

## 胆嚢癌のリスクファクター —特に胆嚢結石症と陶器様胆嚢との関連について—

安次富裕哉, 木村 理, 渡邊利広, 菅原秀一郎, 蘆野光樹, 高橋良輔, 中野 亮

山形大学医学部外科学第一講座  
(平成30年11月30日受理)

### 抄 録

胆嚢癌は術前診断が難しく、予後不良な疾患である。その治療成績を向上させるには、ハイリスクグループを特定することが重要である。

Kimuraらは高齢者主体の剖検例を対象とした胆嚢癌の検討を報告している。4,482例の検索では、胆嚢結石は957例 (21.4%)、胆嚢癌は94例 (2.1%) に認められた。胆嚢結石保有957例のうち胆嚢癌合併は57例 (6.0%) に見られ、胆嚢結石非保有例3,525例における胆嚢癌の頻度1.0%に比べ有意に高率であった ( $p < 0.01$ )。また胆嚢結石の種類に関しては、胆嚢癌非合併例に比べ合併例にコレステロール石が有意に高率に認められ ( $p < 0.05$ )、胆嚢結石、特にコレステロール石が胆嚢癌の危険因子となっている可能性が示唆された (Am J Gastroenterol 84: 386-390, 1989)。また剖検例3,000例の検索では、胆嚢癌は80例 (2.67%) にみられ、このうち無症状胆嚢癌は15例 (剖検例の0.5%、胆嚢癌の18.8%) に認められた。有症状群では全例がStage IVでコレステロール石の合併頻度は40.9%だったのに対し、無症状群ではStage Iが80%を占め、また全例コレステロール石であった (Cancer 64: 98-103, 1989)。

以前より胆嚢癌のリスクファクターとされているものの一つに、陶器様胆嚢がある。その頻度は0.14~1.1%とされ、まれである。陶器様胆嚢の胆嚢癌合併に関しては、1950~60年代の古い報告においては10~22%と高頻度だが、近年 (2000年代) の報告では0~4.5%と比較的低頻度である。本邦においては陶器様胆嚢やその胆嚢癌合併頻度に関する大規模な集計は近年なされていない。陶器様胆嚢の取り扱いに関しては未だ議論の余地があり、またその実態解明には多施設間での調査が必要と考えられた。

キーワード：胆嚢癌、胆嚢結石症、陶器様胆嚢

### 本 文

#### 1. はじめに

胆嚢癌は胆道癌の一つであり、胆嚢に発生する悪性腫瘍である。画像検査では胆嚢腫瘍の良悪性の鑑別は困難であり、また組織生検も困難なことから、ほとんどの症例は術前に組織学的診断を得られないのが現状である。胆嚢には粘膜筋板がないという解剖学的特徴があるため胆嚢癌は早期から周囲組織に浸潤しやすく、いまだ難治性の癌として認識されている。日本肝胆膵外科学会による胆道癌登録事業によると本邦における胆嚢癌の治療成績は、5年生存率でpT1 85.9%、pT2 56.1%、pT3 19.2%、pT4 14.1%と報告されており<sup>1)</sup>、

その予後は決して良好なものではない。胆嚢癌の予後を改善させるためには、ハイリスクグループを特定し、早期の段階で発見・治療することが重要である。胆嚢癌のリスクファクターとしては胆嚢結石症<sup>2)</sup>、肥満<sup>3)</sup>、喫煙<sup>4)</sup> など様々な報告があるが、今回は特に剖検例からみた胆嚢結石症との関連を検討し、また以前より胆嚢癌の合併が問題視されてきた陶器様胆嚢についての文献をまとめ、報告する。

#### 2. 剖検例の検討

Kimuraらは4,482例 (男性2,237例、女性2,245例) の剖検例を詳細に調査し、胆石症や胆嚢癌の検討を行っている<sup>5)</sup>。胆嚢結石は957例 (21.4%、男性404例、女性553例)、胆嚢癌は94例 (2.1%、男性24例、女性70

Table 1. 胆嚢癌と胆石症との関連 (文献5よりデータ引用し作表)。胆石保有例の胆嚢癌合併頻度は非保有例に対し、約6倍の頻度となっていた。

	胆嚢癌/胆嚢結石(+)	胆嚢癌/胆嚢結石(-)
男性	14/404 (3.5%)	11/1833 (0.6%)
女性	43/553 (7.8%)	26/1692 (1.5%)
計	57/957 (6.0%)	37/3525 (1.0%)

例)にそれぞれ認めた。胆嚢結石・胆嚢癌の頻度は、男性では加齢とともに高くなる傾向を示したが、女性では特に傾向を示さなかった。男女ともに胆嚢結石保有例の胆嚢癌合併頻度は加齢による増加は見られなかった。男女別の胆嚢癌と胆石症との関連をみると、胆石の有無にかかわらず、胆嚢癌の頻度は有意に女性が高かった ( $p<0.01$ )。また胆嚢癌合併頻度は、胆石非保有例1.0%に対し胆石保有例6.0%と、有意に高率であった ( $p<0.01$ ) (Table 1)。剖検時に偶然発見された比較的早期の胆嚢癌12例のうち胆石合併は6例(50%)であり、進展した胆嚢癌82例における胆石合併51例(62.2%)との間に有意差は認めなかった。しかし非胆嚢癌例における胆石の頻度(20.5%)と比較すると有意に高率であった ( $p<0.01$ )。胆嚢結石合併胆嚢癌57例のうち、詳細な検討が可能であった41例では、コレステロール結石19例(46.3%)、ピリルビン結石16例(39.0%)、その他6例(14.6%)であった。対照として検索した非胆嚢癌剖検例632例中の胆嚢結石95例ではコレステロール結石28例(29.5%)、ピリルビン結石54例(56.8%)、その他13例(13.7%)であり、胆嚢癌例は非胆嚢癌例に比較しコレステロール結石が有意に高率に認められた ( $p<0.05$ )。

またKimuraらは剖検例における無症状胆嚢癌の検討も行っている<sup>6)</sup>。3,000例(男性1,541例、女性1,459例)を対象とし、胆嚢を肉眼的・組織学的に観察した。胆嚢癌は80例(2.67%、男性21例、女性59例)にみられ、生前に切除された11例を除いた69例(男性16例、女性53例)を、生前に症状を示さなかった無症状群15例と何らかの症状を有していた54例に分類し、比較検討した。平均年齢、男女比、胆嚢結石合併率には両群間に有意差は見られなかった。有症状群では胆嚢結石合併例におけるコレステロール結石の頻度は40.9%だったのに対し、無症状群では全例コレステロール結石であった (Table 2)。このことは前記の所見と合わせ、コレステロール結石と胆嚢癌発生との関連性が示唆される。また無症状胆嚢癌のStageはStage I

Table 2. 非切除胆嚢癌の無症状群と有症状群の特徴 (文献6よりデータ引用し作表)。無症状群の胆石保有例では、全例コレステロール結石であった。

	無症状群 (n=15)	有症状群 (n=54)
平均年齢(歳)	85.9	81.0
男性:女性	1:2.75	1:3.5
胆嚢結石合併例	7 (46.7%)	31 (57.4%)
コレステロール結石 /胆嚢結石合併	100	40.9

80.0%、II 6.7%、III 13.3% (胆道癌取り扱い規約第2版)と比較的早期の症例が多かったが、Stage I 癌でもssまで浸潤を示したものが7例と過半数を占めていた。このことは胆嚢が粘膜筋板を持たず、癌が早期に浸潤しやすいという性質をよく反映している。

このように胆嚢結石症、特にコレステロール結石と胆嚢癌には密接な関連があると思われる。Laiら<sup>7)</sup>によるコホート研究では胆嚢結石症は胆嚢癌のリスクファクターであり、相対危険度は2.52であった。またRandira<sup>8)</sup>によるコホート研究と症例対象研究をまとめたメタアナリシスでは、胆嚢結石症は相対危険度4.9と最も強い胆嚢癌のリスクファクターであったと報告している。これらの報告では結石の種類まで言及はしていないが、Tazumaら<sup>9)</sup>の報告でもコレステロール結石と胆嚢癌の関連を指摘している。胆嚢癌のリスクファクターに関する過去の報告では、肥満<sup>3)</sup>や血清トリグリセリド高値、血清HDL低値<sup>10)</sup>などが挙げられているが、これらの因子はコレステロール結石との関連も示唆されるものであり、コレステロール結石の形成を介して胆嚢癌のリスクファクターとなっている可能性がある。そのため胆嚢癌のリスクを低減させるためには、食生活や生活習慣などの指導も重要と考えられる。しかし胆嚢結石症と胆嚢癌の直接的な因果関係は証明されておらず<sup>11)</sup>、また無症候性胆嚢結石症の経過観察例における胆嚢癌発生率は年間0.01~0.02%と低い<sup>12)</sup>ため、すべての胆嚢結石症を予防的胆嚢摘出術の適応とするコンセンサスは得られていない。

### 3. 陶器様胆嚢について

陶器様胆嚢 (porcelain gallbladder) とは胆嚢壁がびまん性に石灰化し、磁器様の変化を来したもので、

Table 3. 陶器様胆嚢の頻度と胆嚢癌合併率における、代表的な報告のまとめ。頻度は陶器様胆嚢/胆嚢摘出術、胆嚢癌合併率は胆嚢癌/陶器様胆嚢。

報告年	報告者	頻度	胆嚢癌合併率
1959	Cornell <sup>8)</sup>	0.40% (16/4,271)	12.5% (2/16)
1966	Polk <sup>14)</sup>	-	22.0% (22/100)
1979	菅野 <sup>9)</sup>	0.40% (2/467)	11.1% (5/45)
1980	紅谷 <sup>17)</sup>	-	10.0% (3/30)
1990	内村 <sup>10)</sup>	0.80% (18/2,366)	-
1991	青沼 <sup>18)</sup>	-	13.4% (22/164)
1994	瀬尾 <sup>19)</sup>	-	12.1% (18/149)
2001	Towfigh <sup>11)</sup>	0.14% (15/10,741)	0% (0/15)
2001	Stephen <sup>12)</sup>	0.17% (44/25,900)	4.5% (2/44)
2011	Khan <sup>13)</sup>	1.1% (13/1,200)	0% (0/13)
2014	田川 <sup>20)</sup>	-	22.0% (9/41)

その頻度は0.14~1.1%<sup>13)-18)</sup>とまれな病態である。陶器様胆嚢の頻度と胆嚢癌合併率について、代表的な報告のまとめをTable 3に示す。1959年のCornellら<sup>13)</sup>の報告では12.5% (16例中2例)、1966年のPolkら<sup>19)</sup>の報告では22.0% (100例中22例)の癌合併率であったため、陶器様胆嚢は胆嚢癌のリスクファクターであるとして治療の原則は外科的切除とされた。その後、陶器様胆嚢を石灰化のパターンから分類し、癌の合併率に差があったとする報告がなされた。Kaneら<sup>20)</sup>は陶器様胆嚢を超音波検査所見からType I (後方音響陰影を伴う半月状高エコー)、Type II (様々な音響陰影を伴う両凸性の曲線状エコー)、Type III (後方音響陰影を伴う不正なエコー塊)に分類し、完全石灰化型 (Type I) では癌の合併はないが、不完全型 (Type II・III) では癌合併が多いとした。またStephenら<sup>17)</sup>は石灰化胆嚢にはselective mucosal calcificationとdiffuse intramural calcificationの2パターンがあり、前者では胆嚢癌を合併しやすいが、後者では合併例は無かったとしている。

