

原

著

## 胆管内腔の狭小化機転からみた肝外胆管癌の 病理学的特徴

新潟大学第一外科教室 (主任: 武藤輝一教授)

新潟大学第一病理学教室 (主任: 渡辺英伸教授)

黒崎 功

Clinicopathological features of the extrahepatic bile duct carcinoma,  
from a view-point of mechanism of the bile duct obstruction.

Isao KUROSAKI

*First Department of Surgery,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Terukazu MUTO)*

*First Department of Pathology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Hidenobu WATANABE)*

Pathological investigation on 83 surgical specimens from patients with carcinoma of the extrahepatic bile duct was carried out to evaluate the mode of growth, the degree of infiltration, and the location of the tumor, from the view-point of obstructive mechanism of the duct lumen.

7 of the 12 early carcinomas were located in the intrapancreatic bile duct and 8 were pedunculated or broadbased type in gross shape, protruding into the duct lumen. And tumors of pedunculated type were suggested to infiltrate to the subserosal layer kept in same gross shape.

The advanced carcinoma cases with major axis of subserosal lesion less than 10mm showed better prognosis than the cases with that greater than 10mm, but frequency of lymphnodal metastases was not significantly different between two groups of cases. The major axis of subserosal lesion in the intrapancreatic advanced carcinoma was shorter than that in extrapancreatic. It was suggested that the intrapancreatic carcinoma had been

Reprint requests to: Isao KUROSAKI,  
First Department of Surgery,  
Niigata University School of medicine,  
Asahimachi-Dori, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第一外科教室

黒崎 功

detected in more early phase of carcinoma spreading. Therefore, the reason that the prognosis of the intrapancreatic carcinoma was better than that of the extrapancreatic was considered to be the different the mode of spreading according to the tumor location.

Key words: carcinoma of the extrahepatic bile duct, gross appearance, depth of invasion, prognosis, obstructive mechanism

肝外胆管癌, 肉眼型, 深達度, 予後, 狭小化機転

## はじめに

肝外胆管癌は胆嚢癌とならんで予後不良な疾患<sup>1)</sup>であり, 外科治療<sup>2)3)4)</sup>に限らず, 放射線療法<sup>5)</sup>などの非観血的治療でも様々な工夫がなされているが, 必ずしも満足すべき成績とはいえない. これは胆管を取り巻く複雑な解剖学的環境が外科治療を強く制約していることや, 胆管癌の多くがすでに周囲臓器を巻き込んだ進行癌の段階で発見・手術されるためである<sup>6)</sup>.

一方, 胆管癌はその深達度<sup>6)7)</sup>や占拠部位<sup>8)</sup>, あるいは肉眼型<sup>9)</sup>で予後を異にする. このうち, 肉眼型については胆道癌取り扱い規約<sup>10)</sup>や, 胆道直接造影所見<sup>11)</sup>などから種々の分類が提案されているが, その定義や分類はまだ十分に一致していない. 胆管は内腔が狭く, 癌で容易に閉塞・狭窄を起こすため, 外科切除材料での癌の肉眼型と, 画像上でのそれとが解離することがある. 重要なことは, いかなる分類であれ, それが画像所見や発育進展様式との関連性が高く, 使いやすい分類であることである.

肝外胆管の病変は, 胆汁の流出障害に起因する症状あるいは生化学的異常値から発見されることが多い<sup>12)</sup>. 従って, 胆管癌の肉眼型分類は, 胆汁流出障害の発現機序を考えながら行なわれるほうが, より有用と考えられる. 本論文では, より普遍的な胆管癌肉眼型分類を得るための第一段階として, 胆管癌の発育様式・進行度・占拠部位と胆管内腔の閉塞・狭窄との関連性を研究目的とした.

## 対象と方法

1989年12月までの約10年間に新潟大学第一外科および関連病院で切除され, 新潟大学第一病理にて詳細な病理学的診断のなされた肝外胆管癌は88症例であった. このうち標本の保存状態が不良であった5例を除き, 83症例を検討対象とした.

施行された手術の内訳は, 膵頭十二指腸切除術; 57例, 膵頭十二指腸切除+肝切除術; 8例, 肝外胆管切除術;

13例, および肝外胆管切除+肝切除術; 5例であった.

切除標本は10%ホルマリン固定され, 肉眼所見観察の後, 段階状全割組織切片が作製された(83例中79例, 95.2%). 全割にされた79例中, 40例では胆管長軸に直交する断面の組織切片が, 33例では胆管長軸に平行な断面の組織切片が作られた. 残りの6例では, 両者が併用された.

