

て、腫瘍径>3 cm, CA19-9>100 U/mlが同定された。これら2項目を満たす早期再発ハイリスク症例に対しては、「切除+術後補助化学療法」よりも、臨床試験などの形で術前治療 (Neo-adjuvant therapy) を行い、治療終了後の再評価にて切除可能な場合に手術を行う、という新たな治療戦略を選択することが望ましいと考えられる。一方、非病学的な因子のみで早期再発を、高い感度、特異度で予測することはいまだ困難であり、より適切な術前治療候補症例の選択のために、さらなる画像診断や、遺伝子、タンパク発現解析技術の進歩が期待される。

文 献

- 1) Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, et al: Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 247: 456-462, 2008
- 2) Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al: 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 10: 1199-1210; discussion 1210-1191, 2006
- 3) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 267-277, 2007
- 4) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al: A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101: 908-915, 2009
- 5) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al: A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36: 159-165, 2006
- 6) Kajiwara T, Sakamoto Y, Morofuji N, et al: An analysis of risk factors for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: clinical impact of bile juice infection on day 1. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 395: 707-712, 2010
- 7) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al: Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41: 953-958, 2011
- 8) Soriano A, Castells A, Ayuso C, et al: Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 99: 492-501, 2004
- 9) Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al: Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24: 2897-2902, 2006

手術 第66巻 13号 平成24年12月15日発行 別刷

Operation

特集 消化器癌拡大手術の最新手技

膵癌に対する血管合併切除を伴う膵頭十二指腸切除

奈良 聡 小菅 智男 島田 和明
江崎 稔 岸 庸二

金原出版株式会社

膵癌に対する血管合併切除を伴う膵頭十二指腸切除

奈良 聡* 小菅 智男* 島田 和明*
江崎 稔* 岸 庸二*

はじめに

主要血管の合併切除を伴う膵癌の切除成績については、門脈合併切除例で5年生存率9~18%、周術期死亡率4%と、血管合併切除を伴わない膵切除には劣るものの、それに近い比較的良好な結果が報告されている¹⁾。一方、動脈合併切除例の成績は3年生存率8% (0~30%)、周術期死亡率12%と不良である²⁾。このため、2012年の米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、「R0切除が可能な場合の門脈合併切除は、これまでのデータから支持されるが、動脈合併切除についてはデータ不十分で、現時点では症例を限定して慎重に行うべき」と記述されている。また、日本の膵癌治療ガイドライン (2009年版) でも、「切除断端および剝離面を陰性にできれば、門脈合併切除により長期生存が期待できる」と書かれているが、動脈合併切除の意義については記載がない。当院でも、切除範囲が上腸間膜静脈 (SMV) 末梢に及ばず、再建可能な門脈浸潤を有する膵癌に対しては、積極的に門脈合併切除を行ってきたが、肝動脈あるいは上腸間膜動脈 (SMA) への浸潤が明らかな

症例については、原則として切除適応外とし、腫瘍の動脈浸潤が小範囲にとどまる症例のうちから適応を限定して動脈合併切除、再建を行ってきた。1990年~2012年7月までに浸潤性膵管癌に対して行った膵頭十二指腸切除術432例中、門脈 (あるいは上腸間膜静脈) 合併切除を行った症例は241例 (56%) に対し、動脈合併切除再建を行った症例は8例 (2%) (肝動脈6例、上腸間膜動脈2例) に過ぎない。このため本稿では、施行頻度が高い門脈合併切除を伴う膵頭十二指腸切除術の手技を中心に述べる。

I. 開腹、細胞診、リンパ節サンプリング

上腹部正中切開で開腹後、肝転移、腹膜播種がないことを確認し、腹腔洗浄細胞診を提出する。洗浄細胞診のみ陽性で、他に遠隔転移、播種、腫瘍の漿膜面への露出を認めない場合は、偽陽性の可能性もあるため非切除とはしていない。Kocher 授動術を行い、傍大動脈リンパ節を術中迅速診断に提出する。傍大動脈リンパ節に転移を認める場合は原則非切除としている。Kocher 授動に先立ち、右 Toldt 癒合筋膜の上層を剝離し、右半結腸を左方に授動しておくこと膵頭部~上腸間膜根部の可動性、視野が良好となる。術中エコーで腫瘍と周囲脈管 (肝動脈、門脈、上腸間膜動脈) との位置関係を評価しておく。

* Satoshi NARA et al. 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科 (〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)

key words

膵頭十二指腸切除、門脈合併切除、動脈合併切除

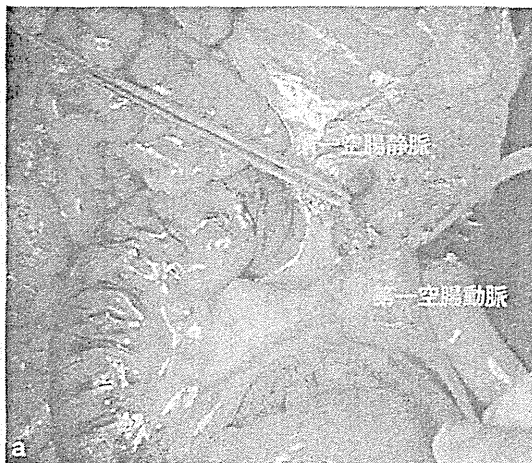
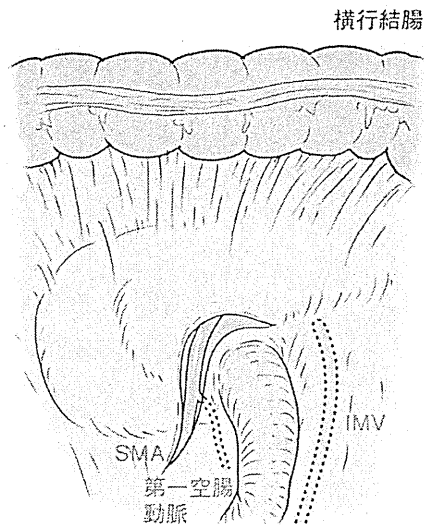


図1 Treitz 靱帯側から SMA 左側へのアプローチ



b

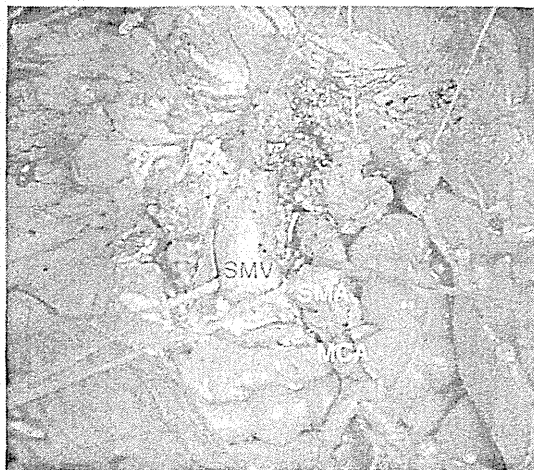


図2 臍下縁での SMV, SMA テーピング

II. Treitz 靱帯の切離，下後臍十二指腸動脈の同定

横行結腸を頭側に、空腸起始部を左下方に牽引しながら、下腸間膜静脈 (IMV) の右側～Treitz 靱帯、空腸間膜に至る表面の漿膜を「へ」の字型に切離すると、空腸間膜が伸展し、SMA の左側、および第一空腸動脈が確認できる。(図 1a, b) この視野で第一空腸動脈から分岐する下後臍十二指腸動脈 (IPDA) を同定できれば切離する³⁾。IPDA が SMA の右背側から分岐している症例で、根部が同定困難な場合は深追いせず処理を後回しにする。

