

学位論文題名

Extrahepatic bile duct carcinoma with
extensive intraepithelial spread:
A clinicopathological study of 21 cases

(表層拡大進展型肝外胆管癌21例の臨床病理学的検討)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 肝外胆管癌には浸潤癌に隣接して上皮内癌が長距離に渡って存在するものがあり、表層拡大型胆管癌とされている。胆管癌における上皮内癌の生物学的意義については未だ不明であったが、Wakai らの報告では手術時に遺残した上皮内癌が術後晩期再発を起こす可能性が示唆され、申請者らも遺残した上皮内癌が晩期に再発した症例を2例報告した。これらから、上皮内癌が予後に重要な意味を持つ可能性が示唆された。しかし、表層拡大進展型肝外胆管癌の臨床病理学的特徴は未だ不明である。今回の研究の目的は、表層拡大型胆管癌の臨床病理学的特徴を明らかにすることである。

【対象と方法】 **対象**：北大病院第2外科で行われた肝外胆管癌手術症例117例とした。**上皮内癌の形態学的定義**：主病巣の癌細胞に類似し、Zen らが提唱した胆管の上皮異形度分類である Biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) の BilIN-3 であるものとした。**表層拡大進展の定義**：主病巣から片側 2cm 以上上皮内癌が進展しているものとした。**主病巣の臨床病理学的特徴の検討**：主病巣の臨床病理学的因子（位置、UICC 分類に基づいた浸潤度(pT)、リンパ節転移(pN)、遠隔転移(pM)、組織学的分化度、門脈浸潤、肝浸潤、膵浸潤、静脈浸潤、リンパ管浸潤、神経周囲浸潤、肉眼的形態）を表層拡大進展群と非進展群間で検討した。統計は χ^2 乗検定または Fisher 検定を用いた。**免疫組織学的検討**：表層拡大進展症例において上皮内進展部と主病巣とに免疫組織学的検討を行った。染色は p53, CEA, MUC1, Mesothelin を使用し 10% 以上を陽性とした。**生存分析**：表層拡大進展群と非拡大進展群間に置ける術後生存を log-rank test を用い比較した。

【結果】 **表層拡大進展症例**：表層拡大群は 21 例 (18%) であった。**主病巣の臨床病理学的因子の比較**：男女比は 19 : 2, 平均年齢は 65(34-84)歳であった。主病巣の臨床病理学的検討では、表層拡大進展群は非拡大進展群に比して、膵内胆管発生し(13例:p=0.008)、肉眼的に明瞭な隆起を示し (19 例:p<0.001)、組織型は高分化で(12 例:p=0.005)、浸潤は pT1 または 2 の胆管壁内に限局する(13 例:p=0.04) 傾向にあった。特に、明瞭な隆起を示すものに関しては、全 117 例中 56 例であり、その 34%が表層拡大を伴っていた。**表層拡大進展部の組織学的分類と主病巣肉眼分類との関係**：表層拡大進展部は組織学的に低乳頭型または平坦型に分類された。低乳頭型は上皮内癌で覆われた fibrovascular core を持ち、平坦型は正常粘膜と同じ構造であった。17 例(81%)が低乳頭型の進展を示していた。低乳頭型を示した症例の主病巣はすべて肉眼的に明瞭な隆起を示し、4 例の平坦型は 2 例において主病巣が明瞭な隆起を示したが、残りの 2 例は肉眼的にほぼ平坦な形態を示していた。**免疫組織学的検討による主病巣と表層拡大進展部との関係**：主病巣と表層拡大

大進展部が陽性になった症例は、p53 が 7 例(33%)と 5 例(24%), CEA が 16 例(67%)と 12 例(57%)でこの 2 つの染色については、表層拡大進展部陽性例は主病巣も陽性であった。MUC1 に於いては主病巣と表層拡大進展部の陽性症例が、17 例(81%)と 13 例(62%)で主病巣陰性かつ表層進展部陽性であった症例が 2 例みられた。mesothelin については主病巣では 6 例(21%)で陽性であったが、表層拡大進展部陽性は 1 例のみであった。この症例の表層進展部は細胞異型度が高かった。生存分析：表層拡大進展群は非拡大進展群に比して、有意に予後が良好であった($p=0.009$)。無再発生存中 8 例のうち 2 例(術後 18, 35 ヶ月)は上皮内癌で断端陽性であった。10 例が再発し、再発死亡例のうちの遺残胆管再発 3 例はすべて断端から 3 mm 以内に上皮内癌を認め、術後無再発期間は 54, 66, 130 ヶ月、術後生存期間は 75, 70, 143 ヶ月であった。

