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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14083
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94607
Type	doctoral thesis
File Information	Akihisa_Nagatsu.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文

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

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

目　　次

発表論文目録および学会発表目録……　1 頁

要旨……　2 頁

略語集……　5 頁

緒言……　6 頁

方法……　10 頁

結果……　13 頁

考察……　27 頁

結論……　30 頁

謝辞……　32 頁

利益相反……　33 頁

引用文献……　34 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に投稿した。

1. Akihisa Nagatsu, Toshiya Kamiyama, Yoh Asahi, Shingo Shimada, Tatsuya Orimo, Hirofumi Kamachi, Akinobu Taketomi
   Impact of postoperative complications and surgical factors on the outcome of liver resection for metastases from colorectal carcinoma
   World Journal of Surgery, 投稿中

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 長津 明久、神山 俊哉、島田 慎吾、折茂 達也、横尾 英樹、
   蒲池 浩文、武冨 紹信
   大腸癌肝転移症例における周術期成績が予後に与える影響の検討
   第 119 回日本外科学会定期学術集会、2019.4.20、大阪国際会議場

要　　旨

【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累積再発率を計算し、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、再発までの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。

略　語　集

本文中および図表に記載した略語は以下の通りである。

CRLM（colorectal liver metastasis ：　結腸直腸癌肝転移）
TTR（time to recurrence　：　再発までの期間）
OS（overall survival　：　全生存期間）
NLR（neutrophil-to-lymphocyte ratio　：好中球リンパ球比）
LMR（lymphocyte-to-monocyte ratio　：リンパ球単球比）
CRP（C-reactive protein　：C 反応性蛋白 ）
TAM（Tumor-associated macrophages　：腫瘍関連マクロファージ）
ROC（Receiver Operating Characteristic　：受信者動作特性）

緒　　言

結腸直腸癌は世界で最も一般的な悪性腫瘍の 1 つであり、毎年約 100 万人が結腸直腸癌と診断されている（Jonsson et al. 2012）。結腸直腸癌の罹患率は国により大きく異なるが、その約 3 分の 2 は先進国に発生する（Arnold et al. 2017）。本邦でも食生活の欧米化に伴い年々罹患率は上昇し、国立がん研究センターによる癌死亡率の年次推移では、2017 年時点において部位別の第 2 位となるに至った（図 1）。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（colorectal liver metastasis: CRLM）を認めるか、または今後転移する可能性があるとされており、転移を認めた場合の予後は非常に不良である（Rahbari et al. 2014）。

転移を伴う切除不能な結腸直腸癌の化学療法は、この 10 年から 15 年の間でオキサリプラチン、イリノテカン、および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、奏効率こそ上昇したものの、化学療法のみで転移病巣が完全に治癒できることは極めて稀であり、あくまで現時点においては、化学療法の単独施行は姑息的な治療法に留まると言える。

転移を伴う結腸直腸癌患者のうち、約 10〜15%の患者では転移巣が肝臓に限局しているとされている（Maughan et al. 2011; Douillard et al. 2010）。化学療法の現況を鑑みるとこれらの患者群にとって、根治的な治療戦略となりうる唯一の治療法が肝切除であると言える。大腸がん治療ガイドライン 2019 においても切除可能な肝転移に対する治療は肝切除とされているだけでなく、切除不能でも化学療法や放射線療法を行い CRLM が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、肝切除は CRLM に対する代替不能な最重要治療手段である。

CRLM に対する肝切除術後の報告されている予後因子には、最大腫瘍サイズ、転移個数、腫瘍マーカー、腫瘍分化度、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ある（Chok et al. 2014; Rees et al. 2008; Fong et al. 1999; Kato et al. 2003）。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（Mirtry et al. 2008; Hasegawa et al. 2016）、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（Gao et al. 2013）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る。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、外科医としての原点に立ち返り、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。

手術は施設間や術者、助手、使えるデバイスなどにより質が左右され、さらにそれがデータ上に必ずしも直接反映されるものではなく、手術の質について検討することは容易ではない。巧拙など主観的でデータとして評価できないものを除くと、CRLM に対する肝切除において検討するべき項目としては切除範囲、断端距離、手術時間、出血量、術後合併症の有無が挙げられる。この内、断端距離については予後に影響を与えないことが既報ですでに報告されている（Kokudo et al. 2002）。また、切除範囲については腫瘍の局在とサイズ、個数に概ね規定されることになり、介入は困難である。他方で手術時間・出血量・術後合併症に関しては腫瘍学的な因子に全く影響を受けない訳ではないものの、手技の改良やデバイスの変更などによる術式の洗練により改善の余地を残しているものと言える。

肝切除については大腸癌患者の増加と、分子標的薬を含んだレジメンの開発による切除機会の増加（Iida et al. 2018a）に伴い、近年ますます洗練されてきており、それがさらなる CRLM に対する積極的な手術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腫瘍に対しても、より大きな切除を伴う手術や複雑な手技が行われるようになってきた（Sandstrom et al. 2018）。しかし、手技の進歩により侵襲性が低くなりつつあるものの、肝切除は依然して大きな侵襲を伴う手術であり、胆汁瘻、腹腔内膿瘍、創感染、腸閉塞、および胸腹水の貯留などの様々な周術期合併症を伴う（Iida et al. 2018b）。

他臓器の手術になるが、吻合部の縫合不全が食道癌や結腸直腸癌の切除後の長期予後に悪影響を及ぼすことは広く知られている（Eberhardt et al. 2009; Markar et al. 2017; 辻元ら 2010）。この原因として縫合不全による全身性の炎症反応が腫瘍細胞の増殖を促進することが考えられている。しかし、CRLM 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ほとんどない。

そこで本研究においては手術因子と術後の合併症が予後に影響を与えるという仮説に基づき、我々の病院で治療を受けた CRLM 患者のコホートをレビューし、CRLM の肝切除術を受けた患者における再発までの期間（Time to recurrence: TTR）および全生存期間（Overall survival: OS）に対する術後合併症および外科的要因の影響を評価した。

また、周術期の炎症や宿主の免疫反応を反映する指標として近年多数の固形癌患者や重症感染症において予後因子として注目されている（Itoh et al. 2019; Ni et al. 2019; Yin et al.2019; Wang et al. 2019）末梢血の好中球リンパ球比（neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR）とリンパ球単球比（lymphocyte-to-monocyte ratio: LMR)、さらに、純粋な炎症反応の指標として C 反応性蛋白（C-reactive protein: CRP）値を測定し、周術期合併症との関連を検討することとした。

NLR は末梢血中の好中球数をリンパ球数で除すことで、また LMR はリンパ球数を単球数で除すことでそれぞれ得ることができる。好中球は細菌感染などの炎症や外傷等の侵襲で増加し、腫瘍細胞の増殖や浸潤を誘導するサイトカインの産生に重要な役割を担っている。一方でリンパ球数はウイルス感染や低栄養で減少し、その値は感染や宿主の免疫機能を反映しているとされる。また単球数は慢性炎症やストレス反応により増加し、癌組織の間質に浸潤して成熟することで腫瘍関連マクロファージ（Tumor-associated macrophages: TAM）に分化しケモカインを介して腫瘍免疫を抑制する他、血管新生に関わる成長因子やサイトカインを放出して癌細胞の増殖を促進するとされている。それゆえ、それぞれ NLR は腫瘍促進環境と抗腫瘍免疫のバランスを、また LMR は腫瘍微小環境における免疫反応を反映し、個体の免疫力の指標になりうると考えられている。今回の検討においては手術侵襲、および合併症による侵襲によるこれらの指標の変化を検討した。

