

15-8 胆道領域がんに対する合理的な術前術中進展度診断法の開発に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 小西 大

研究成果の要旨

胆道がんに対する合理的な進展度診断法の確立のため、現状の把握と基礎研究を行った結果、術前進展度診断と術中胆管断端迅速病理診断のそれぞれにおいて以下に示す多施設共同研究を計画した。

- 1) 術前画像診断において、今後中心的な役割を担うことが期待される MD-CT の詳細な診断能の評価を行う目的にて、「胆管癌術前画像診断における前向き研究 MD-CT の水平方向進展度診断能に関する多施設共同研究」を作成した。
- 2) 胆管断端迅速病理診断を再評価するために、共通認識となる判断基準のもとに胆管断端の再診断を行い、その意義を解析する目的にて「術中胆管断端迅速病理診断に関する多施設共同研究」を作成した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
小西 大	国立がんセンター東病院 医長	胆道領域がんに対する合理的な術前術中進展度診断法の開発に関する研究。
柳澤 昭夫	京都府立医科大学大学院 教授	予後再発形式からみた胆道領域がんの病理学的進展度診断に関する研究。
島田 和明	国立がんセンター中央病院 医長	胆道領域がん術式決定における診断法の体系化に関する研究。
長谷部 孝裕	国立がんセンター研究所支所 室長	胆管切離断端の病理診断に関する研究。
前田 敦行	静岡県立静岡がんセンター 医長	胆道領域がんに対する合理的な術前画像診断法の確立に関する研究。
江畑 智希	名古屋大学大学院医学系研究科助手	胆道領域がんの術中進展度診断法の確立に関する研究。
武田 裕	*1国立病院機構大阪医療センター 医師 *2大阪大学大学院医学系研究科 助手	胆道領域がんに対する合理的な術前術中進展度診断法の開発に関する研究。

*1:平成16年4月1日~平成16年8月31日

*2:平成16年9月1日~平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は胆道がんに対する合理的な術前・術中進展度診断法の確立にある。

胆道がんの外科的切除においては、剥離断端をいかに癌

陰性にするかが根治性の向上に大きく関わると考えられている。しかも胆道系は重要臓器に隣接しているという解剖学的特性から、肝切除や膵切除を伴う拡大手術が選択されている。このため特に水平方向進展度診断は重要

なものとなっている。しかし術前進展度診断検査は多岐にわたり、診断体系はいまだ確立されていない。また手術時において最終的に水平方向の進展範囲を確定するために、一般的に行われている胆管切離断端の術中迅速病理診断が一般的においても、良悪性診断に多くの問題を残しているのが現状である。これら胆管癌進展度診断における問題点を解決するため、以下の2つを目的とする研究を計画した。

- 1) 胆管癌術前検査法の現状を把握し、診断体系を確立する。
- 2) 術中胆管断端迅速病理標本を再診断することにより、現状を把握し、かつ共通認識の判断基準を作成する。この判断基準のもとに迅速診断の意義を再評価する。

2 研究成果

(1) 胆管癌術前検査法に関する研究

各検査法の診断能を再評価すべく、協力施設における現況を調査した結果、胆管癌の術前検査法は多岐にわたり、かつそれぞれの検査法において侵襲の高さや施設特異性などが問題として挙げられた。さらに全ての施設にてルーチンに施行され、かつ有用と考えられているのは直接造影とCTであることが判明した。このうちCTにおいては、1990年代後半より登場したMultidetector-row CT(以下 MDCT)により、1mmの薄いスライス厚での撮像が可能となり、以前に比べより細かいデータが得られるようになっている。そうした詳細な元データから得られるMultiplanar reformation(以下 MPR)、Curved planar reformation(以下 CPR)といった再構成画像も診断において実用的なレベルまで達しており、今後胆管癌術前進展度診断においても中心的な役割を担うことが期待される。したがって、現在 MD-CT の詳細な診断能の評価が求められており、さらにこれが診断体系の確立につながるものと考えられた。そこで MD-CT における胆管癌水平方向進展度診断を上皮内進展と壁内進展を分け、病理組織との正確な対比を行う多施設共同による前向き研究を計画した。また胆管癌における術前進展度診断能を評価する場合、大きな問題となってくるのは閉塞性黄疸や、減黄処置のために挿入されたチューブにより生じた胆管炎と癌との鑑別である。しかし純粋に癌の進展度診断能を評価するためには、できるだけ胆管炎の修飾の加わっていない症例に絞り、解析を行うことが重要となる。そこで今回の多施設共同研究では、減黄処置前に MD-CT 検査が可能であった症例のみを対象とする研究を計画した。以下にそのプロトコルを示す。