深達度は, 1) 粘膜内限局, 2) 線維筋層までの浸潤, および 3) 漿膜下層まであるいは漿膜下層を越えた浸潤の3つに大別し, 前2者を早期癌, 後者を進行癌とした. 切り出しカラー写真上に深達度別に, 癌の mapping を作り, 線維筋層内浸潤部の最大長軸径(壁内浸潤部径), および漿膜下層浸潤部の最大長軸径(ss浸潤部径)を計測した. 進行癌は, ss浸潤部径が10mm未満であるものを漿膜下層小範囲浸潤癌(以下, 小ss癌), および10mm以上であるものを漿膜下層広範囲浸潤癌(以下, 広ss癌)に分けた.

胆管癌によって胆管内腔が狭窄・閉塞する過程には, 2つの要因が関連している. すなわち, ①胆管全周に対する癌の占める割合(全周性か, 非全周性か)と, ②内腔狭小化を引き起こす主病巣の組織学的構成(癌の粘膜内隆起成分か, 胆管壁内あるいは胆管壁内外の癌病変)である. 肉眼的には, 癌の粘膜内隆起病変の腫瘍主塊部は周辺粘膜から急峻あるいは明瞭に立ち上がり, 胆管壁内外の浸潤性病変はなだらかに立ち上がる. 前者の場合は胆管を開いて観察した肉眼的特徴を加え, 有茎群, 広基群(隆起部分が茎部よりも小さいことで有茎群と区別した), IIa集簇様群に分けた. 以上から, 癌の粘膜内隆起成分が胆管内腔狭小化の主たる原因であるものは, 以下のI群とII群に, 胆管壁内外への浸潤癌がその主たる原因のものはIII群に分類した.(図1)

I群: 非全周性で, 有茎性あるいは垂有茎性の乳頭状隆起病変(いわゆる polypoid type)(図2)

II-①群: 非全周性で, 孤立性広基隆起病変

II-②群: 全周性で, 孤立性広基隆起病変(図3)

