

【43】

氏 名	久保田 和 <small>くぼた やす</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第808号
学位授与の日付	令和3年2月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Comparison of postoperative plasma D-dimer levels between patients undergoing laparoscopic resection and conventional open resection for colorectal cancer (結腸癌・直腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術での術後血漿D-dimer値の比較)
論文審査委員	(主査) 教授 高野 弘志 (副査) 教授 松村 輔二 教授 小嶋 一幸

論文内容の要旨

【背景】

大腸癌は増加しているが、日々の診療において手術による根治が可能となる癌の一つであり、腹腔鏡手術などの低侵襲手術も定型化されつつある。一方、大腸癌切除術は術後深部静脈血栓症（deep vein thrombosis : DVT）の高リスク手術とされているが、周術期の凝固線溶系の変動に関する検討は少ない。術後のDVTは、肺塞栓症などの生命に関わる合併症につながる可能性があり、その評価と予防は非常に重要である。

【目的】

我々は待期的な大腸切除手術を施行した患者の周術期において、凝固線溶系活性を血漿D-dimer値（以下D-dimer値）の経時的測定で評価し、術式、手術時間、術中出血量などの臨床因子や、術前値との関係を検討した。

【対象と方法】

2013年1月～2014年9月に待期的な大腸切除術を施行された患者のうち、術前（手術当日朝）と術後第1、4、7病日に経時的にD-dimer値を計測した169例を対象とした。年齢中央値68歳（範囲36～92歳）、男性103例、女性66例で、腹腔鏡手術115例、開腹手術54例。術式は結腸切除術（右側結腸切除、左側結腸切除および高位前方切除）129例、低位または超低位前方直腸切除術30例、直腸切断術（Miles手術）10例であった。胃癌または肝転移を同時に切除した例と術前ヘパリン投与例は除外

した。

病理学的進行期はStage0-I 53例、Stage II-IV 116例で、腹腔鏡手術と開腹手術の手術時間の中央値は218分と175分、出血量は30gと200gで、surgical site infection (SSI) の発生は腹腔鏡10例、開腹7例、術後経過中を含めた静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism : VTE) は腹腔鏡と開腹1例ずつで発生した。

D-dimer値は病院検査室での測定値を用いた。また137例では抗血栓療法として術後2日目～7日目にenoxaparin 1回2000IU、2回/day皮下注射を行ったが、5例はこれを途中で中断し、27例では施行しなかった。

測定されたD-dimer値は正規分布しなかったが、対数変換後は正規分布していた。術前後のD-dimer値はWilcoxon符号順位検定を用いて比較し、2つの数値の相関はスピアマンの順位相関係数で評価した。D-dimer値に影響を与える因子の解析は対数変換後のD-dimer値を目的変数とする重回帰分析で検討した。

本研究は獨協医科大学埼玉医療センター（研究開始時・越谷病院）の臨床研究倫理審査委員会承認のもと（#1540）、書面によるインフォームドコンセントを取得し実施した。

【結 果】

開腹症例と腹腔鏡症例との背景因子や手術因子の比較では、開腹症例で高齢、病理学的進行度が高く、腹腔鏡例では有意に手術時間が長い、出血量は少なかった。開腹症例では腹腔鏡症例よりも術前の抗血栓療法施行例が多い傾向であった。術後抗凝固療法、腫瘍の局在、SSI発生率、VTE発生率に有意差は認められなかった。D-dimer値は、術後には第1、4、7病日のすべてで術前値に比べ有意に上昇し（ $P<0.001$ ）、術後の測定値と術前の測定値との間に有意の相関が認められた。また、術後のD-dimer値に術式による差はなかったが、高齢者、開腹手術で高値であり、手術時間や術中出血量とも正の相関があった。D-dimer値は第1、4、7病日すべてで高齢、開腹症例、術中出血が多い症例で高値であり、第7病日ではStage II以上の症例、術後の抗血栓療法非施行または非完遂例で高値であった。

術後のD-dimer値に関連する因子の重回帰分析では第1、4、7病日すべてで術前値が有意な因子として抽出され、第4、7病日では開腹症例で高値、第7病日では術後抗血栓療法未施行または非完遂例で高値であった。

【考 察】

腹部手術後のDVT発生率は本邦では約23.7%と報告され頻度は比較的高い。肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症ガイドラインでは40歳以上の結腸直腸癌切除術を受ける患者はすべて血栓塞栓症のhigh-risk症例となり、実臨床では大腸癌手術をうける患者の大半はhigh-risk症例になる。DVTの確立された診断方法としては圧迫超音波検査、CT検査があるが、限られた医療資源の中でhigh-risk症例全例に検査を行うことは難しい。

D-dimer値は血栓の存在を示す分子マーカーとされている。本研究では、術後のD-dimer値は少なくとも第7病日まで大多数の患者では高値で、術後経過中に2例（腹腔鏡1例、開腹1例）で有症状

のVTEを認めた。D-dimer値は第1、4、7病日全てにおいて、腹腔鏡手術で開腹手術に比べて有意に低値であり、多変量解析では手術アプローチが第4、7病日のD-dimer値に影響を与える独立した因子であった。従来の研究で、腹腔鏡手術後には開腹手術に比してDVTの発生が低いことが報告されており、本研究の、大腸癌に対する腹腔鏡手術後のD-dimer値が開腹手術に比べて有意に低いという結果はDVTの発生率が低いことを支持する所見と考えられる。

