集学的治療法

小菅　智男　　島田　和明　　佐野　力　　阪本　良弘

消化器外科　2005年２月　第28巻第２号　通巻第341号

へるす出版

集学的治療法

Multidisciplinary treatment for pancreatic cancer

小菅 智男* 島田 和明* 佐野 力* 阪本 良弘*
Tomoo Kosuge *Kazuaki Shimada* *Tsuyoshi Sano* *Yoshihiro Sakamoto*

●要旨●膵癌の集学的治療としては，切除手術後の補助化学療法や補助放射線化学療法が代表的である。しかし，これらが臨床的に有用であることはいまだ十分には確認されておらず，臨床試験の結果が集積するのを待つ必要がある。免疫療法や術前補助療法などについてはさらにエビデンスが乏しい。膵癌に対する集学的治療は一般治療としては確立されていないと考えるべきである。

● key words：膵癌，補助療法，臨床試験

はじめに

集学的治療という用語は，原理の異なる複数の治療法を組み合わせて行うことという意味で使われる。通常，こうした方法をとるのは，異なった特徴を組み合わせることによって相乗的な効果を狙うためである。しかし，膵癌の場合には，手術による治療成績があまりに不良なため，窮余の策として他の治療を加えたという側面が強い。前者を「積極的な集学的治療」とするなら，後者は「消極的な集学的治療」とでもいうべきものである。このような背景があるために，膵癌に関する集学的治療とは慣習的に「切除手術と何らかの補助療法との組み合わせ」という意味で用いられることが多い。また，治療の内容や方法は確立していない。本稿では，膵癌に対する集学的治療の現状を，術後補助療法を中心に解説する。

切除可能膵癌に対する集学的治療

1. 治療法の種類

切除可能膵癌に対する集学的治療とは，切除手術と補助療法の組み合わせである。したがって，補助療法の内容と施行する時期によっていくつもの組み合わせがある。

表1 補助療法として用いられる治療法の種類

放射線療法	体外照射 術中照射
化学療法	全身化学療法 動脈（門脈）内注入化学療法
その他	温熱療法 免疫療法 遺伝子治療

補助療法として行われる治療の種類としては，表1のようなものがあげられる。これらのうちで一般の臨床に用いられるのは放射線療法と化学療法のみであり，そのほかは実験的治療の域を脱していない。

膵癌に対する補助療法は，術中・術後に行われるのが主であった。しかし，なかなか治療成績が向上しないため，最近は術前治療の試みも一部で行われるようになってきている[1]。術前に行う補助療法をとくにneoadjuvant treatmentと呼ぶこともある。

* 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科

補助療法の評価における臨床試験の意義

補助療法の効果を客観的に評価するのは難しい。とくに，主たる治療（ここでは切除手術）の成績が不良なために補助として行われるものは，もともと，単独での効果がそれほど高いわけではない。高い効果があるのなら主たる治療に取って代わっているはずである。補助療法が行われる環境では，主たる治療や腫瘍の性質，患者側の因子など総合的な治療成績により大きな影響力のある因子がいくつも存在しているのである。したがって，集学的治療のなかで特定の補助療法がどれほど貢献したのかを評価するのは難しいことなのである。

例えば，ある補助療法を加えたところ，治療成績がよかったとする。こうした「事実」を根拠にして行われている治療が少なくない。しかし，これは事実の記載に過ぎず，この結果だけで，その補助療法が有用であると結論づけるのは危険である。新たな治療を加えたことに直接関連して，あるいは治療の行われた時期の違いによって，他の予後因子に偏りを生じたのかもしれない。相対的に影響力の大きな因子であれば偏りが小さくても無視することはできない。

したがって，補助療法の有用性を評価するためには，他の因子による影響を可能な限り排除する必要がある。評価したい因子以外は同等になるよう条件づけして選択した他の集団と比較するというのがひとつの解決策であり，これを症例対照研究という（表2）。しかし，この方法では同等性を検討した因子以外に別の偏った予後因子があることを否定できない。また，「同等」と判定した因子の偏りが無視できないものであったりすることも否定できない。症例対照研究は後ろ向きの研究であるため，対照を選び出す集団での結果に関する情報が知られている。そのため，選択する際にバイアスを生じやすいのである。

症例対照研究と同様に観察的研究であってもコホート研究と呼ばれるものは，通常，前向きに行われるので信頼性は高いとされる。例えば，胆石症患者に胆嚢癌が発生しやすいのかどうかを確かめるために，胆石のある症例群と胆石のない症例群を選び，一定期間経過観察を行って胆嚢癌の発生率を比較するというような方法である。症例を選択する時点で結果がわかっていないため，研究者の作為が入り込みにくいのである。治療に関することでも，対象とする集団の全体に適用できる条件，例えば疾患の程度に応じた治療方針などなら比較することができる。しかし，この方法も治療法の比較には適さない。治療法を決定する段階で病状や全身状態などの重要な予後因子に偏りを生じてしまうからである。

表2　臨床研究の種類

記述的研究	症例報告 横断的研究
観察的研究	横断的研究 症例対照研究 コホート研究
実験的研究	無作為化比較試験 自己対照試験

横断的研究とは時間的経過を追わない研究を指す。例：罹患率（記述的），診断能（観察的）

治療結果に関して比較する因子以外の予後因子による影響を受けないようにするには，それらを均等化すればよい。そのために考え出されたのが，無作為化比較試験（randomized controlled trial；RCT）である。多数の症例に対して，ある補助療法を行うかどうかをまったく無作為に決定していけば，ほかの因子は知られていないものを含めて均等に分布するはずである。もちろん，対象とするのはどちらの選択肢も適用できる症例でなければならない。このようにすれば，バイアスの影響を受けることなく，特定の治療法による影響を公平に評価できることになる。近年，推奨されるようになったevidence based medicine（EBM）においてRCTが重要視されるのはこうした理由による。

もちろん，形式的にはRCTであっても，研究デザインや運営法に問題があるとバイアスの入る余地がある。例えば，治療を担当する医師が研究の途中で成績をみてしまうことは重大なバイアスを引き起こしかねない。症例数が少ないうちは本来均等なはずのものでも大きく偏ることがあり得る。偏った情報が届いていれば，臨床試験への参加を勧めたり，内容を説明したりする時点で中立性を保ちにくくなるからである。

RCTの結果は高く評価されるため，ひとたび誤った結果が発表されると，その悪影響は甚大である。補助療法の有用性を客観的に評価するためには欠かすことのできない方法論であるが，発表された結論を鵜呑みにせず，批判的に検討するようにしなければならない。

膵癌に対する補助療法の評価

膵癌については，外科的な治療成績が不良なことを理由にして補助療法の必要性を唱える論理が少なくない。しかし，この発想は一面的過ぎる。補助療法を行うということは，侵襲の大きな膵癌根治切除術からようやく回復した患者に新たな負担を強いるということでもある。治療を行うからには，その負担に相応する効果が期待できなければならない。膵癌の場合，たとえ切除例であっても期待できる生存期間はさほど長くない。多少は有効な治療であったとしても，効果の低い治療は患者に残された貴重な時間を浪費することになってしまう。つまり，他の疾患では有効な補助療法であっても，膵癌の症例に対しては，総合的に有害であることもあり得るのである。

このような理由から，膵癌に対する補助療法の意義は，臨床試験を行って慎重に見きわめなければならない。しかし，膵癌の切除症例数は大腸癌や胃癌に比べるとかなり少ない。そのうえ，手術の侵襲が大きいため，術後経過のばらつきが大きい。そのため，RCTに適した症例はあまり多くない。しかも，疾患が重篤であるために，無作為化を行う臨床試験への同意は得られにくい。こうした事情があるためか，膵癌の補助療法に関して，これまでに発表されたRCTの数は世界的にみても驚くほど少ない（表3)。

これまでに行われた術後補助療法に関するRCT

1. GITSG

1985年に発表されたアメリカのGastrointestinal Tumor Study Group（GITSG）によるものが膵癌の切除症例に対する最初の本格的なRCTである[2]。膵癌の組織学的治癒切除症例を対象として，術後補助放射線化学療法の効果を検討する多施設共同研究であった。補助療法の内容は，5-FUの投与下に40Gyの体外照射を行い，照射終了後は5-FUの全身投与を2年間継続的に繰り返すというものであった。100例を集積する予定で開始されたが8年間に49例（うち適格例は43例）しか登録されず，中間解析を行った結果，有意差があったので中止したことになっている。

この結果をもとに，アメリカでは補助療法として放射線化学療法が標準とみなされるようになった。時代が古いため止むを得ないが，現在の常識からすると試験の運営から結果の解釈にいたるまで数々の問題があり，結論の信頼性にはかなりの疑問がある。筆者の個人的な見解としては，この試験のデータからは「放射線化学療法の補助療法としての有用性が示唆されるものの統計学的には証明できなかった」と結論するのが妥当であったと考える。しかし，その後長い間，このGITSGの結論に反駁する者はなく，立派なエビデンスとして診療方針に大きな影響を与えてきた。先にも触れたが，RCTの危険な側面を示す例といえる。

表3　これまでに報告された主なRCT

グループ	報告年	治療法
GITSG	1985	chemoradiotherapy*
Norway	1993	chemotherapy
EORTC	1999	chemoradiotherapy
ESPAC-1	2004	chemoradiotherapy, chemotherapy*

