

減黄を図った後に肝切除を施行したときの成績<sup>8, 10, 25, 26</sup>と比べ大きな差異は認めていない。しかしながら、このCherquiら<sup>29</sup>の論文での留意すべき点は、閉塞性黄疸期間が1カ月以上と考えられる症例に対してはドレナージを施行している点である。さらに、この論文を詳細にみても、彼らは「栄養状態の悪い患者、低アルブミン血症、長期の黄疸例では術前胆管ドレナージは、必要であろう。」という見解も述べている。つまり、裏を返せば、「黄疸期間が短く、比較的状态の良い患者をすばやく手術することが可能であれば、術前ドレナージは必要ではない。」と理解できる。実際に彼らは胆道ドレナージを挿入しない症例は入院後できるだけ早く、1週間以内に根治手術を予定、施行したとしている。

ここで、本邦での黄疸を伴った肝門部胆管癌の治療計画について考えてみると、右からの肝切除、さらには、左三区域切除が予定される際には、残肝体積を考慮し、多くの施設で術前門脈塞栓を施行している。したがって、根治手術は少なくとも門脈塞栓後2~3週間後に予定されるわけであるから、門脈塞栓を要するような症例に対しては、胆管ドレナージを挿入せざる得ないことになるだろう。また、黄疸期間は患者からの問診によりなされることが多く、その評価はやはり難しいと考える。

#### 4 胆道ドレナージに起因する合併症について

胆道ドレナージの有用性を検討するには、ドレナージ自体に起因する合併症についても考慮しなければならないのはいうまでもない。胆道ドレナージの最も重大な合併症はカテーテルに関連した感染であるといっても過言ではない。胆管炎を含めた感染症は肝切除

術後の合併症発生率に影響を与える<sup>21</sup>。さらには経皮経肝ルートよりの胆管穿刺時における胆道出血、動脈損傷に起因する仮性動脈瘤<sup>23</sup>さらには、門脈血栓などその後の肝機能に悪影響を及ぼす重大な合併症も頻度は低いが報告されている<sup>25</sup>。また、胆道ドレナージ症例、とくにPTBD施行例における術後合併症発生率は欧米からの報告が、本邦の報告に比べ、明らかに高く<sup>3, 25</sup>。これは、ドレナージの技術的因子もある程度関連している可能性も推測される。さらに、経皮経肝ルートよりのPTBDドレナージでは、癌の瘻孔再発、腹膜播種(とくに胆汁細胞診にて癌細胞陽性であることの多い乳頭型胆管癌症例において)も起こる可能性もあり、注意すべき点と考える。

#### 5 まとめ

閉塞性黄疸を伴った症例に対する肝切除術前の胆道ドレナージは、感染などのリスクはあるものの、障害された肝機能、免疫機能の回復などの面からも手術の安全性を高めるといった基礎実験データより裏付けされ、現状では少なくとも門脈塞栓を併用した広汎肝切除術が予定される際には、胆道ドレナージは欠かすことができない術前処置と考えるといわれる。しかしながら、その一方で、区域切除など小範囲肝切除において術前減黄術の必要性については、なんら明確な結論はできていないといえる。

#### 文 献

- 1) 胆道癌診療ガイドライン 第一版。高田忠敬編。医学図書出版、東京、2007
- 2) Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N et al: Logistic regression and discriminant analyses of hepatic failure after liver resection for carcinoma of the biliary tract. *World J Surg* 17: 250-255, 1993

- 3) Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J et al : Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 2 : 869-899, 1982
- 4) Pitt HA, Gomes AS, Lois JF et al : Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg* 201 : 545-553, 1985
- 5) McPherson GAD, Benjamin IS, Hodgson HJF et al : Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg* 71 : 371-375, 1984
- 6) 村上康二, 那須克宏, 黒木嘉典, 他 : MRIによる胆道癌の診断. *胆と膵* 22 : 1091-1096, 2001
- 7) 福原稔之, 小林展章, 梶原建興 : 膵頭十二指腸切除症例の術後合併症からみた術前減黄の意義に関する検討. *臨外* 53 : 21-25, 1998
- 8) Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A et al : Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer. Application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 238 : 84-92, 2003
- 9) Kondo S, Hirano S, Ambo Y et al : Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann Surg* 240 : 95-101, 2004
- 10) Seyama Y, Kubota K, Sano K et al : Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 238 : 73-83, 2003
- 11) 伊藤 博, 宮崎 勝, 宇田川郁夫, 他 : 閉塞性黄疸肝における阻血・再灌流侵襲時の肝細胞障害に関する基礎的検討. *日消病誌* 88 : 1200-1207, 1991
- 12) 鈴木克彦, 小川研二, 浅沼義博, 他 : 閉塞性黄疸肝の分離肝細胞ミトコンドリア機能について. *日外会誌* 89 : 703-708, 1988
- 13) Sokol RJ, Winkhofer-Roob BM, Devereaux MW et al : Generation of hydroperoxides in isolated rat hepatocytes and hepatic mitochondria exposed to hydrophobic bile acids. *Gastroenterology* 109 : 1249-1256, 1995
- 14) Miyoshi H, Rust C, Roberts PJ et al : Hepatocyte apoptosis after bile duct ligation in the mouse involves Fas. *Gastroenterology* 117 : 669-677, 1999
- 15) 味木徹夫, 藤田恒憲, 黒田嘉和 : 免疫能からみた閉塞性黄疸に対する内瘻術の意義. *胆と膵* 25 : 861-865, 2004
- 16) 新井利幸, 榎野正人, 二村雄次 : 免疫能・胆汁排泄能からみた閉塞性黄疸に対する術前減黄術の意義—閉塞性黄疸に対する減黄術の基礎的意義—. *胆と膵* 25 : 871-874, 2004
- 17) Parks RW, Clements WD, Smye MG et al : Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br J Surg* 83 : 1345-1349, 1996
- 18) Shoda J, Kano M, Oda K et al : The expression levels of plasma membrane transporters in the cholestatic liver of patients undergoing biliary drainage and their association with the impairment of biliary secretory function. *Am J Gastroenterology* 96 : 3368-3378, 2001
- 19) Makino H, Shimizu H, Ito H et al : Changes in growth factor and cytokine expression in biliary obstructed rat liver and their relationship with delayed liver regeneration after partial hepatectomy. *World J Gastroentero* 7 : 2053-2059, 2006
- 20) Ebata T, Nagino M, Kamiya J et al : Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* 238 : 720-727, 2003
- 21) Miyazaki M, Kato A, Ito H et al : Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not? *Surgery* 141 : 581-588, 2007
- 22) Miyazaki M, Ito H, Ambiru S et al : Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *British J Surg* 83 : 478-481, 1996
- 23) Cherqui D, Benoit S, Malassagne B et al : Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Surg* 135 : 302-308, 2000
- 24) Okuno A, Miyazaki M, Ito H et al : Nonsurgical management of ruptured pseudoaneurysm in patients with hepatobiliary pancreatic diseases. *Am J Gastroenterol* 96 : 1067-1071, 2001
- 25) Nimura Y, Kamiya J, Kondo S et al : Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 7 : 155-162, 2000

\*

\*

\*

## 肝門部胆管癌手術 (門脈合併切除・再建を含む)

清水 宏明\* 木村 文夫\* 吉留 博之\*  
大塚 將之\* 加藤 厚\* 宮崎 勝\*

### はじめに

肝門部胆管癌は治癒切除が唯一、長期生存を期待しえる治療法であるため、術前に胆管の長軸方向への癌浸潤を正確に診断し、外科切除の際の胆管断端を癌陰性にすべく、適切な術式を選択しなければならない<sup>1)~3)</sup>。実際には、癌の胆管進展範囲および脈管進展度から、尾状葉を含めた右側、あるいは左側からの拡大肝葉切除が選択されることが多い。

肝外胆管(左右分岐部を含めて)は、肝十二指腸間膜の右側に位置し、右肝動脈は通常、上部胆管の背側を横走し、肝内に至る。一方、左肝動脈は肝十二指腸間膜左側を胆管に接することなく走行するといった解剖学的な要因から、根治性の面からは、右側肝切除のほうが有利となりやすい<sup>4)</sup>。その一方で、拡大肝右葉切除後には重篤な合併症とくに肝不全を併発する頻度が高いとされ、黄疸例では、残肝容積が40%以下となる場合に対して術前門脈枝塞栓術が行われている<sup>5)</sup>。

今回は、肝門部胆管癌に対する右葉切除、尾状葉切除、胆管切除術(門脈合併切除・再建)

\* Hiroaki SHIMIZU et al 千葉大学大学院医学研究  
院・臓器制御外科学

key words : 肝門部胆管癌, 門脈合併切除, 拡大肝  
切除

の手術手技とそのポイントについて概説する。

### I. 手術適応

外科切除適応は、患者因子と腫瘍の進展度により規定されるが、患者因子は、全身状態不良、肝機能不良(減黄不良)、手術拒否などがあげられる。腫瘍因子としては、一般的には、肺、腹膜などの遠隔転移、大動脈周囲リンパ節を含めた広汎なリンパ節転移、広汎な胆管浸潤(両側の胆管浸潤範囲が2次分枝を越える場合)、広範囲の脈管(門脈・肝動脈)浸潤(予定残肝側の血行再建がしえない場合)などである。

肝門部胆管の通常型分岐例では、右側前後分岐部を越えて、とくに後区域胆管上流側まで浸潤が及んでいる症例では右肝は切除せざるをえないと判断し、その際、左側の浸潤がB4の起始部までの浸潤では右葉切除の適応となる。さらに、B4の上流側に深く浸潤が認められる際には右3区域切除を選択すべきと考える。

### II. 門脈合併切除を伴う、肝右葉切除、尾状葉切除、胆管切除の手術手技

#### 1. 門脈浸潤例での切除の可否の判断

右側優位の肝門部胆管癌で術前に門脈左右分枝部から左枝水平部にかけて癌浸潤ありと診断されている症例では、開腹後にまず、肝十二指腸間膜の左側を切開し、肝側に向かって剝離を

