



Histological Features of Lymph Node Metastasis in Patients With Biliary Tract Cancer

森本, 大樹

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2009-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4647

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004647>

※ 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。



氏 名	森本 大樹
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 4647 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 21 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Histological Features of Lymph Node Metastasis in Patients With Biliary Tract Cancer(胆道癌患者におけるリンパ節転移の組織学的特徴)

審 査 委 員

主 査	教 授	伊藤 智雄
	教 授	横崎 宏
	教 授	東 健

緒言

積極的な外科治療にもかかわらず、胆道癌の予後は不良である。最近の報告では、胆道癌患者においてリンパ節 (LN) 転移は最も重要な予後因子の一つで、中でも大動脈周囲 LN 転移の有無は手術適応を決定する因子の一つと考えられている。多くの癌種と同様に胆道癌においても、computed tomography (CT) は、術前に LN 転移の有無、腫瘍進展を評価する基本的な画像診断法として利用され、CT で測定した LN のサイズは、LN 転移の有無を判断する指標として用いられている。しかし、サイズの小さな LN 転移の有無に関しては、その診断感度は低い。また、癌細胞が転移陽性 LN に占める割合は LN ごとに大きく異なっている。一方、胆道癌においては、CT による術前 LN 転移診断は困難であるとされているが、LN 転移の詳細な形態学的特徴に関する研究はほとんどされていない。

今回の研究の目的は、胆道癌における LN 転移の病理形態学的な特徴を検討することである。我々は、LN のサイズと LN における癌細胞の占める割合を組織学的に測定し、さらに、術前 CT 所見と LN の組織学的特徴の対比を行った。

対象と方法

対象

1998 年 5 月から 2005 年 6 月にかけて、47 人の胆道癌患者に LN 郭清を伴う外科切除を行った。対象は、男性 26 人、女性 21 人、平均年齢は 66.3 歳 (40 歳～80 歳) で、胆管癌 32 人 (肝内胆管癌 3 人、肝外胆管癌 29 人)、胆嚢癌 15 人であった。47 人中 28 人 (59.6%) が LN 転移陽性であった。基本的に胆管癌では膵頭十二指腸切除術、胆嚢癌では各種肝切除術を行った。大動脈周囲 LN 郭清を 32 人 (68%) に行い、4 人 (12.5%) が大動脈周囲 LN 転移陽性であった。腫瘍進展と LN 転移の評価は TNM 分類によって行った。

CT 評価

術前に腹部 CT (5mm スライス) を施行した。造影画像は、50ml の造影剤を経静脈投与して撮影し、CT 画像を二人の著者で検討した。視認できた LN の長軸方向の直径を測定した。

組織学的評価

手術で郭清された 496 個の LN (112 個の大動脈周囲 LN を含む) を、10%ホルマリンで固定、パラフィン包埋し、hematoxylin and eosin (H&E) 染色を行った。病理学者が組織学的に LN 転移の有無を判断した。LN のサイズは、H&E 染色を行ったスライドを用いて測定した LN の長軸方向の直径と定義した。LN のサイズが LN 転移の指標と成り得るかの評価は、receiver-operator characteristic

(ROC) curves を用いた。LN の面積と LN 内の癌細胞の占める面積は、H&E 染色を行ったスライドを用いて解析ソフト WinRoof で測定した。LN 癌細胞置換率 (%) は、(LN 内の癌細胞の占める面積/LN の面積) ×100 として計算した。

統計学的解析

LN 転移の有無と LN のサイズとの関係は、logistic regression analysis で評価した。CT 画像で測定した LN のサイズと H&E 染色を行ったスライドを用いて測定した LN のサイズとの関係、LN 癌細胞置換率と LN のサイズとの関係は、simple linear regression analysis で評価した。p 値が 0.05 未満で統計的に有意差ありとした。統計学的解析は SPSS 9.0 を用いて行った。

