

特集 8

局所進展とリンパ節転移からみた胆嚢癌における至適切除範囲

新潟大学第1外科

塚田 一博 黒崎 功 内田 克之 伊達 和俊
若井 俊文 横山 直行 畠山 勝義

進行胆嚢癌 (T2以上) 切除例96例の手術成績から、進展様式 (TNM 分類) に応じた至適切除範囲を検討した。胆嚢摘出術+肝床切除+肝外胆管切除術+リンパ節廓清 (標準的手術) とこれに準じるもの60例、拡大手術 (肝葉切除または膵頭十二指腸手術) が36例であった。手術死亡は1例であった。T3・T4では拡大手術がそれぞれ12/26例 (46%), 18/22例 (82%) を占めた。切除断端癌陽性切除 (R1) はそれぞれ9例 (35%), 10例 (45%) であった。T2 (N=48) の累積5年生存率は66%, T3 (N=24) は27%, T4 (N=19) は15%で、T3・T4間を除いて有意の差があった。T3・T4症例において治癒切除 (R0手術) 例の累積5年生存率は31%で、R1手術例の8%に比較して有意に良好であった。長期予後をより向上させるため、T2には標準的手術を、T3・T4にはその進展に合致した拡大手術を適応し、R0手術を完遂することが必要である。

Key words: carcinoma of the gallbladder, TNM category, radical surgery

はじめに

進行胆嚢癌の予後はその局所進展の程度やリンパ節転移の有無に左右される。しかし、胆嚢周囲をとりまく複雑な解剖学的環境や術前後の病態的的確な把握により、肝葉切除術や膵頭十二指腸切除術の併施も比較的安全になり¹⁾、癌腫を根治的に切除することで高度進行癌といえども長期生存する例が散見されるようになってきている²⁾³⁾。また一方、病巣の進展の過大評価により施行された拡大手術がみなおされ、必要最小限の切除術式の在り方がもとめられてきている⁴⁾⁵⁾。本稿では根治切除を試み切除された一連の進行胆嚢癌を対象に、その進行度に応じた至適切除範囲を検討した。

症例と方法

対象は新潟大学第1外科における1996年4月までの約14年間にリンパ節廓清を伴う根治切除を施行した116例のうち早期癌であるT1症例と、胆管癌併存例をのぞく96例である。

男女比は26対70、年齢は37歳から84歳で平均年齢は66歳であった。手術術式別の症例数は胆嚢床肝楔状切

除 (肝床切除)、肝外胆管 (総肝管、総胆管) 切除ならびに肝十二指腸間膜内や膵頭周囲のリンパ節廓清を伴う胆嚢摘出術である標準的手術⁶⁾とこれに準じたものが60例と、これに肝葉切除や膵頭十二指腸切除術 (PD) の加わった拡大手術の36例であった。

病巣所見は切除標本の病理学的検討を加味し、AJCCのTNM分類⁷⁾と日本胆道外科研究会の胆道癌取扱規約⁸⁾に従って評価した。T2は深達度ssで肝実質浸潤なし (hinf<1)、胆管浸潤なし (binf<1) とし、肝十二指腸間膜内リンパ節はTNMのN1に分類し、膵頭周囲リンパ節群はN2に、その他の転移陽性リンパ節はM1に分類した。また根治切除例の中で絶対非治癒切除は組織学的癌遺残陽性 (R1) 手術とし、相対非治癒切除以上の根治切除を癌遺残陰性 (R0) 手術例とした。

生存率は術死、他病死を含めてKaplan-Meier法にて算出し、生存曲線の比較はgeneralized Wilcoxon法にて行った。その他の比較はX²検定を用いた。危険率5%未満をもって有意の差ありと判定した。

結 果

1. 腫瘍の進展と施行術式

T2, T3, T4それぞれの症例数は48例, 26例, 22例であった。拡大手術としては膵頭十二指腸切除術21例、肝葉切除術13例、膵頭十二指腸切除+肝葉切除術5例

*第49回日消外会総会シンポ1・消化器癌における至適切除範囲 (胆・膵)

<1997年7月2日受理>別刷請求先: 塚田 一博

〒951 新潟市旭町通1-754 新潟大学医学部第1外科

Table 1 Operative procedures for carcinoma of the gallbladder and non-curative resection <R1> according to the T category

	T2		T3		T4	
	Case	R1	Case	R1	Case	R1
Standard op(ST)	42	1(3)	14	6(43)	4	3(75)
PD+ST	3	0	9	3(33)	6	4(67)
Major hepatectomy+ST	2	0	2	0	9	1(11)
PD+Major hepatectomy+ST(HPD)	1	0	1	0	3	2(67)
Total	48	1(2)	26	9(35)	22	10(45)

PD: pancreatoduodenectomy

(): %

Fig. 1 Cumulative survival curves of patients according to the T category.

