

肝門部胆管癌，進行胆嚢癌における臨床病理学的検討からみた至適肝切除範囲

千葉大学医学部第1外科¹⁾，国立習志野病院外科²⁾

林 伸一¹⁾²⁾ 宮崎 勝¹⁾ 大塚 将之¹⁾
古谷 成慈¹⁾ 伊藤 博¹⁾ 中川 宏治¹⁾
安蒜 聡¹⁾ 清水 宏明¹⁾ 中島 伸之¹⁾

肝切除を施行した肝門部胆管癌18例および進行胆嚢癌19例において，切除標本を臨床病理学的に詳細に調査し，肝切除の妥当性およびその至適切除範囲を検討した。

1) 肝門部胆管癌の78%の症例に肝側上皮外癌浸潤を認め，その局在は壁外であった。右側優位型では肝右側に，左側優位型では肝左側に有意に上皮外浸潤していた。上皮内進展先進部より15mm肝側で切除すれば72%の症例で肝側断端陰性を得られ，同様に術前 PTBD 造影像より判断した進展範囲より15mm肝側で切除すれば89%の症例で肝側断端陰性を得られる結果となった。

2) 組織学的癌進達度 ss 以上の進行胆嚢癌では32%の症例に肝転移を認め，1mm以下の顕微鏡的肝転移を4病巣(36%)に見た。特に組織学的肝内直接浸潤陽性例では積極的に肝切除を行うべきであると考えられた。切除範囲は，拡大肝右葉或いは少なくとも S4aS5切除が妥当なものと考えられた。

Key words: hepatic ductal carcinoma, gallbladder carcinoma, hepatectomy

目 的

Klatskin¹⁾が肝門部胆管癌の報告をして以来，さまざまな手術的アプローチがされてきたが，肝切除を併施することにより予後が改善することが報告²⁾されている。また，進行胆嚢癌においても肝床切除より拡大肝切除を施行することにより，生存率が向上しているとの報告がある^{3)~5)}。

本研究では，肝切除しえた肝門部胆管癌および進行胆嚢癌において，切除標本を臨床病理学的に詳細に調査し，肝切除の妥当性およびその至適切除範囲を検討した。

対象および方法

1. 肝門部胆管癌

対象は肝切除を行えた18例である (Table 1)。平均年齢は63歳，腫瘍径1.8cm から6.0cm，肉眼形態は結節型4例，結節浸潤型9例，浸潤型5例で，組織型

は全例管状腺癌であった。この18例において，肝外胆管に加え肝内胆管を，5mm間隔にて胆管に垂直に階段状標本を作成し，胆管周囲360度に渡り上皮内進展，上皮下壁内浸潤，壁外浸潤を組織学的に検討した。胆管の上皮外癌浸潤は壁外型，壁内型に分けることができ，それぞれの浸潤様式において，上皮内癌進展先進部か

Table 1 Hepatic resection for hepatic hilar ductal carcinoma and gallbladder carcinoma

Hepatic hilar ductal carcinoma

| | |
|-----------------------------------------------|--------|
| Right trisegmentectomy + Caudate lobectomy | 3cases |
| Left trisegmentectomy + Caudate lobectomy | 1 |
| Extended right lobectomy + Caudate lobectomy | 5 |
| Extended left lobectomy + Caudate lobectomy | 5 |
| Central bisegmentectomy + Caudate lobectomy | 1 |
| Central lower hepatectomy + Caudate lobectomy | 1 |
| Caudate lobectomy | 2 |

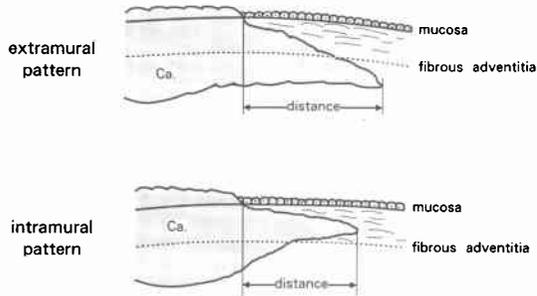
Gallbladder carcinoma

| | |
|--------------------------------|-------|
| Right trisegmentectomy | 1case |
| Extended right lobectomy | 3 |
| Central lower hepatectomy + S6 | 1 |
| Central lower hepatectomy | 12 |

*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：林 伸一
〒275 千葉県習志野市泉町1-1-1 国立習志野病院外科

Fig. 1 Schematic presentation of two patterns of extramucosal invasion of hepatic hilar ductal carcinoma and assesment of its distance.



