日消外会誌　23（4）：861～866，1990年

胆嚢癌多発地域である新潟県白根地区における胆嚢切除例の臨床病理学的検討

白根健生病院外科，同　内科[1)]　新潟大学第1外科学教室[2)]

佐藤　好信　　福田　　稔　　広田　正樹　　馬場　佳弘[1)]
五十嵐昭夫[1)]　阿部　　実[1)]　吉田　圭介[2)]

目的：胆嚢癌多発地域における診療の実態を明らかにし治療成績の向上を図るため，白根健生病院で過去8年間に経験した33例の胆嚢癌症例を検討し次の結論を得た．

結果：1．胆嚢疾患の画像診断の強化，特にendoscopicultrasonography（以後EUS）の採用により，胆嚢癌の術前診断率が切除例で83％へと大きく向上した．2．集団検診や人間ドックにultrasonography（以後US）による胆嚢検査を加えた結果，5例の胆嚢癌を発見し，4例を切除出来た．3．早期胆嚢癌の診断はなお難しく，術中半固定標本による肉眼診断は依然として重要であった．4．stage I胆嚢癌の予後は良好で現在まで再発死亡例はないが，stage II以上の予後は悪く，成績改善には肝十二指腸間膜内のより徹底したリンパ節郭清を行う必要がある．

Key word：carcinoma of the gallbladder

目　的

富永により新潟県が世界有数の胆道癌多発地域であることが指摘され[1)]，当院が診療対象としている白根地区は特に胆嚢癌症例が多いことが判明した[2)3)]．そこでわれわれは地域の特殊性と診療の実体を明らかにすべく昭和55年1月以後62年12月までに経験した33例の胆嚢癌切除例について，同期間中の胆石症症例と対比しつつ検討を行ったので報告する．

対象と方法

白根健生病院外科で昭和55年から62年までの8年間に手術された33例の胆嚢癌症例を対象とした．さらに胆石症と胆嚢癌の関連性をみるために同時期に手術された256例の胆嚢結石症例（結石保有胆嚢癌を含む）をも対象に加えた．診療対象地域は白根市のほか新津市，黒崎町，小須戸町，潟東村，中之口村，味方村の8市町村である．

胆嚢癌について主症状，診断，治療成績とともに，胆嚢結石保有率，胆嚢結石保有例中の胆嚢癌の頻度などを中心に検討した．

結　果

1．年齢・性分布

＜1989年12月13日受理＞別刷請求先：佐藤　好信
〒951　新潟市旭町通り1番町　新潟大学医学部第1外科

Table 1　Age distribution of the patients operated for gallbladder cancer

	50～59	60～69	70～79	80～	total
mal	0	4	2	1	7(21%)
female	5	12	7	2	26(79%)
	5(15%)	16(48%)	9(27%)	3(9%)	33(100%)

mean age：67.5±7.5SD (year)

胆嚢癌症例は60歳代に最も多く48％を占め，次いで70歳代の27％，50歳代の15％の順であり，平均年齢は67.5±7.5歳であった（**Table 1**）．胆石症では50歳代から70歳代まで広くなだらかなピークを示した（**Table 2**）．

胆嚢癌症例の男女比は1：3.7，結石保有胆嚢癌症例を除く胆石症例の男女比は1：2.3でいずれも女性に多かった．

2．胆嚢癌症例の結石保有率

胆嚢癌33例中25例が切除して，8例が非切除であった．切除例25例中14例（56％）に胆石が併存していた．結石の種類別にはコレステロール系結石11例，ビリルビンカルシウム石1例，黒色石1例，不明1例であった．

結石保有胆嚢癌と結石非保有胆嚢癌の間で性・年齢分布に差はみられなかった．

Table 2　Age and sex distribution of the patients with cholecystolithiasis

	10～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	80～	total
male	1	6	10	19	20 (2)	14	7 (1)	77 (3)
female	3	10	28	42 (2)	43 (5)	48 (4)	5	179 (11)
total	4	16	38	61 (2)	63 (7)	62 (4)	12 (1)	256 (14)
% incidence of GBC (gallbladder cancer)	0	0	0	3.2	11.1	6.5	8.3	5.5

