

## 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 寺村 紘一

### 学位論文題名

膵頭部癌における門脈浸潤の診断と予後予測に関する研究

(A study of the diagnosis for portal venous invasion and the prognostic prediction of pancreatic head cancer)

#### 【背景と目的】

膵臓癌は生物学的悪性度が高く予後不良な悪性腫瘍の一つである。唯一の根治的治療が外科的切除であるが、切除が行われても5年生存率が12~17%と十分な成績は得られていない。切除可能な膵臓癌の標準的な治療は、根治的切除とその後の補助化学療法であるが、成績は満足すべきものではない。切除を行っても進行度が高く予後不良な症例があり、近年、術前に化学療法や放射線療法を組み合わせ、予後改善を図る試みがなされている。このように膵臓癌は腫瘍の進行度によって適切に集学的治療を組み合わせることが重要視されるようになってきたが、その中で手術治療の役割や適応について改めて議論が必要な時期を迎えている。

北海道大学消化器外科Ⅱでは膵頭部癌に対して積極的に外科的切除を行ってきた。その中で予後不良であった因子を解析し、術前に予後不良因子を把握することができれば切除以外の方法を適切に組み合わせることで予後改善が図れるのではないかと考えた。本検討の目的は、外科的切除を受けた膵頭部癌症例の予後不良因子を明らかにすること、さらに、予後不良因子の一つであった門脈(PV)浸潤について、術前CT検査所見での診断と予後予測方法を確立することである。

#### 【対象と方法】

1999年1月から2009年3月までに北海道大学病院消化器外科Ⅱにおいて一貫した手術方針のもとで膵頭十二指腸切除により根治的切除を施行した症例112例を解析対象とし、これらの症例の臨床データを後方視的に検討した。男性71例、女性41例、年齢中央値65(35~89)歳であった。

手術は亜全胃温存膵頭十二指腸切除(SSPPD)を103例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除(PPPD)を5例、膵頭十二指腸切除(PD)を4例に施行した。全例 regional lymph node dissection を行った。PV合併切除の要否は術前のCTで評価し、PVまたはSMVが腫瘍と少しでも接しているものは浸潤を疑い合併切除を行った。対象となった112症例の臨床データのうち、患者因子、治療因子、腫瘍因子を用い各々の因子における生存率解析を行い、予後不良因子を抽出した。

得られた予後不良因子の一つであるPV浸潤について、術前に正確に診断する方法を検討した。対象112例のうち、CT画像で評価不能であった5例を除く107例をPV浸潤の再評価対象とした。全て匿名化した術前CT画像を2名の外科医により読影し、①PVの長軸方向に接する腫瘍の距離(以下、距離)、②PVの単軸方向に接する腫瘍の弧長に対する中心角(以下、中心角)、を測定し、PV浸潤の診断精度を評価した。さらに、CT上のPVと周囲の画像変化について新たにType 0~4に分類し、同じくPV浸潤の診断精度を評価した。また、既報にあるPV浸潤のCT診断基準(Klaussらのスコア)も評価に使用した。この2つの基準で再評価したPV浸潤の所見別に生存率を解析した。

#### 【結果】

112例のうちR0手術を95例(85%)に施行した。また門脈合併切除(PVR)を72例(64%)に併施した。全112症例の全生存率(Overall survival: OS)は3年、5年でそれぞれ21.6%、

14.6%であり、生存期間中央値 (Median survival time : MST) は 15.1 ヶ月であった。生存率解析の結果、13 因子が予後不良因子として抽出され、これらの多変量解析の結果、病理学的 PV 浸潤 (pPV) 陽性 (p=0.0392)、病理学的リンパ節転移 (pN) 陽性 (p=0.0496)、術後補助化学療法なし (p=0.0127) が独立した予後規定因子として抽出された。それぞれの因子について関連因子の検討を行った結果、術前に予測可能な因子との関連は認めなかった。

CT での PV 浸潤の評価の結果、①腫瘍が接する距離の中央値は、pPV+が 15.0mm、pPV-が 13.5mm であり有意差は認めなかった (p=0.090)。②腫瘍が接する PV の弧長の中心角の中央値は、pPV+が 127°、pPV-が 86.5° であり、有意に pPV+が大きかった (p=0.016)。しかし、ROC 曲線での解析では AUC が 0.676 と低かった。③新たな CT 分類で Type 1~Type 4 を PV 浸潤とすると、感度は 97.6%、特異度は 60%であり、NPV は 97.5%と高かったが、PPV は 61.2%と低値であった。Klauss らのスコアで pPV 診断のカットオフ値を 11 に設定したところ、このカットオフ値での pPV 診断は、感度 77.3%、特異度 76.2%、PPV が 61.2%、NPV が 97.5%であった。

新たな CT 分類と生存率の関係は、Type 0 は Type 3/4 と比較し有意に生存率が高かったが (p=0.02)、Type 0 と Type 1/2、Type 1/2 と Type 3/4 では生存率に有意差はなかった (p=0.30, p=0.10)。Klauss らのスコアでの生存解析では、スコア 0-7 とスコア 11 以上、スコア 8-10 とスコア 11 以上では、それぞれ有意にスコア 11 以上の群で生存率が低かった (p=0.01, p=0.049)。

#### 【考察】

本検討の結果、膵頭部癌切除後の独立した予後因子として病理学的 PV 浸潤 (pPV)、病理学的リンパ節転移 (pN)、術後補助化学療法が抽出された。これらの因子の関連因子からは術前の予後予測は困難であったため、PV 浸潤を CT 検査で術前診断する方法を試みた。その結果、CT 検査の所見では正確に PV 浸潤を診断することは困難であることが判明した。この要因として、強い線維化を伴う膵臓癌の特徴と腫瘍に随伴して起こる炎症のため腫瘍の浸潤と区別がつけられないと考えられた。しかし、浸潤による PV の形態の変化が予後と関連性があり、高度の形態変化を有する症例は先行切除後の予後は期待できない。すなわち、たとえ技術的に切除可能な症例であっても、高度の形態変化を有する症例に対しては術前治療など集学的治療による予後改善効果を検討すべき事が示唆された。

#### 【結論】

本研究では、病理学的 PV 浸潤が独立した予後不良因子の一つであったが、同所見を術前 CT で正確に診断することは困難であることが判明した。しかし、術前 CT において腫瘍が PV に及ぼす形態学的な変化により患者の予後を予測できることが示され、患者の適切な治療法の選択に寄与できる可能性が見い出された。