

主論文の要旨

**The Pathologic Correlation Between Liver and Portal Vein
Invasion in Perihilar Cholangiocarcinoma: Evaluating the
Oncologic Rationale for the American Joint Committee on
Cancer Definitions of T2 and T3 Tumors**

肝門部胆管癌における肝浸潤と門脈浸潤の病理学的関係：American Joint
Committee on Cancer分類のT2およびT3腫瘍に対する腫瘍学的理論の評価

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：榑野 正人 教授)

伊藤 貴明

【諸言】

肝実質及び門脈は肝門部胆管に広く接しており、肝門部胆管癌では浸潤を受けやすい (Figure 1)。肝門部胆管癌に対する 2010 年の The American Joint Committee on Cancer (AJCC) の分類では、腫瘍が胆管内に限局するものを T1、胆管周囲脂肪織へ浸潤を認めるものを T2a、肝浸潤を認めるものを T2b、同側血管浸潤を認めるものを T3、両側血管浸潤を認めるもの、Bismuth type III に対側血管浸潤を認めるもの、Bismuth type IV であるものを T4 と分類している (Table 1)。この AJCC 分類は広く使用されているが、T2 と T3 の層別化の意義については現在までに明らかにされていない。本研究では、血管合併切除なく肝外胆管と肝臓が切除された肝門部胆管癌切除標本を用いて、肝臓と門脈を病理学的に検討し、肝門部胆管癌に対する AJCC 分類の T2 と T3 について評価することを目的とした。

【方法】

2001 年 1 月から 2011 年 12 月までの肝門部胆管癌切除 370 例の内、腫瘍浸潤のために血管合併切除を要した T4 腫瘍 150 例を除外した。さらに、長期成績を検討するため、在院死亡 (2 例)、上皮内癌 (7 例) を除外し、縮小手術で同側門脈が切除されない片肝切除未満の肝切除 (9 例) を除外した。最終的に、腫瘍の対側への腫瘍浸潤がなく、標準的な手術である左右肝切除または左右 3 区域切除に加えて肝外胆管切除を行った 202 例を研究の対象とした。男性が 136 人、女性が 66 人であり、手術時年齢の中央値は 67 歳 (34 歳-83 歳) であった。

肝切除術式は Bismuth type、予定残肝機能によって決定した。内容は右肝切除 (n=86、42.6%) が最も多く、左肝切除 (n=69、34.1%)、左 3 区域切除 (n=40、19.8%)、右 3 区域切除 (n=7、3.5%) と続いた。また、尾状葉切除、肝外胆管切除、領域リンパ節郭清に引き続き胆管消化管吻合が全例で施行された。

組織学的血管浸潤は癌細胞が血管外膜かそれ以上に浸潤したものと定義された。胆管断端に非浸潤癌が存在しても生存成績に影響を与えないため、切除断端の非浸潤癌に関しては、切除断端は陰性であるとみなした。

組織学的肝浸潤および組織学的同側門脈浸潤の頻度とその関係、肝浸潤および同側門脈浸潤別での生存率、T2 と T3 の生存成績を評価した。

【結果】

対象 202 例の内、組織学的肝浸潤が 100 例 (49.5%)、組織学的門脈浸潤が 38 例 (18.8%) に認められた。特に、門脈浸潤あり 38 例の内、37 例 (97.4%) に肝浸潤が認められた。

組織学的肝浸潤の有無別での患者背景では、肝浸潤あり群で Bismuth type IV ($p<0.001$)、中分化または低分化腺癌の組織診断 ($p=0.016$)、顕微鏡的脈管侵襲 ($p=0.003$)、神経周囲浸潤 ($p<0.001$)、同側門脈浸潤 ($p<0.001$)、リンパ節転移 ($p=0.020$) が肝浸潤なし群と比べて有意に高い頻度で認められた (Table 2)。

組織学的門脈浸潤の有無別での患者背景では、門脈浸潤あり群で Bismuth type IV ($p=0.030$)、中分化または低分化腺癌の組織診断 ($p=0.043$)、神経周囲浸潤 ($p=0.025$)、同側肝動脈浸潤 ($p=0.047$)、肝浸潤 ($p<0.001$) が門脈浸潤なし群と比べて有意に高い頻度で認められた (Table 3)。

