

肝門部領域胆管癌における血管胆管鞘への 組織学的腫瘍浸潤の評価

廣 瀬 雄 己

新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科）
（主任：若井俊文教授）

Evaluation of Microscopic Tumor Invasion of the Vasculo - biliary Sheaths in Perihilar Cholangiocarcinoma

Yuki HIROSE

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)*

要 旨

【緒言】UICC/AJCC TNM 分類第7版において、肝外胆管癌は肝門部領域胆管癌と遠位胆管癌とに分類された。本邦の胆道癌取扱い規約第6版においても TNM 分類に準拠して、肝内腫瘍の有無にかかわらず、肝側左側は門脈臍部の右縁から肝側右側は門脈前後枝の分岐点の左縁までの範囲である肝門部領域胆管に主座のある癌を肝門部領域胆管癌と定義している。肝門部領域胆管癌は、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とが含まれているが、両者を臨床的に鑑別することは困難であることがある。本研究の目的は、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とを肝門部領域胆管癌として扱い、血管胆管鞘への組織学的腫瘍浸潤に基づく進展様式を評価することで両者を鑑別することが可能であるかを検証することである。

【材料と方法】1988年1月から2011年12月までに当科で根治切除が行われた胆管癌164例中、組織学的に肝門部浸潤およびpHinf1b以上の肝内直接浸潤の両者を認めた肝門部領域胆管癌52例を対象とした。本研究では、hematoxylin - eosin and Victoria Blue (HE - VB) 二重染色にて血管胆管鞘（Glisson 鞘, Laennec 被膜, 肝門板）の弾性線維を同定し、血管胆管鞘への組織学的腫瘍浸潤に基づく進展様式を評価することで原発部位を判定し、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とを鑑別した。

【結果】術式は、全例において胆道再建を伴う肝葉切除以上の肝切除が施行されていた。HE - VB 二重染色による組織所見において血管胆管鞘の弾性線維は、肝内と肝外とを隔てている解剖学的判断基準であり、腫瘍浸潤部位でも弾性線維の構造は保たれていた。このため、HE - VB 二重染色により同定された血管胆管鞘の弾性線維を判断基準とし、肝外から肝内へ浸

Reprint requests to: Yuki HIROSE
Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科） 廣瀬雄己

潤する肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と、肝内から肝外へ浸潤する肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とを組織学的に鑑別することは可能であった。組織学的に大型胆管から肝内へ浸潤する腫瘍のうち、腫瘍の主座が胆管二次分枝あるいは胆管二次分枝より末梢に存在する場合は、規約に準拠し、肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とした。この組織学的分類の結果、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌 34 例、肝門部浸潤陽性肝内胆管癌 18 例であった。肝門部浸潤陽性肝内胆管癌は肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と比較して有意に無黄疸例が多く ($P < 0.001$)、血管浸潤 ($P = 0.006$)、組織学的遠隔転移 ($P = 0.003$)、遺残腫瘍 ($P = 0.040$) の陽性頻度が有意に高かった。

【結語】肝門部領域胆管癌において、HE-VB 二重染色を用いて同定された血管胆管鞘の弾性線維への組織学的腫瘍浸潤に基づく進展様式を評価することで、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とを鑑別することが可能である。

キーワード：肝門部領域胆管癌, 肝内胆管癌, 血管胆管鞘, 進展様式

緒 言

UICC/AJCC TNM 分類第7版において、肝外胆管癌は肝門部領域胆管癌と遠位胆管癌とに分類された¹⁾²⁾。本邦の胆道癌取り扱い規約第6版においても TNM 分類に準拠して、肝内腫瘍の有無にかかわらず、肝側左側は門脈臍部の右縁から肝側右側は門脈前後枝の分岐点の左縁までの範囲である肝門部領域胆管に主座のある癌を肝門部領域胆管癌と定義している³⁾。2011年に DeOliveira ら⁴⁾は、胆嚢管合流部より肝側で左右肝管の二次分枝までの胆管癌を肝門部領域胆管癌として定義することを提唱した。しかしながら、肝外胆管と肝内胆管との境界は明確でないため、肝門部領域胆管癌には2つの胆管癌を含む可能性がある⁵⁾。肝門部の大型胆管から発生した肝外胆管癌と、肝門部に浸潤した肝内胆管癌である⁵⁾。臨床上是2種の胆管癌を肝門部領域胆管癌として一括して扱っているが^{4)6) - 11)}、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とを明確に区別する組織学的診断基準は確立されていない。

