

胆嚢粘膜内癌15例の臨床病理学的検討

大垣市民病院外科

山口 晃弘	蜂須賀喜多男	磯谷 正敏	松下 昌裕
小田 高司	真弓 俊彦	久世 真悟	村上 文彦
近藤 真治	塩見 正哉	新美 教弘	

同 中央検査室病理

坪 根 幹 夫

CLINICOPATHOLOGIC STUDIES OF 15 CASES OF THE GALLBLADDER CANCER LIMITED TO THE MUCOSA

**Akihiro YAMAGUCHI, Kitao HACHISUKA, Masatoshi ISOGAI,
Masahiro MATSUSHITA, Takashi ODA, Toshihiko MAYUMI,
Shingo KUZE, Fumihiko MURAKAMI, Shinji KONDO,
Masaya SHIOMI, Norihiro NIIMI and Mikio TSUBONE**

Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital
Department of Pathology, Ogaki Municipal Hospital

胆嚢粘膜内癌15例について病理組織学的に検討し以下の結果を得た。肉眼的には隆起型7例，表面型8例で，組織学的には乳頭腺癌10例，高分化型管状腺癌5例であった。組織学的な癌の表層進展には筋層内の Rokitansky Aschoff 洞（以下 RAS）内へ3例，漿膜下層 RAS へ3例の上皮内進展のほか，粘液腺への上皮内進展がみられた。粘液腺形成は15例中12例（80％）にみられ，筋層内粘液腺へ4例，漿膜下層内粘液腺へ1例が進展していた。粘液腺への癌の上皮内進展は粘液腺内に癌先進部が存在することや癌腺管周囲の粘液腺の存在によって診断されるが，RAS 内進展と同様粘膜内癌と考え，癌の深部間質への浸潤と鑑別が必要である。

索引用語：胆嚢粘膜上皮 dysplasia, 胆嚢粘膜内癌, 胆嚢癌 RAS 内進展, 胆嚢癌粘液腺内進展

はじめに

早期胆嚢癌の定義については癌の壁深達度が粘膜内にとどまるもの（m 癌）とするもの¹⁾²⁾と，筋層まで達する pm 癌までを早期癌とするもの³⁾⁴⁾がある。組織学的に通常の胆嚢筋層は菲薄であり，癌は容易に筋層を貫き漿膜下層へ浸潤すると考えられ，実際には pm 癌の頻度は極めて少ないものと考えられる。

一方，組織学的に胆嚢癌の周辺上皮には dysplasia が存在し癌の前駆病変として取り扱うものもいるほか，Rokitansky Aschoff 洞（以下 RAS）への癌の上皮内進展が存在し，筋層より深部にある RAS への上

皮内進展と深部間質への浸潤との鑑別が重要であることも指摘されている⁵⁾⁶⁾。

われわれは胆嚢粘膜内癌15例について病理組織学的に検討し，RAS 内への癌の上皮内進展のほか，粘液腺への上皮内進展も癌の壁深達度決定のうえに重要であることを見出したので報告する。

I. 対象と方法

1978年1月から1987年12月までの10年間に大垣市民病院外科で手術を施行した胆嚢癌症例135例のうち，組織学的に胆嚢粘膜内に癌がとどまる m 癌15例（11.1％）を対象とした。

症例の内訳は男5例，女10例で，年齢は36から84歳（平均年齢63.3歳）であった。摘出標本は10％ホルマリン固定後5mm ごとの連続切片を作製し，薄切後

表1 胆嚢粘膜内癌

(大垣市民病院 1978. 1~1987. 12)

