

漿膜下層浸潤胆嚢癌の發育進展
癌肉眼型・深部發育様式・大きさ・患者予後からみて

新潟大学医学部第一外科（主任：武藤輝一教授）

新潟大学医学部第一病理（主任：渡辺英伸教授）

内田克之

Morphological Features of Gallbladder Carcinoma
with Subserosal Invasion

Katsuyuki UCHIDA

The First Department of Surgery (Director: Prof. Terukazu MUTO),

The First Department of Pathology (Director: Prof. Hidenobu WATANABE)

Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan

Morphological characteristics of growth and extension of gallbladder carcinoma with subserosal invasion (ss carcinoma) were examined by using 119 surgically obtained specimens of the ss carcinomas.

Vascular permeation, perineural invasion and lymph-node metastasis depended on the area of subserosal carcinoma (ss square cm), and on the depth of cancer invasion into the subserosa (d mm).

Three factors which contribute to the postoperative long-term survival were growth pattern, degree of the horizontal subserosal extension (ss square cm), and the depth of the subserosal invasion. Histopathological characteristics in the specimen from the long-surviving patients was the carcinoma with minute invasion, ss square cm less than 5 square cm or d mm less than 5 mm.

The ratio of cancer-area in the mucosa to that in the subserosa, suggests that ss carcinomas are formed from early carcinoma by two different growth-types; penetrating type and superficial type, which are common in gastric carcinomas.

Key words: gallbladder carcinoma with subserosal invasion, growth pattern,
penetrating type, superficial type, prognosis

漿膜下層浸潤胆嚢癌，發育進展様式，深部浸潤型，表層拡大型，予後

Reprint requests to: Katsuyuki UCHIDA,
First Department of Surgery, Niigata
University School of Medicine, Asahimachi-
dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一外科学教室

内田克之

内 容 要 旨

漿膜下層浸潤癌 (ss 癌) 117 例 119 病変を対象として、胆嚢壁内での発育進展様式と術後の患者予後を検討した。ss 癌の肉眼型は乳頭型13病変 (11%)、結節型37病変 (31%)、平坦型20病変 (17%)、早期癌類似型49病変 (41%) であった。119 病変 130 病巣の深部発育様式をみると49病巣 (38%) は腫瘤発育型、47病巣 (36%) はびまん浸潤発育型、34病巣 (26%) は微少浸潤型を示した。ss 癌のリンパ管侵襲は75%、静脈侵襲は44%、傍神経侵襲は32%、リンパ節転移は48%であった。これら各因子の陽性率は、微少浸潤型で最も低く、次いでびまん浸潤発育型で、腫瘤発育型では最も高度であった。さらに、これら陽性率は漿膜下層の癌面積 ($ss\text{ cm}^2$) $\leq 5\text{ cm}^2$ かつ壁内最深長 $d\text{ mm} \leq 5\text{ mm}$ の癌に比べ $ss\text{ cm}^2 > 5\text{ cm}^2$ かつ $d\text{ mm} > 5\text{ mm}$ の癌で高度であった。これらの陽性率は癌量と関係があると推測された。

術後の患者転帰はできるだけ癌そのものの特徴をみるために、廓清度 R0 例と R1 例とを対象とした。壁内発育様式別にみると、微少浸潤型癌 (5 生率91%) は予後良好であり、びまん浸潤発育型癌 (46%) は腫瘤発育型癌 (29%) に比べ予後良好であった。面積別にみると $ss\text{ cm}^2 \leq 5\text{ cm}^2$ (5 生率 67.5%) 癌は $ss\text{ cm}^2 > 5\text{ cm}^2$ (31.9%) 癌に比べ予後良好、 $d\text{ mm} \leq 5\text{ mm}$ (5 生率 64.2%) 癌は $d\text{ mm} > 5\text{ mm}$ (3 年 2 カ月が最長生存例) 癌に比べ予後良好であった。患者の予後は漿膜下層の癌量増大で不良となった。肉眼型と深部発育様式とを類型化すると、胆嚢癌には、表層拡大型と深部浸潤型の異なる二つの発育進展パターンが存在することが推測された。患者予後は表層拡大型癌で 5 生率 53.3%、深部浸潤型癌で 38.1% と差を認め ($p < 0.05$)、両者間で自然史が異なる可能性がある。今後、胆嚢癌の研究を進めていくうえで、これら二つの発育進展パターンを考慮することが重要と思われた。

1. 緒 言

漿膜下層浸潤胆嚢癌 (ss 癌) には単純胆嚢摘出術で長期生存する例や、根治的手術にもかかわらず早期再発死亡する例も経験される¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。これは ss 癌に、さまざまな状態の癌があることを意味している。ss 癌の発育進展は胆嚢内と胆嚢外への進展に大別される。胆嚢内進展とは胆嚢粘膜内、壁内深部における水平方向と垂直方向の進展である。胆嚢外への進展とは主病巣から尿管侵襲、傍神経侵襲、間質を通しての、漿膜下層から主に肝床、肝門部、肝十二指腸間膜内への進展である。

この発育進展の解明には、臨床的に経過観察された症例を集積し、詳細に検討する必要がある。しかし、このような方法による研究は期待し難く、また実際にいまだない。そこで本稿では、癌の肉眼型、深部発育様式、大きさから ss 癌を類型化し、その発育進展様式を詳細に検討し、この結果と患者予後との相関を検討した。これらは ss 癌の外科治療成績向上の一助となると考え、ここに報告する。

2. 材料と方法

研究対象は 1981 年 10 月から 1988 年 12 月までの 7 年 2 カ月の間に新潟大学第一外科および関連施設で切除され本学第一病理で検索された、胆嚢癌 253 例である。253 例のうち男性 67 例、女性 186 例、男女比は 1:2.8 であった。患者平均年齢は 67.7 歳 (25~88 歳、男性 66.8 歳、女性 68.6 歳) であった。切除胆嚢は 10% ホルマリン固定後に詳細な肉眼所見が記述された。さらに肉眼所見はカラー写真または白黒写真の上で組織標本と対比し再検討された。切除胆嚢の病理組織学的検索は、245 例は 4~5 mm 幅の階段切片でなされ、8 例は 1~8 の病巣部代表切片をもちいて施行された。

癌の壁内深達度が、粘膜内癌 (m 癌)、Rokitansky-aschoff sinus 内に上皮内進展する癌 (m-RAS 癌)、固有筋層浸潤癌 (pm 癌) を早期胆嚢癌とし、それ以後の壁内深達度を示す癌 (ss, se, si) を進行胆嚢癌とした⁶⁾。