( ): Cholecystolithiasis with cancer

同時期に手術された胆石症例256例中，14例が胆嚢癌を合併しており，胆石症に占める結石保有胆嚢癌の頻度は5.5%であった．胆石症例中の結石保有胆嚢癌の頻度は60歳代では11.1%と高率を示し，70歳代，80歳代ではそれぞれ6.5%，8.3%であった（**Table 2**）．

3．臨床症状

胆嚢癌症例で腹痛，黄疸，体重減少が3主徴であるとされているが，3主徴がすべてそろうものは少なく，右季肋部を中心とした疼痛が24例(72%)と最も多かった．黄疸は3例と少なかったが，有黄疸例は全例切除不能であった（**Table 3**）．一方，集団検診または人間ドックで5例発見されていることは注目された（**Table 4**）．これら5例の術前診断は胆嚢癌4例，ポリープ1例であり，4例が切除可能で，うち3例はstage Ⅰであった．

Table 3　Symptoms in patients operated for GBC (gallbladder cancer)

Abdominal pain	24(72%)
Nausea and Vomiting	3(9%)
Jaundice	3(9%)
Fever	2(6%)
Anorexia	1(3%)
General malaise	1(3%)
Abdominal fullness	1(3%)
Screening	5(15%)

Table 4　Cases incidentally found in screening

case	symptom	stone	CEA ng/ml	initial diagnosis	final diagnosis	Stage
1. 67 m	—	—	2.0	cancer	cancer	Ⅰ
2. 68 f	—	—	1.2	polyp	cancer*	Ⅰ
3. 70 m	—	—	／	polyp	cancer	Ⅰ
4. 59 f	back pain	—	6.5	cancer	cancer	non resection
5. 63 m	—	—	150	polyp	cancer	palliative resection

*diagnosis was made intraoperatively

4．術前診断

術前ならびに術中診断を**Table 5**に示した．術前の診断率を超音波内視鏡（以下EUS）がルーチンに採用された1986年前後で比較すると，前期（1980～1985）の6年間では切除例で21%(4/15)，非切除例で75%(3/4)であったのに対し，後期(1986～)では切除例の83%(5/6)，非切除例では100%(4/4)が術前に診断された．

Table 5　Preoperative and operative diagnosis for GBC

	before EUS 1980～1985		after EUS 1986～	
	resected n=19	un resected n=4	resected n=6	un resected n=4
GBC	4	3	5	4
GS	7(3)			
Cholecystitis	5(1)			
Gallbladder polyp	1(1)		1(1)	
Colon cancer*		1(1)		
Gastric cancer**	2(2)			
preoperative diagnosis	21%	75%	83%	100%
operative diagnosis	65%		100%	

( ): numbers diagnosed operatively　*: colon invasion
**: double cancer

Table 6 Morphological features of early GBC and its cllinical diagnosis

Case			Year	Depth of invasion	Macroscopic type	Size mm	Preoperative diagnosis	Operative diagnosis
1	69	f	1982	pm	IIa+IIb	70×60	cholecystitis	cholecystitis
2	81	m	1984	m	IIb	50×60	Gastoric cancer+GS	Gastoric cancer+GS
3	68	f	1984	m	IIa+IIb	45×20	GS	GBC
4	63	f	1984	pm	IIa+I	60×35	cholecystitis	GBC
5	71	f	1985	m	IIa+IIb	60×56	GS	GBC
6	69	f	1987	pm	IIa+IIb	50×40	GS	GBC
7	70	m	1987	m	IIa+IIb	35×40	GBC	GBC

GBC : gallbladder cancer, GS : cholecystolithiasis, * : screening diagnosis by EUS

また，術前に診断されなかった症例についても，渡辺ら[4]の示唆に従って術中半固定標本の肉眼観察を慎重に行った結果，術中の拾い上げ診断率も次第に向上し，後期においては術後病理学的に初めて癌と診断される症例はなくなった．

癌の壁深達度が粘膜（m）ないし固有筋層（pm）までで早期癌と判定された7例についても，1984年以後はIIb[13]の1例（Case 1）を除き全例少なくとも術中肉眼観察で診断しており，最近の表面隆起型の1例（Case 7）は術前EUSにより癌と診断された（**Table 6**）．

