高齢者剖検例における胆嚢癌・胆管癌の検討

—特に胆石症との関連について—

木村 理 大坪浩一郎 嶋田 裕之*
黒田 慧** 森岡 恭彦**

＜要 約＞ 胆嚢癌および胆管癌の剖検例における頻度を解析し、特に胆石症との関連について検討した。高齢者主体の剖検例4,482例(男2,237例, 女2,245例, 平均年齢77.7歳)について剖検記録を調査し、以下の結果を得た。1. 胆嚢癌は94例, 2.1% (男24例, 女70例, 69～98歳, 平均年齢80.5歳)にみられ, 女性例が男性例に比べ有意に高率であった($p<0.01$)。2. 男性における胆嚢癌および胆嚢結石の頻度は60歳から94歳までは加齢とともに増加する傾向が認められた(それぞれ $p<0.01$, $p<0.05$)が, 胆嚢結石例における胆嚢癌合併頻度は60歳台以降では有意差がなかった。3. 女性では胆嚢癌および胆嚢結石の頻度, 胆嚢結石例における胆嚢癌合併頻度はいずれも60歳台以降有意差がなかった。4. 胆嚢癌は胆嚢結石保有例において非保有例に比べ有意に高く, さらに比較的早期の胆嚢癌には非胆嚢癌例に比べ, 有意に高率の胆嚢結石の合併を認めた ($p<0.01$)。また胆嚢結石の種類では, 胆嚢癌非合併例に比し合併例においてコレステロール石が有意に高率に認められた ($p<0.05$)。これらは胆嚢癌の背景因子としての胆石症, ことにコレステロール石の重要性を示唆するものである。5. 胆管癌(乳頭部癌および肝内胆管細胞癌は除く)は33例, 0.7% (男19例, 女14例, 66～91歳, 平均年齢78.2歳)にみられた。胆管癌には性差はみられず, 胆管結石保有例には非保有例に比し有意に高率の胆管癌合併を認めた($p<0.01$)が, 多くの症例で胆管閉塞部位よりも上流に小さな結石を認めたことや, 胆道手術例11例では手術時に胆管結石がみられていないことから, 胆管癌に伴う二次的な胆石形成も否定し得なかった。

Key words : 胆嚢癌, 胆管癌, 胆石症, 背景因子

緒 言

胆嚢癌の背景因子の一つとして, 胆嚢結石は古くから挙げられている。老年者剖検例にみられる胆嚢結石の頻度が加齢とともに増加することはすでに報告¹⁾したが, 胆嚢癌や胆管癌との関連に着目した統計学的検索は未だ十分とはいえない。特に高齢者を主体とした胆石保有例における胆嚢癌および胆管癌の合併頻度についての年齢層別の分析は少ない²⁾。また, 胆嚢癌が女性に多いこともよく知られた事実であり, 昭和58年の日本病理剖検輯報³⁾によれば, 胆嚢癌の男女比は1:3であり, さらに男女各々における胆嚢癌の年齢層別頻度は45歳から94歳の間で加齢とともに高くなる。しかし, 剖検輯報では胆石症との関連は必ずしも明らか

ではない。そこでわれわれは, 高齢者を主体とする剖検例について胆嚢癌および胆管癌の統計学的検索を行い, あわせて背景因子としての胆石の役割について考察を加えた。

対象と方法

1960～1986年の間に東京都老人医療センターにおいて行われた, 高齢者を主体とした連続剖検5,000例のうち, 胆石の有無の明らかな4,482例(男2,237例, 女2,245例, 0～106歳, 平均年齢77.7歳)を対象として, 剖検記録より胆石症, 胆嚢癌, 胆管癌症例の年齢, 性別, 胆石合併の有無, 胆石の種類について検索した。

