

肝門部・上部胆管癌の予後規定因子と術後放射線療法の治療効果

横浜市立大学医学部第2外科

神谷 紀之 遠藤 格 瀧本 篤 藤井 義郎
 関戸 仁 渡会 伸治 嶋田 紘

肝門部上部胆管癌44例を対象に、予後規定因子と術後放射線療法 (post operative radiotherapy : PORT) の治療効果を検討した。切除例は32例で切除率は72.7%であった。切除例の平均観察期間は20.6か月で、1, 3, 5 生率は79.9% , 59.8% , 39.3%であった。単変量解析ではリンパ節転移の有無と PORT の有無が、多変量解析では PORT の有無が予後規定因子と考えられた。1, 3 生率は、根治度 A , B かつ PORT (-) 群の83.3% , 40.0% に対して根治度 C かつ PORT (+) 群では100% , 53.3%と、根治度 C でも PORT により根治度 A , B と同等の生存率が得られた。PORT 施行例では組織学的に hm 2 , em2 において局所再発を認めず、特に肝側胆管断端、剝離面の癌遺残に対する再発抑制効果があると思われた。

目 的

肝門部・上部胆管癌の治療にあたっては、その水平方向進展 (胆管壁に沿った癌浸潤) と垂直進展 (胆管壁を貫く癌浸潤) を考慮に入れた根治切除が必要である¹⁾²⁾。教室では術前胆管造影所見をもとに、肉眼型が乳頭型や結節型では水平進展距離が長く時に2cm以上に及ぶこと³⁾⁴⁾、垂直進展した癌細胞は悪性度が高い⁵⁾という知見にもとづき、治癒切除になるよう尾状葉⁶⁾を含めた肝切除術を基本とした治療を行ってきた。しかし、詳細な術前評価、肝切除率の減少のために術前門脈塞栓術^{7)~9)}を施行して拡大肝切除を行っても、教室における胆管断端の癌陽性率 (hm2) は25.0%、剝離面の癌陽性率 (em2) は18.8%で、治癒切除率は期待したほどの改善をみなかった。一方、非治癒切除例の中にも長期生存例が存在し、一概に拡大手術がよいとはいきれない。このため教室では、肝切除範囲にかかわらず癌遺残が疑われる症例に対して、局所再発予防の目的で術後体外放射線療法を行っている。本稿では、過去7年間の肝門部上部胆管癌44例を対象に、術後放射線療法 (post operative radiotherapy : 以下 PORT と略記) の治療効果を含めた治療成績と、局所再発に関する予後規定因子を臨床病理学的に検討した。

対象・方法

1992年6月から1999年12月の7年6か月間に教室で治療を行った肝門部・上部胆管癌の44例を対象とした。年齢は45~86歳 (平均63.45歳)、男女比は32:12

Table 1 The main location of tumors in proximal cholangiocarcinoma patients and operative procedures for them

Main location of tumors	
Bc	1
Bl	14
Br	2
Bs	27
Total	44
Operative procedures (Mode of hepatic resection)	
1 segment + C + BDR (S5 : 1 , S4 : 1)	2
Righ Lobectomy + C + BDR	3
Extended Righ Lobectomy + C + BDR	3
Left Lobectomy + C + BDR	6
Extended Left Lobectomy + C + BDR	4
Left Lobectomy + C + BDR + PD *	2
C + BDR	1
PD	7
BDR	4
Total	32

C ; Caudate lobe resection, PD ; Pancreatico Duodenectomy, BDR ; Bile Duct Resection

* Including one case of HLPD (Hepato-Ligament-Pancreatico Duodenectomy)

であった。このうち7例が開腹時に腹膜播種を認め、5例は術前診断にて高度局所浸潤を認め非切除となり、切除率は32/44=72.7%であった。主占居部位ではBsが最も多く、切除術式は葉切除以上の肝切除を18/32例(56.2%)に、HLPD(hepato-ligamento-pancreaticoduodenectomy)とHPD(hepato-pancreaticoduodenectomy)を含めPDを9/32例(28.1%)、血管合併切除を7/32例(21.9%)に行った。尾状葉切除は肝切除例すべてに対して行った。このうち術後死亡は肝不全2例、門脈血栓症1例の計3例で、術後死亡率は9.3%であった(Table 1)。

