

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

久保田喜久より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2686 号

学位申請者 : 久 保 田 喜 久

学位審査論文 : Efficacy of laparoscopic liver resection in colorectal liver metastases and the influence of preoperative chemotherapy

(大腸癌肝転移に対する腹腔鏡下肝切除の有効性、及び周術期化学療法の影響についての検討)

著 者 : Yoshihisa Kubota, Yuichiro Otsuka, Masaru Tsuchiya, Toshio Katagiri, Jun Ishii, Tetsuya Maeda, Akira Tamura, Hironori Kaneko

公 表 誌 : World Journal of Surgical Oncology 12:351, 2014
doi:10.1186/1477-7819-12-351

論文内容の要旨 :

【背景】

腹腔鏡下肝切除 (以下 LLR) は近年普及しつつある術式である。一方で、大腸癌肝転移 (以下 CLM) は正常肝であることが多く、個々の病変に対しては小範囲の肝切除で根治性が得られる反面、原発巣手術による腹腔内癒着や術前化学療法による肝障害といった不利な点も存在する。CLM に対する LLR と OR の侵襲性と術後成績を比較するとともに、CLM に対する LLR の安全性と化学療法の影響の評価を行い、CLM に対する LLR の意義について検討した。

【方法】

2006~2013 年の間に大腸癌肝転移 105 例のうち LLR 群 43 例、OR 群 62 例が対象。各病理学的因子や術前化学療法の有無、手術時間、出血量、術後合併症、術後在院期間、低侵襲性の評価として E-PASS scoring system を用いて比較検討した。両群間の Overall survival (OS)、Disease free survival (DFS) を算出し比較した。また LLR 群における、術前化学療法の肝切除に与える影響の評価として、肝切除直前の肝予備能、化学療法後肝障害の有無、術後合併症の有無を評価した。

【結果】

① LLR vs. OR

背景因子では腫瘍個数ではLLR群で、単発例が有意に多かった。LLR群14例で術前化学療法が施行された。LLR群で術中出血量は有意に少なく、術後合併症罹患率は両群に有意差を認めず、術後在院期間はLLR群で有意に短かった。E-PASS scoring systemでの評価では、Preoperative Risk Score (PRS)はLLR群、OR群ともに差はなかったが、Surgical Stress Score (SSS)、Comprehensive Risk Score (CRS)ではLLR群で有意に低値であった。観察期間中央値は36.8ヶ月で、3年生存率はLLR群が88.4%、OR群72.4%で、OS、DFSともに両群に有意差は認めなかった。また、LLR、OS群のうち、単発例におけるOS、DFSの比較でも両群に有意差は認めなかった。

② LLRの安全性評価と術前化学療法の影響

76.1%の症例に開腹下原発巣手術がなされており、複数回の開腹歴や人工肛門造設例も含まれていたが、腹部超音波による術前腹腔内癒着評価を行い、全例で合併症なくLLRを完遂できた。LLR群での術前化学療法は抗癌剤+bevacizumab 10例、抗癌剤単独4例で、術直前の血算、生化学検査では術前化学療法群、手術単独群ともに正常値であり、有意差は認めなかった。また化学療法後肝障害では、5例で類洞障害を認めたが、術中出血量、術後在院日数、合併症罹患率に有意差は認めなかった。また再肝切除は6例に行っており、このうち3例はLLRにて再肝切除を施行できた。

