

主論文の要旨

**Occult synchronous liver metastasis from
perihilar cholangiocarcinoma**

〔 肝門部領域胆管癌の潜在的同時性肝転移について 〕

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)

大岩 孝

【背景】

肝門部領域胆管癌において術前画像診断や術中検索で見落とされ肝切除後の病理検査で初めて発見されるような肝転移（occult liver metastasis：以下、OLM）については全く報告がない。本研究の目的は OLM の頻度、特徴、予後について検討することにある。

【方法】

対象は 2001 年～2016 年に当科で治療した肝門部領域胆管癌 945 例（非切除 260 例、切除 685 例）を医療記録に基づいて retrospective に検討した。調査対象を以下の 5 群にわけて検討した。術前画像診断で肝転移を認めた非切除例を A 群、術中検索および術中迅速病理検査で肝転移を認めた非切除例を B 群、肝転移を認めたが肝切除を伴う胆管切除を行ったものを C 群、肝切除後の病理検査で OLM が見つかった切除例を D 群、病理検査で肝転移を認めなかった切除例を E 群とした。結果は median（range）で記載し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

肝転移は非切除例 260 例の内、30 例（11.5%）に認められ、A 群 15 例、B 群 15 例であった。切除 685 例中肝切除は 672 例（葉切除以上が 665 例）に施行された。うち 21 例（3.1% = 21/672）に OLM（D 群）が認められた。C 群は 6 例（0.9%）であり、残り 645 例が E 群であった。D 群の OLM の個数は 1（1-6）/case、大きさは 5 mm（1-12 mm）であった。OLM（D 群）と肉眼的肝転移症例（A,B,C 群）の比較では年齢、性、CEA および CA19-9 値、Bismuth type において有意差はなかったが、肝転移の大きさは D 群が有意に小さかった（5mm vs 12mm, $P < .001$ ）。続いて OLM（D 群）と肝転移を認めなかった E 群とを比較検討した。年齢、性、CEA および CA19-9 値に差はなかったが、Bismuth type IV、microscopic venous invasion、microscopic liver invasion、リンパ節転移などの頻度は D 群が有意に高率であり、D 群は E 群に比べより進行した症例が多く認められた。

続いて生存率を 5 群で比較した。A 群、B 群、C 群の 3 群はほぼ同等で、ほとんど症例が 2 年以内に死亡した。2000 年代前半、我々は転移巣を含む肝切除を行うことで QOL の改善を期待できると考え、肉眼的肝転移のある 6 例（C 群）に切除を行った。しかし、2 年生存を認めず、生存曲線も非切除の A 群、B 群とほぼ同様であった。ゆえに、現在は術前画像診断および術中検索で肝転移を認めた症例は、非切除としている。

また D 群の生存率は E 群と比較すると低いが、A 群、B 群、C 群の 3 群と比較すると有意に高い結果となった。MST は A 群、B 群、C 群の 3 群で 7.4 ヶ月、D 群で 17.1 ヶ月、E 群で 45.2 ヶ月であった。D 群 21 例の内、OLM が単発であったものは 15 例、複数であったものは 6 例であったが、生存期間に差を認めなかった。（MST19.6 vs 16.7 ヶ月 $p = .789$ ）。D 群を術後補助化学療法を行った 11 例と行わなかった 10 例に

わけ比較検討したところ、MST25.5 vs10.0 ヶ月で、補助化学療法を行った群で長期予後が得られる結果となった。補助化学療法の内容は gemcitabine5 例、TS-1 5 例、gemcitabine+cisplatin1 例であった。補助化学療法施行されなかった理由は、gemcitabine および TS-1 が保険適応となる 2007 年以前の手術であったこと（6 例）、患者拒否（3 例）、不明（1 例）であった。D 群 21 人の内 19 人が再発し死亡しているが、補助化学療法を行った 11 例中 2 例は現在術後 44 ヶ月および 33 ヶ月無再発生存中である。

D 群を年齢、性別、CA19-9、CEA、肝切除率、術中出血量、肝転移個数、リンパ節転移の有無、R0 切除率、補助化学療法の有無で単変量解析を行ったところ、転移リンパ節の有無（ $P=.019$ ）、補助化学療法の有無（ $P=.008$ ）において有意差を認めた。多変量解析でも転移リンパ節の有無（ $P=.045$ ）、補助化学療法の有無（ $P=.023$ ）が独立した予後因子であった。しかし補助化学療法の有益性については症例数が少なく、さらなる研究が必要と考えられる。

続いて切除検体の取り扱いについて言及したい。当科ではホルマリン固定後、肝を 5mm 間隔で割を入れ、割面を肝転移を疑う小結節がないか注意深く観察する。割面に小結節が見つかれば、同部位の切片を作成し、病理学的に転移の有無を判断している。OLM のある 21 例は肝転移が M1 病変であるため、p-StageIVB に分類される。現在、我々の施設ではリンパ節陽性、R1 切除、OLM の症例では TS-1 内服による補助化学療法を原則行っている。もし、OLM が見逃されれば、異なる stage に分類される。より低い stage に診断されることで、術後補助化学療法の機会を失う可能性が示唆された。

我々の研究では、術前肝転移診断率は低値であった。OLM を含む 57 人の肝転移を認めた患者の内、術前の CT で診断されたのはわずか 20 人（35.1%）であった。当科では肝門部領域胆管癌の術前検査で MRI を原則行っていない事が、術前肝転移診断率が低い原因であるかもしれない。肝転移が見つかった患者に関しては 1 例も MRI は施行していなかった。たとえ MRI を行ったとしても、1 mm 前後の OLM を MRI で検出するのは困難かもしれないが、肝転移の診断精度を改善するのは非常に重要な課題と考えられる。

【結語】

OLM は肝門部領域胆管癌に対する肝切除例の約 3%に認められ、極めて稀と言う訳ではない。OLM の症例では術後補助化学療法を追加することで生存率を改善させる可能性が示唆された。正確な staging および適切な化学療法を行うために詳細な切除標本の検索が必要である。