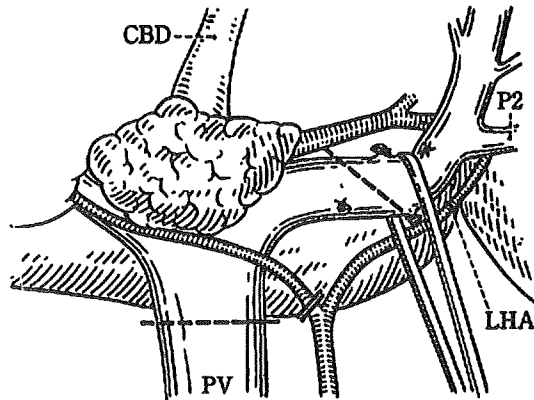


図1 門脈合併切除・再建を伴う肝右葉切除  
門脈合併切除・再建し得る範囲は門脈臍部の立ち上がりの部位 (P<sub>2</sub> 起始部) に、癌浸潤を認めないことが必須である。門脈切除の際には遠位側の門脈左枝の切離は斜目に切離 (点線) したほうが本幹との口径差がなくなり、かつ、吻合によるねじれが少なくなる。  
PV: 門脈本幹, CBD: 総胆管, LHA: 左肝動脈, P<sub>2</sub>: Segment 2 の門脈枝

進め、門脈左枝水平部の前面を露出、その頭側の癌浸潤の範囲を確認しておく。門脈合併切除・再建し得る範囲は門脈臍部の立ち上がりの部位 (P<sub>2</sub> 起始部) に、癌浸潤を認めないことが必須であり、その上流側でテーピングできるスペースが確保しえれば、門脈合併切除再建は可能と判断される (図1)。

## 2. 下部胆管切離と肝十二指腸間膜の郭清

後腹膜を十二指腸下行脚外縁で切開し、Kocherの授動術を施行する。この際、大動脈周囲リンパ節 (No.16a2, b1) の転移状況を検索する。脾頭後部のリンパ節 (No.13) は脾実質への細かい静脈交通枝を結紮しながら、郭清していく (図2)。つぎに、総胆管をテーピングし、肝側に牽引しながら、脾内まで胆管を剝離・露出し、下部胆管は刺入結紮を含む二重結紮後、切離する。

さらに、総胆管の結紮糸を総胆管とともに頭側方向に牽引しながら、固有肝動脈、門脈本幹を剝離、テーピングを行い、これを牽引しながら、肝十二指腸間膜内の郭清を進める。左右肝

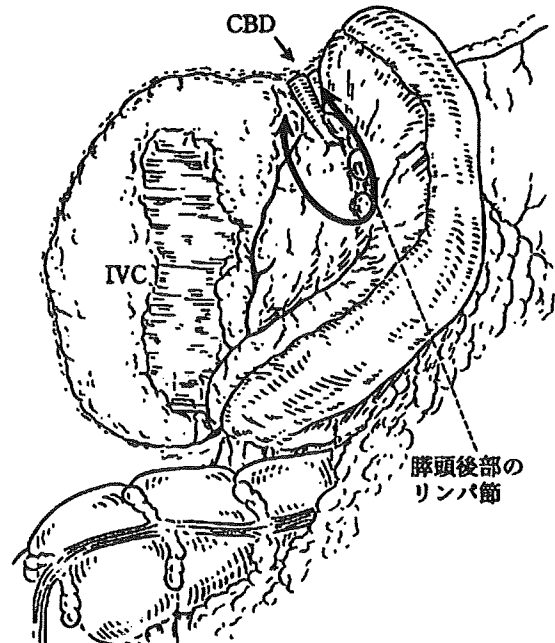
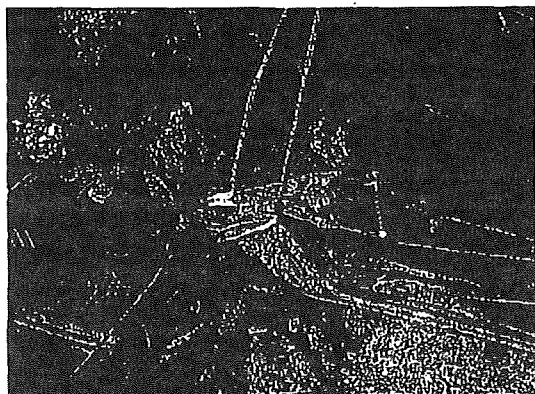


図2 Kocherの授動術  
後腹膜を十二指腸下行脚外縁で切開し、Kocherの授動術を施行する。この際、大動脈周囲リンパ節の転移状況を検索する。脾頭後部のリンパ節 (No.13) は脾実質への細かい静脈交通枝を結紮しながら、郭清する。  
IVC: 下大静脈, CBD: 総胆管

動脈、中肝動脈の分岐とその走行を確認し、右肝動脈はその起始部で二重結紮・切離する (中肝動脈が右肝動脈から分岐する例では、中肝動脈分枝の末梢で切離し、中肝動脈は癌浸潤がないかぎり温存する)。さらに固有肝動脈から総肝動脈根部までのリンパ節 (No.8) も郭清し、郭清されたリンパ節を含む組織は門脈の背側を通して右側に引き出して胆管と一塊となるようにする。

## 3. 肝門部処理

左肝動脈は門脈左枝臍部の左側に入るところまで追求しておく。門脈は、左枝から分岐する尾状葉門脈枝、さらに、門脈臍部立ち上がりの左側から分岐する Arantius 管を結紮・切離し、十分に左門脈臍部を授動しておくとともに門脈の癌浸潤部近傍までできるかぎり剝離してお

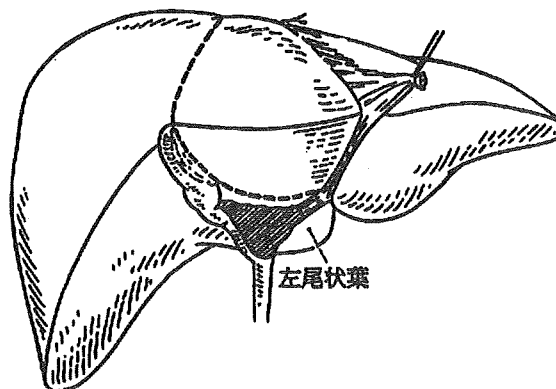


**図3 門脈右枝の横縫合での閉鎖**  
門脈塞栓術を施行した例では、門脈本幹、門脈左枝に血管鉗子を掛け、右枝を切離後、左枝、門脈本幹の内腔に塞栓、血栓などが存在していないかを必ず確認し、ヘパリン生食でフラッシュアウトし、血管縫合糸を用いて、横縫いの形の連続縫合で閉鎖する。

く。尾状葉門脈枝の剝離は、その損傷による出血を避けるために門脈と直角方向にいていねいに操作すると良い。(門脈浸潤を認めない症例では、尾状葉門脈枝をすべて処理したのち、門脈右枝は、結紮糸間の距離を十分にとれるようにしたうえで切離する)。門脈塞栓術を施行した例では、門脈本幹、門脈左枝に血管鉗子を掛け、右枝を切離後、左枝、門脈本幹の内腔に塞栓、血栓などが存在していないかを必ず確認し、ヘパリン生食でフラッシュアウトし、6-0血管縫合糸を用いて、横縫いの形の連続縫合で閉鎖する(図3)。

#### 4. 肝の脱転と尾状葉の下大静脈からの授動

肝右葉の冠状間膜、三角間膜、肝腎間膜を切離し、右副腎から肝を剝離し、右側より肝を脱転していく。さらに下大静脈との間の短肝静脈を1本ずつ尾側から結紮・切離しながら、尾状葉を下大静脈から遊離していく。左尾状葉の中ほどはやや太い短肝静脈を認めることが多く、これはPotts鉗子などの血管鉗子を掛けたうえで切離し、断端を血管縫合糸の連続縫合で閉鎖しておくことと安全であり、単結紮糸がはずれての予期せぬ出血がない。尾状葉の下大静脈からの



**図4 肝切離ライン**  
胆嚢を胆嚢床からはずし、カントリー線に沿って肝切離を進めていく。肝門では肝門板1cmほど離れて切離し、胆管切離予定線に至る。

授動は、頭側は、左・中肝静脈の共通幹の合流部の尾側まで行い、さらには左肝静脈の左側も十分に露出しておく。視野のよい症例では右からのアプローチのみで左尾状葉を含めて下大静脈からの遊離は可能であるが、術野が深く、視野がとりにくい症例では左側からのアプローチも併用し、安全に行うとよい。ここで、小網は、結紮・切離し、Arantius管は左肝静脈付着部で切離しておく。小網内に左胃動脈から分岐した左肝動脈が走行している例では、必ず、温存しなければならない。

#### 5. 肝切離

すでにカントリー線に一致した demarcation ラインが肝表面にでているので、これを電気メスでマーキングしておく。Pringle法(15分遮断、7分解除)下に肝切離はCUSAを用い、胆嚢床の部分から開始する(図4)。中肝静脈本幹の右壁を露出するように肝切離を行い、頭側に進め、そして、さらに頭側より中肝静脈の背側からArantius管に向かうように肝切離を進めていく。この際、肝右葉、左尾状葉を一塊として左手に入れて右腹側に引き出しながら、肝切離を進めていくと、肝切離面からの出血が少なくなるだけでなく、切離ラインがわかりやすい。

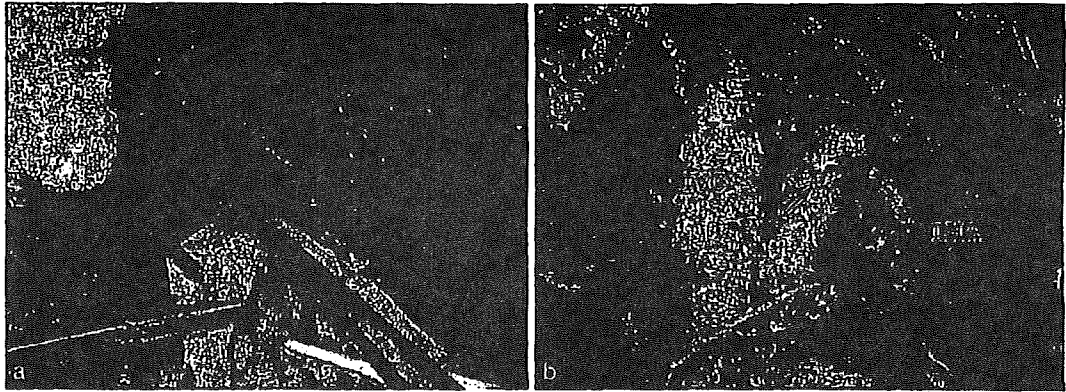


図5 門脈再建

門脈吻合は、2点支持にて後壁左縁から Intraluminal method で6-0 血管縫合糸で連続縫合していく (a)。前壁は over and over の連続縫合で閉鎖する (矢印)。再建終了 (b)。

