原 著

胆嚢癌切除例の臨床病理学的検討と手術術式の選択

北海道大学第2外科

中 島 公 博 加 藤 紘 之 奥 芝 俊 一
下 沢 英 二 田 辺 達 三

当科および関連施設での胆嚢癌切除症例87例について臨床病理学的に癌の進展度、浸潤様式、予後について検討した。深達度と予後との関係では、深達度 m, pm の5年生存率は100%であったが、術前に診断されている症例は28.6%, 38.6%と低率であった。また深達度 ss の5年生存率は55%であり、さらに se は34%, si は15%と非常に予後不良であった。各種因子と予後との関係では肉眼的進行度分類、肉眼的十二指腸間膜浸潤(Binf), 深達度, n 因子が重要であった。

術式の選択ならびに予後を向上させるためには術前、術中の深達度、進展形式の診断が重要であり、特に最近では超音波内視鏡が深達度診断に有用であった。手術術式の選択は進展様式、深達度、リンパ節転移の有無に応じ、術前に十分に検討した上で拡大胆摘術、肝右葉切除、脾頭十二指腸切除などを行っている。

索引用語：胆嚢癌、超音波内視鏡

はじめに

胆嚢癌切除例の手術成績は早期胆嚢癌を除けばいまだきわめて不良であり、拡大手術などの検討課題も多く残されている^{1)~3)}。胆嚢癌は胆嚢の解剖学的位置により肝内浸潤、胆管浸潤、十二指腸浸潤などをおこしやすく、癌の浸潤度、深達度、進展様式に応じた手術術式を選択しなければならず、術前診断はもとより術中診断も重要となってくる^{4)~7)}。

今回われわれは、当科および関連施設での胆嚢癌切除症例について臨床病理学的に癌の進展度、浸潤様式、予後などについて検討したので、併せて当科での治療方針について報告する。

対象と方法

1978年から1990年12月までに北海道大学第2外科および関連施設で行われた胆嚢癌切除症例は87例である。年齢は35~88歳、平均年齢65.2歳、性別では男24例、女63例であった。胆嚢癌取り扱い規約⁸⁾に準じた肉眼的臨床病期分類では stage I が38例(43.7%), II 18例(20.7%), III 9例(10.3%), IV 22例(25.3%)であった。病理学的深達度では m 14例(16.1%), pm 11例(12.6%), ss 36例(41.4%), se 15例(17.2%), si 11

例(12.6%)であった。また肉眼的治癒切除度別にみると絶対治癒切除27例(31.1%), 相対治癒切除が28例(32.2%), 相対非治癒切除が12例(13.8%), 絶対非治癒切除が19例(21.8%)であった(図1)。

これらの症例につき深達度別による診断時期、術式内容、肉眼形態、組織型、進展様式、リンパ節転移などの各種因子と深達度との相互関係、また臨床病期分類、深達度、リンパ節転移などの各種因子と予後との関係を検討した。生存率はKaplan-Meier法により算出し、統計学的有意差はt検定により行った。

結 果

1. 深達度と診断時期

術前に診断された症例は全体では31例(35.6%)であったが、深達度 m では4例(28.6%), pm では4例(36.3%)であった。一方、術後に診断された症例は全体で33例(37.9%)であり、深達度別では m は9例(64.3%), pm は6例(54.5%)と m, pm では半数以上が胆石症の診断で手術を施行し、術後病理検索にて確定診断のついた症例であった(図2)。

2. 深達度と肉眼形態

深達度 m の症例では肉眼的に乳頭型を示すものが多く10例(90.9%)を占めており、浸潤傾向を示したものはなかった。pm の症例では乳頭型が5例

臨床病期	<table><tr><td>I</td><td>II</td><td>III</td><td>IV</td></tr><tr><td>38 (43.7%)</td><td>18 (20.7%)</td><td>9 (10.3%)</td><td>22 (25.3%)</td></tr></table>				I	II	III	IV	38 (43.7%)	18 (20.7%)	9 (10.3%)	22 (25.3%)				
	I	II	III	IV												
38 (43.7%)	18 (20.7%)	9 (10.3%)	22 (25.3%)													
深 達 度	<table><tr><td>m 14 (16.1%)</td><td>pm 11 (12.6%)</td><td>ss 36 (41.4%)</td><td>se 15 (17.2%)</td><td>si 11 (12.6%)</td></tr></table>				m 14 (16.1%)	pm 11 (12.6%)	ss 36 (41.4%)	se 15 (17.2%)	si 11 (12.6%)							
m 14 (16.1%)	pm 11 (12.6%)	ss 36 (41.4%)	se 15 (17.2%)	si 11 (12.6%)												
治癒切除度	<table><tr><td colspan="2">絶対治癒切除</td><td colspan="2">相対治癒切除</td></tr><tr><td colspan="2">27 (31.1%)</td><td colspan="2">28 (32.2%)</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>12 (13.8%)</td><td>絶対非治癒切除 19 (21.8%)</td></tr></table>				絶対治癒切除		相対治癒切除		27 (31.1%)		28 (32.2%)				12 (13.8%)	絶対非治癒切除 19 (21.8%)
	絶対治癒切除		相対治癒切除													
27 (31.1%)		28 (32.2%)														
		12 (13.8%)	絶対非治癒切除 19 (21.8%)													
1978年～1990年12月																

