



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
Description	配架番号 : 2547
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14083号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78035
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Akihisa_Nagatsu_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 長津 明久

審査担当者	主査	准教授	七戸 俊明
	副査	教授	坂本 直哉
	副査	教授	篠原 信雄
	副査	教授	園下 将大

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.)

申請者は結腸直腸癌肝転移に対する肝切除術において術後合併症と手術因子が長期予後に与える影響について遡及的カルテレビューを用いた単施設後ろ向き観察試験を施行した。その結果、「術後合併症がある」、「手術時間 300 分以上」、「出血量 320ml 以上」が、それぞれ全生存、疾患特異的生存を悪化させることを示すとともに、それぞれが全生存に対する独立した予後因子であることを明らかにした。また、炎症と免疫反応の指標として術前、術後の好中球リンパ球比(NLR)とリンパ球単球比(LMR)を計算し、その推移と合併症との関連について検討を行い、LMRの低値が合併症と関連していることを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の篠原教授から本研究における申請者の役割についての質問があり、申請者は臨床医として術前後の患者管理を担当し、本研究のデータの集積と解析の全てを一人で行ったと回答した。また、症例数の設定をどのように行ったかの質問があり、申請者は化学療法の変遷から集積期間を 10 年と設定し、検出力を期待した症例設定ではなく期間による受動的な理由で決定したと回答した。さらに、今回の検討においてプロペンシティマッチングを行わなかった理由について質問があり、申請者は症例数の問題をその理由として回答した。

次に副査の園下教授より先行研究では出血のカットオフ値が 250ml と報告されているが、本研究で新たに出血量のカットオフ値を設定した理由について質問があり、申請者は手術、特に肝切除は施設間での手技や出血量に差があるため改めてカットオフ値を探索したと回答した。また、本研究が既報の研究デザインと同様の研究ではないのかと質問があり、申請者は、出血量を予後因子とした先行研究では手術時間や合併症は検討されておらず、今回の検討とは異なる内容であると回答した。さらに、疾患特異的生存の有意差が log-rank 検定と Wilcoxon 検定とで異なる場合があるが、それぞれの検定法の特徴と結果の相違の理由についての質問があり、申請者は検定法により期間毎の検定力が異なり、観察期間と症例数が影響して片方の検定のみで有意となる可

能性があると回答した。また、実際に合併症が起こり、予後が悪くなると予想される症例に対する治療法の展望に関する質問があり、申請者は今回の学位論文では考察を加えていなかったが、適切な介入を行って可及的早期に炎症状態の解除と正常な免疫状態への復帰が望まれると回答した。さらに NLR と LMR が変動する理由についての質問があり、申請者は周術期においては特に好中球の上昇と単球の増加がその本体であると回答した。また、分子生物学的な機序についての質問があり、申請者は今回の研究において検討は行っていないが、サイトカインが関与していると回答した。

次に副査の坂本教授より合併症を引き起こす因子について他に検討した項目は無いかとの質問があり、申請者は糖尿病の有無、肝機能、術前化学療法などについて検討したが有意差はなかったと回答した。また、術者の経験年数などの要因により合併症の率が異なることはないかとの質問に対し、本研究の手術では第一助手を殆どの症例で同一人物が行っており、手技的には安定しているため合併症の要因にはなりづらいと回答した。また、大腸癌治療の歴史的変遷は予後に影響する可能性があるかとの質問があり、申請者は前後 5 年に分けて検討したが少なくとも今回の範囲では予後に差はなかったと回答した。さらに、疾患特異的生存に影響がでる理由として補助化学療法の影響はなかったかと質問があり、申請者は 118 例中 54 例で補助化学療法を行い投与の割合は同等であったが、投与の遅れは検討していないと回答した。

最後に主査の七戸准教授からサンプルサイズが大きければ合併症のリスク因子として有意差が出る可能性があるものはなかったかとの質問があり、申請者は手術時間、腫瘍のサイズと個数にはその可能性があるとして説明した。

なお、学位論文の記載に関して、表で示した生存曲線には patient at risk についての表記を行い、打ち切り例を明記すること、合併症のリスク因子に関しては、NLR・LMR や出血量、手術時間を項目に加えるべきとの指摘があり、適切に修正する旨の回答をした。

審査の結果、本論文は結腸直腸癌肝転移における術後合併症と手術時間、出血量の予後因子としての有用性を示した点において高く評価された。また、本論文を基としたさらなる検討により、結腸直腸癌肝転移に対する手術治療の今後の発展に貢献する可能性が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。