No.	症例	年齢	性	術前診断	結石	主病部位	手術術式	肉眼的形態分類	組織学的分類
1	T. O.	74	♂	胆嚢癌	(-)	Gf	肝床切除術	隆起型	pap
2	M. N.	81	♂	胆管癌	(-)	C	胆管合併切除術	隆起型	pap
3	T. T.	57	♂	胆嚢癌	(+)	Gf	肝床切除術	隆起型	tub ₁
4	M. H.	65	♀	胆嚢ポリープ	(-)	Gn	肝床切除術	隆起型	tub ₁
5	M. T.	57	♀	胆嚢癌	(+)	Gf	肝床切除術	隆起型	tub ₁
6	K. T.	36	♀	胆嚢ポリープ	(-)	Gn	胆嚢摘出術	隆起型	tub ₁
7	M. O.	53	♀	胆石症	(+)	Gf	肝床切除術	隆起型	pap
8	Y. M.	76	♀	総胆管結石	(+)	Gb	胆嚢摘出術	表面隆起型	tub ₁
9	K. M.	71	♀	胆石症	(+)	Gb	胆嚢摘出術	表面隆起型	pap
10	K. T.	43	♂	胆嚢ポリープ	(+)	Gb	胆嚢摘出術	表面隆起型	pap
11	T. K.	62	♀	胆石症	(+)	Gf	胆嚢摘出術	表面隆起型	pap
12	T. M.	84	♀	総胆管結石	(+)	Gb	胆嚢摘出術	表面隆起型	pap
13	K. J.	65	♀	胆石症	(+)	Gf	胆嚢摘出術	表面平坦型	pap
14	S. O.	63	♀	胆石症	(+)	Gb	胆嚢摘出術	表面平坦型	pap
15	A. O.	56	♂	総胆管結石	(+)	Gf	胆嚢摘出術	表面平坦型	pap

Hematoxylin-Eosin 染色を行って光学顕微鏡により観察した。

肉眼的形態分類は武藤、内村ら²⁾、渡辺ら³⁾の分類に準じ、手術所見、組織学的分類は胆道癌取り扱い規約⁷⁾に準じて記載した。また組織学的な癌の判定は Albores-Saavedra, Henson の分類⁵⁾に従い、判定困難な病変はわれわれの個人的見解によって決定した。

II. 結 果

1. 臨床的所見

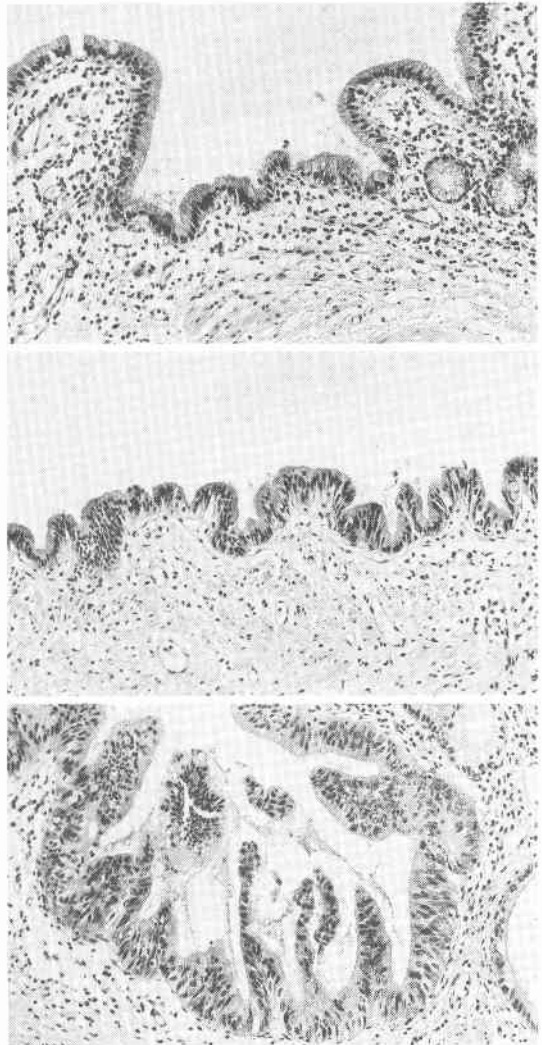
対象例の肉眼的形態分類は隆起型 7 例、表面隆起型 5 例、表面平坦型 3 例であり、主占居部位は Gf 7 例、Gb 5 例、Gn 2 例、C 1 例であった(表 1)。術前に癌を疑った症例は 4 例だけで、その他はいずれも良性疾患として手術が行われた。胆石は 11 例に認められたが残る 4 例では結石は存在しなかった。術中に癌と診断された症例 4、7 の 2 例を加えると 6 例が術前なし術中に胆嚢癌と診断され、手術は 5 例に肝床切除術を行ったが、4 例は 1 期的に施行し、症例 7 では 2 期的に行った。胆嚢管原発の隆起型胆嚢癌が胆管内へ脱出していた症例 2 は、術前には胆管癌と診断し肝外胆管も合併切除した⁸⁾。他の 9 例では胆嚢摘出術だけを施行し、2 期手術としての肝床切除術やリンパ節郭清は行わなかった。

