症 例

術後8年無再発生存中の大動脈周囲リンパ節転移陽性胆嚢癌の1例

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学

安 昌 起 木 村 健二郎 田 内 潤
西 尾 康 平 天 野 良 亮 久 保 正 二

患者は63歳、女性、心窩部不快感のため近医を受診したところ、超音波検査において臍頭部付近に腫瘍性病変を指摘されたため当院を受診した。諸検査で胆嚢底部の充実性腫瘍と腫大したNo.12pリンパ節が認められ、リンパ節生検で腺癌と診断された。所属リンパ節転移を伴う胆嚢癌と診断し、拡大胆嚢摘出術、所属リンパ節郭清および傍大動脈リンパ節サンプリング術を施行した。病理組織診断は、充実腺癌、pT2 (SS), N1 (No.12p), M1 (No.16b1int), pStage IVBであった。術後3年間のゲムシタビン+シスプラチン、ゲムシタビン単剤およびテガフル・ウラシルによる補助療法を行い、術後8年間、無再発生存中である。No.16リンパ節サンプリングは病期診断、術後補助化学療法に有用であり、同リンパ節転移陽性例に対しても集学的治療により根治を含め長期予後を得られる可能性がある。

索引用語：胆嚢癌、大動脈周囲リンパ節転移、術後補助療法

緒 言

大動脈周囲リンパ節（以下、No.16LNとする）転移陽性の胆嚢癌はStage IVBであり、長期生存を得ることは難しいとされている¹⁾²⁾。No.16LN転移陽性は独立した予後不良因子で、腹膜播種や肝転移と同等に遠隔転移と判断し、一般的に手術適応外としている施設が多い。今回、著者らは、拡大胆嚢摘出術、所属LN郭清および大動脈周囲LNサンプリング術を施行し、No.16LN陽性との病理組織所見を考慮して術後補助化学療法を行った結果、現在まで8年の無再発生存が得られているpStage IVB胆嚢癌の1例を経験した。No.16LNサンプリング術の有用性と限られたLN転移個数であれば、集学的治療により長期生存が期待できる可能性を示唆する症例であり、過去の長期生存が得られたNo.16LN転移陽性の胆嚢癌の報告と比較を行い報告する。

症 例

患者：63歳、女性。

主訴：心窩部不快感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：20歳頃 虫垂炎手術歴、40歳頃 卵巣嚢腫手術歴あり。

現病歴：心窩部不快感のため近医を受診したところ、腹部超音波検査において臍頭部付近の腫瘍性病変を指摘され、精査加療目的に当院を紹介された。

入院時現症：身長150cm、体重53kg、眼球結膜に黄疸は認められなかった。腹部は平坦・軟で、腫瘍は触知されなかった。

血液検査所見：血清アミラーゼ値の軽度上昇(289U/L)が認められる以外、異常値は認められなかった (Table 1)。血清CA19-9、CEAおよびsIL-2Rの各値は正常範囲内であった。

画像所見：腹部造影CTにおいて胆嚢底部胆嚢内に20mm大の遷延性の造影効果を示す腫瘍が認められた (Fig. 1a)。さらに、肝門部門脈背側に40mm大の不均一な造影効果を呈する類円形の腫瘍が認められ、No.12pLN転移と判断した (Fig. 1b)。なお、No.16LNに明らかな腫大は認められず、遠隔転移や腹水貯留も認められなかった。超音波内視鏡下穿刺吸引法によるNo.12pのLN生検の結果、腺癌と診断された。MRIで胆嚢底部に不均一なDWIで高信号を呈する腫瘍が認められ、肝門部尾側から臍頭部に挟まれるように一部

2021年3月31日受付 2021年5月27日採用

〈所属施設住所〉

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

Table 1 Laboratory findings on admission.

