

主論文の要旨

**Reappraisal of classification of distal
cholangiocarcinoma based on tumour depth**

〔遠位胆管癌の浸潤実測長に基づいた深達度分類の再評価〕

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)

青山 広希

【背景】

2016年のAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM病期分類の第8版改訂によって、遠位胆管癌(DCC)のT分類のpT1からpT3は、伝統的な最深浸潤部の解剖学的層に基づく分類から、実測浸潤長に基づいて5mmと12mmで分けるように変更された。これは2007年にHongら初めて提案した分類を元としているが、その後の検証は十分といえない。

本研究の目的は、多施設共同による十分な症例数によって浸潤長に基づくDCCの新たなT分類について実用性と適格性を検討し、至適なカットオフ値の提案を行うことで、DCCのT分類そのものを再評価することである。

【方法】

2001年から2010年の間に当教室と関連31病院で、DCCに対して治癒切除目的の膵頭十二指腸切除術を行った症例を検討した、後視的な多施設共同研究である。期間内の全442例から在院死・遠隔転移・R2切除・Tis・臨床情報が不十分であった症例を除いた404例(91.4%)を本研究の対象とし、病理組織標本の再鏡検と臨床情報の収集を行った。

1) 現AJCCの手法に従って正常の胆管粘膜レベルと腫瘍の最深浸潤部の距離を浸潤長(Depth of invasion; DOI)として測定した。ところが、多くの症例で正確なDOIの測定が困難であったので、浸潤成分の厚みを腫瘍厚(Invasive tumor thickness; ITT)として並行して測定した。

2) 新たなカットオフの提案にはITTを使用し、その決定に再帰分割分析法を用いた。すなわち全対象を高低リスク2群(1-17mm、1mmごと)に分けてLog-rank検定を行い、最大の χ^2 値が得られる分割を第一のカットオフとした。各々の群においても同様の検索を行い、有意なカットオフが得られるかぎり段階的に継続した。

3) ITTを用いた我々の提案する分類と、その他の予後関連因子の関連を検討した。

4) 最後に我々の提案するITTを用いたT分類と現旧AJCCのT分類のHarrell's concordance index (C-index)を計算し、各々の層別化による予後予測性能を評価した。

【結果】

1) DOIは182例(45.0%)で測定でき、ITTは全404例で測定できた。DOIとITTの中央値はそれぞれ2.3mmと5.6mmで、両方とも測定可能であった病変(n=182)における両者の相関係数は0.854(P<0.001)であった。DOIは肉眼型が乳頭型の症例で高率に測定できた(91%)一方で、10mm以上の高度浸潤例では測定が困難(23%)だった(Figure. 1, 2)。

2) ITTを用いて再帰分割分析法を行って得られたカットオフ値は、得られた順に10mm、5mm、1mmで、予後が良好な順にITT Grade AからDの4群(Grade A: 0<ITT(mm)<1, Grade B: 1≤ITT<5, Grade C: 5≤ITT<10, Grade D: ITT≥10)に分類した(Figure. 3)。

3) 生存期間の中央値は、ITT Grade の増加に伴って有意に短縮した (Grade A: 12.4 年、B: 5.2 年、C: 3.0 年、D: 1.5 年、 $P<0.001$)。また ITT Grade は、乳頭型の肉眼型 ($P<0.001$)、組織学的分化度 ($P<0.001$)、脈管浸潤 ($P<0.001$)、神経浸潤 ($P<0.001$)、隣浸潤 ($P<0.001$)、門脈浸潤 ($P<0.001$)、AJCC 旧分類 (第 7 版) ($P<0.001$)、リンパ節転移 ($P<0.001$)、切除断端 ($P=0.001$) といった予後に関連する因子と強い相関を示した (Table)。

4) 我々の提案する ITT Grade による分類の C-index は 0.646 で、AJCC 第 7 版・8 版の T 分類より良好な層別化が可能であった (それぞれ 0.622、0.624) (Figure. 4)。

【考察】

DCC の浸潤実測長を測定する上で、DOI と ITT の 2 つの手法を検討した。実際に後視的な測定を試みると、DOI は半数以下 (45.0%) しか測定できないことに対して ITT は全例で測定できた。これは DOI が基底膜を基準とした相対的な測定値である一方、ITT のような腫瘍の厚みは絶対的な測定値であるためである。腫瘍の進展や胆管炎やドレナージカテーテルの影響で胆管壁が線維化して基底膜の視認が難しくなること、標準的な胆管と垂直方向の切片作成を行うと特に進行例において最深浸潤部は全周性に腫瘍進展して正常基底膜が同一切片にないこと、などの要因で DOI は測定できなかった。一方で ITT は腫瘍や切片作成に影響されることはなく汎用性が高かった。

ITT と DOI は良く相関するため代用できることが示唆されたが、両者は同等ではない。そこで新たなカットオフの設定が必要と考え、本研究では ITT に特化した 1、5、10mm というカットオフを得た。現行 AJCC の T 分類 (第 8 版) は本研究においても良好な層別化が可能であることを実証したが、pT1 (DOI<5mm) が予後良好な早期症例であるべきだと考えると、5 年生存率は 57.3% と不良であった。それに対して、本研究における ITT Grade A ($0<ITT<1$) は真の早期腫瘍としての追加されることになる。1mm は正常胆管の厚みに近く、ITT Grade A は旧 AJCC 分類 (第 7 版) の pT1 (胆管壁内に留まる) と pT2 (胆管壁外に浸潤する) を合わせた生存率とほぼ同等であるという意義も有するかもしれない。実際に、我々の ITT Grade は現行 AJCC 分類に真の予後良好群を追加することで、予後予測性能の C-index を改善することに成功したと言えそうである。

現行 AJCC の T 分類 (第 8 版) は T1 から T3 が腫瘍の実測浸潤長に基づく一方で、Tis (in situ) と T4 (腹腔動脈・上腸管膜動脈の浸潤) は浸潤層の概念に基づいて決定するという 2 元的な方法が採用されている。この点に対して、Tis は ITT=0mm として問題なさそうである。次に T4 は、まず現行 AJCC 分類の T4 自体がかなり低頻度であること、我々の ITT Grade D は 5 年生存率が 10% 程度と十分に悪いことから、ITT Grade D に変更できると考えている。Tis と切除対象外の pT4 は本研究の対象外なので具体的なデータを示すことはできないが、我々は pTis は ITT: 0mm、pT1 から pT4 は ITT Grade A から D に当てはめるシンプルな DCC の T 分類を提案しようと考えている。

距離に基づく T 分類を行う上で、次のような問題点が考えられる。第一に、病理切

片作成の過程が標準化されるべきである。次いで、手法が標準化された上で測定者間の一致率に関する根拠を得ることが求められる。また、もっぱら病理組織学的診断でのみ使用され、画像診断に基づく治療方針の決定などの点では層に基づく分類の方が優れていることを認識しなければならない。最後に、本研究においては探索的試験でカットオフを設定したため、統計学的な過大評価の潜在的リスクを有することがあげられる。

【結語】

ITT は遠位胆管癌の実測による浸潤距離を的確に評価できる。ITT を用いた 1、5、10mm での 4 群の分類は、新旧 AJCC の T 分類よりも優れた層別化を行うことができる。