

審査の結果の要旨

氏名 皆川正己

本研究は進行した大腸癌肝転移に対する肝切除術の適応を明らかにする目的で、過去 22 年間に本疾患で根治的肝切除を受けた 304 例の患者の臨床病理学的データを詳細に解析したものであり、以下の結果を得ている。

1. この 304 名の患者の 5 年及、10 年及び 20 年生存率はそれぞれ 36%, 26%, 25% であった。また手術死亡は認められなかった。
2. 大腸癌肝転移の予後を有意に悪化させる要因は以下の 5 つであった。肝門部のリンパ節転移は予後を最も悪化させる要因であり、たとえ根治的に切除しても最長生存期間は 1 年 4 ヶ月にすぎなかった。Cox の比例ハザードモデルによる Relative Risk (以下 RR) は 6.819 と最も高く、P 値は 0.0001 未満であった。つぎに予後を悪化させる因子は、原発巣の大腸癌が Dukes' C である場合であり、RR が 2.019、p 値は 0.0001 未満であった。多発転移は RR が 1.718、P 値は 0.0001 未満、肝切除前の carcinoembryonic antigen が 50 ng/ml である場合は RR が 1.619、P 値が 0.001 であった。同時性肝転移あるいは大腸切除後早期に肝転移を来した場合で大腸切除と肝切除の間隔が 6 ヶ月未満の場合は RR が 1.516 で P 値は 0.006 であった。予後に有意に影響を及ぼさないとされた因子は、年齢、性別、大腸癌の部位、多発転移に於ける肝内の分布、転移腫瘍径、肝外転移、肝外浸潤、血管浸潤、胆道浸潤、肝切除術式、肝切除の切除断端の距離であった。
3. 残肝再発にたいして 2 度目、3 度目、4 度目、5 度目、の肝切除をそれぞれ 68, 16, 4, 1 名の患者が受けた。一人の患者から切除された転移結節の合計を 1 個、2~3, 4~5, 6~7, 8~9, 10 個以上に細分して予後を検討した。1 個の群は有意に予後良好であったが、2 個以上の 5 群間に有意な差は無かった。
4. 予後に有意に影響を及ぼす 5 つの因子を用いて臨床 Stage を作成した。肝門部リンパ節転移は RR が極めて高値であったのでこれを独立して Stage 4 とした。他の 4 因子を 0~1 個持っている患者を Stage 1, 2 個を Stage 2, 3~4 個は Stage 3 として生存分析を行った。Stage 1, 2, 3, 4 それぞれの平均生存期間(95%信頼区間)は 9.97 年 (7.93-12.01 年), 7.58 年 (5.38-9.78 年), 4.24 年 (3.03-5.46 年), 1.10 年 (0.72-1.48 年)であった。いずれの群間においても生存率の差は有意であった。

5. 初回肝切除が、前期 1980~89, 中期 1990~94, 後期 1995~2001 年のいずれの期間に行われたかにより 3 群に分け比較検討した。前期、中期、後期それぞれの群の 5 年生存率はそれぞれ 34%, 39%, 36% であり有意差は無かったが、一人の患者から切除された転移結節数の合計は 2.9, 3.6, 4.8 個と上昇し、また残肝再発に対する再切除率も 28%, 68%, 78% と上昇した。また Median survival も 2.76 年、3.18 年、3.58 年と上昇傾向にあった。
6. 以上の結果より、大腸癌肝転移の手術適応決定のためのフローチャートを作成した。切除不能の肝外転移や肝門部リンパ節転移が有る場合は適応外である。これらが無い場合は、転移個数、腫瘍径、分布などにかかわらず、正常肝の場合には非腫瘍部肝容積を 40% 以上温存し且つ腫瘍を除去できる場合には手術適応である、また 40% 未満の場合でも門脈塞栓術を行い予定残存肝容積が 40% を超える場合は手術適応となる。

以上、本論文は転移性肝癌の肝切除後の予後に関わる臨床病理学的要因を詳細に解析することにより、これまで未知であった高度進行肝転移症例に対する肝切除の適応を明確にした。本研究は肝転移を患った患者の予後改善に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。