

## 術後経過から見た膵悪性腫瘍に対する膵全摘術の適応と意義

千葉大学大学院医学研究院 臓器制御外科学

高原 善博、吉富 秀幸、木村 文夫、清水 宏明、吉留 博之、大塚 将之、  
加藤 厚、野澤 聡志、古川 勝規、三橋 登、竹内 男、須田 浩介、吉岡 伊作、宮崎 勝

### Surgical indication and significance of total pancreatectomy for pancreatic malignancy

Yoshihiro Takahara, Hideyuki Yoshitomi, Fumio Kimura, Hiroaki Shimizu,  
Hiroyuki Yoshidome, Masayuki Otuka, Atushi Kato, Satoshi Nozawa, Katunori  
Furukawa, Noboru Mitsuhashi, Dan Takeuchi, Kosuke Suda, Isaku Yoshioka,  
Masaru Miyazaki

Department of General Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine

#### 背景・目的

膵悪性腫瘍に対する膵全摘術は1960から1970年にかけて、膵癌の多中心性発育や膵管内進展への懸念、リンパ節拡大郭清の必要性などから積極的に施行された<sup>1,2)</sup>。しかし、その後の検討にて、予防的な膵全摘術は他の術式と比較して特に予後に差を認めずその意義が少ない事、術後合併症の多さ、術後QOLの低下などの理由から、現在では限られた症例に行われるのみとなっている<sup>3,4)</sup>。特に、術後血糖コント

ロールについては高血糖の問題ばかりでなく、頻回に起こる低血糖発作が術後のQOLの低下を招き、加えて膵全摘後の死因の一つともなっている。

しかし、近年の手術手技や術後管理、中でも糖尿病管理の向上が膵全摘術の成績にどのように寄与しているかの報告は少ない。そこで、本研究ではこれまでに我々の施設で施行した悪性疾患における膵臓全摘術を特に術後経過を中心に検討し、その適応と意義につき考察した。

#### (連絡先)

〒113-8677  
東京都文京区本駒込3-18-22  
東京都立駒込病院内科  
神澤輝実  
Tel: 03-3823-2101  
E-mail: kamisawa@cick.jp

#### 対象、方法

対象は1992年から2005年まで千葉大学医学部附属病院臓器制御外科にて膵全摘術を施行した11例である(表1)。性別は男性6人、女性5人で平均年齢は58.4歳であった。両群間の差はStudent's t検定で行った。生存率はKaplan-Meier法を用いた。

結果

全11例の疾患の内訳は8例が浸潤性膵管癌、2例が膵管内乳頭粘液性腺癌(IPMC)、1例が転移性膵癌(腎細胞癌からの転移)であった(表1)。浸潤性膵管癌8例のうち4例はステージIVa、2例はステージIVb、と大半がステージIVの症例であった。(表1)。これらの症例を、浸潤性膵管癌8例(IDC群)とその他の疾患3例(non-IDC群)に分け、手術因子、早期合併症、術後耐糖能、栄養指標、予後についてそれぞれ比較検討した。

表1

Patients Characteristics				
No.	Age	Sex	Diagnosis	Stage
1	57	Man	invasive ductal carcinoma	IVa
2	69	Man	invasive ductal carcinoma	IVb
3	64	Woman	invasive ductal carcinoma	IVa
4	39	Woman	invasive ductal carcinoma	IVa
5	35	Man	invasive ductal carcinoma	IVa
6	56	Woman	invasive ductal carcinoma	II
7	65	Man	invasive ductal carcinoma	III
8	66	Woman	invasive ductal carcinoma	IVb
9	64	Man	IPMC	
10	74	Man	IPMC	
11	53	Woman	metastatic tumor from RCC	

IPMC: intraductal papillary mucinous carcinoma;  
RCC: renal cell carcinoma.

表2

Operative Procedures				
No.	Operation methods	R	Ope. time (min.)	Blood loss (g)
1	TP + TG + PV and CEA + IORT	0	1,075	29,414
2	TP + DG + PV and CEA	0	585	1,900
3	TP + TG + PV and CEA	2	615	800
4	TP + TG + PV, CEA, and SMA	2	880	3,780
5	TP + DG + PV and CEA + IORT	2	775	4,430
6	TP + DG + PV and SMA	0	670	1,960
7	TP + DG	0	614	3,125
8	TP + DG	0	520	623
9	TP + DG + PV	0	433	770
10	TP + DG	0	318	214
11	TP + DG	0	385	1,090

TG: total gastrectomy DG: distal gastrectomy IORT: intraoperative radiation therapy  
PV: portal vein resection CEA: celiac artery resection SMA: supra mesenteric artery resection

手術因子の解析では(表2)、術式の内訳は8例が幽門側胃切除を伴うもの、3例が胃全摘を伴うものであった。7例は血管合併切除を伴い、

そのうち7例全てで門脈切除・再建、5例において腹腔動脈切除、2例で上腸間膜動脈の切除・再建を行っている。さらに2例(No.1およびNo.5)においては術中放射線照射(IORT)も行っている。特に、IDC群8例中6例に血管合併切除を伴っており、non-IDC群と比較し拡大手術が多い傾向を認めた。手術時間をみてもIDC群で平均716±184分とnon-IDC群の349±58分より有意に長く、手術侵襲が大きいことが示唆された。出血量はIDC群で5754±9654g、non-IDC群691±443と有意差を認めなかった。

次に、術後早期の合併症について検討した(表3)。IDC群の内、2例をそれぞれ腹膜炎、汎発性血小板減少性紫斑病(DIC)の為、在院死した。これら2例は進行癌であり、門脈および腹腔動脈の合併切除を施行していた。その他の2例に、肝不全、吻合部潰瘍を認めたが、全例保存的治療により改善し退院した。また、non-IDC群の1例に腸閉塞を認めた。在院死の2例をのぞくと、術後在院期間はIDC群70.7±25.7日、non-IDC群42.7±5.0日で両者には有意差を認めず、全例特別な在宅加療を必要とせずに退院した。

