

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09116

研究課題名(和文) 卵巣癌肝転移における直腸間膜リンパ節転移を経由した新たな転移経路の解明

研究課題名(英文) New metastatic pathway via mesenteric lymph node involvement in ovarian cancer liver metastasis

研究代表者

中野 雅人 (Nakano, Masato)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：70744788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣癌の直腸浸潤において、直腸壁のリンパ管を介した直腸間膜リンパ節転移を認めることがある。しかし、卵巣癌の直腸浸潤における直腸間膜リンパ節転移の臨床的意義は明らかではない。申請者らは、卵巣癌直腸浸潤における直腸間膜リンパ節転移は予後不良因子の一つであること、さらに、卵巣癌直腸浸潤における直腸間膜リンパ節転移は、門脈を介した術後の血行性肝転移を予測する因子であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌の肝転移には、腹膜播種由来の肝転移、および血行性由来の肝転移が存在する。申請者らは、卵巣癌の血行性由来の肝転移形成機序には、直腸間膜リンパ節に転移した卵巣癌組織が、リンパ節を栄養する静脈内へ至り、門脈を経由して肝転移を形成する転移経路(“門脈経由の肝転移”)が存在する可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Mesenteric lymph node involvement is often observed in ovarian cancer with rectosigmoid invasion. However, the clinical significance of mesenteric lymph node involvement has not been fully investigated in ovarian cancer patients, and, in particular, the pattern of metastasis in ovarian cancer patients with mesenteric lymph node involvement has not yet been the subject of research. In this study, we revealed that mesenteric lymph node involvement is an important prognostic factor in ovarian cancer, predicting poor prognosis and liver metastasis of hematogenous origin.

研究分野：消化器外科

キーワード：卵巣癌 直腸間膜リンパ節転移 血行性肝転移

1. 研究開始当初の背景

(1) 卵巣癌の肝転移には、腹膜播種由来の肝転移、および血行性由来の肝転移、が存在する。血行性由来の肝転移の形成機序において、卵巣静脈から大循環を経由する血行性転移が考えられる(“卵巣静脈経由の肝転移”)。“卵巣静脈由来の肝転移”では、肝転移以外の遠隔転移を伴うことが多いため、全身化学療法が選択される。一方、実臨床では、局所療法の適応となる孤立性肝転移も経験する。

(2) 卵巣癌の直腸浸潤では、直腸浸潤部からリンパ行性に直腸間膜リンパ節転移を来す症例が一定の頻度で存在することが知られている¹⁾。我々が行った Pilot 研究では、組織学的に直腸浸潤を認めた卵巣癌の約半数で直腸間膜リンパ節に卵巣癌の転移を認めた。さらに、直腸間膜リンパ節転移を認めた症例は、高率に血行性肝転移を来していた。解剖学的に、直腸間膜リンパ節を栄養する静脈は、門脈へ流入することから、リンパ行性転移から血行性転移への乗り換えが起こり得る。

(3) 申請者らは、「卵巣癌の直腸浸潤において、直腸間膜リンパ節に転移した卵巣癌組織が、リンパ節を栄養する静脈内へ至り、さらに門脈を経由して血行性由来の肝転移を形成する転移経路(“門脈経由の肝転移”)²⁾が存在する(図1)」と考えた。

卵巣癌の直腸浸潤 ⇒ 直腸間膜リンパ節転移 ⇒ 門脈 ⇒ 肝転移

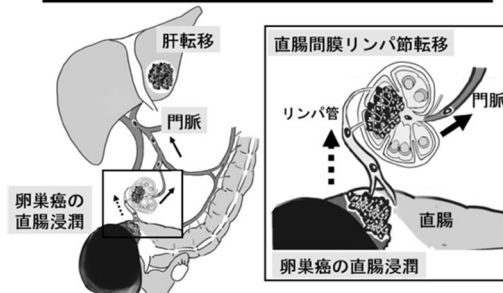


図1 卵巣癌における“門脈経由の肝転移”

2. 研究の目的

本研究の目的は、「卵巣癌における直腸間膜リンパ節転移を介した“門脈経由の肝転移”について、病理像・遺伝子変異・臨床像を解析し、卵巣癌の血行性由来の肝転移形成機序における新しい概念とその研究基盤を確立すること」である。

3. 研究の方法

手術を施行された Stage - 卵巣癌症例 85 例を対象とした(直腸合併切除が 27 例、非合併切除が 58 例)。直腸合併切除を行った症例では、病理学的に直腸浸潤の有無および直腸間膜内リンパ節転移の有無を評価した。また、術後肝転移をきたした症例では、CT 画像を用いて、血行性肝転移(図2a)と播種性肝転移(図2b)に分類した²⁾。各臨床病理学的因子(年齢、病期、直腸間膜リンパ節径、腹水洗浄細胞診、組織型、直腸浸潤の有無、直腸間膜リンパ節転移の有無)が、無増悪生存率に与える影響について、単変量・多変量解析を行った。また、術後の遠隔転移の形式についても検討を行った。

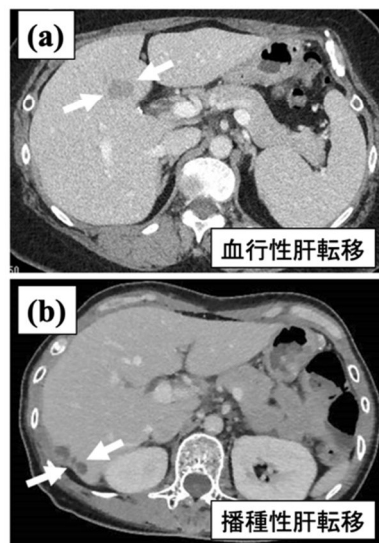


図2 卵巣癌術後肝転移の評価

4. 研究成果

病理学的な直腸間膜リンパ節転移を 14 例に認めた。無増悪生存率に関する単変量解析では、直腸間膜リンパ節径、腹水洗浄細胞診、直腸間膜リンパ節転移ありが有意な予後不良因子であった。多変量解析では、直腸間膜リンパ節ありが独立した予後不良因子の一つであった。