LHA：左肝動脈, IVC；下大静脈

### 6. 胆管切離

右胆管の切離の際には、胆管切離予定部位まで、動脈、門脈が確実に剝離されていることが必須である。門脈臍部の立ち上がり右側で腹側から Glisson 鞘を切離していくと、通常、腹側より、 $B_1$ 、 $B_2+B_3$  の順で胆管断端が露出する。もちろん、左側胆管の分枝形態により胆管断端の数、位置が変わってくるのはいうまでもない。 $B_2B_3$  が肝門側で分枝し、 $B_4$  が  $B_3$  に合流する場合には、 $B_4$ 、 $B_3$ 、 $B_2$  と別々に切離され、 $B_2$  がやや離れた背側にその断端が露出することが多い。

### 7. 標本の摘出，門脈合併切除・再建

肝右葉、尾状葉を一塊として手のうちに入れ、門脈癌浸潤部を切除側につけるように門脈本幹、左枝を切離する。ついで右肝静脈も Potts 鉗子などの血管鉗子を掛けて切離し、標本を摘出する。門脈切除の際には遠位側の門脈左枝の切離は斜目に切離したほうが本幹との口径差がなくなり、かつ、吻合によるねじれが少なくなり、スムーズに吻合が可能となることが多い(図1)。門脈吻合は、2点支持にて後壁左縁から Intraluminal method で6-0 血管縫合糸で連続縫合していく。前壁は over and over の連続縫

合で閉鎖する(図5a)。途中、ヘパリン生食で内腔をフラッシュしておくといよい。最後の結紮前に近位側の血行遮断鉗子のみを解除してエア抜きをするとともに吻合部を十分にふくませ、強く締めすぎないように注意する。このような手順で結紮すれば、通常、結び目に growth factor をつくる必要はない。吻合部の最後の結紮が終わったら、下流側の鉗子もはずし、門脈血流の再開を再開させる(図5b)。この際吻合部からの出血が認められたら、慌てず出血部位を見きわめ、6-0 血管縫合糸で小さく追加縫合を行い、止血する。

### 8. 胆道再建

胆道再建は、Roux-Y 吻合による胆管空腸吻合により行う。その際には、近接した胆管断端は可能なかぎり、形成して吻合数を少なくする。その後、結腸後性に挙上した空腸と胆管を5-0 吸収糸で全層一層の結節縫合で吻合する。その際には、あらかじめ胆管の前壁に針糸をかけておくと、拡張のない細い胆管の後壁縫合後も確実に前壁縫合が行うことが可能となる(図6a)。また、通常 RTBD チューブを後壁の縫合が終了した時点で吻合口を通過させ、腸管内に1 cm ほど挿入し、経肝的に誘導し、固定する(図

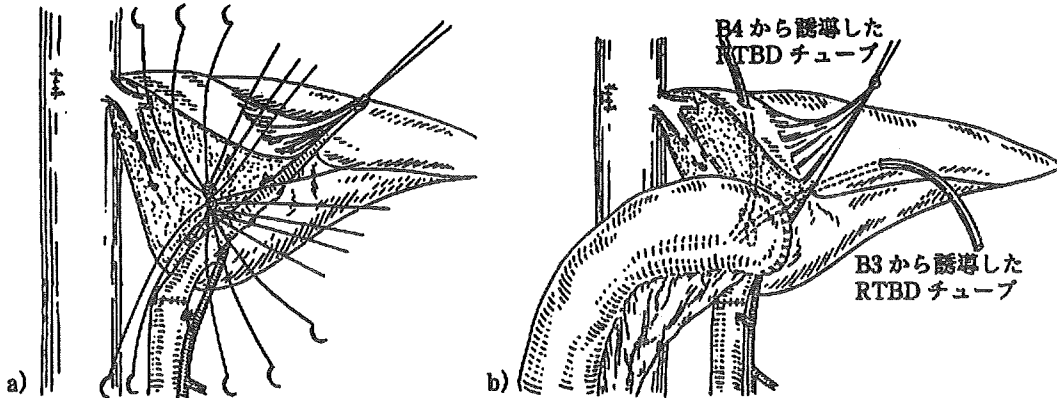


図 6 胆道再建

a) 結腸後性に挙上した空腸と胆管を全層一層の結節縫合で吻合する際には、あらかじめ胆管の前壁に針糸をかけて吊り上げておくと、細い胆管の後壁縫合後も確実に前壁縫合が可能となる。  
 b) RTBD チューブを後壁の縫合が終了した時点で吻合口を通過させ、腸管内に 1 cm ほど挿入し、経肝的に誘導し、固定する。

6b)。(胆管に拡張がなく細い場合は、経腸的に誘導するとよい)。胆道再建が終了した時点で空腸脚を Satinsky 鉗子で閉鎖した状態で RTBD チューブより生食液と空気を注入し胆管空腸吻合部のリークテストを行う。最後に、胆管空腸吻合部から、約 40 cm の部位に空腸空腸端側吻合をおく。

### 9. ドレーンの挿入

腹腔内を十分に洗浄してから、右横隔膜下、Winslow 孔にデュブルドレーン、吻合部後面に左右からペンローズドレーンを 2 本留置し、閉腹する。

### まとめ

肝門部胆管癌の治療は現時点では、治癒切除が唯一の根治性が得られる治療法であるため、術前の進展度診断を正確に行い、積極的に治癒切除が得られる外科切除を選択すべきと考える。また、その際には、胆道ドレナージ、門脈塞栓術などの適切な術前処置と術後のきめ細か

い管理が合併症を予防する重要なポイントと考える。

### 文 献

- 1) Miyazaki M et al : Parenchyma-preserving hepatectomy in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. J Am Coll Surg 189 : 575-583, 1999
- 2) Miyazaki M et al : Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma : does it work or not? Surgery 141 : 581-588, 2007
- 3) Shimizu H et al : Clinical significance of biliary vascular anatomy of the right liver for hilar cholangiocarcinoma applied to left hemihepatectomy. Ann Surg 249 : 435-439, 2009
- 4) Bismuth H et al : Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 215 : 31-38, 1992
- 5) Suda K et al : Risk factors of liver dysfunction after extended hepatic resection in biliary tract malignancies. Am J Surg 197 : 752-758, 2009

(肝切除範囲)  
**肝進展様式に基づく肝切除範囲**  
 —特に T2 胆嚢癌に対する中央下区域切除

Extent of hepatic resection for gallbladder carcinoma  
 —hepatic central inferior segmentectomy for T2 gallbladder carcinoma

千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学

大塚 将之	木村 文夫	清水 宏明	吉留 博之
加藤 厚	吉富 秀幸	古川 勝規	三橋 登
竹内 男	高屋敷 吏	須田 浩介	宮崎 勝

キーワード：胆嚢癌，肝進展様式，微小肝転移，手術術式，肝切除

**要旨：**胆嚢癌の肝進展様式には、直接浸潤によるもの、肝十二指腸間膜浸潤を介したものの、肝転移があり、外科切除にあたってはそれらに基づいた肝切除術式が選択される。すなわち、肝浸潤が中等度から高度であれば肝中央2区域切除あるいは拡大肝右葉切除が選択され、肝十二指腸間膜浸潤を伴うものでは胆管浸潤の範囲、大血管浸潤の有無により拡大肝右葉切除あるいは右3区域切除を要することが多い。直接肝浸潤がない、あるいは軽度の症例では初期肝転移巣の多くが肝 S4a・S5 に形成されるというデータから、われわれの施設では肝中央下区域切除を選択しているが、その術式の予後へ与える意義は未だ不明瞭なところであり、今後さらなる検討が必要であろう。

■ はじめに

胆嚢癌に対しては外科切除が現状では唯一根治的な治療法であり、多彩な進展様式に応じた切除術式が要求される<sup>1-3)</sup>。特に隣接する肝臓には容易に進展するため、治癒切除を目指した T2 以深胆嚢癌手術には肝切除は必須となる。

一方、その肝切除範囲については胆嚢癌の肝進展様式に基づいて考慮する必要がある。胆嚢癌の肝進展様式には、直接浸潤、肝十二指腸間膜を介した進展、転移などがあるが、特に胆嚢癌の初期肝転移巣形成には不明な点も多く、いわゆる T2 胆嚢癌における微小転移を含む肝転移巣の切除を目的とした肝切除の必要性あるいは肝切除範囲については明解な結論が出ていないのが現状である。

そこで本稿では胆嚢癌の肝進展様式について概説し、それに基づいた合理的な肝切除範囲について考察する。

■ 胆嚢癌の肝進展様式

1. 直接浸潤による肝進展

解剖学的に胆嚢の漿膜はそのまま肝被膜へ移行するため、胆嚢床側では漿膜を欠き、結合織を介して直接肝実質と接している。したがって胆嚢床側の腫瘍は容易に肝内へ浸潤をきたす。多くの場合は浸潤性発育を示し、また、末梢門脈域(グリソン)へ直接進展を認めることもある(図1)。

2. 肝十二指腸間膜浸潤を介した肝進展

胆嚢頸部から胆嚢管は、結合織を介してそのまま肝十二指腸間膜へ移行するため、同部に癌が認められる場合は間膜への癌浸潤がしばしば認められる。その場合、その解剖学的位置関係から右肝動脈や門脈といった重要血管へ浸潤を認める場合がある。胆管への直接浸潤は右側胆管、肝管合流部胆管、上中部胆管と胆嚢頸部から胆嚢管の位置の variation により異なるが、いずれも胆嚢癌の場



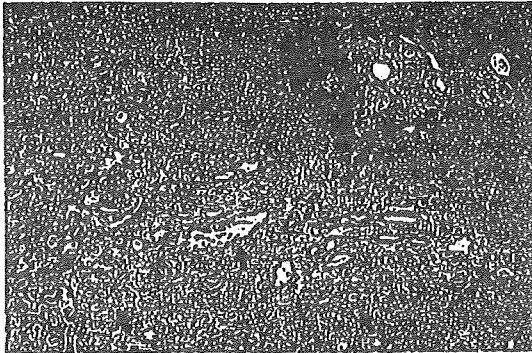


図1 直接浸潤による肝進展  
胆嚢癌の肝直接浸潤 (Hmf) と、そこからの末梢グリソン (G) への進展

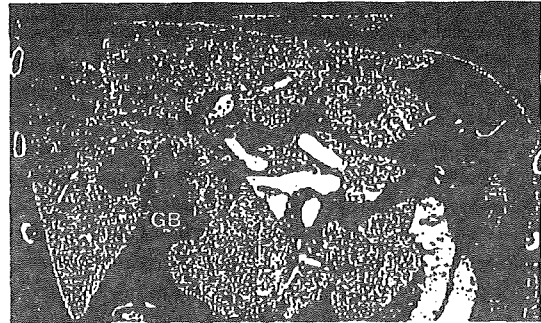


図2 肝十二指腸間膜浸潤を介した肝進展  
胆嚢癌の肝十二指腸間膜浸潤による胆管浸潤、  
GB:胆嚢

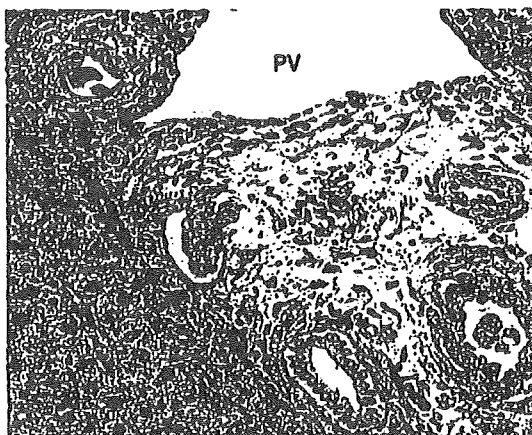


図3 門脈域のリンパ管内にみられる微小転移  
抗 D2-40 抗体 (リンパ管内皮に対する抗体) による免疫組織染色から、癌細胞がリンパ管内に局在することが分かる。