*　有意差ありとされたもの

2. ノルウェー・グループ

Bakkevoldらは1993年に乳頭部癌を含む膵頭部領域癌を対象としてdoxorubicinとMMCおよび5-FUの3者併用療法（AMF療法）を用いた補助化学療法に関するRCTの結果を発表した[3]。全体で60例が登録され，治療群（n＝31）と観察群（n＝29）の生存期間にgeneralized Wilcoxon検定で有意差を認めなかったが，中間生存期間に有意差があったと記述されており，これを元に補助化学療法は有用であると主張している。この結論も，はなはだ疑問の残るものである。

3. EORTC

1999年にEuropean Organization of Research and Treatment of Cancer（EORTC）は，症例数の不足に対処するため，国際多施設共同研究で5-FUをベースにした補助放射線化学療法を評価するために行ったRCTの結果を発表した[4]。膵頭部領域のすべての癌（膵頭部癌，乳頭部癌，下部胆管癌）を対象としたものであったが，114例の膵癌適格症例を別個に扱った分析結果も示された。生存曲線は放射線化学療法群のほうが若干良好であったが，統計学的な有意差はなかったと結論された。他の予後因子に多少の偏りがみられるなどしていたので，妥当な結論と考えられる。

表4　ESPAC-1の症例内訳

		放射線化学療法		
		なし	あり	合計
化学療法	なし	69	73	142
	あり	75	72	147
	合計	144	145	

重要なことは，これによって，14年前のGITSGの結論にはじめて疑問が投げかけられることになったことである。

4. ESPAC-1

European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) は補助放射線化学療法と補助化学療法の有用性を評価する目的でEORTCよりさらに大規模な国際多施設共同研究を行った。この試験は，2種類の補助療法をそれぞれに無作為化するtwo-by-two factorial designという方法（表4）で開始されたが，途中でプロトコールが変更され，どちらかを無作為かすれば他方は任意でよいことにされた。2001年に541例の適格例による中間解析という形で報告があり[5]，補助化学療法は有効だが，補助放射線化学療法は無効であると結論された。しかし，症例は多かったものの治療の内訳が非常に複雑であったため，信頼性に疑問がもたれた。こうした批判に答える形で，two-by-two factorial designで集積された289例のみを対象とした解析結果が最終報告として2004年に発表された。結論は変わらず，補助化学療法の有効性を支持し，補助放射線化学療法はむしろ逆効果とするものであった[6]。

補助療法に関するエビデンス

術後補助療法としての化学療法や放射線化学療法の評価に関するRCTは数が少なく，しかも詳細にみていくと結論の信頼性が必ずしも高くはないものが多い。したがって，有用性についての評価は定まっていないと考えるべきであろう。ましてや，免疫療法，遺伝子治療，neoadjuvant療法などについては臨床的な有用性について評価に値する臨床試験の報告はまだない。パイロット的なもので一見良好な成績を報告しているものはあるが，きちんとした臨床試験の結果が出揃うまでは試験的治療と認識するべきである。

切除不能膵癌に対する集学的治療

切除不能膵癌に対する治療としては局所進行膵癌に対する放射線化学療法が代表的なものである。これについてもエビデンスは微妙なところがある。1981年に前出のGITSGが放射線単独療法との比較を行うRCTの結果を報告し，放射線化学療法の治療成績が優れていたとした[7]。しかし，ECOGが5-FU単独の化学療法と比較した結果では放射線化学療法の優位性は認められなかった[8]。したがって，切除不能膵癌に対しても集学的治療の有用性は十分に実証されているとは言いがたい。

おわりに

膵癌に対する集学的治療について補助療法を中心に解説した。少なくとも現時点では，有用性が十分に確立された集学的治療はない。したがって，臨床試験以外の目的で集学的治療を積極的に勧める理由はない。治療にあたる医師はこうした現実を理解し，説明していかなければならない。

文　献

1) Ghaneh, P., Slavin, J., Sutton, R., Hartley, M. and Neoptolemos, J. P.：Adjuvant therapy in pancreatic cancer. World J. Gastroenterol., 7：482～489, 2001.
2) Kalser, M. H. and Ellenberg, S. S.：Pancreatic cancer：Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch. Surg., 120：899～903, 1985.
3) Bakkevold, K. E., Amesjo, B., Dahl, O. and Kambestad, B.：Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater：Results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. Eur. J. Cancer, 5：698～703, 1993.
4) Klinkenbijl, J. H., Jeekel, J., Sahmoud, T. and van Pel, R., Couvreur, M. L., Veenhof, C. H., Arnaud, J. P., Gonzalez, D. G., de Wit, L. T., Hennipman, A. and Wils, J.：Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative

resection of cancer of the pancreas and periampullary region：PhaseⅢ trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann. Surg., 230：776～784, 1999.
5) Neoptolemos, J. P., Dunn, J. A., Stocken, D. D., Almond, J., Link, K., Beger, H., Bassi, C., Falconi, M., Pederzoli, P., Dervenis, C., Fernandez-Cruz, L., Lacaine, F., Pap, A., Spooner, D., Kerr, D. J., Friess, H., Buchler, M. W. and European Study Group for Pancreatic Cancer：Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer：A randomized controlled trial. Lancet, 358：1576～1585, 2001.
6) Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., Hickey, H., Beger, H., Fernandez-Cruz, L., Dervenis, C., Lacaine, F., Falconi, M., Pederzoli, P., Pap, A., Spooner, D., Kerr, D. J., Buchler, M. W. and European Study Group for Pancreatic Cancer：A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N. Engl. J. Med., 350：1200～1210, 2004.
7) Moertel, C. G., Frytak, S., Hahn, R. G., O'Connell, M. J., Reitemeier, R. J., Rubin, J., Schutt, A. J., Weiland, L. H., Childs, D. S., Holbrook, M. A., Lavin, P. T., Livstone, E., Spiro, H., Knowlton, A., Kalser, M., Barkin, J., Lessner, H., Mann-Kaplan, R., Ramming, K., Douglas, H. O., Jr., Thomas, P., Nave, H., Bateman, J., Lokich, J., Brooks, J., Chaffey, J., Corson, J. M., Zamcheck, N. and Novak, J. W.：Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma：A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads＋5-fluorouracil), and high dose radiation＋5-fluorouracil：The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer, 48：1705～1710, 1981.
8) Klaassen, D. J., MacIntyre, J. M., Catton, G. E., Engstrom, P. F. and Moertel, C. G.：Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas：A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil-an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J. Clin. Oncol., 3：373～378, 1985.

癌についての
505の質問
に答える

好評！

癌診療専門医に
一般実地医家に
レジデント及び研修医に
癌専門看護師に

●B５判・536ページ
●図307点／表226点／写真210点
●定価6,090円（税込）・配送料420円
●ISBN4-89269-444-4

編著■小川道雄　熊本大学外科学第二講座教授

一般外科で治療する癌に関する正確な知識を，
専門医がQ＆A形式により平易に解説！

患者・家族に対するインフォームド・コンセント，
専門医への紹介・情報提供のための参考書として，
また癌についての正しい理解を深めるために最適！

へるす出版　〒164-0001 東京都中野区中野2-2-3 TEL.03-3384-8035 FAX.03-3380-8645 http://www.herusu-shuppan.co.jp

19

日本臨牀　64 巻 増刊号 1（2006 年 1 月 28 日発行）別刷

膵癌・胆道癌の診断と治療
―最新の研究動向―

A. 膵　癌

VII. 膵癌の治療

膵癌の外科治療

小菅智男　　島田和明　　佐野　力　　阪本良弘

A. 膵　癌　VII. 膵癌の治療

膵癌の外科治療

Surgical treatment of pancreatic cancer

小菅智男
島田和明
佐野　力
阪本良弘

Key words　膵癌，切除，術式，成績

はじめに

膵癌はいわゆる難治がんの代表的な存在であり，その多くは切除不能な状態で発見される．しかし，画像診断法の発達に伴い，以前より早い段階で発見される症例が多くなってきている．その結果，切除可能症例が増加しつつあり，膵癌に対する治療の中で外科治療の果たすべき役割は大きくなってきている．しかし，膵癌の手術成績はいまだに満足できるものではなく，切除可能症例の増加が治療成績の向上に結びつくには至っていない．

本稿では，膵癌に対する外科治療の歩みを振り返りながら現状における問題点を明らかにし，治療成績向上のために解決するべき今後の課題を探っていく．

1. 外科治療の原理

多くの癌種に対して切除手術は主要な治療法の一つである．最初に，その特徴を明らかにするため，治療法としての原理を再確認する．

切除手術は体内から一定の領域を物理的に取り除くというものであり，典型的な局所療法である．言葉を替えれば，特定の範囲に存在する組織をその性状にかかわらず完全に破壊するというものである．この点が，腫瘍組織と正常組織との性質の違いを利用する化学療法や放射線療法とは根本的に異なるところである．したがって，手術療法はどのような固形癌にも有効なはずである．ただし，切除領域として設定した範囲内では正常な組織も破壊されてしまうという欠点がある．そのため，治療範囲を限定する必要があり，その範囲を超えたところに治療効果は及ばない．つまり，治療範囲の設定が有効性と安全性を規定することになるのである．

a. 膵癌に対する外科治療の特殊性

膵臓の近傍には大動脈・下大静脈・門脈・上腸間膜動静脈・腹腔動脈などの重要な血管が密集している(図1)．このため，安全に切除できる範囲が限定される．また，切除範囲の辺縁にはこれらの主要血管が存在することになる．そのうえ，膵臓からは最も強力な消化酵素群を含んだ膵液が分泌される．切除手術後に膵の断面や吻合部から漏れ出した膵液が活性化されれば，切除範囲の周囲組織が融解し，ついには血管の破綻による出血という重大な合併症が発生することになる．