【表題】胆管癌術前画像診断における前向き研究 MD-CT の水平方向進展度診断能に関する多施設共同研究

【目的】肝外胆管癌における MDCT の水平方向進展度診断の診断能を明らかにする。

【検査対象】肝外胆管癌切除予定症例のうち減黄処置前に MD-CT 検査が可能である症例。

- 1) 術前画像診断にて肝外胆管癌 (Bp, Bs, Bm, Bi を主占拠部位とするもの) と診断され、かつ手術適応があると判断された症例
- 2) 術前診断にて肝内胆管癌、乳頭部癌、胆嚢がんとして診断されたものは省く
- 3) 患者本人に研究内容を説明し、文書による同意が得られた症例
- 4) 造影剤アレルギー、気管支喘息、腎機能障害、その他造影 CT に禁忌となる疾患を有さない症例

【MDCT の撮影・記録方法】

使用CT	8DAS もしくは 16DAS の MDCT
造影剤濃度	350mgI / ml 以上
注入速度	100ml 3ml / sec
撮影タイミング	早期相 40s 門脈相 70s 後期相 180s (240s でも可) もしくは Bolus tracking(自動スタート機能)を使用し、上記3相を撮影する

【MDCT の記録方法】

1mm slice, 0.5mm interval の画像データを CD-R もしくは CD-RW に記録する。この時患者の氏名、施設登録番号は記録から抹消する。

【MDCT の提出方法】

画像を記録した CD-R もしくは CD-RW を研究代表者へ提出する。データの提出を受けた研究代表者は、患者の同定、照会が可能ないように識別番号(各施設の該当症例に連結可能な任意の番号にて報告)を発行し症例登録番号とする。

【画像診断医の設定】

4名の施設の異なる診断医をあらかじめ任命する。研究代表者は同症例が胆管断端肉眼的癌遺残のない切除術が行われたことを確認の後、指定した4名の診断医のうちから、当該施設以外の3名の医師を選択する。

【画像診断方法】

- 1) MDCT よりえられたデータを元に、ワークステーション(ソフト名: exaVisionLITE, ZIOSOFT 社)上にて MPR 画像を作成。モニターにて至適断面を展開し胆管癌進展範囲を診断する。
- 2) 腫瘍像、壁肥厚、壁濃染の3つの所見を胆管癌進展

の所見とする。

【画像診断所見の記載方法】

- 1) MDCTの画像をもとに胆管の模式図を作成し、腫瘤像、壁肥厚、壁濃染の所見とそれぞれの所見の長軸方向径を模式図にスケッチする。
- 2) 癌進展範囲の肝側、十二指腸側先進部における基準点からの距離を記載する。

【基準点の設定】

- 胆管の十二指腸側末端
- 胆管と膈上縁の交差点
- 左右胆管合流部
- 右枝：前後区域枝合流の外側縁
- 左枝：B2,3,4の合流点の外側縁

【手術所見・肉眼所見の記載方法】

- 1) 術式
- 2) 腫瘍の肉眼的形態分類
- 3) 肉眼所見を模式図にし、癌進展範囲、長軸方向径を記載する。
- 4) 癌先進部から基準点までの距離を記載する。
- 5) 最終胆管切離ラインから基準点までの距離。癌先進部同様2箇所基準点からの距離を計測し記載する。

