

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 荒引 みちる  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 1072 号  
学位授与の日付 令和 4 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 Verification of the Japanese staging system for rectal cancer, focusing on differences with the TNM classification  
(日本における直腸癌の臨床病期の検証—TNM 分類との違いに着目して—)

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 横山 純二

### 博士論文の要旨

【背景】日本における直腸癌の臨床病期は、大腸癌研究会 (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: JSCCR) による大腸癌取扱い規約に定められている。大腸癌取扱い規約の第 8 版から第 9 版への改訂は、対がん米国合同委員会 (American Joint Committee on Cancer: AJCC) による TNM 分類第 8 版でのリンパ節転移分類 N1, N2 の細分類に準拠するよう改訂された。つまり、JSCCR 第 9 版では、AJCC 第 8 版と同様に N1 は N1a (1 個), N1b (2, 3 個), N2 は N2a (4-6 個), N2b (7 個以上) に細分類がなされた。しかし、JSCCR 第 9 版と AJCC 第 8 版には、次の 2 つの相違点がある。一つ目の相違点は、JSCCR では N3 の概念、すなわち、腫瘍の栄養血管根部周囲のリンパ節である主リンパ節、及び側方リンパ節 (内腸骨動脈, 総腸骨動脈, 外腸骨動脈, 閉鎖動静脈の領域のリンパ節) があるという点である。二つ目の相違点は、JSCCR 第 9 版におけるリンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣 (Extranodal cancer tissue: EX) の取扱いが、AJCC 第 8 版における "tumor deposit" の取扱いと異なることである。EX は JSCCR 第 8 版で初めて定義され、JSCCR 第 9 版に継承された。EX は脈管/神経浸潤を認めるもの (Vascular/neural invasion: VAS/NI) と、それらの所見のないもの (Tumor nodule: ND) に分類される。JSCCR 第 8, 9 版において、ND はリンパ節転移として扱われ、リンパ節転移の分類に反映される。一方、VAS/NI は深達度の分類に反映される。AJCC 第 8 版で tumor deposit は、リンパ領域に存在する、明らかなリンパ節や脈管/神経構造を持たない腫瘍塊として定義されている。リンパ節転移がなく tumor deposit のみが存在する場合、深達度には影響はせず、N1c というリンパ節カテゴリーに分類される。リンパ節転移を 1 つ以上認める場合には、tumor deposit の数はリンパ節転移の分類に計上されない。本研究で申請者らは、JSCCR 第 9 版と AJCC 第 8 版との相違に着目し、JSCCR 第 9 版における直腸癌の予後予測能を検証した。

【目的】 JSCCR 第 9 版における直腸癌の予後予測能について、AJCC 第 8 版と比較して検証を行うこと。

【方法】 2000 年から 2005 年までの間に術前治療を受けずに根治手術を受けた Stage I-III 直腸癌 212 例を対象とした。原則的に、Stage III の患者には 5-FU 系抗癌剤 6 ヶ月間の術後補助化学療法が施行された。EX の評価には直腸間膜全割標本を用いた。(1) Fisher の正確確率検定を用い、EX と 9 つの臨床病理学的因

子（年齢，性別，腫瘍局在，腫瘍径，深達度，組織学的分化度，リンパ管浸潤有無，脈管浸潤有無，リンパ節転移有無）との関連を検討した。(2) JSCCR 第7, 8, 9版，及びAJCC 第8版の各規約の予後予測モデルとしての適合度について，赤池情報量基準 (Akaike information criterion: AIC)，及び concordance index (c-index) を用いて評価した。なお，適合度の高いモデルほど AIC は低値であり，c-index は高値となり 1.0 (100%) に近づく。