しかしTowfighら<sup>16)</sup>、Stephenら<sup>17)</sup>、Khanら<sup>18)</sup>によって行われた最近の検討では、癌合併率は0~4.5%とこれまで想定されていたよりも低値となっていた。この差異について筆者らは、生活環境や食生活などの変化が影響しているのかもしれない、と述べている。陶器様胆嚢の中でも無症候性の症例や、生命予後が限られている症例、重大な併存疾患を抱えている症例では、必ずしも予防的胆嚢摘出術は勧められない、とする報告<sup>16), 21), 22)</sup>もあり、その取扱いについては未だ議論の余

地がある。

本邦の報告<sup>14), 15), 22)-25)</sup>では、陶器様胆嚢の胆嚢癌合併率は10~22%と高値であった。しかし海外での報告は胆嚢摘出術症例における陶器様胆嚢・胆嚢癌合併頻度であるのに対し、本邦の検討はあくまでも陶器様胆嚢の報告例を集計したものであるため、単純な比較はできない。本邦において陶器様胆嚢に関する大規模な検討は近年行われておらず、その実態を解明するためには、多施設間での検討が必要であろう。

#### 4. おわりに

胆嚢癌は予後不良な疾患であり、その治療成績を改善させるためには無症状期で拾い上げることが重要である。剖検例における検討でも胆嚢結石はリスクファクターの一つと考えられたが、無症候性胆嚢結石症も含めすべての胆嚢結石症を手術適応病変として扱う根拠には乏しい。陶器様胆嚢に関しても、その取扱いに關してはまだ定見はない。そのため手術適応の決定は、様々なリスクファクターの有無だけでなく、患者背景を含めた総合的な判断のもとになされるべきであろう。

#### 文 献

- Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A, Tkada T, Miyazaki M, Nagakawa T: Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 16: 1-7
- Randi G, Franceschi S, La Vecchia C: Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591-1602
- Larsson SC, Wolk A: A Obesity and the risk of gallbladder cancer: meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96: 1457-1461
- Yagy K, Kikuchi S, Obata Y, Lin Y, Ishibashi T, Kurosawa M, et al: Cigarette smoking, alcohol drinking and the risk of gallbladder cancer death: a prospective cohort study in Japan. *Int J Cancer* 2008; 122: 924-929
- Wataru K, Hiroyuki S, Akira K, Yasuhiko M: Carcinoma of Gallbladder and Extrahepatic Bile Duct in Autopsy Cases of the Aged, with Special Reference to Its Relationship to Gallstones. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 386-390
- Wataru K, Hideo N, Akira K, Yasuhiko M: Clinicopathologic Study of Asymptomatic Gallbladder Carcinoma Found at Autopsy. *Cancer* 1989; 64: 98-103