得られたDataはDECのVAX-11/750コンピュータを用い, 検定はいずれもSPSSXを用いて χ^2 検定, および直線回帰による検定を行った。

成 績

対象4,482例のうち胆嚢癌は94例, 2.1% (男24例, 女70例, 男:女=1:2.9(男<女, $p<0.01$), 69～98

W. Kimura, K. Ohtsubo : 東京都老人総合研究所臨床病理

* H. Shimada : 東京都老人医療センター病理

** A. Kuroda, Y. Morioka : 東京大学第一外科
受付日, 1986. 12. 12

歳、平均年齢80.5歳)にみられ、また胆管癌(乳頭部癌および肝内胆管細胞癌は除く)は33例、0.7%(男19例、女14例、男:女=1:0.74、66~91歳、平均年齢78.2歳)にみられた。胆嚢結石は957例、21.4%(男404例、女553例、43~105歳、平均年齢78.7歳)、胆管結石は143例、3.2%(男76例、女67例、50~94歳、平均年齢79.4歳)にみられた。結石が胆嚢、胆管の両方に認められたものはそれぞれに算入した。なお、胆嚢摘出手術施行例は155例であった。

胆嚢癌

胆嚢結石症および胆嚢癌について男女別に年齢層別頻度を検索した(Table 1)。男性の胆嚢結石および胆嚢癌の頻度は加齢とともに高くなる傾向を示し、それぞれ60歳から94歳までの頻度を直線回帰で検定したと

1.5%と男性の0.6%に比べ2.5倍であり、胆嚢癌の頻度は胆石の有無にかかわらず有意に女性が高かった($p<0.01$)。胆嚢結石保有957例のうち胆嚢癌合併は57例、6.0%にみられ、胆嚢結石非保有3,525例における胆嚢癌の頻度1.0%にくらべ6.0倍と有意に高率であった($p<0.01$) (Table 2)。なお胆嚢癌例の胆嚢結石合併頻度は60.6% (57/94)であった。

剖検時に偶然発見された比較的早期の胆嚢癌で、胆嚢管や胆管の閉塞が存在しない12例では、胆嚢結石合併は6例(50%)に認められ、進展した胆嚢癌82例における胆嚢結石合併頻度62.2% (51/82)との間には、有意差は見られなかったが、非胆嚢癌例における胆嚢結石の頻度20.5%にくらべ有意に高率であった($p<0.01$)。

胆嚢結石を合併した胆嚢癌57例のうち、検索し得た

Table 1 Incidences of gallbladder (GB) stone and carcinoma and incidence of GB carcinoma in GB stone cases (carcinoma/stone ratio) by age and sex

Age group	Male				Female			
	No. of cases	Incidence of GB stone (%)	Incidence of GB ca. (%)	GBca./stone ratio (%)	No. of cases	Incidence of GB stone (%)	Incidence of GB ca. (%)	GBca./stone ratio (%)
0-29	9	0	0	0	11	0	0	0
30-49	19	5.3	0	0	14	14.3	0	0
50-59	36	8.3	0	0	17	23.5	0	0
60-64	89	19.1	0	0	60	30.0	0	0
65-69	254	13.0	0.8	3.0	160	26.9	3.8	9.3
70-74	435	16.8	0.5	2.7	344	25.6	2.3	5.7
75-79	550	20.2	1.3	3.6	498	23.9	2.8	8.4
80-84	485	18.1	1.9	4.5	538	22.3	3.9	9.2
85-89	251	20.7	0.8	1.9	378	26.2	3.2	8.1
90-94	93	23.7	3.2	9.1	174	28.7	2.9	8.0
95-99	14	28.6	0	0	43	18.6	7.0	12.5
100-	2	0	0	0	8	12.5	0	0
Total	2237	18.1	1.1	3.5	2245	24.6	3.1	7.8

ころ、有意差が認められた(それぞれ $p<0.01$, $p<0.05$)。しかし胆嚢結石保有例の胆嚢癌合併頻度では、加齢による増加はみられなかった。女性における胆嚢結石および胆嚢癌の頻度、胆嚢結石保有例の胆嚢癌合併頻度については、加齢とともに増加する傾向はみられなかった。