III. 臍下縁における SMV, SMA のテーピング

臍下縁で結腸間膜前葉を横方向に広く切開し、中結腸動脈 (MCA) 周囲リンパ節を郭清しながら、SMV, SMA 前方に至る。臍頭部～鉤部の腫瘍で、結腸間膜への腫瘍進展が疑われる場合には、結腸間膜をくりぬいて切除側に付けつつ、SMV, SMA 前方に到達する。中結腸静脈 (MCV) は通常切離するが、MCA は腫瘍から離れており温存可能なことが多い。SMV, SMA にそれぞれテーピングをしたのち、臍下縁に向かって郭清を進め、MCV を根部で切離すると、横行結腸間膜による視野の妨げがなくなり、腸間膜根部が広く露出される (図 2)。

IV. 胃，または十二指腸切離

局所が切除可能であることを確認したら、臍前面の視野を良くするため、PD の場合は胃、幽門輪温存臍頭十二指腸切除 (PPPD) の場合は十二指腸を切離する。

V. SMA 右側神経叢の切離

腸間膜根部に戻り、SMV にかけたテープを右



図3 IPDAの同定

側, SMA にかけたテープを左側に牽引し, SMV と SMA の間隙を左右に展開しながら, SMA 壁に沿って, 腫瘍側の間膜, 血管, 神経叢を切離していく。IPDA が SMA の右背側方向に出ている場合には, この段階で根部が同定できる。術前 CT で, MCA を指標として IPDA 分岐部を予測しておくと同定が容易である。IPDA を結紮切離する (図3)。

VI. 胆摘, 胆管切離, 肝動脈周囲リンパ節郭清

胆摘, 総肝管切離ののち, 肝動脈周囲リンパ節郭清を頭側から足側に向かって進め, PV, 固有肝動脈 (PHA) にテーピングする。臍上縁で No.8 リンパ節を郭清し, 総肝動脈 (CHA) にもテーピングを行う。PHA, CHA の走行を確認したのちに胃十二指腸動脈 (GDA) を結紮切離する。正中弓状靭帯による圧迫や, 動脈硬化などによる腹腔動脈狭窄を有する患者では, GDA 切離により肝動脈血流が低下し, 術後肝膿瘍が生じることがあるため, 切離する前に GDA をクランプし, ドップラーエコーで肝両葉の肝動脈流が良好であることを確認するようにしている⁴⁾。CHA を牽引しつつ右 No.9 リンパ節を郭清し, 腹腔動脈右壁を露出しておく。また臍切離ラインが臍体部にかかる場合は, 脾動脈にテーピングし, 臍上



図4 臍頭神経叢第Ⅱ部の切離

縁から剝離しておく。

VII. 臍トンネリング, 臍離断

エコーで腫瘍の位置を確認したのち, 臍の切離位置を決定する。その背側で臍と脾静脈 (SPV) の間を剝離し, ハーモニック[®] や電気メスを用いて臍を切離する。臍頭部を右側に牽引すると臍背側の臍頭神経叢第2部~SMA 周囲神経叢がさらに展開されるので, これらを SMA 壁に沿い, 根部に向かって切離していく (図4)。臍頭部と SMA の間の組織 (いわゆる mesopancreas⁵⁾) が短く分厚いために SMV と SMA の間に入りにくい症例や, SMV へ流入する分枝の数が多く視野の妨げとなる症例, また SMA から分岐する右肝動脈 (replaced RHA) の位置が腹側から確認できない症例などでは, SMA と臍頭部間の組織にかけたテープを SMV の下を潜らせて背側に回し, これをガイドに右側から組織を切離していてもよい (図 5a~c)。

VIII. 門脈切離, 再建

神経叢の切離が終わると, 臍頭部は門脈とのみ付着した状態となるので, 門脈の各分枝にテーピング後, 腫瘍の浸潤範囲を観察し, 合併切除範囲を決定する。(図 6a) 門脈合併切除は以下の手順

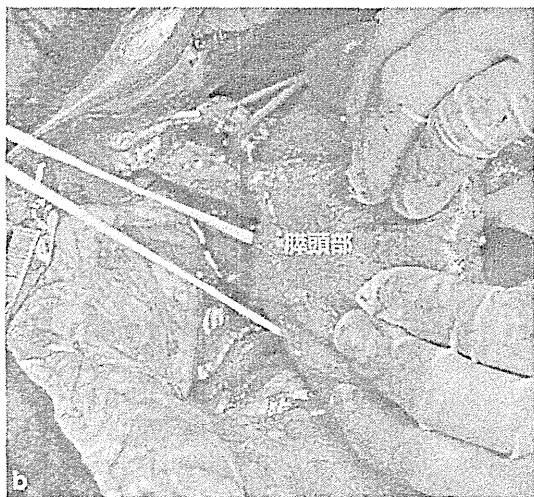
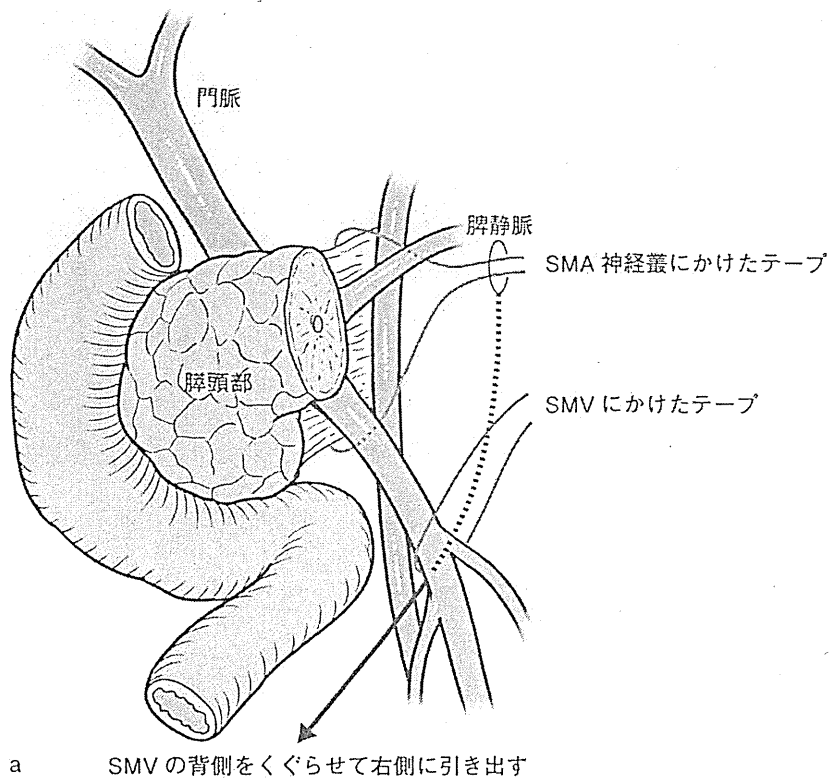


図5 脾後方アプローチによる SMA 神経叢のテーピングと切離

で行う。

- ①小腸うっ血を回避するため SMA をクランプする。
- ②末梢側から肝門側の順に (SMV→SPV→PV) 血管鉗子をかけ門脈血流を遮断する。
- ③縫いしろを考慮し、口径差が大きくなるように注意して門脈を切離する。
- ④5-0 または 6-0 非吸収合成糸を用いて 2 点支持