結果

LN 転移の有無と LN のサイズの関係

496 個の LN のうち 51 個 (10.3%) に転移を認め、転移陽性 LN (平均サイズ 9.5mm) のほうが陰性 LN (平均サイズ 6.5mm) に比べてサイズが大きかった ($p<0.01$)。転移陽性 51 個の LN のうち 12 個の LN (23.5%) が 5mm 未満のサイズであった。112 個の大動脈周囲 LN の平均サイズは 6.1mm であった。転移陽性 8 個 (7.1%) の LN の平均サイズは 6.4mm であり、転移の有無で LN のサイズに有意差を認めなかった。

転移陽性 LN サイズの至適 cut-off 値

ROC curve から検討すると、転移陽性 LN サイズの至適 cut-off 値は 7.5mm であった。この値で、感度 60.8%、特異度 69.7%、陽性的中率 18.7%、陰性的中率 93.9%であった。cut-off サイズ 7.5mm で転移陽性 LN を分類すると、7.5mm 未満が 20 個、7.5mm 以上が 31 個であった。一方、LN 転移を CT 評価時に通常基準とされる 10mm を至適 cut-off サイズとして再評価すると、感度 47.1%、特異度 79.3%、陽性的中率 20.7%、陰性的中率 92.9%であった。cut-off サイズ 10mm で転移陽性 LN を分類すると、10mm 未満が 27 個、10mm 以上が 24 個であった。

転移陽性 LN のサイズと LN 癌細胞置換率の関係

51 個の転移陽性 LN の LN 癌細胞置換率を測定すると、平均 $45.8\pm33.9\%$ 、範囲 0.1~97.8%で、転移陽性 LN のサイズと LN 癌細胞置換率には正の相関を認めた ($R=0.318$, $p=0.023$)。

CT 画像測定 LN サイズと組織学的測定 LN サイズの関係

術前 CT 画像で明らかに視認できた 24 個の LN を、組織学的に評価した。H&E

染色スライドを用いて測定した LN の平均サイズ (13.3mm) は、CT 画像で測定した LN の平均サイズ (12.3mm) と有意な正の相関を認めた ($R=0.936$, $p<0.01$)。

大動脈周囲 LN の転移形式

大動脈周囲 LN 転移を認めた 8 個の LN を、LN 癌細胞置換率 45.8% (全転移陽性 LN の平均 LN 癌細胞置換率) を基準に 2 群に分類した。Group A (LN 癌細胞置換率 45.8%以上 2 症例、3 個の LN) は、すべて LN 癌細胞置換率 60%以上であった。Group B (LN 癌細胞置換率 45.8%未満 2 症例、5 個の LN) は、すべて LN 癌細胞置換率 10%未満であった。Group A の平均サイズ (8.7mm) は、Group B の平均サイズ (5.0mm) よりも有意に大きかった ($p=0.024$)。

これら 8 個の転移陽性 LN のうち 2 個 (25%) だけが、術前 CT でリング状に造影され転移陽性と診断されていた。これらの LN 癌細胞置換率は、それぞれ 87.6%、78.8%であり 8 個の転移陽性大動脈周囲 LN のなかで置換率の最も大きい 2 個であった。残りの 6 個の転移陽性大動脈周囲 LN は、術前 CT では転移陽性と診断されなかった。これら 6 個の LN 癌細胞置換率の平均は、15.0% (範囲 0.9~67.7%) であった。Group A の 2 例は、術後 3 ヶ月、4 ヶ月でそれぞれ死亡した。Group B の 2 例は、術後 17 ヶ月で死亡、術後 17 ヶ月で再発生存中であった。

考察

今回、胆道癌において、組織学的に評価した転移陽性 LN のサイズと LN 癌細胞置換率が、臨床上有用な指標であるかを検討した。全体では、転移陽性 LN は転移陰性 LN よりも有意にサイズが大きかった。しかし、小さな大動脈周囲 LN でも 7%に転移を認め、その癌細胞置換率は概ね低かった。

