

胆嚢癌の進展様式と治療方針に関する研究

熊本大学外科学第1講座(指導:宮内好正教授)

持 永 瑞 恵

CARCINOMA OF THE GALLBLADDER

—A STUDY OF ITS MODES OF SPREAD AND SURGICAL TREATMENT—

Mizuho MOCHINAGA

1st Department of Surgery, Kumamoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. Yoshimasa Miyuchi)

胆嚢癌の外科治療成績の向上を目的として自験93例をもとに進展様式に関する臨床病理学的検討と術後生存率を検討した。胆嚢壁での脈管侵襲18例では全例 ly_3 であったがうち9例では v_0 か v_1 であった。隣接臓器への進展では肝への進展が59.1%で多く、直接浸潤と浸潤をともなう右葉転移であった。肝浸潤巣辺縁および周辺肝のグ翰では門脈侵襲なくリンパ管侵襲のみを認め転移経路としてはリンパ行性経路の優勢なことが示唆された。リンパ節転移は第1群について第2群に多かったが第3群にもかなりの率でみられた。S因子が術後生存率との相関が高くさらにStage決定因子でもあった。進展様式と切除例の予後からStage Iには肝床切除と R_2 , Stage IIには肝区域切除と R_2 , Stage III以上には肝区域切除兼膵十二指腸切除が合目的である。

索引用語:胆嚢癌の進展様式,胆嚢癌術後生存率,胆嚢癌の治療方針

I 緒 言

近年消化器の悪性腫瘍に関する治療法の著しい進歩にもかかわらず、胆嚢癌の外科治療成績は^{1)~6)}いまだに満足すべきものではない。これは胆嚢癌の早期発見が極めて困難なため、本腫瘍が発見されたときすでに所属リンパ節や肝への進展が発現しているためである。したがって胆嚢癌の手術にさいして特に重要なことは、所属リンパ節の郭清範囲と隣接臓器、とりわけ肝臓の切除範囲を適切に決定することにあると思われるが、その術式はいまだ十分に確立されていない現状にある。その理由の1つとして、胆嚢に発生した癌がその増殖とともにいかなる様式で肝臓およびリンパ節へ進展していくかが明確でないことがあげられる。胆嚢癌の進展様式に関して、胆嚢および肝臓のリンパや静脈の流れについての生理的な解剖学的知見^{7)~9)}をもとにした検討が多くなされているが、臨床病理学的事実にもとづいた進展様式に関する詳細な報告は少ない^{10)~13)}。そこで著者は胆嚢癌の外科治療成績の向上をはかる立場から、胆嚢癌の進展様式に関する基礎的知見を得る目的で、過去19年間の胆嚢癌93例の自検例について進展様式に関する臨床病理学的検索を行うと

もに、胆道癌取扱い規約¹⁴⁾にしたがった各因子の進展度別にみた術後成績を検討した。本論文ではその結果を報告するとともに、先に著者の行ったVX₂癌移植家兎胆嚢における腫瘍の進展様式に関する研究の成績¹⁵⁾を十分考慮の上、今後の胆嚢癌の治療方針について考察を加えたい。

II 研究対象および方法

研究材料は熊本大学外科学第1講座において、1963年8月から1982年6月までの間に入院治療を受けた胆嚢癌93例で、切除は46例に施行された(切除率49.5%)。切除46例のうち治癒切除は29例で、治癒切除率は全症例の31.2%、切除例では63.0%であった(表1)。これら93例ならびに切除46例について、隣接臓器および所属リンパ節への進展様式を臨床病理学的に検討し、さらに切除例の原発巣の肉眼的観察、胆嚢壁および部分的肝切除がなされた切除肝における病理組織学的検索を行った。ついで治癒切除耐術26例について胆道癌取扱い規約¹⁴⁾に従って、肉眼的漿膜浸潤の程度(以下S因子と略す)および組織学的深達度、肉眼的肝内直接浸潤の程度(以下Hinf因子と略す)、組織学的に観察されたリンパ節転移の程度(以下n因子と略す)、肉眼的

表1 胆嚢癌症例の概要

胆嚢癌入院総数	93例
胆嚢癌手術総数	85例
切除例数	46例
治癒切除例数	29例
非治癒切除例数	17例
対入院患者切除率	49.5%
対手術患者切除率	54.1%
対入院患者治癒切除率	31.2%
対手術患者治癒切除率	34.1%
対切除患者治癒切除率	63.0%

(1963.8.1~1982.6.30 熊本大学第1外科)

進行度(以下 Stage と略す)ならびに手術術式からみた術後成績を累積生存率をもちいて検討した。

組織学的検索法としては、切除胆嚢および切除肝を3~5 mm 幅の組織片として切り出し、通常標本作成のごとく脱水、パラフィン包埋ののち、各組織ブロックから厚さ2.5~3 μ で少くとも4枚を薄切し、H・E染色に加えて随時エラスチカワンギーソン染色および渡辺鍍銀法を行い、光学顕微鏡下に観察した。切除胆嚢壁における脈管侵襲の程度は、胃癌取扱い規約¹⁶⁾の組織学的分類における「リンパ管および静脈侵襲の程度についての表現」に従って分類した。

III 研究結果

1. 胆嚢癌とその進展様式の病理学的所見

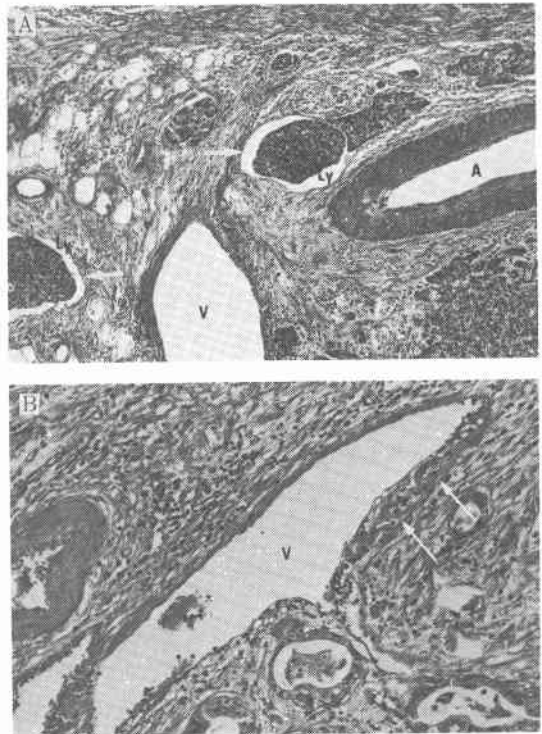
1) 切除胆嚢癌の肉眼形態分類と組織型, 癌深達度ならびに胆嚢壁における脈管侵襲

