

主論文の要旨

**Prognostic impact of lymph node metastasis  
in distal cholangiocarcinoma**

〔 中下部胆管癌のリンパ節転移が予後に与える影響 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻  
病態外科学講座 腫瘍外科学分野  
(指導：榑野 正人 教授)

桐山 宗泰

## <背景>

中下部胆管癌におけるリンパ節転移部位は予後に影響すると考えられるが、その詳細は明らかではない。またリンパ節転移個数、廓清リンパ節と転移リンパ節個数の比率 (LNR) と予後との関連についても、症例数の少ない報告が多く、議論の余地がある。AJCC による中下部胆管癌の TNM 分類では、N 因子は所属リンパ節転移の有無のみで分類され、胃癌や大腸癌のようにリンパ節転移個数は反映されていない。我々は中下部胆管癌において、リンパ節転移個数、LNR、転移リンパ節部位のいずれが予後の指標として最も重要であるのかを検討する目的で、多施設共同研究を行った。

## <対象と方法>

2001 年 1 月から 2010 年 12 月までの 10 年間に名古屋大学腫瘍外科学教室関連の 24 施設で、根治的膵頭十二指腸切除術が施行された中下部胆管癌症例を対象とした。中下部胆管癌の定義は、胆嚢管合流部から Vater 乳頭部までに発生した胆管癌とし、乳頭部癌、膵癌、胆嚢癌は除外した。すべての標本切片、摘出リンパ節切片を再評価した。

全検索リンパ節個数 (TLNC) は、病理学的に評価したすべてのリンパ節個数と定義し、LNR は、TLNC に対する転移リンパ節個数の比率として定義した。領域リンパ節は、肝十二指腸間膜内リンパ節 (胆管癌取扱い規約における #12)、膵周囲リンパ節 (#13/#17)、総肝動脈沿いリンパ節 (#8/#9)、上腸間膜動脈沿いリンパ節 (#14) に分類した。

生存期間は手術後から最終評価日 (2013 年 12 月 31 日) までとし、主要評価項目は全生存率とした。生存率の算出には Kaplan-Meire 法を用い、有意差検定は log rank test にて行い、 $P < 0.05$  をもって有意と判定した。カットオフ値の決定には最大  $\chi^2$  乗値を用いた。

## <結果>

期間中に根治的膵頭十二指腸切除術が施行された症例は 403 例であった。そのうち、pTis の 9 症例、pM1 の 6 症例、在院死の 18 例を除いた 370 例を対象とした (Table 1)。TLNC の中央値は 19 (3-59) 個であった。

157 例 (42.4%) にリンパ節転移を認めた。リンパ節転移陽性 (pN1) 例はリンパ節転移陰性 (pN0) 例に比べ有意に予後不良であり (MST ; 1.9 年と 5.7 年、 $P < 0.001$ )、単変量解析、多変量解析では、リンパ節転移は独立した予後不良因子であった (Table 2)。

転移個数の中央値は 2 (1-19) 個であった。Table 3 に転移個数別の生存率を示す。転移個数が 1 個の 64 例は pN0 症例と比べ有意に予後不良であった ( $P < 0.001$ )。そして転移個数が増加するにつれ生存率は不良となった。 $\chi^2$  乗値が最大 (10.99) となる転移個数 4 個でリンパ節転移例を分類すると、転移個数が 3 個以下の症例と比べ、4 個以上の症例は有意に予後不良であった (3 年生存率 ; 40.3%と 22%、MST ; 2.2 年と 1.3 年、 $P = 0.001$ ) (Figure 1)。

リンパ節転移を伴う 157 例の LNR の中央値は 0.11 (0.02-0.80) であった。LNR と TLNC の相関図を Figure 2 に示す。LNR は TLNC に対し反比例の曲線を描き、LNR は TLNC が増加するのに伴い、著明に減少する傾向を示した。LNR のカットオフ値を検討した結果、0.17 で  $\chi$  二乗値は最大 (9.95) となった。この LNR 0.17 で pN1 症例を分類すると、LNR が 0.17 以上の症例 47 例は、LNR が 0.17 未満の症例 110 例と比し有意に予後不良であった (5 年生存率 ; 6%と 32%、MST ; 1.4 と 2.3 年。P=0.002)。