図1 対象の背景因子

図2 深達度と診断時期

図3 深達度と肉眼形態

図4 深達度別による術式内容

(55.6%), 結節型が3例(33.3%)であった。ssの症例では肉眼形態との関係は特に認められなかった。深達度がse以上になると乳頭型, 結節型を示す症例はなく, 乳頭浸潤型が3例(21.4%), 結節浸潤型が6例(42.9%), 浸潤型が3例(21.4%)であった。また深達度siでは結節型が2例(20.0%)のみで他は全て浸潤傾向を示した(図3)。

3. 深達度別による術式内容

深達度mの症例では単純胆嚢摘除術(単純胆摘)を行ったのは11例(78.6%)であり, 拡大胆摘術(胆嚢摘除術+肝床切除+リンパ節郭清)を行ったのは2例(14.3%)であった。pm症例では単純胆摘術が8例(72.7%), 拡大胆摘術を行ったのは2例(18.2%)であった。深達度ssでは単純胆摘術が18例(50.0%), 拡大胆摘術が4例(11.1%), 拡大胆摘術に胆管合併切除を加えたのが12例(33.3%)であり, 拡大肝右葉切除を行ったのが1例(2.8%)であった。またs(+)の症例のうち2例で肝十二指腸間膜浸潤のため, 膵頭十二指腸切除術を行った(図4)。

4. 各種因子と予後

(a) 肉眼的進行度(stage)別による生存率

肉眼的進行度別による生存率をみると5年生存率はStage Iは78.9%であり, II, III, IVでは5年生存は得られなかった。また3年生存率はStage I, II, III, IVでそれぞれ86.7%, 53.0%, 20.0%, 35.0%であった(図5)。

(b) 肉眼的肝内浸潤(Hinf)別による生存率

Hinf₀の5年生存率は64.5%であり, Hinf₀以外では

図5 肉眼的進行度(stage)別による生存率

5年生存率は得られなかった。また Hinf₁, Hinf₂の3年生存率は64.8%, 66.7%であったが, Hinf₃は1年以上の生存例はなかった(図6)。

(c) 肉眼的胆管側浸潤(Binf)別による生存率

5年生存率は Binf₀ 67.8%であったが, Binf₁の2年

図6 肉眼的肝内浸潤 (Hinf) 別による生存率

図8 深達度別による生存率

図7 肉眼的胆管側浸潤 (Binf) 別による生存率

生存率は50.0%, Binf₃の平均生存期間は148.1±26.4日と非常に予後不良であった(図7)。

(d) 深達度別による生存率

深達度 m の5年生存率は100%であり, また pm 症例でも100%であったのに対して深達度 ss の症例では55.1%であった。一方, 深達度 se, si では5年生存率は得られなかったが se, si の3年生存率はそれぞれ34.1%, 14.8%であった(図8)。

(e) リンパ節転移の有無による生存率

リンパ節転移(−)症例の5年生存率は84.7%であり, リンパ節転移(+)症例では5年生存率はなく, 3年生存率は31.3%であり, 有意差が認められた(図9)。

(f) 肉眼的治癒切除度別生存率

絶対治癒切除, 相対治癒切除, 相対非治癒切除術の5年生存率はそれぞれ59.4%, 65.8%, 71.4%であったが, 絶対非治癒切除では5年生存率は得られなかった。絶対非治癒切除の平均生存期間は323.5±80.3日であった(図10)。

5. 症例呈示

症例は83歳, 女性である。心窩部痛を主訴に近医を

図9 リンパ節転移の有無による生存率

図10 肉眼的治癒切除度別生存率

図11 超音波内視鏡所見：固有筋層 pm の低エコー領域が一部崩れている。m：粘膜層，pm：固有筋層，s：漿膜層

図12 切除標本：腫瘍は胆嚢底部存在し、大きさ30×22×15mmの乳頭状型であった。

受診し、超音波検査にて胆嚢に腫瘍性病変を指摘され、胆嚢癌疑いにて当科に紹介された。超音波内視鏡(EUS)では腫瘍は胆嚢底部に存在しており、低エコー領域の固有筋層が一部不整であり、深達度 pm と診断した(図11)。手術は当科の手術術式の選択に従い、拡大胆嚢摘除術と R₂ リンパ節郭清を行った。切除標本では腫瘍は胆嚢底部に存在し、胆嚢癌取り扱い規約に従うと N(-) S₀ P₀ H₀ Hinf₀ Binf₀ であり、肉眼的進行度は Stage I であった(図12)。病理組織所見は well differentiated adenocarcinoma で深達度は pm であり、術前の EUS が深達度診断に有用であった。

