

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	*1財団法人癌研究会癌研究所 病理部 主任研究員	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	*2京都府立医科大学大学院 教授 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。
大久保 賢治	1 愛知県がんセンター 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。
前田 敦行	2 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。
小田 高司	1 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。
江畑 智希	2 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	2 *3国立病院機構大阪医療センター医師 *4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 は 15 年度のみ、2 は 16 年度のみ)		

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。

*1：平成15年4月1日～平成15年8月31日

*2：平成15年9月1日～平成16年3月31日

*3：平成16年4月1日～平成16年8月31日

*4：平成16年9月1日～平成17年3月31日

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、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、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。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。

【MDCT の撮影・記録方法】統一した条件のもとに撮影を行う

【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。

【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。班長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名の医師を選択し画像診断を行う。

【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、腫瘍像、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、胆管と膵上縁の交流点、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) 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。
- 2) 癌先進部・胆管切離ライン、それぞれにおける基準点からの距離を記載する。

【病理組織診断の記載方法】

- 1) 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。
- 2) 癌先進部・胆管切離ライン、それぞれにおける基準点からの距離を記載する。

【データの集積】

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。

【判断基準の統一】

基礎研究にて作成した 3 段階(癌、GZ、良性)の標本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。

【再診断方法】

1) 当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) 再診断にあたっては、切除標本や既存の診断を参考にしないで行う。

【調査項目】

1) 患者背景、2) 腫瘍因子、3) 治療因子
4) 断端因子(HM, DM): 既存の断端診断、再診断結果(上皮・壁内別に癌、GZ、良性、上皮脱落を判定)
5) 予 後、再発形式

【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(全症例による検討、術式別検討)
2) 胆管断端再診断結果と胆管断端再発との関連

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 つのプロトコールのうち、胆管断端迅速病理に関するプロトコールは、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 なプロトコー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。

さらに両プロトコー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。

