

原著

透析患者における遊離皮弁再建手術症例を伴う頭頸部癌治療の有用性の検討

井上 準*, 久場 潔実, 林 崇弘, 小柏 靖直,
蝦原 康宏, 中平 光彦, 菅澤 正

埼玉医科大学国際医療センター 頭頸部腫瘍科・耳鼻咽喉科

我が国の透析患者数は年々増加し2017年には33万人を超え、透析技術・管理の進歩に伴い長期生存が可能となっており、高齢透析患者の増加と共に悪性腫瘍の治療機会が増加することが予想される。当然ながら、透析患者に対する手術治療に関してはさまざまな合併症やリスクがあるが、頭頸部癌領域において透析患者に関する手術治療に関する報告は少ない。

そこで、今回我々は透析中の患者に対して侵襲の高い頭頸部癌外科治療を行った場合の利益やリスクを知ることを目的として、透析中の患者に当院で遊離皮弁再建を伴う頭頸部癌手術を行った症例について検討を行った。対象は、2007年4月から2018年12月まで当院で遊離皮弁再建手術を行った慢性透析患者10例とした（男性6例、女性4例、平均年齢71.3歳）、原発部位は口腔癌7例、喉頭癌1例、下咽頭癌1例、顎下腺癌1例であった。維持透析期間は平均3.7年で術後合併症は60%に認めた。3年粗生存率は30%、3年疾患特異的生存率は54.9%であった。当院舌遊離皮弁再建症例との比較では3年粗生存率で有意に舌再建症例の方が良好な結果であった（ $P=0.01$ ）が、一方3年疾患特異的生存率では有意差を認めなかった（ $P=0.38$ ）。また、局所制御率は90%と良好な結果であった。

術後合併症のリスクは増加するものの、予後、局所制御に関しては癌の良好な制御が得られるため、透析患者においても遊離皮弁再建を伴う頭頸部癌外科治療は有用であると考えられる。

J Saitama Medical University 2021; 48(1): 12-17

(Received July 9, 2020/Accepted February 1, 2021)

Keywords: head and neck cancer, free flap reconstructive surgery, maintenance dialysis, complications

はじめに

日本の透析患者数は年々増加し2017年には33万人を超え、毎年約4万人が透析導入されている。また透析技術・管理の進歩に伴い長期生存が可能となっている。2007年以降、透析患者の悪性腫瘍による死亡率は増加し、2018年では感染症や心不全に次いで3位となっている¹⁾。今後、透析患者の高齢化に伴い、悪性腫瘍の治療機会が増加することが予想される。

麻酔薬、抗凝固薬、周術期の透析方法や患者管理方法の改善・進歩によって、透析患者の手術適応は拡大し、実際に手術が施行され良好な結果が報告されている²⁾。一方、透析患者に対して頭頸部癌の手術加療を行った場合のリスクや得られる利益については報告が極めて少ないのが現状である。そこで、今回我々は透析中の患者に侵襲の大きな治療である遊離皮弁再建を伴う頭頸部癌手術を行った場合に、

術後合併症の頻度、生命予後について検討を行うことを目的として検討を行ったので報告する。

対象と方法

2007年4月から2018年12月に当院で維持透析中に再建手術を行った全患者を対象とした。各患者の診療録から、性別、年齢、病歴、血液データ、手術情報、術後経過、病理結果などの診療情報を抽出し、術後合併症と生命予後をアウトカムとして評価した。予後の評価としては、コントロール群として2007年4月から2014年12月までに当院での遊離皮弁移植を伴う病期IVの舌癌手術39症例のコントロール群と比較した。生存率の算出はKaplan-Meier法を、2群間の評価はLog-rank法、t検定を、因子の検討にはロジスティクス回帰分析を用いた。 $P<0.01$ を有意差とした。本研究は埼玉医科大学国際医療センターIRBの承認を受けた【承認番号19-053】。

*著者連絡先：埼玉医科大学国際医療センター 頭頸部腫瘍科・耳鼻咽喉科 〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1 Tel: 042-984-4111 Fax: 049-226-2237 [令和2年7月9日受付/令和3年2月1日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

結果

1) 患者背景

対象となった症例は10例（男性6例 女性4例）、平均年齢は71.3歳（64～79歳）であった。

原発部位は下歯肉癌3例、舌癌2例、頬粘膜癌1例、口腔底癌1例、顎下腺癌1例、喉頭癌1例、下咽頭癌1例であり、口腔癌が7割を占めていた。組織型は扁平上皮癌9例、Spindle cell carcinoma 1例であった。臨床病期はStage IIIが1例、Stage IVが9例と全例が進行癌であった。