Couinaud^{12) - 14)}は、1640年に提唱された Walaeus's sheath, 1642年の Glisson 鞘, 1803年の Laennec 被膜, 肝門板を総称して、血管胆管鞘 (Vasculo-biliary sheath) という概念を提唱した。本研究では、血管胆管鞘への組織学的腫瘍浸潤の進展様式を評価することで両者を鑑別できる可能性があるという仮説を立て、この仮説を検証する

ために、hematoxylin-eosin and Victoria Blue (HE-VB) 二重染色を用いて血管胆管鞘の弾性線維を同定し、血管胆管鞘への組織学的腫瘍浸潤を評価し、原発部位を判定した。本研究の目的は、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とを肝門部領域胆管癌として扱い、組織学的腫瘍浸潤に基づく進展様式を評価することで両者を鑑別することが可能であるかを検証することである。

方 法

1. 対象

1988年1月から2011年12月までに当科で根治切除が行われた肝外胆管癌および肝内胆管癌164例のうち、組織学的に肝門部浸潤およびpHinf1b¹⁵⁾以上の肝内直接浸潤の両者を認めた肝門部領域胆管癌52例を対象とした。胆管内発育型の腫瘍であった6例は除外した。また、末梢型の肝内胆管癌症例¹⁶⁾、肝実質浸潤を伴わない肝外胆管癌症例、肝外胆管切除のみあるいは肝葉切除に満たない小範囲肝切除を施行した症例は除外した。末梢型の肝内胆管癌とは、肝外側区域あるいは胆管前後区域枝合流部より末梢の胆管に主座のある腫瘍と定義した¹⁶⁾¹⁷⁾。対象とした52例の患者の年齢は35～80歳(中央値, 67歳)で、男性36例、女性16例であった。

2. 術式

腫瘍の局在，進展範囲に応じて手術術式を選択した．遠隔転移を伴う症例については，根治切除が可能で耐術可能と判断された場合に手術適応とし，遠隔転移巣の合併切除を施行した．中下部胆管への浸潤が高度な症例，臍・十二指腸へ直接浸潤した症例，臍頭周囲リンパ節転移が高度な症例に対しては臍頭十二指腸切除を併施した¹⁸⁾．全例で術中超音波検査を施行した．肝門部領域胆管癌の領域リンパ節の範囲はAJCC Cancer Staging Manual 第7版²⁾に準じて定義し，全例で領域リンパ節郭清を施行した．

3. 病理組織学的検討

各切除標本について12～24枚(中央値，22枚)の組織スライドを検鏡し，病理組織学的記載を行った．組織分化度，腫瘍の病期はAJCC Cancer Staging Manual 第7版²⁾に準拠し記載した．

肝門部領域胆管癌は，肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とが含まれているが，両者を臨床的に鑑別することは困難であることがある．実際の肉眼所見から肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌(図1A)と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌(図1B)とを鑑別することは困難であるため，各症例から，肝門部の腫瘍と血管胆管鞘

を含むパラフィン包埋ブロックを2～9個(中央値，4個)選定し，各ブロックから3 μ mの連続組織切片を2枚作製し，1枚はHE染色，残り1枚は弾性繊維を染色するためHE-VB二重染色を行った¹⁹⁾．HE-VB二重染色にて血管胆管鞘の弾性線維を同定し，血管胆管鞘への組織学的腫瘍浸潤に基づく進展様式を評価することで原発部位を判定した．

4. 統計学的解析

肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌の2群間における臨床病理学的因子の頻度検定には，Fisherの直接確率法，Pearsonの χ^2 検定を用いた．統計解析はWindows版PASW Statistics 17 software (SPSS Japan (株)，東京)を用いて行った．両側P値を用い， $P < 0.05$ を統計学的に有意であると判定した．

結 果

1. 肝門部領域胆管癌に対する術式

すべての症例において，胆道再建を伴う肝葉切除以上の肝切除が施行された．肝門部領域胆管癌52例のうち，8例が臍頭十二指腸切除を併施された．また，14例がその他の合併切除を施行され，その

