

論文の内容の要旨

論文題目 大腸癌における腫瘍の増大速度と悪性度に関する検討

氏名 三宅 弘章

【研究の背景と目的】

大腸癌の治療において、悪性度や再発時期は重要である。癌の増殖速度は悪性度を示す一つの指標とされており、今回、腫瘍の体積が2倍になるまでの時間である **doubling time (DT)** に着目した。これまで、肝転移・肺転移の術後患者において、再発巣の DT が短い群は予後不良であるという報告があるが、腹膜播種再発に関する報告はない。そこで第1章では DT と腫瘍の悪性度の関連について検討を行うため、大腸癌術後腹膜播種再発切除症例において、DT と予後に関する検討を行った。第2章では、切除を行っていない患者も含め、大腸癌術後肝・肺・腹膜播種再発患者において、DT の予後因子としての検討と、DT の短い群・長い群それぞれにおける再発巣の切除の有用性を検討した。さらに、第3章では仮説として再発巣の DT が長い病変は再発時期が遅いのではないかと考え、それを元に現行の日本の大腸癌術後サーベイランスの妥当性を検証した。

第1章 大腸癌術後腹膜播種再発に対し根治術を行った患者における **doubling time** の予後規定因子としての意義

【背景と目的】

大腸癌術後腹膜播種再発は、腫瘍減量手術や腹腔内温熱化学療法などによる生存率改善が期待されるが、腹膜播種が広範囲の場合には手術の有用性は不明であり、広範囲に腹膜播種を切除することで術後の有害事象の発生頻度も高いことから、手術適応は慎重に判断する必要がある。再発のリスクを考える上で、癌細胞の悪性度の評価が重要であり、悪性度の一つの指標である増殖能力の評価として、播種巣の DT に着目した。DT には腫瘍の体積が2倍になるまでの時間 (**tumor doubling time; TDT**) と大腸癌の代表的腫瘍マーカーである癌胎児性抗原 (**carcinoembryonic antigen; CEA**) が2倍になるまでの時間 (**CEA-DT**) が知られているが、腹膜播種再発との関連を報告したものは存在しない。そこで、大腸癌術後腹膜播種再発切除症例において、播種巣の TDT や CEA-DT と予後の関係を明らかにした。

【方法】

2006年1月から2017年4月の期間で、大腸癌術後腹膜播種再発に対し根治切除を行った35例のうち、TDTもしくはCEA-DTのいずれかが測定可能であった33例を対象とした。DTは治療の影響を受けないように、化学療法や放射線療法などが行われていない期間より算出した。TDTはCTによる腫瘍の長径から、CEA-DTはCEAが5 ng/ml以上に上昇した段階の値から、既存の計算式や回帰直線を元に算出した。DTは中央値でshort群とlong群に群分けし解析した。CEA-DTはCEAが上昇しなかった群 (no elevation 群) も加えた3群で解析した。TDTと

CEA-DT の相関を Spearman の相関係数、DT と患者背景の相関を Fisher の検定・Wilcoxon の順位和検定・ANOVA、DT と予後 (relapse-free survival: RFS, overall survival: OS) の相関は log-rank 検定とコックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析により検定した。

【結果】

TDT と CEA-DT は Spearman の順位相関係数 0.8834 ($p < 0.001$) と強く相関していた。short TDT 群において男性が多く ($p = 0.037$)、原発切除後 1 年以内の再発が多く ($p = 0.032$)、short CEA-DT が多かった ($p < 0.001$)。一方で CEA-DT と相関する因子は認めなかった。腹膜播種再発切除後の予後は、long TDT 患者は short TDT 患者に比べ OS ($P = 0.001$)、RFS ($P < 0.001$) 共に有意に良好であり、long CEA-DT 患者と no elevation 患者も short CEA-DT 患者に比べ OS (long; $P = 0.037$, no elevation; $P = 0.010$)、RFS (long; $P = 0.001$, no elevation; $P = 0.0001$) 共に有意に良好であった。予後のリスク因子に関する解析では、short TDT は RFS (ハザード比: 6.55, $P = 0.006$)、OS (ハザード比: 9.51, $P = 0.010$) で共に、short CEA-DT も RFS (ハザード比: 20.37, $P < 0.001$)、OS (ハザード比: 5.80, $P = 0.012$) で共に有意な予後不良因子となった。

【考察】

大腸癌術後腹膜播種再発切除症例において、播種巣の short TDT, short CEA-DT は OS, RFS において有意な予後不良因子であり、DT は腹膜播種再発患者の手術適応を決定する上で考慮すべき一つの指標となる。

第 2 章 大腸癌術後再発患者における doubling time と再発巣切除の有用性

【背景と目的】

大腸癌の転移は根治切除により予後が改善するとされるが、中には根治切除を行ったにも関わらず早期に再発し予後不良となる症例もしばしば存在する。したがって術後再発リスクが高い患者の手術適応は慎重に考慮する必要がある。そこで、第 1 章では腹膜播種の切除症例に限定して検討を行なったが、第 2 章では肝転移、肺転移も含めた転移巣の DT に着目した。また、これまでの大腸癌転移患者における short DT の予後不良因子としての報告は全て、転移再発巣を根治切除した症例に限定されており、全再発患者での検討はなされていないことから、第 2 章では全再発患者 (肝再発、肺再発、腹膜播種再発) において、DT の予後因子としての検討ならびに short・long DT 患者それぞれにおける再発巣の切除の有用性を検討した。