透析導入の原因疾患として糖尿病7例、腎硬化症1例、腎低形成1例、多発嚢胞腎1例と糖尿病が7割を占めていた。透析導入平均年齢は67.6歳（60～75歳）、維持透析の平均期間は3.7年（0～8年）であった。

2) 手術・周術期・合併症

術前血液データの平均はヘモグロビン（以下Hb）11.5 g/dL [8.5～14.3]、ヘマトクリット（以下HCT）36.0% [27.9～40.1]、総蛋白（以下TP）7.5 g/dL [7.1～7.7]、アルブミン（以下Alb）4.0 g/dL [3.4～4.9]、ヘモグロビンA1c（以下HbA1c）5.6% [4.7～6.9]であった（Table 1）。

手術の平均時間は519.2分（360～656分）、平均出血量は234.6 ml（55～732 ml）、術中の平均補液量は1930 ml（650～3250 ml）であった。

再建に用いた移植組織はそれぞれの欠損にあわせて選択

しており、遊離腹直筋皮弁6例、遊離空腸2例、遊離前外側大腿筋皮弁1例、遊離腓骨皮弁1例であった。

術後合併症は創部感染・膿瘍形成が5例、皮弁血流不全が1例で、皮弁血流不全では再手術にて大胸筋皮弁で再再建となった。入院の平均期間は78.5日（21～163日）であった。

合併症のリスクに関して、術前血液データ、手術時間や出血量など因子の検討を行った。有意差は認められなかったものの、TP・Alb・Hbにおいては危険因子となる傾向を認めた。また加えて、手術時間も危険因子となる可能性が示唆された（Table 2）。

3) 予後

無増悪生存期間（PFS）は23ヶ月（2.4～49.3ヶ月）、全生存期間（OS）は26.2ヶ月（5.2～49.3ヶ月）、局所制御率は90%であった。3年粗生存率は30%、3年疾患特異的生存率は54.9%であった（Fig. 1, 2）。

Table 1 Preoperative blood test values

	Average (range)	SD
Hb	11.5g/dL (8.5~14.3)	1.56
HCT	36.0% (27.9~40.1)	3.57
TP	7.5g/dL (7.1~7.7)	0.21
Alb	4.0g/dL (3.4~4.9)	0.41
HbA1c	5.6% (4.7~6.9)	0.73

Hb: hemoglobin, HCT: hematocrit, TP: total protein, Alb: albumin, HbA1c: hemoglobin A1c, SD: standard deviation.

Table 2 Examination of factors affecting complications

Parameter	Univariate analysis*		
	Odds Ratio	95%CI	p value
TP	4	0.21-75.7	0.35
Alb	6	0.35-102	0.21
Hb	15	0.66-340	0.08
HCT	1.67	0.07-37.7	0.75
HbA1c	0.67	0.02-18.1	0.81
surgery time	15	0.66-340	0.09
blood loss	0.5	0.04-6.7	0.6
intraoperative fluid replacement volume	0.5	0.04-6.7	0.6
dialysis period	0.33	0.02-5.3	0.44
NLR	0.33	0.02-5.3	0.44

TP: total protein, Alb: albumin, Hb: hemoglobin, HCT: hematocrit, HbA1c: hemoglobin A1c, NLR: neutrophile-lymphocyte ratio.

*Logistic regression analysis.

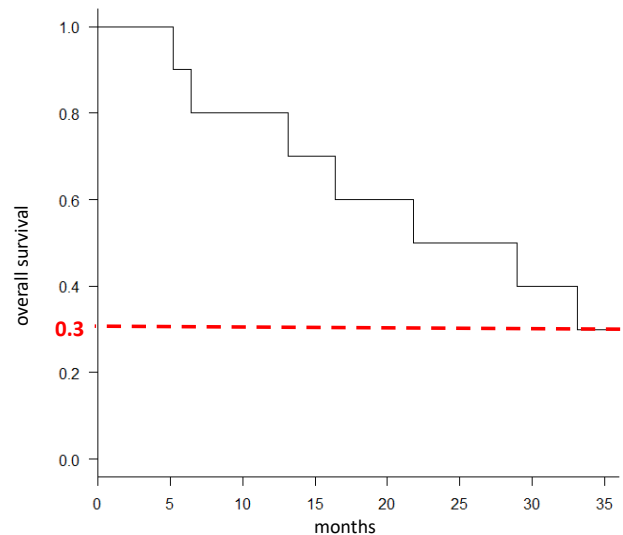


Fig. 1 Overall survival. (95% confidence interval 7-58%)

