

主論文の要旨

**How long should follow-up be continued after R0  
resection of perihilar cholangiocarcinoma?**

〔 肝門部領域胆管癌治癒切除後の定期フォローアップは何年必要か？ 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：江畑 智希 教授)

中橋 剛一

## 【背景と目的】

肝門部領域胆管癌は high-volume center においても 5 年生存率が 50%を下回る予後不良な疾患である。高い再発率が予後不良の一因であるが、切除術後の再発形態に関する詳細な報告は極めて少ない。そのため、適切なフォローアップ期間はいまだ不明瞭である。

本研究の目的は、肝門部領域胆管癌治療術後の再発率や再発時期・形態を調査し、適切なフォローアップ期間を設定することである。

## 【方法】

2001 年から 2014 年の間に当科で肝門部領域胆管癌に対して切除を施行した 587 例のうち在院死亡 12 例、断端陽性 93 例、遠隔転移 77 例、術後フォローアップ困難 1 例を除いた 404 例を対象とした。初回再発を検討し、その局在を手術操作の及んだ『局所領域』とそれ以外の『遠隔』に分類した。再発の診断は画像所見または病理所見による臨床診断で行い、腫瘍マーカー上昇のみでは再発としなかった。術後フォローアップは、5 年目までは 2-3 か月ごとの腫瘍マーカー含む採血と身体診察、および 6 か月ごとの CT 撮影を行った。5 年目以降はそれぞれ 6 か月ごと、12 か月ごとに間隔をあけて施行した。

## 【結果】

全症例の年齢中央値は 68 歳 (34-85) で、男性 254 例、女性 150 例であった。3、5、10 年生存率はそれぞれ 62.4%、48.9%、31.2%で、中央生存期間は 4.8 年であった。一方で、累積再発率はそれぞれ 46.6%、54.3%、65.7%であった (Figure 1)。中央観察期間は 8.5 年 (四分位範囲 ; 6.2-12.4) で、観察期間中に 242 例 (60.1%) が再発した。術後期間別にみると、3 年以内の再発 ; 178 例 (76.0%)、4-5 年以内の再発 ; 28 例 (11.6%)、5 年以降の再発 ; 30 例 (12.4%) であった。臨床病理学的検討では、5 年以降再発群と比べ、5 年以内再発群でリンパ管/静脈/神経周囲浸潤、リンパ節転移を高率に認めた (Table 1)。再発後の中央生存期間は術後 3 年以内 ; 9.6 か月、4-5 年以内 ; 23.0 か月、5 年以降 ; 17.2 か月で、3 年以内に再発すると予後不良であった (Figure 2)。

局所領域に限局した再発は、5 年以内再発群と比べ 5 年以降再発群に多い傾向であった (43.3% vs. 26.9%,  $P=0.063$ ) が、遠隔再発は同等であった (56.7% vs. 68.4%,  $P=0.201$ ) (Table 2)。再発診断時無症状であった症例は 5 年以内再発群、5 年以降再発群でともにおよそ 7 割を占めた (69.9% vs. 71.4%,  $P=0.869$ )。

再発例のうち、20 例 (8.3%) が再切除を施行されており、切除部位は肝・肺で半数以上 (12 例) を占めていた。6 例 (30.0%) が再切除後無再発で経過していた (Table 3)。再切除例の初回切除後と再切除後の生存期間中央値はそれぞれ 5.4 年 (0.8-15.7)、3.2 年 (0.4-9.4) であった。

無再発生存期間に対する多変量解析において、静脈浸潤 (HR 1.70;  $P<0.001$ ) とリンパ節転移 (HR 2.80;  $P<0.001$ ) が独立した予後因子であった (Table 4)。予後因子数別

に層別化した累積再発率の検討では、最も予後不良なリンパ節転移陽性および静脈浸潤陽性例は5年以内に88.6%が再発していた。一方で、最も予後良好なリンパ節転移陰性および静脈浸潤陰性例では、術後5年目までに32.8%の症例が再発し、その後も累積再発率は漸増し、10年目には46.3%の症例が再発していた（Figure 3）。同症例群の再発時期・部位を検討したが、一定の傾向はみられなかった（Figure 4）。

### 【考察】

今回の研究で 1) 肝門部領域胆管癌治癒切除後でも6割の患者が再発していた、2) 多くの症例は再発診断時無症状であった、3) 術後早期に再発すると予後不良であった、4) リンパ節転移と静脈浸潤が無再発生存期間に対する独立した予後因子であった、5) 最も予後良好なリスク因子0個の症例でも累積再発率は5年目以降も漸増していた、6) リスク因子0個の症例の再発時期・部位に一定の傾向はなかったことが示された。

治癒切除後にもかかわらず高い再発率を有する一因として、剥離面の評価が正しく行われていない可能性が推測される。当施設では切除標本は外科医にて肉眼的剖面像を評価した後に、病理医立ち合いのもとサンプルを採取し、提出している。このような綿密な取り扱いをしても剥離面を正しく評価することは難しい。そのため本研究の治癒切除例のなかには切除縁陽性事例が含まれている可能性がある。

晩期再発と比べ、早期再発でリンパ節転移やリンパ管/静脈/神経周囲浸潤など腫瘍の生物学的悪性度を反映する因子を高率に認め、早期再発（特に3年以内）群は予後不良であった。本研究期間における補助化学療法の適応はリンパ節転移陽性例であったため、5年以内再発例の31%にしか補助化学療法が施行されていなかった。そのため、上記リスク因子を考慮し、補助化学療法の適応拡大を検討する必要がある。

約7割の症例が再発診断時無症状で、定期画像検査をもとに診断されていた。再切除となった肺・肝転移は無症状かつ少数で発見されており、また、再切除により長期予後を得られた症例が存在した。この知見から、画像による定期検査の重要性が示唆される。一方で、本疾患における再発の早期発見・治療が予後改善に寄与するか否かはいまだ不明瞭である。しかし、化学療法の効果が限定的であることを考慮すると、再発巣への切除介入はまだ有望な治療法であると考えている。

無再発生存期間に対する独立した予後因子はリンパ転移と静脈浸潤であった。予後因子数別に層別化した累積再発率の検討では、リスク因子2個の症例群は5年以内に多くの症例が再発していた。一方で、リスク因子0個の症例群では、5年目までに約3割の症例が再発し、5年目以降も再発率は漸増し10年目には5割弱の症例が再発していた。さらに、再発時期・部位に一定の傾向はみられなかった。このことから、肝門部領域胆管癌治癒切除例において、術後5年目以降の定期的フォローアップは必要であると言える。

### 【結語】

肝門部胆管癌治癒切除例の6割が術後再発し、そのうち約1割が5年以降に再発し

ていた。再発例の多くは無症状であり、定期的な画像によるフォローアップは少なくとも10年間と考える。