

氏名	ながの ひでき 長野 秀紀		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1984 号		
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 16 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	Comparison of oncological outcomes between low anterior resection and abdominoperineal resection for rectal cancer: A retrospective cohort study using a multicenter database in Japan (直腸癌に対する低位前方切除術と腹会陰式直腸切断術の腫瘍学的転帰の比較。日本の多施設共同データベースによるレトロスペクティブ・コホート研究)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	有馬 久富
	(副査) 福岡大学	教授	平井 郁仁
	福岡大学	講師	早稲田 龍一

内容の要旨

【目的】

これまでに直腸癌に対する腹会陰式直腸切断術（Abdominoperineal resection: APR）と括約筋温存手術（Sphincter saving surgery: SSS）の術式別の腫瘍学的成績について比較検討が多くなされている。欧米を中心とした大規模データを用いた報告では、全生存期間（Overall survival: OS）や（Local recurrence rate: LRR）において、APRは SSS よりも治療成績が不良であるとの報告が多く散見される。しかし、APR という手術自体が治療成績に本当に悪影響を及ぼすかどうかは慎重な判断が必要である。その理由には、APR が施行された症例の中には、治療成績に影響を及ぼすと考えられる高齢者や局所進行癌の症例が多く含まれている可能性がある。また、APR においては会陰や肛門を取り巻く複雑な解剖による手術の困難性により、術中穿孔や CRM 陽性などが予後不良につながっている可能性もある。

そのため、治療成績に影響を及ぼすと考えられる患者因子及び腫瘍学的因子、手術因子の 3 つを十分に調整した上で、治療成績に術式そのものが影響するかどうかを検討する必要がある。これまでの報告ではこれらの因子を十分に調整されずに検討しているものが多いため、APR の真の治療成績を反映していない可能性がある。APR の術式自体が SSS と比較して予後に悪影響を及ぼすかどうかについては、依然として議論の余地がある。本研究

の目的は、直腸癌において手術の種類が予後に影響を与えるかどうかを日本の多施設共同データベースを用いて検討することである。

【対象と方法】

本研究は、2003年から2007年の間に74施設のデータを含む大腸癌研究会（JSCCR）データベースに登録されたAPRまたはSSSを受けた2,533名の患者を対象とした。

適格基準は1)腫瘍局在がRa-bに位置し、病理組織学的に腺癌と診断されている、2)APRとSSS(Intersphincteric resection:ISRとHartmann手術を除く)を施行されている症例とした。除外基準は腫瘍局在がRSとPに位置する症例、他に遠隔転移のある症例、ISRとHartmann手術、術前治療が施行された症例や粘膜内癌や他臓器浸潤癌は除外した。JSCCRの取扱規約に従った。主要評価項目は、全生存期間(OS)と無再発生存期間(RFS)である。副次的評価項目は、局所再発率(LRR)およびpathological radial margin(pRM)の予後不良因子の検討である。

【結果】

多変量解析により、病理学的壁深達度、リンパ節転移の有無、pRMが腫瘍学的転帰(OS、RFS、LRR)と関連することが確認された。単変量解析では、APRの方がSSSよりも腫瘍学的転帰が悪かったが、多変量解析の結果ではOS(ハザード比1.12、95%信頼区間[CI]0.88-1.42)、RFS(ハザード比1.10、95%CI0.91-1.34)にはAPRとSSSで有意差はなかった。一方で、OSに関しては、older age(80-100 years)、sex(male)、tumor location(Rb)、pT(\geq T3)、pN(\geq N1)、lymphatic invasion(ly3)に有意差を認めた。また、RFSに関してはolder age(80-100 years)、sex(male)、tumor location(Rb)、wall location(Left)、pT(\geq T3)、pN(\geq N1)、lymphatic invasion(ly3)に有意差を認めた。

LRにおいてもAPRとSSSの術式間に有意差はなかった(オッズ比1.11、95%CI0.70-1.77)。多変量解析では、pT3/T4、positive lymph nodes、pRM陽性が独立した予後不良因子であった。

pRM陽性のリスク因子として多変量解析の結果、APR(OR3.13、95%CI0.18-0.56; $p < 0.0001$)とpTが独立した予後不良因子であった。

【結論】

これまで欧米を中心にAPRとSSSが腫瘍学的転帰に与える影響については多くの報告があり、APRの方がSSSよりも予後不良であるとの報告が多く散見される。

APRの方が予後不良である理由としてAPRが施行された症例には、高齢でリスクが高く、疾患が進行している患者に対して実施される可能性が高いという事実から生じる潜在的な選択バイアスが含まれている可能性が考えられる。これまでの研究では、腫瘍の局在や壁深達度、リンパ節転移などの背景因子の調整が十分でなく、手技選択のバイア

