

原 著

予後良好な ss 胆嚢癌の条件—ss 浸潤部の最大径からみた予後—

勤医協中央病院外科

原 隆志 河島 秀昭 石後岡正弘 檜山 基矢
高梨 節二 吉田 信 細川誉至雄

目的：ss 胆嚢癌切除例の予後因子を検討し、ss 浸潤部の水平方向最大径が予後因子となるかどうかを検討する。**対象と方法：**1975年6月から2002年9月までに当院で切除された胆嚢癌69例中、深達度ssでhinflaを含みbinf(+)を除外した28例を対象に病理組織学的結果と予後との関連を検討した。**結果：**男性6例、女性22例、平均年齢67.6歳(45~82歳)。平均観察期間5.1年(0.5~27.3年)、術死、他病死を含む5年生存率は48.0%であった。各術式間の予後に差はなかった。肉眼型では乳頭膨張型、結節膨張型、組織型ではpap, tub1, 占居部位では体底部限局例, ly, v, pn, hmはいずれも陰性例が良好であったが有意差はなかった。em, bm陽性例はいずれも有意に予後不良で、n(+)の7例も有意に予後不良であった。INF α の5生率は83.3%と有意に予後良好であったが、1例がn(+)で11か月後に癌死した。ss浸潤部の水平方向最大径10mm未満8例の5生率は83.3%と、10mm以上(34.3%)より有意に予後良好で、死亡した1例はbm陽性で追加手術の許されなかった症例であった。**考察：**予後良好なss胆嚢癌の条件としてINF α 、浅いss浸潤などが報告されているが、今回の検討ではss浸潤部の水平方向最大径10mm未満が予後良好な条件であった。EUSなどによるss浸潤の術前診断はある程度可能との報告もあり、術式選択の際に有用な指標となりえると考えられた。

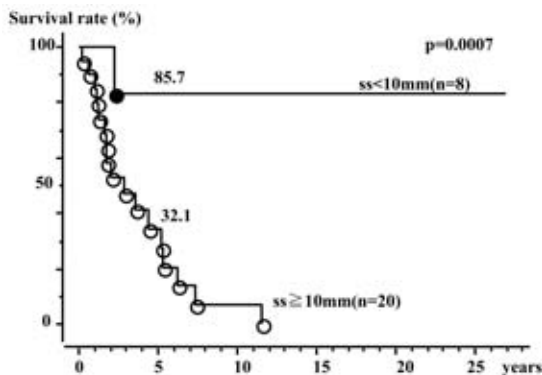
緒 言

胆嚢癌の最も重要な予後規定因子の一つが壁深達度であり、粘膜内癌や筋層にとどまるいわゆるT1胆嚢癌は単純胆嚢摘出術のみでも予後良好であるのに対して、漿膜に達するT3およびT4胆嚢癌の多くは拡大手術を施行してもなお予後不良である。T2胆嚢癌はその中間的な位置を占め、その中にはわずかにss層に浸潤するのみで、ほとんどがm, mp層に止まる予後良好なものから、腫瘍がしっかりとss層に浸潤し予後不良なものまでさまざまな状態のものが混在している。今回、我々は予後良好なss胆嚢癌の条件を検討しss浸潤部の水平方向最大径が予後因子となるかについて検討した。

対象と方法

1975年6月から2002年9月までに当院で切除された胆嚢癌は69例であり、その中で壁深達度ssでhinflaを含み、binf陽性例を除く28例を対象に腫瘍の肉眼型、占居部位、術式および各種病理組織学的結果と予後との関連を検討した。特に、ss浸潤部の大きさに注目し、全割標本上でss浸潤部の水平方向最大径を実測しその大きさと予後との関連について検討した。ss浸潤が非連続性の場合には連続した浸潤部の最大径を計測した。漿膜下層における垂直方向への浸潤距離を実測し、固有筋層をわずかに越えるものをss1、漿膜近くまで達するものをss3、その中間をss2として分類し予後との関連を検討した。また、術前に超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; 以下、EUSと略記)を施行していた症例の画像から術前診断の可能性についても検討した。統計学的有意差の検定には χ^2 乗検定、t検定を用い、累積生存

Fig. 1 Postoperative survival rates in patients with gallbladder cancer invading to the subserosal layer, depending on the maximal horizontal size of subserosal invasion. The prognosis of the patients with subserosal invasion less than 10mm in maximal horizontal size was statistically significant better than the patients with subserosal invasion greater than 10mm.