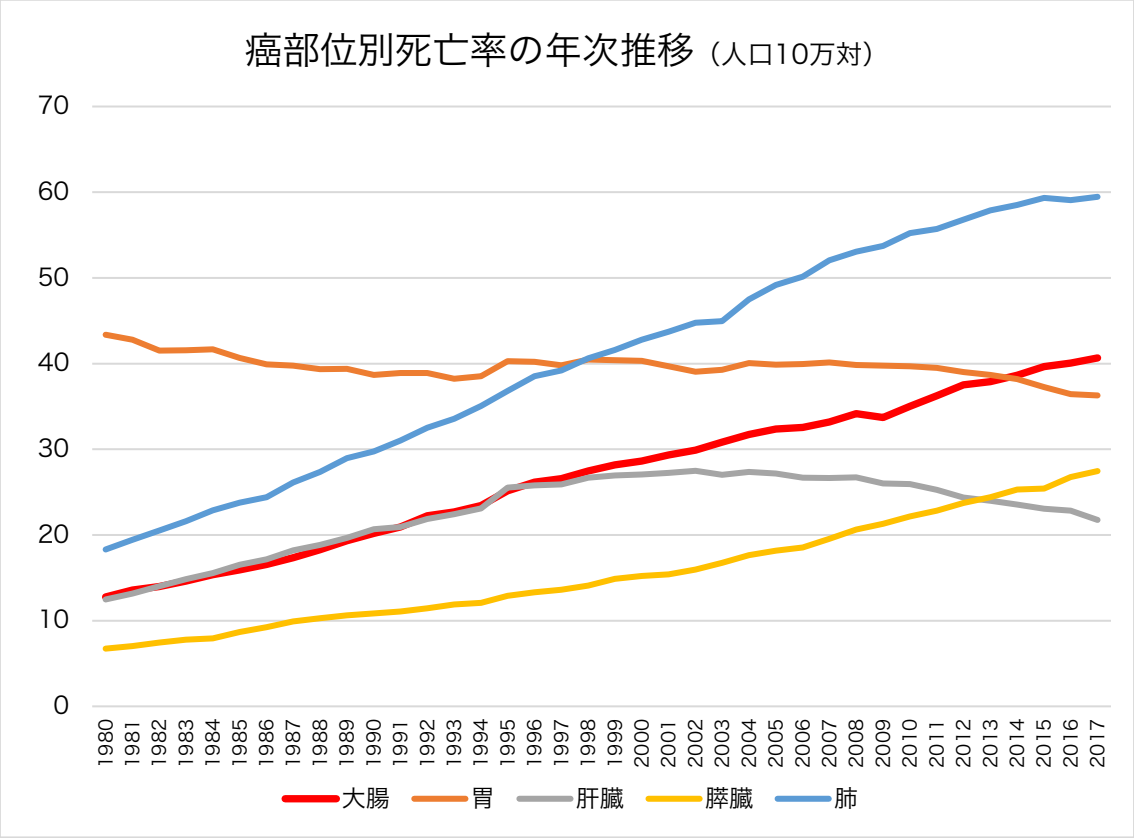


図１　癌部位別死亡率の年次推移（国立がん研究センターがん対策情報センター調べ）
2017 年には大腸がんが部位別の２位に増加した。

方　　法

対象

本研究は単施設の後ろ向き観察研究であり、2008 年 1 月から 2018 年 12 月の間に、北海道大学病院消化器外科 I で結腸癌直腸癌の肝転移に対して肝切除を受けた患者 118 症例を最終的な解析対象とした。腫瘍の部位は盲腸から直腸の全部位を対象とし、原発巣との同時切除症例は今回の研究テーマである肝切除単独の手術因子とその合併症による周術期侵襲の検討に不適当であるため、また、肉眼的な遺残病変のある症例は肝切除による治療の完遂がなされていないためそれぞれ対象外としている。対象患者は 2019 年 3 月までの期間で定期的に経過観察を行い、再発の有無、転帰について確認した。対象症例の特徴、病理学的因子、術式、手術因子、周術期の詳細を、遡及的カルテレビューによって抽出した。また、術前および術後 1 週間目の採血から末梢血の白血球分画、さらに術後入院期間中の CRP についてはピークの値を抽出した。

本試験は北海道大学病院の院内審査委員会により承認され（承認番号：019-0082)、北大ホームページにて情報を公開し、全ての分析は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。本研究は人体から採取した試料を用いないことから、必ずしもインフォームド・コンセントの取得を必要としないため、当該手続きを省略し、研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院ホームページに掲載することで研究対象者に拒否をする機会を与える形とした。情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用し、公開する内容は、①情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。)、②利用し、又は提供する情報の項目、③利用する者の範囲、④情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称、⑤研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること、および⑥⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法とした。

切除の可否と術前術後の評価

肝切除術の術前管理にとして、手術前に胸腹部断層撮影、および 3 ヶ月以内の大腸内視鏡検査によって全患者を評価した。

さらに肝予備能を評価するために、ICG15 分値を測定した。切除の基準は、すべての転移性病変を断端陰性で切除できること、手術を妨げる重大な併存疾患がないこと、および肝外病変がないこととした。肝実質および腫瘍の体積を、三次元ワークステーションを用いて測定し、有効切除率（%）を計算し、その後、ICG15 分値とおよび残存肝体積を組み込んだアルゴリズムを用いて手術手技を

決定した（表 1）。画像検査を用いた追跡調査を手術の 1 ヵ月後およびその後 3 ヵ月間隔で実施した（Kamiyama et al. 2010）。

表 1　北海道大学消化器消化器外科 I 肝切除アルゴリズム

項目	2 区域以上	1 区域	亜区域	部分切除
ICG-R15 (%)	≦ 15	15〜20	20〜25	25〜40
T-bil (mg/dl)	≦ 1.5	1.5〜2.0	2.0〜2.5	＞ 2.5
S-Alb (g/dl)	≧ 3.5		3.0〜3.5	
PT (%)	≧ 80	70〜80	60〜70	＜ 60
ChE (IU/l)	≧ 145	120〜145	100〜120	＜ 100

NLR・LMR の計算

それぞれ術前と術後 1 週目の末梢血採血データから好中球数、リンパ球数、単球数を計算し、それぞれ以下の計算式によって NLR、LMR を求めた。NLR = 好中球数 / リンパ球数、LMR = リンパ球数 / 単球数。また、それぞれの値の分布、術前・術後の推移と術後合併症の関連について比較検討した。

手術手技

切除前に術中超音波検査を行った。肝切除は、必要に応じて pringle 法を用いた間欠的な肝血流遮断や下大静脈のクランプを伴って行われた。肝切除においてはフック型超音波凝固切開装置（Ethicon EndoSurgery, San Angelo, TX, USA)、および DS3.0 Dissecting Sealer（Medtronic, Minneapolis, MN, USA）を使用して、肝実質の切断を行った。

統計分析

全ての値は平均値および標準偏差として表記し、カテゴリーデータについては χ^2 または Fisher の直接確率検定、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疾患特異的生存率を計算し、log-rank 検定および Wilcoxson 検定を用いて群間比較を行った。

予後因子としての手術時間・出血量については 2 年の時点の再発を対象に受信者動作特性（Receiver Operating Characteristic: ROC）曲線を用いて感度・特異度が最大となるように定めた。

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。

全ての統計分析は、windows 用の JMP Pro® 14.0（SAS Institute、Cary、NC, USA）を用いて行い、P 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意と判断した。

結　　果

患者背景

本試験で評価された 118 人の患者は、表 2 に示す背景因子を有していた。男性 76 人、女性 42 人、全体の平均年齢は 65.4 歳であった。原発巣は 110 人が結腸、8 人が直腸であり、52 人の患者が同時肝転移を示した。追跡期間の中央値は 28.3 ヶ月。全体の 1 年、3 年、および 5 年 OS は、それぞれ 95.6%、81.5%、および 65.5%と全体の症例としては良好な結果を示した。また、術式については表 3 に示すように系統的肝切除は 79 人で行われ、うち 32 人は葉切除以上の肝切除であり、市中病院では切除が技術的に困難な症例が多く含まれる当科の肝切除症例の特徴を反映していた。非系統的切除は 39 人の患者で行われた。

表 2　患者背景（n=118）

因子	全患者（n=118）
年齢 (歳)	65.4 ± 9.9
性別: 男性 / 女性 [%(n)]	64.4 (76) / 35.6 (42)
腫瘍個数: 1 個 / 2 個以上 [%(n)]	36.4 (43) / 63.6 (75)
腫瘍径 :　5cm 以上 /　5cm 未満 [%(n)]	73.7 (87) / 26.3 (31)
腫瘍組織型 : well, mod / por, muc [%(n)]	95.8 (113) / 4.2 (5)
原発巣 : 結腸 / 直腸 [%(n)]	93.2 (110) / 67.9 (8)
原発のリンパ節転移 : あり / なし [%(n)]	65.3 (77) / 34.7 (41)
同時性肝転移 : あり / なし [%(n)]	55.9 (52) / 44.1 (52)
断端距離 : 1mm 以上 / 1mm 未満 [%(n)]	61.0 (72) / 39.0 (46)
術前化学療法 : あり / なし [%(n)]	67.8 (80) / 32.2 (38)
術式 : 葉切除未満 / 葉切除以上 [%(n)]	72.9 (86) / 27.1 (32)
術前 CEA (ng/ml)	108.1 ± 465.5

表 3　術式の内訳（n=118）

術式	症例数(%)	合併症	手術時間（分）	出血量(ml)
右葉切除	14 (11.9%)	7 (50%)	381.0 ± 83.8	242.4 ± 143.7
拡大右葉切除	3 (2.5%)	1 (33.3%)	320.7 ± 43.7	525.7 ± 368.8
左葉切除	8 (6.8%)	2 (25.0%)	310.1 ± 98.8	301.2 ± 236.4
拡大左葉切除	1 (0.8%)	0 (0%)	320	385
右 3 区域切除	4 (3.4%)	2 (50.0%)	354.3 ± 42.5	297.5 ± 181.9
中央 2 区域切除	2 (1.7%)	0 (0%)	431.0 ± 110.3	1815.0 ± 586.9
外側区切除	9 (7.6%)	4 (44.4%)	298.9 ± 133.0	260.0 ± 245.1
内側区切除	1 (0.8%)	0 (0%)	253	70
拡大内側区切除	2 (1.7%)	0 (0%)	379.0 ± 111.7	387.5 ± 116.7
前区域切除	6 (5.1%)	2 (33.3%)	353.3 ± 82.7	663.3 ± 803.5
後区域切除	3 (2.5%)	0 (0%)	413.3 ± 6.7	225.0 ± 143.1
拡大後区域切除	10 (8.5%)	4 (40.0%)	393.3 ± 107.7	369.5 ± 444.5
亜区域切除	16 (13.6%)	7 (43.8%)	368.8 ± 126.6	462.5 ± 414.2
部分切除	39 (33.1%)	7 (18.0%)	312.4 ± 112.5	290.3 ± 495.0

