



Risk factors for occult metastasis detected by inflammation-based prognostic scores and tumor markers in biliary tract cancer

橋本, 悠

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2022-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8406号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100477832>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Risk factors for occult metastasis detected by inflammation-based prognostic scores and tumor markers in biliary tract cancer

Inflammation-based prognostic scoresと腫瘍マーカーを用いた胆道癌における不顕性転移の危険因子の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
肝胆脾外科学
(指導教員:福本 巧 教授)

橋本 悠

【緒言】

胆道癌の予後は不良であり、根治を目指すには外科手術が最も有効であるが、多くの患者は診断時に局所進行または遠隔転移により切除不能と判断される。肝臓、腹膜、遠隔リンパ節、肺および骨への転移は明確な切除不能要因であり、放射線画像技術の進歩によりこれらは術前にある程度診断できるようになったが、小さな肝転移や腹膜播種の検出は依然として困難であり、開腹後に切除不能と判断される患者も少なくない。審査腹腔鏡(SL)は、これらの不顕性転移による不必要的開腹術を回避するのに役立つ可能性があり、さまざまな癌患者に対し広く実施されている。

Inflammation-based prognostic scores(IPBS)および血清CA19-9値は、脾頭部および十二指腸乳頭部癌におけるSLの選択に有用であるとの報告がある。胆道癌では、CA19-9およびCEAを含む腫瘍マーカーの値、およびIPBSが予後と関連していることが知られている。しかし、これらと切除可能性や遠隔転移との関連は不明である。本研究は、腫瘍マーカーとIPBSを使用して、胆道癌患者が試験開腹術(EL)となる危険因子を解明し、これらの因子が不顕性転移によるELをどれだけ減少させうか、また予後に関与するのかを評価することを目的とした。

【方法】

2008年から2014年に神戸大学附属病院で開腹手術を受けた胆道癌患者236例を対象とした。すべての症例は組織学的に胆道癌と診断され、画像検査を含む術前の臨床検査で外科的切除が可能と判断され、術直前に腫瘍マーカーを含む各種検査を行った後に手術を施行した。開腹時に肝転移、腹膜播種もしくは肉眼的な遠隔リンパ節転移を発見した場合にELを選択した。胆嚢癌の場合は組織学的に遠隔リンパ節転移(傍大動脈リンパ節転移)が検出された場合もELを実施した。また、開腹時に局所の進行で切除が困難な場合もELを選択し、切除不能因子がない場合はリンパ節郭清を伴う根治切除術が行われた。236例中210例が切除(Rグループ)となり、26例が試験開腹(ELグループ)となった。

Inflammation-based prognostic scores(IPBS)は以下の通り定義した。

好中球-リンパ球比(NLR):循環血中の好中球/リンパ球数比。

血小板-リンパ球比(PLR):循環血小板/リンパ球数比。

Modified Glasgow prognostic score (mGPS):

グループA、アルブミン $\geq 3.5\text{ g/dL}$ およびCRP $< 0.5\text{ mg/dL}$ 。

グループB、アルブミン $< 3.5\text{ g/dL}$ およびCRP $< 0.5\text{ mg/dL}$ 。

グループC、アルブミン $\geq 3.5\text{ g/dL}$ およびCRP $\geq 0.5\text{ mg/dL}$ 。

グループD、アルブミン $< 3.5\text{ g/dL}$ およびCRP $\geq 0.5\text{ mg/dL}$ 。

予後栄養指数(PNI): $10 \times \text{アルブミンレベル(g/dL)} + 0.005 \times \text{総リンパ球数}(\text{}/\mu\text{L})$ 。

胆道癌においてELとなる危険因子を解明するために、腫瘍マーカーとIBPSのELグループとRグループにおける違いを比較した。ROC曲線を作成し、ELを予測する最適なcut off値を決定した後、特定された危険因子によってELの減少率を推定し、SLが実施されたと仮定した場合に切除不能因子を持つ患者の何人がELを回避するかを評価した。EL減少率は、それぞれの因子について不顕性に肝転移または腹膜播種のあった患者の数を各因子が陽性の患者数で割ることにより算出した。最後に、危険因子の予後への関連を評価するために、ログランク検定を使用したカプランマイヤー分析を施行して、特定された危険因子による生存曲線を比較した。