【切除標本の取り扱い】

- 1) 切除標本取り扱い（固定方法、切り出し方法）は各施設に任せるが、固定にあたっては胆管が可能な限り縮まないように努める。
- 2) 癌進展範囲とその周囲は3-4mmスライスにて切り出し、基準点が明確になるように切り出すことを努める。

【病理組織診断の記載方法】

- 1) 組織型分類、深達度。
- 2) 病理組織診断を模式図にし、癌進展範囲を上皮内、壁内区別して長軸方向径を記載する。
- 3) 癌先進部から基準点までの距離を記載する。
- 4) 切除標本の胆管切離ラインから基準点までの距離。癌先進部同様2箇所の基準点からの距離を計測し記載する。

【データの集積】

画像データ、画像診断、手術所見・肉眼所見、病理組織診断はそれぞれ所定の記載用紙に記録紙し研究代表者に提出する。

【解析方法】

MD-CTによる診断と病理組織学的診断を比較することにより、MD-CTによる水平方向進展度診断（上皮内・壁内を区別）の正診率を解析する。解析項目は以下の2点と

する。

- 1) MD-CT 所見の癌としての正診率
- 2) 長軸方向径の正診率

【目標症例数】30 症例

【研究実施期間】2005 年 7 月～2007 年 3 月

（2）術中胆管断端迅速病理診断に関する研究

まず胆管断端迅速病理診断の現状を把握し、かつ共通認識となる判断基準を作成するための基礎研究を行った。

国立がんセンターにおける胆管癌切除例（中央病院 1991～2003、東病院 1993～2003）の胆管断端迅速病理標本（216 症例、357 断端）を対象とし、3名の病理医によりそれぞれ個別に再診断を行った。診断方法としては5段階評価（良性、反応性異型、良悪性判定困難、癌を強く疑う、癌）を用い、胆管上皮と壁内を区別して診断を行った。その結果、3者の良悪性診断が一致したものは上皮 49%、壁内 80%であり、診断不一致が上皮 29%、壁内 20%に認められた。さらに 22%の標本で上皮が剥脱しており、上皮の判定が不能であった。

続いて診断の統一を図るべく、診断不一致標本を対象に、3者合同による診断のすり合わせを行った。しかし合同診断にても3者の良悪性診断の統一を図れない標本が存在し、その割合は診断可能標本内（判定不能症例を除く）で上皮 16%、壁内 5%に認められた。良悪性判定に明確な答えがないためこれ以上の診断統一は困難と考え、当班における共通認識の判断基準を、癌（3名の病理医が悪性と診断一致したもの）・Gray zone（以下 GZ：3名の病理の診断が良性、悪性に分かれたもの）・良性（3名の病理医が良性と診断一致したもの）の3段階とした。

続いて上記基礎研究を元に、胆管断端迅速病理診断に関する多施設共同研究を計画した。以下にそのプロトコールを示す。

【表題】術中胆管断端迅速病理診断に関する多施設共同研究

【目的】共通認識による判断基準のもとに術中胆管断端迅速病理標本の再診断を行い、その臨床的意義を明らかにする。

【対象】1994 年 1 月から 2003 年 12 月までの肝外胆管癌（Bp, Bs, Bm, Bi を主占拠部位とするもの）切除例のうち最終胆管断端が術中迅速病理診断に提出された症例。

- 1) 最終胆管断端の迅速病理診断が行われた症例のみを対象とする。胆管断端の迅速診断が行われても、その結果で追加切除が行われ、かつそれを迅速診断に提出しなかった場合、この断端は最終胆管断端の迅速診断

なしと判断する。

- 2) 肝側、十二指腸側どちらか一方でも最終胆管断端が迅速診断に提出されている場合は対象とする。
- 3) 肝側にて胆管断端が複数ある場合、1ヶ所でも最終胆管断端が迅速診断に提出されていれば対象とする。
- 4) 病理組織学的に腺癌と診断された症例とし、特殊な組織型(腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、小細胞癌、内分泌癌、未分化癌、癌肉腫等)は対象より除く。
- 5) 肝内に明らかな腫瘤を形成しているものは肝内胆管癌として対象より除く。
- 6) 手術時もしくは最終組織診断にて遠隔転移を有する症例(M1)は対象より除く。但し No16 リンパ節転移を含めた3群リンパ節転移症例は対象とする。
- 7) 切除時、胆管断端以外にて明らかな肉眼的癌遺残(R2)を認める症例は対象より除く。
- 8) 周術期に化学療法、放射線療法の補助療法がなされた症例も対象とする。