肉眼型分類は、早期胆嚢癌では、病変の高低と茎の有無で行われた。進行胆嚢癌でも基本的には早期胆嚢癌と同様にして肉眼分類がなされ、乳頭型、結節型、平坦型の 3 型に分類された。さらに肉眼的に早期胆嚢癌に類似し、進行胆嚢癌とは判定し難いもので、漿膜下層浸潤部の癌面積 ($ss\text{ cm}^2$) が担癌胆嚢の 10% 以下のものは早期癌類似型癌とされ、早期胆嚢癌と同様にして肉眼分類された⁷⁾。

胆嚢壁内深部発育様式は、微少浸潤型 (漿膜下層浸潤部の面積が 0.5 cm^2 以下のもの)、腫瘤発育型、びまん浸潤発育型の 3 群に分類され、さらに腫瘤発育型は膨脹型と浸潤型に、びまん浸潤発育型は局所型と広範囲に分類された⁷⁾。

ss 癌の壁内発育進展様式を比較検討するために、以下のことを計測した。段階切片が作成された 95 症例の組織学的癌の範囲 (高度異型上皮を含む) を割の入った写真上に図示し、癌の占拠部位を決定したうえでプランメータを用いて面積を測定した。測定した面積は、胆嚢全体の粘膜の面積 (胆嚢管は含まない) ($GB\text{ cm}^2$)、粘膜内

の癌の面積 (m cm²), 固有筋層から漿膜下層にかけて浸潤している癌の面積 (ss cm²) である. さらに癌の漿膜下層への垂直方向進展の指標として, 固有筋層直下から漿膜下層にある癌の最深部までの距離 (d mm) を計測した.

施行された手術術式, リンパ節廓清程度の判定は, 手術記事または病理組織依頼申し込み用紙の記載事項にてなされ, 胆道癌取扱規約に記述されているごとく分類された⁸⁾. 以下の諸因子の判定は, 術後の病理組織学的検索においてなされた. 切除縁における癌浸潤 (胆管側断端 bw, 肝床側断端 hw, 剝離面 ew) は一括して w として w0 を w(-), w1 または w2 を w(+) と判定した. リンパ管侵襲 (ly), 静脈侵襲 (v) (弾性線維染色による判定は施行せず), 傍神経侵襲 (pn) はそれぞれ陽性のものを ly(+), v(+), pn(+) とした. リンパ節 (胆嚢管リンパ節 No12C のみを含む) の検索が可能であった89例を対象として, リンパ節転移陽性を n(+) とした.

計測値 (ss cm², d mm) と病理組織学的諸因子 (ly, v, pn, n) との相関を検討した.

術後の転帰は全例で判明した. 生存曲線は他病死を除き要因別に Kaplan-Meier 法により求められた. 再発再燃様式の判定は剖検あるいは画像診断でなされた. 病

Table 1 Classification of Gallbladder carcinoma by depth of its invasion

		Number of	
		tumor	patient
Early carcinoma	m	45	88(34.8)
	m-RASpm	17	
	m-RASss	31	
	pm	4	
	pm-RASpm	1	
	pm-RASss	3	
Advanced carcinoma	ss	119	117(46.2)
	sei	48	48(19.0)
total		268	253(%)

理的諸因子と患者予後との関係検索のために廓清度 R0 例と R1 例を対象として生存曲線が求められた. 生存曲線の有意差検定には generalized-Wilcoxon 法を用いた.

3. 成績

(1) ss 癌の症例数と病変数 (Table 1)

ss 癌は 117 例 119 病変で全胆嚢癌の 46.2% (117/253) を占めた. 早期胆嚢癌は 88 例 101 病変 (34.8%, 88/253)

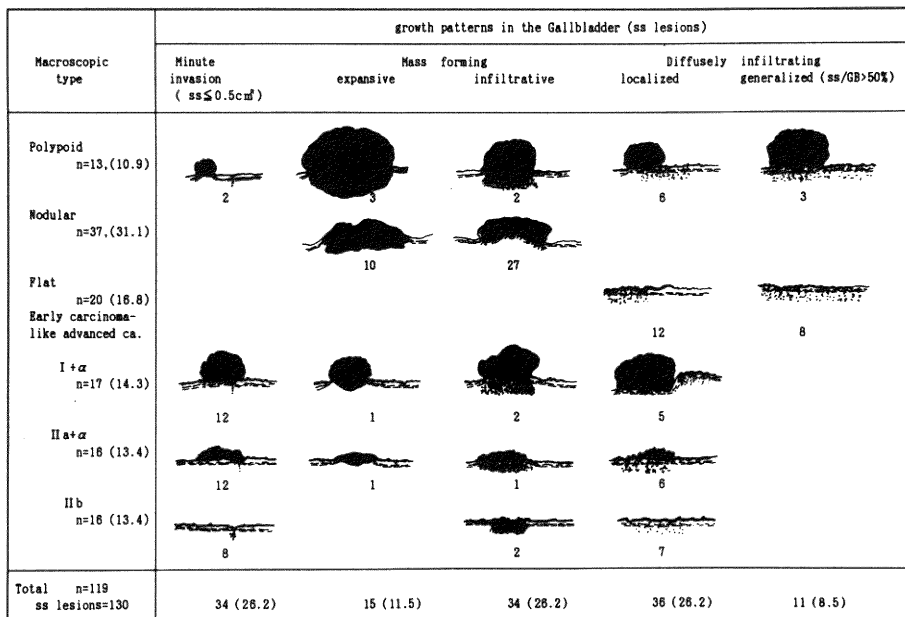


Fig. 1 Macroscopic type and growth pattern of subserosal carcinoma of the Gallbladder (NG 1-5112)

であった。se, si 癌は48例 (19.0%, 48/253) であった。

(2) ss 癌の肉眼像 (Fig. 1).

ss 癌 119 例病変のうち結節型37 (31.1%, 37/119), 平坦型20 (16.8%, 20/119), 乳頭型13 (10.9%, 13/119), 早期癌類似型49 (41.2%, 49/119) であった。ss 癌を深部発育様式に関係なく, 病巣部の粘膜内癌の高さにより分類すると, I 型を有する隆起型 ss 癌 (乳頭型, I 型早期癌類似型) は30病変 (25.2%, 30/119), 表面型 ss 癌 (結節型, 平坦型, II a, II b 早期癌類似型) は89病変 (74.8%, 89/119) となり, 表面型癌は隆起型癌より多かった。

(3) ss 癌の深部発育様式別頻度 (Fig. 1)

ss 癌 119 病変は 130 ケ所に漿膜下層浸潤病巣 (ss 病巣) を有していた。微小浸潤型は 34 ss 病巣 (26.2%, 34/130), びまん浸潤発育型は 47 ss 病巣 (36.2%, 47/130), 腫瘤発育型は 49 ss 病巣 (37.7%, 49/130) に認められた。