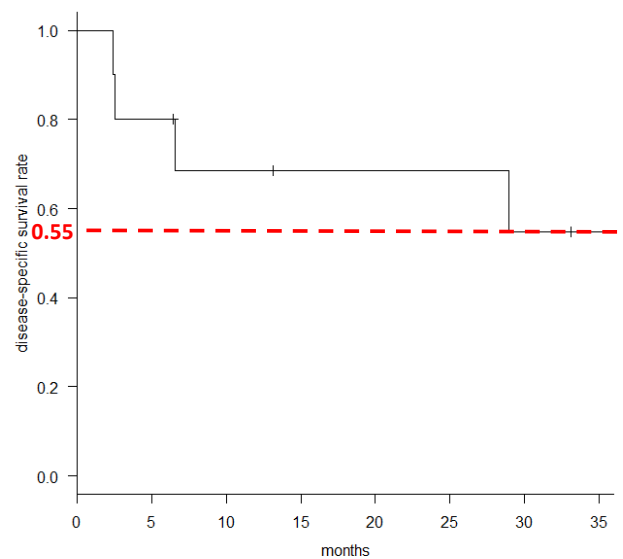


Fig. 2 Disease-specific survival in dialysis group. (95% confidence interval 16-79%)

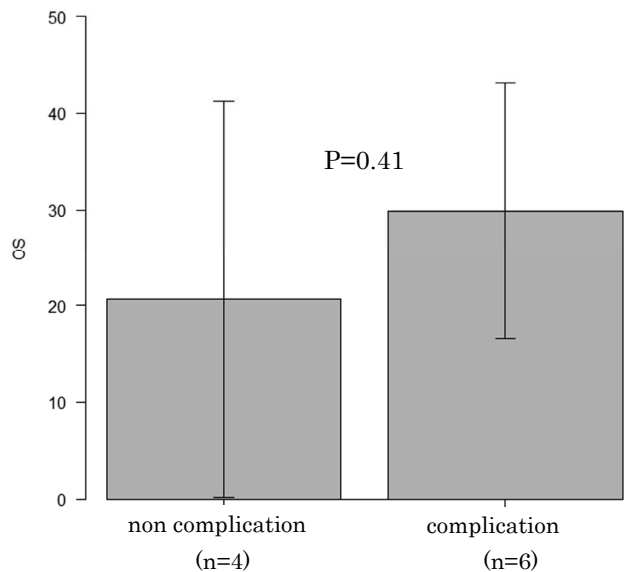


Fig. 3 Examination of the impact of postoperative complications on survival time.

術後合併症が生存期間に与える影響の検討として、合併症があった群となかった群においてOSの比較を行ったが、 $P=0.41$ と有意差を認めなかった (Fig. 3).

検討症例では口腔癌かつ進行癌が多くを占めていた。予後の比較対象として当院で治療を行った進行舌癌の症例と比較検討した。比較症例は2007年4月から2014年12月まで舌癌 stage IVに対して遊離皮弁再建手術を行った39例とした。(Table 3).

進行舌癌症例の局所制御率は79%であり、透析群の方が上回っていた。粗生存率の比較検討では $p=0.01$ と進行舌癌症例で有意に予後の延長を認めた (Fig. 4)が、疾患特異的生存率は $p=0.38$ と有意差は認められなかった (Fig. 5).

また透析患者の特徴的な因子において、予後に関する因子は有意差が明らかなものは認められなかった (Table 4).

考 察

透析技術・管理の進歩により透析患者の増加とその長期

Table 3 Clinical characteristics of dialysis group and advanced tongue cancer group

	dialysis group n=10		advanced tongue cancer group n=39	
	No.of patients	%	No.of patients	%
Median age(range)	71.3(64-79)	-	63.1(20-90)	-
Sex				
Male/Female	6/4	60/40	26/13	67/33
Staging				
Stage IV/III	9/1	90/10	39/0	100/0
Comorbidity	10	100	28	71

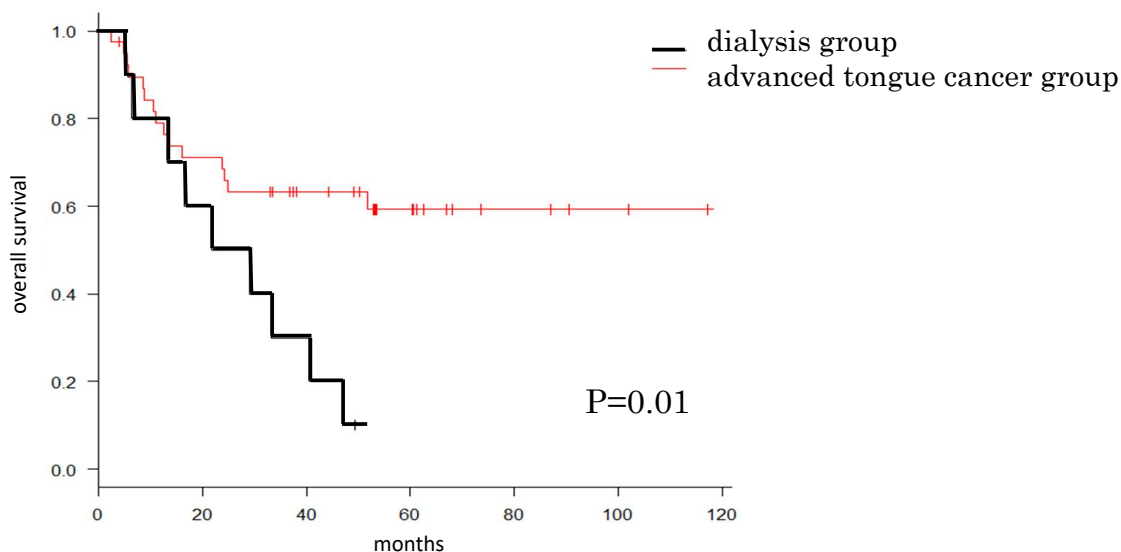


Fig. 4 Comparison of over all survival rate between dialysis group and advanced tongue cancer group.

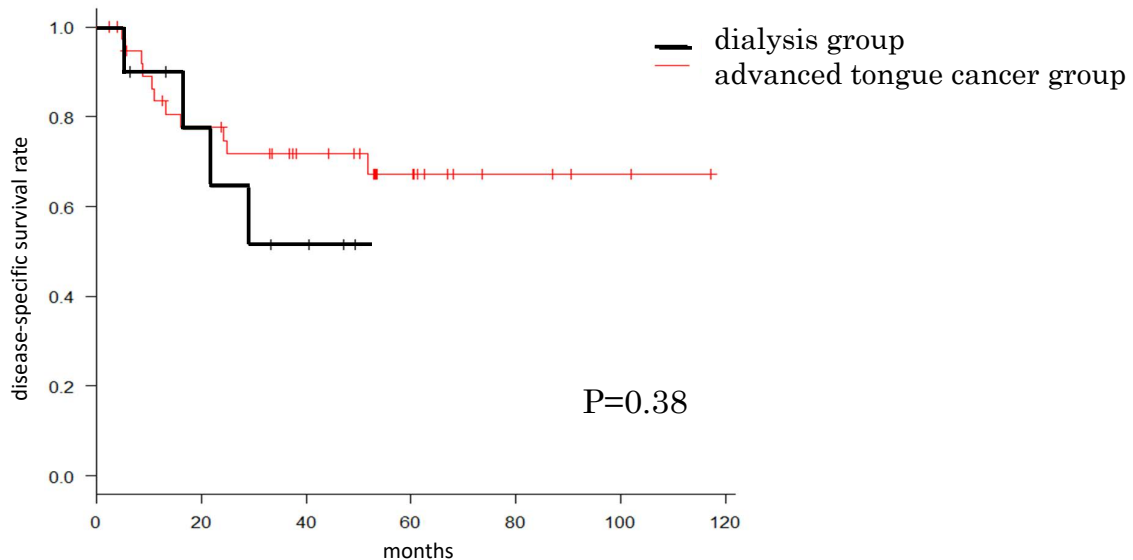


Fig. 5 Comparison of disease-specific survival rate between dialysis group and advanced tongue cancer group.

Table 4 Examination of factors affecting survival time

Parameter	Univariate analysis*		
	Odds Ratio	95%CI	p value
TP	12	0.51-280	0.12
Alb	2.25	0.18-28.3	0.53
Hb	1	0.07-12.6	1
HCT	1	0.04-22.2	0.75
HbA1c	0.5	0.02-11.1	0.66
surgery time	1	0.08-12.6	1
blood loss	6	0.35-102	0.21
intraoperative fluid replacement volume	1	0.07-12.6	1
dialysis period	1	0.07-12.6	1
NLR	6	0.35-102	0.21

TP: total Protein, Alb: albumin, Hb: hemoglobin, HCT: hematocrit, HbA1c: hemoglobin A1c, NLR: neutrophil-lymphocyte ratio.