胆嚢癌切除46例の肉眼形態は乳頭型15例, 結節型2例, 乳頭浸潤型4例, 結節浸潤型14例, 浸潤型8例, 特殊型3例であった。組織型は管状腺癌14例, 乳頭状管状腺癌14例, 未分化癌7例, 乳頭状腺癌6例, 粘液腺癌2例, 扁平上皮癌1例, 類腺癌1例, 髓様腺管癌1例であった。これら切除例の癌深達度は, 治癒切除29例では粘膜7例, 筋層2例, 線維膜層4例, 漿膜16例で, 非治癒切除17例では線維膜層2例, 漿膜15例であった。

切除胆嚢壁の脈管侵襲の有無について詳細に検討できた31例のうち, リンパ管と静脈のいずれにも癌侵襲を認めなかったものは13例で, これらの癌深達度は粘膜7例, 筋層2例, 線維膜層2例, 漿膜2例で, 筋層までの比較的早期のものが9例であった(69.2%)。脈管侵襲を認めた18例では, 癌深達度は線維膜層4例, 漿膜14例といずれも進行した癌で, 組織型は乳頭状管状腺癌6例, 未分化癌4例, 管状腺癌3例, 乳頭状腺癌1例, 粘液腺癌1例, 髓様腺癌1例, 扁平上皮癌1例, 類腺癌1例であった。これら18例のうち, リンパ管のみの侵襲は4例, 22.2%(図1 A), リンパ管およ

図1 胆嚢壁における脈管侵襲像

- A. 多数のリンパ管内(Ly)に癌細胞の侵襲を認める(矢印)が静脈(V)には侵襲は認めない。
- B. 静脈壁(V)にも癌細胞の浸潤を認める(矢印)



び静脈の両方の侵襲は14例, 77.8%(図1 B)で, 静脈侵襲のみのものはなく, 静脈侵襲のあるものはすべてリンパ管侵襲をともなっていた。18例の脈管侵襲の程度を胃癌取扱い規約に従って分類すると, リンパ管侵襲のみの4例ではいずれの例でもly₃で, 侵襲が高度であった。リンパ管と静脈との両方に癌侵襲がみられた14例では, ly₃v₁5例, ly₃v₃9例であった。すなわち脈管侵襲のみられた18例全例に高度なリンパ管侵襲(ly₃)が観察され, そのうちの9例では静脈侵襲を欠くか(v₀), 極めて軽微(v₁)であった。他の9例では高度な静脈侵襲がみられた(v₃)。なおこれらの脈管侵襲18例中13例(72.2%)に組織学的にリンパ節転移が確認された。

2) 隣接臓器への進展

a) 肝への進展様式と切除肝の病理組織学的所見

肝への癌進展は切除21例, 非切除34例のあわせて55例, 59.1%であった(表2)。

これら55例の進展様式は表3のごとくで, 肝床部周

表2 胆嚢癌の隣接臓器への進展

	切除 46例	非切除 47例	合計 93例
1. 肝浸潤・転移	21/46 (45.7%)	34/47 (72.3%)	55/93 (59.1%)
2. 総胆管浸潤	12/46 (26.1%)	9/47 (19.1%)	21/93 (22.6%)
3. 十二指腸浸潤	2/46 (4.3%)	14/47 (29.8%)	16/93 (17.2%)
4. 横行結腸浸潤	1/46 (2.2%)	8/47 (17.0%)	9/93 (9.7%)
5. 胃 転 移	1/46 (2.2%)	1/47 (2.1%)	2/93 (2.2%)

(1963.8.1~1982.6.30 熊本大学第1外科)

表3 胆嚢癌の肝臓への進展形式

進展形式	切除例	非切除例	合計
1. 肝床部周辺の浸潤	17	15	32 (58.2%)
2. 肝床部周辺の浸潤と右葉転移	3	5	8 (14.5%)
3. 肝床部周辺の浸潤と左右両葉転移	0	11	11 (20.0%)
4. 右葉転移	1	1	2 (3.6%)
5. 左葉転移	0	1	1 (1.8%)
6. 左右両葉転移	0	1	1 (1.8%)
合計	21	34	55 (100%)

(%) : 肝進展55例に対する割合
(1963.8.1~1982.6.30 熊本大学第1外科)

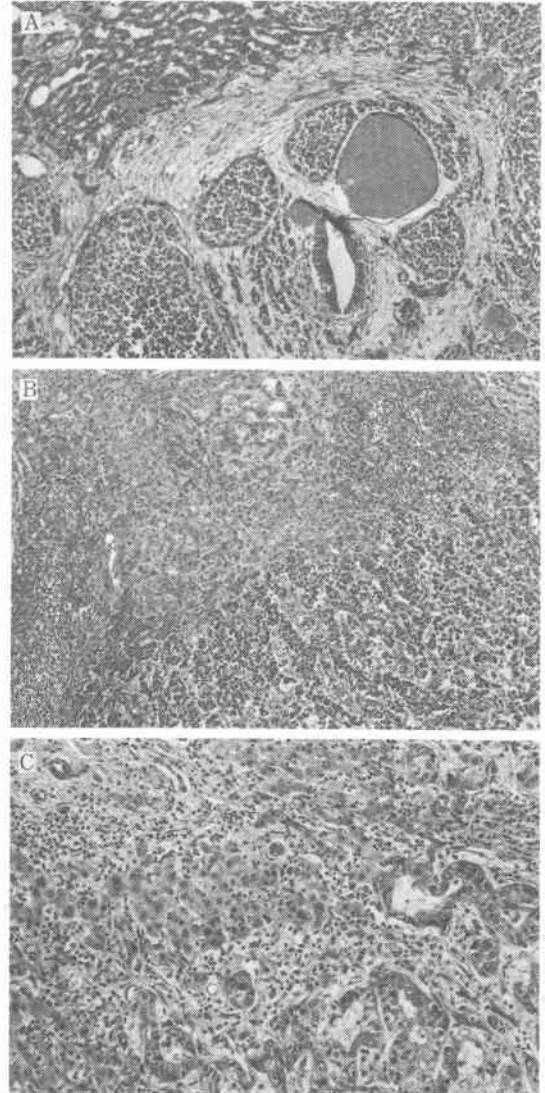
辺の癌浸潤は切除17例、非切除15例の合計32例にみられ、肝進展55例の58.2%であった。肝床部周辺の癌浸潤に右葉転移が加わった症例は8例で(14.5%)、そのうち切除例は3例であった。肝床部周辺への癌浸潤と左右両葉への肝転移は11例(20.0%)で、いずれも切除不可能であった。その他、右葉転移は2例(3.6%)、左葉転移1例(1.8%)、左右両葉転移は1例(1.8%)にみられた。肝進展例で肝の切除された21例の胆嚢癌原発巣の組織型は管状腺癌7例、乳頭状管状腺癌6例、未分化癌5例、乳頭状腺癌、扁平上皮癌、髄様腺管癌各1例であった。

