

特集 6

## 肉眼型と悪性度からみた胆管癌の至適切除範囲

横浜市立大学第2外科

瀧本 篤 遠藤 格 渡会 伸治 関戸 仁  
市川 靖史 石川 孝 仲野 明 嶋田 紘

胆管癌の進展様式と生物学的悪性度との関係を調べた教室の data と術後成績から適切な切除術式を考察した。胆管癌の進展様式は乳頭型 (P 型) に多い粘膜 (m) を置換する様式と結節型 (N 型) および慢浸潤型 (D 型) に多い漿膜下層 (ss) を浸潤する様式の 2 種類があり、前者は高分化、高接着性の、後者は低分化、低接着性の腫瘍細胞を主体とすることが示された。Ki-67 発現率や p53 異常蓄積率と正の相関を示した癌細胞核面積は、どの肉眼型でも ss の方が m より大きく、P 型では狭窄部の m が先進部の m に比べ大きかった。以上より ss に存在する癌細胞は悪性度が高く、粘膜内を進展する癌細胞は悪性度が低いことが示された。教室の胆管癌術後成績は 1 生率 75%、3 生率 38% で、surgical margin を free にすることが重要であったが、P 型では hw (+) でも相応の生存期間 (術後 32 か月) が認められた。以上より P 型では hw を考慮した胆管切除でよく、N 型や D 型では ss に存在する悪性度の高い癌細胞が存在するため肝切除や血管合併切除も必要である。

**Key words:** extra-hepatic bile duct carcinoma, biological behavior, extent of suitable resection toward liver

### 緒言

胆管癌術後の 5 年生存率は、現在でも 20~40%<sup>1)2)</sup>であるが、適切な切除術を行うことで長期生存例も報告<sup>1)2)</sup>されていることから、上中部胆管癌に対しては、進展範囲に合った肝切除を行うことが一般的となってきた。

この肝切除範囲の決定は主に胆道造影の所見に基づいて行われるが、粘膜内進展や skip lesion などは術前胆道造影のみでは困難である。また肝門部や広範囲胆管癌に対する治療切除術として肝切除が必要か、胆管切除だけでいいのか、その判断は肝予備能が低下している状態では特に重要である。

これまで我々は胆管癌の進展様式と生物学的悪性度を肉眼型別に検討<sup>3)</sup>してきたが、今回はこれらに臨床成績を加え、至適切除範囲を考察した。

### 対象

対象は最近 4 年間に教室で切除術が行われた肝門部

～中部胆管癌の 16 例 (肝門部 11 例, 上中部 5 例) とした。なお対象症例中に膵胆管合流異常例はなかった。

肝門部胆管癌 11 例の内訳は男:女=7:4, 平均年齢 62.2 歳, 深達度, 漿膜下 (ss) 9 例, 漿膜外 (se) 2 例, 腫瘍主占居部別では総肝管型 5 例, 左肝管型 4 例, 右肝管型 2 例であった。全例に 2 区域以上の肝切除術と尾状葉合併切除, 3 群リンパ節郭清を行った。中部胆管癌 (Bm) 5 例の内訳は男:女=3:2, 平均年齢 66.7 歳, 深達度は ss で, 全例幽門輪温存膵頭十二指腸切除を行った。

肉眼分類は乳頭型および乳頭浸潤型 (P 型), 結節型および結節浸潤型 (N 型), 浸潤型 (D 型) の 3 型に分類した。P 型は 5 例 (肝門部 3 例, 中部 2 例), N 型は 8 例 (肝門部 6 例, 中部 2 例), D 型は 3 例 (肝門部 2 例, 中部 1 例) であった。

切除標本の取り扱いには肝外胆管を後壁または前壁で切開し, 肝外胆管は長軸方向に, 肝内胆管は短軸方向に 5mm 間隔で切り出し, HE 染色標本を作成し, 光顕的に観察した。

### 検討項目と方法

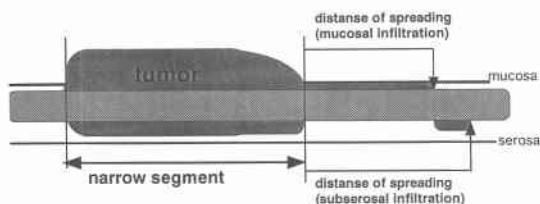
#### a) 進展様式

明かな隆起を認める腫瘍部分を狭窄部とし, 狭窄部

\* 第 49 回日消外会総会シンポ 1・消化器癌における至適切除範囲 (胆・膵)

<1997 年 7 月 2 日受理> 別刷請求先: 瀧本 篤  
〒236 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学医学部第 2 外科