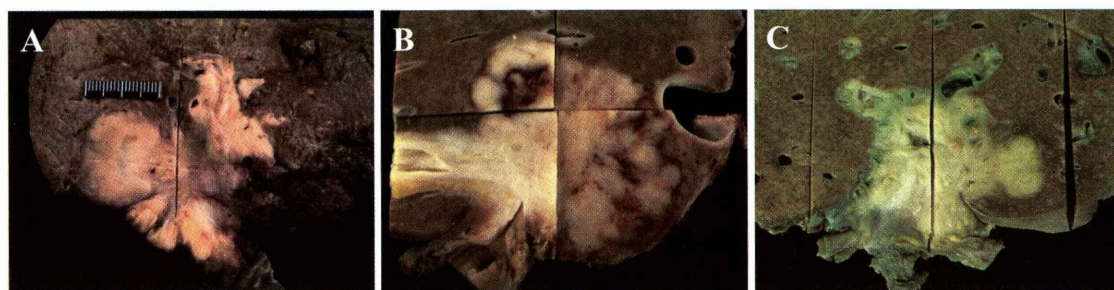


図1 肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌の肉眼剖画像
(A) 肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌
(B) 肝門部浸潤陽性肝内胆管癌
(C) 肝門部浸潤陽性肝内胆管癌(組織学的に大型胆管から肝内へ浸潤する腫瘍であるが，腫瘍の主座が胆管二次分枝あるいは胆管二次分枝より末梢に存在しており，規約に準拠し，肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とした)

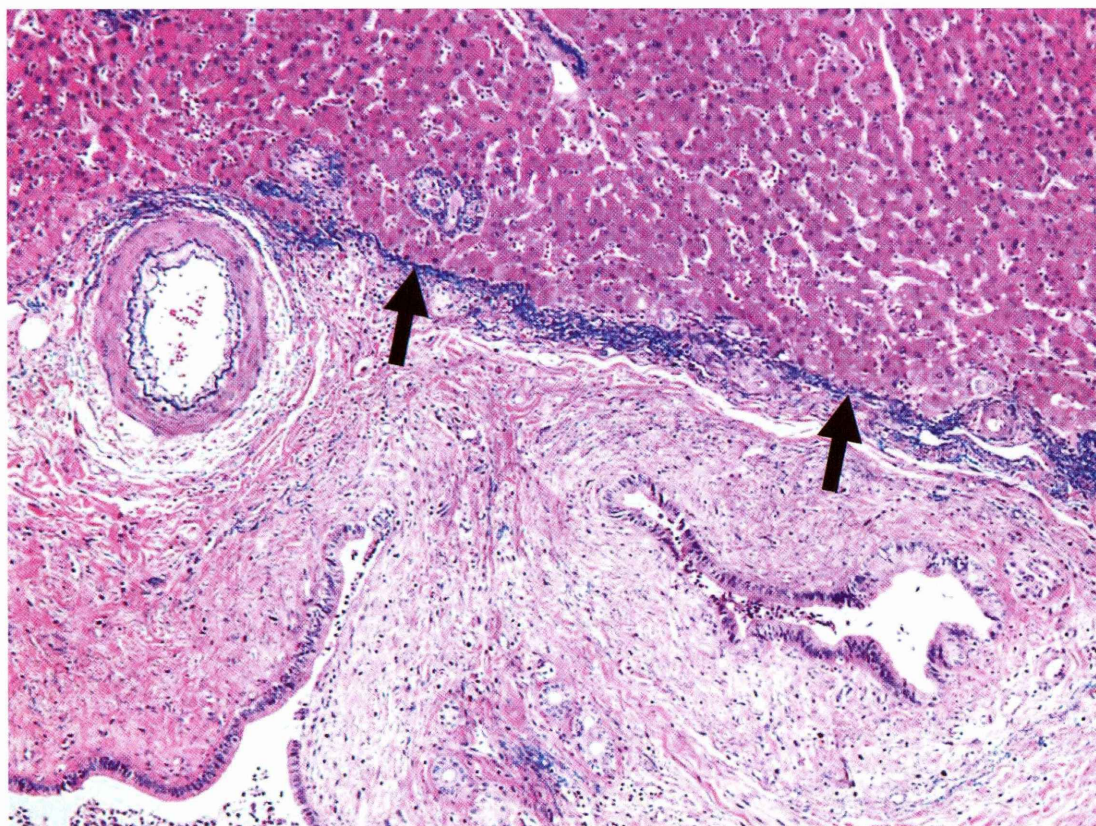


図2 hematoxylin-eosin and Victoria Blue 二重染色を用いた肝門部の組織像
Victoria Blue で青色に染色される血管胆管鞘の弾性線維
(矢印) を認める。血管胆管鞘は肝の表面を覆い、肝内と
肝外とを隔てている。

部位の内訳は門脈 (n = 13), 肝動脈 (n = 3), 横行結腸 (n = 1), 大網 (n = 1), 下大静脈 (n = 1) であった。

術後補助療法は28例が施行され、18例は gemcitabine, 8例は 5-fluorouracil を施行された。また、残りの2例は胆管切除断端に癌陽性であった症例で、1例は局所放射線療法単独、残り1例は局所放射線療法と化学療法の併用療法を施行された。

