

進行癌である。予後の改善のためには術前、術中の正確な進展度診断とそれに合わせた的確な切除範囲の設定が重要となる。肝臓の切除範囲を設定する際には、直接肝浸潤における肝切離面の癌遺残と潜在性の肝転移巣の2つに留意するべきである。

1. 外科的切除縁

外科的切除縁における癌遺残の有無は有意な予後規定因子の一つであり、切除縁に癌遺残を認めない術式が求められる。しかし、画像診断による癌の進展範囲と実際の病理学的な浸潤範囲は必ずしも一致せず、とくに局所進行胆嚢癌の場合、非治癒切除となる症例も少なくない。自験例では外科的切除縁の癌遺残がpT3で25%, pT4では52%もあった。外科的切除縁には胆管断端(pBM), 肝切離断端(pHM)と剥離面(pEM)の3つ因子がある。胆嚢癌の肝側進展は、胆嚢床から肝内への直接浸潤が優位な胆嚢床浸潤型と、肝門部グリソン鞘に沿う間質浸潤を伴なった肝門部浸潤型および両者の混合型に大きく分類できる¹²⁾。胆嚢床から肝内への直接浸潤は浸潤様式が膨張型の場合は26%であったのに対して浸潤型では74%と報告されている¹³⁾。また腫瘍辺縁から最高11.5 mm離れた部位まで脈管侵襲巣が存在したとの報告もある¹⁴⁾。したがって、術中超音波検査で同定した腫瘍辺縁から少なくとも2 cm以上離した肝切離線を設定すべきである。肝門部浸潤型では癌進展を認めるグリソン鞘の一括切除を目指した肝切除術式が必要となり、肝切離断端、胆管断端、剥離面に癌遺残のないようにつとめる。

2. 潜在性の肝転移

進行胆嚢癌においては直接肝浸潤以外に腫瘍近傍の肝実質内への微小肝転移の存在がある。Endoら¹⁵⁾はpT2胆嚢癌の検討で、25%に微小肝転移巣を認め、主病巣からの距離は最大で約3 cmであったと報告している。またOhtsukaら¹⁶⁾は、微小肝転移巣の約70%がS4aとS5領域であったと報告しており、内村ら¹⁷⁾はfStage IIまでの胆嚢癌54例中で再発死亡した13例のうち9例(70%)が胆嚢床を中心とした再発であったと報告している。われわれは選択的胆嚢動脈造影下CTを行ない、胆嚢静脈経由の肝還流域を検討したところ

S4aとS5に還流する症例が90%以上であった¹⁸⁾。したがって、pT2胆嚢癌では静脈侵襲陽性率が半数を超える事実(自験例では51%)と、癌の経静脈進展を考慮した場合、pT2胆嚢癌での肝切除範囲はS4a+S5が妥当であり、pT3やpT4胆嚢癌では進展度に応じてそれ以上の肝切除が必要と考えている。

進展度(pT)別の術式設定

胆嚢癌を進展度別に分類すると、壁深達度が粘膜(m)または固有筋層(mp)までのpT1胆嚢癌、漿膜下層(ss)に達するが肝実質浸潤がないpT2胆嚢癌、漿膜浸潤(se)や他臓器浸潤(si)に加えて直接肝浸潤や肝十二指腸間膜浸潤、あるいは血管浸潤も認めるpT3, pT4胆嚢癌の大きく3種類に分けられる。しかし、たとえば進展度がpT2の場合では、総合的進行度分類ではリンパ節転移の程度や腹膜播種や肝転移、遠隔転移の有無などによりfStage IIからIVbまで広く分布することから、術式は一様ではなく進行度に応じた術式の選択が必要となる。したがって、ここでは進展度(pT)別に至適術式について述べる。

1. pT2胆嚢癌

自験例のpT1胆嚢癌19例では脈管侵襲とリンパ節転移のいずれも認めず、胆嚢摘出術でも予後は良好である。しかし、pT2胆嚢癌になると脈管侵襲とリンパ節転移が高頻度に出現する。自験37例のpT2胆嚢癌ではly, v, pnをそれぞれ83%, 51%, 35%に認め、リンパ節転移陽性例を46%に認めた。進展度がpT2の37例の総合的進行度分類ではfStage IIが19例、IIIが15例、IVaが1例、IVbが2例と広く分布する。深達度診断には超音波内視鏡検査や術中超音波検査がもっとも優れており、術前あるいは術中の画像所見からpT2胆嚢癌と診断した場合、われわれは原則としてS4a+S5切除を肝切除範囲としているが、まだ一定のコンセンサスが得られていないのが現状である。以前、われわれは肝錐状間膜近くからS4aの肝切離を開始し、胆嚢床から約2 cm離した胆嚢床肝切除+肝外胆管切除+D2リンパ節(+No.16)郭清を基本として行なっていた¹⁹⁾²⁰⁾。しかし、再発症例の再発形式を詳細に検討したところ、胆嚢床側の潜在性肝転移と肝門部側の剥離面に關

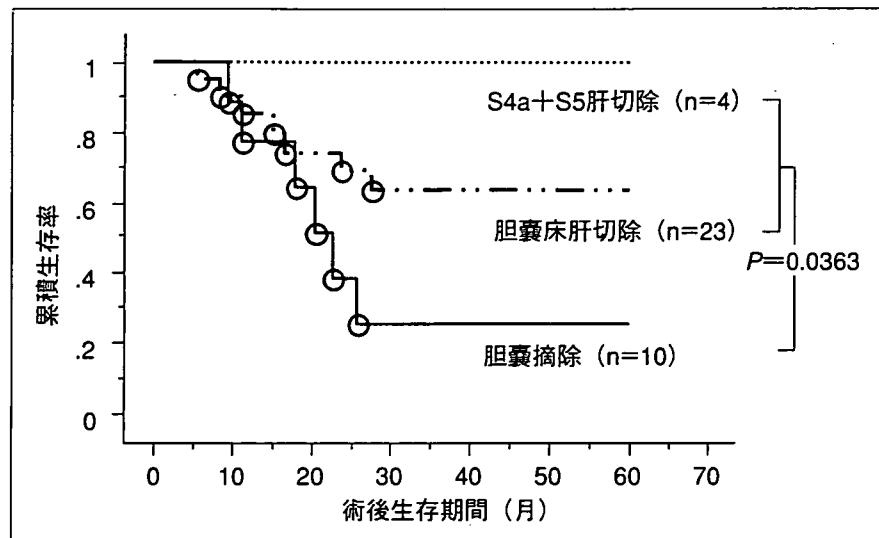


図4 pT2胆囊癌での術式別術後生存率曲線

して解決すべき問題点があった。自験pT2胆囊癌の静脈侵襲陽性率が高率であること、また胆囊静脈経由の肝還流域の多くが肝S4aとS5であることから、S4aとS5の系統的肝切除が妥当であると考え術式を変更してきた²¹⁾。自験例においてpT2胆囊癌では肝切除の有無により予後の違いを認め、S4a+S5肝切除、胆囊床肝切除、胆囊摘除の順に予後は良好で、胆囊摘除術は有意に予後不良であった(図4)。リンパ節転移のないpT2胆囊癌(Stage II)の19例においても同様の結果であった。胆管切除についてはその有無による予後の違いは認めなかった。また、リンパ節郭清については第1群郭清(D1)と第2群郭清(D2)で有意な予後の違いを認めなかつたが、リンパ節非郭清群(D0)は有意に予後不良であり、pT2胆囊癌におけるリンパ節郭清の意義を認めた。pT2胆囊癌では約半数にリンパ節転移を認めること、脈管侵襲も高率に認めること、胆管を温存してのリンパ節郭清が不十分になりやすいうことから基本的に胆管切除は必要と考えている。したがつてわれわれは、pT2胆囊癌においては原則としてS4a+S5肝切除、胆管切除、D2リンパ節郭清(No.16のサンプリング)を標準術式としている。胆管切除に関しては肝十二指腸間膜浸潤がなければ胆管を温存したリンパ節郭清でも予後の違いを認めないとする報告²²⁾がある一方で、進行胆囊癌の肝十二指腸間膜浸潤は主腫瘍からの直接浸潤あるいは連続性進展のみでないことが組織