表3

Postoperative complications - Early complications		
No.	Early complications	Disposition at discharge
1	Panperitonitis	Hospital death
2	Bleeding, DIC	Hospital death
3	(-)	Home without service
4	(-)	Home without service
5	Hepatic dysfunction	Home without service
6	(-)	Home without service
7	Anastomotic ulcer	Home without service
8	(-)	Home without service
9	(-)	Home without service
10	(-)	Home without service
11	Ileus	Home without service

退院症例の内、経過観察が可能であった7例では全例に血糖コントロールのため、インスリン注射を必要とした(表4)。特に IDC 群の1例においては重度の脂肪肝のため、グルカゴン注射も行っている。これらの7例中、6例は1-2回/月と頻回に低血糖発作を認めているが、これによる死亡例は現在まで経験していない。残り1例では低血糖発作はほとんど起こらなかった。インスリン投与量は全例の平均が29.1単位/日であり、IDC群では平均26.1±7.1単位/日、non-IDC群では33.3±6.1単位/日と両群間に有意差を認めなかった。また全例において術後慢性下痢を認めたが、止痢剤内服にて良好にコントロールできた。

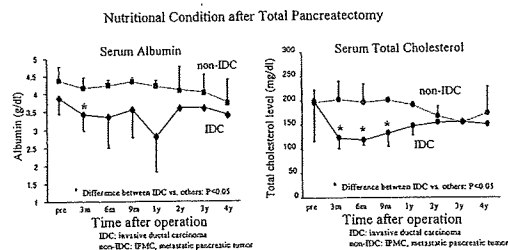
表4

Postoperative Complications - Endocrine Function		
No.	Long-term sequelae dose of insulin	Hypoglycemic attack
1.	-	-
2.	-	-
3.	unknown	unknown
4.	unknown	unknown
5.	26 unit/day	+(1-2 / month)
6.	22 unit/day (glucagon 1mg/2days)	+(1-2 / month)
7.	36 unit/day	+(1-2 / month)
8.	20 unit/day	+(1-2 / month)
9.	32 unit/day	+(1-2 / month)
10.	40 unit/day	+(1-2 / month)
11.	28 unit/day	+(very rare)

次に、術後の栄養状態を血清アルブミン値と総コレステロール値にて評価した(図1)。全症例において術後、血清アルブミン値は低下し、術後1年における血清アルブミン値の平均は術前と比べ有意差を認めた(p<0.05)。特に、術後3ヶ月における血清アルブミン値の低下はIDC群においてnon-IDC群よりも有意に低く、IDC群の症例が特に低栄養状態であることを示した(p<0.05)。一方、総コレステロール値も全症例において術後、低下を認めたが、特にIDC群ではnon-IDC群と比較して術後3, 6, 9

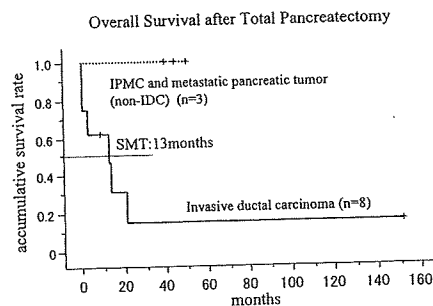
ヶ月には有意に低かった(p<0.05)。しかし、IDC群でも1年以上生存例では改善し、non-IDC群の症例とほぼ同様の値となった。

図1



次に、膵全摘術後の予後について検討した(図2)。IDC群8例における生存期間中央値(MST)は13ヶ月、5年生存率は12.5%と予後は不良であった。在院死症例をのぞく6例中、4例では再発のため(肝転移2例、局所再発2例)、3から21ヶ月の間に原病死した。一方、StageIIであった1例では術後8年6ヶ月後に肺再発を来したものの、転移巣の切除により膵全摘術から12年8ヶ月の現在も新たな再発無く生存中である。一方、non-IDC群では全例が40ヶ月以上、無再発生存しており、予後良好であった。

図2



### 考察

膵癌はもっとも予後不良な悪性腫瘍の一つであり、化学療法や放射線治療に対しての感受性が低く、外科治療が第一選択となる。このことは、近年、Imamura らが局所進行膵癌に対しても積極的な外科治療が放射線化学療法よりも術後の予後を改善することを示したこと<sup>9)</sup>などから明らかである。しかし、一方で、発見時には周囲臓器への浸潤、他臓器への転移など、進行例が多く、切除不能となる症例も多い。加えて、膵切除はその合併症のため、周術期の死亡率が高いことが知られている<sup>6,8)</sup>。しかし、近年の手術手技や周術期管理の進歩により、センター病院での周術期死亡率は5%以下で、手術例では5年生存率も10%を越えるといわれる<sup>9-11)</sup>。

今回の検討をみても、浸潤性膵管癌に対する膵全摘術は8例中6例がStage IVの症例であり、その術式をみても門脈や周囲の動脈の合併切除、胃全摘を伴う症例が多く、きわめて進行した症例に対する治療として行われている。また、周術期の合併症も11例中5例(45%)と多く、そのうち2例は在院死で失っており、きわめて手術浸襲が高い事を示している。

また、膵全摘後はQOLも低下するとされる。これらの原因として、膵全摘とそれともなう小腸への除神経により、急性小腸機能異常や慢性的な耐糖能異常といった様々な身体的な異常をきたすことがあげられる<sup>12)</sup>。小腸への脱神経に加えて、膵外分泌能の欠損による消化不良、吸収不良、脂肪便は多量の水様便を引き起こす<sup>13)</sup>。また、糖尿病状態は膵全摘出後の最も重要な病態であり、若年の患者に多く見られるインスリン依存性糖尿病(IDDM)に類似した非常に不安定な血糖状態となりグルカゴン投与による改善は少ないとされる<sup>14)</sup>。特に、頻回の低血糖発作も注意が必要であり、これが原因での晩期死亡率が3%ととの報告もある<sup>4)</sup>。我々の症例でもほとんどの症例に低血糖発作を認めており、