で連続縫合を行う (図 6b)。

- ⑤吻合後は、結紮する前に鉗子を外して十分に内腔を膨らませ、狭窄を来さないように注意して縫合糸を結紮する (図 6c)。

血管鉗子は両端とも腹側から背側に向かって縦にかけると、鉗子を左右に倒すことにより左右壁とも over and over で縫合できる。ただし、分枝が多く鉗子を倒せない場合には、血管鉗子を横に

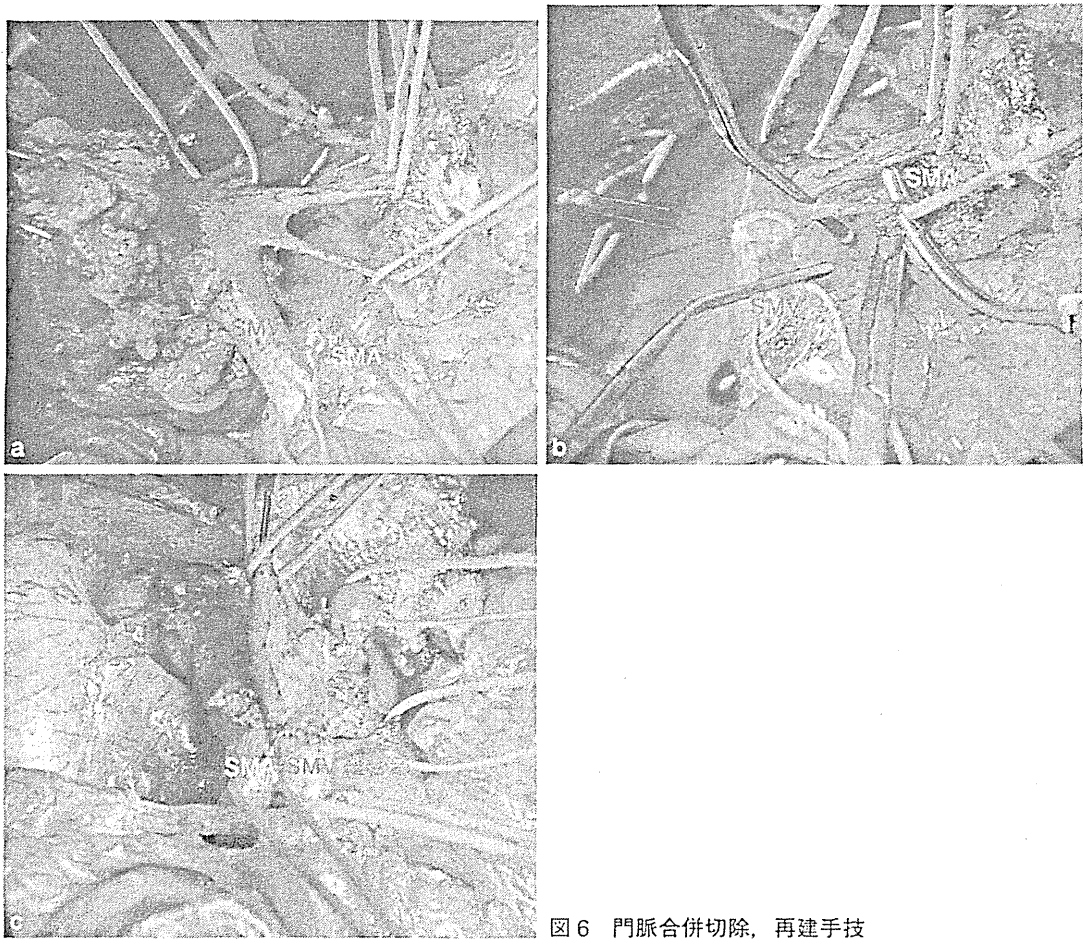


図6 門脈合併切除，再建手技

かけて後壁を intraluminal method で縫合する。合併切除範囲が長い場合には，吻合部の自由度を高めるために，IMV，SPV は切離している（図7）。SPV の血流は，臍背側から大網，後腹膜，横行腸間膜へ迂回するため，いわゆる左側門脈亢進症にはならないとされている⁶⁾。当院でも脾静脈非再建の症例が多いが，臨床的に問題となったケースは今までのところ経験していない。合併切除に伴う門脈の遮断時間は通常15分ほどであるが，長時間の門脈遮断が必要な場合には，回結腸静脈と肝門索，または大伏在静脈の間にアンスロンチューブ[®]を挿入し，門脈血流のバイパスを行う⁷⁾。術後は，ヘパリンなどの抗凝固剤は使用していない。

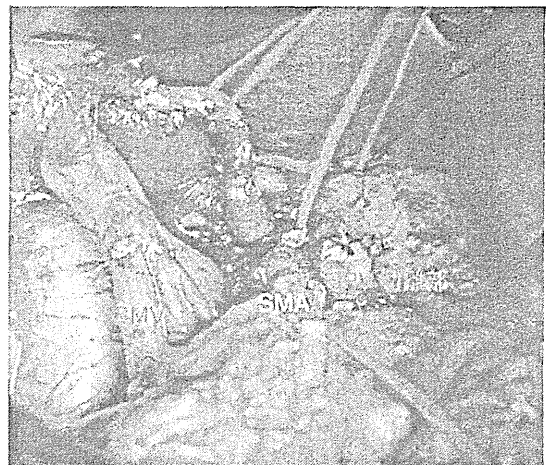


図7 脾静脈合併切除，非再建の場合

IX. 動脈合併切除, 再建

膵頭部癌に対する動脈合併切除, 再建の成績については, R0 切除が可能であった症例で少数の長期生存例の報告がある^{8)~10)}。しかし, 動脈合併切除を要するような進行膵癌では, 早期に再発する頻度も高いことから, 適応症例は慎重に選ぶ必要がある。肝動脈や上腸間膜動脈の再建は形成外科医に依頼し, 顕微鏡下に 7-0 または 8-0 非吸収合成糸を用いて結節縫合で行う。距離が届かない場合は右胃大網動脈などを間置している。当院で行った動脈合併切除, 再建を伴う膵頭十二指腸切除 8 例のうち, 2 例に周術期死亡を認め, 3 年生存率は 12% と不良であった。膵癌に対する動脈合併切除は技術的な観点だけでなく, 予後を勘案して慎重に適応を決定するべきである。

まとめ

門脈に浸潤, あるいは近接する膵頭部癌に対して膵頭十二指腸切除を行う際は, 切除断端を確保するため, 門脈合併切除再建手技に習熟しておくことが重要である。また, 今後の問題ではあるが, いわゆる Borderline resectable 膵癌に対する術前化学 (放射線) 療法後の切除成績によっては, 動脈浸潤が疑われる膵癌に対する切除適応が拡大する可能性はある。しかし現時点では, 動脈合併切除再建を伴う膵頭十二指腸切除の適応は限られており, その有用性については, 今後, 前向