スを完全に排除できていない可能性がある。本研究では、日本の大規模多施設データベースを用いて、治療成績に影響を与える可能性のある因子を可能な限り調整した上で、SSS と APR の治療成績の差を検討した。

本研究の結果、単変量解析では APR の方が有意に治療成績が悪かったが、多変量解析で患者因子と腫瘍因子を調整した後では、OS、RFS、LRR に APR と SSS の間に有意差はなかった。これは APR の腫瘍学的転帰は SSS に劣らないことを示唆し、直腸癌の治療においてこれらの手術法自体に関連する転帰に差があるかどうかという疑問に答えるものである。

CRM 陽性と術中穿孔は、再発と生存の点で予後不良因子であることが知られているが、本研究でも OS、RFS、局所再発の予後不良因子として関連していた。さらに、pRM 陽性において APR は独立した予後不良因子であった。

一方で CRM や RM は術者がコントロールできる要素でもあり、CRM 陰性の手術を行うことが重要であり、CRM 陰性の手術を行うことが望ましい。

進行直腸癌に対する APR で最適な腫瘍学的治療成績を得るためには、直腸周囲の複雑な解剖学的構造の理解、高解像度 MRI による正確な術前拡大診断、適切な術前治療の選択、ロボット支援手術、経肛門的内視鏡アプローチ、腹臥位ジャックナイフ法など直腸深部へのアクセスが良好な手術手技、そして浸潤を疑えば迷わず隣接臓器の合併切除を施行することが重要であると考えられる。一方、不必要な切除範囲の拡大は死腔感染などの重篤な合併症を引き起こすため、APR では正確な術前診断に基づいてテーラーメイドの切除範囲を決定することが重要である。

本研究の結果、直腸癌に対する APR と SSS の OS や RFS のおける腫瘍学的転帰に有意差はなかった。pRM 陽性のリスクは APR で高く、radial margin 陰性の手術を行うことは APR の腫瘍学的転帰を改善するための重要な要素である。

審査の結果の要旨

本論文は、2003 年から 2007 年の間に 74 施設より大腸癌研究会 (JSCCR) データベースに登録された 2533 名の直腸癌患者を対象とし、括約筋温存手術 (Sphincter saving surgery: SSS) と腹会陰式直腸切断術 (Abdominoperineal resection: APR) の治療成績の比較を行った後方視的コホート研究である。欧米を中心にした報告では、全生存期間 (Overall survival: OS) や無再発生存率 (Relapse free survival: RFS)、局所再発率 (Local recurrence rate: LRR) において、APR は SSS よりも治療成績が不良であるという結果が多く散見される。しかし、APR が施行された症例には、リスクが高い高齢者や進行癌が選択されているという潜在的なバイアスが含ま

れ、これまでの報告ではそれらのバイアスの補正が不十分であった可能性が考えられた。

本研究では治療成績に影響を与える可能性のあるバイアスを可及的に調整した上で、SSS と APR の治療成績を比較することとした。主要評価項目は全生存期間 (OS) と無再発生存期間 (RFS)、副次評価項目は局所再発率 (LRR) および pathological radial margin (pRM) の危険因子の同定である。

本研究の結果、OS、RFS、LRR の治療成績において、単変量解析では APR の方が有意差を持って危険因子として抽出された。しかし、多変量解析でバイアスを調整した結果、SSS と APR の術式間に有意差はなかった。これは APR が SSS に治療成績で劣らないことを示唆し、APR の方が SSS よりも予後不良であるというこれまでの報告を覆すものであった。

また、pRM(+) は pRM(-) に比較して OS や LRR が悪かったが、pRM(+) に関連する因子として、APR は独立した危険因子であった。pRM(-) 手術を確実にを行うためには肛門周囲の複雑な解剖の理解、術前の正確な範囲診断、適切な術前治療の選択が重要である。また、ロボット支援手術、経肛門的内視鏡アプローチ、腹臥位ジャックナイフ体位など直腸深部へのアクセスを改良する手術手技により治療成績が向上することを期待したい。

1. 斬新さ

欧米を中心に SSS と APR の治療成績を比較した報告は多数あるが、全生存率や無再発生存率、局所再発率において APR の方が有意差をもって、予後不良であるという報告がほとんどであった。本邦からは SSS と APR の治療成績を比較した報告はなく、大腸癌研究会データベースに登録された大規模データを用いて SSS と APR の治療成績を比較した初めての論文である。また、治療成績に影響を与えるバイアスを補正し解析した結果、SSS と APR の治療成績に有意差はなく、これまでの報告を覆す結果であった点が挙げられる。