合と同様に胆管長軸に沿って肝内へと進展する (図2)。

### 3. 肝転移

肝十二指腸間膜浸潤のない胆嚢癌の初期肝転移巣の多くは胆嚢床近傍に形成されるということが、胆嚢癌の肝転移巣が胆嚢床近傍に限局性に集簇している症例を認めること<sup>4)</sup>、胆嚢床切除後の胆嚢癌症例においてその近傍の肝転移として再発が認められること<sup>5)</sup>から推測されてきた。われわれは、微小転移を含む肝転移巣を有する胆嚢癌切除標本の詳細な病理組織学的検討<sup>4,7)</sup>から、肝転移巣の局在が門脈域 (グリソン) 内に認められるもの (portal tract type)、肝実質内に結節を形成するもの (nodu-

lar type)、その両者の混在 (combined type) するものがみられ、portal tract type, combined type, nodular type の順に大きくなることを示すとともに、計 35 個の肝転移巣のうち 27 個 (77%) は胆嚢床近傍の S4a と S5 領域に認められ、特に微小転移である portal tract type の転移巣 15 個はすべて S4a・S5 領域にみられることを明らかにした。この結果は、胆嚢癌の肝転移形成過程においてまず S4a・S5 領域のグリソンに沿って癌が進展し、微小転移から肉眼的に明らかな転移巣を形成していくことが多いことを示唆するものと考えられる。

門脈域内の局在については、胆嚢癌肝転移形成における胆嚢静脈の重要性を示唆する研究<sup>8~11)</sup>から胆嚢静脈がすべて肝内門脈枝に流入することが明らかとなり、これに基づいて門脈内が想定されていた。しかしながら、最近の研究では門脈内ばかりではなく、リンパ管内に認められる症例も多く存在していることが明らかになりつつある (図3)<sup>7,12)</sup>。

一方、胆嚢癌が門脈域内へ侵入する経路については、前述のように肝実質へ直接浸潤をきたし侵入する経路と胆嚢静脈やリンパ管を介して侵入する経路、および肝十二指腸間膜浸潤から侵入する経路が考えられている<sup>6)</sup>。

## 肝進展様式に基づく肝切除術式の選択

胆嚢癌に対する肝切除の主な目的は、直接肝浸潤をきたした腫瘍の切除、胆嚢床周辺あるいは直

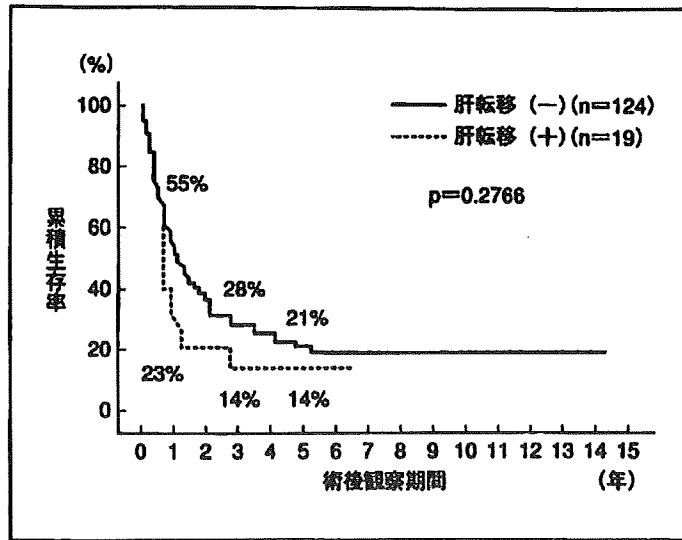


図4 深達度 ss 以上の胆嚢癌における肝転移の有無別外科切除後生存率

接肝浸潤部周辺に潜在する微小肝転移巣の切除、肝十二指腸間膜浸潤に対するグリソンの切除であり、胆嚢床切除から肝右3区域切除まで様々な術式が選択されている。

### 1. 直接肝浸潤に対する肝切除

肝十二指腸間膜浸潤がなく、肝実質浸潤のみ(胆道癌取扱い規約<sup>13)</sup>の Hinfl 以上)の症例(肝床浸潤型)<sup>11)</sup>では、その浸潤の程度により肝切除術式が選択される。軽度の浸潤であればそのマージンを確保するという意味で胆嚢床切除を選択する施設もあるが、前述のデータから肝浸潤部位からの門脈域進展、あるいは初期肝転移巣の経緯を鑑みて、われわれの施設では肝中央下区域 (S4a+S5) 切除を施行している。

一方、肝浸潤が高度の場合、右グリソン鞘に浸潤が及ばず、内側区域と前区域に進展範囲が限局されていれば肝中央2区域切除が選択される場合もあるが、右グリソン浸潤を伴う場合、あるいはグリソン鞘まで十分なマージンがとれない場合は、通常、S4aを含めた拡大肝右葉切除が適応となる。この場合、左尾状葉は必ずしも合併切除する必要はないであろう。

### 2. 肝十二指腸間膜浸潤に対する肝切除

肝十二指腸間膜浸潤を伴うような胆嚢癌(肝門

型あるいは肝床・肝門型)<sup>11)</sup>で、右肝動脈あるいは右門脈に浸潤が及ぶ症例では、拡大肝右葉切除以上の肝切除術が適応となる。このような症例では胆管浸潤を伴っているため、胆管への浸潤範囲によって、拡大肝右葉切除あるいは肝右3区域切除が選択されることが多い。浸潤が上中部胆管にみられ、左肝管に合流する左尾状葉枝と浸潤部との距離が十分に確保できる症例以外は、通常、肝門部胆管癌の手術と同様、尾状葉も全切除すべきである。

### 3. 肝転移に対する肝切除

胆嚢癌の肝転移を肝切除という局所療法で対処できるかということについては明確な結論は出しておらず、施設間で考え方が異なるのが現状である。当然、全身播種性病変としての肝転移であれば肝切除で制御することは困難となるが、胆嚢癌の初期肝転移巣であれば、それが主に S4a・S5 領域のグリソンに沿って形成され、かつその領域に限局するいわゆる「限局性肝転移」<sup>4)</sup>として認識しうること、深達度 ss 以上の胆嚢癌症例において肝転移陽性症例と陰性症例の切除後の予後に差がないことから(図4)、われわれの施設ではそれらの切除を目指した肝切除術式を選択するようにしている。すなわち、肝実質に直接浸潤がみられないような

T2 胆嚢癌においても、S4a・S5 からのグリソンを可及的に切除する肝中央下区域切除を選択している。実際、この術式を選択することにより肝内の微小肝転移巣を切除することができ、5 年生存を得ている pT2 胆嚢癌症例を経験している<sup>7)</sup>。

## ■ T2 胆嚢癌における 至適肝切除術式に関する考察 ■

T2 胆嚢癌に対し、胆嚢床切除と肝中央下区域切除のどちらの術式を選択するか、ということは常に議論となっている。どちらの術式を選択しても術後肝再発の頻度に差はみられないとの報告もあり、マージンを確保するための胆嚢床切除で十分という施設も多い<sup>14)</sup>。

そもそも肝中央下区域切除の意義は、潜在的に存在すると考えられる肝転移巣の切除にある。その形成過程に重要であると考えられてきた胆嚢静脈には、Calot の三角部を介して肝内門脈枝に流入するもののほかに、胆嚢床部を貫いて主に肝 S4a・S5 の門脈枝に流入するものがある<sup>15)</sup>。後者のルートでは、初期であれば肝細胞癌の場合と同様に、その亜区域にとどまる肝転移を形成することになり、肝中央下区域切除により根治せしめる可能性があると考えられる。生体内でも angio-CT の所見をみると、多くの症例で胆嚢静脈の還流域が肝 S4a・S5 の門脈枝であることが示されている<sup>9)</sup>。しかしながら、個々の症例により variation があることも明らかにされており、この点では、画一的な S4a・S5 を切除範囲とすると過不足が生じる可能性がある。

一方、胆嚢静脈経由と考えられていた初期肝転移巣が、実はリンパ行性である可能性が明らかになりつつある。胆嚢のリンパ流は正常では遠肝性で肝内へ流入することはないが、Terazawa ら<sup>16)</sup> のブタ胆嚢リンパ流の検討では、何らかの原因により遠肝性のリンパ流が阻害されると、胆嚢床から肝内 (S4a・S5 領域) へ直接リンパ液が流入するようになり、門脈域に沿って肝門へ流れていくとされ、胆嚢癌の肝進展様式の 1 つとなりうることを示されている。この進展様式の場合、S4a・S5 から肝外胆管に至るグリソンをすべて切除せねば、

理論上はすべての癌進展を制御することはできないことになる。したがってこの場合には肝中央下区域切除では不十分ということになるが、少なくとも頻度的には多くの微小転移巣が S4a・S5 領域に形成されるという事実からは<sup>6,7)</sup>、胆嚢床切除に対する肝中央下区域切除の優位性が推測される。しかしながら、これ以上の拡大手術は予防的切除という意味からは過剰といわざるを得ない。肝中央下区域切除後の mortality・morbidity はきわめて低いというデータのうえで<sup>7)</sup>、胆嚢癌の初期肝転移巣をある程度制御できる可能性を有する術式として、肝中央下区域切除が現状では best ではないが better なものとわれわれは認識し、採用している。ただし、限局的に微小肝転移を認める症例が、この術式により予後の向上を得られるか否かは今後さらなる検討が必要であると考えられる。