教室では術中の肉眼所見と術中迅速診断結果から癌の遺残が疑われ、患者の同意が得られた場合に術後体外放射線療法を行っている。開始は原則として経口摂取量が安定した時期とし、電子線による対向2門照射1.8 Gy/日×25~30回(目標総量45~54Gy)を行っている。施行例は切除例29例中19例で、施行率は65.5%であった。全例目標総量を完遂し、総量は41~58Gy,平均48.8Gyであった。根治度B,Cの4例は同意が得られない、術後経口摂取不良などの理由でPORTは施行できなかった。また根治度Aの1例は摘出標本の病理組織診断で広範な表層進展を認めためPORTを行った。

統計学的検討は2群の比較はstudent t test および χ^2 testを用いた。累積生存率はKaplan-Meier法で算出し検定は単変量解析にLogrank test, 多変量解析にCox's proportional hazards modelを用いた。いずれも危険率p値5%未満を統計学的有意差ありと判定した。

臨床病理学的検索は胆道癌取扱い規約第4版¹⁰⁾に準じた。予後規定因子は切除例32例のうち術死3例を除いた29例について患者因子として切除標本の肉眼型、組織型, n, ly, pn, a, pv, t, stageの各因子を、治療因子として尾状葉合併切除の有無, 血管合併切除の有無, PD併施の有無, hm, dm, em, 根治度, 術後放射線療法の有無について単変量, 多変量解析を行い検討した。さらに切除断端陽性例に対するPORTの治療効果を、根治度とPORTの有無を組み合わせた生存曲線から検討した。

結 果

(1) 累積生存率

平均観察期間は20.6か月で、全44例の1, 3, 5年生生存率(以下, 1, 3, 5生率と略記)は60.7%, 41.1%, 27.0%であった。切除例の1, 3, 5生率は79.9%, 59.8%, 39.3%で、術死を除いた切除29例の5生率は43.3%

Fig. 1 Survival curves of proximal cholangiocarcinoma patients. Resection ratio was 72.7%. Survival rate for 1, 3, and 5 years after resection was 79.9, 59.8, and 39.3%, respectively. *p<0.05 (Logrank test), **Including 3 operative death.

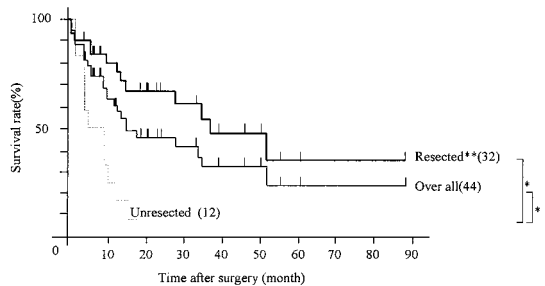


Table 2 Univariate analysis of prognostic factors of proximal cholangiocarcinoma patients (n = 29)

Variable	p value
Macroscopic findings	0.3285
Histological type	0.8353
n	0.0064 *
ly	0.0600
pn	0.2269
a	0.6909
pv	0.2709
t	0.3369
stage (II v.s. III, IV)	0.1295
Caudate Lobe Resection	0.4219
Vascular resection	0.4725
PD	0.8817
hm	0.5856
dm	0.7527
em	0.1511
curability (A or B v.s. C)	0.2481
PORT	0.0112 *

* p < 0.05 ; Logrank test

%であった (Fig. 1)。

(2) 予後規定因子

切除標本の肉眼型, 組織型, n, ly, pn, a, pv, t, stageの各病理学的因子の単変量解析では、リンパ節転移の有無とPORT施行の有無で生存率に差がみられた(Table 2)。リンパ節転移陰性例の1, 3, 5生率は92.9%, 85.1%, 63.8%で、陽性例の77.8%, 37.0%, 0%に比べ有意に予後良好であった。また、PORT施行

Fig. 2 a Survival curves after surgical resection with positive lymph node metastasis or negative. The 3 yr survival was 85.1% v.s. 38.1%, and 5 yr survival was 63.8% v.s. 0.0% (* $p < 0.05$; Logrank test).