低血糖発作に対する患者への教育が、これによる死亡を防ぐ意味で非常に重要である。

加えて、これらの合併症に起因すると思われる低栄養状態も、膵全摘後には重要な問題となる。特に、今回の検討でも浸潤性膵管癌の症例では血清アルブミン値、コレステロール値が術前に比較して低下する傾向を示しており、術後のQOLの悪化の原因となっていることが示唆された。

しかし、術後1年以上の生存例では血清コレステロール値の改善も認められ、下痢や糖尿病のコントロールも大きな障害となっていなかった。特に、在院死を除く6例中4例は1年以上の生存を認めており、切除不能膵癌の予後と比較すれば満足のいく結果であった。これらのことから、膵全摘術の適応は慎重にならざるを得ないが、本術式においてのみ根治切除が可能で、長期生存が見込める一部の症例に対しては容認されると考えられた。

一方で、浸潤性膵管癌以外の3例は全例40ヶ月以上無再発で生存している。特にIPMCでは、手術の際の切除断端はきわめて重要であり、断端陰性例での初回手術後6ヶ月から11年における再発率は0.25%と陽性例の49.81%に対し有意に低い<sup>15)</sup>。また、今回の症例では術後の合併症をみても生命に関わるものはなく、また、術後の栄養状態も術前より悪化する傾向は認められるものの、その差は有意のものではなく、大きなQOLの低下にはつながらなかった。IPMCは浸潤性膵管癌に比較して予後がよいことを考え合わせると、病変が膵全体にわたる場合や術中の迅速断端が陽性であった場合には、根治切除を行うために必要であれば膵全摘出術を積極的に考慮すべきであると考えられた。

また、今回、我々は腎癌からの膵転移の症例を経験した。腎癌からの転移は転移性膵腫瘍の中で最も多いことが知られているが、切除により長期予後が期待できるとされる。Sellnerら

は過去の文献的考察から腎癌膵転移の膵切除後の5年生存率が72%であり、切除しなかった場合の0%と比較して明らかに予後良好であったと報告している<sup>16)</sup>。今回の症例は膵頭部と尾部に転移が多発していた症例であり、根治手術を行うため膵全摘術を施行した。このような症例のように、腎癌からの転移性膵癌に対してもIPMC同様に根治手術に必要であれば膵全摘術も積極的に考慮すべき術式であると考えられた。

### 結論

浸潤性膵癌に対する膵全摘出術は術後栄養指標の低下、予後の悪さからその適応は慎重であるべきと考えられた。一方で、長期予後が期待されるIPMCや腎癌からの転移性膵癌に対しては、インスリン治療の進歩などにより術後QOLも保たれるので、根治手術に必要であれば膵全摘術も積極的に考慮すべきであると考えられた。

### 参考文献

- 1) Remine WH, et al.: Total pancreatectomy. *Ann Surg.* 172:595-604, 1970
- 2) Brools JR, et al.: Cancer of the pancreas. Palloative operation, Whipple procedure, or total pacnreatectomy? *Am J Surg.* 131:516-520,1976
- 3) Moosa Ar, et al.: the place of total and extended total pancreatectomy in pancreatic cancer. *World J Surg.* 3:895-899, 1984
- 4) Billings JF, et al.: Quality-of-life after total pancreatectomy: Is it really that bad on long-term follow-up? *J Gastrointest Surg.* 9:1059-1067, 2005
- 5) Imamura M, et al.: A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for respectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery.* 136:1003-11, 2004
- 6) Gudjonsson B. et al.: Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer.* 60:2284-2303, 1987
- 7) Warshaw AL, et al.: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med.* 326:455-465, 1992
- 8) Sohn TA, et al.: Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J AmColl Surg.* 188:658-666, 1999
- 9) Trede M, et al.: Survival after pancreatoduodenectomy. 118 resections without an operative mortality. *Ann Surg.* 211:447-458, 1990
- 10) Cameron JL, et al.: One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg.* 217:430-438, 1993
- 11) Balcom JH IV, et al.: Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg.* 136:391-398, 2001
- 12) Carolyn M., et al.: Consequences of (regional) total pancreatectomy *Ann Surg.* 214:131-140, 1991
- 13) Fine KD, et al.: Diarrhea. In *Gastrointestinal Disease, Vol. 1.* Philadelphia: WB Saunders : 290-316, 1989
- 14) Bajornous DR, et al.: Total pancreatectomy increases the metabolic response to glucagon in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 63:439-446, 1986
- 15) Roberto Salvia, et al.: Intraductal papillary mucinous tumors of the

pancreas. Surgical treatment: At what point should we stop? JOP. J Pancreas. 6(1 Suppl.):112-117, 2005

Sellner F, et al.: Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal

carcinoma to the pancreas: an indication for pancreatic surgery. Ann Surg Oncol.13:45-85, 2006



## 進行胆嚢癌に対する 外科的根治切除の有用性\*

甲斐真弘\*\*

千々岩一男\*\*

**Key Words :** advanced gallbladder carcinoma, surgical margin, microscopic liver metastasis, S4a + S5 liver resection, curative resection

### はじめに

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. したがって根治的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. 最近の診断機器, 診断技術の進歩により切除可能な胆嚢癌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. 手術術式としては, 進展度に応じて胆嚢摘出術から拡大肝右葉切除, または肝切除と膵頭十二指腸切除の併施までさまざまである. 肝切除範囲については胆嚢床肝切除, S4a+S5肝切除, 拡大肝右葉切除などがあり, また肝外胆管切除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, 病態に応じた治療方針は, pT1の早期癌, pT2の漿膜下浸潤癌, pT3やpT4の局所進行癌 (fStage III, IVa, IVb) と胆嚢周囲進展度に分けて検討することが合理的である. 現在, 胆嚢癌に対して

は外科的切除のみが唯一の根治的な治療法であり有効な化学療法も確立されていないが, 進行程度によっては癌の存在部位や進展度に基づく適切な術式の選択で十分な予後の改善が望める. 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など今後の検討課題も多い. 今回, 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について述べる.

