日消外会誌　26（3）：829～835，1993年

進行胆嚢癌（stage III, IV）の拡大手術と成績
―予後からみた胆道癌取扱い規約とAJCC分類の比較検討―

東京都立駒込病院外科，東京都立府中病院*
岡本　篤武　，鶴田　耕二　　小野寺時夫*

肉眼的治癒切除が行われた進行胆嚢癌切除37例（胆道癌取扱い規約 stage III 14例，IV23例）について，癌の進行度と術式および予後について検討した．25例に肝切除と他臓器合併切除の組み合わせが行われた．3年以上の長期生存は8例に得られたが，3例は他臓器浸潤（si）による stage IV で，1例に $hinf_3$ を認め，5例は se による stage III であった．8例の癌の進展の特徴は，1例は n_4 であったが，7例は n_0，$binf_0$ で，おもに漿膜因子で進行していた点であった．stage III とIVの間には，生存率に有意差を認めなかった．一方 AJCC による TNM 分類に従うと，stage II 15例，III 18例，IV 4例となり，stage II とIIIの間で生存率に有意差を認めた（$p<0.01$）．この結果は，AJCC 分類では，癌の進行度の重きを他臓器浸潤よりリンパ節転移に置いているためであり，自験例の胆嚢癌の予後は，AJCC 分類でより明確に反映され，合理的と考えられた．

Key words: carcinoma of the gallbladder, prognostic factor, AJCC

はじめに

癌の深達度が粘膜から筋層に限局した胆嚢癌は，リンパ節転移を有することが無く，胆嚢摘除術のみで良好な予後を得られることが知られている[1]．これに対し症例の過半数を占める進行胆嚢癌は，進展様式が多彩であり，治癒度の高い手術には，肝臓などの他臓器合併切除が必要である．しかし進行胆嚢癌の予後は悲感的であり，特に欧米においては，以前よりその外科的治療を疑問視する論文[2]も多い．われわれは，日本胆道外科研究会（Japanese Society of Biliary Surgery）の胆道癌取扱い規約[3]による stage 分類（以下 JSBS 分類）で，stage III，IV の進行胆嚢癌の進展様式と術式を retrospective に検討し，進行癌であっても長期生存する可能性について考察するとともに，予後からみた JSBS 分類と TNM 分類を基準にした American Joint Committee on Cancer[4]の stage 分類（以下 AJCC 分類）の問題点について比較検討した．

対象と方法

1975年から1991年の間に切除した胆嚢癌70例の内，病理組織学的検索により胆道癌取扱い規約の stage III, IV と判明した症例は43例であった．この内胆嚢以外の部位に明らかに病巣が遺残し，術中肉眼的非治癒切除と判定した6例を除く37例を対象とした．

組織学的 stage 分類は，胆道癌取扱い規約の肉眼的病期分類試案に基づいて，stage III は se，$n_{2\sim3}$，$binf_2$，$hinf_2$，stage IV は si，n_4，$binf_3$，$hinf_3$，$h_{1\sim3}$ の各因子の内，いずれか1つ以上を有する場合と規定した．またこれらの37例を **Table 1** にその要約を示した AJCC 分類に準じて再分類し，JSBS 分類による予後と比較検討した．

癌の組織学的進展度は，おもに漿膜浸潤（s），リンパ節転移（n），肝十二指腸間膜浸潤（binf），肝内直接浸潤（hinf）および組織型を切除術式と予後との関連について検討した．

生存率は Kaplan-Meier 法により算出し，有意差検定は generalized Wilcoxon test を用いた．

結　果

1）stage 分類と癌の進展様式

JSBS 分類では，stage III 14例，IV 23例であった．stage III の stage 決定因子は se が9例と最も多く，次いで $n_{2\sim3}$（＋）が6例（N8：2例，N13：3例，N14b：1例）に認めた．$binf_2$ は2例，$hinf_2$ は1例であった．stage IV の決定因子は si が13例と最も多く，その浸潤臓器は，十二指腸4例，膵臓2例，膵臓および十二指腸2例，横行結腸2例，胃，腹壁，大網が各1例であっ