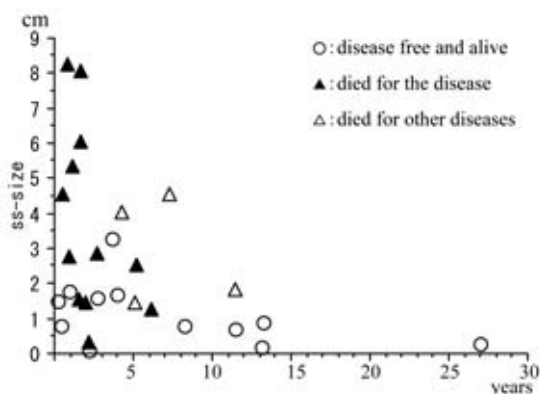


率はKaplan-Meier法により算出し、有意差の検定にはLog-rank法を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。

結 果

ss胆嚢癌28例の内訳は男性6例、女性22例で、年齢は45歳から82歳（平均67.6歳）であった。観察期間は最短0.5年から最長27.3年（中央値2.8年）であり、術死、他病死を含む全28例の累積5年生存率は48%、5年生存例は10例であった。単変量解析で予後良好なss胆嚢癌の条件として有意差が認められた因子は組織学的胆管断端癌陰性、リンパ節転移陰性、ss浸潤部の深さがss1であること、ss浸潤部の水平最大径が10mm未満の4因子であり、特にss浸潤径10mm未満で死亡した1例は胆嚢管断端癌陽性であったが高齢のため追加手術の許されなかった症例であり、この症例以外は全例生存していた（Fig. 1）。ss浸潤部最大径と予後との関係を示した相関図をみるとss浸潤部最大径の小さい症例ほど予後良好な傾向が認められた（Fig. 2）。その他の因子では肉眼型が乳頭型、結節型などの限局型であること、組織型が

Fig. 2 Figure of correlation between the maximal horizontal size of subserosal invasion and the prognosis.



乳頭腺癌、高分化型管状腺癌などの分化型であること、癌の占居部位が腹腔側であること、リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経周囲浸が陰性であること、組織学的剥離面、肝床および肝切離断端が陰性であること、癌の周囲組織に対する浸潤増殖様式が $\text{INF}\alpha$ であることなどの因子が予後良好な傾向を示したが、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。胆嚢周囲の切除範囲に関しても肝床切除群が単純胆嚢摘出術6例を含む胆嚢摘出のみの16例に比べて予後良好な傾向を示したが統計学的な有意差は認められなかった（Table 1）。肝S4a+S5切除の2例は1例が2年で癌死、他の1例は4年生存中であった。また、Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析ではss浸潤部の水平最大径が予後に最も寄与する因子であった（Table 2）。また、ss浸潤部の水平方向最大径10mm未満群と10mm以上群の間で臨床病理学的因子を比較検討した結果、10mm未満群では有意にリンパ管浸潤、神経周囲浸潤、リンパ節転移陰性症例が多く、漿膜下層における垂直浸潤距離も有意に浅かったが、肉眼型、組織型、腫瘍占居部位、腫瘍最大径などに有意差は認められなかった。ss浸潤部の水平方向最大径と垂直浸潤距離との間には有意な相関は認められなかった。肝切除範囲、リンパ節郭清程度を含め術式の分布に偏りは認められなかったが、肝切除範囲に関し胆嚢摘出のみ

Table 1 Univariate analysis of survival rate according to the Clinicopathologic characteristics