### 胆嚢癌の予後規定因子

1990年1月から2006年12月までの自験胆嚢癌切除症例は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). pT2あるいはfStage IIまでは比較的予後良好であるが, pT3やpT4, fStage III, IVa, IVbはいまだ予後不良である. fStage IVaまでは外科的切除により予

\* A curative resection improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma.

\*\* Masahiro KAI, M.D. & Kazuo CHIJIWA, M.D., F.A.C.S., AGAF.: 宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科学[〒889-1692 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200]; Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine, Miyazaki-ken 889-1692, JAPAN

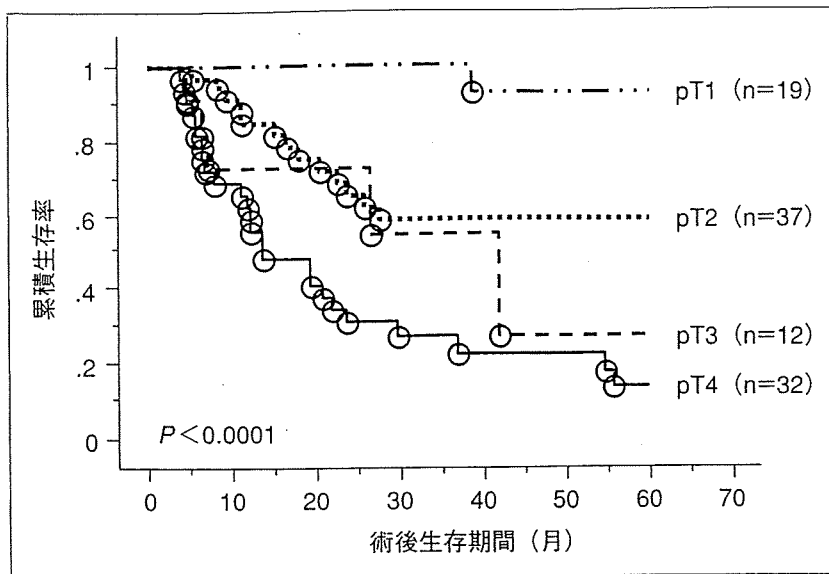


図1 胆嚢周囲進展度別(pT)術後生存率曲線

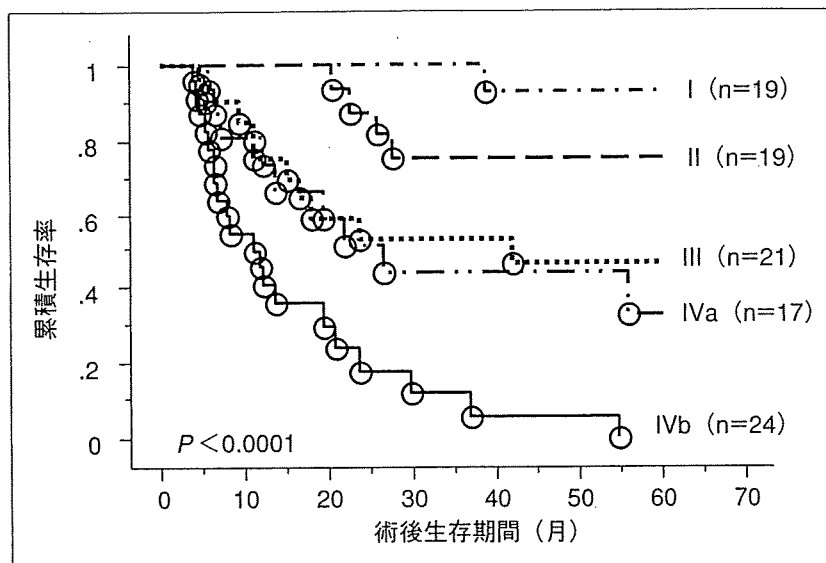


図2 総合的進行度別(fStage)術後生存率曲線

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。このうち、pT2以上でfStage II以上の進行胆嚢癌81例について腫瘍の進展度と進行度および手術に関わる各種予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)。進行胆嚢癌に対する手術因子の中で根治度が強い予後規定因子であり、癌の遺残のない根治的治癒切除を得るための肝切除範囲の設定、過不足のないリンパ節郭清の重要性が示唆される。

### リンパ節転移と拡大郭清の適応

リンパ節転移度別の術後生存率曲線を示す(図3)。リンパ節転移陰性例(pN0)は比較的良好な予後が得られており、リンパ節転移陽性例と比較して有意に予後良好である。しかし、いったんリンパ節転移を認めると第1群のリンパ節(pN1)転移陽性であっても予後は不良となる。自験例では第2群(pN2)の上臍頭後部リンパ節(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、



