



Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival after reductive surgery plus percutaneous isolated hepatic perfusion for hepatocellular carcinoma: a retrospective...

Arai, Keisuke

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2018-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7160号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007160>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival after reductive surgery plus percutaneous isolated hepatic perfusion for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis

肝細胞癌に対する減量切除後経皮的肝灌流化学療法における術前リンパ

球好中球比は生存予測因子である

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

肝胆膵外科学

(指導教員：福本 巧教授)

荒井 啓輔

はじめに

肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma: HCC、以下 HCC) は世界で 6 番目に多い癌であり、癌関連死の原因としては 3 番目に多い。長期生存を得るためには外科的切除が最も望ましいが、腫瘍の進展範囲や肝硬変に由来する肝機能低下のため手術適応とならないことも多く、手術適応となるのは 10-37% 程度と言われている。中でも門脈腫瘍栓 (Portal vein tumor thrombus: PVTT、以下 PVTT) を伴う多発 HCC は急速に病状が進展し、予後が非常に悪いため、予後を改善すべく集学的治療が試みられている。経皮的肝灌流化学療法 (Percutaneous isolated hepatic perfusion: PIHP、以下 PIHP) は肝に限局して抗癌剤を投与する方法であるが、これにより通常量の 10 倍の抗癌剤の投与が可能となり、また、全身への抗癌剤の暴露を減らすことで副作用を軽減することができるようになった。我々はこれまでに PVTT を伴う HCC 患者に対し、主腫瘍側の減量肝切除後に残肝に対して PIHP を施行する 2 段階治療が安全かつ効果的であることを示してきた。しかし、2 段階治療が成功した患者の中にも予後が良い患者と悪い患者がおり、適切な症例の選択が必要であると考えられた。以前にも術後の血清 des-c-carboxy prothrombin 値と腫瘍縮小率が生存に対する独立した予後予測因子であることを示したが、これらは術後因子であり、術前の

患者選択には有用とは言えなかった。

これまでの報告で、HCCに対する肝切除、肝移植、ラジオ波焼灼術や肝動脈化学塞栓療法において、全身性の炎症反応が予後と相関することが示唆されている。また、好中球リンパ球比 (Neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR、以下 NLR) や血小板リンパ球比 (platelet-to-lymphocyte ratio: PLR、以下 PLR) が HCC 患者の予後を予測する炎症性スコアとして提案されている。そこで今回我々は術前 NLR と PVTT を伴う進行多発 HCC 患者の予後との関連について検討した。

方法

対象：2000年1月から2014年12月までに、当院で2段階治療を企図して減量切除を行った門脈主幹 (VP4) および門脈一次分枝 (VP3) の腫瘍栓を伴う進行多発 HCC の患者 47 名を対象とした。これらの患者は両葉に存在するなどの腫瘍の局在や主要な脈管に存在する門脈腫瘍栓のために根治的な外科的切除、局所焼灼療法あるいは肝動脈化学塞栓療法を行われなかった。また、全例で2段階治療に耐用する十分な肝予備能があると考えられた。血球数を含む血液生化学的検査は減量切除および PIHP の術前 1-24 日前行われた。減量切除においては腫瘍栓摘出術が併施された。実際の治療経過は図 1 に示すがごとくであり、5 例で肝機能低下、感染、あるい

はカテーテル留置不能により術後 PIHP が施行できずに除外となり、残りの 42 例で 2 段階治療を完遂できた。HCC は術後の病理組織診にて診断された。

定義：PIHP 前 NLR/術前 NLR が 1 より大きいとき、術後 NLR 変化を増加とし、1 以下のとき減少とした。HCC の臨床的な病期分類は日本肝癌研究会による原発性肝癌取扱い規約第 6 版の TMN 分類に従った。術後合併症は Clavien-Dindo 分類の基準に則って評価し、Grade III 以上の合併症を重症例とした。腫瘍奏効率は PIHP 前後の CT 検査所見により、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドラインを用いて評価した。全生存期間は減量肝切除から患者の死亡あるいは最終フォローアップ日の期間とした。

統計学的解析：2 変数については Mann-Whitney の U 検定、カイニ乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用い、生存期間解析はログ・ランク検定を、複数の共変量についての生存時間解析はコックス比例ハザード分析を用いて解析した。NLR と PLR の最適なカットオフ値は ROC 曲線と AUROC を用いて算出した。すべての統計学的解析は JMP12.0.1 を用いて行い、両側検定にて $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結果

患者背景：両葉多発 HCC を有した 47 例中 44 例で 3 区域以上の肝切除術を施行され、その内訳は 8 例が肝左葉切除、7 例が肝拡大肝左葉切除、24 例が肝右葉切除、5 例が拡大肝右葉切除であった。残りの 3 例では亜区域切除が施行された。拡大葉切除を施行した 32 例では門脈切開により門脈腫瘍栓摘出術が行われた。術式に関わらず、全ての患者に術後残肝腫瘍が存在した(図 1)。