(4) ss 癌の肉眼型と深部発育様式 (Fig. 1)

乳頭型では 11 ss 病巣 (68.8%, 11/16) が浸潤性発育を示し, 3 ss 病巣 (18.8%, 3/16) が腫瘤発育膨脹型を示した。平坦型は 20 ss 病巣すべてがびまん浸潤発育型を示した。これに対して結節型のうち 10 ss 病巣 (27.0%, 10/37) は腫瘤発育膨脹型を示し, 27 ss 病巣 (73.0%, 27/37) は腫瘤発育浸潤型を示した。早期癌類似型のうち微小浸潤型を示すものは 32 ss 病巣 (56.1%, 32/57) で, 残りは局所びまん浸潤発育型 18 ss 病巣 (31.6%, 18/57), 腫瘤発育浸潤型 5 ss 病巣 (8.8%, 5/57), 腫瘤発育膨脹型 2 ss 病巣であった。

微小浸潤型を除いた ss 癌の ss 病巣のうち 81 ss 病巣 84.4% (81/96) は浸潤性発育を示した。

(5) ss 癌の組織像

高～中分化型管状腺癌が52病変, 乳頭管状腺癌が43病変であった。95病変 (80.5%, 95/119) は, 粘膜内で乳頭腺癌あるいは分化型管状腺癌を有し, 深部浸潤部では分化度が下がり中分化から低分化管状腺癌の組織像を呈していた。残りの病変は低分化型髓様腺癌10病変, 低分化腺癌6病変, 粘液癌4病変, 腺扁平上皮癌3病変, 腺内分泌細胞癌1病変であった。

(6) ss 癌の手術様式およびリンパ節廓清 (Table 2)
単純胆嚢摘出術は 71 例 (60.7%) に施行された。肝

Table 2 Operative procedures and mode of lymphnode dissection

Operative procedures	Mode of lymphnode dissection			total
	R0	R1	more than R2	
C	49	14	8	71
C+B	1	1	1	3
C+G	3	0	0	3
C+L	0	9	7	16
C+L+B	0	2	13	15
PD	0	0	6	6
L+PD	0	0	2	2
H+PD	0	0	1	1
total	53	26	38	117

C: cholecystectomy L: resection of the liver bed B: resection of the common bile duct G: gastrectomy PD: pancreato-duodentomy H: hepatectomy

Table 3 Vascular permeation, Perineural invasion, Lymphnode metastasis, and w-factor by growth pattern

Growth pattern	Minute	Mass forming		Diffusely infiltrating			total(%)	
		Expansive	Infiltrative	Localized	Generalized			
No. of tumor	27	49	15	34	43	32	11	119
lymphatic permeation	9(33.3)	43(87.8)	11(73.3)	32(94.1)	37(86.0)	29(90.6)	8(72.7)	89(74.8)
lymphnode metastasis	2/17(11.8)	27/40(67.5)	8/13(61.5)	19/27(70.4)	14/32(43.8)	10/24(41.7)	4/8(50.0)	43/89(48.3)
venous permeation	2(7.4)	32(65.3)	9(60.0)	23(67.7)	18(41.9)	12(37.5)	6(54.5)	52(43.7)
perineural invasion	0(0)	24(49.0)	5(33.3)	19(55.9)	14(32.6)	11(34.4)	3(27.3)	38(31.9)
w-factor	1(3.7)	13(26.5)	2(13.3)	11(32.4)	15(34.9)	8(25.0)	7(63.7)	29(24.4)

床切除+肝外胆管合併切除+R2 以上リンパ節廓清の根治的胆嚢癌手術は13例（そのうち8例は再手術例）に施行された。臍頭十二指腸切除は9例に施行され、そのうち1例に拡大肝右葉切除が併施された。根治的再手術施行例は16例であった。リンパ節廓清の程度は、R0 53例（45.3%、53/117）、R1 26例（22.2%、26/117）、R2以上38例（32.5%、38/117）であった。

(7) 脈管侵襲 (ly, v), 傍神経侵襲 (pn), リンパ節転移 (n), 切除縁癌浸潤 (w) と深部発育様式 (Table 3)

ly(+) は74.8% (89/119), v(+) は43.7% (52/119) に認められた。pn(+) は31.9% (38/119) であった。上記すべての侵襲が陰性のものは19.3% (23/119) で、このなかには微少浸潤型が65.2% (15/23) であった。w(+) の症例は29例 (24.4%、29/119) で、bw, hw, ew のうち2因子以上陽性のものは16例であった。n(+) は48.3% (43/89) であった。

深部発育様式別に各因子陽性率をみると、微少浸潤型では、ly(+) 33.3% (9/27), v(+) 7.4% (2/27), n(+) 11.8% (2/17) が認められ、pn(+) は認めら