このように，膵癌の切除手術は一般的な消化器手術に比べると潜在的な危険度が高い．そのうえに，切除範囲を拡大しようとすると，危険性が急激に増大することになるのである．

Tomoo Kosuge, Kazuaki Shimada, Tsuyoshi Sano, Yoshihiro Sakamoto: HBP Surgery Division, National Cancer Center Hospital　国立がんセンター中央病院 肝胆膵外科

0047-1852/06/¥40/頁/JCLS

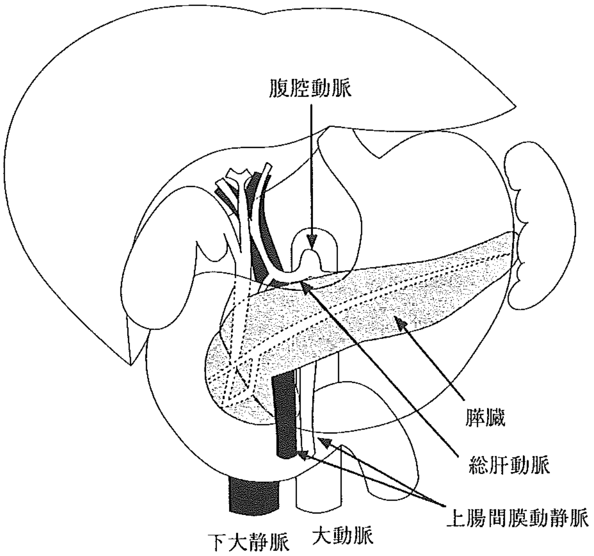


図1　膵臓と近傍の主要な血管

2. 膵切除の歴史

a. 術式の確立

膵腫瘍の切除手術については19世紀末から記載がある．定型的な切除術式である膵頭十二指腸切除術，尾側膵切除術，膵全摘術などについては，20世紀の中頃までに原型が出揃った(表1)．

b. 初期の成績

代表的な膵切除術式である膵頭十二指腸切除術についてみると，当初の手術死亡率は30%に達した[1]．その後も，手術の安全性はなかなか向上せず，そのうえ，耐術例の大半が膵癌の再発により死亡するという悲惨な状況が続いた．

c. 膵癌の外科治療に関する2つの流れ

1970年代に入ると外科治療の方向性は二分されることになった．一つは，膵癌に対してはバイパス手術の成績が切除手術より良かったとするCrileらの報告[2]に代表されるものであり，危険性が高く長期生存のほとんど得られない切除手術の治療としての意義に否定的な考えである．もう一つは，治療成績の悪さをより積極的な治療によって克服しようとする考え方である．米国では前者が主流になったが，我が国では，後者に属しregional pancreatectomy[3]を唱えたFortnerらの影響を受け，多くの施設で拡大手術や集学的治療の試みが続けられた．

d. 短期成績の向上

その後，長い間，治療成績に大きな変化はなかったが，安全性の向上を目指して様々な工夫が重ねられていった．1990年代に入ると症例数の多い施設では手術死亡率が5%以下に向上しており，症例数の少ない施設との差がはっきりしてきていることが指摘されるようになった[4]．安全性の向上に，特定の技術的な因子が寄与したという証拠はいまだに得られていないが，膵の断端処理，ドレナージ法，栄養管理，合併症の診断，interventional radiologyなど多くの要因が関与した結果，総合力としての差が現れたものと考えられる．

e. 長期成績

膵癌切除例の5年生存率は長い間10%程度とされてきた．拡大手術や集学的治療を試みる一部の施設からは20%を超える成績の報告もあったが，一般的なものとしては受け入れられなかった．しかし，最近では20%前後の報告が散見されるようになってきており[5]，長期成績が多少なりとも全般的に向上してきているという印象を受ける．

特集

肝内胆管癌 up-to-date

胆管浸潤型肝内胆管癌の画像診断

佐野　力　島田　和明　奈良　聡　阪本　良弘
小菅　智男

消 化 器 画 像
第7巻　第6号 別刷
2005年11月15日 発行

医学書院

胆管浸潤型肝内胆管癌の画像診断*

佐野 力[1) 島田 和明 奈良 聡 阪本 良弘 小菅 智男

Key Words：肝内胆管癌，胆管細胞癌，胆管周囲浸潤型

要旨 肝内胆管癌の肉眼分類の中で胆管周囲浸潤型の頻度は高くない．胆管の限局的な拡張，グリソンの血流障害を契機に診断することが可能である．胆管壁に沿った腫瘍進展のみならず神経周囲浸潤にも注目する必要がある．実際の組織学的進展範囲は画像診断の範囲を超えていることが少なくないため，切除の際には胆管あるいはグリソンの断端を術中迅速診断で評価することが重要である．筆者らの経験した少数の症例からは根治切除が出来れば予後は比較的良好と考えられる．

消化器画像 2005；7：789-798

はじめに

肝内胆管癌の肉眼分類は，腫瘤形成型（mass-forming type），胆管周囲浸潤型（periductal-infiltrating type），胆管内発育型（intraductal growth type）を3基本形とし，2つ以上の肉眼分類を有する場合には優勢な分類型を先に記載し［＋］記号で併記すると「原発性肝癌取扱い規約」[1)]では定められている．肝内胆管癌の多くは腫瘤形成型であり，進行度分類も確立されている．しかしながら胆管周囲浸潤型については，その頻度が少ないこともあり進行度分類も定まっていない．本稿では当院で経験した胆管周囲浸潤型の画像について検討し，実際の症例を紹介し，その特徴的な画像所見を述べる．

対 象

1. 当院での経験症例の紹介

1990年1月～2004年12月の15年間に当院で初回開腹した肝内胆管癌は144例であり，このうち根治目的に切除を行ったのは126例であった．性比は男性78例，女性48例であり，平均年齢は63歳(34～84歳)であった．

腫瘍の優越型により腫瘤形成型(MF，n = 110)，胆管周囲浸潤型(PI，n = 10)，胆管内発育型(IG，n = 6)に分類された．MFにPIの部分を伴う症例は見られるものの，PIと診断あるいはPIが優勢と判断した症例は全体の7.9%に過ぎなかった．症例数は少なく未だ5年生存例はないが，死亡症例は1例のみで切除例での遠隔成績は良好と考えられる．

他施設の報告[2, 3)]と比較すると，当院ではPIの占める頻度が少ない傾向にあるかも知れない．MFの中には30%強の症例でPIの成分を伴っていることを考えると，当院でMF＋PIと分類している症例の

* Image Diagnosis for Intrahepatic Cholangiocarcinoma；Periductal-infiltrating Type

1) 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1) Tsuyoshi SANO, Kazuaki SHIMADA, Satoshi NARA, Yoshihiro SAKAMOTO, Tomoo KOSUGE：Division of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, National Cancer Center Hospital, *Tokyo*

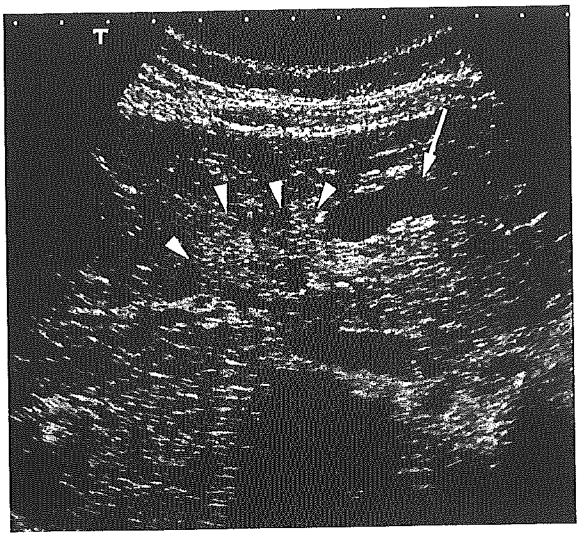


図1　腹部超音波検査
門脈臍部に相当する部位に境界不鮮明な腫瘤(矢頭)を認め，それより上流の外側区域胆管は拡張していた(矢印).