術後の遠隔転移は 35 例に認めた。直腸間膜リンパ節あり群となし群で比較すると、直腸間膜リンパ節転移あり群では、肝転移が有意に多かった。一方、腹膜播種・リンパ節転移・肺転移・脾転移は、直腸間膜リンパ節あり群となし群で有意差を認めなかった。さらに肝転移を血行性肝転移と播種性肝転移とに分類した場合、術後の血行性肝転移は、直腸間膜リンパ節あり群で有意に多かった(図3)。一方、播種性肝転移は、直腸間膜リンパ節あり群となし群で有意差を認めなかった(図4)。

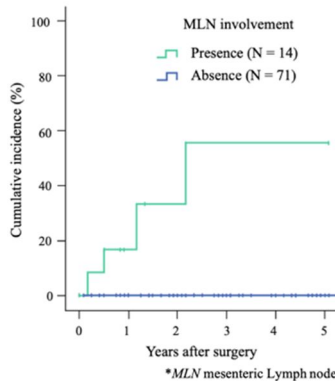


図3 直腸間膜リンパ節転移の有無と累積血行性肝転移率の比較

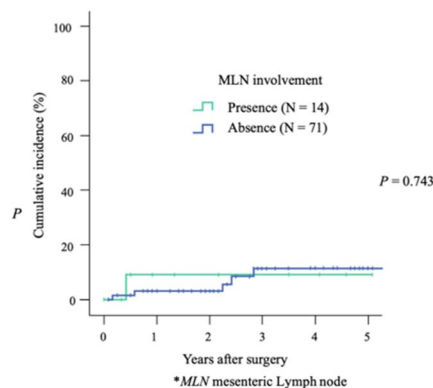


図4 直腸間膜リンパ節転移の有無と累積播種性肝転移率の比較

以上より、卵巣癌直腸浸潤における直腸間膜リンパ節転移は独立した予後不良因子の一つであること、さらに、卵巣癌直腸浸潤における直腸間膜リンパ節転移は、門脈を介した術後の血行性肝転移を予測する因子であることが示された。

<引用文献>

- 1) Salani R, Zahurak ML, Santillan A, Giuntoli RL 2nd, Bristow RE. Survival impact of multiple bowel resections in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a case-control study. **Gynecol Oncol.** 2007;107:495–9.
- 2) Lim MC, Kang S, Lee KS, et al. The clinical significance of hepatic parenchymal metastasis in patients with primary epithelial ovarian cancer. **Gynecol Oncol.** 2009;112:28–34.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tanaka Kana, Shimada Yoshifumi, Nishino Koji, Yoshihara Kosuke, Nakano Masato, Kameyama Hitoshi, Enomoto Takayuki, Wakai Toshifumi	4. 巻 28
2. 論文標題 Clinical Significance of Mesenteric Lymph Node Involvement in the Pattern of Liver Metastasis in Patients with Ovarian Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 7606 ~ 7613
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-021-09899-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Yoshifumi, Tanaka Kana, Nishino Koji, Yoshihara Kosuke, Nakano Masato, Kameyama Hitoshi, Enomoto Takayuki, Wakai Toshifumi	4. 巻 28
2. 論文標題 ASO Author Reflections: Clinical Significance of Mesenteric Lymph Node Involvement in Patients with Ovarian Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 7614 ~ 7615
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-021-09919-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中 花菜, 島田 能史, 中野 麻恵, 中野 雅人, 市川 寛, 羽入 隆晃, 滝沢 一泰, 坂田 純, 小林 隆, 若井 俊文
2. 発表標題 卵巢癌直腸浸潤における直腸間膜リンパ節転移は術後の血行性肝転移を予測する
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀山 仁史, 島田 能史, 阿部 馨, 小柳 英人, 中野 麻恵, 中野 雅人, 市川 寛, 羽入 隆晃, 滝沢 一泰, 永橋 昌幸, 坂田 純, 小林 隆, 西川 伸道, 榎本 隆之, 若井 俊文
2. 発表標題 婦人科悪性疾患に対する消化器外科介入症例の検討
3. 学会等名 第41回日本癌局所療法研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野雅人、島田能史、荒引みちる、田中花菜、阿部 馨、小柳英人、田島陽介、中野麻恵、廣瀬雄己、堅田朋大、加納陽介、三浦宏平、市川 寛、羽入隆晃、滝沢一泰、永橋昌幸、坂田 純、小林 隆、亀山仁史、若井俊文
2. 発表標題 卵巣癌直腸浸潤における直腸間膜リンパ節転移は血行性肝転移の危険因子である
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	島田 能史 (Shimada Yoshifumi) (20706460)	新潟大学・医歯学系・講師 (13101)	
研究分担者	亀山 仁史 (Kameyama Hitoshi) (40626420)	新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (13101)	
研究分担者	若井 俊文 (Wakai Toshifumi) (50372470)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	西野 幸治 (Nishino Koji) (70447598)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授 (13101)	
研究分担者	榎本 隆之 (Enomoto Takayuki) (90283754)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉原 弘祐 (Yoshihara Kosuke) (40547535)	新潟大学・医歯学系・研究准教授 (13101)	
研究分担者	田中 花菜 (Tanaka Kana) (60745579)	新潟大学・医歯学総合病院・特任助教 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関