LN のサイズと転移の有無の関係については、様々な消化器癌で報告されてきた。直腸癌、結腸癌、胃癌、食道癌において、転移陰性 LN の平均径は、転移陽性 LN の平均径に比べ明らかに小さいとされるが、サイズの小さな (5mm 未満) LN における転移陽性 LN と転移陰性 LN の平均径の違いはわずかである。例えば、胃癌においては転移陰性 LN では 3.9mm、転移陽性 LN では 5.9mm であったと報告されている。Ohtani らは胆嚢癌における LN を CT 所見と組織学的所見により検討し、転移陽性 LN は陰性 LN よりも有意に大きい (15.4mm vs. 6.2mm) ことを示したが、CT 診断において感度が低いため、LN のサイズは転移の有無を診断しうる指標として有用でないと結論づけた。

今回の研究では、組織標本スライドで測定した LN のサイズを、術前 CT 画像で測定したサイズと対比したが、両者のサイズはほぼ一致していた。また、胆道癌における LN 転移の特徴は、転移陽性 LN (平均径 9.5mm) と転移陰性 LN (平均径 6.5mm) のサイズの違いが小さく、多くの転移陽性 LN のサイズは 5mm

未満であった。ROC 曲線を用いると、胆道癌転移陽性 LN を判断する至適 cut-off 値は 7.5mm であり、その感度 (60.8%) は、通常利用される 10mm を cut-off 値としたときの感度 (47.1%) よりも高かったが、値としては低かった。これらから他の癌種と同様、胆道癌においても LN のサイズは LN 転移を診断しうるに十分な指標とは言い難い。

日本では胆道癌において、大動脈周囲 LN に転移を認める症例は明らかに予後が悪いと報告されている。このことから、大動脈周囲 LN 転移の有無を術前に正確に評価することが、手術適応を決める上で重要になってくる。Noji らは、大動脈周囲 LN のサイズは、転移の有無によって差がなく、術前に大動脈周囲 LN 転移の有無を診断することは困難と報告している。今回の研究では、明らかに大きな LN を持つ症例は根治手術の適応外としたため、大動脈周囲 LN のサイズは、転移の有無によって差がなかった可能性は考えられるが、いずれにせよ、大動脈周囲 LN のサイズで転移の有無の確実な診断は困難であり、根治手術を行う前に大動脈周囲 LN の術中 sampling biopsy を行うことが重要である。

我々は、胆道癌における LN 癌細胞置換率も評価した。悪性腫瘍細胞は、fluorine-18 fluorodeoxyglucose (FDG) の取り込み増加を示すため、胆道癌において FDG-positron emission tomography (PET) は LN 転移の診断に有用であると報告されている。しかしながら、PET/CT では 5mm 以上の LN 転移しか診断できないため、PET/CT の感度は低い。胆道癌において、多くの転移陽性 LN で LN 癌細胞置換率が低いという我々の研究結果は、PET/CT による胆道癌 LN 転移診断感度が他癌より低い要因の一つであることを示すかもしれない。これに対し、最近、前立腺癌において、lymphotropic superparamagnetic nanoparticles を用いた高分解能 MRI によって、5mm 以下の LN 転移が診断しうるという報告がされた。胆道癌における LN 転移診断に、これらの新しい手段の応用が有用かもしれない。

多くの LN 転移陽性例では、LN 癌細胞置換率の異なる複数の LN を有すると考えられる。胆道癌における LN 癌細胞置換率の予後因子として価値は不明だが、高い LN 癌細胞置換率を示す大動脈周囲 LN 転移陽性患者の予後は悪かった。転移陽性大動脈周囲 LN の数が少なかったため、LN 癌細胞置換率の予後因子としての評価には、さらなる検討が必要である。

結論

胆道癌において、大きなサイズの LN は転移を強く疑うが、従来の術前診断法では指摘できない多くの小さなサイズの転移陽性 LN が存在し、LN 癌細胞置換率の低い LN が多かった。このため、術前診断の感度は低く、LN 転移診断をさらに正確にするためには新たな診断方法が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第1983号	氏 . 名	森本 大樹
論 文 題 目 Title of Dissertation	Histological Features of Lymph Node Metastasis in Patients With Biliary Tract Cancer. 胆道癌患者におけるリンパ節転移の組織学的特徴		
審 査 委 員 Examiner	主 査 阿部 智雄 Chief Examiner 副 査 横 崎 良 Vice-examiner 副 査 栗 健 Vice-examiner		