＜1992年11月11日受理＞別刷請求先：岡本　篤武
〒113　文京区本駒込3―18―22　東京都立駒込病院外科

Table 1 TNM classification by AJCC

Primary tumor (T)	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Limited to the muscle layer
T2	Limited to perimuscular connective tissue
T3	All layers and direct extension beyond serosa or into one adjacent organ, or both (less than 2 cm into the liver)
T4	All layers and direct extension 2cm or more into the liver or into two or more adjacent organs
Nodal involvement (N)	
N0	No
N1	Metastasis to first station nodes
N2	Metastasis to second station nodes
Distant metastasis (M)	
M0	No
M1	Present
Stage grouping	
0	Tis, N0, M0
I	T1, T2 ; N0, M0
II	T3, T4 ; N0, M0
III	T3, T4 ; N1, N2 ; M0
IV	T3, T4 ; N0—N2 ; M1

た．次いで $hinf_3$ 10例，$binf_3$ 8例，n_4(＋) 4例(N16：2例，N15：1例，N3：1例)，h_1 4例であった．肝転移巣は，肝内直接浸潤に対して行った肝切除標本内に直接浸潤病巣とは非連続的に存在しており，肝内直接浸潤巣からの転移と考えられた（**Table 2**）．

JSBS 分類 stage III, IV 症例を AJCC 分類にあてはめると，stage II 15例，III 18例，IV 4例に分かれた（**Table 3**）．

2）肝切除の術式と他臓器合併切除

肝切除の術式は，幅約2cm の肝胆嚢床の部分切除，Couinaud[5]の区域番号による区域4（下1/2)＋5切除（以下 Seg4a＋5），中央2区域切除（Seg4＋5＋8），右葉切除，右3区域切除に分かれた．**Table 4** に肝切除術式と肝内直接浸潤との関係を示した．Seg4a＋5は16例と最も多く，3例は $hinf_0$ であったが，8例は $hinf_3$ であっても切除し得た．右葉切除および右3区域切除5例中4例は，肝内直接浸潤が $hinf_1$ と軽度であったが，$binf_{2\sim3}$ の肝門部浸潤型であったため，肝の大量切除を必要とした．1例は肝内直接浸潤が12cm 大の巨大な腫瘍であったため，右3区域切除を行った．

次に肝切除と他臓器合併切除の関係を **Table 5** に示した．胆嚢摘出術とリンパ節郭清にとどめた2例を除いて，何らかの肝切除または他臓器合併切除，あるいは両方を組み合わせた拡大手術が施行された．

他臓器合併切除は左右肝管切除5例を含む総胆管切除12例，横行結腸部分切除2例，広範囲胃切除4例，総胆管＋横行結腸部分＋広範囲胃切除4例，右半結腸切除1例，腹壁切除1例，膵頭十二指腸切除（pancreatoduodenectomy，以下 PD）6例，PD＋横行結腸部分切除2例であった．肝膵合併切除（Seg4a＋5＋PD）は5例に行われた．

Table 2 Local and hepatic involvement in stage III and IV

Factor	s			n					binf				hinf				h	
Stage	ss	se	si	0	1	2	3	4	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1
III (N＝14)	5	⑨		8	0	⑤	①		10	1	②		8	5	①		14	
IV (N＝23)	4	6	⑬	8	6	3	2	④	12	2	1	⑧	7	4	2	⑩	19	④

Circle shows number of the patints which prescribed stage III and IV

Table 3 Staging of advanced carcinoma of the gallbladder according to JSBS and AJCC

JSBS	No	AJCC	No
stage III	14	8 → II	15
		7 → II	
		12 → III	18
		6 → III	
stage IV	23	4 → IV	4

合併切除臓器に組織学的に癌の浸潤が確認された症例数を（　）内に示した．胆管切除を行った16例のうち，肝十二指腸間膜や胆管壁に浸潤を認めなかったのは9例であった．これらの症例では，N12のリンパ節郭清を充分に行う目的で胆管切除を施行した．消化管の合併切除で組織学的に癌の浸潤を認めたのは，結腸切除を施行した7例中2例，胃十二指腸切除では8例中3例であった．PD 8例では全例が胆管浸潤あるいは膵臓および十二指腸浸潤を認めており，リンパ節郭清

Table 4 Resection of the liver for direct tumor extension

Direct extension to the liver \ Resection of the liver	Partial (Liver bed)	Segment 4a+5	Segment 4+5+8	Right lobe	Right tri-segment
hinf 0	4	3			
1	3	2		1(1)	3(3)
2		3			
3		8	1		1