学的に確認されたことから胆管切除を推奨する報告もあり²³⁾、根治性を保った上での胆管温存が可能か否かについては今後の検討を要する。

胆囊頸部、とくに肝側(Calot's triangle側)に主座が存在する場合では、剥離面(pEM)の癌遺残の対処が重要となる。胆囊頸部から右肝管および右前後区域枝分岐までの距離を切除肝と剖検例で測定したところ、それぞれ平均2 mm, 6 mmと非常に近接しており、実際、胆囊頸部のss癌で胆囊床肝切除+肝外胆管切除術を行なった症例で肝門部に局所再発した症例を経験している。したがつて、胆囊頸部に腫瘍の主座がある場合や胆囊頸部に浸潤している可能性のある場合はS4a+S5に加えて尾状葉(S1)切除を行ない、肝管は右は前後分岐部より肝側で、左は門脈臍部近くで切離して胆道再建をする術式が根治的と考えている。しかし、本術式でも右肝動脈や門脈の剥離面における癌遺残の可能性があり、S4a+S5+S1切除で予後が改善するか否かは今後の検討を要する。本術式でも癌遺残の可能性がある場合は、肝門部胆管癌と同様に拡大肝右葉切除術を考慮すべきである。胆囊摘出術後(開腹あるいは腹腔鏡下)に偶然pT2癌と診断された場合、胆囊床肝切除以上の肝切除に肝十二指腸間膜内のリンパ節郭清を行なった再手術群と再手術を行なわなかつた群とでは再手術群の予後が良好であった²⁴⁾。したがつて、術後に判明した潜在性胆囊癌に対してはpT2以上であれば再手術を行な

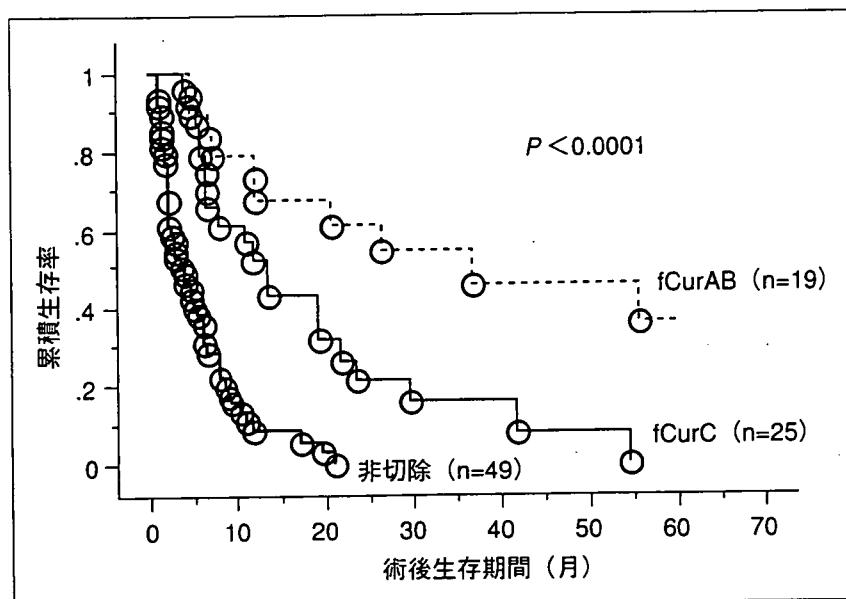


図5 pT3, pT4胆嚢癌での根治度別術後生存率曲線
(fCurAB: 治癒切除, fCurC: 非治癒切除, 非切除: T3, T4の非切除)

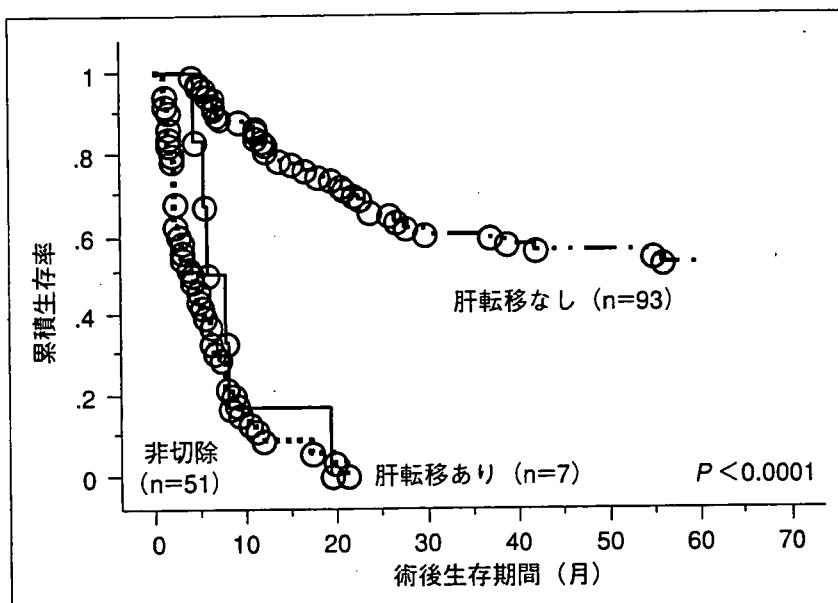


図6 肝転移の有無別術後生存率曲線

う方針としている。

いずれにしてもpT2胆嚢癌は手術術式により予後が変わりうる可能性があり、適切な外科切除により十分予後の改善が見込めるため、治癒切除となるよう努めるべきである。

2. pT3, pT4胆嚢癌

胆嚢癌の手術でもっとも頻度が高いのはpT3やpT4, fStage III, IVa, IVbに対する手術である。pT3あるいはpT4胆嚢癌の場合予後不良で、自験例の5年生存率はpT3で26%, pT4で13%, fStage

IVbでは5年生存例を認めず、成績はいまだ満足できるものではない。これらの進行胆嚢癌に対しては、手術の適応決定と根治的に切除しうる術式の選択が重要である。進行胆嚢癌に対する外科治療による予後改善効果に関して欧米では悲観的な結果が報告してきた²⁵⁾²⁶⁾。一方、本邦では拡大手術を積極的に行ない、予後の改善に寄与したとの報告がみられる¹⁹⁾²⁷⁾²⁸⁾。

自験例の検討では、pT3症例でのly, v, pnおよびリンパ節転移陽性率はそれぞれ83%, 100%,

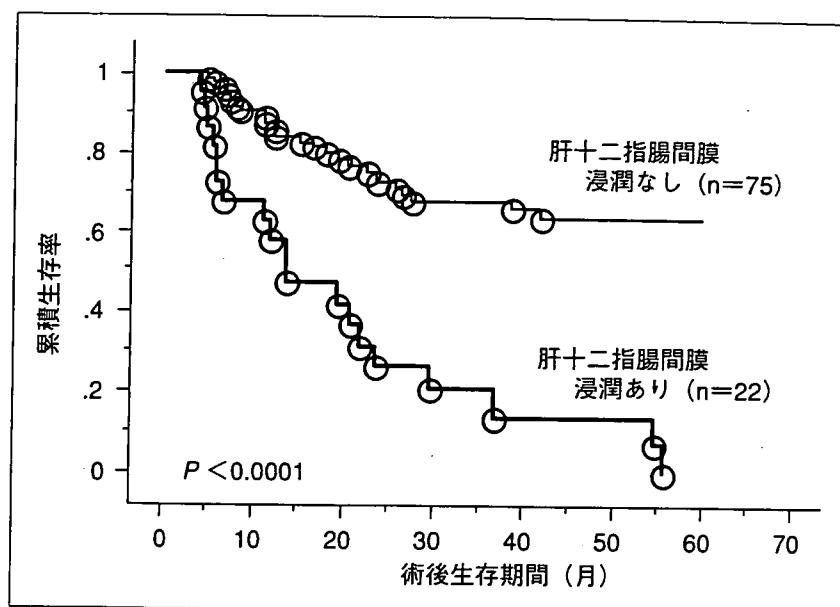


図7 肝十二指腸間膜浸潤の有無別術後生存率曲線
(肝十二指腸間膜浸潤あり：pBinf以上)