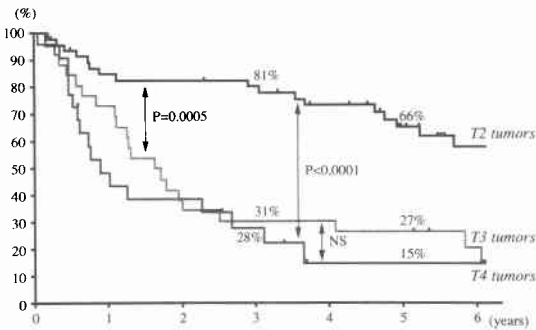


Fig. 3 Cumulative survival curves of patients with the T3 or T4 tumors: curative resection (R0) vs non-curative resection (R1).

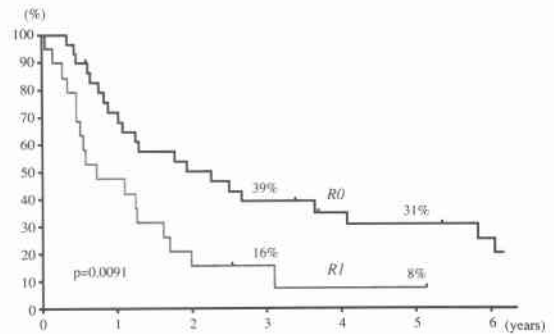
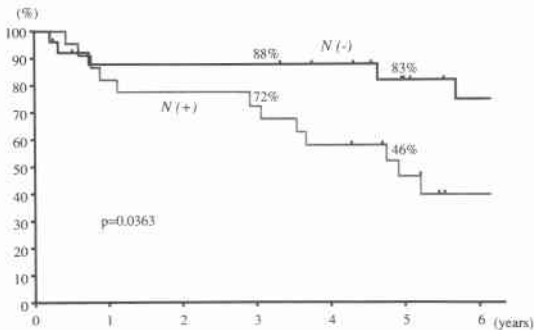


Fig. 2 Cumulative survival curves of the patients with the T2 tumors based on the N category: positive metastasis of the lymph node <N(+)> vs negative <N(-)>.



で、これらに結腸切除術、門脈合併切除術、下大静脈部分切除術はそれぞれ2例、3例、3例に併施された。拡大手術が適応されたのはT2, T3, T4にそれぞれ6例(12.5%), 12例(46.2%), 18例(81.8%)であった。R1切除となった症例はT2, T3, T4でそれぞれ1例(2%), 9例(35%), 10例(45%)であった(**Table 1**)。

肝浸潤はT3の12例(46%), T4の18例(82%)の計30例に認められ、肝転移はT2, T3, T4にそれぞれ2例, 3例, 2例の計7例に認められ原発巣と同時切除された。胆管浸潤はT3の8例(31%), T4の16例(73%)の計24例に認められた。

リンパ節転移はT2で22例(45.8%)であったのに対して、T3, T4ではそれぞれ19例(73.1%), 19例(86.4%)とT2と比較して有意に高率にリンパ節転移を認めた。さらにN2/N1の比率をとると、T2, T3, T4はそれぞれ0.6, 2.2, 3.8と腫瘍進展に合わせて高率となった。また16番リンパ節転移はT2, T3, T4ではそれぞれ3例, 5例, 4例に認められた。

2. 治療成績

手術死亡は1例で、胆嚢摘出術後病理学的に発見された2次の根治切除がなされた症例であった。

T2, T3, T4それぞれの累積5年生存率はそれぞれ66%, 27%, 15%であった(**Fig. 1**)。それぞれの生存曲線のうちT3, T4間以外に有意の差が認められた。T2においてはリンパ節転移の有無によって両群間に有意の差が認められた(**Fig. 2**)。T3・T4においては、

リンパ節転移の有無では両群間には差は認められなかった。一方、切除断端の癌の有無で比較すると陰性例 (R0) の累積5年生存率は31%で断端陽性例の8%に比較して有意に良好であった (Fig. 3)。

