

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 成井 一 隆

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻

消化器・腫瘍外科学

審 査 員

主 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	折 舘 伸 彦
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	宮 城 悦 子
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科准教授	奥 寺 康 司

博士の学位論文審査結果の要旨

Optimizing the selection of patients with low rectal cancer for intersphincteric resection by evaluating vertical invasion to the levator and external sphincter

(低位直腸癌の垂直浸潤と Intersphincteric resection (ISR) の適応)

初めに、本研究の背景である大腸癌診療および直腸癌診療の説明の後に、下記論文内容の説明が行われた。

本研究では、低位直腸癌に対する **Oncological safety** の観点から **Intersphincteric resection (ISR)** の適応を探索するために、肛門を合併切除する術式である直腸切断術の手術標本を用いて腫瘍の浸潤について評価した。具体的には、垂直浸潤部と外肛門括約筋までの距離を計測するとともに、**intramural distal spread** (腫瘍の粘膜下肛門側進展) の評価を行い、**ISR** により安全な **surgical margin** が確保できる症例を選択するための基準を探索した。検討の結果、**ISR** の適応は、腫瘍が歯状線にかからず、**intramural distal spread** を伴わない症例と考えられた。**Intramural distal spread** の有無は術前には判定できないが、諸家の報告によれば、危険因子は、組織型が低分化腺癌若しくは粘液癌、環周率 75%以下、リンパ節転移陽性であるとされ、そのような危険因子を持つ症例は適応外とすべきと思われた。また、化学療法や放射線治療の併用により、適応を拡大させる可能性はあるものの、効果予測が困難であり、現状では応用することは難しいと思われた。

審査にあたり、上記の論文内容の説明の後に以下の質疑応答が行われた。

まず、宮城副査より以下の質問がなされた。

1. 本研究で得られた結果を低位直腸癌に応用する臨床試験を行う場合、条件を満たす適応症例の割合は何%程度存在するのか。また、この研究で得られた結果をもとに **ISR** を行った場合どの程度再発が起きるのか。
2. これまで **ISR** を対象とした臨床試験はあるのか、どのようなものか。
3. 教室で **ISR** を行った症例で、**intramural distal spread** が存在した症例はあるのか。

以上の質問に対して以下の回答がなされた。

1. 本研究は **ISR** 導入以前に切断術をうけた症例を検討している。切断術を施行された低位直腸癌 53 例中、**ISR** の適応になり得たと思われた症例は 33 例、60%であった。このデータを得てから教室で **ISR** を行った症例は 28

例であり、観察期間の中央値 41 か月で局所再発は 1 例 (3.6%) で、局所制御は良好と思われる。

2. フランスで、放射線化学療法と併施することにより相当低位で進行した症例でも肛門温存が可能という報告がある。しかし、学会レベルでは exclusion criteria が多く、再発も多いと聞いている。化学療法を併施して ISR を行う臨床試験が本邦で行われているが、症例集積中であり、結果は出ていない。
3. 教室で ISR を施行した症例の詳細な病理学的検討はまだ行っていない。

次に、奥寺副査から以下の質問がなされた。

1. Intramural distal spread は、実際にはリンパ管侵襲のことなのか。
2. 腫瘍の浸潤の先進部は細かい病変であり、距離を測定することはテクニカルな側面から考えて難しいと思うが、どう考えているのか。

以上の質問に対して以下の回答がなされた。

1. リンパ管侵襲も intramural distal spread に含まれる。リンパ管侵襲の他にも主腫瘍と非連続性に存在する tumor deposit などと呼ばれる focus があり、リンパ管侵襲ではない intramural distal spread も存在する。そのような病変は低分化腺癌で多くみられる印象がある。
2. 基本的にヘマトキシリン・エオジン染色での評価を行っているが、腫瘍がどうかかわからないような細かい病変については、サイトケラチンによる免疫染色を追加して判定した症例もある。しかし、割面が本当に垂直にカットできているか、intramural distal spread が粘膜の方向と真に平行に評価できているかという点で誤差が生じている可能性はあり、精度が低い可能性は否定できない。

最後に、折館主査より以下の質問がなされた。

1. 今後、低位直腸癌に対する術式を決める因子についての新しい手法を用いた研究、例えば intramural distal spread を予測する何らかの免疫染色や分子生物学的なマーカーの検索といった研究を、将来に向けて行う予定はあるのか。
2. 組織切片の撮影、再構築、浸潤の評価、距離の測定などは、申請者本人が行ったものか

以上の質問に対して以下の回答がなされた。

1. Intramural distal spread の予測因子として、組織型が重要な因子となっていて、高または中分化腺癌では多くないのに比較し、低分化腺癌や粘液癌では頻度が高い。浸潤形式において、主腫瘍と非連続性に散布される

ように周囲組織に浸潤する腫瘍は、免疫染色で細胞接着因子であるカドヘリンが陰性である頻度が高いとされる。今後、浸潤形式について、免疫染色のみならず分子生物学的な特徴を検討することは有意義と思われる。ただ、現段階においては、具体的にそういった研究を行う予定はない。

2. 組織切片の撮影，再構築，距離の測定は申請者本人が行った。浸潤の評価において必要時には，病理医のダブルチェックを要請した。

その他にも，研究についてのコメントや，回答に対するコメントがなされたが，いずれにおいても適切な回答がなされた。

以上の審査の結果，本研究は低位直腸癌に対する ISR の適応を示したもので低位直腸癌診療に対する寄与が大きいと考えられた。また，申請者は本学位論文の内容を中心に幅広い質問に的確に回答し，課題についての深い理解と洞察力を持っているとみなされ，博士（医学）の学位に値するものと判定された。