

主論文の要旨

Microscopic venous invasion in pancreatic cancer

〔 膵癌における組織学的静脈侵襲の予後に対する影響 〕

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)

山田 美保子

【緒言】

膵癌は悪性度の高い腫瘍であり、その半数が診断時には進行癌となっている。膵癌の手術治療については、拡大手術の治療成績の改善を期待し、標準郭清と拡大郭清の RCT が施行されたが、いずれも予後を改善する結果は得られなかった。さらに、局所進行膵癌に対する術前化学療法中においても 15-32%の患者で全身疾患に移行する。したがって、画像上遠隔転移が証明されなくても全身疾患となっている可能性を示唆している。血行性転移は主に静脈浸潤から始まると考えられている。組織学的静脈侵襲 (microscopic venous invasion [MVI]) は腫瘍の活動性を示す指標であるとされ、神経内分泌腫瘍、十二指腸乳頭部癌、肝細胞癌等で独立した予後不良因子として報告されている。しかし、膵癌に関して MVI と予後について検討した報告はない。

【対象と方法】

2007 年 1 月から 2015 年 12 月に静岡県立がんセンターで浸潤性膵管癌に対し膵切除を施行した 372 例のうち、術前化学 (放射線) 療法を施行した 19 例と在院死の 1 例を除いた 352 例を対象とした。MVI の有無で分類し予後、再発形式を後ろ向きに比較検討した。病期分類は UICC 第 7 版に準じた。

1、病理組織学的評価

MVI の病理組織学的評価は、Hematoxylin-eosin 染色と免疫組織染色 (Elastica-Masson 染色) を用い、血管内の腫瘍細胞の有無につき評価した。

2、術後経過観察

追跡期間の中央値は 29 カ月、術後の再発部位は画像検査あるいは病理学的検査に基づき診断した初回再発部位と定義した。

3、統計解析

カテゴリー変数はカイ二乗検定あるいはフィッシャーの正確検定を用い、連続変数は中央値で示し、マンホイットニー検定を用いて解析した。生存率は Kaplan-Meier 法にて解析しログランク検定を行った。予後因子を決定するために Cox 比例ハザードモデルを用いた。

【結果】

患者は、男性 211 名、女性 141 名、年齢の中央値は 68 歳であった。実施術式は膵頭十二指腸切除術が 261 例 (74.2%)、膵体尾部切除が 84 例 (23.9%)、膵全摘術が 7 例 (1.9%) であった。門脈合併切除は 138 例 (39.2%) で施行した。病理組織学的検討では MVI は 227 例 (64.5%) に認めた。無再発生存期間中央値は MVI 陽性例が 12 ヶ月、陰性例が 24 カ月 ($p < 0.001$)、全生存期間中央値は MVI 陽性例が 21 カ月、陰性例が 58 カ月 ($p < 0.001$) でいずれも両群に有意差を認めた (Figure 1)。多変量解析において、補助化学療法未施行 (hazard ratio [HR] 2.37、 $p < 0.001$)、リンパ節転移陽性 (HR 2.95、 $p = 0.001$)、CA19-9 ≥ 300 U/ml (HR 1.70、 $p = 0.018$)、そして MVI 陽性 (HR 1.84、 $p = 0.011$) が有意な予後不良因子であった (Table 1)。MVI と有意な関連因子は、腫瘍径、分化度、

リンパ管侵襲、前方、後方浸潤といった病理学的所見に加え、断端陽性が検出された (Table 2)。258 例 (73.3%) で再発を認め、術後初発再発部位と MVI は、肝転移再発 ($p=0.004$)、すべての血行性転移 ($p=0.004$)、局所再発 ($p=0.001$) で有意な関連があった。さらに、病期分類と MVI の有無の組み合わせで生存期間が 3 群に層別化された (Figure 2)。無再発生存期間中央値は、最も予後良好な群は、Stage I および Stage IIA かつ MVI 陰性 (未到達、81 カ月、 $p=0.817$)、次に Stage IIA かつ MVI 陽性および Stage IIB かつ MVI 陰性 (20 カ月、19 カ月、 $p=0.404$)、最も予後不良な群は Stage IIB かつ MVI 陽性および Stage IV (いずれも 10 カ月、 $p=0.290$) であった。全生存期間は、最も予後良好な群は、Stage I および Stage IIA かつ MVI 陰性 (いずれも未到達、 $p=0.867$)、次に Stage IIA かつ MVI 陽性および Stage IIB かつ MVI 陰性 (いずれも 30 カ月、 $p=0.528$)、最も予後不良な群は Stage IIB かつ MVI 陽性および Stage IV (19 カ月、17 カ月、 $p=0.322$) であった。いずれの群間においても無再発生存と全生存において統計学的有意差を認めた。MVI と有意に関連のある術前因子は、CA19-9 ≥ 300 U/ml (odds ratio [OR] 2.01、 $p=0.028$)、SUVmax ≥ 5 (OR 2.19、 $p=0.044$)、CT 画像上の腫瘍 ≥ 25 mm (OR 2.29、 $p=0.043$) であった (Table3)。

【考察】

本研究では、無再発生存と全生存の両方が病期分類に MVI の有無を付加した分類で 3 群に層別化された。Stage IIA (T3、N0、M0) かつ MVI 陰性の生存は、Stage I (T1-2、N0、M0) の生存と同一であった。TNM 分類は、T3 を腓外への浸潤を認めるが主要動脈への浸潤を認めないと定義している。本結果より MVI 陰性の T3 の腫瘍は、腓内に限局した T1-2 と同様の生存であることが示された。次に、Stage IIB (T1-3、N1、M0) かつ MVI 陰性の生存は、Stage IIA かつ MVI 陽性の生存と同一であった。これは、MVI が腓癌の病期分類におけるリンパ節転移と同じ予後への寄与を有することを示す。最後に、Stage IIB かつ MVI 陽性の生存は、Stage IV (T1-4、N0-1、M1) と同等であった。リンパ節転移と MVI の両者の存在は、遠隔転移と同等の予後への影響を有することが示された。これは、MVI 陽性の Stage IIB の患者は、非治癒切除腓癌と同等に治療されるべきであることを示唆する。外科切除後の生存は、TNM 分類に MVI の有無を加え評価することでより正確な予後が反映されたと考えられた。

MVI は、腓癌の重要な予後因子であることが示されたが、これは術後に得られる所見である。術前に全身疾患となっている可能性が高いか予測することが臨床では重要である。当施設では、術前予後不良の予測因子として、SUVmax ≥ 6 、CA19-9 ≥ 100 U/ml であることを報告した。本研究では、CA19-9 高値、SUVmax 値高値に加え、CT 画像上の腫瘍径が大きいことが MVI 陽性と相関する術前予測因子であることが示された。これらの術前予後予測因子を有する患者は、画像上切除可能でも潜在的に血行性転移を有する可能性が高く、術前治療適応の指標となり得る。

【結語】

切除可能膵癌のうちおよそ 2/3 の症例に MVI を認め、診断時から全身疾患となっている可能性が示唆された。MVI は有意な予後不良因子であり、TNM 分類に付加することで、より明瞭な予後の層別化が可能であった。さらに、MVI は術前因子である CA19-9、SUVmax 値、CT 画像上の腫瘍径と相関があり、術前の予後予測により術前治療の適応の指標になり得ることが示唆された。