## ■ おわりに ■

胆嚢癌に対する肝進展様式に基づいた肝切除範囲について概説した。これらは理論上は適切と判断されるが、現状はそれらの術式を施行しても進行癌では必ずしも十分な成績が得られていない。これは 1 つには胆嚢癌が特徴的に多様な進展様式を示すため、リンパ節転移などほかの予後規定因子によってもその治療成績が強く影響を受けるためとも考えられるが<sup>17)</sup>、肝進展様式についてもまだ十分に解明されていない点があるのかもしれない。今後は新規抗癌剤などを用いた補助療法が必須となろうが、それらと外科切除の両者を考慮したうえで、新たな癌切除範囲の考察がなされるべきであると考えられる。

## 文 献

- 1) Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, et al: Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 83: 478-481, 1996
- 2) Shimada H, Endo I, Togo S, et al: The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 79: 892-899, 1997
- 3) Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, et al: Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 88: 675-678, 2001
- 4) 近藤 哲, 二村雄次, 神谷順一, 他: 胆嚢癌の肝浸潤とリンパ節転移 胆嚢癌に対する肝切除。胆と膵 17:

- 145-149, 1996
- 5) 内村正幸, 脇 慎治, 木田栄郎, 他: 胆嚢癌の肝浸潤とリンパ節転移 胆嚢癌に対する肝床合併切除. 胆と膵 17: 137-143, 1996
  - 6) Ohtsuka M, Miyazaki M, Itoh H, et al: Routes of hepatic metastasis of gallbladder carcinoma. Am J Clin Pathol 109: 62-68, 1998
  - 7) 大塚将之, 木村文夫, 清水宏明, 他: 肝切除範囲 中央下区域 (S4a+S5) 切除. 胆と膵 28: 593-598, 2007
  - 8) 山内英生, 宮川菊雄, 佐藤寿雄: 胆嚢静脈の走行 胆嚢癌の進展経路としての意義について. 胆と膵 5: 341-347, 1984
  - 9) Suzuki M, Yamamoto K, Unno M, et al: Detection of perfusion areas of the gallbladder vein on computed tomography during arterial portography (CTAP)-the background for dual S4a, S5 hepatic subsegmentectomy in advanced gallbladder carcinoma. Hepatogastroenterology 47: 631-635, 2000
  - 10) Yoshimitau K, Honda H, Kuroiwa K, et al: Liver metastasis from gallbladder carcinoma: anatomic correlation with cholecystic venous drainage demonstrated by helical computed tomography during injection of contrast medium in the cholecystic artery. Cancer 92: 340-348, 2001
  - 11) 竜 嶺正, 趙 明浩, 高山 亘, 他: 胆嚢静脈還流領域からみた合理的胆嚢癌手術. 胆と膵 25: 145-153, 2004
  - 12) 白井良夫, 若井俊文, 坂田 純, 他: 肝切除範囲 胆嚢床切除. 胆と膵 28: 587-592, 2007
  - 13) 胆道癌外科研究会 (編): 臨床・病理 胆道癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 2003
  - 14) 遠藤 格, 杉田光隆, 森岡大介, 他: 肝転移からみた胆嚢癌に対する肝切除. 胆と膵 25: 139-144, 2004
  - 15) 佐藤智文: ヒト肝臓型標本よりみた胆嚢静脈の解剖学的研究. 胆道 3: 227-233, 1989
  - 16) Terazawa T, Miyake H, Kurahashi M, et al: Direct lymphatic spreading route into the liver from the gallbladder: an animal experiment using pig. J Med Invest 51: 210-217, 2004
  - 17) Aramaki M, Matsumoto T, Shibata K, et al: Factors influencing recurrence after surgical treatment for T2 gallbladder carcinoma. Hepatogastroenterology 51: 1609-1611, 2004
- (OHTSUKA Masayuki, et al 千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学: ☎ 260-8670 千葉市中央区実森 1-8-1)

人工腎臓用粉末型透析用剤 (処方せん・処方箋 (任意) 医師等の処方せんにより使用するなど)

# キングダリー®透析剤2E

# キングダリー®透析剤3E

	剤 型	製 品 名	電 解 質 組 成 (mEq/L)							ブドウ糖 (mg/dL)	セ ッ ト 内 容
			Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		
重炭酸型透析用剤	粉 末 型	キングダリー透析剤2E	140.0	2.0	3.0	1.0	110.0	8.0	30.0	100.0	(A 剤: 2,856g) (B 剤: 882g) ×3
		キングダリー透析剤3E	140.0	2.0	2.5	1.0	114.5	8.0	25.0	150.0	(A 剤: 3,120g) (B 剤: 735g) ×3

◇効能・効果、用法・用量及び使用上の注意についてはそれぞれの添付文書をご参照下さい。

(資料請求先) 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術部門  
〒536-8523 大阪市城東区森之宮二丁目3番30号

2009年1月作成

薬価基準収載品	 扶桑薬品工業株式会社
---------	--

# 胆道癌の疫学

Epidemiological trends in biliary tract cancer

加藤 厚  
Atsushi Kato

木村 文夫\*\*  
Tomio Kimura

清水 宏明\*\*\*  
Hiroaki Shimizu

吉留 博之\*\*\*  
Hiroyuki Yoshidome

大塚 将之  
Masayuki Ohshiki

古川 勝規\*  
Katsunori Furukawa

吉富 秀幸\*  
Hidayuki Yoshitomi

竹内 勇\*  
Dan Takeuchi

高尾 敦 史  
Atsushi Takayashi

須田 浩介\*  
Kosuke Suda

高野 重紹\*  
Shigetatsu Takano

宮崎 勝\*\*  
Masaru Miyazaki

●要旨●わが国における胆道癌の罹患率は世界的にみると高率で、高齢化とともにその死亡者数は増加傾向にあり、癌診療における重要な疾患の1つである。胆道癌の危険因子として膵胆管合流異常症など、いくつかの背景疾患の重要性は指摘されているものの、依然として成因の多くは不明である。胆道癌は近年の積極的な外科手術により治療成績は向上してきたものの、依然として予後不良の疾患であり、根治切除率の向上とともに、化学療法や放射線療法を組み合わせた集学的治療が重要になるものと思われる。また、胆道癌診療を世界的にリードしているわが国において、正確な予後予測因子に基づいた合理的な Staging Score の開発が望まれる。

● key words : 胆道癌, 疫学, 治療成績, 予後, 診療ガイドライン

## はじめに

本邦における胆道癌は『胆道癌取扱い規約』において乳頭部を含む肝外胆道系に原発した癌腫をさし、胆管癌（肝外胆管癌）、胆嚢癌、十二指腸乳頭部癌に分類されている<sup>1)</sup>。欧米では肝内胆管癌もその生物学的特性から胆道癌として取り扱われることが多いが、本邦では肝内胆管癌は『取扱い規約』上、原発性肝癌として分類されており、本稿では胆道癌として、胆管癌、胆嚢癌および十二指腸乳頭部癌を取り上げる。

わが国における胆道癌の罹患率は世界的にみると高率で、高齢化とともにその絶対数は増加傾向にあり、癌診療における重要な疾患の1つである。そして、わが国における積極的な外科切除を中心とした集学的治療がこの分野を世界的にリードしていることには異論がない。

本稿では、胆道癌における罹患率や死亡者数などの疫学、発症の危険因子、さらには治療成績や予後について概説するとともに、Staging Score としての『取扱い規約』の現状について言及する。なお、本邦では

『胆道癌診療ガイドライン』が策定され、胆道癌の診断、治療などについて診療の指針となる項目が掲載されている<sup>2)</sup>。この中で、胆道癌の危険因子や予後規定因子についても言及されている。

## 胆道癌の疫学

厚生労働省が発表する人口動態統計では、2006年に本邦において“胆嚢及びその他の胆道癌”として発表されている死亡患者数は16,855人で、癌による死亡原因の第6位に位置しており、本邦の癌死因における主要な癌腫の1つである（図1）。胆道癌は外科切除が唯一の根治的治療法であるが、初期には自覚症状に乏しく、画像診断技術の進歩した現在においても早期診断が困難であるため、発見された時点で切除不能の症例も少なくない。また、根治切除後の再発率も高く、きわめて予後不良の疾患である。これは、罹患患者数と死亡者数がほぼ等しく、きわめて死亡率の高いことでも推察される<sup>3)</sup>。

近年、胆道癌の死亡者の絶対数は増加しているものの、胆道癌の罹患患者数は横ばいにある。また、年齢調整罹患率および年齢調整死亡率は、ともに1990年代後半頃より減少傾向にあり、高齢化に伴う罹患率の増加が死亡者数増加の背景にあるものと思われる（図2、

\* 千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学

\*\* 同准教授 \*\*\* 同講師 \*\* 同教授

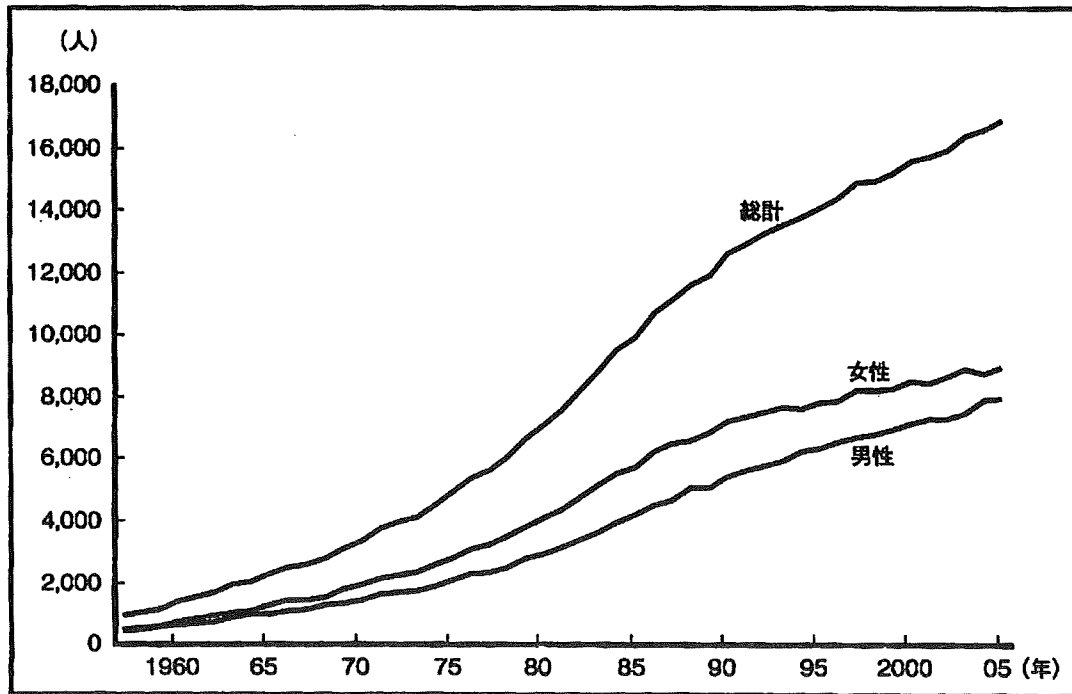


図1 胆嚢およびその他の胆道癌の死亡者数の年次推移

3)。とくに75歳以上の高齢者においては、悪性新生物における死亡原因の割合として重要な位置を占めている。

本邦における胆道癌の発症には地域集積性があり、以前は新潟県に多い疾患として注目されていた<sup>6)</sup>。現在では地域性は薄れる傾向にあるものの、依然として東北地方を中心とした東日本に多い傾向にある(図4)。これに関しては、いくつかの疫学的研究対象となっており、米作の影響、食習慣、さらには農薬などの複合的な要因が推定されているものの、はっきりとした原因は不明である。

