HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A study of the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma focusing on lymph node metastasis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	中山, 智英
Description	配架番号：2188
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11958号
Issue Date	2015-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60052
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomohide_Nakayama_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　中山　智英

学 位 論 文 題 名

A study of the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma focusing on lymph node metastasis
(肝内胆管癌におけるリンパ節転移と手術治療に関する研究)

【背景と目的】

肝内胆管癌は肝内および2次分枝より肝側の胆管上皮に発生する悪性腫瘍と定義され、癌取扱い規約では原発性肝癌に分類される疾患である。古くから肝内胆管癌の治療成績向上のため、多くの研究結果が報告されているが、根治切除後の長期成績は5年生存率8~29%、生存期間中央値19〜31ヶ月と未だ満足のいくものではない。発生母地が肝内胆管に由来するために自覚症状が出にくく、診断時にはすでに進行癌で見つかる場合が多い点や、有効な化学療法の報告が少ない点などが低い治療成績の要因に挙げられている。特に、他の消化器癌と比較し大きく異なるところは根治切除を施行されてもリンパ節転移陽性症例の予後が極めて不良な事である。肝内胆管癌根治切除後の長期成績の検討では、多くの研究でリンパ節転移陽性症例の5年生存率は0%であり、強力な予後規定因子として報告されてきた。これらの結果を受け、現在では他の消化器癌で通常施行されている所属リンパ節郭清も推奨されていない。本邦の癌取扱い規約でも所属リンパ節転移と大動脈周囲リンパ節転移の区別がなされず、リンパ節転移が陽性であれば遠隔転移と同等とみなされ、StgaeⅣBに区分されている。そこで、肝内胆管癌でリンパ節転移に対する考え方が他の消化器癌と大きく異なる理由を過去の報告から検討して見ると、所属リンパ節郭清が施行されていない研究がほとんどであり、さらに大動脈周囲リンパ節を特定してその転移状況を詳細に検索している研究はなかったことが理由と考えられる。つまり、大動脈周囲および所属リンパ節の転移状況の解析を行わず、所属リンパ節転移は大動脈周囲リンパ節転移と同等の進行度、すなわち遠隔転移とみなし病期は最も進行したStageⅣBと認識され続けてきたのである。私は肝内胆管癌根治切除症例におけるリンパ節転移の予後に与える影響や、郭清の意義について真の答えを出すため、現在、最も精度が高い診断法である術中迅速病理検査にて組織学的に転移陽性症例を除外し、転移陰性症例のみに対し所属リンパ節郭清を伴う根治切除術を施行するべきと考え、1998年以降、この方針に基づきprospectiveに症例の蓄積を行ってきた。

【対象と方法】

北海道大学病院消化器外科Ⅱにおいて、1998年9月〜2010年8月に肝内胆管癌の診断にて開腹手術を施行された77例のうち、非切除となった25例、および根治切除を施行されたが術後永久標本で大動脈周囲リンパ節転移が陽性と判明した(迅速病理診断偽陰性症例)2例と、術後補助化学療法を施行された3例を除く、計47例を本研究の対象症例とした。この治療戦略によって得られた臨床データから①全生存期間・無再発生存期間の検討、および予後規定因子の抽出、②抽出された独立予後規定因子の検討(他因子との関連や再発形式の検討)、③リンパ節転移部位の検討、④大動脈周囲リンパ節転移診断能(画像診断・迅速病理診断)について解析し、所属リンパ節転移が肝内胆管癌根治切除症例の予後に与える影響、および所属リンパ節郭清の意義に関して検証した。

