

pT1b 胆嚢癌の手術成績： 胆嚢摘出術と根治切除との比較

丸山 智宏

新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科）
（指導：若井俊文教授）

Surgical Outcomes of pT1b Gallbladder Cancer: Comparison of Simple Cholecystectomy Versus Radical Resection

Tomohiro MARUYAMA

Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)

要 旨

【目的】壁深達度が固有筋層に留まる胆嚢癌（pT1b 胆嚢癌）の切除術式に関して、胆嚢摘出術で十分であるか、肝切除やリンパ節郭清を伴う切除（根治切除）が必要であるかについては、未だに一定の見解が得られていない。本研究では、pT1b 胆嚢癌に対する適切な切除術式を明らかにする。

【対象と方法】外科切除された pT1b 胆嚢癌 43 例を対象とした。術式の内訳は胆嚢摘出術 25 例、根治切除 18 例であり、両術式間で臨床病理学的因子および術後遠隔成績を比較した。癌巢の全割標本から組織学的壁深達度を診断した。合計 168 個の摘出リンパ節において転移の有無を評価した。術後経過観察期間の中央値は 127 か月であった。

【結果】術前に胆嚢癌または胆嚢癌疑いと診断された症例は、pT1b 胆嚢癌 43 例中 16 例（37%）であり、いずれの症例も術前に確証的な画像的根拠をもって壁深達度を診断できなかった。術前に診断された 16 例中 14 例と胆嚢癌と術中診断された 2 例は進行胆嚢癌を除外できずに根治切除が実施された。胆嚢摘出術後に追加で根治切除が実施されたのは 2 例であった。残りの 25 例は胆嚢摘出術のみが実施された。検索したすべてのリンパ節に転移を認めなかった。静脈浸潤、神経浸潤を全例で認めなかったが、リンパ管浸潤を根治切除実施の 1 例に認めた。切離断端は全例で組織学的に陰性であった。原病死は遠隔転移再発による 2 例（肝転移、肺転移が各々 1 例）であり、いずれの症例も根治切除を受けていた。胆嚢摘出術実施例および根治切除実施例の累積 5 年全生存率は、各々 86%、82%であり、両術式間で明らかな差を認めなかった（ $P = 0.956$ ）。

【結論】pT1b 胆嚢癌のほとんどが局所への進展に留まる。pT1b 胆嚢癌の壁深達度を確証的な

Reprint requests to: Tomohiro MARUYAMA
Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科） 丸山 智宏

画像的根拠を持って術前診断することは困難であるため、術前に進行胆嚢癌を除外できない場合、結果としてpT1b胆嚢癌に根治切除を実施することは正当である。一方、胆嚢摘出術後に癌巣の全割標本で病理診断されたpT1b胆嚢癌に対しては、切離断端が癌陰性であれば追加切除は必要ではない。

キーワード：胆嚢癌, T1b, リンパ節郭清, 胆嚢摘出術, 根治切除

緒 言

壁深達度は、胆嚢癌において強力な予後規定因子であると同時に、切除術式決定のための重要な因子である^{1)~4)}。漿膜下層(pT2)で深く浸潤する癌に対しては、通常、肝切除やリンパ節郭清を伴う切除(根治切除)が実施される。また、粘膜癌(pT1a)に対しては切離断端が陰性であれば胆嚢摘出術が実施され、良好な成績が得られている⁵⁾⁶⁾。

固有筋層癌(pT1b)に対する切除術式に関しては、本邦を中心に切離断端が陰性であれば胆嚢摘出術で十分であるとする報告が多い⁷⁾⁸⁾。われわれも以前にpT1b胆嚢癌25例の術後成績を解析し、根治切除の意義はなく胆嚢摘出術が十分な治療であると報告した⁹⁾。しかし、近年、欧米を中心として、胆嚢摘出術と比較して術後成績が良好であることからpT1b胆嚢癌に対しては根治切除が必要であるとする報告が増加している¹⁰⁾¹¹⁾。実際に、米国のガイドラインはpT1b胆嚢癌に対して根治切除を推奨している¹²⁾。pT1b胆嚢癌の切除術式に関しては、未だに一定の見解が得られていないのが現状である。