きな臨床研究として検証していく必要がある。

文献

- 1) Ramacciato G et al : Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann Surg Oncol* 16 : 817-825, 2009
- 2) Mollberg N et al : Arterial resection during pancreatotomy for pancreatic cancer : a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 254 : 882-893, 2011
- 3) Kawai M et al : CLIP method (preoperative CT image-assessed ligation of inferior pancreaticoduodenal artery) reduces intraoperative bleeding during pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 32 : 82-87, 2008
- 4) Nara S et al : Arterial reconstruction during pancreatoduodenectomy in patients with celiac axis stenosis—utility of Doppler ultrasonography. *World J Surg* 29 : 885-889, 2005
- 5) Adham M et al : Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors. *Eur J Surg Oncol* 38 : 340-345, 2012
- 6) Strasberg SM et al : Pattern of venous collateral development after splenic vein occlusion in an extended Whipple procedure : comparison with collateral vein pattern in cases of sinistral portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 15 : 2070-2079, 2011
- 7) Nakao A et al : Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* 30 : 976-982 ; discussion 983-974, 2006
- 8) 烏田和明ほか : 肝動脈合併切除再建膵頭十二指腸切除を施行した若年者膵癌の 1 例. *日消外会誌* 40 : 198-203, 2007
- 9) Amano H et al : Is pancreatotomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16 : 850-857, 2009
- 10) Bachellier P et al : Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J Surg Oncol* 103 : 75-84, 2011

症例報告

肉腫様成分からなる左門脈腫瘍栓 (Vp3) を伴った肝内胆管癌の 1 例

塚原 哲夫¹⁾ 奈良 聡¹⁾ 尾島 英知²⁾ 大黒 聖二¹⁾
 岸 庸二¹⁾ 江崎 稔¹⁾ 島田 和明¹⁾ 小菅 智男¹⁾

¹⁾国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科

²⁾国立がん研究センター研究所分子病理分野

症例は 70 歳の男性で, 心窩部痛を主訴に近医を受診, 肝腫瘍を指摘され当院紹介となった。肝炎ウイルスマーカーは陰性, 血清 CA19-9 は上昇していた。造影 CT で肝内側区域を主座とし, 辺縁から内部に向かって不均一に造影される 6 cm 大の腫瘍と, 臍部から左枝に至る門脈腫瘍栓, 左葉肝内胆管の拡張を認めた。腫瘍形成型肝内胆管癌の診断で, 拡大肝左葉切除術を施行した。病理組織学的検査所見では腫瘍は主に中分化型腺癌, 充実性増殖部, および紡錘形細胞の 3 成分からなり, 互いに移行像を認めた。また門脈腫瘍栓は肉腫様の紡錘形細胞で構成されていた。術後 8 か月で肝内多発転移および縦隔リンパ節転移を認めたが, 化学療法を施行し, 術後 27 か月生存中である。肉眼的に明らかな門脈腫瘍栓を伴う肝内胆管癌の切除報告は少なく, 中でも門脈腫瘍栓が肉腫様成分からなるものは本症例のみとまれである。その臨床病理組織学的特徴について, 文献的考察を加え報告する。

はじめに

肝内胆管癌の中でも肉腫様変化を伴う症例は少なく, 急激な進行・転帰を呈し予後不良とされる¹⁾。また肝内胆管癌で画像上明らかな門脈腫瘍栓を伴うことはまれである。今回, 肉腫様成分を含み, 臍部から左枝に至る門脈腫瘍栓を伴った肝内胆管癌の 1 例を経験したので, 文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 70 歳, 男性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 尿路結石症

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 心窩部痛で近医を受診し, 精査の結果, 肝左葉の腫瘍を指摘され, 当院へ紹介された。

現症: 身長 172 cm, 体重 80 kg, 腹部は平坦, 軟で腫瘍は触知せず。心窩部に軽度圧痛を認めたが, 反跳痛は認めなかった。

入院時検査所見: ALP 値 404 IU/l, γ -GTP 値 131 IU/l と胆道系酵素の軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーは CA19-9 のみ 301 U/ml と高値であったが, CEA, AFP や PIVKA-II は正常範囲内であった。また B 型・C 型肝炎ウイルスマーカーは陰性であった。

腹部超音波検査所見: 肝左葉に 6 cm 大の比較的境界明瞭で内部不均一な腫瘍と左葉肝内胆管の拡張を認めた。腫瘍近傍の門脈臍部は不明瞭で, 内部血流は確認できず, 腫瘍進展が疑われた。また中肝静脈は下

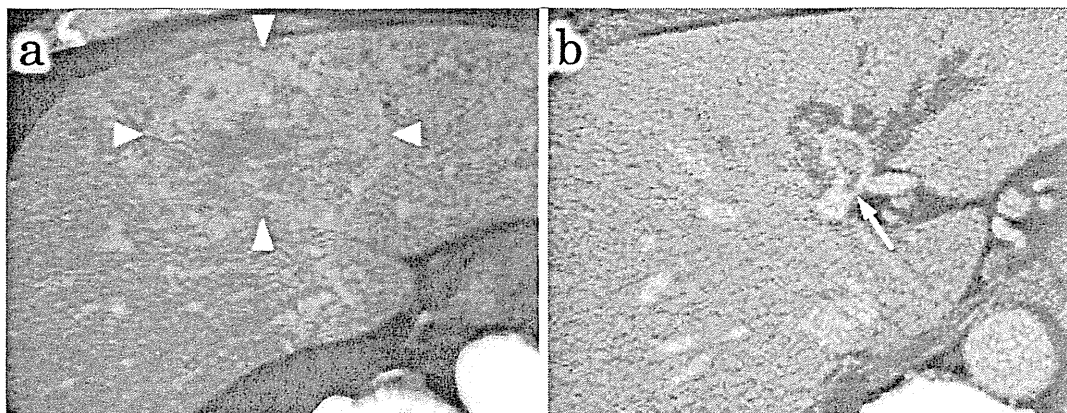


Fig. 1 Contrast-enhanced CT scan revealed an irregularly-shaped tumor in the medial segment of the liver with peripheral enhancement in the arterial phase (a: arrowheads). Axial image demonstrated the presence of tumor thrombus in the umbilical portion and the left portal vein (b: arrow).

大静脈合流部から末梢側 5 cm の範囲で腫瘍により圧排され軽度狭小化していた。

腹部造影 CT 所見：肝内側区域を主座として、動脈相で辺縁から造影され、平衡相で淡く不均一に造影される 6 cm 大の腫瘍と (Fig. 1a), 腫瘍から連続して臍部、左枝に至る門脈内の欠損像、および左葉肝内胆管の拡張を認めた (Fig. 1b)。また左および中肝静脈は腫瘍による浸潤を受けていた。

以上の所見から、門脈腫瘍栓を伴う腫瘍形成型の肝内胆管癌、ないし混合型肝癌、St-ML, 6.0 cm, S0, N0, Vp3, Vv2, B2, P0, M0, T3N0M0, Stage III と診断し、手術を行った。

手術所見：肝内転移、腹膜播種なし。肝内側区域表面に腫瘍を触知した。術中迅速病理組織学的診断にて、8a, 16b lint リンパ節いずれも転移陰性で、肝十二指腸間膜内に腫大したリンパ節を認めなかったことより、リンパ節郭清は不要と判断した。術中超音波検査で腫瘍は中肝静脈に接していたため、腫瘍が露出しないように前区域の一部と中肝静脈を含む拡大左葉切除術を施行した。術中迅速診断で左肝管断端は腫瘍進展陰性、また門脈については、術中超音波検査で腫瘍栓が門脈左枝内に留まっていることを確認の上、腫瘍栓より中枢側の門脈左枝根部で結紮切離した。