( ) Patients with carcinoma spread to the hepatic hilus

Table 5 Resection of the liver and other organs

Resection of other organs \ Resection of the liver	(−)	Partial (Liver bed)	Segment 4a+5	Segment 4+5+8	Right lobe	Right tri-segment
(−)	2	2	2			
Common bile duct (CBD)	1	4	3(3)	1(1)	1(1)	2(2)
Transversecolon (TC)			1			1(1)
Gastrectomy (GX)	2(2)		2(1)			
CBD+TC+GX			3(2)			1
Right hemicolectomy		1(1)				
Abdominal muscle	1(1)					
Pancreato-duodenectomy (PD)	3(2)		3(3)			
PD+TC			2(2)			

( ) Patients with histologic tumor invasion to other organs

の目的のみでPDを施行した症例はなかった.

3) 予後

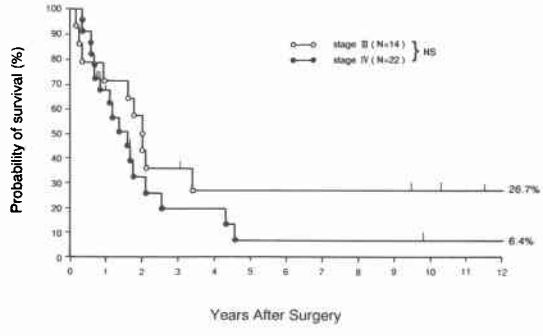
stage IV (si, $hinf_2$, Seg4a+5, 胃十二指腸合併切除) の1例が術後7日目に敗血症により死亡し (手術死亡率2.7%), この1例を除き生存率を算出した. stage III, IV (JSBS分類) の生存率は, おのおの1年, 71.4%, 67.5%, 3年, 35.7%, 19.2%, 5年, 26.7%, 6.7%で, 両群間に有意差を認めなかった(p=0.451, generalized Wilcoxon test) (**Fig. 1**).

一方AJCC分類によるstage II, IIIの生存率は, おのおの1年, 80.0%, 52.2%, 3年, 50.9%, 6.5%, 5年, 33.9%, 0%で, stage II, IIIの間に有意差を認めた ($p<0.01$) (**Fig. 2**).

4) 術後3年以上の長期生存例

stage III 5例, IV 3例の計8例が, 術後3年以上生存し, その詳細を**Table 6**に示した. 各症例の共通点は, stage決定因子がs因子 (se: 5例, si: 3例) であり, 全例がinf因子陰性であった. n因子は症例8のn_4を除き, 7例がリンパ節転移が陰性であった. 組織型は高分化腺癌7例(粘液腺癌の混在1例), 低分化

Fig. 1 Survival curves of stage III and IV according to the General Rules by JSBS. There is no significant difference in survival rates between the two groups.



腺癌1例であった. 合併切除臓器は総胆管, 胃十二指腸, 結腸, 腹壁で, 肝切除は5例に施行されたが, 組織学的に浸潤を認めたのは, 症例5の$hinf_1$と症例7の$hinf_3$の2例であった. **Fig. 3**に症例7の切除標本を示した. 胆嚢底部から体部にかけて乳頭浸潤型の癌を認め, 腫瘍は連続的に肝へ浸潤して, 6.5×5.5cmの腫瘍

Table 6 Patients with stage III and IV disease who survived more than 3 years

Case	Age/Sex	Stage (JSBS)	Tumor location	Histology	s (Involved organs)	n	hinf	Concomitant resection	Survival (years)
1	79/M	III	Gfbn	por	se	0	0	CBD Seg 4a+5	11(alive)
2	73/F	III	Gf	well	se	0	0	Liver bed	10(alive)
3	62/M	III	Gfb	well	se	0	0	CBD Seg 4a+5 GX TC	9(alive)
4	74/M	III	Gfbnc	well	se	0	0	(−)	3.3
5	70/F	III	Gfbnc	well muc	se	0	1	Liver bed	3(alive)
6	57/F	IV	Gf	well	si (Abdominal wall)	0	0	Abdominal muscle	4.1
7	68/F	IV	Gfbn	well	si (Major omentum)	0	3	CBD Seg 4a+5 GX TC	9.5(alive)
8	54/F	IV	Gf	well	si (Transverse colon)	4 (N15)	0	Right hemi-colectomy	4.5

por : poorly differentiated adenocarcinoma　well : well differentiated adenocarcinoma
muc : mucinous adenocarcinoma

Fig. 2 Survival curves of stage II and III according to the TNM classification by AJCC. There is a significant difference in survival rates between the two groups ($p<0.01$, generalized Wilcoxon's test).