2. 肝門部領域胆管癌の病理組織学的特徴

腫瘍径の中央値は 4.0 cm (範囲, 1.0 ~ 9.0 cm) で、組織型はすべての症例において腺癌であった。

52例中39例(75%)は癌遺残のない根治切除が施行されたが、残りの13例は顕微鏡的癌遺残を認めた。癌遺残部位の内訳は、肝内あるいは肝外胆管切除断端が10例、肝切離面が2例、温存した肝動脈周囲の結合組織が1例であった。52例中27例(52%)は組織学的リンパ節転移(pN)陽性で、pN1は15例、pN2は12例であった。5例に組織学的遠隔転移(pM)を認め、3例は局所の腹膜播種、2例は同側肝転移であった。腫瘍の病期は、Stage IIが11例、Stage IIIAが9例、Stage IIIBが12例、Stage IVAが4例、Stage IVBが16例であった。

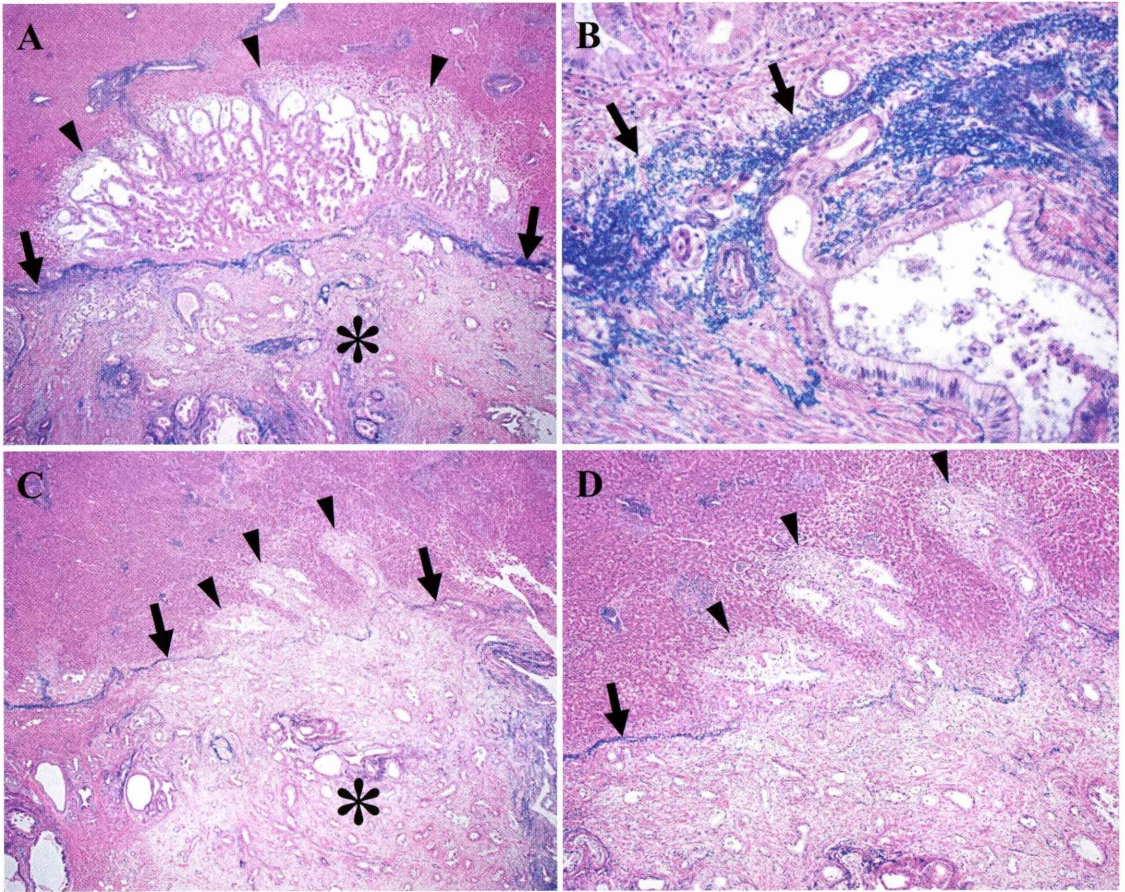


図3 hematoxylin-eosin and Victoria Blue 二重染色を用いた
肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌の組織像