ら上皮外癌浸潤先進部までの距離を計測した (Fig. 1)。上皮外癌浸潤を伴わない症例は4症例で、内3例に表層進展が認められた。これらの症例では統計計算の際に、距離を0として取り扱った。

さらに術前 percutaneous transhepatic biliary drainage (以下、PTBD と略記) 造影像において、閉塞、狭窄、壁硬化像の認められた範囲を癌進展範囲と判断し、組織学的進展範囲と比較検討した。

2. 進行胆嚢癌

対象は肝切除を併施した、深達度 ss 以上の進行胆嚢癌19例である (Table 1)。平均年齢66歳、腫瘍径は1.9 cm から12.0cm、組織型は乳頭腺癌6例、管状腺癌10例、未分化癌1例、腺扁平上皮癌1例、扁平上皮癌1例で、Stage はII；5例、III；1例、IV；13例であった。これらの症例において、切除肝標本を主腫瘍の最大割面で肝を冠状断および矢状断にスライスし、そのスライス面の全割標本を作成し、肝転移巣および主腫瘍を病理組織学的に検討した。本検討において、肝転移巣とは主腫瘍と非連続的な肝病巣と定義した。

結 果

1. 肝門部胆管癌

18例中、上皮外肝側癌浸潤を14例78%に認めた。浸潤距離は最大50mm 平均12.8mm、浸潤様式は壁内壁外型が1例認められた他は全例壁外型で、非連続性の浸潤が2例に認められた他は全例連続性であった。十二指腸側の上皮外癌浸潤と比較すると、肝側の上皮外浸潤は頻度、浸潤距離とも有意に高かった。腫瘍をその占居部位から右側優位型、左側優位型、中間型に分類し、肝右側、肝左側の上皮外癌浸潤距離を比較してみると、右側優位型では肝右側に左側優位型では肝左側に有意に上皮外浸潤していた (Table 2)。腫瘍の大

Table 2 Extramucosal invasion of hepatic hilar ductal carcinoma

| Liver and duodenum | | | |
|--------------------|--------|----------|--------------|
| | Liver | Duodenum | Significance |
| Incidence | 77.8% | 44.4 | p=0.0429 |
| Mean distance | 12.8mm | 6.1 | p=0.0319 |

| Relationship between extramucosal invasion toward the hepatic side and tumor region | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------|--------------|
| Tumor region | Mean distance toward liver | | Significance |
| | Right | Left | |
| Dominant side | | | |
| Right (n=7) | 12.1mm | 3.6 | p=0.0484 |
| Middle (n=4) | 3.8 | 3.8 | N.S. |
| Left (n=4) | 1.3 | 15.0 | p=0.0165 |

きさ、肉眼形態、壁深達度、組織型とは、上皮外癌浸潤距離は有意な相関関係を認めなかった。

術前 PTBD 像から判断した癌進展範囲と組織学的癌進展範囲の差異を検討してみた。術前 PTBD 像より判断した範囲が組織学的範囲より狭い過小評価の場合をプラスとし、組織学的範囲より広い過大評価の場合をマイナスとした。過小評価した症例は20mm 以上2例、20mm 未満10mm 以上3例で、過大評価した症例は10mm 以上2例であった。過小評価した症例では組織学的肝側先進部が全例壁外に局在していた。過大評価した症例では PTBD 像上過大評価した部位において2例とも増殖性胆管炎による胆管壁の膠原線維の増生を認めた。また、上皮内進展を越えた上皮外浸潤を、術前 PTBD 像で5mm 以上評価している症例が右側8例、左側5例あった。上皮内進展を越える上皮外癌浸潤の頻度および平均距離と術前 PTBD 像から判断された癌進展範囲と組織学的癌進展範囲の差異の頻度および平均距離を示した (Table 3)。

上皮内進展先進部および術前 PTBD 検査から得られる癌進展範囲よりどのくらい肝側で切除したら肝側断端陰性が得られるかを retrospective に、検討してみると、上皮内進展先進部より15mm 肝側で切除すれば72%の症例で肝側断端陰性を得られ、術前 PTBD 造影像にて判断した進展範囲より15mm 肝側で切除すれば89%の症例で肝側断端陰性を得られる結果となった。

症例を呈示する。腫瘍径2.5cm、左側優位型の肝門部胆管癌である。左肝管上皮内癌進展先進部から20mm 肝側の B2、B3の共通管の胆管垂直切片の鏡検写真を示した (Fig. 2)。壁外型の上皮外肝側癌浸潤を胆管か