5．手術術式と病理学的所見

33例中切除例は25例，切除率76%であったが，治癒切除例は18例で治癒切除率は54.5%にとどまった．施行術式は**Table 7**に示した通りである．胆嚢摘出術のみ（単純胆摘）の7例中6例は85年以前の症例で術前術中に癌と診断されなかったもので，これらは癌の壁深達度固有筋層（pm）であった1例を除き全て2年以内に死亡した．残りの1例は術中にIIa+IIb型早期胆嚢癌と判断したもので，組織学的にも早期癌と診断され切除断端の癌浸潤陰性のためそのまま経過観察とした．

Table 7 Surgical procedure

I	Cholecystectomy	7
II	I+lymphnode dissection	10
III	II+bile duct resection	1
IV	II+resection of the gallbladder bed	7
	Total	25

切除例25例のstage，結石の有無，壁深達度，組織型，リンパ節転移の有無を**Table 8**に示した．stageの判定は胆道癌取扱規約における肉眼的判定基準（案）[13]に壁深達度とリンパ節転移の組織学的判定を加味して行った．壁深達度漿膜下層（ss）以上の進行癌でリンパ節郭清が行われていないものはstage判定不能とした．

stage I，IIの比較的早期の癌が過半数をしめ，組織型は2例を除き腺癌であった．

stage II以上では郭清の行われた症例の大部分（8/9）にリンパ節転移が認められた．

6．手術成績

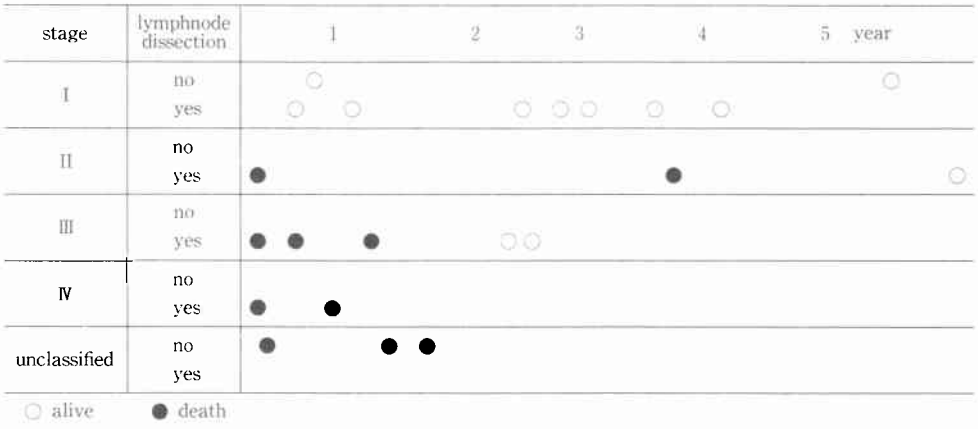
stage別の予後を同時重複の胃癌で死亡した2例と術死の1例を除いて**Fig. 1**に示した．stage Iでは単

Table 8 Histological findings in resected GBC

stage	No. of cases	coexisting calculi	histological type		Depth of invasion			lymphnode metastasis		
			adenocarcinoma	others	m～pm	ss	se, si	positive	negative	indeterminate
I	11	6	11		7	4		0	8	3
II	3	1	3			1	2	2	1	0
III	5	3	4	1*		4	1	4	0	1
IV	2	1	2			2		2	0	0
un classified	4	3	3	1*		2	1	0	0	4
total	25	14	23	2	7	13	4	8	9	8

*adenosquamous cell carcinoma

Fig. 1　Outcome of resection of GBC
(excluding operative death and death due to other malignancies)



純胆摘例を含めて全例生存しているが，stage II 以上では全例にリンパ節郭清を行ったにもかかわらず，長期生存例は stage II の1例のみであった．術死と胃癌による死亡の計3例を除く22例における術後累積3年および5年生存率はそれぞれ53.7%および43.0%であった．

考　察

胆道癌の発生頻度には地域差があり，わが国はその最多発地域のひとつである[1]．死亡統計が十分ではないがペルーなど中南米諸国にも極めて多いと考えられている[2]．日本国内で新潟県をピークとして関東北部から東北地方に多いことは富永[1]によって指摘された通りである．さらに，新潟県内における地域別死亡率を調査した山本[2]によると，佐渡と新潟を中心とする下越地区，いわゆる蒲原平野に最も多く発生しており，われわれの白根市はその多発地域に含まれる．5年前に当白根健生病院において行った調査[3]では胆石症例に占める結石保有胆嚢癌の頻度が全体で7.8%，60歳代に限れば18.8%と極めて高く，白根地区が胆嚢癌の非常な多発地域であることが裏付けられた．そのため，胆嚢疾患に対する画像診断の強化，無症状胆石への手術適応の拡大，健康診断サービスへの超音波（以下US）による胆嚢検査の追加など，早期診断と治療に努めてきた．今回の報告はその今日までの結果をまとめ，今後への課題を明らかにしようとしたものである．

