

肝門部胆管癌切除後長期生存例の臨床病理学的検討

筑波大学臨床医学系外科, *筑波学園病院外科

轟 健 川本 徹 小池 直人
折居 和雄 大塚 雅昭 上田 廣
河合 勇一 岡村 隆夫* 岩崎 洋治

肝門部胆管癌切除57例中治癒切除は13例で、非治癒切除は44例である。このうち9例が5年以上生存し、StageはII；1例、III；3例、IV；5例で、6例が治癒切除、3例が非治癒切除である。術式(胆道癌取扱い規約)は肝門部胆管切除[hilar bile duct resection (HBDR)]；2、HBDR+pancreatoduodenectomy (PD)；1、HBDR+拡大肝右葉切除+尾状葉(SI)切除；1、HBDR+拡大肝左葉切除(SI合併切除4例)；5例である。組織学的深達度では9例中4例(40.4%)が他臓器に浸潤し、1例のみが外膜にとどまる症例であった。肝実質に癌浸潤のある症例は9例中5例(55.6%)で、リンパ節転移例は3例のみであった。剝離面に癌浸潤の明かな症例が3例あり、肝臓側胆管断端に癌浸潤を認める症例は1例のみであった。3年以上生存例(13例)の検討では剝離面及び肝臓側胆管断端の癌浸潤陽性頻度は3年未満死亡例(36例)に比べて有意($p < 0.05$)に低くこの2因子が重要な予後決定因子である事が示された。

Key words: hilar bile duct cancer, clinicopathological study on the long term survivors, more than 5 years survivors

I. 緒言

画像診断をはじめ腫瘍マーカーなど諸種の診断技術の進歩発展により、肝門部胆管癌(左右胆管合流部に原発、あるいは波及した胆管癌)も、診断率が向上し、切除例が次第に増加している。しかし、依然として治癒切除例は少なく、1989年に報告された第18回日本胆道外科研究会アンケート調査によれば、肝門部胆管癌(上部胆管癌+肝管癌)の治癒切除率は非手術例を除いた手術例1,526例中、224例、約15%にすぎない。最近ようやく、5年生存例も少数例ながら報告されるようになってきたが¹⁾、肝門部胆管癌の予後は極めて不良で、前述のアンケート調査では耐術推定生存率における5生率は14%にすぎない。この値は手術死亡の81例(手術死亡率12.5%)を加えて算出すれば、さらに低値となる。肝門部胆管癌の予後が不良であるのは、胆管壁に沿って癌が浸潤しやすいうえに、浸潤範囲を術前あるいは術中に正確に診断することが困難であること、また肝門部は解剖学的に胆管周囲に門脈や肝動脈、肝実質が近接しており、顕微鏡的な浸潤病巣が遺残し

やすいこと、さらに、肝門部胆管癌症例は比較的高齢者に多く、黄疸をはじめ他の肝機能障害を有する場合が多いため、非癌部を過大に切除する拡大手術の施行を避けたい場合が多いことなどが予後不良の要因として挙げられている。

現在までに筑波大学附属病院で経験した肝門部胆管癌切除例は57例である。このうち、3年以上生存した症例は13例で、5年以上の長期生存例は現時点で9例である。遠隔成績の向上に必要な因子を解明することを目的に、これらの長期生存例を中心に切除例を臨床病理学的に検討した。

II. 対象と方法

1976年10月から1990年12月までに、筑波大学で経験した肝門部胆管癌(千葉県がんセンターの5症例を含む)は83例である。これら83例の平均年齢は63.7歳で、19歳から87歳の範囲にわたっている。男女比は47:36でやや男性に多い傾向にあった。また全例に肝内胆管の拡張を認めたが、血清総ビリルビン値が1.0mg/dl以下の無黄疸症例が2例あった。黄疸例81例の平均血清総ビリルビン値は16.8mg/dlであり、56.3mg/dlが最高値であった(Table 1)。83例中57例に切除術を施行したが、治癒切除(切除標本断端に癌細胞を認めな

Table 1 Characteristics of patients with hilar bile duct carcinoma

Mean age (yrs.)	: 63.7 ± 12.3 (range ; 19—87)
Sex (M : F)	: 47 : 36
Mean serum total bilirubin (mg/dl)*	: 16.8 ± 12.6 (range ; 1.3—56.3)

* Two patients without jaundice were excluded

Table 2 Surgical treatments

Surgical procedures	No. of patients
Resection (57 patients)	
Curative	13
Noncurative	44 (2)
Palliative surgery*	26 (2)

(): operative death

* : including inter-and/or exter-nal biliary drainage

い症例で胆道癌取扱い規約²⁾における相対非治癒切除を含む)は13例で、残りの44例は非治癒切除となり、治癒切除率は22.8% (13/57)に過ぎなかった。また、切除後30日以内の死亡例が2例あり、手術死亡率は3.5%であった。癌病巣を切除出来なかった26例には経皮経肝胆道ドレナージ術を含む外胆汁瘻造設術や内瘻術、試験開腹術などの姑息手術、あるいは術中照射の併用などを行った。このうち2例が30日以内に死亡している。これらを含めて、手術死亡率は4.8% (4/83)であった (Table 2)。切除症例を胆道癌取扱い規約のStage分類 (試案)に基づいて分類すると、Stage IIが2例、IIIが10例で、Stage IVが45例あり、切除例中の78.9%を占めている (Table 3)。

肝門部胆管癌の肝臓側胆管への進展様式は切除術式を選択するうえで極めて重要である。切除57例の術前胆道造影像所見と切除標本所見に基づき、肝臓側胆管進展様式をFig. 1に示す5型 (I~V)に分類した。分類法はBithmuth³⁾ならびにBengmark⁴⁾らの分類法を踏襲したうえで、これらの分類にあてはまらなかった症例、すなわち、肝臓側胆管進展が高度で肝内第2次分岐部²⁾を越えて進展した症例をV型として追加した。これらの肝臓側胆管進展型と切除の治癒度の関係を見ると、肝臓側胆管進展が高度な程、治癒切除が困難となっている。これは単に肝臓側胆管断端 (hw) が癌陽性となりやすいことに起因するだけでなく、IV型、V型などの高度進展型の症例では肝十二指腸間膜

Table 3 Stage distribution in 57 patients who had tumor resection

Stage*	No. of patients
II	2
III	10
IV	45

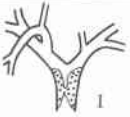
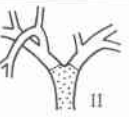

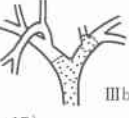
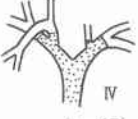
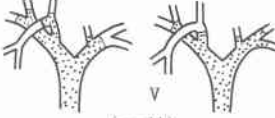
* According to a prosal of Japanese Society of Biliary Surgery (JSBS)

浸潤や肝内直接浸潤の程度も高度となり、剝離面 (ew) 陽性の程度や頻度も高くなるのが原因と考えられる。治癒切除単独治療群ではI+II型が58.3% (7/13)を占めV型は無く、IV型が1例 (7.7%)にすぎない。これに対し、非治癒切除例44例中に占めるI+II型は11.4% (5/44)にすぎず、IV型が36.4% (16/44)、V型は25% (11/4)を占めており、IV型とV型を合わせると61.4%に達している。また、非治癒切除術のうちでも切除単独群ではIV+V型が10例中5例であるのに対し、術中照射群では31例中21例、68%をIV+V型が占め、切除単独群よりも、進行した症例に術中照射が併用されている。

Table 4に切除術式を日本胆道外科研究会の胆道外科手術用語 (改訂2版)⁵⁾に基づいて分類し、治癒度および併用した主な補助療法別に示した。尾状葉 (SI) 切除を含む肝門部胆管切除術を12例に行ったが治癒切除は4例 (Stage II ; 1例, III ; 3例)のみで他の8例 (Stage III ; 1例, IV ; 7例)は非治癒切除となり、4例に術中照射を、1例に術後照射を併用した。肝門部胆管切除兼拡大肝左葉切除施行例は12例 (SI合併切除8例を含む)で、Stage IIIの1例を含む5例が治癒切除となり、残り7例は非治癒切除で、このうち4例 (Stage IV)に術中照射を併用した。肝門部胆管切除兼拡大肝右葉合併切除術は7例 (全例にSI合併切除)に施行したがStage IIIの1例のみが治癒切除であった。他の6例はすべてStage IVで非治癒切除となり、4例に術中照射を併用した。肝門部胆管切除兼肝左葉内側区下1/2 (SIVb) 合併切除術を行った8例は全例Stage IVで、非治癒切除となり7例に術中照射、1例に術後照射を行った。肝門部胆管切除兼SIVb, SV合併切除術を施行した6例 (2例にはSI合併切除、1例にはSIV, V, VIII合併切除を施行)も全例Stage IVで治癒切除例はなく、全例に術中照射を併用した。肝門部胆管切除兼臍頭十二指腸合併切除術は4症例に行ったが、治癒切除はStage IIの1例のみで、2例

Fig. 1 Modified classification of the tumor extension into the hepatic bile ducts vs. treatment procedures

I : Tumor is just at the major ductal confluence but not obstructing it, II : Tumor is just at the major ductal confluence and occluding it, IIIa : Tumor extension into the right but not the left duct, IIIb : Tumor extension into the left but not the right duct, IV : Combination of type IIIa and IIIb lesion in which the tumor invade the second order bile duct branches, V : Tumor extends farther than type IV to the right and /or the left hepatic ducts

Type of tumor extension	No. of resection			
	Curative alone (n=13)	Noncurative alone (n=10)	Noncura. + IORT ± ERT (n=31)	Noncura. + ERT (n=3)
  I II (n=12)	7	2	3	0
  IIIa IIIb (n=17)	5	3	7	2
 IV (n=17)	1	3	12	1
 V (n=11)	0	2	9	0

IORT : intraoperative radiation therapy
 ERT : external radiation therapy
 ±ERT : part of the patients were given ERT

(Stage III と Stage IV)は非治癒切除のみ, 残る Stage III の 1 例には術後照射を追加した, SIVb 切除兼膵頭十二指腸合併切除例は 3 例あり, Stage III の 1 例は治癒切除, 他の 2 例 (Stage III, IV 各 1 例)には術中照射を併用した. SIVb, V 切除兼膵頭十二指腸合併切除術は 5 例 (2 例に SI 合併切除)に施行したが, 全例 Stage IV の進行症例で治癒切除例は得られず, 全例に術中照射を併用している.