本研究では、pT1b胆嚢癌43例(われわれが以前に報告した25例を含む)において胆嚢摘出術と根治切除との間で臨床病理学的因子および術後遠隔成績を比較した。本研究の目的は、pT1b胆嚢癌に対する適切な切除術式を明らかにすることである。

対象と方法

対象症例

1981年10月から2013年3月までの間に、新潟

大学医歯学総合病院またはその関連施設において外科切除された胆嚢癌は937例であった。これらの切除症例の主病巣の局所進展度の内訳は、pT1aが277例(30%)、pT1bが44例(5%)、pT2が404例(43%)、pT3が152例(16%)、pT4が60例(6%)であった¹³⁾。pT1bの44例中、肝内胆管癌を併発した1例を除く43例を本研究の対象とした。性別の内訳は男性14例、女性29例であり、年齢の中央値は74歳(範囲、38~89歳)であった。

切除術式

pT1b胆嚢癌43例中、25例で胆嚢摘出術(開腹手術20例、腹腔鏡下手術5例)が、18例で根治切除が実施された。根治切除が実施された18例中、9例で胆嚢全層切除術が、残り9例で胆嚢摘出術・胆嚢床切除術が実施された。これらの18例中、肝外胆管切除術を併施されたのは3例であった。所属リンパ節郭清範囲に関しては、胆道癌取扱規規約第6版に準じて記載すると¹⁴⁾、18例中8例で主に肝十二指腸間膜内リンパ節の郭清が、残り10例で領域リンパ節(肝十二指腸間膜内リンパ節+総肝動脈幹リンパ節+上臍頭後部リンパ節)の郭清が実施された。大動脈周囲リンパ節の郭清は、いずれの症例においても実施されなかった。

病理組織学的所見

病理組織学的所見をAJCC Cancer Staging Manual第7版に準じて記載した¹³⁾。組織学的壁深達度は、癌巣全体を5mm間隔で全割して切片(範囲、2~36切片;中央値、10切片)を作製し、それらを検索して決定された。組織型は腺癌が42例、内分泌細胞癌が1例であった。組織分化度は

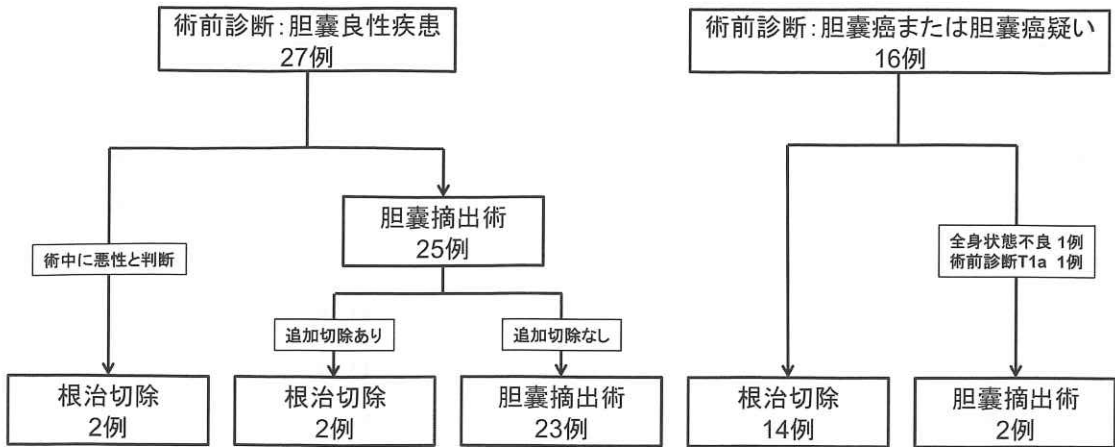


図1 pT1b 胆嚢癌 43 例における術前診断と実施術式

高分化型が 30 例，中分化型が 8 例，低分化型が 5 例であった。23 例（根治切除 18 例，胆嚢摘出術 5 例）から合計 168 個のリンパ節が摘出され，代表切片において転移の有無を診断した。

