

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	八木 亮磨
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博 (医) 第 1808 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	Clinical Significance of Extramural Tumor Deposits in the Lateral Pelvic Lymph Node Area in Low Rectal Cancer: A Retrospective Study at Two Institutions (下部直腸癌における側方リンパ節領域のリンパ節構造を伴わない壁外非連続性癌進展病巣の臨床的意義: 2 施設における後方視的研究)
論文審査委員	主査 教授 味岡 洋一 副査 教授 西條 康夫 副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【背景と目的】

リンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣 (EX) は大腸癌における重要な予後因子である。しかし、側方リンパ節領域 (側方領域) における EX (LP-EX) の臨床的意義については明らかでない。本研究の目的は、LP-EX が下部直腸癌患者の予後に与える影響について明らかにすることである。

【対象と方法】

2000 年 1 月から 2010 年 12 月までに、新潟大学医歯学総合病院及び新潟県立がんセンター新潟病院において、側方郭清を伴う治癒切除を施行された pStageII, III の下部直腸腺癌 172 例を対象とした。対象患者は側方領域の転移の状態に基づき、側方領域に転移がない群 (no LP-M 群)、側方領域にリンパ節転移のみを認める群 (LP-LNM 群)、側方領域に EX を認める群 (LP-EX 群) の 3 群に分類し、これらの 3 群間で臨床病理学的因子について後方視的に統計解析を行った。側方領域の定義は大腸癌研究会における Japanese Classification of Colorectal Carcinoma Second English Edition に準じた。有意差検定は χ^2 乗検定を用い、P 値 5%未満を有意差ありとした。生存期間の解析には Kaplan-Meier 法を用いて累積生存率や再発率を算出し、log-rank 検定を用いて評価した。多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。

【結果】

対象 172 例中 131 例が no LP-M 群に、27 例が LP-LNM 群に、そして 14 例が LP-EX 群に分類された。LP-EX はリンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節転移と有意な関連を認めた。5 年全生存率は no LP-M 群が 80.3%、LP-LNM 群が 61.1%、LP-EX 群が 34.9%であった ($P < 0.001$)。5 年無再発生存率は、no LP-M 群が 62.2%、LP-LNM 群が 33.8%、LP-EX 群が 14.3%であった ($P < 0.001$)。全生存率について単変量解析を行うと、リンパ節転移、側方領域転移で有意差を認めた。単変量解析で有意差が認められた 2 つの因子について多変量解析を行うと、LP-EX が全生存における独立した予後不良因子として選択された ($P = 0.006$)。無再発生存率について単変量解析を行うと、T 因子、リンパ節転移、側方領域転移で有意差を認めた。単変量解析で有意差が認められた 3 つ

の因子について多変量解析を行うと、T 因子及び LP-EX が無再発生存における独立した予後不良因子として選択された (それぞれ $P = 0.010$, $P = 0.001$). 5 年累積局所再発率は, no LP-M 群が 9.2%, LP-LNM 群が 26.8%, LP-EX 群が 28.6%であった. LP-EX 群は, no LP-M 群と比較して有意に局所再発が高率であったが ($P = 0.009$), LP-LNM 群と比較すると局所再発率に有意差を認めなかった. 初発再発部位における検討では, LP-EX 群はその他の群と比較して初発再発部位が遠隔転移再発である割合が有意に高率であったが (64.3% vs 26.6%, $P = 0.006$), 初発再発部位が局所再発である割合に有意差を認めなかった (21.4% vs 9.5%, $P = 0.167$).

【考察】

本研究により, 下部直腸癌において LP-EX が独立した予後不良因子であること, また LP-EX の有無によって層別化が可能であることの 2 点を明らかにした. 申請者らは LP-EX は直腸癌の個別化治療選択の重要な指標になり得ると考える.

これまで下部直腸癌における側方領域リンパ節転移の層別化の報告として, 側方領域リンパ節転移の個数による層別化, 解剖学的部位による層別化, また病理組織学的特徴による層別化などがなされてきた. しかし, LP-EX における層別化の報告はこれまでになく, 本研究が初めてとなる. LP-EX 群は他の群と比較して, 全生存率や無再発生存率において有意に予後不良であった. さらには初発再発部位が局所再発である割合に有意差を認めないものの, 初発再発部位が遠隔転移再発である割合が有意に高率であった. 高率な遠隔転移再発率は LP-EX 群が予後不良である理由であり, LP-EX の存在する下部直腸癌は単なる局所病変ではなく全身病変であることを示唆している可能性がある. そのため申請者らは, LP-EX の存在する下部直腸癌患者については, より強力な術後治療を, つまりオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法を選択するべきであると考え. 一方, 本研究の制限としては, 後方視的な 2 施設間研究であること, 全割標本によるリンパ節の検索ではないこと, 欧米諸国における標準治療である術前化学放射線療法の患者を対象としていないことなどが挙げられた.

【結論】

LP-EX は側方領域に転移を有する患者を層別化する, 簡便で優れた病理組織学的指標である.

審査結果の要旨

リンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣 (EX) は大腸癌における重要な予後因子である. 本研究は, 側方リンパ節領域 (側方領域) における EX (LP-EX) が下部直腸癌患者の予後に与える影響について明らかにすることを目的とした. 側方郭清を伴う治療切除を施行された pStageII, III の下部直腸腺癌 172 例を対象とした. 対象患者は側方領域に転移がない群 (no LP-M 群), 側方領域にリンパ節転移のみを認める群 (LP-LNM 群), 側方領域に EX を認める群 (LP-EX 群) の 3 群に分類し, 172 例中 131 例が no LP-M 群, 27 例が LP-LNM 群, 14 例が LP-EX 群に分類された. LP-EX はリンパ管侵襲, 静脈侵襲, リンパ節転移と有意な関連を認めた. 5 年全生存率は no LP-M 群が 80.3%, LP-LNM 群が 61.1%, LP-EX 群が 34.9%であった ($P < 0.001$). 5 年無再発生存率は, no LP-M 群が 62.2%, LP-LNM 群が 33.8%, LP-EX 群が 14.3%であった ($P < 0.001$). 全生存率について多変量解析を行うと, LP-EX が全生存における独立した予後不良因子として選択された ($P = 0.006$). 無再発生存率について多変量解析を行うと, T 因子及び LP-EX が無再発生存における独立した予後不良因子として選択された (それぞれ $P = 0.010$, $P = 0.001$). 5 年累積局所再発率は, no LP-M 群が 9.2%,

LP-LNM 群が 26.8%, LP-EX 群が 28.6%であった。LP-EX 群は, no LP-M 群と比較して有意に局所再発が高率であったが ($P = 0.009$), LP-LNM 群と比較すると局所再発率に有意差を認めなかった。初発再発部位における検討では, LP-EX 群はその他の群と比較して初発再発部位が遠隔転移再発である割合が有意に高率であったが (64.3% vs 26.6%, $P = 0.006$), 初発再発部位が局所再発である割合に有意差を認めなかった (21.4% vs 9.5%, $P = 0.167$)。

以上のことから本研究は、下部直腸癌において LP-EX が独立した予後不良因子であること、また LP-EX の有無によって層別化が可能であることの 2 点を明らかにした点で学位論文としての価値を認める。