表 1 fStage II 以上進行胆嚢癌における多変量解析\*結果

因子	オッズ比	95%信頼区間	P 値
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

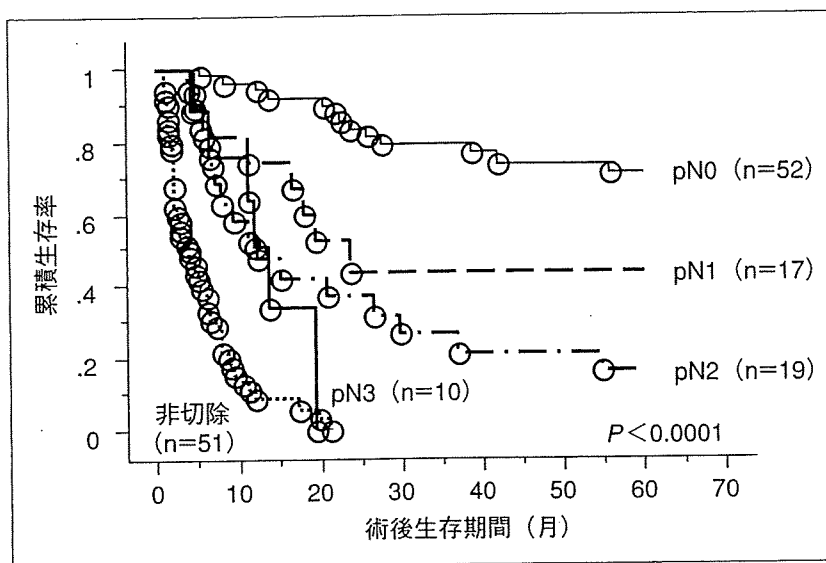


図 3 リンパ節転移度別(pN)術後生存率曲線

非切除群と較べても予後の差を認めず切除の意義を認めなかった。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いる<sup>1)</sup>。現在では画像上大動脈周囲リンパ節が明らかに転移陽性の場合、手術の適応から外すことが一般的となっている<sup>1)2)</sup>。No.13aとNo. 8のリンパ節に転移を認める場合の膵頭十二指腸切除の付加に関しては適応と予後への寄与について議論の分かれるところである<sup>3)~5)</sup>。進行胆嚢癌は高率にリンパ節転移をきたし、とくに胆管周囲から膵頭周囲リンパ節の転移頻度が高率であると報告されてきた<sup>6)7)</sup>。膵頭周囲のリンパ節郭清は膵頭十二指腸切除を併施しないと不十分になるとの考えから、田代ら<sup>8)</sup>はNo.13aやNo. 8のリンパ節転移があれば膵頭十二指腸切除を併施した拡大郭清の意義があると報告し、佐々木ら<sup>9)</sup>も第 2 群までの転移陽性例に膵頭十二指腸切除を含む拡大郭清の効果を認めたと報告している。

しかし、一方でKokudoら<sup>10)</sup>は、第 2 群リンパ節転移陽性例で拡大郭清の効果は認めるが、膵頭十二指腸切除の意義は認めていない。またAraidaら<sup>11)</sup>は進行胆嚢癌に対して予防的リンパ節郭清としての膵頭十二指腸切除術を併施してきた成績を再検討し、予防的郭清としての膵頭十二指腸切除には意義を認めず、その適応を肝十二指腸間膜浸潤がなく、第 2 群リンパ節転移を認める症例とした。われわれは術前画像診断と術中迅速病理診断で第 3 群リンパ節転移を認めない症例で、主腫瘍や転移リンパ節が膵あるいは十二指腸へ直接浸潤している場合、他に根治切除不能因子が存在しなければ膵頭十二指腸切除術を付加する方針としている。

### 肝切除範囲

胆嚢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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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以上離れ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<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>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<sup>17)</sup>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<sup>18)</sup>。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、われわれは肝鎌状間膜近くからS4aの肝切離を開始し、胆嚢床から約2 cm離れた胆嚢床肝切除+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<sup>19)20)</sup>。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関

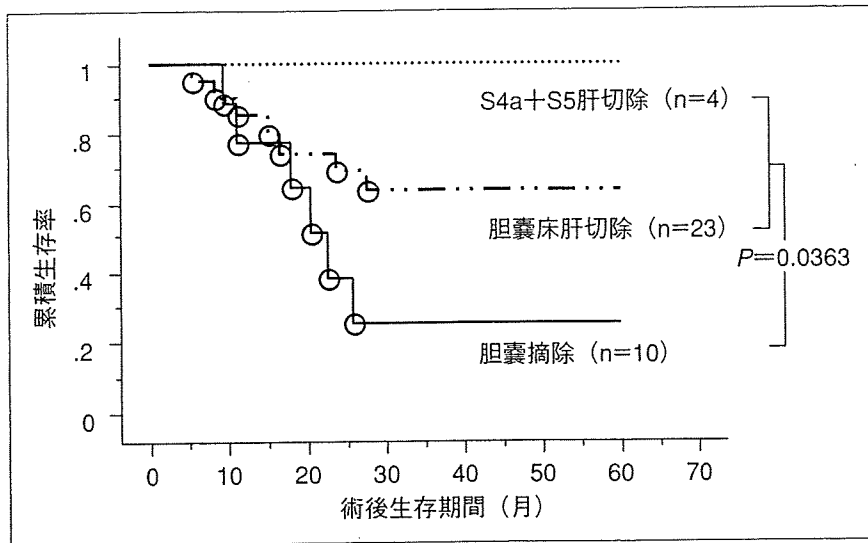


図4 pT2胆嚢癌での術式別術後生存率曲線

して解決すべき問題点があった。自験pT2胆嚢癌の静脈侵襲陽性率が高率であること、また胆嚢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へ術式を変更してきた<sup>21)</sup>。自験例においてpT2胆嚢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、胆嚢床肝切除、胆嚢摘除の順に予後は良好で、胆嚢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胆嚢癌(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ったが、リンパ節非郭清群(D0)は有意に予後不良であり、pT2胆嚢癌におけるリンパ節郭清の意義を認めた。pT2胆嚢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胆嚢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<sup>22)</sup>がある一方で、進行胆嚢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<sup>23)</sup>、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。

胆嚢頸部、とくに肝側(Calot's triangle側)に主座が存在する場合は、剥離面(pEM)の癌遺残の対処が重要となる。胆嚢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2mm,6mmと非常に近接しており、実際、胆嚢頸部のss癌で胆嚢床肝切除+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。したがって、胆嚢頸部に腫瘍の主座がある場合や胆嚢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、肝門部胆嚢癌と同様に拡大肝右葉切除術を考慮すべきである。胆嚢摘出術後(開腹あるいは腹腔鏡下)に偶然pT2癌と診断された場合、胆嚢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った群とでは再手術群の予後が良好であった<sup>24)</sup>。したがって、術後に判明した潜在性胆嚢癌に対してはpT2以上であれば再手術を行な