手術因子

本試験で評価された 118 人の患者の手術因子を図 2 に示す。手術時間の中央値は 324.5 分（112-654 分)、出血量の中央値は 240ml（0-2900ml）という成績であった。また、術後の平均在院日数は 18 ± 11.7 日であった。

また、予後因子としての手術時間と出血量のカットオフ値を定めるにあたり、2 年以内の再発に対するそれぞれの ROC 曲線を用いて感度・特異度が最大となるように定めた。(図 3)

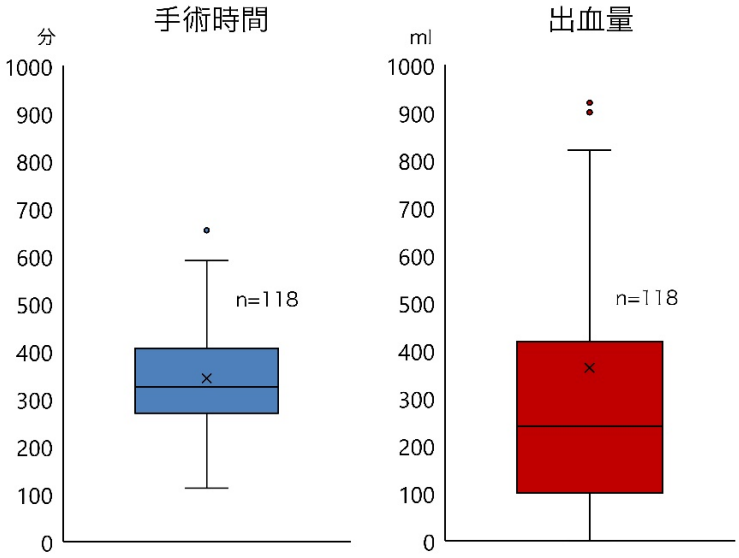


図２　手術時間・出血量の分布

全症例の手術時間の平均値は 342 分、中央値は 324.5 分、出血量の平均は 363ml、中央値は 240ml であった。

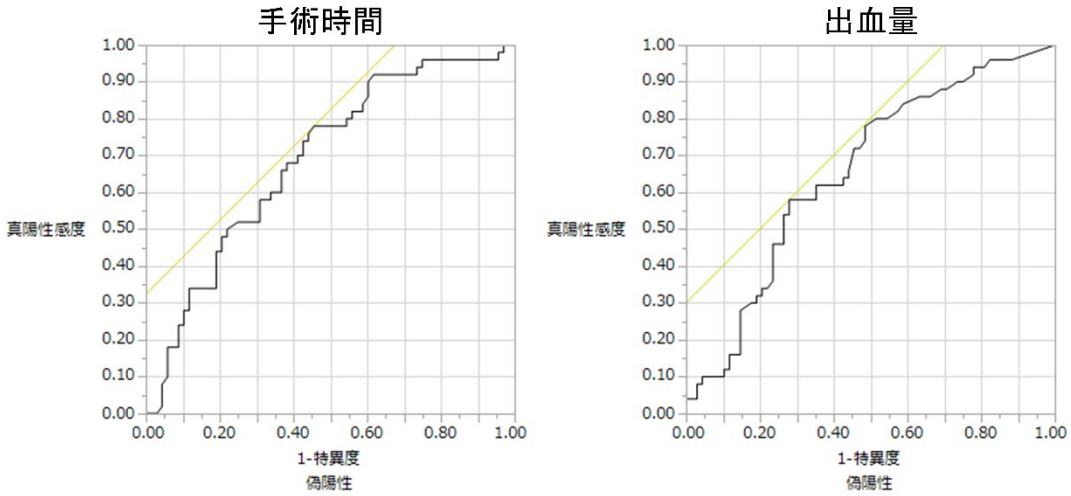


図３　手術時間、出血量のカットオフ値を定める ROC 曲線

2 年以内の再発に対して ROC を作成し、それぞれ手術時間はカットオフ値 300 分［ROC 下面積（area under the curve：AUC）0.69、感度 0.78、特異度 0.54］、出血量は 320ml（AUC 0.66、感度 0.58、特異度 0.72）で感度・特異度が最大となった。

術後合併症

術後合併症の評価は Clavien-Dindo 分類を用いて評価を行った（Clavien et al. 1992)。Grade3 が 24 例、Grade2 は 12 例に認められた。本研究では、大侵襲ではないものの入院期間が延長するような比較的軽微な合併症も予後に影響を与えている可能性を考慮し Grade2 以上を合併症として扱うこととした。表 4 に合併症の内訳を示す。最も多く認められた合併症は胆汁漏で 13 例に認められた。次いで腹部膿瘍や創傷感染などの感染性合併症もそれぞれ 5 例と比較的高率に認められた。観察期間に周術期死亡は認められなかった。患者は術後合併症の有無により合併症群（n=36）と非合併症群（n=82）の 2 つの群に分けられた（図 4)。

表 4　術後合併症の内訳

合併症	grade Ⅱ	grade Ⅲa	grade Ⅲb	total	(%)
胆汁瘻	0	13	0	13	11.1
腹腔内膿瘍	0	5	0	5	4.2
創感染	5	0	0	5	4.2
胸水	0	3	0	3	2.5
腸閉塞	3	0	0	3	2.5
出血	0	0	2	2	1.7
門脈塞栓	2	0	0	2	1.7
肺塞栓	1	0	0	1	0.8
大腸穿孔	0	0	1	1	0.8
横隔膜血腫	1	0	0	1	0.8

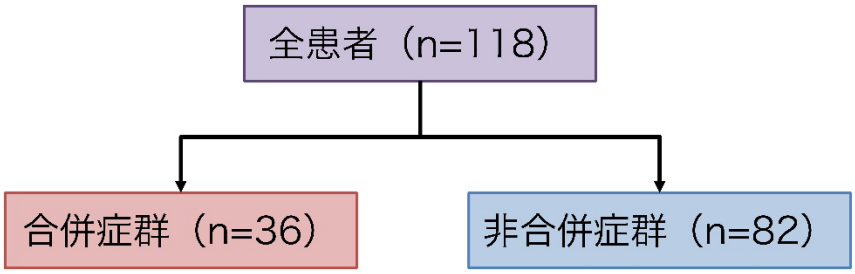


図 4　術後合併症による患者群分け

Clavien-dindo 分類 2 度以上の術後合併症は 36 例に認められ、それを合併症群(n=36)、それ以外を非合併症群（n=82）として比較検討した。

臨床腫瘍学的背景の比較

表 5 に合併症群と非合併症群の臨床・腫瘍学的背景を示す。腫瘍個数、腫瘍径、組織型、腸管原発部位、リンパ節転移の有無、同時性肝転移、断端距離、術前術後化学療法、葉切除以上の肝切除、術前の CEA、手術時間、出血量、術前の NLR、LMR それぞれについて合併症群と非合併症群の間でそれぞれ比較を行ったが、LMR のみ合併症群で低値を示す他は臨床・腫瘍学的因子に有意差のある因子は認められなかった。

表 5　各グループの臨床・腫瘍学的背景

因子	非合併症群(n=82)	合併症群(n=36)	P 値
年齢 (歳)	65.5 ± 9.7	65.1 ± 10.5	0.43
性別: 男性 / 女性 [%(n)]	65.9 (54) / 34.2 (28)	61.1 (22) / 38.9 (14)	0.62
腫瘍個数: 1 個 / 2 個以上 [%(n)]	41.8 (33) / 58.2 (46)	23.5 (8) / 76.5 (26)	0.09
腫瘍径 : 5cm 以上 / 5cm 未満 [%(n)]	78.1 (64) / 22.0 (18)	63.9 (23) / 26.1 (13)	0.10
腫瘍組織型 : well, mod / por, muc [%(n)]	96.3 (79) / 3.7 (3)	94.4 (34) / 5.6 (2)	0.64
原発巣 : 結腸 / 直腸 [%(n)]	95.0 (76) / 5.0 (4)	88.6 (31) / 11.4 (4)	0.21
原発のリンパ節転移 : あり / なし [%(n)]	67.1 (55) / 32.9 (27)	61.1 (22) / 38.9 (14)	0.53
同時性肝転移 : あり / なし [%(n)]	56.1 (46) / 43.9 (36)	55.6 (20) / 44.4 (16)	0.95
断端距離 : 1mm 以上 / 1mm 未満 [%(n)]	58.5 (48) / 41.5 (34)	66.7 (24) / 33.3 (12)	0.40
術前化学療法 : あり / なし [%(n)]	64.6 (53) / 35.4 (29)	75.0 (27) / 35.0 (9)	0.27
術式 : 葉切除未満 / 葉切除以上 [%(n)]	75.6 (62) / 24.4 (20)	66.7 (24) / 33.3 (12)	0.31
術前 CEA (ng/ml)	135.1 ± 554.7	46.5 ± 83.3	0.16
手術時間 (分)	330.8 ± 110.8	370.3 ± 96.3	0.07
出血量 (ml)	349.1 ± 479.9	394.9 ± 406.6	0.61
術前 NLR	2.38 ± 0.15	2.67 ± 0.23	0.29
術前 LMR	5.12 ± 0.21	3.90 ± 0.33	<0.05