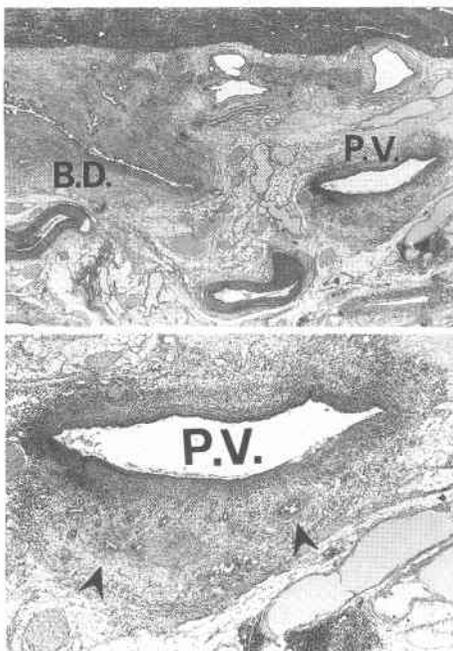
Table 3 PTBDimage's estimation and extramucosal invasion

Differentiation of hepatic edge between by PTBDimages and one by microscopical findings in hepatic hilar ductal carcinomas

| PTBD | Distance | Cases |
|------------------|----------|-------|
| Under estimation | 20mm ≤ | 2/18 |
| | 10-19 | 3 |
| Over estimation | ≤ -10 | 2 |

| Extramucosal invasion and PTBD under estimation against hepatic edge of hepatic hilar ductal carcinoma | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Frequency | Distance |
| Extramucosal invasion | 77.8% | 12.8mm |
| PTBD under estimation | 44.4 | 7.5 |

Fig. 2 Extramural invasion 4mm apart from bile duct 20mm proximal side beyond mucosal hepatic edge of hepatic hilar ductal carcinoma. (H & E).
Top ; ×11, Bottom ; ×29 (original mognification)
B.D. : bile duct. P.V. : portal vein. arrow heads : carcinoma



ら4mm離れた門脈周囲に認めた。

2. 進行胆嚢癌

19例の進行胆嚢癌において、肝転移は6例11病巣に

Table 4 Hepatic metastases from gall bladder carcinoma

| Case number | Number of metasases | Size | Location | Distance from tumor margin |
|-------------|---------------------|-------|-----------------|----------------------------|
| 3 | 2 | 2.0mm | S ₈ | 55mm |
| | | 0.1 | S _{4a} | 4 |
| 4 | 1 | 15.0 | S ₅ | 5 |
| 6 | 1 | 2.0 | S _{4a} | 8 |
| 7 | 2 | 7.0 | S _{4a} | 10 |
| | | 3.0 | S ₅ | 11 |
| 8 | 2 | 7.0 | S ₆ | 75 |
| | | 5.0 | S ₆ | 75 |
| 14 | 3 | 0.2 | S ₅ | 35 |
| | | 0.15 | S ₅ | 2 |
| | | 0.08 | S ₅ | 20 |

Table 5 Relationship between hepatic metastases from gall bladder carcinoma and hepatic invasion and lymph node involvements

| Hepatic metastasis | Hepatic invasion | | Lymph node involvements | | | |
|--------------------|------------------|---|-------------------------|----|----|------|
| | + | - | n0 | n1 | n2 | n3,4 |
| + | 6cases | 0 | 0 | 2 | 3 | 1 |
| - | 5 | 8 | 6 | 1 | 0 | 1 |

p<0.05

p<0.05

認められた (Table 4)。大きさは0.08mmから15mm、局在はS5に5例、S4aに3例、S6に2例、S8に1例で、主腫瘍からの距離は最大7.5cmであった。

肝内直接浸潤、肝十二指腸間膜浸潤、組織学的リンパ節転移と肝転移巣の有無を検討すると、肝内直接浸潤と組織学的リンパ節転移に有意な相関が認められた (Table 5)。なお、本研究で述べる肝内直接浸潤とは、胆道癌取扱い規約⁶⁾上の hinf とは異なり肝実質への組織学的直接浸潤と定義した。

考 察

1. 肝門部胆管癌

肝門部胆管癌の上皮内進展を越えた上皮外癌浸潤の報告⁷⁾により、肝門部胆管癌切除時に上皮外癌浸潤を十分考慮して術式を選択することの必要性が認識された。我々外科医は術前検査を行い切除範囲を決定したいと考えているが、この上皮外癌浸潤を術前に評価することが可能かどうか検討した論文は見られない。我々は、上皮外癌浸潤を詳細に検討しさらにこれを術前に評価しうるかどうか検討した。

