

主論文の要旨

Evaluation of inflammation-based prognostic scores in patients undergoing hepatobiliary resection for perihilar cholangiocarcinoma

肝胆道切除を施行した肝門部胆管癌患者における
inflammation-based prognostic score の検討

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：榑野 正人 教授)

奥野 正隆

【緒言】

近年、全身の炎症反応を反映する Inflammation-based prognostic score が様々な悪性疾患において予後予測因子であることが相次いで報告されている。しかしながら、肝門部胆管癌における有用性について報告は非常に少ない。肝門部胆管癌では、術前に胆道ドレナージを要する閉塞性黄疸や胆管炎をしばしば発症するため、inflammation-based prognostic score に悪影響を及ぼす可能性がある。本研究の目的は手術を施行した肝門部胆管癌患者において inflammation-based prognostic score が予後因子として有用であるかを検討することである。

【対象と方法】

2000年1月から2013年12月までに538人の連続した肝門部胆管癌患者が当科で外科的切除術を施行された。4人の患者のデータが不十分であったため、534人を本研究の対象とした。

黄疸と残肝に胆管拡張を伴う患者には胆道ドレナージを行った。ドレナージ後に胆管炎を発症した際には、抗生剤治療やドレナージカテーテルの交換、ドレナージされない胆管への追加ドレナージなどを行った。残肝が40%以下のときには門脈塞栓術を術前2-3週間前に行った。すべての手術は血清総ビリルビン値が2mg/dl以下となってから行った。

modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet Lymphocyte Ratio (PLR), Prognostic Nutritional Index (PNI)の4つの Inflammation-based prognostic score を後向きに調査した。それぞれのスコアの定義は以前の研究に従っている (Table1)。スコアリングには、黄疸が胆道ドレナージにより改善し、胆管炎が治まった術前1-3日に採取された血液検査結果を使用した。

各結果は平均±標準偏差で示した。統計分析は Mann-Whitney テストとカイ二乗検定で行った。生存率は Kaplan-Meier 法で計算した。生存曲線は log-rank test で比較され、Cox 比例ハザードモデルで多変量解析を行った。P<0.05をもって統計学的に有意とみなした。

【結果】

全生存率は、3年52.7%、5年38.7%、10年26.1%で、生存期間の中央値は38か月であった。4つの inflammation-based prognostic score の中で mGPS のみが有意な予後因子であったが、NLR, PLR, PNI は有意な予後因子ではなかった (Fig. 1)。mGPS0点の患者の生存率はmGPS1点の患者より有意に良好であった (5年41.9% vs 28.9%, $P=0.005$)。一方、mGPS1点の患者の生存率は、mGPS2点の患者と同程度であった (5年28.9% vs 24.4%, $P=0.005$)。これらの結果を受けて、mGPS についてさらに検討した。

いくつかの臨床病理学的特徴について mGPS0点と mGPS1, 2点とで比較した (Table 2)。mGPS1, 2点は有意に術前胆管炎、リンパ節転移、遠隔転移の頻度が高かった。

術前胆管炎を発症したのは 92 人 (17.2%)であった。CRP 値は胆管炎を発症した患者の方が発症していない患者よりも有意に高く (中央値 4.9mg/L vs 2.2mg/L, $P=0.013$), 生存率は有意に不良であった (5 年 29.9% vs 40.5%, $P=0.009$; Table 3). しかし, 胆管炎のあるなしにかかわらず mGPS0 点の患者の生存率は, mGPS1, 2 点の患者より有意に良好であった (Fig. 2).

単変量解析では, 18 の予後因子のうち 14 が有意であった (Table 3). 14 の有意な予後因子について, 多変量解析を行うと mGPS, 輸血, 組織学的 Grade, 根治度, リンパ節転移, 遠隔転移が独立した予後因子であった.

【考察】

いくつかの固形癌において, inflammation-based prognostic score の臨床的有用性の報告が相次いでいる。これらのスコアは, 複雑で高価な遺伝子検査などに比べ簡潔で安価である。胆道ドレナージが必要な閉塞性黄疸や胆管炎は, 肝門部胆管癌患者における inflammation-based prognostic score に影響を及ぼすと考えられたが, 本研究は mGPS が肝門部胆管癌における独立した予後因子であることを示した。

肝門部胆管癌手術症例において, inflammation-based prognostic score を検討した報告は 1 件のみである。しかしこの報告では, 閉塞性黄疸に対してドレナージはなされていない。また, NLR が無再発生存率において独立した予後因子であったが, 全生存率では有意ではなかった。本研究では mGPS のみが有意な予後因子であったが, NLR, PLR, PNI は有意な予後因子ではなかった。mGPS にのみ CRP が含まれているため, CRP は重要な因子であると考えられる。Gerhardt らは, 98 人の肝門部胆管癌患者 (切除 23 人, 非切除 75 人)の CRP を調査し, 診断時 CRP12mg/L 以下の患者は, それ以上の患者より有意に長い生存期間であることを報告している (中央値 16.2 か月 vs 7.6 か月, $P=0.009$).

CRP は肝臓で作られる急性期タンパク質であり, その発現はインターロイキン-6 (IL-6), インターロイキン-8 や tumor necrosis factor α などのサイトカインにより調整されている。従って, 進行癌患者の CRP 上昇はおそらくサイトカインレベルの上昇を反映していると考えられる。サイトカインによって誘発された全身炎症反応が, 癌患者において免疫不全を引き起こし癌の進行をもたらすと推測される。さらに, in vivo の研究では, IL-6 が胆道癌細胞株の自己分泌増殖因子であることが示されている。実際, 本研究では mGPS1, 2 点 (すなわち CRP10mg/L 以上)の患者は, リンパ節転移や遠隔転移を伴う進行癌の割合が高かった。

mGPS1 点と 2 点の患者の生存率が同程度であるので, mGPS のもう一つの因子であるアルブミンは, 予後を予測するのにやや劣るようである。本研究の集団では, 低アルブミン値 (アルブミン値 35g/L 未満)の患者の割合は 39.5%である。これは他の報告における胃癌患者 (9.5-16.4%)や大腸癌患者 (9.4-31.7%)と比較して高い。この違いは肝門部胆管癌に関連する閉塞性黄疸とそれに続く胆道ドレナージによる影響と考えられる。

【結論】

他の固形癌のように、mGPSは肝門部胆管癌切除例における独立した予後因子であった。この簡潔で安価なスコアリングシステムは患者の層別化に有用である。