

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月1日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591769

研究課題名（和文）胆嚢癌におけるリンパ管を介した肝内進展様式の解明

研究課題名（英文）Mode of Hepatic Spread from Gallbladder Carcinoma: An Immunohistochemical Analysis of 42 Hepatectomized Specimens

研究代表者

白井 良夫（SHIRAI YOSHIO）

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：50216173

研究成果の概要（和文）：肝浸潤陽性の胆嚢癌 52 症例の切除標本を免疫組織化学的に検索し、肝内進展様式を検討した。胆嚢癌の肝内進展様式では直接浸潤とグリソン鞘内進展とが優位であり、後者の主な機序はリンパ行性進展であった。肝内転移結節は血行性転移と考えられ、根治切除後の予後は極めて不良であった。一方、他の肝内進展様式では長期生存も得られた。胆嚢癌の肝切除では、グリソン鞘内進展を考慮して肝切除範囲を決定すべきであり、「20 mm以上の肝切離マージン」は妥当と考えられた。

研究成果の概要（英文）：In the current study, we analyzed the mode of hepatic spread from gallbladder carcinoma by examining immunohistochemically the resected specimens taken from 52 patients with hepatic spread. In summary, direct liver invasion and portal tract invasion, which featured intrahepatic lymphatic invasion, were the main modes of hepatic spread from resectable disease. The mode of hepatic spread independently predicted long-term survival after resection for patients with gallbladder carcinoma. Hepatic metastatic nodules indicated a dismal outcome after resection.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：胆道外科学、胆嚢癌、肝内進展様式、リンパ管侵襲、静脈侵襲、モノクローナル抗体、肝切除術、癌の転移

1. 研究開始当初の背景

(1) 胆嚢癌根治手術の際の肝切除範囲に関しては一定の見解がない。これは、本症の肝内進展様式が未解明なことによるものと考えられる。

(2) 研究者らは、以前、胆嚢癌の肝内進展様式では直接浸潤とグリソン鞘内進展とが優位であることを報告した。このグリソン鞘内進展の主役は脈管侵襲であるが、通常組織検索でリンパ管浸潤か静脈浸潤かを鑑別することは困難であった。

(3) D2-40 モノクローナル抗体および CD34 モノクローナル抗体の両者を用いた免疫組織化学染色により、リンパ管浸潤と静脈浸潤との鑑別は可能となることから、「グリソン鞘内進展の主役はリンパ管浸潤か？静脈浸潤か？」の問題に決着を付けることができると着想して本研究を企画した。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、「D2-40 モノクローナル抗体、CD34 モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学による胆嚢癌の肝内進展様式の解明」である。

(2) 最終目標は、「肝内進展様式に基づいた胆嚢癌の肝切除範囲の提唱」である。

3. 研究の方法

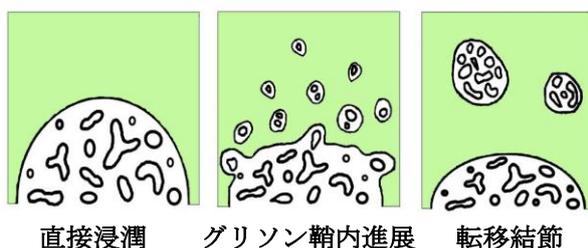
(1) 肝内進展を有する胆嚢癌 52 症例の切除標本を対象として、D2-40 モノクローナル抗体および CD34 モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色を行い、肝内微小転移巣がリンパ管浸潤であるか静脈浸潤であるかを解析する。

(2) 肝臓内における肝内微小転移巣の分布についても解析し、胆嚢癌に対する適切な肝切除範囲を明らかにする。肝内進展様式が術後遠隔成績に与える影響についても明らかにする。

(3) 以下、研究方法を具体的に述べる。

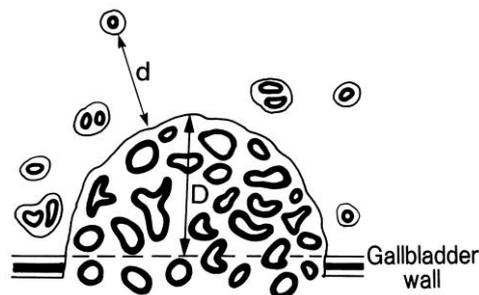
① 肝内進展様式の検討

肝浸潤部の切片を検鏡し、肝内進展様式を、直接浸潤、グリソン鞘内進展、転移結節の3様式（下図）に分けて記載する。



② グリソン鞘内進展の肝内分布の検討

切除肝標本においてグリソン鞘内進展巣を組織学的に検出し、個々の症例において、「肝内直接浸潤の深さ (D)」および「肝内直接浸潤の外縁」と「最も遠方のグリソン鞘内進展巣」との距離 (d) を計測する (下図)。



