中枢型2例、末梢型1例である。その発見動機は、中枢型の2例は左肝内第2分岐近傍に、術中胆道鏡下生検、術後胆道鏡下生検によりおのおの発見されたものであり、末梢型の1例は肝内結石の切除肝の病理組織学的検索にて S_3

胆管小分枝に偶然発見されたものであった²⁰⁾。

CCCにおいて切除例の肝切離面に関する検討の報告はない。今回著者は原発性肝癌取扱い規約³⁾による肝切離面(tw)を、胆管断端(bw)、肝実質断端(hw)、肝門部剥離面(ew)の3因子に分けて検討し、切除例27例中bw(+)4例(15%)、hw(+)9例(33%)、ew(+)11例(41%)の結果を得た。bw(+)は27例中4例と少なくとも中枢型2例、末梢型2例であった。この4例中3例は肝外胆管切除がなされており、その胆管断端は残存肝側胆管断端癌陽性であった。したがって肝外胆管切除によりbw(+)は防止できるものと思われた。hw(+)は中枢型(31%)と末梢型(36%)に差異はなかった。ew(+)は中枢型(62%)は末梢型(21%)に比べ高い傾向にあった。これは中枢型に関しては肝外の肝門部胆管浸潤が多く、肝門部胆管癌と同様にその解剖学的位置関係により、肝十二指腸間膜や周囲組織内の豊富な脈管や神経を介して広範囲に浸潤している症例が多いものと思われ、肝十二指腸間膜を開いてのリンパ節郭清、もしくは血管合併切除ではew(+)となる可能性が強く、同部領域は間質結合織とともに一括切除されることが望まれた。

治癒度について、小林ら¹²⁾は多くの症例がTW(+)となり、腫瘍の進展度が高度のため規約上は10例の切除例すべてが非治癒切除となったと述べている。自験例においては切除例27例中、絶対治癒切除3例、相対治癒切除4例、相対非治癒切除8例、絶対非治癒切除12例であり、治癒切除は27例中7例(26%)であった。中枢型と末梢型には差異はなかった。12例の絶対非治癒切除となった因子は、小林らと同様tw(+)が10例と最も多く、中枢型においてew(+)が多かった。その他、残肝内癌遺残3例、腹膜播種1例、転移リンパ節遺残1例であった。一方、規約上の非治癒切除に関しては前述のごとく、肝十二指腸間膜内リンパ節に転移があればすべてstage IVbとなり、規約上同時に非治癒切除と定義される。つまり肝十二指腸間膜内リンパ節に転移があれば治癒切除になり得ないということになり、リンパ節転移の多いCCCにおいて非治癒切除が多くなるのは必然である。

切除例の遠隔成績について諸家の報告をみると、切除耐術例の平均生存期間は木南ら⁹⁾は11.6か月、中村ら¹⁰⁾は10か月、五十嵐ら²⁴⁾は平均26.1か月と、それぞれ切除例の生存期間が非切除例に比べ良好であると述べており、現在CCCに対しては外科的切除が第1選択である。自験例についてみると、最長6年8か月生存

中を含め3年生存例は4例あり、2年生存例は3例であった。耐術者26例中消息不明1例を除く25例の平均生存期間は1年4か月であった。また黄疸の有無、最大腫瘍径、リンパ節転移の有無、治癒度により相関がみられた。相対非治癒切除では6例中2例が3年以上生存し、最長生存期間が4年8か月であり、少なくとも相対非治癒切除までの外科的努力をすべきであると考えた。

非切除例の剖検例の検討により肺転移、所属リンパ節転移、腹膜播種転移が多いとの報告³⁾¹³⁾¹⁷⁾はあるが、切除例の再発形式についての報告はない。自験例で剖検施行した相対非治癒切除以上7例において、腹膜播種5例(71%)と最も多く、次いでリンパ節転移2例(29%)であり、HCCや肝外胆道癌にはないCCCに特徴的な結果であった。主占居部位別にみても中枢型(75%)と末梢型(67%)に差異はなく腹膜播種が多かった。

本文の要旨は第50回日本臨床外科医学会総会にて発表した。稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜った東京女子医科大学消化器外科主任教授羽生富士夫先生に深甚なる謝意を表するとともに、終始ご指導いただいた中村光司教授、吉川達也講師、高崎 健助教授ならびに肝胆膵グループ各位に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査—第7報—。肝臓 27：119—127, 1986
- 2) Okuda K, Kubo Y, Okazaki N et al: Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma. Cancer 39: 223—246, 1977
- 3) 日本肝癌研究会編：臨床・病理原発性肝癌取扱い規約。東京、金原出版, 1983
- 4) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約。第2版。東京、金原出版, 1986
- 5) Eggel H: Ueber das primäre Carcinom der Leber. Beitr Path Anat allgem Pathol 30: 506—604, 1901
- 6) Ong GB, Chan PKW: Primary carcinoma of the liver. Surg Gynecol Obstet 143: 31—38, 1976
- 7) McBride CM: Primary carcinoma of the liver. Surgery 80: 322—327, 1976
- 8) 徳永尚登：原発性肝癌に関する研究—胆管細胞癌(肝内胆管癌)の臨床病理学的研究—。肝臓 25: 549—555, 1984
- 9) 木南義男, 宮崎逸夫, 倉知 圓ほか：肝内および肝門部胆管癌の手術成績と胆管癌多発例における臨床像の検討。日消外会誌 12: 908—913, 1979
- 10) 中村 達, 飛鋪修二, 阪口周吉ほか：Cholangioma