世界的にみても、胆道癌の発症には地域特異性があり、興味深い。胆嚢癌においては、南米のチリやペルー、アフリカのアルジェリア、インド、そしてスロバキアやチェコなどの東欧諸国が多く、胆管癌においては日本をはじめとした東アジア諸国に多いことが報告されている<sup>6)</sup>。ちなみに日本は、胆嚢癌、胆管癌そして十二指腸乳頭部癌すべてにおいて世界的に年齢調整罹患率が高い。

### 胆道癌の危険因子

胆道癌の危険因子として、食習慣、運動習慣、嗜好品、人種、背景疾患などの疫学的調査が広く行われている。

食習慣においては、本邦で胆嚢癌、胆管癌に関するJACC study (1988~1997年)により、大規模なコホート研究が行われている<sup>9)</sup>。この報告によると、胆道癌の危険因子として、チーズ、マーガリン、フライ摂取などがあげられており、一方、鮮魚、煮豆などが予防因子として有意であるとしている。その他、脂肪や牛乳の過剰摂取および野菜・果物不足を危険因子とする報告もある<sup>7,10)</sup>。

南米のチリでは胆嚢癌の罹患率が世界的にも非常に高く、また、胆嚢癌が胆道癌全体の90%以上を占めており、きわめて地域特異性の高い疾患と考えられる。この背景因子として、チリペッパーに代表される香辛料と脂肪の過剰摂取との関連性が示唆されている<sup>9)</sup>。また、インドや東アジアでの胆道癌の罹患率が高いことから、香辛料の過剰摂取が胆道癌発症の危険因子の1つになっている可能性がある。

喫煙と胆道癌の関連性においては、胆嚢癌において喫煙者の発症リスクが高いとするいくつかの報告がある。また、胆管癌や十二指腸乳頭部癌においても喫煙は癌の危険因子になると指摘する報告もあるが、関連を認めないとする報告もあり、一定の見解は得られていない。喫煙が胆道癌発症の危険因子とする報告では、その機序として、喫煙により体内に吸収された血液の中の癌関連有害物質が胆汁中に排出されるため発症の頻

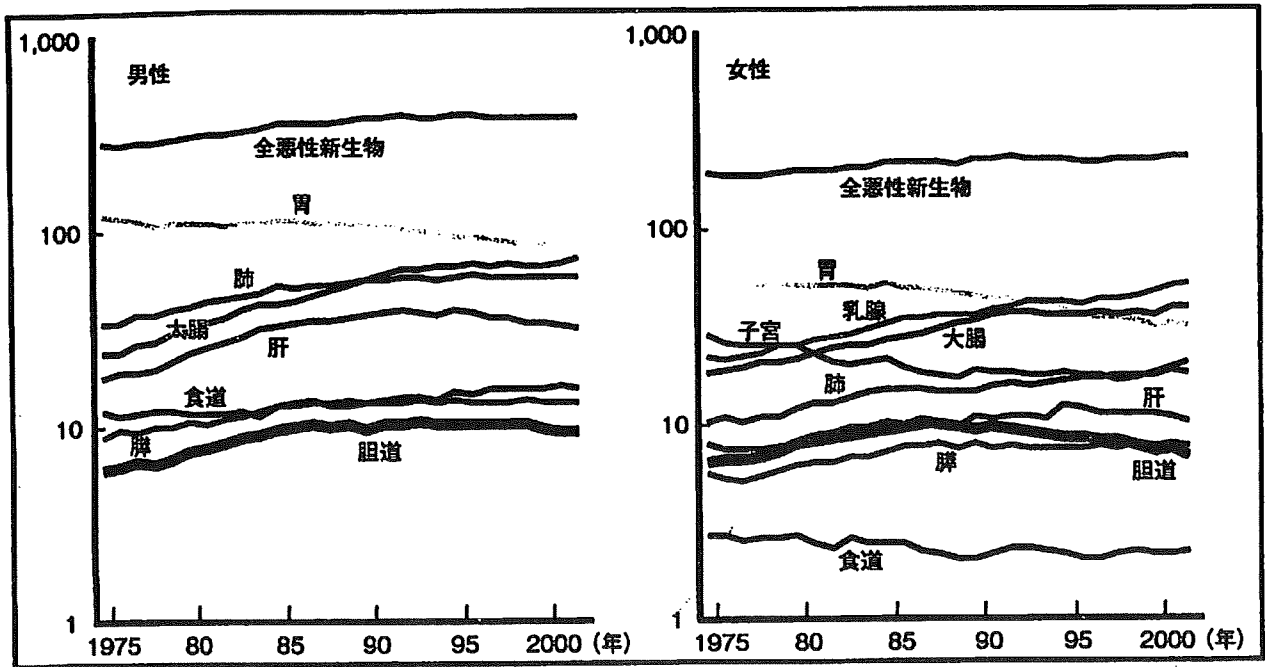


図2 年齢調整罹患率年次推移 (対人口10万人)

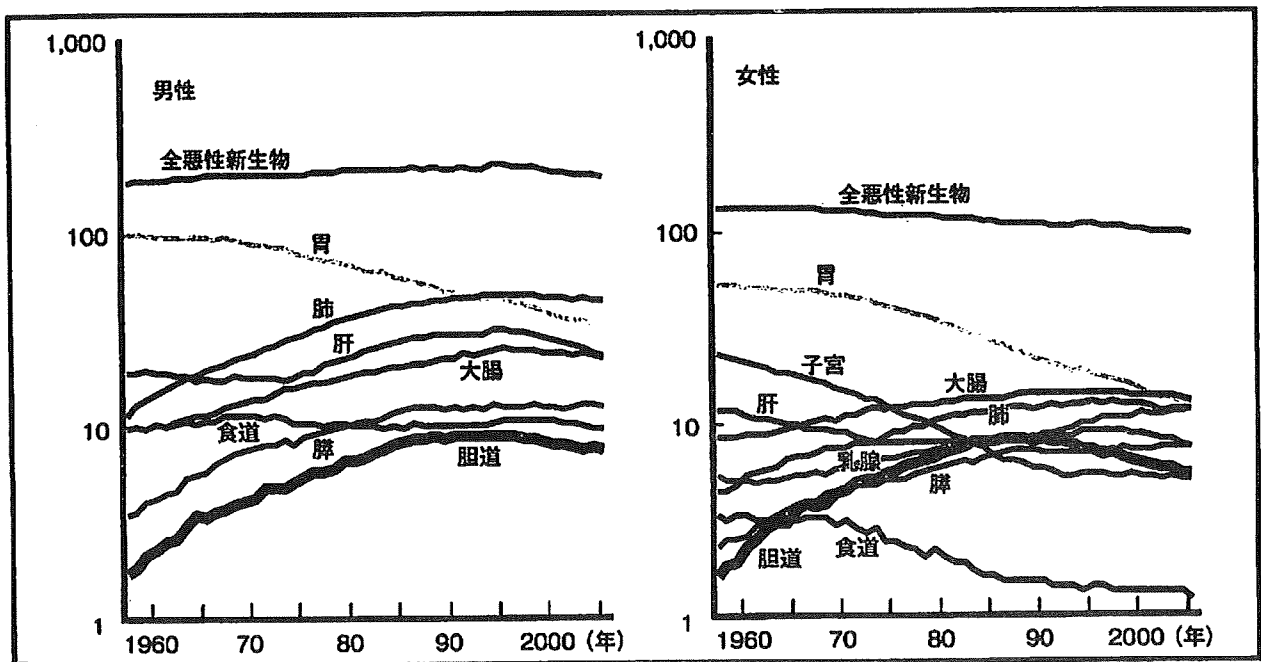


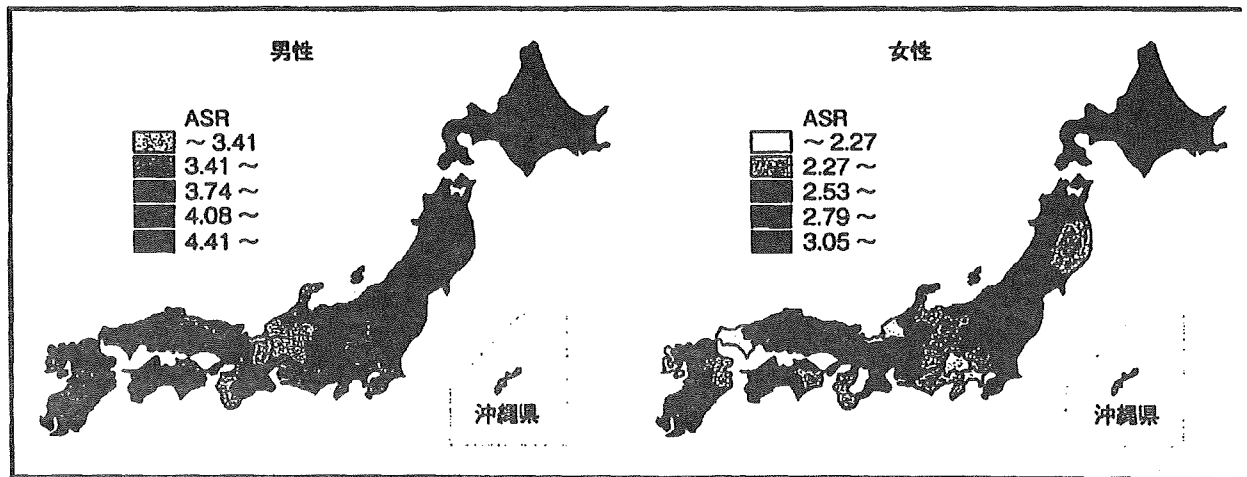
図3 年齢調整死亡率年次推移 (対人口10万人)

