

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	島田 哲也
学位	博士（医学）
学位記番号	新大博（医）第 1791 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	大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移と術後転帰に及ぼす影響
論文審査委員	主査 教授 西條 康夫 副査 准教授 山際 訓 副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【背景と目的】 化学療法の進歩に伴い、切除可能な大腸癌肝転移に対して肝内微小転移巣の治療、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きている。しかしながら、術前化学療法を施行した場合の肝内微小転移巣への影響や術後の転帰については明らかにされていない。本研究の目的は、術前化学療法施行例と未施行例から摘出された標本を用いて、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影響と術後の転帰を検討し、術前化学療法の意義を評価することである。

【方法】 2005 年 1 月から 2013 年 12 月までに、当科で肝切除が行われた大腸癌肝転移 74 例（術前化学療法施行 24 例、未施行 50 例）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。また、肝内微小転移の有無が術後の転帰に与える影響について評価した。術前化学療法の治療効果判定は造影 CT 検査を用いて RECIST ガイドラインに準じて行い、組織学的効果判定は大腸癌取扱い規約に準じて行った。肝内微小転移巣の定義は、肉眼的肝転移巣から非癌肝組織により隔てられた組織学的病巣とした。肝内微小転移巣の頻度・分布に関しては、切除標本において肝内微小転移巣を同定し、主病巣からの距離が 1cm 未満および 1cm 以上の領域における個数と密度を計測した。また、17 種類の臨床病理学的因子が疾患特異的生存期間、無再発生存期間に与える影響を検討した。（年齢、性別、原発巣の局在、原発巣切除時の病期、肝転移同定の時期、原発巣切除後の再発までの期間、術前血清 CEA 値、肉眼的肝転移巣の局在、肝切除の範囲、組織学的肝切離マージン、肉眼的肝転移個数、最大腫瘍径、組織学的 Grade、肝内微小転移の有無、術後補助化学療法の有無）

【結果】 術前化学療法施行 24 例中 15 例が部分奏効を示し、奏効率は 63% であった。術前化学療法施行 24 例、未施行 50 例の 5 年無再発生存率は各々 56%，59% であり、両群で無再発生存率に明らかな差を認めなかった ($P = 0.99$)。一方、術前化学療法施行群、未施行群の 5 年疾患特異的生存率は各々 76%，78% であり、両群で疾患特異的生存率に明らかな差を認めなかった ($P = 0.82$)。肝内微小転移巣を 74 例中 45 例 (61%) に計 278 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 50 例中 38 例 (76%) に認めたのに対し、術前化学療法施行例では 24 例中 7 例 (29%) 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 2.0 mm (範囲 : 0.1-17 mm)，施行例で中央値 1.5 mm (範囲 : 0.2-8 mm) であった ($P = 0.55$)。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 70×10^4 個/mm²、施行例で 76×10^4 個/mm² であった ($P = 0.62$)。5 年疾患特異的生存率は、肝内微小転移を有する場合の 73%に対し、肝内微小転移を認めない場合は 83%となり、有意差を認めなかった ($P = 0.18$)。5 年無再発生存期間は、肝内微小転移を有する場合の 49%に対し、肝内微小転移を認めない場合は 71%となり、有意差を認めた ($P = 0.036$)。

【考察】術前化学療法を行う利点として、肝内微小転移巣の抑制、腫瘍縮小による肝切除範囲の縮小、切除標本による薬剤感受性の検索などがある。しかし、術前化学療法を施行した場合の肝内微小転移巣への影響や術後の転帰については明らかにされていない。本研究では、大腸癌肝転移に対する術前化学療法が、肝内微小転移巣の頻度を減少させること、肝内微小転移が独立した予後不良因子であることを解明した。

大腸癌肝転移における肝内微小転移は 31~70%の症例に存在すると報告されている。本研究では、術前化学療法施行例で、未施行例に比べ、原発巣切除時の病期が進行した症例が有意に多かったが、肝内微小転移については、施行例の方が有意に低かった。肝内微小転移がある場合、5 年無再発生存率が有意に低下するため(P 値 0.036)，肝内微小転移の制御をすることが、予後に良い影響を与える可能性がある。

Nordlinger らは切除可能な大腸癌肝転移に対し、手術に加え FOLFOX4 による術前、術後の化学療法を行うことで、3 年無増悪生存率が有意に上昇することを報告した。Adam らは術前化学療法が全生存期間に有意な影響を与えたず、術後化学療法が全生存期間を有意に延長することを報告した。術前化学療法の効果については、一部で有効との報告もあるが、予後改善に寄与しないとの報告が散見される。本研究でも、術前化学療法は 5 年無再発生存率に有意な影響を与えたなかった。一方で、術後化学療法については、未施行例に対し、施行例で有意に 5 年無再発生存率が低かった(P 値 0.028)。これは、病期が進行しているものに対し、術後化学療法が行われやすいことによるバイアスと思われた。

本研究では、術前化学療法が 5 年無再発生存率に有意な影響を与えたなかったが、肝内微小転移の頻度は低下した。肝内微小転移が予後不良因子であることから、術前化学療法が予後に良い影響を与える可能性があり、さらなる症例の蓄積が望まれる。

審査結果の要旨

化学療法の進歩に伴い、切除可能な大腸癌肝転移に対して術前化学療法を行う機会が増えてきている。しかし、術前化学療法を施行後の肝内微小転移巣への影響や術後の転帰については明らかにされていない。本研究の目的は、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影響と術後の転帰を検討し、術前化学療法の意義を評価することである。対症は、2005 年 1 月から 2013 年 12 月まで切除大腸癌肝転移 74 例（術前化学療法施行 24 例、未施行 50 例）とし、切除標本における肝内微小転移巣の頻度、術後の転帰に与える影響について評価した。肝内微小転移巣を 74 例中 45 例 (61%) に計 278 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 50 例中 38 例 (76%) に認めたのに対し、術前化学療法施行例では 24 例中 7 例 (29%) と有意に低かった ($P < 0.001$)。5 年疾患特異的生存率は、肝内微小転移を有する場合の 73%に対し、肝内微小転移を認めない場合は 83%となり、有意差を認めなかった ($P = 0.18$) が、5 年無再発生存期間はそれぞれ 49%と 71%とな

り、有意差を認めた ($P = 0.036$).

本研究では、大腸癌肝転移に対する術前化学療法が、肝内微小転移巣の頻度を減少させること、肝内微小転移が独立した予後不良因子であることを解明した点で、学位論文としての価値を認める