まず、肝側と十二指腸側の上皮外癌浸潤を比較する

と，有意に肝側に上皮外浸潤が認められ，肝側上皮外浸潤の平均距離が12.8mmであることより，治癒切除を得るために肝側切離線の決定が重要であることがわかる。

肝側上皮外癌浸潤の局在をみると，1例の壁内壁外型を含み全例が壁外にあった。しかも，鏡検写真に示したとおり，胆管壁からかなり離れた小範囲の部分に癌細胞が数個ずつ散在性に存在している。我々は肝外肝内胆管において垂直に階段状標本を作成し，胆管周囲を特に門脈域内を詳細に360度鏡検した結果，胆管壁からかなり離れた小範囲の部分の壁外型の上皮外癌浸潤をみつげることができた。胆管の長軸方向に標本を作成すると，上皮外癌浸潤の連続的な浸潤形態が切片状で観察しうる利点があるが，胆管壁からかなり離れた壁外型の微小な上皮外癌浸潤は切片上に現れないことがあり，真の上皮外癌浸潤先進部を評価できない可能性がある。上皮外癌浸潤の正確で詳細な検討には，解剖学的位置関係をよく確認しながら胆管に垂直な階段状標本の作成が必要不可欠である。

肝門部胆管癌においては拡大右葉切除をなるべく選択すべきであると言う報告⁸⁾がある。腫瘍をその占居部位から右側優位型，左側優位型，中間型に分類し，肝右側，肝左側の上皮外癌浸潤距離を比較してみると，右側優位型では肝右側に，左側優位型では肝左側に有意に上皮外浸潤していた。その上皮外浸潤距離は，右側優位型では肝右側に平均12.1mm，左側優位型では肝左側に平均15.0mmで，治癒切除を得るためには，右側優位型肝門部胆管癌手術時には右葉系の肝切除が必要であり，左側優位型手術時には左葉系の肝切除が必要となると考えられる。肝門部胆管癌の肝切除術式は1つ1つの症例において各胆管枝の浸潤範囲を熟考して，肝予備能の許す範囲で各区域亜区域の切除を検討すべきと思われた。

腫瘍の大きさ，肉眼形態，壁深達度，組織型と上皮外癌浸潤距離は有意な相関関係を認めないため，術前に上皮外浸潤距離を予測することは不可能である。術前，percutaneous transhepatic cholangio-scopy (以下，PTCSと略記)検査は表層拡大型胆管癌の術前診断に威力を発揮する⁹⁾が，上皮内癌進展を評価しうるのみで上皮内癌先進部より上皮外癌浸潤先進部を予測することは難しく，また，先に示したような壁外型の癌浸潤を術前PTCS検査にて評価することは不可能と言わざるを得ない。

術前PTBD像から判断した癌進展範囲と組織学的

癌進展範囲の差異を検討してみると，上皮内進展を越えた上皮外癌浸潤を，術前PTBD像で5mm以上評価している症例が右例8例，左側5例あり，頻度および平均距離ともに上皮内進展を越える上皮外癌浸潤よりも小さい傾向にある。壁外型が主の肝門部胆管癌の肝側癌浸潤の評価には術前PTBD像が有用であると思われた。一方，術前PTBD像より判断した範囲が組織学的範囲より広い症例では，PTBD像上過大評価した部分において増殖性胆管炎による胆管壁の膠原線維の増生を認め，術前PTBD像による肝側癌浸潤の評価に注意が必要であることを痛感させられた。

2. 進行胆嚢癌

胆嚢癌の肝転移について検討した報告は少ない。胆嚢癌剖検例の検討では66%の肝転移を認め¹⁰⁾，肝床切除を伴う胆嚢摘出術を施行した胆嚢癌の検討では24%の肝転移を認めている¹¹⁾。しかし，拡大肝切除を併施した胆嚢癌の切除肝標本において肝転移を検討した報告は見られない。我々は右3区域切除を含む肝切除を施行した19例の進行胆嚢癌の切除肝標本を詳細に検討し，6例(32%)に肝転移を認めた。肝転移頻度は剖検肝より低いものの肝床切除例より高く，肝床切除では残存肝に転移巣を残している可能性を示唆しているかもしれない。

