

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 消化器外科学教育研究分野 氏名 谷地 孝文
(論文題目) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts recurrence and histological grade of extrahepatic bile duct cancer (18F-FDG PET/CT は胆管癌の再発と組織学的グレードを予測する)	
(内容の要旨) <b>【緒言】</b> 胆管癌は胆管上皮から発生する高悪性度上皮性腫瘍である。切除不能胆管癌の 5 年生存率は 5%以下で、治癒切除後の 5 年生存率は 20～30%と報告されている。胆道癌治療の第一選択は外科的切除だが、切除の決定において局所進展や遠隔転移などの術前診断は不可欠である。近年、画像診断の進歩により術前 FDG PET/CT を施行することは胆嚢癌や胆管癌のリンパ節転移や予期せぬ遠隔転移の検出に有効であることが報告されている。更に、様々な報告により胆嚢癌および胆道癌における SUV max 値と全生存期間 (OS) または無病生存期間 (DFS) との関連が示されている。しかし、SUV max 値と病理組織学的特徴の報告はわずかであり、臨床病理学的腫瘍グレードと SUV max 値との関連は明らかでない。本研究は肝外胆管癌における SUV max 値と予後および再発との相関性を調べ、癌細胞の増殖能およびグルコース取り込みに関連する免疫組織染色を行い SUV max 値と組織学的グレードとの関連を明らかにすることを目的とした。 <b>【対象と方法】</b> 2008 年 1 月から 2018 年 5 月の間に当院で原発巣切除を行った肝門部胆管癌および遠位胆管癌 331 例のうち術前に FDG PET/CT を施行した 86 例を対象とした。糖尿病のコントロール不良症例、閉塞性黄疸が改善せず準緊急手術を施行した症例は除外した。また、SUV max 値の施設間誤差の影響を排除するため、他院で術前検査を受け、当院で FDG PET/CT を施行していない症例も対象から除外した。肝転移、肺転移、腹膜播種、遠隔リンパ節転移を認める症例および全身状態不良症例は、手術不能症例と判断し、化学療法にて治療した。胆道癌における術前化学療法の有効性は確立されておらず、切除可能と判断した全 331 症例において術前化学療法は施行しなかった。86 例中、男性 58 例、女性 28 例で年齢の中央値は 71 歳であった。肝門部胆管癌 29 例、遠位胆管癌 57 例であった。術後は局所再発、遠隔転移を同定するため 3-6 カ月毎に CT 検査を施行し、腫瘍マーカーとして CA19-9、Span-1、DUPAN-2 を定期的に測定した。観察期間の中央値は 31 カ月であった。 <b>【結果】</b> ROC 曲線から、再発を予測するための SUVmax 値の最適カットオフ値は 4.9 と計算された。カットオフ値を用い、対象症例を SUV-low 群 44 例と SUV-high 群 42 例の 2 群に分けた。各群と臨床病理学的因子との比較では、どの因子においても有意差を認めなかった。両群間で腫瘍細胞における Glut1 と HIF-1 $\alpha$ の染色特性を比較したところ、Glut1 の発現は SUV-high 群の方が SUV-low 群よりも高く ( $p<0.05$ )、SUV max 値と Glut1 発現は有意な相関を示した ( $r=0.298$ , $p<0.01$ )。HIF-1 $\alpha$ については、SUV-low 群と SUV-high 群の間に相関関係は認めなかった。Ki-67 発現率は、両群間で有意差を認めた ( $p<0.0001$ )。同様に、SUVmax 値と Ki-67 発現率の間に有意な相関関係が認められ ( $r=0.527$ , $p<0.0001$ )、Ki-67 発現率と Glut1 発現の比較で有意な相関関係を認めた	

( $r=0.252$ ,  $p<0.05$ )。SUV-low 群と SUV-high 群の OS と DFS の Kaplan-Meier 曲線で、SUVmax 値と OS の間に有意差は認めなかったが、再発リスクは SUV-high 群の方が有意に高かった。86 例において単変量解析では、腫瘍の局在 ( $p=0.013$ )、N status( $p<0.001$ )、Stage( $p<0.01$ )、および SUV max 値( $p=0.046$ ) が再発因子であった。多変量解析では腫瘍の局在( $p=0.028$ )および N status( $p<0.01$ )は独立した再発因子だったが、SUVmax 値は独立した再発因子ではなかった。

#### 【考察】

我々の研究の結果、SUV-high 群は SUV-low 群よりも術後再発率が高いことが分かった。次に、SUV-high 群は SUV-low 群と比較し高い Glut1 および Ki-67 発現率を示した。さらに、SUVmax 値、Glut1、および Ki-67 発現率の増加は正の相関を示し、Ki-67 発現率は Glut1 発現と正の相関を示した。胆管癌において SUVmax 高値例では予後と再発率が悪化することが報告されている。我々の研究では、予後に有意差を認めなかったが、SUV-high 群では再発率が有意に高いことが明らかになった。さらに、SUV-high 群にいて Glut1 の発現が高いことが明らかになった。FDG-PET/CT で使用される FDG は、グルコーストランスポーターを介して細胞に取り込まれる。胆管癌における Glut1 発現の増加は、腫瘍分化の低下、リンパ管浸潤の増加、および神経周囲浸潤の増加と相関しており、予後不良因子であることが明らかにされており、これは Glut1 発現と胆管癌の悪性度との相関関係を示している。また、細胞増殖能のマーカーである Ki-67 発現率は細胞増殖能として評価され、SUV-high 群で有意に増加していた。癌細胞は正常細胞よりも多くのグルコースを必要とし、高い増殖能を持つ高悪性度腫瘍細胞の細胞周期が速く、細胞増殖が増加する。この研究は、SUVmax 値を評価することで細胞増殖の傾向を評価できる可能性を示している。次に、低酸素マーカーである HIF-1 $\alpha$  を調べたところ、癌細胞における FDG の取り込みと HIF-1 $\alpha$  の間に相関関係がないことが明らかになった。HIF-1 $\alpha$  は、低酸素条件下で発現される転写因子であり、血管内皮増殖因子や Glut1 などのさまざまな増殖因子の転写を誘導することが報告されている。SUVmax 値と Glut1 および HIF-1 $\alpha$  の間には正の相関があると想定されたが、本研究結果では有意差は認めなかった。これは、腫瘍浸潤領域は胆管表面よりも低酸素状態となっており、腫瘍内の酸素状況が不均一であるためと考えられる。

#### 【結語】

FDG/PET-CT による術前 SUVmax 値の測定は、癌の組織学的悪性度および再発予測に有用である。