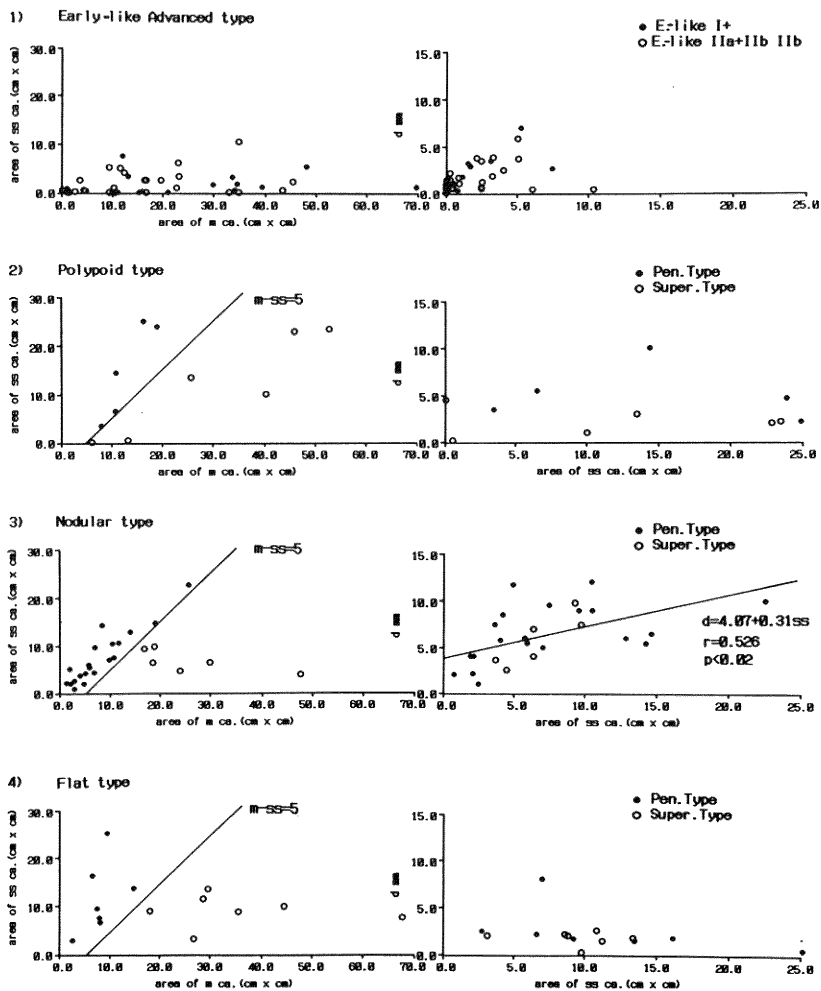


Fig. 2 Left; correlation between area of carcinoma in the mucosa and that in the subserosa by macroscopic type. Right; correlation between area of carcinoma in the subserosa and the magnitude of the vertical invasion into the subserosa by macroscopic type.

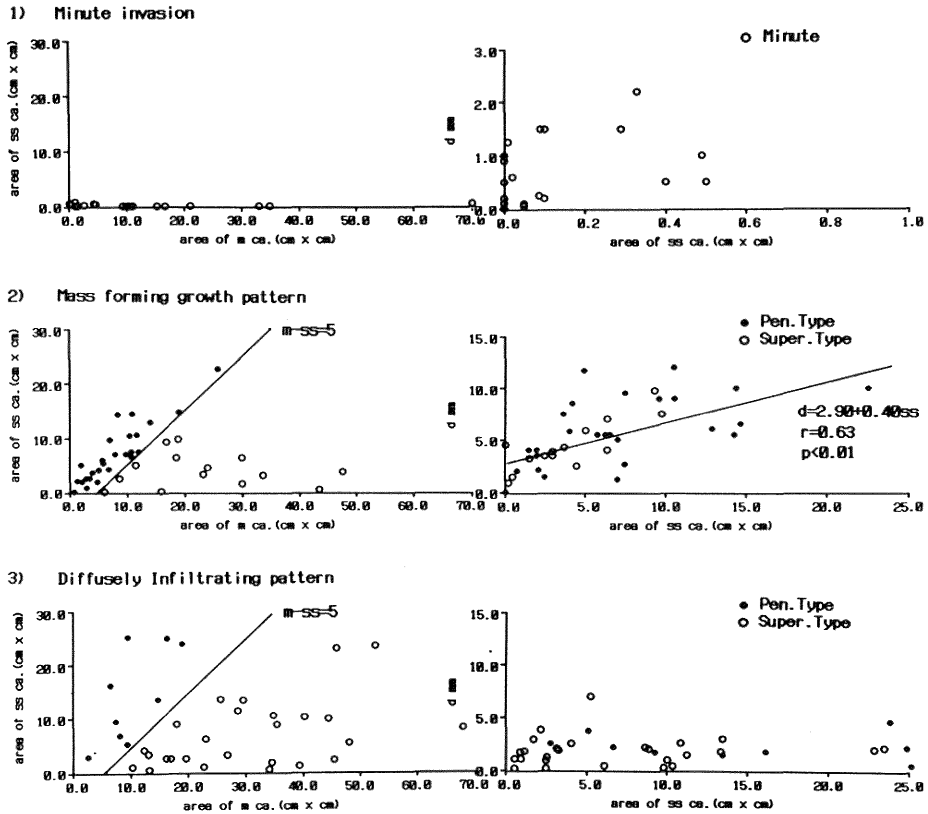


Fig. 3 Left; correlation between carcinoma in the mucosa and that in the subserosa by growth pattern. Right; correlation between area of carcinoma in the subserosa and the magnitude of the vertical invasion into the subserosa by growth pattern.

れなかった。腫瘍発育型は、びまん浸潤発育型に比較して、脈管侵襲、傍神経侵襲、リンパ節転移がほぼ等しいか高度であった。

(8) ss 癌の $m \text{ cm}^2$, $ss \text{ cm}^2$, $d \text{ mm}$ からみた発育進展

1) ss 癌の肉眼型、深部発育様式と $m \text{ cm}^2$, $ss \text{ cm}^2$, $d \text{ mm}$ からみた発育進展 (Fig. 2, 3)

早期癌類似型癌の粘膜内癌の面積 ($m \text{ cm}^2$) に一定の傾向はなかった。癌の最深長 ($d \text{ mm}$) は、腫瘍発育型の場合、漿膜下層浸潤部の癌面積 ($ss \text{ cm}^2$) に正比例する傾向にあった。

ss 癌を肉眼型により類型化し、早期癌類似型癌を除いた51病変を、 $m \text{ cm}^2$ と $ss \text{ cm}^2$ から2群に分類することが可能であった。すなわち ① $m \approx ss$ or $m \leq ss \text{ cm}^2$; 深部浸潤型, ② $m > ss \text{ cm}^2$; 表層拡大型, とに

大別された。本稿の成績は、各病変の計測値 ($x = m \text{ cm}^2$, $y = ss \text{ cm}^2$) を $x - y = a$ の数式にあてはめ、 $a \leq 5$ の病変を深部浸潤型、 $a > 5$ を表層拡大型に分類し求められた。上記51病変は、① 深部浸潤型32病変 (乳頭型5病変, 結節型20病変, 平坦型7病変), ② 表層拡大型19病変 (乳頭型6病変, 結節型6病変, 平坦型7病変) に分類された。さらにこの51病変は $ss \text{ cm}^2$ と $d \text{ mm}$ の関係から2群に分類され、① $ss \text{ cm}^2$ と $d \text{ mm}$ に相関を認めなかった群 (乳頭型, 平坦型) と、② 両者にほぼ正の相関を認めた群 (結節型, $p < 0.02$) とに大別された。

同様な手法で ss 癌を深部発育様式により類型化した。微少浸潤型癌を除く75病変を $m \text{ cm}^2$ と $ss \text{ cm}^2$ の関係から、① 深部浸潤型35病変 (腫瘍発育型26病変, びまん浸潤型9病変), ② 表層拡大型40病変 (腫瘍発育型