切除標本肉眼所見：腫瘍は肝内側区域から外側区域にかけて存在する 6 cm 大の境界明瞭な充実性腫瘍であった。腫瘍剖面は黄白色で軽度膨隆を認める弾性軟の部分と、その周囲の灰白色で膨隆を認めない弾性硬の部分から構成されていた。また内側区域門脈枝から門脈臍部、左枝に腫瘍栓を認めた (Fig. 2)。腫瘍より切離面までの肉眼的距離は最短 5 mm であった。

病理組織学的検査所見：組織像は主に 3 種に分類でき、占める割合が多い順に、1) 充実性増殖部 (60%)：小型類円形不整核と好酸性胞体を有する腫瘍細胞が充実性に増殖する領域 (Fig. 3a)、2) 紡錘形細胞 (肉腫様) (30%)：肉腫に類似した紡錘形の腫瘍細胞が著明な線維間質の増生を伴い増殖する領域 (Fig. 3b)、1) と 2) の間に 3) 中分化型腺癌 (10%)：不整な癒合腺管や篩状構造を有する中分化型腺癌が散在する領域 (Fig. 3c)、から構成され、これら 3 成分には移行像を認めた。また門脈腫瘍栓は組織学的には紡錘形細胞から形成されていた。免疫染色検査では充実性増殖部は上皮系のマーカーである cytokeratin (以下、CK と略記) 7 陽性、epithelial membrane antigen (以下、EMA と略記) 陽性、間葉系のマーカーである vimentin 陽性、紡錘形細胞は CK7 陰性、EMA 陰性、vimentin 陽性、中分化型腺癌は CK7 陽性、EMA 陽性、vimentin 陰性であり、いずれの腫瘍も抗肝細胞抗体は陰性であった (Fig. 4)。以上より、病理組織診断は cholangiocellular carcinoma with sarcomatous differentiation, mass forming type, 6.0×6.0×5.0 cm, ig, fc(-), sf(-), s0, n0, vp3, vv2, va0, b2, p0, sm(-), im(-), T3N0M0, Stage III であった。

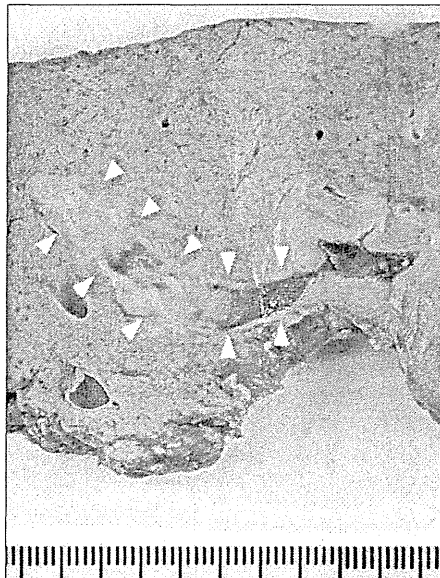


Fig. 2 Macroscopic finding of the resected specimen. Tumor thrombus (arrowheads) was seen in the medial segmental portal branch and the left portal vein.

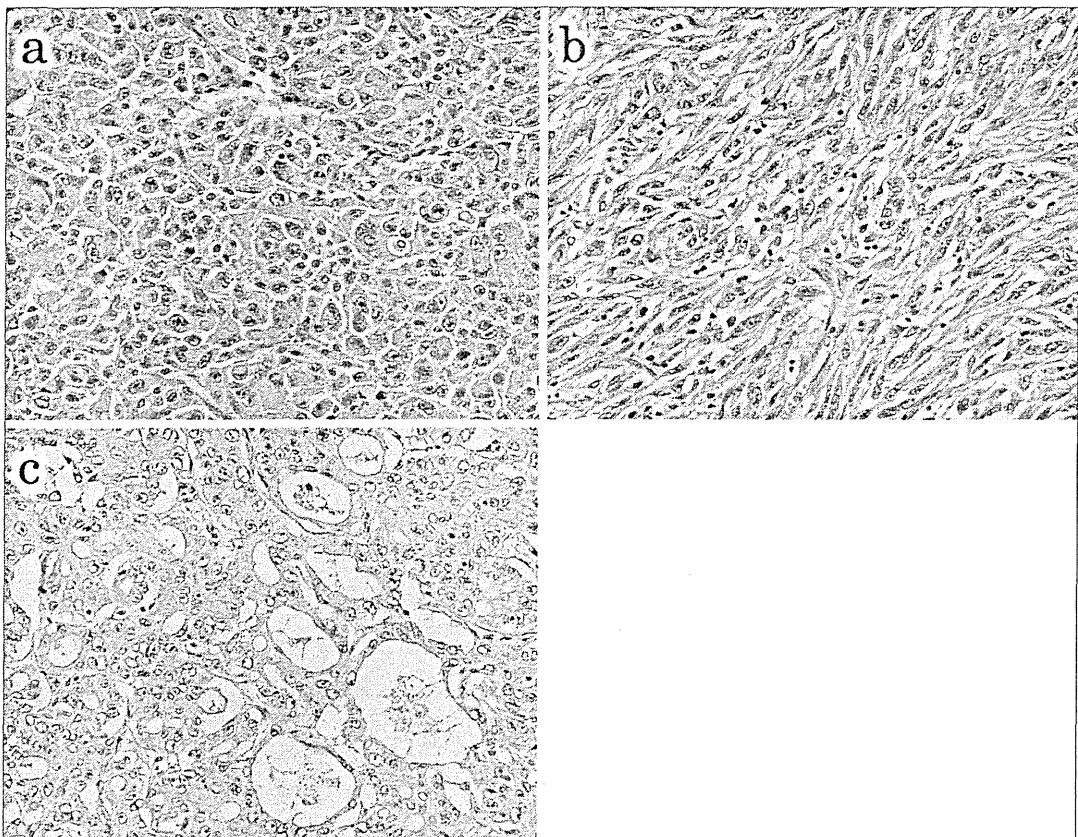


Fig. 3 Histological findings of the tumor. The hepatic tumor was composed of the solid proliferative component with small oval nuclei and eosinophilic cytoplasm (a), the spindle-shaped sarcomatous component with abundant fibrous stroma (b) and the moderately differentiated adenocarcinoma component with distorted tubular glands with cribriform formation (c).