男女別にみた胆嚢癌と胆石症との関連を検索した(Table 2)。胆嚢結石保有例における胆嚢癌合併頻度は、女性が7.8%と男性の3.5%に比べて2.2倍高く、また胆嚢結石非保有例における胆嚢癌合併頻度は女性が

Table 2 Relationship between gallbladder carcinoma and stone in male and female. Higher occurrence of GB carcinoma in the patients with GB stone than in those without stone and in the female cases than in the male

	GBca./ GBstone (+)	GBca./ GBstone (-)
Male	3.5(%) (14/404)	0.6(%) (11/1833)
Female	7.8(%) (43/553)	1.5(%) (26/1692)
Total	6.0(%) (57/957)	1.0(%) (37/3525)

Table 3 Age related incidence of extrahepatic bile duct (EHBD) stone and carcinoma and carcinoma/stone ratio

Age group	No. of cases	Incidence of EHBD stone (%)	Incidence of EHBD ca. (%)	EHBDca./stone ratio (%)
0—29	20	0	0	0
30—49	33	0	0	0
50—59	53	3.8	0	0
60—64	149	1.3	0	0
65—69	414	2.7	1.0	9.1
70—74	779	2.6	0.9	5.0
75—79	1048	3.4	0.8	5.6
80—84	1023	3.2	0.9	3.0
85—89	629	4.1	0.5	3.8
90—94	267	4.9	0.7	7.7
95—99	57	0	0	0
100—	10	0	0	0
Total	4482	3.2	0.7	4.9

Table 4 Relationship between extrahepatic bile duct carcinoma and stone in male and female. Higher occurrence of EHBD carcinoma in the patients with EHBD stone than in those without stone

	EHBDca./EHBD stone (+)	EHBDca./EHBD stone (—)
Male	3.9(%) (3/76)	0.7(%) (16/2161)
Female	6.0(%) (4/67)	0.5(%) (10/2178)
Total	4.9(%) (7/143)	0.6(%) (26/4339)

41例の胆石の種類は、コレステロール石（以下コ石）19（46.3%）、ビリルビン石（以下ビ石）16（39.0%）、その他6（14.6%）であった。対照として検索した非胆嚢癌連続剖検632例（1984～1986年）中の胆嚢結石95例では、胆石の種類はコ石28（29.5%）、ビ石54（56.8%）、その他13（13.7%）であった。胆嚢結石合併胆嚢癌例は非癌例に比べ、コ石が有意に高率に認められた（ $p < 0.05$ ）。

胆管癌

胆管癌および胆管結石はそれぞれ50歳台および60歳台から出現し、その頻度ならびに胆管結石保有例における胆管癌合併頻度は90歳台まではほとんど変化が見られなかった（Table 3）。また性差も見られなかった（Table 4）。

胆管結石保有143例のうち、胆管癌合併は7例4.9%で、胆管結石非保有4,439例における胆管癌の頻度0.6%に比べ、8.2倍と有意に高率であった（Table 4, $p < 0.01$ ）。胆管癌例の胆管結石合併頻度は、21.2%（7/33）であった。しかし胆管癌に胆管結石を合併した7例のうち、4例は胆管癌による胆管閉塞部位よりも上流に結石を認め、また6例は胆砂ほどではないが、米粒大以下の小さな結石（ビ石）であった。さらに胆管癌33例のうち胆道手術が行われた11例では、手術時に胆管結石は認められていない。

考 察

胆嚢癌の発生頻度は剖検例の検索では0.5⁴⁾～1.0⁵⁾%と報告されており、欧米人よりも日本人に高い⁴⁾。昭和58年の日本病理剖検輯報³⁾では1.9%である。今回の検索では2.1%とより高率であったが、これは高齢者を主たる対象としたためと考えられる。ちなみに剖検輯報³⁾の60歳以上の例では2.5%である。

