

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「遠位胆管癌の解剖学的・組織学的特徴に基づく新たな予後因子-漿膜下層または腓浸潤 (ss/panc) に注目して-

学位申請者 吉井 久倫

本論文は、遠位胆管癌の解剖学的、組織学的特徴に基づく現在の病期分類の問題点を明らかにし、新たな予後因子として、癌が胆管の筋層を超え漿膜下層(subserosa)に浸潤しているか、もしくは腓内では腓浸潤(Panc)している症例を漿膜下層浸潤または腓浸潤 (ss/panc) と定義する新たな T 因子を提案しており、胆管癌の臨床病理学的評価に一石を投じている。

消化器外科医である申請者は、遠位胆管癌の手術を行った患者さんの現状の病期分類と実際の予後成績が合わないことに気づき、後方視的に臨床病理学的再評価を行うことを着想した。米国癌合同委員会 (AJCC) 第 7 版の T staging 分類では病期別の鑑別ポイントが具体的に示されておらず、また第 8 版では腫瘍の大きさのみを測定し、腓外胆管領域と腓内胆管領域の解剖学的差異が考慮されていないことが問題点と考えた。そこで、2002~2022 年まで東海大学八王子病院で外科切除を受け病理学的に遠位胆管癌と診断した 55 名を対象とし、癌病巣が胆管の筋層を越え漿膜下層に浸潤するか、もしくは腓内であれば腓浸潤する症例を SS/Panc と定義し、この因子が再発予後に寄与するか、AJCC 第 7 版と第 8 版の T 病期分類を他の臨床病理学的予後因子と共に解析した。その結果、第 7 版と第 8 版の T 病期分類は再発予後との関連を見出せなく、再発因子は単変量解析で組織型、静脈浸潤、神経浸潤、SS/Panc 浸潤、予後因子は静脈浸潤、神経浸潤、SS/Panc 浸潤に有意差を認め、さらに多変量解析で SS/Panc 浸潤のみが再発、予後の独立した危険因子として抽出された。今後、胆管癌の新病期分類が策定される際には本知見が重要な役割を担う可能性があると思われる、博士論文に十分に値するものと考えられる。

審査委員から、以下の質問があった。

- 1) 他の癌ではリンパ節転移は再発予後因子になるが、なぜ DCC では関与していないのか
- 2) 遠位胆管の繊維筋層は腓内と腓外で大きな違いがあり、腓内で太く腓外で粗造であるが、その解剖学的特徴は DCC の予後再発において何らかの差を生じさせていないか
- 3) 胆管癌は比較的予後の悪い癌であるが、早期発見のために何らかの新たなアプローチはないか
- 4) 患者集積期間が比較的長い、手術手技の変遷などによるバイアスはないか
- 5) 術後補助療法の有無によるバイアスはないか
- 6) T3 はすべて ss/panc 陽性であるので、T3 を除外した T1/2 症例における ss/panc の有無を解析することにより、さらに ss/panc の有用性を示すことができるのではないか
- 7) 本論文の limitation は何か、また、Limitation を意識した今後の展望課題はどうか
- 8) 単変量で有意差が出た因子が多変量で抽出されなかった因子の原因をいかに考察したか
- 9) 代表的予後マーカーといわれるリンパ節転移の有無が RFS で傾向が出ていたのに、OS では反映されなかった原因について
- 10) 今後 ss/panc invasion 症例予後不良症例の sub 解析をいかにやるべきか
- 11) 今回のコホートでの多変量解析では SS/Panc 浸潤が独立した予後不良因子として抽出され、SS/Panc

浸潤の有無での2階層でのKaplan-Meier曲線は有意に階層分離性が示されたが、医学部附属病院の症例コホートなどの他のコホートでも同じことがいえるか、あるいは他施設の報告があるか

12) SS/Panc 浸潤では明らかに予後の違いは明確であるので、階層をさらに分離することが必要であると思われるが、その点について、さらなる分子マーカーなどを想定しているのか

これらの指摘や質問に対して、申請者は自験例の研究成果のみならず、文献的な事例や自身の臨床的経験、パイロット研究の結果も踏まえ極めて説得力のある応答を行った。本研究の結果は、申請者が今後、ガイドラインの策定にも参画し、遠位胆管癌の新たなT病期分類を導入する際に寄与・貢献する可能性が充分にある内容であり、研究の発展に大いに期待したいと考える。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 吉井 久倫 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	中村 直哉	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	田尻 琢磨	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	鈴木 孝良	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	鈴木 秀和	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	小柳 和夫	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)