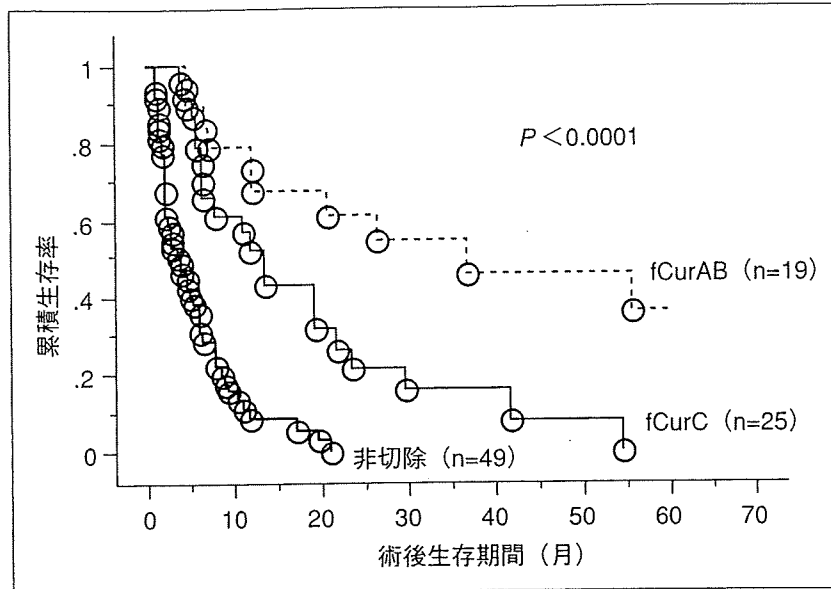


図5 pT3, pT4胆嚢癌での根治度別術後生存率曲線  
(fCurAB: 治癒切除, fCurC: 非治癒切除, 非切除: T3, T4の非切除)

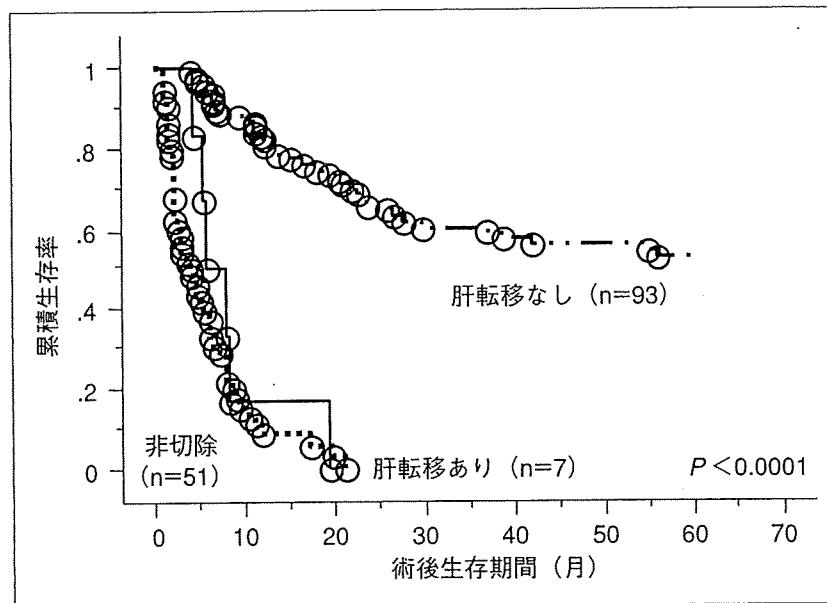


図6 肝転移の有無別術後生存率曲線

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, fStageIII, 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されてきた<sup>25)26)</sup>。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<sup>19)27)28)</sup>。

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%,

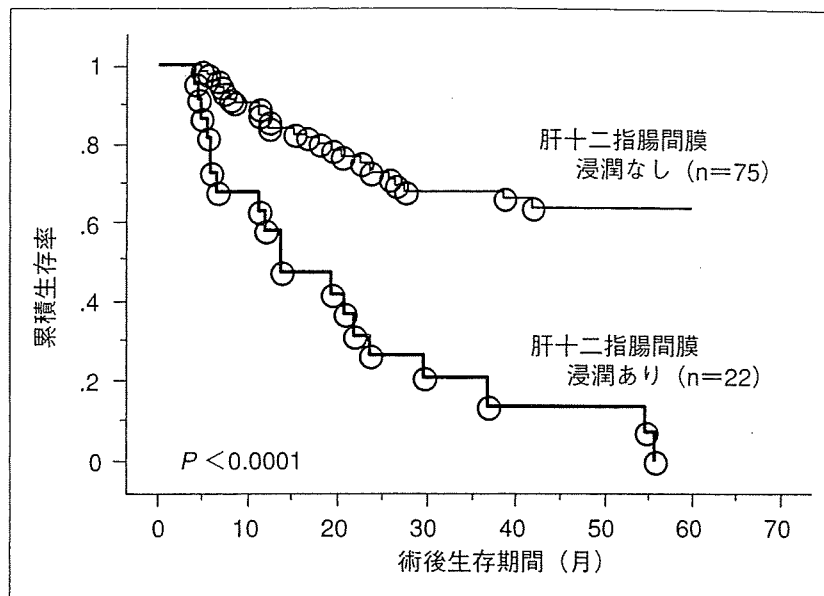


図7 肝十二指腸間膜浸潤の有無別術後生存率曲線  
(肝十二指腸間膜浸潤あり：pBinf以上)

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胆嚢癌では肝切除範囲や胆管切除の有無など術式間による予後の違いを認めなかったが、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った。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。

胆嚢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(図7)。癌の進展によっては、肝膵十二指腸同時切除(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いる<sup>29)~31)</sup>が、術後合併症の危険は高く、進行胆嚢癌に対する本術式については否定的な報告もみられる<sup>4)32)</sup>。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<sup>33)</sup>、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

進行胆嚢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胆嚢癌では、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施行している。pT3, pT4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ったが、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)主体の進行胆嚢癌は治癒切除により長期生存の可能性はある。治癒切除を得るためには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、必要であれば膵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。高度進行胆嚢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 pancreatotomy 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. 胆嚢癌に対する膵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, 斉藤和好. リンパ節転移様式と手術成績から見た胆嚢癌に対する膵頭合併切除の意義. *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) Araidai 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. 胆嚢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, Cucchiari 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.