Fig. 1 mode of spreading



の一端から肝側腫瘍先進部までの長さを m と ss で測定し、それぞれの肝側水平進展距離とした (Fig. 1)。深達度は、線維筋層と外膜層は ss に含めた。

b) 組織型と細胞間接着因子発現率

組織型は狭窄部の m と ss の 2 カ所で検討し、面積が優位な組織型を選択した。

細胞間接着因子は、抗 E cadherin 抗体 (HECD-1) と抗  $\alpha$ -catenin 抗体 (CAP103) を用い免疫染色した。陽性の判定は両者とも非腫瘍部の胆管上皮を内的陽性コントロールとし、腫瘍細胞の細胞質あるいは細胞膜がこれと同程度に染色されたものを陽性とし、狭窄部の m と ss で判定した。

c) 細胞学的悪性度

細胞学的悪性度は、細胞増殖能の指標として Ki67 染色率、遺伝子不安定性の指標として p53 異常蓄積率、形態学的悪性度の指標として核面積を調べた。Ki67 染色率と p53 異常蓄積率は E cadherin 染色と同様に免疫染色した。抗 Ki-67 抗体は MIB-1 を抗 p53 抗体は DO-7 を使用した。染色結果の評価は腫瘍細胞約 1,000 個中の陽性細胞の比率で表した。測定場所は狭窄部の m と ss とした。

腫瘍細胞核面積は、HE 染色標本を用い、狭窄部の m, ss, 肝側先進部の m, ss の 4 か所で、自動計測プログラム (日本アビオニクス社) にて、腫瘍細胞を約 100 個ずつ選び 2 値化処理後測定した。

d) 臨床成績

臨床成績は、術後生存期間 (月) を肉眼型別, surgical margin (ew, hw) 別に検討した。

統計学的有意差の検定には Fisher の直接法または Kruskal-Wallis test を、相関関係の検定には Spearman's correlation coefficient by rank test を、生存期間の検定には generalized Wilcoxon's test 用い、 $p < 0.05$  をもって有意差とした。

結 果

a) 肝側水平進展様式

P 型は m が  $20 \pm 8$  mm, ss が  $5 \pm 7$  mm で m で長く進

Fig. 2 Mode of spreading of extra hepatic bile duct carcinoma

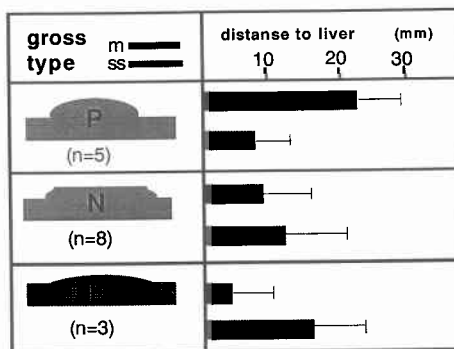


Table 1 Expression of adhesion molecule according to histology

Histological type (26 points)	E-cadherin E.R. (%)	$\alpha$ -catenin E.R. (%)
pap (4)	100	100
tub1 (15)	100	87
tub2 (7)	67	67

E.R.; expression rate

展した。N 型は m が  $10 \pm 5$  mm, ss が  $12 \pm 10$  mm, D 型では m が  $3 \pm 5$  mm, ss が  $16 \pm 8$  mm で, ss で長く進展していた (Fig. 2)。

b) 組織型と細胞間接着因子

組織型は、P 型の m では 80% が乳頭腺癌 (pap) で, ss では全例高分化型管状腺癌 (tub<sub>1</sub>)。N 型は m では 75% が tub<sub>1</sub>, 残りは中分化型管状腺癌 (tub<sub>2</sub>) で, ss では tub<sub>1</sub> が 63%, tub<sub>2</sub> が 37% であり, P 型や N 型では m より ss での分化度が低い傾向が見られた。また D 型の 3 例は m, ss とも tub<sub>2</sub> で分化度は低かった。