45%, 64%, pT4症例では96%, 81%, 85%, 71%といずれもきわめて高率に認めた。切除断端癌遺残例はpT3で25%, pT4で52%で、非治癒切除例(fCurC)がpT3では42%, pT4では63%であった。pT3, pT4胆囊癌では肝切除範囲や胆管切除の有無など術式による予後の違いを認めなかつたが、治癒切除例は非治癒切除例より、非治癒切除例でもT3, T4の非切除例より有意に予後良好で根治的治癒切除術の有用性が示された(図5)。しかし、第3群リンパ節転移(pN3)(図3)や肝転移を認める場合(図6)、腹膜播種がある場合は、非切除群との間に予後の違いを認めず、切除の意義を認めなかつた。したがってpT3, pT4でもpN2までは根治的な治癒切除を目指すべきである。

胆囊床浸潤型で肝実質浸潤を認める場合、S4a+S5肝切除か肝右葉切除、または拡大肝右葉切除術(右葉+S4a)が適応となる。自験例においてfStage III以上で5年以上の長期生存が得られた9例を検討したところ、肝浸潤は3例(pHinf2が1例、pHinf3が2例)に認めたもの他臓器浸潤、肝十二指腸間膜浸潤、血管浸潤、肝転移、腹膜播種、第3群リンパ節転移などはいずれも認めなかつた。すなわち高度な肝実質浸潤を認める場合でも第3群リンパ節転移や肝十二指腸間膜浸潤を認めない例では5年以上の長期生存の可

能性があり、直接肝浸潤が主体であれば積極的な外科的治癒切除を目指すべきと考えている。

肝門部浸潤型で肝十二指腸間膜浸潤(Binf)を認める場合には、肝門部胆管癌に準じて拡大肝右葉切除+S1切除とD2リンパ節郭清が必要である。しかし、実際にはpBinf1を含めた肝十二指腸間膜浸潤陽性例の予後はきわめて不良であり、自験例では5年以上の長期生存例を認めていない(図7)。癌の進展によっては、肝脾十二指腸同時切除(hepato-pancreatoduodenectomy: HPD)が必要になる。最近、術前門脈塞栓術や周術期管理の向上によりHPDの安全性は高まってきており^{29)~31)}が、術後合併症の危険は高く、進行胆囊癌に対する本術式については否定的な報告もみられる⁴⁾³²⁾。しかし、根治切除が唯一の長期生存が可能な方法であるので、われわれは積極的に適応を考えながら実施すべきと考えている。術前に閉塞性黄疸を伴う場合、減黄法としては胆汁内瘻がもっとも優れており³³⁾、われわれは可能な限り胆汁内瘻によって減黄して拡大手術を行なうことが術後合併症の軽減につながると考えている。

おわりに

進行胆囊癌は根治的治癒切除の有無が有意な予後規定因子であり、癌遺残のない術式の選択

が重要である。pT2胆囊癌では、術式による予後の違いを認め、癌の存在部位や周囲への進展度に応じた手術により予後の改善が期待できる。われわれはS4a+S5肝切除と肝外胆管切除術、D2+No.16リンパ節郭清を標準術式と考え実行している。pT3、pT4の高度進行胆囊癌では術式による予後の違いを認めなかつたが、治癒切除は非治癒切除より、非治癒切除でも非切除より有意に予後良好で、根治的治癒切除の有用性が示された。とくに肝実質浸潤(Hinf)主体の進行胆囊癌は治癒切除により長期生存の可能性がある。治癒切除を得るために進展様式や進展度に応じてS4a+S5肝切除あるいは拡大肝右葉切除術を選択し、必要であれば脾頭十二指腸切除術の付加も検討する。第3群リンパ節転移陽性例、腹膜播種や肝転移陽性例では非切除例と比較して予後の違いを認めず、原則的に手術の適応はないと考えている。高度進行胆囊癌に対しては外科的切除のみでは限界もあり、今後、手術の適応をはじめ集学的治療を含めた治療法の再検討が必要である。

文 献

- 1) Chijiwa K, Noshiro H, Nakano K, et al. Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using Western and Japanese classification systems. *World J Surg* 2000; 24: 1271-7.
- 2) Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 418-22.
- 3) Kondo S, Nimura Y, Hayakawa J, et al. Extensive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 2002; 89: 179-84.
- 4) Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, et al. Hepatoduodenal ligament invasion by gallbladder carcinoma: histologic patterns and surgical recommendation. *World J Surg* 2003; 27: 260-5.
- 5) D'Angelica M, Martin R-CG, Jarnagin WR, et al. Major hepatectomy with simultaneous pancreatectomy for advanced hepatobiliary cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 570-6.
- 6) Shimada H, Endo I, Togo S, et al. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 892-9.
- 7) 田端正巳, 川原田嘉文. 胆道癌における至適リンパ節郭清. *日外会誌* 2001; 102: 490-6.
- 8) 田代征記, 平岡武久, 内野良仁, ほか. 胆囊癌に対する脾頭十二指腸切除の意義. *日消外会誌* 1989; 22: 2522-9.
- 9) 佐々木亮孝, 斎藤和好. リンパ節転移様式と手術成績から見た胆囊癌に対する脾頭合併切除の意義. *日外会誌* 2002; 103: 557-63.
- 10) Kokudo N, Makuuchi M, Natori T, et al. Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection. *Arch Surg* 2003; 138: 741-50.
- 11) Araida T, Yoshikawa T, Azuma T, et al. Indications for pancreatoduodenectomy in patients undergoing lymphadenectomy for advanced gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 45-9.
- 12) Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, et al. Mode of tumor spread and surgical strategy in gallbladder carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 387: 222-8.
- 13) Ogura Y, Tabata M, Kawarada Y, et al. Effect of hepatic invasion on the choice of hepatic resection for advanced carcinoma of the gallbladder: histologic analysis of 32 surgical cases. *World J Surg* 1998; 22: 262-7.
- 14) Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T, et al. Hepatic metastasis from carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1995; 75: 2063-8.
- 15) Endo I, Shimada H, Takimoto A, et al. Microscopic liver metastasis: prognostic factor for patients with pT2 gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2004; 28: 692-6.
- 16) Ohtsuka M, Miyazaki M, Itoh H, et al. Route of hepatic metastasis of gallbladder carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 62-8.
- 17) 内村正幸, 脇 慎治, 木田栄郎, ほか. 胆囊癌に対する肝床合併切除. 手術 1996; 50: 1237-44.
- 18) Yoshimitsu K, Honda H, Kaneko K, et al. Anatomy and clinical importance of cholecystic venous drainage. *Am J Roentg* 1997; 169: 505-10.
- 19) Chijiwa K, Tanaka M. Carcinoma of the gallblad-