男女比は1:1.3から1:3.1⁴⁾～⁹⁾で女性に多いとされ、我々の成績でも1:2.9と同様の傾向が認められている。また、胆嚢結石保有、非保有いずれの症例においても、胆嚢癌は女性に同様の比率で有意に高率に見られ、胆嚢癌の発生には、何らかの性関連因子が関与する可能性を示唆している。

さて、胆嚢癌には高率に胆嚢結石を合併し、胆嚢癌の背景因子として胆石症は重視されてきた。欧米では胆嚢癌の胆嚢結石合併率は73.2～88.4%^{10)～14)}と、わが国のそれ54～76%⁵⁾⁶⁾⁸⁾より高率である。今回の検索では胆嚢癌の60.6%に胆嚢結石の合併があり、また胆嚢結石保有例の胆嚢癌合併頻度は6.0%と、非保有例における胆嚢癌の頻度1.0%に比べて有意に高率であった（Table 2）。この結果、一すなわち胆嚢癌例における胆嚢結石の頻度が過半であること、および胆嚢結石保有例に合併する胆嚢癌の頻度が非保有例よりも高いこと一は、胆嚢結石が胆嚢癌の危険因子、関連因子であることを推察させる。いまだ内腔の閉塞が存在しない比較的早期の胆嚢癌例においても、非胆嚢癌例にくらべて有意に高率に胆嚢結石合併がみられたことや、転移性胆嚢癌には必ずしも胆嚢結石合併が多くない⁵⁾ことなどは、胆嚢結石が胆嚢癌の背景因子として重要な役割を果たしている可能性を支持する知見である。また一方では、ある原因が胆嚢結石と胆嚢癌の共通の原因となるという考えかたもある¹⁴⁾。

男女別にみた年代別胆嚢癌の発生頻度をみると、男

性では加齢とともに胆嚢結石、胆嚢癌の頻度は60歳から94歳までともに有意に増加した。また女性では、胆嚢癌および胆嚢結石の頻度はいずれも、増加傾向はない。ちなみに、昭和58年度の日本病理剖検輯報³⁾における集計について直線回帰による検定を試みたが、胆嚢癌は45歳から94歳の範囲では男女ともに加齢に比例した有意な増加が認められるが ($p < 0.01$)、60歳から94歳までではわれわれの検索と同様、男女ともに有意な上昇がみられない。胆嚢癌の発生は、60歳以降プラトーに達すると考えられる。

胆嚢結石例における胆嚢癌の合併頻度は男性では加齢とともに高くなる傾向はみられるものの、男女とも60歳から94歳までの頻度には有意差がみられない。長期の胆嚢結石の存在が胆嚢癌の発生をうながすと仮定すれば、高齢者ほど胆嚢結石の胆嚢癌合併頻度が上昇することが推測されるが、以上の結果はそれを積極的に支持する成績とはなっていない。胆嚢結石が胆嚢癌の1つの危険因子となっている可能性はあるものの、さらに種々の要因が胆嚢癌発生に関与していると考えられる。

石原ら¹⁵⁾は、1953～1981年の手術摘出胆石2,304例の種類について検索し、後期(1969～1981年)では前期(1953～1962年)に比べ、コ石の頻度が46.6%から72.2%と著明に上昇し、逆にピ石の頻度は41.5%から22.2%と減少している、と報告している。我々の胆嚢癌非合併例632例における胆嚢結石の種類を検索は、1984～1986年と最近施行された剖検例について行われたものであるが、胆嚢癌非合併例に比べ胆嚢癌合併例にコ石が有意に高率に認められた。亀田ら¹⁶⁾も1950～1964年の胆嚢結石合併胆嚢癌18例の88.9%、また横山ら⁶⁾も1963～1980年における胆嚢結石合併胆嚢癌32例のうち69%にコ石の合併を認めており、胆嚢癌発生における化学的な因子の関与が示唆される。

