博 士 論 文 の 要 旨 及 び 審 査 結 果 の 要 旨

氏　　名	安藤　拓也
学　　位	博士（医学）
学 位 記 番 号	新大院博（医）第　1028　号
学位授与の日付	令和３年９月 21 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
博 士 論 文 名	Anatomic location of residual disease after initial cholecystectomy independently determines outcomes after re-resection for incidental gallbladder cancer. （潜在性胆嚢癌における初回切除後癌遺残の局在が再切除術後の治療成績に与える影響の検討）
論 文 審 査 委 員	主査　教授　土田　正則 副査　特任教授　上村　顕也 副査　講師　土屋　淳紀

博士論文の要旨

【緒言】潜在性胆嚢癌（IGBC）は良性疾患に対する単純胆嚢摘出術後に診断された胆嚢癌（GBC）と定義される。癌遺残のない外科切除はGBCに対する唯一の根治的治療であるため、IGBCに対する再切除術は癌遺残の有無を診断し正確な進行度を可能にするとともに、生存率向上に寄与すると考えられる。本研究では、IGBCと非潜在性胆嚢癌（Non-IGBC）との治療成績を比較するとともに、初回切除後の癌遺残の局在が再切除術後の治療成績に与える影響を解明し、IGBCに対する再切除術の意義を検討した。

【対象と方法】1982 年から 2019 年までに新潟大学医歯学総合病院および新潟県立がんセンター新潟病院において根治切除術が施行されたGBC333 症例のうち、pT2 およびpT3　GBC207 例を対象とした。IGBCを再切除時に癌遺残を認めなかった群（Group1）、胆嚢床、胆嚢管断端、領域内リンパ節に癌遺残を認めた群（Group2）、肝外胆管および／もしくは遠隔部位に癌遺残を認めた群（Group3）に分類した。

【結果】全207 例の５年生存率（5 生率）は51.5%であった。単変量解析ではIGBCの成績はNon-IGBCの成績よりも良好（5 生率, 64.3% vs. 48.8%；p = 0.040）であったが、多変量解析では潜在性か否か（IGBC vs. Non-IGBC）は独立予後因子として残らなかった。傾向スコアマッチングで背景因子を調整した30 例においてIGBCとNon-IGBCの治療成績を比較したが、両者の治療成績に有意差を認めなかった（5 生率, 70.7% vs. 77.9%；p = 0.242）。

IGBC群において、初回切除後の癌遺残は36 例中16 例（44.4%）に認めた。IGBC群において癌遺残の局在別に臨床病理学的因子を比較すると、Group3はGroup1およびGroup 2と比較して、pT3腫瘍（p = 0.005）、術前黄疸（p = 0.012）、リンパ節転移陽性（p = 0.010）、根治切除時の癌遺残陽性（p = 0.008）の頻度が高かった。治療成績に関しては、Group3はGroup1（5 生率, 14.3% vs. 88.7%；p < 0.001）、Group2（5 生率、14.3% vs. 55.6%；p = 0.035）より有意に不良であったが、Group1とGroup2の治療成績に有意差を認めなかった（5 生率, 88.7% vs. 55.6%；p = 0.256）。多変量解析では、癌遺残の局在（Group 2：ハザード

比 2.425, p = 0.223 ; Group 3 : ハザード比 9.627, p = 0.024）は独立予後因子の 1 つであった。

【考察】近年、初回切除後に癌遺残を有する IGBC はその局在によらず一律に予後不良であるとする報告が散見される一方で、癌遺残の局在により再切除術後の予後が異なるとする研究も認められ、IGBC における初回切除後の癌遺残の局在が予後に及ぼす影響に関しては一定の見解が得られていない。本研究では、GBC において肝外胆管浸潤は遠隔転移と同等の予後不良因子である事実を考慮し、癌遺残の局在を分類する際に肝外胆管と遠隔部位とを同じ分類に定義して解析を行った。その結果、肝外胆管以外の局所・領域に癌遺残が留まっていた群と癌遺残を認めなかった群との治療成績に有意差を認めなかった一方、肝外胆管／遠隔部位に癌遺残を認めた群の治療成績は前記 2 群と比較して非常に不良であった。初回切除後に癌遺残を有する全ての IGBC の予後が一律に不良ではない可能性が示された。

一般的に、Non-IGBC は IGBC より進行癌症例の比率が多いため予後不良であると考えられている。一方、両者の間では、腫瘍学的悪性度に差異があるため予後が異なるとする主張もみられる。本研究の結果は前者の仮説を支持し、Non-IGBC は単変量解析では IGBC より有意に予後不良であったが、多変量解析や傾向スコアマッチングを用いて背景因子を調整すると、潜在性か否か（IGBC vs. Non-IGBC）は予後規定因子とならなかった。IGBC でも Non-IGBC と同様の腫瘍の進展度に応じた治療戦略を推奨できることが示唆される。

【結語】IGBC において、初回切除後の癌遺残の局在は再切除術後の独立した予後規定因子であり、再切除術は肝外胆管および遠隔部位以外の局所・領域に癌遺残が留まる症例の治療成績を改善する可能性がある。全ての癌遺残を有する症例の予後が一律に不良ではないことが示唆される。潜在性か否か（IGBC vs. Non-IGBC）は治療成績に影響せず、両者の間では腫瘍学的悪性度に差が無いと考えられる。IGBC に対する再切除術は正確な進行度診断のみならず、局所・領域の病勢制御に有効である。

審査結果の要旨

初回切除後に癌遺残を有する IGBC はその局在によらず一律に予後不良であるとする報告が散見される一方で、癌遺残の局在により再切除術後の予後が異なるとする研究も認められ、IGBC における初回切除後の癌遺残の局在が予後に及ぼす影響に関しては一定の見解が得られていない。申請者は、pT2 および pT3 GBC207 例を対象として、IGBC を再切除時に癌遺残を認めなかった群（Group1）、胆嚢床、胆嚢管断端、領域内リンパ節に癌遺残を認めた群（Group2）、肝外胆管および／もしくは遠隔部位に癌遺残を認めた群（Group3）に分類して予後を解析した。その結果、肝外胆管以外の局所・領域に癌遺残が留まっていた群と癌遺残を認めなかった群との治療成績に有意差を認めなかった一方、肝外胆管／遠隔部位に癌遺残を認めた群の治療成績は前記 2 群と比較して非常に不良であった。

IGBC において、初回切除後の癌遺残の局在は再切除術後の独立した予後規定因子であり、再切除術は肝外胆管および遠隔部位以外の局所・領域に癌遺残が留まる症例の治療成績を改善する可能性があり、全ての癌遺残を有する症例の予後が一律に不良ではないことが示された。潜在性か否かは治療成績に影響せず、両者の間では腫瘍学的悪性度に差が無いと考えら、IGBC に対する再切除術は正確な進行度診断のみならず、局所・領域の病勢制御に有効であることを示した点で、学位論文としての価値を認める。