	No. of Patients	5 year survival rate%	Log-rank test
Macroscopic type			
Papillary or Nodular	9	76.2	p = 0.262
Others	19	36.0	
Location Gf-b	17	61.2	p = 0.265
Others	11	26.7	
Location Peritoneal side	5	53.3	p = 0.223
Liver side	23	35.1	
Histologic type			
pap. or well	17	57.8	p = 0.194
others	11	28.1	
ly (−)	14	67.0	p = 0.064
ly (+)	14	35.7	
v (−)	13	55.5	p = 0.201
v (+)	15	38.7	
pn (−)	21	50.6	p = 0.283
pn (+)	7	42.9	
n (−)	19	68.4	p = 0.025
n (+)	9	14.3	
INF α	7	85.7	p = 0.076
INF β γ	21	35.2	
Size of ss. < 10mm	8	85.7	p = 0.0007
≥ 10mm	20	30.9	
Cholecystectomy	16	29.5	p = 0.598
Liver bed resection	10	50.0	
S4a + S5	2	50.0	
bm (−)	24	57.0	p = 0.0017
bm (+)	4	0	
em (−)	17	57.6	p = 0.123
em (+)	11	18.2	
hm (−)	19	56.0	p = 0.095
hm (+)	9	22.2	
ss1	7	100	p = 0.0023
ss2, 3	21	32.6	

であった症例をみると ss 水平浸潤最大径 10mm 未満群では 5 例中原病死は胆嚢管断端陽性の 1 例のみであったが、10mm 以上群では 11 例中 8 例が原病死し、肝転移に関しては 2 例が S4, S5 に、1 例が S8 に、1 例が全肝に多発する転移を伴い有意に予後不良であった。一方、肝床切除症例では 10 mm 未満群では全例が生存しているのに対して、

10mm 以上群では 7 例中 3 例が原病死し予後不良な傾向であったが有意差は認められなかった(**Table 3**)。術前 EUS が施行された 4 症例の結果では、胆嚢壁外側高エコー帯の不整、断裂の範囲から広く ss 浸潤陽性と考えられた症例(**Fig. 3**)と浸潤範囲が狭いと考えられた症例(**Fig. 4**)の鑑別はある程度可能であった。

Table 2 Multivariate analysis of survival rate according to clinicopathologic characteristics, using Cox proportional hazard model

Analyzed factor	p value	95% CI	HR
n (-)	0.2094	0.164-1.486	0.494
bm (-)	0.0113	0.024-0.623	0.123
ss < 10mm	0.0585	0.011-1.083	0.107
ssl	0.3929	0.038-3.605	0.371