- der : an appraisal of surgical resection. *Surgery* 1994 ; 115 : 751-6.
- 20) Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 200-4.
- 21) Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, et al. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001 ; 192 : 600-7.
- 22) Kosuge T, Sano K, Shimada K, et al. Should the bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer? *Hepatogastroenterology* 1999 ; 46 : 2133-7.
- 23) Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? *Surgery* 2004 ; 136 : 1012-7.
- 24) Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K, et al. Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2003 ; 27 : 266-71.
- 25) Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, et al. Carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg* 1990 ; 125 : 237-41.
- 26) Cubertafond P, Gainant A, Cucchiaro G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994 ; 219 : 275-80.
- 27) Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, et al. Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1996 ; 83 : 478-81.
- 28) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, et al. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996 ; 120 : 816-21.
- 29) Chijiwa K, Nishiyama K, Takashima M, et al. Diffuse bile duct carcinoma treated by major hepatectomy and pancreatoduodenectomy with the aid of preoperative portal vein embolization. *Hepatogastroenterology* 1999 ; 46 : 1634-8.
- 30) Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Outcome of major hepatectomy with pancreatoduodenectomy for advanced biliary malignancies. *World J Surg* 1996 ; 20 : 77-80.
- 31) Ebata T, Nagino M, Nishio H, et al. Right hepato-pancreatoduodenectomy : improvements over 23 years to attain acceptability. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007 ; 14 : 131-5.
- 32) Endo I, Shimada H, Fujii Y, et al. Indications for curative resection of advanced gallbladder cancer with hepatoduodenal ligament invasion. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001 ; 8 : 505-10.
- 33) Saiki S, Chijiwa K, Komura M, et al. Preoperative internal biliary drainage is superior to external biliary drainage in liver regeneration and function after hepatectomy in obstructive jaundiced rats. *Ann Surg* 1999 ; 230 : 655-62.

*

*

*

特集 知つておくべき胆嚢癌の診療方針

III 外科治療

4. 胆嚢癌に対する $S_{4a}+S_5$ 切除のエビデンス*

甲斐真弘 千々岩一男**

〔要旨〕進行胆嚢癌は外科的治癒切除の有無が有意な予後規定因子であり、癌遺残のない術式の選択が重要である。肝切除範囲を選択する場合、外科切除縁の癌陰性化と潜在性肝転移への対処が重要となる。 pT_2 胆嚢癌では $S_{4a}+S_5$ 肝切除を標準術式として施行し、良好な結果を得ている。 pT_3 , pT_4 の高度進行胆嚢癌では術式による予後の違いを認めなかつたが、治癒切除は非治癒切除より有意に予後良好で、根治的治癒切除の有用性が示された。治癒切除を得るために $S_{4a}+S_5$ 肝切除あるいは拡大肝右葉切除術を選択する。

はじめに

胆嚢癌は最近の診断機器、診断技術の進歩により切除可能な症例の増加がみられるが、診断時にはいまだ進行例が多く予後は不良である。胆嚢癌は進行するにつれ高率に肝浸潤、肝十二指腸間膜浸潤、血管浸潤、リンパ節転移など多彩な進展様式を示すため、根治的外科切除のためには種々の進展様式や進展度、進行度に応じた手術術式の選択が必要となる。進展度に応じて胆嚢摘出術から拡大肝右葉切除、または肝切除と脾頭十二指腸切除の併施までさまざまな術式が行われる。肝切除

範囲については胆嚢床肝切除、 $S_{4a}+S_5$ 肝切除、拡大肝右葉切除などがあり、また肝外胆管についても切除の有無などがあり、それぞれ正確な進展度診断により根治性と安全性を両立させた過不足のない術式の選択が必要となる。したがって、胆嚢周囲進展度の診断が可能になった現在、治療方針は pT_1 の早期癌、 pT_2 の漿膜下浸潤進行癌、 pT_3 や pT_4 の進行癌(fStage III, IVa, IVb)に分けて検討することが合理的である。胆嚢癌に対しては、いまだ有効な化学療法も確立されておらず、外科的切除のみが唯一の根治的な治療法である。高度局所進行胆嚢癌であっても切除可能であれば切除するのが生存率向上につながるという点については、コンセンサスが得られている。しかし、Stage IVを中心とした高度進行例では外科的切除のみでは限界もあり、手術適応や集学的治療法など今後の検討課題も多い。

本稿では、進行胆嚢癌に対する外科的根治切除の有用性と根治切除を得るための術式の選択、と

キーワード：外科的切除縁、潜在性肝転移、 $S_{4a}+S_5$ 肝切除術、治癒切除

* Resection of the segment 4a and 5 of the liver for advanced gallbladder carcinoma based on the clinicoopathological evidence

** M. Kai, K. Chijiwa(教授)：宮崎大学腫瘍機能制御外科

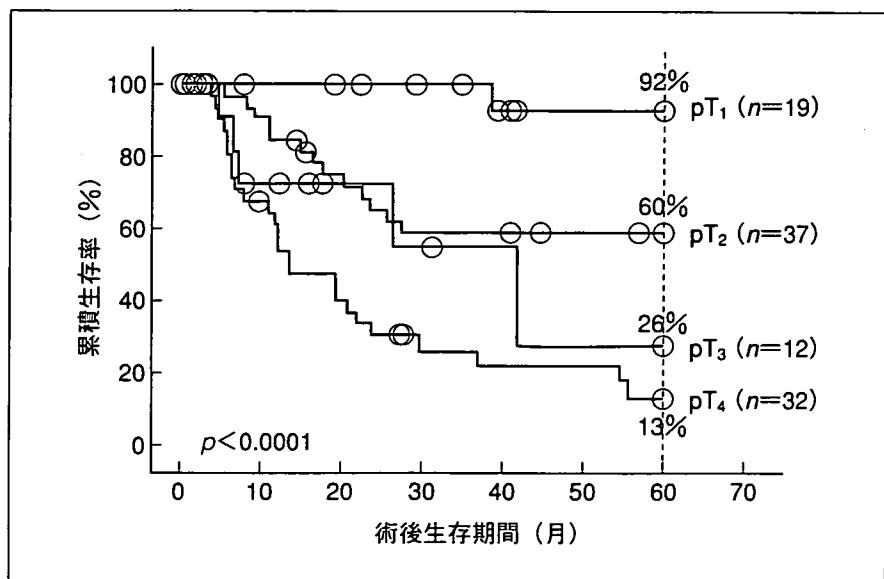


図1. 胆囊周囲進展度別(pT)術後生存率曲線

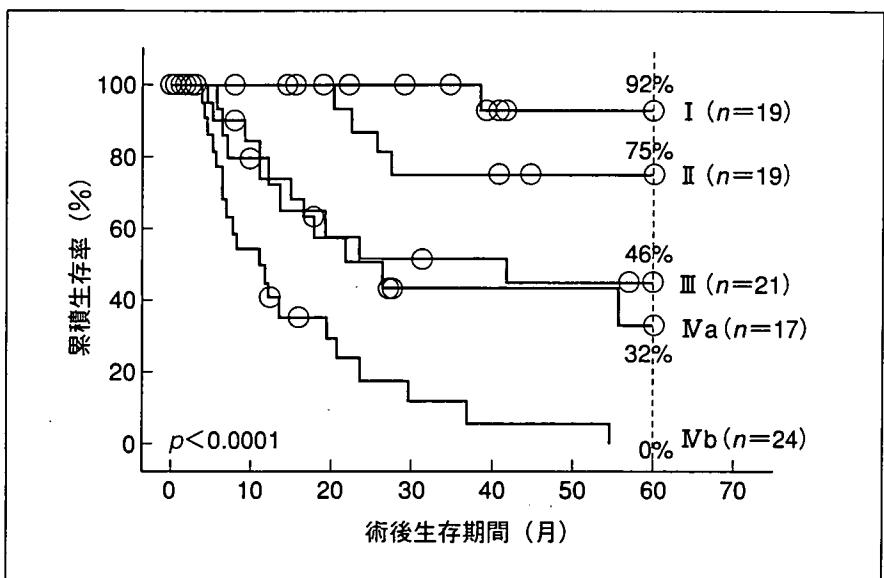


図2. 総合的進行度別(fStage)術後生存率曲線

くにS_{4a}+S₅肝切除術の位置づけを中心に述べる。

I. 胆囊癌の予後規定因子

1990年1月～2006年12月の自験胆囊癌切除例は100例(男性48例、女性52例、平均年齢65.8歳)であった。進展度(pT)別症例数はpT₁ 19例、pT₂ 37例、pT₃ 12例、pT₄ 32例で、術後5年生存率はそれぞれ92%、60%、26%、13%であった(図1)。また、総合的進行度(fStage)別ではI

