

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	野上 仁
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博 (医) 第1771号
学位授与の日付	平成26年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博士論文名	大腸癌肝転移の術前化学療法が肝内微小転移に与える効果
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】大腸癌肝転移に対する肝切離断端における癌遺残陰性が、局所再発率を減少させ、予後の改善に寄与する。申請者らは肝切離断端における癌遺残陰性を確保するためには、肝切離マージンを1 cm以上確保することが望ましいことを明らかにしてきた。近年、切除可能な大腸癌肝転移に対して腫瘍の生物学的評価や潜在的転移巣の治療、切除範囲の縮小を目指した術前化学療法を行う機会が増えている。術前化学療法を施行した大腸癌肝転移における適切な肝切離マージンは解明されていない。また、肝切離断端における癌遺残の有無は、肝切離ラインの設定や肝切除範囲の選択だけでなく、癌の進展、特に術前画像診断や術中肉眼所見だけでは同定できない肝内微小転移巣の影響を受ける。

【目的】大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移巣に与える効果を検討し、術前化学療法施行例における適切な肝切離マージンを解明することとした。

【方法】2005年1月から2011年12月までに、申請者らが切除を行った大腸癌肝転移63例（術前化学療法施行21例、未施行42例）を対象とし、切除標本における肝内微小転移巣の頻度、分布を算出した。術前化学療法の治療効果判定はRECISTガイドライン version1.1 に準じて行い、組織学的効果判定は大腸癌取扱い規約に準じて行った。肝切離マージンの検索は組織学的に行い、腫瘍細胞の有無によりR0（遺残なし）、R1（顕微鏡的遺残あり）とした。R0では組織学的肝切離マージンを測定し、R1では肝切離マージンを0 cmとした。肝内微小転移巣の定義は、肉眼的肝転移巣から非癌組織により隔てられた組織学的病巣とし、肉眼的肝転移巣から各肝内微小転移巣までの組織学的距離および肉眼的肝転移巣から1 cm未満の近位領域における肝内微小転移巣の密度（微小転移個数/mm²）を算出した。統計学的検討はPASW statistics 17 software package (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いて解析した。2群間における頻度検定にはFisherの直接確率法、Pearsonの χ^2 検定を用い、2群間における連続変数の比較にはMann-WhitneyのU検定を用いた。いずれの検定においても両側 $P < 0.05$ を統計学的に優位と判定した。

【結果】本研究63例中、術前化学療法施行21例、未施行42例であった。未施行例に比べ施行例では、原発巣の病期が進行した症例が多く ($P = 0.001$)、同時性肝転移を高頻度に認め ($P < 0.001$)、多発性肝転移も高頻度に認めた ($P = 0.002$)。術前化学療法施行21例中、13例が部分奏効を示し、奏効率は62%であった。組織学的効果判定では、Grade2（かなりの効果）9例、Grade3（著効）1例であり、術前化学療法のRECIST

評価は組織学的効果判定と有意に関連していた($P=0.048$)。肝内微小転移巣を63例中39例(62%)に計260病巣認めた。肝内微小転移巣の頻度は、術前化学療法未施行例42例中34例(81%)に認めたのに対し、術前化学療法施行例では21例中5例(24%)と有意に低かった($P<0.001$)。肉眼的肝転移巣から各肝内微小転移巣までの距離は、術前化学療法未施行例で中央値2.25mm(範囲:0.1-1.7mm)、施行例で1.5mm(範囲:0.2-8mm)であり、2群間で明らかな差は認めなかった($P=0.313$)。同定された肝内微小転移260病巣は、肉眼的肝転移巣から1cm未満の近位領域に255病巣(98%)認めた。肉眼的肝転移巣から1cm未満の近位領域における肝内微小転移巣の密度は、未施行例で 75.9×10^{-4} 個/mm²、施行例で 87.7×10^{-4} 個/mm²であり、2群間において明らかな差を認めなかった($P=0.526$)。

【考察】術前化学療法施行により肝内微小転移巣の頻度は減少するが、分布(距離・密度)には影響を与えない。肝内微小転移巣の有無は、術前画像診断や術中肉眼所見だけでは同定できない。現在、大腸癌肝転移において推奨される肝切除マージン1cm確保は術前化学療法を施行した症例においても推奨される。

審査結果の要旨

申請者らの先行研究では、大腸癌肝転移に対する肝切除では癌遺残陰性を確保するため、肝切除マージン1cm以上の確保が望ましいことを明らかにしてきた。本研究では、大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移巣に与える効果を検討し、術前化学療法施行例における適切な肝切除マージンを解明することを目的とした。大腸癌肝転移63例(術前化学療法施行例21例、未施行例42例)を対象に、切除標本における肝内微小転移巣の頻度、分布を検討した。肝内微小転移巣の頻度は、化学療法施行例が未施行例に比べ有意に低かった(24% vs 81%; $P<0.001$)。転移巣から微小転移巣までの距離(中央値)は化学療法施行例が1.5mm、未施行例が2.25mmで両者間に有意差はなかった。微小転移巣の密度も、施行例と未施行例とで有意差はなかった。これらのことから、術前化学療法により肝内微小転移巣の頻度は減少するが、分布(距離・密度)には影響を与えないことから、大腸癌肝転移に対する肝切除では切除マージン1cmの確保は術前化学療法施行例にも推奨されると考えられた。

本研究は、術前化学療法施行例でも、大腸癌肝転移巣に対する肝切除の切除マージンは未施行例と同様に1cmの確保が必要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。