

主論文の要旨

**Clinicopathologic study on metachronous double
cholangiocarcinomas of perihilar and
subsequent distal bile duct origin**

〔 肝門部領域胆管癌術後に異時発生した遠位胆管癌の
臨床病理学的検討 〕

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：椰野 正人 教授)

篠原 健太郎

【緒言】

肝門部領域胆管癌に対する手術は、通常肝切除と肝外胆管切除を行い、膵実質内の遠位胆管は温存される。残存する遠位胆管には異時発癌のリスクがあるが、これまで8例の報告しかない。一方で、頭頸部癌・食道癌などでは、しばしば異型を伴う上皮を背景に同時あるいは異時性に多発発癌し、**field cancerization** という概念が提唱されている。当教室での肝門部領域胆管癌術後に異時発生した遠位胆管癌について、その手術治療の妥当性と、異時病変の発生機序についての病理学的検討を行った。

【方法】

2003年から2013年までに、肝門部領域胆管癌に対し当教室で手術を行った412例（肝膵合併切除例は除く）のうち6例(1.4%)において遺残遠位胆管に異時病変が発生し、膵頭十二指腸切除術が施行された。同時期に、遺残肝内胆管に異時病変が発生した症例は認めなかった。まず、患者の臨床経過の評価を行った。次に、背景胆管の異型度の評価を定量的に行った。具体的には、1つの切除標本から作製された病理スライドの中で、中等度から高度の異型胆管上皮 **Biliary intraepithelial neoplasm (BilIN)-2/3** を認めるスライドを数えて、総スライド数に対する割合を算出した。最後に、初発・異時病変の分布を調べて両病変に解剖学的な連続性があるのかを調べ、病理組織像、免疫組織染色と **RAS** 解析を用いて2病変の類似性を評価した。

【結果】

臨床経過

初回手術時の年齢の中央値は60歳(47-74歳)、6例とも男性だった(Table 1)。原発性硬化型胆管炎、膵・胆管合流異常、肝吸虫症など胆管癌の危険因子となる併存疾患は認めなかった。初回手術から2回目の手術までの期間の中央値は42ヶ月(19-138か月)だった。いずれの患者も無症状で、フォローアップのCTで病変を指摘された(Fig. 1)。2回目の膵頭十二指腸切除術では強固な癒着を認め、手術時間の中央値は468分(488-680分)となったが、重大な合併症を呈することなく、全例で **R0** 切除が施行された。無再発生存を3例、再発生存を1例、原病死を2例に認め、このうち2例は3年生存をしている（術後フォローアップ期間：4-38か月）。

背景胆管の異型

病理スライド総数のうち **BilIN-2/3** を認めるスライド数が50%以上を占める切除標本を、背景胆管に高度な異型を伴う胆管癌と定義すると、6例中4例（症例1、3、4、5）において初発・異時病変ともに背景胆管に高度の異型を伴っていた(Table 2)。

初発・異時病変の解剖学的分布

症例4のみ表層進展病変を介して初発・異時病変は解剖学的に連続性があったが、他の5例は2病変間に非癌領域を認め、連続性を認めなかった(Fig. 2)。

初発・異時病変の病理学的比較

初発病変と異時病変の病理組織像は6例中4例（症例1、2、3、4）で類似してお

り (Table 2) (Fig. 3)、そのうち 3 例 (症例 1、2、3) は Mucin core protein (MUC) を用いた免疫組織化学染色の発現パターンも類似していた (Table 3)。一方、残り 3 例 (症例 4、5、6) の初発・異時病変の免疫組織化学染色のスコアの一致率は低く、両病変の表現型は類似していなかった。

【考察】

肝門部胆管癌術後の異時性遠位胆管癌に対する膵頭十二指腸切除術は、強固な癒着を認めたものの R0 切除が施行可能だった。2 例が 3 年生存しており、手術により長期生存の可能性があることが分かった。胆管癌に対する化学療法の奏効率の低さを考えると、異時病変に対する膵頭十二指腸切除術は最適な治療法であったと考えられる。他に特記すべきは、残存遠位胆管の異時病変は全例無症状で発見されたことである。ひいては肝門部領域胆管癌術後は、残存する遠位胆管への異時発癌も念頭において CT でのフォローアップを行っていく必要があると考えられる。

本研究の 6 例中 4 例の背景胆管に高度の異型上皮を認めた。この結果から、異型を伴う前癌病変を基にして病変が多発する field cancerization と呼ばれる発癌形式を呈する頭頸部癌などの他の癌腫と同様に、異時性胆管癌の発生には背景胆管の異型を基にした field cancerization が関与している可能性があると考えられた。

対象の初発・異時病変の解剖学的な分布では、6 例中 5 例において両病変に連続性を認めず、異時病変が再発ではなく新規発癌であることを示唆した。症例 4 のみ初発・異時病変間に非癌領域を認めなかったが、両病変の病理組織像や免疫組織化学染色の表現型は類似しておらず、新規病変であると考えられた。

症例 1、2、3 の初発・異時病変は解剖学的に連続性がないにもかかわらず、両病変の病理組織像や表現型は類似していた。これは、同一の field defect から異時性に発癌したため表現型が似ていた可能性があると考えられた。多発胆管癌についての他の研究においても同様に病理組織像や表現型の類似性が報告されている。一方で、症例 4、5、6 は初発・異時病変で表現型に類似性がなく、独立した field defect からの発癌であったことが示唆された。

【結論】

肝門部領域胆管癌術後の異時性遠位胆管に対して手術を施行することで、長期予後が望めることが分かった。また、胆管癌における多発病変も異型上皮を基とした field cancerization が原因となり得ることが示唆された。