19例、II 19例、III 21例、IVa 17例、IVb 24例で、術後5年生存率はそれぞれ92%、75%、46%、32%、0%であった(図2)。fStage IVaまでは外科的切除により予後の改善が期待できるが、fStage IVbは術後5年生存例を認めず、外科的切除のみでは予後の向上は困難であると考えられる。

今回、pT₂以上の進行胆囊癌81例について腫瘍の進展度と進行度および手術にかかる各種予

表1. pT₂以上進行胆囊癌における多変量解析*結果

因 子	オッズ比	95%信頼区間	p
腫瘍因子			
漿膜浸潤 [(-) vs (+)]	3.587	1.434 ~ 8.971	0.0063
肝実質浸潤 [(-) vs (+)]	2.674	10.52 ~ 6.803	0.0388
門脈浸潤 [(-) vs (+)]	14.88	1.718 ~ 128.8	0.0142
リンパ節転移 [(-) vs (+)]	2.532	1.185 ~ 5.408	0.0164
手術因子			
根治度 (fCurAB vs C)	5.291	1.009 ~ 27.78	0.0488

*: Cox's proportional hazard model

後規定因子を検討した。多変量解析の結果、腫瘍因子では漿膜浸潤、肝実質浸潤、門脈浸潤、リンパ節転移が、手術因子では根治度(fCurAB vs C)が単独で有意な予後規定因子であった(表1)。進行胆囊癌において根治度は予後規定因子であり、外科医にとって癌の遺残のない根治的治癒切除を得るために肝切除範囲の設定、過不足のないリンパ節郭清の重要性が示唆される。

II. 肝切除範囲

胆囊癌の治療成績向上のためには、早期診断が不可欠であるが、現在でも診断時には多くが進行癌である。予後の改善のためには術前・術中の正確な進展度診断とそれに合せた的確な肝切除範囲の設定が重要となる。肝臓の切除範囲にはおもに胆囊床肝切除、S_{4a}+S₅肝切除、(拡大)肝右葉切除などがあるが、その術式の選択は、直接肝浸潤における肝切離面の癌遺残と潜在性の肝転移巣の二つに対処する術式の選択といえる。

1. 外科的切除縁

外科的切除縁における癌遺残の有無は有意な予後規定因子の一つであり、予後の向上のためには切除縁に癌遺残を認めない術式が求められる。近年の画像診断機器の進歩により術前の深達度診断の正診率は向上してきた。とくに multidetector-row CT(MDCT)は空間分解能・時間分解能ともに優れた画像を作製することが可能で、さらに任意の multi-planar reformat image(MPR)画像を容易に入手することで術前のシミュレーションと

して利用できるという利点もある。また超音波内視鏡検査(EUS)も質的診断を含め深達度診断に有用であるとの報告がなされている^{1,2)}。しかし、現在でも画像診断による癌の進展範囲と実際の病理学的な浸潤範囲は必ずしも一致せず、とくに局所進行胆囊癌の場合は非治癒切除となる症例も少なくない。

自験例では外科的切除縁の癌遺残が pT₃で 25%, pT₄では 52% であった。外科的切除縁には胆管断端(pBM), 肝切離断端(pHM)と剥離面(pEM)の三つの因子がある。胆囊癌の肝側進展は、胆囊床から肝内への直接浸潤が優位な胆囊床浸潤型と、肝門部 Glisson 鞘に沿う間質浸潤を伴った肝門部浸潤型および両者の混合型に大きく分類できる³⁾。胆囊床から肝内への直接浸潤は、進展様式が膨張型の場合は 26% であったのに対して、浸潤型では 74% であり、また浸潤型の一部では腫瘍先進部からさらに脈管に沿って肝実質内に腫瘍細胞の進展を認めたと報告されている⁴⁾。また腫瘍辺縁から最高 11.5 mm 離れた部位まで脈管侵襲巣が存在し、その距離は肝実質浸潤の程度に相関したとの報告もある⁵⁾。したがって、術中超音波検査で同定した腫瘍辺縁から少なくとも 2 cm 以上離した肝切離線を設定すべきである。

胆囊床肝切除術いわゆる拡大胆囊摘出術は胆囊および胆囊床部を含めて肝実質を楔状に部分切除する術式であるが、実際に胆囊壁あるいは腫瘍から何 cm 離して肝実質を切除するかについてはコンセンサスが得られていない。胆囊床肝切除術に

おける肝部分切除の目的は外科的切除縁の確保であり、したがって本術式の適応は直接肝浸潤を認めない Hinf_{1a}までの症例である。しかし深達度 SS, Hinf_{1a}であっても胆囊床に近接した S_{4a}, S₅, S₆に限局した肝転移がみられることがあり⁶⁾、また組織学的な直接進展も考慮すると S_{4a}と S₅の系統的な肝区域切除がより根治性の高い術式といえる。肝門部浸潤型では癌進展を認める Glisson 鞘の一括切除を目指した肝切除術式が必要となり、肝切離断端、胆管断端、剥離面に癌遺残のないように努めなければならない。

2. 潜在性の肝転移

進行胆囊癌においては直接肝浸潤以外に腫瘍近傍の肝実質内への微小肝転移の存在がある。直接肝浸潤を伴う進行胆囊癌において浸潤部近傍への微小肝転移巣の存在は多く報告されてきたが^{4,5,7)}、Endo ら⁶⁾は直接肝浸潤を認めない pT₂胆囊癌の検討で、25%に微小肝転移巣を認め、主病巣からの距離は最大で約 3 cm であったと報告している。この報告の中で微小肝転移巣を認めた症例は認めなかった症例に対して有意に予後不良であり、また微小肝転移巣と残肝再発には有意な相関を認めたとしている。また Ohtsuka ら⁷⁾は、微小肝転移巣の約 70%が S_{4a}と S₅領域であったと報告しており、内村ら⁸⁾は fStage II までの胆囊癌 54 例中で再発死亡した 13 例のうち 9 例(70%)が胆囊床を中心とした再発であったと報告している。

胆囊の解剖学的特性の一つとして胆囊静脈の還流域が注目されており、胆囊静脈は胆囊癌の血行性転移の主要経路と考えられている⁵⁾。胆囊静脈には胆囊体底部の胆囊床を貫いて胆囊床に接する肝区域の S_{4a}, S₅, ときには S₆に流入するものと、胆囊頸部から Calot の三角を経由して門脈分岐部付近に流入するものの 2 系統が存在する⁹⁾。われわれは選択的胆囊動脈造影下 CT を行い、胆囊静脈経由の肝還流域を検討したところ、S_{4a}と S₅に還流する症例が 90% 以上であることを確認した¹⁰⁾。胆囊静脈のおもな還流域である S_{4a}および S₅は癌の潜在的進展範囲であると考えられる^{11,12)}。したがって、pT₂胆囊癌では静脈侵襲陽性率が半数を超える事実(自験例では 51%)と、癌の経靜

脈進展を考慮した場合、潜在性肝転移に対処するためには pT₂胆囊癌での肝切除範囲は S_{4a}+S₅が妥当である。pT₃や pT₄胆囊癌では進展度に応じて S_{4a}+S₅、あるいはそれ以上の肝切除が必要と考えている。

