

論文の内容の要旨

論文題目 大腸癌同時性肝転移の定義および原発巣・肝転移同時切除の安全性・有効性に関する検討

氏名 吉岡龍二

第1章：序文

大腸癌肝転移において、同時性肝転移は予後不良因子として長くコンセンサスを得ているが、どの時点で診断された肝転移を「同時性」とするかという根本の定義は未だ定まっていない。こうした状況を受けて、2015年に Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases (EGOSLIM) group から「同時性」の定義について統一すべく、「同時性」肝転移を「原発巣の診断と同時もしくは以前に診断された肝転移」と定義し、異時性肝転移を原発巣の診断または切除後 12 か月以内と 12 か月以後でそれぞれ「早期異時性肝転移」と「後期異時性肝転移」に分類する、という提唱がなされた。

また、大腸癌と同時に診断された肝転移を一期的に切除するべきか、二期的に切除するべきか、については未だ結論がない。過去の報告では、大腸癌と肝転移の同時切除はリスクの高い手技であると考えられており、原発巣を切除した後に肝切除を行う二期切除が古典的な手段とされていた。

しかし近年では、大腸癌と肝転移の同時切除は安全に施行可能であり、二期切除と比較術後在院日数を短縮させるとの諸家の報告が多くなされた。しかし、いずれも後ろ向き研究であり同時切除の背景因子が二期切除に比較してリスクが低く、選択バイアスの影響を受けており、同時切除における二期切除と同等の安全性を主張するには不十分であると考えた。

研究 1 では、EGOSLIM group より提唱された定義は未だ、妥当性の検討はなされていない。そこで EGOSLIM group の提唱する定義を含め、妥当な「同時性」の定義を検討し、研究 2 では、当科の同時切除を第一選択とする一貫した治療方針により、上述した選択バイアスを可能な限り避けようと考え、同時切除の安全性および有効性を評価することを目的とした。本研究は東京大学肝胆膵外科の大腸癌肝転移データベースを用いた後ろ向き研究であり、「肝胆膵領域悪性腫瘍および良性疾患の治療成績・長期成績に関する研究」として東京大学医学部倫理委員会の承認を得ている（審査番号 2158-(2)）。

第2章：研究1「大腸癌肝転移における「同時性」の定義に関する検討」

第1節：研究1の方法

・対象 1993年1月から2013年12月の期間に大腸癌肝転移に対して肉眼的根治切除が施行された症例 526 例のうち、造影 CT を用いて肝切除後の画像フォローがなされた 504 例を対象とした。

・方法

A 群：原発巣以前または同時に診断された肝転移（255 例）

B 群：原発巣切除後 6 ヶ月以内に診断された肝転移（48 例）

C 群：原発巣切除後 6～12 ヶ月以内に診断された肝転移（65 例）

D 群：原発巣切除後 12 ヶ月以降に診断された肝転移（136 例）

504 例を上記の 4 群に分け、A vs B+C+D、A+B vs C+D、および A+B+C vs D の各群間で初回肝切除後の全生存期間（OS, Overall Survival）、無再発生存期間（RFS, Recurrence Free Survival）を比較した。また A vs B vs C+D、および A vs B+C vs D の各群間で OS および RFS を比較した。A vs B+C vs D の各群間では初回肝切除後の再発形式の比較を行った。

・統計学的解析 Kaplan-Meier 法により各群の累積生存率を作成し、log-rank test で有意差検定を行った。量的変数の比較には Student's t-test を、質的変数の比較には Pearson's χ^2 test を用いた。いずれの検討に置いても $P < 0.05$ で統計学的有意差ありとした。

第 2 節：研究 1 の結果

第 1 項：A 群 vs B+C+D 群

OS は A 群の 5 年 OS 率 52.7%、B+C+D 群において 54.0% と有意差を認めなかった ($P = 0.479$)。RFS では A 群の RFS 中央値 7.6 ヶ月に対して B+C+D 群の RFS 中央値 13.0 ヶ月と有意に A 群の RFS が短かった ($P < 0.001$)。