今回の調査結果の前回と異なる点は，1）胆石症例中の胆石保有胆嚢癌の頻度が若干低下したこと，2）その代わり集団検診あるいは人間ドックによる発見例が5例含まれたこと，3）画像診断，特に EUS の採用により術前診断率が向上し，また術中半固定標本の丁寧な肉眼観察を励行することにより，胆嚢癌の見落としが皆無に近くなったことである．

今回の調査例では胆石症例中の結石保有胆嚢癌の頻度は5.5%となり，土屋[5]の3.1%，川口[6]の1.8%と比較すると高率であるが，当院における前回調査[3]の結果より低下した．これは特に60歳以上の年齢層に対して積極的に予防的胆摘術を施行したためである．その結果，なお60歳代においては胆嚢癌の頻度11.1%と高い水準を示し，高齢の胆石保有者が胆嚢癌の高リスク群であることに変わりはないといえる．しかし，今までのところ，結石保有胆嚢癌症例の中には全く無症状な症例はなかった．

一方，集団検診または人間ドックで発見された5例には全例胆石がなく，左背部痛を訴えた進行癌（切除不能）の1例を除き無症状であった．このことは今後胆嚢癌のスクリーニングには胆石保有者だけでなく対象を広く設定しなければならないことを示している．また US による集団検診においても，胆嚢壁の変化に十分注目していく必要がある．このようにして発見された5例のうち，3例は stage I の根治可能な症例であり，集団検診の意義は十分にあると考えられた．またこれらの最若年症例は59歳で，他は何れも60歳を越えていた．最も重要な検診対象は60歳以上であり，出来れば50歳以上まで拡大が望ましいと思われた．

術前診断には US と CT および endoscopic retrograde cholangiopancreatography（以後 ERCP）をルーチンに行ってきたが，1986年以後 EUS を採用した．EUS で正常胆嚢壁の3層構造がより明瞭に描出さ

れ，コレステロールポリープや腺筋腫症との鑑別のほか癌の壁深達度の判定にも有用であるとされている[7)8)]．これを採用した1986年以後では9例の胆嚢癌中急性炎症所見が高度であった1例を除き術前に癌の診断が可能となった．集団検診の2次検査法としてもスクリーニングでポリープとされた2例（うち1例はIIa＋IIb，深達度pm）でEUSにより癌と診断できた．その結果，切除可能例の術前診断率が1985年までの21%から83%と大きく向上した．しかし，画像によるIIb型の早期癌診断には限界があるといわれており[9)]，われわれとIIbの術前診断例は経験していない．胆嚢の早期癌の肉眼形態については，画像診断の容易な隆起型よりも表面型が多いことが渡辺ら[4)]による報告されている．われわれの経験例でも7例の早期癌（壁深度mまたはpm）のうちI型に相当する隆起を示したのは1例のみで他の表面隆起或は表面平坦型病変を示した．これらの拾い上げ診断には鬼島ら[10)]が強調しているように術中の肉眼観察が重要であり，われわれもホルマリン10分間半固定標本の詳細な観察を励行している．経験を重ねることによりIIb型早期癌の1例を除き見落としが無くなった．画像診断の進歩にもかかわらず，術中肉眼診断の重要性は変わっておらず，外科医はその習熟に努めなければならないと考える．

