

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

土屋 淳一

専攻分野：外科学

コース：消化器・一般外科

指導教授：大坪 毅人

主論文の題目：

Investigation into the Appropriate Post-neoadjuvant Chemotherapy  
Hepatectomy Margin to Include Both Macro- and Micrometastasis from  
Colorectal Carcinoma

(術前化学療法を施行した大腸癌肝転移の主転移巣及び微小転移巣を含めた肝切除範囲の検討)

共著者：

Yasushi Ariizumi, Hirotaka Koizumi, Masayuki Takagi, Shinobu  
Tatsunami, Takehito Otsubo

### 緒言

大腸癌肝転移巣の周囲には、二次的に再転移した微小転移巣 (micrometastasis: MiM) が存在し、切除縁 (surgical margin: SM) が不十分な手術ではこれらの遺残病変により再発の危険性が増すとされている。しかし、肝転移巣を切除する際に確保すべき SM は明確ではなく、また、術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) が MiM や SM に与える影響にも不明な点が多い。これらの問題点を検討するため、大腸癌肝転移症例を用いた臨床病理学的検討を行った。

### 対象・方法

当院で2005～2013年までに切除された大腸癌肝転移例の76例を対象とした。病理組織標本を観察し、マイクロメーターを用いて主転移巣と MiM の大きさ (長径) および両者間の最大距離を測定した。MiM の検索には hematoxylin & eosin (HE) 染色した切片を用いたが、MiM は微

小であり HE 染色では確認困難な事があるため、大腸癌細胞に特異的な抗 cytokeratin20 (CK20) 抗体および抗 CDX2 抗体による免疫染色も行った。統計解析には Mann-Whitney U 検定、Spearman 検定および  $\chi^2$  検定を用い、 $P < 0.05$  を有意とした。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認第 2794 号）の承認を得たものである。

## 結果

検討した 76 例中 45 例に計 173 個の MiM が存在した。MiM の存在部位は、肝実質：82 個、グリソン鞘間質：64 個、門脈内：10 個、胆管内：4 個、リンパ管内：7 個、神経周囲：4 個、中心静脈内：2 個だった。HE 染色で検出されず、抗 CK20 染色もしくは抗 CDX2 染色で検出された MiM は計 3 個だった。

大腸癌肝転移例を異時性肝転移群と同時性肝転移群に分け比較した。MiM の発生頻度は、異時性群で 17/31 例 (55%)、同時性群で 20/36 例 (56%) とほぼ同程度であった。また、両群で MiM 数、径、MiM から主転移巣までの距離を比較したが、いずれにも有意差は認めなかった。

NAC 施行群 (35 例) と未施行群 (41 例) で比較した結果、MiM の大きさは、NAC 施行群で平均 353  $\mu\text{m}$ 、未施行群で平均 479  $\mu\text{m}$  と施行群の方が有意に縮小していた ( $P=0.008$ )。主転移巣と最遠位の MiM との距離は NAC 施行群で平均 2172  $\mu\text{m}$ 、未施行群で平均 2241  $\mu\text{m}$  であり、両群間に有意差はみられなかった ( $P=0.89$ )。NAC 施行群の中で、奏効群 (partial response: PR) と非奏効群 (stable disease: SD または progressive disease: PD) で MiM 数、径、MiM から主転移巣までの距離を計測したところ MiM 径のみ非奏効群の方が低値を示す ( $P=0.02$ ) 結果となった。また検索した全ての MiM は主転移巣から 1.0 cm 以内に存在していた。

## 考察

今回の研究で 76 例中 45 例に MiM が検出され、そのうち 3 例は CK20 あるいは CDX2 染色でのみ MiM が検出されたため、MiM の検索に対するこれらの染色法の有用性が示された。

MiM は肝実質に最も多く (82 個)、次いでグリソン鞘内 (78 個) に存在し、グリソン鞘内では間質、門脈、胆管の順に多く存在していた。以上の結果より、まず主肝転移巣から門脈血流やリンパ流を介してグリソン鞘内に MiM が発生し、周囲に浸潤するとグリソン鞘内間質にみられる MiM になると考えられた。さらに病変が進行するとグリソン鞘全体が破壊され、肝実質に MiM が存在するようにみえる可能性も示唆された。

大腸癌肝転移例を異時性群と同時性群に分け、MiM 数・径・MiM から主転移巣までの距離を比較したが、有意差は見られなかった。よって手術

の際は肝転移時期に関わらず一定のSM距離を保つ必要があると考えた。

NAC施行によるMiMへの影響を検討した。主転移巣とMiMとの距離はSMを決定するのに最も重要な因子だが、NAC施行群と未施行群の間に有意差は見られなかった。一方、MiM径はNAC施行群で有意に縮小していることからNACはMiMを完全には消失させないが、病変には奏効しMiMを縮小させていると考えた。NAC奏効群（PR群）と非奏効群（SDおよびPD群）で比較検討したところ、非奏効群でMiMの大きさが有意に低値を示す結果となったが、この意義に関しては今後の症例の蓄積による検討を要すると考えた。また、本研究で検索したMiMは、NAC施行の有無に関わらず90%以上の症例で主転移巣から5.0 mm以内に存在したが、少数例では5.1～9.0 mmの範囲にも散見された。以上より、確実にMiMを切除するためには、NAC施行の有無に関わらず「1.0 cm以上のSMの確保」が必要であると考えた。

#### 結論

大腸癌肝転移切除の際には、NACの有無にかかわらず最低1.0 cmのSMが必要である。