

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実施している。

- 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ことを目的とした「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」。
 - 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ことを目的とした「術中胆管断端迅速病理診断に関する多施設共同研究」。
- 1) は症例集積中であり、2) は再診断結果を解析中である。

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	予后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	* ¹ 国立がんセンター研究所支所 室長 * ² 国立がんセンター東病院 医長	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

*1: 平成17年4月1日～平成17年9月30日

*2: 平成17年10月1日～平成18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。

このうち胆管癌術前進展度診断に関しては、近年急速に進歩したMultidetector-row CT(以下MDCT)の診断能評価を行うことを目的とした「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。また術中進展度診断に関しては、胆管切離断端の術中迅速病理診断の再評価を目的とした「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。同時に昨年度までの基礎研究にて作成した班内判断基準の妥当性と信頼性の検討も行った。

2 研究方法と成果

I：術前進展度診断に関する研究

【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) 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: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(120~240sでも可)

【MDCTの記録方法】

水平断1mm slice, 0.5mm intervalの画像データをDICOM formatに変換し、DVD-RもしくはDVD-RAMに記録する。この時患者の氏名、施設登録番号等、患者個人を識別する情報は記録から抹消する。

【症例登録】

前記条件下にMDCTが撮影された症例において、切除術の方針が決定後、手術日までの間に患者本人に研究内容を説明し、文書にて同意を得る。同意が得られた症例において、胆管断端に肉眼的癌遺残を認めない切除が行われた場合、手術後画像を記録したDVD-RもしくはDVD-RAM

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、識別番号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。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、提出された画像データと画像診断記載用紙を配布する。

【画像診断方法】

- 1) MDCTよりえられたデータを元に、画像処理用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。

【基準点の設定】

以下の3点を基準点として設定する。

- ①胆管の十二指腸側末端
- ②胆管と膈上縁の交流点
- ③左右胆管合流部

【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。

【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) 進展範囲とその周囲は3-4mmスライスにて切り出す。

【病理組織診断の記載方法】

- 1) 術前画像診断、術中所見、切除標本肉眼所見を参考に胆管の模式図を作成する。
- 2) 病理学的癌進展範囲を上皮内、壁内区別してスケッチし、それぞれの長軸方向径(mm)を記載する。
- 3) 胆管切離ライン・基準点と癌先進部からの距離(mm)を記載する。

【解析方法】

- 1) 癌先進部の正診割合
MD-CT所見と病理組織標本からそれぞれ計測した癌先進部の基準点からの距離の差が±5mm以内の場合を正診と定義し、正診割合とその95%信頼区間を計算する。

- 2) 癌進展範囲の長軸方向径

「MD-CT所見上と病理組織標本上の長軸方向径の差は0である」という帰無仮説を対応のあるt検定により検討す

る。また、MD-CT 所見上と病理組織標本上の長軸方向径の比を求め、その 95%信頼区間を計算する。

3) 上皮・壁内進展と MD-CT 所見の相関

MD-CT所見のうち壁肥厚（あり、なし）、壁濃染（あり、なし）と上皮内または壁内進展の有無との関連をそれぞれ χ^2 検定を用いて検討する。

【目標症例数】 35 症例

【研究実施期間】 ～2007 年 3 月

【今年度の成果】

2005 年 12 月までに参加全施設にて倫理審査委員会の承認が得られ、2006 年 3 月までに 5 例の登録例があった。登録例においては画像診断、病理診断ともに問題なく行われている。

II：術中胆管断端迅速病理診断に関する研究

昨年度までの基礎研究にて、胆管断端迅速病理診断に対する当班での判断基準（癌・Gray zone・良性・標本不良）を作成した。今年度はまずこの判断基準の妥当性と信頼性の検討を行った。

【表題】胆管癌における班内判断基準を用いた術中胆管断端迅速病理再診断の妥当性と信頼性の検討

【目的】当研究班で作成した班内判断基準の妥当性と信頼性を明らかにする。具体的には、すでに班内判断基準による再診断が確定している標本を用いて、班内判断基準による再診断に対する基準関連妥当性を、また信頼性として評価者間信頼性を検討する。

