

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	丸山 智宏
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 822 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	pT1b 胆嚢癌の手術成績：胆嚢摘出術と根治切除との比較
論文審査委員	主査 教授 土田 正則 副査 教授 西條 康夫 副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【背景と目的】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。漿膜下層 (pT2) 以深へ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) に対しては切除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。しかしながら、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、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】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 937 例のうち、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 (開腹手術 20 例, 腹腔鏡下手術 5 例), 根治切除 18 例 (胆嚢全層切除術 9 例, 胆嚢摘出術・胆嚢床切除術 9 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。組織学的壁深達度は、癌巣全体を 5mm 間隔で全割して切片を作製し、それらを検索して決定された。23 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。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。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。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。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。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。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。リンパ節転移の有無を評価した 23 例から摘出した合計 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。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はず

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。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 ($P=0.956$)。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 ($P=0.142$)。

【考察】本研究における pT1b 胆嚢癌 43 例の検討では、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。また、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が重要となるが、両術式間で術後成績に明らかな差を認めないこと、根治切除実施例にも再発を認めること、リンパ節転移症例を認めないこと、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。

審査結果の要旨

胆嚢癌において壁深達度は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。しかしながら、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、根治切除が必要であるかについては一定の見解が得られていない。申請者の丸山は、pT1b 胆嚢癌に対する適切な切除術式を明らかにすることを目的として、pT1b 胆嚢癌 43 例を対象に胆嚢摘出群と根治群の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。リンパ節転移は 23 例から摘出した合計 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。

全生存期間は、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。また、疾患特異的生存期間は、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。

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。

pT1b 胆嚢癌に対する臨床・病理学的診断に基づく手術術式の妥当性を示した点で、学位論文としての価値を認める。