

主論文の要旨

**Prognostic Delineation of Papillary  
Cholangiocarcinoma Based on the Invasive Proportion:  
A Single-Institution Study with 184 Patients**

浸潤癌成分に基づく乳頭型胆管癌の予後描写：  
単一施設における 184 症例の検討

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻  
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：椰野 正人 教授)

尾上 俊介

## 【諸言】

胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB) の疾患概念が膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN-P) のカウンターパートとして提唱され、新たに WHO 分類に記載された。しかし、その臨床病理像は不明な点が多く、疾患定義があいまいで、IPNB と乳頭状成分を含む胆管癌とは重複する病態でもある。これまでの IPNB に関する論文でも、IPNB の定義は不明瞭である (Table 1)。我々は浸潤癌成分の割合に注目し、乳頭状成分を含む胆管癌を解析し、通常型胆管癌と臨床病理像を比較した。これにより乳頭状成分を含む胆管癌の予後に基づく疾患モデルの作成を試みた。

## 【方法】

1998 年から 2011 年の間に名大病院第一外科で 644 例の胆管癌を切除し、肉眼的かつ組織学的に乳頭状・鋸歯状構造を有する胆管癌を 184 例認めた。これらを腫瘍全体に占める浸潤癌成分の割合別に、浸潤なし (PCC-1、n=14、Figure 1A、1B)、 $\leq 10\%$  (PCC-2、n=32、Figure 1C、1D)、11-50% (PCC-3、n=60、Figure 1E、1F)、 $>50\%$  (PCC-4、n=78、Figure 1G、1H) に分類した。残りの 460 例は通常型胆管癌 (NPCC) とした。これらの臨床像、組織学的特徴、免疫組織化学所見を解析した。

## 【結果】

### PCC と NPCC の比較

PCC と NPCC の患者背景は類似していた (Table 2)。一方、PCC の組織学的所見は NPCC よりも多くの項目 (胆管壁を超える浸潤、リンパ節転移、脈管神経周囲侵襲など) で有意に良好であった ( $P < 0.001$ )。5 年生存率は PCC (55%) の方が NPCC (35%) よりも良好であり ( $P < 0.001$ ) (Figure 2)、乳頭状成分の有無は、静脈侵襲、リンパ節転移とともに独立予後規定因子となった (Table 3)。

### PCC の浸潤癌成分別による比較

PCC は浸潤癌成分の割合が増加するのに従い、順次組織学的所見は増悪した (Table 4)。PCC-4 と NPCC の組織学的所見は類似していた。

### PCC の免疫組織化学所見

MUC1 は浸潤癌成分割合の増加とともに、染色される割合が増加した ( $P < 0.001$ ) (Table 5)。一方、MUC2 はどの浸潤癌成分でも、ほぼ同等の割合で染色された。

免疫生化学所見を有意組織型別に検討すると、MUC2 は mucinous adenocarcinoma で高率に染色された ( $P < 0.001$ ) (Table 6)。MUC1 はどの組織型でも浸潤癌成分割合の増加とともに、染色割合が増加した。

### PCC の予後

PCC-1、PCC-2、PCC-3 の 5 年生存率 (92%、74%、64%) は、PCC-4 (33%) や NPCC (35%) よりも優位に予後が良好であった (すべての組み合わせで  $P < 0.005$ ) (Figure 3)。PCC-4 と NPCC の予後曲線は重複していた。PCC の多変量解析では、浸潤癌成分 $>50\%$ 、リンパ節転移、切除断端陽性が独立予後規定因子となった (Table 7)。

## 【考察】

胆管癌における乳頭状成分の有無は、重要な予後指標であることが証明された。胆管癌 644 例の検討では、乳頭状成分の有無は、リンパ節転移の有無や静脈侵襲と同様、独立予後規定因子となった。しかし、それは乳頭状成分の分子生物学的作用なのか、単に胆管を閉塞しやすく診断が付きやすいからなのかは不明である。

PCC のうち、浸潤癌成分 50%以下の群 (PCC-1、PCC-2、PCC-3) は、50%を超える群 (PCC-4) よりも予後が良好であり、進行癌が少なかった。また、後者は IPNB よりも通常型胆管癌 (NPCC) に形態、予後ともに類似していた。これらのことから、PCC は浸潤癌成分 50%を境に異なる臨床病理像を持つことが示された。WHO 分類で IPNB が新たな疾患として採り上げられたが、IPNB は PCC のうち浸潤癌成分が 50%以下の群であることが示唆された。

一方、IPNB が PCC-4 や NPCC と比較し、異なる分子生物学的特徴を持つか否かは不明である。PCC-1 から PCC-4 の臨床病理像は連続的に進行しており、これらが一連の発育スペクトルに含まれていることが示唆された。つまり、IPNB というのは独立した疾患というより、PCC の一部であることが予想される。

PCC の MUC1 / MUC2 染色パターンは優位組織型によって異なるが、本研究ではこの染色パターンが IPMN-P と異なっていた。IPNB が IPMN-P のカウンターパートとされているが、その理由としてこの染色パターンが一致することが挙げられる。本研究は IPNB および PCC の報告の中で最も症例数が多いが、IPNB を IPMN-P のカウンターパートとする仮説を示唆する所見は認めなかった。

## 【結論】

PCC は浸潤癌成分の割合が増加するに従い、予後が増悪した。浸潤癌成分の割合が 50%を超える PCC は NPCC と比較し、臨床病理学的特徴が類似していた。IPNB を定義するなら、PCC のうち浸潤癌成分 $\leq$ 50%群が望ましいと考えるが、本研究により PCC-1 から PCC-4 は同じ疾患グループに属し、単一の発育スペクトルであることが示唆された。