



Prognostic Impact of Inflammation-Based Scores for Extrahepatic Cholangiocarcinoma

朝倉, 力

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8597号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482345>

※ 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。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Prognostic Impact of Inflammation-Based Scores for Extrahepatic Cholangiocarcinoma

肝外胆管癌における Inflammation-Based Scores の予後への影響

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

外科学講座 肝胆膵外科学

(指導教員：福本 巧 教授)

朝倉 力

【緒言】

治療の進歩に伴い、様々な癌腫において生存期間の延長が得られている。一方、外科的切除が唯一の根治手段である胆道癌は、手術手技や周術期管理の改善にも関わらず依然としてその予後は不良である。そのため、今後は化学療法や放射線療法を併用するなど、新たな治療戦略が求められている。肝外胆管癌においては、これまでに組織型、リンパ節転移の有無、根治度などが予後因子として報告されてきたが、いずれも術後に明らかになる因子であり、今後、術前治療の導入を検討する際には、術前に評価可能な予後因子が必要である。

近年、全身性の系統的な炎症反応が、悪性腫瘍の進行と関連することが明らかとなってきた。これに伴い、炎症反応に基づいた様々なスコアが提唱されており、様々な癌腫において予後と関連することも報告されている。これらのスコアは術前に評価可能である点も有用であると考えられ、胆道癌においてもいくつかのスコアの予後因子としての有用性が報告されている。しかしながら、どのスコアが最も予後を反映するのかは十分に検証されていない。

そこで、本検討では当院で根治切除を受けた肝外胆管癌患者を対象に、既報において有用性が示唆されているスコアの、予後因子としての有用性を再検証するとともに、どのスコアが肝外胆管癌における予後因子として最も有用であるのか検討することを目的とした。

【対象と方法】

2000年1月から2019年12月の間に、当院肝胆膵外科で根治切除を受けた肝外胆管癌（肝門部領域胆管癌、遠位胆管癌）患者を対象に、後方視的な検討を実施した。遠隔転移、R2切除、Conversion手術、重複癌、また十分なデータが得られなかった症例は除外した。

既報において有用性が示唆されている、以下の9つの炎症に基づいたスコアについて検討した: Glasgow prognostic score (GPS), modified Glasgow prognostic score (mGPS), Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), Prognostic nutrition index (PNI), C-reactive protein-to-albumin ratio (CAR), Controlling nutritional status (CONUT), Prognostic index (PI)。すべてのスコアは手術直前の血液検査を用いて算出した。また、本コホートでROC解析を行い、それぞれカットオフ値を設定した。これらのスコアについて、他の腫瘍病理学的因子と併せて、予後因子としての有用性について検討した。

【結果】

対象患者は169人であった。平均年齢は70歳で、男性112人、女性57人で

あった。腫瘍部位は肝門部胆管癌が 71 人、遠位胆管癌が 98 人であり、術式は肝葉切除、膵頭十二指腸切除、胆管切除のみがそれぞれ 64 人、85 人、20 人であった。術前に胆管炎と診断されたのは 103 人であり、術後補助化学療法を受けたのは 82 人であった。

本コホートにおける全生存 (overall survival: OS) 期間の中央値は 42 ヶ月であり、5 年生存率は 41.6%であった。各スコアを層別化因子として、OS に対する Kaplan-Meier 解析を行ったところ、Low CAR 群(≤ 0.23)の生存率は High CAR 群(> 0.23)と比較して有意に良好であり(5 年生存率: 48.2% vs 20.2%, $p=0.03$)、また Low CONUT 群(≤ 2)の生存率は High CONUT 群(> 2)と比較して有意に良好であった(5 年生存率: 53.8% vs 29.2%, $p=0.02$)。一方、残りのスコアについては 2 群間で有意差を認めなかった。

さらに、OS に関する単変量解析では、主要血管の合併切除、リンパ節転移(N1)、神経周囲への浸潤(pn1-3)、根治度(R1)、High CAR、High CONUT が統計的に有意に予後と関連した因子であった。また、これらの因子を用いて多変量解析を行ったところ、リンパ節転移、根治度、High CAR (HR: 1.82, $p=0.01$)が独立した予後因子であることが示された。

最後に、Low CAR 群と High CAR 群の患者背景について比較したところ、High CAR 群で術前胆管炎と診断された患者の割合が有意に高かった(55% vs 76%, $p=0.02$)。一方で、その他の手術因子や腫瘍病理学的因子には 2 群間で有意差を認めなかった。また、Clavien-Dindo IIIa 以上の術後合併症の発生率や、術後在院日数といった短期成績においても、2 群間で有意差を認めなかった。

【考察】

本研究では、根治切除後の肝外胆管癌において、CAR が最も予後を反映するスコアであることが示された。これまでも肝外胆管癌における CAR の有用性に関する報告は存在するが、本検討では複数のスコアについて検証しており、肝外胆管癌の予後因子としての CAR がより有用であることを示唆するものであると考える。

CAR の構成要素である CRP は肝臓で産生されるタンパク質であり、IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインによって制御されている。また、これらのサイトカインは腫瘍の増殖・浸潤・壊死によって産生されることが明らかとなっており、腫瘍の進行に伴い CRP 高値を示すと考えられている。一方、もう 1 つの構成要素のアルブミン値についても、IL-6 や TNF- α を介した全身性炎症反応に関与して低アルブミン血症を引き起こすことが報告されている。よって、CAR は炎症・栄養の両面から、炎症性サイトカインを介した腫瘍進行の程度を反映したスコアであると考えられる。

今回の検討では、Low CAR 群と High CAR 群で腫瘍病期に差がなかったことから、CAR と腫瘍進行との明確な証拠を示すことはできなかった。しかし、CAR と同因子が用いられる GPS に関して、腫瘍による慢性炎症の結果生じる悪液質 Cachexia と関連することが報告されていることから、CAR についても同様に腫瘍に伴う慢性炎症を反映している可能性がある。一方で、2 群間の腫瘍病期に差がなかったことから、CAR が従来の腫瘍病期とは異なる層別化因子として有用である可能性についても示唆された。

胆管癌では術前の胆管炎がしばしば問題となる。CAR の構成要素である CRP、アルブミン値はいずれも胆管炎による急性炎症の影響を受け、実際に本検討においても High CAR 群において術前胆管炎患者の割合が有意に高かった。そのため、スコアリングの際に胆管炎が及ぼした影響については常に考慮する必要があるが、本検討では術前胆管炎自体は予後因子ではなかったことから、胆管炎による影響は完全に否定はできないが、そのうえでも有用なスコアであったと考えられる。

このように、CAR については腫瘍による慢性炎症、術前胆管炎による急性炎症、両方の影響を受けると考えられ、本検討では Low CAR 群と High CAR 群の予後の差の明確な原因特定には至らなかった。今後は、CAR がどういった病態を反映したスコアであるのか、基礎医学的な観点でのより詳細な検討が求められる。

本検討の Limitation として、単施設の後向き研究であること、また研究機関が長期間のため、手術方法や周術期管理などに一貫性が保たれていないことが結果に影響を与えた可能性が挙げられる。さらには、今回定めたカットオフ値は本コホート内で定めた値であり、既報の値とは相違があった。そのため、今後は大規模かつ多施設検討を行い、より適正なカットオフ値について検証する必要がある。また前向き試験における有用性の検証も求められる。

【結論】

根治切除後の肝外胆管癌において、検討したスコアの中で CAR が最も価値のある予後予測スコアであり、独立した予後因子であった。