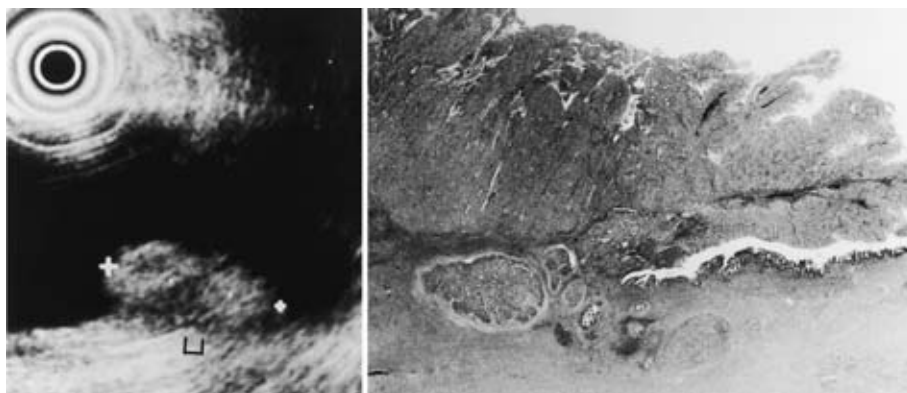
考 察

胆嚢壁は粘膜筋板を欠き、固有筋層も極めて薄いため、癌がいったん筋層を穿破し漿膜下層に達すると、豊富な血管やリンパ管によって容易に浸潤、転移を来しやすくなるという構造上の特徴を有している¹⁾。その結果、胆嚢癌の予後は必然的に壁深達度によって大きく左右され、同じ胆嚢癌でも単純胆嚢摘出術のみで根治が期待できる深達度 m, mp の早期癌と ss 以深の進行癌とは明確に区別されて論じられている^{2)~4)}。また、同じ進行癌の中でも、すでに全身疾患の様相を呈し、拡大手術を施行してもなお、長期生存の期待しにくい se, si 浸潤を示す高度進行癌がある一方で、早期癌と高度進行癌の中間的な治療成績を示す ss 浸潤癌があり、これらの症例に対する適正術式をめぐって多くの議論がなされてきた^{5)~8)}。また、同じ ss 胆嚢癌といっても、癌が広範囲に ss 層へ浸潤し予後の不良なものと、水平方向、垂直方向ともわずかに ss 層に浸潤するのみで比較的予後の良好なものが存在することも事実であり、ss 浸潤癌に対する切除術式も各症例、各施設によってさまざま、いまだ標準化されたものはなく、今後の課題となっている^{9)~11)}。我々の施設でも胆石症などで胆嚢摘出術を施行した後に ss 胆嚢癌と判明した場合、現在では原則として肝 S4a+S5 切除とリンパ節郭清を施行しているが、ss 浸潤が微小範囲であった場合は、果たして広範囲肝切除が適切であるかどうか疑問に思える症例も経験する。胆嚢癌治療における肝切除範囲に関しては、1954 年 Glenn らが胆嚢床の十分な楔状切除（拡大胆嚢摘出術、胆嚢床切除）を提唱しており本邦でも広く普及してきたが、近年いわゆる限局性肝転移に対

応することを根拠に、系統的肝切除術として肝 S4a+S5 切除の妥当性が報告されている^{9)~11)}。しかし、胆嚢静脈流出経路の検討では、肝床からの流出路としては S4a, S5 の領域が中心となるが、癌の局在によっては肝門から尾状葉を含めた左右両葉に広く流出していることが報告されており、限局性肝転移という問題を解決するためには個々の症例によってその肝切除範囲を決定しなくてはならず、場合によっては大量肝切除が求められることになる¹²⁾。もちろん、ss 浸潤癌に対してそのような大量肝切除を適応すべき症例が存在することは明らかであるが、微小 ss 浸潤癌にさえも一律に適応することには異論もある¹³⁾。近年、予後良好な ss 胆嚢癌の条件として病理組織学的に ss 浸潤部の深さが浅いものや癌浸潤部の周囲組織に対する浸潤増殖様式が INF α であるものなどが報告されて注目を集めている¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、これらの条件はいずれも切除標本の詳細な検討によって初めて明らかになる項目であり、術前に診断することは困難である。そこで今回、ss 浸潤部の水平方向最大径に注目し病理組織学的因子、予後との関連を検討してみると、10mm 未満の症例では脈管因子も陰性で垂直方向への浸潤距離も浅い症例が多く、同じ ss 癌の中でも浸潤傾向の少ない癌であることが示唆された。予後においても bm 陽性で追加切除が許されなかった 1 例を除いて全例生存し良好な結果が得られ、ss 浸潤部の水平方向への最大径は重要な予後規定因子になりえると考えられた。また、ss 浸潤部が非連続性である場合、それぞれの浸潤部の水平最大径が小さい症例は浸潤傾向の乏しい症例が多く、水平方向最大径の計測は連続性に浸潤している部分とした。術前の深達度診断で m 癌と診断可能な症例は Ip 型の症例のみとされており、わずかに ss 浸潤した癌を正確に診断することは現時点においては困難であるといわざるをえない¹⁶⁾。しかし、近年、EUS を中心とした画像診断の精度向上に伴い、深達度診断の精度も向上し、ss 浸潤部の水平方向への範囲診断もある程度可能となってきており、広範囲に ss 浸潤した胆嚢癌と、浸潤があったとしても微小浸潤であろうと思われる癌とを鑑別することは可能である

Table 3 Clinicopathologic characteristics of the patients with maximal size of ss, less than 10 mm or more than 10 mm

