

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： 三浦 巧

学位論文題名

A study of the new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with *en bloc* celiac axis resection

(腹腔動脈合併尾側膵切除が適応となる局所進行膵体部癌症例における術前因子を用いた予後予測システムの研究)

【背景】

手術不能例が多い局所進行膵体部癌に対して、教室で研究・開発を行ってきた腹腔動脈合併尾側膵切除術(Distal Pancreatectomy with en bloc Celiac Axis Resection:DP-CAR)は、総肝動脈、脾動脈根部、腹腔動脈への直接、あるいはその神経叢浸潤により切除不能であった症例に対して癌遺残のない根治的切除を可能にした。しかし、術後に肝転移を中心とした再発により期待した予後が得られない症例が存在することが明らかになった。

【目的】

術後に遠隔転移を生じにくい真の DP-CAR の適応症例を選択するために、術前因子のみを用いた予後予測システムの構築を目的とした。

【対象と方法】

1998年～2008年に北海道大学病院消化器外科Ⅱで局所進行膵体部癌に対して DP-CAR を施行した連続した 50 症例を後ろ向きコホート研究で解析した。対象症例の臨床データを用いて全症例の生存率を解析し、独立した予後規定因子を解析した。その中から術前に評価可能な因子のみを用いて予後予測スコアリングシステム(Preoperative Prognostic Score :PPS)の構築を試みた。

【結果】

DP-CAR を施行した 50 例の Disease Specific Survival (DSS)は 1、3、5 年でそれぞれ 81、32、24%、Median Survival Time(MST)は 25 ヶ月であった。多変量解析の結果、術中出血量(940ml 以上, $p=0.003$)、術前 CA19-9 値(300U/ml 以上: $p=0.0053$)、術前血小板数(15 万/L 以下, $p=0.0043$)、術前 CRP 値(0.4mg/dl 以上, $p=0.0018$)が独立した予後規定因子として抽出でき、そのうち術前に評価可能な CA19-9 値、血小板数、CRP 値を用いてスコアリングを行った。各因子にそれぞれ 1 点を与え、合計点(0 点～3 点)を術前予後予測スコア (Preoperative Prognostic Score: PPS) と定義した。その結果、PPS 0 点群(26 例)の DSS は 1 年、5 年で、95.7%、49.7%、MST は 50.6 ヶ月。PPS 1 点群(15 例)の DSS は 1 年で 86.7%、5 年生存率は得られず、MST は 22.3 ヶ月。PPS 2-3 点群(9 例)の DSS は 1 年、5

年で、33.3%、0%、MSTは7.7ヵ月であり、3群間のMSTはそれぞれ有意な差を認めた。

【考察】

患者因子、治療因子、腫瘍因子を網羅的に検討した結果、DP-CAR 症例における独立した予後不良因子として、術中出血量（940ml 以上）、術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）、術前血小板数（15 万/ μ l 未満）、術前 CRP 値（0.4mg/dl 以上）の 4 因子が抽出された。これらのうち、術前に評価可能な因子である、術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）、術前血小板数（15 万/ μ l 未満）、術前 CRP 値（0.4mg/dl 以上）の 3 因子を用いたスコアリングシステムを考案し、DP-CAR が適応となる高度に局所進展した膵体部癌症例の予後の予測を試みた。スコアリングに用いた 3 因子が予後規定因子となる理由について考察すると、術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）はリンパ節転移、他臓器浸潤、腫瘍径と相関があり、術前 CA19-9 値は腫瘍の進展度（病理学的因子）を反映している可能性が考えられた。次に術前血小板数（15 万/ μ l 未満）は、手術時間、術中輸血、動脈浸潤、門脈浸潤との相関を認めた。さらに、術前血小板数が 15 万/ μ l 未満の症例は、術前 CT で脾腫を認めた症例と相関を認めた。したがって、術前血小板数の低下は、腫瘍の進展により脾機能が亢進することによって生じた可能性が考えられる。術前 CRP 値は、基礎疾患の有無、術前貧血の有無、術前 Alb 値、手術時間、術中輸血の有無、リンパ節転移と相関していた。したがって、術前 CRP 値は患者の術前状態や腫瘍の進展度をある程度反映していることが示唆された。よって、PPS に用いた 3 因子は、病理学的進展度や最近腫瘍の悪性度との関連性が議論されている systemic inflammatory response を反映していると考えられた。

予後予測システムにおける最小スコア PPS 0 の症例は 5 年生存率 49.1%、MST が 50.6 ヶ月であり、進行膵癌の予後として他に類をみない好成績であった。これら PPS 0 の症例に関しては積極的な手術先行治療を考慮して良いと考えられる。現在、切除可能膵癌を含め、多くの膵癌に化学（放射線）療法後に手術治療を行う術前補助療法の臨床試験が多数行われているが、今後、この PSS 0 症例に対しても術前治療の有用性を検討すべきであると思われる。一方で PPS 0 以外のスコアの症例では早期に再発を認め、生存率も低値であることから、DP-CAR により切除可能と診断されても、手術治療を先行するべきではない可能性が高い。これらの症例に対しては、これまでの進行膵癌治療の経験に照らし、切除不能として十分な非手術治療を一定期間行い、その中での奏功（非増悪）例のみに対し根治的切除を行う、いわゆる adjuvant surgery の戦略が現在行い得る最も確実な治療法と考えた。

【結論】

術前血小板数、術前 CRP 値、術前 CA19-9 値を用いた予後予測スコアリングシステムは DP-CAR が適応となる局所進行膵体部癌に対して治療法を選択する上で有用な情報を提供できる。