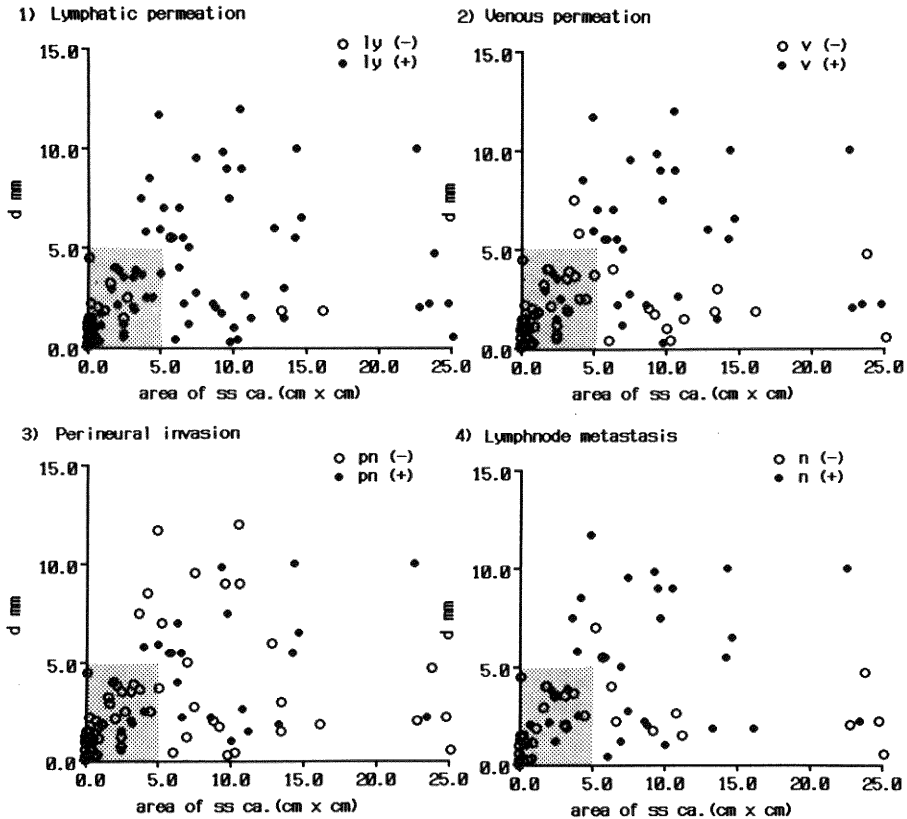


Fig. 4 Correlation between area of carcinoma in the subserosa and magnitude of the vertical invasion into the subserosa by the mode of lymphatic permeation (1), venous permeation (2), perineural invasion (3) and lymphnode metastasis (4).

14病変, びまん浸潤型26病変) とに大別した. $ss\ cm^2$ と $d\ mm$ の関係から75病変は, ① 両者に相関を認めなかった群 (びまん浸潤発育型), ② 両者にほぼ正の相関を認めた群 (腫瘤発育型, $p < 0.01$) とに大別された.

2) 脈管侵襲, 傍神経侵襲, リンパ節転移と $ss\ cm^2$, $d\ mm$ との相関 (Fig. 4)

脈管侵襲, 傍神経侵襲, リンパ節転移は, $ss\ cm^2$, $d\ mm$ が大きくなるにつれて陽性例が増加した. $ss\ cm^2 \leq 5\ cm^2$ かつ $d\ mm \leq 5\ mm$ の癌では, $ly(+)$ 58.0%, $v(+)$ 18.0%, $pn(+)$ 12.0%, $n(+)$ 26.3%であった. $ss\ cm^2 > 5\ cm^2$ かつ $d\ mm > 5\ mm$ ではそれぞれ91.1%, 66.7%, 44.4%, 70.3%であった.

(9) 各因子別にみた ss 癌患者の予後

① ss 癌 117 例の患者予後.

1) 壁内深達度別 (Fig. 5)

ss 癌の5生率は48.3%であった. 早期胆嚢癌の5生率は100%, 8生率は84.4%であった. 他病死15例, $w(+)$ (粘膜内胆管側断端陽性) による局所再発死2例を認めたが, その他は術式, 廓清の程度に関係なく再発死は認めなかった. se, si 癌は4年2カ月が最長生存例であった.

2) リンパ節廓清度別 (Fig. 5)

廓清度 R0 例の5生率は45.2%, R1 46.4%, R2 以上56.3%であった. R2 以上の例は, 術後2年以内の再燃再発死例と術後4~5年に再燃再発死するものに大別された. 前者は5例あり, そのうち $w(+)$ 4例, $n(+)$ は検索された4例全例が陽性であった. 全例が局所再発死 (リンパ節再発を含む) と推測された. 後者は3例あり, 2例は肺転移により, 1例は局所再発死であった. R0 例と R1 例とはほぼ等しい生存曲線を描い

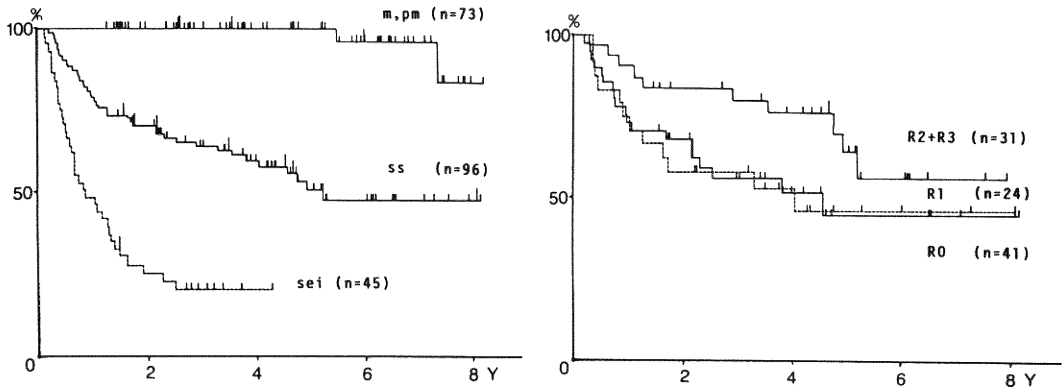


Fig. 5 Left; effect of the depth of the vertical cancerous invasion on the long-term postoperative patient-survival. Right; effect of the 3 different operative procedures on the postoperative long-term survival in overall patients with ss carcinoma. Ordinate: Survival rate (%); Abscissa: Postoperative years (y).