WBC	6,600	/ μ l
RBC	4.44	$\times 10^6$ / μ l
Hb	13.5	g/dl
Plt	19.3	$\times 10^5$ / μ l
TP	7.0	g/dl
Alb	4.4	g/dl
BUN	11.0	mg/dl
Cre	0.62	mg/dl
Na ⁺	141	mmol/l
K ⁺	3.9	mmol/l
Cl ⁻	109	mmol/l
AST(GOT)	19	IU/l
ALT(GPT)	15	IU/l
ALP	209	IU/l
γ -GTP	23	IU/l
Amylase	289	IU/l
CRP	0.06	mg/dl
CA19-9	7	U/ml
CEA	1.8	ng/ml
sIL-2R	450	U/ml

嚢胞状の腫大したNo.12pLNが認められた。Positron emission tomography検査は行わなかった。

上記の画像所見より、No.12pLN転移を有する胆嚢底部腹腔側原発のT2胆嚢癌で、cT2N1M0 cStage III Bと診断した。No.12pLNは門脈に広く接しているが境界明瞭で圧排性変化のみであり、門脈には浸潤はないものと判断した。根治切除可能と判断し、拡大胆嚢摘出術、肝外胆管切除、所属LN郭清、ステージングのためのNo.16LNサンプリング術の方針とした。

手術所見：No.8aLNは2 cm大ほどに腫大していたが迅速組織診断で悪性所見は認められなかった。胆嚢の漿膜面に腫瘍の露出は認めなかったが、胆嚢底部に2 cm大の腫瘍を触知し、既知の胆嚢癌病変(**Fig. 2a**)と考えられた。胆嚢床の約1 cm幅の肝実質を合併切除する胆嚢床切除を、胆嚢底部から胆嚢頸部に向かって進めた。右肝動脈が胆管背側を走行するレベルで肝側胆管を切離し、脾側胆管は脾上縁で切離した。腫大したNo.12pLN (**Fig. 2b**)は門脈を背側より強く圧迫していたものの剥離可能であり、門脈合併切除することなく切除しえた。また、Kocher授動術を行い、No.16a2ならびにNo.16b1のLNサンプリングを行った。術後経過良好で、第13病日に退院となった。

病理組織学的検査所見：胆嚢底部の腫瘍の肉眼的所見は17×15mm大、乳頭浸潤型で、顕微鏡的所見は低分化腺癌の充実型(充実腺癌:solid adenocarcinoma)

であった。また、4 cm大のNo.12p、8 mm大の16b1 interのLNにそれぞれ1個のLN転移が認められた。最終病理診断は、Gf, perit, papillary-infiltrating type, 18×12mm, por1, pT2, int, INFb, ly1, v0, ne0, pDM0, HM0, EM0, PV0, A0, R0, N1 (#8a 0/1, #12p 1/1), M1 (#16a2 0/1, #16b1int 1/1), Stage IVBであった。

術後経過：肉眼的遺残は認めないもののNo.16LN転移陽性であることを考慮し、患者・家族との協議の結果、切除不能胆道癌の化学療法に準じて補助化学療法を行うこととした。そこで、術30日後よりGemcitabine(以下Gem)(1,000mg/mm²)とシスプラチン(25mg/mm²)の併用療法(以下GC療法、2投1休)を開始した。2コース開始時、Grade3の倦怠感、嘔吐、脱毛が出現したため、不耐と判断し、Gem単剤(3投1休)に変更した。Gem単剤療法9コース施行後、術1年2カ月後の画像評価において再発所見がみられないことを確認し、Gem単剤療法は終了とした。その後1カ月間のテガフル・ウラシル(600mg/日)療法を行うも脱毛が出現したため、本人の意向に沿ってテガフル・ウラシルを300mg/日に減量し、テガフル・ウラシル療法を2年間継続した。すなわち、GC療法、Gemcitabine単剤およびテガフル・ウラシルによる術後化学療法を3年間施行した。補助療法が終了し5年、術後より8年経過した現在、無再発生存中である。

