

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	山下 賢
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p><b>Prognosis of T1 colorectal carcinoma patients after endoscopically non-curable treatment</b>          (内視鏡的非根治切除となった大腸 T1 癌治療後の予後)</p> <p>1) <b>Preceding endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma does not affect the prognosis of patients who underwent additional surgery: a large multicenter propensity score-matched analysis</b>          (大腸 T1 癌に対する先行した ESD は追加外科手術後の予後に影響を与えない)</p> <p>2) <b>Long-term prognosis after treatment for T1 carcinoma of laterally spreading tumors: a multicenter retrospective study</b>          (LST T1 癌治療後の長期予後)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授            大 段   秀 樹            印</p> <p>審査委員 教 授            大 毛   宏 喜</p> <p>審査委員 准教授            惠 木   浩 之</p>			
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>大腸癌治療ガイドライン（JSCCRG）によると，大腸 T1 癌内視鏡切除後の治療方針は主組織型・SM 浸潤度・簇出・脈管侵襲の程度により，追加外科手術を考慮すると記載されている。しかし正確な病理診断を行うためには，一括で切除されかつ十分な粘膜下層が保持された標本が必要である。内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は大腸 T1 癌，特に側方発育型腫瘍（LST）に対する主な治療法である。しかし内視鏡的非根治切除となった大腸 T1 癌に対する先行した ESD が，追加外科手術後の予後に与える影響は明らかになっていない。</p> <p>内視鏡的非根治切除となった大腸 T1 癌に対する先行した ESD が，追加外科手術後の予後に与える影響と（Study 1），内視鏡的非根治切除となった LST T1 癌症例の長期予後を検討した（Study 2）。</p> <p>Study 1：1998 年 1 月から 2016 年 12 月までに広島 GI 内視鏡グループ（広島大学病院とその関連 10 病院）において切除された大腸 T1 癌のうち，内視鏡的非根治切除例 538 例を対象とし，ESD 後追加外科手術群 210 例と，外科手術単独群 328 例の 2 群に分けた。そして年齢，性別，腫瘍部位，腫瘍径，肉眼型を共変量としてプロペンシティスコアマッチングを行い，マッチング前後の臨床病理学的背景を 2 群間（各 161 例）で比較検討した。マッチング後の予後（全生存率（OS），無再発生存率（DFS），疾患特異生存率（DSS））を 2 群間で比較検討した。</p>			

プロペンシテイスコアマッチング前の臨床病理学的背景では、ESD 後追加外科手術群において、平均腫瘍径 (29.9mm vs. 20.2mm;  $p<0.01$ ) が有意に大きく、また隆起型の割合 (67.6% vs. 47.9%;  $p<0.01$ )、静脈侵襲陽性の割合 (28.6% vs. 21.0%;  $p<0.05$ ) が有意に高かった。また、外科手術単独群において、SM 浸潤度 1000  $\mu\text{m}$  以上の割合 (95.7% vs. 88.6%;  $p<0.01$ )、リンパ管侵襲陽性の割合 (55.5% vs. 39.5%;  $p<0.01$ ) が有意に高かった。マッチング後の臨床病理学的背景は、いずれの項目も有意差を認めなかった。マッチング後のカプランマイヤー法を用いた ESD 後追加外科手術群と、外科手術単独群の OS (5 年 OS 97% vs. 92%), DFS (5 年 DFS 97% vs. 97%), DSS (5 年 DSS 100% vs. 99%) はいずれも両群間で有意差を認めなかった。

Study 2: 1992 年 1 月から 2008 年 12 月までに広島 GI 内視鏡グループ (広島大学病院とその関連 9 病院) において切除された LST T1 癌のうち、内視鏡的非根治切除例 107 例を対象とした。対象を結節混在型 61 例、平坦隆起型 23 例、偽陥凹型 23 例の 3 群に分け、各群間の臨床病理学的背景を比較検討した。病理学的リンパ節転移危険因子は JSCCRG 記載の因子に加えて、SM 浸潤度横幅、浸潤先進部組織型 (中分化型を高分化に近い Mw と低分化に近い Mp に細分類)、粘膜筋板の状態 (TypeA: 粘膜筋板の走行が同定または推定可能なもの、TypeB: 粘膜筋板の変形を認めるもの、TypeC: 粘膜筋板が完全に断裂しているもの)、低分化胞巣を比較検討した。結節混在型と非顆粒型 (平坦隆起型 + 偽陥凹型) の予後 (OS, DFS, DSS) を 2 群間で比較検討した。

臨床病理学的背景では、結節混在型が平坦隆起型、偽陥凹型と比較して腫瘍径 (37mm vs. 22mm vs. 25mm;  $p<0.01$ ) が有意に大きかったが、JSCCRG 記載の病理学的リンパ節転移危険因子はいずれも各群間で有意差を認めなかった。今回新規に検討した病理学的リンパ節転移危険因子の検討では、結節混在型が平坦隆起型と比較して SM 浸潤度横幅 4000  $\mu\text{m}$  以上の割合 (56% vs. 22%;  $p<0.01$ ) が高かった。また、結節混在型が平坦隆起型と比較して粘膜筋板 TypeB/C の割合 (81% vs. 58%;  $p=0.0228$ ) が高く、偽陥凹型と比較して浸潤先進部 Mp/Por の割合 (53% vs. 30%;  $p=0.0429$ ) が高かった。低分化胞巣は各群間に有意差を認めなかった。カプランマイヤー法を用いた結節混在型と非顆粒型の OS (5 年 OS 91% vs. 96%;  $p<0.05$ ), DFS (5 年 91% vs. 100%;  $p<0.05$ ), DSS (5 年 DSS 100% vs. 100%) は、結節混在型が非顆粒型と比較して OS と DFS が有意に不良であった。

以上の結果から、本論文は追加外科手術が必要な大腸 T1 癌に対する先行した ESD は外科手術後の予後に影響を与えないこと、また、LST T1 癌では結節混在型は非顆粒型と比較してより注意深いサーベイランスが必要であることを示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。