肝への癌浸潤の有無にかかわらず、胆嚢癌手術時に胆嚢切除に合併して行われた肝床切除(2~3cm)、肝区域切除、肝右葉切除などの症例は26例で、うち17例について胆嚢壁におけると同様、肝内脈管侵襲の有無を検索した。その結果、17例のうち13例は脈管侵襲を欠き、そのうち9例は肝への進展もなく、肝への癌浸潤のみ見られた症例は4例であった。他方切除肝に脈管侵襲を認めた症例は4例で、これらの症例ではいずれも肝に癌の進展がみられ、3例は肝床周辺の肝実質内に浸潤し、他の1例は肝への浸潤を欠くが肝床近くに局限した癌転移巣が確認された。肝に浸潤した癌病巣の隣接肝への癌浸潤増殖は、主として浸潤巣周辺に結合織の増生を伴いながらグリソン鞘(以下グ鞘と略す)内へ進展したものであったが(図2 A)、周囲肝細胞を圧排しながらの膨脹性増殖(図2 B)や、一部肝細胞をとり残しながら類洞へ進展する浸潤性増殖像も観察された(図2 c)。

脈管侵襲のみ見られた3例の肝内浸潤巣辺縁の癌進先

図2 胆嚢癌の隣接肝への進展, 増殖像

- A. 浸潤巣周辺に結合織の増生を伴いながらのグ鞘内進展像
- B. 周囲の肝細胞を圧排しながらの膨脹性(圧排性)増殖像
- C. 肝細胞をとり残しながら類洞へ進展する浸潤性増殖像



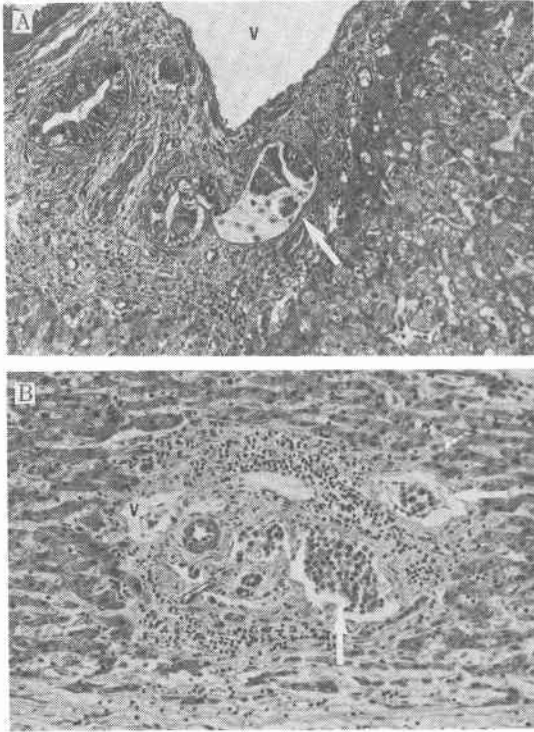
部ではグ鞘内の門脈侵襲像は認められず、癌浸潤像はリンパ管のみにみられ、そのうち2例では肝内浸潤巣から4mm, 15mm離れたグ鞘にも癌性リンパ管症が観察された(図3 A, B)。

b) その他の隣接臓器への進展

総胆管への浸潤は切除12例、非切除9例の21例

図3 肝内浸潤巣から離れた部のグ翰内リンパ管侵襲像(矢印)

- A. 肝浸潤巣から15mmはなれた部の肝内グ翰
- B. 肝浸潤巣から4mmはなれた部の肝床部近くのグ翰



(22.6%)にみられた。切除12例の胆嚢癌原発巣の組織型は管状腺癌4例、乳頭状管状腺癌4例、未分化癌3例、乳頭状腺癌1例であった。12例のうち8例では胆嚢体頸部、頸部などに原発した癌病巣からの壁内性連続性進展によるものであったが、4例では肝十二指腸間膜リンパ節転移からの浸潤によるものであった。

十二指腸への浸潤は16例(17.2%)、横行結腸浸潤は9例(9.7%)にみられ、切除された症例はそれぞれ2例、1例であった。胃転移は2例(2.2%)にみられた(表2)。

3) 所属リンパ節転移

胆嚢癌切除46例のうちリンパ節転移の有無の明記されている44例についてみると、24例にリンパ節転移がみられた(54.5%)。胆道癌取扱い規約にしたがってリンパ節転移のみられた24例の部位と頻度をみると、⑫が18例でもっとも高く(75.0%)、ついで⑫と⑧が各10例であった(41.7%)。さらに⑬、⑬に各6例(25.0%)、⑫に5例(20.8%)、⑨、⑬、⑭に各3例(12.5%)、

表4 胆嚢癌切除症例のリンパ節転移(切除44例中24例, 54.5%)

第1群:	12b:	12b:	12c:						
	(12b)								
	18/24(75%)		10/24(41.7%)						
第2群:	8:	12a:	12a:	12p:	12p:	13a:		12h:	
	(12a)	(12a)	(12p)	(12p)					
	10/24(41.7%)	6/24(25.0%)	5/24(20.8%)	6/24(25.0%)	2/24(8.3%)				
第3群:	5:	6:	7:	9:	13b:	14a:	14b:	14c:	14d:
						(14)			
	0	1/24(4.2%)	1/24(4.2%)	3/24(12.5%)	3/24(12.5%)	3/24(12.5%)	1/24(4.2%)	1/24(4.2%)	1/24(4.2%)
第4群:	16:								
	1/24(4.2%)								

(%) : 転移陽性24例に対する割合
(切除46例中転移不明2例を除く)
(1963.8.1~1982.6.30 熊本大学第1外科)

表5 胆嚢癌の進展別手術方針

進展度	手術方針
So, Hinf0, Ho, Bo, Po, No (stage I)	: 肝床切除, 第1-2群リンパ節郭清 (R1)
S1, Hinf1-1, Ho, Bo-1, Po, No-1 (stage I)	: 肝区域切除, 第1-2群リンパ節郭清 (R2)
	* Gn, cにある癌 or B1の場合: 胆管合併切除
S2, Hinf1-2, Ho-1, Bo-2, Po, No-2 (stage II, III)	1) 肝拡大右葉切除+第十二指腸切除 (R3)
	2) 肝区域切除+第十二指腸切除 (R3) (術中照射)
	3) 肝拡大右葉切除+第1-2群リンパ節郭清 (胆管合併切除)

(1982.6.30. 熊本大1外)

⑫に2例(8.3%)の順で、⑥、⑦、⑬、⑭にも各々1例転移がみられた(4.2%)。胆嚢癌の郭清用リンパ節群分類にしたがって頻度を検討すると、第1群リンパ節の⑫、⑫がもっとも高く、ついで第2群リンパ節の⑧、⑫、⑫、⑬で、第3群リンパ節のうち⑨、⑬、⑭にも可成りの頻度で転移がみられた(表4)。