度が高くなるのではないかと考察されている<sup>10)</sup>。

人種的にみると、北米先住民（アメリカンインディアン）に多く、次いで日本人などの黄色人種であり、白人や黒人には少ない。日本人とアメリカンインディアンがHLAなどのきわめて近い人種であり、胆道癌発症の危険因子として人種が関連しているのではないかと

推察されている<sup>11)</sup>。

胆石症と胆道癌の発症については長年にわたり議論されており、結石による慢性的な機械的刺激により粘膜上皮の変性が起こり発癌と考えられてきた。とくに胆嚢結石症と胆道癌の関連については、疫学的に数多くの報告がある。『全国胆石症1996年度調査結果



〔財団法人がん研究振興財団「がんの統計2008」<sup>20)</sup>より引用〕

図4 都道府県別75歳未満胆のう・胆管癌年齢調整死亡率(2005年)

報告』によると、胆嚢結石6,252例中59例(0.94%)に胆嚢癌が合併していた<sup>12)</sup>。また、胆嚢癌に胆嚢結石症が合併する頻度は高く、40~75%と報告されている<sup>13)14)</sup>。しかしながら、胆嚢結石症の長期的な観察例において、胆嚢結石が胆嚢癌発生頻度を上昇させないとする報告も多く、現時点では胆嚢結石症と胆嚢癌との直接的な因果関係は証明されていない<sup>15)16)</sup>。胆嚢結石の危険因子が胆嚢癌の危険因子と重複しているとする疫学的調査もあり、胆石が直接胆嚢癌を引き起こすというよりはむしろ、胆嚢結石を起こしやすい環境が発癌に関与している可能性もある。また、肝内結石と肝内胆管癌の発症には因果関係があるとされているが、肝外胆管の結石(総胆管結石)と肝外胆管癌の因果関係はきわめて希薄である。

【全国胆石症1996年度調査結果報告】によると、胆嚢癌合併例の平均年齢は70.4歳であり、非合併例の55.6歳に比較して有意に高齢であり、加齢とともに胆石症に合併する胆嚢癌の頻度は高くなっており、胆嚢結石症が無症状の段階では手術の必要性はないものの、加齢や炎症などにより胆嚢癌の合併率が高くなる可能性があり、定期的な経過観察は必要である。

本邦における近年の罹患率の減少および死亡率の減少に関して、腹部超音波検査および腹腔鏡下胆嚢摘出術の普及に言及した報告が散見される<sup>17)</sup>。剖検例における胆嚢癌検出の頻度が減少しており、腹腔鏡下胆嚢摘出術の普及により発生母地である胆嚢がなくなること胆嚢癌の有病率が低下した可能性もあるが、腹部超音波検査の普及ででも早期胆嚢癌の発見率はけっして

増えておらず、腹部超音波検査の検診の意義や胆道癌発症に関する腹腔鏡下胆嚢摘出術の影響については、今後の詳細な疫学調査が望まれる<sup>18)</sup>。

胆嚢癌、胆管癌の先行病変としては膵胆管合流異常症があげられ、数多くの論文が報告されている。本邦における膵胆管合流異常1,627例を対象とした全国集計の検討では、いわゆる先天性胆道拡張症である胆管拡張型においては、10.6%に胆道癌が合併し、そのうち胆嚢癌が64.9%、胆管癌が33.6%であったとしている。また胆管非拡張型の合流異常症では37.9%に胆道癌の合併を認め、そのうち胆嚢癌が93.2%と大部分を占めていた。このように膵胆管合流異常症は、胆道癌の危険因子の1つであり、とくに胆管非拡張型の膵胆管合流異常症は胆嚢癌のきわめて高い危険因子といえる<sup>19)</sup>。

合流異常における発癌の機序については、胆管内への膵液の逆流に伴う活性化膵酵素や二次性胆汁酸による反復性の粘膜刺激が原因とされ、粘膜の過形成、K-ras 遺伝子変異、p53蛋白過剰発現を高頻度に認めることから、こうした遺伝子変異と発癌との関連性が推測されている<sup>20)21)</sup>。

胆嚢癌の発生母地病変として、腺腫や異型上皮、腸上皮化生が関与するとする報告もある。また、原発性硬化性胆管炎の5~10%に胆管癌が合併することが知られており、胆管癌の危険因子の1つとして重要である<sup>22)</sup>。十二指腸乳頭部癌については明らかな危険因子といえる報告はないが、発癌過程において adeno-



ma-carcinoma sequence の存在が疑われており、十二指腸乳頭部腺腫が家族性大腸腺腫症 (FAP: familial adenomatous polyposis) に合併することがあることから、家族性大腸腺腫症の経過観察中の十二指腸乳頭部腺腫の発症には注意を要する。

その他、胆道癌と *Helicobacter* 属との関連も示唆されている。とくに、胆道系悪性腫瘍患者において胆道内に *Helicobacter bilis* が多く検出されるとの報告がある<sup>20</sup>。*Helicobacter pylori* と胃癌や MALToma との関連性が解明されるに従い、胆道癌においても胆道癌発症に関与しているかどうか、興味のあるところである。

## 胆道癌の治療成績

近年、胆道癌に対する化学療法剤の進歩は著しいものがあるものの、現時点では外科切除が唯一の根治的治療法であることには異論がない。

1970年代の胆道癌に対する根治切除率はきわめて低く、その後、拡大手術の努力により切除率の向上および生存率の改善が図られてきた。しかしながら、1998～2004年の全国集計において、それぞれの5年生存率は、胆管癌33%、胆嚢癌42%、十二指腸乳頭部癌53%と報告されており、1988～1998年の集計における胆管癌26%、胆嚢癌42%、十二指腸乳頭部癌51%と比較して、胆管癌において若干の予後向上を認めるものの、ここ10年間に於いて著明な予後改善は認めず、依然として予後不良の疾患である<sup>20,21</sup>。とくに、症例の大部分を占める進行胆道癌症例における予後はきわめて不良であり、手術術式や術後管理の工夫により根治切除率の向上を目指すとともに、早期発見による切除率の向上や化学療法や放射線療法を組み合わせた集学的治療がきわめて重要になるものと思われる。

## 胆道癌の予後規定因子と Staging Score

『胆道癌診療ガイドライン』において、胆道癌における切除後の予後予測因子が概説されている。これによると、胆管癌ではリンパ節転移の有無、神経周囲浸潤の有無、門脈・肝動脈への浸潤による血管合併切除の有無、根治度など、胆嚢癌では壁深達度、リンパ節転移、肝十二指腸間膜浸潤、神経周囲浸潤、根治度な

ど、十二指腸乳頭部癌ではリンパ節転移、脾浸潤、神経周囲浸潤などが予後予測因子とされている。どの癌腫においても局所進展因子、リンパ節転移、根治度が重要である。こうした予後予測因子をもとに Staging Score が考案されており、本邦では『胆道癌取扱い規約』が発刊されている。

本邦の『胆道癌取扱い規約』は1981年に第1版が発刊され、その後改訂を重ねて2003年に第5版が出版され、現在に至っている。以前から UICC の TNM 分類と比較して複雑で国際性に乏しいという欠点が指摘されてきた。いわゆる Staging Score として臨床で利用されるためには、簡潔で予後を正確に反映していることが重要であるとされている。

1998～2004年の全国集計において、現状の『胆道癌取扱い規約』による Staging Score が正確な予後を反映しているかどうかについて検証すると、肝門部胆管・上部胆管癌で Stage III と Stage IVa に有意差がなく、中下部胆管癌では Stage II と Stage III, Stage III と Stage IVa に有意差がなかった。また、肝門部胆管癌に関して Staging Score として正確に予後を反映するには、現状の『癌取扱い規約』では不十分であるとする指摘もある<sup>20</sup>。今後、正確で合理的な Staging Score の開発には、T 因子、N 因子などについてのさらなる解析が必要と思われる。

一方、胆道癌の病態そのものがきわめて複雑であり、周囲への浸潤様式やリンパ節の進展経路、再発様式などについては、いまだに多くの問題点を包含しており、『胆道癌取扱い規約』をもとにした詳細な臨床病理所見の解明が予後規定因子の分析に重要な役割を果たすものと思われる。こうした観点から、合理的な Staging Score の開発が望まれる一方、『癌取扱い規約』の簡略化や国際化については、今後とも十分な議論を重ねる必要がある<sup>20</sup>。

## おわりに

高齢化とともにわが国の胆道癌死亡者数は増加傾向にあり、癌診療における重要な疾患の1つであるが、依然として予後不良の疾患である。治療成績向上のため、手術術式や術後管理の工夫、早期発見による切除率の向上、化学療法や放射線療法を組み合わせた集学的治療が重要である。また、胆道癌はわが国における外科手術を中心とした治療法が世界的にリードしている分野であることに異論がない。今後とも病態解明