II-③群: 全周性のIIa集簇様病変で, 乳頭状から粗

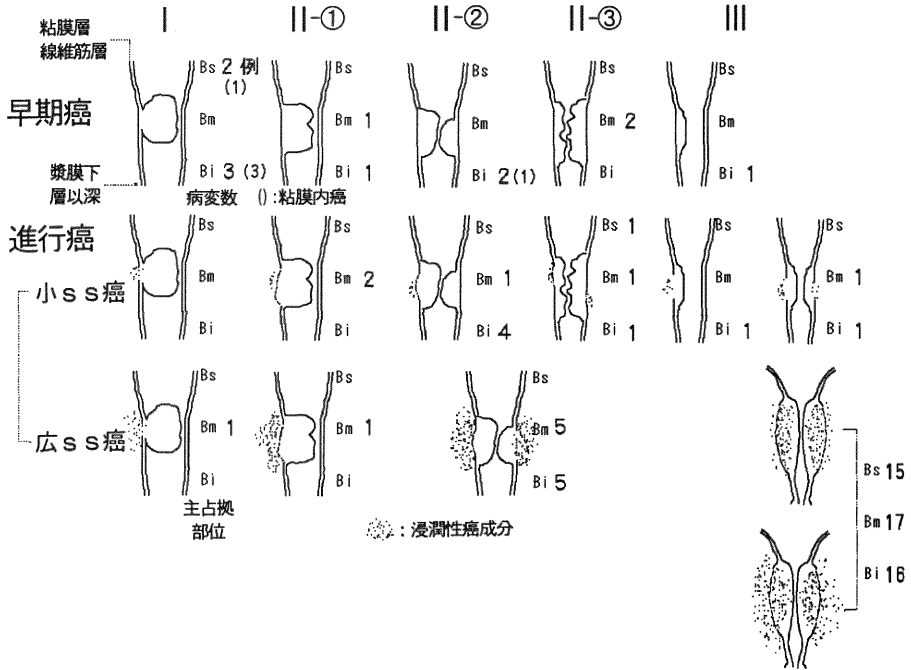


図1 胆管内腔の狭小化機転

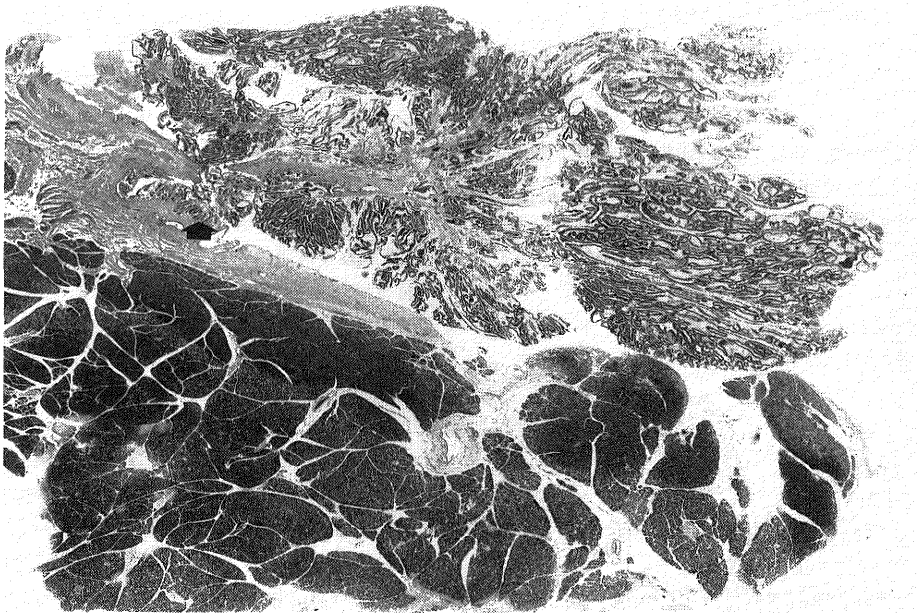


図2 有茎性隆起病変で、組織学的には粘膜内に限局した乳頭状腺癌であった。矢印は隆起病変の頸部である。

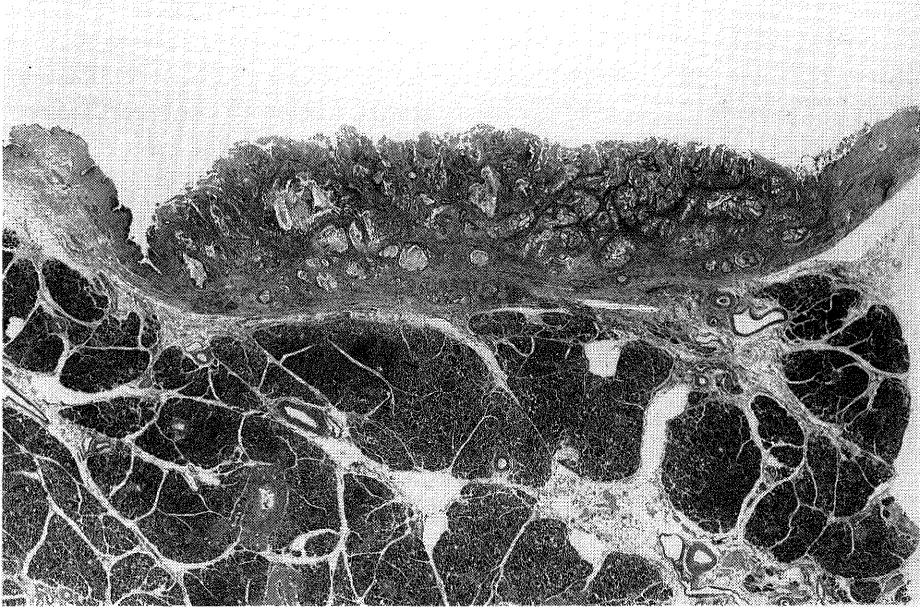


図 3 全周性の広基底隆起性病変で，小 ss 癌に分類された．組織型は分化型管状腺癌が主体を成した．

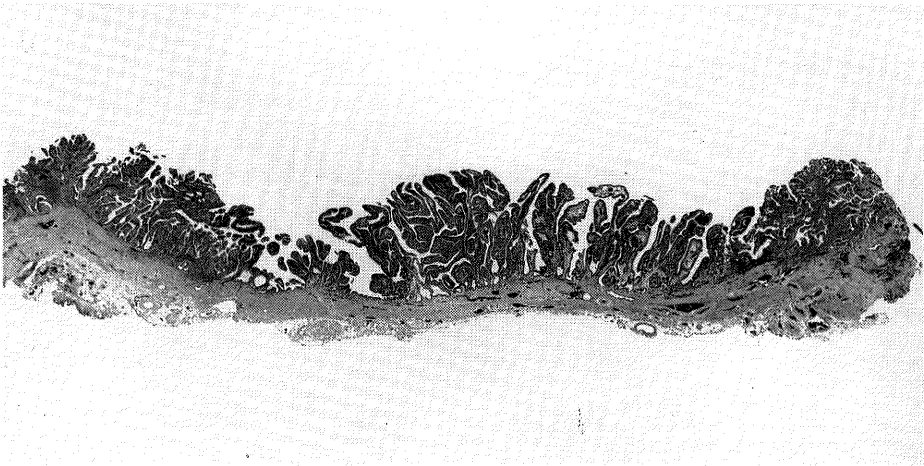


図 4 高さ約 3mm までの IIa 集簇様病変が広範囲に分布した．

大顆粒状表面構造を有する．(広範囲の比較的低い隆起性病変) (図 4)