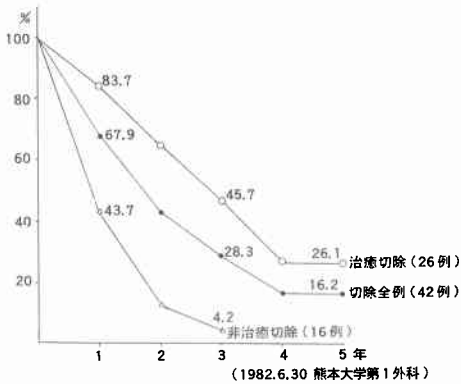
4) 小括

胆嚢癌切除例の肉眼形態としては、乳頭型と結節浸潤型が多く、組織型では管状腺癌、乳頭状管状腺癌が多かった。癌深達度で粘膜から筋層までの比較的早期の症例は治癒切除例の1/3にみられたのみで、残りはすべて線維膜層以上の進行癌であった。胆嚢壁における脈管侵襲は癌深達度が筋層までの症例では認められず、線維膜層以上の場合高頻度に認められ、リンパ管侵襲が静脈侵襲より高度であった。隣接臓器への進展は肝への波及がもっとも多く、その進展形式は直接浸潤による場合と、浸潤をとまなう肝右葉転移が多かった。肝への進展経路としては肝床部グ翰内浸潤を主としており、さらに肝浸潤巣からグ翰内リンパ管を経て進展する経路が重視された。リンパ節転移は第1群について第2群のリンパ節に高頻度であったが、第3群にもかなりの率でみられた。

2. 胆嚢癌治癒切除例の胆道癌取扱い規約にしたがった生存率

切除耐術者42例の累積生存率は1年生存率(以下1生率と略す)67.9%、3年生存率(以下3生率と略す)

図4 胆嚢癌切除耐術症例の累積生存率



28.3%, 5年生存率(以下5生率と略す)16.2%であった。これら42例のうち治癒切除26例では1生率83.7%, 3生率45.7%, 5生率26.1%であったが, 非治癒切除16例では1生率43.7%, 3生率4.2%と低く, 両群の生存率には明らかな差がみられた(図4)。

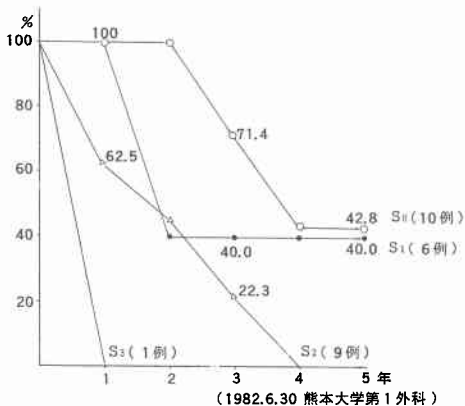
1) S因子および組織学的癌深達度からみた生存率

S₀ 10例では1生率100%, 3生率71.4%, 5生率42.8%と良好であった。10例の癌深達度は粘膜7例, 筋層2例, 線維膜層1例で, リンパ節転移は認めなかった。

S₁ 6例の1生率は100%, 3, 5生率はともに40.0%で良好であった。癌深達度は線維膜層3例, 漿膜3例で, リンパ節転移を3例(n₁ 2例, n₂ 1例)に, 総胆管浸潤を1例認めた。

S₂ 9例では1生率62.5%, 3生率22.3%, 4生率0%と低く, 癌深達度はいずれも漿膜に及んでおり, うち7例にリンパ節転移や肝への波及がみられリンパ

図5 胆嚢癌治癒切除耐術症例のS因子別累積生存率



節転移5例(n₁ 2例, n₂ 3例), 肝浸潤4例, 肝転移1例, 肝浸潤と総胆管浸潤1例, 総胆管浸潤1例であった。

S₃の1例は肝浸潤と膵十二指腸浸潤があり, 10カ月で死亡した(図5)。

組織学的癌深達度別生存率では粘膜から筋層までの9例では1生率100%, 3生率66.7%, 5生率50.0%と良好であったが, 線維膜層から漿膜以上の17例では1生率74.2%, 3生率33.4%, 5生率11.1%と低かった(図6)。

2) Hinf因子からみた生存率

Hinf₀ 17例では1生率93.9%, 3生率48.7%, 5生率32.5%と比較的良好で, 2例にリンパ節転移(n₁), 2例に総胆管浸潤, 1例に肝転移とn₁があった。

Hinf₁ 4例では1生率100%, 3生率50.0%で, 1例に肝浸潤とn₁, 1例にn₂があった。

図6 胆嚢癌治癒切除耐術症例の癌深達度別累積生存率

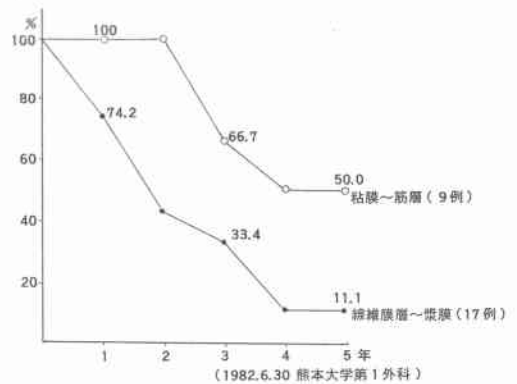
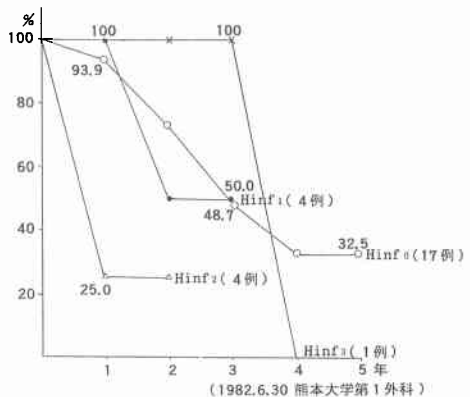


図7 胆嚢癌治癒切除耐術症例のHinf因子別累積生存率



Hinf₂ 4例の1生率は25.0%と低く、全例に組織学的にも肝浸潤を認めたほか1例にn₂、1例に膵十二指腸浸潤とn₃、1例に総胆管浸潤とn₂を認めた。

Hinf₃ 1例は肝区域切除とR₂で3年3カ月生存した。n₂があった(図7)。

3) n因子からみた生存率

n₀ 17例では1生率93.9%、3生率47.3%、5生率28.4%で、癌深達度は粘膜7例、筋層2例、線維膜層3例、漿膜5例であった。術式は胆嚢摘出8例(R₀ 5例, R₁ 1例, R₂ 2例), 肝床切除7例(R₁ 1例, R₂ 6例), 胆管合併切除1例(R₂), 膵十二指腸切除1例(R₃)であった。1例に肝浸潤, 2例に総胆管浸潤を認めた。

n₁ 4例では1, 3, 5生率はともに66.7%と良好で、癌深達度はいずれも漿膜, 1例に肝浸潤, 1例に肝転移を認め、術式は肝区域切除1例を含む肝床切除3例(R₂), 胆管合併切除1例(R₂)であった。

n₂ 4例では1生率75.0%、3生率45.0%と良好であったが4生率は0%と悪かった。癌深達度は線維膜層1例、漿膜3例で、1例に肝浸潤と総胆管浸潤, 2例に肝浸潤を認め、術式は肝区域切除1例を含む肝床切除3例(R₂), 膵十二指腸切除1例(R₃)であった。

n₃の1例は膵十二指腸切除(R₃)後10カ月で死亡したが、肝浸潤と膵十二指腸浸潤に加えて第3群のほとんどのリンパ節に転移を認めた(図8)。

4) Stage からみた生存率

Stage I 10例では1生率100%、3生率71.4%、5生率42.8%と良好であった。術式は胆嚢摘出8例(R₀ 5例, R₁ 1例, R₂ 2例), 肝床切除2例(R₁ 1例, R₂