**【結果】** (1) ND は79例 (37%) に認め，腫瘍径 ( $\geq 40\text{mm}$ )，深達度 (T3, T4)，組織学的分化度 G3，リンパ管浸潤有，脈管浸潤有，リンパ節転移有 (N1, 2, 3) と有意に関連していた。VAS/NI は43例 (20%) に認め，腫瘍径 ( $\geq 40\text{mm}$ )，深達度 (T3, T4)，組織学的分化度 G3，リンパ管浸潤有，脈管浸潤有，リンパ節転移有 (N1, 2, 3) と有意に関連していた。(2) JSCCR 第7, 8, 9版，及びAJCC 第8版の各規約の予後予測モデルとしての適合度は，JSCCR 第9版 (AIC 759; c-index 0.708) が，JSCCR 第7版 (AIC 771; c-index 0.681)，JSCCR 第8版 (AIC 768; c-index 0.696)，AJCC 第8版 (AIC 766; c-index 0.691) に比して最も高く，予後予測正確度が最も高いことが明らかとなった。

**【考察】** 本研究では，JSCCR 第7版から第9版への改訂に伴い予後予測能が向上したこと，そして，JSCCR 第9版はAJCC 第8版と比較して，予後予測能が高いことが明らかとなった。JSCCR 第9版の予後予測能が，AJCC 第8版と比較して優れていた理由として，N3の概念（主リンパ節，及び側方リンパ節）とNDの取扱いの相違がある。腹膜翻転部より尾側の下部直腸癌では，主リンパ節及び側方へのリンパ節転移をきたす。N3は，これらのリンパ節に対する日本独自の概念である。欧米では，術前化学放射線療法が一般的であり，主リンパ節や側方リンパ節の郭清は省略される傾向がある。一方，日本では，主リンパ節及び側方リンパ節を郭清するD3リンパ節郭清を行う。また，NDの取扱いについては，JSCCR 第9版ではNDはリンパ節転移の個数として計算しリンパ節転移の分類に反映されるが，AJCC 第8版ではリンパ節転移の個数として計算されない。これらの相違が，JSCCR 第9版とAJCC 第8版の予後予測能に影響した可能性がある。

**【結論】** JSCCR 第9版は，AJCC 第8版と比較して直腸癌の予後予測能に優れており，術後経過観察及び術後補助化学療法等の判断を正確に行う上で有用である可能性が示唆された。

#### 審査結果の要旨

日本と欧米では直腸癌の臨床病期分類が異なっており，日本では大腸癌研究会 (JSCCR) による分類 (以下 JSCCR 第9版)，欧米では米国合同委員会 (AJCC) による分類 (以下 AJCC 第8版) が用いられている。本研究では Stage I-III 直腸癌 212 例を対象とし，JSCCR 第9版と AJCC 第8版の予後予測能について比較検証した。予後予測の検証には，AIC (赤池情報量基準：適合度が高いほど低値)，c-index (concordance index：適合度が高いほど高値) を用いた。その結果，予後予測モデルとしての適合度は JSCCR 第9版が AIC: 759、c-index: 0.708、AJCC 第8版が AIC: 766、c-index: 0.691 であり，JSCCR 第9版の予後予測正確度が AJCC 第8版よりも高かった。

JSCCR 第9版の予後予測正確度が AJCC 第8版よりも高かった理由として，日本では欧米と異なりリンパ節について N3 の概念（主リンパ節および側方リンパ節）があり，日本では N3 リンパ節の郭清を行っていることと，リンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣 (EX) の取扱いの違い，があると推定された。EX は日本、欧米共にリンパ節転移として扱われるが，日本では EX の個数を評価し N 因子のグレードを分けるのに対し，欧米ではリンパ節転移が 1 個以上認める場合は EX はリンパ節個数としては評価されない。これらのことが，JSCCR 第9版と AJCC 第8版での病期分類の予後予測能に影響した可能性が考えられる。

以上より本研究は，直腸癌の臨床病期分類について日本の分類が欧米の分類に比べ予後予測正確度が優れていることを明らかにし，その理由を考察した点において学位論文としての価値を認める。