中には他院ではPI + MFと診断され，PIと分類されるような症例が存在する可能性が考えられる．しかしながら当院では腫瘍の肉眼型分類は専門病理医との協力の下で行っており，MFの成分を持たない純粋なPIの症例は少数と考えている．

2. われわれの基本方針(主に画像診断について)

閉塞性黄疸の状態で初診の場合には，造影CT施行後に手術術式を想定し，経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)を施行する．後の胆管造影を併せて胆管の進展範囲を検討する．無黄疸で温存すべき肝内の胆管拡張がない場合には，造影CTとMagnetic resonance cholangiopancreatography(MRCP)[4,5]で進展範囲を診断しており，直接胆道造影は必須のものとは考えていない．造影CTは，いくつかのphaseで，必要に応じてthin-sliceの撮影を行うようにして，血流障害の有無，動脈周囲の変化にも注目する．腹部血管造影を行い，肝動脈の走行変異の有無，病変部付近の動脈に狭小像の有無を検討する．

症　例

〔症例1〕

患者は50歳の女性．検診で胆道系酵素の上昇を指摘され，近医で腹部超音波検査(US)を施行し，肝

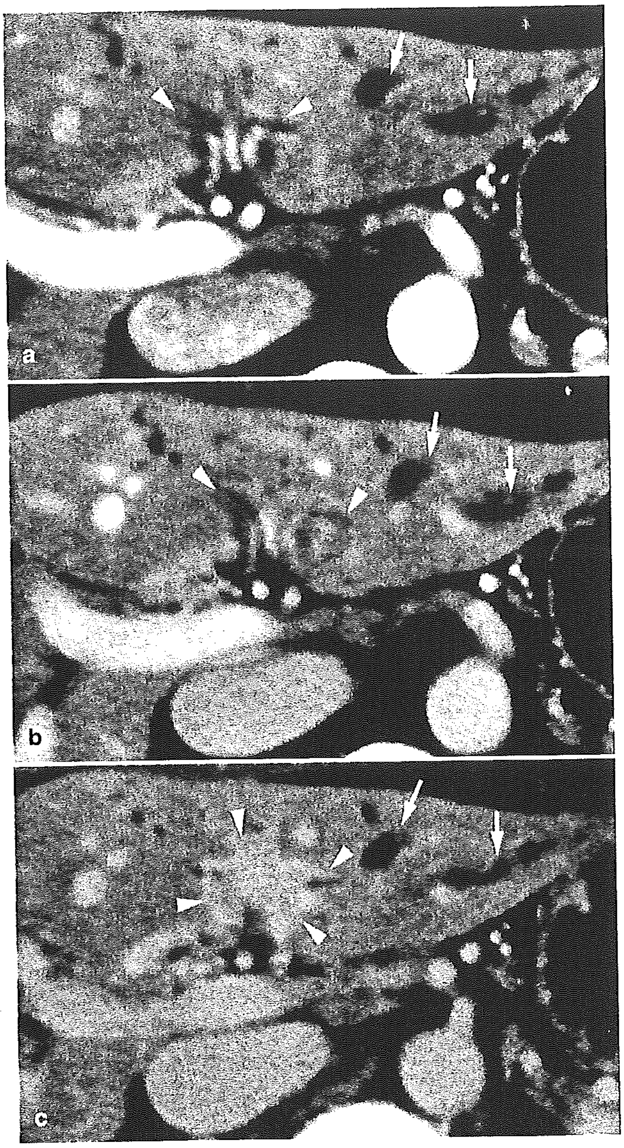


図2　腹部CT検査
門脈臍部に境界不鮮明な腫瘤(矢頭)と胆管拡張(矢印)を認め，腫瘤は晩期相で周囲肝実質より高吸収域となり，境界も判別しやすくなる．
a．早期相，b．中間相，c．晩期相．

内胆管の拡張を認めたため当院紹介となった．入院時の血液生化学検査の結果では血清総ビリルビン値は1.1 mg / dlであったが，ALP 705 U / l，γ − GTP 430 IU / lと著明な胆道系酵素の上昇と，AST 61 IU / l，ALT 61 IU / lの軽度上昇を認めた．腫瘍マーカーはCEA 2.2 ng / ml，CA19-9 33 U / mlといずれも正常値であった．

腹部USでは，左尾状葉枝を含む左葉の肝内胆管

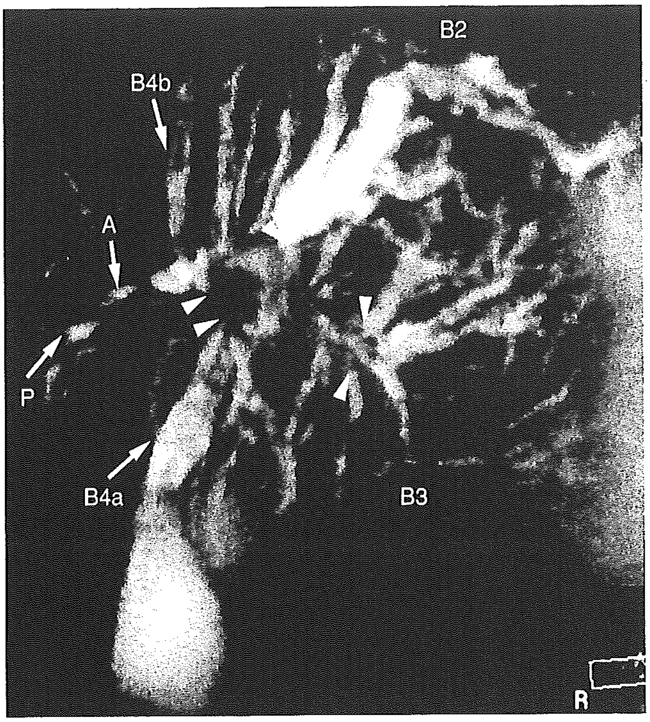


図3　MRCP
左肝管，B2，3，4，に広範な狭窄(矢頭)と左肝内胆管の拡張を認める．
A；右前枝，P；右後枝，B2；左外側後枝，B3；左外側前枝，B4a；左内側下枝，
B4b；左内側上枝．

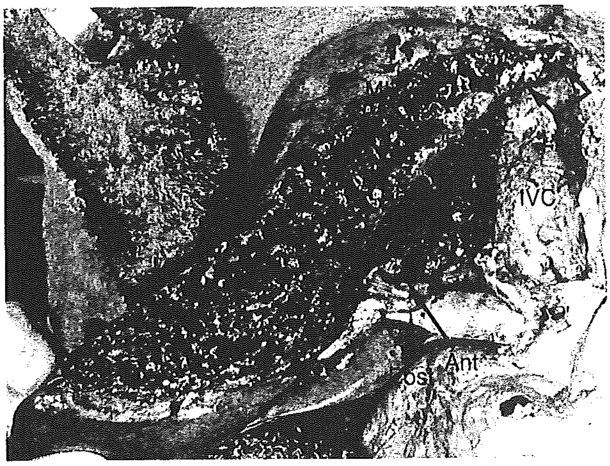


図5　術中写真
切除後の肝切離面には中肝静脈が露出され，後区域胆管枝の断端は右門脈の頭側に存在し見えていない．
Ant；右肝動脈前枝，Post；右肝動脈後枝，MHV；中肝静脈，LHV；左肝静脈断端，IVC；下大静脈，B5；右前下枝断端，B8；右前上枝断端．

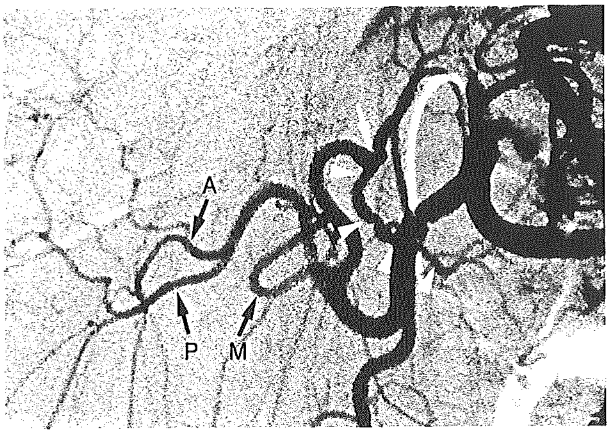


図4　腹部血管造影
左肝動脈外側後枝の起始部(矢印)，左外側前枝(矢頭)に encasement を認める．
A；右肝動脈前枝，P；右肝動脈後枝，M；中肝動脈．

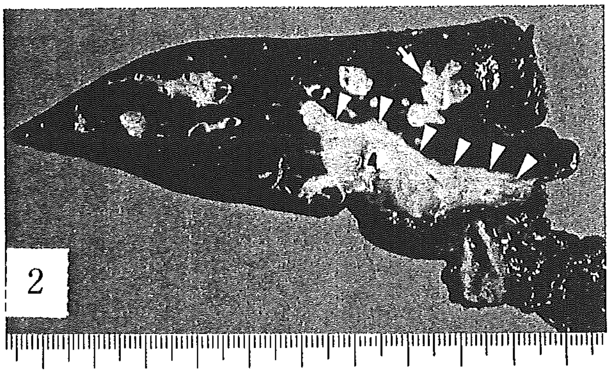


図6　切除標本
矢頭で示すごとくグリソン鞘の肥厚を伴う腫瘍増殖を認め，肝内の末梢グリソン(矢印)にまで腫瘍の進展を認める．

の拡張と左外側前枝(B3)，左内側枝(B4)の合流部付近に 27 mm 程度の極めて境界不明瞭な淡い低エコー腫瘍を認めた．左肝管に腫瘍は連続進展し，左門脈から門脈臍部の狭小化を認め腫瘍の浸潤が疑われた．右葉の肝内胆管に拡張は認めなかった(図1)．

腹部造影 CT では左肝内胆管は拡張し，門脈臍部近傍に 20 mm 程度の不整形の腫瘤を認めた．腫瘤は単純では低吸収，造影早期でもやや低吸収，造影晩期相では肝実質よりも高吸収像を呈していた(図2)．門脈臍部の血流は同定できず，低吸収腫瘤内に動脈の走行を認めた．