【結果】

263例の内、肝内胆管癌 39例、肝外胆管癌 110例(肝門部領域胆管癌 55例、遠位胆管癌 55例)、胆囊癌 50例、乳頭部癌 37例であり、内26例(11%)がELとなった。EL群における切除不能因子は、肝転移が7例、腹膜播種が9例、遠隔リンパ節転移が4例、局所進行が6例であった。

血液検査における炎症反応と栄養指標の個々の値に関してはELグループとRグループの間に有意差は認められなかった。しかしながら、CA19-9 ($5198 \pm 2767\text{ U/mL}$ vs $777 \pm 357\text{ U/mL}$ 、 $P = 0.014$)、CEA ($12.3 \pm 3.1\text{ ng/mL}$ vs $5.1 \pm 1.0\text{ ng/mL}$ 、 $P = 0.0054$)、NLR (3.92 ± 0.40 vs 2.81 ± 0.14 、 $P = 0.0018$)、およびmGPS ($P = 0.012$)は、それぞれRグループよりもELグループで有意に高かった(値は平均 \pm SDで表示した)。これらの結果より、ROC曲線を使用して全胆道癌におけるCA19-9、CEA、およびNLRのcut off値を、それぞれ255 U/mL、7 ng/mL、および3と決定した。各cut off値でのAUCは、それぞれ0.688(95%CI:0.488–0.740)、0.645(95%

CI:0.544–0.767)、および0.667(95%CI:0.565–0.780)であった。これらのcut off値を使用し各胆道癌に対し個別に解析を行ったところ、全胆道癌での結果と同様の傾向が見られた(乳頭部癌はEL症例がなく除外)。これらの因子によるELの予測は、特異度は高いものの感度は各胆道癌とも低い値を示した。

また、各胆道癌のIBPS、腫瘍マーカー、累積生存期間に関して、CA19-9値は肝内および肝外胆管癌と胆囊癌では高かったが、乳頭部癌では低かった。IBPSは各胆道癌で類似した結果を示したが、術後の生存期間は乳頭部癌が他と比較して良好な結果を示した。

SLではじめて診断できる転移が微小肝転移と腹膜播種である。EL検出のために設定したcut off値であるCA19-9 $> 255\text{ U/mL}$ 、CEA $> 7\text{ ng/mL}$ 、NLR > 3 、およびmGPS $\geq B$ の基準を用いた場合、236例の中で各因子が陽性となる患者数はそれぞれ48例(20%)、26例(11%)、77例(33%)、101例(43%)であった。この中で肝転移または腹膜播種を認めた症例はそれぞれ7例、6例、11例、5例であり、それぞれの因子を用いた場合のELの推定減少率は、14.6%(CA19-9 $> 255\text{ U/mL}$)、23.1%(CEA $> 7\text{ ng/mL}$)、14.3%(NLR > 3)、5.0%(mGPS $\geq B$)であった。これらの因子のうちの2因子を有する症例は全体で73例(31%)であり、この内11例で不顕性転移を有し、ELの推定減少率は15.1%であった。3因子、4因子を有する症例におけるELの推定減少率は、それぞれ26.9%および33.3%であった。

これらの4つの要因(CA19-9、CEA、NLR、およびmGPS)とEL症例の全生存曲線を比較したところ、予後は、CA19-9 $> 255\text{ U/mL}$ 、CEA $> 7\text{ ng/mL}$ 、NLR > 3 、mGPS = B、C、またはD、およびEL症例で有意に不良であった。この結果は、これらの因子が予後因子でもあることを示唆した。

【考察】

本研究では、画像検査によって切除可能胆道癌と判断された患者の11%が、最終的に開腹後に切除不能と診断されELを施行された。ELは患者にとって身体的負担となり、医療資源の効率的な使用への影響もあり、この回避にSLが有用と考えられている。SLは、ELよりも出血量の減少、入院期間の短縮、化学療法の導入の迅速化につながるが、SLでさえ不要となる可能性のある患者に余分な負担とコストを課す可能性もあるため、胆道癌すべての患者にSLを実行することは適切ではない。本研究でもすべての患者に仮にSLを実施した場合、術前診