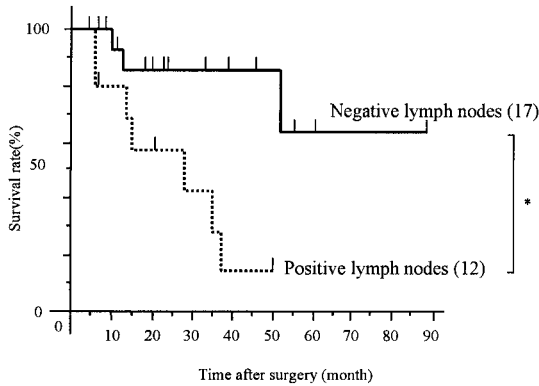
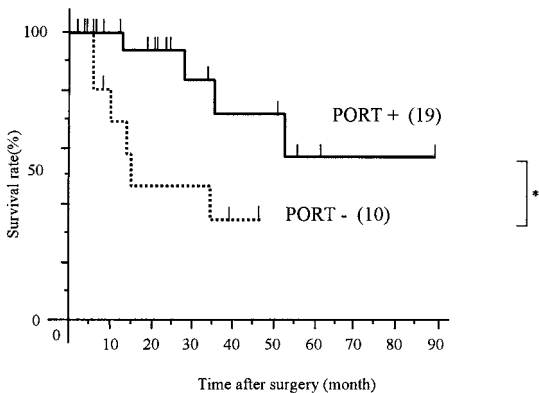


Fig. 2 b Survival curves after surgical resection with PORT or without. The 3 yr survival was 85.1% v.s. 38.1%, and 5 yr survival was 63.8% v.s. 0.0% (* $p < 0.05$; Logrank test)



例の1, 3, 5 生率は100%, 67.7%, 50.8%で, 非施行例の64.8%, 25.9%, 0%に比べ有意に予後良好であった (Fig. 2). 尾状葉合併切除の有無, PD 併施の有無, hm, dm, em, 根治度の各治療因子の解析では, いずれも生存率に差はみられなかった. Cox's proportional hazards model を用いた多変量解析では, PORT の有無は独立した予後規定因子と考えられた (Table 3).

(3) 術後放射線療法

PORT 施行症例と非施行例との間には進行度, 根治度などの背景因子に差を認めなかった (Table 4).

Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors of proximal cholangiocarcinoma patients

Variable	χ^2	p value
n	0.061	0.8050
ly(ly0, 1 v.s. ly2, 3)	0.234	0.6285
pn(pn0, 1 v.s. pn2, 3)	0.810	0.3682
t(t1, 2 v.s. t3, 4)	0.879	0.3486
Caudate Lobe Resection	0.089	0.7659
Vascular resection	0.447	0.5036
PD	0.048	0.8269
curability(A or B v.s. C)	3.446	0.0634
PORT	4.395	0.0360*

Cox's proportional hazards regression; * $p < 0.05$

切除例29例の中にはリンパ節転移, 腹膜播種, 肝転移, 遠隔転移で根治度 C となった症例はなく, 根治度はすべて切除断端で規定された. そこで PORT の有無と根治度を組み合わせて検討すると, それぞれの1, 3 生率は根治度 A, B かつ PORT (+) 群100%, 100%, A, B かつ PORT (-) 群80.0%, 40.0%, C かつ PORT (+) 群100%, 53.3%, C かつ PORT (-) 50.0%, 0%群と, 根治度 C でも PORT 施行例では根治度 A, B と同等の生存率が得られた (Fig. 3).