Victoria Blue で青色に染色される血管胆管鞘の弾性線維（矢印）は、腫瘍浸潤部位でも保たれている。腫瘍（*）は肝外に主座があり（A, C）、血管胆管鞘に浸潤し肝内へと進展している（矢頭）。B は A の拡大像、D は C の拡大像である。

3. 血管胆管鞘への組織学的腫瘍浸潤の評価による原発部位の判定

HE-VB 二重染色を用いた組織所見において、血管胆管鞘の弾性線維は青色に染色され、肝内と肝外とを隔てる解剖学的判断基準として同定できた（図2）。また、血管胆管鞘の弾性線維は腫瘍浸潤部位でも同定することが可能であったため（図3, 図4）、HE-VB 二重染色により同定された血管胆管鞘の弾性線維を判断基準とし、肝外から肝内へ浸潤する肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌（図

3）と肝内から肝外へ浸潤する肝門部浸潤陽性肝内胆管癌（図4）とを組織学的に鑑別することが可能であった。組織学的に大型胆管から肝内へ浸潤する腫瘍のうち、腫瘍の主座が胆管二次分枝あるいは胆管二次分枝より末梢に存在する場合は、規約に準拠し¹⁾²⁾、肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とした（図1C）。この組織学的分類の結果、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌は34例、肝門部浸潤陽性肝内胆管癌は18例であった。

表1 肝門部浸潤陽性肝内胆管癌と肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌における臨床病理学的因子の比較

変数	肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌 (n = 34)	肝門部浸潤陽性肝内胆管癌 (n = 18)	P
年齢 (≤ 65/> 65 歳)	15/19	9/9	0.774
性別 (男性/女性)	23/11	13/5	> 0.999
術前血清 CEA 値 (≤ 5/> 5 ng/mL)	25/9	8/10	0.068
術前血清 CA19-9 値 (≤ 37/> 37 U/mL)	11/23	3/15	0.329
術前黄疸 (無/有)	7/27	16/2	< 0.001
Bismuth 分類 (I/II/III/IV)	3/1/20/10	0/0/12/6	0.610
肝切除術式 (肝葉切除/三区域切除)	33/1	15/3	0.114
腫瘍の局在 (左葉/右葉)	17/17	14/4	0.076
膵頭十二指腸切除 (無/有)	26/8	18/0	0.039
門脈合併切除 (無/有)	29/5	10/8	0.040
肝動脈合併切除 (無/有)	33/1	16/2	0.272
腫瘍径 (≤ 3/> 3 cm)	10/24	4/14	0.746
pT classification (pT1-pT2/pT3-pT4) *	18/16	2/16	0.006
pN classification (pN0/pN1/pN2) *	16/9/9	9/6/3	0.806
pM classification (pM0/pM1) *	34/0	13/5 [†]	0.003
組織分化度 (G1/G2/G3) *	2/17/15	3/6/9	0.361
リンパ管浸潤 (無/有) *	12/22	2/16	0.100
血管浸潤 (無/有) *	18/16	2/16	0.006
神経周囲浸潤 (無/有) *	5/29	2/16	> 0.999
遺残腫瘍 (無/有) *	29/5 [‡]	10/8 [§]	0.040
術後補助療法 (無/有)	20/14	5/13	0.044

G1, well differentiated; G2, moderately differentiated; G3, poorly differentiated

* American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 第7版¹⁾に準拠

[†] 組織学的遠隔転移を認めた5例の内訳は、局所の腹膜播種が3例、同側肝転移が2例であった

[‡] 遺残腫瘍を認めた5例の内訳は、すべて胆管切除断端であった

[§] 遺残腫瘍を認めた8例の内訳は、胆管切除断端が5例、肝切離面が2例、温存した肝動脈周囲結合組織が1例であ

った

4. 肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌における臨床病理学的因子の比較

肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌 34 例と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌 18 例における臨床病理学的因子の比較では（表 1），肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌において有意に術前黄疸発症例が多かった（ $P < 0.001$ ）。両群とも主に肝葉切除が施行されており，肝切除術式に有意な差は認めなかったが，膵頭十二指腸切除は肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌において有意に多く併施されており（ $P = 0.039$ ），門脈合併切除は肝門部浸潤陽性肝内胆管

癌において有意に多く施行されていた（ $P = 0.040$ ）。また，肝門部浸潤陽性肝内胆管癌において有意に組織学的局所進展度 pT3 - pT4 症例が多く（ $P = 0.006$ ），血管浸潤（ $P = 0.006$ ），組織学的遠隔転移（pM）（ $P = 0.003$ ），遺残腫瘍（ $P = 0.040$ ）の陽性頻度が高かった。組織分化度，リンパ管浸潤陽性頻度，神経周囲浸潤陽性頻度には有意差を認めなかった。肝門部浸潤陽性肝内胆管癌症例では，有意に術後補助療法が施行されていた（ $P = 0.044$ ）。