予後の比較

図 5 に各群の全生存を示す。合併症群において 1 年、3 年および 5 年の生存率は、それぞれ 86.9%、61.9%、24.6%、非合併症群の患者ではそれぞれ 100%、92.9%、83.3%と、合併症群の患者で、非合併症群の患者より全生存期間において有意に予後不良であった（P <0.001; log-rank 検定）。フォローアップ期間中に合併症群のうち 14 人の患者が現病の再発で死亡した。

また図 6 に各群の再発までの期間を示す。やはり同様に合併症群で予後が不良な傾向を認めたが、差は log-rank 検定では有意とならなかった。(P = 0.078)。しかし、 Wilcoxson の検定では有意差を示し、早期から中期においては有意に予後不良となり、長期においては今回の検討では観察期間の過短やサンプルサイズによる検出力の不足が示唆される結果となった（P <0.05）。

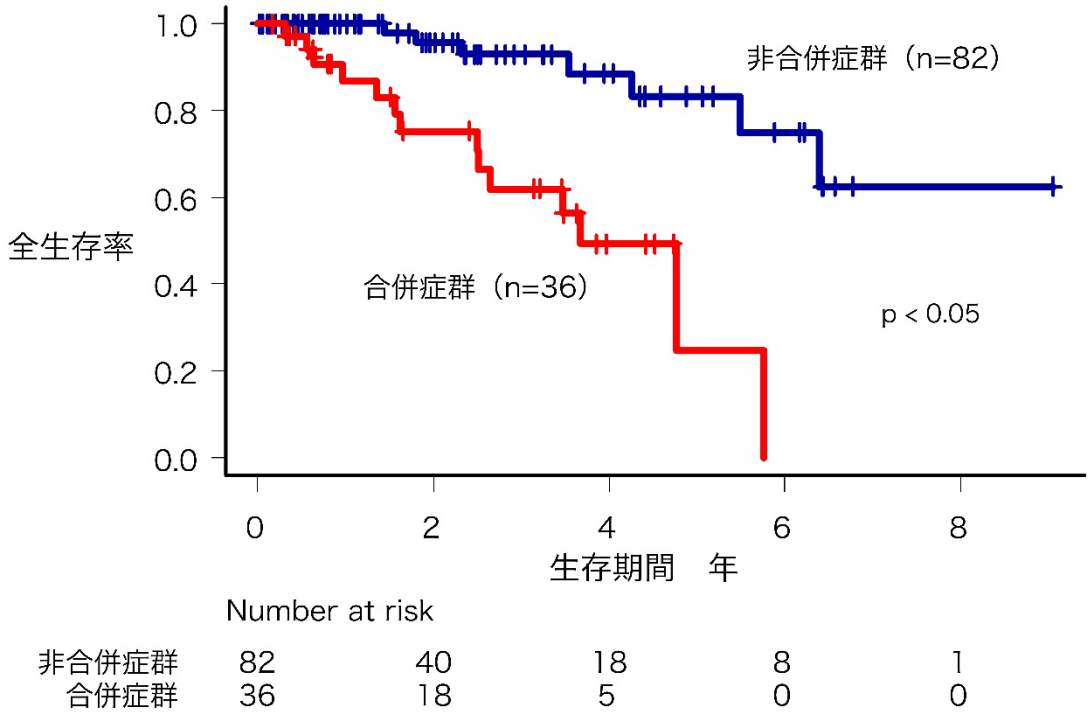


図 5　合併症群と非合併症群の全生存期間の比較
全生存において合併症群の 1 年、3 年、5 年生存率は、それぞれ 86.9%、61.9%、24.6%、非合併症群の患者ではそれぞれ 100%、92.9%、83.3%と、合併症群の患者で有意に予後不良であった

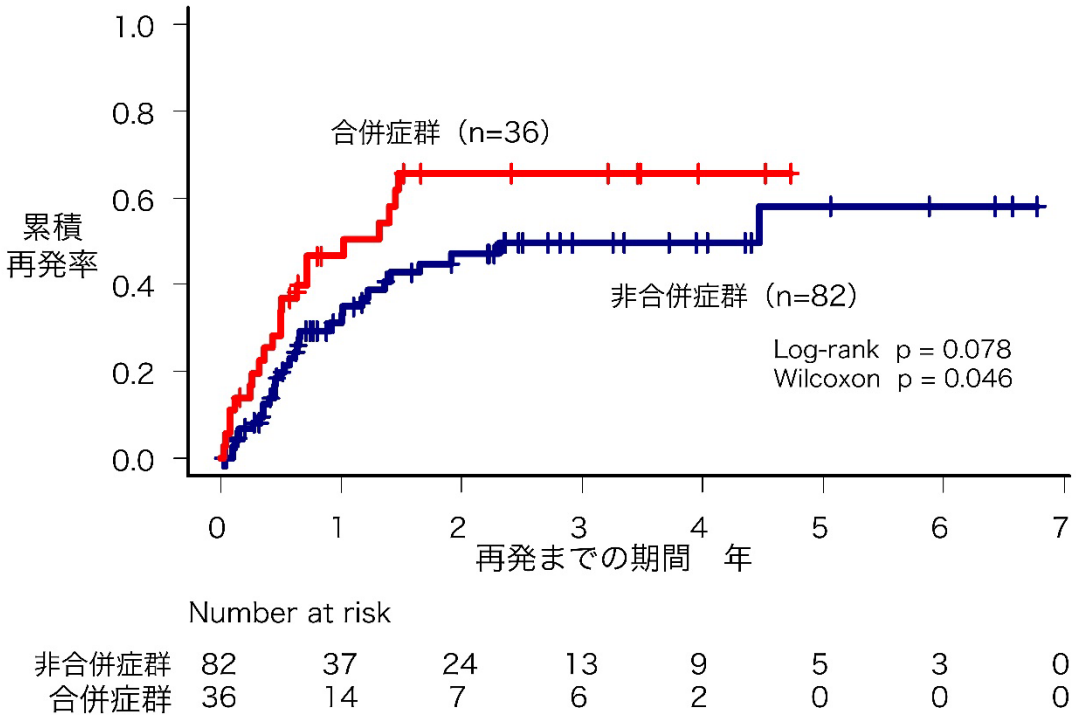


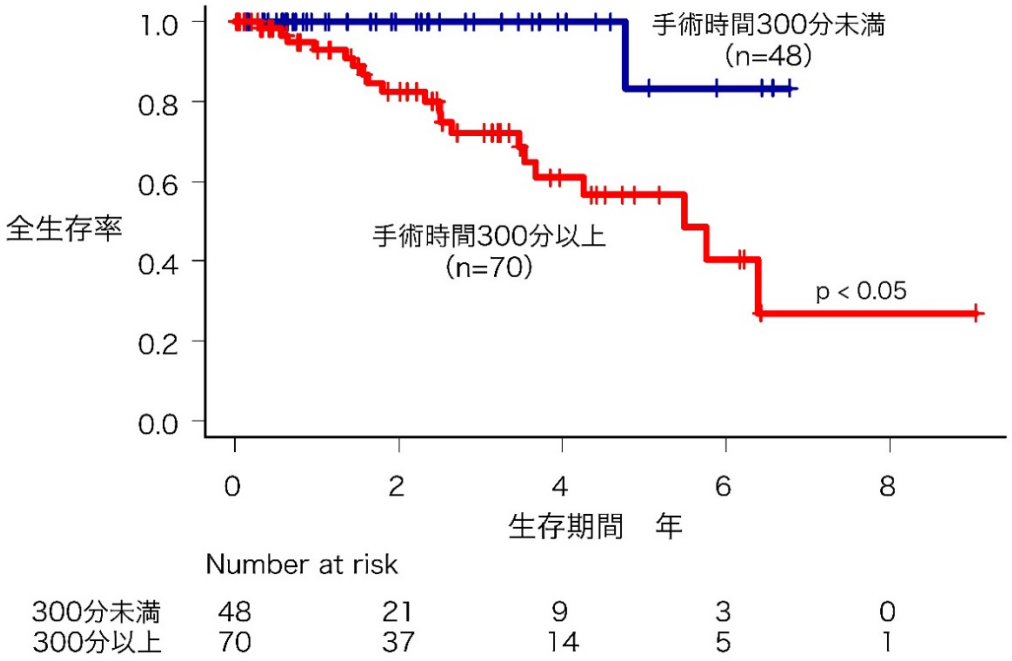
図 6　合併症群と非合併症群の累積再発率の比較

合併症群 1 年、3 年の累積再発率は、それぞれ 46.5%、65.7%、非合併症群の患者ではそれぞれ 33.0%、49.6%と Log-rank 検定では検出できなかったが Wilcoxon 検定を用いた比較では合併症群で有意に予後不良であった。

他の手術因子と予後

図 7 に手術時間と予後の関連を示す。全生存において 300 分以上の手術時間の患者群で 5 年生存率 56.6%、300 分未満の患者群では 83.3%と予後に有意な差を認めた。また、再発までの期間においても 300 分以上の手術時間の患者群で 3 年累積再発率 70.3%、300 分未満の患者群では 30.3%と同様に有意な差を認めた。