Ⅲ群：胆管壁内あるいは胆管壁内外の癌病巣が胆管内腔狭小化の主因をなし，胆管を開いた場合の癌肉眼型は結節型あるいは浸潤型である．模式化すると，病変が全周性の場合円筒状の胆管壁肥厚像として，およびこれに加えて胆管壁外にも

癌塊が形成された像として認識される．

脈管侵襲，傍神経侵襲およびリンパ節転移は，陰性と陽性の2つに分けて検討した．

統計学的検討には  $\chi^2$  検定，および生存率曲線は Kaplan-Meier 法より求め，有意差検定は generalized Wilcoxon 検定を用いた．なお，他病死・術死症例も検討に加えた．

## 結 果

1) 早期胆管癌と小 ss 癌の比較：胆管内腔狭小化機転の特徴 (図 1)

早期癌11症例 (12病変) と小 ss 癌13症例13病変について比較検討した。

早期癌12病変における胆管内腔の狭小化機転は、11病変が粘膜内隆起を主因とし (I 群; 5例, II-①群; 2例, II-②群; 2例, および II-③群; 2例), III群は線維筋層まで浸潤を認める1例 (図 4) のみであった。I 群に含まれた5例中、4例は有茎性乳頭状隆起を示し、1例は有茎性乳頭状隆起に連続して IIa 集簇様の局面を合併していた。III群の1例は病変部 (癌部を含めた胆管壁は 3mm の厚さで、癌部は 2.5mm) は対側胆管壁 (1mm) の3倍の肥厚を示し、腫瘍主塊はなだらかに周囲粘膜に移行していた。一方、小 ss 癌の胆管内腔の狭小化機転は I 群; 無し, II-①群; 2例, II-②群; 5例, II-③群; 3例, および III群; 3例であった。I 群は、早期癌の 41.7% であるのに対して、小 ss 癌では認めず、III群は、早期癌で1例であったのが、小 ss 癌では3例に増加した。

胆管円周に対する癌の進展は、早期癌12病変中8例

(および早期癌のなかで、粘膜内癌5病変中4例) が非全周性であったのに対して、小 ss 癌では13例中3例に過ぎなかった ( $p < 0.05$ )。なお、早期胆管癌で非全周性病変の8病変は、85病変の全胆管癌における非全周性病変 (13病変) の 61.5% を占めた。

主占拠部位別には早期癌12病変中7病変 (58.3%) は下部胆管に存在した。急峻な立ち上がり有する9病変 (I, II-①と-②群) では、6例 (66.7%) が下部胆管に存在した。また、12病変の早期癌中、粘膜内癌は5例であったが、このうち4例は下部胆管に局在し、1例のみが上部胆管に存在した。小 ss 癌13例では、下部胆管7例、中部胆管5例、上部胆管1例と、下部が 53.8% を占め、早期癌と同様の傾向を示した。

早期胆管癌の組織型はIII群の1病変で中分型腺癌を認めたが、残り11例は乳頭状腺癌あるいは乳頭状管状腺癌であった。II-③群の1例では、乳頭状管状腺癌が腫瘍の主体を占めたが、線維筋層深層に浸潤を認める部位の胆管内腔側では、中分化型腺癌を示し、胆管内腔側の乳頭状構造は失われていた。傍神経侵襲はII-②群の1例に、リンパ管侵襲はII-③群の1例に各々認めた。双方とも線維筋層まで浸潤した早期癌であった。粘膜内癌では傍神経侵襲や脈管侵襲は何れも陰性であった。リンパ

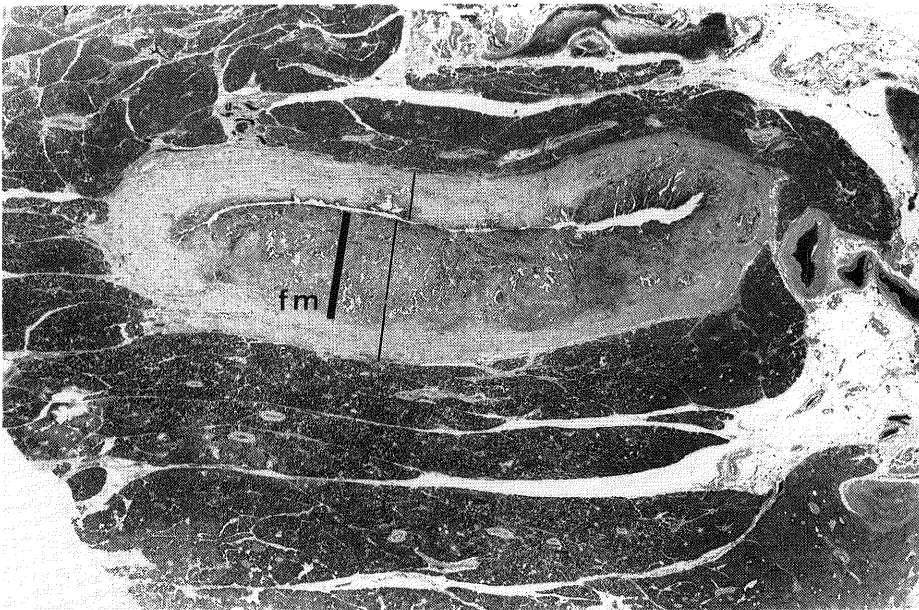


図 5 III群で唯一の早期癌であった。非全周性で、線維筋層までの浸潤 (太線) を認めた。癌の存在する側の胆管壁は全体で 3mm の厚さ (細長線) であり、対側非癌胆管壁は 1mm (細短線) であった。主占拠部位は下部胆管であった。

