

氏名	こもの あきら 薦野 晃		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1924 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Preoperative T staging of advanced colorectal cancer by computed tomography colonography (CT コロノグラフィーによる進行大腸癌の術前深達度診断)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	八尾 建史
	(副 査) 福岡大学	教授	鍋島 一樹
	福岡大学	准教授	久部 高司

内 容 の 要 旨

【目的】

近年、高リスクの壁深達度 T3 または T4 大腸癌患者に対する術前化学療法の有用性を検討する RCT がいくつか報告されている。これらの試験では、抗癌剤治療を必要としない患者への過剰治療を避けるために、より正確な術前深達度診断の必要性が提唱されている。特に pT4a の疾患は予後が悪く、T3 と T4a を区別する正確な診断が重要である。

これまで CT 画像の術前深達度診断について様々な報告があるが、CT 上で漿膜を認識する事ができないため T3 と T4a を区別することは困難であり、既存の研究では T3 と T4a は区別されずに解析されている。筆者は以前、他施設において Multiplanar reconstruction (MPR) 画像を用いた CT Colonography (CTC) による術前壁深達度診断について、新しい診断基準の有用性を報告した。この基準は、bordering vessels（漿膜下を走行する血管）をメルクマールにこれまで認識できなかった漿膜下層の厚みを推定する事で、T3 と T4a の病変を区別するのに有用であった。この研究により T3 と T4a を正確に区別することが容易になったが、単施設報告のためこの方法の外的妥当性はまだ不明であった。

また、この方法は漿膜下脂肪組織内を走行する血管に依存して診断を行うため、漿膜下脂肪組織の厚みの違いのある腸間膜側と腸間膜対側の症例では、正診率が異なる可能性が示唆された。

本研究では、福岡大学消化器外科での大腸癌患者のデータを用いて (1) この術前壁深達度診断方法の有効性を評価することにより外的妥当性を評価すること、(2) 腸間膜側と腸間膜対側の症例で術前壁深達度診断の精度を比較することを目的とした。

【対象と方法】

2016年6月から2018年3月までに当院で大腸腺癌に対して術前にCTCと外科的切除を行った患者110例を対象とした。術前放射線療法や術前化学療法を受けた患者、またTis患者や内視鏡治療後の患者は除外した。

壁深達度診断のデータはCTCによってプロスペクティブに検討し、レトロスペクティブに解析した。診断は、MPR表示画像を用いて、腫瘍部分における腸の長軸方向に直行する断面を作成し腫瘍の最深部を評価した。今回の診断基準では漿膜下層を走行するbordering vesselsの外側に漿膜があると仮定し、bordering vesselsを含む領域を漿膜下層と定義した。

この診断基準による術前壁深達度診断の感度、特異度、正診率、陽性予測値、陰性予測値を評価した。また腫瘍の最深部が腸間膜を走行する主血管のある側に位置する症例を腸間膜側とし、その対側に位置する症例を腸間膜対側とし、78名の進行大腸癌患者（全周性症例を除く）をこの2群に分けて、壁深達度診断精度を比較した。

【結果】

CTCによる術前壁深達度診断の正診率、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値は、それぞれpT1-2(n=45)：85.5%、75.5%、92.3%、87.2%、84.5%、pT3(n=23)：82.7%、78.3%、83.9%、56.2%、93.6%、pT4a(n=39)：87.3%、76.9%、93.0%、85.7%、88.0%であった。全体の正診率（正診／総数）は、腸間膜側：65%（39/60例）、対側：83.3%（15/18例）と腸間膜対側の方が低い傾向であった。腸管膜対側の正診率は、pT1-2：80.0%、pT3：75%、pT4a：76.7%、腸管側はpT1-2：83.3%、pT3：83.3%、pT4a：100%であり、pT4aで腸間膜対側の方が低かった。

大腸癌のCTによる深達度診断は、腸管が様々なパターンで走行しているため困難である。この問題を解決するために、筆頭著者は以前、CTCを用いて腸管を拡張・virtualで直線化し、MPR表示を用いて腸管軸への直行断面を構築することで、腫瘍の壁深達度診断を正確に行うことが可能であったことを報告していたが、本研究では、施設が変わってもT3とT4aの診断において高い精度での診断が可能であることを明らかにした。これまでの研究では、CTでT3とT4aを正確に区別できなかったが、本研究では漿膜下血管をメルクマールに漿膜下層の厚さを推定することにより、正診率はT3で82.7%、T4で87.3%と正確に診断できることが示唆された。ただし、pT3およびpT4a病変の診断精度は、腸間膜側よりも腸間膜対側の方が低く（それぞれ75%および76.7% vs 83.3%および100%）bordering vesselの走行が腸間膜側と対側において異なることが影響していると考えられた。

【結論】

CTCのMPR表示を使用したbordering vesselsを用いた診断基準は、進行大腸癌の術前壁深達度診断に有用かつ汎用性があるが、腸間膜側かその対側かで診断能が異なった。