また出血量と予後の関連を図 8 に示す。全生存において 320ml 以上の出血量の患者群で 5 年生存率 45.9%、320ml 未満の患者群では 83.6%と予後に有意な差を認めた。また、累積再発率において 320ml 以上の出血量の患者群で 3 年で 76.2%、320ml 未満の患者群では 38.7%と同様に有意な差を認めた。



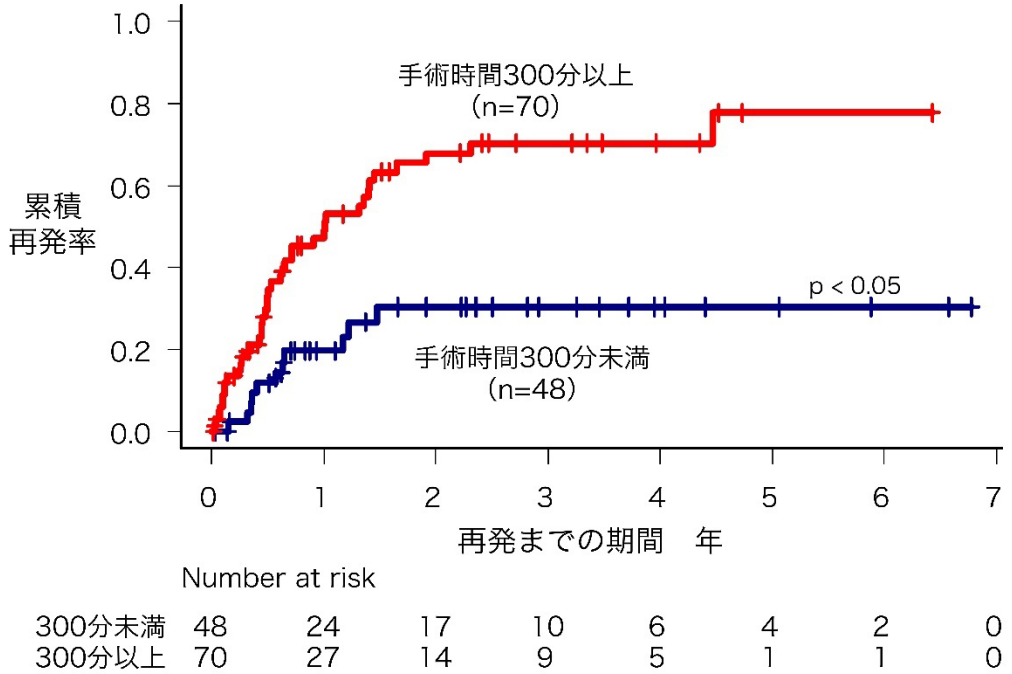
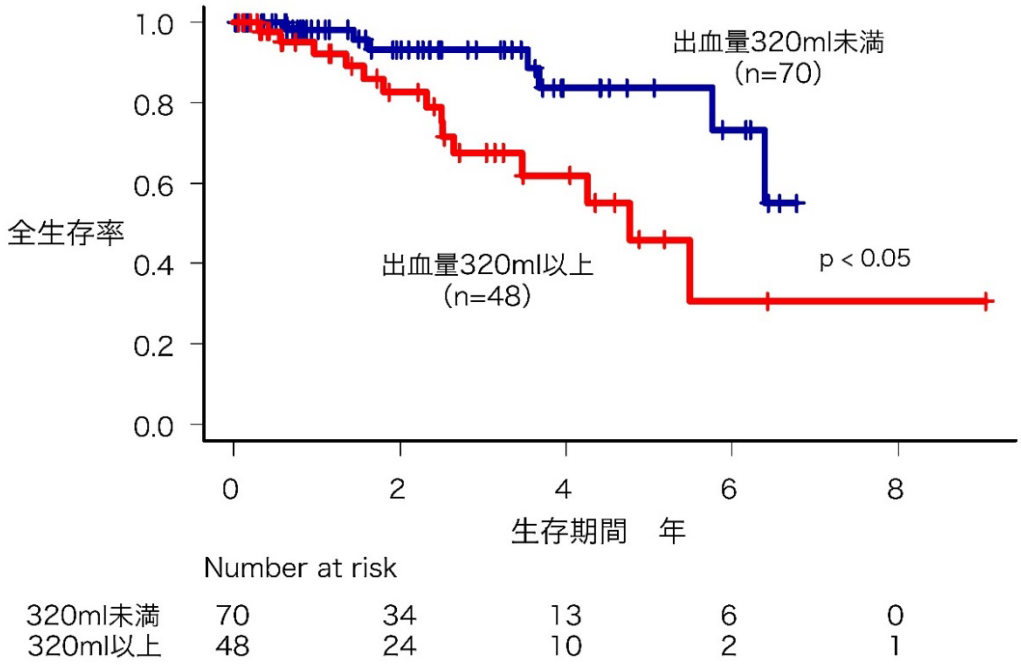


図 7　手術時間と予後の関連

全生存期間では 300 分以上の手術時間の患者群で 5 年生存率 56.6%、300 分未満の患者群では 83.3%。また、累積再発においても 300 分以上の手術時間の患者群で 3 年 70.3%、300 分未満の患者群では 30.3%と強力な予後因子となった。



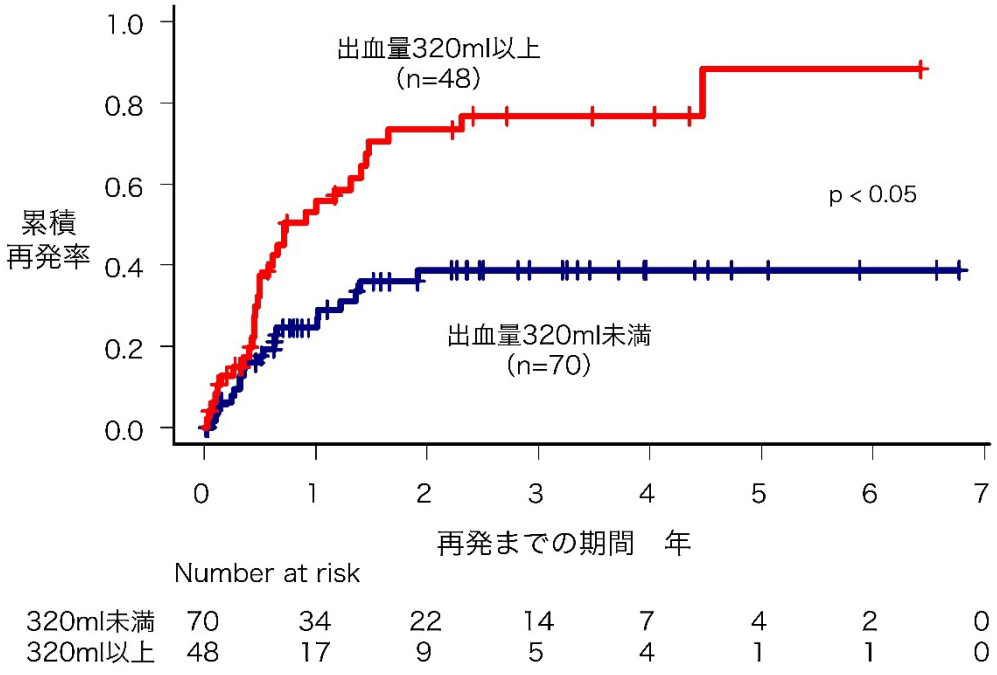


図　8

出血量と予後の関連

全生存期間では 320ml 以上の出血量の患者群で 5 年生存率 45.9%、320ml 未満の患者群では 83.6%。また、また、累積再発において 320ml 以上の出血量の患者群で 3 年 76.2%、320ml 未満の患者群では 38.7%と手術時間と並び強力な予後因子であった。

多変量解析による CRLM 切除後の予後因子の検討

予後因子を 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多変量解析を行った結果を表 6 に示す。

単変量解析によると、若年であること、肝転移の多発、低分化型または粘液性型の組織型、術後合併症があること、300 分を超える手術時間、および 320 mL を超える出血量が、それぞれ予後不良因子として検出された。

各因子を多変量解析すると、多発性肝転移、低分化型または粘液性癌、術後合併症、300 分を超える手術時間、320 mL を超える出血量（各ハザード比= 3.30、27.84、6.65、7.77、および 5.78）がそれぞれ独立した予後因子として検出され、若年であることは独立した因子としては検出されなかった。