考 察

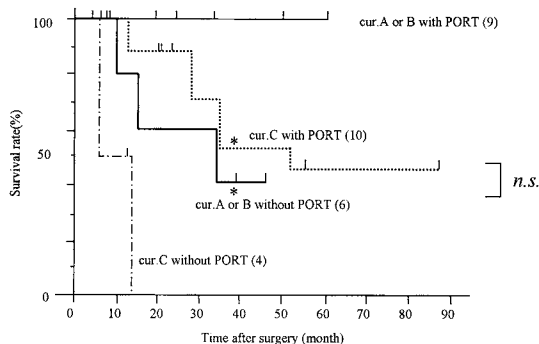
肝門部上部胆管癌は, 胆管壁に沿った水平方向進展と, 胆管壁を貫き肝十二指腸間膜内リンパ節, 肝動脈, 門脈, 肝実質へと浸潤する垂直進展を考慮に入れた根治切除が必要である^{1,2)}. 水平進展では肉眼型の乳頭型や結節型では水平進展距離が長く時に2cm以上に及ぶこと^{3,4)}が知られており, 術前胆管造影所見による margin だけではなく, 術中迅速病理組織診断を併用し胆管断端を癌陰性にする努力が必要である. 垂直進展では, 漿膜下へ浸潤した癌細胞は悪性度が高いと考えられ⁵⁾, 剥離面の margin も最低5mm は必要と考えている. この2点から, 肝門部上部胆管癌の根治切除は, 肝側胆管断端の確保のため尾状葉⁶⁾ + 葉切除の肝切除が, 剥離面確保のため血管合併切除²⁾が, そして時に十二指腸側断端確保のため膵頭十二指腸切除術が必要となる. このような考えにもとづき術式を決定した結果, 教室の切除率は72.7%, 術後3, 5 生率は59.8%, 39.3%で, いずれも欧米の報告よりは良好であった¹¹⁾⁻¹³⁾. しかし肝切除率を減少するための門脈塞栓術⁷⁾⁻⁹⁾など術前術後にさまざまな工夫をしているにもかかわらず

Table 4 Profiles of resected patients

	PORT(+) (n = 19)	PORT(-) (n = 10)	p value
age(years old)	65.0 ± 9.7	60.8 ± 9.8	0.2795
sex(male : female)	15 : 4	7 : 3	0.5925
operation			
Major hepatectomy *	8	5	
Minor hepatectomy **	2	1	
HPD ***	0	2	
Bile duct resection	4	0	
PD	5	2	0.1913
surgical margins			
cur. A	1	1	
cur. B	8	5	
cur. C	10	4	0.7707
lymphnode metastasis			
positive	6	6	
negative	13	4	0.1397
stage(pTNM)			
I	0	0	
II	10	3	
III	5	5	
IV	4	2	0.4030

Major hepatectomy * : including lobectomy or extended lobectomy
 Minor hepatectomy ** : other hepatectomies
 HPD *** : Hepato-PancreaticoDuodenectomy

Fig. 3 The survival rate of the cur. C and PORT(+) group was equal to cur. A/B and PORT (-) group. The 3 yr survival was 53.3% v.s. 40.0%*.



ず、胆管断端の癌陽性率(hm2)は25.0%、剝離面の癌陽性率(em2)は18.8%であった。このため根治度 A, B を合わせて治癒切除率は53.1% (17/32例) と、本疾患の手術成績は決して満足のいくものではない。しかも肝切除手術手技、肝再生促進のための外瘻胆汁の腸

管内返納¹⁴⁾などの周術期管理や病態生理の研究が発達した本邦においても根治術後死亡率は15%²⁾, 8.5%¹⁵⁾, 自験9.3%と高率で、本疾患の根治を拡大手術のみに頼ることはできないとの認識が必要である。特に高齢者や有合併症例では術後死亡を避けるべく、縮小手術に術後補助療法を組み合わせるといった戦略も必要である。

肝門部・上部胆管癌の予後規定因子は単変量解析では UICC T3, n, surgical margins, UICC stage III, IV¹²⁾, tumor size, n, residual tumor stage, tumor grading¹⁶⁾, n, UICC tumor stage, tumor free margin, vascular infiltration¹⁷⁾, 多変量解析では UICC stage, n, surgical margins¹²⁾, n¹⁶⁾, UICC tumor stage, tumor free margin¹⁷⁾などと報告されている。本研究の単変量・多変量解析では、患者因子ではリンパ節転移の有無のみが、治療因子では PORT の有無が予後規定因子と考えられた。多くの欧米の報告では腫瘍の進展度(T または pT)と stage (pTNM) が予後規定因子と述べられているが、本稿では staging に胆道癌取扱い規約第 4 版⁹⁾を用いたため、規約上の t, stage

Table 5 Patients underwent PORT. There were no local recurrence in hm2 and em2 patients, but two dm2 patients had local recurrences

