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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　中山　智英

	主査	准教授	神山　俊哉
審査担当者	副査	教　授	平野　　聡
	副査	教　授	山下　啓子
	副査	准教授	本間　明宏

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)

肝内胆管癌に対する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が、他の消化器癌と比較し大きく異なる点は、リンパ節転移陽性症例の予後が極めて悪い点である。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、強い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は routine に施行されている所属リンパ節郭清も推奨されておらず、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、リンパ節転移陽性であれば遠隔転移と同等とみなされ Stgae ⅣB に区分されている。しかし、過去の報告では所属リンパ節郭清が routine に施行されていない研究がほとんどであり、さらには大動脈周囲リンパ節の転移状況が対象全例で検索されている研究が存在せず、大動脈周囲リンパ節および所属リンパ節の転移状況が全く不明なまま解析されている結果をもとに、所属リンパ節転移は大動脈周囲リンパ節転移と区別なく、遠隔転移陽性例と同等と認識され続けてきた。本研究では、肝内胆管癌根治切除症例における所属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は、確実に大動脈周囲リンパ節転移陽性症例を対象から除外し、所属リンパ節郭清を付加する根治切除を施行した対象群での検討が必要と考えた。すなわち、大動脈周囲リンパ節を迅速病理検査で検索し､転移陰性を確認してから所属リンパ節郭清を伴う根治切除を施行する strategy で根治切除症例を蓄積してきた。その結果、所属リンパ節転移陽性症例でも 5 年生存率は 20%を得られ、所属リンパ節転移の有無は予後規定因子として抽出されないことが判明した。また、独立した予後規定因子として抽出された術中輸血の検討では、輸血群で優位に遠隔転移症例が多く、輸血による全身の免疫抑制状態が誘導されていた可能性も考えられた。リンパ節転移部位の検討では、リンパ節転移陽性症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、

もしくは両方に転移を認め、胃小弯リンパ節(No.3,No.7)に転移を認めた症例を 2 例、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。大動脈リンパ節転移診断能の検討では、CT での検討ではリンパ節の短径が 9mm 以上を陽性とした場合の PPV (Positive Predictive Value)は 60%であり、PET を用いた検討では PPV が 67%であったのに対し。迅速病理検査での検討では PPV が 90%であった。

スライドを用いた口頭発表後、副査 山下教授よりリンパ節転移個数による予後の違いについて質問があった。次に、副査 本間准教授より化学療法を施行した 3 例、および迅速診断で大動脈周囲リンパ節転移陰性と診断し永久標本で陽性となった 2 例を対象から除外した理由について質問があった。また、大動脈周囲リンパ節転移陽性症例を根治切除の適応から除外する理由について質問があった。続いて、副査 平野教授より末梢に発生した孤立性の肝内胆管癌と本研究での対象症例のような肝門領域に発生する肝内胆管癌との違いについて、また、免疫染色などで判明するリンパ節の微小転移症例が対象群に混在している可能性や、そのような症例が生存解析の結果に与えた影響について質問があった。最後に、主査 神山准教授より、No. $16a_2$ 領域のリンパ節転移の可能性や同部位の検索の必要性について質問があり、さらに今回の研究結果を踏まえた今後の治療戦略について質問があった。

いずれの質問に対しても申請者はその主旨をよく理解し、自らの研究内容と文献的考察を交えて適切に回答した。

本研究により、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。すなわち、肝内胆管癌根治切除症例における所属リンパ節郭清の意義と郭清後の予後に与える影響が初めて示され、これまでにない新しい知見を見出すことができた。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を授与されるのに充分な資格を有すると判定した。