断できなかった肝転移や腹膜播種を確認できた症例は16例(6.8%)のみであり、効率的に実施する患者を選択する必要がある。

本研究では、CEA、CA19-9、NLR、およびmGPSが、ELを予測する因子で、予後因子でもあることが明らかとなった。IBPSの顕著な利点はその簡便さである。臨床診療においてCA19-9やCEAなどの腫瘍マーカーは広く使用され、血球数とCRPやアルブミンなどは低コストで調べることができ、遺伝子検査とは異なり倫理的な問題もない。我々は、IBPSおよび腫瘍マーカーが、術前画像で切除可能と診断された患者の切除不能の可能性を判断する優れた予測因子であることを示した。近年、胆道癌患者における術前化学療法(NAC)の有用性が議論されている。NACの役割の1つは、切除不能となる遠隔微小転移のある患者に利益をもたらすことであり、IBPSおよび腫瘍マーカーもNACに適した患者の選択に役立つ可能性がある。

本研究では、 $CEA > 7 \text{ ng/mL}$ が不顕性転移を検出するための最も有用な基準であった。CEAが 7 ng/mL を超える症例でSLを実施した場合、全胆道癌症例の23%で不要なELが回避される可能性がある。CA19-9、NLR、およびmGPSも有用であり、これら設定した基準を超える因子の数が増えると、ELの推定減少率は徐々に増加し、4つの因子すべてが陽性の場合のELの推定減少率は33.3%となった。

この研究にはいくつかの制限がある。初めに、胆道癌は肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆囊癌、および十二指腸乳頭部癌を含む多様な悪性腫瘍である。解析ではすべての種類の胆道癌で同様の結果が示されたが、引き続きの検討が必要である。また、本研究のEL症例はすべて術前に切除可能と判断されており、術前より切除不能と診断された症例は含まれていない。術前より切除不能と診断された症例を含みさらなる検討が必要である。最後に、本研究では胆道癌患者におけるELまたは不顕性転移を予測する因子を検出したが、検証研究はまだ実施されておらず SLの選択基準を決定するためには、さらなる検討が必要である。

【結論】

本研究は、胆管癌患者に対しInflammation-based prognostic scores(IBPS)と腫瘍マーカー、またはそれらの組み合わせを使用し計画的にSLを実施することで、ELの割合を減少させられる可能性があることを示した。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第3198号	氏名	橋本 悠
論文題目 Title of Dissertation	<p>Risk factors for occult metastasis detected by inflammation-based prognostic scores and tumor markers in biliary tract cancer</p> <p>Inflammation-based prognostic scores と腫瘍マーカーを用いた胆道癌における不顕性転移の危険因子の検討</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 伊藤 肇 Chief Examiner</p> <p>副査 上田 佐秀 Vice-examiner</p> <p>副査 森 亮子 Vice-examiner</p>		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【目的】

胆道癌の予後は不良であり、根治を目指すには外科手術が最も有効であるが、小さな肝転移や腹膜播種を術前に検出することは依然として困難であり、開腹後に切除不能と判断される患者も少なくない。審査腹腔鏡 (SL) は、これらの不顕性転移による不必要的開腹術を回避するのに役立つ可能性があり、さまざまな癌患者に対し広く実施されている。胆道癌において、CA19-9 および CEA を含む腫瘍マーカーの値、および IBPS が予後と関連していることが知られているが、これらと切除可能性や遠隔転移との関連は不明である。本研究は、腫瘍マーカーと IBPS を使用して、胆道癌患者が試験開腹術 (EL) となる危険因子を解明し、これらの因子が不顕性転移による EL をどれだけ減少させうか、また予後に関与するのかを評価することを目的とした。

【方法ならびに成績】

2008 年から 2014 年に神戸大学附属病院で開腹手術を受けた胆道癌患者 236 例を対象とした。すべての症例は組織学的に胆道癌と診断され、画像検査を含む術前の臨床検査で外科的切除が可能と判断され、術直前に腫瘍マーカーを含む各種検査を行った後に手術を施行した。開腹時に肝転移、腹膜播種もしくは肉眼的な遠隔リンパ節転移を発見した場合に EL を選択した。胆囊癌の場合は組織学的に遠隔リンパ節転移 (傍大動脈リンパ節転移) が検出された場合も EL を実施した。また、開腹時に局所の進行で切除が困難な場合も EL を選択し、切除不能因子がない場合はリンパ節郭清を伴う根治切除術が行われた。236 例中 210 例が切除 (R グループ) となり、26 例が試験開腹 (EL グループ) となった。

胆道癌において EL となる危険因子を解明するために、腫瘍マーカーと IBPS の EL グループと R グループにおける違いを比較した。ROC 曲線を作成し、EL を予測する最適な cut off 値を決定した後、特定された危険因子によって EL の減少率を推定し、SL が実施されたと仮定した場合に切除不能因子を持つ患者の何人が EL を回避するかを評価した。EL 減少率は、それぞれの因子について不顕性に肝転移または腹膜播種のあった患者の数を各因子が陽性の患者数で割ることにより算出した。最後に、危険因子の予後への関連を評価するためにカプランマイヤー分析を施行して、特定された危険因子による生存曲線を比較した。