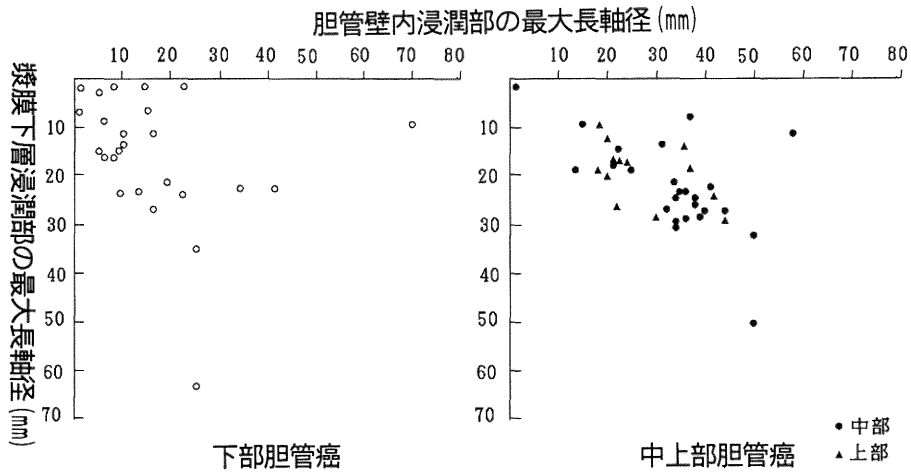


図6 胆管壁内と漿膜下層の癌浸潤部長軸径  
—癌の主占拠部位別の比較（進行癌）—

節転移は11症例全例に陰性であった。一方、小ss癌の組織型は、12例が分化型腺癌から構成され、その内1例で隆起部分の一部に低分化充実癌を認めた。残り1例は主腫瘍塊が低分化充実癌から構成された。傍神経侵襲、リンパ管侵襲、および静脈侵襲は各々5例（38.5%）、10例（76.9%）および4例（30.8%）に認められた。リンパ節転移は6例（46.2%）に認められた。

2) 進行胆管癌（小ss癌・広ss癌）における胆管内腔の狭小化機転（図1）、および浸潤範囲の検討

図1に示したように、広ss癌における胆管内腔の閉塞機転は、I群；1病変、II-①群；1病変、II-②群；10病変およびIII群；45例48病変に分類された。広ss癌で非全周性病変は、IとII-①群の各々1例ずつに過ぎず（3.3%）、双方とも中部癌であった。また、全進行癌73例（小ss癌+広ss癌）で非全周性病変は5例（6.8%）であり、進行癌の93.2%は全周性病変であった。反対に全胆管癌のうち、全周性病変は72病変であり、このうち68病変（94.4%）までが進行癌であった。

癌の主占拠部位は、広ss癌では下部胆管；21、中部胆管；24、上部胆管；15病変であり、進行癌全体では各々27、30、16病変であった。IおよびII-①群の非全周性病変（小ss癌でII-①群に2病変、広ss癌でI・II-①群に1病変ずつ）は、いずれも中部胆管に位置していた。

広ss癌の傍神経侵襲、リンパ管侵襲、および静脈侵襲は各々55例（93.2%）、50例（84.2%）および32例

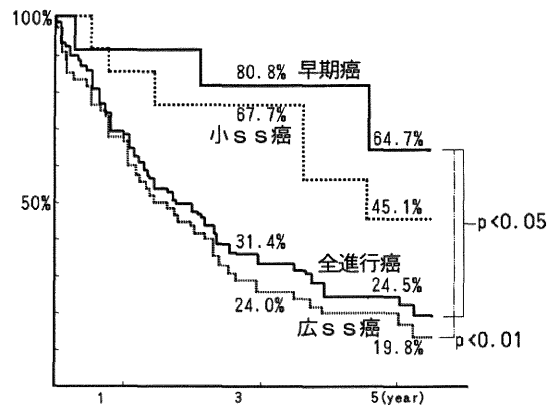


図7 胆管癌の進行度別および浸潤範囲別生存率曲線

（54.2%）に認められた。リンパ節転移はリンパ節郭清のされていない2例を除いた57例中で31例（54.4%）に陽性であった。なお、リンパ節転移頻度は小ss癌と広ss癌とで有意差を示さなかった。

