

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592004

研究課題名(和文)胆嚢癌における確証的なリンパ節転移分類法の確立を目指して

研究課題名(英文)A Proposal of New Nodal Classification in Gallbladder Cancer

研究代表者

坂田 純 (Sakata, Jun)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：70447605

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、「胆嚢癌においてリンパ節転移個数(転移個数)、リンパ節転移部位(転移部位)、lymph node ratio(LNR)の何れが根治切除後の予後指標として優れているかを明らかにし、リンパ節微小転移(微小転移)の臨床的意義を解明する」ことを目的に、新潟大学大学院消化器・一般外科でリンパ節郭清を伴う根治切除が実施された胆嚢癌135例を解析した。その結果、胆嚢癌において転移個数は転移部位やLNRよりも予後指標として優れていること、微小転移は胆嚢癌において生物学的悪性度の指標となりうることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to compare the anatomical location of positive nodes, number of positive nodes, and lymph node ratio (LNR) as prognostic predictors in gallbladder cancer. We conducted a retrospective analysis of 135 patients with gallbladder cancer who underwent a radical resection with regional lymphadenectomy. The location of positive nodes was classified according to the AJCC staging manual (7th edition).

Lymph node metastasis was found histologically in 59 (44%) patients. Univariate analysis identified location of positive nodes, number of positive nodes, and LNR as significant prognostic factors. Multivariate analysis identified number of positive nodes as an independent prognostic factor ( $P = 0.004$ ); however, location of positive nodes and LNR failed to remain as an independent variable. The number of positive lymph nodes better predicts patient outcome after resection than either the location of positive lymph nodes or LNR in patients with gallbladder cancer.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：胆嚢癌 リンパ節転移 lymph node ratio リンパ節転移個数

## 1. 研究開始当初の背景

リンパ節転移は、種々の癌種において重要な予後規定因子である。胃癌、大腸癌などの消化器癌において、日本の癌取り扱い規約や American Joint Committee on Cancer (以下、AJCC) の規約では、現在、リンパ節転移を転移陽性個数で分類し、予後評価に必要なリンパ節検索個数を定めている。一方、胆嚢癌においては、日本の胆道癌取り扱い規約や AJCC の規約ではリンパ節転移を解剖学的局在で分類し、予後評価に必要なリンパ節検索個数は定められていない。

近年、胃癌、大腸癌などにおいて、リンパ節転移を lymph node ratio (リンパ節転移陽性個数/リンパ節検索個数) で分類することが新たに脚光を浴びている。特に、リンパ節検索個数が不十分である場合やリンパ節郭清の範囲を縮小した場合においても stage migration を減らして正確に分類できるという点で、lymph node ratio はリンパ節転移陽性個数より予後指標として優れているとする報告が多い。しかし、胆嚢癌においては、lymph node ratio を予後指標として検討した研究は現在まで行なわれていない。

大腸癌、乳癌、膵癌など様々な癌種においてリンパ節微小転移に関する検討が行なわれている。特に、乳癌では、AJCC の規約ではリンパ節微小転移はリンパ節転移陽性個数とともに予後指標として採用されている。しかし、胆嚢癌においては、依然としてリンパ節微小転移の臨床的意義については一定の見解が得られていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

胆嚢癌において、リンパ節転移陽性個数と lymph node ratio とのどちらが予後指標として優れているかを検討するとともに、リンパ節微小転移とリンパ節転移陽性個数との関連および lymph node ratio との関連からリンパ節微小転移の臨床的意義を明らかにし、新たなリンパ節転移分類法の確立を目指すことである。

## 3. 研究の方法

1982年5月から2009年1月までにリンパ節郭清を伴う根治切除が実施された胆嚢癌135例を対象として以下の検討を行った。

### (1) リンパ節転移陽性個数、lymph node ratio における cut-off 値の決定

症例毎のリンパ節転移陽性個数、lymph node ratio を算出し、予後指標としてのそれぞれの cut-off 値を Cox proportional hazards regression model を用いて統計学的に決定した。

### (2) 根治切除の際に必要なリンパ節検索個数の cut-off 値の決定

予後を評価するために必要なリンパ節検索個数の cut-off 値を Cox proportional hazards regression model を用いて統計学的に決定した。

### (3) リンパ節転移陽性個数と lymph node ratio との予後指標としての比較

リンパ節転移陽性個数と lymph node ratio とのどちらが患者の生命予後に与える影響が大きいかを単変量解析 (Kaplan-Meier method、log rank test)、多変量解析 (Cox proportional hazards regression model) で解析した。

### (4) リンパ節微小転移巢の検出

抗サイトケラチン 8、18 抗体 (以下、CAM5.2) により検出されるリンパ節微小転移巢の陽性率、解剖学的分布を明らかにした。

### (5) リンパ節微小転移の臨床的意義

リンパ節微小転移巢の存在が患者の生命予後に与える影響を単変量解析 (Kaplan-Meier method、log rank test)、多変量解析 (Cox proportional hazards regression model) により解析した。

## 4. 研究成果

合計 2245 個の領域リンパ節が、胆嚢癌 135 例より集められて検索された。患者一人あたりの検索リンパ節個数は 3~55 個 (中央値 14 個) であった。135 例中 59 例 (44%) でリンパ節転移が陽性であった。

### リンパ節転移陽性個数、lymph node ratio リンパ節検索個数の cut-off 値

Cox proportional hazards regression model を用いて解析した結果、リンパ節転移個数、lymph node ratio の cut-off 値は各々、3 個、10% であった。したがって、リンパ節転移個数は、0 個、1-3 個、4 個以上に、lymph node ratio は 0%、0-10%、>10% に分類した。