【判断基準の統一】

- 1) 基礎研究にて作成した3段階(癌、GZ、良性)の標本と基礎研究に参加した3名の病理医のコメントを協力施設の病理医に提示し、判断基準の統一を図る。
- 2) 再診断に苦慮する標本は、班会議時に提示し、病理コーディネーターが診断を行い、これを最終診断とする。

【再診断方法】

- 1) 当該施設の病理医により、胆管断端迅速病理検体の永久固定標本を使用し再診断を行う。共通認識の判断基準に則り、胆管上皮と胆管壁内を区別し、癌、GZ、良性、上皮脱落のいずれかの診断を行う。
- 2) 再診断にあつては、切除標本や既存の診断を参考にしないで行く。
- 3) 同一断端にて複数回にわたり迅速病理診断がなされた場合は、最終断端のみを再診断の対象とする。

【調査項目】

- 1) 患者背景：識別番号(各施設の該当症例に連結可能な任意の番号にて報告)
年齢、性別、術前黄疸の有無、術前胆道ドレナージの有無、胆道ドレナージ方法
- 2) 腫瘍因子：主占拠部位、全占拠部位、肉眼形態、最大径、組織型、深達度 ly、v、pn、S、Hinf、Ginf、Panc、Du、PV、A、N、T、Stage
UICCによるT、N、M、Stage
- 3) 治療因子：手術日、術式、郭清範囲、根治度(R)、補助療法
- 4) 断端因子：

最終胆管断端(HM,DM)

- a) 既存の断端診断
迅速病理標本における凍結固定診断、永久固定診断
切除標本病理診断後の胆管断端最終診断
- b) 再診断結果
上皮・壁内別に癌、GZ、良性、上皮脱落を判定
剥離面断端(EM)、pEM2の場合その部位
- 5) 予後：再発の有無、再発部位(胆管断端**、その他の局所、血行、リンパ節、播種)、再発確認日、生死(最終確認日における)、最終確認日、死因、生存日数

【提出方法】

調査表はファイルメーカーVer7にて作成し、各施設に配布。これに調査項目を記入したうえでメディア(FD, CD, USBメモリー等)にて保存し、研究代表者に提出する。

【予定症例数】

460 症例

【調査実施期間】

2005年7月～2006年3月

【解析方法】

1：胆管断端再診断結果と予後との関連

死亡日または最終確認日(生存の症例)のいずれかの日を打ち切り日として、手術日からの観察期間を計算する。まず胆管断端再診断結果を含むすべての調査項目をカテゴリ化し、全死亡と原病死をエンドポイントとして、各調査項目の基準カテゴリに対する性と年齢で調整したハザード比をCoxの比例ハザードモデルを用いて上皮と壁内別に算出する。次に胆管断端再診断による良性群を基準にして、交絡要因で調整したハザード比を算出する。

2：胆管断端再診断結果と胆管断端再発との関連

胆管断端再発日または最終確認日のいずれかの日を打ち切り日として、手術日からの観察期間を計算する。胆管断端再診断による良性群を基準にして、交絡要因で調整した胆管断端再発リスクをCoxの比例ハザードモデルにより上皮と壁内別に算出する。

両試験の実施にあたっては、各施設の倫理審査委員会で審査・承認された後に施設の長の承認を得て実施され、次年度よりこのプロトコールに沿って症例を集積する予定である。

3 倫理面への配慮

本年度までの基礎研究にあたっては、いずれもretrospectiveに集積した症例による検討である。その

際の症例の集積、解析において患者個人の識別情報は完全にマスクされており、倫理面では問題がないと考えられる。また今後実施する2つのプロトコルのうち、胆管断端迅速病理に関するプロトコルは、基礎研究と同様 retrospective な症例の集積である。この研究における症例の集積、解析においても患者個人の識別情報は完全にマスクされており、倫理面では問題がないと考えられる。術前 MD-CT 診断に関する prospective なプロトコルを実施するにあたっては、患者様への説明文書を作成し、informed consent をとる予定である。また CT の記録時には患者個人の識別情報は消去し、その後の診断用紙記載、患者の同定や照会は、登録時に研究代表者が発行した識別番号（各施設の該当症例に連結可能な任意の番号）を用いて行う。