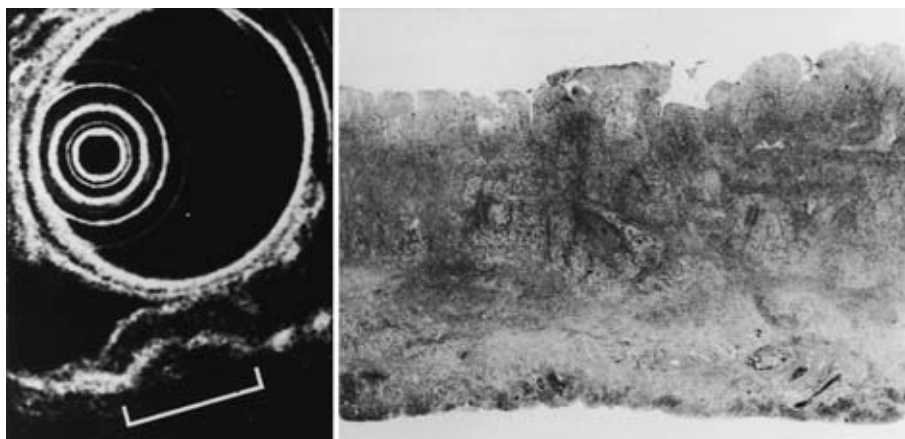
Characteristics	ss < 10 mm	ss ≥ 10 mm	p value
Male : Female	1 : 7	5 : 15	0.467
Age (mean : year)	66.75	67.26	0.767
INF α : β γ	3 : 5	4 : 16	0.334
Macroscopic type			
Papillary or Nodular	3	6	0.703
Others	5	14	
Histologic type			
Pap. Wel : Others	6 : 2	11 : 9	0.307
Maximal size of the tumor (cm)	4.875	4.925	0.965
Depth of ss invasion (mean : μm)	762	2.765	0.002
hinf 1a (−) : (+)	0 : 8	4 : 16	0.172
ly (−) : (+)	1 : 7	13 : 7	0.012
v (−) : (+)	2 : 6	7 : 13	0.609
pn (−) : (+)	0 : 8	13 : 7	0.002
em (−) : (+)	2 : 6	9 : 11	0.328
bm (−) : (+)	1 : 7	3 : 17	0.864
hm (−) : (+)	2 : 6	7 : 13	0.328
n (−) : (+)	7 : 0	12 : 7	0.060
Type of liver resection			
Cholecystectomy	5	11	0.685
Liver bed	3	7	
S4a + S5	0	2	

Fig. 3 Macroscopic type of the tumor was nodular infiltrative type. Histologic examination revealed poorly differentiated adenocarcinoma invading to the subserosal layer 8mm in horizontal size (right). EUS demonstrated the low echo tumor with slight irregularity of the outer high-echo layer (left).

と思われる^{17)~19)}. 今回の検討結果から術前 EUS などで Ip 型ではないが, 明らかな ss 浸潤の所見が得られない, もしくはあっても 10mm 未満であ

ると判断される症例では肝切除範囲を切除断端が確実に癌陰性となるような肝床切除を, あるいは胆石などで胆嚢摘出後に判明した ss 癌症例で ss

Fig. 4 Macroscopic type of the tumor was nodular infiltrative type. Histologic examination revealed poorly differentiated adenocarcinoma 28mm in horizontal size, massively invading to the subserosal layer (right). EUS demonstrated low echoic tumor with widely marked irregularity of the outer high-echo layer (left).



