

論文の内容の要旨

論文題目 胆管癌の予後と腫瘍部位及び病理組織型との関連に関する研究

金子麗奈

序文

胆管癌は、連続した胆管上皮に覆われた胆管から発生する一連の癌である。ICD-10 で肝内胆管癌(C221)、肝外胆管癌 (C240)、ファーター乳頭癌 (C241)及び胆のう癌(C239)に分類され、非均一性が強いいため、腫瘍の特性によって治療方法と予後規定因子が異なる例外的な癌である。

本研究は、患者の属性、胆管癌の部位、手術の有無に注目し、サブグループごとに予後はどのような差があるか、また胆管癌に一般的な腺癌と、その他少数の非腺癌の予後が新しい治療技術とともにどのように改善したかを明らかにすることを目的とした。

対象と方法

<神奈川県地域がん登録>

神奈川県地域がん登録は県内医療機関から提出される悪性新生物登録表と神奈川県住民の死亡個票に基づいて、1970年より開始されている。データには個人識別コード、登録経路、診断施設、性別、生年月日、診断年月日、郵便番号、ICD-10コードによる病名、ICD-O-3コードによる病理組織診断名、初発と再発の別、治療方針、手術の有無、死亡年月日、死因、最終確認年月日、TNM分類による病期が含まれる。

<対象と分類方法>

1970年から2013年12月31日までに神奈川県がん登録に登録されたデータより、肝内胆管癌 (C221)、肝外胆管癌 (C240)、ファーター乳頭癌(C241)を抽出した。全体をPeriod 1 (1976年から、胆管癌にジェムシタビンやテガフルウラシル、シスプラチンが保険適応になる2005年まで)、Period 2 (化学療法の承認後の2006年からデータの最終である2013年まで)の2期に分割した。腫瘍占拠部位について、C221を肝内胆管癌、C240とC241を合わせて肝外胆管癌とした。病理組織型が得られた症例について、腺癌と非腺癌を the World Health Organization International Histological Classification of Tumors and the International Agency for Research on Cancer and Rare Care Net Information Network on Rare Cancer に従って分類した。診断時年齢は、50歳より10歳区切りで年齢階級を作成した。

<統計学的解析>

基本特性は χ^2 乗検定、生存率の算出には Kaplan–Meier 曲線を用いた。死亡関連要因のハザード比はCox 比例ハザードモデルを用いて算出した。 P 値は <0.05 、 <0.01 及び <0.001 を統計学的有意とした。解析は STATA/MP14.0 software (Stata-Corp LP, College Station, TX)を用いて施行した。

本研究は東京大学倫理委員会(No.10891)、及び(独)労働者健康安全機構 関東労災病院倫理委員会(No.2014-34)の承認を得て行われた。

結果

1976年から2013年に登録された胆管癌は14,250件であった。内訳は肝内胆管癌(C221)、肝外胆管癌(C240)、ファーター乳頭癌(C241)がそれぞれ3,364(23.6%)例、9,262(65.0%)例、1,624(11.4%)例であった。

男女比は、男性8,321(58.4%)例、女性5,929(41.6%)例であり、肝内胆管癌と肝外胆管癌の割合は、3,364(23.6%)例と10,886(76.4%)例であった。Period 1には10,020(70.3%)例が含まれ、Period 2には4,230(29.7%)例が含まれた。全体の平均診断時年齢は71.4歳(SD 11.5)、平均死亡時年齢は72.8歳(SD 11.4)であった。

<生存率の変遷>

2年ごとの年齢調整3年生存率は、2003年から2004年では22.0%であったが、ジェムシタビン認可後の2007年から2008年では28.4%、テガフルウラシル認可後の2009年から2010年では41.0%へ上昇した。

胆管癌の腫瘍占拠部位ごとの5年生存率は、肝内胆管癌では5年生存率がPeriod 1(5.5%)からPeriod 2(20.3%)へ改善し、肝外胆管癌もPeriod 1(8.7%)からPeriod 2(29.4%)へ改善を認めた。両期間において、肝内胆管癌の5年生存率は肝外胆管癌に比して有意に低かった($p < 0.01$)。

<病理組織型>

病理組織型が特定可能であった症例は5,420例であった。肝内胆管癌は肝外胆管癌に比べ、若年性の頻度が高く($p < 0.01$)、手術を受ける頻度が少なかった($p < 0.01$)。病理組織学的結果では、肝内胆管癌では肝外胆管癌に比して非腺癌症例の割合が多かった($p < 0.05$)。