考 察

高度進行胆嚢癌の予後は不良で、清水ら¹⁾によると、外科切除がなされた胆嚢癌における5年生存率はStage IVa, IVbでそれぞれ14.5%, 7.6%¹⁾であると報告されている。また、広松ら²⁾は、他部位に遠隔転移を認めないNo.16LN転移陽性例の予後(1年生存率36.4%, 中央値4.5カ月)は、肝転移や腹膜播種などの遠隔転移を認める症例の予後(1年生存率22.2%, 中央値5.1カ月)と同等の成績であったと報告²⁾しており、No.16LN転移陽性胆嚢癌は極めて予後不良とされている。そのため、術前にNo.16LN転移陽性が明らかであれば根治術を行わず化学療法の適応とし、GC療法、GS(Gem+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(以下S-1))療法あるいはGCS(GC+S-1)療法を第一選択とすることが一般的である。さらに、限られた症例において、長期間の化学療法奏効が得られた場合に根治術を行うconversion surgeryの有用性の報告もみられる^{1)~4)}。一方、原発病変のR0切除と

Fig. 1a) CT scan shows a 20-mm tumor in the gallbladder fundus (arrow). b) The 40-mm cystic tumor with a solid region can be found between the perihilar region and pancreas head (arrow).

$\frac{a}{b}$

拡大LN郭清で長期生存例が稀に報告されており、術後のCDDPを含む強力な化学療法を行った集学的治療により治癒した例も散見される³⁾⁵⁾。ただし、高度進行胆嚢癌に対する拡大手術の有効性に関する科学的根拠が乏しく、その手術適応は症例ごとに十分な検討がなされるべきである。

「切除不能胆嚢癌」「化学療法」をキーワードに医学中央雑誌（1985年11月～2020年12月、会議録を除く）で検索したところ、手術を行わず化学療法のみで5年以上生存したという報告はわずか1例⁶⁾のみであり、一般的に、治癒切除のみが唯一の長期生存をもたらすことはコンセンサスが得られている⁷⁾。一方、一般的にはNo.16LN郭清によって予後改善は期待できないと考えられている^{2)7)～10)}。Kondoら⁸⁾はNo.16LN転移

Fig. 2a) A papillary-infiltrating type tumor is present at the gallbladder fundus (arrow). b) A bile duct (arrow) with No.12 lymph node swelling.

$\frac{a}{b}$

陽性胆嚢癌は、所属LN転移陽性と比較し有意に生存率が低く、大動脈周囲LN郭清は長期生存に寄与しないと報告している。一方、Murakamiら⁴⁾は、No.16LNのサンプリングを行い転移の有無を調べることで適切な病期を診断でき、またNo.16LN転移陽性例と所属LN転移陽性例では5年生存率に有意な差はないことから、胆道癌では術前検査でNo.16LN転移を認めない症例ならば、術中迅速検査でNo.16LN転移陽性であった場合でも根治切除術が行われるべきであると述べている。

ところで、No.16LN郭清が施行された進行胆嚢癌症例において、No.16LN転移陽性例は18～44%と高率である¹⁰⁾。「胆嚢癌」「大動脈周囲リンパ節転移」をキーワードに医学中央雑誌（1983年1月～2020年6月、会議録を除く）および「gallbladder neoplasms」「para-aortic lymph node metastasis」をキーワードにPubMed（1950年～2020年6月）で検索した範囲では、No.16LN転移陽性胆嚢癌症例のうち、拡大LN郭清を含む手術後3年以上の長期生存例^{9)～19)22)}は12例あり、本例を含

Table 2 Long-term (≥5 years) survivors who underwent surgical treatment for gallbladder carcinoma with para-aortic lymph node metastasis by the cholecysto-retropancreatic pathway.

Case No.	Author	Year	Age/Sex	pT	Distant metastasis	Operative procedure	R	Location of positive nodes	Number of positive Paraaortic nodes	Outcome (months)
1	Ijichi ²¹⁾	1996	56/M	2	-	C+S4aS5+PD+N	0	12b, 16b1	1	77 : NED
2	Kondo ¹⁶⁾	2001	53/F	2	-	C+CH+N	0	12b, 12p, 8p, 16	2	69 : NED
3	Sakata ¹⁰⁾	2007	62/M	4	-	C+WR+PD+Co+N	0	12c, 12b, 12p, 16b1	1	77 : DOD
4	Amemiya ¹⁸⁾	2008	54/F	2	-	C+CH+N	0	12b, 12p, 8, 16	ND	156 : NED
5	Our case	2021	63/F	2	-	C+WR+BD+N	0	12p, 16b1	1	99 : NED

M : male, F : female, C : cholecystectomy, PD : pancreaticoduodenectomy, N : radical lymphadenectomy, WR : wedge resection of the gallbladder bed, BD : bile duct resection, S4aS5 : resection of hepatic segments 4a and 5, CH : central hepatectomy, Co : colectomy, NED : (alive with) no evidence of disease, DOD : died of disease, ND : not described.