や治療方法の開発などを積極的に推し進めるとともに、正確な予後予測因子に基づいた合理的な Staging Score の開発・発信が重要になるものと思われる。

## 文 献

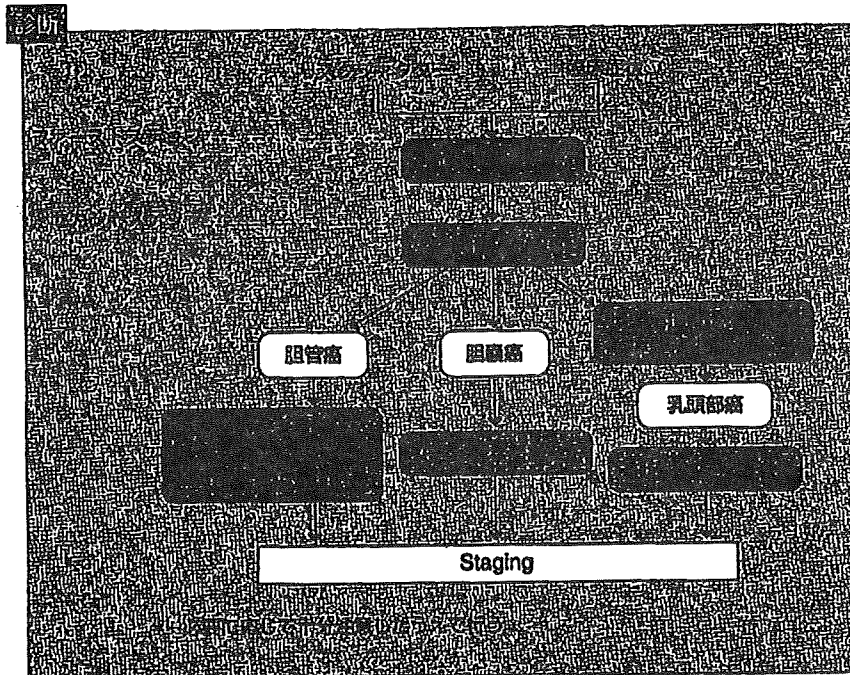
- 1) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約，第5版，金原出版，東京，2003。
- 2) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会編：胆道癌診療ガイドライン，第1版，医学図書出版，東京，2007。
- 3) がんの統計編集委員会編：がんの統計2008，財団法人がん研究振興財団，東京，2008。
- 4) Yamamoto, M., Endoh, K. and Nakadaira, H. : Epidemiology of biliary tract cancer in Japan : Analytical studies. *Acta Medica et Biologica (Niigata)*, 41 : 127~138, 1993.
- 5) Randi, G., Malvezzi, M., Levi, F., Ferlay, J., Negri, E., Franceschi, S. and La Vecchia, C. : Epidemiology of biliary tract cancers : An update. *Ann. Oncol.*, 20 : 146~159, 2009.
- 6) 松尾剛，稲葉裕，黒沢美智子，柳生聖子，林櫻松，菊地正悟，玉腰暁子，JACC Study Group : 胆管・胆のうがんと食生活との関連。癌の臨床，49 : 665~670, 2003。
- 7) Pandey, M. and Shukla, V. K. : Diet and gallbladder cancer : A case-control study. *Eur. J. Cancer Prev.*, 11 : 365~368, 2002.
- 8) Moerman, C. J., Bueno, de Mesquita, H. B., Smeets, F. W. and Runia, S. : Consumption of foods and micronutrients and the risk of cancer of biliary tract. *Prev. Med.*, 24 : 591~602, 1995.
- 9) Serra, I., Yamamoto, M., Calvo, A., Cavada, G., Báez, S., Endoh, K., Watanabe, H. and Tajima, K. : Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. *Int. J. Cancer*, 102 : 407~411, 2002.
- 10) 岡本まさ子，山縣然太郎：喫煙と胆道疾患。肝胆膵，46 : 175~180, 2003。
- 11) 中平浩人，遠藤和男，角田正史，真野裕，足立泰儀，山本正治：個体および環境要因からみた胆道癌の成因研究。癌の臨床，38 : 393~398, 1992。
- 12) 谷村弘，内山和久：全国胆石症1996年度調査結果報告。胆道，11 : 133~140, 1997。
- 13) Sheth, S., Bedford, A. and Chopra, S. : Primary gallbladder cancer : Recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am. J. Gastroenterol.*, 95 : 1402~1410, 2000.
- 14) Hsing, A. W., Bai, Y., Andreotti, G., Rashid, A., Deng, J., Chen, J., Goldstein, A. M., Han, T. Q., Shen, M. C., Fraumeni, J. F. and Gao, Y. T. : Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones : A population-based study in Shanghai, China. *Int. J. Cancer*, 121 : 832~838, 2007.
- 15) 田野博宣：無症状胆石例の病態と臨床に関する研究。慈恵医大誌，105 : 429~447, 1990。
- 16) Gracie, W. A. and Ransohoff, D. F. : The natural history of silent gallstones : The innocent gallstone is not a myth. *N. Engl. J. Med.*, 307 : 798~800, 1982.
- 17) Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Boyle, P. and Zatzonki, W. A. : Epidemiology of gallbladder cancer. *Hepato-gastroenterology*, 46 : 1529~1532, 1999.
- 18) 小林康人，谷口勝俊，上畑清文，堀田司，佐原稚基，渡邊高士，谷村弘：胆石症の疫学と胆道癌との関連性。病理と臨床，21 : 19~23, 2003。
- 19) Tashiro, S., Imaizumi, T., Ohkawa, H., Okada, A., Katoh, T., Kawaharada, Y., Shimada, H., Takamatsu, H., Miyake, H., Todani, T. : Committee for Registration of the Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction : Pancreaticobiliary maljunction : Retrospective and nationwide survey in Japan. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 10 : 345~351, 2003.
- 20) 高尾尊身，新地洋之，前村公成，愛甲孝：膵胆管合流異常と発癌の関係の今。外科治療，94 : 823~830, 2006。
- 21) 土田明彦，長江逸郎，齋藤準，池田隆久，田辺好英，高橋総司，青木遠哉，糸井隆夫：膵・胆管合流異常における胆道発癌の予防。臨牀消化器内科，21 : 705~709, 2006。
- 22) Rosen, C. B., Nagorney, D. M., Wiesner, R. H., Coffey, R. J., Jr. and LaRusso, N. F. : Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann. Surg.*, 213 : 21~25, 1991.
- 23) Matsukura, N., Yokomuro, S., Yamada, S., Tajiri, T., Sundo, T., Hadama, T., Kamiya, S., Naito, Z. and Fox, J. G. : Association between *Helicobacter bilis* in bile and biliary tract malignancies : *H. bilis* in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93 : 842~847, 2002.
- 24) Miyakawa, S., Ishihara, S., Horiguchi, A., Takada, T., Miyazaki, M. and Nagakawa, T. : Biliary tract cancer treatment : 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 16 : 1~7, 2009.
- 25) Nagakawa, T., Kayahara, M., Ikeda, S., Futakawa, S., Kakita, A., Kawarada, H., Matsuno, M., Takada, T., Takasaki, K., Tanimura, H., Tashiro, S. and Yamaoka, Y. : Biliary tract cancer treatment : Results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 9 : 569~575, 2002.
- 26) 西尾秀樹，柳野正人，江畑智希，湯浅典博，小田高司，新井利幸，二村雄次：日本胆道外科研究会，胆道癌取扱い規約（第5版），肝胆膵，48 : 65~74, 2004。
- 27) 永川宅和，荻原正都：胆道癌 Stage 分類からみた治療評価。肝胆膵，48 : 89~96, 2004。

# 6

## 「胆道癌診療ガイドライン」のエッセンス

千葉大学大学院医学研究院臓器樹外科学 助教 吉富秀幸 (よしとみ・ひでゆき)  
岡 教授 宮崎勝 (みやざき・まさる)

アルゴリズム



胆道癌はいまだ予後不良の疾患ですが、その診療に対するレベルの高いエビデンスが少なく、施設による診療内容のばらつきが多いのが現状です。そこで、現時点での最も標準的な診療指針を示す目的でガイドラインを作成しました。以下に、診療アルゴリズムを中心にそのエッセンスを抜粋します。

### 診 断

初発症状として黄疸、右上腹部痛が多くみられます。特に胆管癌の初発症状は90%が黄疸です。膵・胆管合流異常や原発性硬化性胆管炎が、胆管癌、胆嚢癌のリスクファクターです。

診断は血液生化学検査、腹部超音波検査がファーストステップとして重要です。これにより胆管癌が疑われた場合、CT、MRI (MRCPを含む)、上部消化管内視鏡検査により病変の部位、深遠度診断、転移の有無を検索します。さらに、直接胆道造影や超音波内視鏡 (EUS)、胆道鏡 (PTCS、POCS) などにより、病変の詳細な検討を行い、治療方針を決定します。

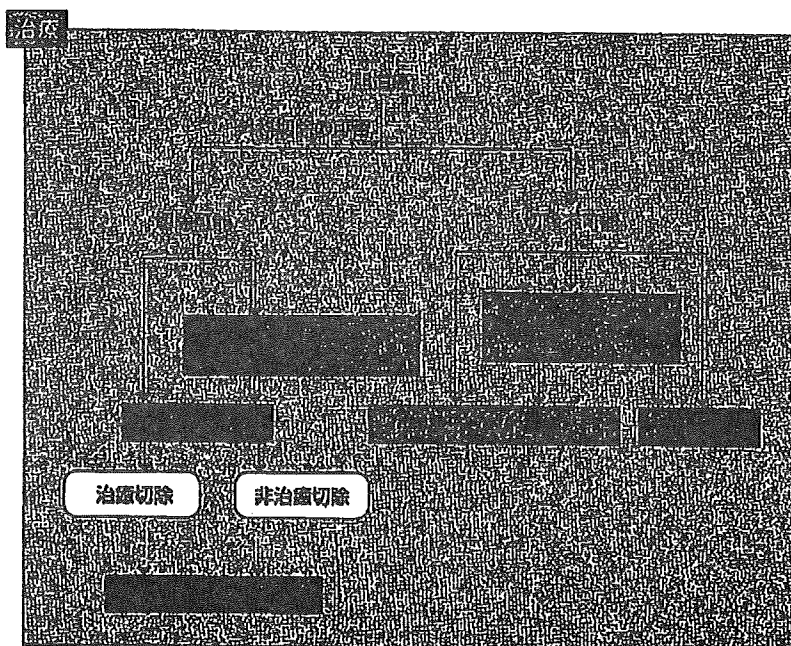
### 治 療

#### 1 開外科切除できる場合

胆道癌で唯一、根治の可能性のある治療は外科切除です。

## エッセンス

- 診断には、血液生化学検査、腹部超音波検査をファーストステップとして行い、これにより胆管癌が疑われた場合、CT、MRI (MRCPを含む)、上部消化管内視鏡検査や、胆道造影により進展範囲を検索し、治療方針を決定する。
- 外科切除が唯一根治の可能性がある治療法である。
- 術前減黄処置や門脈塞栓術により術後合併症の発生を予防する。
- 切除不能例に対しては、化学療法や放射線療法などの有効性が示されている。



黄疸症例、そのなかでも特に胆管炎併発例や、広範肝切除を予定している症例には、胆道ドレナージ（経皮的、内視鏡的）を行い、減黄を行うのが一般的です。また、広範肝切除症例に対しては、術前門脈塞栓術を行い、残存予定肝の容量増大を図ることで、術後合併症や手術関連死亡を減少させる可能性があります。

切除術式は、肝門部・上部胆管癌は胆管切除+肝切除、中下部胆管癌は膵頭十二指腸切除が標準術式ですが、厳密な進展度診断を行ったうえで術式を選択すべきです。胆嚢癌はその深達度、周辺臓器への浸潤を含めた進展度により術式を決定します。胆嚢癌を疑う症例に対する腹腔鏡下手術は早期癌でも原則的に推奨されず、開腹手術を行うことが望まれます。

す。乳頭部癌に対しては膵頭十二指腸切除術が標準術式です。

### 2 胃外科切除できない場合

遠隔転移を有する症例は外科切除適応外です。黄疸を有する切除不能例には、内視鏡的または経皮的に胆道ステントを挿入して減黄を図り、QOLの改善を目指します。また、化学療法、放射線療法、光線力学療法 (photodynamic therapy) の有効性が報告されていますが、標準的治療は確立していません。