術後遠隔成績は悪性リンパ腫のため胆嚢癌術後 2 年で死亡した症例 14 例を除くと、最長 11 年、最短 1 年で全例が生存中であり、再発を認めたものはなかった。

2. 組織学的所見

対象 15 例のうち 14 例には癌病巣周辺の上皮に dysplasia (異形上皮) が存在し、mild, moderate, severe dysplasia のさまざまな病変が認められた。このうち severe dysplasia は癌との鑑別が困難なことが

図 1 胆嚢粘膜の組織学的所見 (HE 染色, ×50) 上段, 正常, 中段, 異型上皮(dysplasia), 下段, 粘膜内癌。核の極性が失われ、大型核の出現や核小体の明瞭な部位を癌と診断した。



あったが、原則として核の極性が失われ、大型核となり核小体の明瞭な部分を癌と診断した(図 1)。癌の組織学的分類は乳頭腺癌 10 例、高分化型管状腺癌 5 例であった。

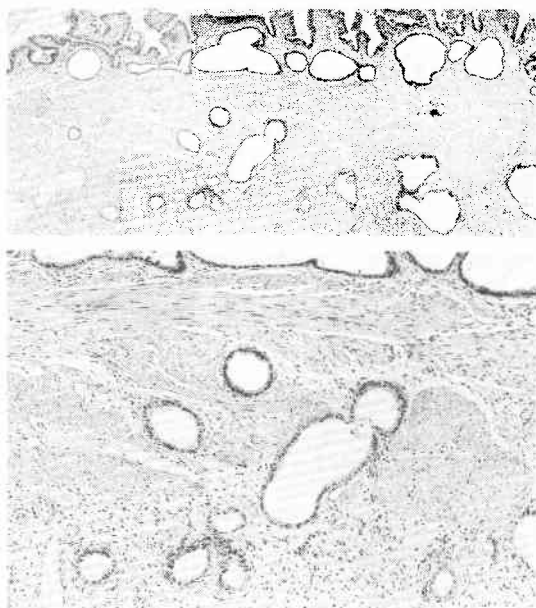
胆嚢癌の表層進展には RAS 内への上皮内進展がみられ、筋層以下の深部 RAS への上皮内進展では筋層内 RAS への進展 3 例、漿膜下層内 RAS への進展 3 例が認められた(表 2)。RAS 内への上皮内進展には図 2 のように、RAS 内に癌の先進部が存在せず、RAS 周囲間質と呼ばれる粘膜固有層と同質の結合組織もなく、

表2 胆嚢癌の深部RAS, 粘液腺への上皮内進展
(n=15)

	pm	ss	計
RAS内進展	3	3	6 (40.0%)
粘液腺内進展	4	1	5 (33.3%)

図2 RAS内への上皮内進展(HE染色, 上段, ×10, 下段, ×20)