7. Lai HC, Chang SN, Lin CC, Chen CC, Chou JW, Peng CY, et al.: Does diabetes mellitus with or without gallstones increase the risk of gallbladder cancer? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol* 2013; 48: 856-865
8. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C: Gallbladder cancer world: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591-1602
9. Tazuma S, Kajiyama G: Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder. The impact of chronic inflammation and gallstones. *Langenbeck's Arch Surg* 2001; 386: 224-229
10. Andreotti G, Chen J, Gao YT, Rashid A, Chang SC, Shen MC, et al.: Serum lipid levels and the risk of biliary tract cancers and biliary stones: A population-based study in China. *Int J Cancer* 2009; 122: 2322-2329
11. Gurusamy KS, Davidson BR: Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 229-244
12. 大谷和広, 千々岩一男, 大内田次郎, 甲斐真弘: 胆石症・胆嚢ポリープの切除適応について. *外科* 2009; 71: 29-33
13. Cornell CM, Clarke R: Vicarious Calcification Involving the Gallbladder. *Ann Surg* 1959; 149: 267-272
14. 菅野千治, 平田善久, 菅原英治, 阿部正, 井関恒, 石田茂登男, 他: 陶器様胆嚢の2例と本邦報告例の統計的観察. *日本臨床外科学会雑誌* 1979; 40: 835-837
15. 内村正幸, 脇慎治, 木田栄郎, 神田和弘, 成田一之, 武藤良弘: 陶器様胆嚢. *肝胆膵* 1990; 21: 477-480
16. Towfigh S, Mcfadden DW, Cortina GR, Thompson JE, Tompkins RK, Chandler C, et al.: Porcelain Gallbladder Is Not Associated with Gallbladder Carcinoma. *Am Surg* 2001; 67: 7-10
17. Stephen AE, Berger DL: Carcinoma in the porcelain gallbladder: A relationship revisited. *Surgery* 2001; 129: 699-703
18. Khan ZS, Livingston EH, Huerta S: Reassessing the Need for Prophylactic Surgery in Patients With Porcelain Gallbladder: Case Series and Systematic Review of the Literature. *Arch Surg* 2001; 146: 1143-1147
19. Polk HC Jr: Carcinoma and the calcified gall bladder. *Gastroenterology* 1966; 50: 582-585
20. Kane RA, Jacob R, Katz J, Costello P: Porcelain Gallbladder: Ultrasound and CT Appearance. *Radiology* 1984; 152: 137-141
21. Chen GL, Akmal Y, DiFronzo AL, Vuong B, O'Connor V: Porcelain gallbladder: no longer an indication for prophylactic cholecystectomy. *Am Surg* 2015; 81: 936-940
22. 紅谷明, 大森耕一郎, 蜂巢忠, 柏原英彦, 横山健郎, 遠藤保利: 陶器様胆嚢の1例. *医療* 1980; 34: 69-72
23. 青沼宏, 畑真, 渡辺信夫: 陶器様胆嚢. *日本臨床外科学会雑誌* 1991; 52: 2462-2467
24. 瀬尾泰雄, 有地茂生: 巨大卵巣嚢胞腺癌に併存した陶器様胆嚢の1例: 陶器様胆嚢本邦報告例149例の検討. *日本臨床外科学会雑誌* 1994; 55: 716-723
25. 田川寛子, 松尾亮太, 宮木陽, 宮澤美季, 高岡和彦: 陶器様胆嚢に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例. *日本外科系連会誌* 2014; 39: 282-288

## **Risk factors for gallbladder carcinoma: especially gallbladder stone and porcelain gallbladder**

**Yuya Ashitomi, Wataru Kimura, Toshihiro Watanabe, Shuichiro Sugawara,  
Koki Ashino, Ryosuke Takahashi, Ryo Nakano**

*First Department of Surgery, Yamagata University Graduate School of Medical Science*

### **ABSTRACT**

The preoperative diagnosis of gallbladder carcinoma is difficult, and its prognosis is poor. It is important to specify the risk factor for gallbladder carcinoma to improve its prognosis.

Kimura W et al. studied gallbladder carcinoma in autopsy cases. They reviewed 4,482 cases, gallbladder stones were observed in 957 cases, and carcinoma was observed in 94 cases. Fifty-seven of the 957 cases with stones involved carcinoma, even though only 37 of the 3,525 cases without stones involved carcinoma ( $p < 0.01$ ). In the cases of gallbladder stones with carcinoma, there was a higher incidence of cholesterol stones than in cases without carcinoma ( $p < 0.01$ ). It is suggested that gallbladder stones, especially cholesterol stones, are a risk factor for the carcinoma. Kimura W et al. also reported a study of 3,000 autopsy cases. Fifteen of 80 gallbladder carcinoma cases were asymptomatic. Although all were of Stage IV and the incidence of cholesterol stones was 40.9% in symptomatic cases, 80% were of Stage I and all cases involved cholesterol stones in the asymptomatic cases.

Porcelain gallbladder (PGB) has been considered as a risk factor for gallbladder carcinoma. The incidence of PGB is reported to be 0.14-1.1%. In contrast to studies from the 1950s and 1960s, recent studies have shown a low incidence of carcinoma in PGB. PGB has not been surveyed in Japan. Therefore, an extensive investigation should be performed.

**Key words:** gallbladder carcinoma, gallbladder stone, porcelain gallbladder