また、術前のD-dimer値が高値の症例では、術後も有意に高値を示し、強い相関が認められた。これは術前に凝固亢進状態にある患者が、術後にも亢進状態になり易いことを示唆している。術後1年間のVTE累積発生率が術前D-dimer値が高値の患者で有意に高いというStenderらの報告もあり、術前からD-dimer値の高い症例では術後のDVT発生に注意を要すると考えられた。現在、術後DVT発生の予防を目的として、多くの全身麻酔手術後に低分子量ヘパリン等を用いた抗凝固療法が行われ、その有用性が報告されている。本研究では術後にenoxaparinが投与されていた症例で有意に第4、7病日でのD-dimer値が低値であり、DVT予防に寄与していると考えられた。

本研究のlimitationとしては、術後患者のDVTを診断するための画像検査を行っていないこと、腹腔鏡手術と開腹手術の選択が無作為ではないこと、対象が連続症例でないことがbiasとなり得ることが挙げられる。しかしながら、本研究の結果から、術前のD-dimer値が高い症例では術後DVTのリスクが高く、術後にDVT診断のための画像検査を行うなど介入を伴う前向きな研究が必要と考えられた。

【結 論】

大腸切除術後のD-dimer値は、少なくとも術後7日目までは上昇していたが、腹腔鏡手術症例では開腹手術症例に比べ低値であることが多変量解析で示された。腹腔鏡手術が開腹手術より低侵襲であり、術後VTE発生に抑制的に働くことを示唆していると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

大腸癌手術は術後深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）発生の高リスク手術とされているが、DVTが発生すると肺塞栓症などの生命に関わる合併症につながるため、周術期におけるDVTの評価と予防は非常に重要である。凝固線溶活性の指標として血漿D-dimer値（以後D-dimer値）が静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）の診断に広く用いられている。申請論文では大腸癌手術を施行した169例（腹腔鏡手術115例、開腹手術54例）における周術期のD-dimer値の推移を腹腔鏡手術と開腹手術で比較すると共に、術後D-dimer値に影響を与える因子を検討したものである。結果、D-dimer値は、術後第1、4、7病日の全測定日で術前値に比べ有意に上昇したが（ $P<0.001$ ）、腹腔鏡手術群では開腹術群よりも有意に低値であった（第1病日 $p=0.005$ 、第4、7病日 $p<0.001$ ）。術後D-dimer値と有意に関連する因子として、単変量解析では手術アプローチ（腹腔鏡/開腹）、年齢、組織学的進行度、術中出血量、術前D-dimer値、術後抗凝固療法施行が有意に関係した。一方、D-dimer値が指数分布したため、対数変換したlog（D-dimer値）を目的変数とする重回帰

分析では、術前D-dimer値が術後第1、4、7病日のD-dimer値と、手術アプローチ（腹腔鏡/開腹）が術後第4、7病日のD-dimer値と、術後の抗凝固療法施行の有無が術後第7病日のD-dimer値と有意に相関した。すなわち、大腸癌に対する腹腔鏡手術は、開腹手術に比して、術後第4、7病日のD-dimer値の上昇を抑制することが示された。このことから、著者らは、大腸癌に対する腹腔鏡手術は、術後のDVT発生リスクを低下させるのに有利であろうと推察した。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、獨協医科大学埼玉医療センターで2013年1月から2014年9月にかけて大腸癌手術を受けた169人を対象とし、測定された術後D-dimer値を詳細に分析・検討している。腹腔鏡手術群と開腹手術群との比較や、術後D-dimer値に影響を与える因子に関して、客観的な統計解析を行っており、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】

腹部の良性疾患手術である胆嚢摘出術において、腹腔鏡手術では開腹手術よりも術後のD-dimer値が有意に低いとするScietromaらの報告がなされている。しかし、DVT発生の高リスクとされる大腸癌手術において、腹腔鏡手術と開腹手術で、周術期のD-dimer値の推移を観察し、比較検討した論文はみられない。この点において本研究は新規性・独創性を有する研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例において、適切な対象群の設定の下、正しい統計解析を用い、大腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術との術後D-dimer値の比較と、術後D-dimer値に関連する因子に関して検討している。そこから導き出された結果と結論は、論理的にも矛盾するものではなく妥当である。また、大腸癌手術後のVTEの発生率が腹腔鏡手術において開腹手術より低かったという過去の報告とも矛盾せず、これを裏付けるものと考えられる。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、術後DVTの高リスク手術とされる大腸癌手術において、凝固線溶系の活性を示すD-dimer値が、腹腔鏡手術後では開腹手術後より有意に低値であったことを明らかにした。また、術後D-dimerが高値になる因子は、開腹手術、術前D-dimer高値、術後抗凝固療法非施行であったことを示している。今後大腸癌以外の悪性腫瘍の手術においても、術後DVT予防の観点から、内視鏡手術、術前D-dimerの測定、術後の抗凝固療法などの意義を検討する必要性を示唆する意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化器外科学と統計学の理論を学び実践した上で、研究仮説を立て、研究計画を立案した後、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が承認されており、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)

Asian Journal of Endoscopic Surgery

(13 : 498-504, 2020)