1例)であった。

Stage II 4例では1生率100%、3, 5生率66.7%と良好であった。肝床切除3例(R₂), 胆管合併切除1例(R₂)が行われ、肝浸潤はなく2例にn₁を認めた。

Stage III 7例では1生率83.3%、3生率0%と低かった。肝床切除5例(R₂), 胆管合併切除1例(R₂), 膵十二指腸切除1例(R₃)が行われ、1例に肝浸潤とn₁、1例に肝浸潤とn₂、2例に胆管浸潤、1例にn₂を認めた。

Stage IV 5例では1, 3生率40.0%、4生率0%と低かった。肝区域切除2例を含む肝床切除3例(R₂), 膵十二指腸切除2例(R₃)が行われ、肝浸潤1例、肝浸潤とn₁ 1例、肝浸潤とn₂ 1例、肝および総胆管浸潤とn₂ 1例、肝および膵十二指腸浸潤とn₃ 1例であった(図9)。

5) 手術術式からみた生存率

胆嚢摘出8例では1生率100%、3生率60.0%、5生率40.0%と良好で、癌深達度と郭清度は粘膜6例(R₀ 4例, R₁ 1例, R₂ 1例), 筋層1例(R₂), 線維膜層1例(R₀)であった。

肝区域切除2例を含む肝切除13例では1生率73.9%、3生率42.2%、5生率14.1%と低く、深達度と郭清度は粘膜1例(R₁), 筋層1例(R₂), 線維膜層3例(R₂), 漿膜8例(R₂)であった。リンパ節転移は6例(n₁ 3例, n₂ 3例)に認め、4例に肝浸潤、1例に肝転移を認めた。

胆管合併切除(R₂) 2例では1例が3年以内死亡、1例が5年以上生存中により1生率100%、3, 5生率50.0%と良好であった。深達度はいずれも漿膜で肝浸潤なく、1例に総胆管浸潤、1例にn₁を認めた。

図8 胆嚢癌治癒切除耐術症例のn因子別累積生存率

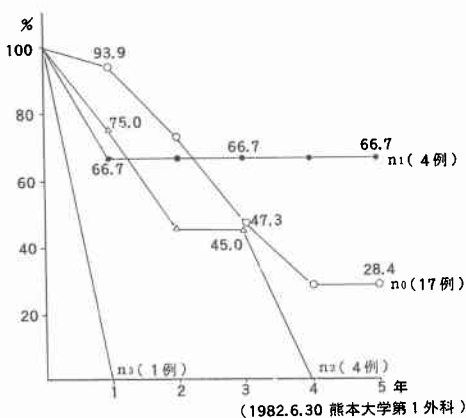


図9 胆嚢癌治癒切除耐術症例のStage別累積生存率

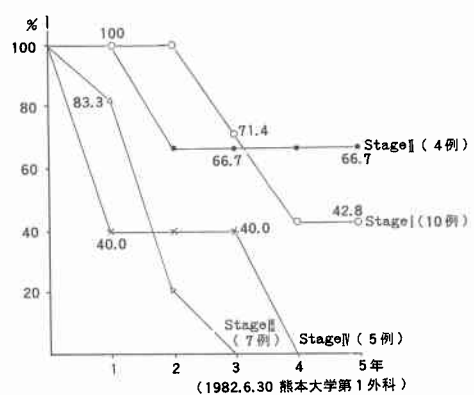
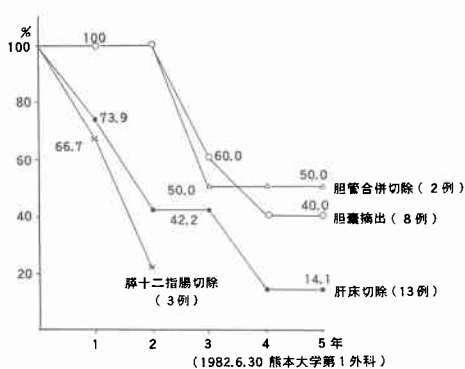


図10 胆嚢癌治癒切除耐術症例の手術術式別累積生存率



脾十二指腸切除 (R_3) 3例では1生率66.7%, 2生率22.2%と低く、肝および総胆管浸潤と n_2 を認めた1例が2年以内生存中で、死亡2例は肝浸潤と n_3 , 総胆管浸潤を認めた (図10)。

6) 小括

各因子の進展度別生存率でS因子に関しては S_0 と S_1 が良好であった。3生率での著明な差は S_0 の組織学的深達度度が線維膜層の1例を除いていずれも筋層まででかつ n_0 であったのに対し、 S_1 では全例線維膜層以上で n_1 , n_2 や総胆管浸潤を伴っていたことによる。しかしながら S_1 では S_0 より拡大された術式が行われていることから5生率は同程度となったものと思われる。Hinf₀ と Hinf₁ の3生率がほぼ同じであったのは組織学的肝浸潤が Hinf₁ のうちの1例のみで両群ともリンパ節転移の程度が類似していたからと思われる。Hinf₂ 以上では肝以外の隣接臓器への進展や n_2 , n_3 などのため生存率は低く現行術式の再考が必要であろう。 n_0 と n_1 の3, 5生率の逆転は症例数の多少と n_0 には R_0 も含まれていることによる。Stage分類ではStage I, IIが良好であった。5生率での逆転はn因子と同様Stage IIの症例が少ない上に5年以上生存中がいることによる。術式別成績で胆嚢摘出が肝床切除より良好であったが、これは胆嚢摘出には胆石症や胆嚢炎で手術された後に偶然早期の癌が判明したものが多いのに対し、肝床切除では線維膜層以上の進行癌が大部分でさらにリンパ節転移や肝への進展がみられたことによる。総じて各因子と予後には相関がみられたが、特にS因子と組織学的深達度が高かった。