癌先進部の存在やRAS周囲間質に乏しく, 癌の浸潤にみられる活動性組織反応もないためRASへの上皮内進展と癌浸潤との鑑別がむずかしいが, 癌の上皮内進展と診断した。



癌の浸潤にみられる活動性組織反応もないため, 癌の間質浸潤との鑑別が困難な症例もみられた(図2)。

胆嚢壁には粘液腺形成がみられ, 対象15例のうち12例(80%)に確認できた。粘液腺は主として粘膜固有層内に多く認められたが, 筋層内や漿膜下層にもみられ, 癌の表層進展としてこの粘液腺への上皮内進展も認められた(図3)。粘液腺への癌の上皮内進展の診断は, 粘液腺内に癌の先進部が存在することや周辺部粘液腺の存在によって行ったが, 粘液腺形成のあった12例のうち7例に粘液腺内への癌の上皮内進展が認められた。粘液腺内への癌の上皮内進展は粘膜固有層内粘液腺へ2例, 筋層内粘液腺へ4例, 漿膜下層粘液腺へ1例に認められた(表2)。

一方, 高分化型管状腺癌のなかには intestinal type

図3 粘液腺への上皮内進展(HE染色, ×25)
筋層内に粘液腺形成がみられ, この粘液腺へ癌が表層性に進展しており, 癌先進部の存在もみられる。



図4 高分化型管状腺癌, Intestinal type adenocarcinoma (HE染色, ×20)

Intestinal type adenocarcinomaは粘液腺過形成との鑑別が必要である。

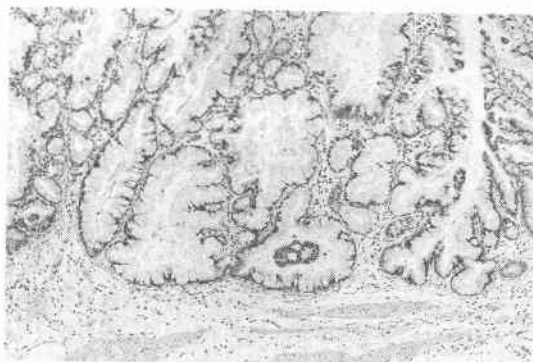
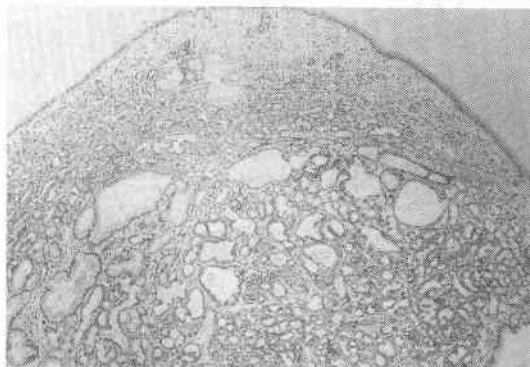


図5 粘液腺由来と考えられる胆嚢粘膜内癌(HE染色, ×10)

正常胆嚢粘膜で覆われて粘膜固有層内に intestinal type adenocarcinomaが認められた(症例5)



adenocarcinoma があり、自験例では2例(症例3, 5)に認められた。2症例とも隆起型の癌で癌病巣が隆起部分だけに限局していたことと、粘液腺が癌病巣とは離れて存在していたため、粘液腺過形成との鑑別は比較的容易であり、粘液腺への上皮内進展もなかった(図4)。一方、症例5ではGfの大きな隆起を伴う癌病巣とは離れて、Gnに小隆起があり、この部分は粘膜固有層内に正常胆嚢粘膜に覆われたintestinal type adenocarcinomaの結節があり、これは粘液腺を起源とした癌と考えられた(図5)。

対象15例についてリンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲浸潤について検索したが、全症例にそれらは確認できなかった。