【考察】 本研究は表層拡大進展型肝外胆管癌の臨床病理学的検討に関する最初の報告である。本研究で示されたことは、拡大進展群の主病巣は明瞭な隆起を示し、浸潤性の弱いものが多いことであった。術後の予後は良好であったが、遺残した上皮内癌は術後晩期再発を起こす可能性が示唆された。拡大進展の頻度は約 18%とそれほど多いものではなかったが、主病巣が明瞭な隆起を示すものに関しては 34%が拡大進展を示していた。よって術前の精査において隆起性病変が確認された場合には、表層拡大進展の可能性を考慮する必要が示唆された。表層拡大進展の発生については以下の 3 つの様式が示唆された。

(1)：浸潤の表面から側方へ進展するもの、(2)：広く存在した上皮内癌(BiIIN)から浸潤癌が発生するもの、(3)：浸潤癌の浸潤部に巻き込まれた部分から側方へ進展するものである。表層拡大進展症例は、組織学的分化度が高分化で、浸潤性が弱く、明瞭な隆起性の主病巣を示すことが多かった。このような主病巣の表面から側方進展するものが最も典型的な進展様式(1)と考えられた。Zen らの BiIIN-Cholangiocarcinoma sequence の検討では、p53 は BiIIN3 では約 11%にしか陽性でないのに対し、invasive cholangiocarcinoma では 82%に陽性であった。これにより p53 は胆管癌の癌発生の最終段階に発現すると考えられた。今回の検討でも、主病巣のみ p53 が陽性であるものが 2 例ありこのような症例に関しては(2)の発生様式が考えられた。Hasan らの膵癌に対する mesothelin の免疫組織学的検討において、浸潤癌には陽性であったが、隣接する異型上皮にはほとんど陰性であったと報告され、mesothelin は浸潤癌の marker と考えられる。今回の検討では mesothelin は、上皮内進展部には 1 例のみにしか陽性でなく、浸潤部にのみ陽性である症例が 4 例認められた。しかも、上皮内進展部 mesothelin 陽性例は、上皮の異型度が極めて高いものであった。従ってこの症例では(3)の発生様式が考えられた。術前の生検では、上皮内癌は炎症性・再生性変化を示した上皮と判別が難しいことが多い。今回の検討では p53, CEA, MUC1 のいずれかが陽性であった症例は 16 例(76%)であり、これらを同時に施行することによって上皮内進展の判定がより効果的に行うことができると考えられた。表層拡大進展症例は予後良好であった。これは、主病巣が高分化で、浸潤性の弱いものが多いことによると考えられた。しかし、3 例で局所の晩期再発を起こしており、手術時には表層拡大進展部を含む完全切除が望ましい。しかし膵、肝の合併切除を含んだ拡大手術は患者に非常に大きな侵襲を与える。表層拡大進展を呈する症例は、主病巣が予後良好な性質を持つことが多いため、主病巣の切除のみでも数年の予後が期待できる。従って、表層拡大進展部の完全切除を目的とする拡大手術は患者の年齢、全身状態を考慮したうえで施行するべきであると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 笠 原 正 典
副 査 教 授 松 野 吉 宏
副 査 教 授 近 藤 哲

学 位 論 文 題 名

Extrahepatic bile duct carcinoma with extensive intraepithelial spread: A clinicopathological study of 21 cases

(表層拡大進展型肝外胆管癌21例の臨床病理学的検討)

肝外胆管癌には浸潤癌に隣接して上皮内癌が広範囲に存在するものがあり、表層拡大進展型胆管癌とされているが、その臨床病理学的特徴は未だ不明である。今回の研究の目的は、表層拡大進展型胆管癌の臨床病理学的特徴を明らかにすることである。

対象は北大病院第2外科で切除された肝外胆管癌 117 例とした。上皮内癌の主病巣からの進展距離を測定した結果、主病巣から片側 2cm 以上上皮内癌が進展している症例の頻度が低いことから、主病巣から片側 2cm 以上上皮内癌が連続して存在するものを表層拡大進展型 (21 例)、その他を通常型 (96 例) とした。主病巣の臨床病理学的因子 (年齢、性別、肝外胆管における主病巣の位置、UICC 分類に基づいた浸潤度(pT)、リンパ節転移(pN)、遠隔転移(pM)、組織学的分化度、門脈浸潤、肝浸潤、膵浸潤、静脈浸潤、リンパ管浸潤、神経周囲浸潤、肉眼的形態) を表層拡大進展型と通常型間で検討した。主病巣の肉眼型は胆管内腔に明瞭な隆起を示す限局型 (乳頭型または結節型)、またはほぼ平坦な平坦浸潤型に区別した。統計は χ^2 乗検定または Fisher 検定を用いた。