み13例（5年生存は9例）であり、全症例が本邦からの報告であった。10例は組織学的胆嚢周囲進展度が漿膜下層までのpT2以下であり、そのうち8例は、36, 50, 77, 69, 43, 156, 115, 99カ月（平均80.8カ月）の経過で無再発生存しており、No.16LN郭清により根治が得られる可能性があることを示している。胆嚢壁外に進展（組織学的胆嚢周囲進展度pT3以上）した3例では長期生存は得られたものの全例が再発しており、これはT3以深の大動脈周囲LN転移陽性胆嚢癌では再発の可能性が極めて高く、根治が難しいことを示唆している。なお、このシリーズは1例を除き全例R0手術であった。また、長期生存例においてNo.16LN転移個数を検討すると、個数の記載されている8例中6例は2個以下であった。

一方、胆嚢癌のリンパ経路には、肝十二指腸間膜右側を胆管に沿って下行し、No.12b, 12pからNo.16a2, b1 interに至る右側系経路（cholecysto-retropancreatic pathway）と、肝十二指腸間膜の左側を肝動脈に沿って下行し、No.8, 9を経由してNo.16a2, b1 lateroに至る左側系経路（cholecysto-celiac pathway）が存在することが剖検例から検討されている²⁰⁾²¹⁾。また、伊地知ら²²⁾の症例ではNo.12bから直接No.16へ向かうリンパ経路が関与している可能性が示唆されており、微粒子活性炭による検討でも磯崎ら²³⁾がNo.12b, 12pから直接No.16に至るリンパ経路を、Uesakaら²⁴⁾もretroportal nodeから直接para-aortic nodeに至るリンパ路を指摘している。右側系経路でリンパ浸潤する症例では、No.16LNの扱いは2群に近いものになり、郭清効果が期待できる可能性があると考えられる。Table 2の症例は、前述した拡大LN郭清を含む根治

術後5年以上の無再発生存を得ているNo.16LN転移陽性胆嚢癌症例のうち、本例を含めて右側系リンパ経路を主体に進展する症例である。Case No.2, 4では、No.8LNへの転移を認めるがそれ以降の転移は認めていない。5例中4例で組織学的胆嚢周囲進展度は漿膜下層までのpT2、No.16LN転移個数は2個以下であり、5例全例が腫瘍を遺残なく切除（R0）されている。Case No.3でのみ再発を認めた（術後29カ月）ものの、5例全例が5年以上の長期生存を得ている。

以上より、本例のように腫瘍局所進展がT2以下かつ右側系リンパ経路で進展し、No.16LN転移が少数に限る症例であれば、No.16LN郭清含む拡大LN郭清と原発腫瘍を遺残なく切除（R0手術）することで、長期予後を期待できる可能性があることが示唆された。したがって、術前検査でNo.16LN転移を認めない胆嚢癌に対してのNo.16LNサンプリングはこのような条件を満たす一部の症例では、サンプリング自体が長期予後に寄与するLN郭清としての側面を有する可能性があるとともに、術中迅速検査で同リンパ節転移が陽性であった場合、No.16LN郭清を施行する意義がある可能性があり、引き続き検討する必要がある。

当院の治療方針は、術前の画像診断でNo.16LN転移が明らかな症例は非切除とし、また、進行胆嚢癌に対する予防的No.16LN郭清も行わないこととしている。一方、No.16LNサンプリングは、術後補助化学療法を選択に有用であると考えられ、進行胆嚢癌に対しては基本的には行うこととしている。本例ではNo.16LN陽性であったことや、その転移個数が1個に限られていたことを考慮して、GC療法、Gem単剤療法およびテガフル・ウラシルを補助療法として施行

