

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 大橋 拓  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第604号  
学位授与の日付 平成26年3月24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 Risk of subsequent biliary malignancy in patients undergoing cyst excision for congenital choledochal cysts  
(先天性胆道拡張症に対する分流手術後患者の異時性胆管癌のリスク)

論文審査委員 主査 教授 青柳 豊  
副査 教授 窪田 正幸  
副査 教授 若井 俊文

### 博士論文の要旨

【背景と目的】先天性胆道拡張症 (以下, 胆道拡張症) は, 稀な疾患であり, 胆道癌の合併が多いことはよく知られている. 胆道拡張症患者の多くに膵・胆管合流異常の合併を認め, 膵液の胆道逆流が発癌と関連するとされている. 胆道拡張症に対しては, のちの胆道癌発症の可能性を考慮し, 肝外胆管と胆嚢を切除する「分流手術 (cyst excision)」が行われる. 胆道拡張症に対する分流手術ののちに異時性に発症した胆管癌 (以下, 異時性胆管癌) は数多く報告されているが, そのほとんどが1例報告もしくは研究の中での少数例の報告である. 本研究の目的は, 胆道拡張症に対する分流手術後の異時性胆管癌の発症リスクを明らかにすることである. 【方法】対象:新潟大学病院で分流手術を行った胆道拡張症患者 114例から, 分流手術時に同時性胆道癌を合併していない94例を対象とし, 後方視的に検討した. 94例中, 女性73例, 男性21例であり, 分流手術時の年齢中央値は7歳であった. 94例中85例 (90%) に膵・胆管合流異常を認めた. 胆道拡張形態は, 戸谷分類I型49例, IV-A型45例であった. 術後経過観察:分流手術後の経過観察期間中央値は181か月であった. 経過確認の時点で, 3例が異時性胆管癌で死亡しており, 1例が異時性胆管癌を発症したうえで生存中であった. 残る90例は健在であった. 文献レビュー:申請者らは, Pubmedによる英文文献レビューで, 分流手術後の異時性胆管癌30例 (うち2例は, 本学からの既報告例) を確認した. 統計解析:申請者らは, Kaplan-Meier法を用いて, 分流手術後の異時性胆管癌の累積発症率および発症後の累積生存率を算出した. 【結果】分流手術後の異時性胆管癌の累積発症率:対象94例中4例 (4.3%) が異時性胆管癌を発症しており, 発症はそれぞれ分流手術後13年, 15年, 23年, 32年が経過したのちであった. 4例の発生部位別内訳は, 肝内胆管2例, 肝門部胆管1例, 膵内胆管1例であった. 異時性胆管癌の累積発症率は, 分流手術後15年, 20年, 25年でそれぞれ1.6%, 3.9%, 11.3%であった. 分流手術後の異時性胆管癌の治療成績:異時性胆管癌を発症した4例中, 3例には外科切除が行われ, 3例ともに他臓器浸潤もしくは遠隔リンパ節転移を認めた. これら3例は, 異時性胆管癌の術後9, 15, 35か月後に原病死した. 残り1例は, 試験開腹で組織学的に遠隔転移ありと診断されたのち化学放射線療法が行われ, 治療開始後43か月を経過し生存中であった. 異時性胆管癌の治療後累積生存率は2年で50%, 3年で25%で

あり、生存期間中央値は15か月であった。文献レビュー：文献検索により確認できた異時性胆管癌発症例は、本研究4症例を含め32例であった。32例の発生部位別内訳は、肝門部胆管17例、肝内胆管9例、膵内胆管6例であった。分流手術から異時性胆管癌発症までの期間は、中央値6年（範囲：1～34年）であった。32例中14例に外科切除もしくは化学療法による治療が行われていたが、治療後4年生存した症例は認めなかった。治療を行った14例における異時性胆管癌の治療後累積生存率は、2年で32%、3年で16%であり、生存期間中央値は15か月であった。【考察】分流手術は胆道拡張症に対する標準治療だが、分流手術後の異時性胆管癌の発症リスクを明確に示した臨床研究はなかった。申請者らは、本研究において、分流手術後の異時性胆管癌の発症リスクが比較的高いことを初めて明らかにした。分流手術後の異時性胆管癌の発症率は0.7-5.4%と報告されており、本研究での発症率は4.3%であった。申請者らは、分流手術後の異時性胆管癌は経過観察期間に依存して増加すると考え、Kaplan-Meier法により分流手術後の異時性胆管癌の発症リスクを算出した。本研究において、異時性胆管癌は分流手術後15年以上経過したのち発症率が増加することが示された。そのため、申請者は胆道拡張症に対して分流手術を行った患者には長期の経過観察が必要と考える。また、本研究において、異時性胆管癌の治療成績が不良であることが示された。そのため、申請者は異時性胆管癌に対して外科切除を行った患者には術後補助化学療法を考慮すべきと考える。本研究は、少数の分流手術後患者を対象とした後方視的研究であり、分流手術後の異時性胆管癌の発症例は4例と少なく、明確な結論を示すに足るものではない。しかし、本研究は、分流手術後の異時性胆管癌に関しては最大規模の臨床研究であり、経過観察時間が最も長い研究のひとつである。【結論】胆道拡張症に対する分流手術後患者の長期術後経過において、異時性胆管癌の発症リスクは比較的高い。異時性胆管癌の発症リスクは分流手術後15年以上で増加し、異時性胆管癌発症後の治療成績は不良である。

#### 審査結果の要旨

本研究では、胆道拡張症に対する分流手術後の異時性胆管癌の発症リスクを明らかにすることを目的とした。

新潟大学医歯学総合病院で分流手術を行った胆道拡張症患者114例中、分流手術時に同時性胆道癌を合併していない94例を対象とし、後方視的に検討した。

分流手術後の経過観察期間中央値は181か月であった。対象94例中4例（4.3%）が異時性胆管癌を発症しており、発症はそれぞれ分流手術後13年、15年、23年、32年を経過したのちであった。4例の発生部位別内訳は、肝内胆管2例、肝門部胆管1例、膵内胆管1例であった。異時性胆管癌の累積発症率は、分流手術後15年、20年、25年でそれぞれ1.6%、3.9%、11.3%であった。異時性胆管癌を発症した4例中、3例には外科切除が行われたが、3例ともに他臓器浸潤もしくは遠隔リンパ節転移を認め、術後9、15、35か月後に原病死した。残り1例は、試験開腹で組織学的に遠隔転移ありと診断されたのち化学放射線療法が行われ、治療開始後43か月を経過し生存中であった。文献的考察においても異時性胆管癌発症例は32例の報告があり、いずれの生命予後も不良であった。

本研究では、胆道拡張症に対する分流手術後患者の長期術後経過において、異時性胆管癌の発症リスクは比較的高く、術後15年以上で増加し、その治療成績は不良であることを明らかにしたものであり、この点に学位論文としての価値を認めた。