第 2 項：A+B 群 vs C+D 群

A+B 群の 5 年 OS 率 51.7% に対して C+D 群 55.7% と有意差を認めなかった ($P = 0.364$)。RFS では A+B 群の RFS 中央値 7.4 ヶ月に対して C+D 群の RFS 中央値 13.4 ヶ月と有意に A+B 群の RFS が短かった ($P < 0.001$)。

第 3 項：A+B+C 群 vs D 群

A+B+C 群の 5 年 OS 率 51.2% に対して D 群の 5 年 OS 率 58.6% と有意差を認めなかった ($P = 0.285$)。RFS では A+B+C 群の RFS 中央値 8.5 ヶ月に対して、D 群の RFS 中央値 14.5 ヶ月と有意に A+B+C 群の RFS が短かった ($P = 0.001$)。

第 4 項：A 群 vs B 群 vs C+D 群

A 群の 5 年 OS 率および RFS 中央値は上述の通り。B 群の 5 年 OS 率が 46.3%、C+D 群が 55.7% とそれぞれの群間で有意差を認めなかった。B 群の RFS 中央値 5.4 ヶ月、C+D 群の RFS 中央値 13.4 ヶ月で A 群と C+D 群の間に有意差を認めたが ($P < 0.001$)、A 群と B 群、および B 群と C+D 群の間はともに有意差を認めなかった。

第 5 項：A 群 vs B+C 群 vs D 群

B+C 群の 5 年 OS 率が 48.0%、D 群が 58.6% とそれぞれの群間で有意差を認めなかった。B+C 群の RFS 中央値 9.2 ヶ月、D 群の RFS 中央値 14.4 ヶ月であった。A 群は B+C 群、D 群それぞれよりも有意に RFS が短かった (それぞれ $P = 0.040$, $P < 0.001$)。B+C 群と D 群の間に有意差はなかった ($P = 0.240$)。初回肝切除術後の肝限局再発の割合は A 群におい

て 51.2%と B+C 群 (28.6%) と D 群 (40.4%) に比較して有意に高かった (P = 0.001)

第 3 章：研究 2「大腸癌同時性肝転移に対する原発・肝臓同時切除の安全性・有効性に関する検討」

第 1 節：研究 2 の方法

・対象 1993 年 1 月から 2011 年 12 月の期間に原発巣と同時に診断された大腸癌肝転移に対して肉眼的根治切除術を施行した 150 例のうち、原発巣と肝転移の同時切除を施行した 127 例を対象として、原発巣・肝転移同時切除の安全性および有効性に関する検討を行った。

・方法 患者背景、臨床病理学的データ、手術手技および術後短期結果を調査した。さらに術後短期成績を原発巣の部位、肝切除術式でそれぞれ比較検討した。

・統計学的解析 Kaplan-Meier 法により各群の累積生存率を作成し、log-rank test で有意差検定を行った。量的変数の比較には Student's t-test を、質的変数の比較には Pearson's χ^2 test を用いた。いずれの検討に置いても P < 0.05 で統計学的有意差ありとした。

第 2 節：研究 2 の結果

手術時間中央値は 553 分、出血量中央値は 815mL であった。術死は無かった。術後在院期間中央値は 24 日であった。術後合併症は、全合併症を含めると全体の 61.4%に発生し、Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の合併症は 25 例 (18.2%) に発生した。

直腸癌は結腸癌に比して手術時間 (平均 633.4 分 vs. 524.9 分, P = 0.001)、術後在院日数 (平均 35.0 日 vs. 25.7 日, P < 0.001) が有意に長く、出血量 (平均 1311.9mL vs. 823.1mL, P < 0.001) および術中赤血球輸血 (P = 0.006) の頻度も有意に多かった。しかし、両群間において、合併症発生率に有意な差を認めなかった

