

肝側切除断端陽性中下部胆管癌の予後と術式に関する検討

旭中央病院外科

田中 信孝 登 政和 古屋 隆俊 上野 貴史
菅野 隆行 水田 耕一 阪本 良弘 村川 知弘

1978年から1993年までの15年間に切除した乳頭部癌を除く中下部胆管癌28症例を対象とし、肝側切除縁における癌浸潤陽性 (hw (+)) の予後に及ぼす影響につき検討を加えた。hw (+) 症例は10例36%に認められた。病理学的背景因子に hw (+) と hw (-) とで d 因子以外差は認められなかった。入院死の2例を除く5年生存率は、hw (+) 30%、hw (-) 43.8%と両者で差が認められなかった。hw (+) 症例の術中迅速診による hw の判定は6例で (+)、4例で (-) であった。術後判明の3例は5年以上生存した。再発形態は、hw (+) の有無にかかわらず5年以上生存例では吻合部再発であるのに対し、5年未満死症例では、遠隔転移、癌性腹膜炎であった。以上より hw (+) は単独で予後規定因子とならず、また5年予後の期待できない進行癌においては、重要な再発因子とならないため、治療切除の根治性と病変の進展に配慮した、hw のみにとらわれないような切除術がのぞましいと考えられた。

Key words: middle and lower bile duct cancer, longterm survivor of bile duct cancer, resection margin of hepatic duct

はじめに

胆管癌は一般的に治療切除を施行してもなおかつ予後不良であることが知られている¹⁾²⁾。その理由として、切除の時点ですでに静脈やリンパ管、神経組織へ高度に浸潤していることが多いため、治療切除と考えられている症例でも完全にはこれら脈管浸潤を制御できていないことが一因と理解される。胆道癌取扱い規約³⁾によると、癌浸潤を、剝離面 (ew)、あるいは肝臓側胆管断端 (hw)、あるいは十二指腸側胆管断端 (dw) に認めるものを非治療切除として、予後を左右する大きな要因と位置づけているものの、必ずしも治療切除、非治療切除の別で予後に有意の差がでていない²⁾。非治療切除症例の中に比較的長期生存した症例があり、非治療切除の生存率をあげている²⁾ためと考えられる。今回、特に hw (+) 症例に注目し、hw (+) を余儀なくされた胆管癌症例の長期予後と、非治療切除の要因としての hw (+) の意義につき検討を加えた。

対象と方法

1978年から1993年までの15年間に当科で切除した中

下部胆管癌 (乳頭部癌を除く) 症例28例を対象とした。男性19例、女性9例、平均年齢63歳 (49~83歳) で、腫瘍の主座が胆管中部にある中部胆管癌は13例、下部にある下部胆管癌は15例であった。膵頭十二指腸切除を21例に、胆管切除を7例に施行した。放射線療法や系統的な経静脈的化学療法を加えたものはなかった。胆道癌取扱い規約³⁾にもとづき、切除標本で胆管切断端から5mm以内に肉眼的に癌浸潤を認める HW₁、HW₂を HW (+)、認めない HW₀を HW (-)、組織学的に認める hw₁、hw₂を hw (+)、認めない hw₀を hw (-) とした。中部胆管への癌浸潤が疑われた症例は全例肝側胆管切除断端の術中迅速診を行っており、hw (+) 症例での断端部の組織学的検討に加え、hw (+) と hw (-) とで背景因子、生存率、再発様式につき比較検討した。背景因子の比較の検定には χ^2 -test を用い、生存率は Kaplan-Meier 法により算出し、有意差検定は一般化 Wilcoxon 検定により行った。なお、1994年10月現在死亡例は20例で、うち入院死は2例であった。これらの再発様式と死因は、10例 (50%) では剖検で、6例では細胞診および画像診断で確認したが、4例では不明であった。

結 果

1. hw (+) 症例の背景

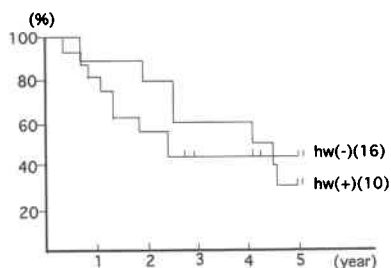
hw (+) 症例を10例 (36%) に認めた。下部胆管癌3例, 中部胆管癌7例と, 中部胆管癌が多かった。一方, hw (-) の18症例では下部胆管癌12例, 中部胆管

癌6例と下部胆管癌が多かった。病理学的因子の比較で, 十二指腸浸潤 (d 因子) 以外, hw (+) 症例, hw (-) 間で背景因子に差は認められなかった (Table 1)。

Table 1 Pathological background in microscopical tumor-positive(hw(+)) and tumor-negative (hw(-)) at resection margin of hepatic duct

	hw(-)	hw(+)	
Location			
Bi	12(67%)	3(30%)	N.S.
Bm	6(33%)	7(70%)	
Histology			
well	11(61%)	5(50%)	N.S.
mod	4(22%)	3(30%)	
por	3(17%)	2(20%)	
ly(+)	15(83%)	9(90%)	N.S.
v(+)	7(39%)	6(60%)	N.S.
pn(+)	10(56%)	7(70%)	N.S.
panc(+)	13(72%)	5(50%)	N.S.
d(+)	10(56%)	1(10%)	p<0.025
ew(+)	7(39%)	7(70%)	N.S.
n(+)	6(33%)	4(40%)	N.S.

Fig. 1 Postoperative survival curves according to microscopical tumor-positive at resection margin of hepatic duct



2. 術後遠隔成績

生存率は5年生存率が, hw (+) で30%, hw (-) 43.8%と両者で差は認められなかった (Fig. 1)。hw (+) 症例での4年以上の生存例を6例に認めている。うち2例は再発の徴候なく6年以上生存中である (Table 2)。hw (-) 症例では10年以上の生存を2例に認めたが, 4年以上の生存は5例のみであった (Table 3)。治癒切除, 非治癒切除の別なく, 5年以上の長期生存症例はいずれも n₀であった。

3. hw (+) 症例の肝側断端の組織学的検討

hw (+) 症例は10例全例 hw₂であった。4例は最終的に術中 HW (-) と判断されたものである。うち3例は切り足し迅速組織診で陰性と判定されたことより HW (-) とされた。一方, HW (+) の6例は, 3例が癌の進行度を考慮して追加切除を断念し, 3例が2度以上の追加切除にても再び断端陽性と術中判定されたものである。断端部切片には10例全例で上皮内進展および壁内浸潤が認められた。うち4例では壁外浸潤も認めた (Table 4)。

4. 再発形態と死因

5年以上生存した6例のうち再発をみたのは hw (+) の1例と hw (-) の1例である。再発形態はいずれも吻合部局所再発で, 直接死因はそれぞれ肺炎と胆管炎であった。5年未満死症例の再発形態は, 局所再発に加え広範な遠隔転移で, 主たる死因は癌性腹膜炎であった (Table 2, 3)。

Table 2 Cases of microscopical tumor-positive at resection margin of hepatic duct

No.	Age/Sex	Location	Stage	Operation	HW	hw	Histology	ly	v	pn	n	ew	Prognosis	Recurrence	Cause of death
1	50 M	BmCs	I	BDR	-	2	pap	1	0	0	0	1	8y7m dead	anastomosis*	pneumonia
2	55 M	Bmsrl	II	PD	-	2	por	2	1	2	0	2	6y8m alive	-	-
3	73 M	BmsC	I	BDR	-	2	pap	0	0	0	0	0	6y1m alive	-	-
4	69 M	Bmsrh	II	PD	-	2	tub2	2	1	1	0	0	1y11m dead	liver, bone, kidney*	P.C.
5	64 M	Bim	III	PD	+	2	pap	2	1	0	0	0	4y7m dead	liver, bone, lung, adrenal*	P.C.
6	68 F	Bms	II	PD	+	2	tub2	2	0	3	1	2	4y6m dead	?	?
7	64 F	Bms	II	BDR	+	2	pap	1	0	1	0	1	4y1m dead	?	?
8	55 F	Bms	III	BDR	+	2	tub1	2	1	2	1	1	2y6m dead	liver, lung, adrenal, L.N.*	P.C.
9	63 M	Bim	IV	PD	+	2	tub2	3	2	3	3	2	8m dead	liver, L.N.*	P.C.
10	64 M	Bmis	III	PD	+	2	por	3	1	2	2	1	5m dead	liver, lung, anastomosis*	P.C.