リンパ節ごとの転移頻度では、#13/#17 リンパ節が最も高く 106 例、67.5%に転移を認めた。以下#12 リンパ節 (82 例、52.2%)、#8 リンパ節 (21 例、13.4%)、#14 リンパ節 (19 例、12.1%) であった。#13/#17 リンパ節、#12 リンパ節、#14 リンパ節では転移の有無による生存率に有意な差を認めなかったが、#8 リンパ節転移陽性例は、転移陰性例に比し有意に予後不良であった (5 年生存率 ; 7%と 26.8%、MST ; 1.3 年と 2.1 年) (Table 4)。

pN1 例 157 例で、転移個数、LNR、転移部位を含めて多変量解析を行った結果、転移個数 (risk ratio 1.87; P=0.002) および腭浸潤 (risk ratio 1.68; P=0.014) が独立した予後不良因子であった (Table 5)。

TLNC そのものも、生存率に影響することが想定され、pN0 かつ pR0 の 206 例を対象に検討を行ったところ、TLNC を 10 個で区分すると、 $\chi$  二乗値は最大 (8.81) となった (Table 6)。この pN0 かつ pR0 の 206 例を、TLNC が 10 個未満、10-19 個、20 個以上で分類し生存率を比較すると 10 個未満の症例は有意に予後不良であった (Figure 3)。

### <考察>

中下部胆管癌において、リンパ節転移個数が予後に最も影響し、転移個数を 4 個で分類することが予後を最も反映することが判明した。

TLNC は、合併切除臓器や拡大リンパ節廓清、患者の生体反応等により変化する。LNR は TLNC に相関する値であり、TLNC が大きくなれば LNR は小さくなる。さらに LNR はリンパ節転移個数にも依存する。LNR が 0.17 未満の 110 例のリンパ節転移個数の中央値は 1 (1-5) 個であるが、LNR が 0.17 以上の 47 例のリンパ節転移個数中央値は 4 (1-19) 個であった。それゆえ、高い LNR 症例の予後が不良であることは、これらの症例のリンパ節転移個数が多いことが関連していると考えられた。したがって、LNR は中下部胆管癌にとって、臨床的意義は乏しいと考える。

また、#8 リンパ節転移を認めた 21 例中、4 個以上リンパ節転移を伴う症例の比率は 71% (#8 リンパ節転移を伴わない 136 例では 16.2%のみ) であった。それゆえ、#8 リンパ節転移症例の予後が不良なものも、転移個数による影響が強いと考えられた。

TLNC は正確な進行度の評価に影響することが広く知られており、AJCC では中下部胆管癌で正確な進行度評価には最低 12 個のリンパ節の廓清が必要としている。しかし、この個数の根拠は明確でない。本研究では、pN0 かつ R0 切除を行った症例

のうち、TLNC が 10 個未満の症例は、pN1 例と同様に予後が不良であることが判明した。これはこのグループにいくつかのリンパ節転移陽性例が混じっていた可能性が考えられる。したがって、中下部胆管癌の進行度の正確な評価には最低 10 個以上の廓清リンパ節が必要である。

我々は、中下部胆管癌においてリンパ節転移の分類を、その転移個数に従い、リンパ節転移のない pN0、リンパ節転移個数が 1 個から 3 個の pN1、リンパ節転移個数が 4 個以上の pN2 の 3 群に分類することを提唱する。pN2 症例は、stageIV 症例と同様に予後が不良であり、この分類は、術後補助化学療法を行うべき患者の選択に有用である。

#### <結論>

中下部胆管癌においてリンパ節転移は強力な予後規定因子であった。  
中下部胆管癌のリンパ節分類は、リンパ節転移のない pN0、リンパ節転移個数が 1 個から 3 個の pN1、リンパ節転移個数が 4 個以上の pN2 の 3 群に分類することが最も予後を反映する。