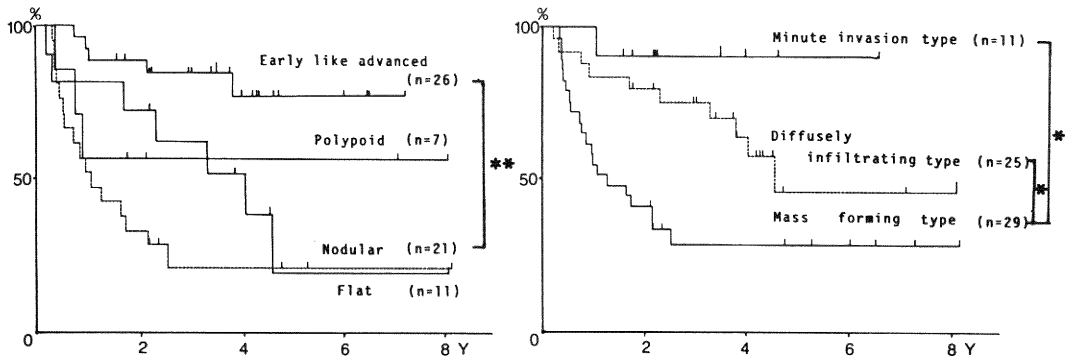


Fig. 6 Left; effect of 4 different macroscopic types of ss carcinomas on the postoperative long-term patient survival. Right; effect of 3 different growth patterns of ss carcinomas on the postoperative long-term patient survival. Ordinate: Survival rate (%); Abscissa: Postoperative years (y).

* $p < 0.01$, ** $p < 0.01$

た。

② リンパ節廓清度 (R0+R1) 例の予後。

1) 肉眼型別 (Fig. 6)

肉眼型別にみると、早期癌類似型の患者予後が最も良好であり、5生率76.6%であった。結節型は術後早期から再発死を認め、5生率は21.4%であった。平坦型は結節型に比べ生存曲線の傾きは緩やかであったが、5生率は19.5%とはほぼ等しかった。

2) 壁内発育様式別 (Fig. 6)

微小浸潤型の5生率は90.9%であった。再発死の1

例は多発性の肝転移によるものであった。腫瘤発育型の5生率は29.0% (腫瘤発育膨脹型41.7%, 腫瘤発育浸潤型22.5%)であった。術後2年以内に19例の再発死を認め、そのうちw(+)7例, n(+)9例であった。再燃再発様式は、局所再発15例 (切除縁からの再燃再発と推測される症例は7例, リンパ節よりの再燃再発優位8例), PTCCDよりの瘻孔を通しての肝浸潤1例, 不明3例であった。びまん浸潤発育の5生率は46.5% (局所びまん浸潤発育型62.5%, 広範びまん浸潤発育型20.0%)であった。術後4年以内の再発死亡を9例に認め、

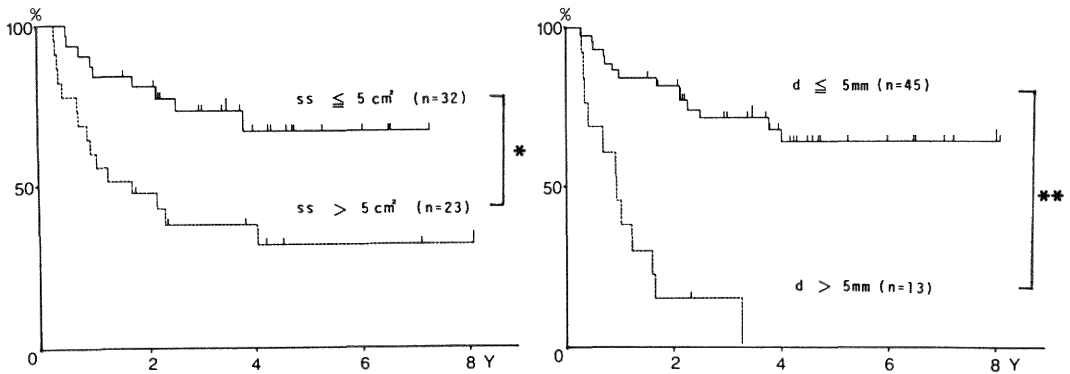


Fig. 7 Left; effect of the degree of area of subserosal invasion on postoperative patient survival. Right; effect of the magnitude of the vertical invasion toward serosa in ss carcinoma patients on the long-term postoperative survival. Ordinate: Survival rate (%); Abscissa: Postoperative years (y). * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$

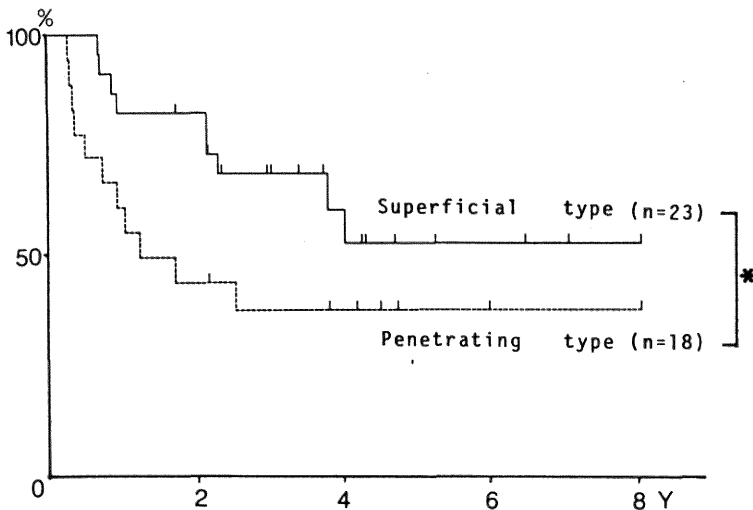


Fig. 8 Effect of the growth types of subserosal carcinoma on the postoperative survival. Ordinate: Survival rate (%); Abscissa: Postoperative years (y). * $p < 0.05$

全例が局所再発死であった。びまん浸潤発育型の生存曲線の傾きは腫瘍発育型に比し緩やかであった。

3) 漿膜下層浸潤癌の大きさ (ss cm^2) 別 (Fig. 7)

5生率は ss $\text{cm}^2 \leq 5 \text{cm}^2$ で67.5%, ss $\text{cm}^2 > 5 \text{cm}^2$ で31.9%であった。後者に比し前者の予後は良好であった。($p < 0.01$)

4) 漿膜下層浸潤部最深長 (d mm) 別 (Fig. 7)

d mm $\leq 5 \text{mm}$ の5生率は64.2%, d mm $> 5 \text{mm}$ は3年2カ月が最長生存例であり、他は全例死亡した。両者に有意差を認めた。($p < 0.001$)

5) 深部浸潤型と表層拡大型別 (Fig. 8)

5生率は深部浸潤型38.1%, 表層拡大型53.3%であった。有意に表層拡大型の予後が良好であった($p < 0.05$)。深部浸潤型11例の再燃再発死のうち10例が術後2年以内