Age/Sex	Surgical margins			Patterns of recurrences	s	n	Stage	Survival (month)	Prognosis
	hm	dm	em						
71/M	0	0	1		ss	1	2	50	Alive
55/M	0	0	1		ss	0	4	33	Alive
70/M	0	0	0		ss	0	1	24	Alive
57/M	0	0	1		ss	0	2	19	Alive
49/M	0	0	1		ss	0	1	8	Alive
68/F	0	0	1		si	0	2	6	Alive
63/F	0	1	1		si	1	4	6	Alive
53/M	1	0	1		ss	2	3	4	Alive
51/F	1	1	1		ss	2	4	2	Alive
58/M	1	2	0		ss	0	4	88	Alive
73/M	2	0	2		ss	0	4	55	Alive
72/M	2	0	1		ss	0	1	23	Alive
75/M	2	0	2		si	0	4	8	Alive
76/M	1	2	1	Chest wall *	ss	0	2	20	Alive
71/M	2	0	0	No. 16 lymphnodes	ss	1	2	20	Alive
53/M	2	0	0	P	ss	2	3	35	Death
72/M	1	2	0	lung	ss	0	2	52	Death
57/F	1	2	1	D	ss	1	3	28	Death
86/M	1	2	0	D	se	0	2	13	Death

P ; Peritoneal dissemination, D ; Surgical margin of duodenal side of the bile duct.

* Puncture site of Percutaneous Transhepatic Cholangio Drainage

ともに予後規定因子にはならなかった。治療因子では、後述するように PORT が根治度 A または B 根治度 C いずれについても生存期間延長をもたらす唯一の予後規定因子と考えられた。しかし、今回は統計学的有意差はなかったが根治度 A, B は根治度 C よりも生存期間が長く ($p=0.0634$; Fig. 3), 可能な限り治療切除を目指すことは重要である。

肝門部胆管癌に対する放射線療法に関しては、切除不能例に対する体外照射の減黄効果¹⁸⁾や、腔内照射による非治療切除例や術後併用例の生存期間延長¹⁹⁾など報告は多い。教室では、特に肝側胆管断端における局所再発予防効果に期待し、肝切除後の胆管断端癌陽性例や肝切除不能例の拡大肝門部胆管切除術後に PORT を行っている。

生存曲線で見ると、根治度 C で PORT 施行例の 1, 3 生率は 100%, 53.3% と根治度 A, B の PORT 非施行例と同等の生存率で、PORT により生存期間の延長が得られたと考えられる。さらに、教室では PORT の適応を術中の肉眼所見と術中迅速診結果から決定しているため結果的に根治度 A の 1 例, B の 8 例に断端陰性

でも PORT を行ったことになるが、この中には再発死亡例はなく根治度 A, B の PORT 非施行例より予後良好であった。以上から、根治度 C のみならず根治度 B も PORT の適応としたほうがよいと考えている。

PORT 施行例の再発形式を検討すると、hm2, em2 ではそれぞれの癌遺残に起因すると思われる吻合部再発や腹膜再発を認めなかった。したがって、PORT は特に肝側胆管断端、剝離面の癌遺残に対する再発抑制効果があると思われた (Table 5)。また自験例で認められた癌細胞の PTCD 瘻孔への implantation や、術中腹腔内散布による腹膜再発を予防するため、現在は胆汁を腹腔内へ漏出させないよう術中も胆汁を完全体外ドレナージとして細心の注意を払っている。

今回の検討では、肝門部上部胆管癌切除例の根治度 C に対する PORT が生存期間の延長をもたらす、単変量解析による予後規定因子は、患者因子ではリンパ節転移のみであった。治療因子では PORT は独立した予後規定因子で、PORT を併用することにより切除断端が癌陽性であっても局所コントロールは可能であると思われた。今後は高齢者や合併症を有するハイリスク

症例に対して肝 S1 + 前区域切除術¹⁰⁾, S1+S4²¹⁾または S1単独切除術, 拡大肝門部切除術²²⁾といった縮小手術に PORT を組み合わせることにより手術の安全性と長期生存を得られるかどうか, また縮小手術を行う際の放射線感受性の指標に関する研究が必要と考えている。