III. 考 察

胆嚢粘膜内癌の肉眼的形態分類は現行の胆道癌取扱規約には十分に該当しない症例が多く、従来は早期胆嚢癌の多くは隆起性病変を伴うものであると考えられていたが、近年では平坦型の胆嚢癌が多数報告されるようになってきている⁴⁾¹⁰⁾。この平坦型胆嚢癌は隆起を伴わないか、隆起であっても極めて微小な隆起性病変で表面型とも呼ばれ、武藤・内村ら²⁾、渡辺ら³⁾はそれぞれ表面平坦型、表面隆起型と呼称している。

胆嚢粘膜内癌は結石を合併する頻度が高く、結石により癌病巣がマスクされることや、表面型胆嚢癌では癌病巣自体を描出することがむずかしいため、術前画像診断で胆嚢粘膜内癌と診断することが困難な症例が多い。また表面型胆嚢癌では術中に粘膜面の観察を行っても見逃され、術後の組織学的検索によってはじめて癌と診断される症例もみられる¹¹⁾。自験例では15例のうち7例が隆起型で8例が表面型の肉眼的形態をとり、術前に癌を疑った症例は隆起型の4例にすぎず、術中に癌と診断されたものを加えても6例が手術時に癌と診断されただけで、残る9例(60%)は術後の組織学的所見によりはじめて癌と診断された。このように表面型の胆嚢癌の肉眼診断は極めて困難であるが、その肉眼診断率向上のために、渡辺、鬼島らは10分間ホルマリン固定後の肉眼的観察を推奨しており、表面型の胆嚢癌でも68.2%の症例に質的診断ができたことと報告している³⁾¹⁰⁾。このような検索法を用いて胆嚢粘膜面の変化、ことに微細隆起性病変を見落とさないようにすることが重要と思われる。

胆嚢癌の上皮内進展についてはRokitansky-Aschoff sinus (RAS) への進展が間質への癌浸潤との鑑別のうえで問題とされ、その組織学的鑑別点として

浸潤性の癌では癌腺管の周囲が線維組織で取りまかれ、毛細管の新生や線維芽細胞、リンパ球の動員のみられる活動性組織反応が認められることが挙げられていた⁹⁾。これに対し白井はRAS内への上皮内進展は癌腺管内に癌の先進部の存在があることのほかに、RASは粘膜固有層と同質の結合組織であるRAS周囲間質によって取り囲まれており、浸潤性の癌における癌腺管周囲の間質では増殖性間質反応desmoplasiaがみられ、これは慢性炎症性細胞浸潤、リンパ球浸潤がRAS周囲間質にくらべ少なく、弾性線維、平滑筋線維の増生などがみられないことからRAS内への上皮内進展と癌の浸潤との鑑別が可能としている⁹⁾。自験例でも多くの症例で白井のいうRAS周囲間質が認められたが、実際には癌腺管周囲に線維性結合組織のみられない症例もあり、RAS内への上皮内進展か癌の深部浸潤かの判定が困難な症例が散見された。したがってRAS内への上皮内進展は周辺部のRASの増生の程度や癌腺管の形態などを十分に考慮して判定することも必要と思われた。

胆嚢壁には粘液腺の形成がみられ、これが増生すると粘液腺過形成を来し、粘膜表層に隆起性病変を来すことが知られている。この粘液腺の出現は武藤らによると胆嚢癌症例の90%に、Albores-Saavedraらによれば63%にみられ、主として粘膜固有層に多くみられたと報告されている¹²⁾¹³⁾。自験例の胆嚢粘膜内癌15例では12例(80%)に粘液腺の形成がみられ、筋層内や漿膜下層にも認められた。この粘液腺への癌の上皮内進展についての記載を現在までのところわれわれは見いだすことができなかった。対象15例のうち粘液腺への癌の上皮内進展は7例に確認でき、筋層内粘液腺へ4例、漿膜下粘液腺へ1例が進展しており、残る2例は粘膜固有層内粘液腺への進展であった。粘液腺への癌の上皮内進展はRAS内への進展と同様に、癌の間質への浸潤との鑑別が問題となり、ことに筋層より深部の粘液腺へ進展したときに壁深達度決定のうえで重要である。粘液腺への上皮内進展の組織学的診断は粘液腺内に癌の先進部があることのほかに決定的な診断根拠に乏しい。したがって周辺に多くの粘液腺が存在し、この中に癌腺管が存在するようときには粘液腺への上皮内進展の可能性が高い。粘液腺への癌の上皮内進展もRAS内への進展と同様に、癌腺管周囲の組織学的所見を十分に考慮しながら判定すべきである。粘液腺の増生は粘液腺過形成を来すが、高分化型腺癌のなかにはintestinal type adenocarcinomaの概