最近の報告では、胆道癌患者においてリンパ節 (LN) 転移は最も重要な予後因子の一つで、中でも大動脈周囲 LN 転移の有無は手術適応を決定する因子の一つと考えられている。しかし、LN 転移の詳細な形態学的特徴に関する研究はほとんどされていない。発表者は、LN のサイズと LN における癌細胞の占める割合を組織学的に測定し、さらに、術前 CT 所見と LN の組織学的特徴の対比を行った。1998 年 5 月から 2005 年 6 月にかけて、47 人の胆道癌患者に、術前の腹部 CT (5mm スライス) を施行した。造影画像は、50ml の造影剤を経静脈投与して撮影し、CT 画像を二人で検討した。視認できた LN の長軸方向の直径を測定した。手術で郭清された 496 個の LN (112 個の大動脈周囲 LN を含む) を、組織学的に検討した。LN のサイズは、H&E 染色を行ったスライドを用いて測定した LN の長軸方向の直径と定義した。496 個の LN のうち 51 個 (10.3%) に転移を認め、転移陽性 LN (平均サイズ 9.5mm) のほうが陰性 LN (平均サイズ 6.5mm) に比べてサイズが大きかった。転移陽性 51 個の LN のうち 12 個の LN (23.5%) が 5mm 未満のサイズであった。組織標本スライドで測定した LN のサイズを、術前 CT 画像で測定したサイズと対比したが、両者のサイズはほぼ一致していた。また、胆道癌における LN 転移の特徴は、転移陽性 LN (平均径 9.5mm) と転移陰性 LN (平均径 6.5mm) のサイズの違いが小さく、多くの転移陽性 LN のサイズは 5mm 未満であった。ROC curve から検討すると、転移陽性 LN サイズの至適 cut-off 値は 7.5mm であった。この値で、感度 60.8%、特異度 69.7%、陽性的中率 18.7%、陰性的中率 93.9% であった。cut-off サイズ 7.5mm で転移陽性 LN を分類すると、7.5mm 未満が 20 個、7.5mm 以上が 31 個であった。一方、LN 転移を CT 評価時に通常基準とされる 10mm を至適 cut-off サイズとして再評価すると、感度 47.1%、特異度 79.3%、陽性的中率 20.7%、陰性的中率 92.9% であった。cut-off サイズ 10mm で転移陽性 LN を分類すると、10mm 未満が 27 個、10mm 以上が 24 個であった。これらから他の癌種と同様、胆道癌においても LN のサイズは LN 転移を診断しうるに十分な指標とは言い難い。胆道癌における LN 癌細胞置換率も評価した。51 個の転移陽性 LN の LN 癌細胞置換率を測定すると、平均 $45.8 \pm 33.9\%$ 、範囲 0.1~97.8% で、転移陽性 LN のサイズと LN 癌細胞置換率には正の相関を認めた ($R=0.318$, $p=0.023$)。悪性腫瘍細胞は、fluorine-18 fluorodeoxyglucose (FDG) の取り込み増加を示すため、胆道癌において FDG-positron emission tomography (PET) は LN 転移の診断に有用であると報告されている。しかしながら、PET/CT では 5mm 以上の LN 転移しか診断できないため、PET/CT の感度は低い。胆道癌において、多くの転移陽性 LN で LN 癌細胞置換率が低いという発表者の研究結果は、PET/CT による胆道癌 LN 転移診断感度が他癌より低い要因の一つであることを示す可能性を示した。以上、本研究は、膀胱癌において、胆道癌における画像上のリンパ節転移のサイズと組織学的所見の相関について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった胆道癌の大動脈周囲リンパ節転移の画像的評価の詳細的意義に関して重要な知見を得たものとして、価値ある集積であると認める。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。