深達度別に浸潤病巣の広がりを検討すると、下部癌（小ss癌+広ss癌）のss浸潤部径；平均13.7mm±9.4は、中上部癌（小ss癌+広ss癌）のそれ；平均22.5mm±10.2に比較して有意に小さかった（p<0.01）。一方、壁内浸潤部径は、下部癌で平均26.4mm±14.9、中上部癌で平均32.7mm±12.5であった（NS）。図6は、壁内浸潤部径とss浸潤部径を座標上にプロットし

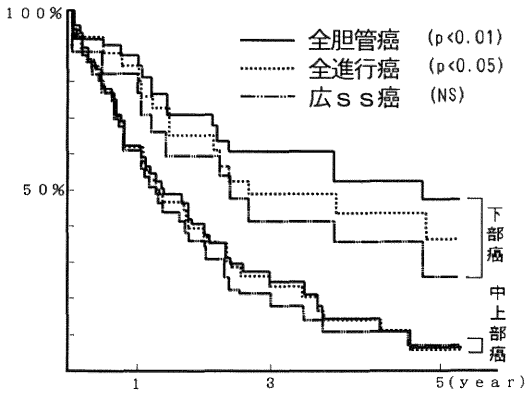


図8 胆管癌の部位別生存率曲線  
下部癌と中上部癌との比較

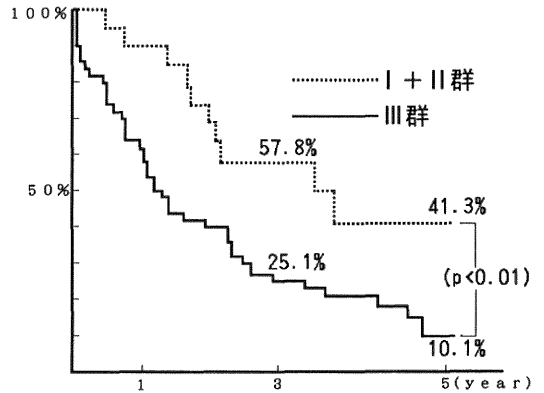


図9 進行胆管癌：胆管内腔狭小化機転別の生存率  
曲線 — I・II群とIII群の比較 —

たものである。中上部癌におけるドットの分布は、下部癌のそれに比較して右下方に偏位する傾向を認めた。なお、中上部癌で(図右側)最も左上方にプロットされた症例は、IIa 集簇様の全周性隆起病変であり、胆管内腔の狭小化機転はIII群に分類された。

3) 生存率

進行度別には(図7), 早期癌は広ss癌に比較して有意に良好な生存率を示し(p<0.01), 小ss癌との差は認めなかった(NS). 早期癌と全進行癌, および小ss癌と広ss癌の比較では, 各々前者の生存率が後者に比較して高い傾向を示すのにとどまった(何れも p<0.05).

癌の主占拠部位別には(図8), 早期癌を含めた全胆

管癌で下部癌の予後は中上部癌のそれに比較して有意に良好であった(p<0.01). 全進行癌でも下部癌で予後良好な傾向を認めた(p<0.05)が, 広ss癌に限った場合には下部癌と中上部癌とで予後に有意差はなかった。

全進行癌における胆管内腔の狭小化機転別の生存率は(図9), I+II群がIII群に比較して有意に予後良好であった(p<0.01).