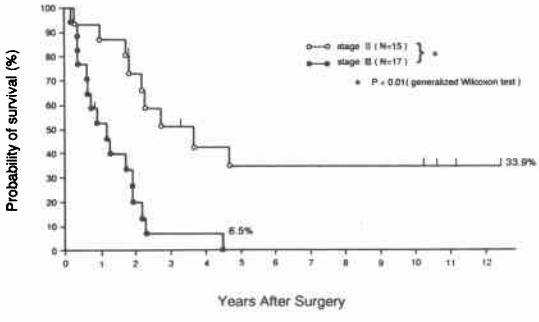
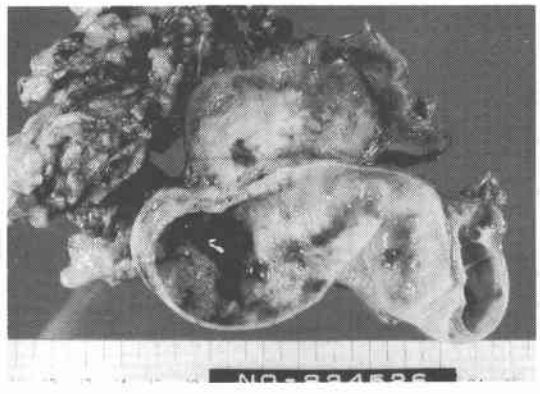


Fig. 3 The cut surface of resected specimen in case 7. Papillary tumor proliferation in fundus of the gallbladder with direct extension to the liver and major omentum.



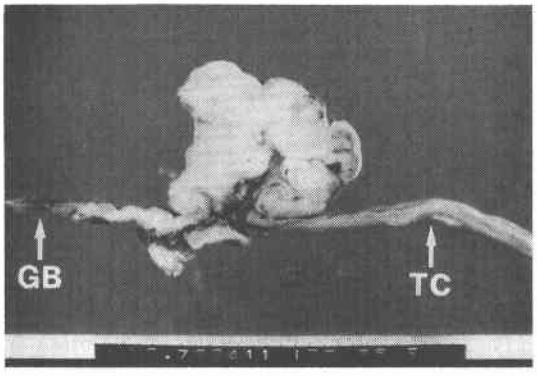
を形成し(hinf$_3$)，癒着した大網内にも癌の浸潤を認めた(si)．本例は術後9年6か月の現在，無再発で健在である．**Fig. 4** は症例8の胆嚢底部原発の癌が横行結腸に直接浸潤した割面像である．腫瘍は10×7cm大の結節状ないし分葉状で，胆嚢底部と横行結腸の肝彎曲部の内腔に突出して認められた．組織型は高分化腺癌で，胆嚢では癌は粘膜内のみならず，筋層へも浸潤しているのに対し，結腸側の腫瘍の辺縁は，一層の粘膜上皮に被われていることから，胆嚢癌の結腸浸潤と診断された．中結腸動脈沿いのリンパ節(N15)に転移を認めたため，n$_4$と判定された．本症例は術後4年6か月に，上顎癌により他病死した．

考　察

進行胆嚢癌で治癒度の高い手術を行うには，肝切除やPDをはじめ，複数の他臓器合併切除の組み合わせを必要とするが，いかなる術式を選択するかは，個々の症例ごとに術前，術中の適確な進展度診断にもとづいた，一局面に偏らない調和のとれた考え方が重要と思われる．

肝切除の術式に関しては，hinf$_3$であっても，大半の症例はSeg4a+5で切除で浸潤病巣を治癒的に切除す

Fig. 4 The cut surface of resected specimen in case 8. Nodular tumor of the gallbladder (GB) shows direct extension to the transverse colon (TC). The tumor also spreads into the wall of the gallbladder.



