

当院における肝内胆管癌の臨床的検討

市立室蘭総合病院 消化器内科

石上 敬介 金戸 宏行

飯田 智哉 佐々木 基

永縄 由美子 中垣 卓

佐藤 修司 清水 晴夫

市立室蘭総合病院 外科

佐々木 賢一 渋谷 均

市立室蘭総合病院 臨床検査科

小西 康宏 今 信一郎

要 旨

当院で経験した肝内胆管癌について後方視的に検討した。対象は 2001 年 1 月から 2012 年 12 月までに当院で肝内胆管癌と診断した 29 症例。男性/女性：20/9 例、年齢中央値 71 歳(40-93 歳)、背景肝疾患は HBV/HCV/肝内結石/胆道拡張症術後：2/4/2/1 例、同時性異時性重複癌 8 例であり、肉眼型は腫瘤形成型/腫瘤形成+胆管浸潤型/胆管内発育型：11/17/1 例、組織型は高分化型/中分化型/低分化型：4/15/10 例、Stage I/II/III/IV_A/IV_B：0/5/4/1/19 例であった。初回治療は、外科的切除(治癒度 A/B)/化学療法/best supportive care(BSC)：7(3/4)/13/9 例であり、生存期間中央値は全症例で 328 日、切除群/化学療法群/BSC 群：1320/305/134 日であった。生存期間に関与する因子としては、単変量解析で腫瘍径、CEA 値、リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無、stage、治療の有無であり、多変量解析では stage と治療の有無であった。

キーワード

肝内胆管癌、危険因子、予後

緒 言

肝内胆管癌は肝原発の悪性腫瘍の約 4%程度とされ、男性でやや多いと言われている。多くは正常肝に発生するが、慢性ウイルス性肝炎や肝硬変、肝内結石症などを背景として発生する例も報告され、世界的にもその頻度が増加している。根治的肝切除が最も有効な治療方法であるが、30-40%が診断時に既に切除不能な進行癌として発見され¹⁾、化学療法を要する症例も多い。

今回、2001 年 1 月から 2012 年 12 月までに当院で肝内胆管癌と診断した 29 例を後方視的に検討した。

対象・方法

2001 年 1 月から 2012 年 12 月までに当院で肝内胆管癌と診断し、外科切除、剖検、生検などで組織的に確定診断が得られた 29 例を対象とした。患者背景、腫瘍背景、治療内容、予後などに関して解析を行った。生存率は Kaplan-Meier 法を、有意差検定には Logrank 法を用いて $p < 0.05$ を有意とした。予後予測因子の同定には Cox

比例ハザードモデルを用いた。

結 果

全対象 29 例の患者背景は、男性/女性：20/9 例、年齢中央値 71 歳(40-93 歳)、背景肝疾患は HBV/HCV/肝内結石/胆道拡張症術後：2/4/2/1 例、同時性異時性重複癌 8 例(胃癌 3 例/大腸癌 4 例/胆管癌 1 例/腎癌 1 例/膀胱癌 1 例/乳癌 1 例/皮膚癌 1 例;重複あり)であった(表 1)。腫瘍背景は、腫瘍径中央値 5.0 cm (2.0-10.2 cm)、肉眼型は腫瘤形成型/腫瘤形成+胆管浸潤型/胆管内発育型：11/17/1 例、組織型は高分化型/中分化型/低分化型：4/15/10 例、stage I/II/III/IV_A/IV_B：0/5/4/1/19 例であった。腫瘍マーカーは、CEA 中央値 7.1 ng/mL (1.4-1652.4 ng/mL)、CA19-9 中央値 304.5 U/mL (2-146458 U/mL)であった(表 2)。

初回治療は、外科的切除(治癒度 A/B)/化学療法/best supportive care(BSC)：7(3/4)/13/9 例であり、治療法別の臨床病期は、表 3 に示す通りである。化学療法の first line としては UFT/FP/TS-1/GEM/GEM+

表1 患者背景

年齢 (year)	71 (40-93)
性別 男/女	20/9 (69.0/31.0%)
背景肝疾患	
HBV	2 (6.9%)
HCV	4 (13.8%)
肝内結石	2 (6.9%)
胆道拡張症術後	1 (3.4%)
同時性・異時性重複癌	8 (27.6%)

表3 治療法別の臨床病期

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV _A	Stage IV _B
外科治療	0	3	2	0	2
化学療法	0	0	1	1	11
BSC	0	2	1	0	6

表4 初回治療

外科切除	7 (24.1%)
Cur A	3 (10.3%)
Cur B	4 (13.8%)
化学療法	13 (44.8%)
UFT	1 (3.4%)
FP	2 (6.9%)
TS-1	1 (3.4%)
Gem	5 (17.2%)
Gem+CDDP	4 (13.8%)
BSC	9 (31.0%)

CDDP：1/2/1/5/4例であった(表4)。全症例の生存期間中央値(Median Survival Time：以後MST)は328日であり、切除群/化学療法群/BSC群：1320/305/134日と、外科治療例で有意に生存期間が長く、また化学療法群もBSC群と比較して有意に生存期間が長かった(図1)。生存期間に関与する因子としては、単変量解析で腫瘍径、CEA値、リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無、stage、治療の有無であり(表5)、多変量解析ではstageと治療の有無であった(表6)。

考 察

肝内胆管癌の罹患率は、一般的に男性に高いとされているが、国や地域によって様々であり、これまで危険因子としては原発性硬化性胆管炎(Primary Sclerosing Cholangitis：PSC)や肝内結石症、胆管嚢胞性疾患などの因子が確定的とされている。

肝内胆管結石症の4.0-8.8%、先天性胆道拡張症の7.9%に胆管癌が合併すると報告されており^{2,3)}、当院においても肝内結石症例2例、先天性胆道拡張症術後症例1例をみとめた。

表2 腫瘍背景

Stage I	0 (0.0%)
II	5 (17.2%)
III	4 (13.8%)
IV _A	1 (3.4%)
IV _B	19 (65.5%)
腫瘍径 (cm)	5.0 (2.0-10.2)
肉眼型	
腫瘤形成型	11 (37.9%)
腫瘤形成+胆管浸潤型	17 (58.6%)
胆管内発育型	1 (3.4%)
組織型	
高分化型	4 (13.8%)
中分化型	15 (51.7%)
低分化型	10 (34.5%)
腫瘍マーカー	
CEA (ng/mL)	7.1 (1.4-1652.4)
CA19-9 (U/mL)	304.5 (2-146458)

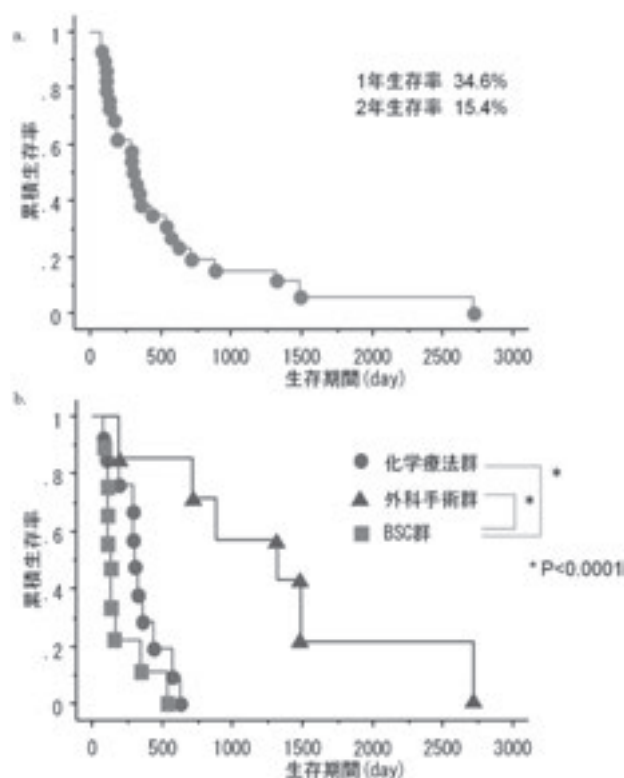


図1 累積生存率

a：全症例のMSTは328日、1年生存率34.6%、2年生存率15.4%であった。

b：治療法別では、外科治療例で有意に生存率が高く、化学療法群もBSC群と比較して有意に生存率が高かった。

また近年では本邦におけるretrospective cohort studyおよびアジア諸国におけるcase-control studyにより、慢性ウイルス性肝炎との関連性も指摘されてきている。肝内胆管癌におけるHBs Ag陽性率は13.5-48.6%、HCV陽性率は36%と報告されており、本邦にお

表5 生存に寄与する因子 (単変量解析)

	P value	95% CI	OR
年齢	0.5692	0.947-1.031	0.988
性別	0.0835	0.900-5.475	2.220
背景肝疾患	0.6556	0.353-1.927	0.824
CEA	0.0063	1.001-1.004	1.002
CA19-9	0.1156	1.000-1.000	1.000
腫瘍径	0.0007	1.215-2.069	1.586
肉眼型 (腫瘍/胆管浸潤)	0.7698	0.509-2.492	1.126
分化度 (分化型/低分化型)	0.1821	0.767-4.048	1.762
リンパ節転移	0.0045	0.110-0.666	0.270
遠隔転移	0.0417	0.161-0.965	0.394
Stage	0.0017	1.292-3.023	1.976
治療の有無	0.0023	1.680-10.803	4.260

表6 生存に寄与する因子 (多変量解析)

	P value	95% CI	OR
CEA	0.4119	0.999-1.002	1.001
腫瘍径	0.5331	0.798-1.546	1.111
リンパ節転移	0.3425	0.450-9.943	2.116
遠隔転移	0.5284	0.460-4.543	1.445
Stage	0.0010	1.657-7.411	3.504
治療の有無	0.0006	3.461-50.249	17.674