であった。

4. 考 察

1) 胆嚢癌における ss 癌の位置づけ

今回検索した ss 癌の 5 生率は 48.3% であり, m, m-RAS 癌, pm 癌 100% と sei 癌 3 生率 20.6% と中間の予後を示した。これは諸家の成績とはほぼ同様な結果であった⁹⁾¹⁰⁾。早期癌 (m, m-RAS, pm 癌) は, 粘膜内胆管側断端陽性の 2 例が局所再発死したほかは, 術式・リンパ節廓清の程度にかかわらず再発は認めなかった。これに反し sei 癌は, 筆者の成績では最長生存 4 年 2 カ月と患者予後が悪く, 諸家の報告でも拡大手術がなされたにもかかわらず予後不良であった⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。このことから胆嚢癌の外科治療成績向上のためには, まず ss 癌を確実に治療することが必要と思われる。

ss 癌の治療成績は諸家の成績と同様であり, 廓清度 R2 以上例の予後は R0 例と R1 例に比べ良好であった。しかし, 廓清度 R2 以上 31 例のうち 10 例が再発死した。そのうちの 4 例は術後 2 年以内に局所再発死しており, 術後 4~5 年に再発死した 3 例のうち 2 例は肺転移, 1 例は局所再発によるものであった。また廓清度にかかわらず 5 年以上の長期生存例は 16 例あり, 9 例は R0 例と R1 例であった。このことから, 外科治療にかかわらず ss 癌に予後良好な癌と不良な癌が存在すると推測された。

2) 深部浸潤型と表層拡大型

本稿では病理形態学的手法により肉眼型と深部発育様式を類型化し, $m\text{ cm}^2$ と $ss\text{ cm}^2$ の関係から ss 胆嚢癌の発育進展パターンを検討した。早期癌から進行癌への発育進展には, まず微少な漿膜下層浸潤病巣が形成され, 浸潤部癌量の増加と共に進行癌の進展度合が増してくる。従って早期癌類似型癌や微少浸潤型癌は, 進行癌の初期の状態と考えられる。筆者らは, 早期癌の $m\text{ cm}^2$ は早期癌類似型癌の $m\text{ cm}^2$ と比較して有意差がないことを報告しており¹²⁾, さらに本稿の成績では早期癌類似型癌の $m\text{ cm}^2$ の大きさに, 一定の傾向は認められなかった (Fig. 2)。また消化管の粘膜内癌の生長は浸潤癌の生長より遅い¹³⁾ ことを考慮すると, 早期癌類似型癌は, 粘膜内の癌が小さいうちに漿膜下層に浸潤する型 (深部浸潤型) と, 粘膜内の癌が広範囲に広がってから浸潤する型 (表層拡大型), の二つの発育進展パターンにより形成された可能性がある。

上記二つの発育進展パターンからみると, 早期癌類似型癌を除いた ss 癌 51 病変は, 深部浸潤型 32 病変, 表層拡大型 19 病変により形成されていた (Fig. 2)。同様に,

微少浸潤型癌を除いた 75 病変は, 深部浸潤型 35 病変と表層拡大型 40 病変から形成されていた (Fig. 3)。

Kodama, Inokuchi らは, 早期胃癌を粘膜内の癌の最大径により, super 型と pen 型に分類し, その特徴を明らかにした¹⁴⁾¹⁵⁾。ss 胆嚢癌も早期胃癌と同じく異なる二つの発育進展パターンが存在するものと推測された。さらにこのことは ss 癌だけに限らず胆嚢癌全体に当てはまると推測され, 今後の胆嚢癌の研究はこの二つの発育進展パターンを念頭に置き進めることが重要である。

3) ss 胆嚢癌の予後

ss 癌自身の生物学的悪性度をみるために, 手術による種々の影響が少なくほぼ同等な治療効果を示した廓清度 R0+R1 例 79 例を対象として, 各因子別に予後との関係を検討した。

まず癌の深部浸潤量と予後との関係について述べたい。ss 癌の漿膜下層における水平方向進展の指標である ss 浸潤面積からみた予後の検討は, 筆者, 吾妻らにより胆嚢癌全体の面積に対する ss 浸潤面積 (ss%) をもちいてなされている¹⁶⁾¹⁷⁾。吾妻らは ss における ss% から累積生存率を求め, ss% が 20 未満の群は 20 以上の群に比べ有意に予後良好であったと述べている。筆者らの成績では ss% が 10 以下の癌は 10 より大きい癌に比べ有意に予後良好であった。本稿の成績では, $ss\text{ cm}^2$ が 5 cm^2 以下の癌 (5 生率 67.5%) は, 5 cm^2 より大きい癌 (31.9%) に比べ有意に予後は良好であり, 漿膜下層における水平方向進展の少ない癌の予後は良好であると推測された。

漿膜下層における垂直方向進展の指標である癌の深達度からみた ss 癌の予後について, 吾妻らは漿膜下層を ss1~ss3 まで 3 つに分類し比較検討し, 固有筋層に近い ss1, 2 は漿膜に近い ss3 に比べ有意に予後良好であったと述べている¹⁷⁾。しかし, 漿膜下層の厚さは胆嚢の場所により異なり, ss1~3 の分類が相対値であることから, 追試の再現性に乏しいと考えられる。本稿では, 絶対値を用いた, $d\text{ mm}$ が 5 mm 以下の癌 (5 生率 64.2%) は, 5 mm より大きい癌 (最長生存例 3 年 2 カ月) に比べ有意に予後良好であった。すなわち漿膜下層における垂直方向進展の少ない癌は予後良好であると推測された。

これらの漿膜下層における癌の水平方向と垂直方向進展と予後との成績から, 深部浸潤量の少ない癌は予後が良好であると考えられた。このことは $ss\text{ cm}^2 \leq 5\text{ cm}^2$ でかつ $d\text{ mm} \leq 5\text{ mm}$ の癌は, $ss\text{ cm}^2 > 5\text{ cm}^2$ かつ d

mm>5mm の癌に比べ、ly, v, pn, n の陽性率が低かったことが要因の一つと考えられた。

次に肉眼型と予後との関係を検討した成績では、早期癌類似型（5生率76.7%）の予後は良好であり、結節型（21.4%）と平坦型（19.5%）は予後不良であった。また、結節型と平坦型の5生率はほぼ等しかったが、結節型は平坦型に比べ再発死14例のうち13例が術後2年以内に死亡しており、再発死にいたるまでの経過が短期間であった。このことから、結節型癌は平坦型癌に比べ、癌の進展度合いが速いと考えられた。