③ 免疫組織化学染色による検討

肝浸潤部組織のパラフィン包埋ブロックから3枚ずつの連続薄切切片を作製し、通常のHE染色、D2-40モノクローナル抗体およびCD34モノクローナル抗体を用いた免疫染色を行って検鏡する。グリソン鞘内進展巣がリンパ管浸潤か静脈浸潤かを判定する。

4. 研究成果

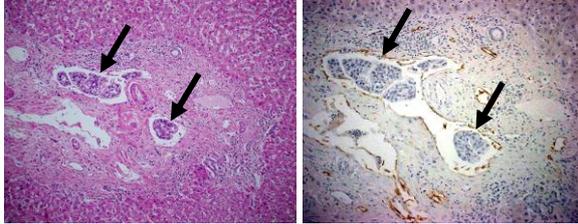
【目的】胆嚢癌の肝内進展様式を解明し、肝内進展様式が切除後の遠隔成績に与える影響を検討する。さらに、胆嚢癌に対する妥当な肝切除範囲を決定する。

【方法】根治切除が実施された胆嚢癌187症例のうち、肝内進展が陽性であった52症例 (28%) を対象とした。各症例の肝切除標本を、HE染色およびリンパ管内皮マーカー (D2-40モノクローナル抗体) / 血管内皮マーカー (CD34モノクローナル抗体) を用いた免疫組織化学染色により検索した。

【成績】肝内進展様式を、①肝内直接浸潤、②グリソン鞘内進展、③肝内転移結節の3型に分類すると、①単独は10例、②は31例、③は11例であった。グリソン鞘内進展陽性の31例では、リンパ管侵襲は全例で陽性 (下図)、静脈侵襲は3例のみで陽性であった。グリソン鞘内進展例では、「肝内直接浸潤の深さ (x)」と「最も遠方のグリソン鞘内進展巣までの距離 (y)」とが正の相関を示した ($r = 0.55389$; $P = 0.0072$; $y = 1.899 + 0.141x$)。自験例における「最も遠方のグリソン鞘内進展巣までの距離 (y)」の最大値は11.5mmであった。グリソン鞘内進展はリンパ管侵襲と関連し ($P < 0.001$)、肝内転移結節は静脈侵襲と関連した ($P < 0.042$)。肝内進展様式は独立予後因子であり ($P < 0.001$)、肝内転移結節陽性例は術後1年以内にすべて原病死したが、他の肝内進展様式では長期生存例も得られた。

【結論】胆嚢癌の肝内進展様式ではグリソン鞘内進展が優位であり、その主な機序はリンパ行性進展である (下図)。肝内転移結節は血

行性転移と考えられ、根治切除後の予後は極めて不良である。一方、他の肝内進展様式に対しては根治切除を追求すべきである。胆嚢癌の肝切除では、グリソン鞘内進展を考慮して肝切除範囲を決定すべきであり、「20mm以上の肝切離マージン」は妥当と考えられる。



図：胆嚢癌のグリソン鞘内進展（矢印）

左：HE染色（グリソン鞘内の拡張した脈管内に癌細胞を認める）、右：D2-40抗体を用いた免疫組織化学（拡張した脈管の内皮は褐色に染色され、その脈管はリンパ管と同定される）、×160

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計8件）

- ① Shirai Y, Sakata J, Wakai T, Ohashi T, Hatakeyama K. “Extended” radical cholecystectomy for gallbladder cancer: long-term outcomes, indications, and limitations. *World Journal of Gastroenterology* 2012 (掲載確定済み)、査読有
- ② Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Tsuchiya Y, Nomura T, Hatakeyama K. Surgical Outcomes of Minor Hepatectomy for Locally Advanced Gallbladder Carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2012; 59. doi: 10.5754/hge12097 (掲載確定済み)、査読有
- ③ 若井俊文、坂田 純、大橋 拓、井上 真、白井良夫、畠山勝義：胆嚢癌肝内進展様式とその診断. *肝胆膵* 2012; 64:523-530、査読無
- ④ 若井俊文、白井良夫、坂田 純、大橋 拓、山口尚之、味岡洋一、畠山勝義：pT2-3(ss/se)胆嚢癌に対する外科切除. *肝胆膵画像* 2012; 14: 23-29、査読無
- ⑤ Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Nagahashi M, Ajioka Y, Hatakeyama K. Mode of hepatic spread from gallbladder carcinoma: an immunohistochemical analysis of 42 hepatectomized specimens. *American Journal of Surgical Pathology* 2010; 34: 65-74、査読有
- ⑥ Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Number of positive lymph nodes independently determines the prognosis after resection in patients with gallbladder carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2010; 17: 1831-1840、査読有

〔学会発表〕（計0件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白井 良夫 (SHIRAI YOSHIO)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：50216173

(2) 研究分担者

若井 俊文 (WAKAI TOSHIFUMI)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：50372470

(3) 連携研究者

該当なし