【考察】

本研究における低侵襲性評価では、LLR群とOR群の術前のリスク (PRS) は同等であったが、手術リスク (SSS)、総合リスク (CRS) ではLLR群が有意に低値であった。また重度の合併症はなく、術後在院期間はORに比べ短縮されたことから、LLRの低侵襲性が示唆された。大腸癌肝転移に対する治療の第一選択は肝切除とされており、本邦では従来から肝部分切除を標準術式として選択されてきた経緯がある。肝部分切除はLLRにおいて最も標準的に行われている術式であり、大腸癌肝転移に対して術式の観点からはLLRの妥当性が考えられる。予後成績においてはOS、DFSでLLR群とOR群に差は認めなかったが、LLR群では、予後良好な因子である単発例が多いことが指摘できる。そこで単発例におけるOS、DFSの比較を行ったが有意差は認めなかった。近年、大腸癌肝転移に対し周術期化学療法の有用性が報告され、肝切除術前化学療法例が増加しつつあるが、化学療法後肝障害による悪影響も懸念される。一般に化学療法後には一定の術前休薬期間を設けており、手術直前の肝予備能評価では化学療法の影響は認めなかったものの、5例に類洞拡張症を認めた。LLRを完遂するためには出血の制御が最も重要であり、様々なデバイスを駆使し肝離断操作を行う。類洞拡張症例では肝予備能のみならず術中出血も懸念されるが、肝細胞癌における硬変肝同様にデバイスを適切に使用することで、良好な出血制御が可能であり、手術単独例との間に術中出血量、術後合併症、術後在院期間に差はなく、術前化学療法がLLRに対して悪影響を及ぼす点は指摘できなかった。また、残肝再発例に対してしばしば再肝切除が必要となるが、初回LLR施行例では、癒着は軽微であり、再肝切除例の50%で再度LLRが可能であった。

【結語】

CLMに対するLLRは許容でき、化学療法の影響は投与薬剤の特性を理解することでその悪影響はないと考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2686 号	氏 名	久 保 田 喜 久
学位審査担当者	主 査	住 野 泰 清
	副 査	斉 田 芳 久
	副 査	五 十 嵐 良 典
	副 査	前 谷 容
	副 査	草 地 信 也
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>安全で低侵襲な腹腔鏡下肝切除（LLR）は、技術及び装置の進歩により今や標準的手術手技の一つになろうとしている。しかし、悪性腫瘍の切除に関しては、現時点で標準的手技とされている open liver resection（OR）との比較検討が十分なされておらず、LLR の非劣性ないしは有用性が明らかとされていないのが現状である。そこで申請者は結腸・直腸癌の肝転移巣切除症例（LLR43 例、OR62 例）を対象に、侵襲性、安全性、治療成績について LLR の有用性を検討した。検討項目は肝予備能、病理所見、術前化学療法有無、手術時間、出血量、合併症、術後在院期間、侵襲性（estimation of physiologic ability and surgical stress: E-PASS スコア）、overall survival (OS), disease free survival (DFS) などである。その結果、侵襲性に関して E-PASS スコアをみると、術前リスクは LLR, OR 両群間に有意差はなく、手術リスク、総合リスクは LLR が有意に低かった。治療成績に関しては OS, DFS ともに両群間に有意差なく、安全性に関しては術前化学療法後の類洞拡張症例で出血が多い傾向が認められたが、その制御に関しても両群間に差は認められなかった。なお LLR では術後の癒着が軽微であり、再手術が必要となった症例においても癒着による問題は起こりにくい傾向にあった。これらの成績から申請者は、結腸・直腸癌の肝転移巣手術においては標準手技である OR に対して LLR の非劣性が明らかとなり、むしろ侵襲性で優れているがゆえに許容しうる手技であると結論づけた。</p> <p>本論文は、安全・低侵襲を特徴とする腹腔鏡下手術のさらなる有用性、可能性を示した臨床的に価値あるものである。</p> <p>平成 27 年 7 月 29 日に行われた公開審査では、①LLR, OR それぞれの症例数、病変部位、バックグラウンドなどにかかりのバイアスがかかっているように思われるが、どのように考えるか。②今後転移性肝癌の手術手技として確立するためには前向き検討でエビデンスを出す必要があるが、症例数的な問題で難渋するのではないか。③術前化学療法後の出血が、非化学療法群に比べ多い。これは類洞拡張症によるものか。対策は考えているのか。④結腸原発病巣と肝転移巣を同時に手術することもあるのか。⑤多発と単発の OS と DFS、どちらにも LLR, OR 両群間に差は得られていないが、これは多数例になれば差が出るのではないか。⑥多発例には同時性と異時性が含まれているがこれも結果に影響を与えているのではないか。⑦LLR の方が癒着が少ないとのことであるが、その理由は何か。</p> <p>など、多岐にわたる多数の質問が審査委員から出されたが、申請者は、本研究では新規外科治療導入特有の不可避な問題・課題を残しているとしながらも、すべてに対し実務者にふさわしい迅速さで的確に解説することができ、論文内容と合わせ、学位に値すると判定した。</p>		