ることが可能であり，右2区域以上の切除を必要としたのは，肝門部浸潤を伴った症例に多かった．自験例では$hinf_3$のSeg4a+5の切除で9年生存の1例を得たが，二村ら[6]は$binf_{2\sim3}$ 3例を含む2区域以上の切除で，3年以上生存の4例を報告した．肝内直接浸潤を認める症例は，他臓器浸潤の頻度も高いため，特にPDを必要とする場合には，肝門部浸潤を認めない限り，肝臓はSeg4a+5の切除にとどめた方が侵襲が少なく，根治性の面からも2区域切除と比較して遜色はないと考える．

PDは高度な肝十二指腸間膜浸潤あるいは十二指腸や膵浸潤を認めた症例に対してのみ行い，膵頭部近傍のリンパ節郭清を目的とした症例はなかった．高度進行例のためか，PD付加症例で2年以上の生存例は未だ得られていない．リンパ節郭清を目的としたPDが予後の向上に寄与しうるか否かは，今後の臨床研究を待たねばならない．

肝十二指腸間膜浸潤はリンパ管侵襲や神経（周囲）浸潤を伴うため，治癒切除の妨げとなる最大の因子である．これに対する究極的な外科治療として，肝十二指腸間膜全切除[7]が提唱されたが手術手技の困難なことや，致命的な合併症の頻度が高いことから，一般的に普及する可能性はほとんどないといっていい．われわれ[8]は以前から肝十二指腸間膜郭清部や上腸間膜動脈根部を中心に補助療法として術中照射を併用してきたが，胆嚢癌においては，いまだ有意に予後を向上させるほどの成果は上がっていない．

3年以上の長期生存した8例は，s因子による進行癌であり，1例を除きn_0，$binf_0$であるのが特徴であった．腫瘍の占居部位は，胆嚢底部から体部にとどまる症例が多く，浸潤臓器の切除は，結腸，腹壁，大網であったため，手技的にも容易で侵襲も少なかった．かかる条件下にある進行癌は，治癒切除が行われれば比較的長期生存する可能性があり，積極的な合併切除の意義は大きいと考えられる．

次に自験例の成績を踏まえて，JSBS分類とAJCC分類について，それぞれの合理性と問題点について論じてみたい．JSBS分類では，肉眼的病期分類試案として，進展因子をS，Hinf，Binf，N，H，Pの6項目に，さらに各因子を0～3の4段階（N因子は0～4の5段階）に分けて，H，P因子はstage IVとし，残り4因子をgradeの低い順に組み合わせ，stage I～IVを規定している．ここではS，Hinf，Binf，Nの各因子の予後に対する重さは同等と見なされており，癌の進展度は段階的に整然と表現されている．これに対しAJCC分類では，S，Hinf因子をまとめてT(primary tumor)因子とし，Tis～T4の5段階に，N因子はN0，N1，N2の3段階に分けた．遠隔転移はその有無で，M0，M1と規定している．stage分類はM1をstage IVの絶対条件とし，N1，N2をstage IIIとしてリンパ節転移に重きを置いているのが際立った特徴である．一方T3，T4はN0，M0の条件下でstage IIとし，JSBS分類ではstage IVの条件になるT3，T4に対しては，さほどの重きを置いていない．この相違は，AJCC分類ではT因子を単純に局所進展ととらえ，浸潤臓器の合併切除により，治癒的に切除が可能と考えているものと思われる．一方，胆嚢癌におけるN因子は，胃癌や大腸癌の所属リンパ節と異なり，ほとんどのリンパ節は胆嚢自体に所属したものではない．それ故，これらのリンパ節への転移は，T因子よりも広範な進展と解釈されているものと思われ，N1とN2を同等に扱い，stage IIIとしているところにも，その思想がうかがえる．

自験例をAJCC分類にあてはめて生存率を比較すると，いみじくもその予後はJSBS分類より明確に反映され，stage IIとIIIの間に有意差を認める結果となった．この主な理由は，自験例の長期生存例の大半がN0の漿膜浸潤あるいは他臓器浸潤例（T3，T4）のstage IIであったことによる．すなわち，JSBS分類でseあるいはsiの進行癌であっても，積極的に浸潤臓器の合併切除を行い，かつリンパ節転移が陰性であれば，

治癒切除になる症例が多く，3年生存率も50.9%と予想以上に良好ということである．一方，リンパ節転移陽性例では，Rnumber≧Nnumberのリンパ節郭清を行っても，3年生存率は6.5%と極端に不良となり，胆嚢癌の切除後の予後は，他臓器浸潤の因子よりもリンパ節転移の有無に大きく影響されることが明確となった．リンパ節転移に関して，川口ら[9]は，進行癌でもn（＋）例とn（－）例の5年生存率は，それぞれ53.8%，73.9%で両群に差がないという極めて良好な成績を示し，二村ら[6]は，n（＋）のstage IVの高度進行癌に対して積極的に拡大手術を行い，3年生存率を28.3%までに高めている．進行胆嚢癌の治療成績は，その施設の治療の取り組み方の違いによりかなりの差が認められる[10)~12)]．しかし一般的には，n(＋)の胆嚢癌の予後は不良で，斉藤ら[13]の全国集計でも，5年生存例132例中n（＋）は19例という結果が示されている．