2 段階治療が完遂された 42 症例の患者背景は男性 37 例(88%)、女性 5 例(12%)で、年齢の中央値は 61.5 歳(IQR 54.75-68.0 歳)であった。フォローアップ期間の中央値は 18 ヶ月(IQR 11-27 ヶ月)であった。VP4 を伴ったのは 28 例(67%)で VP3 は 14 例(33%)であった。5 例で主要肝静脈に脈管侵襲を認めた、そのうち 3 例に下大静脈腫瘍栓を認めた。術前 NLR および術前 PLR の中央値はそれぞれ 3.1(IQR 2.185-4.225)と 120.33(IQR 88.4575-174-915)で、PIHP 前 NLR の中央値は 2.39(IQR 1.883-3.23)であった。術後 NLR 変化が増加したのは 11 例(26%)で減少したのは 31 例(71%)であった。その他の患者背景は表 2 に示した通りであった。

NLR のカットオフ値の算出：2 段階治療が行われた HCC 患者 42 例において術前 NLR と生存との関連を検討するため ROC 曲線による解析を行った。AUROC は 0.674 で、最適なカットオフ値は 2.346 と算出された(図 2a)。

PIHP 前 NLR についても同様に ROC 曲線による解析を行ったところ、AUROC は 0.645、最適なカットオフ値は 1.937 と算出された(図 2b)。そこで我々は術前 NLR のカットオフ値を 2.3、PIHP 前 NLR のカットオフ値を 1.94 と設定した。

コックス比例ハザード分析による単変量および多変量解析：表 3 に単変量解析を用いた 2 段階治療後の生命予後に関連する予後因子を示した。死亡に対するコックス比例ハザード分析の単変量解析では術前 NLR > 2.3(p = 0.022)と病期分類 IVB(p = 0.010)が危険因子としてあげられた。これら 2 つの因子に関して多変量解析を行ったところ術前 NLR > 2.3(HR 2.329; 95%CI 1.058-5.667; p=0.035)が生命予後に対する独立した危険因子であることが示された(表 4)。

術前 NLR 低値群と高値群の予後比較：表 3 に術前 NLR > 2.3 の患者群と術前 NLR ≤ 2.3 の患者群の生存曲線を示す。術前 NLR > 2.3 であった 29 例では 1 年生存率 62%、3 年生存率 8%、5 年生存率 8%で、生存期間中央値は 14.9 ヶ月であった。術前 NLR ≤ 2.3 であった 13 例では 1 年生存率 83%、3 年生存率 49%、5 年生存率 28%で、生存期間中央値は 26.1 ヶ月であった。2 群における PIHP 後の腫瘍奏効率との関連を検討したところ、術前 NLR と腫瘍奏効率とは相関を認めなかった(表 5)。

結論

術前 NLR は門脈腫瘍栓を伴う進行多発 HCC に対する 2 段階治療における
予後予測因子である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2784 号	氏 名	荒井 啓輔
論文題目 Title of Dissertation	Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival after reductive surgery plus percutaneous isolated hepatic perfusion for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis 肝細胞癌に対する減量切除後経皮的肝灌流化学療法における術前リンパ球好中球比は生存予測因子である		
審査委員 Examiner	主 査 林 祥 剛 Chief Examiner 副 査 小 谷 穰 治 Vice-examiner 副 査 西 村 善 博 Vice-examiner		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

要旨

肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma: HCC)は世界で6番目に多い癌であり、癌関連死の原因としては3番目に多い。長期生存を得るためには外科的切除が最も望ましいが、腫瘍の進展範囲や肝硬変に由来する肝機能低下のため手術適応とならないことも多く、手術適応となるのは10-37%程度と言われている。中でも門脈腫瘍栓(Portal vein tumor thrombus: PVTT)を伴う多発HCCは急速に病状が進展し、予後が非常に悪い。予後を改善すべく集学的治療が試みられている。経皮的肝灌流化学療法(Percutaneous isolated hepatic perfusion: PIHP)は肝に限局して抗癌剤を投与する方法であるが、これにより通常量の10倍の抗癌剤の投与が可能となり、また、全身への抗癌剤の暴露を減らすことで副作用を軽減することができるようになった。申請者らはこれまでにPVTTを伴うHCC患者に対し、主腫瘍側の減量肝切除後に残肝に対してPIHPを施行する2段階治療が安全かつ効果的であることを示してきた。しかし、2段階治療が成功した患者の中にも予後が良い患者と悪い患者がおり、適切な症例の選択が必要であると考えられた。以前にも術後の血清des-c-carboxy prothrombin値と腫瘍縮小率が生存に対する独立した予後予測因子であることを示したが、これらは術後因子であり、術前の患者選択には有用とは言えなかった。

これまでの報告で、HCCに対する肝切除、肝移植、ラジオ波焼灼術や肝動脈化学塞栓療法において、全身性の炎症反応が予後と相関することが示唆されている。また、好中球リンパ球比(Neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR)や血小板リンパ球比(platelet-to-lymphocyte ratio: PLR)がHCC患者の予後を予測する炎症性スコアとして提案されている。そこで今回、申請者らは術前NLRとPVTTを伴う進行多発HCC患者の予後との関連について検討した。