263 例の内、肝内胆管癌 39 例、肝外胆管癌 110 例 (肝門部領域胆管癌 55 例、遠位胆管癌 55 例)、胆囊癌 50 例、乳頭部癌 37 例であり、内 26 例 (11%) が EL となった。EL 群における切除不能因子は、肝転移が 7 例、腹膜播種が 9 例、遠隔リンパ節転移が 4 例、局所進行が 6 例であった。

血液検査における炎症反応と栄養指標の個々の値に関しては EL グループと R グループの間に有意差は認められなかった。しかしながら、CA19-9 ($5198 \pm 2767 \text{ U/mL}$ vs $777 \pm 357 \text{ U/mL}$ 、 $P = 0.014$)、CEA ($12.3 \pm 3.1 \text{ ng/mL}$ vs $5.1 \pm 1.0 \text{ ng/mL}$ 、 $P = 0.0054$)、NLR (3.92 ± 0.40 vs 2.81 ± 0.14 、 $P =$

0.0018)、および mGPS (P = 0.012) は、それぞれ R グループよりも EL グループで有意に高かった（値は平均±SD で表示した）。これらの結果より、ROC 曲線を使用して全胆道癌における CA19-9、CEA、および NLR の cut off 値を、それぞれ 255 U/mL、7 ng/mL、および 3 と決定した。各 cut off 値での AUC は、それぞれ 0.688 (95%CI: 0.488–0.740)、0.645 (95%CI: 0.544–0.767)、および 0.667 (95%CI: 0.565–0.780) であった。これらの cut off 値を使用し各胆道癌に対し個別に解析を行ったところ、全胆道癌での結果と同様の傾向が見られた（乳頭部癌は EL 症例がなく除外）。これらの因子による EL の予測は、特異度は高いものの感度は各胆道癌とも低い値を示した。また、各胆道癌の IBPS、腫瘍マーカー、累積生存期間に関して、CA19-9 値は肝内および肝外胆管癌と胆嚢癌では高かったが、乳頭部癌では低かった。IBPS は各胆道癌で類似した結果を示したが、術後の生存期間は乳頭部癌が他と比較して良好な結果を示した。

SL ではじめて診断できる転移が微小肝転移と腹膜播種である。EL 検出のために設定した cut off 値である CA19-9 >255 U/mL、CEA >7 ng/mL、NLR >3、および mGPS ≥B の基準を用いた場合、236 例の中で各因子が陽性となる患者数はそれぞれ 48 例 (20%)、26 例 (11%)、77 例 (33%)、101 例 (43%) であった。この中で肝転移または腹膜播種を認めた症例はそれぞれ 7 例、6 例、11 例、5 例であり、それぞれの因子を用いた場合の EL の推定減少率は、14.6% (CA19-9 > 255 U/mL)、23.1% (CEA > 7 ng/mL)、14.3% (NLR >3)、5.0% (mGPS ≥B) であった。これらの因子のうちの 2 因子を有する症例は全体で 73 例 (31%) であり、この内 11 例で不顎性転移を有し、EL の推定減少率は 15.1% であった。3 因子、4 因子を有する症例における EL の推定減少率は、それぞれ 26.9% および 33.3% であった。これらの 4 つの要因 (CA19-9、CEA、NLR、および mGPS) と EL 症例の全生存曲線を比較したところ、予後は、CA19-9 > 255 U/mL、CEA > 7 ng/mL、NLR >3、mGPS = B、C、または D、および EL 症例で有意に不良であった。この結果は、これらの因子が予後因子でもあることを示唆した。

【総括】

本研究は、胆管癌患者に対し Inflammation-based prognostic scores (IBPS) と腫瘍マーカー、またはそれらの組み合わせを使用し計画的に SL を施行することで、EL の割合を減少させられる可能性があることを示した。

本研究は、胆道癌と CA19-9 および CEA を含む腫瘍マーカーの値、および IBPS にどのような関係があるかについて研究したものであるが、従来行われていなかった根治切除の可能性や遠隔転移の有無を術前に評価できる可能性を初めて明らかにした報告である。胆道癌治療について重要な見地を得たものとして価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。