JSBS分類は腫瘍の進展度を表現する点では整然とよくまとまっているが，各因子の予後に対する重みをほぼ同等とした理論的根拠に乏しいため，そのstage分類は必ずしも予後を充分に反映していないように思われる．これに対し，AJCC分類では，腫瘍の進展度の表現はJSBS分類と比較すると多少大まかであることを否めないし，特に胆嚢癌の特徴的な進展様式で，かつ最も重要と思われる肝十二指腸間膜浸潤(binf)因子の記載が不明確なのが問題である．しかし予後因子としてT因子よりN因子に重きを置いているため，われわれの症例では切除後の予後がよりよく反映される結果となり，JSBS分類より合理的と考えられた．

文　献

1) Yamaguchi K, Enjoji M: Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. Cancer 62: 1425—1437, 1988
2) Wanbo HJ, Castle WN, Fechner RE: Is carcinoma of the galbladder a curable lesion? Ann Surg 195: 624—630, 1982
3) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約．第2版，金原出版，東京，1986
4) American Joint Committee on Cancer: Manual for staging of cancer. Second edition, Lippincott, Philadelphia, 1983
5) Couinaud C: Lobes et segments hepatiques. Presse Med 62: 709—712, 1954
6) 二村雄次，早川直和，神谷順一ほか：進行胆嚢癌．胆と膵 10: 125—131, 1989
7) 羽生富士夫，中村光司，吉川達也：胆道癌根治術—拡大肝右葉・肝十二指腸間膜・膵頭十二指腸切除—外科治療 59: 12—21, 1988
8) 岡本篤武，小野寺時夫，五関謹秀ほか：胆道癌（stage IV）の治療—積極的合併切除と術中照射併用療法—．消外 8: 391—397, 1985
9) 川口英弘，吉田奎介，白井良夫ほか：胆嚢癌長期生存例の検討．胆と膵 8: 1187—1195, 1987
10) 中村　達，阪口周吉，鈴木昌八ほか：進行胆嚢癌の拡大手術術式のあり方．日外会誌 88: 1329—1331, 1987
11) 高崎　健，小林誠一郎，武藤晴臣ほか：拡大肝右葉切除兼膵頭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
12) 羽生富士夫，吉川達也，梁　英樹：胆嚢癌の進展様式からみた手術術式．胆と膵 8: 123—131, 1987
13) 斉藤洋一，大柳治正，藤原英利ほか：胆道癌長期生存例の全国集計．胆と膵 8: 1249—1314, 1987

Extended Surgery for Advanced Carcinoma of the Gallbladder —A Comparative Study between JSBS and AJCC Classification, Based on Prognosis—

Atsutake Okamoto, Kohji Tsuruta and Tokio Onodera*
Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
*Tokyo Metropolitan Fuchyu Hospital

Thirty-seven patients with advanced carcinoma of the gallbladder (14 in stage III and 23 in stage IV according to the General Rules by JSBS) who received macroscopically curative tumor removal were analyzed retrospectively. Five types of hepatic resection combined with resection of adjacent organs were performed in 25 patients. Eight patients survived more than 3 years after the surgery. Three of the 8 patients had histologic tumor invasion to the adjacent organs (transverse colon, abdominal muscle and major omentum) (stage IV). In the other 5 patients the tumors had spread into the serosa of the gallbladder (stage III). Seven of the 8 patients had neither regional lymph node involvement nor tumor invasion to the hepatoduodenal ligament. There was no significant difference in survival rate between stage III and IV of JSBS. On the other hand, according to the TNM classification by AJCC, 15

of the 37 patients were in stage II, 18 were in stage III, and 4 were in stage IV. There was a significant difference in survival rate between stage II and III ($p<0.01$). Thus, in this series, the classification by AJCC seems to be reasonable because it sets a high value on regional lymph node involvement as a prognostic factor of carcinoma of the gallbladder.

Reprint requests: Atsutaka Okamoto Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN