

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	田村 博史
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博 (医) 第 1807 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
博士論文名	Prophylactic lateral pelvic lymph node dissection in stage IV low rectal cancer (Stage IV 下部直腸癌に対する予防的側方リンパ節郭清)
論文審査委員	主査 教授 寺井 崇二 副査 准教授 森山 雅人 副査 教授 若井 俊文

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

直腸癌は腫瘍の解剖学的位置によりリンパ流の方向が異なる。腹膜翻転部頭側に位置する場合、下腸間膜動脈とその分枝に沿ってリンパ節へ転移する。一方で、腫瘍が腹膜翻転部を越えて位置する下部直腸癌では、下腸間膜動脈に沿ったリンパ節だけではなく、内腸骨動脈とその分枝に沿った方向、側方リンパ節 (Lateral pelvic lymph node : LPLN) へ転移することが知られている。この考えに基づき、本邦では Stage II/III の下部直腸癌に対しては側方リンパ節郭清 (LPLND) が標準治療として行われている。一方で、欧米では LPLN 転移は遠隔転移と考えられているため、術前化学放射線療法 (Neoadjuvant chemoradiation therapy : NACRT) が標準治療となっている。本邦で LPLND が行われた約 20% に病理学的に LPLN 転移が認められているが、LPLND の臨床的意義は十分には明らかにされていない。この Stage II/III 下部直腸癌に対する予防的 LPLND の臨床的意義を明らかにするため、JCOG0212 が行われている。しかし、Stage IV 下部直腸癌に対する LPLND の有効性を報告した研究はなく、その臨床的意義は未だ明らかではない。本研究の目的は、LPLN 転移の認めない Stage IV 下部直腸癌に対する予防的 LPLND の臨床的意義を明らかにすることである。

#### 【方法】

2000 年 1 月から 2015 年 12 月までに当科及び新潟県立がんセンター新潟病院消化器外科で原発巣切除が施行された Stage IV 下部直腸癌患者 71 例の中で術前 LPLN 転移を認めない 50 例を対象とした。術前の LPLN 転移は、骨盤部造影 CT で最大径 10mm 以上のリンパ節と定義した。全例で NACRT は行われていなかった。対象 50 例の術式の内訳は、Total mesorectal excision (TME) + LPLND (LPLND 群) が 27 例、TME のみ (TME 群) が 23 例であった。これら 2 群間で 5 年全生存率、累積局所再発率を解析し、後方視的に比較検討した。観察期間の中央値は 24(1-130) か月であった。5 年全生存率と累積局所再発率の解析には Kaplan-Meier 法を用い、両群間の比較には log-rank 検定を用いた。さらに log-rank 検定で有意 ( $P < 0.10$ ) であった臨床病理学的因子と生存率との関連について Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

#### 【結果】

50例の術式の内訳は、低位前方切除術が31例、腹会陰式直腸切断術が18例、骨盤内臓全摘が1例であった。遠隔転移部位は肝転移が28例、肺転移が16例、腹膜転移が10例、傍大動脈リンパ節転移が1例、骨転移が2例であった。遠隔転移巣切除は50例中24例(48%)に行われ、20例(40%)でR0に至った。LPLND群とTME群の両群間で臨床病理学的因子に有意差はなかった。5年全生存率はLPLND群が28.7%、TME群が17.0%であり有意差は認めなかった(P=0.523)。その他の臨床病理学的因子が5年全生存率に与える影響について単変量解析を行うと、年齢[65歳以下27.9%、65歳以上14.8%(P=0.095)]、癌遺残[なし59.0%、あり3.6%(P<0.023)]であり、多変量解析では癌遺残ありが独立した予後不良因子として選択された(P<0.001)。また、LPLND群の病理学的LPLN転移陽性は27例中12例(44%)であった。局所再発は50例中5例(10%)に認め、再発部位は吻合部が2例、骨盤内再発が3例であった。5年累積局所再発率はLPLND群が21.4%、TME群が14.8%であり、有意差を認めなかった(P=0.833)。

#### 【考察】

本研究ではStage IV下部直腸癌における予防的LPLNDは生存率向上及び、局所制御の面においても寄与しないことを示した。この結果からは、予防的LPLNDがStage IV下部直腸癌に対する外科治療において重要ではないことが示唆された。術前LPLN転移陰性のStage IV下部直腸癌患者においては、原発巣が切除可能であればR0を達成すべく、1) TMEのみ、2) TME+LPLND、3) NAC後のTME、4) NACRT後のTMEなどの様々な治療戦略が選択可能である。しかし、最適な治療は未だ定まった見解がないのが現状である。NACRTは放射線による有害障害や血液毒性などの増加も伴うが、NCCNガイドラインではStage II/III下部直腸癌に対してはNACRTが標準治療と記載されている。一方でStage IV下部直腸癌に対してはNACRTの臨床的意義は未だ明らかではない。申請者らは、Stage IV患者においては遠隔転移切除とその後の全身化学療法が治療には不可欠と考えた。そのため、NACRTを行わない治療戦略はNACRTに伴う有害事象を避けるための妥当かつ許容可能な選択と思われた。本研究はLPLN転移陰性のStage IV下部直腸癌患者における予防的LPLNDの臨床的意義に関する最初の報告である。申請者らは予防的LPLNDが5年全生存率及び累積局所再発率に対して腫瘍学的に利点がないことを実証した。これまで、LPLNDを伴うTMEは死亡率、手術時間の延長、出血量、性機能障害や排尿障害と関連すると報告されてきた。LPLNDに関連するこれらの術後合併症を回避し、術後化学療法を早期に導入させるため、術前LPLN転移陰性のStage IV下部直腸癌に対しては、予防的LPLNDは不要と結論づけた。

#### 審査結果の要旨

直腸癌は腫瘍の解剖学的位置によりリンパ流の方向が異なる。下部直腸癌では、下腸間膜動脈に沿ったリンパ節だけではなく、内腸骨動脈とその分枝に沿った方向、側方リンパ節(Lateral pelvic lymph node : LPLN)へ転移することが知られている。本研究の目的は、LPLN転移の認めないStage IV下部直腸癌に対する予防的側方リンパ節郭清LPLNDの臨床的意義を明らかにすることを目的とした。2000年1月から2015年12月までに当科及び新潟県立がんセンター新潟病院消化器外科で原発巣切除が施行されたStage IV下部直腸癌患者71例の中で術前LPLN転移を認めない50例を対象とした。LPLND群の病理学的LPLN転移陽性は27例中12例(44%)であった。局所再発は50例中5

例(10%)に認め、再発部位は吻合部が2例、骨盤内再発が3例であった。5年累積局所再発率はLPLND群が21.4%、TME群が14.8%であり、有意差を認めなかった( $P = 0.833$ )。術前LPLN転移陰性のStage IV下部直腸癌に対しては、予防的LPLNDは不要と結論づけた。

以上の結果は、十二分に学位論文としての価値の有ると審査した。