MRCP では，左肝管の描出は不良であり，上流側の左肝内胆管は著明に拡張していた．B3，4 は上流

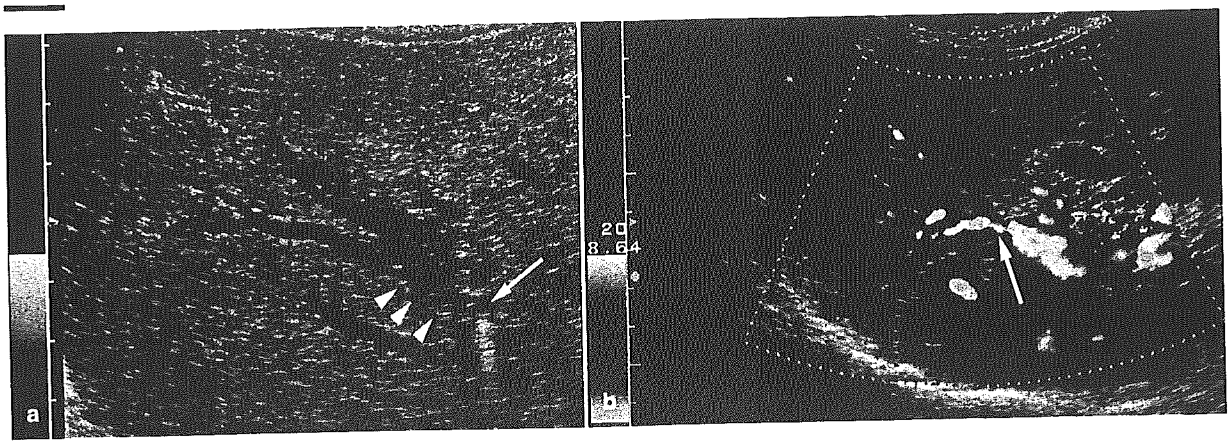


図 7　腹部超音波検査
a. 右前区域グリソンの中枢側に結石を疑わせる acoustic shadow を伴う strong echo(矢印)と,それより上流側に境界不鮮明な僅かに低エコーの腫瘤(矢頭)を認めた.
b. 前区域根部の腫瘤内を肝動脈右前区域枝(矢印)が貫通していた.

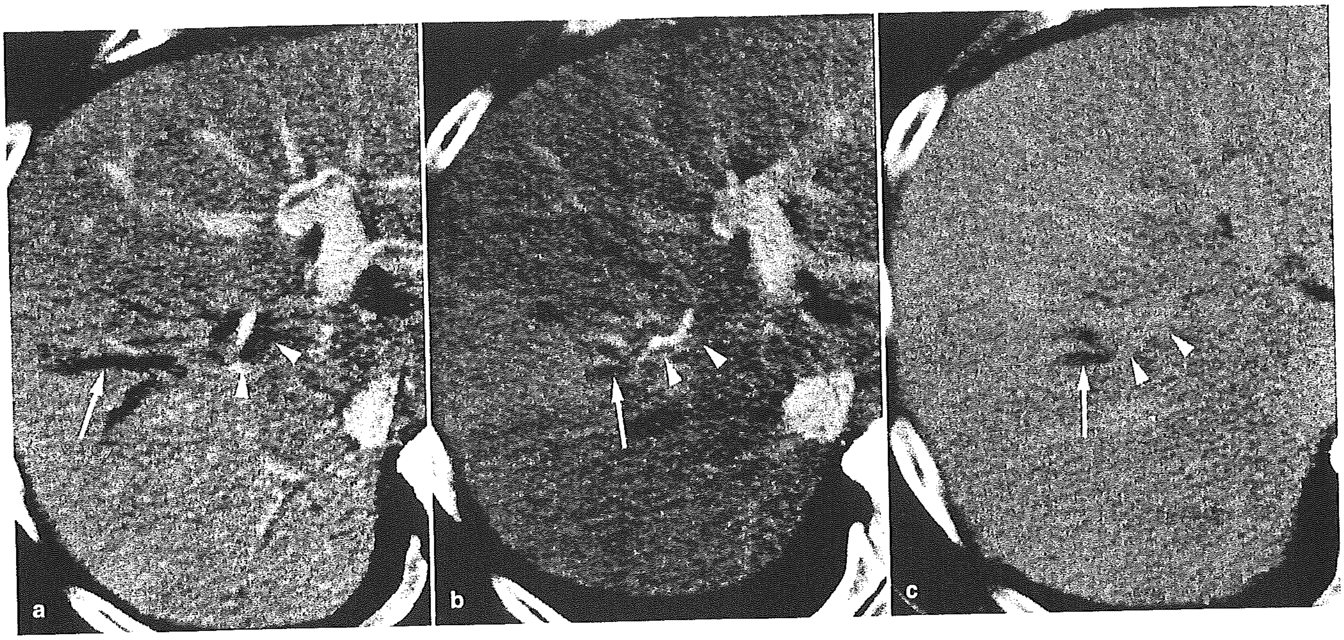


図 8　腹部 CT 検査
右前区域グリソンに一致して低吸収腫瘤を認め,内部を肝動脈が走行し，晩期相では肝実質よりやや高吸収域となる(矢頭)．それより上流側の肝内胆管の拡張(矢印)を認めた.
a. 早期相, b. 中間相, c. 晩期相.

に至るまでの狭窄とそれよりさらに上流側の拡張を認め，広範な腫瘍進展が疑われた(図 3)．主腫瘍は門脈臍部近傍に低信号として認められ，T2 強調画像で肝左葉の実質は血流障害あるいは胆汁うっ滞による信号上昇を認めた.

腹部血管造影では,左外側前枝(A3)に約 2 cm にわたる狭小像を認め，左外側後枝(A2)の根部にも狭小像を認めた(図 4).

胆管周囲浸潤型の肝内胆管癌と診断し，尾状葉切除を伴う肝左葉切除，肝外胆管切除を行った．胆管の断端は右前下枝(B5)，右前上枝(B8)，右後枝の 3 穴で，断端癌陰性であり，胆管形成を行い B5 + 8 と右後枝の 2 箇所の胆道再建を行った(図 5).

病理組織学的には腫瘍の主座は B234 の合流部付

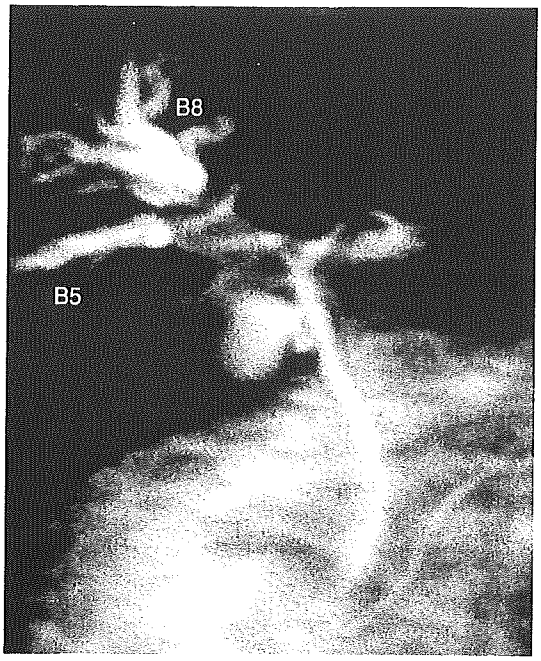


図 9　MRCP
左肝管，右肝管，右後枝には拡張を認めず，右前下枝(B5)，右前上枝(B8)は拡張し，泣き分かれとなっていた．

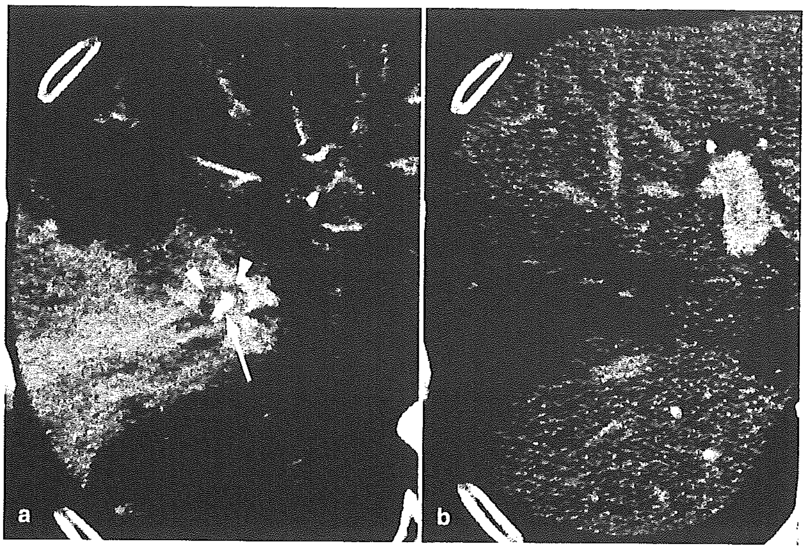


図 11　CT
a．肝動脈造影下 CT(CTA)；前区域グリソンに一致する低吸収域(矢頭)を認め内部を肝動脈(矢印)が走行している．前区域の動脈血流の代償性増加を認める．
b．経上腸間膜動脈性門脈造影下 CT(CTAP)；前区域の門脈血流が著明に低下，欠損している．

