

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

的場周一郎より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 595 号

学位申請者 : まと ば しゅう いち ろう
的 場 周 一 郎

学位審査論文 : Prognostic significance of serum biomarkers in rectal cancer patients treated with neoadjuvant radiotherapy followed by radical surgery

(術前放射線療法を行った直腸癌患者での治療前における血清バイオマーカーによる予後予測因子の検討)

著 者 : Shuichiro Matoba, Hiroya Kuroyanagi, Jin Moriyama, Shigeo Toda, Yutaka Hanaoka, Hideaki Shimada

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine DOI:10.14994/tohojmed.2017-009

論文内容の要旨 :

【背景と目的】局所進行下部直腸癌の治療は大腸癌治療の中で最も困難なものであり、欧米諸国と本邦での治療戦略は異なる。欧米では術前の放射線治療とその後の全直腸間膜切除が標準治療であるが、本邦では側方郭清を伴う拡大手術である。近年、放射線治療による優れた局所コントロールと腫瘍縮小による肛門温存率の向上が認められるようになり、本邦でも術前放射線治療を導入する施設が増えてきた。しかし局所進行直腸癌に術前放射線治療後に根治手術を行っても約 25%は再発を来し、その多くは肺や肝などの遠隔転移再発である。再発リスクの高い症例の予後改善には術後補助化学療法が必要と考えられている。虎の門病院では、2010 年 4 月から局所進行下部直腸癌に術前放射線治療を導入したが、治療開始前に予後が予測できれば有益性が高い。

【対象と方法】2010 年 4 月から 2015 年 12 月までに当科で術前放射線治療後に根治手術を施行した局所進行直腸癌 154 例を対象とした。局所進行下部直腸癌とは、EUS、MRI、CT 検査で腹膜翻転部以下に腫瘍肛門側が存在し、T3 以深症例と定義した。術前の放射線治療は、45Gy の長期照射を第一選択とした。治療期間が短いことが有利である症例、例えば高度なリンパ節転移を有する進行癌症例や高齢者、比較的重度な内科合併症を有する症例、さらに腫瘍縮小が必要としない症例（腫瘍位置が肛門縁より距離があり、縮小を来さなくても肛門温存が可能な症例や逆に肛門括約筋に浸潤しており、縮小しても肛門温存不可能な症例）

では25Gyの短期照射を行った。平均年齢は62.4歳、男性100例、女性54例である。治療前の各種バイオマーカーとして、炎症マーカー、免疫パラメーター、栄養指標、好中球-リンパ球比(以下NLR)、アルブミンとCRPから算出されるmodified-Glasgow Prognostic Score(以下mGPS)、血小板、CEA、CA19-9、血清p53抗体、さらに切除標本病理学的因子も加えて再発との相関について解析した。2群間比較はFisher's exact test、無再発生存比較はlog-rank testを用い、多変量解析はCox hazard検定を用いた。

【結果と考察】再発は25例に認められ、20例は遠隔再発、2例が骨盤内局所再発であり、両者を同時に認めたものは3例であった。単変量解析では、年齢($P=0.025$)、腫瘍位置($P=0.032$)、CA19-9($P=0.033$)、ypT($P=0.003$)、ypN($P=0.001$)に有意差を認め、治療前因子でのみでの多変量解析ではCA19-9が有意な再発危険因子であった($P=0.010$)。NLR、mGPS、血小板などの炎症や免疫応答、栄養指標が予後予測因子であるとの報告は多いが、本研究では有意差はなかった。さらにCA19-9の結果をふまえて、CA19-9正常範囲内とCA19-9高値での臨床病理学的因子について解析した。CA19-9高値群では、正常群と比べて、CEA高値($P=0.010$)とypT($P=0.010$)に有意差を認めたが、それ以外に差は認めなかった。無再発生存期間では、統計学的差は認めなかったが、CA19-9高値群では術後補助化学療法を行った群での予後改善傾向を認めた($P=0.450$)。

【結語】本研究結果から術前放射線治療を施行した局所進行下部直腸癌ではCA19-9が独立した再発危険因子であり、CA19-9高値群に対しては積極的な補助化学療法の必要性が示唆された。炎症、免疫パラメーターに相関する再発リスク因子を有する患者の予後が放射線治療により改善された可能性がある。今後、再発リスクの高い症例に焦点を絞った比較試験などによって、術前治療ならびに術後治療の有用性に関する詳細な研究が必要である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 595 号	氏 名	的 場 周 一 郎
学位審査担当者	主 査	齊 田 芳 久
	副 査	五 味 達 哉
	副 査	本 間 栄
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	岡 住 慎 一

学位審査論文の審査結果の要旨 :

局所進行直腸癌は術前放射線治療後に根治手術を行っても約 25%は再発を来し、その多くは遠隔転移再発である。治療開始前に再発転移を予測できれば予後改善のために強力な術後補助化学療法を導入が可能となるため、再発リスク因子検索のために研究が行われた。対象は2010年4月から2015年12月までに所属施設で術前放射線治療後に根治手術を施行した局所進行直腸癌 154 例で、局所進行下部直腸癌とは、各種検査で腹膜翻転部以下に腫瘍門側が存在し、T3 以深症例と定義された。術前の放射線治療は、化学療法併用の 45Gy の長期照射または 25Gy の放射線単独の短期照射が行われた。平均年齢は 62.4 歳、男性 100 例、女性 54 例。治療前の各種バイオマーカーとして、炎症マーカー、免疫パラメーター、栄養指標、NLR、mGPS、血小板、CEA、CA19-9、血清 p53 抗体、切除標本病理学的因子と再発との相関について解析された。結果として再発は 25 例に認められ、20 例は遠隔再発、2 例が骨盤内局所再発であった。単変量解析では、年齢、腫瘍位置、CA19-9(P=0.033)、ypT、ypN に有意差を認め、治療前因子でのみでの多変量解析では CA19-9 が有意な再発危険因子であった(P=0.010)。炎症や免疫応答、栄養指標は有意差がなかった。また CA19-9 高値群では術後補助化学療法を行った群での予後改善傾向を認めた(P=0.450)。以上から術前放射線治療を施行した局所進行下部直腸癌では CA19-9 が独立した再発危険因子であり、CA19-9 高値群に対しては積極的な補助化学療法の必要性が示唆された。また炎症、免疫パラメーターに相関する再発リスク因子を有する患者の予後が放射線治療により改善された可能性も示唆された。

平成 30 年 1 月 23 日に開催された学位審査会では、5 名の出席者（事前審査 1 名）で審査が行われた。研究要旨の発表後、内容について活発な質疑応答が行われた。術前放射線治療線量の違いによる有効性や予後の差、再発の診断方法、遠隔再発症例の治療法と予後との関連など、多くの質問がなされた。申請者はこれらの質問に対して、本研究の背景、意義、限界、今後の課題なども含めて適切に回答した。以上から、進行直腸癌の治療において CA19-9 が独立した再発危険因子であることが証明され、CA19-9 高値群に対しては積極的な補助化学療法の必要性が示唆され臨床的価値の高いことから、本研究の意義は高く、審査委員全員一致で学位授与に値するとの結論に至り、学位審査会を終了した。