全死亡について診断時期、診断時年齢、性別、腫瘍占拠部位、病理組織型、手術の有無で調整した各要因のハザード比を算出した。肝外胆管癌に対する肝内胆管癌のハザード比は有意に高かった(HR 1.41, 95% CI 1.31–1.53)。腺癌に対する非腺癌のハザード比は有意に低かった(HR 0.72, 95% CI 0.54–0.96)。非手術症例に対する手術症例のハザード比は有意に低かった(HR 0.54, 95% CI 0.51–0.58)。

TNM 分類による病期が得られた 1,897 例で、病期を含めた全死亡のハザード比について追加解析を行った。有意差が認められたのは診断時期 0.70 (95% CI 0.53–0.94)、80 歳以上 1.98 (95% CI 1.38–2.84)、腫瘍占拠部位 1.46 (95% CI 1.28–1.67)、病理組織型 0.39 (95% CI 0.19–0.78)、手術の有無 0.69 (95% CI 0.61–0.78)、TNM 分類による病期 3.18 (95% CI 2.78–3.65)であり、TNM 病期分類を含めても、主要な結果は変わらなかった。

腺癌と非腺癌の診断時期ごとの 5 年生存率は、腺癌では Period 1 (14.8%) から Period 2 (37.5%) へと改善した一方、非腺癌は Period 1 (19.1%) から Period 2 (63.9%)へと腺癌を上回る改善傾向を認めた($p < 0.01$)。

考察

胆管癌の予後は、腫瘍占拠部位と病理組織型によって統計学的有意差を持って異なっていた。更に、化学療法の登場に代表される治療方法の進歩によって、予後の顕著な改善が見られ、非腺癌は腺癌に比して予後の改善率が高かった。

<腫瘍占拠部位と予後>

肝内胆管癌は肝外胆管癌に比して発症年齢が若く、手術適応症例の割合が低かった。両者の発生には機序の違いがあり、危険因子や発癌形態の差異が要因と推測される。

年齢調整 3 年生存率の改善は、手術、内視鏡等の治療技術の向上や、化学療法の登場、画像を中心とした診断技術の向上が相乗した結果であると考えられる。

本研究では大規模データベースをもとに、全期間を通して肝内胆管癌の予後は肝外胆管癌よりも短いことが示され、これは化学療法の登場によっても変化しなかった。肝内胆管癌が肝外胆管癌よりも若年で発症するにも関わらずこの結果が得られたということは、発見時の病期と加療方法の差の影響が強いと予測される。肝外胆管癌では閉塞性黄疸が診断契機になることが多い一方、肝内胆管癌は症状も兆候も無く病期が進展し、発見が遅れるという傾向が強い。手術の根治成績が、わずかに肝外胆管癌で高いことも、肝外胆管癌の予後が良いことの一因となっているであろう。化学療法の反応性について、臨床試験の多くは部位間の予後の差異を比較していない。今後、腫瘍発生部位、病理組織型に着目した治療成績の検討が必要である。

<病理組織型と予後>

胆管癌は、殆どを占める腺癌と少数の稀な組織型から成るが、組織型が特定できない症例も多く、組織型に基づいた予後の報告は稀である。本研究では、全症例の約 3 分の 1 にあたる 5,420 例の病理組織型登録が得られた。病理組織型は肝内胆管癌と肝外胆管癌で明確な違いが認められた。胆管癌は、手術不可能である場合に病理組織型を特定する事が難しいが、本研究で示した可能性のように化学療法の効果が病理組織型によって異なるならば、今後、組織学的診断が治療方針の決定に重要な要素となる可能性がある。

本研究では、非腺癌であること、手術施行例であることが、他のリスク要因と独立して予後良好の因子であった。また、腺癌と非腺癌の5年生存率はいずれも時代とともに改善したが、腺癌に比して非腺癌は、より良好な予後の改善を認めた。以上の結果から、腺癌の方が、非腺癌に比して化学療法に対する感受性が低い可能性が推測された。

<化学療法と予後>

胆管癌の5年生存率は化学療法の手段が増えるとともに明らかに改善した。加えて、持続的な外科的治療技術の改善と胆管炎のドレナージ技術の向上は、胆管癌の予後改善に寄与している。今後、胆道鏡などの新しい技術によって更に胆管癌の予後が改善されることが期待される。

<本研究の限界と意義>

本研究に於いては、登録漏れ等の選択バイアス、lead time bias、詳細な臨床情報の欠如などの限界はあるものの、胆管癌は腫瘍占拠部位によって明らかな予後の差が見られる事が明らかとなった。これらの知見は今後の治療の助けとなることが予測される。