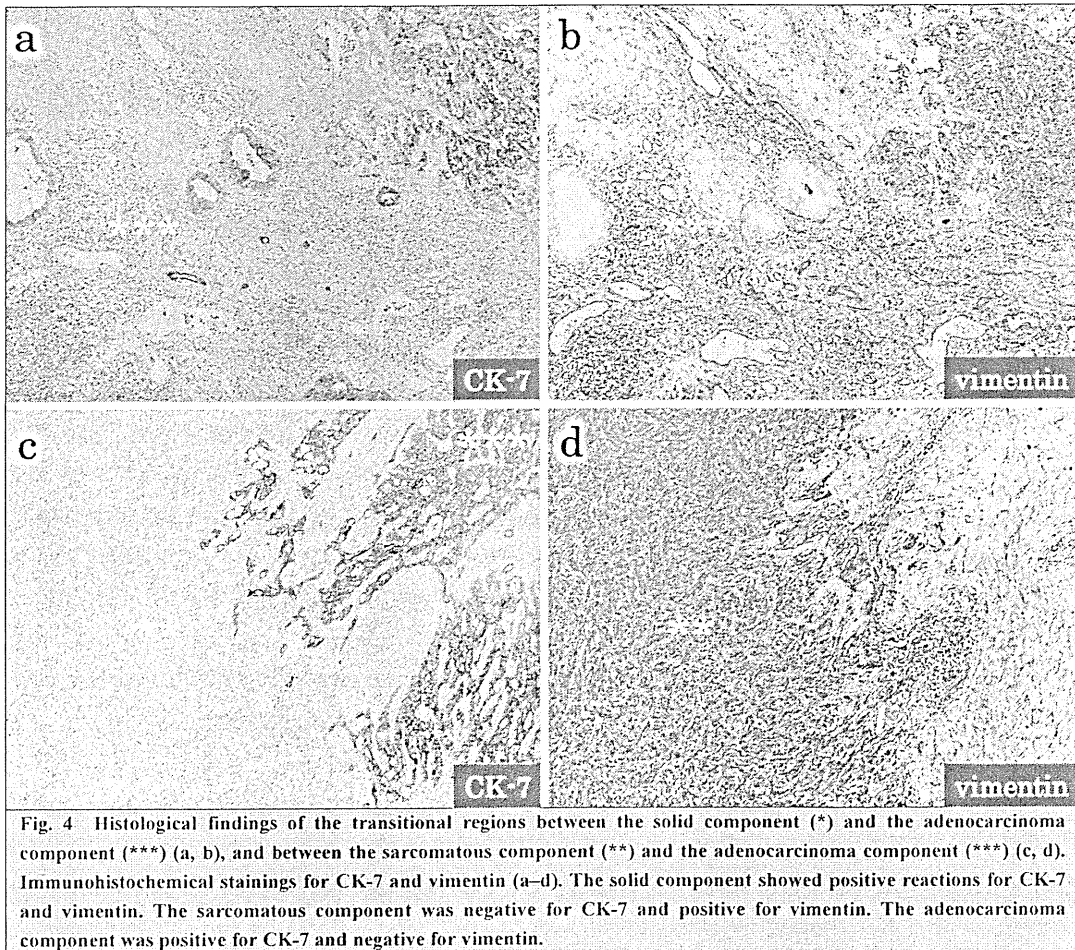


Fig. 4 Histological findings of the transitional regions between the solid component (*) and the adenocarcinoma component (***) (a, b), and between the sarcomatous component (**) and the adenocarcinoma component (***) (c, d). Immunohistochemical stainings for CK-7 and vimentin (a-d). The solid component showed positive reactions for CK-7 and vimentin. The sarcomatous component was negative for CK-7 and positive for vimentin. The adenocarcinoma component was positive for CK-7 and negative for vimentin.

術後経過：術後第15病日に退院した。術後8か月のCTで肝内多発転移および縦隔リンパ節転移を認めため、gemcitabineによる全身化学療法を開始した。術後16か月頃よりCA19-9の上昇および再発巣の増大を認め、progressive disease（以下、PDと略記）と判定、化学療法をgemcitabine + cisplatinへ変更したが、5か月間でPDとなり、その後S-1投与するもPDのため緩和医療へ移行した。術後27か月現在生存中である。

考 察

肝内胆管癌は肝細胞癌と比較し切除成績は不良で、診断された時点で切除不能である症例も少なくない。肝内胆管癌の治療成績が不良である要因としては、早期発見が困難であること、血管侵襲傾向が強く肝動脈および門脈に高頻度に浸潤すること、リンパ管・神経周囲侵襲、リンパ節転移および腹膜播種が多いこと²⁾などが挙げられる。

本邦における原発性肝癌に占める肝内胆管癌の割合は、4.4%と報告されている³⁾。中でも肉腫様変化を伴う胆管癌は肝内胆管癌の4.5%とまれである⁴⁾。肉腫様変化とは、病理組織学的には「いわゆる癌肉腫」に相当し、以前より「真の癌肉腫」との区別が混乱が生じていた。最近では「真の癌肉腫」は上皮由来の癌腫と間葉系細胞由来の肉腫が混在し、肉腫成分に骨や軟骨などの明らかな特異の間葉系腫瘍成分が含まれるものと定義され、「いわゆる癌肉腫」は一見肉腫様に見えるが特定の肉腫の特徴をもたず、癌腫と肉腫間に移行部が存在し、癌腫が肉腫様に分化したものと定義されている⁵⁾。本症例では肉腫様部分に特定の

分化を認めず、さらに、癌腫と肉腫様成分の間に移行像を認めることから、「いわゆる癌肉腫（肉腫様変化）」に相当すると考えられた。

肉腫様変化を伴った肝内胆管癌の切除報告例は、医学中央雑誌で1983年から2011年9月までの期間で「肝内胆管癌」、「胆管細胞癌」、「肉腫様」をkey wordに検索した結果、会議録を除いて8例、またPubMedで「intrahepatic cholangiocarcinoma」、「cholangiocellular carcinoma」、「sarcomatous」、「sarcomatoid」をkey wordに検索した結果、27例あり、自験例を含め36例であった¹⁾⁹⁻²⁴⁾。報告例の臨床的特徴として、平均年齢65歳(37-87歳)で、男性21例、女性15例と男性にやや多く、初発症状は腹痛や発熱が多く、これらは出血、壊死像や腫瘍増大速度に関連していると考えられる。また、腫瘍径は平均8.5cm(2.5-22cm)で、診断時にはすでに大きな腫瘍となっており、増殖能が高いことを示唆する結果であった。肝内胆管癌では一般的にCEAやCA19-9が上昇することが多いが、肉腫様変化を伴う肝内胆管癌では、腫瘍マーカーの陽性率はCEA 16%、CA19-9 48%とそれほど高くない。また画像診断でも特徴的な像はなく、通常肝内胆管癌と鑑別困難である¹⁵⁾。治療法は手術による完全切除が唯一長期予後を期待できる方法とされ、化学療法や放射線療法の有効性は明らかではない。病理組織学的検査所見では85%の症例で肉腫様成分が優勢で、vimentin陽性率85%、CK陽性率86%、EMA陽性率65%であった。Nakajimaら¹⁾は肉腫様成分でCKやEMA陽性の症例は上皮系の特徴を有し、陰性症例はより未分化に近い脱分化を示していると報告している。

予後については、過去報告例で予後判明33例中19例は術後あるいは診断後5か月以内に死亡しており、非常に不良である。診断時にすでに肝内転移、リンパ節転移、腹膜播種を来し根治手術が不可能な症例や、術後再発時に進行が早く、全身状態不良で化学療法や放射線療法を施行できない症例が多くみられた。また、転移巣判明12例中、肉腫様成分を含んだ11例の予後は特に不良であったが¹⁾⁶⁾⁹⁾¹⁷⁾²¹⁾、腺癌成分のみを転移を示した症例の予後は良好であった¹⁾。術後再発に対する治療の報告はMalhotraら²⁴⁾の1例のみと少なく、術後5週間で多発肝転移および腹膜播種を来したが、gemcitabine + cisplatin投与により部分寛解を示し、術後29か月再発生存中と報告されている。

