

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	壺井 智史
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Preoperative Biliary Drainage in Cases of Borderline Resectable Pancreatic Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery (術前化学療法併用ボーダーライン切除可能膵癌に対する術前胆道ドレナージの検討)			
論文審査担当者			
主 査 教 授	大 段 秀 樹	印	
審査委員 教 授	末 田 泰二郎		
審査委員 准教授	村 上 義 昭		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>膵頭部癌による胆道閉塞に対する胆道ドレナージは、切除不能膵癌の場合には、Plastic stent (PS) に比べてステント開存期間が長く、ドレナージに起因する合併症発生率も低い Metal stent (MS) が標準的に使用されている。切除可能膵癌に対する術前胆道ドレナージ (Preoperative biliary drainage: PBD) の施行に関しては一定の見解は得られていない。van der Gaag らは、早期手術 (1 週間以内) が可能な症例では術前胆道ドレナージは不要であると報告している。しかし、早期手術が可能な症例は限られており、早期手術が不可能な症例に対しては、手術までの待機期間を考慮し胆道ドレナージが必要とされている。</p> <p>これまで手術を前提とした症例に対する胆道ドレナージ法は、MS 留置による手術への影響やコスト面から PS が一般的に使用されてきた。しかし、最近になり Borderline resectable (BR) 膵癌に対して術前治療が行われるようになり、術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy: NAC) による手術前期間の延長が、胆道系合併症の発生率を上昇させることが臨床上の問題となっている。</p> <p>そこで、今回著者は NAC 併用切除 BR 膵癌に対する PBD としての最適なドレナージ方法を明らかにすることを目的として検討を行った。</p> <p>2010 年 1 月～2014 年 12 月までに広島大学病院で PBD 併用 NAC を行った BR 膵癌 20 例を対象とした。施行した術前ドレナージ別に Plastic stent (PS) 群 (n=11) と Metal stent (MS) 群 (n=9) の 2 群に分類して、①NAC の延期と胆道ドレナージに起因する合併症発生率 (逆行性胆管炎、ステント閉塞、ステント逸脱)、②ドレナージに使用する stent が周術期の因子 (出血量、手術時間、術後在院日数) および術後合併症の発生に与える影響、③診断から手術までの入院費用 (外来化学療法は除く) について検討を行った。</p> <p>著者の施設では NCCN ガイドライン 2012 を参考に、BR 膵癌を以下のように定義している。BR 膵癌とは、①遠隔転移がない、②上腸間膜静脈、門脈への片側性以上の狭窄または短区間の閉塞を認める、③肝動脈への隣接・短区間の encasement または上腸間膜動脈・腹</p>			

腔動脈への半周性以下の腫瘍の隣接を認めるものとした。

術前化学療法レジメンは、Gemcitabine と S-1 の併用療法(GS therapy)を 3 コース施行した。Gemcitabine は day1、day8 に 1000mg/m²を投与した。S-1 は day1 から day14 に 80mg/body (Body Surface Area<1.25m²) もしくは 100mg/body (Body Surface Area≥1.25m²) を投与した。3 コース終了後に MDCT を施行して、RECIST の判定基準に基づき SD もしくは PR 以上の効果が得られた場合に手術を行った。

まず、NAC の延期と胆道ドレナージに起因する合併症発生率に関する検討を行ったところ、術前化学療法延期では全合併症で検討を行うと、PS 群では 9 例、MS 群では 1 例の延期を認めた(p=0.01)。そのうち PS 群 1 例、MS 群 1 例は骨髄抑制による化学療法延期だった。胆道ドレナージに起因する NAC の延期は、PS 群 8 例、MS 群 0 例であり、有意に MS 群で低かった(p=0.01)。胆道ドレナージに起因する合併症発生率は、MS 群では 0%(0/9)、PS 群では 72.7%(8/11)で、その内訳は閉塞が 4 回、逸脱が 2 回、逆行性胆管炎が 1 回であった(p=0.01)。胆道ドレナージに起因する累積合併症発生率を Kaplan-Meier 法で検討したところ、MS 群では 60 日で 0%、90 日で 0%、PS 群では 60 日で約 45%、90 日で約 60%であり、有意に MS 群が低率だった。(log rank p=0.012)。

次にドレナージに使用する stent の周術期因子に与える影響について検討した。MS 群と PS 群それぞれ出血量は、960.5ml/1450ml(p=0.11)、手術時間は 358.5 分/469 分(p=0.05)、術後在院日数は 19 日/21 日(p=0.15)だった。術後合併症では PS 群 2 例(18%)、その内訳は肝壊死 1 例、胆管炎 1 例であった。MS 群では 3 例(33%)で、その内訳は腹腔内膿瘍 1 例、胆管炎 1 例、腸管壊死 1 例であり(p=0.94)、周術期の因子に有意差は認めなかった。

また手術までの入院費用に関しては、他院からの転院のため費用の計算ができなかった PS 群の 2 例は今回の検討から除外し、PS 群 9 例、MS 群 9 例で検討を行った。入院費用の中央値は PS 群 13650 ドル、MS 群が 10580 ドルであり、2 群間で有意差はみられなかった(p=0.19)。

よって、PBD として MS を留置することで胆道ドレナージに起因する術前化学療法延期を減らすことが可能となり、予定した術前化学療法が可能であった。PBD として MS を留置して NAC を行うことで、周術期の偶発症を増加させないことが証明された。さらに、化学療法施行中に発生する胆道ドレナージに伴う合併症の発生を減少させ、安定した胆道ドレナージが行えることにより、十分量の抗癌剤が短期間に集中して投与することが可能となり、腫瘍縮小効果が最大限得られる可能性があると考えられる。また、MS はステント 1 本当たりの単価は高価であるが、PS 留置では少なくとも 1 回以上のステント交換が必要となることが多く、PS 留置では PBD に MS を留置することと同等からそれ以上の医療費がかかる可能性がある。そのため今回の研究で PBD として PS を留置することが必ずしも安価ではないことが明らかになった。PBD として MS を留置することは、PS を留置する場合と比較して医療経済的にも不利益とならない可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は術前化学療法併用 Borderline resectable 膵癌に対する術前胆道ドレナージ法は、PS よりも MS が有用であることを明らかにした点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。