対象: 2000年1月から2014年12月までに、2段階治療を企図して減量切除を行った門脈主幹(VP4)および門脈一次分枝(VP3)の腫瘍栓を伴う進行多発HCCの患者47名を対象とした。これらの患者は両葉に存在するなどの腫瘍の局在や主要な脈管に存在する門脈腫瘍栓のために根治的な外科的切除、局所焼灼療法あるいは肝動脈化学塞栓療法を行われなかった。また、全例で2段階治療に耐用する十分な肝予備能があると考えられた。血球数を含む血液生化学的検査は減量切除およびPIHPの術前1-24日前に行われた。減量切除においては腫瘍摘出術が併施された。5例で肝機能低下、感染、あるいはカテーテル留置不能により術後PIHPが施行できず除外となり、残りの42例で2段階治療を完遂できた。HCCは術後の病理組織診にて診断された。

定義: PIHP前NLR/術前NLRが1より大きいとき、術後NLR変化を増加とし、1以下のとき減少とした。HCCの臨床的な病期分類は日本肝癌研究会による原発性肝癌取扱い規約第6版のTMN分類に従った。術後合併症はClavien-Dindo分類の基準に則って評価し、GradeIII以上の合併症を重症例とした。腫瘍奏効率はPIHP前後のCT検査所見により、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)ガイドラインを用いて評価した。全生存期間は減量肝切除から患者の死亡あるいは最終フォローアップ日の期間とした。2変数についてはMann-WhitneyのU検定、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用い、生存期間解析はログ・ランク検定を、複数の共変量についての生存時間解析はコックス比例ハザード分析を用いて解析した。NLRとPLRの最適なカットオフ値はROC曲線とAUROCを用いて算出した。すべての統計学的解析はJMP12.0.1を用いて行い、両側検定にて

$p < 0.05$ をもって有意差ありとした。患者背景：両葉多発 HCC を有した 47 例中 44 例で 3 区域以上の肝切除術を施行され、その内訳は 8 例が肝左葉切除、7 例が肝拡大肝左葉切除、24 例が肝右葉切除、5 例が拡大肝右葉切除であった。残りの 3 例では亜区域切除が施行された。拡大葉切除を施行した 32 例では門脈切開により門脈腫瘍栓摘出術が行われた。術式に関わらず、全ての患者に術後残肝腫瘍が存在した。2 段階治療が完遂された 42 症例の患者背景は男性 37 例(88%)、女性 5 例(12%)で、年齢の中央値は 61.5 歳(IQR 54.75-68.0 歳)であった。フォローアップ期間の中央値は 18 ヶ月(IQR 11-27 ヶ月)であった。VP4 を伴ったのは 28 例(67%)で VP3 は 14 例(33%)であった。5 例で主要肝静脈に脈管侵襲を認めた、そのうち 3 例に下大静脈腫瘍栓を認めた。術前 NLR および術前 PLR の中央値はそれぞれ 3.1(IQR 2.185-4.225)と 120.33(IQR 88.4575-174-915)で、PIHP 前 NLR の中央値は 2.39(IQR 1.883-3.23)であった。術後 NLR 変化が増加したのは 11 例(26%)で減少したのは 31 例(71%)であった。NLR のカットオフ値の算出：2 段階治療が行われた HCC 患者 42 例において術前 NLR と生存との関連を検討するため ROC 曲線による解析を行った。AUROC は 0.674 で、最適なカットオフ値は 2.346 と算出された。PIHP 前 NLR についても同様に ROC 曲線による解析を行ったところ、AUROC は 0.645、最適なカットオフ値は 1.937 と算出された。術前 NLR のカットオフ値を 2.3、PIHP 前 NLR のカットオフ値を 1.94 と設定した。コックス比例ハザード分析による単変量および多変量解析、単変量解析を用いた 2 段階治療後の生命予後に関連する予後因子を示した。死亡に対するコックス比例ハザード分析の単変量解析では術前 NLR > 2.3 ($p = 0.022$)と病期分類 IVB($p = 0.010$)が危険因子としてあげられた。これら 2 つの因子に関して多変量解析を行ったところ術前 NLR > 2.3 (HR 2.329; 95%CI 1.058-5.667; $p=0.035$)が生命予後に対する独立した危険因子であることが示された。術前 NLR > 2.3 であった 29 例では 1 年生存率 62%、3 年生存率 8%、5 年生存率 8%で、生存期間中央値は 14.9 ヶ月であった。術前 NLR ≤ 2.3 であった 13 例では 1 年生存率 83%、3 年生存率 49%、5 年生存率 28%で、生存期間中央値は 26.1 ヶ月であった。術前 NLR と腫瘍奏効率とは相関を認めなかった。術前 NLR は門脈腫瘍栓を伴う進行多発 HCC に対する 2 段階治療における予後予測因子となった。

本研究は、門脈腫瘍栓を伴う肝癌患者に対し行われる主腫瘍側の減量肝切除後に残肝に経皮的肝灌流化学療法を施行する 2 段階治療について、生存に対する独立した予後予測因子についての研究であるが、その新たな予後予測因子として、好中球リンパ球比(Neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR)が有効となる可能性を示唆した重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。