【方法】すでに班内判断基準による再診断が確定している術中胆管断端迅速病理標本（迅速提出標本の永久固定標本）から無作為に抽出した 120 標本（肝側 80 標本、十二指腸側 40 標本）を別施設の 4 人の病理医がそれぞれ独立に鏡検し、班内判断基準を用いて再診断する。

【解析方法】評価の基準診断に対する、感度、特異度、一致割合、kappa 係数を各部位（肝側上皮・肝側壁内・十二指腸上皮・十二指腸壁内）ごとに計算する。具体的には、班内判断基準による再診断の 4 カテゴリーに対して一致割合と kappa 係数を計算する。上記指標に対して、全体のデータをプールしたものと、評価者ごとについてそれぞれ計算する（評価者内信頼性は、初回診断結果が washout できないため本研究では測定しない）。

【研究成果】妥当性の検討において、4 者の一致割合は各部位ごとに 73%, 85%, 78%, 87%、kappa 係数は 0.57, 0.6, 0.64, 0.68 であった。信頼性の検討にて 4 者間それぞれの一致率の平均は、各部位ごとに 65%, 84%, 73%, 85%、kappa 係数は 0.46, 0.61, 0.57, 0.57 であった。これらの結果から判断基準の妥当性と信頼性

は十分なものと判断された。さらにこの研究を通して、判断基準の周知を行うことができた。その上で次のステップとなる多施設共同研究を行った。

【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】

- 1) 前述の妥当性と信頼性の検討から基礎研究にて作成した班内判断基準の周知を行った。
- 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、標本不良のいずれかの診断を行う。
- 2) 再診断にあった場合は、切除標本や既存の診断を参考にしないで行う。
- 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】患者背景、腫瘍因子、治療因子、断端因子（再診断結果）、再発形式、予後

【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。

【今年度の成果】

2006年3月までに約400例の集積が完了している。来年度には、この解析を行う予定である。

3 倫理面への配慮

本年度より実施している2つのプロトコールは、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長の承認を得て実施されている。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 な症例の集積であり、症例の集積、解析、発表においては患者個人の識別情報が完全にマスクされるよう整理番号のみでの報告とすることによって倫理面に配慮している。術前MDCT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 をとり、承諾が得られた症例にのみ実施している。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を用いて行っている。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Tanizawa, Y., Konishi, M., et al., Feasibility study of imaging of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas based on integral photography. *Hepato-Gastroenterol*, 52:258-260, 2005.
2. Gotohda, N., Konishi, M., et al., A case of Anaplastic ductal carcinoma of the pancreas with production of granulocyte-colony stimulating factor. *Hepato-Gastroenterol* 2005;(in press)
3. Nakagohri, T., Konishi, M., et al. Clinical results of extended lymphadenectomy and intraoperative radiotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Hepato-Gastroenterol*, 2005;(in press)
4. Mitsunaga, S., Konishi, M., et al., Extrahepatic portal vein occlusion without recurrence after pancreatoduodenectomy and intraoperative radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 64(3):730-735, 2006.
5. Imaoka, H., Yanagisawa, A., et al., Pancreatic endocrine neoplasm can mimic serous cystadenoma. *Int J Gastrointest Cancer*, 35:217-220, 2005.
6. Seki, M., Yanagisawa, A., et al., Clinicopathology of pancreaticobiliary maljunction; Relationship between alterations in background biliary epithelium and neoplastic development. *J of Hepatobiliary Pancreat Surg*, 12:254-262, 2005.
7. Shimizu, Y., Yanagisawa, A., et al., Small carcinoma of the pancreas is curable: New computed tomography finding, pathological study and postoperative results from a single institute. *J Gastroenterol Hepatol*, 10:1591-1594, 2005.
8. Shimada, K., et al. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery*, 2005;(in press.)
9. Shimada, K., et al., Safety and effectiveness of left hepatic trisegmentectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*, 29(6):723-727, 2005 Jun.
10. Esaki, M., Shimada, K., et al., Surgical results for hepatocellular carcinoma with bile duct invasion; A clinicopathologic comparison between macroscopic and microscopic tumor thrombus. *J of Surg Oncol*, 90(4):226-32, 2005 Jun.
11. Shimada, K., et al., Safe management of the pancreatic remnant with prolamine duct occlusion after extended pancreaticoduodenectomy. *Hepato-Gastroenterology*, 52:1874-77, 2005.
12. Sakamoto, Y., Shimada, K., et al., Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer: an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins. *Surgery*, 137:396-402, 2005.
13. Hasebe, T., et al., Primary tumor-vessel tumor-nodal tumor classification for patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *British Journal of Cancer*, 92:847-856, 2005.
14. Hasebe, T., Konishi, M., et al., Histological characteristics of tumor cells and stromal cells in vessels and lymph nodes are important prognostic parameters of extrahepatic bile duct carcinoma: A prospective study. *Human Pathology* 36:655-664, 2005.
15. Mitsunaga, S., Hasebe, T., et al., Important prognostic histological parameters for patients