術後経過観察

いずれの症例においても在院死亡を認めず，術後補助化学療法/放射線療法を実施しなかった。患者は，退院後に外来で 3～6 か月毎に定期的に経過観察された。術後経過観察期間の中央値は 127 か月（範囲，1～383 か月）であった。

統計解析

カテゴリー変数値を Fisher の正確検定を用いて比較した。累積生存率を Kaplan-Meier 法により算出し，log rank 法で検定した。すべての統計解析を Windows 版 PASW Statistics 17 software (SPSS Japan (株)，東京) を用いて実施した。両側 P 値を用い， $P < 0.05$ を統計学的に有意であると判定した。

結 果

臨床病理学的特徴

術前に胆嚢癌または胆嚢癌疑いと診断されたの

は pT1b 胆嚢癌 43 例中 16 例 (37%) であった。いずれの症例も，術前に確証的な画像的根拠をもって壁深達度を診断することは困難であった。残りの 27 例 (63%) の術前診断の内訳は，胆嚢結石症または胆嚢炎が 17 例，胆嚢ポリープが 8 例，胆嚢腺筋腫症が 1 例，総胆管結石が 1 例であった。

術前に胆嚢癌または胆嚢癌疑いと診断された 16 例中，全身状態不良の 1 例と術前診断 T1a の 1 例を除く 14 例で進行胆嚢癌を除外できずに根治切除が実施された (図 1)。術前に良性疾患と診断された 27 例中，2 例は術中に進行胆嚢癌を疑い根治切除が実施され，25 例はそのまま良性疾患の診断下に胆嚢摘出術が実施された (図 1)。胆嚢摘出術後に根治切除が追加で実施されたのは 2 例であった (図 1)。最終的に pT1b 胆嚢癌 43 例中，25 例で胆嚢摘出術が，18 例で根治切除が実施された。

pT1b 胆嚢癌の肉眼型は，43 例中 23 例が表面型，20 例が隆起型であり，陥凹型は認められなかった。術式間で肉眼型を比較すると，胆嚢摘出術実施例 (隆起型 7 例，表面型 18 例) よりも根治切除実施例 (隆起型 13 例，表面型 5 例) において隆起型が占める割合が高かった ($P = 0.006$) (表 1)。

リンパ節転移の有無を評価した 23 例から摘出

表1 術式別のpT1b胆嚢癌43例の臨床病理学的特徴

	胆嚢摘出術 (n=25)	根治切除 (n=18)	P値
年齢 (≤70歳 / >70歳)	6 / 19	10 / 8	0.055
性別 (男性 / 女性)	11 / 14	3 / 15	0.099
腫瘍径 (≤60mm / >60mm)	17 / 8	10 / 8	0.526
肉眼型 (隆起型 / 平坦型)	7 / 18	13 / 5	0.006
組織学的分化度 (高分化 / 中分化+低分化)	18 / 7	13 / 5	>0.999
リンパ管浸潤 (なし / あり)	25 / 0	17 / 1	0.419
静脈浸潤 (なし / あり)	25 / 0	18 / 0	NA
神経周囲浸潤 (なし / あり)	25 / 0	18 / 0	NA
リンパ節転移 (なし / あり)	25 / 0	18 / 0	NA

NA: not available.

