

氏 名(本 籍) ^{かわもと}川 本 ^{とおる}徹 (茨 城 県)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 甲 第 1134 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

審 査 研 究 科 医 学 研 究 科

学 位 論 文 題 目 肝門部胆管癌の臨床病理学的研究

主 査 筑波大学教授 医学博士 板 井 悠 二

副 査 筑波大学教授 医学博士 小 形 岳 三 郎

副 査 筑波大学教授 医学博士 大 塚 藤 男

副 査 筑波大学教授 医学博士 松 下 松 雄

副 査 筑波大学助教授 医学博士 三 井 清 文

論 文 の 要 旨

<目的>

肝門部胆管癌は拡大切除術にもかかわらず、5年生存率が最も低い癌の一つである。その原因として、肝門部胆管が門脈・肝動脈本幹・主分枝に接近しており、これらの血管や肝臓に浸潤した癌組織の完全切除が困難なことがあげられる。過不足のない適切な切除術を行うためには、肝門部胆管癌の進展様式とその範囲の把握は極めて重要である。しかしながら、多数の積極的拡大切除例において、肝門部胆管癌の進展様式とその範囲を検討した報告はなく、肝側胆管断端、特に肝内肝管の外科的切除における病理組織学的検討は未だ不十分である。本研究では、特に肝管粘膜、壁内及び外膜における進展様式を観察し、肝管断端、及び門脈や肝動脈との剥離面における癌浸潤の有無との関連について検討した。一方、癌細胞の増殖、浸潤、転移能が各種増殖因子、細胞接着因子、癌関連抗原などの発現と関係していることが知られている。このような細胞生物学的性状を知ることとは治療法の決定や予後を推定する上で、重要な情報となると考えられる。本研究では、DNA polymerase δ の補助蛋白である proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の発現を指標として、免疫組織学的に肝門部胆管癌組織の増殖能をあわせ評価した。

<対象と方法>

病理組織学的進展様式の検討には、筑波大学消化器外科で切除された肝門部胆管癌44例を用いた。胆管長軸方向に直角に全割標本を作製し、癌の組織型や浸潤範囲、特に肝側方向の癌先進部の浸潤形態に注目して検討した。PCNAを用いた免疫組織学的検討には33例を用いた。増殖能の評価は癌

組織部,あるいは非癌組織部の細胞500-1000個に対する PCNA 陽性細胞の百分率を算出して行った。また癌組織を胆管内腔に面した表層部,門脈や肝動脈との剝離面に近い深部浸潤部,胆管断端に近い肝側方向進展部に分けて,おのおのの PCNA 陽性率も比較検討した。

<結果>

肝門部胆管癌はその組織学的進展様式から,肝側方向における癌先進部が粘膜内であるもの(粘膜進展型: $n=13$)と胆管壁内やグリソン鞘内であるもの(壁内進展型: $n=31$)との2型に大別することができた。2型の進展様式と切除縁における癌浸潤との関係は異なり,壁内進展型では肝管断端,特に肝内胆管分枝の断端ならびにその近傍の外膜剝離面,門脈・肝動脈との剝離面の両切除縁で癌陽性となる頻度が有意に高かった。また,粘膜進展型の癌は肉眼的に乳頭状を示し,組織学的には乳頭腺癌が有意に多かった。それに対し壁内進展型の癌は肉眼的に結節型,または浸潤型を示し,組織学的に管状腺癌や低分化腺癌が有意に多く認められた。すなわち,肉眼型や組織型が癌の進展様式と比較的良く対応することが判明した。

PCNA の免疫組織学的検討からは,肝門部胆管癌の陽性率は正常上皮 ($4.3 \pm 1.7\%$) より有意に高いのみならず,癌巢の部位によって異なることが明らかとなった。すなわち,胆管内腔に面する表層部や肝管断端近傍の肝側方向進展部の癌の PCNA 陽性率は低く (15.1 ± 6.5 , $10.7 \pm 5.1\%$), 深部浸潤部において陽性率 ($22.4 \pm 9.4\%$) が有意に高いことが示された。

[結論及び考察]

肝門部胆管癌は肝側方向への進展様式より,粘膜進展型と壁内進展型の2型に分類され,この進展様式が癌の肉眼像や組織型と比較的良く対応することが明らかとなった。粘膜進展型の癌に比べ,壁内進展型の癌は浸潤傾向が高く,外科的切除縁に癌細胞が遺残しやすい。従って,術前検査により癌の肉眼像や組織型からその進展様式を推測し,適切な外科的切除範囲を決定することが重要である。また,PCNA の免疫組織学的検討から,剝離面近傍である深部浸潤部の癌細胞の増殖能が高いことが示された。肝門部胆管癌の多数を占める壁内進展型の癌は増殖能の高い癌細胞が遺残しやすく,再発の可能性が高いものと予想される。従って,壁内進展型の症例では,特に外科的切除後の放射線照射や化学療法などの併用療法が不可欠であるものと考えられる。

審 査 の 要 旨

肝門部胆管癌の予後は悪い。早期発見の困難さに加え,重要血管が近接する解剖学的特徴より拡大切除術は困難であり,またみだりに過剰な手術は許されない。合理的手術を行うためには腫瘍の広がりを知ることが必要である。しかし,浸潤性発育が少なくなく,最新の画像技術を駆使しても術前,術中にこれを知ることが極めて困難である。本論文では積極的拡大手術で名高い本学の切除標本44例を用い,腫瘍の進展形式,浸潤形態に着目し,病理組織学的,免疫組織学的検討を行っている。癌先進部の形状から肝門部胆管癌は粘膜進展型,壁内進展型の2型に大別でき,両者間で癌の肉眼型,組織型にかなりの有意差があり,また深部浸潤部では PCNA により高い癌増殖能が示さ

れた。本研究が臨床的有用性を持つにはこの2型への分類の妥当性をそれぞれの Stage 別、治療法別の予後の差より示す必要があり、一方、術前、術中検査でこれをいかに診断するかも今後に残された課題といえる。細胞生物学的特徴に関して、PCNA 以外の手法では明確な結論が得られなかったが、将来この面からも解明されることが望ましい。本研究は治療成績の向上をはかるべく、肝門部胆管癌の病理的検索に取り組み、その一端を解明したものとして十分評価できる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。