

氏 名	まつもと たか つぐ 松 本 尊 嗣
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第755号
学位授与の日付	平成28年 2 月22日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項
学 位 論 文 題 目	Clinical impact of anatomical liver resection for hepatocellular carcinoma with pathologically proven portal vein invasion (病理学的門脈侵襲を有する肝細胞癌に対する解剖学的肝切除の有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 平 石 秀 幸 (副査) 教授 加 藤 広 行 教授 今 井 康 雄

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

門脈侵襲（portal vein invasion：PVI）は肝細胞癌（hepatocellular carcinoma：HCC）患者における予後不良因子の一つとして広く知られている。HCCの経門脈進展を制御し予後を改善する点で、解剖学的肝切除（anatomical liver resection：ALR）の有用性は広く知られているが、病理学的門脈侵襲（pathological PVI：pPVI）の有無からみたALRの効果に関する検証は少ない。

【目 的】

pPVIの有無から見たHCCに対するALRの有用性を検討すること。

【対象と方法】

本研究は患者より書面による研究協力依頼に関する承諾を得て、臨床研究に関する倫理指針にしたがって行った。

当科にて施行された初発単発のHCC治癒切除症例313例を、pPVIの有無で2群に分割（pPVIあり：n=216、pPVIなし：n=97）し、これらの2群においてALRの有無が予後に与える効果について検討した。それぞれの群において予後因子を検索した。名義尺度のデータは χ^2 検定、比率尺度のデータはMann-Whitneyの検定を用い群間の比較を行った。予後との関連については、Cox比例ハザードモデルを用いた単、多変量解析、Kaplan-Meier法による生存曲線の描出、log rank testによる生存分析を行い、 $p<0.05$ をもって有意差有りと判断した。

【結 果】

pPVIなし群では、ALR施行群と非施行群で術後生存率に有意差を認めなかった（5年全生存率：62.6% vs. 61.7%, $p=0.1433$ 、5年無再発生存率：33.7% vs. 15.7%, $p=0.0516$ ）。pPVIあり群では、ALR施行群は非施行群と比較し有意に生存率が良好であった（5年全生存率：46.1% vs. 16.3%, $p=0.0019$ 、5年無再発生存率：33.8% vs. 0%, $p=0.0010$ ）。多変量解析では、腫瘍分化度（hazard ratio (HR)：2.533, 95% confidence interval (95%CI)：1.437-4.458, $p=0.005$ ）、術中出血量（HR：1.966, 95%CI：1.437-4.458, $p=0.001$ ）がpPVIなし群における独立した予後不良因子であった。他方、pPVIあり群では、ALRなし（HR：1.957, 95%CI：1.104-3.472, $p=0.021$ ）、術前AFP値（HR：3.363, 95%CI：1.883-6.004, $p<0.001$ ）、術中出血量（HR：2.231, 95%CI：1.328-3.747, $p=0.002$ ）が独立した予後不良因子であった。

術後合併症に関して、pPVIなし群ではALR未施行群で有意に赤血球輸血率が高く（2.9% vs. 11.0%, $p=0.024$ ）、術後肝不全発生率が高かった（15% vs. 36%, $p=0.001$ ）。他方、pPVIあり群ではALR未施行群で有意に術後在院日数が長く（ 25.4 ± 16.6 vs. 34.2 ± 16.5 , $p=0.003$ ）、術後胆汁瘻発生率が高かった（3% vs. 22%, $p=0.008$ ）。Dindo-Clavien分類grade 3以上の合併症率は両群で手術術式による有意差を認めなかった（pPVIなし群：27% vs. 36%; $p=0.112$, pPVIあり群：27% vs. 35%; $p=0.320$ ）。

