

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	西村 朋之
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Risk of metastasis and recurrence after endoscopic resection for T1 colorectal cancer (大腸 T1 癌に対する内視鏡切除後の転移・再発リスクの検討)			
1) Vertical tumor margin of endoscopic resection for T1 colorectal carcinoma affects the prognosis of patients undergoing additional surgery (内視鏡切除大腸 T1b 癌の垂直断端距離と追加外科手術後の転移・再発リスクの関係) 2) Clinical significance of immunohistochemical lymphovascular evaluation to determine additional surgery after endoscopic submucosal dissection for colorectal T1 carcinoma (大腸 T1 癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の追加手術判定における免疫染色による脈管侵襲評価の臨床的意義)			
論文審査担当者			
主査	教授	岡田 守人	印
審査委員	教授	大段 秀樹	
審査委員	講師	浜井 洋一	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>大腸 T1 癌に対する先行する内視鏡切除 (ER) は, 追加外科手術後の患者の予後に影響を与えないことが知られている。また, リンパ節 (LN) 転移リスクの観点から垂直断端距離 (癌浸潤先端部から深部断端までの距離) は 500 μm 以上が安全とされることが, 2018 年 7 月大腸癌取扱い規約第 9 版に追記されたが, その根拠となる報告は少ない。また, 大腸内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 後の追加外科手術は組織型・浸潤距離・脈管侵襲・簇出の程度で決定するが, HE 標本による脈管侵襲の評価については消化管を専門とする病理医間でも診断一致率が低い。免疫染色により診断一致率の向上が期待できるが, 免疫染色による脈管侵襲評価の有用性は明らかとなっていない。今回, ER 施行大腸 pT1b 癌の垂直断端距離と追加外科手術後の転移再発および予後の関連について検討し (Study 1), 大腸 T1 癌に対する ESD 後の免疫染色による脈管侵襲評価の臨床的意義について検討した (Study 2)。</p> <p>【Study 1】1992 年 2 月から 2019 年 6 月に広島大学病院で ER 後に追加外科手術を施行した大腸 pT1b 癌 215 例のうち, LN 転移を認めなかった 191 例 (pStage I) を対象とした (内視鏡的粘膜切除術 102 例, ESD 89 例, 平均観察期間 73\pm63 ヶ月)。ER 切除標本の垂直断端距離から, 垂直断端距離 500 μm 以上 104 例 (A 群), 垂直断端距離 500 μm 未満 43 例 (B 群), 垂直断端陽性 44 例 (C 群) の 3 群に分類し, 臨床病理学的所見と予後について各群間で比較検討した。年齢, 性, 腫瘍径, 局在, 肉眼型, 主組織型, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, 簇出は, 各群間で有意差を認めなかった。転移再発は, A 群 0 例 (0%), B 群 5 例 (11.6%; 肺 2 例, 肝・肺 1 例, 骨盤内 LN 2 例, 再発までの平均期間 26\pm23 ヶ月), C 群 4 例 (9.1%; 肝・肺 1 例, 肝 1 例, 肺 2 例, 再発までの平均期間 31\pm17 ヶ月) に認めた。5 年全生存率</p>			

は、A 群 98.7%, B 群 93.8%, C 群 95.5%であり、各群間で有意差を認めなかった。無再発 5 年生存率は、A 群 100%, B 群 84.5%, C 群 81.8%で A 群は B 群 ($p=0.0006$), C 群 ($p=0.0003$) と比べて有意に高かった。疾患特異的 5 年生存率は、A 群 100%, B 群 97.4%, C 群 95.5%であり、A 群が C 群と比べて有意に高かった ($p=0.0313$)。

【Study 2】2012 年 1 月～2017 年 12 月に広島大学病院・広島市立安佐市民病院・呉医療センターの 3 施設で ESD を施行した 370 例のうち追加外科手術を施行した大腸 T1 癌 215 例を対象に大腸癌治療ガイドラインにおける ER 後根治判定基準の LN 転移リスク因子（組織型・浸潤距離・脈管侵襲・簇出）に加えて、低分化胞巣，浸潤先進部組織型，浸潤増殖様式，粘膜筋板の性状，粘膜下層浸潤横幅について検討した。なお，リンパ管侵襲は D2-40 染色，静脈侵襲は Victoria blue もしくは *Elastica vangieson* 染色で評価した。5 年全生存率 94.6%，5 年疾患特異的生存率 99.5%であった。6 人（1.6%）が転移再発し、うち 5 人は ESD 後追加外科手術例であった。ER 後根治判定基準の LN 転移リスク因子を有さない患者に転移再発例を認めなかった。215 例（58.1%）が ESD 後に追加外科手術を受け，うち 21 例（9.7%）に LN 転移を認めた。リンパ管侵襲陽性のため追加外科手術を施行した 16 名のうち 3 名（18.8%）に LN 転移を認めた。単変量解析では，LN 転移陽性例におけるリンパ管侵襲陽性，簇出 2/3，低分化胞巣 Grade2/3，浸潤先進 Mp/Por，浸潤横幅 2500 μm 以上の割合は LN 転移陰性例と比較して有意に高かった ($p<0.05$)。多変量解析では，リンパ管侵襲陽性のみが独立した LN 転移リスク因子であった (OR 4.8, 95% CI 1.3-17.5, $p=0.0187$)。

以上の結果から，大腸 T1b 癌の ER に際して，追加外科手術後の転移再発リスクを減らすためには，粘膜下層を十分（垂直断端距離 500 μm 以上）に含めた完全一括切除が必要である。また，大腸 T1 癌 ESD 後の LN 転移リスク因子として免疫染色によるリンパ管侵襲の評価が最も重要と考えられた。

本論文は ER 施行大腸 pT1b 癌の追加適応基準に関連する新たな因子を明らかにした点が高く評価される。よって、審査委員会委員全員は、本論文が著書に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。