本症例では腫瘍は病理組織学的検査所見では中分化型腺癌、充実性増殖部、紡錘形細胞の3成分からなり、互いに移行像を認めた。さらに、免疫染色検査で充実性増殖部と中分化型腺癌はkeratin AE1/3、CK7、CK19陽性を示し、紡錘形細胞は陰性。一方、充実性増殖部と紡錘形細胞はvimentin陽性を示し、中分化型腺癌は陰性であったことから、充実性増殖部は低分化型腺癌に相当し、中分化型腺癌が脱分化して、充実性増殖部さらに、紡錘形細胞へと肉腫様変化を来していったとする機序が考えられた。またその肉腫様成分もCK陰性、EMA陰性で、より未分化に近い形質を有していると考えられた。

原発性肝癌追跡調査報告書²⁵⁾によると、肝内胆管癌の7.7%にVp3以上の組織学的門脈侵襲が確認されているが、通常、肝内胆管癌の門脈侵襲は周囲からの浸潤による狭窄や閉塞が特徴であり、肝細胞癌のように肉眼的に明らかな門脈腫瘍栓を認めることはまれである²⁵⁾。なお、山本ら²⁶⁾によると肝内胆管癌で門脈腫瘍栓を認めた症例は全て腫瘍形成型であった。

Vp3以上の門脈腫瘍栓を伴った肝内胆管癌の切除報告例は、医学中央雑誌で1983年から2011年9月までの期間で「肝内胆管癌」、「胆管細胞癌」、「門脈腫瘍栓」をkey wordに検索した結果、会議録を除いて7例の報告があり、PubMedで「intrahepatic cholangiocarcinoma」、「cholangiocellular carcinoma」、「portal vein tumor thrombus」をkey wordに検索した結果、2例の報告があり、計9例であった^{27)~35)}。男性6例、女性3例で、腫瘍径は平均8.6cm(4-15cm)、病理組織学的検査所見では中分化型腺癌4例、高分化型腺癌2例、低分化型腺癌1例で、いずれも主腫瘍と門脈腫瘍栓は同じ組織像を示し、門脈腫瘍栓と肝内胆管癌の間に特徴的な病理組織学的特徴は認めなかった。山本ら²⁶⁾は門脈腫瘍栓を認めた症例では術後の残肝再発率が高く、長期生存例はみられていないと報告しており、門脈腫瘍栓が重要な予後因子としている。また治療法に関して、龍野ら³⁵⁾は門脈本幹に突出するように進展した腫瘍栓合併例で、術後に残肝再発が高率

に起きる危険性を考慮して肝動注化学療法を先行させたが、腫瘍栓が片側の門脈枝内に留まっている場合には、術中の癌細胞の掻み出しの危険性は少ないため術前肝動注化学療法の必要性はないとしている。

肝内胆管癌は、本邦での規約上、原発性肝癌の一つとして取り扱われているが、その生物学的特性は胆管癌に近いとされ、国際的には胆道癌の一つとして扱われることが多い。肝内胆管癌を含む胆道癌切除後の補助化学療法に関しては、明確に有効性が示された無作為比較試験の結果はいまだ報告されておらず、標準的治療として確立されていないのが現状である。一方、切除不能・再発胆道癌に対しては一般的に gemcitabine³⁶⁾や S-1³⁷⁾による化学療法が行われてきたが、最近では gemcitabine 単剤療法と gemcitabine + cisplatin 併用療法を比較した英国の大規模第 III 相試験 (ABC-02 試験)³⁸⁾の結果、gemcitabine + cisplatin 併用療法群で、gemcitabine 単剤療法群と比較して有意な生存期間の延長が確認され (生存期間中央値 11.7 か月 vs. 8.3 か月)、gemcitabine + cisplatin 併用療法が国際的な標準治療として位置づけられるようになってきている。

本症例は Vp3 門脈腫瘍栓を有し、かつ肉腫様変化を伴う肝内胆管癌であったため、予後は不良と思われたが、比較的長期の生存が得られている。本症例が長期生存している要因としては、手術で門脈腫瘍栓を含めて一括に切除できたこと、組織像で腫瘍内の肉腫様成分の占める割合が約 30%と比較的少なかったこと、肝内胆管癌の予後不良因子である肝内転移やリンパ節転移が切除した時点で認められなかったこと、元来腺癌が脱分極して肉腫様変化を来した腫瘍のため再発後の gemcitabine や gemcitabine + cisplatin による化学療法で一定期間 stable disease の状態が得られたこと、などが考えられた。Vp3 門脈腫瘍栓や肉腫様変化を伴い、予後不良とされる肝内胆管癌の中にも、本症例のように化学療法が有効な症例もあることから、遠隔転移や肝内多発転移、リンパ節転移など、他の予後不良因子を認めない場合には積極的に切除を行い、術後再発が見られた場合には化学療法による集学的治療を行っていくことが、長期生存を得るためには重要と考えられる。

利益相反：なし

文献

- 1) Nakajima T, Tajima Y, Sugano I, Nagao K, Kondo Y, Wada K. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical evaluation of seven cases. *Cancer*. 1993 Sep;72(6):1872-7.
- 2) 小林 達則, 三村 久, 金 仁洙, 高倉 範尚, 浜崎 啓介, 津下 宏, ほか. 胆管細胞癌の診断および進展様式. *日本消化器外科学会雑誌*. 1987;20(11):2572-8.
- 3) 日本肝癌研究会. 第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004-2005). *肝臓*. 2010;51(8):460-84.
- 4) Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of Tumor Pathology. Series 3*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2001. p. 245-80.
- 5) Yamamoto Y, Ojima H, Shimada K, Onaya H, Hiraoka N, Mizuguchi Y, et al. Long-term recurrence-free survival in a patient with primary hepatic carcinosarcoma: case report with a literature review. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Feb;40(2):166-73.
- 6) Sasaki M, Nakanuma Y, Nagai Y, Nonomura A. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous transformation: an autopsy case. *J Clin Gastroenterol*. 1991 Apr;13(2):220-5.
- 7) Haratake J, Yamada H, Horie A, Inokuma T. Giant cell tumor-like cholangiocarcinoma associated with systemic cholelithiasis. *Cancer*. 1992 May;69(10):2444-8.
- 8) Imazu H, Ochiai M, Funabiki T. Intrahepatic sarcomatous cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol*. 1995 Oct;30(5):677-82.
- 9) Honda M, Enjoji M, Sakai H, Yamamoto I, Tsuneyoshi M, Nawata H. Case report: intrahepatic cholangiocarcinoma with rhabdoid transformation. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Aug;11(8):771-4.
- 10) Itamoto T, Asahara T, Katayama K, Momisako H, Dohi K, Shimamoto F. Double cancer—hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma with a spindle-cell variant. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1999;6(4):422-6.
- 11) Matsuo S, Shinozaki T, Yamaguchi S, Takami Y, Obata S, Tsuda N, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with extensive sarcomatous change: report of a case. *Surg Today*. 1999;29(6):560-3.
- 12) Shimada M, Takenaka K, Rikimaru T, Hamatsu T, Yamashita Y, Kajiyama K, et al. Characteristics of sarcomatous cholangiocarcinoma of the liver. *Hepatogastroenterology*. 2000 Jul-Aug;47(34):956-61.
- 13) 沖村 明, 西上 隆之, 中正 恵二, 山田 章彦, 高梨 忠朗, 植松 邦夫. 特異な組織像を示した肝内胆管細胞癌の 1 例. *診断病理*. 2000;17(2):174-5.