文 献

- 1) 瀧本 篤, 遠藤 格, 渡会伸治ほか: 肉眼型と悪性度からみた胆管癌の至適切除範囲. 日消外会誌 30 : 2074 2078, 1997
- 2) Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K et al : Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma : Hepatic or local resection? Surgery 123 : 131 136, 1998
- 3) 嶋田 紘, 新本秀一, 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al : Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. World J Surg 14 : 535 544, 1990
- 7) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al : Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma. Surgery 107 : 521 527, 1990
- 8) Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S et al : Radical operation after portal embolization for tumor of hilar bile duct. J Am Coll Surg 178 : 480 486, 1994
- 9) Shimada H, Endo I, Takahashi T et al : Pathophysiology of major hepatic resection and benefits of preoperative portal embolization in preventing hepatic failure. J Hepato-Bilia-Pancr Surg 4 : 384 390, 1997
- 10) 日本胆道外科研究会編: 外科・病理胆道癌取り扱い規約. 第4版. 金原出版, 東京, 1997
- 11) Launois B, Terblanche J, Lakehal M et al : Proximal bile duct cancer : High resectability rate and 5 Year survival. Ann Surg 230 : 266 275, 1999
- 12) Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW et al : Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. J Am Coll Surg 187 : 358 364, 1998
- 13) Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN et al : Hilar cholangiocarcinoma : patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. Ann Surg 228 : 385 394, 1998
- 14) Takeuchi E, Nimura Y, Nagino M et al : Human hepatocyte growth factor in bile : an indicator of post-hepatectomy liver function in patients with biliary tract carcinoma. Hepatology 26 : 1092 1099, 1997
- 15) 金井道夫, 二村雄次, 神谷順一ほか: 胆道癌の進展度, 進展様式から見た手術術式. 外科 59 : 306 312, 1997
- 16) Klemptner J, Ridder GJ, Wasielewski R et al : Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma : A multivariate analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 15 : 947 954
- 17) Pichlmayr R, Weimann A, Klemptner J et al : Surgical treatment in bile duct cancer a single-center experience. Ann Surg 224 : 628 638, 1996
- 18) Ohnishi H, Asada M, Shichijo Y et al : External radiotherapy for biliary decompression of hilar cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology 42 : 265 268, 1995
- 19) 竜 崇正, 荻野 尚, 小西 大: 肝門部胆管癌に対する胆管腔内照射. 胆と膵 20 : 859 865, 1999
- 20) Shimada H, Izumi M, Noto H et al : Anterior segmentectomy with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology 40 : 61 64, 1993
- 21) 遠藤 格, 渡会伸治, 嶋田 紘: 尾状葉, 内側区域切除術. 手術 52 : 1571 1577, 1998
- 22) 川原田嘉文, 田岡大樹, 田端正巳: 肝門部胆管癌における肝外胆道切除術, 拡大肝門部切除. 胆と膵 20 : 841 848, 1999

Proximal Cholangiocarcinoma : Prognostic Factor and
Effectiveness of Post Operative Radiotherapy

Noriyuki Kamiya, Itaru Endo, Atsushi Takimoto, Yoshiro Fujii,
Hitoshi Sekido, Shinji Togo and Hiroshi Shimada
2nd Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

To define the prognostic factors after surgical resection and evaluate the effectiveness of Post Operative Radiotherapy(PORT)in cases with cholangiocarcinoma, 44 cases with proximal cholangiocarcinoma were examined. The mean observation period was 20.6 months, and the survival rates 1,3 and 5 years after the resection were 79.9% ,59.8% and 39.3% ,respectively. Univariate analysis revealed that the presence of lymph node metastasis and absence of PORT were significant poor prognostic factors. Multivariate analysis revealed that the absence of PORT was a significant poor prognostic factor. The survival rates for 1 and 3 years after the resection were 80.0% and 40.0% in the curable A/B and PORT (-) group, and 100% and 53.3% in curable C and PORT(+)group. There were no local recurrences in the pathologically classified hm2 and em2 patients who underwent PORT. Even when the surgical margin is positive for the carcinoma pathologically, it is possible to avoid local recurrence with PORT.

Key words : proximal cholangiocarcinoma, prognostic factor, postoperative radiotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 1744 - 1750, 2000]

Reprint requests : Noriyuki Kamiya 2nd Department of Surgery, Yokohama City University School of
Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama City, 236-0004 JAPAN