\* \* \*

4. 胆嚢癌に対するS<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>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療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<sub>2</sub>胆嚢癌ではS<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>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<sub>3</sub>、pT<sub>4</sub>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ったが、治療切除は非治療切除より有意に予後良好で、根治的治療切除の有用性が示された。治療切除を得るためにはS<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>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、または肝切除と膵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<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>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<sub>1</sub>の早期癌、pT<sub>2</sub>の漿膜下浸潤進行癌、pT<sub>3</sub>やpT<sub>4</sub>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<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>肝切除術、治療切除

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

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



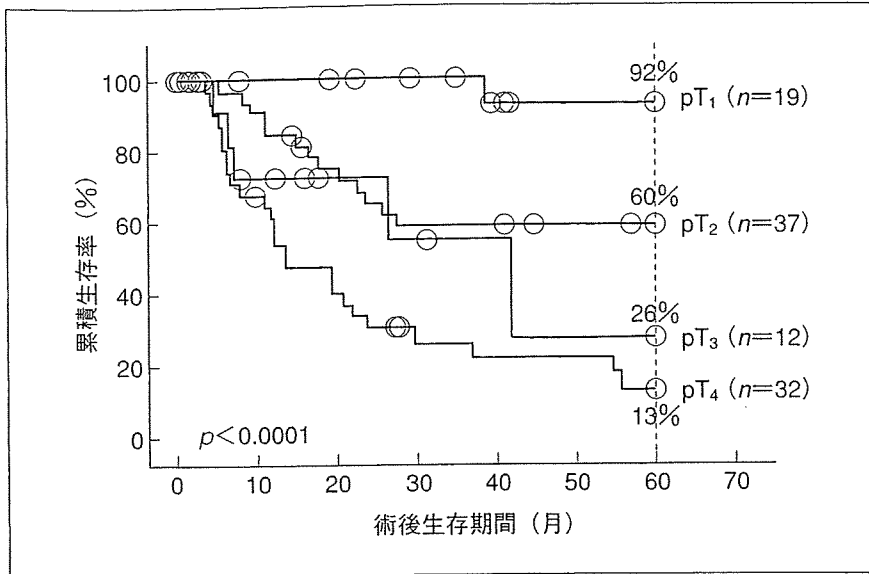


図1. 胆嚢周囲進展度別(pT)術後生存率曲線

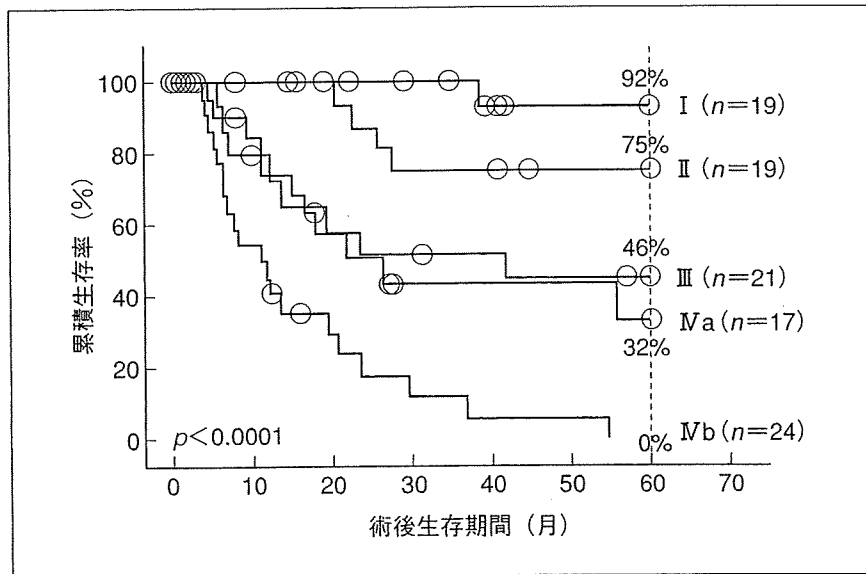


図2. 総合的進行度別(fStage)術後生存率曲線

くにS<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>肝切除術の位置づけを中心に述べる。

### I. 胆嚢癌の予後規定因子

1990年1月～2006年12月の自験胆嚢癌切除例は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pT<sub>1</sub> 19例, pT<sub>2</sub> 37例, pT<sub>3</sub> 12例, pT<sub>4</sub> 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, pT<sub>2</sub>以上の進行胆嚢癌81例について腫瘍の進展度と進行度および手術にかかわる各種予

表1. pT<sub>2</sub>以上進行胆嚢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)。進行胆嚢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の肝切除範囲の設定、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

胆嚢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嚢床肝切除、S<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>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巢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<sup>1,2)</sup>。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、とくに局所進行胆嚢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 pT<sub>3</sub> で 25%、pT<sub>4</sub> 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) と剝離面 (pEM) の三つの因子がある。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 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<sup>3)</sup>。胆嚢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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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 以上離れた肝切離線を設定すべきである。

胆嚢床肝切除術いわゆる拡大胆嚢摘出術は胆嚢および胆嚢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、実際に胆嚢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。胆嚢床肝切除術に

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<sub>1a</sub> までの症例である。しかし深達度 SS, Hinf<sub>1a</sub> であっても胆嚢床に近接した S<sub>4a</sub>, S<sub>5</sub>, S<sub>6</sub> に限局した肝転移がみられることがあり<sup>6)</sup>, また組織学的な直接進展も考慮すると S<sub>4a</sub> と S<sub>5</sub> 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、剝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。直接肝浸潤を伴う進行胆嚢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<sup>4,5,7)</sup>, Endo ら<sup>6)</sup> は直接肝浸潤を認めない pT<sub>2</sub> 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。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<sup>7)</sup> は、微小肝転移巣の約 70% が S<sub>4a</sub> と S<sub>5</sub> 領域であったと報告しており、内村ら<sup>8)</sup> 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。