IV 考 察

1. 胆嚢癌の進展様式について

胆嚢のリンパ流に関しては解剖学書などの記載があ

るが、Clermontら⁷⁾¹⁰⁾によると胆嚢壁の lymphatic plexuses は粘膜下と漿膜下に存在しこれらは互いに連絡して壁全層を横断する。この lymphatic plexuses から集められたリンパ幹は胆嚢下表面の左縁と右縁に存在し、これらは胆嚢頸部に向かって進み、左側の殆ど集合幹は胆嚢管と総肝管の合流部で胆嚢管左側に存在する胆嚢リンパ節に終る。右側の集合幹は胆嚢頸部の右縁に沿って走り、総胆管周囲リンパ節 (Winslow 孔リンパ節および上臍十二指腸リンパ節) に進む。Winslow 孔のリンパ節は胆嚢壁と胆嚢リンパ節からのリンパに加えて肝右葉からのリンパを受けており、これは上臍十二指腸リンパ節へ進む。上臍十二指腸リンパ節の輸出リンパ管は2つの道を通り、主として直接に腹腔動脈起始部のリンパ節に注ぎ、1部は後臍十二指腸リンパ節を経て上腸間膜動脈起始部のリンパ節へ注ぐ。胆嚢癌ではこういったリンパ路に従って所属リンパ節への転移をきたすものと考えられる。すなわち自験例でのリンパ節転移の頻度をみると、第1群リンパ節の⑫_a, ⑫_b がもっとも高く、ついで第2群の⑧, ⑫_a, ⑫_b, ⑬_a, 第3群の⑨, ⑬_b, ⑭の順で、これらの部位別頻度は Fahim¹⁰⁾, 佐藤ら³⁾の成績とほぼ符合するものである。このように胆嚢癌は胆嚢の解剖学的リンパ流に沿って進展するため、治療に際しての徹底した第3群までのリンパ節郭清 (R_3) が不可欠でこの際脾十二指腸切除が必要になってくる。癌深達度からみた脈管侵襲とリンパ節転移の有無をみると、自験例では癌深達度が筋層までの場合脈管侵襲もリンパ節転移も認められなかったが、筋層での脈管侵襲およびリンパ節転移の報告もあることから¹⁷⁾, 早期例でもリンパ節郭清の必要があると思われる。

このような所属リンパ節への転移に加えて、胆嚢癌の進展上問題となるのは肝床部付近への癌の直接浸潤ないし転移であろう。解剖学的に胆嚢壁のリンパ管は肝表面のリンパ管に直接連絡することが確認されているが¹⁸⁾, 胆嚢の肝接着部における肝深部リンパ管と胆嚢リンパ管との連絡については肝深部リンパ管から胆嚢漿膜下リンパ管網への交通は認められるものの、逆に胆嚢壁から肝深部リンパ管への経路は認められていない¹⁹⁾。しかし周知のごとく、胆嚢癌手術時に肝への浸潤や転移が認められないにもかかわらず、術後あるいは剖検などで肝に癌病巣が存在することは日常経験するところであり、これらは上述の解剖学的知見にもとづく胆嚢のリンパ流からは説明が困難である。しかればいかなる様式で胆嚢癌は肝に浸潤し、さらに転移が

起こるのであろうか。この点に関して、本研究での臨床病理学的観察結果から、胆嚢癌が漿膜に達するとその癌病巣周辺に癌性リンパ管症を惹起し、さらにリンパ管周囲に結合織の増殖を伴い、これが肝床付近のグ翰と連結し、このグ翰内リンパ管を通じて周辺肝へ浸潤増殖していくものと考えられる。さらに自験例で肝内浸潤巣から15mm離れた部の肝内グ翰にもリンパ管侵襲像が観察され、このことから肝に浸潤増殖した癌病巣からさらにグ翰のリンパ流に沿って新たな転移が形成される過程が考慮される。

他方肝床からグ翰内浸潤をきたさず直接膨脹性、伸展性の浸潤をきたして肝に進展した場合でも、これら肝内浸潤巣の増殖過程においてグ翰内リンパ管を介しての浸潤あるいは転移形成の経路が考慮されよう。

胆嚢の静脈系に関する Karlmark⁹⁾の研究によると、胆嚢静脈は肝臓側では直接胆嚢床部に隣接した方形葉に流入し、腹腔側でも近くの肝臓か肝外胆管周囲の静脈叢に連なって方形葉に流入し、門脈系には入らないといわれる。Petrén⁹⁾は胆嚢静脈が直接肝実質に流入した後は表在性ならびに深在性の毛細静脈に流入し、さらに肝静脈に流れることを明らかにしている。したがって胆嚢癌の血行性転移が起こる場合は経門脈性に起こる他の消化管の悪性腫瘍とは異なり、肝床近くの肝に限局性に転移形成の起る可能性が考慮されよう。この点について Fahim¹⁰⁾らは胆嚢癌の血行性転移に関する検討を行い、胆嚢壁に血管侵襲を認めた肝限局性浸潤例ではいずれも肝内血管内侵襲像はなく、癌細胞はすべて肝内リンパ管内に観察されたことから、肝への通常の進展は直接浸潤とリンパ管を経由して起こることを主張し、またリンパ行性経路として総胆管周囲リンパ節に massive な転移がある場合、肝右葉の実質にあるグ翰内の深部リンパ管に沿った逆行性の拡がりを予想した。一方 Cooper¹¹⁾は肝への進展様式として直接浸潤と、胆嚢漿膜下リンパ管と肝リンパ管の交通によるリンパ行性転移を支持し、彼の肝侵襲例の2/3は直接浸潤で、1/3はリンパ行性経路での多発性で小さく、胆嚢床付近の肝右葉表面に接するか、あるいは肝表面近くに形成された肝浸潤をともなう転移であったと述べている。霞ら¹³⁾は肝転移例全例に肝浸潤が認められていることから、胆嚢と肝床部のリンパ交流の有無についての議論は問題にならないとした上で、肝切除例および剖検例の検討から肝床浸潤部に限局した血管内浸潤巣は1例もなく、グ翰内への浸潤は時々みられる事実を挙げ、肝転移は肝浸潤巣からのリンパ行性

経路を支持した。自験例の肝浸潤巣内外の辺縁における観察でも、グ翰内リンパ管内癌侵襲像のみがみられ、肝毛細静脈やグ翰内門脈への癌侵襲像は認められず、上述の諸家の研究成績とおおむね符合するものである。このことは著者がすでに報告した VX₂癌をもちいての実験でも支持され、胆嚢に移植した癌の肝への進展経路に関する観察では¹⁵⁾、胆嚢壁における腫瘍の脈管侵襲はほとんどが胆嚢筋層内外でリンパ管侵襲を呈し静脈侵襲は少なく、肝浸潤病変部における腫瘍の隣接肝への浸潤増殖はグ翰内進展が主体であった。さらに肝浸潤巣内辺縁にあるグ翰内ではいずれの例でもリンパ管侵襲優位で静脈侵襲のみを示すものはなく、浸潤巣から少しはなれた正常肝組織に囲まれたグ翰ではリンパ管侵襲のみの像がほとんどで、自験例の観察結果と同様の所見を得た。以上諸家の観察結果と対比し、自験例の検索成績ならびに実験的移植胆嚢腫瘍での転移の検討結果を総括すると、胆嚢癌における肝への浸潤、転移はリンパ行性進展が主体であり、血管侵襲は外科的治療が対象となる時期での本腫瘍の進展にはそれほど重視する必要はないといえよう。

