

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	朝山 直樹
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma （大腸 T1 癌治療後の長期予後） 1.Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma （大腸T1癌治療後の長期予後） 2.Long-term outcomes after treatment for pedunculated-type T1 colorectal carcinoma: a multicenter retrospective cohort study （有茎性大腸 T1 癌摘除後の長期予後に関する多施設共同研究）			
論文審査担当者			
主査教授	大毛 宏喜 印		
審査委員 教授	岡田 守人		
審査委員 准教授	仙谷 和弘		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>大腸 T1 癌に対する治療の原則はリンパ節（LN）郭清を伴う腸切除であるが、LN 転移率は全体でも約 10%程度であるが、大腸癌治療ガイドライン 2014 年度版（以下ガイドライン）では『内視鏡的摘除後標本の病理組織学的評価にて（1）SM 浸潤度 1,000 μm 以上、（2）脈管侵襲陽性、（3）低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌、（4）浸潤先進部の簇出（budding）Grade2/3 の因子を 1 つでも認めれば、追加治療として LN 郭清を伴う腸切除を考慮する』と記載されている。ただし、上記の条件は外科手術あるいは内視鏡的摘除後に、追加外科手術がなされた大腸 T1 癌症例の解析結果に基づいたものである。本研究では、実際に内視鏡摘除後に経過観察された大腸 T1 癌の長期予後の解析を行い、上記条件の妥当性を検討した。</p> <p>【検討 1】大腸 T1 癌治療後の長期予後に関する検討</p> <p>ガイドラインに基づいて、内視鏡的（ER）または外科的に摘除された大腸 T1 癌の長期予後を直接比較した報告はこれまでない。広島大学病院における大腸 T1 癌治療後の長期予後を解析し、ガイドラインの妥当性と再発形式を解析し、ER そのものが追加外科手術後の転移再発および予後に影響を与えるか否かについても検討した。</p> <p>1992 年 1 月～2008 年 8 月に広島大学病院において、ER または外科的摘除された大腸 T1 癌 322 例を対象とした。これらをガイドラインに基づいた ER 後根治基準内病変 79 例、ER 後根治基準外病変 243 例に分類した。さらに、ER 後根治基準外病変を ER 後に追加外科手術せず経過観察した A 群 45 例、ER 後に追加外科手術した B 群 106 例に分け、初めから外科手術した病理学的所見が ER 後根治基準外の C 群 92 例も加え、A～C 群の再発率、再発形式、5 年生存率を比較検討した。</p> <p>ER 後根治基準内病変に再発例はなく、overall survival (OS) は 94.2%であった。ER 後根治基準外病変の再発率は A 群 4.4%(2/45)、B 群 6.6%(7/106)、C 群 4.3%(4/92)であつ</p>			

た。局所再発、転移再発（遠隔/LN）を13例（A群2例、B群7例、C群4例）、原癌死を6例（B群4例、C群2例）に認めた。OSはA群85.6%、B群95.1%、C群96.3%で、A群がB群、C群より有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。Disease specific survivalはA群100%、B群98.1%、C群98.8%で各群間に差を認めなかった。再発例は、全て脈管侵襲陽性あるいは簇出G2/3例であった。また、主組織型が高分化・中分化腺癌、脈管侵襲陰性、簇出G1の条件を満たす96例には、SM浸潤度にかかわらず再発は1例も認めなかった。

以上より、ER後に根治基準内病変と判定した大腸T1癌の経過観察例に再発はなく、ガイドラインのER後の根治判定基準の妥当性が支持された。また、ERそのものが追加外科手術後の転移再発および予後に影響を与えなかった。

【検討2】有茎性大腸T1癌摘除後の長期予後に関する多施設共同研究

有茎性大腸T1癌のうち、癌部が頭部（head）に留まるものはLN転移のリスクが極めて低いことが報告されているが、ガイドラインに基づくLN転移リスクと予後に関する報告はないため、有茎性大腸T1癌の臨床病理学的特徴とLN転移リスクおよび治療法別にみた摘除後の予後を検討した。

1990年～2010年に広島大学病院および関連13施設において、ERあるいは外科手術された有茎性大腸T1癌176例について、年齢・性別・局在・腫瘍径・治療法・SM浸潤度・主組織型・簇出・脈管侵襲（ly、v）・LN転移、5年以上経過が観察可能であった116例に関する予後を検討した。

男性138例（78%）、平均年齢64.2歳、局在はS状結腸128例（73%）、直腸18例（10%）、横行結腸13例（7%）、下行結腸9例（5%）、上行結腸7例（4%）、盲腸1例（0.6%）であった。平均腫瘍径は17.5mmで、治療法はER単独95例（54%）、ER後追加外科手術66例（38%）、外科手術単独15例（8%）で、ER例で垂直断端陽性を2例（1%）に認めた。pT1a 100例（57%）（うちhead invasion 78例）、pT1b 76例（43%）（うちstalk invasion 50例）、主組織型分化型腺癌173例（98%）、未分化型癌3例（2%）、簇出G1 152例（86%）、G2/3 24例（14%）、ly陽性38例（22%）、v陽性14例（8%）であった。ガイドラインに基づいたER後根治基準内病変は82例（47%）であった。外科手術例におけるLN転移陽性率は、5%（4/81）でpT1b（stalk invasion）かつly陽性3例、head invasionかつ簇出G2 1例であった。ER後根治基準内病変の経過観察例に再発・原癌死はなく、他病死を6例に認めた。一方、ER後根治基準外病変の経過観察例に局所再発はなかったが、遠隔転移を1例（2%）（tub1、pT1b（stalk invasion）、簇出G1、ly1、v0、HMO、VM0、追加外科手術7ヵ月後に肝転移再発、その29ヶ月後多発肺転移を認め、現在化学治療継続中）に認めた。原癌死はなく、他病死を6例に認めた。

以上より、有茎性大腸T1癌はER先行例が多かった。LN転移陽性4例のうち3例はpT1b（stalk invasion）かつly陽性であったが、1例はhead invasionの症例であった。ガイドラインにおけるER後pT1癌の取扱いは妥当と考えられた。

以上の結果から、本論文は大腸T1癌に対するガイドラインの妥当性を示し、また、ERそのものが追加外科手術後の転移再発および予後に影響を与えることを明らかにした。ER後大腸T1癌の詳細な病理学的検索により、LN転移リスクと患者背景を総合的に判断し、追加外科手術の有無を決定する必要があることを明らかにした点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。