考 察

胆嚢癌は粘膜、および粘膜下層の極めて限局したものを除いては非常に予後不良であり、5年生存率は5.4%と、悪性腫瘍の中でも最も予後不良とされている⁹⁾。予後を規定する因子としてNevin, Whiteらは胆嚢癌のstageとgradeが予後と相関するとしているが¹⁰⁾¹¹⁾、今回のわれわれの検討でも予後を左右する因子として、臨床病期分類、深達度、リンパ節転移の有無が最も関係しており、さらに肝十二指腸間膜内浸潤も相関する傾向を示した。また胆嚢癌の予後を不良にしている原因の一つとして、その術前診断率の低さがあげられる⁹⁾。今回の検討によると術前に診断がついていたのは31例で術前診断率は35.6%であったが、このうち5年生存率が100%と根治手術が可能であればほぼ治癒とみなされる深達度m, pmの術前診断率がそれぞれ28.6%, 36.3%と低いことがあげられる。これらは術前に胆石症の診断で胆嚢摘除術を受け術後病理にて胆嚢癌の診断をつけられたものがほとんどであった。

胆嚢癌は進行度が早く診断がついた時点ですでに外科切除不能となる症例も多いことより、胆嚢癌の予後向上には漿膜に露出してない胆嚢癌の早期発見が重要である¹²⁾。深達度m, pm癌の4割が胆嚢結石症の術前診断で胆嚢摘出後の病理検索にて診断がついているが、渡辺らは術後切除標本のホルマリン半固定方法による限局性のI型ないしIIa型病変の異常を早期に発見すべきとしており有用な方法といえる¹³⁾。また深達度は予後との強い相関を認めるために、術式決定をする上でも術前の深達度診断は重要である。最近では超音波内視鏡(EUS)が管腔臓器における各種病変に対する深達度診断に有用であるという報告があり、胆嚢癌においてもコレステロールポリープ、adenomyomatosis、胆嚢炎との鑑別が可能で、さらに胆嚢癌においては深達度診断も可能であるとしている¹⁴⁾。自験例においても術前のEUSにて正確に予測できた症例があり、手術術式の決定に有用であった。今後、EUSは胆嚢癌の進展度、深達度診断にはなくてはならない検査法の一つとなり得るであろう。

胆嚢癌はその解剖学的位置より肝、膵、十二指腸などの周囲臓器に容易に進展しやすく、多様な進展形式をとることより、その術式もそれぞれに応じた術式がとられているが、一定の見解は未だに得られていない。最近になって胆嚢癌の進展形式、病理学的性状が研究され、予後との関係から胆嚢癌の合理的な術式が検討

されており、進展形式に応じた手術術式が、ある程度の効果をあげている^{4)~7)}。

手術術式の選択に関して、深達度mでは単純胆嚢摘除術で良いと考えられるが、術前に深達度mと断定するには画像診断上困難であり、術中の迅速病理にて100%完全な診断は得られない。従って、肝床切除、リンパ節郭清を含めた拡大胆嚢摘除術が望ましいと考えられる。深達度pmでも同様であるが、胆嚢頸部原発の場合には肝十二指腸靱帯へのリンパ節転移を認めたという報告もあることより、胆管切除の付加が必要である。深達度ssでは深達度se, siが拡大手術を行っても長期生存を得ることはなかなか困難であるのに対して、拡大手術によって最も治療成績の向上が得られるものと考えられる。そこで羽生らは合理的な術式として、ss胆嚢癌においても、占拠部位が胆嚢頸部にかかるものや、底体部2領域を占めるものでは、3群までのリンパ節郭清と、肝十二指腸間膜の郭清をより徹底化する目的で膵頭十二指腸切除の適応としている⁶⁾。一方、二村らは高度進行胆嚢癌に対しては肝膵十二指腸切除(HPD)を推奨している⁵⁾。すなわち深達度seおよびsiの術後遠隔成績はKaplan-Meier法による1年生存率で48%、3年生存率30%とほぼ満足しうる成績をおさめており、胆嚢癌規約上は相対非治癒切除となっても、手術適応を十分検討した上で癌を取り残さない拡大手術を行うべきとしている。

以上より、当科での胆嚢癌に対する治療方針としては以下のごとくとしている。すなわち限局型で深達度がmであれば胆嚢摘除術とR₁郭清、限局型で深達度がpm以上であれば拡大胆嚢摘術とR₂郭清、肝床型で深達度がss以上であれば拡大胆嚢摘術+胆管切除術とR₂郭清、肝門型あるいは肝床肝門型であれば拡大肝右葉切除術、さらにN₂(+)であれば拡大胆嚢摘術に膵頭十二指腸切除術を加える方針である。