治療成績については切除術76%，非治癒切除例を含めた術後累積5年生存率43%であり，宮崎による全国集計[11)]よりも良好な結果である．しかし，これは当院において胆嚢疾患に対する手術適応を拡大し，早期診断に努力した結果，切除例のうちstage Iが9例と最も多かったことを反映したものであり，3年以上の生存例はstage IとIIに限られている．

stage II以上と判定された例には一応リンパ節郭清が加えられ，術後に診断された症例には2期手術の追加に努めたにもかかわらず，stage III中の2例が2年生存ある以外まだ長期生存例は得られていない．施行術式を振り返ってみると，肝十二指腸間膜内のリンパ節郭清に一部の症例で肝床切除を加えたが，吉田ら[12)]が進行胆嚢癌に対する基本術式としている肝床切除，肝外胆管合併切除を伴う系統的な郭清術式はほとんど行われていなかった．再発形式は詳細に検討していないが多くの症例で黄疸を伴い，局所再発と考えられることから，今後は肝十二指腸間膜内のより徹底した郭清を行うよう，病巣に応じた手術術式の工夫に努力していく方針である．

文　献

1) 富永祐民：胆道癌の疫学的研究．胆と膵　1：1611—1622，1980
2) 山本正治，遠藤和男，陳　偉師：胆道癌死亡の地域集積性．日医新報　3356：43—46，1988
3) 三浦宏二，福田　稔，吉田奎介ほか：胆嚢癌手術例の検討．新潟医会誌　98：79—82，1984
4) 渡辺英伸，鬼島　宏，内田克之ほか：早期胆嚢癌の定義と病理形態学的特徴．胃と腸　21：483—495，1986
5) 土屋涼一，寺田正純，角田　司ほか：無症状胆石症と胆嚢癌．外科治療　51：170—174，1984
6) 川口英弘，吉田奎介，武藤輝一ほか：胆嚢癌手術例の検討．日消外会誌　13：45—51，1980
7) 富士　匡，相部　剛，天野秀雄ほか：ERCP，USならびにEUSによる胆嚢癌の進展度診断．胃と腸　22：535—540，1987
8) 岡井　高，中村勇一，渡辺弘之ほか：胆嚢腺筋腫症の超音波内視鏡像の検討—慢性胆嚢炎との比較を中心に—．Gastroenterol Endosc　29：1173—1180，1987
9) 白井良夫，渡辺英伸，鬼島　宏ほか：早期胆嚢癌の肉眼形態と画像診断．胆と膵　6：503—512，1985
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) 宮崎逸夫，永川宅和：わが国における胆嚢癌治療の現況—アンケート集計結果から—．胆と膵　4：1171—1178，1983
12) 吉田奎介，川口英弘，武藤輝一：CUSAを用いた胆嚢癌根治手術—肝床切除とR2郭清—．消外　5：1925—1930，1982
13) 日本胆道外科研究会：胆道癌取扱い規約．2．金原出版，東京，1986

Clinicopathological Studies on the Patients with Carcinoma of the Gallbladder in Shirone Area of Niigata —A Study in the High Risk Zone

Yoshinobu Sato, Minoru Fukuda, Masaki Hirota, Yoshihiro Baba[1)],
Akio Igarashi[1)], Minoru Abe[1)] and Keisuke Yoshida[2)]
Department of Srugery and Medicine[1)], Shirone Kensei Hospital
First Department of Surgery, Niigata, University[2)]

Diagnosis and operative results in 33 patients with carcinoma of the gallbladder (GBC) were reviewed in order to improve the prognosis of this disease, which is difficult to cure. The high incidence of gallstone positive GBC among patients with cholelithiasis (5.5%) showed that the Shrone district is a zone of very high risk for GBC. The rate of preoperative correct diagnosis improved significantly after the interoduction of endoscopic ultrasonography (21% to 83% in resectable cases). However, intraoperative diagnosis by macro-scopical observation of the specimen was still important for detecting superficial type early carciomas. Four out of 5 patients who were checked through the health examination by ultrasonography were treated succussfully. Therefore, mass screening by ultrasonography was considereduseful. GBC was resected in 25 patients (76%). However, curative resection was performed in only 18 patients (54.5%). Cumulative 3- and 5-year suvival rates for the resected cases excluding operative death (one case) and death by coexisting gastric cancer (2 cases) were 53.7% and 43.0%, respectively. The outcome in stage I was excellent including those patients who underwent simple cholecystectomy only. However the rate of recurrence was high in stage II or more advanced stages. A more radical procedure including excision of the extrahepatic bile duct and systemic dissection of the hepato-duodenal ligament must be used in patient with advanced GBC.

Reprint requests: Yoshinobu Sato First Department of Surgery, Niigata University
Asahi-machidori, Niigata, 951 JAPAN