III. 進展度(pT)別の術式設定

胆囊癌を進展度別に分類すると、壁深達度が粘膜(m)または固有筋層(mp)までの pT₁胆囊癌、漿膜下層(ss)に達するが肝実質浸潤がない pT₂胆囊癌、漿膜浸潤(se)や他臓器浸潤(si)に加えて直接肝浸潤や肝十二指腸間膜浸潤、あるいは血管浸潤も認める pT₃、pT₄胆囊癌の大きく 3 種類に分けられる。しかし、たとえば進展度が pT₂の場合では、総合的進行度分類ではリンパ節転移の程度により fStage II から IVa まで広く分布することから、術式は一様ではなく進行度に応じた術式の選択が必要となる。ここでは進展度(pT)別に至適術式について述べる。

1. pT₂胆囊癌

自験例の pT₁胆囊癌 19 例では脈管侵襲とリンパ節転移のいずれも認めず、胆囊摘出術でも予後は良好である。しかし、pT₂胆囊癌になると脈管侵襲とリンパ節転移が高頻度に出現する。自験 37 例の pT₂胆囊癌では ly, v, pn をそれぞれ 83%, 51%, 35% に認め、リンパ節転移陽性例を 46% に認めた。進展度が pT₂の 37 例の総合的進行度分類では fStage II が 19 例、III が 15 例、IVa が 1 例、IVb が 2 例と広く分布していた。

深達度診断には EUS や術中超音波検査がもっとも優れており、術前あるいは術中の画像所見から pT₂胆囊癌と診断した場合、われわれは原則として系統的 S_{4a}+S₅切除を肝切除範囲としているが、まだ一定のコンセンサスが得られていないのが現状である。以前、われわれは肝錐状間膜近くから S_{4a}の肝切離を開始し、胆囊床から約 2 cm 離した胆囊床肝切除+肝外胆管切除+D₂リンパ節(+No.16)郭清を基本として行っていた^{13,14)}。しかし、再発症例の再発形式を詳細に検討したところ、胆囊床側の潜在性肝転移と肝門部側の剥離面に関して解決すべき問題点があった。自験 pT₂胆

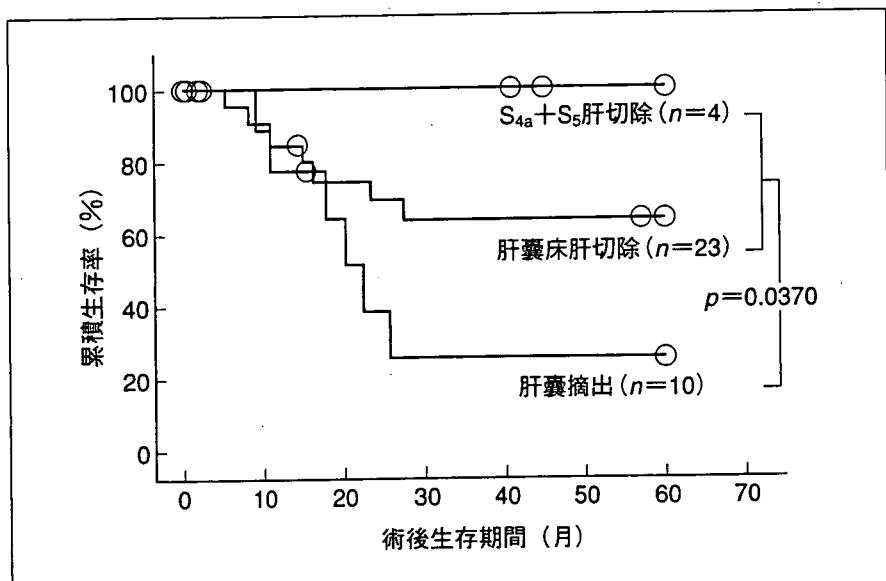


図3. pT₂胆囊癌での術式別術後生存率曲線

囊癌の静脈侵襲陽性率が高率であること、また胆囊静脈経由の肝還流域の多くが肝S_{4a}とS₅であることから、S_{4a}とS₅の系統的肝切除が妥当であると考え術式を変更してきた¹⁵⁾。自験例においてpT₂胆囊癌では肝切除の有無により予後の違いを認め、S_{4a}+S₅肝切除、胆囊床肝切除、胆囊摘出の順に予後は良好で、胆囊摘出術は有意に予後不良であった(図3)。リンパ節転移のないpT₂胆囊癌(fStage II)の19例においても同様の結果であった。胆管切除についてはその有無による予後の違いは認めなかった。また、リンパ節郭清については第1群郭清(D₁)と第2群郭清(D₂)で有意な予後の違いを認めなかつたが、リンパ節非郭清群(D₀)は有意に予後不良であり、pT₂胆囊癌におけるリンパ節郭清の意義を認めた。pT₂胆囊癌では約半数にリンパ節転移を認めること、脈管侵襲も高率に認めること、胆管を温存してのリンパ節郭清が不十分になりやすいうことから基本的に胆管切除は必要と考えている。したがってわれわれは、pT₂胆囊癌においては原則としてS_{4a}+S₅肝切除、胆管切除、D₂リンパ節郭清(No.16のサンプリング)を標準術式としている。

胆管切除に関しては、肝十二指腸間膜浸潤がなければ胆管を温存したリンパ節郭清でも予後の違いを認めないとする報告¹⁶⁾がある一方で、進行胆

囊癌の肝十二指腸間膜浸潤は主腫瘍からの直接浸潤あるいは連続性進展のみでないことが組織学的に確認されたことから胆管切除を推奨する報告もあり¹⁷⁾、根治性を保ったうえでの胆管温存が可能か否かについては今後の検討を要する。

胆囊頸部、とくに肝側(Calot's triangle側)に主座が存在する場合では、切除縁の癌遺残の対処が問題となる。胆囊頸部から右肝管および右前後区域枝分岐までの距離を切除肝と剖検例で測定したところ、それぞれ平均2 mm, 6 mmと非常に近接しており、実際、胆囊頸部のss癌で胆囊床肝切除+肝外胆管切除術を行った症例で肝門部に局所再発した症例を経験している。したがって、胆囊頸部に腫瘍の主座があるT₂胆囊癌の場合はS_{4a}+S₅に加えて尾状葉(S1)切除を行い、肝管は右は前後分岐部より肝側で、左は門脈臍部近くで切離して胆道再建をする術式が根治的と考えている。しかし、本術式でも右肝動脈や門脈の剥離面(pEM)における癌遺残の可能性があり、S_{4a}+S₅+S₁切除で予後が改善するか否かは今後の検討を要する。本術式でも癌遺残の可能性がある場合は、肝門部胆管癌と同様に拡大肝右葉切除術を考慮すべきである。

胆囊摘出術後(開腹あるいは腹腔鏡下)に偶然pT₂癌と診断された場合、胆囊床肝切除以上の肝

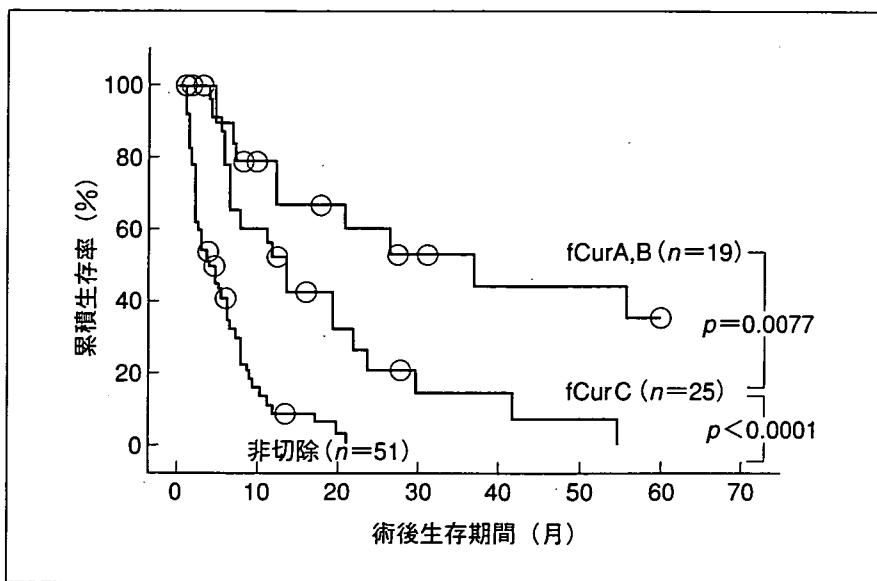


図4. pT₃, pT₄胆囊癌での根治度別術後生存率曲線
fCurAB：治癒切除, fCurC：非治癒切除, 非切除：T₃, T₄の非切除

切除に肝十二指腸間膜内のリンパ節郭清を行った再手術群と再手術を行わなかった群とでは再手術群の予後が良好であった¹⁸⁾. したがって術後に判明した潜在性胆囊癌に対してはpT₂以上であれば再手術を行う方針としている.