- 8例の経験, 日消外会誌 15:23-30, 1982
- 11) 大野康治, 井沢邦英, 押淵 徹ほか: 肝内胆管癌の臨床的検討, 日消外会誌 20:1710-1717, 1987
- 12) 小林達則, 三村 久, 金 仁洙ほか: 胆管細胞癌の診断および進展様式, 日消外会誌 20:2572-2578, 1987
- 13) 久保保彦, 有島恒明, 沢 靖彦ほか: 原発性肝癌に関する研究第4報肝内胆管癌の臨床-剖検57例の検討, 肝臓 17:669-677, 1976
- 14) Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. *Cancer* 7:462-503, 1954
- 15) 倉科正徳, 小塚真雄, 中島伸夫ほか: 肝内胆管癌の進展様式, 癌の臨 29:1314-1318, 1983
- 16) 太田博郷, 中野 哲, 綿引 元ほか: 胆管細胞癌 (Cholangiocellular carcinoma) の臨床的検討-画像診断を中心に-, 日消病会誌 80:1747-1753, 1983
- 17) 中野雅行, 野口武英, 井出源四郎: 肝内胆管癌の病理組織学的研究-61剖検例を中心に肝細胞癌との対比-平井秀松, 塚田 裕編, 癌胎児性蛋白質-肝癌をめぐって-, 南江堂, 東京, 1975, p203-210
- 18) 太田五六, 中沼安二: 胆管細胞癌の病理-肝内結石症に合併する胆管癌と合併しない胆管癌との対比-, 内科 52:436-440, 1983
- 19) 山本賢輔, 土屋涼一, 伊藤俊哉ほか: 肝内結石症と肝内胆管癌の合併例の検討, 日消外会誌 17:601-609, 1984
- 20) 藤田 徹, 羽生富士夫, 中村光司ほか: 肝内結石切除肝に発見された微小肝内胆管癌の1例, 日消外会誌 22:949-952, 1989
- 21) 近藤洋一郎, 中島 透: 胆管細胞癌, 病理と臨 6:290-295, 1988
- 22) 吉岡正和, 山本正之, 藤井秀樹ほか: 肝細胞癌のリンパ節転移とその特徴-胆管細胞癌を対照とした日本病理輯報の集計-, 肝臓 26:1034-1039, 1985
- 23) 金 清一, 高三秀成, 横田 峻ほか: 胆道系癌84例の臨床病理学的研究-病理学的予後因子の検討を主として-, 日消病会誌 76:684-691, 1979
- 24) 五十嵐究, 中西昌美, 佐野秀一ほか: 胆管細胞癌の臨床像と治療, 日消外会誌 17:2179-2184, 1984

Clinicopathological Studies of the Resected Intrahepatic Bile Duct Carcinoma

Tohru Fujita

Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

Twenty seven cases of resected intrahepatic bile duct carcinoma experienced in our hospital were topographically divided into two types: 1. The central type, those in which the carcinoma was related to the major intrahepatic bile duct (13 cases); 2. The peripheral type (14). Twenty five cases were macroscopically divided into two categories: 1. The ductal type (11 cases); 2. The massive type (14). Their clinical features and modes of spread are presented here. In all 27 cases, hepatic resection was performed. There was only one operative death. Therefore, the survival rate was 96.3%. Regardless of the carcinoma location, lymph node metastasis was seen in 60% of the cases. Lymphatic and blood vessel invasion and perineural invasion were seen in more than 70% of the cases. Seventy-four percent were in stages III and IV. The hilus was dissected in 62% of the patients with central type. The percent age of curative operations was only 26%. In many cases, the factor which caused to absolute non-curative operations was tw(+). that is, carcinoma cells could be seen at the surgical margin of the liver. Prognosis has a close connection with jaundice, tumor size, lymph node metastasis and curability. Among 6 patients who received relatively non-curative operations, two lived more than 3 years while one lived 4 years and 8 months. As to recurrence, there was a high degree (71%) of peritoneal dissamination. In conclusion, even in advanced cases, every effort to perform a relatively non-curative operation should be made.

Reprint requests: Tohru Fujita The Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN