

## 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 齋藤博紀

### 学位論文題名

肝門部胆管癌における術前予後予測スコアリングシステムに関する研究  
(A study of the prognostic scoring system using preoperatively available factors to predict survival after surgical resection of perihilar cholangiocarcinoma)

#### 【背景と目的】

肝門部胆管癌は消化器癌の中でもっとも予後不良な疾患の1つである。近年、化学療法や放射線療法などの集学的治療が発達してきているにも関わらず、外科的切除が肝門部胆管癌に対する唯一の根治療法である。しかしながら外科的切除後の死亡率および周術期合併症率は各々0～15%、14～66%と他の消化器癌の術後に比べてかなり高い。一方で、術後の5年生存率はHigh volume centerからの報告を持ってしても22～40%と未だに満足いく成績とは言い難い。これらの事実は選別された患者のみが手術療法から満足な恩恵を受けることを示している。したがって、手術療法を受けて予後が良好な患者を選別するような基準を確立することは急務である。しかしながら、今まで胆管癌の予後因子およびStaging Systemに関するいくつかの研究がなされてきたが、それらの因子の多くは術後に利用可能なものである。現在、肝門部胆管癌における手術療法後の予後を予測する術前に利用可能な因子を用いたStaging Systemは無い。術前に手術療法後の予後が予測できれば、治療戦略の構築の一助として非常に重要な情報を得ることが出来る。最近、いくつかの研究でSystemic Inflammatory Response (SIR)の状態がさまざまな癌腫の予後に関連があるという報告が散見される。肝門部胆管癌においてもSIRを反映する因子と予後の関連性を指摘する報告が少なからず認められてきた。肝門部胆管癌においてもSIRを反映する因子が手術療法を受けて予後が良好な患者を選別するための術前因子として有用な可能性がある。本研究の目的は術前因子のみで予後予測可能なScoring Systemを構築することである。

#### 【対象と方法】

対象は北海道大学病院消化器外科IIにおいて、1999年11月より2009年10月に肝門部胆管癌の診断にて開腹手術を行った156例のうち、非切除になった10例、および胆管切除のみを施行した25例を除く計121例である。これらの症例は全て肝葉切除、尾状葉切除、胆管切除、リンパ節郭清を施行している。北海道大学大学院消化器外科学分野IIで、1999年より一貫した治療方針で肝門部胆管癌に対する手術療法を実施し、10年間蓄積した患者データベースを基に手術成績を後方視的に検討した。それらの臨床データの中から独立した予後規定因子の解析を行い、術前に評価可能な因子の抽出を行った。さらに、抽出した因子を用いて予後予測可能なScoring Systemの構築、検証を行った。

#### 【結果】

121例の5年全生存率は44.0%、全生存期間の中央値は48.2ヶ月であった。5年疾患特異的生存率は53.0%、疾患特異的生存期間の中央値は74.6ヶ月であった。5年無再発生存率は42.3%、無再発生存期間の中央値は45.8ヶ月であった。UICC病期取扱い(第7版)に基づくStage I, II, IIIA, IIIB, IVA, IVBは各々11, 38, 11, 19, 33, 3例であった。Stage別

の5年全生存率はI, II, IIIA, IIIB, IVA/Bで各々77.8, 74.5, 60.0, 35.9, 22.0%であった。各Stage間で疾患特異的生存率に有意差は認めなかった。術前臨床因子における単変量解析で有意差を認めた6因子を多変量解析にて検討すると、CEA>7.0 ng/mL (Hazard ratio 5.033, p<0.001)、Albumin<3.5 g/dL (Hazard ratio 2.264, p=0.020)、CRP>0.5 mg/dL (Hazard ratio 3.294, p<0.001)、Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) >150 (Hazard ratio 2.207, p=0.011)の4因子が独立した予後規定因子として抽出された。病理学的因子における単変量解析で有意差を認めた5因子を多変量解析にて検討すると、N因子(Hazard ratio 2.908, p<0.001)、門脈浸潤あり(Hazard ratio 2.339, p=0.025)、切除断端浸潤癌陽性(Hazard ratio 2.314, p=0.027)の3因子が独立した予後規定因子として抽出された。術前臨床因子における多変量解析で独立予後規定因子として抽出されたCEA>7.0 ng/mL、Albumin<3.5 g/dL、CRP>0.5 mg/dL、PLR>150の4因子に関して各1点を付与し、その合計点をPreoperative Prognostic Score (PPS)と定義した。PPS別に全生存率をみると5年生存率はPPS 0, 1, 2, 3/4で各々75.0, 44.2, 38.5, 0%であった。PPS 2とPPS 3/4の間に生存率で有意差を認めた(p<0.001)。PPS別に疾患特異的生存率をみると5年生存率はPPS 0, 1, 2, 3/4で各々84.3, 51.3, 46.4, 0%であった。PPS 3/4の生存期間中央値は11.3ヶ月であった。PPS 0とPPS 1の間に生存率で有意差を認めた(p=0.013)。PPS 2とPPS 3/4の間に生存率で有意差を認めた(p<0.001)。PPS別に無再発生存率をみると5年生存率はPPS 0, 1, 2, 3/4で各々75.0, 41.6, 38.5, 0%であった。PPS 2とPPS 3/4の間に生存率で有意差を認めた(p<0.001)。

#### 【考察】

本研究ではPPS 0の症例の予後が非常に良好であることが示された。PPS 0の患者は手術療法のよい適応であると考えられる。一方で、PPS 3およびPPS 4の患者の予後はきわめて不良であり、手術に先行して何らかの治療を選択すべきと考える。しかし、現状では肝門部胆管癌に対する術前化学療法の有効性の証拠は無く、前述した切除不能肝門部胆管癌において使用されている抗癌剤(Gemcitabine, cisplatin など)を参考にしか無いのが現状である。PPS 1またはPPS 2の患者についてもその治療成績は満足のものではなく、新規薬剤の開発により大きな進歩を遂げている化学療法などと組み合わせた治療を考慮すべきである。

本研究で構築した予後予測Scoring Systemは術前の採血データのみで構成されており、非常に簡便で安価である。しかしながら、本研究は単一施設の限られた症例に対する後ろ向き研究によるevidence levelは比較的低いと言わざるを得ない。今後、本研究の仮説を支持する多施設での前向き研究がなされるべきであると考え、疾患数が多くないこと、手術適応、手術術式(手技)に施設間格差が存在するため、これらの解消が課題である。

#### 【結論】

本研究によって、肝葉切除を伴う根治切除を施行した肝門部胆管癌症例において、術前のCEA(>7.0 ng/mL)、Albumin(<3.5 g/dL)、CRP(>0.5 mg/dL)、PLR(>150)の4因子を用いたPreoperative Prognostic Score (PPS)は予後予測のScoring Systemとして有用な可能性を示すことが出来た。本研究では、肝門部胆管癌において術後の予後を術前に予測する唯一のScoring Systemであり、これまでにない全く新しい知見を見出すことが出来た。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が必要である。今後、本研究の追試として多施設共同での前向き研究ができるだけ早期に行われる必要があると考える。また、手術治療と非手術治療との組み合わせに関する多施設共同前向き研究も早期に推進すべき課題であると思われる。