



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A study of the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma focusing on lymph node metastasis
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11958
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60053
Type	doctoral thesis
File Information	Tomohide_Nakayama.pdf



学 位 論 文

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)

2015 年 9 月

北 海 道 大 学

中 山 智 英

Tomohide Nakayama

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	3 頁
略語表	7 頁
対象および検討方法	8 頁
結果	14 頁
考察	26 頁
総括および結論	29 頁
謝辞	30 頁
引用文献	31 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Nakayama T, Tsuchikawa T, Shichinohe T, Nakamura T, Ebihara Y, Hirano S.
Pathological Confirmation of Para-Aortic Lymph Node Status as a Potential Criterion for the Selection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients for Radical Resection with Regional Lymph Node Dissection
World Journal of Surgery 38, 1763-1768 (2014)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 中山 智英, 田中栄一, 川村武史, 三浦巧, 斎藤博紀, 松井あや, 加藤健太郎, 川崎亮輔, 松本譲, 土川貴裕, 七戸俊明, 平野 聡, 近藤 哲
演題名：肝内胆管癌に対する外科的治療方針
学会名：第 45 回日本肝癌研究会, 2009 年 7 月, 福岡
2. 中山 智英, 田中 栄一, 川村 武史, 三浦 巧, 斎藤 博紀, 松井 あや, 加藤 健太郎, 川崎 亮輔, 松本 譲, 土川 貴裕, 七戸 俊明, 平野 聡, 近藤 哲
演題名：肝内胆管癌における切除成績と予後規定因子の検討
学会名：第 110 回日本外科学会定期学術集会, 2010 年 4 月, 名古屋
3. Nakayama Tomohide, Tanaka E, Kawamura T, Miura T, Saito H, Teramoto K, Murakami S, Tamoto E, Takada M, Matsumoto J, Kato K, Tsuchikawa T, Shichinohe T, Hirano S, and Kondo S
演題名：Is the lymph node metastasis considered as a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma?
学会名：The 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society, August 2010, Gifu
4. 中山智英, 田中栄一, 田本英司, 高田実, 寺本賢一, 村上壮一, 加藤健太郎, 松本譲, 土川貴裕, 七戸俊明, 平野聡, 近藤哲
演題名：肝内胆管癌に対する所属リンパ節郭清の意義についての検討
学会名：第 38 回日本肝臓学会東部会, 2010 年 12 月, 東京
5. 中山 智英, 田中 栄一, 新田 健雄, 寺村 紘一, 那須 裕也, 檜崎 肇, 川村 武史,

齊藤 博紀, 三浦 巧, 高田 実, 田本 英司, 寺本 賢一, 村上 壮一, 加藤 健太郎,
松本 譲, 土川 貴裕, 七戸 俊明, 平野 聡, 近藤 哲

演題名：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および予後規定
因子の検討

学会名：第 111 回日本外科学会定期学術集会，2011 年 5 月，東京

緒言

肝内胆管癌は、肝内もしくは二次分枝よりも肝側の胆管上皮に発生する悪性腫瘍と定義され、本邦で用いられている癌取り扱い規約¹でも、国際的に広く汎用されているUICC(The Union for International Cancer Control)²における疾患分類でも、原発性肝癌の中に分類されている。発生頻度は、胆管癌全体に占める割合が5～20%と低く³⁻⁵、原発性肝癌の中でも、肝細胞癌94.2%に対し肝内胆管癌は4.1%を占めるに過ぎず⁴、疫学的には発生頻度の低い疾患といえる。発生頻度の低い疾患ではあるが、近年、罹患率は国際的に増加傾向にあり、日本や東南アジアの好発地域はもちろん^{6,7}、欧米でも増加している⁸⁻¹¹。肝内胆管癌の発癌に対するリスクファクターの研究も数多く報告されており、原発性硬化性胆管炎¹²⁻¹⁴や肝内結石¹⁵、肝内寄生虫¹⁶などの慢性肝疾患の関与は古くから知られており、最近では糖尿病¹⁷、炎症性腸疾患¹²、ウイルス性やアルコール性肝硬変などの関与¹⁸⁻²⁰も指摘されており、欧米での罹患率増加の原因の一つと推察されている。このように、肝内胆管癌に対する多くの疫学調査により肝内胆管癌のハイリスク患者群などが解明されつつあるが、近年、罹患率に加え死亡率も世界的に増加している^{4,9-11,21}。このような状況の中、発症リスクが高い患者を割り出し、リスク因子の除去により発癌を抑えることや、ハイリスク患者に対するスクリーニング検査で早期発見を試みようとする動きもあるが、未だ治療成績の向上には結びついていないのが現状である。

治療成績が向上しない理由の一つに、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い点が挙げられ、症状発現時にはすでに進行癌で遠隔転移を伴っていることも多い²²。さらには、有効な化学療法の実績は未だ少なく、肝内胆管癌に対する治療法は外科的切除が予後を改善する唯一の方法とされている^{4,5,23}。しかしながら、根治切除を行う事ができた症例でも術後の長期成績は不良であり、5年生存率8～29%、生存期間中央値19～31ヵ月と未だ満足のものではない²⁴⁻²⁹。難治癌とされる肝門部胆管癌切除後の5年生存率18%～34%³⁰⁻³⁹、あるいは遠位胆管癌の5年生存率20%～51%^{3,5,40-43}と比較しても、本疾患の長期成績はきわめて不良である。また、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悪い点である。

これまで多くの **high volume center** から、肝内胆管癌根治切除後の成績が報告されているが、ほとんどの研究でリンパ節転移の有無が極めて強い予後規定因子として報告されており、リンパ節転移陽性症例の5年生存率が0%との報告が多数存在している^{25,29,44-49}。肝門部胆管癌および遠位胆管癌のリンパ節転移症例の予後を見てみると、それぞれ11%～27%^{31,33,37,50,51}、16%～32%^{3,41-43}と、リンパ節転移陽性例は陰性例より成績は不良であるものの、肝内胆管癌とは異なり、5年生存率0%との報告は極めて希で

ある。このように、肝内胆管癌においてリンパ節転移陽性は極めて強い予後因子として認識されている。

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、本邦で用いられている原発性肝癌取扱規約¹では、所属リンパ節転移は大動脈周囲リンパ節転移と区別されず、さらには、リンパ節転移が存在するのみで、遠隔転移と同等とみなされ **StageIVB** に区分されている。それは直近の第 5 版¹でも変わっていない。一方、他の消化器癌(食道癌、胃癌、大腸癌、Vater 乳頭部癌、膵癌、胆嚢癌、肝外胆管癌)の癌取り扱い規約や UICC²における TNM 分類を見ても、所属リンパ節転移が遠隔転移と同等と認識されているものは一つも存在しない。さらには、肝内胆管癌根治切除症例については所属リンパ節郭清も予後改善に寄与しないとの意見がほとんどを占め⁵²⁻⁵⁴、NCCN のガイドライン⁵⁵でもリンパ節郭清は **staging** の意味合いが強く、積極的に推奨されていない。

では、なぜ肝内胆管癌だけが上記のように認識されているのかを過去の論文報告から検討すると、まず一つに、所属リンパ節郭清を **routine** に施行していない施設からの報告が大半を占めていることが判明した。術前の画像所見により転移診断を行い、転移が疑わしい場合のみ郭清を施行している症例を集積した研究がほとんどであった^{25,56-58}。しかし、胆道癌では術前画像所見でリンパ節転移診断を確実に行うことは難しく、Noji ら⁵⁹は術前 CT 検査による所属リンパ節転移の PPV (Positive Predictive value) が 23-67%であったと報告している。よって、術前にリンパ節転陰性と診断され郭清を省略した症例の中には、リンパ節転移として癌が遺残している症例が混在していると推察される。

また、郭清を省略している理由として郭清範囲の広さも影響していると考えられる。肝内から大動脈周囲リンパ節へのリンパ流は、大きく 3 つの経路 (①肝十二指腸間膜 (No.12)から膵頭部周囲(No.13,17)、もしくは総肝動脈周囲(No.8a,8p)を経由する経路、②胃小弯リンパ節(No.3, No.7)を経由する経路、③下横隔動脈経由もしくは直接大動脈周囲リンパ節へ跳躍転移する経路) が考えられている⁶⁰が、ほとんどは①の経路をたどり、基本的には肝十二指腸間膜から膵頭部周囲・総肝動脈周囲が所属リンパ節の領域と考えられる。実際に肝門部胆管癌⁶¹⁻⁶³や遠位胆管癌^{41,64}、そして胆嚢癌^{65,66}におけるリンパ節転移経路の検討でも、同じように肝十二指腸間膜からは膵頭部もしくは総肝動脈周囲を経由して大動脈周囲リンパ節へ向かうことが知られている。Alfredo ら⁶⁷による肝門部胆管癌と肝内胆管癌のリンパ節転移部位の比較検討でも、転移部位はいずれも肝十二指腸間膜が最も多く、次いで膵頭周囲リンパ節であったと報告されており、Kitagawa らの報告⁶⁸でも肝門部胆管癌の転移部位では No.12 が 47%と最も多く、次いで門脈周囲 31%、総肝動脈周囲 27%、膵頭後面 15%、腹腔動脈周囲 6%と報告されている。つまり、肝門部胆管癌や遠位胆管癌、胆嚢癌など、他の胆道癌で定義され

ている肝十二指腸間膜(No.12)から臍頭部周囲(No.13, No.17)、そして総肝動脈周囲(No.8)のリンパ節が、肝内胆管癌においても至適郭清範囲として考えられる。さらには、前述の②のように胃小弯リンパ節を経由する経路も考えられ、Igami ら⁴⁸も左葉原発の肝内胆管癌の21%で胃小弯リンパ節への転移を認めたと報告しており、左葉原発腫瘍の場合の胃小弯リンパ節郭清の必要性について言及している。このように、確実に所属リンパ節の郭清を施行するには、肝十二指腸間膜内、総肝動脈周囲、臍頭部周囲までの広範囲のリンパ節郭清に加え、場合によっては胃小弯リンパ節まで郭清する必要があり、この煩雑さもリンパ節郭清を確実に施行した症例を集積した研究が少なかった理由の一つと考えられた。

さらに、大動脈周囲リンパ節の転移状況が明らかにされている研究も存在しない事が分かった。数少ない全例の所属リンパ節郭清を施行している Uenishi ら²⁷、Shirai ら⁶⁹の報告においても、約半数の症例で大動脈周囲リンパ節の転移状況が不明のまま検討され、かつ、大動脈周囲リンパ節と所属リンパ節が区別されずに議論されていた。もし、術前画像診断によって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できるのであれば問題はないが、大動脈周囲リンパ節の転移診断を術前診断で確実に行う事は困難である。術前診断として最も汎用されているCT検査をもってしても、大動脈周囲リンパ節転移診断のPPVは13-36%と報告されている⁷⁰。近年では、FDG-PETによるリンパ節転移診断の報告も散見され、肝内胆管癌症例におけるFDG-PETでのリンパ節転移診断のPPVは89%であったと報告されている⁷¹が転移陽性症例を確実に診断するには至っていない。従って、術前画像診断では遠隔転移と同等と考えられる大動脈周囲リンパ節転移陽性の症例を確実に除外することは困難であり、大動脈周囲リンパ節転移の有無が確実な方法で検討されている研究は皆無であると考えられる。

このように、本邦では肝内胆管癌に対しては大動脈周囲および所属リンパ節の転移状況が不明なまま解析された検討結果もとに、所属リンパ節転移=大動脈周囲リンパ節転移=遠隔転移=Stage IVB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検査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根治切除から確実に除外し、陰性症例のみに対し所属リンパ節郭清を付加する根治切除を施行する study design を組立て、1998年以降 prospective に症例の蓄積をおこなってきた。

本研究は、この一貫した治療戦略により得られた臨床データから①全生存率・無再発生存率の検討、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ものである。

本研究の結果、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ず、所属リンパ節転移陽性症例でも5年生存率20%という比較的良好な成績であることが判明した。このことから、大動脈周囲リンパ節転移が組織学的に陰性であれば、所属リンパ節転移が陽性であっても、それは癌が限局した病態であり、所属リンパ節郭清が予後改善に寄与する可能性がある事が示唆された。

本研究のように、肝内胆管癌根治切除症例対して全症例において大動脈周囲リンパ節の転移状況を組織学的に検討し、かつ所属リンパ節郭清が施行されている研究は過去に報告が無い。よって、本研究の結果は肝内胆管癌の治療戦略において、新しい知見を見出す可能性を有すると考えられた。

略語表

本文中および図表中で使用した略語は以下のとおりである。

ALT; alanine aminotransferase

AST; aspartate aminotransferase

CA19-9; carbohydrate antigen 19-9

CEA; carcinoembryonic antigen

CT; computed Tomography

CRP; c-reactive protein

ERCP; endoscopic retrograde cholangiopancreatography

FDG-PET; fluorodeoxyglucose positron emission tomography

ICG 15min; indocyanine green retention rate at 15 minutes

MRI; magnetic resonance imaging

NCCN; National Comprehensive Cancer Network

NPV; negative predictive value

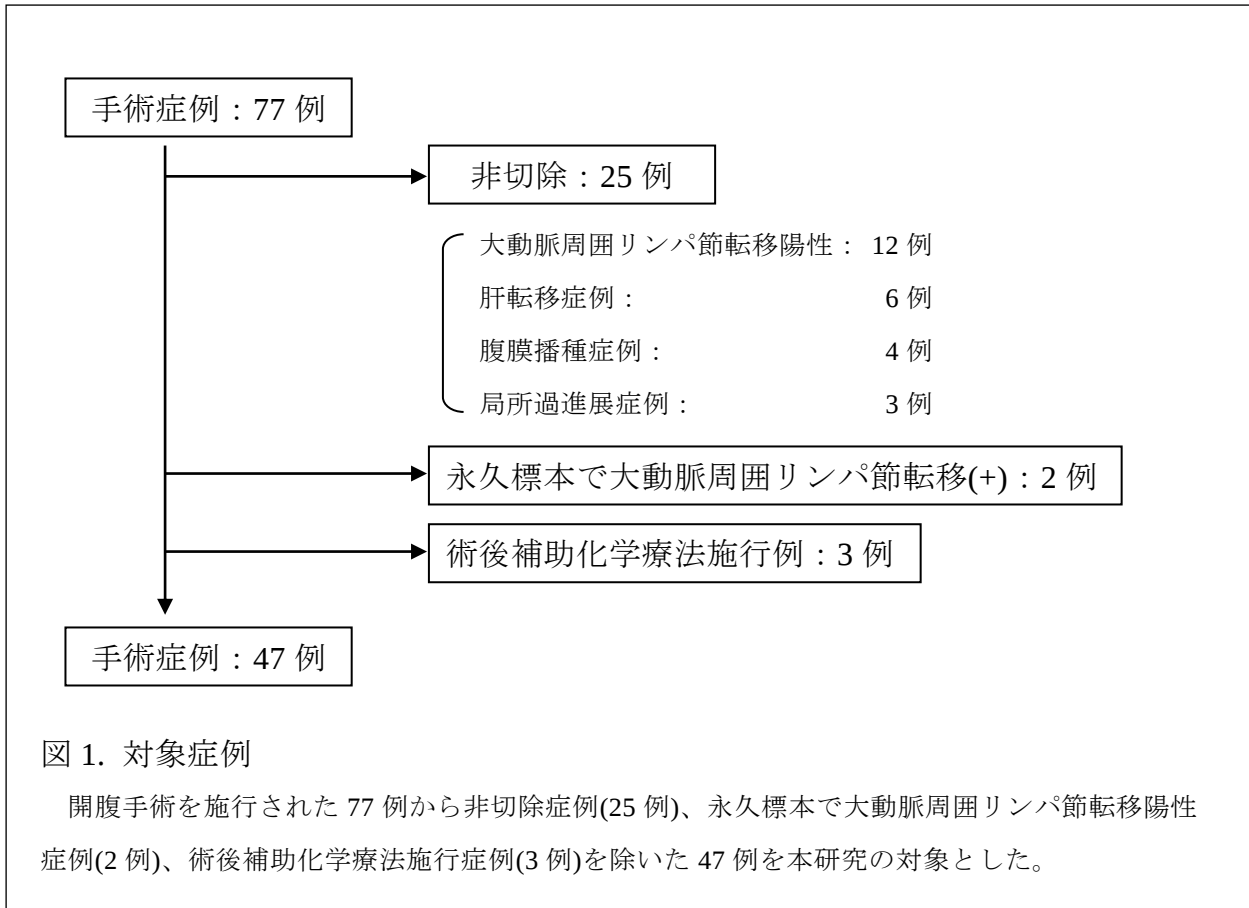
PPV; positive predictive value

UICC; The Union for International Cancer Control

対象および検討方法

・対象症例

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。(図1)。



・術前画像診断

術前画像評価は胸腹部造影CT、腹部MRI、腹部超音波検査を全症例に施行し、症例によっては胆管内病変の評価のためERCPや全身の転移検索のためFDG-PETを追加し、術前診断を行った。FDG-PETについては、77例中13例(根治切除症例11例、非切除症例2例)に施行した。

CT上のサイズによる大動脈周囲リンパ節転移診断能を検討するため、取扱い規約¹上の大動脈周囲リンパ節No.16b1領域のリンパ節のうち短径が最大のものをリンパ節最大径として集積し、病理学的診断と比較した。またFDG-PETによる大動脈周囲リンパ節転移診断能を検討する際には、FDGの集積を認めたものを転移陽性と診断し、病理学的診断と比較した。

・肝内胆管癌の診断基準

肝内胆管癌の診断は胆管二次分枝およびそれより上流(肝側)の胆管に由来するものと定義し、混合型肝癌は対象から除外した。肝門に近い肝内胆管癌は肝門部胆管癌(図2)との鑑別を要する場合があるが、術後、摘出標本の病理所見で腫瘍の主座(中心)が2次分枝より末梢に存在するものを肝内胆管癌と診断した。



図2. 肝内胆管癌および肝門部胆管癌の病理検査所見肉眼像

左：肝内胆管癌。右：肝門部胆管癌。腫瘍の主座(矢印)が胆管の2次分枝より中枢にある。

・根治切除適応基準

根治切除の適応は、局所過進展(他臓器および血管合併切除再建を施行しても根治切除ができないと判断した症例)、肝内転移、腹膜播種、大動脈周囲リンパ節転移のないものを根治切除の適応とした。

・大動脈周囲リンパ節郭清、術中迅速病理診断

大動脈周囲リンパ節は開腹直後に No.16b1 領域(頭側縁：左腎静脈、左側縁：左卵巣(精巣)静脈流入部、右側縁：下大静脈右側、尾側縁：下腸間膜動脈根部)のリンパ節を en bloc に郭清(図3)し、術中に back table にて摘出組織中の全リンパ節を pick-up 後、迅速病理検査に供した。迅速病理検査では各リンパ節に対し最低3つの切片を作成し鏡検し、リンパ節転移陰性症例のみ根治切除に移行した。

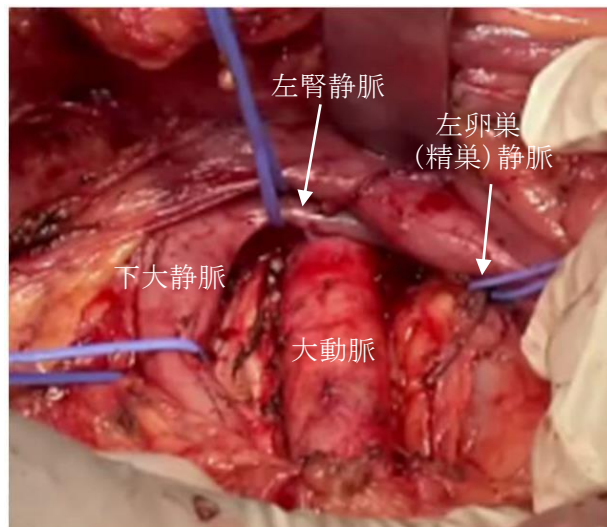


図 3. 大動脈周囲リンパ節(No.16b1)郭清終了後の写真

開腹直後に No.16b1 領域のリンパ節を en bloc に郭清し、迅速病理診断に提出。

・術式選択、所属リンパ節郭清範囲

肝切除は区域切除以上を基本とし、他臓器、動脈・門脈、肝静脈への浸潤が疑われる場合でも、根治切除が可能と判断した場合、合併切除再建を行った。所属リンパ節の郭清範囲は肝十二指腸間膜(No.12)・総肝動脈周囲(No.8)・脾頭後面リンパ節(No.13)を全例に施行した。左葉原発腫瘍の場合は胃小弯側リンパ節(No.1, No.3, No.7)を1~数個サンプリングし、迅速診断にて転移陽性の場合、小弯郭清を追加した(図 4)。

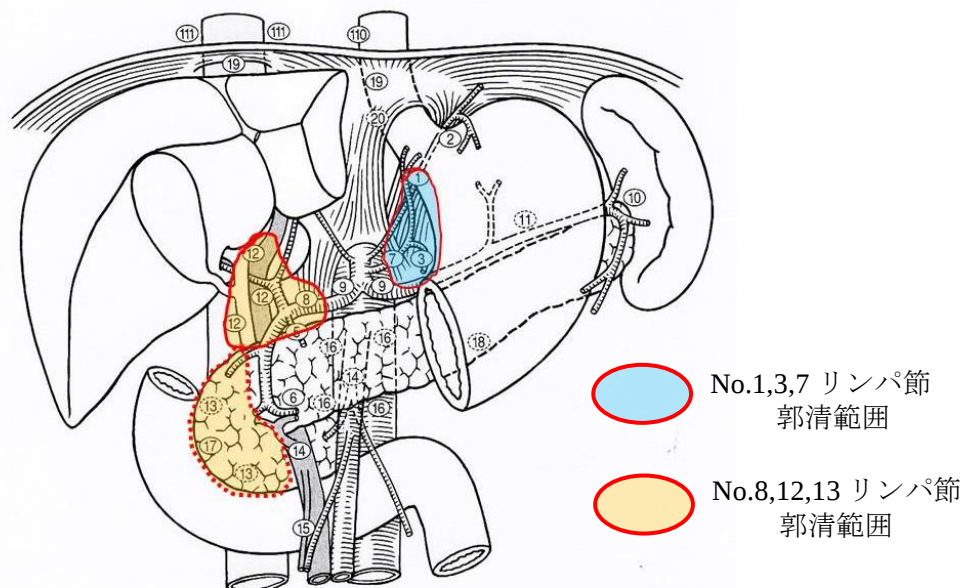


図 4. 所属リンパ節郭清範囲

肝十二指腸間膜(No.12)・総肝動脈周囲(No.8)・脾頭後面(No.13)を郭清。左葉原発腫瘍の場合、胃小弯側のリンパ節をサンプリングし、転移陽性の場合小弯郭清を追加。

・対象の内訳

性別は男性 29 例、女性 18 例、年齢中央値は 66 歳(40~80 歳)であった。開腹後非切除と判定された 25 例の要因の内訳は大動脈周囲リンパ節転移陽性が 12 例と最も多く、続いて肝内転移 6 例、腹膜播種 4 例、局所高度進展 3 例であった(図 1)。肉眼型では腫瘤形成型またはその優越型が 38 例、胆管浸潤型が 4 例、胆管内発育型が 5 例であった。術式は肝右葉(±左尾状葉)切除を 8 例(17%)に、肝左葉(±尾状葉)切除を 28 例(60%)に、右三区域切除を 2 例(4%)に、左三区域切除を 5 例(11%)に、右前区域切除を 2 例(4%)に、左外側区切除を 1 例(2%)に、S3+S4 切除を 1 例(2%)に施行した(表 1)。他臓器合併切除は肝動脈合併切除再建を 5 例、門脈合併切除再建を 8 例(動脈合併切除再建 3 例を含む)、肝静脈・下大静脈合併切除再建を 10 例に併施した。また、肝外胆管切除は 38 例(81%)に併施した(表 2)。

表 1. 選択術式の内訳

術式	症例数	%
部分切除	0	0
S3+S4 切除	1	2
左外側区切除 (S2+S3)	1	2
右前区域切除 (S5+S8)	2	4
葉切除		
右葉切除 (S5~8)	3	6
右葉尾状葉 (S1+S5~8)	5	11
左葉切除(S2~4)	1	2
左葉尾状葉切除 (S1~4)	27	58
三区域切除		
右三区域切除(S1+S4~8)	2	4
左三区域切除(S1~5+S8)	5	11
計	47	100

表 2. 合併切除術式の内訳

合併切除	症例数	%
肝外胆管切除	38	81
門脈合併切除再建	8	17
肝動脈合併切除再建	5	11
肝静脈・下大静脈合併切除	10	21

・術後合併症・手術関連死亡率

根治切除例 47 例中、2 例が肝不全および敗血症にて在院死亡した(死亡率 4%)。1 例は左三区域切除+下大静脈合併切除例で、もう 1 例が肝右葉尾状葉切除+肝外胆管切除施行例であった。術後合併症は 27 例(57%)に認め、最も高頻度であったものは胆汁瘻の 8 例であった。リンパ節郭清と関連する合併症である難治性腹水は 5 例に認めたが、すべての症例で保存的に改善した(表 3)。

表 3. 術後合併症と手術関連死亡

合併症	27 例/47 例(57%)	症例数	手術関連死亡	2 例/47 例(4%)	症例数
胆汁瘻		8	敗血症		1
腹腔内膿瘍		7	肝不全		1
難治性腹水		5			
高ビリルビン血症		3			
瘝液瘻		2			
イレウス		2			
胃内容物排泄遅延		2			
難治性胸水		1			
胆管炎		1			
※重複あり					

・ Staging

Staging は UICC 7th2 を使用し、肉眼型(腫瘍形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型)の分類については原発性肝癌取扱規約第 5 版¹の分類を使用した(図 5)。



腫瘍形成型



胆管浸潤型



胆管内発育型

図 5. 肉眼型の分類

腫瘍形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型の 3 型に分類し、2 つ以上の肉眼型をもつ場合は、「+」記号で併記した(例：腫瘍形成型+胆管浸潤型)。

・術後観察期間

観察期間の中央値(range)は 54 カ月(12-155 カ月)で、全 47 例が観察期間中、予後追跡可能であった。

・統計学的解析方法

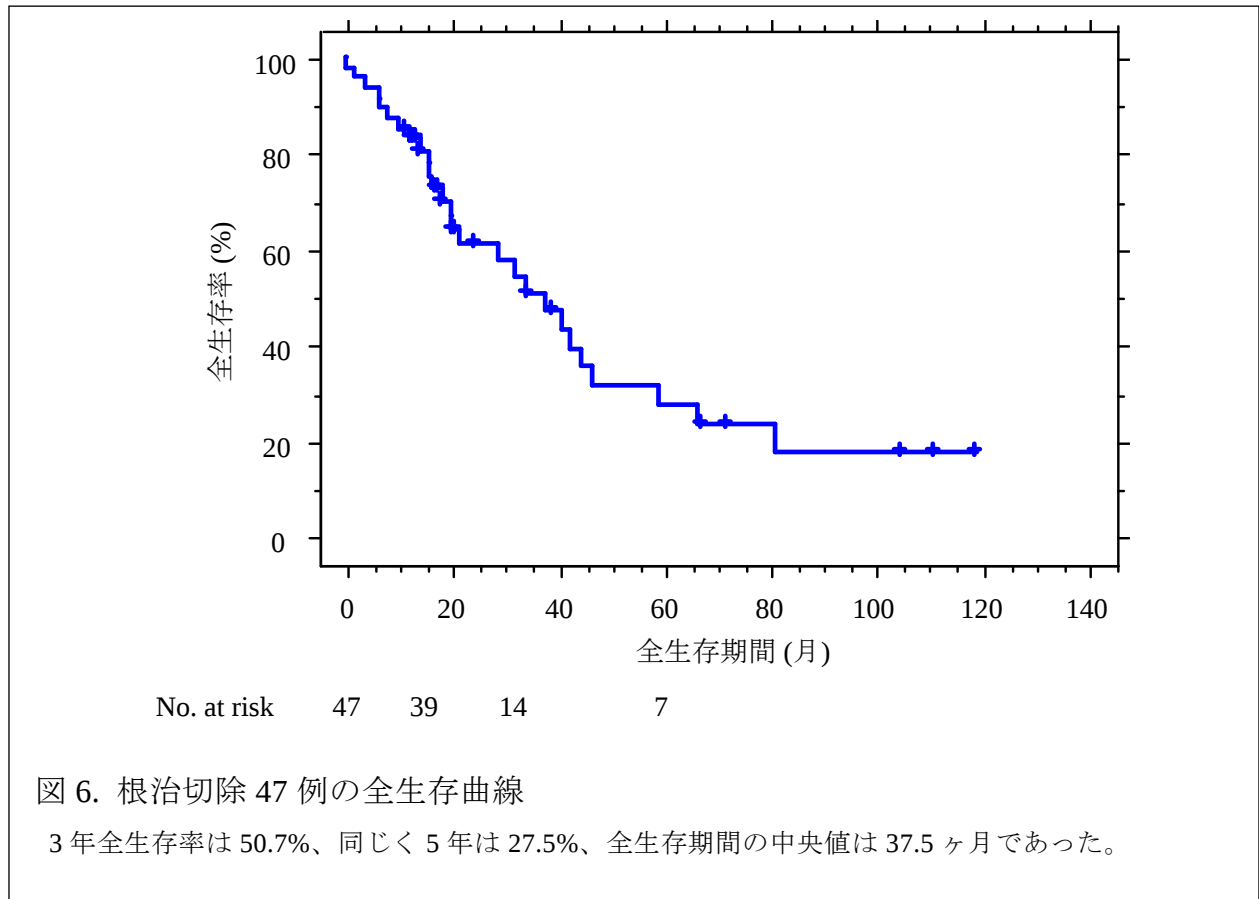
対象 47 例の患者因子(性別、年齢、術前黄疸有無、肝炎ウイルス有無、AST、ALT、血小板数、CRP、プロトロンビン時間、術前 ICG15 分値(ICG 15min)、術前 CEA 値、術前 CA19-9 値)、手術/治療因子(肝葉切除の有無、胆管切除の有無、門脈合併切除再建の有無、肝動脈合併切除再建の有無、肝静脈/下大静脈合併切除再建の有無、手術時間、出血量、術中輸血(自己血輸血を除く濃厚赤血球液)の有無、腫瘍因子(肉眼型、腫瘍径、腫瘍個数、発育形式、漿膜浸潤の有無(s)、門脈侵襲の有無(vp)、静脈侵襲の有無(vv)、動脈侵襲の有無(va)、胆管侵襲の有無(b)、リンパ管浸潤の有無(ly)、静脈浸潤の有無(v)、神経周囲浸潤の有無(pn)、所属リンパ節転移の有無、UICC² staging、組織学的切除断端陽性/陰性)について各因子を二分化し、生存分析(全生存率、無再発生存率)は Kaplan Meier 法を用いて行い、Log-rank test による群間比較を行なった。無再発生存率は他病死を打ち切りとし、画像診断上、明らかな再発所見をもって発生とした。 $p<0.05$ を有意差ありと判定し、有意差が得られた因子について Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。2 因子間のデータ比較には χ^2 test を用い、期待値が 5 以下の項目があった場合、フィッシャーの直接確率検定を行った。有意差が得られた因子を用いてロジスティック回帰分析を行った。