考 察

TNM 分類による T1すなわち壁深達度 m, pm の胆嚢癌の予後は良好で, Nevin らの報告⁹⁾以来, 著者らの検討においてもリンパ節転移は認められず¹⁰⁾, いわゆる早期癌として認知されつつある。単純胆嚢摘出術にても再発は多くの場合認められていない。T1においても術前, 術中の診断の可能性, さらに腹腔鏡下胆嚢摘出術の適応になるかなどまだ幾つかの問題があるが, 切除範囲に関しては単純胆嚢摘出術で胆嚢管断端に癌遺残さえなければ治癒するものと判断されることから今回の検討からは除外した。

進行癌においては局所進展の他に, リンパ節転移や肝転移を考慮した切除範囲が設定されなければならない。今回検討した T1を除いた96例中60例 (63%) にリンパ節転移を認めた。T2では43%で半数近くに認められ, とくに明らかな他臓器浸潤例である T4ではリンパ節転移は80%を越えて認められた。吉川らの報告¹¹⁾では深達度 ss 以上のリンパ節転移は69.9%であり, 田代ら¹²⁾は68.4%であった。吉川らの ss 胆嚢癌では27%に日本胆道癌取扱規約の2群以上の転移が認められたと報告しており, 我々も, T2の17%に N2以上の転移陽性を認めた¹³⁾。さらに大動脈間リンパ節を中心とする大動脈周囲リンパ節 No. 16の転移は T2の3例を含め12例に認められた。T2においても肝十二指腸間膜内のみならず臍頭周囲から大動脈静脈リンパ節までのリンパ節廓清が必要であると考えられた。肝への浸潤は霞ら¹⁴⁾69%, Fahim ら¹⁵⁾は34%と報告しているが, 今回の検討では直接ないし angiolymphatic な浸潤は96例中30例31.3%に認められ, これは T3・T4の62.5%に当たった。リンパ管を中心とした angiolymphatic な浸潤が直接浸潤の周囲に併存することが知られているが, 直接浸潤辺縁の1cm を越えることは少ない¹⁶⁾。一方, 遠隔肝転移は7例に認められたが, この中には T2症例2例が含まれていた。切除された肝転移部位は S4 や S5 と胆嚢床近くであったが, S3, S6, S8等にも認められた。胆嚢床の切除範囲として胆嚢静脈との関係から肝 S4下・S5の区域切除が提唱されている。しかし著者らは切除断端を陰性にする必要最小限の肝切除術としての肝床切除術を基本としている。肝臓, 胆管側の切除断端は肝外 glisson に連なる Calot 三角部で規定

されることが多く, 胆管切除を伴う拡大肝右葉切除以外はいずれの肝切除によっても Calot 三角部近くの肝臓切除片は非常に薄くなるためか, 肝再発や術後生存率において S4・S5切除が有用であるとの報告はまだ認められていない。いずれの肝切除が容易か合併症が少ないかなどをふくめた検討が今後必要であろう。

切除成績の向上には, 治癒切除すなわち今回の検討で表現した R0切除が必要条件と考えられる。T2癌の多くは標準的手術で治癒切除が可能であった。T2癌の予後は T3, T4癌に比べて良好で, その予後規定因子はリンパ節転移の有無であった。しかし, 胆嚢のリンパ流を考慮した場合胆管切除を加えた肝十二指腸間膜右側の en bloc の切除が標準的術式として必要と考えられるが, T2癌全体の生存率の向上に役立っているかはまだ明らかでない。一方, T3と T4癌の術後生存率には有意の差は認められず, ともに5年生存率は低率であった。両群とも高度のリンパ節転移を伴っていること, R1切除が多かったことなどが予後不良の要因と考えられた。T3では切除例の37.5%に当たる9例が R1手術となったが, 手術を拡大することで治癒切除が可能と考えられる症例も含まれていた。一方, T4での R1手術の多くは PD ないしは肝葉切除例であり切除の拡大限界も示唆されたが, 進行胆嚢癌の術後死因の70%を占める再発死亡¹⁷⁾のうち局所・腹膜再発が最も多かった¹⁸⁾。ついで肝転移やリンパ節再発が認められた。切除断端陽性例における再発は陰性例に比較して, 明らかに多く, 早期に認められた。切除範囲を単純に拡大することで再発を防止できるわけではないが, T3・T4癌といえど R0手術例は比較的良好な予後を得ており R0が期待されれば積極的に肝葉切除や臍頭十二指腸切除術などの拡大手術を考慮しなければならない。