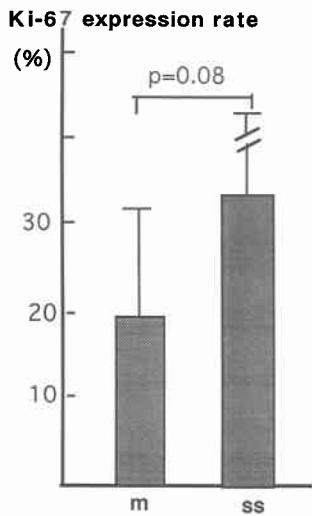
細胞間接着因子発現率は組織型分化度と関連し、高分化型である pap や tub<sub>1</sub> では cadherin, catenin とも高い発現率を示し比較的低下型である tub<sub>2</sub> では低かった (Table 1)。

c) 細胞学的悪性度

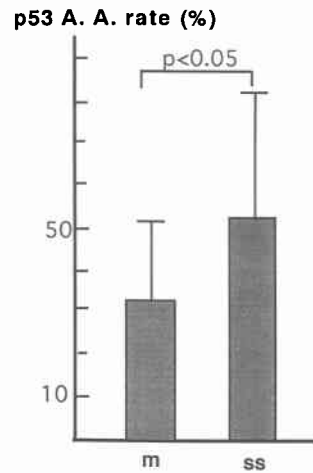
Ki-67 発現率は m が  $20 \pm 12$  (平均  $\pm$  SD%), ss が  $33 \pm 20$  と ss に高い傾向が見られ ( $p = 0.08$ , Fig. 3a), 腫瘍細胞核面積とは高い相関 ( $r = 0.71$ ,  $p < 0.01$ , Fig. 3b) を示した。

p53 異常蓄積率は、m では  $31 \pm 22$  (平均  $\pm$  SD%), ss では  $52 \pm 30$  と後者の方が p53 蓄積率が高く ( $p < 0.05$ , Fig. 3c), 腫瘍細胞核面積と相関 ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.05$ , Fig. 3d) した。

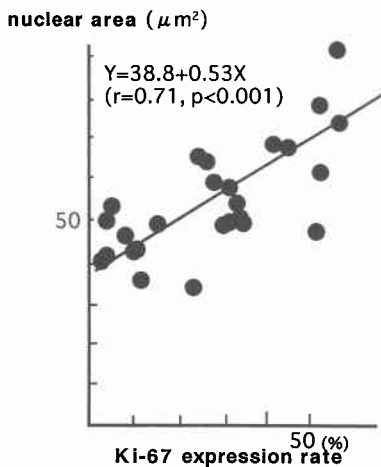
**Fig. 3a** Ki-67 expression rate (narrow seg.: m, ss)



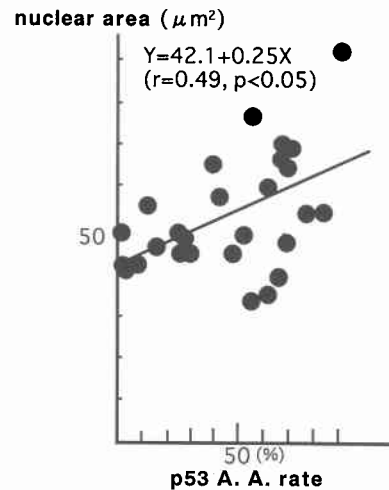
**Fig. 3c** p53 A. A. rate (narrow seg.: m, ss)  
A.A.; aberrant accumulation



**Fig. 3b** correlation between nuclear area and Ki-67 expression rate.



**Fig. 3d** the correlation between nuclear area and p53 A.A. rate



腫瘍細胞核面積は狭窄部の m と ss の比較ではどの肉眼型でも m より ss の方が大きかった ( $p < 0.01$ , **Fig. 4a**). 狭窄部の m と肝側進局部の m での比較では, P 型の 4 例では肝側進展部の方が小さかった ( $p < 0.01$ , **Fig. 4b**).

d) 臨床成績

P 型 (4 例) は全例 ew は negative, 3 例が無再発生存中 (術後平均 16 か月), 1 例は hw が positive でも, 32 か月生存し, 肝転移で癌死した. N 型 (8 例) では ew が positive であった 4 例 (2 例は hw も positive) 中 3 例が平均 7 か月で癌死, 1 例は術後 9 か月目に

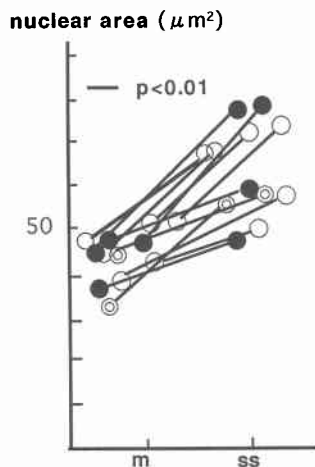
ileus となり, 開腹術で癌性腹膜炎が確認された. ew と hw が negative の 4 例は全例生存 (23.5 か月) 中である. D 型 (3 例) では 1 例が ew と hw が positive で 6 か月で癌死した. ew が negative の 2 例は無再発生存 (23.7 か月) 中である (**Fig. 5**).