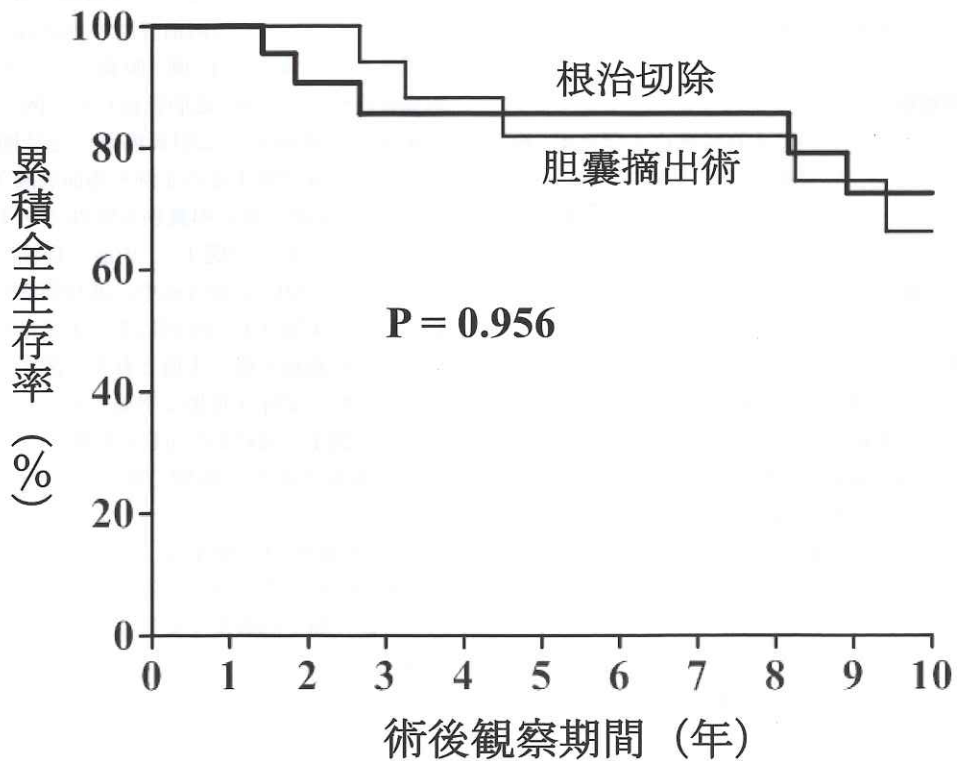


図2 累積全生存率曲線：胆嚢摘出術実施例(25例)と根治切除実施例(18例)との比較

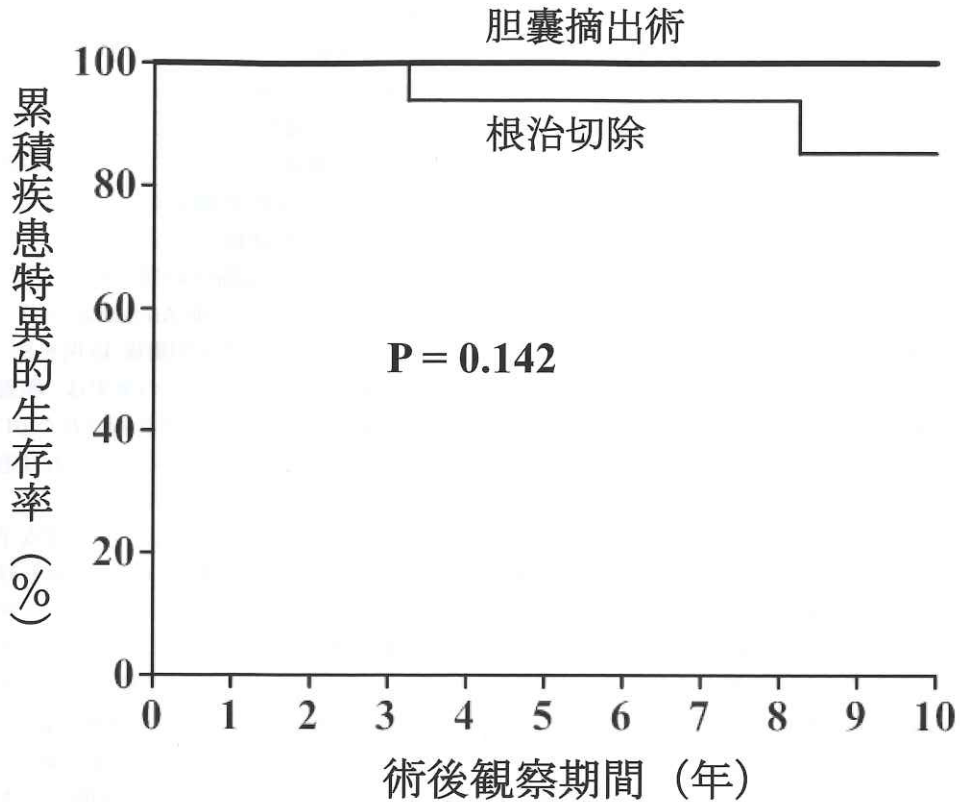


図3 累積疾患特異的生存率曲線：胆嚢摘出術実施例（25例）と根治切除実施例（18例）との比較

した合計 168 個のリンパ節には、転移を認めなかった。静脈浸潤、神経浸潤を全例で認めなかったが、リンパ管浸潤を根治切除が実施された 1 例にのみ認めた（表 1）。全例で切離断端は組織学的に陰性であった（表 1）。

術後遠隔成績

全 43 例の累積 5 年，10 年全生存率は各々 83.7%，69.4% であり，累積 5 年，10 年疾患特異的生存率はいずれも 92.8% であった。術後経過観察期間中 13 例が死亡し，そのうち原病死は遠隔転移再発による 2 例で，いずれも根治切除実施例であった。再発部位は肺，肝が 1 例ずつで，術後生存期間は各々 99 か月，39 か月であった。残り 11 例は他病死で，その死因の内訳は他臓器癌が 4

例，肺炎が 3 例，脳血管障害が 2 例，心疾患が 1 例，胆管炎が 1 例であった。

全生存期間に関しては，胆嚢摘出術実施例および根治切除実施例の累積 5 年全生存率は各々 86%，82% であり，両術式間で明らかな差を認めなかった（ $P = 0.956$ ）（図 2）。また，疾患特異的生存期間に関しては，胆嚢摘出術実施例および根治切除実施例の累積 5 年疾患特異的生存率は各々 100%，94% であり，両術式間で明らかな差を認めなかった（ $P = 0.142$ ）（図 3）。

