

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	河毛 利顕
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Prognostic Impact of Para-Aortic Lymph Node Micrometastasis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (膵癌における傍大動脈リンパ節微小転移の予後への影響)			
論文審査担当者			
主査教授	田中 信治	印	
審査委員教授	松原 昭郎		
審査委員准教授	田邊 和照		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>膵癌の予後は非常に悪い。膵癌患者にとって外科的切除は唯一の根治治療である。しかし、たとえ根治切除されたとしても膵癌患者の5年生存率は28%に満たないとされている。膵癌においてリンパ節転移は重要な予後不良因子といわれており、その頻度は48-80%と報告されている。膵癌のリンパ節はまず膵周囲リンパ節に転移し、膵十二指腸動脈、脾動脈、上腸間膜動脈、総肝動脈の周囲リンパ節を介して最終的に傍大動脈リンパ節に転移すると考えられている。特に、傍大動脈リンパ節にまで転移が及ぶと、さらに予後不良になることがこれまで報告されている。また、近年、リンパ節微小転移の予後への影響について、食道癌・胃癌・結腸癌・胆嚢癌・乳癌のような様々な癌腫で報告されている。しかし、膵癌については極めて報告が少なく、未だに議論の余地がある。そこで、膵癌患者の傍大動脈リンパ節の微小転移における予後への影響を明らかにすることを目的とし、本研究が実施された。</p> <p>本研究は、1999年5月から2015年11月まで、膵癌に対し傍大動脈リンパ節郭清を伴う根治切除を施行し、傍大動脈リンパ節の病理学的検索が可能であった242例を対象とし、後向きに検討された。微小転移の定義については、HE染色では検出されず、免疫組織化学染色で初めて検出されたリンパ節転移で、「最大径が0.2mmを超えるが、2mm以下のもの」あるいは、「single tumor cell, または cluster of tumor cells で、最大径が0.2mm以下のもの」とされた。免疫組織化学染色には抗サイトケラチン抗体 CAM5.2 が使用された。結果として、HE陽性は25例(10%)、微小転移陽性は21例(9%)に検出された。21例の微小転移陽性のうち6例の single tumor cell, 15例の cluster of tumor cells を認めた。最大径が0.2mmを超えるが、2mm以下のものは検出されなかった。傍大動脈リンパ節の転移形式を3群（転移なし群，微小転移群，HE陽性群）に分類し、まず、臨床病理学的因子との関係が検討された。門脈/上腸間膜静脈切除(p=0.033)，腫瘍径(p=0.030)，所属リンパ節転移(p<0.001)，UICC pT因子(p=0.011)，UICC病期分</p>			

類 ($p=0.002$) に有意差を認めた。3 群の生存期間中央値は、転移なし群 38.9 ヶ月、微小転移群 17.0 ヶ月、HE 陽性群 17.2 ヶ月であった。また、この 3 群と全生存期間 (OS) との関係について単変量解析され、微小転移群は転移なし群と比較して有意に予後不良 ($p=0.004$) となり、HE 陽性群は転移なし群と比較して有意に予後不良 ($p=0.003$) となったが、微小転移群と HE 陽性群の予後には有意差を認めなかった ($p=0.874$)。次いで、Cox 比例ハザードによる多変量解析をされたところ、門脈/上腸間膜静脈切除 (hazard ratio [HR] 2.08, 95 % confidence interval [95 % CI] 1.42- 3.04, $p < 0.001$)、術後化学療法不施行 (HR 2.43, 95 % CI 1.60- 3.63, $p < 0.001$)、組織型 (HR 1.60, 95 % CI 1.10- 2.37, $p = 0.015$)、所属リンパ節転移 (HR 1.70, 95 % CI 1.09- 2.72, $p = 0.019$)、傍大動脈リンパ節微小転移 (HR 1.89, 95 % CI 1.01- 3.28, $p = 0.046$)、傍大動脈リンパ節 HE 陽性 (HR 1.89, 95 % CI 1.10- 3.11, $p = 0.023$) が独立した予後不良因子であった。次に、傍大動脈リンパ節の微小転移群 21 例と HE 陽性群 25 例を組み合わせ、傍大動脈リンパ節転移群 46 例について検討された。このうち、術後化学療法を施行したものが 32 例、施行しなかったものが 14 例あり、生存期間中央値はそれぞれ 20.6 ヶ月、9.0 ヶ月であった。この 2 群と全生存期間 (OS) との関係について単変量解析され、術後化学療法施行例は有意に予後良好となった ($p=0.002$)。

以上の結果から、著者らは、膵癌の傍大動脈リンパ節微小転移が、HE 陽性傍大動脈リンパ節転移と同様に予後不良因子となるが、傍大動脈リンパ節廓清を伴う根治切除を施行し、さらに術後補助化学療法を施行することで、これら症例の予後を改善できる可能性がある」と結論した。

本研究は、傍大動脈リンパ節転移を伴う膵癌患者の予後とその治療指針を明らかにした点において、その学術的意義は大きい。よって審査委員会委員全員は、本論文が河毛利顕に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。