2. 重要性

これまでの報告では APR は SSS よりも治療成績が不良であるとの報告が多かった。しかし、APR が施行された症例には、リスクの高い高齢者や進行癌が多く含まれており、患者背景にバイアスが生じ、治療成績に差が生まれている可能性が考えられた。本研究では治療成績に影響するバイアスを可及的に調整し、SSS と APR の治療成績を比較した結果、術式間に有意差は認めない結果となった。すなわち、直腸癌に対する APR は、術式自体が悪いわけではないことを証明した論文である。また、pRM(-) 手術を確実に実施することが重要であり、そのために肛門周囲の複雑な解剖の理解、術前の正確な範囲診断、適切な術前治療の選択や直腸深部へのアクセスを改良する手術手技を行うことで、さらに APR の治療成績の向上が期待できると

思われる。

3. 研究方法の正確性

研究デザインや手法については福岡大学および大腸癌研究会の倫理審査委員会で承認を得ており、十分な正確性が担保されている。

4. 表現の明確さ

研究の目的や方法、対象、結果、考察ともに十分に検討し、明確な英語表記で記載された論文である。さらに既に英文誌 European Journal of Surgical Oncology に掲載されていることから、表現の明確さが担保されていると判断できる。

5. 主な質疑応答

Q1：今回の結果は実臨床にも合致していますか？

A：APR は手術手技としては技術的に難しく、合致すると思います。

Q2：今回のデータは大腸癌研究会に登録されたものであり、エキスパートの施設での治療成績だと思われます。一般病院の治療成績と比較した場合のバイアスは発生しないでしょうか？

A：本登録データは専門施設だけでなく、一般病院からの成績も登録されているので、日本全体の直腸癌治療成績を反映していると思います。

Q3：今回の OS を含めた治療成績は日本の治療成績を反映していますか？

A：その当時の治療成績としては妥当だと思います。

Q4：最近の治療では術前治療を行い、手術をすることが多くなっていると思います。

今回の検討では術前治療を除外していますが、もし術前治療をなされた場合、SSS と APR のどちらに大きく影響しますか？

A：APR を選択すべき症例で術前治療が奏功して、肛門温存が可能になり、SSS が選択可能になる症例はあると思います。

Q5：今回の結果を臨床にどう活かしますか？

A：今回の検討で術式適応が変わることはないと思います。しかし、これまでは APR の術式そのものが悪いという報告がほとんどでした。その背景にはハイリスクの高齢者や進行癌が多く含まれているため、患者背景を揃えると APR 自体が悪いわけではないということを証明できたことは外科医への認識として活かせると思います。

Q6：今回は retrospective な検討ですが、真の比較をするためにはどのような研究デザインを組めばよいでしょうか？前向き研究は現実的に可能でしょうか？

A：施設間の適格基準を揃えれば、無作為試験は可能かもしれませんが、APR に割り当てられた症例の気持ちとしては嫌かもしれないため、現実的には難しいところもあると思います。

Q7：大腸癌研究会とはどのようなものですか？

A：大腸癌の取り扱い規約やガイドラインを取り仕切っている組織です。

Q8：今回の参加施設 74 施設は手を挙げた施設ですか？参加施設は何年間か連続して全症例を登録するのですか？

A：データ登録は年度ごとで参加施設は異なり、手を挙げた施設が症例を登録しています。その登録データを年度を区切ってまとめた資料として、我々が提供して頂いています。

Q9：登録データはインターネット上に上がっているのですか？

A：登録するための雛形があり、それにそって参加施設は登録します。そのまとまった登録データを利用するには大腸癌研究会に研究内容を申請します。そこで利用許可が下りれば登録データを頂き、使用するという流れです。

Q10：今回の研究では SSS、APR どちらでも選択できる症例を選んだとのことですが、具体的な症例選択の基準を教えてください。

A：一番の選択理由は腫瘍の局在になります。上下部直腸は SSS、APR どちらでも選択できる部位になるので、選択基準としました。遠隔転移のある症例は OS などの治療成績に影響するため、除外し、あくまでも手術で根治を目指せる症例を対象としました。

Q11：RFS などの成績では多変量解析では有意差はないけれども、HR：1.5 は高いかなと思います。limitation のなかで performans status などの情報が欠如し、調整しきれていない部分もあるのかと思いますが、いかがでしょうか？

A：おっしゃる通りだと思います。有意差がないからといって、SSS と APR が全く同じ治療成績ではないと思います。やはり APR 自体が手術手技が難しく、補正しきれていない因子もあると思います。

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、質疑応答の結果を踏まえ、審査員全員で審議の結果、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。