6例の肝転移例において11病巣の転移巣を認めた。これらのうち，術前に評価しうると考えられる5mm以上の大きさの転移巣は4病巣にすぎず，他は3mm未満の転移巣であり，1mm以下の顕微鏡的肝転移は4病巣(36%)であった。したがって，術前に肝転移巣をすべて指摘することは不可能であり，術式決定の際には潜在性の肝転移巣の存在範囲を考慮する必要がある。

肝内直接浸潤，肝十二指腸間膜浸潤，組織学的リンパ節転移と転移巣の有無を検討すると，肝内直接浸潤と組織学的リンパ節転移に有意な相関が認められた。特に肝内直接浸潤例のみに肝転移巣を認めたことより，肝内直接浸潤陽性と判断される例では，積極的に肝切除を行うべきであると考えられた。

先に示した肝転移巣の局在およびその主腫瘍からの距離から考えて，肝切除術式としては肝床切除では不十分であり，S5，S4a切除あるいは拡大右葉切除が選択されるべきと考えられた。

文 献

- 1) Klatskin G: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. *Am J Med* 38: 241-256, 1965

- 2) Ogura Y, Mizumoto R, Tabata M et al: Surgical treatment of carcinoma of the hepatic duct confluence. *World J Surg* 17 : 85-93, 1993
- 3) Wanebo HJ, Castle WN, Fechner RE: Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion? *Ann Surg* 195 : 624-631, 1982
- 4) Nakamura S, Sakaguchi S, Suzuki S et al: Aggressive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Surgery* 106 : 467-473, 1989
- 5) Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S et al: Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 83 : 478-481, 1996
- 6) 日本胆道外科研究会編:胆道癌取扱いの規約, 第3版. 金原出版, 東京, 1993
- 7) Hayashi S, Miyazaki M, Kondo Y et al: Invasive growth patterns of hepatic hilar ductal carcinoma. *Cancer* 73 : 2922-2929, 1994
- 8) Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S: Outcome of extended right hepatectomy after biliary drainage in hilar bile duct cancer. *Arch Surg* 130 : 759-763, 1995
- 9) 二村雄次, 神谷順一, 早川直和ほか: PTCSによる表層拡大型胆管癌の診断. *腹部画像診断* 6 : 333-345, 1986
- 10) Son HU, Borchard F, Joel BS: Carcinoma of the gallbladder: autopsy findings in 287 cases and review of the literature. *J Surg Oncology* 28 : 199-206, 1985
- 11) Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T et al: Hepatic metastases from carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 75 : 2063-2068, 1995

Clinicopathological Rationale of Hepatic Resection for Hepatic Hilar Ductal Carcinoma and Gallbladder Carcinoma

Shinichi Hayashi¹⁾²⁾, Masaru Miyazaki¹⁾, Masayuki Ohtsuka¹⁾, Seiji Furuya¹⁾,
Hiroshi Itoh¹⁾, Kouji Nakagawa¹⁾, Satoshi Ambiru¹⁾,
Hiroaki Shimizu¹⁾ and Nobuyuki Nakajima¹⁾

¹⁾First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

²⁾Department of Surgery, National Narashino Hospital

This study was aimed to clarify the surgical implication for hepatic resection for hepatic hilar ductal carcinoma and gallbladder carcinoma by clinicopathological examination of surgical specimens. Hepatic Hilar Ductal Carcinoma: Extramucosal extension toward the hepatic side was observed in 14 (78%) of 18 cases. The histological tumor margin was usually identified in the extramural layer, and the left dominant carcinomas had extended toward the left, whereas these right dominant ones had extended toward the right significantly ($p < 0.05$). It was shown retrospectively that a histologically cancer-free surgical margin would be obtained in 89% of the cases if the proximal bile duct was cut at 15 mm proximally beyond carcinoma extension judged by the preoperative PTBD image, and in 72% of the cases if the proximal bile duct was cut at 15 mm proximally beyond mucosal carcinoma extension. Gallbladder Carcinoma: Of 19 cases of advanced gallbladder carcinoma which invaded into or beyond the subserosal layer, 11 hepatic metastases were histologically demonstrated in 6 cases (32%). These included 4 microscopic occult metastases (36%) smaller than 1 mm in diameter. It is suggested that appropriate hepatic resection such as segmentectomies of S4a and S5 and extended right lobectomy might be required in a patient with direct hepatic invasion. This study was aimed at clarifying the necessity for and good degree of hepatectomy of hepatic hilar ductal carcinoma and gallbladder carcinoma by full clinicopathological examination of surgical specimens obtained by hepatic resection.

Reprint requests: Shin-ichi Hayashi Department of Surgery, National Narashino Hospital
1-1-1 Izumichou, Narashino, 275 JAPAN