

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 長谷川 哲哉

横浜市立大学大学院医学研究科 生殖生育病態医学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	消化器・腫瘍外科学	教授	遠藤 格
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	分子病理学	教授	藤井 誠志
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	臨床統計学	准教授	山本 紘司

Does the extension of the type of hysterectomy contribute to the local control of endometrial cancer?

(子宮摘出様式の拡大は子宮体癌局所再発を減少させるか)

【目的】

子宮体癌治療の柱となり、主として初回治療として行われる医療は手術療法である。手術療法では、その広汎性の程度により、侵襲度および術後の合併症、後遺症の発症率が大きく異なることが知られている。この手術療法にて、より拡大した子宮摘出様式を行うことで予後を改善することができるかを検討することを目的とした。

【対象および方法】

2001年より2012年までの12年間で、横浜市立大学産婦人科の関連11施設、横浜市立大学附属病院、神奈川県立がんセンター、横浜市立市民病院、済生会横浜市南部病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、藤沢市民病院、横浜南共済病院、小田原市立病院、横浜労災病院、横須賀共済病院、大和市立病院において、初回治療として手術療法を施行した子宮体癌Ⅰ期～Ⅲ期症例を対象とし、診療録をもとに後方視的に検討を行った。解析対象を開腹術にて単純子宮全摘術 (Simple hysterectomy, SH, type I hysterectomy) もしくは準広汎子宮全摘術 (Modified radical hysterectomy, mRH, type II hysterectomy) が行われた症例とし、最長観察期間は5年とした。術後補助療法を行った症例は化学療法が施行された症例のみとし、術前に治療が行われた症例は除外とした。これらの症例の臨床病理学的因子および5年再発率、再発部位、局所再発率について検討を行った。局所再発を腔内および腔断端を含む骨盤内再発と定義し、骨盤内のリンパ節再発については除外とした。術式間のパラメータについて、Mann-Whitney U 検定および χ^2 検定、Mantel-Haenszel 検定を行った。また、最長観察期間を60か月とし、局所再発までの期間をKaplan-Meier法、Log-rank検定およびCoxの比例ハザードモデルにて検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。統計解析にはIBM® SPSS Ver. 20を使用した。

【結果】

集積された症例は1655例で、そのうちの除外基準にあたる症例およびデータ欠損症例を除外し、1335例が解析対象となった。1335例中、982症例(73.6%)に単純子宮全摘術、353例(26.4%)に準広汎子宮全摘術が施行されていた。60か月を最長とする平均観察期間は51.8か月であった。単純子宮全摘術群と準広汎子宮全摘術群には局所再発率に統計学的有意差を認めなかった($p=0.928$)。多変量解析において、局所再発に関わる臨床病理学的因子として、閉経後(hazard ratio

(HR): 5.036, 95% confidence interval (CI): 1.506-16.841, $p=0.009$), I 期に対し, II 期 (HR: 3.337, 95%CI: 1.701-6.547, $p<0.001$)もしくは III 期 (HR 2.445, 95%CI 1.280-4.668, $p=0.007$), 組織型が 2 型 (HR 1.610, 95%CI 0.938-2.762, $p=0.001$) であることが抽出された.

【結論】

子宮体癌手術において, より拡大した子宮摘出様式を行っても局所再発は減少するというエビデンスは得られなかった. よって, 子宮体癌 I-III 期症例に対しては, 準広汎子宮全摘術を行う意義は少ない可能性が高いと考えられた.

論文要旨の説明に続いて, 以下のような質疑があった.

山本副査より

- ① クリニカルクエスチョンに対するリサーチクエスチョンは?
- ② クリニカルクエスチョンに対してリサーチクエスチョンがっていないのでは?
- ③ 同等性もしくは非劣性をみる研究デザインなのでは?
- ④ 局所再発をエンドポイントとした理由は何でしょうか? 局所再発を改善すれば, 予後は改善されるのでしょうか?
- ⑤ 論文内の SH 群, mRH 群の無増悪生存期間および生存期間は何を示していますか?
- ⑥ 本論文の主要評価項目は? それをわかりやすく記載するべきです.

以上の質問に対して以下の通り回答がなされた.