2. 胆嚢癌の術後成績に及ぼす因子について

1979年の横山、田代、著者らの全国集計によると²⁾、癌深達度が筋層までの術後成績は良好であるが筋層を越えたものでは極端に悪くなっており、癌深達度と予後は相関することを示している。自験例でもS因子と組織学的深達度が他の因子に比べて予後との相関が高くみられたが、とくにS因子はStage IからIIIまでの21例中18例でStage決定因子となっており、Stageを決定する因子ひいては予後を左右する因子として重要と思われる。佐藤、小山ら²⁰⁾²¹⁾も治癒切除25例の検討からStage Iでは良好でStage IIでは低く、Stage III、IVでは3年以上生存例がなかったことから胆道癌取扱い規約のStage分類の妥当性を支持するとともにStage決定にさいしてのS因子の重要性を指摘している。宮崎ら²²⁾は治癒切除22例の進展様式と予後との関係からS因子では5年以上生存の80%がS₀で、Hinf因子では長期生存中のHinf₂の症例を除いてすべてHinf₀であったと報告している。また高田ら²³⁾は肉眼的Stage分類は組織学的所見との差が大きくsmall numberとして分類する必要があると主張、stage I~IIIまではs因子が相関を有したと述べている。胆嚢癌には胆嚢炎や胆石症を合併していることが多いため術中S因子と組織学的深達度を一致させることは困難で、したがって実際的には特にS因子を重視しこれに

Hinf 因子, N 因子, B 因子などの進展度を考慮した Stage 別手術術式の選択が必要と思われる。自験例からもわかるように術中 S_0 と判断した中には線維膜層以上のものがあることも考慮すべきであり、またリンパ節転移は 54.5% であったが S_0 を除くと S_1 以上の 70% に相当し、同様に肝への進展は S_1 以上では 58.3% に相当することから、肝への進展とリンパ節転移に対する処置がとくに重要である。自験例の Hinf₃ 1 例は肝区域切除と R_2 で 3 年 3 カ月後に死亡したが、3 年後の閉塞性黄疸による再手術での再発形式は肝ではなく、⑬、⑭の n_3 によるものであり、 R_3 までの郭清が必要であったと思われる。Fahim²⁴⁾らは胆嚢摘出後 5 年以内死亡 48 例中 43 例に癌遺残を認め (89.6%)、うち 20 例が肝で (46.5%)、一方肝床切除での癌遺残は 17 例中 12 例に認め (70.6%)、主として総胆管周囲リンパ節と肝であったと報告している。自験例での肝浸潤巣から離れた一見非癌部と思えた肝内グ鞘のリンパ管侵襲が 2 例にあり、うち 1 例は浸潤巣辺縁から 15mm の部であったこと、佐藤ら²⁰⁾²¹⁾の 5 例に肝側切離端から 5 mm 以内に癌細胞を認めたことなどからも、肝切除にさいしては明らかな肝浸潤のみならず非癌部と思われる周辺肝にも癌細胞の浸潤、転移があることを念頭において癌遺残のないよう癌辺縁から少なくとも 2 cm 以上は離して切除する必要がある。

3. 胆嚢癌の治療方針について

Stage と手術術式の検討から Stage I では胆嚢摘出が大部分で Stage II では肝床切除や胆管合併切除と R_2 がおこなわれ比較的良好な成績を示すものなお不満足であり、術後成績をさらに向上させるためには肝に対する処置やリンパ節郭清を徹底する必要があると思われる。本研究で明らかにされた胆嚢癌の進展様式と術後生存率の検討から、進展度に応じた今後とるべき手術術式として S_0 Hinf₀ H₀ B₀ P₀ N₀ (Stage I) には肝床切除と R_2 が、 S_1 Hinf₀₋₁ H₀ B₀₋₁ P₀ N₀₋₁ (Stage II) には肝区域切除と R_2 が必要と思われる。癌占居部位が胆嚢頸部から胆嚢管近くか B_1 と判断すればさらに胆管合併切除の付加が必要である。しかし Stage III 以上に対しては肝床切除がほとんどの現行術式のままで生存率を向上させることはできず、さらに術式の拡大もしくは術中照射などの制癌付加療法が必要である。これらの症例に対し肝の脈管構造に従い systematic に切除しようとするれば肝右葉の anterior inferior area と肝左葉の medial inferior area を en bloc に切除することが必要で、さらに徹底を期すなら

ば右葉に行く肝門部の脈管構造をも含めた en bloc 切除が必要で、そのためには拡大右葉切除ということになる²⁵⁾。他方肝に対してだけの術式の考慮では不十分で、総胆管への癌進展や肝十二指腸間膜内および臍頭周囲のリンパ節転移をより徹底して郭清するには臍十二指腸切除ということである。著者ら²⁶⁾²⁷⁾は以前から拡大肝右葉切除兼臍十二指腸切除を提唱し、また本術式を積極的に行っている施設も²⁸⁾あるが、本術式は手術侵襲が極めて大きく Risk の良いものに限定されることから必ずしも適応とは思えない。したがって肝臓からリンパ節への対策のいずれかを優先する術式をとらざるを得ず、拡大肝右葉切除と R_2 かもしくは肝区域切除兼臍十二指腸切除ということになる。従来の報告では肝右葉切除や拡大肝右葉切除だけでは胆嚢癌の術後成績を向上させるまでには至っておらず、肝に対しては十分な切除がなされてもその他の経路による転移についての配慮が不十分な場合は折角の肝広範切除も効果を発揮できない。自験例の S_2 Hinf₃ n_2 H₀ B₀ P₀ (Stage IV) に肝区域切除と R_2 を施行した例の 3 年後の再発形式が n_3 (⑬、⑭) で肝への再発は認めなかったことや臍十二指腸切除例にかなりの率で第 3 群リンパ節の⑨、⑬、⑭、⑰に転移をみたことから、Stage III 以上に対しては ant. inf. area と media. inf. area の区域切除と臍十二指腸切除が目的と考える。佐藤ら²⁰⁾は拡大手術の適応と条件を従来の拡大胆摘で治癒切除し得たと判定されしかも 1~2 年で死亡し長期生存し得ないような症例、すなわち Stage II 以上が最適の適応で、肝浸潤を十分に摘除し得る術式で肝門部右側を中心とする十分な郭清を考慮した術式でなければならぬとして、現時点では肝の前下、中下区域を中心に胆嚢とともに切除する肝区域切除と確実なリンパ節郭清を主張している。土屋ら¹⁷⁾は胆嚢癌の標準手術術式として medial inferior + anterior inferior の選択的肝区域切除と肝十二指腸間膜内、臍頭後部、総肝動脈幹ならびに腹腔動脈周囲を en bloc に郭清することと上腸間膜動脈周囲リンパ節を郭清することを提唱し、さらに宮崎ら²²⁾は肝浸潤例では患者の状態や浸潤の程度により拡大肝右葉切除と肝区域切除とを使い分けることが望ましいと述べ medial inferior + anterior inferior に加えて posterior inferior の区域切除付加を推奨している。佐藤、宮崎らの指摘のごとく、臍十二指腸切除も拡大肝右葉切除と同様手術侵襲の大きい手術であることから、その適応には十分慎重であるべきであるが、現状での臍十二指腸切除はそれをしなければ