非治癒切除、非切除例に比べて治癒切除例の予後が、より良好であることより、積極的な切除術が予後を向上させるものであると考えられる。しかし、拡大手術によってある程度の予後の改善は得られるとしても飛躍的な効果は得られず、胆嚢癌全体の予後を向上させるには至っていない。従って、予後の期待できるm, pmの早期発見と術前からの深達度、進展形式の診断が重要である。

ま と め

1. 当科および関連施設における胆嚢癌切除例87例について臨床病理学的に検討し、深達度別による各種

因子との関係および予後を検討した。

2. 深達度 m, pm の症例の予後は非常に良好であったが、その術前診断率は28.6%, 36.3%と低率であった。

3. 予後の決定因子としては、深達度、臨床病期分類、肝十二指腸間膜内浸潤、リンパ節転移の有無が重要であった。

4. 術式の選択ならびに胆嚢癌の予後を向上させるためには術前、術中の深達度、進展形式の診断が重要である。

文 献

- 1) 小倉嘉文, 中井昌弘, 楠田 司他: 胆嚢癌に対する拡大根治手術, 外科 51: 694—700, 1989
- 2) Nakamura S, Sakaguchi S, Suzuki S, et al: Agressive surgery for carcinoma of the gallbladder. Surgery 3: 467—473, 1989
- 3) Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, et al: Carcinoma of the gallbladder. Arch Surg 125: 237—241, 1990
- 4) 田代征記, 平岡武久, 今野俊光他: 進行胆嚢癌の進展様式と治療方針, 日外会誌 88: 1350—1353, 1987
- 5) 二村雄次, 近藤 哲, 河野 弘他: 胆嚢癌の進展度と根治手術—se 癌, si 癌—, 胆と膵 8: 1109—1116, 1987
- 6) 羽生富士夫, 吉川達也, 中村光司: ss 胆嚢癌に対する根治手術, 消化 12: 49—55, 1989
- 7) 嶋田 紘, 泉 俊昌, 新本修一他: 切除胆嚢癌の進展様式と術後成績の検討, 胆道 4: 25—32, 1990
- 8) 日本胆道外科研究会編: 外科・病理胆道癌取り扱い規約, 金原出版, 東京, 1986
- 9) Chao TC, Greager JA: Primary carcinoma of the gallbladder. J Surgical Oncology 46: 215—221, 1991
- 10) Nevin JE, Moran TJ, Kay S, et al: Carcinoma of the gallbladder Staging, Treatment, and Prognosis. Cancer 37: 141—148, 1976
- 11) White K, Kraybill WG, Lopez MJ: Primary carcinoma of the gallbladder: TNM staging and prognosis. J Surgical Oncology 39: 251—255, 1988
- 12) Burgess P, Murphy PD, Clague MB: Adenocarcinoma of the gallbladder—a 5 year review of outcome in Newcastle upon Tyne. J Royal Society Medicine 84: 84—86, 1991
- 13) 渡辺英伸, 白井良夫, 鬼島 宏他: 胆嚢癌の病理—早期胆嚢癌の肉眼的特徴と検索法—, 肝胆膵 10: 527—534, 1985
- 14) 森田敬一, 中澤三郎, 内藤靖夫他: 胆嚢の超音波内視鏡像の臨床病理学的研究, 日消病会誌 83: 86—95, 1986

FACTERS RELATED TO THE RESECTABILITY AND SURGICAL OUTCOME IN GALLBLADDER CARCINOMAS

Kimihiro NAKAJIMA, Hiroyuki KATO, Shunichi OKUSHIBA, Eiji SHIMOZAWA and Tatsuzo TANABE
Second Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

Eighty-seven resected cases of gallbladder carcinoma treated in the hospital and referral hospitals were clinicopathologically reviewed with respect to the resectability and outcome. The relationship between depth of invasion and survival was determined. The 5-year survival rate was 100% for “m” and “pm” lesions. On the other hand, cases which were able to be diagnosed preoperatively were as low as 38.6% for “m” and “pm” lesions respectively. The 5-year survival rate was 55% for “ss”, 34% for “se”, or 15% in “si” lesions. Stage, Binf depth of invasion and number of lymph node metastases were the most important determinants of the resectability and outcome.

The depth of invasion and pattern of tumor spread were most useful in selecting the operative approach. Recently endoscopic ultrasonography has proven useful in determining depth of invasion preoperatively.

In conclusion, it is our policy that the choice of operation, i.e., extended cholecystectomy, right hepatectomy, or pancreato-duodenectomy, is determined according to the pattern of spread, depth of invasion, and presence of lymph node metastases.