表層拡大進展型は通常型に比して、膵内胆管に多く発生し(13 例 : $p=0.008$)、肉眼的に明瞭な隆起を示す限局型で (19 例 : $p<0.001$)、組織型は高分化で(12 例 : $p=0.005$)、深達度は pT1 または 2 で胆管壁内に限局し、(13 例 : $p=0.04$)、肝、門脈浸潤陰性(19 例 : $p=0.049$)の傾向にあった。主病巣が限局型の症例は、全 117 例中 56 例であり、その 34%が表層拡大進展を伴っていた。log-rank test を用いた表層拡大進展型と通常型間の生存率の比較では、表層拡大進展型は有意に予後が良好であった($p=0.009$)。通常型での再発死亡はすべて術後 5 年以内であったが、表層拡大進展型では 5 年以降の再発死亡例を 3 例認め、そのすべてが遺残胆管再発で、初回手術時胆管断端から 3 mm 以内に上皮内癌を認めた。表層拡大進展型の上皮内癌部の組織学的構造は低乳頭型 (17 例 : 81%) または平坦型 (4 例 : 19%) に分類された。低乳頭型は上皮内癌で覆われた fibrovascular core を持ち、平坦型は偽重層、細胞密度の上昇を認めるが平坦な構造であった。肉眼的には低乳頭型の粘膜は浮腫状、赤色顆粒状であった。平坦型は肉眼的に白色、平坦で正常粘膜と区別がつかなかった。低乳頭型を示した症例の主病巣の肉眼型はすべて限局型で、4 例の上皮内癌部が平坦型の症例は 2 例において主病巣が平坦浸潤型であった。表層拡大進展型 21 例の主病巣、上皮内癌部の両者に p53,

CEA, MUC1 抗体を使用し免疫組織学的検討を行った。いずれも non-neoplastic な上皮細胞には染色されないとされている抗体である。染色された細胞が 10%以上あった症例を陽性とした。その結果、いずれの抗体においても主病巣と上皮内癌部が同じ染色態度を示すものが最も多く認められた。

本研究は表層拡大進展型肝外胆管癌の臨床病理学的検討に関する最初の報告である。本研究で示されたことは、表層拡大進展型の主病巣は明瞭な隆起を示し、浸潤性の弱いものが多いことであった。術後の予後は良好であったが、遺残した上皮内癌は術後晩期再発を起こす可能性が示唆された。表層拡大進展の頻度は約 18%とそれほど多いものではなかったが、主病巣が限局型の症例では 34%が表層拡大進展を示していた。よって術前の精査において隆起性病変が確認された限局型の場合には、表層拡大進展の可能性を考慮する必要が示唆された。表層拡大進展型は予後良好であった。これは、主病巣が高分化で、浸潤性の弱いものが多いことによると考えられた。しかし、3例で局所の晩期再発を起こしており、手術時には表層拡大進展部を含む完全切除が望ましい。しかし脾、肝の合併切除を含んだ拡大手術は患者に非常に大きな侵襲を与える。表層拡大進展を呈する症例は、主病巣が予後良好な性質を持つことが多いため、主病巣の切除のみでも数年の予後が期待できる。従って、表層拡大進展部の完全切除を目的とする拡大手術は患者の年齢、全身状態を考慮したうえで施行するべきであると考えられる。表層拡大進展の発生については (1): 主病巣から側方へ進展するもの、(2): 広く存在した上皮内癌から浸潤癌が発生するもの、の 2つの様式が示唆された。表層拡大進展症例は、組織学的分化度が高分化で、深達度が浅く、限局型の主病巣を示すことが多かった。このような主病巣の表面から側方進展するものが最も典型的な進展様式(1)と考えられた。一方、主病巣部が表層拡大進展型の中ではまれな平坦浸潤型が 2例とも上皮内癌部がまれな平坦型であったことから、上皮内癌部が広範囲に存在するまれな状態から浸潤癌が発生したと推察された。

口頭発表に続き、副査松野吉宏教授より主病巣の形態による癌の性質の違いについて、主査笠原正典教授より表層拡大進展型胆管癌に関する今後の研究課題について、最後に副査近藤 哲教授より上皮内癌部が平坦型である癌の field cancerization についての質問があった。

いずれの質問に対しても申請者はその主旨をよく理解し、自らの研究内容と文献的考察を混じえて適切に回答した。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有すると判定した。