胆嚢の解剖学的特性の一つとして胆嚢静脈の還流域が注目されており、胆嚢静脈は胆嚢癌の血行性転移の主要経路と考えられている<sup>9)</sup>。胆嚢静脈には胆嚢体底部の胆嚢床を貫いて胆嚢床に接する肝区域の S<sub>4a</sub>, S<sub>5</sub>, ときには S<sub>6</sub> に流入するものと、胆嚢頸部から Calot の三角を經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<sup>9)</sup>。われわれは選択的胆嚢動脈造影下 CT を行い、胆嚢静脈経由の肝還流域を検討したところ、S<sub>4a</sub> と S<sub>5</sub> に還流する症例が 90% 以上であることを確認した<sup>10)</sup>。胆嚢静脈のおもな還流域である S<sub>4a</sub> および S<sub>5</sub> は癌の潜在的進展範囲であると考えられる<sup>11,12)</sup>。したがって、pT<sub>2</sub> 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、潜在性肝転移に対処するためには pT<sub>2</sub> 胆嚢癌での肝切除範囲は S<sub>4a</sub> + S<sub>5</sub> が妥当である。pT<sub>3</sub> や pT<sub>4</sub> 胆嚢癌では進展度に応じた S<sub>4a</sub> + S<sub>5</sub>, 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 pT<sub>1</sub> 胆嚢癌、漿膜下層 (ss) に達するが肝実質浸潤がない pT<sub>2</sub> 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 pT<sub>3</sub>, pT<sub>4</sub> 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 pT<sub>2</sub> 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実行が必要となる。ここでは進展度 (pT) 別に至適術式について述べる。

### 1. pT<sub>2</sub> 胆嚢癌

自験例の pT<sub>1</sub> 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、pT<sub>2</sub> 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 pT<sub>2</sub> 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 pT<sub>2</sub> 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 pT<sub>2</sub> 胆嚢癌と診断した場合、われわれは原則として系統的 S<sub>4a</sub> + S<sub>5</sub> 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、われわれは肝鎌状間膜近くから S<sub>4a</sub> の肝切離を開始し、胆嚢床から約 2 cm 離れた胆嚢床肝切除 + 肝外胆管切除 + D<sub>2</sub> リンパ節 (+No.16) 郭清を基本として行っていた<sup>13,14)</sup>。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剝離面に関して解決すべき問題点があった。自験 pT<sub>2</sub> 胆

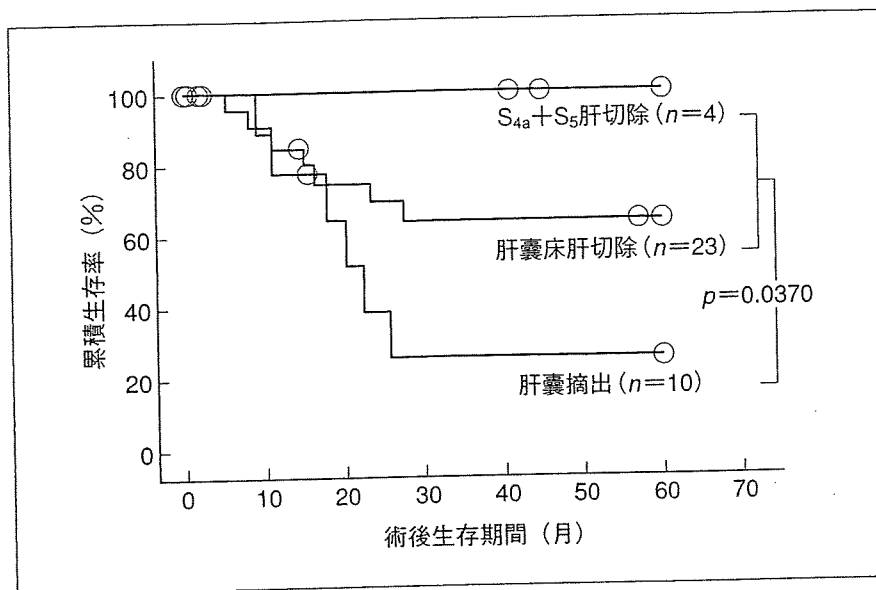


図3. pT<sub>2</sub>胆嚢癌での術式別術後生存率曲線

嚢癌の静脈侵襲陽性率が高率であること、また胆嚢静脈経由の肝還流域の多くが肝S<sub>4a</sub>とS<sub>5</sub>であることから、S<sub>4a</sub>とS<sub>5</sub>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<sup>15)</sup>。自験例においてpT<sub>2</sub>胆嚢癌では肝切除の有無により予後の違いを認め、S<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>肝切除、胆嚢床肝切除、胆嚢摘出の順に予後は良好で、胆嚢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pT<sub>2</sub>胆嚢癌(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(D<sub>1</sub>)と第2群郭清(D<sub>2</sub>)で有意な予後の違いを認めなかったが、リンパ節非郭清群(D<sub>0</sub>)は有意に予後不良であり、pT<sub>2</sub>胆嚢癌におけるリンパ節郭清の意義を認めた。pT<sub>2</sub>胆嚢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、pT<sub>2</sub>胆嚢癌においては原則としてS<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>肝切除、胆管切除、D<sub>2</sub>リンパ節郭清(No.16のサンプル)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<sup>16)</sup>がある一方で、進行胆

嚢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<sup>17)</sup>、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。

胆嚢頸部、とくに肝側(Calot's triangle側)に主座が存在する場合には、切除縁の癌遺残の対処が問題となる。胆嚢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、胆嚢頸部のss癌で胆嚢床肝切除+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、胆嚢頸部に腫瘍の主座があるT<sub>2</sub>胆嚢癌の場合はS<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>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剝離面(pEM)における癌遺残の可能性があり、S<sub>4a</sub>+S<sub>5</sub>+S<sub>1</sub>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。

胆嚢摘出術後(開腹あるいは腹腔鏡下)に偶然pT<sub>2</sub>癌と診断された場合、胆嚢床肝切除以上の肝