対象を AJCC 分類に分けると T1 腫瘍が 7 例 (3.5%)、T2a 腫瘍が 76 例 (37.6%)、T2b 腫瘍が 35 例 (17.3%)、T3 腫瘍が 23 例 (11.4%)、T4 腫瘍が 61 例 (30.2%) であった。T 因子別のリンパ節転移は、0 例 (0%)、19 例 (25.0%)、10 例 (28.6%)、10 例 (43.5%)、30 例 (49.2%) に認められた。

予後因子を同定するために単変量解析を行うと、男性 ($p=0.010$)、Bismuth type IV ($p=0.005$)、顕微鏡的脈管侵襲あり ($p=0.019$)、リンパ節転移あり ($p<0.001$)、切除断端陽性 ($p=0.001$) が予後不良因子であった。さらにこの 5 因子で多変量解析を行い、リンパ節転移あり ($p=0.003$)、切除断端陽性 ($p=0.010$)、Bismuth type IV ($p=0.039$) の 3 因子が独立した予後不良因子であった (Table 4)。

組織学的肝浸潤別での生存解析では、肝浸潤なし群と肝浸潤あり群の 5 年生存率と生存期間中央値は、それぞれ 52.2%と 6.9 年、48.6%と 4.8 年であり、両群間の生存成績に有意差は認められなかった ($p=0.157$) (Figure 2A)。

組織学的門脈浸潤別での生存解析では、門脈浸潤なし群と門脈浸潤あり群の 5 年生存率と生存期間中央値は、それぞれ 52.1%と 5.5 年、43.2%と 3.8 年であり、両群間の生存成績に有意差は認められなかった ($p=0.363$) (Figure 2B)。

T2 および T3 腫瘍の生存成績を検討すると、T2a 腫瘍の 5 年生存率と生存期間中央値は 55.6%と 8.1 年、T2b 腫瘍では 63.4%と 9.8 年、T3 腫瘍では 34.9%と 5.4 年であった (Figure 3)。T2a と T2b の間に有意な生存期間の差は認められなかったが ($p=0.912$)、T2b では T3 より有意に良好であった ($p=0.011$)。

【考察】

肝門部胆管癌は、肝実質 (49.5%) や門脈 (18.8%) へ容易に浸潤することが示された。特に門脈浸潤のある腫瘍のほとんどで肝浸潤が認められた。このことから肝門部胆管癌は、肝実質に浸潤した後に門脈へ浸潤するものと考えられた。

本研究の生存解析からは肝浸潤や同側門脈浸潤は有意な予後不良因子ではなく、これは過去の報告とも一致する。肝浸潤および同側門脈浸潤を認める肝門部胆管癌に対しては、片肝切除と尾状葉切除を行うことで 90%以上の R0 切除率を保つことができる。そして、肝浸潤および門脈浸潤に対しての切除後には、それぞれの 5 年生存率が 48.6%と 43.2%の良好な成績が得られた。そのため、肝門部胆管癌に対しては片肝以上の肝切除と尾状葉切除が標準的な手術治療法であることが示唆された。

本研究では、T2a と T2b の生存期間は同等であったが、T2b と比較し T3 は有意に不良であった。T2b や T3 の決定因子である肝浸潤や門脈浸潤は独立した予後不良因子ではないものの、T3 でのリンパ節転移の頻度 ($n=10$ 、43.5%) は T2b でのリンパ節転移の頻度 ($n=19$ 、28.6%) と比較して高く、また、切除断端陽性率も T3 ($n=4$ 、17.4%)

が T2b (n=3、8.6%) と比較して高かった。この 2 因子は独立した予後不良因子であり、この臨床的な差が両者の生存期間に影響していると考えられ、T2b と T3 の分類は妥当なものである。

【結語】

肝門部胆管癌は肝実質と同側門脈に頻繁に浸潤する。腫瘍は先に肝実質に浸潤した後、門脈へと順に進展する。肝門部胆管癌における肝浸潤や同側門脈浸潤による T2 と T3 の AJCC 分類は、腫瘍進展様式や生存率の点から合理的であると思われた。しかし、T2 の亜分類 (T2a と T2b) については臨床的な差が認められず、分類する意義が低いと考えられた。