表 6　Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析による予後因子の検討

		単変量解析			多変量解析		
因子	**全患者**	**ハザード比**	**95%信頼区間**	**P 値**	**ハザード比**	**95%信頼区間**	**P 値**
年齢 (歳)	65.4 ± 9.9	0.94	0.90 - 0.99	0.02*	0.99	0.95 - 1.05	0.82
性別: 男性 / 女性 [%(n)]	76 / 42	0.57	0.24 - 1.36	0.21			
腫瘍個数:　多発 / 単発	75 / 43	3.13	1.05 - 13.38	0.039*	3.30	1.01 - 14.94	0.0485*
腫瘍径: 5cm 以上/ 5cm 未満	31 / 87	2.23	0.83 - 5.58	0.11			
組織型: por, muc / well, mod	5 / 113	14.57	3.05 - 55.88	0.002*	27.84	4.63 - 164.03	0.0008*
原発のリンパ節転移:　あり / なし	41 / 77	1.28	0.49 - 3.98	0.62			
同時性肝転移: あり / なし	66 / 52	1.45	0.55 - 4.49	0.47			
原発巣 : 直腸 / 結腸	8 / 110	1.61	0.25 - 5.79	0.55			
断端 : 1 mm 未満　/ 1mm 以上	46 / 72	0.94	0.39 - 2.24	0.88			
術前化学療法 : なし / あり	38 / 80	0.79	0.28 - 1.96	0.63			
術後化学療法 : なし / あり	64 / 54	1.25	0.49 - 3.60	0.65			
術前 CEA 200ng/ml: 以上 / 未満	11 / 107	3.26	0.93 - 9.03	0.06			
術後合併症: あり / なし	36 / 82	6.43	2.50 - 18.72	<0.0001*	6.65	2.19 - 24.17	0.0006*
葉切除以上 : あり / なし	31 / 87	1.02	0.33 - 2.62	0.98			
手術時間 300 分: 以上 / 未満	70 / 48	12.46	2.59 - 223.63	0.0003*	7.77	1.47 - 144.96	0.0113*
出血量 320ml: 以上 / 未満	48 / 70	3.26	1.34 - 8.65	0.009*	5.78	1.91 - 20.97	0.0015*

周術期合併症と NLR・LMR・peak CRP の関係の検討

全体の術前後の NLR・LMR を図 9 に示す。NLR は術前平均値 2.46、術後平均値は 5.39 と有意な上昇を認めた。また、LMR は術前平均値が 5.39 で術後の平均値は 2.43 と有意に低下した。

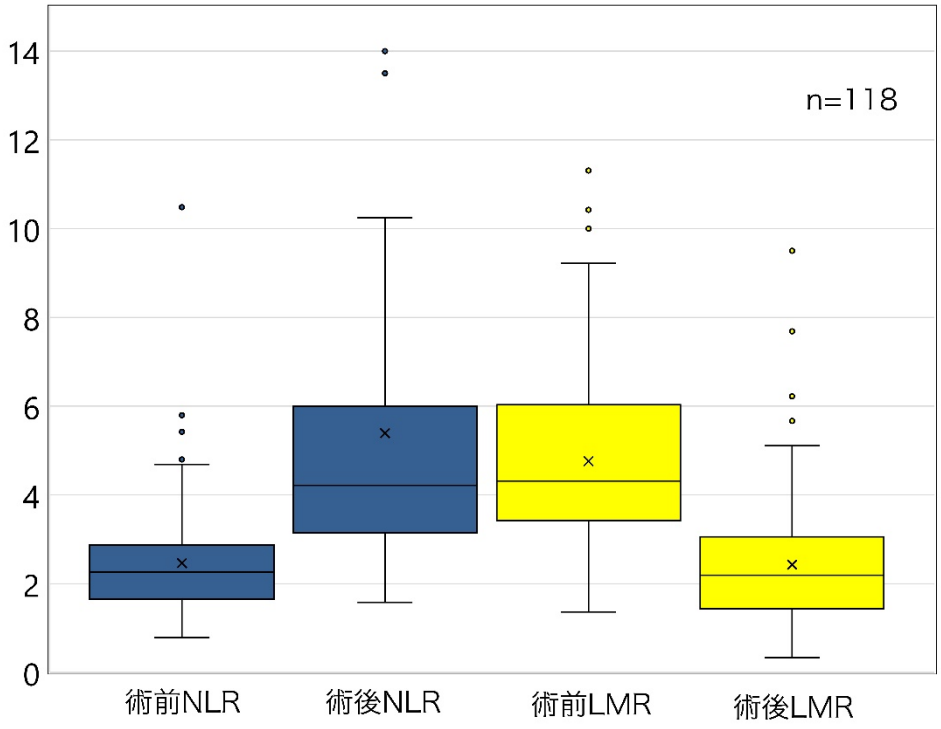


図 9　術前・術後の NLR と LMR の分布
NLR は術前平均値 2.46、術後平均値は 5.39 と上昇し、LMR は術前平均値が 5.39 術後の平均値は 2.43 と低下した。

合併症群、非合併症群それぞれの周術期 NLR・LMR の推移を図 10 に示す。NLR においては術前に比して両群で NLR の有意な上昇を認めた。群間の比較では有意差はないもの術後の平均値は合併症群 6.59、非合併症群 4.97 と合併症群において高い傾向を認めた（p=0.09）。

また LMR においては術前に比較して術後で両群とも有意に低下し、群間の比較では術前術後ともに合併症群でより低値（術前：P=0.02、術後 P=0.03）であった。

Peak CRP の比較を図 11 に示すが、平均値で合併症群 11.53mg/l、非合併症群 8.51mg/l と合併症群において有意に高値（p<0.001）であった。

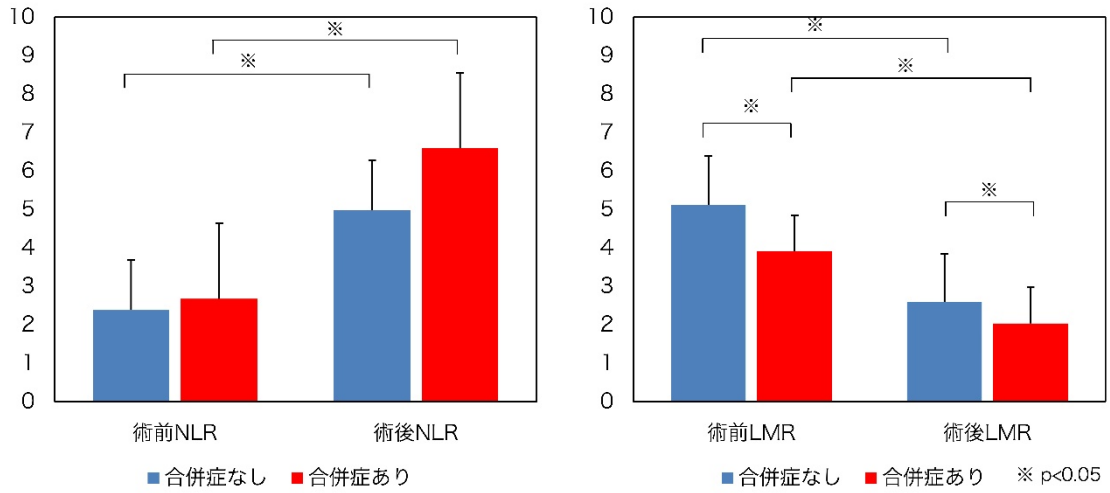


図１０：術前術後の NLR（左）LMR（右）の変化。NLR では両群で術前に比較して術後で有意に高値を示した。また、有意差はないものの合併症群で術後にやや高値を示す傾向を認めた（P=0.09）。LMR においては両群とも術前に比較して術後で有意な低値を示した。また、両群間の比較では術前・術後とも合併症群で有意に低い値を示した。

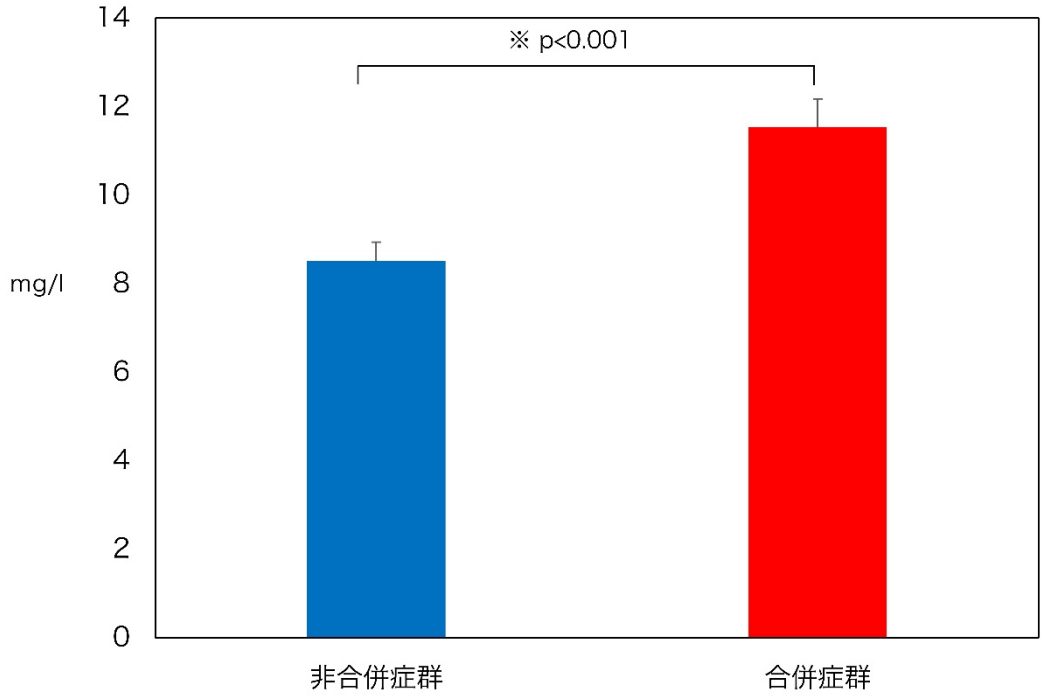


図11：術後の peak CRP 値の比較。合併症群で11.53mg/l と非合併症群8.51mg/l に比較して有意に高値を示した。

考　　察

術後合併症が結腸直腸癌および食道癌の手術後の予後に悪影響を及ぼすことは広く知られている（Eberhardt et al. 2009; 辻本ら 2010; Marker et al. 2015)。 しかし、CRLM の肝切除に関する報告はほとんどなく、また予後予測因子としての手術因子に主眼をおいて検討された研究はない。本研究では、癌の進行や分化に影響を受けることなく、術後合併症が全生存と再発までの期間の両方の観点から予後に悪影響を及ぼす結果となった。