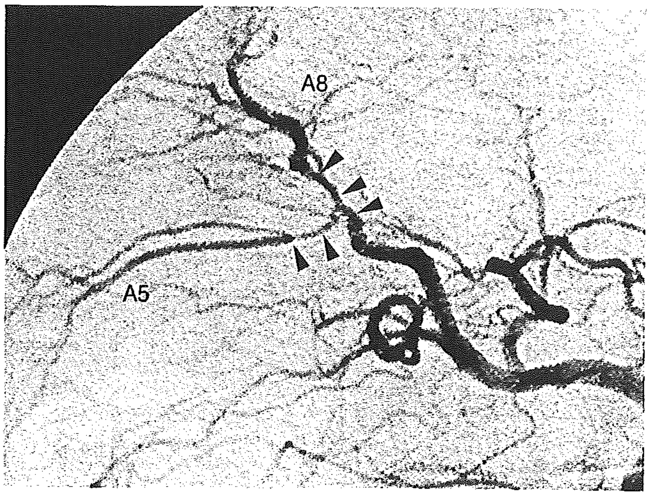


図 10　腹部血管造影
右肝動脈前枝から右前上枝(A8)，右前下枝(A5)に encasement(矢頭)を認める．

近に存在し，各胆管枝の上流側まで著明な胆管周囲間質浸潤を認めた(図 6)．下流側へは左肝管，左右肝管合流部から上部胆管，右肝管に及んでおり，断端までの距離は 2 mm 以下であった．肝実質にも浸潤し，左肝静脈の中膜，門脈左枝の外膜に浸潤を認めたが，左肝動脈には明らかな浸潤を認めなかった．漿膜面，肝切離面への露出はなく，No.12 に 1 個のリンパ節転移を認めた．管状腺癌中分化型で，高度の神経周囲浸潤と中程度のリンパ管，静脈浸潤を伴っていた．

術後経過は順調で第 24 病日軽快退院し，術後 2 年 6 月の現在，再発の兆候を認めていない．

〔症例 2〕

患者は 67 歳の男性．高血圧で近医通院中に胆道系酵素の上昇を指摘され腹部超音波検査(US)を施行，肝内胆管の拡張あり当院紹介となった．入院時の血液生化学検査の結果では血清総ビリルビン値は 0.7 mg / dl であったが，ALP 651 U / l，γ − GTP 677 IU / l と著明な胆道系酵素の上昇と，AST 48 IU / l，ALT 56 IU / l と軽度上昇していた．腫瘍マーカーは CEA 3.6 ng / ml，CA19−9 15 U / ml と正常値であった．

腹部 US では，肝右葉前区域枝の拡張と肝内結石と思われる高エコー像を認め，周囲に境界不明瞭な僅かに低エコーの領域があり，その内部を動脈血流

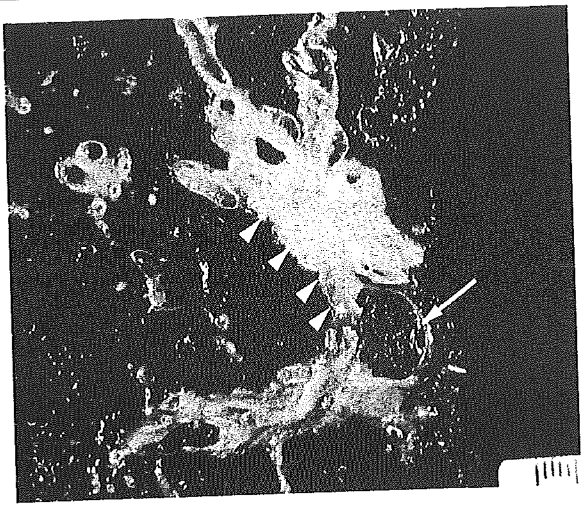


図 12　切除標本割面
右前区域グリソンに一致して増殖する腫瘍を認め(矢頭)，右門脈内には塞栓物質(矢印)を認める．

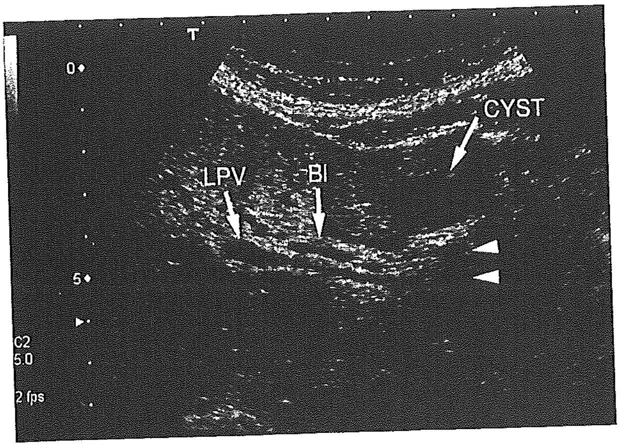


図 13　腹部超音波検査
門脈臍部は描出できず，cyst に接して門脈臍部に相当する部位に左肝管(Bl)から連続する不整な腫瘤(矢頭)を認めた．
LPV：門脈左枝根部．

が貫通していた(図 7)．腹部造影 CT では右前区域の胆管は拡張し，右前上枝(B8)，右前下枝(B5)の合流部付近の胆管壁に造影効果を認めた(図 8)．

MRCP では，右前区域胆管の拡張と B5，B8 合流部付近の狭窄を認め，右肝管，右後区域枝には拡張を認めなかった(図 9)．

腹部血管造影では，右前上枝(A8)，右前下枝(A5)根部とその中枢側に狭小像を認めた(図 10)．門脈右前枝は描出不良であった．肝動脈造影下の CT (CTA)で A5，A8 分岐部周囲のグリソンに一致して低吸収領域が認められ，その中を動脈が走行していた．前区域の門脈血流は減少し，代償性に動脈血流の増加を認める(図 11)．

胆管周囲浸潤型の肝内胆管癌を疑い，開腹下に門脈右枝を塞栓後 14 日目に根治切除を行った．肝内結石の併存があり良性胆管狭窄を完全には否定できなかったこと，画像上左右肝管合流部に腫瘍進展がみられなかったことから肝右葉切除，右尾状葉切除を行った．術中迅速診断の結果，右肝管断端の間質内に腺癌の浸潤を認めたため，肝外胆管切除，胆道再建を追加して左肝管断端は癌陰性となった．

病理組織学的には腫瘍は管状腺癌中分化型で，右前枝のグリソンを主座として 15 × 20 mm の大きさであり，グリソンを超え周囲肝実質への浸潤を伴っていた．著明な神経周囲浸潤を認めたが，リンパ節転移は陰性であった．腫瘍の近傍に肝内結石を認めた(図 12)．

術後経過は順調で第 23 病日軽快退院し，術後 4 年 1 月の時点で再発の兆候を認めていない．

〔症例 3〕

患者は 66 歳の女性．胆石症で胆嚢摘出術の既往あり．検診で C 型肝炎と CA19–9 の上昇を指摘され，近医で画像診断を行うも明らかな腫瘍性病変を指摘されなかった．5 月間の経過観察で CA19–9 値は 164 U / ml から 507 U / ml と上昇した．腹部造影 CT の再検で左肝内胆管の拡張と門脈臍部付近の腫瘤像を疑われ当院紹介となった．入院時の血液生化学検査の結果では血清総ビリルビン値は 1.2 mg / dl，ALP 169 U / *l*，AST 31 IU / *l* と正常であったが，γ–GTP 75 IU / *l*，ALT 46 IU / *l* と軽度上昇していた．腫瘍マーカーは CEA 3.1 ng / ml と正常であったが，CA19–9 は 923 U / ml と上昇していた．

腹部 US では，明らかな腫瘤像としては捉えることは出来なかったが，門脈臍部が同定できず，不鮮明な低エコー像を呈し左肝内門脈の血流は途絶していた(図 13)．

腹部造影 CT では左肝内胆管は軽度拡張し，左門脈の閉塞と門脈臍部に一致するような低吸収領域を認めた．低吸収領域を示す腫瘍は門脈臍部から肝十

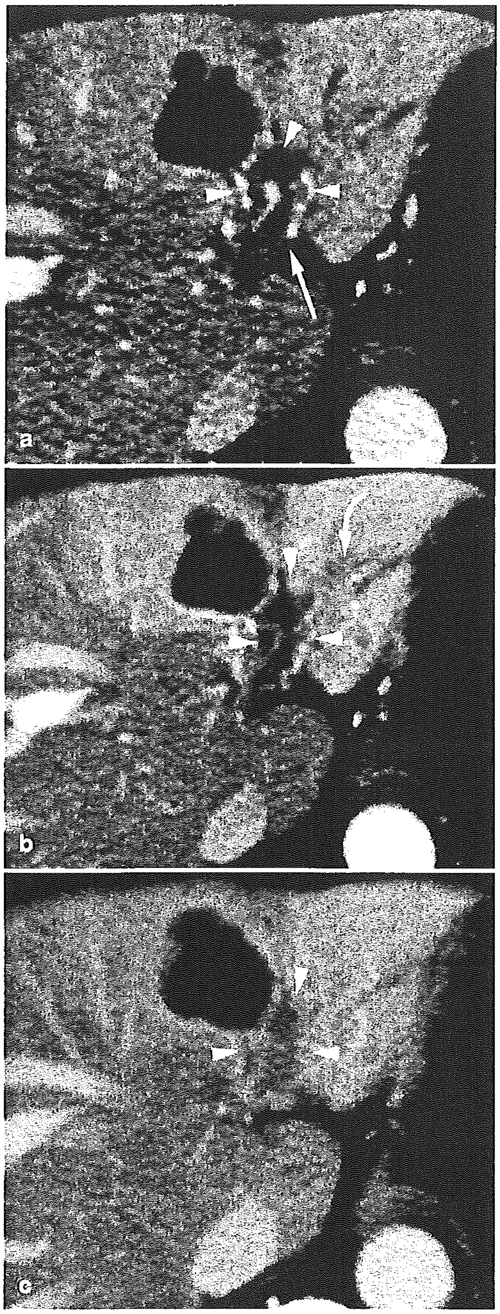


図 14　腹部 CT 検査
門脈臍部に一致して低吸収腫瘤(矢頭)を認め，内部には動脈血流を認めるが，門脈血流は認めない．腫瘤は一部肝十二指腸間膜内にはみ出し(矢印)，外側区域グリソンに沿って進展している(曲矢印)．
a．早期相，b．中間相，c．晩期相．

