

## 主 論 文

Risk factors of thrombosis in a single method of microsurgical head and neck reconstruction: A multi-institutional study of 773 reconstructions with a free jejunal graft after total pharyngolaryngoesophagectomy for hypopharyngeal cancer

(マイクロサージャリーによる頭頸部再建における血栓の危険因子：下咽頭癌に対する咽頭喉頭頸部食道摘出術後の遊離空腸移植 773 例の多施設共同研究)

### 【緒言】

現在、頭頸部癌切除後の再建において 遊離組織移植は標準的な治療法となっている。遊離組織移植における最悪の合併症は血管吻合部の血栓形成による移植組織の全壊死である。近年の症例数の多い報告によると、頭頸部再建における皮弁全壊死の率は 0.8~5.4% である。発生率はそれ程高くないが、発生すると大きな患者負担を強いることとなる。頭頸部再建における血栓形成の危険因子については、二期再建、低栄養、化学放射線同時併用療法、静脈移植、皮弁壊死後の救済手術などが報告されている。しかし、これまでの報告では切除範囲や再建方法が統一されておらず、ばらつきの大きなデータをまとめて解析している。また、これまでに頭頸部再建領域においては、吻合部血栓の危険因子について多変量解析を用いた検討はほとんど行われていない。

今回我々は、より信頼性の高い結果を導き出すため、切除範囲と再建方法を統一して多変量解析を行った。切除範囲は下咽頭癌に対する咽頭喉頭頸部食道摘出術に、再建方法は遊離空腸移植に限定し、血管吻合部の血栓形成の危険因子について解析した。咽頭喉頭頸部食道摘出術後の遊離空腸再建は、頭頸部再建のなかでは比較的単純な再建術であり、術式や技術によるばらつきが少なく、術後の成績を解析するには最も適していると考えられる。本研究は、日本における厚生労働省のがん研究助成金支援を受け調査した「下咽頭癌による咽頭喉頭頸部食道摘出術後の再建に関する多施設共同研究」により収集したデータを基に行った。

### 【材料と方法】

協力施設 12 施設において 1995 年 1 月から 2006 年 12 月の 11 年間に下咽頭癌に対し咽頭喉頭頸部食道摘出術後に遊離空腸移植による再建を施行された 773 例を対象とした。切除範囲や再建材料を統一するため、下咽頭癌に対する咽頭喉頭頸部食道摘出術後に遊離空腸移植によって再建された症例のみを対象とした。年齢、性別、発症(初発、再発)、術前合併疾患(糖尿病、心血管障害)、放射線照射既往、術前化学療法、出血量、手術時間、頸部郭清術式、血栓予防薬投与、血栓形成の有無を調査した。高血圧、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞の既往および合併を術前合併症の心血管障害としてまとめた。放射線照射既往には、原疾患あるいは他疾患により頭頸部に照射の既往のあるものを全て含めた。術前化学療法は原疾患に対するもののみを含めた。頸部郭清術式は、根治的頸部郭清かそれ以外の術式かでの 2 群に区別した。手術時間については、4 分位点で区切り、4 群に分けた。

血栓形成の危険因子について、ロジスティック回帰分析を用いて単変量および多変量解析でオッズ比(OR)を求めた。多変量解析では、再発例は除外し、初発例のみを対象として解析した。統計解析には SPSS を用いた。本研究には過去の多施設共同研究で収集したデータを利用した。過去に収集した症例データを使用して研究を行うにあたり、全協力施設の倫理委員会の承認を新たに取得した。

### 【結果】

全 773 例中 23 例(3.0%)で術後に吻合部血栓を認めた。移植空腸の全壊死は 16 例(2.1%)であった。再建手術時の平均年齢は 64.0 歳であった。平均手術時間は 582.0 分、平均出血量は 592.1 ml であった。

ロジスティック回帰分析による単変量解析の結果、再発と頸部郭清なしが有意な危険因子であった。多変量解析の結果、出血量増加が有意な血栓形成の危険因子(OR=1.24、出血量 100ml 増加あたり)だった。年齢、性別、循環器疾患の合併、照射既往、術前化学療法、プロstagランジン E1(PGE1)投与、手術時間に関しては有意差を認めなかった。

## 【考察】

今回は、術式等によるデータのばらつきをできる限り無くすため、下咽頭癌に対する咽頭喉頭頸部食道摘出術後に遊離空腸で再建された症例のみを対象とした。しかし、施設ごとの結果のばらつきは大きかった。癌に対する治療方針や、詳細な術式、周術期管理などに施設間で大きな差があるものと考えられた。また、過去に収集したデータを使用したため、性別の不明例が 264 例(34.2%)と多かった。もともと下咽頭癌は男性に多い疾患であるが、性別不明例の多さが結果に影響した可能性は否定出来ない。単変量解析では再発で有意に血栓形成の危険性が高かったが、再発という因子には照射や化学療法、頭頸部手術既往などの要素が含まれている。多変量解析においては、解析を単純化し信頼性を高めるため、再発例は除外し初発例のみを対象に解析を行った。

PGE1 投与については、単変量解析でも多変量解析でも血栓形成率に有意差を認めなかった。血栓形成のリスクの高い症例に PGE1 が選択的に使用されるといった、選択バイアスがかかっている可能性は否定出来ない。しかし、PGE1 の使用については施設間の差が大きく、ほぼ全例に使用している施設と、ほとんど使用していない施設に大きく分かれている。そのため選択バイアスの可能性は低いと考えている。血栓形成率は、血栓予防薬無投与群とほとんど差が無く、むしろ PGE1 投与群の方が若干高かった Riva らも遊離組織移植による頭頸部再建において、PGE1 の血栓予防効果は認められなかったと報告している。今回の結果もそれを支持するものであった。Davies の報告では、遊離皮弁において血栓予防薬の投与群と非投与群で血栓形成率に有意差を認めなかったが、再接着では投与群で有意に血栓形成率が低かったと報告している。遊離皮弁移植では、再接着に比べて血管等の条件が良いため、血栓予防薬は必要無いものと考えられる。さらに、頭頸部の血管は血流量が豊富で、四肢に比べて循環血液量が減少しても血流が保たれ易いため、血栓形成の危険性は比較的低いと考えられる。通常の頭頸部再建においては、遊離組織移植後の PGE1 の投与は不要である。しかし、血栓形成の危険が高い症例では、PGE1 などの血栓予防薬の投与を検討すべきであろう。

本研究では多変量解析の結果、出血量が吻合部血栓の有意な危険因子であった。これまでに同様の報告はみられず、本研究が初めてである。Yoshimoto らの報告では、単変量解析にて出血量が多いほど血栓形成率が高くなる傾向はあるが、有意差は認めなかった。彼らの研究には、様々な頭頸部癌症例が含まれており、再建材料も様々である。本研究では、切除範囲や再建方法を統一しており、さらに多変量解析を行ったので、有意差を認めたものと考えられる。しかし、なぜ出血量が多いほど血栓形成の危険性が高いのか、その機序は明確ではない。多量の出血が血圧低下や全身状態悪化を引きおこし血流低下から血栓形成の原因となった可能性がある。その他には、術者の技量が交絡因子となっている可能性もある。出血量を減らす努力や周術期の輸液・輸血をはじめとした全身管理上の注意が必要と考えられる。

Yoshimoto らは放射線化学同時併用療法(CCRT)が血栓形成の危険因子であると述べている。本研究では、CCRT については調査していない。化学療法と照射既往について別々に調査をしているが、いずれも有意な危険因子では無かった。ただし、照射範囲は調査していないため、血管吻合部が照射野内か照射野外かは区別出来ていない。通常は、術中にレシピエント血管の状態を確認し、照射の影響で状態が悪ければ別の血管を選択するはずである。つまり、かなりの選択バイアスがかかっていると考えられ、照射による真の影響を調査することは困難である。

Nakatsuka らは、一次再建よりも二次再建で有意に皮弁全壊死の危険性が高かったと報告している。本研究においても、初発よりも再発例で血栓形成率が高く、似たような結果となった。再発例では、頭頸部の手術既往や照射既往などにより、血栓形成の危険性が高くなると考えられる。単変量解析において頸部郭清なし群で有意に血栓形成率が高かったのは、再発例で既に郭清済みの症例が多く含まれていることが原因と考えられる。

## 【結論】

下咽頭癌にたいする咽頭喉頭頸部食道摘出術後の遊離空腸再建における、血栓形成の危険因子を多変量解析した。出血量増加が有意な危険因子であった。PGE1 による有意な血栓予防効果は認めなかった。通常の頭頸部再建において、PGE1 は不要と考えられた。本研究は、出血量が血栓形成の危険因子であるという初めての報告である。今後は、周術期の血圧や輸液・輸血などの全身管理が吻合部血栓に与える影響について、さらなる調査が必要と考える。