浸潤水平最大径が10mm未満の症例には切除断端が陰性であれば肝切除の追加を省略することも可能であると考えられた。

文 献

- 1) 清水宏明, 伊藤 博, 木村文夫ほか: 胆嚢癌の治療に関する最新のデータ. 臨外 57: 235—238, 2002
- 2) 内村正幸: 長期生存例からみた胆嚢癌の術式. 日臨外会誌 64: 535—542, 2003
- 3) 柿田 章, 吉田宗紀: (総説) 進展様式からみた胆嚢癌に対する術式の選択. 消外 22: 11—17, 1999
- 4) 田岡大樹, 川原田嘉文: 胆嚢癌. 外科 62: 1568—1572, 2000
- 5) Chijiwa K, Nakano K, Ueda J et al: Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. J Am Coll Surg 192: 600—607, 2001
- 6) 上坂克彦, 神谷順一, 柳野正人ほか: ss 浸潤胆嚢癌の外科治療—術前診断例—. 胆と膵 21: 323—326, 2000
- 7) 白井良夫, 若井俊文, 横山直行ほか: ss 胆嚢癌に対する根治手術. 外科 65: 395—399, 2003
- 8) 田端正己, 川原田嘉文: 胆嚢癌取扱い規約改訂第4版における論点—ss 胆嚢癌から. 肝・胆・膵 41: 575—580, 2000
- 9) 内村正幸, 脇 慎二, 西脇由朗ほか: 深達度 ss 胆嚢癌に対する肝床合併切除. 手術 53: 567—573, 1999
- 10) 三宅秀則, 藤井正彦, 佐々木克哉ほか: ss 胆嚢癌の治療をどうする—主として肝 S4a, S5 切除の立場から. 臨外 58: 169—172, 2003
- 11) 木下壽文, 原 雅雄, 大堂雅晴ほか: ss 胆嚢癌の治療をどうする—主として肝 S4a, S5 切除の立場から. 臨外 58: 175—180, 2003
- 12) 杉田光隆, 遠藤 格, 増成秀樹ほか: 胆嚢静脈の還流領域. 胆と膵 24: 105—110, 2003
- 13) 近藤 哲, 二村雄次, 神谷順一ほか: 胆嚢癌に対する肝切除. 胆と膵 17: 145—149, 1996
- 14) 浅田康行, 三浦将司, 三井 毅ほか: 胆嚢癌の病理性の予後規定因子—とくに ss 胆嚢癌についての検討—. 日臨外医会誌 57: 2390—2396, 1996
- 15) 田端正己, 川原田嘉文: 予後のよい ss 浸潤胆嚢癌とは. 胆と膵 21: 269—276, 2000
- 16) 國土典宏, 山本順司, 阪本良弘ほか: 術前・術中診断による胆嚢癌の術式選択. 外科 65: 381—389, 2003
- 17) Fujita N, Noda Y, Kobayashi G et al: Analysis of the layer structure of the gallbladder wall delineated by endoscopic ultrasound using the pinning method. Dig Endosc 7: 353—356, 1995
- 18) Iri M, Takehara Y, Matsuzawa K et al: Gallbladder carcinoma with ultrasonographically intact outer layer: a sign of a favorable outcome. J Med Ultrasonic 29: 105—112, 2002
- 19) 乾 和郎, 中澤三郎: 胆嚢癌の壁深達度診断—EUS—. 日外会誌 99: 696—699, 1998

**The Factor Influencing Good Prognosis of Gallbladder Cancer—Invading the Subserosal Layer
Relationship between the Maximal Horizontal Size of Subserosal Invasion and the Prognosis—**

Takashi Hara, Hideaki Kawashima, Masahiro Ishigooka, Motoya Kashiya,
Setsuji Takanashi, Makoto Yoshida and Yoshio Hosokawa
Department of Surgery, Kin-I-Kyo Chuo Hospital

Aim : We clarified whether the maximal horizontal size of subserosal invasion influences prognosis. **Materials and Methods :** Of 69 patients with gallbladder cancer who underwent surgical resection between 1975 and 2002, 28 had T2 gallbladder cancer (depth of invasion ss, including hinf α and excluding positive binf). We studied the relationship between pathological factors of resected specimens and prognosis. **Results :** Subjects were 28 patients- 6 men and 22 women aged 45 to 82 years (mean 67.6 years). Five-year postoperative survival of the 28 was 48%. Presence of lymph node metastasis, positive em, and positive bm were significant factors related to poor prognosis. Patients with INF α showed relatively good prognosis, as did those with subserosal invasion less than 10mm in maximal horizontal size, whose prognosis was significant good. **Discussion :** Results suggested that the factor showing good prognosis was a maximal horizontal size of less than 10mm invading the subserosal layer. Preoperative diagnosis of subserosal invasion is reported to be possible to some extent by EUS, so this factor will provide useful preoperative information.

Key words : ss gallbladder cancer, maximal horizontal size invading subserosal layer, prognostic factor

[Jpn J Gastroenterol Surg 38 : 1652—1658, 2005]

Reprint requests : Takashi Hara Department of Surgery, Kin-I-Kyo Chuo Hospital
2-15-1 10-jo, Fushiko, Higashi-ku, Sapporo, 007-8505 JAPAN

Accepted : April 27, 2005