した。本例ではNo.16LN転移陽性であることから、サンプリングで陽性リンパ節を摘出したとはいえ、微小転移が残存したと考えるのが妥当である。残存した微小転移に対し、化学療法が奏効し無再発が得られたものと考察する。しかしながら現在のところ、胆道癌における術後補助療法の意義については不明である。S-1による術後補助化学療法に関するJCOG1202試験は既に登録を終了しており、その結果が待たれる。

本例の原発巣は病理組織学的に充実腺癌であった。充実腺癌の臨床像は通常の管状腺癌とは異なる可能性があるが、胆管充実腺癌は頻度が0.1%に満たない稀な組織型であり、報告例は少なくその臨床像の詳細は不明である²⁵⁾。山口ら²⁵⁾によると、2008年～2016年の間報告された胆管充実腺癌は9例のみであり、その特徴として強い局所浸潤を特徴として上げており、その根拠として細胞増殖のマーカーとされるKi-67 labeling indexが20～80%と高値であることを示している。そのため、充実腺癌は強い局所浸潤傾向や高い増殖能が示唆されるため、血管合併切除を伴う積極的切除でR0を達成することが重要であると述べている。本例の場合、組織学的胆嚢周囲進展度が漿膜下層までであり、腫大したNo.12pLNは血管へ浸潤しておらず、術後診断されたNo.16b1 interは、No.16a2、No.16b1 サンプリングによって結果的に切除され、R0手術が達成されたと考えられる。

結 語

大動脈周囲LN転移陽性胆嚢癌に対して拡大胆嚢摘出術、肝外胆管切除、所属LN郭清および拡大LNサンプリング術と術後3年間の補助化学療法を施行した結果、長期予後を得ることができた1例を経験した。No.16LNサンプリングは病期診断、術後補助化学療法の選択に有用であり、同リンパ節転移陽性例に対しても集学的治療により根治を含め長期予後を得られる可能性があると考えられた。

利益相反：なし

文 献

- 1) 清水宏明, 木村文夫, 吉留博之他: 胆嚢癌拡大手術の適応と意義. 外科治療 2006; 95: 374-379
- 2) 広松 孝, 柳野正人, 近藤 哲他: 至適リンパ節郭清の根拠—拡大リンパ節郭清—胆と膵 2004; 25: 175-178
- 3) 露木 肇, 丸尾啓敏, 清水雄嗣他: 大動脈周囲リンパ節転移を伴う進行胆嚢癌に対しConversion

Surgeryが可能であった1例. 癌と化療 2018; 45: 2117-2119

- 4) Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al: Is para-aortic lymph node metastasis a contraindication for radical resection in biliary carcinoma? World J Surg 2011; 35: 1085-1093
- 5) 上野太輔, 中島 洋, 中島義博他: 集学的治療で長期予後が得られた大動脈周囲リンパ節転移・肝転移を伴う進行胆嚢癌の1例. 胆道 2016; 30: 241-250
- 6) 松川啓義, 塩崎滋弘, 佐藤太祐他: 化学療法で長期経過が得られた切除不能進行胆嚢癌の1例. 癌と化療 2016; 43: 2089-2091
- 7) 日本肝胆膵外科学会, 胆道癌診療ガイドライン作成委員会/編: エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 改訂第3版, 医学図書出版, 東京, 2019, p72
- 8) Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al: Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. Br J Surg 2000; 87: 418-422
- 9) 宮崎耕治, 北原賢二, 森 倫人他: 胆嚢癌術式選択の理論的根拠—ss癌を中心に. 日消外会誌 2004; 37: 360-368
- 10) 坂田 純, 白井良夫, 若井俊文他: 大動脈周囲リンパ節転移陽性にもかかわらず根治切除後5年以上生存した胆嚢腺扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 2007; 40: 1816-1821
- 11) 新井田達郎, 吉川達也, 武藤博昭他: 胆嚢癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清に関する研究. 胆道 1993; 7: 473-480
- 12) 泉 俊昌, 嶋田貞博, 嶋田 紘他: PMUE療法にて術後リンパ節再発巣が3年間完全寛解中のss, n4 (+) 胆嚢癌の1例. 胆と膵 1995; 16: 621-625
- 13) Shinkai H, Kimura W, Sata N, et al: A case of gallbladder cancer with para-aortic lymph node metastasis who has survived more than seven years after the primary extended radical operation. Hepatogastroenterology 1996; 43: 1370-1376
- 14) 遠藤 格, 嶋田 紘, 中川原儀三: リンパ節転移に基づいた進行胆嚢癌に対するLN郭清. 胆と膵 1996; 17: 165-170
- 15) Kurokawa T, Nonami T, Nakao A, et al: The