【方法】

2004 年 1 月から 2015 年 12 月の期間で、stage I-IV 大腸癌に対し根治切除を行った 1941 例のうち、肝、肺、腹膜播種再発をきたした患者の再発後予後を解析した。解析にあたり、再発患者を再発臓器毎に short 群と long 群の 2 群に群分けした。肝臓・肺・腹膜播種の DT の群分けの cut off 値は既存の報告から 45 日、100 日、137 日とした。DT と再発後予後の相関は log-rank 検定とコックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析により検定し、short・long DT 群における再発巣の切除の有用性を interaction test により比較分析した。

【結果】

検討した 1941 例のうち、再発は 466 例 (24.0%) で認めた。short DT は肝再発 (ハザード比: 3.44, $P < 0.001$)、腹膜播種再発患者 (ハザード比: 2.53, $P = 0.03$) において独立した予後不良因子であった。また、どの臓器の再発患者においても short・long DT 群で共に切除群は非切除群と比べ有意に予後良好であった (全て $P < 0.01$)。切除の有用性を評価した interaction test では、肝再発 ($P = 0.01$)、腹膜播種再発患者 ($P = 0.04$) において、short DT 群と比べ long DT 群で切除による予後改善効果が有意に高いことが示された。一方肺再発患者では、切除による予後改善効果に有意差は認めなかった ($P = 0.80$)。

【考察】

大腸癌術後肝、腹膜播種再発症例において、short DT は独立した予後不良因子であることが示された。大腸癌術後肝、肺、腹膜播種再発症例のいずれでも、DT の長さによらず切除群は非切除群と比較し有意に予後良好であった。特に肝、腹膜播種再発患者の long DT 群は切除の有用性が高いことが示され、より良い手術適応と考えられた。

第 3 章 doubling time に着目した画像による大腸癌術後サーベイランスの検証

【背景と目的】

大腸癌は転移巣の切除により予後が改善することが知られているため、手術可能な段階で再発巣を発見することが重要である。しかしながら、至適サーベイランススケジュールに関しては不明であり、日本の大腸癌治療ガイドラインで提唱されているものも十分なエビデンスの元に作成されたものではなく、その妥当性は検証されていない。そこで、再発巣の DT が長いものはサーベイランスを減らしても、大きさの変化が少なく切除率への影響が少ないという仮説のもと、DT の概念を組み込むことで、より効率的なサーベイランスを作成できるのではないかと考えた。第 3 章では、特に DT に焦点をあてながら、再発頻度、切除率を考慮した新しいサーベイランスを提唱した。

【方法】

2004 年 1 月から 2015 年 12 月の期間で、stage I-III 大腸癌に対し R0 根治切除を行った 1774 例を対象とした。再発臓器は肝臓・肺・腹膜播種・その他の 4 つに分類した。再発率と患者背景の相関は χ^2 検定・t 検定で評価し、DT と患者背景の相関は Wilcoxon の順位和検定・Kruskal-Wallis 検定を用い、P 値が 0.05 未満の因子で重回帰分析を行った。DT と原発切除後無再発期間の相関は Pearson の相関係数を用いて評価した。最終的に再発臓器・再発時期・stage 別の DT と再発率を評価し、それを元に新しいサーベイランスを提唱した。また、このサーベイランスを利用した際に予測される再発巣の腫瘍径を算出し、現行のものとの比較検討を行った。

【結果】

検討した 1774 症例のうち、再発は 322 例 (18.2%) で認めた。再発巣の切除率は肝臓で 70.7% と最も高く、肺で 49.5%、腹膜播種で 32.9%、その他臓器で 21.1% であった。DT と患者背景の解析では、結腸病変・低分化癌・stage の進行した病変・原発切除後無再発期間が短い群で DT は有意に短くなり、中でも無再発期間が最も強い相関因子であった ($P < 0.001$)。臓器別の DT は肝臓、肺、腹膜播種、その他臓器でそれぞれ 35 日、72 日、85 日、36 日 ($P < 0.001$)

であった。2年以内の再発は肝臓で87.2%、肺で82.0%、腹膜播種で74.7%に認められ、DTの短い肝臓では再発時期も早くなることが示された。DTと原発切除後無再発期間のPearsonの相関係数は肝臓・肺・腹膜播種・その他臓器でそれぞれ0.5146、0.7005、0.6646、0.7299となり、どの再発臓器においても有意に相関した ($P < 0.001$)。さらに、再発臓器・再発時期・stage別のDTと再発率を評価し less intensive な新しいサーベイランスを提唱した。これにより、理論上32.5%の費用削減の可能性が示唆され、予測される再発腫瘍径の増大率も、最大で31%にとどまることが示された。

【考察】

特にDTに焦点をあてながら、再発頻度、切除率を考慮した新しい大腸癌術後サーベイランスを提唱した。明確なevidenceはないが、この新しいサーベイランスを用いた際に予測される最大でも31%という増大が、手術可能かどうかの決定に影響を与える可能性は少ないと考えられ、新しいサーベイランスは容認されうると考えた。また、これにより、理論上32.5%の費用削減に繋がる可能性が示唆され、一般の臨床で有用と考えられた。

【結論】

DTは大腸癌術後再発症例の手術適応や大腸癌術後サーベイランススケジュールを決定する上で考慮すべき一つの指標となりうる。