いずれにしてもpT₂胆囊癌は手術術式により予後がかなりうる可能性があり、適切な外科切除により十分予後の改善が見込めるため、治癒切除となるよう努めるべきである。

2. pT₃, pT₄胆囊癌

胆囊癌の手術でもっとも頻度が高いのはpT₃やpT₄に対する手術である。pT₃やpT₄胆囊癌は予後不良で、自験例の5年生存率はpT₃で26%, pT₄で13%といまだ満足できるものではない。これらの進行胆囊癌に対しては、手術の適応決定と根治的に切除しうる術式の選択が重要である。進行胆囊癌に対する外科治療による予後改善効果に関して、欧米では悲観的な結果が報告されてきた^{19,20)}。一方、本邦では拡大手術を積極的に行い、予後の改善に寄与したとの報告がみられる^{13,21,22)}。

自験例の検討では、pT₃症例でのly, v, pnおよびリンパ節転移陽性率はそれぞれ83%, 100%, 45%, 64%, pT₄症例では96%, 81%, 85%, 71%といずれもきわめて高率に認めた。切除断端

癌遺残例はpT₃で25%, pT₄で52%で、非治癒切除例(fCurC)がpT₃では42%, pT₄では63%であった。pT₃, pT₄胆囊癌では肝切除範囲や胆管切除の有無など術式による予後の違いを認めなかつたが、治癒切除例は非治癒切除例より、非治癒切除例でもT₃, T₄の非切除例より有意に予後良好で根治的治癒切除術の有用性が示された(図4)。自験例では、第2群(pN₂)の上脾頭後部リンパ節(No.13a)と総肝動脈幹リンパ節(No.8)の転移までは5年以上の長期生存例を認めるが、大動脈周囲リンパ節(No.16)の転移陽性を含めた第3群リンパ節(pN₃)転移陽性例はきわめて予後不良で、非切除群と比べても予後の差を認めず切除の意義を認めなかつた(図5)。したがって第2群リンパ節転移陽性例(pN₂)までは手術適応があると考えており²³⁾、pT₃, pT₄でもpN₂までは根治的な治癒切除を目指すべきである。肝転移を認める場合(図6)や腹膜播種がある場合は、非切除群とのあいだに予後の違いを認めず外科的切除の適応はないと考える。

胆囊床浸潤型で肝実質浸潤を認める場合、S_{4a}+S₅肝切除か肝右葉切除、または拡大肝右葉切除術(右葉+S_{4a})が適応となる。自験例においてfStage III以上で5年以上の長期生存が得られ

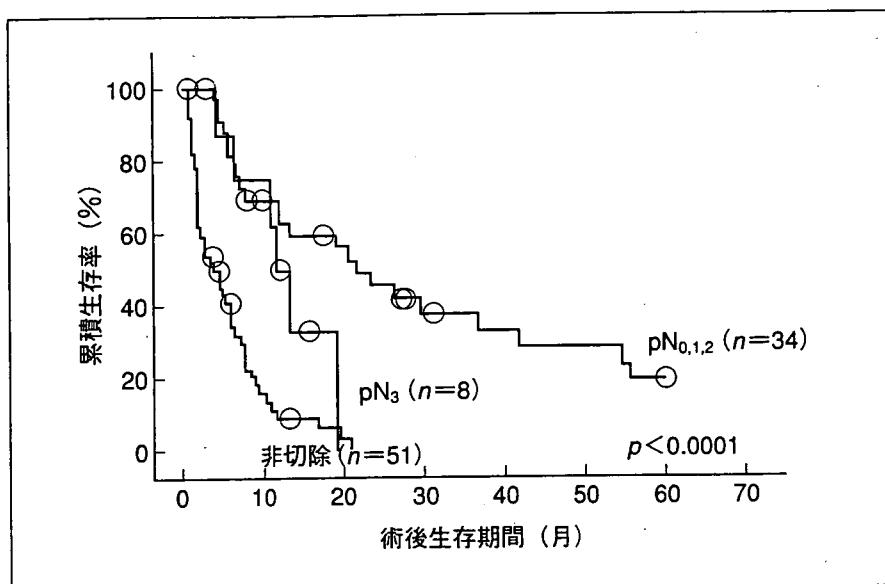


図5. pT₃, pT₄胆嚢癌でのリンパ節転移度別術後生存率曲線
pN_{0,1,2}: 第2群までのリンパ節転移, pN₃: 第3群リンパ節転移

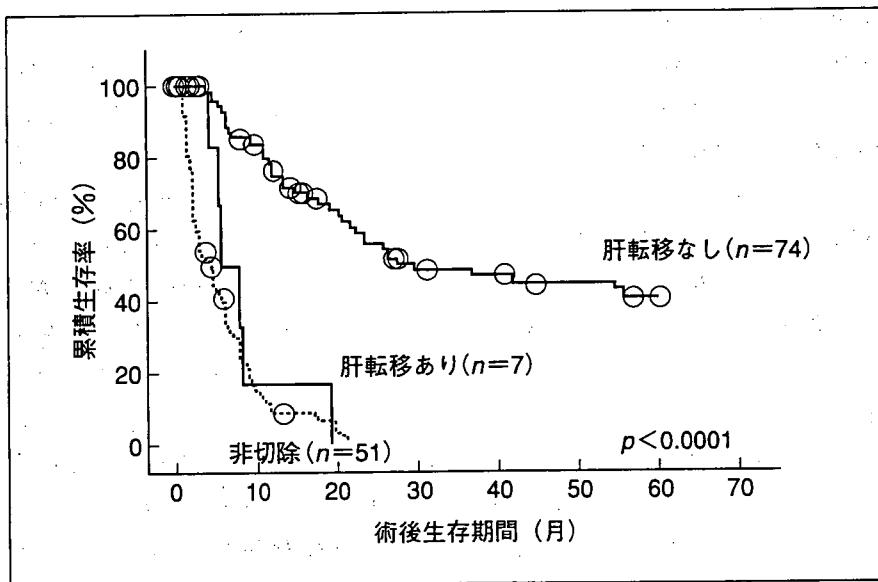


図6. 肝転移の有無別術後生存率曲線

た9例を検討したところ、肝浸潤は3例(pHinf₂が1例, pHinf₃が2例)に認めたものの、他臓器浸潤、肝十二指腸間膜浸潤、血管浸潤、肝転移、腹膜播種、第3群リンパ節転移などいずれか一つの因子が存在すれば5年生存例は認めなかった。すなわち、高度な肝実質浸潤を認める場合でも第3群リンパ節転移や肝十二指腸間膜浸潤を認めない例では5年以上の長期生存の可能性があり、直接肝浸