考 察

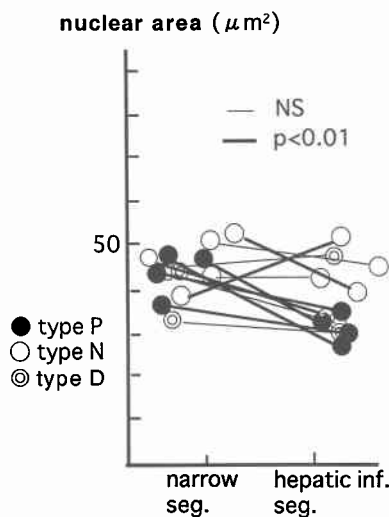
a) 進展様式

胆管癌の水平進展様式について, ①肝側では ss の方が m より長く進展し N 型や D 型では特にこの傾向が強い. ②P 型では長い粘膜表面進展を認めることが多い. の 2 点が報告<sup>4)-9)</sup>されている. また Shimada ら<sup>6)</sup>

**Fig. 4a** The nuclear area of a cancer cell was significantly larger in the subserosal layer than in the mucosal layer in any gross types.



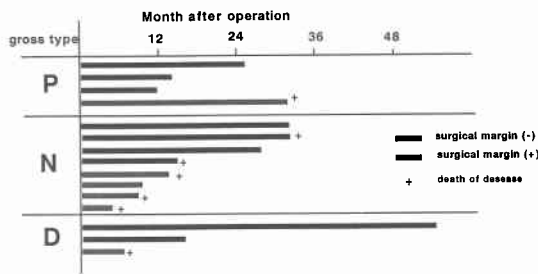
**Fig. 4b** Only in type P, the nuclear area of the narrow seg. was significantly larger than that of the hepatic infiltration seg. in the mucosal layer.



は、組織学的水平進展距離と肉眼的進展距離との間の discrepancy について、P型で40mm、N型で16.3mm、D型で37.6mm、の肉眼による過小評価があると報告している。教室の検討でも同様で、P型はmでの進展がssより長く、N型やD型ではssでmより長く進展していた。

また不連続浸潤(いわゆる skip lesion)については、林ら<sup>7)</sup>はmは連続進展であったが、ssでは20%程度の

**Fig. 5** Overall survival after operation of extra hepatic bile duct carcinoma by gross type



skip lesion があり、主占拠部より5cm 肝側に神経浸潤を認めた例もあったと報告し、胆管を短軸方向に切り出すことが、skip lesion や ew の判定に重要であると述べた。教室の検討では2例(12%)に skip lesion を認め、その局在はssのlyとpnであった。ただew<sub>1</sub>と診断した症例で、術後局所再発した例も存在することより、林らの主張のごとくewでの skip lesion はもっと高頻度であるかもしれない。

さらにこの進展様式の検討より、胆管切離断端(hw)を、迅速病理診断に提出する際、P型では、胆管だけでよいが、N型やD型では胆管周囲の組織(できれば glisson 鞘すべて)も提出する必要があると思われた。

b) 組織型と接着因子

川本ら<sup>8)</sup>は肝門部胆管癌の肝側癌進展様式について、粘膜型と外膜型に分類し、粘膜型にはP型が多く、組織型は乳頭部癌が多い、外膜型はN型やD型に多く、高分化や中分化腺癌が多い。と述べている。教室の検討でも粘膜を置換していく様式であるP型にはpapなどの高分化癌が多く、漿膜下層を浸潤していく様式であるD型には、tub<sub>2</sub>などの比較的低分化癌が多く見られた。また細胞間培養因子は組織形成や癌浸潤に関係する重要な因子と考えられているが、胆管癌でも、細胞間接着因子発現率は組織型分化度と関連したことより、接着因子の発現低下は胆管癌の浸潤性に関与している可能性があると考えられた。

c) 生物学的悪性度

癌細胞における核面積は、渡辺ら<sup>9)</sup>が大腸や胆管型の高分化腺癌において細胞増殖能と相関することを報告し、形態学的悪性度の定量的表記法の1つとなることを報告している。

今回の結果からも、増殖能が高いssを構成する腫瘍細胞はmと比較して、明らかに核面積の増大が認められており、核面積は胆管癌の細胞学的悪性度を形態

学的に定量し得る指標として有用であると考えられた。この結果、hwがssとなる可能性の高いN型やD型では、hwの悪性度が高いため、ここをnegativeにすることの重要性が示唆された。また腫瘍細胞の核面積は、Ki-67発現率に加えて、p53異常蓄積率とも有意な相関を示し、増殖性の亢進のみならず、癌のプロgresションに伴う悪性化の亢進により、腫瘍細胞の核面積が増大することが考えられた。