深部発育様式と予後との関係を検討した成績では、微小浸潤型（5生率90.9%）の予後は良好、腫瘤発育型（29.0%）は不良、びまん浸潤発育型（46.5%）は両者の中間の予後を示した。腫瘤発育型は、術後2年以内に再発死18例中17例が死亡しており再発死に至るまでの経過が短期間であった。ly, v, pn, n の各々の深部発育様式別陽性率は、腫瘤発育型が最高率であり、つぎにびまん浸潤発育型、最も低率だったのが微小浸潤型であった。これらの陽性率は深部発育様式別にみたss癌の予後を規定している要因の一つと考えられた。腫瘤発育型はss cm²とd mmに相関を認め、びまん浸潤発育型に比べ垂直方向進展性が強い（Fig. 3）。このことが要因となり腫瘤発育型は、他型に比べ深部浸潤癌量が増し、さらにly, v, pn, nの陽性率が高率となり予後不良となると考えられた。

上田らは漿膜下組織における癌の浸潤増殖様式を胃癌取扱規約に準じ、ss α , ss β , ss γ の3型に分類し予後を検討し、ss α の予後は良好で、ss β とss γ は不良であったと述べている¹⁸⁾。上田らのss α は本稿の腫瘤発育膨脹型、ss γ はびまん浸潤発育型とほぼ等しいと仮定し5生率を比較してみると、ss α （84.6%）は腫瘤発育膨脹型（41.7%）より予後良好であり、ss γ （30.7%）はびまん浸潤発育（46.5%）より予後不良であるという異なる結果であった。上田らと筆者では、分類・判定の仕方が基本的に異なる可能性がある。

異なる二つの発育進展パターン別の予後を検討した成績では、表層拡大型（5生率53.3%）は深部浸潤型（38.1%）より有意に良好であった（ $p<0.05$ ）。ss胆嚢癌には、自然史の異なる二つの発育進展パターンが存在すると考えられた。ss胆嚢癌の予後は、深部浸潤癌量、肉眼型、深部発育様式の他に、この発育進展パターンにより規定されていると推測された。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りまし

た。武藤輝一教授、渡辺英伸教授に深甚なる謝意を表します。また、常に御指導いただいた新潟大学第一外科 吉田奎介助教授と、御協力を惜しまれなかった新潟大学第一病理 小山栄一、岩淵幸夫、吉田亮、永井恒夫、同第一外科 山本正男、畑野高四の各技官に感謝致します。また、貴重な材料を検索させて頂いた新潟大学第一外科関連施設の諸先生に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 吉田奎介, 内田克之, 塚田一博, 白井良夫, 黒崎功, 武藤輝一, 渡辺英伸: 術後組織学的診断の病巣所見と術中肉眼診断の可能性. 胆と膵, 10: 1561, 1989.
- 2) 川口英弘, 吉田奎介, 白井良夫, 武藤輝一, 内田克之, 渡辺英伸: 胆嚢癌長期生存例の検討. 胆と膵, 8: 1187, 1987.
- 3) 吉川達也, 羽生富士夫, 中村光司, 吾妻 司, 小川佳子, 竹田秀一, 平野 宏, 今里雅之: 胆嚢癌のリンパ節廓清一隣頭十二指腸切除術の意義. 臨外, 44: 1751, 1989.
- 4) S. Tashiro, T. Konno, M. Mochinaga, K. Nakakuma, E. Murata and I. Yokoyama: Treatment of Carcinoma of the Gallbladder in Japan Jpn. J. Surg, 12: 98, 1982.
- 5) John, H. Dnohue., David, M. Nagorney., Clive, S. Grant., Kenichi, Tsushima., Duane, M. Ilstrup and Martin, A. Adson: Carcinoma of the gallbladder Dose Radical Resection Improve Outcome? Arch Surg, 125: 237, 1990.
- 6) 渡辺英伸, 鬼島 宏, 内田克之, 近藤公男, 岩淵三哉: 早期胆嚢癌の定義と病理形態学的特徴. 胃と腸, 21: 483, 1986.
- 7) 内田克之, 渡辺英伸, 味岡洋一, 鬼島 宏, 近藤公男, 岩淵三哉, 石原法子, 吉田奎介, 白井良夫: 胆嚢癌の発育進展, 肉眼型・壁内発育様式・癌の大きさからみて. 胃と腸, 22: 511, 1987.
- 8) 日本胆道外科研究会編: 外科病理胆道癌取扱規約. 金原出版, 1986.
- 9) 吉川達也, 羽生富士夫, 中村光司, 今泉俊秀, 鈴木衛, 三浦 修, 延島茂人, 松山秀樹, 藤田 徹, 長谷川正治: 胆嚢癌の深達度と根治手術—ss癌—. 胆と膵, 8: 1097, 1987.
- 10) 横溝清司, 中山和道, 西村祥三: 胆嚢癌の進展度

- と根治手術—特に m, pm 癌について—。胆と膵, 8: 1091, 1987.
- 11) 二村雄次, 近藤 哲, 河野 弘, 久保田仁, 神谷順一, 早川直和, 塩野谷恵彦: 胆嚢癌の進展度と根治手術—se, si 癌—。胆と膵, 8: 1109, 1987.
 - 12) 内田克之, 渡辺英伸, 吉田奎介, 川口英弘, 白井良夫, 黒崎 功, 武藤輝一: 胆嚢癌の発育進展, 肉眼型, 壁内発育様式, 結石保有率, 初期深部浸潤様式からみて。消化器外科, 12: 19, 1989.
 - 13) 中村恭一: 胃癌の構造, 第2版, 185, 1990, 医学書院.
 - 14) Y. Kodama, K. Inokuchi, K. Soejima, T. Matsusaka and T. Okamura: Growth Patterns and Prognosis in Early Gastric carcinoma Superficially spreading and Penetrating Growth types Cancer, 51: 320, 1983.
 - 15) K. Inokuchi, Y. Kodama, O. Sakai, T. Kakegawa and T. Okamura: Differentiation of Growth Patterns of Early Gastric Carcinoma Determined by Cytophotometric DNA Analysis Cancer, 51: 1138, 1983.
 - 16) 内田克之, 吉田奎介, 川口英弘, 白井良夫, 武藤輝一, 渡辺英伸: 漿膜下層浸潤胆嚢癌の壁内発育様式と予後。日外会誌, 89回, 臨増: 280, 1988.
 - 17) 吾妻 司, 羽生富士夫, 吉川達也, 竹田秀一, 平野宏: ss 胆嚢癌の漿膜下浸潤様式と予後との関係について。胆道, 4: 314, 1990.
 - 18) 上田順彦, 永川宅和, 太田哲夫, 角谷直孝, 木村寛伸, 小林弘信, 中野泰治, 前田基一, 萱原正都, 上野桂一, 小西一郎, 宮崎逸夫: ss 胆嚢癌の臨床病理学的検討。日臨外医会誌, 50: 1313, 1989.

(平成3年3月25日受付)