潤が主体であれば積極的な外科的治癒切除を目指すべきと考えている。

肝門部浸潤型で肝十二指腸間膜浸潤(Binf)を認める場合には、肝門部胆管癌に準じて拡大肝右葉切除+S₁切除とD₂リンパ節郭清が必要である。しかし実際にはpBinf₁を含めた肝十二指腸間膜浸潤陽性例の予後はきわめて不良であり、自験例では5年以上の長期生存例を認めていない。癌の進

展によっては、肝脾十二指腸同時切除(hepatopancreatoduodenectomy: HPD)が必要になる。最近、術前門脈塞栓術や周術期管理の向上によりHPDの安全性は高まっている²⁴⁻²⁶⁾が、術後合併症の危険は高く、進行胆囊癌に対する本術式については否定的な報告もみられる^{27,28)}。しかし、根治切除が唯一の長期生存が可能な方法であるので、われわれは積極的に適応を考えながら実施すべきと考えている。術前に閉塞性黄疸を伴う場合、減黄法としては胆汁内瘻がもっとも優れており²⁹⁾、われわれは可能な限り胆汁内瘻によって減黄して拡大手術を行うことが術後合併症の軽減につながると考えている。

おわりに

進行胆囊癌は根治的治癒切除の有無が有意な予後規定因子であり、癌遺残のない術式の選択が重要である。肝切除範囲を選択する場合、切除縁の癌陰性化と潜在性肝転移への対処が重要となる。pT₂胆囊癌では、術式による予後の違いを認め、癌の存在部位や周囲への進展度に応じた手術により予後の改善が期待できる。

われわれはpT₂に対してはS_{4a}+S₅肝切除と肝外胆管切除術、D₂リンパ節郭清を標準術式と考え実行している。pT₃、pT₄の高度進行胆囊癌では術式による予後の違いを認めなかつたが、治癒切除は非治癒切除より、非治癒切除でも非切除より有意に予後良好で、根治的治癒切除の有用性が示された。治癒切除を得るために進展様式や進展度に応じてS_{4a}+S₅肝切除、あるいは拡大肝右葉切除術を選択し、必要があれば脾頭十二指腸切除術の付加も検討する。肝実質浸潤(Hinf)主体の進行胆囊癌は治癒切除により長期生存の可能性がある。第3群リンパ節転移陽性例、腹膜播種や肝転移陽性例では非切除例と比較して予後の違いを認めず、原則的に手術の適応はないと考えている。

高度進行胆囊癌に対しては外科的切除のみでは限界もあり、今後、手術の適応をはじめ集学的治療を含めた治療法の再検討が必要である。

◆◆◆文献◆◆◆

- 1) Sadamoto Y, Kubo H, Harada N et al : Preoperative diagnosis and staging of gallbladder carcinoma by EUS. Gastrointest Endosc 58 : 536-541, 2003
- 2) Fujita N, Noda Y, Kobayashi G et al : Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. Gastrointest Endosc 50 : 659-663, 1999
- 3) Kondo S, Nimura Y, Kamiya J et al : Mode of tumor spread and surgical strategy in gallbladder carcinoma. Langenbeck's Arch Surg 387 : 222-228, 2002
- 4) Ogura Y, Tabata M, Kawarada Y et al : Effect of hepatic invasion on the choice of hepatic resection for advanced carcinoma of the gallbladder ; histologic analysis of 32 surgical cases. World J Surg 22 : 262-267, 1998
- 5) Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T et al : Hepatic metastasis from carcinoma of the gallbladder. Cancer 75 : 2063-2068, 1995
- 6) Endo I, Shimada H, Takimoto A et al : Microscopic liver metastasis ; prognostic factor for patients with pT2 gallbladder carcinoma. World J Surg 28 : 692-696, 2004
- 7) Ohtsuka M, Miyazaki M, Itoh H et al : Route of hepatic metastasis of gallbladder carcinoma. Am J Clin Pathol 109 : 62-68, 1998
- 8) 内村正幸, 脇 慎治, 木田栄郎ほか:胆囊癌に対する肝床合併切除. 手術 50 : 1237-1244, 1996
- 9) 佐藤智丈:ヒト肝鑄型標本よりみた胆囊静脈の解剖学的研究. 胆道 3 : 227-233, 1989
- 10) Yoshimitsu K, Honda H, Kaneko K et al : Anatomy and clinical importance of cholecystic venous drainage. AJR 169 : 505-510, 1997
- 11) 竜 崇正, 趙 明浩, 高山 亘ほか:胆囊静脈還流域からみた合理的な胆囊癌手術. 胆と脾 25 : 145-153, 2004
- 12) 三宅秀則, 和田大助, 藤井正彦ほか:胆囊癌に対するSIVa SV切除の意義. 胆と脾 25 : 207-212, 2004
- 13) Chijiwa K, Tanaka M : Carcinoma of the gallbladder ; an appraisal of surgical resection. Surgery 115 : 751-756, 1994
- 14) Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S et al : Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. Br J Surg 84 : 200-204,

- 1997
- 15) 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
 - 16) Kosuge T, Sano K, Shimada K et al : Should the bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer ? *Hepatogastroenterology* 46 : 2133-2137, 1999
 - 17) Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H et al : Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer ? *Surgery* 136 : 1012-1017, 2004
 - 18) Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K et al : Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma. *World J Surg* 27 : 266-271, 2003
 - 19) Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS et al : Carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg* 125 : 237-241, 1990
 - 20) Cubertafond P, Gainant A, Cucchiaro G : Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder ; results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 219 : 275-280, 1994
 - 21) Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S et al : Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 83 : 478-481, 1996
 - 22) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I et al : Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 120 : 816-821, 1996
 - 23) Chijiwa K, Noshiro H, Nakano K et al : Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using Western and Japanese classification systems. *World J Surg* 24 : 1271-1277, 2000
 - 24) Chijiwa K, Nishiyama K, Takashima M et al : Diffuse bile duct carcinoma treated by major hepatectomy and pancreateoduodenectomy with the aid of preoperative portal vein embolization. *Hepatogastroenterology* 46 : 1634-1638, 1999
 - 25) Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S et al : Outcome of major hepatectomy with pancreateoduodenectomy for advanced biliary malignancies. *World J Surg* 20 : 77-80, 1996
 - 26) Ebata T, Nagino M, Nishio H et al : Right hepatojuncturectomy ; improvements over 23 years to attain acceptability. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 14 : 131-135, 2007
 - 27) Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M et al : Hepatoduodenal ligament invasion by gallbladder carcinoma ; histologic patterns and surgical recommendation. *World J Surg* 27 : 260-265, 2003
 - 28) Endo I, Shimada H, Fujii Y et al : Indications for curative resection of advanced gallbladder cancer with hepatoduodenal ligament invasion. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8 : 505-510, 2001
 - 29) Saiki S, Chijiwa K, Komura M et al : Pre-operative internal biliary drainage is superior to external biliary drainage in liver regeneration and function after hepatectomy in obstructive jaundiced rats. *Ann Surg* 230 : 655-662, 1999

特集〈胃癌の外科 — 最近の諸問題〉

1. 胃癌における最近の諸問題—総論
2. Helicobacter pyloriと胃癌
3. 胃癌における微小癌細胞検出と臨床応用
4. 胃癌治療ガイドライン導入による変化
5. 胃癌におけるクリニカルパス導入による効用と問題点

6. 胃癌における内視鏡的治療の適応拡大の問題点
7. 胃癌におけるsentinel node conceptの現状
8. 腹腔鏡下幽門側胃切除術の展望
9. 幽門側胃切除後の再建方法
10. 胃食道接合部癌の治療戦略

11. 進行胃癌に対する拡大手術の適応と問題点—拡大リンパ節郭清と他臓器合併切除を中心に
12. 胃癌腹膜播種の治療
13. 胃癌における術後化学療法の現況と展望