ける健常者での陽性率 (HBs Ag 2.0-7.0%、HCV Ab 2.0-2.9%) と比較して高い結果となっている^{4,5)}。当院における肝内胆管癌症例における HBs Ag 陽性・HCV Ab 陽性症例はそれぞれ 6.9%・13.8%であり、既報よりやや低いものの健常者における陽性率よりは高かった。

さらに今回の検討では異時性・同時性重複癌症例を 27.6%にみとめたが、重複癌については肝細胞癌との重複例をはじめ報告が散見される程度であり、重複癌の頻度や予後については詳細な解析はなされていない。当院における重複癌症例は、胃癌や大腸癌、乳癌、皮膚癌、腎癌など様々であった。

肝内胆管癌は、原発性肝癌取扱い規約における肉眼分類で腫瘍形成型、腫瘍形成+胆管浸潤型、胆管浸潤型、胆管内発育型に分かれ、全国原発性肝癌追跡調査報告によるとその頻度はそれぞれ 63.1%、21.9%、7.2%、4.3%と報告されている⁷⁾。肉眼分類別の予後としては胆管内発育型が最も良好とされ、全国主要施設における肝内胆管癌切除例の 5 年生存率が 29%、うち胆管内発育型の 5 年生存率は 79.3%と報告されている⁸⁾。当院での症例もほとんどが腫瘍形成型および腫瘍形成+胆管浸潤型であり、また胆管内発育型であった 1 例は外科治療後 46 か月の生存を得ている。

生存期間については、本邦における肝内胆管癌切除例

の MST が 20 か月⁹⁾、肝内胆管癌を含む胆道癌に対する GEM および GEM+CDDP の MST がそれぞれ 7.7 か月および 11.2 か月と報告されている⁷⁾。症例数が少ないものの、当院における外科的切除群の MST は既報より長く、化学療法群の MST も既報と大きな差がない結果であった。外科治療群の生存期間が有意に長かったことから、切除可能な早期の段階で診断することが重要と考えられ、ウイルス性肝炎や肝内胆管結石などの危険因子を有する症例や他臓器癌症例における肝スクリーニング検査の重要性が示唆された。

生命予後に寄与する因子としては、リンパ節転移の有無が独立した予後因子であると報告されている^{6,9)}。今回の検討では、腫瘍径、CEA 値、リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無、stage、治療の有無が単変量解析で生命予後に寄与すると考えられ、多変量解析ではリンパ節転移の有無は有意とはならず stage と治療の有無が生命予後に寄与する因子となった。

結 語

2001 年 1 月から 2012 年 12 月までに当院で肝内胆管癌と診断した 29 症例について、後方視的に検討し、背景疾患や治療ごとの生存期間、予後予測因子について解析した。

肝内胆管癌の危険因子と考えられている HBV、HCV、肝内結石症などは当院での症例でもみとめられ、肉眼分類の割合や生存期間に関しても既報と大きな差はなかった。

生存期間に寄与する因子としては、多変量解析で stage と治療の有無が挙げられ、早期発見・早期治療が重要と考えられる。

文 献

- 1) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 小俣政男, 神代

-
- 正道, 坂元亨宇, 高安賢一, 林 紀夫, 幕内雅敏, 松山 裕, 門田守人: 第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005). 肝臓 51: 460-484, 2010.
- 2) 佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 安田是和: 肝内結石症の全国調査からみた肝内胆管癌のリスク. 胆と膵 34: 465-468, 2013.
- 3) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, 高松英夫, 田代征記: 全国集計からみた先天性胆道拡張症. 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率とその特徴. 胆と膵 31: 1293-1299, 2010.
- 4) Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T: Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 17: 742-748, 2010.
- 5) 松本和也, 斧山 巧, 武田洋平, 原田賢一, 八島一夫, 孝田雅彦, 村脇義和: 肝炎ウイルスキャリアにおける胆管癌のリスク. 胆と膵 34: 481-486, 2013.
- 6) Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, Ariizumi S, Aoki T, Kokudo N, Ebata T, Nagino M, Ohtsuka M, Miyazaki M, Tanaka E, Kondo S, Uenishi T, Kubo S, Yoshida H, Unno M, Imura S, Shimada M, Ueno M, Takada T: Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18: 443-452, 2011.
- 7) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M, Kondo S, Nagaoka S, Funai J, Koshiji M, Nambu Y, Furuse J, Miyazaki M, Nimura Y: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 103: 469-474, 2010.
- 8) Ikezawa K, Kanai M, Ajiki T, Tsukamoto T, Toyokawa H, Terajima H, Furuyama H, Nagano H, Ikai I, Kuroda N, Awane M, Ochiai T, Takamura S, Miyamoto A, Ioka T: Retrospective analysis of the difference of prognosis between unresectable and recurrent biliary tract cancer. *JSMO, Abstract #MIS5-5*, 2012.
- 9) 石井隆道, 波多野悦朗, 田浦康二郎, 瀬尾 智, 成田匡大, 上本伸二: 進行胆道癌の長期生存に関わる予後因子の解析ならびに再発症例に対する治療方針の検討. 癌の臨 59: 33-37, 2013.