切除もしくは治癒切除ができないという理由での術式であり、病期が進行した段階では治癒切除できたと思われても長期生存できないのが実情である。したがって胆嚢癌の手術成績を向上させるためには本術式の適応を病期がそれ程進んでいない時期、たとえば肝十二指腸間膜内リンパ節や脾頭後部に転移はあるものの総胆管や脾十二指腸などに浸潤していない時期の症例にも検討すべきではなかろうかと考える(表5)。

V 結 語

自験胆嚢癌93例をもとに臨床病理学的な進展様式と術後生存率の検討をおこない、その結果をふまえて今後の胆嚢癌の治療方針について考察を加えた。

1. 切除胆嚢壁における脈管侵襲像は癌深達度が筋層までは認めず、線維膜層以上では81.8%の高頻度に認められた。脈管侵襲の程度はリンパ管侵襲が静脈侵襲より高度で全例に ly_3 を認め、うち72.2%にリンパ節転移があった。

2. 隣接臓器への進展は肝への波及が多く、進展形式は直接浸潤、ついで浸潤をともなう右葉転移が多かった。組織学的な肝への進展、増殖像としてはグ翰内進展を主としていた。

3. 切除肝の浸潤巢内辺縁のグ翰ではリンパ管侵襲像のみで門脈侵襲は認めず、さらに浸潤巢からはなれた肝内グ翰にもリンパ管のみの侵襲をみたことから、転移経路としては浸潤巢からのリンパ行性経路が優勢であることが示唆された。

4. 所属リンパ節転移では第1群の⑫a, ⑫cに高頻度で、ついで第2群の⑧, ⑫a, ⑫b, ⑬aにみられたが第3群の⑨, ⑬b, ⑭にもかなりの率で転移がみられた。

5. 胆道癌取扱い規約の各因子の進展度と生存率には相関がみられたがとくにS因子と組織学的癌深達度が高かった。さらにStage決定因子としてのS因子の重要性から、S因子を重視してこれに他の因子を加味したStage別手術方針が必要である。

6. 手術術式としてStage Iには肝床切除と R_2 、Stage IIには肝区域切除と R_2 をおこない、Stage III以上に対しては前下、中下領域の区域切除と脾十二指腸切除が合目的である。

本論文の要旨は第19回日本消化器外科学会総会(1982年2月群馬)で発表した。

稿を終るにのぞみ、終始ご指導とご校閲を賜った外科学第1講座宮内好正教授、横山育三前教授、田代征記助教授に深甚なる謝意を表するとともに病理学的なご助言、ご指導、ご校閲を賜った本学病理学第2講座高橋深教授、外科学第

1講座上村邦紀博士に深謝し、併せて本研究にご協力をいただいた教室員一同に深く感謝の意を表する。

文 献

- 1) 横山育三, 田代征記: 胆嚢癌の診断と治療, 木本誠二監修, 現代外科学大系, 年刊追補, 中山書店, 東京, 1978, p183—219
- 2) 横山育三, 田代征記, 持永瑞恵ほか: 本邦における胆嚢癌の外科療法の趨勢, 日消外会誌 13: 1362—1368, 1980
- 3) 佐藤寿雄: 胆嚢癌の治療をめぐる2, 3の問題点, 外科 38: 373—380, 1976
- 4) Piehler JM, Crichlow RW: Collective review: Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 147: 929—942, 1978
- 5) Tashiro S, Konno T, Mochinaga M, et al: Treatment of carcinoma of the gallbladder in Japan. Jpn J Surg 12: 98—104, 1982
- 6) Nevin JE, Moran TJ, Kay S, et al: Carcinoma of the gallbladder; staging, treatment and prognosis. Cancer 37: 141—148, 1976
- 7) Clermont D: Lymphatiques des voies biliaires. Cancer de la vésicule (anatomie pathologique et traitement chirurgical) 814: 114, 1909
- 8) Karlmark E: Die Lokalisation stendenz bei metastasierung durch die venen in die Leber. Acta Pathol Microbiol Scand 13(Suppl.): 1—203, 1932
- 9) Petrén T: Die extrahepatischen Gallenwegesvenen und ihre pathologisch-anatomische Bedeutung. Verh Anat Ges 41: 139—143, 1932
- 10) Fahim RB, McDonald JR, Richards JC, et al: Carcinoma of the gallbladder. A study of its modes of spread. Ann Surg 156: 114—124, 1962
- 11) Cooper WA: Carcinoma of the gallbladder. Arch Surg 35: 431—448, 1937
- 12) 小島国次, 齊藤清子: 胆嚢癌32例の病理学的研究, 癌の臨 14: 114—123, 1968
- 13) 霞富士雄, 高木国夫, 小西敏郎ほか: 胆嚢癌の治療, とくに進展様式からみた治療方針, 日消外会誌 9: 170—177, 1976
- 14) 日本胆道外科研究会編: 胆道癌取扱い規約, 金原出版, 東京, 1981
- 15) 持永瑞恵: VX₂癌移植家兎胆嚢における腫瘍の進展様式に関する実験的研究, 日消外会誌 14: 1459—1469, 1981
- 16) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 改訂10版, 金原出版, 東京, 1979
- 17) 角田 司, 土屋涼一, 吉野賢三: 胆嚢癌の標準手術術式, 消外 5: 183—197, 1982
- 18) 森田 聡: 胆嚢リンパ液並にリンパ管について, 肝臓リンパ管について, 広島医 9別刊号: 1—4, 1956

- 19) 野間口民男：人胎児並に哺乳動物に於ける肝臓（並に胆嚢）リンパ管系の比較解剖学的研究。熊本医会誌 29：118—131, 1955
- 20) 佐藤寿雄, 小山研二：胆嚢癌に対する拡大根治手術。消外 5：191—197, 1982
- 21) 小山研二, 山内英生, 佐藤寿雄：胆嚢癌治癒切除例の検討。胆と膵 2：807—812, 1981
- 22) 宮崎逸夫, 永川宅和：胆道癌取扱い規約と胆嚢癌の予後。消外 5：207—212, 1982
- 23) 高田忠敬, 内山勝弘, 安田秀喜ほか：胆嚢癌—肉眼型, 癌進展と予後—。胆と膵 2：813—820, 1981
- 24) Fahim RB, Ferris DO, McDonald JR: Carcinoma of the gallbladder, An appraisal of its surgical treatment. Arch Surg 86：334—341, 1963
- 25) 横山育三：胆のう癌。日消外会誌 12：381—386, 1979
- 26) 横山育三, 持永瑞恵, 田代征記ほか：胆嚢癌外科治療の現況と将来。外科治療 44：75—84, 1981
- 27) 横山育三, 持永瑞恵, 田代征記ほか：胆嚢癌の臨床。胆と膵 2：179—191, 1981
- 28) 高崎 健, 小林誠一郎, 武藤晴臣ほか：拡大肝右葉切除兼膵十二指腸切除により切除し得た胆嚢癌5例の検討。胆と膵 1：923—932, 1980