

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 川村 典生

### 学位論文題名

肝多胞性エキノкокクス症に対する肝切除術の長期成績の検討

#### 【背景と目的】

多胞性エキノкокクス症 (alveolar echinococcosis, 以下 AE) は *echinococcus multilocularis* による人畜共通感染症であり、幼虫期 (larval stage) の虫体がキツネ・犬等の糞便を媒介として感染することにより発症する肝腫瘍である。その臨床像は悪性腫瘍に類似しており、未治療では 10 年生存率は 29%、15 年生存率は 0%、平均生存期間は 5.3 年と予後不良の疾患である。

1970 年代に benzimidazole (以下 BMZ) が開発されるまで有効な治療法は手術療法のみであり、完全切除例では 10 年生存率は 100% と良好な成績が得られていたが、減量手術例の 10 年生存率は 63% と満足のいく治療成績は得られていなかった。このように完全切除が有効であることに疑いの余地はなかったが、発見時には切除不能な状態に進展していることも多く、AE 全体の切除率は 20-58% と低率であり、手術により治癒が得られる症例は限られていた。我々の施設では、BMZ の臨床導入が始まった 1984 年から 2009 年までの 25 年間で、single center としては報告された中では最多の 188 例の手術症例を経験した。肝移植技術の応用などの肝切除手技の向上を背景に、肝肺癭や続発性 Budd-Chiari 症候群を来たした高度進行例も手術適応とし、積極的な減量手術を進めてきた。

今回の研究では、完全切除例の長期成績に加え、減量手術に ABZ を併用した治療群の長期成績を解析し、ABZ 併用減量手術の有用性について検討を行った。また、全手術患者の予後因子について検討を行った。

#### 【対象と方法】

1984 年 4 月から 2009 年 3 月までに当施設にて手術を行った AE188 例を対象とした。患者はその根治度により 3 群に分類した：完全切除群 (GroupA) は Couinaud の肝区域に従い系統的肝切除を行い病巣が完全に切除された症例、あるいは病巣部の部分切除により病巣が完全に切除された症例と定義した。減量手術群 (GroupB) は系統的肝切除を基本とし、完全切除には到らなかったが病巣の可及的切除を行い、術後 CT の評価で約 90% 以上の腫瘍が切除された群とした。膿瘍ドレナージ/試験開腹群 (GroupC) は術前診断ならびに開腹所見にて切除不能と診断され、膿瘍の穿刺ドレナージのみを施行、または直ちに閉腹した群とした。

Group A のうち surgical margin<1cm の症例、ならびに GroupB・GroupC の症例に ABZ (GlaxoSmithKline, Middlesex, UK) の投与を行った。これらの患者群の予後、ならびに予後因子につき後ろ向き研究を行った。

#### 【結果】

Group A は 119 例 (63.3%)、Group B は 63 例 (33.5%)、Group C は 6 例 (3.2%) であった。

Group A の 10 年、15 年、20 年全生存率はいずれも 98.9% であった。Group B の 10 年、15 年、

20年全生存率はそれぞれ97.1%、92.8%、61.9%であった。Group Cの10年、15年全生存率はそれぞれ50.0%、33.3%であった。Group A・Group Bの全生存率はGroup Cより良好であった（Group A vs Group B  $P < .001$ ； Group B vs Group C  $P < .001$ ）。

Group Aの10年、15年、20年無増悪生存率は96.5%、94.4%、94.4%であった。Group Bの10年、15年、20年無増悪生存率は87.1%、71.6%、61.4%であった。Group Cの10年、15年無増悪生存率は50.0%、33.3%であった。Group Aの無増悪生存率は他の2群に比し良好であった（Group A vs Group B  $P = .005$ ； Group B vs Group C  $P = .019$ ； Group A vs Group C  $P < .001$ ）。

全生存率に関する単変量解析では、腫瘍径（ $>9\text{cm}$ ）、肝静脈浸潤、門脈浸潤、横隔膜浸潤、肺転移、根治度（肝切除）が有意な予後因子であり、ABZ内服の有無に関しては有意差を認めなかった。全生存率の単変量解析にて有意差のあった予後因子に関する多変量解析では、根治度（肝切除）のみが有意な予後因子であった。

無増悪生存率に関する単変量解析では、腫瘍径・肝静脈浸潤・門脈浸潤、根治度（手術術式）が有意な予後因子であった。無増悪生存率の単変量解析にて有意差のあった予後因子に関する多変量解析では、根治度（肝切除）が有意な予後因子として同定された。

#### 【考察】

完全切除例においては、safety marginが1cm以下の症例に対しABZ内服を加える事によりほぼ100%の長期生存が得られ、また完全切除が不可能な症例に関しては、ABZ併用減量手術は完全切除と同等のOSを得ることができたため、AEに対する治療法として肝切除を中心とした治療法は有用であった。

我々の施設の治療の方針はmass screeningを活用した早期発見、ならびに積極的な肝切除・病巣の減量である。BMZの開発以前のデータが示すように切除率は重要な予後因子であり、切除率の向上はAEの治療課題の一つである。北海道地区では1984年よりAE mass screeningを導入し、術前評価・管理、術後管理と合わせ、手術手技の向上、肝移植手技の導入によりAEの切除率を向上させてきた。今回の研究でも、全症例中完全切除63.3%、減量切除33.5%、両群合わせた肝切除率は96.8%と、良好な切除率が得られた。

完全切除可能な症例に対しては肝切除と術後1年のBMZ内服を行うということでコンセンサスが得られているが、減量切除・不完全切除例に関してはその治療法にコンセンサスは得られていない。今回の検討では、高度進行例に対しても積極的な減量手術ならびに術後ABZによる補助化学療法を行い、良好な治療成績が得られた。減量手術例の10年生存率・15年生存率はそれぞれ97.06%・92.84%であり、完全切除群と比較しても遜色のない結果と言える。また、1980～1990年代の減量手術症例の10年生存率が約60%であったことを考慮すると、飛躍的な進歩を遂げた事になる。また、Ammannらの報告にある非切除・BMZ単独治療群の10年生存率85%、LiuらのBMZ単独治療の10年死亡率25%・再発率65%と比較しても、ABZ併用減量手術は有効な治療とみなすべきと考えられる。

#### 【結論】

AEに対する治療としては、完全切除が望ましいが、腫瘍の高度な進展により完全切除が不可能な場合でも、減量切除に術後ABZ投与を併用することにより長期予後を向上させることができると考えられた。