- with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Cancer Science*, 96(12):858-865, 2005.
16. Maeda, A., et al., Omental flap in pancreaticoduodenectomy for protection of splanchnic vessels, *World J Surg*, 29:1122-26, 2005.
 17. Maeda, A., et al., Primary liver cancer with bidirectional differentiation into hepatocytes and biliary epithelium. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Surg*, 2005;(in press)
 18. Ebata, T., et al., Right hepatopancreatoduodenectomy; Historical improvements to an acceptable procedure. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Surg*, 2006; (in press)
 19. Nagino, M., Ebata T., et al., Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer; Surgical Outcome and long-term follow-up. *Ann Surg*, 243:364-372, 2006.
 20. Nagino, M., Ebata, T., et al., Anatomic right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*, 243:28-32, 2005.
 21. Nishio, H., Ebata, T., et al., TNM classification for perihilar cholangiocarcinoma: Comparison between 5th and 6th editions of the AJCC/UICC staging system. *Langenbecks Arch Surg*, 390:319-27, 2005.
 22. Nagino, M., Ebata, T., et al., One hundred consecutive hepatobiliary resections for biliary hilar malignancy: preoperative blood donation, blood loss, transfusion, and outcome. *Surgery*, 137:148-155, 2005.
- 2005 6 月.
3. 木下 平、小西 大、他、動脈処理を先行させる膵頭十二指腸切除術、手術、59(13):1921-24, 2005.
 4. 中郡聡夫、小西 大、他、肝内胆管癌の手術、(B. 胆道癌 VII. 胆道癌の治療 早期胆管癌の治療/胆管癌の外科療法) *日本臨床*, 64 増刊号 1:469-475, 2006 1 月.
 5. 柳澤昭夫、膵腫瘍の病理、臨床画像、21:580-87, 2005.
 6. 山雄健次、柳澤昭夫、他、急速に増大した膵管内乳頭粘液性腺腫術後の残膵に発生した低分化型腺癌の 1 例、膵臓、20:110-113, 2005.
 7. 島田和明、阪本良弘、他、癌治療のプロトコール 2005-2006 VI. 胆嚢癌治療のプロトコール、臨床外科、60:201-207, 2005.
 8. 上坂克彦、前田敦行、他、進行癌 (Stage III, IVa) の治療方針、胆道癌、外科治療、92: 272-278, 2005.
 9. 金本秀行、前田敦行、他、粘液産生肝内胆管癌と下部胆管癌の同時性重複癌の 1 例、日消外会誌、38:1810-15, 2005.

日本語論文

1. 中郡聡夫、小西 大、他、(5)胆道癌に対する仮想内視鏡と 3 次元胆管画像、(第 2 章胆道癌 4. 画像診断) *臨床消化器内科*、20(7):971-975, 2005.
2. 橋本真治、小西 大、他、移動性腫瘍を呈した choledochocoele の 1 例、胆道、19(2):154-159,