



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 [全文の要約]
Author(s)	長津, 明久
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2547 他
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/2115/78036
Type	doctoral thesis
File Information	Akihisa_Nagatsu_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

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.)

2020 年 3 月

北海道大学

長津 明久

学 位 論 文 (要約)

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.)

2020 年 3 月

北海道大学

長津 明久

【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。本邦でも食生活の欧米化に伴い年々罹患率は上昇し、がん死亡率の年次推移では2017年の時点で部位別の第2位となるに至った。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りその制御が重要である。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、姑息的な治療と言わざるを得ない。このような現況を鑑みると、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。また、診断時には切除不能であった場合でも、化学療法や放射線療法を行い切除可能になった時点でconversion therapyとしての肝切除が推奨されており、その重要性は増加していると言える。

肝切除の手術手技は近年洗練されつつあり、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、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、特に切除後の補助化学療法の全生存期間に対する効果のデータについては日本のみならず世界でも良好なものが得られておらず、肝切除後の補助治療としての介入の是非や推奨されるレジメンは未だ明かされていない。現在のガイドラインでは補助化学療法の有効性を明確に示すエビデンスはないものの再発率が高いことを考慮して実施が推奨されているのが現況である。現在、切除可能肝転移切除後の補助化学療法群と手術単独群の予後を比較するJCOG0603が解析中ではあるが、遠隔転移を伴わないStageⅢの結腸直腸癌についてはオキサリプラチンを含む補助化学療法の優越性が示されている一方で、より進行度が高い肝転移切除後の症例について強力な化学療法の施行が必ずしも予後を改善しない原因は明らかになっていない。

本研究では補助化学療法のエビデンスが出ない原因の一つとして、術後化学療法の有無や治療期間以外の他の因子が予後に対してより大きな影響を与えており、それが化学療法の効果をマスクしている、または全身状態を悪化させることで忍容性を低下させその後の治療の継続を困難にしている可能性について着目した。結腸直腸癌患者において原発巣の切除後の経過観察期間に肝転移が出現する、または、原発巣と同時肝転移を持ち、原発巣の切除を先行した患者群を仮定したところ、その後に行われる治療は肝切除と術前後の補助化学療法であり、現在、腹腔鏡の普及により概ね定型化・均一化されている結腸直腸癌の手術後に肝切除を必要としないStageⅢの患者群を対象とした検討では補助化学療法のエビデンスが得られていることから、肝切除の質的な内容そのものが予後に与える影響について再検討が必要であると考えた。

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ことが機序の一つと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文献上非常に数が少なく、これらの要因について調査が必要であると考え

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。全生存期間と再発までの期間を分類された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 χ^2 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再発までの期間を計算し、log-rank検定およびWilcoxon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、再発までの期間においても合併症群で短い傾向を認め、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を用いた多変量解析により、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。

全患者のNLRは術前に比較して術後で有意に上昇、LMRは有意に低下を認め、群間の比較ではNLRにおいては合併症群と非合併症群で有意な差は認めなかった。LMRにおいては術前・術後とも合併症群で有意に低値を認める結果となった。

【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。

また、術前に比較して術後1週目のNLRは上昇し、LMRはそれぞれ低下したが、術後合併症をともなった群においては合併症のない群に比較して術前・術後とも有意にLMR

が低値であり、LMR が反映しているとされる患者の個体免疫力が術後合併症の発生に影響を与え、結果として予後に関与している可能性が示唆された。

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。