【考 察】

HCCに対する外科切除に際して、肝葉切除などのmajor hepatectomyは十分な切除断端の確保、経門脈進展による腫瘍周囲の肝内転移の除去という点において有用である。しかし、HCC患者は多くの場合合併する慢性肝疾患の為肝予備能が低下しており、肝切除後肝不全という致命的な合併症を引き起こさぬ様に留意する必要がある。ALRとは特定の門脈支配領域を同定し切除する術式で、経門脈進展を来すHCCに対しその門脈域のみを切除する事で、腫瘍学的な根治性と術後肝機能保持を両立することができるとされている。HCCに対するALRのnon-ALRに対する優越性は多くのstudyで実証されているものの、その優越性を病理学的に支持するデータは乏しかった。本研究における多変量解析の結果、ALRはpPVI陰性例で予後因子とならない一方で、pPVIあり群で独立した強い予後因子であることが明らかになった。また生存曲線分析においても同様に、pPVIあり群においてのみALR施行群は有意に良好な生存を示した。また、ALRはnon-ALRと比較して多くの正常肝実質を切除することから難治性腹水や肝不全などの術後合併症を増加させるとの報告もあるが、本研究においてALRの合併症率はnon-ALRと同等であった。これらの結果はHCCの経門脈進展制御と残肝機能保持というALRの理念の正当性を臨床的、病理学的な観点から裏付けるものであると考察された。

【結 論】

本研究は、ALRがpPVIを伴う初発、単発HCC患者の予後を改善することを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

門脈侵襲（portal vein invasion：PVI）は肝細胞癌（hepatocellular carcinoma：HCC）患者における予後不良因子の一つとして広く知られている。解剖学的肝切除（Anatomical liver resection：

ALR)は、特定の門脈支配領域を同定し切除することで腫瘍学的な根治性を高めるとされる。申請論文では、病理学的門脈侵襲 (pathological PVI: pPVI)の有無からみたALRの有用性を明らかにすることを目的として、HCC切除症例599例のうち初回、単発、治癒切除症例313例をpPVIの有無で2群に分割し、これらの2群においてALRの有無が予後に与える影響について検討している。結果、1) pPVIの無い群においてALRは全生存に関する予後因子ではなく、術後生存の改善に寄与しないこと、2) pPVIのある群においてALRは全生存に関する強い予後因子であり、有意に全生存、無再発生存率を改善すること、3) 両群においてALRは術後合併症を増加させないこと、4) pPVI合併の危険因子は腫瘍径、術前des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) 値、C型肝炎ウイルス陰性であることを明らかにしている。これらの結果は、ALRがHCCの経門脈進展巣を制御し、残肝機能の保持に有用であることを臨床的、病理学的な観点から裏付けるものであると考察し、ALRはpPVIを伴うHCC患者の予後を改善すると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、獨協医大第二外科にて施行されたHCC切除症例を用いて、ALRの効果を検討すべく適切な対照群を設定した上で客観的な統計解析を行っている。群間での背景肝機能の差異によるバイアスを除くべく同等の障害肝を抽出した上でサブグループ解析も行われており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

HCCに対するALRのnon-ALRに対する優越性は多くのstudyで実証されているものの、その優越性を病理学的に支持するデータは乏しい。申請論文は、豊富な症例を用いて、HCCに対するALRの効果がpPVIを伴う群においてのみ認められるという解析結果を導き出し、ALRの効果とその理念の正当性を病理学的観点から明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文は、多数の症例を適切な対象群の設定の下、適切な統計解析を用いてALRの効果とpPVIの関係を検討している。そこから導き出された結論は、これまでの知見に矛盾するものではなく、論理的に整合性のあるものであり、妥当である。

【当該分野における位置付け】

申請論文は、ALRの意義を臨床的、病理学的な観点から明らかにしている。これは、従来からあるALRの優越性は術式によるものではなく背景肝機能の差異を反映しているにすぎない、という報告に対する反証となるもので、HCCに対する外科治療におけるALRの理念の正当性を強く裏付けるものであり、大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化器外科学や腫瘍学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

World Journal of Surgery

40 : 402-411, 2016