

氏 名	坂 田 英 子
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大博(医)第1707号
学位授与の日付	平成19年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博 士 論 文 名	Clinical Significance of Lymph Node Micrometastasis in Ampullary Carcinoma (十二指腸乳頭部癌におけるリンパ節微小転移の臨床的意義)
論文審査委員	主査 教授 味 岡 洋 一 副査 教授 畠 山 勝 義 副査 教授 青 柳 豊

#### 博士論文の要旨

【背景】十二指腸乳頭部癌において、リンパ節転移の有無は重要な予後因子である。近年、分子生物学的・免疫染色学的手法の進歩により癌の微小転移検出が可能となり、乳癌、肺癌、各種消化器癌などにおいてリンパ節微小転移の臨床的意義に関する研究が行われてきた。しかし、十二指腸乳頭部癌におけるリンパ節微小転移に関する研究は、現在まで認められていない。

【目的】十二指腸乳頭部癌におけるリンパ節微小転移の臨床的意義を明らかにする。

【対象と方法】1980年3月から2004年1月の間、当科にて切除された十二指腸乳頭部癌50症例（Whipple法26例、幽門輪温存十二指腸切除術24例）を対象として、retrospectiveに解析した。男性27例、女性23例であり、年齢の中央値は62歳であった。術後経過観察期間の中央値は119ヶ月（3-295ヶ月）であった。

郭清リンパ節総数は、1283個（患者一人あたり25個）であった。各切除標本から厚さ3μmの2連続病理切片を作製した。1切片で通常のヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を施行し、もう1切片で抗サイトケラチン7,8抗体（CAM5.2）を用いた免疫染色をアミノ酸ポリマー法で施行した。本研究では、「通常のHE染色を用いた通常の組織検索により検出されるリンパ節転移」を“overt転移”と定義した。また、「HE染色を用いた通常の組織検査では見逃され、免疫組織化学的検査により初めて検出されるリンパ節転移」を“リンパ節微小転移”と定義した。

リンパ節微小転移の患者予後に及ぼす影響を単変量解析並びに多変量解析で検討した。累積生存率をKaplan-Meier法で算出し、生存率の違いをlog rank法で検定した。多変量解析はCoxの比例ハザードモデルを用いて行った。リンパ節微小転移の有無と12項目の臨床病理学的因子との関連を、Fisher法またはMann-Whitney法を用いて評価した。

## 【結果】

### 1. リンパ節微小転移の検出

十二指腸乳頭部癌原発巣および周囲の正常十二指腸上皮ともに、CAM5.2 陽性であった。リンパ節 overt 転移は 27 例において認められ、その全てが CAM5.2 陽性であった。リンパ節微小転移は 12 例において認められ、その全例が overt 転移陽性例であった。1283 個のリンパ節中、70 個で overt 転移単独陽性、13 個でリンパ節微小転移単独陽性、20 個で双方が陽性であった。

### 2. リンパ節微小転移と overt リンパ節転移との関連

リンパ節微小転移は、年齢、肉眼型、膵臓浸潤、overt 転移、リンパ管浸潤、術後補助化学療法と関連していた。

overt 転移陽性のリンパ節個数は、リンパ節微小転移陰性例（中央値 0）に比べ、リンパ節微小転移陽性例（中央値 3.5）で有意に多くみられた（ $P < 0.001$ ）。また、リンパ節微小転移陽性例では、上腸間膜リンパ節や大動脈周囲リンパ節といった遠隔リンパ節における overt 転移の頻度が有意に高かった（それぞれ  $P = 0.001$ 、 $P = 0.0389$ ）。

### 3. 術後予後因子

単変量解析では、組織型、膵臓浸潤、overt 転移、遠隔転移、リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経周囲浸潤、リンパ節微小転移、術後補助化学療法が有意な予後因子であった。多変量解析では、リンパ管浸潤（ $P = 0.015$ 、RR: 14.609）、リンパ節微小転移（ $P = 0.007$ 、RR: 5.089）、静脈浸潤（ $P = 0.045$ 、RR: 3.940）が独立予後因子として示された。

### 4. 術後予後因子としてのリンパ節微小転移の臨床的意義

術後再発は、リンパ節微小転移陰性例（38 例中 11 例）と比較し、リンパ節微小転移陽性例（12 例中 11 例）において有意に多かった（ $P < 0.001$ ）。今回の研究ではリンパ節微小転移陽性例が overt 転移陽性例に限られていたので、これらの群においてリンパ節微小転移の臨床的意義を評価した。Overt 転移単独陽性群（術後生存期間中央値 63 ヶ月、5 年生存率 59%）は、Overt 転移およびリンパ節微小転移ともに陽性の群（後生存期間中央値 11 ヶ月、5 年生存率 0%）と比較して、有意に予後良好であった（ $P = 0.0009$ ）。このことは、十二指腸乳頭部癌においてリンパ節微小転移は予後に悪影響を与えていること示唆している。

【結論】十二指腸乳頭部癌において、リンパ節微小転移はリンパ行性進展の指標であり、強い独立予後因子である。

(論文審査の要旨)

十二指腸乳頭部癌におけるリンパ節微小転移の臨床的意義について検討した。対象は1980年～2004年に切除された十二指腸乳頭部がん50例で、術後観察期間の中央値は119カ月である。郭清リンパ節に対して抗サイトケラチンCAM5.2を用いた免疫染色を行い、微小転移を検出した。リンパ節微小転移は12例に認められたが、全例がovert転移陽性例であった。Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、リンパ管浸潤、静脈浸潤とリンパ節微小転移が独立予後因子であり、術後再発は微小転移陰性例に比べ陽性例で有意に高頻度であった。

以上より、本研究は十二指腸乳頭部癌においてリンパ節微小転移が予後に影響を与えていることを示した点で、学位論文としての価値を認める。