術後合併症が予後に影響するメカニズムとしては複数考えられる。そのうちの 1 つとしては以前より提唱されている炎症による腫瘍の進展・増殖の促進である。既報によると、食道癌や結腸直腸癌の感染性合併症が全身の炎症性反応を惹起し、その炎症により腫瘍そのものの進展・増殖が促進される可能性が古くから考察されている（DerHagopian et al. 1979)。本研究においても炎症反応を反映する NLR では有意差こそ示さないものの合併症群において高値を示す他、入院期間中のピークＣ反応性タンパク質 (CRP) 濃度が合併症を有する群において高値を示した。

さらに複合的な要因として、合併症の侵襲が周術期を含む手術全体の侵襲性を増大させ、患者の免疫学的反応の低下を引き起こし、結果として腫瘍の再発・進展がなされる可能性が考慮される（Takabayashi et al. 2003)。本研究においては手術時間や出血量という手術侵襲を示す因子がそれぞれ独立した予後不良因子となっており、周術期全体を含む手術侵襲の増大が予後に悪影響を与えた可能性を示唆している。

上記 2 点を反映して手術の前後で NLR は上昇、LMR は低下を示し、それぞれ手術の侵襲により NLR は腫瘍促進環境と抗腫瘍免疫のバランスの悪化を、また LMR は腫瘍微小環境における免疫反応の低下を反映していると考えられた。さらに LMR は術前後とも合併症群において有意に低値を示しており、個体の免疫力の指標としてのポテンシャルを示しており、術前の測定により術後合併症発生の予測因子になる可能性を示している。

他には合併症のために術後補助化学療法が施行されなかった可能性が考えられる。しかし、化学療法を受けた患者の割合は、両群間で有意差はなく（合併症群で 17 人、非合併症群で 37 人)。さらに、この研究では、術後の予後に対する独立した化学療法の効果も悪影響も検出されなかった。しかし、手術から投与までの期間や投与の dose などについては検討がされておらず、合併症による入院期間の延長の結果投与が遅れるなどのバイアスが存在した可能性は否定できない。

分子標的薬の長期使用を含む術前化学療法は、脂肪肝または類洞拡張の形で肝臓の正常な部分に損傷を引き起こすことが知られており（Nakano et al. 2008)、術前化学療法の効果が、残存肝の損傷による合併症の増加とそれに伴う手術侵襲の増大、結果としての腫瘍免疫反応の減弱によって相殺されてしまっている可能性が否定できない。化学療法による悪影響と抗腫瘍効果は、特に侵襲的手術を受けている患者では悪影響が顕在化しやすく、それが結果として補助化学療法についての良好な結果の検出を妨げている可能性がある。

術後合併症による予後の悪化の原因は単一ではなく複合的である可能性もあるが、手術時間の延長と出血量の増多が独立した予後因子不良因子であることを考慮すると、今回、術後合併症の存在が予後に著しく不良な影響を与えた原因として最大のものは周術期を含む手術の侵襲性とそれに伴う腫瘍の促進的因子と抗腫瘍免疫のバランスの悪化による可能性が高いと考えられる。

手術時間や出血量および術後合併症は、CRLM の局在と数、ならびに背景肝の状態によって影響を受ける可能性がある。しかし、現在においても肝切除術の施設間での成績には大きな違いがあり、術式の選択、手技の改善、止血のデバイスなど外科医による介入の対象となる変数が未だ存在している。しかし、一度合併症が起こるとその後の対応は限定的となり、ドレナージや再手術などの適切な合併症への対応により可及的早期に炎症と免疫低下状態からの脱却を目指す以外になく、術前の栄養状態の改善や慎重な手技による合併症の予防が最重要と考える。

本研究の結果は手術時間の短縮、出血の低減および合併症の減少が CRLM 患者の長期予後を改善することを示唆する初めての報告で、この点において外科医にとって非常に重要な報告である。リンパ節転移、直腸原発、および CEA 濃度の有無は予後に影響を与えることが他の研究者によって報告されているが、それらは今回の研究で予後に有意な影響を及ぼさなかった。原因としては本研究の過小なサンプルサイズが考えられる。

CRLM に対する肝臓の解剖学的切除に利点はこれまでのいくつかの研究で否定的である（Fong et al. 1997; Kokudo et al. 2002)。また、本研究では、断端までの距離が 0 mm であっても肉眼的に R0 切除を達成していれば、長期予後に悪影響を及ぼさなかった。したがって、我々は既報の通り部分切除術が CRLM に必要かつ十分であると考える。しかしながら、解剖学的切除は、部分切除よりも切除後の肝虚血体積が少なく、感染巣や断端壊死からの胆汁瘻の軽減の点では術後合併症が少なくなることや切離面の縮小による手術時間の短縮や出血量の低減がなされる可能性が考慮される。したがって、解剖学的切除は、実質の過剰切除による肝不全を引き起こさずに上記が期待される場合には許容されると考える。実際、本研究の多くの患者は、その腫瘍が大きすぎるかまたは一般病院

で切除するには主要脈管の近くにあるために当院に紹介されており、合併症予防や完全切除のために解剖学的切除が必要であった。

本研究のリミテーションとしては、単一施設における外科的要因と術後合併症に焦点を当てたためレトロスペクティブな解析とならざるを得なかった点がある。これは術後合併症の有無は術前に予測不能であるため不可避であると考える。また、両群間の腫瘍学因子に有意差は認められなかったが、理論的には、術後合併症発生率は、腫瘍のサイズや術式、腫瘍と主要脈管との位置関係、および転移数によって影響を受ける可能性があるため、本研究では検出できないバイアスが存在した可能性は否定できない。本来、傾向スコアマッチングを用いてバイアスを取り除いて解析を行うべきであるが、本研究においてはサンプルサイズの過小により施行できなかった。今後はさらに症例を集積する他、治療の変遷によるバイアスが許容される範囲で解析の範囲を拡大することでサンプルサイズの拡大が得られる可能性がある。

当施設ではこの 10 年間で肝細胞癌やエキノコックス症の患者を含む約 800 人の患者に肝切除術を行っており、比較的安定した手術成績を記録している。本研究の知見では、320mL 以下の出血量で 5 時間以内に手術を完了することが望ましいことを示している。しかし、平均手術時間と出血量は施設によって大きく異なるだけでなく、推察にはなるがそれぞれの手順ごとの時間配分も施設により異なっているため、他施設で同様の方法で調査した場合、適切なカットオフポイントが異なるなど、結果が異なる可能性がある。

結　　論

本研究の結果から以下のことが判明した。

・以前より報告のある食道癌手術や結腸直腸癌の原発手術と同様に、結腸直腸癌肝転移に対する肝切除後の術後合併症が患者の長期予後を悪化させる。特に今回の検討では Clavien-dindo2 度以上を含む軽微な合併症であっても全生存期間に対しての強力な予後不良因子であり、また、累積再発率においても Wilcoxson の検定では有意に予後不良因子となった。
・単一施設のデータによる検討ではあるが、手術時間が 300 分以上であること、出血量が 320ml 以上であることはそれぞれ全生存・累積再発において強力な予後不良因子であった。
・多変量解析では腫瘍個数多発、組織型低分化または粘液型という既知の予後不良因子の他に今回検討した術後合併症の存在に加え、手術時間の延長と出血量の増加という手術侵襲を反映した因子もそれぞれ独立した予後因子であった。
・手術侵襲により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ことが示唆された。

結腸直腸癌肝転移に対する腫瘍学的因子や化学療法の治療効果については現時点で治療的介入を行う余地がなく、また患者因子については術前のリハビリや栄養など介入はかなり限定的になる一方で、今回強力な予後因子として検出された術後の合併症、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重要な予後改善法となることが示唆された。

本研究を踏襲し、現在行われているような腫瘍学的因子のみを揃えた術前術後化学療法の検討ではなく、手術因子や患者因子を加味した大規模な層別解析により術前術後の補助化学療法の是非や治療レジメンについての研究が進むことが期待される。

今後の検討課題として、手術侵襲が長期予後に影響を与える生体内での機序についての詳細な研究が必要になる他、単一施設ではなくより大規模な多施設でのデータ集積による一般化された手術因子のカットオフ値の検出が求められる。

また、術式・手術時間・出血量を含めた周術期の侵襲をスコア化する他、近年普及がすすんでいるより低侵襲な治療とされる腹腔鏡手術についても検討が必要である。

謝　　辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会をお与えいただき、全般にわたり直接ご指導・ご鞭撻を賜りました、北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室 I 教授　武冨紹信先生に深く感謝申し上げますとともに、本研究の対象としてご協力をいただきました患者様・ご家族様方に心より御礼申し上げます。

また本研究の遂行にあたり、様々な点でご助言やご協力を頂きました北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室 I 教室員の先生方と事務職員の皆様に厚く御礼を申し上げます。

利　益　相　反

開示すべき利益相反はありません。

引 用 文 献

Arnold, M., Sierra, M.S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F. (2017). Global Patterns and Trends in Colorectal Cancer Incidence and Mortality. Gut. 66, 683-691.