リンパ節検索個数の cut-off 値は 16 個であった。

### リンパ節転移陽性個数と lymph node ratio との予後指標としての比較

単変量解析では、胆石、根治切除術式、pT 分類、リンパ節転移個数、lymph node ratio、pM 分類、組織型、組織分化度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲侵襲、癌遺残が有意な予後因子であった。

これらの因子を用いた多変量解析では、胆石、pT 分類、リンパ節転移個数、pM 分類、組織分化度、静脈侵襲、癌遺残が有意な独立予後因子であった。lymph node ratio は独立予後因子として同定されなかった。

### リンパ節転移が疾患特異的生存率に及ぼす影響

リンパ節転移個数が0個、1-3個、4個以上の群の疾患特異的5年生存率は、各々、80%、51%、10%であった ( $P < 0.001$ ) (図1)

lymph node ratio が0%、0-10%、>10%の群の疾患特異的5年生存率は、各々、80%、60%、24%であった ( $P < 0.001$ ) (図2)

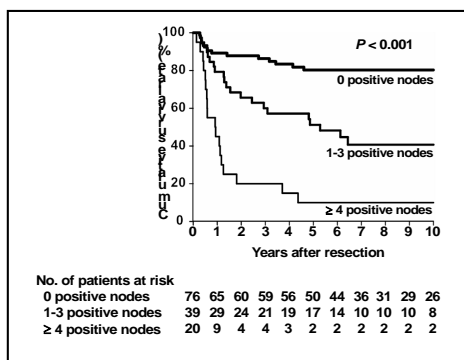


図1 リンパ節転移個数別の疾患特異的生存曲線

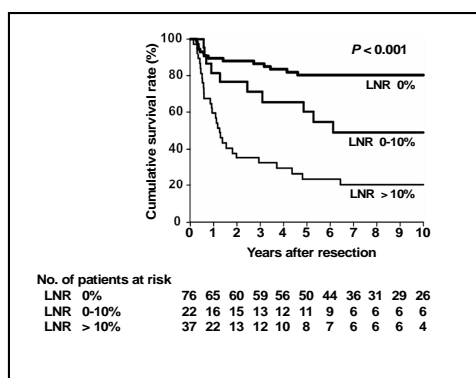


図2 lymph node ratio 別の疾患特異的生存曲線

### リンパ節検索個数が疾患特異的生存率に及ぼす影響

リンパ節検索個数≤16個の群(5年疾患特異的生存率66%)と>16個の群(5年疾患特異的生存率55%)との成績に明らかな差を認めなかった ( $P = 0.102$ )

リンパ節転移陰性76例においても、リンパ節検索個数≤16個の群(5年疾患特異的生存率80%)と>16個の群(5年疾患特異的生存率82%)との成績に明らかな差を認めなかった ( $P = 0.707$ )

### リンパ節微小転移の臨床的意義

リンパ節微小転移は36症例で陽性であり、微小転移個数の総数は78個であった。多変量解析では、リンパ節微小転移は強力な独立予後因子であった ( $P < 0.001$ )

以上より、胆嚢癌においてリンパ節転移個数は lymph node ratio よりも予後指標として優れている。したがって、胆嚢癌におけるリンパ節転移の分類法として、リンパ節転移個数を用いることを提案する。胆嚢癌において、

リンパ節微小転移は生物学的悪性度の指標である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

Shirai Y, Sakata J, Wakai T, Ohashi T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Assessment of lymph node status in gallbladder cancer: location, number, or ratio of positive nodes. World J Surg Oncol. 2012;10:87. (査読有り)

Shirai Y, Wakai T, Sakata J, Hatakeyama K. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extent, technical details, and patient outcomes. World J Gastroenterol. 2012;18:2775-83. (査読有り)

Shirai Y, Sakata J, Wakai T, Hatakeyama K. Full-thickness cholecystectomy with limited lymphadenectomy for gallbladder cancer. Hepatogastroenterology. 2012;59:1338-40. (査読有り)

Shirai Y, Sakata J, Wakai T, Ohashi T, Hatakeyama K. "Extended" radical cholecystectomy for gallbladder cancer: long-term outcomes, indications and limitations. World J Gastroenterol. 2012;18:4736-43(査読有り)

〔学会発表〕(計3件)

Sakata J, Wakai T, Hirose Y, Katada T, Sudo N, Ohashi T, Takizawa K, Takano K, Kobayashi T, Minagawa M. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extent and patient outcomes. IHPBA World Congress 2014. Seoul, Korea. (発表年月日: 2014年3月25日)

Sakata J, Wakai T, Hirose Y, Katada T, Sudo N, Ohashi T, Takizawa K, Takano K, Kobayashi T, Minagawa M. "Extended" radical cholecystectomy for gallbladder cancer. IHPBA World Congress 2014. Seoul, Korea. (発表年月日: 2014年3月25日)

Sakata J, Ohashi T, Hirose Y, Takizawa K, Takano K, Kobayashi T, Minagawa M, Wakai T. Assessment of lymph node status in gallbladder cancer: location, number, or ratio of positive nodes. International Surgical Week 2013. Helsinki, Finland. (発表年月日: 2013年8月25日-29日)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂田 純 (SAKATA, Jun)

新潟大学医歯学総合病院・講師  
研究者番号：70447605

( 2 ) 研究分担者  
若井 俊文 ( WAKAI, Toshifumi )  
新潟大学医歯学系・教授  
研究者番号：50372470