考 察

進行胆嚢癌の手術成績は概して不良であるが，pT1b 胆嚢癌の手術成績は良好で，その累積 5 年

全生存率は72.5～100%と報告されている⁵⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。本研究におけるpT1b胆嚢癌43例の検討では、胆嚢摘出術(累積5年全生存率86%)と根治切除(累積5年全生存率82%)との間で術後成績に明らかな差を認めず、術式に関わらず術後成績は良好であった。また、再発が根治切除を受けた2例に認められ、いずれも遠隔臓器再発であった。以上の事実は、pT1b胆嚢癌のほとんどは局所への進展に留まり、その切除術式は切除断端が陰性であれば胆嚢摘出術で十分であり、根治切除の意義は少ないことを示している。

pT1b胆嚢癌が術前に指摘される頻度は多くはない⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。本研究では、隆起型を中心に約3分の1の症例が術前に胆嚢癌、またはその疑いと診断されていた。しかし、これらの症例の中で、術前に壁深達度が固有筋層であることを確証的な画像的根拠をもって診断できた症例は存在しなかった。現行の画像診断では胆嚢癌の壁深達度を術前に正確に判定することは困難なことが多い¹⁸⁾¹⁹⁾。そのため、pT1b胆嚢癌の一部は、本研究の結果と同様に術前に進行胆嚢癌を除外できず、初回手術として根治切除が選択される。現行の画像診断の限界と進行胆嚢癌の不良な術後成績とを勘案すると、この術式選択は正当であると言える。