審査の結果の要旨

本論文は、CT コロノグラフィーの MPR 表示による進行大腸癌の術前壁深達度の診断能を評価したものである。T4a は再発高リスク因子であり、術前に T3 と T4a を区別する事は治療方針を検討する上で重要であるが、これまで CT による T3 (漿膜下浸潤) と T4a (漿膜浸潤) の判別は困難であるとされてきた。著者は、前任の施設において漿膜下の bordering vessels を指標に用いた新しい診断基準を使用する事で T3 と T4a を判別可能であると報告したが、本研究では、異なる施設や診断医・対象患者におけるこの診断方法の有用性の外的妥当性を証明した (本研究の正診率; pT3: 82.7%, pT4a: 86.8%, 前研究の正診率; pT3: 81.4%, pT4a: 97.1%)。また腸間膜側と腸間膜対側では、漿膜下層の脂肪組織の厚みが違い事で診断に影響する事を明らかにした (腸間膜側の正診率; pT3: 83.3%, pT4a: 100%, 腸間膜対側の正診率; pT3: 75%, pT4a: 76.7%)。この報告は、進行大腸癌において、より正確な術前診断に有用であり、術前治療の検討においても重要な役割を担うことが期待される。

1. 斬新さ

進行大腸癌の術前壁深達度診断において、T3 と T4a の区別した報告は著者による前施設での報告が初めてである。本研究ではこの診断精方法を異なる施設や診断医、患者対象においても有用性があるか外的妥当性を証明した。また腸間膜側と腸間膜対側の診断に違いがある事を報告した初めての報告でもある。

2. 重要性

進行大腸癌の予後不良因子として T4a が主なガイドラインいずれにおいても提唱されており、近年多く検討されている術前治療において治療適応を決定する上で T3 と T4a を区別する事が重要である。従来の術前診断方法では T3 と T4a を区別する方法がなかった。本研究は、T3 と T4a を術前に区別した初めての報告であり、進行大腸癌の術前治療の検討において重要である。

3. 研究方法の正確性

本研究は、CT コロノグラフィーの検査、画像解析、診断ともに、著者が前施設で検討した方法と同様に全例で行っており、研究方法として正確である。また、本論文は既に International Journal of Colorectal Disease に掲載されており、正確性は担保されている。

4. 表現の明瞭さ

本研究の診断方法や検討方法は、写真や図表を用いて視覚的に理解しやすい。また、

研究目的、結果、考察は結論に向かい一貫した論調で簡潔かつ明瞭に記載されている。

5. 主な質疑応答

Q: 前の施設でもやっていたという事ですが、他施設で再度検討しなおすにあたって検査や診断などで以前と違うところがありますか？

A: 撮影方法においては前施設と同様に私が全例行ったのと違いはありません。診断方法が特殊であるため、診断医が変わったと事で診断の違いがでるのではというところがありました。

Q: これまで診断してきた中で、病理切片も確認されて、診断が難しい症例の病理学的特徴などはありましたか？

A: Desmoplastic reaction などの線維化が毛羽立ちとして描出されますが、それが浸潤か線維化のみかは画像上見分けることは難しいです。特に microinvasion の症例は診断が難しいです。

Q: 画像を解析する上で今後このような工夫をすると良いと思うことは？

A: 動脈層で血管を描出しやすく、門脈層で腫瘍を描出しやすいので、それらを組み合わせたプロトコールをつくれると良いと考えます。

Q: CT コロノグラフィーの検査は、穿孔のリスクがあるようですが？合併症はありますか？

A: これまで当院で行った CT コロノグラフィーの検査では、CT コロノグラフィーに関連する合併症は 1 例もありません。

Q: Bordering vessels は、健常人であれば確認出来るものですか？

A: 造影 CT で基本的に描出する事ができます。

Q: 2 人の診断者が行っているとのことですが、診断の一致率はわかりますか？

A: 今回の診断は、2 人の診断者が相違な結果になった場合は、協議して共通の結果として記載したため一致率はわかりません。

Q: 直腸 Rb を除外した理由は？

A: Rb には漿膜が欠損しているためです。

Q: 今回の新しい診断基準のきっかけは？

A: まず千葉大学の先生が 1990 年代に胃癌の診断でこの診断方法を報告されており、その後前任の施設の放射線科の先生がこの診断方法を大腸に応用しており、私が前任の

施設に赴任している際にこの診断方法に出会ったという流れです。

Q:CTC で何を目安にガスを入れていますか？

A:CO2 送気装置で圧を見ながら入れて、1L 強の注入量になったらレントゲンを撮影して腸管拡張しているか確認します。

以上の質疑を中心に活発な討論が行われ、申請者は適切に回答した。

本論文は、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さおよび質疑応答の対応を踏まえ、主査及び副査による審査の結果、学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。