① —③

本研究のクリニカルクエスチョンは, 単純子宮全摘術と比較して, 準広汎子宮全摘術を行うことで 5 年局所再発率は減少するか? であり, P: 子宮体癌 I~III 期の患者に, I: 準広汎子宮全摘術を行うと, C: 単純子宮全摘術と比較して, O: 5 年局所再発率が減少するか? となる. 研究デザインは優越性試験にて行っている. 研究結果から, 準広汎子宮全摘術を行った群は, 単純子宮全摘術を行った群と比較して局所再発を減少させなかった. これにより, 準広汎子宮全摘術を行う意義は高くない可能性があると考えられた. しかしながら, ご指摘のとおり, 単純子宮全摘術が準広汎子宮全摘術に劣らないとの判断は本研究では難しい. これを統計学的に証明するためには, 準広汎子宮全摘術に対する, 単純子宮全摘術の同等性試験もしくは, 非劣性試験を行う必要があると考えられた. これについては, 非劣性マージンの設定

など困難な点も残されており、今後の研究課題とさせていただきたい。以上のことから、学位研究報告書の内容については、“子宮摘出様式において、単純子宮全摘術よりも、より拡大した準広汎子宮全摘術を行っても、局所再発を減少させるというエビデンスは得られなかった”という記載へ変更することとした。

- ④ 局所再発をエンドポイントとした理由としては、学位研究報告書に記載している通りで、局所再発がより直接的に子宮摘出様式の違いを反映すると考えられたためである。局所再発は子宮体癌の再発様式として最も多いこと、腔断端再発は比較的コントロールが良いことが知られているが、子宮体癌再発例は一般的に予後不良である。局所再発に限らず、その他の再発部位も、それを減少させることでPFS、OSを改善させることができると考えている。今回の局所再発はPFSの一部として考えられ、サロゲートエンドポイントとして認識してよいと考えている。局所再発とPFSもしくはOSとの関係については、学位研究報告書のP37、2段落目、P38 2段落目、P40に記載した。
- ⑤ これらは無増悪生存期間および生存期間の平均値であることを示している。この回答に対し、平均値は統計的には一般的では無いこと、生存期間の中央値を記載することが一般的であるが、生存率が50%を下回らず、中央値は算出不能なため、60か月の生存率を記載することとした（p.31）。
- ⑥ 本論文の主要評価項目は単純子宮全摘術と準広汎子宮全摘術における局所再発率である。これについては、学位研究報告書 p.33 の通りに修正した。

藤井副査より

- ① コホート研究の場合、集団のセクションをピュアに保つことが重要と考えられる。

以上の質問に対して以下の通り回答がなされた。

- ① ご指摘の通りである。本研究では背景が異なる部分もあるので、ご指摘を受けても仕方がない。本研究では統計学的手法で背景を調整する方針としたが、他の方法として、マッチングを行ったうえで症例を選択し、解析を行ってもよかったと考えている。

遠藤主査より。

- ① 治療に対する生存率にフォーカスを当てた場合、病期から考えると、II期にフォーカスを当てるべきだったのではないか？
- ② 臨床研究は現行の標準治療に対してどのような変化をきたしうるかが重要である。今回の結果をもとに、貴科における治療にどのような変更があり得るのか。

以上の質問に対して以下の通り回答がなされた。

- ① 子宮体癌の大部分を占める I 期症例に対し、ガイドラインでは準広汎子宮全摘術も施行可能と記載されている。以前から、予後の良い I 期症例に対し、侵襲の大きな準広汎子宮全摘術を行うことは避けたいという考えが強くあるため、I 期症例も対象に含めた経緯がある。治療効果の点から考えれば、II 期症例を対象とすることは興味深いため今後検討したい。また、今回、残存腫瘍の無い I-III 期を対象とした理由として、IV 期は化学療法や放射線治療を先行して行う症例が非常に多く、通常、初回治療として手術を選択することは稀であるためである。
- ② 今回の研究は優越性試験のデザインで、準広汎子宮全摘術の優位性が示されることはなかった。前述したとおり、非劣性試験などで確認する必要があると考えられるが、本研究の結果からも、単純子宮全摘術をより積極的に選択することが許容されるようになったと考えている。現在急速に広がってきている腹腔鏡下手術も含め、今後の研究課題とさせていただきたい。

以上のように各質問に対して適切な回答がなされた。審査員による協議の結果、本研究は博士(医学)の学位論文に値するものと判定された。