Chok, K.S., Cheung, T.T., Chan, A.C., Dai, W.C., Chan, S.C., Fan, S.T., Poon, R.T., and Lo, C.M. (2014). Survival Outcome of Re-Resection for Recurrent Liver Metastases of Colorectal Cancer: A Retrospective Study. ANZ J. Surg. 84, 545-549.

Clavien, P.A., Sanabria, J.R., and Strasberg, S.M. (1992). Proposed Classification of Complications of Surgery with Examples of Utility in Cholecystectomy. Surgery. 111, 518-526.

DerHagopian, R.P. (1979). Inflammatory Oncotaxis. JAMA. 241, 2264.

Douillard, J.Y., Siena, S., Cassidy, J., Tabernero, J., Burkes, R., Barugel, M., Humblet, Y., Bodoky, G., Cunningham, D., Jassem, J., et al. (2010). Randomized, Phase Iii Trial of Panitumumab with Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Folfox4) Versus Folfox4 Alone as First-Line Treatment in Patients with Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The Prime Study. J. Clin. Oncol. 28, 4697-4705.

Eberhardt, J.M., Kiran, R.P., and Lavery, I.C. (2009). The Impact of Anastomotic Leak and Intra-Abdominal Abscess on Cancer-Related Outcomes after Resection for Colorectal Cancer: A Case Control Study. Dis. Colon Rectum. 52, 380-386.

Fong, Y., Cohen, A.M., Fortner, J.G., Enker, W.E., Turnbull, A.D., Coit, D.G., Marrero, A.M., Prasad, M., Blumgart, L.H., and Brennan, M.F. (1997). Liver Resection for Colorectal Metastases. J. Clin. Oncol. 15, 938-946.

Fong, Y., Fortner, J., Sun, R.L., Brennan, M.F., and Blumgart, L.H. (1999). Clinical Score for Predicting Recurrence after Hepatic Resection for

Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases. Ann. Surg. 230, 309-318; discussion 318-321.

Gao, P., Song, Y.X., Wang, Z.N., Xu, Y.Y., Tong, L.L., Sun, J.X., Yu, M., and Xu, H.M. (2013). Is the Prediction of Prognosis Not Improved by the Seventh Edition of the Tnm Classification for Colorectal Cancer? Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (Seer) Database. BMC Cancer. 13, 123.

Hasegawa, K., Saiura, A., Takayama, T., Miyagawa, S., Yamamoto, J., Ijichi, M., Teruya, M., Yoshimi, F., Kawasaki, S., Koyama, H., et al. (2016). Adjuvant Oral Uracil-Tegafur with Leucovorin for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 11, e0162400.

Iida, H., Kaibori, M., Wada, H., Hirokawa, F., Nakai, T., Kinoshita, M., Hayashi, M., Eguchi, H., and Kubo, S. (2018). Prognostic Factors of Hepatectomy in Initially Unresectable Colorectal Liver Metastasis: Indication for Conversion Therapy. Mol. Clin. Oncol. 9, 545-552.

Iida, H., Shimizu, T., Maehira, H., Kitamura, N., Mori, H., Miyake, T., Kaida, S., and Tani, M. (2018). A Pilot Study: The Association between Physical Activity Level Using by Accelerometer and Postoperative Complications after Hepatic Resection. Exp. Ther. Med. 16, 4893-4899.

Itoh, S., Yugawa, K., Shimokawa, M., Yoshiya, S., Mano, Y., Takeishi, K., Toshima, T., Maehara, Y., Mori, M., and Yoshizumi, T. (2019). Prognostic Significance of Inflammatory Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma Following Hepatic Resection. BJS Open. 3, 500-508.

Jonsson, K., Grondahl, G., Salo, M., Tingstedt, B., and Andersson, R. (2012). Repeated Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comparison with Primary Liver Resections Concerning Perioperative and Long-Term Outcome. Gastroenterol Res. Pract. 2012, 568214.

Kamiyama, T., Nakanishi, K., Yokoo, H., Kamachi, H., Tahara, M.,

Yamashita, K., Taniguchi, M., Shimamura, T., Matsushita, M., and Todo, S. (2010). Perioperative Management of Hepatic Resection toward Zero Mortality and Morbidity: Analysis of 793 Consecutive Cases in a Single Institution. J. Am. Coll. Surg. 211, 443-449.

Kato, T., Yasui, K., Hirai, T., Kanemitsu, Y., Mori, T., Sugihara, K., Mochizuki, H., and Yamamoto, J. (2003). Therapeutic Results for Hepatic Metastasis of Colorectal Cancer with Special Reference to Effectiveness of Hepatectomy: Analysis of Prognostic Factors for 763 Cases Recorded at 18 Institutions. Dis. Colon Rectum. 46, S22-31.

Kokudo, N., Miki, Y., Sugai, S., Yanagisawa, A., Kato, Y., Sakamoto, Y., Yamamoto, J., Yamaguchi, T., Muto, T., and Makuuchi, M. (2002). Genetic and Histological Assessment of Surgical Margins in Resected Liver Metastases from Colorectal Carcinoma: Minimum Surgical Margins for Successful Resection. Arch. Surg. 137, 833-840.

Markar, S., Gronnier, C., Duhamel, A., Mabrut, J.Y., Bail, J.P., Carrere, N., Lefevre, J.H., Brigand, C., Vaillant, J.C., Adham, M., et al. (2015). The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-Term Survival and Cancer Recurrence after Surgical Resection for Esophageal Malignancy. Ann. Surg. 262, 972-980.

Maughan, T.S., Adams, R.A., Smith, C.G., Meade, A.M., Seymour, M.T., Wilson, R.H., Idziaszczyk, S., Harris, R., Fisher, D., Kenny, S.L., et al. (2011). Addition of Cetuximab to Oxaliplatin-Based First-Line Combination Chemotherapy for Treatment of Advanced Colorectal Cancer: Results of the Randomised Phase 3 Mrc Coin Trial. Lancet. 377, 2103-2114.

Mitry, E., Fields, A.L., Bleiberg, H., Labianca, R., Portier, G., Tu, D., Nitti, D., Torri, V., Elias, D., O'Callaghan, C., et al. (2008). Adjuvant Chemotherapy after Potentially Curative Resection of Metastases from Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials. J. Clin. Oncol. 26, 4906-4911.

Nakano, H., Oussoultzoglou, E., Rosso, E., Casnedi, S., Chenard-Neu,

M.P., Dufour, P., Bachellier, P., and Jaeck, D. (2008). Sinusoidal Injury Increases Morbidity after Major Hepatectomy in Patients with Colorectal Liver Metastases Receiving Preoperative Chemotherapy. Ann. Surg. 247, 118-124.

Ni, J., Wang, H., Li, Y., Shu, Y., and Liu, Y. (2019). Neutrophil to Lymphocyte Ratio (Nlr) as a Prognostic Marker for in-Hospital Mortality of Patients with Sepsis: A Secondary Analysis Based on a Single-Center, Retrospective, Cohort Study. Medicine (Baltimore). 98, e18029.

Rahbari, N.N., Reissfelder, C., Schulze-Bergkamen, H., Jager, D., Buchler, M.W., Weitz, J., and Koch, M. (2014). Adjuvant Therapy after Resection of Colorectal Liver Metastases: The Predictive Value of the Mskcc Clinical Risk Score in the Era of Modern Chemotherapy. BMC Cancer. 14, 174.

Rees, M., Tekkis, P.P., Welsh, F.K., O'Rourke, T., and John, T.G. (2008). Evaluation of Long-Term Survival after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multifactorial Model of 929 Patients. Ann. Surg. 247, 125-135.

Sandstrom, P., Rosok, B.I., Sparrelid, E., Larsen, P.N., Larsson, A.L., Lindell, G., Schultz, N.A., Bjornbeth, B.A., Isaksson, B., Rizell, M., et al. (2018). Alpps Improves Resectability Compared with Conventional Two-Stage Hepatectomy in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results from a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (Ligro Trial). Ann. Surg. 267, 833-840.

Takabayashi, A., Kanai, M., Kawai, Y., Iwata, S., Sasada, T., Obama, K., and Taki, Y. (2003). Change in Mitochondrial Membrane Potential in Peripheral Blood Lymphocytes, Especially in Natural Killer Cells, Is a Possible Marker for Surgical Stress on the Immune System. World J. Surg. 27, 659-665.

Wang, Y., Zhang, H., Yang, Y., Zhang, T., and Ma, X. (2019). Prognostic Value of Peripheral Inflammatory Markers in Preoperative Mucosal Melanoma: A Multicenter Retrospective Study. Front. Oncol. 9, 995.

Yin, X., Wu, L., Yang, H., and Yang, H. (2019). Prognostic Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (Nlr) in Patients with Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 98, e17475.

辻本 広紀, 平木 修一, 坂本 直子, 矢口 義久, 堀尾 卓矢, 愛甲 聡, 小野 聡, 市倉 隆, 山本 順司, 長谷 和生. (2010). 周術期感染性合併症が消化器癌術後の予後に与える影響. 日本消化器外科学会雑誌 *43*, 704-709