図 15　MRCP
狭窄部位は嚢胞と重なり不鮮明であるが，左右肝管合流部付近の左肝管には腫瘍浸潤は認めない．左肝内胆管には広範な広狭不整を認める．

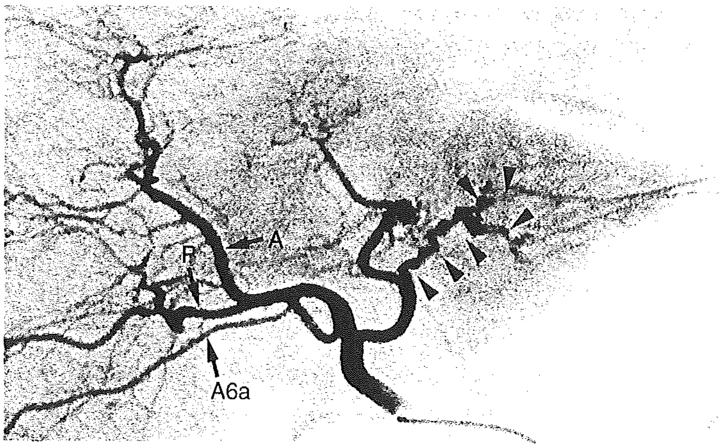


図 16　腹部血管造影
左肝動脈根部から肝内に広範な数珠状の変化(矢頭)を認める．右肝動脈後後下腹側枝(A6a)が独立分岐している．P;右肝動脈後枝，A;右肝動脈前枝．

二指腸間膜内に一部進展していると診断した(図14)．

MRCP では左肝内胆管に狭窄と拡張が混在する像を認めた．左右肝管合流部には変化を認めなかった(図 15)．

腹部血管造影では，左肝動脈に数珠状の変化と A2，A3 の狭小像を認めた．門脈左枝は閉塞途絶し

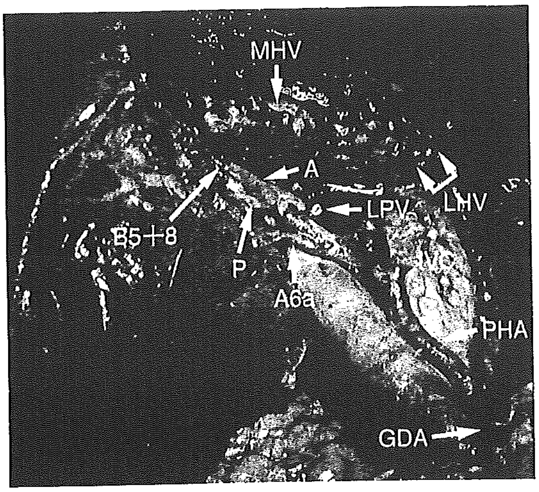


図 17　術中写真
切除後の肝切離面には中肝静脈が露出され，後区域胆管枝の断端は右門脈の頭側に存在し見えていない．
A6a；右肝動脈後後下腹側枝，A；右肝動脈前枝，P；右肝動脈後枝，MHV；中肝静脈，LHV；左肝静脈断端，IVC；下大静脈，B5 + 8；胆管形成した右前下枝と前上枝断端
PHA；固有肝動脈，GDA；胃十二指腸動脈．

ていた(図 16)．

胆管周囲浸潤型の肝内胆管癌と診断し，左右肝管合流部自体には腫瘍浸潤の可能性は低いと考えられたが，肝十二指腸間膜内の脂肪織浸潤があり，リンパ節および神経叢郭清を徹底する目的で肝外胆管切除を行う方針とした．肝左葉切除，尾状葉切除，肝外胆管切除を行った．胆管の断端は右前下枝(B5)，右前上枝(B8)，右後枝(Bpost)の 3 穴で，断端癌陰性であり，胆管形成を行い B5 + 8 と Bpost の 2 箇所の胆道再建を行った(図 17)．

病理組織学的に腫瘍の主座は左外側前枝(B3)，左外側後枝(B2)，左内側枝の合流部付近であるが，B2，3 の上流側まで著明な間質浸潤を認めた(図 18)．肝実質への微小な浸潤，左門脈中膜，左肝動脈の外膜浸潤を認めた．漿膜面，肝切離面への露出はなく，リンパ節転移は陰性であった．管状腺癌高分化型で，中程度の神経周囲浸潤，静脈浸潤と軽度のリンパ管浸潤を伴っていた．

術後経過は経口摂取不良のため第 48 病日で軽快退院した．術後 9 月で CA19-9 の上昇と，CT で総肝動脈周囲に腫瘤形成を認めたため局所再発と診断し，全身化学療法を施行した．

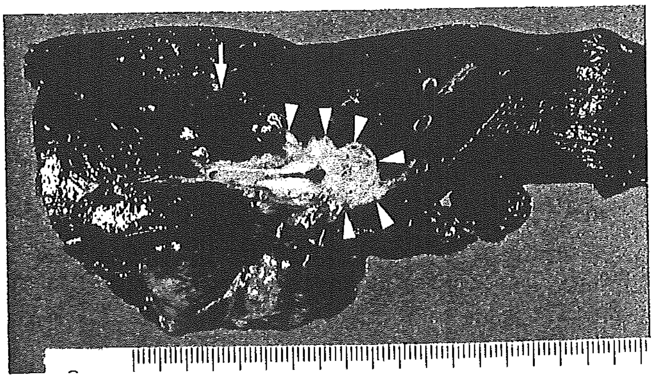


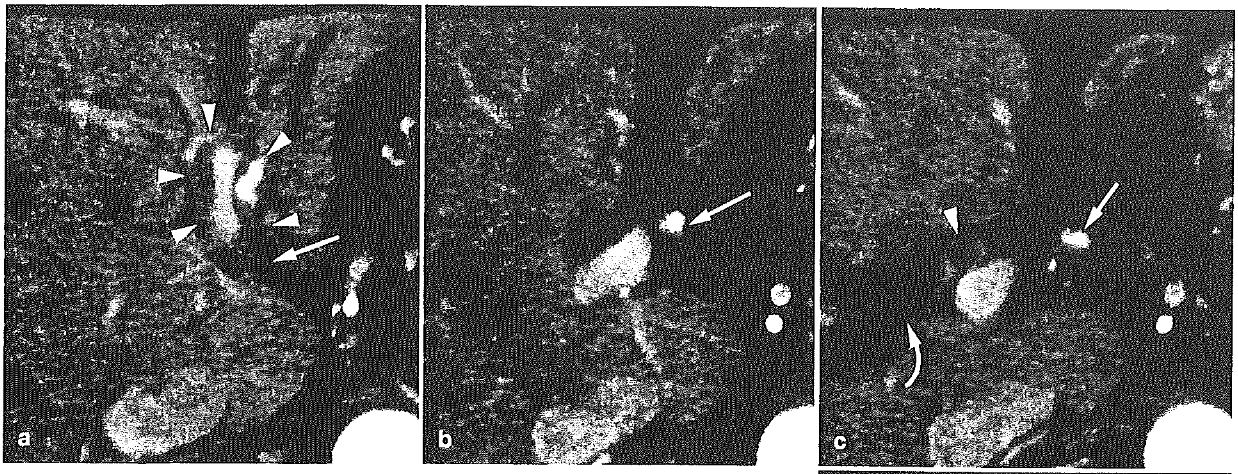
図 18　切除標本割面：
嚢胞(矢印)に接し，門脈臍部の部位に腫瘍(矢頭)を認める．

〔症例 4〕

患者は 61 歳の男性．糖尿病で治療中，胆道系酵素の上昇を指摘された．近医で入院精査の結果肝内胆管癌と診断され，当院を紹介受診．入院時の血液生化学検査の結果では血清総ビリルビン値は 0.8 mg/dl，ALP 795 U/l，γ-GTP 1142 IU/l 著明な胆道系酵素の上昇と，AST 77 IU/l，ALT 112 IU/l の軽度上昇を認めた．腫瘍マーカーは CEA 2.0 ng/ml，CA19-9　1 U/ml と正常であった．