最近の周術期管理の進歩で拡大手術といえども手術死亡率は減少してきている。しかし, 進行度に合わせた必要最小限の合理的な外科手術の確立は多くの外科医の目標である。胆嚢癌においては T2までは標準的手術で十分対応出来ることが明らかであり, さらに, T3の肝門型や T4では拡大手術が必要である。早期癌の術前術中診断が確立した段階では, より縮小された手術を基本術式にすべきであるが, 現時点ではリンパ節廓清に胆管切除, 肝床切除を加えた拡大胆嚢摘出術を基準とすべきと考えられる。

文 献

- 1) Tsukada K, Yoshida K, Aono T et al: Major hepatectomy and pancreatoduodenectomy for

- advanced carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg* 81 : 108—110, 1994
- 2) Tsukada K, Kurosaki I, Uchida K et al: Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 120 : 816—821, 1996
 - 3) Nakamura S, Suzuki S, Konno H et al: Ten-year survival after hepatectomy for advanced gallbladder carcinoma-report of two cases. *Surgery* 117 : 232—234, 1995
 - 4) 塚田一博, 黒崎 功, 内田克之ほか: 進展様式からみた胆嚢癌の根治術. *日消外会誌* 27 : 2337—2340, 1994
 - 5) 塚田一博, 畠山勝美, 黒崎 功: 胆嚢癌治療のプロトコール. *臨外* 48 : 173—178, 1994
 - 6) 吉田奎介, 川口英弘, 武藤輝一: 胆嚢癌に対する肝床胆管合併切除術. *臨外* 43 : 896—901, 1988
 - 7) American joint committee on cancer. Gallbladder. Edited by Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al. Manual for staging of cancer. 4th ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1992, p93—98
 - 8) 日本胆道外科研究会編: 外科病理胆道癌取り扱い規約. 4版. 金原出版, 東京, 1993
 - 9) Nevin JE, Moran TJ, Key S: Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment and prognosis. *Cancer* 37 : 141—148, 1976
 - 10) Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K et al: Early carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg* 158 : 545—548, 1992
 - 11) 吉川達也, 羽生富士夫, 中村光司ほか: 胆嚢癌の深達度と根治術—ss 癌—. *胆と膵* 8 : 1097—1107, 1976
 - 12) 田代征記: 胆嚢癌. 水本龍二編. 胆道癌. ヘルス出版, 東京, 1992, p101—114
 - 13) 塚田一博, 黒崎 功, 内田克之ほか: 進行胆嚢癌のリンパ節転移様式とリンパ節郭清. *胆と膵* 17 : 159—163, 1996
 - 14) 霞富士雄, 高木国夫, 小西敏郎: 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
 - 15) 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
 - 16) Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T et al: Hepatic metastases from carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 75 : 2063—2068, 1995
 - 17) 塚田一博, 黒崎 功, 内田克之ほか: 胆嚢癌の進行度と根治切除後の再発. *肝・胆・膵* 31 : 495—500, 1995
 - 18) 吉川達也, 羽生富士夫, 中村光司ほか: 胆道・膵癌術後再発における積極的外科治療. *外科診療* 35 : 337—343, 1993

Standard Radical Operation for Carcinoma of the Gallbladder from the Viewpoint of Tumor Spreading

Kazuhiro Tsukada, Isao Kurosaki, Katsuyuki Uchida, Kazutoshi Date, Toshifumi Wakai, Naoyuki Yokoyama and Katsuyoshi Hatakeyama
First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine

To determine standard resection for advanced gallbladder carcinoma, surgical results of 96 patients were evaluated. All of the patients were classified according to the TNM category. The extended radical cholecystectomy with (standard procedure) or without bile duct resection was used for 60 patients and the extended operation (major hepatectomy and/or pancreatoduodenectomy) was performed in 36. For T3 or T4 tumors the extended procedure was used for 12 out of 26 patients (46%) or 18 of 22 patients (82%). However, the R1 resection was performed in 9 (35%) or 10 (45%) patients. One patient died within 30 days after the operation. The cumulative 5-year survival rates for patients with T2 (N=48), T3 (N=24), and T4 tumors (N=19) were 66%, 27%, and 15%, respectively. The survival curve for patients with T2 tumors was significantly better than those for patients with T3 or T4 tumors. The 5-year survival rate was 31% for patients with T3 or T4 tumors and R0 resection. This was significantly better than that for patients after R1 resection (8%). The standard procedure is recommended for patients with T2 tumors. A more extended procedure is needed for performing R0 resection for most patients with T3 or T4 tumors.

Reprint requests: Kazuhiro Tsukada First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine
1-754 Asahimachi-dori, Niigata City, 951 JAPAN