BDR: Bile duct resection, PD: Pancreatoduodenectomy, L.N.: Lymph nodes, P.C.: Peritonitis carcinomatosa, *: Autopsy proven

Table 3 Cases of microscopical tumor-negative at resection margin of hepatic duct

No.	Age/Sex	Location	Stage	Operation	Histology	ly	v	pn	n	dw	ew	Recurrence	Cause of death	
11	58 M	Bi	II	PD	tub2	2	0	2	0	0	0	10y9m alive	—	—
12	63 M	Bi	I	PD	pop	1	0	0	0	0	0	10y4m dead	anastomosis*	cholangitis
13	60 F	Bi	III	PD	tub1	2	1	1	0	0	0	6y9m alive	—	—
14	66 M	Bi	I	PD	pap	1	0	0	0	0	0	4y3m alive	—	—
15	57 F	Bm	I	BDR	tub1	0	0	0	0	0	0	4y1m alive	—	—
16	51 M	Bi	II	PD	tub2	2	2	2	0	0	0	2y11m alive	—	—
17	49 M	Bi	III	PD	tub1	2	1	1	0	0	2	2y9m alive	—	—
18	83 M	Bm	II	BDR	pap	1	0	0	0	0	1	2y5m dead	anastomosis	cholangitis
19	56 M	Bm	III	PD	tub1	2	0	0	0	0	0	2y5m dead	liver	P.C.
20	71 M	Bi	III	PD	pap	2	0	1	3	0	1	1y10m dead	liver, lung, L.N.*	Respiratory failure
21	66 M	BmC	III	BDR	pap	2	2	3	1	1	1	1y4m dead	?	?
22	65 F	Bi	III	PD	tub2	2	1	1	1	0	1	1y3m dead	liver	P.C.
23	70 F	Bm	IV	PD	por	2	1	2	4	0	2	1y1m dead	L.N.	P.C.
24	69 M	Bm	IV	PD	tub1	3	2	3	1	0	2	8m dead	liver, anastomosis*	P.C.
25	64 F	Bi	III	PD	tub2	2	0	2	2	0	0	7m dead	L.N.*	P.C., P.I.C.
26	58 M	Bi	III	PD	tub1	0	0	0	0	0	0	6m dead	—*	Renal failure
27	64 F	Bi	I	PD	pap	0	0	0	0	0	0	4m dead	?	?
28	72 M	Bi	III	PD	por	2	0	0	0	0	0	2m dead	—	Sepsis

P.I.C.: Pleuritis carcinomatosa, *: Autopsy proven

Table 4 Pathological findings in frozen sections of hepatic duct stump in hw(+) cases

No.	Location	Operation	HW	Additional frozen section	hw	Mucosal infiltration	Transmural infiltration	Extramural infiltration
1	BmCs	BDR	—	negative	2	+	+	—
2	Bmsrl	PD	—	negative	2	+	+	+
3	BmsC	BDR	—	not performed	2	+	+	—
4	Bmsrh	PD	—	negative	2	+	+	—
5	Bim	PD	+	positive	2	+	+	—
6	Bms	PD	+	not performed	2	+	+	+
7	Bms	BDR	+	not performed	2	+	+	—
8	Bms	BDR	+	positive	2	+	+	—
9	Bim	PD	+	not performed	2	+	+	+
10	Bmis	PD	+	positive	2	+	+	+

考 察

胆管癌非治癒切除の原因としては、上部胆管癌では hw (+), ew (+), v (+) が、中下部胆管癌では hw (+) が大部分と考えられている¹⁾。われわれの中下部胆管癌切除症例の検討でも、非治癒切除は60%、hw (+) は36%で、hw (+) は非治癒切除の60%を占めていた。中下部胆管癌で hw (+) が多い理由のひとつとして胆管癌の浸潤の過小評価があげられる。これは、胆管癌の最も重要な進展様式である、胆管壁の水平浸潤、すなわち胆管長軸方向への表層進展⁴⁾や壁内進展⁵⁾の評価の困難さを意味しており、臨床的には胆管切離線の設定、切除断端部の術中迅速組織診の診断能など

について問題をなげかけている。胆管癌は肝側に予想以上に広範な水平浸潤をきたすものがある⁶⁾ため、胆管切離端の病理診断は欠かせない。しかし、炎症による修飾、細胞壊死、胆管粘膜の剝離、さらには切片作製時の変化などが足かせとなり、限られた切片を用いての術中診断は容易ではない。われわれは、下部胆管癌では総肝管、中部胆管癌では左右肝管を一応の切離線と決めているが、切除断端迅速診陽性のため切り足しを行った症例では、肝内胆管1次分枝までの切除を追加した。その結果少なくとも10例で切離線に問題があったといえ、うち4例では高分化腺癌を軽度の細胞異型と見誤ったり、構造異型を見過ごしており、迅速

診の結果がくつがえされている。すなわちわれわれの結果では、中下部胆管癌で断端癌遺残を陰性にするためには、少なくとも肝内胆管1次分枝までの切除⁶⁾が、場合によっては肝切除を加えることも必要であることを示したものとえよう。しかし、胆管癌治療に際し、いまだ5年生存がひとつの関門となっている状況下で、あくまでもhwを(-)とする努力に意義があるのか否か、それが現実問題予後にどの程度反映されているかを検討する余地がある⁷⁾。

再発形式として、胆管癌での特徴的な胆管断端再発を重要視する報告が多い¹⁾⁶⁾。嶋田ら⁸⁾によると、上中下部胆管癌再発20例のうち、12例が局所再発で、そのうち8例がew₂、hw₂であった。hw(+)症例で遠隔時に断端再発をみることは想像に難くなく、われわれも8年7か月後の吻合部再発症例を認めている。胆管断端癌遺残では吻合部再発を避けられないとの考えは、多くの胆道外科医が共有するもので、hw₀をめざして努力する大きな根拠となっている。一方、われわれは、hw(-)症例でも、10年4か月の後に断端再発のため胆管炎を併発して死亡した1例⁹⁾をはじめ、少なくとも3例に断端再発を経験している。竜ら¹⁾はhw₁、dw₁、ew₁を含む中下部胆管癌治癒切除の再発症例6例のうち4例が断端再発であることを示している。中山ら⁶⁾もhw(-)における断端再発の事実を指摘し、神経周囲浸潤、あるいは断端剝離面の癌浸潤制御の重要性を強調している。すなわち断端再発は、hw(+)の有無にかかわらず、胆管癌に特異的な、経年後も油断のならない再発形態であると認識すべきであろう。

hw(+)症例の予後は、有意にhw(-)症例に比べ不良とする報告が多い⁶⁾⁷⁾。しかし、hwは予後因子ではないとする報告¹⁰⁾もある。われわれの症例では、5年以上の長期生存症例の半数をhw(+)が占めるといふ、hw(+)症例の予想外の良好な成績のため、hw(+)の有無が5年生存を左右するものではないという結果を得た。長期生存した症例の再発形態が吻合部局所再発であったのに対し、hw(+)の有無にかかわらず5年以内死亡症例では、その再発形態および死因は、遠隔転移や癌性腹膜炎が主体をなした。5年生存の得られなかった症例では、嶋田ら⁷⁾の指摘しているごとく、n、ly、v、pnなどの因子の影響がhwなどの断端因子より大きく、早期の死因に直結したものと考えられる。

肝側切除断端部の病理学的検討で、hw(+)の10例全例が粘膜進展のみならず壁内進展を示し、4例では壁外進展もみられた。断端剝離面の癌浸潤、あるいは

脂肪織内の神経浸潤の存在は局所再発の要因として確かに無視しえない⁹⁾。hw(+)症例では、10年以上の生存例をみていない。しかしhw、ewを制御しえていなくても6例中5例で4年以上の生存をえており、これら症例はn₀であった。リンパ節郭清は治癒切除に不可欠で、中下部胆管癌では、早期癌に対する胆管切除を除くと、標準術式として臍頭十二指腸切除に加え第2群リンパ節郭清が行われる¹¹⁾ことが多い。n(+)例は手術症例の4割に認められ、残念ながらn(+)例では、治癒、非治癒切除の別なく長期生存例がみられないことは諸家の報告で一致するところである¹²⁾。このような結果は、n₀であるかぎりhw、ewを陰性とする努力が10年生存につながる可能性を示唆する一方、n(+)では長期予後に関し悲観的にならざるをえない現状を示すものといえる。われわれの全症例では標準的手術を施行しており、血管合併切除や肝十二指腸間膜切除を合併した拡大手術¹¹⁾により、再発形態、予後に変化が生じるものであるかは言及しえない。しかしながら現段階では、拡大手術は侵襲のわりに治癒度の向上をみず、予後やQOLの改善に寄与していないという報告もある¹²⁾。標準的手術で、しかも非治癒切除であっても5年生存がえられ、一方、n(+)であるかぎり治癒切除にても長期生存が期待できないことを考えると、5年予後が大きなハードルである進行癌に対し、治癒切除をのぞむばかりにQOLを軽視した拡大手術を選択することは、必ずしも賢明でないと思われる。結局、胆管癌の治療に際しては、患者の病態をよく把握し、治癒切除の根治性と病変の進展に配慮した治癒切除術が可能な状況下ではじめて、胆管癌の水平浸潤に十分注意をはらった手術に意義がみいだせるものと考えられた。