【結果】

①全 47 例の 5 年全生存率は 28%で、所属リンパ節転移陽性症例の 5 年生存率は 20%と所属リンパ節転移の有無で生存率に差がなかった。また、所属リンパ節転移の有無は、全生存期間・無再発生存期間に関する予後規定因子として抽出されず、術中輸血施行の有無が全生存期間・無再発生存期間の両者で独立した予後規定因子として抽出された。②術中輸血を施行した症例では、局所再発と比較し有意に遠隔転移再発症例を多く認めた。③リンパ節転移陽性症例 14 例の転移部位を検討すると 14 例全例で肝十二指腸間膜(No.12)あるいは総肝動脈周囲リンパ節(No.8)のいずれかに転移を認めた。胃小弯リンパ節(No.3,No.7)に転移を認めた症例は 2 例あり、いずれも左葉原発の症例で肝十二指腸間膜、および総肝動脈周囲にも転移を認め、広範囲にリンパ節転移を認めた症例であった。膵頭後面リンパ節(No.13)に転移を認めた症例も 1 例認めた。④大動脈周囲リンパ節転移の術前 CT 上のサイズでの診断能を検討したが、短径 9mm 以上を転移陽性とした場合に最大 PPV60%が得られた。また、術中迅速病理検査の PPV は 100%、NPV は 96%であった。13 例のみでの検討であるが、PET での大動脈周囲リンパ節転移診断の PPV は 67%であった。

【考察】

今回の研究結果で、所属リンパ節転移陽性でも 5 年生存率 20%と過去の報告と比較して良好な数字が得られた最大の理由は、すでに systemic disease と判断される大動脈周囲リンパ節転移陽性症例を病理学的検査にてほぼ的確に除外し得た結果と考えられる。所属リンパ節転移は限局的な病態であるため、遠隔転移としての大動脈周囲リンパ節転移を除外し、系統的リンパ節郭清を行うことで比較的良好な成績が得られたと考えられる。

本研究のように全生存・無再発生存期間の独立した予後規定因子として術中輸血が抽出された研究は未だ無い。しかし、胃癌・結腸癌・肝細胞癌・膵癌など他の癌種ではすでに同様の報告されており、輸血により誘導される宿主の免疫抑制状態が癌再発を促進する機序が考えられている。輸血症例の再発形式の検討では、局所再発に比べ遠隔転移再発の割合が有意に多かった。

本研究結果から肝内から大動脈周囲リンパ節への主たる経路は肝十二指腸間膜(No.12)、もしくは総肝動脈周囲(No.8)リンパ節を通る経路であることが推察された。また、膵頭部後面(No.13)リンパ節までの広範囲郭清は必要と考えられ、肝外胆管癌で定義されているものと同様に肝十二指腸間膜から総肝動脈周囲、さらに膵頭部周囲までのリンパ節郭清が、肝内胆管癌においても至適範囲と考えられた。

本研究では FDG-PET の診断能は PPV 67%に過ぎず、積極的に活用することは困難であり、大動脈周囲リンパ節転移陽性症例を最も確実に診断するには、手技は煩雑であるが現時点では迅速病理診断が最も有用な方法であると思われた。

【結論】

本研究によって、遠隔転移のない肝内胆管癌において組織学的に大動脈周囲リンパ節転移が陰性であれば、たとえ所属リンパ節転移を来たしていても、その郭清を伴う根治切除を施行する事で一定の予後が期待できることを示すことができた。本研究は遠隔転移としての大動脈周囲リンパ節転移症例が確実に除外され、所属リンパ節郭清を全例に施行した症例を集積した唯一の研究であり、この結果によって肝内胆管癌根治切除における所属リンパ節郭清の意義とその予後に与える影響を初めて示すことができた。しかし、今回の研究結果をより確実なものにするためには、より多くの症例数と観察期間の延長が必要である。本研究結果を報告する事で、他施設においても本研究で用いた strategy (大動脈周囲リンパ節郭清、術中迅速病理診断、所属リンパ節郭清)に則り治療された肝内胆管癌根治切除症例が多く蓄積され、肝内胆管癌根治切除術における所属リンパ節転移郭清の意義について、より確固たる事実が明らかになることを期待する。