胆管癌の頻度は全部剖検例の0.01～0.46%^{17)～19)}と報告されている。今回の検索では0.7%とより高率であったが、高齢者が主な対象であったためと考えられる。男女比は諸家の報告¹⁹⁾²¹⁾と同様、1 : 0.76とやや男性に多い傾向を認めた。胆管癌の頻度および胆管結石例の胆管癌合併頻度は60歳台から90歳台までほぼ一定で、とくに加齢とともに増加する傾向は認められなかった。

胆管癌における胆管結石合併頻度は、38.7～57%¹⁹⁾²¹⁾²²⁾とかなり高いものから、ほとんどないとする報告²³⁾までであるが、今回の検索では21.2%とかなり

高率であった。しかし癌による胆管閉塞部位よりも上流に結石が存在する例が4例あり、しかも大多数は非常に小さなピ石であったことより、これらは胆管閉塞により二次的に発生した胆石である可能性も否定しえない。また11例の胆管癌手術例に胆管結石の合併を認めたものではなく、これまでの報告でも胆管癌と胆管結石との関連については否定的なものが多い²⁴⁾。いずれにしる胆管結石と胆管癌の症例数そのものが少なく、両者の関連については今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

文 献

- 1) 木村 理, 大坪浩一郎, 嶋田裕之, 永井秀雄, 和田祥之, 黒田 慧, 森岡恭彦: 傍乳頭憩室と胆石症および Vater 乳頭部の病理組織学的変化との関連。胆と膵 6 : 1601—1607, 1985.
- 2) 野呂俊夫, 山城守也, 中山夏太郎, 橋本 肇, 高橋忠雄, 日野恭徳, 平島得路, 内山周也, 依田一郎, 鈴木雄次郎: 高齢者無症状胆石の治療方針。胆と膵 5 : 1259—1265, 1984.
- 3) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報, 第26輯, 日本病理剖検輯報刊行会, 東京, 1983, p1454—1462.
- 4) Kune GA, Şali A: The practice of the biliary surgery. 2nd ed. Blackwell Scientific Pub. Oxford. London, Edinburgh, Boston, Melbourne, 1980, 247.
- 5) 亀田治男, 石原美美武, 柴田耕司, 月江英一, 高木一郎, 日原雅文, 山秋拓司: 胆石症と胆嚢癌。胆と膵 2 : 1621—1626, 1981.
- 6) 横山育三, 持永瑞恵, 田代征記, 上村邦紀, 今野俊光, 渡辺栄二: 胆嚢癌の臨床。胆と膵 2 : 179—191, 1981.
- 7) Strauch GO: Primary carcinoma of the gall bladder. Surgery 47 : 368—383, 1960.
- 8) 森岡恭彦, 和田祥之, 黒田 慧, 柏井昭良, 若林邦夫: 胆嚢癌の手術術式と予後一切除例の臨床病理学的検討から。消化器外科 8 : 434—441, 1985.
- 9) Hamrick RE, Liner FJ Jr, Hastings RR, Cohn I: primary carcinoma of the gallbladder. Ann Surg 195 : 270—273, 1982.
- 10) Arminski TC: Primary carcinoma of the gallbladder: A collective review with the addition of twenty-five cases from the Grace Hospital. Detroit, Michigan. Cancer 2 : 379—398, 1949.
- 11) Fraumeni JF Jr: Cancer of the pancreas and biliary tract: Epidemiological considerations. Cancer Res 35 : 3437—3446, 1975.
- 12) Hart J, Modan B, Shani M: Cholelithiasis in the aetiology of gallbladder neoplasms. Lancet 1 : 1151—1153, 1971.
- 13) Ohlsson EG, Aronsen KF: Carcinoma of the gallbladder: A study of 181 cases. Acta Chir Scand 140 : 475—480, 1974.