なお, 3 年以上生存例と 3 年以内死亡例の 2 群間における切除縁癌浸潤陽性率の比較は Z-test 法⁶⁾を用いた (Table 7).

III. 成 績

切除後の生存期間について, 切除の治癒度別ならびに照射併用の有無別に個々の症例を丸印で図示した (Fig. 2). 治癒切除群に 5 年以上の生存例が 6 症例あり最も良好な遠隔成績が得られている. ついで, 非治癒切除単独群に 2 例, 非治癒切除と術中照射併用群に 1 例の 5 年以上の生存例が得られている. しかし, 非治癒切除と術後体外照射の併用群では 5 年以上の生存例はいまだ得られていない.

現在生存中の 5 年以上経過例は治癒切除された Stage II の 1 例と Stage III の 1 例および非治癒切除

Table 4 Resection procedures

Procedures	Total	Curative resection alone	Noncurative resection		
			alone	IORT ±ERT	ERT
A. Hilar bile duct resection (HBDR)±resection of segment I (SI)	12	4	3	4	1
B. HBDR+ext. left hepatic lobectomy±SI	12	5	3	4	0
C. HBDR+ext. right hepatic lobectomy±SI	7	2	2	3	0
D. HBDR+resection of SIV b*±SI	8	0	0	7	1
E. ** HBDR+resection of SIV b, SV±SI	6	0	0	6	0
F. HBDR+pancreatoduodenectomy (PD)	4	1	2	0	1
G. Resection of SIV b+PD±SI	3	1	0	2	0
H. Resection of SIV b, SV+PD±SI	5	0	0	5	0
Total	57	13	10	31	3

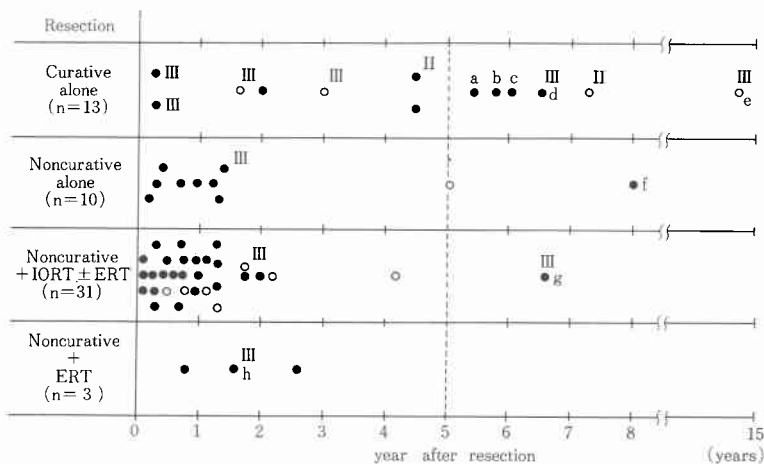
IORT : intraoperative radiation therapy ERT : external radiation therapy

* : inferior portion of the segment IV ** : one patient had HBDR with resection of SIV, V, VIII

±ERT, ±SI : part of the patients underwent ERT, resection of SI

Fig. 2 Treatment vs. survival time (years)

IORT : intraoperative radiation therapy, ERT : external radiation therapy, ○ : alive, ● : dead, II, III : stage, No marking on the open and closed circles : stage IV, a : Local failure was treated by ERT, b : Both local and distant metastases were given ERT, c : Regional failure was treated by ERT, d : Dead of cerebrovascular disorder without recurrence, e : Local failure was resected and followed by ERT, f : Dead of hepatic failure, g : Dead of heart failure without recurrence, h : Dead of traffic accident



であった Stage IV の 1 例である。法癒切除後 14 年 8 か月生存中の Stage III 症例は、肝門部胆管切除兼拡大肝左葉切除後 13 年目に肝断端の肝管空腸吻合部近傍の肝管断端より再発し、再切除と術後照射 (54Gy) の併用治療を行った。また非治癒切除単独治療治療後 5 年経過し生存中の症例は、肝門部胆管切除に尾状葉切除と拡大肝左葉切除術を施行し hw2, ew2 で非治癒切除

例となったが、再発所見は無く通常の日常生活を送っている。一方、術後 5 年以上経過したが既に死亡した症例が 6 例ある。この 6 例中 4 例は治癒切除症例で、Stage IV が 3 例、Stage III が 1 例である。この Stage III 症例は再発が無いまま、脳血管障害で死亡した。また、Stage IV の 3 例にはいずれも局所再発あるいは局所再発と遠隔転移の両者がみられ、放射線治療後に死

亡している。非治癒切除後5年以上生存した2例中の1例はStage IVで肝門部胆管切除術に尾状葉を含む拡大肝右葉切除術を合併したがew2であった。この症例は術後8年1か月生存したのち肝不全で死亡したが、再発のはなかった。もう1例の非治癒切除例は高齢で全身状態不良のために肝門部胆管切除のみを行いhw2, ew2となった。しかし術中照射を併用して、術後6年6か月生存し、老衰、心不全で死亡した。すなわち術後5年以上生存したのち再発した症例は治癒切除されたStage IVの3例とStage IIIの1例である。これに対しew 2の1因子、あるいはew 2にhw2かdw2の一方を合わせた2因子のために非治癒切除となったStage IVの3症例のうち、切除単独の1例と術中照射併用の1例には再発の無いことが確認されている(Table 5, 6, No. 7~9)。したがって、Stage IV症例では切除のみでは治癒切除と判定された場合でも局所再発の可能性があることが示唆されている(Fig. 2, Table 5, 6)。

5年以上生存の9例について、組織型、深達度、肝臓側および十二指腸側断端、剝離面およびリンパ節転

移などの病理組織学的因子について検討した(Table 6)。全例腺癌であるが長期生存例に特有の組織型はなく、9例中4例の組織型が乳頭管状腺癌であり、残り5例では管状腺癌であった。深達度に関する検討では癌浸潤が胆管外膜(af)までに止まる比較的早期の症例は1例のみで、4例が外膜を越えて浸潤(ss)しており、残りの4例では漿膜を越えて他臓器に浸潤(si)した症例であった。ssの4症例においては2例に再発を認めたが、他の2例には再発は無く、現在4例中3例が生存中である(Table 5, 6, No. 1, 2, 8)。siの4症例中2例には再発が無く、他の2例には再発が確認された(Table 5, 6, No. 4, 6, 7, 9)。またsiの4症例はすべて8年以内に死亡している。

また、肝内直接浸潤(hinf)に関する検討では5年以上の生存例中hinf2以上の症例が3例あるが、いずれの症例にも肝葉切除術が行われており、肝断端の肝実質あるいは肝管断端からの再発は無かった(Table 5, 6, No. 4, 6, 7)。肝臓側胆管断端(hw)と再発の関係をみると、肝管断端再発を認めた4例のうち3例はhw0であり、1例がhw1であった(Table 5, 6, No. 1,

Table 5 Details of 9 patients survived longer than 5 years

No.	Age Sex	Tumor location* Type of extension**	Stage (JSBS)	Resection procedures	Recurrence	Survival (yrs.) (Cause of death)
1	54 F	Blrs IIIb	III	Hilar bile duct resection Ext. left hepatic lobectomy	Hepatic duct stump ^{a)}	14.7 alive
2	65 M	Bsr II	II	Hilar bile duct resection Pancreaticoduodenectomy	No	7.3 alive
3	55 M	Bsm II	III	Hilar bile duct resection	No	6.5 (cerebrovascular disorder)
4	37 F	Blrs mb	IV	Hilar bile duct resection Ext. left hepatic lobectomy Resection of SI	Hepatic duct stump ^{b)} Peripancreatic lymph nodes ^{c)}	6.0 (DOC)
5	72 F	Bsl mb	IV	Hilar bile duct resection Ext. left hepatic lobectomy Resection of SI	Hepatic duct stump ^{d)} Pul. mets. ^{e)}	5.8 (DOC)
6	48 F	Bslr ma	IV	Hilar bile duct resection Ext. left hepatic lobectomy Resection of SI	Hepatic duct stump ^{f)}	5.4 (Hepatic failure)
7***	44 M	Brls ma	IV	Hilar bile duct resection Ext. right hepatic lobectomy Resection of SI	No	8.1 (Hepatic failure)
8***	47 M	Blrsm V	IV	Hilar bile duct resection Ext. left hepatic lobectomy Resection of SI	No	5.0 alive
9***	77 F	Blrs IV	IV	Hilar bile duct resection 10 RT (20 Gy)	No	6.6 (Heart failure)

* : According to the general rule of Japanese Society of Biliary Surgery (JSBS) ** : see Fig. 1

*** : Noncurative resection DOC : Dead of cancer Pul. mets. : Pulmonary metastases ^{a)} Re-resection

^{b)} No treatment ^{c)} IORT (25 Gy) ^{d)} ERT (32 Gy) ^{e)} ERT (56 Gy) ^{f)} ERT (48.6 Gy)

Table 6 Histopathological characteristics of 9 patients survived longer than 5 years

No.	Histopathological type	Stage of invasion into the bile duct wall and hepatic parenchyma	Surgical margins	Lymph node metastasis
1	Papillotubular	ss, hinf 0*	hw 0, dw 0, ew 0	n ₁ ~2 (-)
2	Tubular	ss, hinf 0	hw 1*, -, ew 0	n ₁ ~3 (-)
3	Papillotubular	af, hinf 0	hw 1, dw 0, ew 1	n ₁ ~2 (+)
4	Tubular	si, hinf 2	hw 1, dw 0, ew 0	n ₁ ~2 (-)
5	Papillotubular	ss, hinf 0	hw 0, dw 0, ew 0	n ₁ ~2 (-)
6	Tubular	si, hinf 2	hw 1, dw 0, ew 1	n ₁ ~2 (-)
7	Tubular	si, hinf 3	hw 0, dw 0, ew 2*	n ₁ (+), n ₂ (-)
8	Tubular	ss, hinf 1	hw 0, dw 2, ew 2	n ₁ ~2 (+)
9	Papillotubular	si, hinf 1	hw 2, dw 0, ew 2	n ₁ ~2 (-)

