論文の内容の要旨

氏名：望　月　　晋
専攻分野の名称：博士（医学）
論文題名：Impact of Postoperative Complications on Long-Term Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients After Liver Resection
（肝細胞癌患者における肝切除後の予後に対する術後合併症の影響）

【目的】

肝切除術は肝細胞癌(HCC)に対して最も一般的で効果的な治療法である。HCC は慢性肝疾患に発生し、従来、肝切除術後の合併症発生率や死亡率は高度であったが、手術技術や周術期管理の発達によりこれらの成績を改善してきた。しかし、合併症のひとつである胆汁漏は依然 3.0-8.7%に発生し、治療に難渋することもしばしば報告されている。また、術後胸水や腹水に治療を要する症例や輸血が必要な症例も報告されており、HCC に対する周術期管理は依然予断を許さないものである。既報では、863 例について肝切除後の短期アウトカムである術後合併症と長期アウトカムである患者累積生存との関係を調査し、術後合併症は累積生存率を悪化させるという論文や、966 例について短期アウトカムを Clavien-Dindo 分類を用いて Grade 評価し、長期アウトカムである無再発生存および累積生存との関連性を検討、Grade III 以上では Grade II 以下よりいずれの生存率も不良であったという論文がある。しかし、後者論文において、術後輸血は合併症の対象外として評価されていた。その他、具体的な合併症と長期予後との関連では感染症例、胆汁漏、胸水などの単一の術後合併症を取り上げて評価した報告が散見される。我々は、肝切除後の輸血は予後に関与する合併症の１つであると考え、輸血を回避する策として術中出血量を減少させる肝離断術、術中に切除方針を再検討する出血量基準などを報告してきた。HCC は障害肝を基礎に発生し肝予備能が不良であるため、肝切除後は軽微なものから重篤なものまで複数の合併症が起こりうることから、合併症をどのように分類するか、Grade II の輸血を合併症に含めるか否か、どのような合併症が患者予後を規定するかなど議論がなされている。

本研究の目的は、1000 例を超える HCC 肝切除患者を対象に合併症の詳細と患者長期予後との関連性を評価し、どのような合併症が予後規定因子となりうるかを検討することである。

【方法】

本研究の対象者は、2000～2018 年の間に日本大学医学部附属板橋病院において、HCC を肉眼的に根治切除できた肝切除を受けた患者である。除外基準は、(1)HCC 以外の病理診断、(2)再発 HCC、(3)再肝切除、(4)肝外転移あり、(5)主要血管や胆管への腫瘍塞栓症あり、(6)癌遺残あり、とした。

術後合併症は、Clavien-Dindo 分類を用いて Grade 評価した。Grade I 未満を合併症なし、Grade I 以上を合併症ありとした。

術後フォローアップは、α-フェトプロテインと PIVKA-II を含む腫瘍マーカー、腹部超音波検査、CT 検査を用いて 3 か月ごとに観察した。

合併症の有無において無再発生存率と累積生存率を比較した。さらに多変量解析により予後規定合併症を同定した。

統計学的手法として、各患者から収集したデータは、フィッシャーの正確検定、χ^2 検定、ウィルコクソンの順位和検定を用いて分析した。生存曲線は、Kaplan-Meier 法を用いて作成し log-rank 検定で比較した。$P < 0.05$ をカットオフ値とした。予後関与因子として胸水、腹水、胆汁漏、腹腔内膿瘍、腹腔内出血、肺炎、無気肺、ドレーン感染、創傷感染、門脈血栓症、イレウス、術後輸血の 12 因子を取り上げ、Cox 比例ハザード回帰モデルにより評価した。

本研究は日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た（ID: RK- 200702-2）。

【結果】

原発性肝癌の診断で手術を受けた 1893 人のうち、HCC 以外は 175 人、再肝切除は 389 人、非治

癒切除は 78 人であり、これらを除外した残り 1251 人を追跡調査した。

Grade I 以上の合併症群は 503 例で、その内訳は Grade I (77 例; 6.2%)、Grade II (67 例; 5.4%)、Grade IIIa (302 例; 24.1%)、Grade IIIb (37 例; 3.0%)、Grade IVa (4 例; 0.3%)、Grade IVb (14 例; 1.1%)、Grade V (2 例: 0.2%)であった。合併症群(503 例)と非合併症群(748 例)を比較し、合併症群は有意に高齢($p = 0.002$)、低血小板数($p < 0.001$)、低血清アルブミン値($p < 0.001$)、低プロトロンビン活性値($p < 0.001$)、高 ICG15 分値($p < 0.001$)、高α-フェトプロテイン値($p = 0.016$)であった。5 年無再発率は合併症群 21%、非合併症群 32% ($p < 0.001$)、累積生存率は合併症群 56%、非合併症群 68% ($p < 0.001$)であった。

Cox 比例ハザード回帰分析の結果、術後輸血(HR: 1.726, 95%CI: 1.338-2.228, $p < 0.001$)、胸水(HR: 1.434, 95%CI: 1.200-1.713, $p < 0.001$)が無再発生存の予後規定因子であった。また術後輸血(HR: 1.843, 95%CI: 1.380-2.462, $p < 0.001$)、腹水(HR: 1.562, 95%CI: 1.066-2.290, $p = 0.022$)、胸水(HR: 1.421, 95%CI: 1.150-1.755, $p = 0.001$)が累積生存の予後規定因子であった。

【結語】

術後合併症は長期生存率を低下させる要因であった。特に，術後輸血と胸水は無再発生存率と累積生存率の両方の予後規定因子であった。