主論文の要約

# Cholangiocarcinoma with Intraductal Tubular Growth Pattern versus Intraductal Papillary Growth Pattern

（胆管内管状増殖を有する胆管癌と乳頭状増殖を有する胆管癌の比較）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
病態外科学講座　腫瘍外科学分野
（指導 ： 梛野　正人　教授）
塚原　哲夫

【緒言】

近年、胆管内に増殖する腫瘍が注目されており、それらは肉眼的に隆起性あるいは乳頭状に増殖し、予後が良好とされる。これら管内増殖病変の多くは、病理学的に乳頭状構造を主体とする腫瘍であるが、中には管状構造が優位となる症例も認められる。2010年WHO分類では、胆管内乳頭状腫瘍intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)の概念が提唱され、組織所見として分枝状に伸びる線維血管間質を芯にもち、それを取り囲む乳頭状構造を主体とする腫瘍とされ、一部には管状成分を含むことがある。

一方、Katabi[1)]らは胆管内に増殖を有する腫瘍の中で、管状成分を主体とする胆管癌を胆管内管状腫瘍intraductal tubular neoplasm of the bile duct (ITN)とし、現行の分類では適切に当てはめることができないと報告している。しかしながら、これらの腫瘍の臨床病理学的特徴や予後に関しては未だ十分な知見は得られていない。

本研究の目的は、管内増殖成分を有する胆管癌の中で、管状構造優位の胆管癌を乳頭状構造優位の胆管癌と比較することにより、その臨床病理学的特徴や予後について検討することである。

【対象及び方法】

1998年1月から2013年5月、当科で外科切除された胆管癌733例の中で、肉眼的に管内増殖病変が確認された161例を対象とした。管内管状成分割合は、管内増殖成分全体の中で、管状あるいは充実性成分の占める割合を示し、これらと症例数の関係では、グラフは二峰性を示し、管状構造優位群52例、乳頭状構造優位群109例であった(**Fig. 1**)。全例について、病理組織学的特徴、免疫組織化学的特徴を比較し、さらに管状構造優位の腫瘍25例において、*KRAS*や*BRAF*の遺伝子変異についてPCR法を用いて調べた。

【結果】

胆管内管状増殖を主体とする胆管癌の病理学的特徴

腫瘍は、拡張する胆管内に外向性、隆起性に発育する充実性腫瘍であり、肉眼的粘液産生に乏しい(**Fig. 2A**)。組織学的に管状増殖が主体で、一部に乳頭状増殖を認める(**Fig. 2B**)。管状腺管から成り、腫瘍細胞は立方状から円柱状の細胞を呈し、核異型が強く、好酸性の胞体を有する(**Fig. 2C**)。また、管内増殖成分にしばしば壊死巣を伴う(**Fig. 2D**)。

管状優位群と乳頭状優位群の臨床病理学的検討

管状優位群では、平均66歳、男性37例、女性15例、腫瘍径は平均3.5cm、浸潤長は8.1mmであった。表層拡大進展を21例(40%)に、肉眼的粘液産生を3例(6%)に、また壊死を28例(54%)に認めた。腫瘍径、T分類、リンパ節転移、遠隔転移、癌遺残度などでは両群間に有意差は認めなかった。管状優位群は乳頭状優位群に比べて、血管合併切除再建例、リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経周囲浸潤、壊死像が有意に多く、

また浸潤長も有意に深く、肉眼的粘液産生は少なかった。

**管内増殖成分を有する胆管癌の免疫組織化学的検討**

管状優位群では、p53 の過剰発現を 15 例(29%)に認めた。Ki-67 や p53 を含め、管状優位群と乳頭状優位群の間には免疫組織化学的特徴には有意差を認めなかったが、MUC5AC の陽性率は管状優位群で 46%、乳頭状優位群で 61%と有意差はないものの、乳頭状優位群で高い傾向を示した。

**分子病理学的検討**

2008 年から 2013 年における管状優位群 25 例に関して、*KRAS* 及び *BRAF* を調べたところ、*KRAS* では 1 例(4%)に変異を認めたが、*BRAF* では変異を認めなかった。

**管内増殖成分を有する胆管癌の予後**

疾患特異的生存曲線では、管状優位群の 3 年、5 年生存率はそれぞれ 78%、70%で、これらは乳頭状優位群との間に有意差は認めなかった($P$=0.693) (**Fig. 3**)。再発に関しては、管状優位群 52 例中 24 例に、乳頭状優位群 109 例中 48 例に認め、再発部位を確認できた症例はそれぞれ 23 例、45 例であった。管状優位群と乳頭状優位群で再発率に関して、有意差はなかった($P$=0.801)が、管状優位群で肝転移再発率が有意に高かった($P$=0.012)。

**【考察】**

Katabi[1)]らの研究では、管内増殖を有する胆管癌のうち、管状成分が 50%以上の 10 例について報告していた。これらの研究と本研究の比較をすると、類似点としては、1)肉眼的に拡張した胆管内に充満する充実性腫瘍、2)管状成分主体だが、一部に乳頭状成分を有する、3)一様に異型が強い、4)胆管内で壊死をしばしば伴う、5)導管マーカーである CK7 や CK19 陽性、である。また、相違点としては、1)前者は肉眼的粘液非産生であるのに対して、本研究では 3 例産生。2)前者は MUC2 や MUC5AC 陰性であるのに対して、本研究ではそれぞれ 5 例、24 例陽性。3)前者は p53 過剰発現なしに対して、本研究では 15 例に過剰発現を認めた。これらより、本研究の管状優位群には、ヘテロな腫瘍が含まれている可能性を示唆している。

分子病理学的検討では、通常型胆管癌は *KRAS* 変異を 13-59%に、*BRAF* 変異を 0-22%に認める。また、IPNB では *KRAS* 変異を 18-46%に認めるが、*BRAF* 変異については報告がない。本研究の管状優位群の *KRAS* 変異は 1 例(4%)であり、このような他の胆管癌に比べて変異率がはるかに低い。この結果は分子発癌機序において、いくらかの相違を示しているかもしれない。

本研究の限界は 1)retrospective な研究であること。2)過去の報告に比べれば、症例数は圧倒的に多いが、十分ではないこと。3)管状優位群と乳頭状優位群が連続的なスペクトラムを構成するのか、腫瘍発生の異なるヘテロなサブグループを示すのか、まだ議論の余地があること。これらの問題を解決するには、さらなる症例集積のために、多施設による共同研究が必要である。

【その他】

本研究の意義は 1)管内増殖を有する胆管癌の中で、管状優位群と乳頭状優位群の臨床病理学的特徴や予後に関して初めて検討した研究であること。2)現行の分類では管状優位群の位置付けは不明であるという問題提起を示したこと。3)管状優位群の *KRAS* や *BRAF* などの分子病理学的検討を示し、他の胆管癌と発生学的に異なる可能性を示唆したことである。

【結語】

管内増殖病変を有する胆管癌の中で、管状優位群と乳頭状優位群を臨床的に区別する意義は乏しいが、病理学的な発癌機序は異なる可能性が示唆された。

【文献】

1) Katabi N, Torres J, Klimstra DS. Intraductal tubular neoplasms of the bile ducts. Am J Surg Pathol 2012;36:1647-1655.