Major hepatectomy と Minor hepatectomy の両群間で、手術時間 (平均 636.1 分 vs. 554.6 分, P = 0.067)、出血量 (平均 1092.5mL vs. 997.0mL, P = 0.582)、術中赤血球輸血、術後在院日数 (平均 32.9 日 vs. 28.7 日, P = 0.264) においてそれぞれ有意差を認めなかった。また合併症発生率も有意な差を認めなかった

第 4 章：考察

「同時性」の定義を原発と同時、原発切除後 6 ヶ月、12 ヶ月に設定し、予後の比較をおこない、すべてのカットオフポイントにおいて、RFS に関して「同時性」肝転移の予後が悪かった。6 ヶ月および 12 ヶ月で比較したものに関しては、いずれも「同時性」肝転移の予後が A 群の影響を強く受けたためと考えられた。A 群を除外して原発巣切除後 6 ヶ月以内と 6 ヶ月以降、同様に 12 ヶ月以内と 12 ヶ月以降を比較すると、それぞれの群間で RFS に有意差を認めなかった。OS で有意差がなく、RFS のみで有意差が出た要因は、大腸癌肝転移は切除後再発率高く、再発後の治療も重要かつ OS に強く影響するため、初回治療効果が見だしにくくなること、追跡期間中央値が 36 ヶ月と OS で有意差を確認するには短いこと、A 群において予後が良いとされる肝限局転移の割合が有意に高かったことが挙げられる。

一方、A vs B+C vs D の RFS 比較から、B+C 群の生存曲線を見ると、初回肝切除直後は A 群とほぼ同じ曲線となった後に、長期的にはむしろ D 群とほぼプラトーな曲線となっている。B+C 群は A 群よりも予後は有意に良好であるので、この群を「同時性」肝転移に含めることは不相当だと考えるが、上述のような生存曲線の動きをみると、異時性肝転移の中でも 12 ヶ月をカットオフポイントとして分類した方が良い可能性がある。本研究の結果から、EGOSLIM group より提唱された定義は妥当であると考えた。

本研究における制限として、肝転移切除症例のみを対象としており、切除不能肝転移が含まれていないので、あくまで肝切除可能であった肝転移における予後の比較となっている点が挙げられる。

原発巣と肝転移の同時切除に関して、同時切除術後の良好な成績と、高い同時切除率 (84.7%) を認めた。同時切除率は他の報告において、28-55% と報告されており、これらよりも高かった。また肝切除術式選択において、14.2% と低い Major hepatectomy の割合も本研究における特徴的な所見である。高い同時切除率にも関わらず、術後死亡はなく、また全合併症率 (61.4%) も他の報告 (21-59.8%) とほぼ同等の成績であった

本研究における同時切除の良好な術後成績は、大腸癌肝転移に対しては肝部分切除を基本術式とした当科の方針がこれらの成績の大きな要因の一つとなっていると考える。一方で Major hepatectomy の成績が肝部分切除と同等の成績であったことも、良好な術後成績に寄与したと考えられる。実際、いくつかの報告では、Major hepatectomy を伴う同時切除は二期切除に比して、術後死亡率、合併症率ともに高いと報告されているが、我々の慎重な周術期管理が Major hepatectomy のリスクを軽減したと思われる。

本研究の制限として後ろ向き研究である点が挙げられるが、同時切除を第一選択とした一貫した治療方針により、他の報告に見られた選択バイアスを可能な限り排除することができたと考える。これにより単群の研究ではあるが、原発巣と肝転移の同時切除の安全性および有効性を示せたものとする。

大腸癌肝転移における同時性肝転移は原発巣の診断と同時にもしくは以前に診断された肝転移とするのが妥当である。また同時性肝転移に対する原発巣と肝転移の同時切除は短期および長期成績ともに許容できる成績であると考えられる。