考 察

1965年にKlatskin⁶⁾は、左右肝管合流部に生じた腺癌13例について報告したが、このうち3例は左右胆管合流部に浸潤する肝内胆管癌であった。この報告以降、肝門部原発の胆管癌をKlatskin腫瘍と呼ぶようになった。本邦の胆道癌取扱い規約第6版では、肝内腫瘍の有無にかかわらず、肝側左側は門脈臍部の右縁から肝側右側は門脈前後枝の分岐点の左縁までの範囲である肝門部領域胆管に主座のある癌を肝門部領域胆管癌と定義している³⁾。しかしながら、肝外胆管と肝内胆管との境界は明確でないため、肝門部領域胆管癌には2つの胆管癌を含む可能性がある⁵⁾。肝門部の大型胆管から発生した肝外胆管癌と、肝門部に浸潤した肝内胆管癌である⁵⁾。2種の胆管癌を肝門部領域胆管癌として一括して扱っているが³⁾、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とを明確に区別する組織学的診断基準は確立されていない。本研究では、血管胆管鞘への組織学的腫瘍浸潤に基づく進展様式を評価することで、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とを鑑別することが可能であった。

Couinaud^{12) - 14)}は、Waleus鞘、Glisson鞘、Laennec被膜、肝門板を総称して血管胆管鞘という概念を提唱した。血管胆管鞘は、外科治療においても、組織学的診断においても判断基準となる重要な概念である。肝悪性腫瘍に対する外科治療においては、肝門板を意識したGlisson一括処理（posterior intrahepatic approach）を先行して行う系統的肝切除は広く行われてきたが²⁰⁾、このGlisson一括処理ではまず血管胆管鞘を同定することが基本である^{12) - 14) 21) - 23)}。また、血管胆管鞘は、肝門部領域胆管癌における組織学的な原発部位の判定においても判断基準となる重要な概念である。肝門部領域胆管癌の外科切除標本において、肉眼的所見およびhematoxylin-eosin染色を用いた組織学的所見による原発部位の同定は困難であることがある^{4) 6) - 11)}（図1）。本研究では、HE-VB二重染色を用いた組織所見において、血

管胆管鞘の弾性線維は肝内と肝外とを隔てる解剖学的判断基準として同定できた（図2）。さらに腫瘍浸潤部位でも血管胆管鞘の弾性線維を同定することが可能であったため（図3、図4）、HE-VB二重染色により同定された血管胆管鞘の弾性線維を判断基準とし、肝外から肝内へ浸潤する肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌（図3）と肝内から肝外へ浸潤する肝門部浸潤陽性肝内胆管癌（図4）とを組織学的に鑑別することが可能であった。HE-VB二重染色によって同定される血管胆管鞘の弾性線維を解剖学的判断基準として、血管胆管鞘への組織学的腫瘍浸潤に基づく進展様式を評価する方法は、両者を鑑別するための組織学的判断基準として有用である。

肝門部浸潤陽性肝内胆管癌に比べ、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌において有意に術前黄疸発症例が多かった。閉塞性黄疸は、左右肝管の両方あるいは総胆管が閉塞された場合に発症する。肝門部浸潤陽性肝内胆管癌は片側の肝管から発生して左右肝管合流部に浸潤する癌種である。一方、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌は左右肝管合流部の大型胆管から直接発生するため¹¹⁾、左右肝管の両方あるいは総胆管を閉塞しやすく、術前黄疸発症例が多い理由として解釈できる。

肝門部領域胆管癌のT分類に関しては、胆道癌取扱い規約第6版³⁾と原発性肝癌取扱い規約第5版²⁴⁾とで評価項目が異なる。胆道癌取扱い規約第6版³⁾における肝門部領域胆管癌のT分類は、癌の壁深達度、多臓器への直接浸潤、門脈あるいは肝動脈浸潤、側方進展範囲を評価しT1-4に分類している。一方、原発性肝癌取扱い規約第5版²⁴⁾における肝内胆管癌のT分類は、腫瘍個数、腫瘍径、血管侵襲・漿膜浸潤を評価しT1-4に分類している。肝門部領域胆管癌は、大型胆管から発生した肝外胆管癌と、肝門部に浸潤した肝内胆管癌の2つの胆管癌を含む可能性があり⁵⁾、適用する規約間での整合性が問題となる。N分類に関しても、各規約間ないしは各原発臓器間で領域リンパ節の定義が異なっており、肝門部領域胆管癌のN分類の定義に関しては課題が残る。