pT1b胆嚢癌の半数以上は、良性疾患に対する胆嚢摘出術後の病理検索で初めて診断されるので、根治切除を追加するか否かを決定する際には、組織学的壁深達度の診断が重要となる¹⁹⁾。組織学的壁深達度の判定は癌巣から作製する切片数に影響を受ける。少数の切片で病理検索を行った場合、組織学的壁深達度を過小評価し、pT2胆嚢癌をpT1b胆嚢癌と診断する可能性がある。全ての施設で癌巣を全割して切片を作製できるとは限らず、また、他院からの紹介例では利用可能な切片数が限られる場合も多い²⁰⁾。少ない切片数で病理診断されたpT1b胆嚢癌症例の一部に根治切除が必要なpT2胆嚢癌症例が混在することが、pT1b胆嚢癌に対する胆嚢摘出術が不良な成績を示すこともある一因であると考えられる。したがって、少ない切片数で病理診断されたpT1b胆嚢癌に対しては、胆嚢摘出術後に根治切除の追加を

考慮することも必要である。

逆に、癌巣を全割して多数の切片を作製して病理検索を行った場合、pT1b胆嚢癌を正確に診断できている可能性が高いと言える²¹⁾。癌巣の全割標本(癌巣あたり2～36切片)で病理診断された本研究のpT1b胆嚢癌43例において、リンパ節転移の有無を評価した23例で転移を認めず、胆嚢摘出術と根治切除との間で術後成績に明らかな差を認めなかった。de Aretxabalaら¹⁸⁾も詳細に病理診断されたpT1b胆嚢癌49例を検討し、同様の結果を報告した。以上の事実は、胆嚢摘出術後に癌巣の全割標本で病理診断されたpT1b胆嚢癌に対しては、切離断端が陰性であれば追加切除は必要ではないことを示している。

リンパ節転移は胆嚢癌における重要な予後規定因子であり、pT1b胆嚢癌のリンパ節転移の頻度は0～25%と報告されている⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁵⁾²²⁾。これらの報告間でその転移頻度に差を認める大きな要因の一つとして、上述の病理検索に伴う組織学的壁深達度の過小評価(pT2胆嚢癌をpT1b胆嚢癌と過小評価)が考えられる。上述の如く、癌巣を全割して組織学的壁深達度を診断した本研究やde Aretxabalaらの報告では、リンパ節郭清が施行されたpT1b胆嚢癌においてリンパ節転移は認められなかった。したがって、pT1b胆嚢癌のリンパ節転移の頻度は、実際には非常に低いものと推測される。

pT1b胆嚢癌では、胆嚢摘出術後に局所やリンパ節再発を時に認めるため、胆嚢摘出術後に根治切除を追加するべきとする報告が散見される¹⁰⁾¹⁷⁾。一方、pT1b胆嚢癌の胆嚢摘出術後の再発はむしろ遠隔転移が多かったとする報告も認める¹¹⁾²³⁾。自験例でのpT1b胆嚢癌の再発はいずれも遠隔転移であり、根治切除実施例だけに認められた。pT1b胆嚢癌において、胆嚢摘出術後に時に再発を認めることは事実である。しかしながら、根治切除実施例にも再発を認めること、初回手術時に高度胆嚢炎を認めた場合の再手術時に発生し得る術後合併症などの不利益が生ずる可能性があること、胆嚢癌自体が高齢者に多いために術後の死因として他病死が多いことを考慮すると、pT1b胆