*Logistic regression analysis.

生存が可能となってきた。2018年時点における日本の透析患者の平均年齢は69.99歳であり、75歳から84歳で最も多い。透析患者の高齢化に伴い死因も変化しており、1998年からは悪性腫瘍が脳血管障害を上回り、死因の3位となっている¹⁾。また、透析患者は悪性腫瘍に罹患しやすいとの報告もあり^{3,4)}、今後透析患者に対する悪性腫瘍の治療機会が増加することが考えられる。しかしながら、透析患者の悪性腫瘍に対する治療方針に関しては、治療に伴う合併症の観点から、治療強度を落とさざるをえない状況であったり、また治療自体を敬遠されたりしていると予想する。

透析患者における術後合併症の術前危険因子として、腹部手術で⁵⁾はHb<8 g/dL, Hct<20%, TP<6 g/dL, Alb<3.0 g/dLにおいて、術後の合併症が増加すると、また全手術を対象とした研究で⁶⁾はHb: 10~13 g/dL, Hct: 33~36%, TP: 6.5 g/dL以上を手術時の参考値と設定していると報告している。本研究においてもTP, Alb, Hbにおいて、同

様に術後合併症の危険因子となる傾向は認めため、術前危険因子の指標として参考になる可能性がある。加えて、本研究では手術時間が長いと合併症が多くなる傾向が認められたことから、迅速な手術が術後合併症を予防する可能性が示唆される結果と考える。

進行頭頸部癌の手術における遊離組織移植による再建手術で最も注意すべき合併症として、移植組織に関するものがある。移植を行う際、遊離組織への血流を保つため、一度切り離した組織への栄養血管を再建部近傍の血管と縫合する。高度な動脈硬化がある場合、吻合血管の閉塞や狭窄の危険性があり、皮弁組織の血流障害による脱落を引き起こす可能性が高くなる。透析患者においては、動脈硬化の合併が多く、遊離組織移植術が敬遠される要因の一つと考えられる。本研究において皮弁の血管・皮弁血流の合併症は1症例(10%)のみであった。本研究と同様の頭頸部再建の報告で⁷⁾は透析患者は80%に動脈硬化を有しているものの、動脈硬化が比較的軽度な吻合血管を選別することによって、動脈硬化のない症例との合併症の発生に差はないと述べ、透析を行っていない患者と同様にその施行を検討すべきであるとしている。今回の結果はこれを裏付ける結果であった。

術後合併症では60%と半数以上の症例で認められたが、結束ら⁸⁾の報告では頭頸部遊離皮弁再建8症例において合併症率50%、松尾ら⁹⁾6症例の報告では合併症率50%と他の報告と概ね同様の結果であった。術後合併症の主なもの創部感染であり、創部の開放や洗浄・陰圧閉鎖療法により治癒した。手術において、透析患者は腎不全による免疫機能の低下や透析に伴うサイトカインの産生は感染症を引き起こしやすい¹⁰⁾。また術後出血や術後感染症の危険性が高いこと、術後合併症、再手術率、院内死亡などが高いことが危惧されている^{11,12)}。本研究では合併症は認められたものの、いずれも局所処置で治癒が得られた。また周術期

死亡や生命危機となる合併症は認められなかったため、遊離再建手術を避ける理由にはならないと考えている。

2019年3月集計の全国がんセンター協議会の生存共同調査において、進行舌癌の5年生存率は49.3%、進行口腔癌の5年生存率は51.3%とほぼ同等であり、予後に関しては当院舌再建症例との比較を行った。3年粗生存率では有意に舌再建症例の方が予後が良い結果であったが ($p=0.01$)、3年疾患特異的生存率では $P=0.38$ と有意差を認めなかった。透析患者の平均余命は正常者と比べても劣る¹³⁾ことを考慮に入れると、非透析患者と同等の治療を行うことによって、同等の疾患特異的生存率が得られることが認められた。

以上より、透析患者に対する遊離皮弁再建を伴う頭頸部癌手術は、術後合併症は多いが、軽症なもののみで、癌制御の点では非透析患者との差は認められなかった。よって、侵襲の大きな治療である遊離皮弁再建を伴う頭頸部癌手術であっても、積極的に適応することは有用である。今後の問題点として、生理的に感染症を合併しやすい透析患者において、術後感染を減らすことが課題となる。