Ebataら¹¹⁾は、肝門部領域胆管癌をExtra-

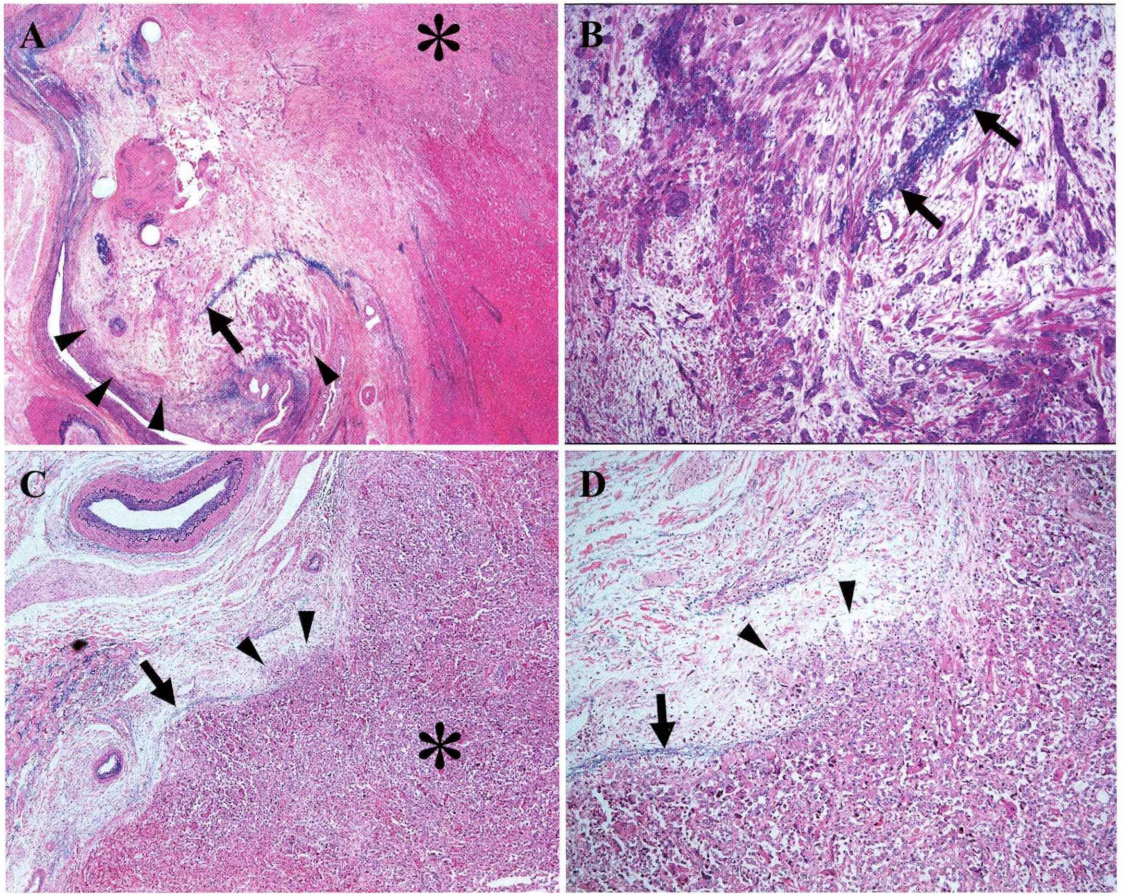


図4 hematoxylin-eosin and Victoria Blue 二重染色を用いた
肝門部浸潤陽性肝内胆管癌の組織像

Victoria Blue で青色に染色される血管胆管鞘の弾性線維(矢印)は、腫瘍浸潤部位でも保たれている。腫瘍(*)は肝内に主座があり(A, C)、血管胆管鞘に浸潤し肝外へと進展している(矢頭)。BはAの拡大像、DはCの拡大像である。

hepatic hilar cholangiocarcinoma と Intrahepatic hilar cholangiocarcinoma とに分類し, Intrahepatic hilar cholangiocarcinoma においてより病期が進行している症例が多いことを報告している。これは Intrahepatic hilar cholangiocarcinoma の方が、悪性度が高いためではなく、より病期が進行した状態で診断されているためであると報告している。本研究は, Ebata ら¹¹⁾と同様に腫瘍の病期は TNM 分類第7版に準拠しており、肝門部浸潤陽性肝内胆管癌は肝内直接浸潤陽性肝門部胆