嚢癌に根治切除を追加する妥当性は低いものと考ええる。

結 論

pT1b 胆嚢癌のほとんどは局所への進展に留まり、その切除術式は切除断端が陰性であれば胆嚢摘出術で十分であり、根治切除の意義は少ない。pT1b 胆嚢癌の壁深達度を術前に確証的な画像的根拠をもって診断することは困難であるため、術前に胆嚢癌と診断されて進行癌を除外できない場合、初回手術として根治切除を選択することは正当である。一方、胆嚢摘出術後に癌巢の全割標本で病理診断された pT1b 胆嚢癌に対しては、切離断端が陰性であれば追加切除は必要ではない。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野の若井俊文教授、坂田純講師に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Nevin JE, Moran TJ, Kay S and King R: Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer* 37: 141 - 148, 1976.
- 2) Coburn NG, Cleary SP, Tan JC and Law CH: Surgery for gallbladder cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 207: 371 - 382, 2008.
- 3) Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, Kawakami K and Tanaka M: Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 84: 200 - 204, 1997.
- 4) Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K, Noshiro H, Yamaguchi K, Sada M, Terasaka R, Konomi K, Nishikata F and Tanaka M: Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma. *World J Surg* 27: 266 - 271, 2003.
- 5) You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH and Choi DW: What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 247: 835 - 838, 2008.
- 6) Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ and Kim SW: Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 17: 174 - 180, 2011.
- 7) Ouchi K, Mikuni J and Kakugawa Y: Organizing Committee, The 30th Annual Congress of the Japanese Society of Biliary Surgery: Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9: 256 - 260, 2002.
- 8) Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T and Watanabe H: Early carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg* 158: 545 - 548, 1992.
- 9) Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H and Hatakeyama K: Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 88: 675 - 678, 2001.
- 10) Goetze TO and Paolucci V: Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 22: 2462 - 2465, 2008.
- 11) Otero JC, Proske A, Vallilengua C, Lujan M, Poletto L, Pezzotto SM, Fein L, Otero JR and Celoria G: Gallbladder cancer: surgical results after cholecystectomy in 25 patients with lamina propria invasion and 26 patients with muscular layer invasion. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13: 562 - 566, 2006.
- 12) Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, Covey A, Curley SA, D'Angelica MI, Davila R, Ensminger WD, Gibbs JF, Laheru D, Malafa MP, Marrero J, Meranze SG, Mulvihill SJ, Park JO, Posey JA, Sachdev J, Salem R, Sigurdson ER, Sofocleous C, Vauthey JN, Venook AP, Goff LW, Yen Y and Zhu AX: NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 7: 350 - 391, 2009.
- 13) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A 3rd, editors: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition, Springer, New York, pp211 - 217, 2010.

- 14) 日本肝胆膵外科学会編：臨床・病理 胆道癌取扱い規約. 第6版. 金原出版株式会社, 東京, 2013.
- 15) Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S and Tabata M: Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 15: 337 - 343, 1991.
- 16) Kim EK, Lee SK and Kim WW: Dose laparoscopic surgery have a role in the treatment of gallbladder cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9: 559 - 563, 2002.
- 17) Waghlikar GD, Behari A, Krishnani N, Kumar A, Sikora SS, Saxena R and Kapoor VK: Early gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 194: 137 - 141, 2002.
- 18) de Aretxabala X, Roa I, Hepp J, Maluenda F, Mordojovich G, Leon J and Roa JC: Early gallbladder cancer: is further treatment necessary? *J Surg Oncol* 100: 589 - 593, 2009.
- 19) Wakai T, Ajioka Y, Nagino N, Yamaguchi N, Shirai Y and Hatakeyama K: Morphological features of early gallbladder carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 59: 1013 - 1017, 2012.
- 20) Fong Y: Treatment of T2 gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 10: 490, 2003.
- 21) Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K and Roa J: Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology* 111: 232 - 236, 1996.
- 22) Yildirim E, Celen O, Gulben K and Berberoglu U: The surgical management of incidental gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 31: 45 - 52, 2005.
- 23) Cucinotta E, Lorenzini C, Melita G, Iapichino G and Curro G: Incidental gallbladder carcinoma: dose the surgical approach influence the outcome? *ANZ J Surg* 75: 795 - 798, 2005.

(平成26年11月6日受付)