- 14) Piehler JM, Crichlow RW: Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 147 : 929—942, 1978.
- 15) 石原扶美武, 亀田治男: 高齢者胆石の特殊性. 胆と膵 3 : 961—966, 1982.
- 16) 亀田治男, 加藤善久: 胆嚢癌と胆石の関連について. 日本臨床 30 : 1966—1971, 1972.
- 17) 水谷迪郎, 関口定美: 胆石と胆嚢癌の関係. Medichina 13 : 214—215, 1976.
- 18) Kuwayti K, Baggenstoss AH, Stauffer MH, Priestley JT: Carcinoma of the major intrahepatic and the extrahepatic bile ducts exclusive of the papilla of Vater. Surg Gynecol Obstet 104 : 357—366, 1957.
- 19) Sako K, Seitzinger GL, Garside E: Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: Review of the literature and report of six cases. Surgery 41 : 416—437, 1957.
- 20) Stewart HL, Lieber MM, Morgan DR: Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Arch Surg 4 : 662—713, 1940.
- 21) Neibling HA, Dockerty MB, Waugh JM: Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Surg Gynecol Obstet 89 : 429—438, 1949.
- 22) Anderson A, Bergdahl L, van der Linden W: Malignant tumors of the extrahepatic bile ducts. Surgery 81 : 198—202, 1977.
- 23) Marshall J, Orloff-Nicholas P, Marassi: Tumors of the extrahepatic bile ducts. In: Bockus Gastroenterology 4th ed. vol. 6 Edward BJ (ed), Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, 1985, 3771—3781.
- 24) Edmondson HA: Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC, 1967, 91—120.

Abstract

Backgrounds of the Carcinoma of Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts

Wataru Kimura, Kohichiro Ohtsubo, Hiroyuki Shimada*,
Akira Kuroda** and Yasuhiko Morioka**

To demonstrate correlation between occurrence of carcinoma and that of gallstone of the gallbladder and biliary tract, we reviewed the protocols of gallbladder and extrahepatic bile duct carcinoma and cholelithiasis of 4482 cases (male 2237, female 2245, mean ages 77.7 years old) autopsied at the Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, during 27 years from 1960 to 1986. Gallbladder carcinoma was found in 94 cases or 2.1%. The incidence was higher in the female than in the male (male 24, female 70, $p<0.01$). Gallstone of the gallbladder was found in 957 cases or 21.4%. In the male, the incidences of gallbladder carcinoma and stone increased with age until lower half of the nineties, whereas in the female, no such tendency was found after sixties. No significant differences were found in the incidence of gallbladder carcinomas combined with chol-

ecystolithiasis among all age groups of both sexes. The incidence of gallbladder carcinoma was significantly higher in the cases with cholecystolithiasis than in those without stones ($p<0.01$). Furthermore, the incidence of gallbladder stones in the cases with stage 1 carcinoma was significantly higher than that of those without carcinoma ($p<0.01$). Cholesterol stones were more common than bilirubinate in the carcinoma patients ($p<0.05$). These results suggested the importance of cholecystolithiasis, especially that of the cholesterol stones as a background factor of gallbladder carcinoma. Extrahepatic bile duct carcinomas were 33 cases or 0.7% (male 19, female 14, no sex preference). The incidence was significantly higher in the cases with stones than in those without stones of the extrahepatic bile ducts ($p<0.01$). But the fact that small stones were found in the upstream portions of obstructions of the biliary tracts and no stones were found at operations in the 11 operated cases suggested that the stones may be secondary to the obstruction due to cancerous growth.

key words: *gallbladder carcinoma, extrahepatic bile duct carcinoma, cholelithiasis, background factors*
(Jpn. J. Geriatr 24: 432—436, 1987)

Department of Clinical Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo

* Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

** First Department of Surgery, University of Tokyo School of Medicine, Tokyo