



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A study of the new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	三浦, 巧
Description	配架番号 : 2234
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12130号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61662
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takumi_Miura_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 三浦 巧

	主査	教授	武富	紹信
審査担当者	副査	教授	平野	聡
	副査	教授	坂本	直哉
	副査	准教授	本間	明宏

学 位 論 文 題 名

A study of the new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with *en bloc* celiac axis resection

（腹腔動脈合併尾側膵切除が適応となる局所進行膵体部癌症例における術前因子を用いた予後予測システムの研究）

膵癌に対する唯一の根治的治療は外科手術治療であるが、切除率そのものは 15-20%と極めて低率である。その理由として近年の各種診断法の進歩にも関わらず、未だ通常型膵癌の早期発見は容易でないことが挙げられる。実際、発見時には既に 40%が進行癌で、残りのうち 40%が遠隔転移を有しており、切除可能例はそれ以外の 20%程度といわれる。特に膵体部癌は自覚症状に乏しく、また、解剖学的に主要な血管に近接しており、直接浸潤もしくは動脈周囲の神経叢に浸潤しやすいため容易に局所進行状態となる。腹腔動脈合併尾側膵切除術（Distal Pancreatectomy with *en bloc* Celiac Axis Resection: DP-CAR）は、総肝動脈、脾動脈根部、腹腔動脈への直接浸潤、あるいはその神経叢浸潤により従来切除不能とされてきた症例に対して癌遺残のない根治的切除を可能にし、腫瘍の局所制御を極限まで追求した本術式を適応することで、既存の治療成績を凌駕する結果を報告してきた。しかしその一方で、不幸にも術後早期に肝臓を中心とした再発をきたす症例を多数認め、期待した手術成績が得られないことも明らかとなった。これら術後早期の再発は術前に既に存在していた潜在的転移と考えられ、早期再発をきたす予後不良症例を術前に予測し、いかに適正な治療方法を選択するかが課題であった。本研究では、術後に遠隔転移を生じにくい真の DP-CAR の適応症例を選択するために、術前因子のみを用いた予後予測システムの構築を目的とした。すなわち、世界で最多の DP-CAR 症例を有する北海道大学病院消化器外科 II の臨床データベースを用いて、1998 年～2008 年の 10 年間に DP-CAR を施行した連続 50 症例の手術成績を後方視的に検討し、それらの臨床データの中から独立した予後規定因子の解析を行い術前に評価可能な因子の抽出を行った。その結果、DP-CAR を施行した 50 例の Disease Specific Survival (DSS) は 1、3、5 年でそれぞれ 80.7、32.3、24.3%、Median Survival Time(MST) は 24.7 ヶ月であった。多変量解析の結果、術中出血量(940ml 以上, $p=0.0003$)、術前 CA19-9 値(300U/ml

以上; $p=0.0053$)、術前血小板数(15 万/L 以下, $p=0.0043$)、術前 CRP 値(0.4mg/dl 以上, $p=0.0018$) が独立した予後規定因子として抽出され、そのうち術前に評価可能な CA19-9 値、血小板数、CRP 値の 3 因子を用いてスコアリングを行った。各因子にそれぞれ 1 点を与え、合計点(0 点~3 点)を術前予後予測スコア (Preoperative Prognostic Score: PPS) と定義した。その結果、PPS 0 点群(26 例)の DSS は 1 年、5 年で、95.7%、49.7%、MST は 50.6 ヶ月。PPS 1 点群(15 例)の DSS は 1 年で 86.7%、5 年生存率は得られず、MST は 22.3 ヶ月であった。PPS 2-3 点群(9 例)の DSS は 1 年、5 年で 33.3%、0%、MST は 7.7 ヶ月であり、3 群間の MST はそれぞれ有意な差を認めた。また、PPS に用いた 3 因子は腫瘍の病理学的進展度や最近、腫瘍の悪性度との関連性が議論されている systemic inflammatory response の要素と相関しており、これらを反映していると考えられた。

スライドを用いた口頭発表後、副査 坂本直哉 教授より本研究で対象とした 2008 年までの症例以降の症例における PPS の再現性、他施設での DP-CAR の施行状況、そして独立した予後規定因子として抽出された術中出血量の意義に関する質問があった。次に副査 本間明宏 准教授より生存分析に overall survival ではなく DSS を選択した理由と血小板数の cut off 値の設定に関する質問があった。続いて副査 平野聡 教授より DP-CAR の適応基準と合併症に対する対策、相関係数に関する統計学的解析方法について、また、肝転移に関する術前検索方法や術中散布の可能性について質問があった。最後に主査 武富紹信 教授より、独立した予後規定因子として直接的な腫瘍因子が抽出されなかった点に関するコメントがあり、さらに今回の研究結果を踏まえた今後の治療戦略について質問があった。

申請者はいずれの質問に対してもその主旨を良く理解し、自らの研究内容と文献的考察を交えながら適切に回答した。

本研究により、腹腔動脈合併尾側膵切除 (DP-CAR) が必要となる局所進行膵体部癌症例において、術前血小板数、術前 CRP 値、術前 CA19-9 値を用いた予後予測スコアリングシステムは、既存の Stage 分類では得られない術後の予後情報が得られることが明らかとなった。この結果から、術前の予後予測で予後良好が予想された症例に対しては、積極的に手術治療 (DP-CAR) を検討し、予後不良が予測された症例に対しては、化学療法などの非手術療法の適応を考慮する指標になると考えられた。本研究のように局所進行膵体部癌に対して DP-CAR を施行した症例を詳細に検討し予後予測システムを開発した報告は他にない。すなわち、局所進行膵体部癌に対する DP-CAR を含めた治療体系の確立に寄与する貴重な研究成果であることはもちろん、今後、進行膵癌全体の治療戦略に影響を与え得る新たな知見と考えられた。

審査員一同はこれらの研究成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。