#### d) 臨床成績

近藤ら<sup>1)</sup>は肝門部胆管癌に対する合理的肝切除によって、70%に根治術が可能で、3年生存率51.5%、5年生存率37.8%と比較的良好な成績が得られたと報告し、hwをnegativeとすることが重要であると述べている。津留ら<sup>2)</sup>も5年生存例はhm<sub>0</sub>症例のみに見られたと報告している。教室の結果では、P型(4例)はsurgical marginもnegativeになりやすく、hw<sub>2</sub>であった1例も、32か月生存し肝転移で癌死した。これに対し、N型ではewが2以上の症例だけでなく、ew<sub>1</sub>の症例であっても局所再発や癌性腹膜炎で死亡しており、前述のskip lesionと関連し、治療手術の困難さを表している。ただN型やD型のうちew<sub>1</sub>以下の症例のみに比較的長期生存例を認めることから、積極的な切除術によってのみ根治が得られることが示唆された。

以上より胆管癌の肝側至適切除範囲は、狭窄部肝側端から肉眼型がP型を示す胆管癌では30mm、N型では20mm、D型では25mm離れた胆管を切離する必要

がある。またP型は主として粘膜を置き換える進展様式で起こるため、hwを考慮した胆管切除でよく、またmでのhwが陽性であっても、相応の予後は期待できる。一方、N型やD型ではssに存在する生物学的悪性度が高い癌細胞に対し、surgical marginをfreeにするためには血管合併切除も考慮した肝切除が必要と思われた。

#### 文 献

- 1) 近藤 哲, 二村雄次, 早川直和ほか: 肝門部胆管癌の治療成績—合理的肝区域切除—. 胆と膵 10: 1463—1468, 1989
- 2) 津留昭雄, 山中和道, 有田恒彦ほか: 胆管切除の成績. 胆と膵 10: 1457—1462, 1989
- 3) 瀧本 篤: 胆管癌の進展様式と生物学的悪性度. 胆道 10: 289—295, 1996
- 4) 永川宅和, 太田哲生: 肝外胆管癌の進展様式について. 胆と膵 11: 333—338, 1990
- 5) 田端正己, 小倉嘉文, 井戸政佳ほか: 病理組織学的ならびに分子生物学的特徴と再発様式から見た胆管癌治療上の問題点. 日消外会誌 27: 2327—2331, 1994
- 6) Shimada H, Niimoto S, Matsuba A et al: The infiltration of bile duct carcinoma along the bile duct wall. Int Surg 73: 87—90, 1988
- 7) Hayashi S, Miyazaki M, Kondo Y et al: Invasive growth patterns of hepatic hilar ductal carcinoma. Cancer 73: 2922—2929, 1994
- 8) 川本 徹, 轟 健, 小池直人ほか: 肝門部胆管癌の肝臓側胆管における進展様式の検討. 胆道 10: 131—137, 1996
- 9) 渡辺英伸, 大橋泰博, 佐藤正弘ほか: 胆道癌の生物学的悪性度—腫瘍の組織学的分化度からみて—. 肝・胆・膵 23: 659—668, 1991

### Extent of Suitable Resection for Bile Duct Carcinoma —From the Mode of Spreading and Biological Behavior—

Atsushi Takimoto, Itaru Endo, Shinji Togo, Hitoshi Sekido, Yasushi Ichikawa,  
Takashi Ishikawa, Akira Nakano and Hiroshi Shimada  
Second Department of Surgery, Yokohama City University

Macroscopically, hepatic bile duct carcinoma was divided into 3 types, papillary (P), nodular (N) and diffuse (D). P-type expressed cadherin and catenin more strongly than N- and D-types. Expression of both cadherin and catenin was stronger in pap and tub1 than tub2. The nuclear area of the cancer cell, which correlated with both the labeling index of Ki-67 and aberrant accumulation of p53, was significantly larger in the subserosal layer than in the mucosal layer. These findings may explain the differences in biological behavior between P- and N, D-types. P-type grows within the mucosal layer, while N- and D-types are more invasive, extending into the subserosal layer. In reality, the poor for N-, D-type of hepatic bile duct carcinoma after surgery is clinically observed. Therefore, for the treatment of N, D-type bile duct carcinoma, more extensive surgical intervention including resection of the liver and vessels is required.

**Reprint requests:** Atsushi Takimoto Second Department of Surgery, Yokohama City University  
3-9 Fukura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236 JAPAN