管癌に比べて有意に術前無黄疸例が多く、組織学的局所進展度 pT3-pT4 症例が多く、血管浸潤、組織学的遠隔転移(pM)の陽性頻度が高く、病理組織学的に病期が進行している症例が有意に多かった。この事実は, Ebata ら¹¹⁾の報告と同様に肝門部浸潤陽性肝内胆管癌は黄疸で発症することは少ないため、より病期が進行した状態で診断されていることを示唆している。

結 論

肝門部領域胆管癌において、HE-VB 二重染色を用いて同定された血管胆管鞘の弾性線維への組織学的腫瘍浸潤に基づく進展様式を評価することで、肝内直接浸潤陽性肝門部胆管癌と肝門部浸潤陽性肝内胆管癌とを鑑別することが可能である。

謝 辞

本研究全般にわたり、ご指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野 若井俊文教授に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, (eds) TNM Classification of Malignant Tumours: 7th ed, John Wiley & Sons Ltd., Hoboken, pp114-117, 2009.
- 2) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (eds) American Joint Committee on Cancer Staging Manual: 7th ed, Springer, New York, pp219-225, 2010.
- 3) 日本肝胆膵外科学会編：臨床・病理 胆道癌取り扱い規約. 第6版, 金原出版, 東京, 2013.
- 4) DeOliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Neuhaus P and Clavien PA: New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 53: 1363-1371, 2011.
- 5) Nagino M: Perihilar cholangiocarcinoma: A much needed but imperfect new staging system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8: 252-253, 2011.
- 6) Klatskin G: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 38: 241-256, 1965.
- 7) Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ and Cameron JL: Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 224: 463-473, 1996.
- 8) Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, Weimann A and Pichlmayr R: What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer* 79: 26-34, 1997.
- 9) Nishio H, Nagino M, Oda K, Ebata T, Arai T and Nimura Y: TNM classification for perihilar cholangiocarcinoma: comparison between 5th and 6th editions of the AJCC/UICC staging system. *Langenbecks Arch Surg* 390: 319-327, 2005.
- 10) Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Ojima H, Esaki M and Kosuge T: Prognosis of perihilar cholangiocarcinoma: hilar bile duct cancer versus intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus. *Ann Surg Oncol* 15: 590-599, 2008.
- 11) Ebata T, Kamiya J, Nishio H, Nagasawa T, Nimura Y and Nagino M: The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid. *Br J Surg* 96: 926-934, 2009.
- 12) Couinaud C: Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Masson, Paris, 400-409, 1957.
- 13) Couinaud C: Controlled hepatectomies and exposure of intrahepatic bile ducts. Anatomical and technical study. Couinaud C, Paris, 1981.
- 14) Couinaud C: Surgical anatomy of the liver revisited. Couinaud C, Paris, 29-39, 1989.
- 15) 日本胆道外科研究会編：外科・病理 胆道癌取り扱い規約. 第5版, 金原出版, 東京, 2003.
- 16) Aishima S, Kuroda Y, Nishihara Y, Iguchi T, Taguchi K, Maehara Y and Tsuneyoshi M: Proposal of progression model for intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic differences between hilar type and peripheral type. *Am J Surg Pathol* 31: 1059-1067, 2007.
- 17) Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, Arishima T and Hashimoto M: Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer* 39: 232-246, 1977.
- 18) Wakai T, Shirai Y, Tsuchiya Y, Akazawa K and Hatakeyama K: Combined major hepatectomy and pancreaticoduodenectomy for locally advanced biliary carcinoma: long-term results. *World J Surg* 32: 1067-1074, 2008.
- 19) Ohashi M, Wakai T, Korita PV, Ajioka Y, Shirai Y and Hatakeyama K: Histological evaluation of

- intracapsular venous invasion for discrimination between portal and hepatic venous invasion in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 25: 143 - 149, 2010.
- 20) Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Kaneko K, Cruz PV, Akazawa K and Hatakeyama K: Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1 - T2 hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 14: 1356 - 1365, 2007.
- 21) Couinaud C: A simplified method for controlled left hepatectomy. *Surgery* 97: 358 - 361, 1985.
- 22) Launois B and Jamieson GG: The posterior intra-hepatic approach for hepatectomy or removal of segments of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 174: 155 - 158, 1992.
- 23) Takasaki K, Kobayashi S, Tanaka S, Saito A, Yamamoto M and Hanyu F: Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonean sheath code transection at the hepatic hilus. *Int Surg* 75: 73 - 77, 1990.
- 24) 日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約. 第5補訂版, 金原出版, 東京, 2009.
- (平成27年2月24日受付)