さらに両プロトコル共に各施設の倫理審査委員会で審査・承認された後に施設の長の承認を得て実施される予定である。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Nakagohri, T., Konishi, M., et al., Inferior head resection of the pancreas for noninvasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma. *Hepato-Gastroenterol*, 51:256-258, 2004.
2. Watanabe, I., Konishi, M., et al., Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas*, 28(2):160-165, 2004.
3. Nakagohri, T., Konishi, M., et al., Invasive carcinoma derived from intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas. *Hepato-Gastroenterol*, 51:1480-1483, 2004.
4. Nakagohri, T., Konishi, M., et al., Clinical results of extended lymphadenectomy and intraoperative radiotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Hepato-Gastroenterol*, (in press) 2005.
5. Suzuki, Y., Yanagisawa, A., et al., Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas*, 28:241-246, 2004.
6. Shimada, K., et al., Successful outcome after resection of pancreatic cancer with a solitary hepatic metastasis. *Hepato-Gastroenterology*, 51(6): 434-435, 2004.
7. Takahashi, H., Hasebe, T., Konishi, M., et al., Biologically different subgroups of invasive ductal carcinoma of the pancreas: Dpc4 status according to the ratio of intraductal carcinoma components. *Clinical Cancer Research*, 10:3772-3779, 2004.
8. Aoyagi, Y., Hasebe, T., et al., Overexpression of TGF-beta by infiltrated granulocytes correlates with the expression of collagen mRNA in pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 91:1316-1326, 2004.
9. Hasebe, T., Konishi, M., et al., Histological characteristics of tumor cells and stromal cells in vessel and lymph nodes are important prognostic parameters of extrahepatic bile duct carcinoma: a prospective study. *Human Pathol.* (in press) 2005.

日本語論文

1. 木下 平、小西 大、他、胆道癌に対する膵頭十二指腸切除における膵空腸吻合術、*消化器外科*、27(9):1387-1391, 2004.
2. 柳澤昭夫、膵管内乳頭粘液性腫瘍由来の浸潤性腫瘍、*消化器画像*、6:17-22, 2004.
3. 柳澤昭夫、通常型膵管癌の初期像、*肝胆膵*、48:623-648, 2004.
4. 柳澤昭夫、膵の充実性病変 - 髄様型充実性腫瘍 -、*Frontiers in Gastroenterology*, 9:144-147, 2004.
5. 柳澤昭夫、他、膵癌の発生と自然史、*日消会誌*、101:1061-1071, 2004.
6. 小菅智男、島田和明、他、胆管切除の根拠 - 臨床成績からみた検討 -、*胆と膵*、25(3):155-158, 2004.
7. 佐野力、島田和明、他、肝門部胆管癌に対する肝左3区域切除、尾状葉切除、肝外胆管切除術、*手術*58(7):1111-1120, 2004.
8. 佐野力、島田和明、他、胆道癌手術における肝動脈合併切除再建術、*手術*、58(7):1305-1311, 2004.
9. 前田敦行、胆道出血、*消化器画像*、6(2): 245-251, 2004.
10. 江畑智希、他、胆嚢癌に対する肝区域切除・肝十二指腸靱帯郭清、*外科治療*、増刊 90: 600-607, 2004.
11. 江畑智希、他、肝門部胆管癌と肝床浸潤をきたした肝内胆管癌の鑑別上の問題点、*胆と膵*、25: 373-376, 2004.
12. 武田 裕、胆道癌に対する術後予防肝動注療法、*癌と化学療法*、31(11):1835-1837, 2004.