結果

① 根治切除症例の全生存率・無再発生存率・予後規定因子の検討

・根治切除全 47 例の全生存率

根治切除 47 例の 3 年/5 年全生存率は 50.7% / 27.5%、全生存期間の中央値は 37.5 ヶ月であった(図 6)。



・根治切除全 47 例の全生存期間に関する予後規定因子の検討(単変量解析)

単変量解析では門脈合併切除再建(+) ($p=0.0139$)、肝動脈合併切除再建(+) ($p=0.0011$)、出血量 $\geq 1800\text{ml}$ ($p=0.0181$)、術中輸血(+) ($p=0.0006$)、切除断端陽性 ($p=0.0062$)の 5 因子が予後規定因子として抽出された(表 4)。所属リンパ節転移陽性例の 5 年全生存率は 20%で、所属リンパ節転移の有無では有意差は認めなかった ($p=0.0886$) (図 7)。

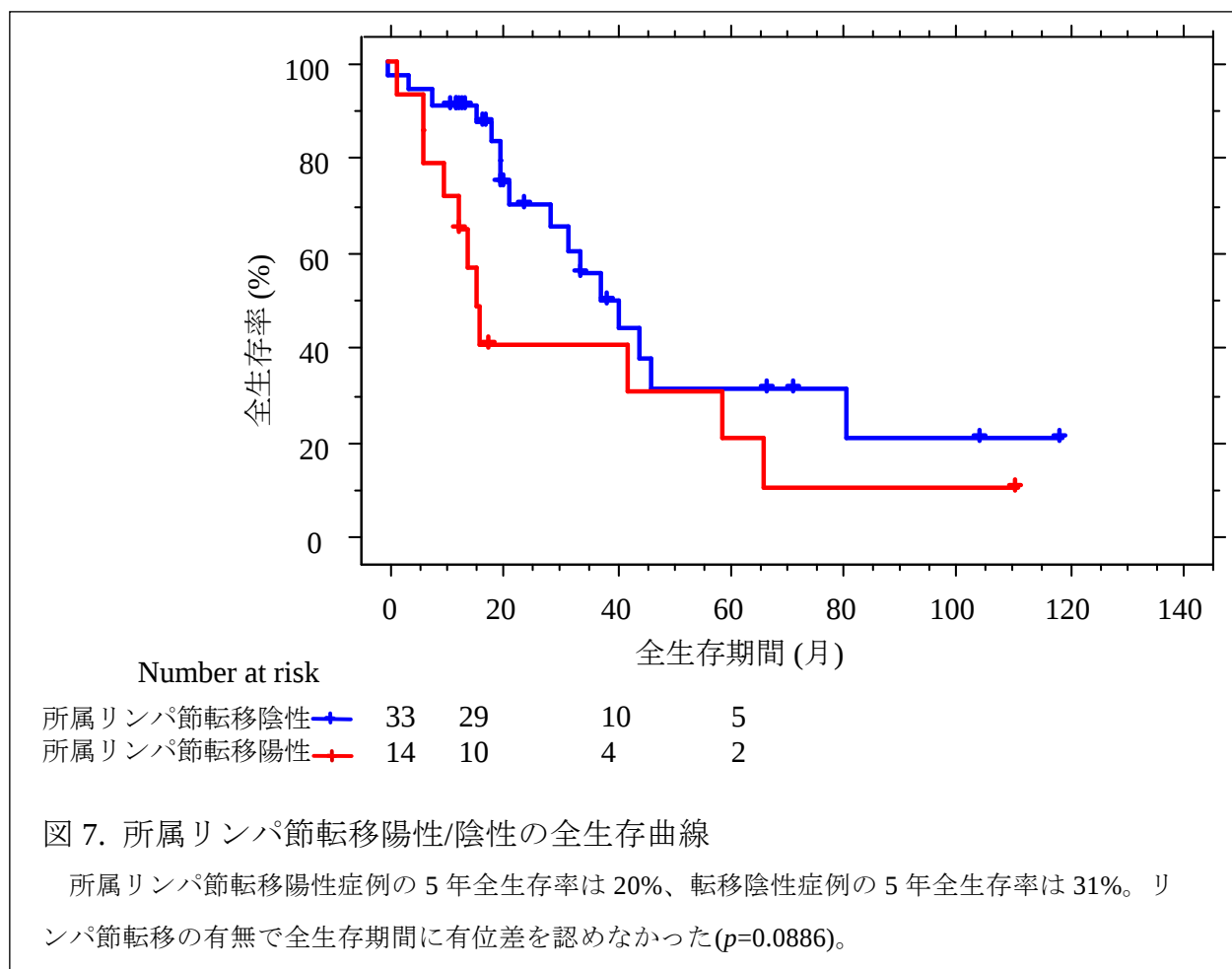
表4. 全生存期間に関する予後規定因子の検討(単変量解析)

因子	症例数	全生存率		全生存期間中央値 (月)	Log Rank test p value
		3年- (%)	5年- (%)		
全症例	47	51	28	37.5	
性別					
男性	29	44	22	31.9	0.6243
女性	18	67	40	44.5	
年齢					
<65	22	44	15	31.9	0.1340
≥65	25	59	42	59.1	
術前黄疸					
(+)	11	55	55	66.4	0.4075
(-)	36	49	20	33.9	
肝炎ウイルス					
(+)	5	60	40	46.4	0.7599
(-)	42	48	24	33.9	
AST					
<40	33	54	29	37.5	0.4164
≥40	14	41	20	31.9	
ALT					
<40	25	68	34	44.5	0.1006
≥40	22	30	20	28.7	
血小板数					
≤200	21	37	12	21.2	0.1372
>200	26	61	36	42.2	
CRP					
≥1	14	42	42	31.9	0.5018
<1	33	54	22	37.5	
プロトロンビン時間					
≤95%	21	56	42	42.2	0.6062
>95%	26	44	9	33.9	
術前ICG 15min					
<11	25	53	23	37.5	0.4702
≥11	22	49	33	21.2	
術前CEA値					
<6.5	36	51	31	37.5	0.1431
≥6.5	11	55	18	44.5	
術前CA19-9値					
<37	16	79	43	40.8	0.2719
≥37	31	40	22	28.7	
葉切除					
(+)	43	54	27	37.5	0.2920
(-)	4	25	25	15.5	
胆管切除					
(+)	36	54	27	40.8	0.6306
(-)	11	42	28	33.9	
門脈合併切除再建					
(+)	8	17	17	12.3	0.0139
(-)	39	58	29	40.8	
肝静脈・下大静脈合併切除再建					
(+)	10	75	38	46.4	0.4191
(-)	37	48	26	33.9	
肝動脈合併切除再建					
(+)	5	0	0	9.9	0.0011
(-)	42	58	32	40.8	
出血量					
<1800ml	25	66	36	44.5	0.0181
≥1800ml	22	31	20	18.4	
術中輸血					
(+)	20	24	24	15.5	0.0006
(-)	27	70	35	44.5	

(表4続き)

因子	症例数	全生存率		全生存期間中央値 (月)	Log Rank test p value
		3年- (%)	5年- (%)		
手術時間					
< 630 min.	25	63	28	42.2	0.1097
≥ 630 min.	22	36	27	19.8	
肉眼型					0.2061*
腫瘍形成型	18	32	11	21.2	
腫瘍形成型+胆管浸潤	17	63	36	42.2	
腫瘍形成型+胆管内発	3	100	0	44.5	
胆管内発育型	5	80	80	—	
胆管浸潤型	4	25	25	28.7	
腫瘍径					0.8652
< 50mm	25	49	28	33.9	
≥ 50mm	24	52	27	37.5	
腫瘍個数					0.3735
単発	39	50	32	40.8	
多発	8	55	0	37.5	
所属リンパ節転移					0.0886
(+)	14	40	20	15.9	
(-)	33	55	31	34.1	
漿膜浸潤(s)					0.3732
(+)	12	48	12	33.9	
(-)	35	53	35	40.8	
発育形式					0.9613
膨脹性発育(eg)	17	60	25	37.5	
浸潤性発育(ig)	30	46	29	33.9	
門脈侵襲(vp)					0.1323
(+)	27	38	19	28.7	
(-)	20	65	38	44.5	
静脈侵襲(vv)					0.1305
(+)	18	34	22	16.1	
(-)	29	59	30	40.8	
動脈侵襲(va)					0.1562
(+)	5	0	0	16.1	
(-)	42	55	30	40.8	
胆管侵襲(b)					0.8511
(+)	41	48	26	33.9	
(-)	6	75	38	37.5	
リンパ管浸潤(ly)					0.4553
(+)	18	46	20	33.9	
(-)	29	57	38	44.5	
静脈浸潤(v)					0.1003
(+)	31	38	16	28.7	
(-)	16	73	49	44.5	
神経周囲浸潤(pn)					0.1860
(+)	29	41	20	31.9	
(-)	28	69	42	46.4	
pStage(UICC)					0.7415
I,II,III	21	52	28	37.5	
IV A, IV B	26	49	27	31.9	
切除断端癌陽性					0.0062
(+)	6	0	0	15.5	
(-)	41	58	32	40.8	

*, 腫瘍形成型 vs 腫瘍形成型+胆管浸潤型



・全生存期間に関する予後規定因子の検討(多変量解析)

単変量解析にて有位差を認めた 5 つの因子を多変量解析にて検討すると、術中輸血(+) (Risk ratio:3.648, $p=0.0099$)のみが独立した予後規定因子として抽出された(表 5)。所属リンパ節転移の有無は単変量解析で予後規定因子として抽出されなかったが、過去の報告では強い予後規定因子として報告されており、所属リンパ節転移の有無を含めた 6 つの因子にて再度多変量解析を行ったが、所属リンパ節転移の有無は予後因子として抽出されず、多変量解析の結果は同様であった(表 6)。

表 5. 全生存期間に関する予後規定因子の検討(多変量解析)

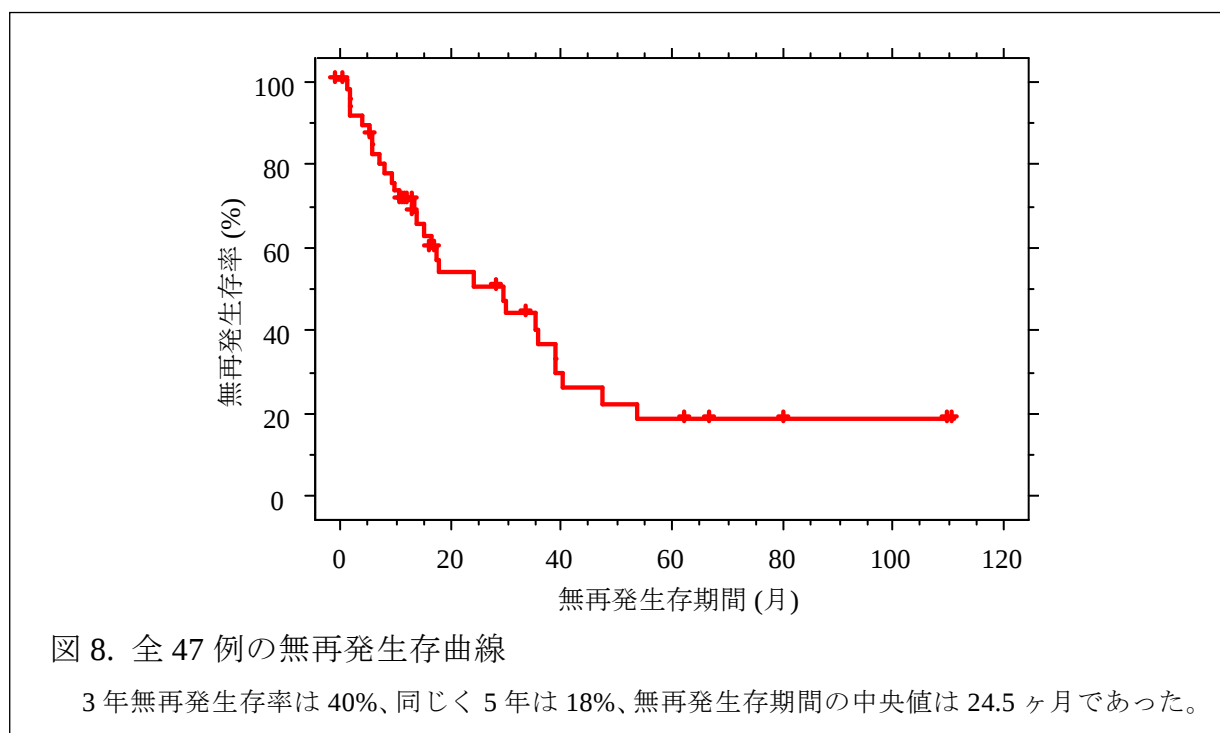
Variables	単変量解析	多変量解析		
	<i>p</i> value	Risk ratio	95% C.I.	<i>p</i> value
切除断端癌陽性				
(+)	0.0062	1.050	0.244 – 4.521	0.9474
門脈合併切除再建				
(+)	0.0139	2.915	0.859 – 9.888	0.0860
肝動脈合併切除再建				
(+)	0.0011	2.824	0.524 – 15.209	0.2269
出血量				
≥1800ml	0.0181	2.042	0.749 – 5.566	0.1628
術中輸血				
(+)	0.0006	3.648	1.364 – 9.756	0.0099

表 6. 全生存期間に関する予後規定因子の検討(多変量解析:所属リンパ節転移を含む)

Variables	単変量解析	多変量解析		
	<i>p</i> value	Risk ratio	95% C.I.	<i>p</i> value
所属リンパ節転移				
(+)	0.0886	1.799	0.719 – 4.496	0.2092
切除断端癌陽性				
(+)	0.0062	1.122	0.242 – 5.200	0.8828
門脈合併切除再建				
(+)	0.0139	2.212	0.647 - 7.559	0.2053
肝動脈合併切除再建				
(+)	0.0011	2.896	0.536 – 15.632	0.2164
出血量				
≥1800ml	0.0181	1.657	0.595 – 4.613	0.3338
術中輸血				
(+)	0.0006	4.161	1.517 – 11.416	0.0056

・根治切除 47 例の術後無再発生存率

観察期間中に 29 例の再発を認めた。無再発生存率は 1 年無再発生存率は 71%、同じく 3 年が 40%、5 年が 18%、無再発生存期間の中央値は 24.5 ヶ月であった(図 8)。



・無再発生存期間に関する予後規定因子の検討(単変量解析/多変量解析)

根治切除 47 例の無再発生存期間に関する予後規定因子を検討した。単変量解析では、静脈浸潤(+)、肝動脈合併切除再建、切除断端陽性、術中輸血(+)¹の 4 因子が抽出され、多変量解析では、静脈浸潤(+)²、術中輸血(+)³が独立した因子として抽出された(表 7)。所属リンパ節転移の有無は無再発生存期間に関する予測因子としても抽出されなかった($p=0.1281$) (図 9)。

表 7. 無再発生存期間に関する予後規定因子の検討(単変量/多変量解析)				
因子	単変量解析	多変量解析		
	<i>p</i> value	Risk ratio	95% C.I.	<i>p</i> value
静脈浸潤				
(+)	0.0370	2.890	1.135－7.353	0.0260
肝動脈合併切除再建				
(+)	0.0493	1.639	0.401－6.700	0.4915
切除断端癌陽性				
(+)	0.0164	1.964	0.549－7.034	0.2995
術中輸血				
(+)	0.0270	3.303	1.371－7.960	0.0077

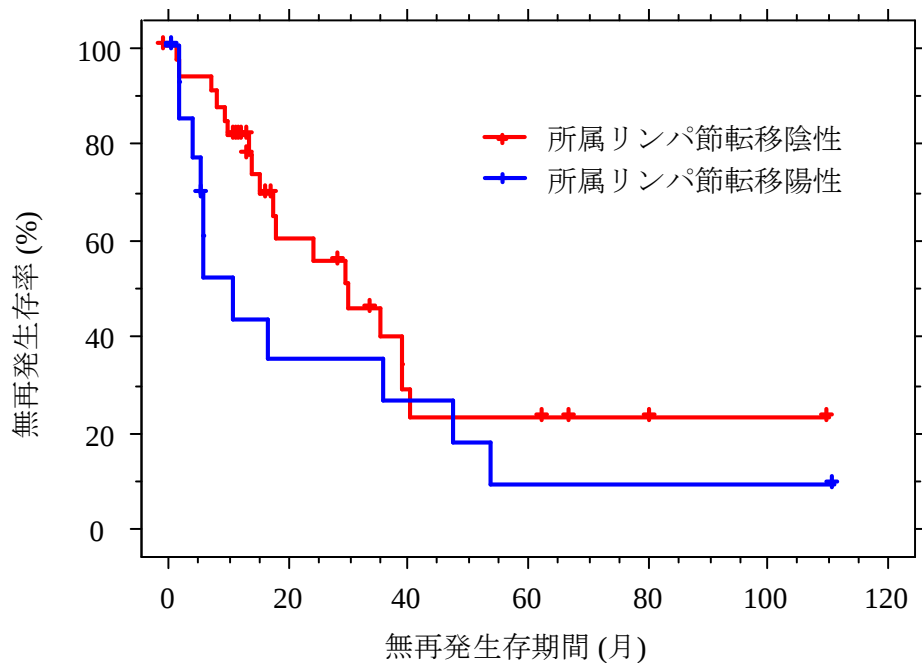


図 9. 所属リンパ節転移陽性/陰性の無再発生存曲線

所属リンパ節転移陽性例の 3 年無再発生存率は 35%、転移陰性例の 3 年無再発生存率は 40%であった。所属リンパ節転移の有無によって無再発生存期間に有位差を認めなかった($p=0.1281$)。