ss : subserosa af : adventitia si : extended to the surrounding organ

hw : stump of the hepatic duct dw : stump of the opposite site of the hw

ew : stump of the opposite site of the mucosal surface

hinf : direct extension into the hepatic parenchyma

0* : more than 5 mm cancer free from the surgical cut surface

1* : less than 5 mm cancer free from the cut surface

2* : cancer cells reaching to the cut surface

4, 5, 6). これに対し, hw1であった2例には肝管断端再発が認められず, hw2で術中照射を併用した症例にも再発を認めていない (Table 5, 6, No. 2, 3, 9). 十二指腸側胆管断端 (dw) に関する検討では dw 2 症例は No. 8の1例のみであるが, 5年経過した現在, 画像診断上再発の所見はない. 剥離面 (ew) に関しては癌浸潤が ew2を示した症例は非治癒切除の3例であるが, 切除単独の2例にも, 術中照射を併用した症例においても再発を認めなかった (Table 5, 6, No. 7, 8, 9). これに対し, ew0, dw0, hw1であった症例では, 治癒切除後5年目に膵頭部領域に再発腫瘍を認め, 再開腹して術中照射を施行し, これから約1年後に癌死した (Table 5, 6, No. 4). この症例では初回手術時に郭清した1群リンパ節と2群リンパのいずれにも転移を認めなかった. また, 肝臓側胆管浸潤は hw1で再開腹時には肝管空腸吻合部には再発所見はなく, 郭清の不十分であった膵後部リンパ節からの再発と診断して術中照射 (25Gy) を行った. 剖検では膵後部および傍大動脈リンパ節転移の他に吻合部にも再発を認めた. 初回手術時, リンパ節転移陽性例は9例中3例あるが, 再発と郭清リンパ節転移陽性との間には相関がみられなかった (Table 5, 6, No. 3, 7, 8).

5年以上の長期生存症例が極めて少数であるため, 3年以上生存例群と3年未満死亡例群について, 切除縁における組織学的癌浸潤の程度にどのような差異があるかを検討した.

切除57例中3年以上の生存例は現在13例であり, 3年未満の死亡例は36例である (Fig. 2, 3). これらの全症例における hw と ew, および膵頭十二指腸切除例を除外した症例における dw の程度 (0, 1, 2) を胆道癌取扱規約に沿って分類し, それぞれの陽性率を3年以上生存例群と3年未満死亡例群とに分けて比較した (Table 7). 3年以上生存例群では3年未満死亡例群に比較して統計的に有意に hw0と hw1の頻度が高く, hw2の頻度は有意に低い. また, dw0は3年以上生存例群の約90%に認められ, 3年未満死亡例群の59.3%に比べて有意差を認めた. しかし, dw1, dw2の

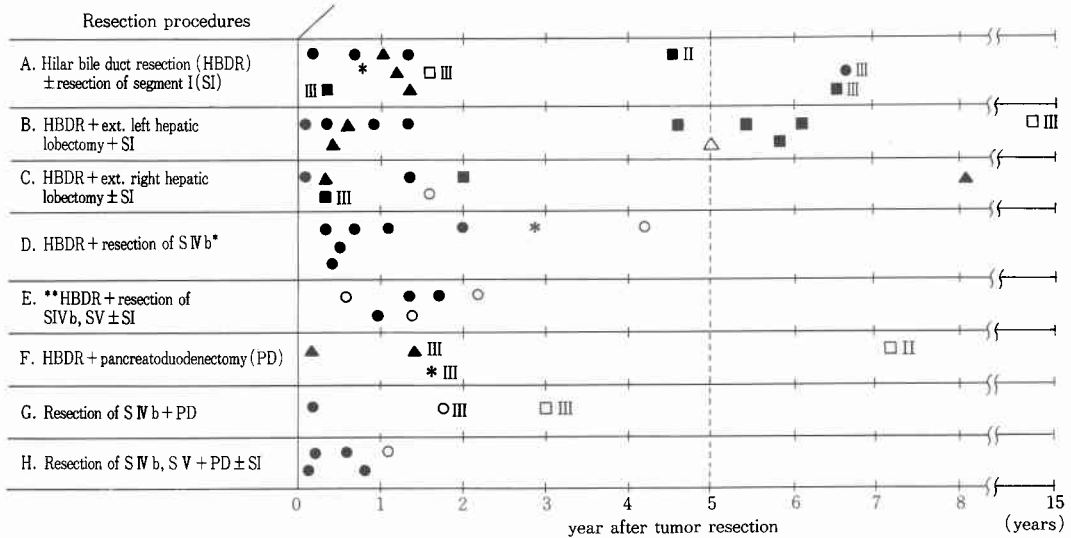
Table 7 Difference of positive ratio in surgical margins between the survivor and the dead

Surgical margins	Positive ratio (%) in		Significance (p<0.05)
	Survivor longer than 3 years	Dead within 3 years	
0	53.8 (7/13)	22.2 (8/36)	S
hw 1	30.8 (4/13)	8.3 (3/36)	S
2	15.4 (2/13)	69.4 (25/36)	S
0	90.1 (10/11)	59.3 (16/27)	S
dw 1	0.0 (0/11)	11.1 (3/27)	NS
2	9.1 (1/11)	29.6 (8/27)	NS
0	46.2 (6/13)	5.6 (2/36)	S
ew 1	30.8 (4/13)	36.1 (13/36)	NS
2	23.1 (3/13)	58.3 (21/36)	S

S : Significant NS : No significant

Fig. 3 Resection procedures vs. survival time (years)

□, ■ : alive, dead following curative resection alone, △, ▲ : alive, dead following noncurative resection alone, ○, ● : alive, dead following noncurative resection + intraoperative radiation therapy ± external radiation therapy, * : Noncurative resection + external radiation therapy, II, III : stage, No marking on the symbols : stage IV, ±SI : part of the patients underwent resection of SI, * : inferior portion of segment IV, ** : one patient had HBDR with resection of SIV, V, VIII



頻度は両者間に差はなかった。また3年以上生存例群では3年未満死亡群に比べてew0が有意に高頻度であり、ew2は反対に有意に低頻度であった。しかし、ew1は両者間に有意差を認めなかった。以上の結果は、hw, dw, ew など切除縁における癌浸潤が重要な予後決定因子であることを示している。切除縁の諸因子が長期生存に有利な状態で切除できるか否かは、切除術式だけでなく癌の進行度や腫瘍の進展範囲にも依存している。そこで、Stage 別ならびに切除術式別に個々の症例を生存期間に従って図示してみた(Fig. 3)。肝門部胆管切除群のうち治癒切除できた症例は4例あり、このうちStage IIIの1例(25%)が5年以上生存したのみである(Fig. 3A)。残る3例中2例がStage IIIで、このうち1例は1年7か月経過し生存中である。他のStage III症例は術後4か月目に劇症肝炎で死亡した。Stage IIの治癒切除例は4年6か月後に局所再発と遠隔転移で死亡している。この術式を施行したStage IV症例は7例あるがいずれも非治癒切除となった。この7例中3例には術中照射±術後照射の併用が行われ、1例には術後照射のみの併用が、また残りの3例では切除術のみが行われた。これらStage IV

の7症例はいずれも1年6か月以内に再発・癌死している。5年以上の生存が最も多い術式は肝門部胆管切除兼拡大肝左葉合併切除群で、治癒切除となった5症例中Stage IIIの1例とStage IVの3例の合計4例(80%)が5年以上生存している(Fig. 3B)。また、同じ術式で非治癒切除となったStage IV 7症例中1例(14.3%)が5年生存している。

拡大右葉切除術施行群では唯一の治癒切除例であるStage IVの1例は術後2年死亡し、剖検で再発と遠隔転移を認めた(Fig. 3C)。これに対し非治癒切除となった6例中切除のみが行われたStage IVの1例が8年1か月後再発なく肝不全で死亡した(Table 5, 6, No. 7)。残る5例中ewで非治癒切除となったStage IIIの1例は術後4か月目に敗血症にて失い再発の有無は不明である。他の4例はすべてStage IVであり、3例に術中照射を施行した。この3例中1例は1年7か月経過した現在健在である。1例は合併切除した門脈の吻合部に血栓を形成し肝不全のため術後21日目に死亡した。他の1例は1年4か月目に肝膿瘍による敗血症で死亡した。非治癒切除単独治療を行った残りのStage IV症例は4か月目に局所再発と腹膜播種で死

亡した。肝門部胆管切除兼 SIVb 合併切除術群の症例はすべて Stage IV 進行例であり、未だ5年以上生存例は得られていない (Fig. 3D)。しかし術中照射併用例の1例のみが4年2か月経過し、健在である。肝門部胆管切除兼 SIVb, V 合併切除を行った6例も全例 Stage IV であるが、6例とも術中照射との併用が行われており、3例が目下生存中である (Fig. 3E)。しかし、この術式を採用してまだ3年を経過したのみであり、最長生存例は2年2か月を経過して健在である。

肝門部胆管切除兼膵頭十二指腸合併切除は4症例に行ったが、Stage II の1例のみが治癒切除となり、7年3か月経過し健在である (Fig. 3F)。残る3例中、Stage IV の1例と Stage III の1例は非治癒切除となったが、放射線治療は行われず、いずれも1年6か月以内に癌死している (Fig. 3F)。また、他の非治癒切除例である Stage IV の1例には術後照射を行ったが、1年7か月後に再発所見のないまま交通事故で死亡した。SIVb 切除兼膵頭十二指腸合併切除例は3例ある。Stage III の1例が治癒切除で3年経過し生存中である (Fig. 3G)。他の2例はいずれも非治癒切除例で、術中照射を併用した。この2例中 Stage III の1例が1年3か月経過し、健在であるが、Stage IV の1例は2.4か月後に血行性肝転移で死亡した。SIVb, SV, 切除兼膵頭十二指腸合併切除を施行した症例は5例で、いずれも肝臓側胆管浸潤は肝内第2分岐部を越え、十二指腸側胆管浸潤は膵内胆管にまで及んだ Stage IV 症例である (Fig. 3H)。このため、全例に術中照射を行っているが、1年2か月を経過した1例のみが生存中で、他の4例はいずれも1年以内に死亡した。この4例のうち、再発死亡は1例のみで、他は劇症肝炎で2例、MRSA 腸炎治療後消化管出血で1例が死亡している。

IV. 考 察

肝門部胆管癌の予後は極めて不良とされており、早期診断法に関する研究をはじめ、予後因子の解明、手術手技の改善や放射線治療、温熱療法、化学療法などの補助療法の併用法など多方面から研究され予後改善の努力が積み重ねられている。最近ではようやく少数例ながら5年生存例の報告が散見される様になり、症例数を明示したこれまでの報告では都築¹⁾らの4例が最も多く、次いで Bengmark⁴⁾の3例、Langer⁷⁾の2例、および Tompkins⁸⁾、White⁹⁾の各1例などである。われわれは、1976年10月以来57例の肝門部胆管癌を切除したが、いまだ9例の5年以上生存例を得るに

止まっている。切除後13年目に局所再発して再切除した症例や5年以後に再発し放射線治療後死亡した3症例の他、再発のないまま心不全で死亡した84歳の女性や8年1か月後再発なく肝不全で死亡した症例などである。9例中4例で5年以上に局所領域(所属リンパ節を含む)の再発を認めた事は、術後経過観察上注意すべき点である。肝門部胆管癌には増殖の遅い腫瘍があるといわれていることを考慮すると、5年経過例であっても、再発の有無を十分検索し、積極的に治療することが長期生存者数の増加につながると考えられる。

手術の根治性の問題について論ずるには、長期生存例がまだまだ不十分である。しかし、5年以上生存の9例中6例の治癒切除例(切除縁に癌細胞を認めない症例、胆道癌取扱い規約の定める相対非治癒切除症例を含む)のうち、hw0, ew0, dw0, n1~2(-)であった2症例のすべてに局所領域の再発を認めた。一方、hw1, ew1, n1~2(+)を含む4例のうち局所再発したのは hw1, n1~2(-)で ew1か ew0の2例である。また hw2, ew2, dw2, n1~2(+)を含む非治癒切除であっても5年以上の生存例が存在するなどの事実は肝門部胆管癌の予後因子を解明するためにはさらに詳細な腫瘍生物学および病理学的研究が必要であることを示唆している。肝門部胆管癌が局所あるいは局所領域から再発しやすいことは多くの研究者によって指摘されている。したがって、切除縁における癌浸潤の有無と予後が密接に関連していることは容易に想像される。われわれの症例でも術後3年以上生存例群と3年未満死亡例群に分けて両者における切除縁癌浸潤の程度を比較した結果では統計的に有意に ew0, hw0, hw1, dw0の症例が3年以上生存する可能性が高く、ew2, hw2症例は有意に3年未満で再発死亡する可能性が高いことが示された。hw0, ew0, dw0を実現するための術式を選択するに当たって、病期(Stage)、特に進達度や腫瘍の占居部位、特に肝臓側胆管進展型が術式を選択に緊密に関係している。9例の5年以上生存例では肝門部胆管切除術に合併した術式として最も多いのは肝葉切除術の6例(左葉5例、右葉1例)である。また尾状葉切除術も5例に行っている。膵頭十二指腸合併切除も1例に行ったが、この症例では腫瘍占居部位がBrsで肝臓側胆管進展型がII型の Stage II である。また切除標本では、深達度が af で hw1, dw0, ew1, n1~2(-)であった。これらを考慮すると、肝門部胆管切除のみでは不十分である一方、十二指腸膵頭切除

(PD)は不必要であったと考えられる。一方、拡大肝葉切除症例が9例中6例を占めているからといって、長期生存には拡大肝切除が必須であると結論出来るであろうか。これら6症例の肝臓側胆管進展型を見ると、5例がIII(a, b)型で左あるいは右葉いずれかの肝内胆管に片寄って癌の進展があり、遺残肝葉側の胆管枝への進展は肝内第1分岐部(2nd bifurcation)を越えておらず、かつ、肝外胆管側進展が左右肝管合流部(S)に止まっていたために肝十二指腸間膜内における門脈本幹や肝動脈周囲への癌浸潤と切除縁の間にやや余裕が保てた結果hw0, ew0, dw0となった症例である。しかし、残りの1例(Table 5, No. 8)では肝臓側胆管進展型がV型で、左肝内胆管枝への浸潤は第2分岐部を越えていたため左葉切除となった。しかし、右肝内胆管枝への進展は、第1分岐部をわずかに越える程度であったためにhw0となった。一方、肝外胆管への浸潤は、総胆管にまで高度な進展(Blrsrm)がみられ、dw2となった。このような症例に対してはPDを適応すべきであろう。また、この症例では肝内外胆管の癌深達度が高度で門脈本幹から左右門脈枝分岐部に至る範囲の血管壁浸潤を認めたが門脈合併切除を行わずew2となった。このような症例が、拡大肝左葉切除兼肝十二指腸間膜全切除兼膵頭十二指腸合併切除術の適応となる症例であろう。しかし、この症例は黄疸発現後、約6か月経過して外科に転科した症例で今日においても前述の超拡大切除の適応が妥当であるか否かは、根治性とは別の観点からも検討する余地がある。肝門部胆管切除のみを行った2症例のうち肝臓側胆管進展型がIV型であった症例(Table 5, No. 9)に対し、現在であれば、肝門部胆管合併切除兼S1, SIVb, SV合併切除(Table 4E)術がわれわれの第1選択とする術式である。しかし、当時すでに77歳と高齢であり、心疾患を伴って全身状態が不良であったことからhw2, ew2, となることを見込んで肝門部胆管切除術のみを行い、術中照射を併用した症例である。幸いにもn1~2(-)であったため、全身状態を考慮して術後照射を追加しなかったが、6年6か月後に再発のないまま老衰、心不全で一生涯を終えた。一口にhw2, ew2といっても、その程度や範囲、リンパ節転移を伴うか否か、あるいは癌細胞の生物学的悪性度や患者の生体防御機構の状態などさまざまな因子が全く同一である症例はおそらくないであろう。したがって、hw2, ew2で術中照射を併用すれば長期生存できるとは結論出来ないが、この症例はew2, hw2でも術中照射(20Gy)の

併用で6年もの間再発を防げる可能性を示唆しており臨床的意義は大きい。

以上に述べた9症例の経験を含めて、肝臓側胆管進展様式がIII(a, b)型の症例は片葉肝切除術の適応と考えている。しかし、IV型、V型の症例では、ew0とするために行う肝十二指腸間膜全切除はよほど全身状態や肝機能が良好でない限り回避したいと考え、術中照射と術後照射の併用を行って顕微鏡的遺残病巣(ew2)を治療している。また、IV型、V型の場合には、中下部胆管に及んだ症例が多く傍総胆管リンパ節のみならず膵頭後部リンパ節転移の頻度も高いことから、膵頭十二指腸合併切除を行う症例が多い。このような症例では手術の過侵襲を回避する目的で片葉肝切除を極力避け、肝区域(SI, SIVb, SV)切除術を行なって、hw因子に対応している(Table 4H)。われわれの経験した切除例57例中、直死例は2例のみで、手術死亡率は3.5%に止まっている。手術死亡率を限りなく0%に近づける努力はより一層必要である。また、治癒率向上のために顕微鏡的遺残病巣をなくそうとして行なう非癌部の肝臓や隣接臓器の犠牲的切除、機能的損失を最小に止めると同時に治癒率の向上をはかるのがわれわれの目標である。

本論文をまとめるのに際し、症例の提供など多大な御協力を御指導をいただきました。千葉県がんセンター消化器科元医長の西村 明先生に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 都築俊治, 上田政和, 高橋 伸ほか: 肝切除を伴う肝門部胆管癌手術. 臨外 44: 323-329, 1989
- 2) 日本胆道外科研究会編: 外科・病理. 胆道癌取扱い規約. 第2版. 金原出版, 東京, 1986
- 3) Bismuth H, Castaing D, Traynor O: Resection or palliation: Priority of surgery in the treatment of hilar cancer. World J Surg 12: 39-47, 1988
- 4) Bengmark S, Ekberg H, Evander A et al: Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 207: 120-125, 1988
- 5) 日本胆道外科研究会編: 胆道外科手術用語. 日消外会誌 23: 1961-1965, 1990
- 6) Glantz SA: Primer of biostatistics. McGraw-Hill Book Company, New York, 1981, p94-128
- 7) Langer JC, Langer B, Taylor BR et al: Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: Results of an aggressive surgical approach. Surgery 98: 752-759, 1985
- 8) Tompkins RK: Treatment and prognosis in bile duct cancer. World J Surg 12: 109-110,

1988

9) White TT: Skeletization resection and cen-

tral hepatic resection in the treatment of bile duct cancer. World J Surg 12 : 48-51, 1988

**Clinicopathological Study on the Long Term Survivors Following
Resection of Hilar Bile Duct Cancer**

Takeshi Todoroki, Toru Kawamoto, Naoto Koike, Kazuo Orii, Masaaki Otsuka, Hiroshi Ueda,
Yuichi Kawai, Takao Okamura* and Yoji Iwasaki
Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba
*Department of Surgery, Tsukuba Gakuen Hospital

57 patients underwent tumor resection for hilar bile duct cancer and 13 of them received curative and 44 noncurative resection. Out of the 57, 9 patients (Stage II, 1; III, 3; IV, 5) have alived for more than 5 years following curative (6), or noncurative (3) resection. Resection procedures for the 9 survivors consisted of hilar bile duct resection (HBDR) for 2 patients, HBDR + pancreatoduodenectomy for one, HBDR + Ext. right hepatic lobectomy + SI resection for one and HBDR + Ext. left hepatic lobectomy +/- SI resection for 5 patients. Examination for extent of cancer invasion into the bile duct wall revealed that one had invasion within the adventitia and 4 had invasion into the adjacent organs. In terms of direct extension into the hepatic parenchyma, 4 of 9 (55.6%) had direct extension. While, 3 of 9 patients had lymph node metastasis. Out of the 9 survivors, one had a positive surgical margin at the hepatic duct and 3 had a positive margin at the site opposite the mucosal surface. The incidence of positive margins in the survivors for more than 3 years (n=13) was significantly ($p<0.05$) lower than that in the patients who dead in less than 3 years (n=36). These results indicate the importance of the negative margins in achieving long term survival following tumor resection.

Reprint requests: Takashi Todoroki Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba
1-1-1 Tennoudai, Tsukuba-shi, 305 JAPAN
