

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 阿部 馨
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1006 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 The clinical significance of distal spread differs according to the primary tumor location in rectal cancer.
(直腸癌における肛門側癌進展の臨床的意義は原発巣の局在により異なる)

論文審査委員 主査 教授 味岡 洋一
副査 教授 寺井 崇二
副査 准教授 小林 隆

博士論文の要旨

【背景】欧米と異なり本邦では直腸を直腸S状部 (RS), 上部直腸 (Ra) と下部直腸 (Rb) に区別している。腹膜反転部より肛門側に局在する下部直腸癌では, RS または Ra に局在する直腸癌に比べ予後が悪く, 側方方向へのリンパ流と結びつきがあることから, 側方リンパ節転移を来すリスクがある。このような生物学的特徴の違いから, 直腸癌の治療法も局在により違いがみられる。直腸癌とその肛門側癌進展 (distal spread: DS) の関係については, 手術における至適な遠位切離端を確保する観点と, DS があることの臨床的意義の観点から報告がされてきた。大腸癌治療ガイドライン2019年版では, cStage 0 から III までの直腸癌では腫瘍下縁が RS もしくは Ra にある場合は3 cm 以上, Rb にある場合は2 cm 以上の遠位切離端が必要であるとしている。これは直腸壁内および直腸間膜内の DS がこの範囲を超えることが稀であることが根拠になっている。一方で, 直腸癌における DS の臨床的意義について, 既報では, DS を認める症例は, 遠位切離端を確保した手術を行ったとしても, 術後に遠隔転移を来し予後不良であるとされてきた。しかし, 過去の報告では直腸内での腫瘍局在の違いによる影響は考慮されていなかった。申請者らは, RS または Ra に存在する直腸癌と Rb に存在する直腸癌との特徴の違いがあることから, DS のもつ臨床的意義が異なるという仮説を立てた。

【目的】直腸癌の DS が術後成績に与える影響を解析し, 直腸癌における DS の局在の違いによる臨床的意義を明らかにすること。

【方法】2000年から2008年までの間に術前治療を受けずに手術を施行した Stage I-III 直腸癌 287 例を対象とした。直腸切断術を施行した症例及び遠位切離端陽性の症例は除外した。直腸間膜全割標本を用いて, 腫瘍下縁の局在ごとに (RS/Ra と Rb) DS を検索した。そして, DS とその他の臨床病理学的因子との関連について統計学的に解析した。また, DS が予後, 局所制御に与える影響について統計学的に解析した。

【結果】(1) 局在 RS/Ra では, 185 例中 20 例 (10.8%) に DS を認めた。DS 距離中央値は 7.5 mm であり, 1 例に大腸癌治療ガイドライン 2019 年版で推奨される遠位切離端距離を超える DS を認め, 長さは 35 mm

であった。DSは、腫瘍最大径（50 mm以上）、深達度（T3/T4）、リンパ管侵襲あり、リンパ節転移ありとそれぞれ有意に関連していた（ $P = 0.027$, $P = 0.022$, $P = 0.041$, $P = 0.002$ ）。DSは、全生存率（overall survival: OS）と無再発生存率（relapse-free survival: RFS）で共に単変量・多変量解析において有意な予後因子ではなかった。局所再発を4例に認めたがその中でDSを認める症例はなかった。DSは累積局所再発率（cumulative local recurrence: CLR）と有意な関連を認めなかった。（2）局在Rbでは、102例中8例（7.8%）にDSを認めた。DS距離中央値は8.5 mmであり、大腸癌治療ガイドライン2019年版で推奨される遠位切離端距離を超える症例は認めなかった。臨床病理学的因子とDSの間には有意な関連は認めなかった。DSは、OSおよびRFSでは共に多変量解析において独立した予後不良因子であった（ $P = 0.002$, $P = 0.007$ ）。局所再発を8例に認め、その中で2例にDSを認めた。DSは、CLRでは単変量解析においてリスク因子であったが（ $P = 0.014$ ）、多変量解析において独立したリスク因子ではなかった。

【考察】DSは、RS/Raでは有意な予後不良因子ではなかったが、RbにおいてはOSおよびRFSに関して独立した予後不良因子であった。また、DSはCLRに関して、RS/Raでは有意な関連は認めず、Rbでは単変量解析においてリスク因子であったが、独立したリスク因子ではなかった。このことから、DSのもつ臨床的意義はRS/RaとRbにおいて異なり、RS/Raでは局所再発、遠隔転移再発いずれにも関連しない。一方で、Rbにおいては遠隔転移再発に関連し、その結果予後不良になることが本研究で初めて示唆された。RS/Raの場合と異なり、RbにおいてはDSと他の臨床病理学的因子と有意な関連を認めないことから、RbにおけるDSは、よく用いられる他の臨床病理学的因子からは独立した重要な病理学的因子である可能性がある。直腸癌手術時の遠位切離端端に関し本研究の結果からは、RS/Raでは3 cm、Rbでは2 cmを確保するという大腸癌治療ガイドライン2019年版の基準は妥当である。

【結論】直腸癌におけるDSの臨床的意義は原発巣の局在により異なる。DSはRS/Raでは有意な予後不良因子ではないがRbにおいて独立した予後不良因子である。

審査結果の要旨

本邦では直腸癌を直腸S状部（RS）、上部直腸（Ra）、下部直腸（Rb）に区別している。本研究では、直腸癌における肛門側癌進展（distal spread: DS）の臨床的意義は直腸癌の局在による異なるという仮説を立て、そのことを立証することを目的とした。

Stage I-III直腸癌287例を対象とし、RS/Ra癌、Rb癌のDSと臨床病理学的因子との関連、DSが予後、局所制御に与える影響を統計学的に解析した。RS/Ra癌では、DSは腫瘍最大径、深達度、リンパ管侵襲、リンパ節転移と有意に関連していたが、全生存率（overall survival: OS）と無再発生存率（relapse-free survival: RFS）、累積局所再発率（cumulative local recurrence: CLR）いずれにおいても有意な予後因子ではなかった。他方Rb癌では、DSと臨床病理学的因子との間に有意な関連はなかったが、DSはOS、RFSについて独立した予後不良因子であった。

以上より本研究は、DSの臨床的意義は直腸癌の局在（RS/Ra vs. Rb）により異なり、RS/Ra癌では予後不良因子ではなかったが、Rb癌では独立した予後不良因子であることを明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。