念がある¹⁴⁾。Intestinal type adenocarcinoma では粘液腺への癌の上皮内進展と間質への浸潤が、組織像の類似性から鑑別がより困難となると考えられるが、自験例では鑑別に苦慮する症例はなかった。

早期胆嚢癌に m 癌のほか深達度 pm の癌を加えるとするものも多い。通常、胆嚢の筋層は頸部がもっとも発達しているとはいえ全体には菲薄で、Albores-Saavedra, Henson は小腸の粘膜筋板にあたりとし、輪走筋、縦走筋といった厚い平滑筋層は欠如している⁹⁾。このため pm にとどまる胆嚢癌症例の頻度は少なく、白井は34例の m, pm 癌のうち2例だけが pm 癌であったとしており⁹⁾、Nevin らは66例の胆嚢癌のうち7例(10.6%)に pm 癌を経験している¹⁵⁾が、自験例では過去10年間の135例の胆嚢癌には1例も存在しなかった。しかし Tashiro らの本邦100施設の集計では Nevin の Stage II (Involvement of mucosa and muscularis) が275例中95例(34.5%)にも認められ、深達度分類でももっとも高頻度となっている¹⁶⁾。これはそれぞれの施設における組織学的な深達度の判定規程が極めて曖昧であることによるもので、pm 癌の診断は細心の注意を払って決定されるべきである。実際に渡辺らの pm 癌の組織像をみると、pm 浸潤部とされる癌腺管は表層の上皮内連続性進展ともみなしうるものである¹⁷⁾。

pm 癌を早期癌とする考えがある一方で、癌の浸潤性進展について Bivins らは microinvasive carcinoma は carcinoma in situ にくらべ予後が悪く、4例の microinvasive carcinoma のうち2例(50%)が再発したと報告している¹⁸⁾。一方、Yamaguchi, Enjoji は筋層までにとどまる胆嚢癌11例のうち、carcinoma in situ は4例、microinvasive carcinoma は7例と報告し、すべて予後良好で再発例はなかったとしている⁹⁾。自験15例においても microinvasion の有無について検討を試みたが、粘膜固有層内の癌腺管が上皮内表層性進展によるものか、癌の浸潤によるものかの判定は極めて困難で、今回の検討では省略せざるをえなかった。しかし15症例のすべてに脈管侵襲 (ly, v) や神経周囲浸潤 (pn) はなく、また再発例もなかった。

早期胆嚢癌の診断は現在でも困難なことが多いが、超音波内視鏡 (EUS) が経皮経肝胆嚢内視鏡 (PTCCS) を用いての診断が行われ¹⁹⁾²⁰⁾、その診断率も良好といえるが、胆石症を合併することが多い胆嚢癌において、EUS や PTCCS を行う症例をどのようにして捨いあげ診断するか今後の問題点といえよう。

IV. 結 語

胆嚢粘膜内癌15例を主として組織学的に検討し以下の結果を得た。

1. 癌病巣の周辺にはほとんどの症例に dysplasia が存在し、自験例では93.3%に認められた。
2. RAS 内への上皮内進展は筋層内 RAS へ3例、漿膜下層 RAS へ3例が認められたが、間質への癌浸潤との鑑別が極めて困難な症例もあった。
3. 粘液腺形成が15例中12例(80%)にみられ、粘液腺への癌の上皮内進展があることがわかった。自験例では粘膜固有層内粘液腺へ2例、筋層内粘液腺へ4例、漿膜下層粘液腺へ1例が進展していた。
4. 粘液腺への癌の上皮内進展は RAS 内への進展と同様に、組織学的深達度決定のうえで癌の間質浸潤との鑑別が必要である。