- 14) 柴田直哉, 上田裕滋, 大内田次郎, 豊田清一, 畠山金太, 林透, ほか. 肝内胆管癌の特殊型 肉腫様変化を伴った1例. 消化器画像. 2001;3(5):617-21.
- 15) Kaibori M, Kawaguchi Y, Yokoigawa N, Yanagida H, Takai S, Kwon AH, et al. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2003;38(11):1097-101.
- 16) 徳丸勝悟, 長谷川洋, 坂本英至, 小松俊一郎, 河合清貴, 田畑智丈, ほか. 肉腫様変化を伴った胆管細胞癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2005;38(5):521-6.
- 17) Sato K, Murai H, Ueda Y, Katsuda S. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma of round cell variant: a case report and immunohistochemical studies. *Virchows Arch.* 2006 Nov;449(5):585-90.
- 18) 塩沢英輔, 河野修一, 大阿久俊郎, 竹村正伸, 野呂瀬朋子, 高梨秀一郎, ほか. 多発肝膿瘍様の画像所見を呈し, 肉腫様胆管細胞癌と考えられた1例. 診断病理. 2006;23(3):212-6.
- 19) 橋本真治, 中野聡夫, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人, 木下平, ほか. 肉腫様変化を伴った肝内胆管癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2006;67(9):2162-7.
- 20) 山口由美, 西土井英昭, 村上敏. 肉腫様変化を伴った胆管細胞癌の1例. 臨床外科. 2007;62(10):1423-7.
- 21) Tsou YK, Wu RC, Hung CF, Lee CS. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: clinical analysis of seven cases during a 15-year period. *Chang Gung Med J.* 2008 Nov-Dec;31(6):599-605.
- 22) 近藤裕美子, 高野将人, 森田剛平, 武田麻衣子, 榎本泰典, 笠井孝彦, ほか. 肉腫様肝内胆管癌と肉腫様肝細胞癌の2症例. *Journal of Nara Medical Association.* 2008;59(5):175-81.
- 23) 保田敏一郎, 仁熊健文, 高木敏行, 藤岡真一, 大澤俊哉, 能勢聡一郎, ほか. 肉腫様変化を伴う肝内胆管癌の1例. 肝臓. 2010;51(9):521-7.
- 24) Malhotra S, Wood J, Mansy T, Singh R, Zaitoun A, Madhusudan S. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *J Oncol.* 2010;2010:701476.
- 25) Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, Arishima T, Hashimoto M. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer.* 1977 Jan;39(1):232-46.
- 26) 山本雅一, 高崎健. 肝内胆管癌の進展様式. 胆と膵. 1997;18(11):1105-9.
- 27) 佐々木洋, 今岡真義, 岩永剛, 藤田真, 川本誠一, 春日井博志, ほか. 左門脈第一枝内腫瘍栓と著明なA-Pシャントを認めた肝内胆管癌の1症例. 形態学上肝細胞癌が肝内胆管癌か診断困難であった症例. 奥平雅彦編. 東京: 国際医書出版: 1986. p. 140-2.
- 28) 島津元秀, 江崎哲也, 鈴木治郎, 小森義之, 菅谷宏, 蓮見昭武, ほか. 門脈内腫瘍塞栓(Vp3)を伴うまれな胆管細胞癌に対する肝切除・腫瘍塞栓摘除後長期生存中の1例. 肝臓. 1992;33(1):54-9.
- 29) 市東昌也, 神徳純一, 宮崎洋史, 亀井秀策. 門脈内腫瘍塞栓により肝右葉萎縮を伴った胆管細胞癌の1切除例. 日本消化器外科学会雑誌. 1996;29(11):2160-4.
- 30) Shimahara Y, Fujii K, Konishi Y, Yamamoto Y, Honda G, Jimuro Y, et al. Nine-year survivor after resection of cholangiocellular carcinoma with tumor thrombi in the main portal trunk. *J Gastroenterol.* 1998 Oct;33(5):755-60.
- 31) 蓮池康徳, 本告正明, 服部哲也, 藤田淳也, 三嶋秀行, 沢村敏郎, ほか. 術前5-FU大量動注療法によって手術した進行性肝内胆管癌の1例. 癌と化学療法. 1999;26(12):1909-12.
- 32) Kwon BJ, Rhim H, Kim YS, Koh BH, Cho OK. Peripheral cholangiocarcinoma with extensive tumor thrombi in the portal venous system: case report. *Abdom Imaging.* 2000 Nov-Dec;25(6):615-7.
- 33) 太田俊介, 山口竜三, 中西賢一, 田近徹也, 堀明洋. 肝門索内腫瘍栓を伴った胆管細胞癌と尿管癌の同時性重複癌の1切除例. 日本消化器外科学会雑誌. 2002;35(12):1812-6.
- 34) 加藤孝章, 片桐聡, 有泉俊一, 小寺由人, 高橋豊, 今井健一郎, ほか. 門脈腫瘍栓を伴い, AFPが高値を示した腫瘍形成型肝内胆管癌の1例. 肝臓. 2008;49(12):568-73.
- 35) 龍野玄樹, 鈴木昌八, 落合秀人, 犬塚和徳, 神藤修, 守野彰晋, ほか. 肝動注化学療法施行後に切除した門脈腫瘍栓合併肝内胆管癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2011;44(6):699-705.
- 36) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006 May;57(5):647-53.
- 37) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer.* 2004 Nov;91(10):1769-74.
- 38) Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr;362(14):1273-81.

CASE REPORT

A Case of Intrahepatic Cholangiocarcinoma with The Left Portal Vein Tumor Thrombus (Vp3) Containing a Sarcomatous Component

Tetsuo Tsukahara¹⁾, Satoshi Nara¹⁾, Hidenori Ojima²⁾, Seiji Oguro¹⁾,
Yoji Kishi¹⁾, Minoru Esaki¹⁾, Kazuaki Shimada¹⁾ and Tomoo Kosuge¹⁾

¹⁾Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital

²⁾Division of Molecular Pathology, National Cancer Center Research Institute

A 70-year-old man complaining of epigastralgia visited our hospital for the treatment of a hepatic mass. The serology for viral hepatitis was negative, but his serum CA19-9 level was elevated. Contrast-enhanced computed tomography demonstrated a heterogeneously enhanced tumor, 6 cm in diameter, in the medial segment of the liver, the tumor thrombus extending to the left portal vein and the intrahepatic bile ducts dilatation of the left liver. Under a diagnosis of mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma, extended left hepatectomy was performed. Pathologically, the tumor consisted of a moderately differentiated adenocarcinoma component, a solid proliferative component and a spindle-shaped sarcomatous component, and there was gradual transition among the different components. The portal vein tumor thrombus was composed of the spindle-shaped sarcomatous component. Eight months after surgery, CT showed multiple liver and mediastinal lymph node metastases. He then underwent systemic chemotherapy, and remains alive for 27 months after the initial surgery. Case reports of intrahepatic cholangiocarcinoma with portal vein tumor thrombus are rare, and this case is, to the best of our knowledge, the first report of intrahepatic cholangiocarcinoma with portal vein tumor thrombus containing a sarcomatous component. We present here the clinicopathological characteristics of this disease and review the previous reports.

Key Words: intrahepatic cholangiocarcinoma, portal vein tumor thrombus, sarcomatous component

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(7):732-739]

Reprint requests: Tetsuo Tsukahara Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital

5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045 JAPAN

Accepted: February 22, 2012