考 察

胆管癌は胆汁の流出障害による症状発現を契機に発見される場合がほとんどであり, 通常黄疸の出現が特徴的である。胆道系酵素の異常が各種画像検査の契機となる

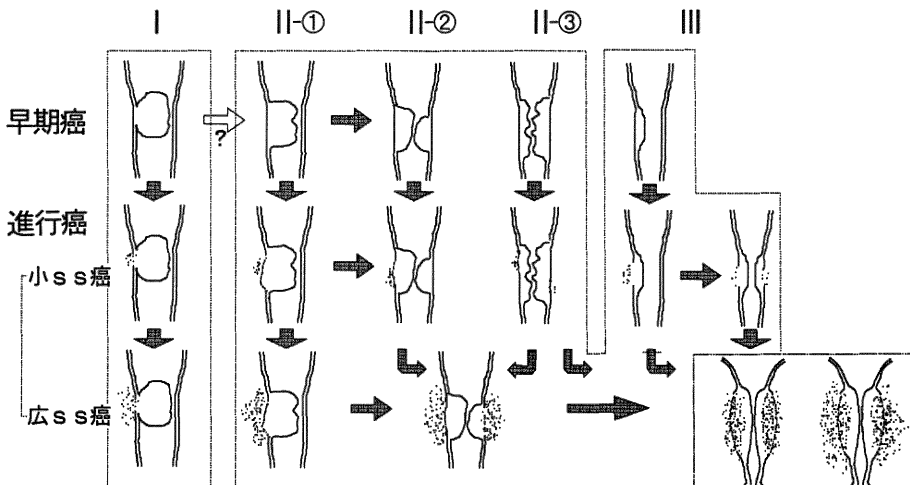


図10 内腔狭小化機転の推移

こともあるが、黄疸や胆管炎の所見もなく、血液生化学的な異常値もなく発見されることは非常に少ない<sup>12)</sup>。従って、胆管内腔がどのように、あるいは何によって閉塞されたかを知ることは、胆管癌の発育過程を推定し、発生部位による特徴や肉眼的特徴を明らかにするための大きな手がかりになると考えられた。

早期胆管癌は、急峻な立ち上がりの粘膜内隆起を主体とし（Ⅰ、Ⅱ-①、およびⅡ-②群）、非全周性病変の頻度が高いのに対して、小 ss 癌でⅠ群の頻度が激減し、全周性病変が増加する、さらに広 ss 癌ではⅢ群の頻度が圧倒的多数を占めるようになった。これは、明瞭な隆起性病変として出発したものが、進行するにつれて粘膜内隆起成分を減じていくことを示唆するのであろうか。確かに、深達度を増すに連れてⅡ-①群から全周性のⅡ-②群・そしてⅢ群に、あるいはⅡ-③群からⅢ群にという経過を辿るものも十分に想定される。しかし、早期癌でⅢ群の1病変はⅡ-①群に分類された早期中部胆管癌の副病変であり、この様な病変が単独で存在した場合に果して症状を呈するかどうか不明である。また、早期癌Ⅱ-③群の2例のように無黄疸の症例もあることから、胆管癌の発生初期においては、粘膜内隆起成分が少なく、胆汁流出障害を起こさないような病変も当然存在すると思われる。つまり、胆管壁を水平方向に浸潤する性質の胆管癌は、黄疸などの症状を助起しにくいために早期癌の段階ではほとんど発見されていないのではないだろうか。

今回分類した胆管内腔の狭小化機転は、各々の群が全く独立して存在するのではなく、癌の進展に伴って当然相互移行するものと考えられる。図 10 は、上述したことを要約し、胆管狭小化機転の推移を想定したものである。早期癌の肉眼形態に関して、KOZUKA ら<sup>13)</sup>は、polypoid type では深部浸潤を示す症例が8例中1例と少なく、かつ進行癌では flat or ulcerated type が多いことから、ulceration によって polypoid type が flat type に変化すると推論している。が、筆者は有茎性胆管癌は他の肉眼型に移行してゆく可能性は低いものと考えている。理由の一つは、上述したように粘膜内隆起成分の少ない病変は早期癌の段階では発見されていない可能性があるからである。また、粘膜筋板を有しないという点で胆管と似ている胆嚢では、早期胆嚢癌は概ねその肉眼形態を保ったまま進行癌に発育成長すると指摘されており、胆管癌でも同様の性格を有していると思われるからである<sup>14)</sup>。一方、内腔の狭い胆管では癌の粘膜内隆起部分の成長は制限され、Ⅱ-②群、Ⅱ-③群からⅢ群に移行していくルートは考慮されなければならないと

考えられる。

次に癌の主占拠部位から検討すると、早期胆管癌のうち、急峻な立ち上がりを有する病変（Ⅰ群とⅡ-①、②群）は下部胆管に多く、粘膜内癌では5例中4例が下部胆管に集中した。一方、小 ss 癌ではⅡ-①群とⅡ-②群で中部3例、下部3例、広 ss 癌では中部7例、下部5例であった。非全周性のⅠ、Ⅱ-①群では、小 ss 癌、広 ss 癌を問わず中部胆管を主座とした。また、形態に関わらず、下部胆管癌における胆管壁外への浸潤部長軸径は、中部・上部癌のそれに比較して短い傾向が認められた。以上のことは、膵内胆管に原発する癌は、中部胆管癌に比較してより早期に発見されることを示唆しているのではないだろうか。下部胆管は周囲を取り巻く膵臓にその拡張を妨げられ胆汁流出障害を起こしやすいのに対して、膵外胆管は遊離臓器で周囲に管腔の拡張を妨げる因子がないために胆汁流出の障害機転を生じにくく、これが癌の発見を遅らせているとも考えられる。早期胆管癌51症例の本邦報告例を集計した林ら<sup>15)</sup>も、その占拠部位別頻度を上部：中部：下部胆管＝2：1：3とし、中部胆管で早期癌が少ないのは症状出現が遅れるためとしている。