腹部 US では，門脈臍部付近の不鮮明な低エコー像とそれに連続する肝外胆管の全周性壁肥厚を認めた．腹部造影 CT では門脈臍部付近を中心とする不整な低吸収域を認め，肝外胆管の壁肥厚に連続し造影効果を伴っていた．右肝動脈周囲から総肝動脈周囲の神経叢にも肥厚の所見を認め神経周囲浸潤を疑った．腫瘍の境界は造影早期，中期には非常に不鮮明であるが，晩期には腫瘍全体が周囲肝実質より高吸収域となった．これにより晩期相のほうが，不鮮明ではあるものの腫瘍の境界が同定しやすくなっている(図 19 ～ 21)．

腹部血管造影では，左肝動脈に狭小像は認めるものの，右肝動脈には明らかな変化を認めなかった．胆管周囲浸潤型の肝内胆管癌と診断し，肝左葉切除，尾状葉切除，肝外胆管切除に肝動脈再建を併施する方針で開腹するも，神経周囲浸潤が腹腔動脈根部にまで及んでいたため局所過進展と判断し切除を断念した．



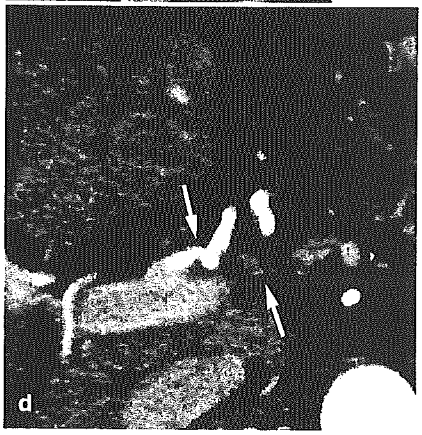


図19　腹部CT検査(早期相)
門脈臍部周囲からに低吸収腫瘍(矢頭)を認め，内部には門脈血流と肝動脈血流を認める．連続的に肝十二指腸間膜内へ進展し，左肝動脈，右肝動脈，固有肝動脈周囲に及んでいる(矢印)．造影効果を伴った総肝管壁の肥厚(中抜き矢頭)と右肝内胆管の拡張(曲矢印)を認める．

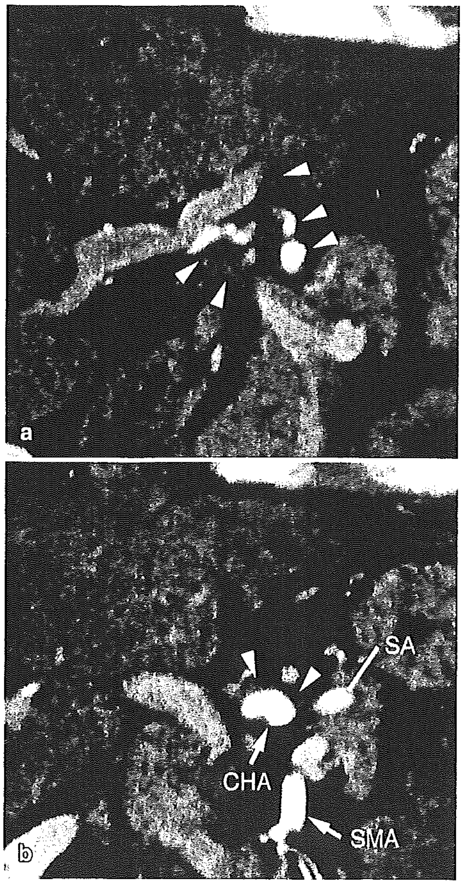


図20　腹部CT検査(冠状断)
a. 門脈臍部の腫瘍が肝十二指腸間膜内の動脈周囲神経叢，胆管周囲へ連続進展している(矢頭)．
b. さらに背側のスライスでは総肝動脈(CHA)周囲の神経叢への浸潤(矢頭)を認める．SA；脾動脈，SMA；上腸間膜動脈．

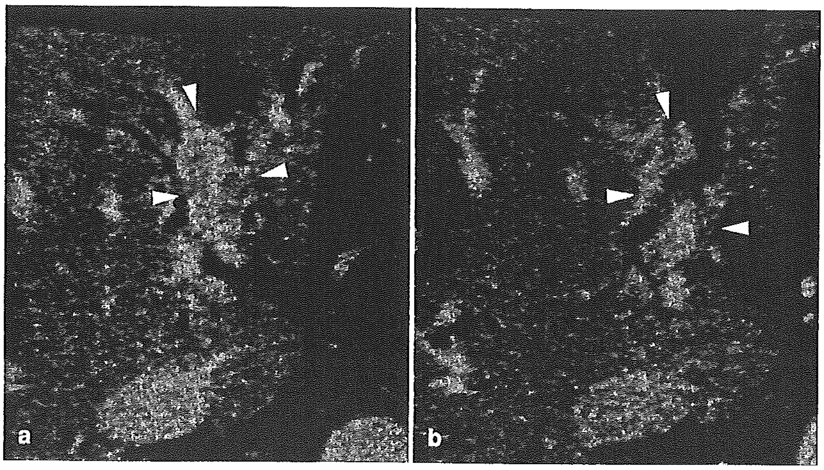


図21　腹部CT検査(晩期相)
腫瘍(矢頭)は肝実質よりも高吸収域となり描出されている．

考察

肝内胆管癌の画像診断にはCT，US，MRIが中心に行われる[6]が，PIの症例ではUSで腫瘍を同定することが困難なことも多く，門脈の途絶あるいは同定困難と胆管の拡張という間接所見を捉えることが多い．CTでは，晩期相での高吸収域（delayed enhancement[7]）として捉えられるのが特徴的と考えられる．

PI症例のほとんどで肝内胆管の拡張所見があり，まずはグリソン内で腫瘍が発育するために門脈血流が障害を受ける．提示した症例のすべてに門脈血流の低下ないしは途絶を認めた．肝内胆管の限局的な拡張所見を捉えた場合には癌を疑い，さらに血流障害を伴う場合には癌を強く疑い精査すべきである．肝門部胆管癌のように比較的下流側胆管で狭窄が起こる場合には肝内胆管の拡張はより高度なことが少なくない．これに対し上流側胆管に発生したPIの症例で，広範な進展を来たす症例では，グリソン間質が腫瘍進展で硬化し，胆管の拡張がそれほど著明でない場合があるので注意する必要がある．実際症例3では腫瘍進展が上流側末梢に至っており，肝内胆管の拡張はそれほど著明とは言えず，MRCPでは広範な広狭不整・硬化像として描出された．

腫瘍の進展は胆管壁に沿ったものばかりではなく，肝十二指腸間膜内に連続的に進展し，神経周囲浸潤を来たすことがある．これらを術前診断するためにはHelical CT scanをいくつかのphaseで，必要に応じてthin-sliceの撮影を行うことが重要と考える．

胆管周囲浸潤型の肝内胆管癌では，存在診断を行うことは上記の所見に着目していれば可能と考えられるが，組織学的な腫瘍の進展範囲が，術前の画像診断の範囲を超えていることが少なくない．したがって外科切除を行う際には，胆管あるいはグリソンの切除断端を術中迅速診断に提出し，癌の遺残の有無を確認する必要がある．断端が陽性となった場合には追加切除あるいは胆道再建付加の適応を考慮する．実際に，提示した〔症例2〕では術中迅速診断で断端に癌の遺残ありと診断されたため，胆道再建を付加し，結果的には断端癌陰性となり長期生存を得ている．

本稿で紹介した症例はすべて無黄疸の症例であったが，進展範囲が広範であった症例も存在し，実際〔症例4〕では局所過進展で非切除に終わっている．〔症例4〕では実際に切除がなされている訳ではないので，肉眼型をPIとするには問題があるかも知れないが，他の3例と比較し画像上の特徴はPIと合致すると考える．

報告によれば肝内結石と並存する肝内胆管癌の予後は不良とされており，Suら[8]はその原因として癌の診断が難しく，診断の時期が遅れ治癒切除が低いと述べている．本稿での報告例は長期無再発生存例である．

おわりに

切除可能であった症例3例と非切除に終わった1例を紹介した．診断の契機には肝内胆管の限局性拡張と門脈血流の低下が重要と考えられる．肝内あるいは肝外胆管に沿った進展範囲を診断する以外に，神経周囲浸潤の旺盛な症例が存在するので，CTの動脈相において動脈周囲神経叢の肥厚に注目する必要がある．

文献

1) 日本肝癌研究会．臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約（第4版）．金原出版，2000
2) Sano T, Kamiya J, Nagino M, et al. Macroscopic classification and preoperative diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan. J Hep Bil Pancr Surg 1999 ; 6 : 101–107
3) Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T, et al. Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma? J Surg Oncol 1998 ; 69 : 162–167
4) Manfredi R, Masselli G, Maresca G, et al. MR imaging and MRCP of hilar cholangiocarcinoma. Abdom Imaging 2003 ; 28 : 319–325
5) Yeh TS, Jan YY, Tseng JH, et al. Malignant perihilar biliary obstruction : magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. Am J Gastroenterol 2000 ; 95 : 432–440
6) Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma : respectability, recurrence pattern, and outcomes. J Am Coll Surg 2001 ; 193 : 384–391
7) Yoshikawa J, Matsui O, Kadoya M, et al. Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses : CT-pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 1992 ; 16 : 206–211
8) Su CH, Shyr YM, Lui WY, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. Br J Surg 1997 ; 84 : 969–973

13