文 献

- 1) 武藤良弘：胆嚢疾患の臨床病理。医学図書出版、東京、1985、p204—207
- 2) 内村正幸、武藤良弘、脇 慎治：切除胆嚢からみた早期胆嚢癌の問題点。日外会誌 86：1085—1087、1985
- 3) 渡辺英伸、白井良夫、鬼島 宏ほか：胆嚢癌の病理—早期胆嚢癌の肉眼的特徴と検索法—。肝・胆・膵 10：523—534、1985
- 4) 伊関丈治、牛山孝樹、別府倫兄ほか：早期胆嚢癌—臨床および病理学的検討—。日消病会誌 79：2112—2120、1982
- 5) Albores-Saavedra J, Henson DE: Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile duct. AFIP, Washington, 1986, p44—53
- 6) Yamaguchi K, Enjoji M: Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and newly proposed staging. Cancer 62：1425—1432、1988
- 7) 日本胆道外科研究会編：外科・病理、胆道癌取扱い規約。第2版。金原出版、東京、1986
- 8) 真弓俊彦、蜂須賀喜多男、山口晃弘ほか：三管合流部へ脱出した乳頭型早期胆嚢管癌の1例。胆道 1：415—420、1987
- 9) 白井良夫：胆嚢癌の Rokitansky-Aschoff 洞内進展と間質浸潤との組織学的鑑別について。—早期胆嚢癌の定義に関連して—。日外会誌 88：970—981、1987
- 10) 鬼島 宏、渡辺英伸、白井良夫ほか：胆嚢癌の臨床病理—とくに早期胆嚢癌について—。消外 8：403—411、1985
- 11) 山口晃弘、蜂須賀喜多男、磯谷正敏ほか：術後の組織学的検索によりはじめて診断された胆嚢癌症例の検討。臨外 43：1103—1110、1988

- 12) 武藤良弘, 内村正幸, 脇 慎治ほか: 早期胆嚢癌—その形態について—. 癌の臨 26: 1665—1671, 1980
 - 13) Albores-Saavedra J, Angeles-Angeles A, Manrique JJ et al: Carcinoma in situ of the gallbladder. A clinicopathologic study of 18 cases. Am J Surg Pathol 8: 323—333, 1984
 - 14) Albores-Saavedra, Nadji M, Henson DE: Intestinal-type adenocarcinoma of the gallbladder. A clinicopathologic and immunocytochemical study of seven cases. Am J Surg Pathol 10: 19—25, 1986
 - 15) Nevin JE, Moran TJ, Kay S et al: Carcinoma of the gallbladder. Staging, treatment and prognosis. Cancer 37: 141—148, 1986
 - 16) Tashiro S, Konno T, Mochinaga M et al: Treatment of the carcinoma of the gallbladder in Japan. Jpn J Surg 12: 98—104, 1982
 - 17) 渡辺英伸, 山際岩雄, 岩下明德: 早期胆道癌の定義と診断. 胃と腸 17: 608—612, 1982
 - 18) Bivins BA, Meeker WR, Weis DL et al: Carcinoma in situ of the gallbladder: A dilemma. South Med J 68: 297—300, 1975
 - 19) 森田敬一, 中沢三郎, 内藤靖夫: 胆嚢の超音波内視鏡像の臨床病理組織学的研究. 日消病会誌 83: 86—95, 1986
 - 20) 中沢三郎, 乾 和郎, 内藤靖夫ほか: 胆嚢癌の診断過程. 消外 12: 31—37, 1989
-