本論文の要旨は第43回日本頭頸部癌学会2019年6月13日～14日 金沢において発表した。

参考文献

- 1) 新田孝, 政金生, 花房規, 後藤俊, 阿部雅, 中井滋, 他. わが国の慢性透析療法の現況 (2018年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌 2019; 52: 679-754.
- 2) 中嶋章, 柴原伸, 日下守, 和辻利, 山本具, 上田陽, 他. 維持透析患者における手術症例の検討. 日本透析医学会雑誌 1999; 32: 1005-10.
- 3) Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki T, Wakui M, Saruta T, Osawa A. Incidence and mortality patterns of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patients. *Nephron* 1991; 59: 611-7.
- 4) Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 763-72.
- 5) 横田和, 内田久, 刑部恒, 他. 慢性腎不全による血液透析患者の腹部外科手術 (第2報) 術前危険因子の検討と手術成績. 日本臨床外科医学会雑誌 1992; 53: 1817-22.
- 6) 羽鳥基, 林 雅, 塩野昭, 蓮見勝, 武井智, 松井博, 他. 群馬大学医学部附属病院における維持透析患者の手術症例の検討. 日本透析医学会雑誌 2002; 35: 1447-51.
- 7) 石田勝, 牧野陽, 武石明, 内田満, 加藤孝, 清野洋, 他. 慢性腎不全・透析患者の頭頸部再建症例の検討. 日本マイクロサージャリー学会会誌 2009; 22: 324-30.
- 8) 結東寿, 黒柳拓, 阿久津泰, 竹下直, 原山幸, 志村英, 他. 透析患者の頭頸部癌再建手術症例の検討. 耳鼻咽喉科展望 2018; 61: 256-61.
- 9) 松尾美, 宮崎梨, 小池浩. 維持透析中に治療を行った頭頸部癌症例の検討. 頭頸部癌 2015; 41: 392-6.
- 10) 原 茂. 透析導入と主要合併症. 日本腎臓学会誌 2003; 45: 65-75.
- 11) Oresanya LB, Finlayson E. Elective surgery in dialysis patients: realistic risk information from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database: comment on "risk of major nonemergent inpatient general surgical procedures in patients on long-term dialysis". *JAMA Surg* 2013; 148: 143-4.
- 12) Apel M, Maia VP, Zeidan M, Schinkoethe C, Wolf G, Reinhart K, et al. End-stage renal disease and outcome in a surgical intensive care unit. *Crit Care* 2013; 17: R298.
- 13) 井関邦. 慢性透析患者の予後を考える. 大阪透析研究会会誌 1999; 17: 1-3.

Clinical evaluation of the usefulness of head and neck cancer treatment with free flap transfer among dialysis patients

Hitoshi Inoue*, Kiyomi Kuba, Takahiro Hayashi, Yasunao Kogashiwa,
Yasuhiro Ebihara, Mitsuhiko Nakahira, Masashi Sugasawa

Department of Head and Neck Surgery, Saitama Medical University International Medical Center

The number of dialysis patients in Japan has been increasing year by year. The number of patients exceeded 330,000 in 2017, with their long-term survival achieved by the progress of dialysis technology and management. Because the chances of treating malignant tumors for dialysis patients who have various complications and risks for surgical treatment are expected to increase in the future, surgeons have to take surgery and perioperative management more seriously. However, there are few reports on dialysis patients in the head and neck cancer surgery. The aim of this study is to know the benefits and risks of invasive head and neck cancer surgery for patients undergoing dialysis. The subjects were 10 chronic dialysis patients who underwent free flap reconstructive surgery at our hospital from April 2007 to December 2018 (6 males, 4 females, average age 71.3 years), and the primary site was 7 oral cancers, one laryngeal cancer, one hypopharyngeal cancer and one submandibular adenocarcinoma. The average maintenance dialysis period was 3.7 years and postoperative complications were observed in 60% of the cases. The 3-year overall survival rate was 30% and the 3-year disease-specific survival rate was 54.9%. Compared with tongue reconstruction group in our institute, the 3-year overall survival rate was superior in the tongue reconstruction group ($P = 0.01$), but there was no significant difference in 3-year disease-specific survival rate ($P = 0.38$). The local control rate was 90%.

Although the risk of postoperative complication after free flap reconstructive surgery is high in dialysis patients, optimal treatment with head and neck oncological surgery is useful because it provides good control of cancer in terms of prognosis and local control.