HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	術後合併症と手術因子が結腸直腸癌肝転移に対する肝切除術の転帰に与える影響に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	長津, 明久
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14083号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78035
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2547
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Akihisa_Nagatsu_abstract.pdf (論文内容の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　長津 明久

学 位 論 文 題 名

術後合併症と手術因子が結腸直腸癌肝転移に対する肝切除術の転帰に与える影響に関する研究(Studies of impact of postoperative complications and surgical factors on the outcome of liver resection for metastases from colorectal carcinoma.)

【背景と目的】
結腸直腸癌は世界でも最も一般的な悪性腫瘍の 1 つであり、1 年に約 100 万人が結腸直腸癌と診断されている。結腸直腸癌の最も多い転移先臓器は肝臓であり、結腸直腸癌患者の 35～45%が肝転移を認めるか、または今後肝臓に転移する可能性があり、転移を認めた場合その予後は非常に不良である。
結腸直腸癌患者のうちで転移を有する者の約 10～15%において、肝臓が唯一の転移部位である。転移を伴う結腸直腸癌の化学療法は、この 10 年から 15 年間でオキサリプラチン、イリノテカン、および新規分子標的薬を含むレジメンの開発によって劇的に改善したが、未だ化学療法単独で肝転移巣を根治するには至らず、姑息的な治療法と言わざるを得ない。現時点で肝切除は結腸直腸癌肝転移の唯一の根治的な治療戦略であると言える。
肝切除の手術手技は近年ますます洗練されつつあり、結腸直腸癌肝転移に対するより積極的な治療戦略につながっている。以前は切除不能と考えられていた症例でも、より大きな範囲の切除や、周囲臓器の合併切除など、より複雑な手技が行われることで切除可能となり、さらに、分子標的薬とオキサリプラチンまたはイリノテカンとの併用療法が conversion therapy として切除可能性を高めるために行われている。
また、残存肝臓容積の不足から切除が不能であった症例についても門脈塞栓術を用いて残肝の容積を増大させることで切除可能となっている。
結腸直腸癌肝転移に対する肝切除術後の予後因子には、最大腫瘍サイズ、転移数、腫瘍マーカー、腫瘍分化、原発巣におけるリンパ節転移の存在、および肝外転移の存在などが報告されている。しかしながら、これらの予後因子に治療的な介入はほとんど行うことが出来ない。
一方、手術の因子が予後に与える影響としては、吻合部の縫合不全が食道癌や結腸直腸癌の原発切除後の長期予後に悪影響を及ぼすことが広く知られているが、縫合不全による全身性炎症反応が腫瘍細胞の増殖を促進するとことが機序の一つして考えられている。肝臓手術は侵襲性が低くなりつつあるにもかかわらず、依然として大きな侵襲を伴う手術であり、胆汁瘻、腹部膿瘍、創傷感染、腸閉塞などの様々な周術期合併症を伴う。
しかし、結腸直腸癌肝転移の肝切除後の長期予後に対する手術因子と術後合併症の影響に関する研究はほとんどないため、これらの要因について調査を行うことを目的とした。
【対象と方法】
2008 年から 2018 年の間に北海道大学消化器外科 I で結腸直腸癌の肝転移に対して肝切除を受けた結果肉眼的に遺残のない切除を行うことができた症例 118 例を対象とした。患者背景因子、化学療法の有無、腫瘍学的因子の他合併症の有無などを集積し、Clavien-dindo 分類の 2 度以上を合併症群、それ以外を非合併症群として 2 群に分類した。全生存期間と無再発生存期間を分類された 2 群間の全症例で比較検討した。さらに他の予後因子として手術因子である手術時間・出血量を加え多変量解析を行い、予後因子を検討した。

また炎症と宿主の免疫学的なマーカーとして術前・術後 1 週間の好中球リンパ球比とリンパ球単球比、および C 反応性蛋白値を測定し合併症群と非合併症群について比較した。
全ての値は平均値および標準偏差として表記し、カテゴリー値についてはχ2 または Fisher の正確確率検定、連続変数については Mann-Whitney U 検定を使用して、単変量解析を実行した。また、Kaplan-Meier 法を用いて全生存率および無病生存率を計算し、log-rank 検定および Wilcoxson 検定を用いて群間比較。潜在的な予後因子は、log-rank 検定を用いた単変量分析によって同定し、Cox 比例ハザードモデルを用いて独立した予後因子を評価した。

【結果】

全 118 例のうち系統的切除は 66.9%に行われた。中でも 2 区域切除以上の肝切除の割合が 27.1%と比較的多くを占める結果となった。Clavien-dindo2 度以上の合併症は 36 例(30.5%)に認められ、合併症の内訳は胆汁瘻の割合が 11.1%と最も高く、腹腔内膿瘍 4.2%、創感染 4.2%と続いた。合併症・非合併症群の間で患者背景因子や腫瘍学的因子に有意な差は認められなかった。
全生存期間においては合併症群で有意に悪く($p<0.001$)、3 年生存率は合併症群 61.9%に対して非合併症群では 92.9%であった。また、無再発生存期間においても合併症群で不良な傾向を認め、log-rank 検定では $p=0.078$ であったが Wilcoxon の検定では $p=0.046$ と有意な差となり、特に短期間での予後に影響が認められた。
また全生存期間に対する log-rank 検定を用いた予後因子の単変量解析により、年齢、多発性肝転移、低分化型または粘液型、術後合併症、300 分を超える手術時間、および 320 mL を超える出血量が、全生存期間に対する予後不良の危険因子であることが検出された。
また、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析により、多発性肝転移、低分化型または粘液型、術後合併症、300 分を超える手術時間、および 320 mL を超える出血量が生存の独立した予後因子であることが示された。

【考察】

術後合併症が結腸直腸癌原発部や食道癌の手術の予後に悪影響を与えることは広く知られているが結腸直腸癌肝転移の肝切除に対する術後合併症の影響はあまり知られていない。術後合併症が予後に影響するメカニズムは複数考えられるが、感染性の合併症により引き起こされる全身の炎症性反応により腫瘍の進展が促進されることが第一に考えられる。実際に周術期の患者の peak CRP を測定したところ合併症群で有意に高い結果であった。
またその他には、合併症により引き起こされる侵襲が患者の免疫学的なポテンシャルを引き下げる可能性が考慮される。今回の検討で手術時間と出血量がそれぞれ独立した予後因子として検出されており、手術とその合併症にまつわる侵襲そのものが予後に悪影響を与えている可能性を示唆している。

本研究はサンプルサイズが小さく、合併症を対象としたその性質上後ろ向き研究とならざるを得ない。今後はより大きなコホートを用いた検証が必要であるが、肝切除における合併症率や手術時間・出血量は現在でも施設間によるばらつきが大きく、今回検討でカットオフ値となった値が施設によっては不適切である可能性もあるため単施設の症例を集積した研究が望ましいと考えられる。

【結論】

肝切除後の術後合併症は予後を悪化させる。手術時間と出血量も独立した予後因子である。腫瘍学的因子や患者因子、さらに化学療法の治療効果については治療的介入を行う余地がないが、合併症、手術時間、出血量は外科医が介入できる数少ない因子であり、出血を低減して合併症なく迅速に手術を行うことが結腸直腸癌肝転移に対する有効な治療方法となることが示唆される。