文 献

- 1) 竜 崇正, 山本義一, 小出義雄ほか: 再発様式および非治癒切除の要因からみた胆道癌外科治療の問題点. 日消外会誌 20: 1898-1904, 1987
- 2) 薮下和久, 小西孝司, 辻 政彦ほか: 中下部胆管癌手術症例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 25: 2724-2731, 1992
- 3) 日本胆道外科研究会編: 外科・病理. 胆道癌取扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1993
- 4) 山瀬博史, 二村雄次: 胆管癌における上流側胆管の癌先進部の臨床病理学的研究. 日消外会誌 88: 2786-2794, 1991
- 5) 嶋田 紘, 新本修一, 中川原儀三ほか: 胆管癌の進展様式, 特に胆管壁の水平浸潤について. 日外会誌 86: 179-186, 1985

- 6) 中山和道, 有田恒彦, 木下寿文ほか: 中下部胆管癌の治療成績からみた拡大手術の意義. 日外会誌 91: 1245-1248, 1990
- 7) Ouchi K, Matsuno S, Sato T: Long-term survival in carcinoma of the biliary tract. Arch Surg 124: 248-252, 1989
- 8) 嶋田 紘, 新本修一, 泉 俊昌ほか: 術後成績からみた胆管癌治療上の問題点. 胆道 5: 40-48, 1991
- 9) Tanaka N, Nobori M, Kohzuma T et al: Anastomotic recurrence at hepaticojejunostomy in a long-term survivor of bile duct carcinoma: Report of a case. Jpn J Surg 24: 280-284, 1994
- 10) Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J et al: Clinicopathologic factors influencing survival of patients with bile duct carcinoma: Multivariate statistical analysis. World J Surg 17: 653-657, 1993
- 11) 小倉嘉文, 田端正巳, 井戸政佳ほか: 胆管癌. 消外 17: 545-555, 1994
- 12) 小野山裕彦, 味木徹夫, 山崎 巖ほか: 胆管癌の外科治療成績の現況. 胆と膵 15: 1085-1090, 1994

Influence of Cancer Cell Infiltration at Resection Margin of Hepatic Duct on Prognosis and Treatment of Middle and Lower Bile Duct Carcinoma

Nobutaka Tanaka, Masakazu Nobori, Takatoshi Furuya, Takashi Ueno, Takayuki Kanno, Kouichi Mizuta, Yoshihiro Sakamoto and Tomohiro Murakawa
Department of Surgery, Asahi General Hospital

Whether or not a microscopically tumor-positive resection margin of the hepatic duct (hw(+)) affects the postresectional long-term prognosis was studied in 28 cases of middle and lower bile duct cancer resected during the past 15 years (1978-1993). hw(+) was identified in 10 cases, or 36% of all cases. The pathological background was not different between hw(+) cases and those with a tumor-negative resection margin (hw(-)) except in d-factor. The five year survival rates of 30% in hw(+) and 43.8% in hw(-) were not significantly different. Intraoperative frozen section in 10 hw(+) cases was positive in 6, and negative in 4. Long-term survivors of more than 5 years numbered 6 in this series, and included 3 hw(+) patients. Recurrence in long-term survivors, irrespective of hw positive or negative status, was characterized by anastomotic recurrence, while short-term survivors died exclusively of distant metastases and peritonitis carcinomatosa. These results indicated that hw(+) is not a prognostic factor for the treatment of bile duct cancer. Since recurrence in short-term survivors seems not to be influenced by hw(+) as well, radical operation should be balanced with progression of the disease and curativity of the operation.

Reprint requests: Nobutaka Tanaka Department of Surgery, Asahi General Hospital
i-1326 Asahi, Chiba, 289-25 JAPAN