- role of extended radical procedures in advanced gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999 ; 46 : 1516–1526
- 16) Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, et al : Five-year survivors after aggressive surgery for stage IV gallbladder cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001 ; 8 : 511–517
- 17) 徳山泰治, 清水泰博, 安井健三 : 術後3年無再発生存中の大動脈周囲リンパ節転移陽性進行胆嚢癌の1例. *日消外会誌* 2005 ; 38 : 667–672
- 18) Amemiya T, Yokoyama Y, Oda K, et al : A patient with gallbladder cancer with paraaortic lymph node and hepatic metastases who has survived for more than 13 years after the primary extended radical operation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008 ; 15 : 648–651
- 19) 奥田耕司, 三澤一仁 : 遺残リンパ節転移に対する臍頭十二指腸切除術を施行し長期生存が得られた大動脈周囲リンパ節転移陽性胆嚢癌の1例. *日消外会誌* 2012 ; 45 : 623–629
- 20) 佐藤健次, 佐藤達夫 : 胆嚢癌手術に必要な局所解剖—特にリンパ管系について. *臨外* 1989 ; 44 : 1715–1722
- 21) Ito M, Mishima Y : Lymphatic drainage of the gallbladder. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1994 ; 1 : 302–308
- 22) 伊地知正賢, 小林恵子, 小柳津毅他 : 胆嚢癌の大動脈周囲リンパ節郭清に関する検討—6年5月健存中の大動脈周囲リンパ節転移陽性例を中心に—. *胆と膵* 1996 ; 17 : 1127–1130
- 23) 磯崎博司, 岡島邦雄, 森田真照他 : 胆嚢癌の局所浸潤度と根治手術 とくにリンパ節郭清について. *胆と膵* 1991 ; 12 : 1483–1488
- 24) Uesaka K, Yasui K, Morimoto T, et al : Visualization of route of lymphatic drainage of the gallbladder with a carbon particle suspension. *J Am Coll Surg* 1996 ; 183 : 345–350
- 25) 山口貴之, 江畑智希, 横山幸浩他 : 胆管充実腺癌の3例. *胆道* 2016 ; 30 : 769–774

A CASE OF A LONG-TERM SURVIVOR OF GALLBLADDER CANCER WITH PARA-AORTIC LYMPH NODE METASTASIS WITHOUT RECURRENCE FOR 8 YEARS WHO UNDERWENT EXTENDED CHOLECYSTECTOMY AND PARA-AORTIC LYMPH NODE DISSECTION

Changgi AN, Kenjiro KIMURA, Jun TAUCHI, Kohei NISHIO, Ryosuke AMANO and Shoji KUBO

Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

We report a case of long-term survival in a patient with gallbladder carcinoma and para-aortic lymph node metastasis who underwent extended cholecystectomy, para-aortic nodal sampling, and 3 years of adjuvant chemotherapy. A 63-year-old woman with epigastric discomfort and mass lesions detected in the pancreatic head on ultrasonography was diagnosed with gallbladder carcinoma and No. 12p lymph node metastasis. We performed extended cholecystectomy with regional lymph node dissection and para-aortic lymph node sampling. The histopathological diagnosis was pT2 (pSS), N1 (No. 12p), M1 (No. 16blint), pStage IVB. After surgery, the patient received gemcitabine plus cisplatin for 1 year, then tegafur and uracil for another 2 years. The patient survived 8 years without recurrence. No. 16 lymph node sampling is useful to stage and select the adjuvant chemotherapy. Multidisciplinary therapy including radical surgery and adjuvant chemotherapy may improve prognosis in selected cases.

Key words : gallbladder carcinoma, para-aortic lymph node metastasis, multidisciplinary therapy