手術予後に関して、深達度別には早期癌の、主占拠部位別には下部癌の生存率が比較的良好であることは他の報告と同様であった。5生率24.5%の進行癌の中では、小 ss 癌の予後は比較的良好であり、傍神経侵襲や尿管侵襲の頻度も広 ss 癌に比較して低率であった。しかし、リンパ節転移率は同様であり、一旦漿膜下層に浸潤した病変は高率にリンパ節転移を起こすものと考えられた。また、占拠部位別の生存率も広範囲に進展した進行癌では下部癌と中上部癌とで有意差を認めなかったように、胆管癌としての本質には占拠部位に起因する大きな相違はないと思われる。占拠部位に影響された発育進展や進行度の違いが、部位別生存率に差を生じさせる一因をなしていると考えられた。

胆管癌の診断・治療における現状は、症状を発現しやすい性質の病変あるいは偶然に見つかった早期癌の予後は良好であるが、進行癌の予後は依然として不良である、と要約することができよう。また反対に、胆管癌が早期癌の段階で手術されるか、あるいは進行してから手術されるかは、発生した時点である程度運命づけられているとも言えるであろう。

## 結 論

1. 現在までに発見されている早期胆管癌は、下部胆



管で有茎性あるいは広基性の粘膜内隆起病変の場合が多かった。また、有茎性の粘膜内隆起病変はそのままの形態を保って進行癌になると推定された。

2. 一旦漿膜下層に浸潤すると、浸潤の程度に関わらず高率にリンパ節転移を引き起こした。

3. 下部胆管癌で早期癌や小ss癌が多いのは、周囲を取り巻く膵臓が胆管の拡張を制約するために、病変がより早い段階で発見されることによる。癌の主占拠部位による生存率の差は、占拠部位に影響された、癌の発育進展や手術時の進行度がその一因であると考えられた。

### 謝 辞

本論文を終えるに臨み、御指導、御校閲いただきました武藤輝一教授、渡辺英伸教授ならびに吉田奎介助教授に深謝いたします。

### 参 考 文 献

- 1) 竜 崇正, 山田義一, 小出義雄: 再発様式および非治癒切除の要因からみた胆道癌外科治療の問題点. 日消外会誌, 20: 1898~1904, 1987.
- 2) 羽生富士夫, 中村光司, 吉川達也, 吾妻 司: 拡大肝葉・肝十二指腸間膜・膵頭十二指腸切除. 胆と膵, 10: 143~149, 1989.
- 3) 三村 久, 高倉範尚, 金 仁洙, 浜崎啓介: 肝外胆管癌の診断と治療をめぐる: 手術療法—拡大手術—. 胆と膵, 11: 401~406, 1990.
- 4) 二村雄次: 肝切除を伴う肝門部胆管癌手術—尾状葉切除を伴う肝区域切除術—. 臨床外科, 44: 311~321, 1989.
- 5) 竜 崇正, 佐藤滋宏, 渡辺一男: PTCO を応用した RALS 胆管腔内照射法. 胃と腸, 24: 739~746, 1989.
- 6) 江口礼紀: 胆管癌切除例の臨床病理学的検討. 胆道, 3: 148~158, 1989.
- 7) 小西一朗, 永川宅和, 東野義信: 病理組織学的所見よりみた早期胆管癌の条件. 胆と膵, 5: 1413~1417, 1984.
- 8) RK TOMPKINS, D THOMAS AILLE, WP LONGMIRE: PROGNOSTIC FACTORS IN BILE DUCT CARCINOMA ANALYSIS OF 96 CASES. ANN SURG 194: 447~457, 1981.
- 9) Todoroki, T., Okamura, T. and Iwasaki, Y.: Gross appearance of carcinoma of the main hepatic duct and its prognosis. Surg Gynecol Obstet, 150: 33~40, 1980.
- 10) 胆道癌取扱い規約 第2版: 日本胆道外科研究会編, 1986. 金原出版株式会社, 東京.
- 11) 乾 和郎, 中沢三郎, 芳野純治: 胆道造影—PTC, ERC. 胆と膵, 11: 369~375, 1990.
- 12) 神田 裕, 蜂須賀喜多男, 山口見弘: 無黄疸で発見された胆管癌症例の検討. 肝胆膵, 9: 591~598, 1988.
- 13) Kozuka, S., Tsubone, M. and Hachisuka, K.: Evolution of carcinoma in the extrahepatic bile duct. cancer 54: 65~72, 1984.
- 14) 内田克之, 渡辺英伸, 味岡洋一: 胆嚢癌の発育・進展 —肉眼型・壁内発育様式・癌の大きさからみて—. 胃と腸, 22(5): 511~521, 1987.
- 15) 林 英樹, 上田則行, 並木正義: 多中心性に発生したと思われる粘膜内胆管癌の1例. 胃と腸 17: 619, 623, 1982.

(平成4年3月9日受付)