(小括)

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%であり、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方で独立した予後規定因子として抽出された。

② 多変量解析で抽出された予後規定因子:術中輸血の検討

・術中輸血の有無と他因子の関係

多変量解析で抽出された術中輸血の有無と他の因子との関係を検討した。有意差をもって関連を認めた因子は、出血量($\geq 1800\text{ml}$)、術前ヘモグロビン値($\leq 10\text{g/dl}$)、右葉原発腫瘍の 3 因子であり、多変量解析では出血量($\geq 1800\text{ml}$)が独立して抽出された(表 8)。腫瘍径などの腫瘍因子との関連は認めなかった。

表 8. 輸血の有無と他因子の関係(単変量/多変量解析)						
因子	術中輸血(+) n=20	術中輸血(-) n=27	単変量解析	多変量解析		
			<i>p</i> value	Risk ratio	95% C.I.	<i>p</i> value
術前ヘモグロビン値						
≤10g/dl	7(35%)	2(7%)	0.0260	4.926	0.470－ 52.632	0.1833
腫瘍局在						
右葉	8(40%)	3(11%)	0.0353	4.046	0.474－ 34.523	0.2013
出血量						
≥1800ml	17(85%)	5(19%)	<0.0001	29.064	4.773－ 176.978	0.0003

・術中輸血と術後再発形式の検討

術後観察期間内に再発を認めたのは 29 例であり、初発再発形式の内訳は局所再発が 11 例(腹膜播種 9 例、リンパ節再発 2 例)、遠隔転移再発が 18 例(残肝再発 11 例、肺転移 5 例、骨転移 2 例、副腎転移 1 例、脳転移 1 例；重複あり)であった(表 9)。

表 9. 再発症例 29 例の再発部位/再発形式	
再発形式/部位	症例数
局所再発	(11)
腹膜再発	9
リンパ節再発	2
遠隔転移再発	(18)
肝	11
肺	5
骨	2
副腎	1
脳	1
※重複あり	

術中輸血の有無で局所再発と遠隔転移再発の再発形式の違いを比較すると、術中輸血施行群で有意に遠隔転移再発症例が多い結果であった(術中輸血施行群：91% vs 術中輸血未施行群：44%、 $p=0.0190$) (表 10)。

表 10. 術中輸血の有無での再発形式の違い

	局所再発 (n=11)	遠隔転移再発 (n=18)	
術中輸血(+) (n=11)	1 (9%)	10 (91%)	$p=0.0190$
術中輸血(-) (n=18)	10 (56%)	8 (44%)	

(小括)

術中輸血を施行した症例では、局所再発と比較して有意に遠隔転移再発症例を多く認めた。

③ 所属リンパ節転移部位の検討

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。臍頭後面リンパ節(No.13)に転移を認めた症例も 1 例認めた。(表 11)

表11. リンパ節転移陽性症例の転移部位

症例	年齢	性	肉眼型	局在	リンパ節転移部位				
					No.3	No.7	No.8	No.12	No.13
1	70	M	MF	L			(+)	(+)	
2	61	F	MF+PI	L				(+)	
3	56	M	MF	L			(+)	(+)	
4	49	F	MF+PI	L			(+)	(+)	
5	71	F	MF+PI	L	(+)		(+)	(+)	
6	56	F	MF+PI	L			(+)	(+)	
7	71	F	IG	L		(+)	(+)	(+)	
8	61	M	MF	L			(+)		
9	57	M	MF	L			(+)		
10	40	M	MF+PI	L			(+)		
11	69	M	MF+PI	L				(+)	(+)
12	50	M	MF+PI	L				(+)	
13	64	M	MF	R			(+)		
14	60	F	MF+PI	R				(+)	

MF;腫瘍形成型、PI;胆管浸潤型、IG;胆管内発育型

④大動脈周囲リンパ節転移診断能の検討

・術前 CT 検査による大動脈周囲リンパ節転移診断能

術前 CT 検査におけるサイズの計測で、大動脈周囲リンパ節転移が予測可能かを検討した。術前 CT にて大動脈周囲リンパ節の短径の最大値を測定し 4~10mm まで 1mm 毎に cut off 値を定め、値以上の径を示すリンパ節を転移陽性とした場合の PPV (Positive Predictive Value)、NPV(Negative Predictive Value)を計算した。その結果、各 cut off 値における PPV は 26~60%で、cut off 値を 9mm とした場合に PPV は 60%と最大であった(表 12、図 10)。

cut off 値(CT 短径)		組織学的大動脈周囲 リンパ節転移		PPV	NPV
		(+)	(-)		
4mm 以上	陽性	14	39	14/53(26%)	1/1(100%)
	陰性	0	1		
5mm 以上	陽性	13	31	13/44(30%)	9/10(90%)
	陰性	1	9		
6mm 以上	陽性	9	23	9/32(28%)	17/22(77%)
	陰性	5	17		
7mm 以上	陽性	7	12	7/19(37%)	28/35(80%)
	陰性	7	28		
8mm 以上	陽性	4	4	4/8(50%)	36/46(78%)
	陰性	10	36		
9mm 以上	陽性	3	2	3/5(60%)	38/49(78%)
	陰性	11	38		
10mm 以上	陽性	2	2	2/4(50%)	38/50(76%)
	陰性	12	38		

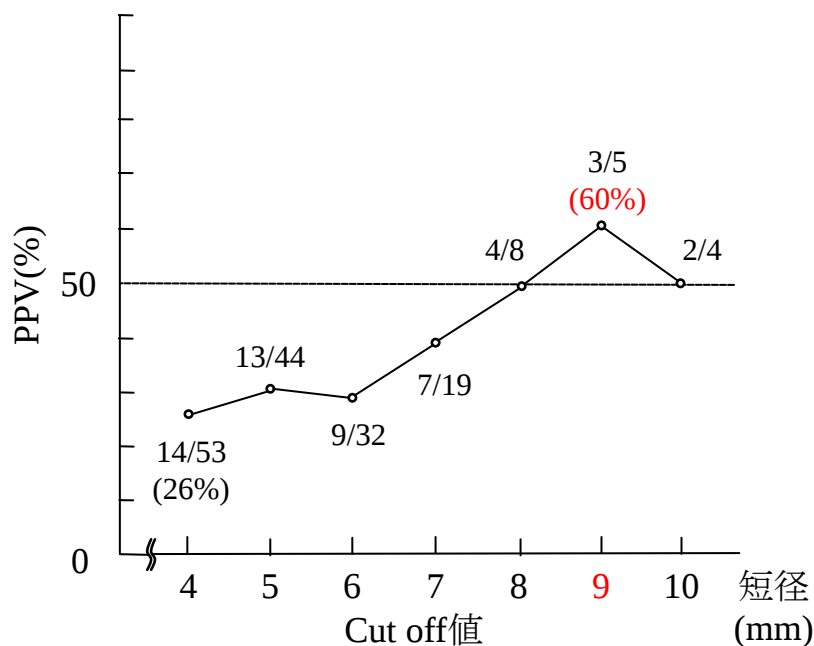


図 10. 術前 CT 検査におけるリンパ節サイズによる大動脈周囲リンパ節転移診断 cut off 値を 9mm とした場合に PPV は 60%と最大であった。

・術前 PET 検査による大動脈周囲リンパ節転移診断能

非切除症例も含む全 77 例のうち、術前に PET を施行していた症例は 13 例(根治切除症例 11 例、非切除症例 2 例)で術前 PET 検査の PPV、NPV について検討した。PET で陽性と診断した 3 例中、2 例が大動脈周囲リンパ転移陽性であり(PPV : 67%)、1 例に偽陽性を認めた。一方、PET 検査で陰性と診断した 10 例のうち 9 例が大動脈周囲リンパ節転移陰性であり(NPV : 90%)、1 例に偽陰性を認めた(表 13)。

表13. 術前PET検査による大動脈周囲リンパ節転移診断

症例	年齢	性	根治切除 / 非切除	大動脈周囲 リンパ節転移	PET	診断
1	61	女	根治	(-)	陰性	真陰性
2	55	男	根治	(-)	陰性	真陰性
3	71	男	根治	(-)	陰性	真陰性
4	66	女	根治	(-)	陰性	真陰性
5	56	男	根治	(-)	陰性	真陰性
6	53	男	根治	(+)	陰性	偽陰性
7	62	女	根治	(-)	陰性	真陰性
8	66	女	根治	(-)	陽性	偽陽性
9	80	女	根治	(-)	陰性	真陰性
10	72	男	根治	(-)	陰性	真陰性
11	61	女	根治	(-)	陰性	真陰性
12	69	女	非切除	(+)	陽性	真陽性
13	59	女	非切除	(+)	陽性	真陽性

・術中迅速病理診断による大動脈周囲リンパ節転移診断能

迅速病理検査を行った全てのリンパ節検体に対し、あらたに永久標本を作成し診断を行った。その結果、術中迅速病理検査で陰性と診断された症例のうち、2例が永久標本で陽性(迅速病理偽陰性)と最終診断され、迅速診断の NPV は 96%であった。一方、術中迅速病理検査で陽性と診断された症例は永久標本でも全例陽性と診断され、迅速診断の PPV は 100%であった。

(小括)

リンパ節転移陽性症例は全例で肝十二指腸間膜もしくは総肝動脈周囲のリンパ節に転移を認め、胃小弯リンパ節(No.3, No.7)転移陽性症例はいずれも、左葉原発腫瘍で広範囲にリンパ節転移を認める症例であった。

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、術中迅速病理検査では PPV100%、NPV96%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

① 根治切除症例の全生存率・無再発生存率・予後規定因子の検討

本研究では、肝内胆管癌根治切除後の所属リンパ節転移陽性症例の5年全生存率は20%と比較的良好な成績が得られ、所属リンパ節転移陽性は予後規定因子としても抽出されなかった。また再発の **risk factor** としても抽出されなかった。

過去の報告では、リンパ節転移陽性症例においては5年生存率0%といったきわめて予後不良な成績が数多く報告されており^{25,29,44-49}、所属リンパ節郭清は予後改善に寄与しないと主張する論文が多数存在する^{25,45,49}。しかし、これらの報告の詳細を検討すると、大動脈周囲リンパ節の転移状況が不明かつ、所属リンパ節郭清未施行の研究がほとんどであった。所属リンパ節郭清を施行している Uenishi ら²⁷、Shirai ら⁶⁹の報告でも約半数の症例で大動脈周囲リンパ節の転移状況が不明のまま検討され、さらに大動脈周囲リンパ節と所属リンパ節が区別されずに検討されていた。従って、これらの研究では検討対象に大動脈周囲リンパ節転移陽性の症例が含まれていた可能性が極めて高いと考えられる。事実、本研究でも77例中、大動脈周囲リンパ節転移症例を14例に認め、開腹手術に入った症例の18%にのぼった(図1)。肝内胆管癌は大動脈周囲リンパ節転移を来しやすい症例とも考えられる。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** であ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適格に除外した結果と考えられる。遠隔転移としての大動脈周囲リンパ節転移を除外する事で、所属リンパ節転移は限局的な病態であり、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。

② 多変量解析で抽出された予後規定因子(術中輸血)の検討

本研究では、全生存・無再発生存期間ともに術中輸血が独立した予後規定因子として抽出された。他因子との関連を検討すると、術中出血量、術前ヘモグロビン値、右葉原発との関連を認めるのみで、腫瘍径などの腫瘍因子との関連は認めなかった。術前ヘモグロビン値が低く、術中出血量が多ければ術中輸血を施行される可能性が高く、また、右葉原発腫瘍の場合は右葉切除が基本術式となるために、肝切除量や難易度を反映した結果と考えられた。

術中輸血が肝内胆管癌根治切除後の予後規定因子として報告された例は未だ無いが、胃癌^{72,73}、結腸癌⁷⁴、肝細胞癌⁷⁵⁻⁷⁷、膵癌⁷⁸など、他の癌種ではすでに多数報告されており、本邦における肝癌診療ガイドライン⁷⁹でも周術期の輸血は予後の点からも推奨されていない^{80,81}。理由の一つとして輸血により宿主の免疫抑制状態が誘導さ

れ、癌の再発が促進される機序が考えられている⁸²。輸血は今回の検討でも再発の risk factor として抽出され、再発形式として遠隔転移再発の割合が有意に多く、全身の免疫抑制の低下が関係している可能性が示唆された。しかし、本研究では免疫機能を反映する指標については検討しておらず、実際に輸血により免疫抑制状態が惹起されているか否かについては不明であり、今後、輸血の有無によるリンパ球数の違いや各種サイトカインなど免疫能を反映する因子を検討する必要があると考えられた。

また、本研究結果から、術中輸血を必要としない、すなわち出血量の少ない手術手技の確立が長期予後の観点からも極めて重要である事が再認識された。また、術中に一定以上の出血が予想される高難度症例には、自己血輸血の積極的利用が予後にどのような影響を及ぼすかを検討すべきと考えられた。

③ 所属リンパ節転移状況およびリンパ節郭清範囲の検討

本研究のコホートでは、リンパ節転移陽性症例は肝十二指腸間膜(No.12)もしくは総肝動脈周囲リンパ節(No.8)のいずれかへの転移を全例で認めた。辻ら⁶⁰は肝内から大動脈周囲リンパ節への経路として、主たる経路は肝十二指腸間膜(No.12)から臍頭部周囲(No.13,17)もしくは総肝動脈周囲リンパ節(No.8)を経由する経路と報告しているが、本研究結果からも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リンパ節(No.8)を通る経路であることが推察された。また、胃小弯リンパ節(No.1, No.3, No.7)を経由する経路も存在すると考えられており、本研究でも2例小弯リンパ節に転移を認めた症例が存在した。Igami ら⁴⁸は左葉原発の肝内胆管癌の21%で胃小弯リンパ節への転移を認めたと報告しており、本研究でも2例とも左葉原発腫瘍であった。本研究でも左葉原発の場合、小弯リンパ節郭清の適応を考慮する必要性が示唆された。また、1例に臍頭後面(No.13)への転移を認める症例も存在しており、やはり臍頭部後面(No.13)までの広範囲の郭清は必要と考えられ、肝外胆管癌で定義されているのと同様に肝十二指腸間膜から総肝動脈周囲、さらに臍頭部周囲までのリンパ節が肝内胆管癌においても至適郭清範囲として妥当であると考えられた。

④ 大動脈周囲リンパ節転移診断能の検討

本研究では、大動脈周囲リンパ節転移診断を、術中迅速病理検査による組織学的診断で行ったが、あらためて術前 CT および FDG-PET、さらに迅速病理検査の各検査法に対する陽性的中率(PPV)などを検討した。CT では最大 60%、FDG-PET では 67%、術中迅速病理検査では 100%の PPV が得られた。

このことから、術前の画像所見ではリンパ節転移を診断することは難しく⁵⁹、既

出の多くの研究で行われている術前の画像所見により転移診断を行い転移を疑った場合のみリンパ節郭清を行う戦略^{25,56-58}は根治切除術としては不適切であると判断できる。特に、術前 CT での大動脈周囲リンパ節転移診断は難しく、Noji ら⁷⁰は、胆道系悪性腫瘍 57 例の検討で転移陽性大動脈周囲リンパ節転移の PPV は 13~36%と報告している。本研究でもリンパ節の短径 9mm 以上を陽性とした場合に最大 60%の PPV を得られたにすぎず、決して有用とは言えない。近年では、FDG-PET による術前転移診断の報告が婦人科領域を中心に多く散見されるが、PPV は 54%~88%⁸³⁻⁸⁶であり、やはり PPV を 100%に近づける事は難しく、PPV 0%との報告⁸⁷もあり、その評価も一定しない。Park ら⁷¹は肝内胆管癌における FDG-PET での診断の有用性を報告しているが、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る。

本研究では、迅速病理検査で大動脈周囲リンパ節転移陰性と診断され、永久標本で陽性になった(偽陰性)症例を 2 例認めたが、これは永久標本作製時に新たに切片を作成し診断することで、当初の切片には出現しない微小転移が判明する事によるが、限られた切片で診断する術中迅速病理検査の限界と考えられる^{88,89}。しかし、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、手術時間が 30 分程度延長し、手技も煩雑では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ことは異論がないと思われる。

本研究で予測されたリンパ経路は、あくまで転移部位を結んだ「結果」であり、リンパ流そのものを検討したわけではないため、肝臓内から大動脈周囲リンパ節までのリンパ流については明らかではない。現在、肝内から大動脈周囲リンパ節までのリンパ流解明のため、ICG 蛍光法を用いた研究がすすめられている。

また、腹腔内でのリンパ流の最終的な到達部位は大動脈周囲リンパ節であることは普遍的事実であるとして、現時点ではその直前までの領域を所属リンパ節と定義して至適郭清範囲とした。しかし、真に郭清効果のある所属リンパ節の範囲は明らかではなく、今後のリンパ流の解明を始めとした新たな研究により、真に郭清効果がある至適リンパ節郭清範囲が明らかになることを期待したい。

総括および結論

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、所属リンパ節郭清が全例に施行され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、これまでにない全く新しい知見を見出すことができた。

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症例におけるリンパ節転移の予後に与える影響・リンパ節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。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会をお与えいただき、全般にわたり直接ご指導・ご鞭撻を賜りました、北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野Ⅱ 前教授 故近藤哲先生、同教授 平野 聡先生、同助教 土川貴裕先生、同前助教 (北海道消化器科病院・外科部長) 田中栄一先生に深く感謝申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり、様々な点でご助言やご協力をいただきました北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野Ⅱ 教室員一同および事務職員の皆様に厚く御礼を申し上げます。

引用文献

- 1 日本肝臓研究会. 原発性肝臓取扱い規約. (金原出版株式会社, 2008).
- 2 Kosuge, T., Yamamoto, J., Shimada, K., Yamasaki, S. & Makuuchi, M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann. Surg.* 230, 663-671 (1999).
- 3 Nakeeb, A. *et al.* Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann. Surg.* 224, 463-473; discussion 473-465 (1996).
- 4 Khan, S. A., Thomas, H. C., Davidson, B. R. & Taylor-Robinson, S. D. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366, 1303-1314 (2005).
- 5 Khan, S. A. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 51 Suppl 6, VI1-9 (2002).
- 6 Okuda, K., Nakanuma, Y. & Miyazaki, M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 1049-1055 (2002).
- 7 Mouzas, I. A. *et al.* Increasing incidence of cholangiocarcinoma in Crete 1992-2000. *Anticancer Res.* 22, 3637-3641 (2002).
- 8 Shaib, Y. H., Davila, J. A., McGlynn, K. & El-Serag, H. B. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J. Hepatol.* 40, 472-477 (2004).
- 9 Khan, S. A. *et al.* Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J. Hepatol.* 37, 806-813 (2002).
- 10 Patel, T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2, 10 (2002).
- 11 Taylor-Robinson, S. D. *et al.* Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut* 48, 816-820 (2001).
- 12 Wee, A., Ludwig, J., Coffey, R. J., Jr., LaRusso, N. F. & Wiesner, R. H. Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hum. Pathol.* 16, 719-726 (1985).
- 13 Yachimski, P. & Pratt, D. S. Cholangiocarcinoma: natural history, treatment, and strategies for surveillance in high-risk patients. *J. Clin. Gastroenterol.* 42, 178-190 (2008).
- 14 Rosen, C. B., Nagorney, D. M., Wiesner, R. H., Coffey, R. J., Jr. & LaRusso, N. F. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann. Surg.* 213, 21-25 (1991).
- 15 Kim, Y. T. *et al.* Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated

- with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 50, 8-12 (2003).
- 16 Leidenius, M. *et al.* Hepatobiliary carcinoma in primary sclerosing cholangitis: a case control study. *J. Hepatol.* 34, 792-798 (2001).
- 17 Endo, I. *et al.* Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann. Surg.* 248, 84-96 (2008).
- 18 Shaib, Y. H. *et al.* Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *The Am. J. Gastroenterol.* 102, 1016-1021 (2007).
- 19 Yamamoto, S. *et al.* Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 95, 592-595 (2004).
- 20 Kobayashi, M. *et al.* Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* 88, 2471-2477 (2000).
- 21 Shaib, Y. & El-Serag, H. B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 24, 115-125 (2004).
- 22 Welzel, T. M. *et al.* Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 5, 1221-1228 (2007).
- 23 Chen, M. F. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 1144-1149 (1999).
- 24 Nanashima, A. *et al.* Patient outcome and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 54, 2337-2342 (2007).
- 25 Zhang, L. *et al.* Impact of hepatitis B virus infection on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* 101, 233-238 (2010).
- 26 Lang, H. *et al.* Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 208, 218-228 (2009).
- 27 Uenishi, T. *et al.* Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 15, 417-422 (2008).
- 28 Tamandl, D. *et al.* Influence of hepatic resection margin on recurrence and

- survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 15, 2787-2794 (2008).
- 29 Okabayashi, T. *et al.* A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables. *Cancer* 92, 2374-2383 (2001).
- 30 Cho, M. S. *et al.* Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J. Gastrointest. Surg. : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 16, 1672-1679 (2012).
- 31 Nuzzo, G. *et al.* Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch. Surg. (Chicago, Ill. : 1960)* 147, 26-34 (2012).
- 32 Cannon, R. M., Brock, G. & Buell, J. F. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 14, 142-149 (2012).
- 33 Chauhan, A. *et al.* Post-operative morbidity results in decreased long-term survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 13, 139-147 (2011).
- 34 van Gulik, T. M., Ruys, A. T., Busch, O. R., Rauws, E. A. & Gouma, D. J. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough? *Dig. Surg.* 28, 141-147 (2011).
- 35 Shimizu, H. *et al.* Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma of the left-side predominance: radicality and safety of left-sided hepatectomy. *Ann. Surg.* 251, 281-286 (2010).
- 36 Unno, M. *et al.* Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 17, 463-469 (2010).
- 37 Miyazaki, M. *et al.* One hundred seven consecutive surgical resections for hilar cholangiocarcinoma of Bismuth types II, III, IV between 2001 and 2008. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 17, 470-475 (2010).
- 38 Lee, S. G. *et al.* Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 17, 476-489 (2010).
- 39 Hirano, S. *et al.* Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 17, 455-462 (2010).
- 40 Bortolasi, L., Burgart, L. J., Tsiotos, G. G., Luque-De Leon, E. & Sarr, M. G.

- Adenocarcinoma of the distal bile duct. A clinicopathologic outcome analysis after curative resection. *Dig. Surg.* 17, 36-41 (2000).
- 41 Yoshida, T. *et al.* Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. *Arch. Surg. (Chicago, Ill. : 1960)* 137, 69-73 (2002).
- 42 DeOliveira, M. L. *et al.* Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann. Surg.* 245, 755-762 (2007).
- 43 Woo, S. M. *et al.* Recurrence and prognostic factors of ampullary carcinoma after radical resection: comparison with distal extrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 14, 3195-3201 (2007).
- 44 Miwa, S. *et al.* Predictive factors for intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence in the liver following surgery. *J. Gastroenterol.* 41, 893-900 (2006).
- 45 Yamashita, Y. *et al.* The impact of surgical treatment and poor prognostic factors for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: retrospective analysis of 60 patients. *Anticancer Res.* 28, 2353-2359 (2008).
- 46 Nakagohri, T., Kinoshita, T., Konishi, M., Takahashi, S. & Gotohda, N. Surgical outcome and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Surg.* 32, 2675-2680 (2008).
- 47 Asayama, Y. *et al.* Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiology* 238, 150-155 (2006).
- 48 Igami, T. *et al.* Staging of peripheral-type intrahepatic cholangiocarcinoma: appraisal of the new TNM classification and its modifications. *World J. Surg.* 35, 2501-2509 (2011).
- 49 Paik, K. Y. *et al.* What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 23, 766-770 (2008).
- 50 Hasegawa, S., Ikai, I., Fujii, H., Hatano, E. & Shimahara, Y. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. *World J. Surg.* 31, 1256-1263 (2007).
- 51 Kondo, S. *et al.* Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann. Surg.* 240, 95-101 (2004).
- 52 Choi, S. B. *et al.* The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann. Surg. Oncol.* 16,

- 3048-3056 (2009).
- 53 Inoue, K. *et al.* Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery* 127, 498-505 (2000).
 - 54 Shimada, M. *et al.* Value of lymph node dissection during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 88, 1463-1466 (2001).
 - 55 *NCCN Clinical practice guideline in oncology(NCCN Guideline) Hepatobiliary cancers*, 2015).
 - 56 Shen, W. F. *et al.* Clinicopathological and prognostic analysis of 429 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *World journal of gastroenterology : World J. Gastroenterol.* 15, 5976-5982 (2009).
 - 57 Saiura, A. *et al.* Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections. *Am. J. Surg.* 201, 203-208 (2011).
 - 58 Shirabe, K. *et al.* Clinicopathological prognostic factors after hepatectomy for patients with mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma: relevance of the lymphatic invasion index. *Ann. Surg. Oncol.* 17, 1816-1822 (2010).
 - 59 Noji, T. *et al.* Computed tomography evaluation of regional lymph node metastases in patients with biliary cancer. *Br. J. Surg.* 95, 92-96 (2008).
 - 60 Tsuji, T. *et al.* Lymphatic spreading pattern of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 129, 401-407 (2001).
 - 61 Deki, H. & Sato, T. An anatomic study of the peripancreatic lymphatics. *Surgical and radiologic anatomy : Surg. Radiol. Anat.* 10, 121-135 (1988).
 - 62 Ito, M., Mishima, Y. & Sato, T. An anatomical study of the lymphatic drainage of the gallbladder. *Surgical and radiologic anatomy : Surg. Radiol. Anat.* 13, 89-104 (1991).
 - 63 Shirai, Y., Yoshida, K., Tsukada, K., Ohtani, T. & Muto, T. Identification of the regional lymphatic system of the gallbladder by vital staining. *Br. J. Surg.* 79, 659-662 (1992).
 - 64 Kayahara, M. *et al.* Role of nodal involvement and the periductal soft-tissue margin in middle and distal bile duct cancer. *Ann. Surg.* 229, 76-83 (1999).
 - 65 Fahim, R. B., Mc, D. J., Richards, J. C. & Ferris, D. O. Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread. *Ann. Surg.* 156, 114-124 (1962).
 - 66 Tsukada, K. *et al.* Lymph node spread from carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 80, 661-667 (1997).
 - 67 Guglielmi, A. *et al.* Prognostic significance of lymph node ratio after resection of

- peri-hilar cholangiocarcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 13, 240-245 (2011).
- 68 Kitagawa, Y. *et al.* Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann. Surg.* 233, 385-392 (2001).
- 69 Shirai, K. *et al.* Perineural invasion is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Surg.* 32, 2395-2402 (2008).
- 70 Noji, T. *et al.* CT evaluation of paraaortic lymph node metastasis in patients with biliary cancer. *J. Gastroenterol.* 40, 739-743 (2005).
- 71 Park, T. G. *et al.* Implication of lymph node metastasis detected on 18F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin. Nucl. Med.* 39, 1-7 (2014).
- 72 Sugezawa, A. *et al.* Blood transfusion and the prognosis of patients with gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 42, 113-116 (1989).
- 73 Ojima, T. *et al.* Association of allogeneic blood transfusions and long-term survival of patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *J. Gastrointest. Surg. : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 13, 1821-1830 (2009).
- 74 Amato, A. & Pescatori, M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005033 (2006).
- 75 Asahara, T. *et al.* Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. *World J. Surg.* 23, 676-680 (1999).
- 76 Makino, Y. *et al.* The influence of perioperative blood transfusion on intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 1294-1300 (2000).
- 77 Ohtsuka, M. *et al.* Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br. J. Surg.* 89, 1525-1531 (2002).
- 78 Clark, E. *et al.* Perioperative transfusion for pancreaticoduodenectomy and its impact on prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 9, 472-477 (2007).
- 79 日本肝臓学会. 科学的根拠に基づく 肝臓診療ガイドライン. (金原出版株式会社, 2009).
- 80 Yamamoto, J. *et al.* Perioperative blood transfusion promotes recurrence of

- hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 115, 303-309 (1994).
- 81 Fujimoto, J., Okamoto, E., Yamanaka, N., Tanaka, T. & Tanaka, W. Adverse effect of perioperative blood transfusions on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 44, 1390-1396 (1997).
- 82 Opelz, G. & Terasaki, P. I. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N. Engl. J. Med.* 299, 799-803 (1978).
- 83 Rose, P. G. *et al.* Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J. Clin. Oncol. : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 17, 41-45 (1999).
- 84 Yildirim, Y. *et al.* Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecol. Oncol.* 108, 154-159 (2008).
- 85 Leblanc, E. *et al.* Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 18, 2302-2309 (2011).
- 86 Perez-Medina, T. *et al.* Prospective evaluation of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for the discrimination of paraaortic nodal spread in patients with locally advanced cervical carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 23, 170-175 (2013).
- 87 Boughanim, M. *et al.* Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J. Clin. Oncol. : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26, 2558-2561 (2008).
- 88 Hashmi, A. A. *et al.* Accuracy of frozen section analysis of sentinel lymph nodes for the detection of Asian breast cancer micrometastasis - experience from Pakistan. *Asian Pac. J. Cancer Prev. : APJCP* 14, 2657-2662 (2013).
- 89 Tsuda, H. Histological examination of sentinel lymph nodes: significance of macrometastasis, micrometastasis, and isolated tumor cells. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* (2015).