

氏名(本籍)	奥村敏之(和歌山県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1,122号		
学位授与年月日	平成7年9月30日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	局所進行直腸癌術前照射療法の組織学的および臨床的研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	深尾立
副査	筑波大学教授	医学博士	大川治夫
副査	筑波大学教授	医学博士	福富久之
副査	筑波大学教授	医学博士	三輪正直
副査	筑波大学教授	医学博士	武藤弘

## 論文の要旨

### 目的：

本邦における直腸癌治療群の5年生存率は42.9%と決して良いものではない。局所進行直腸癌は局所再発率が高く、しかも再発例は激しい痛みを伴い、患者の quality of life を著しく障害する。直腸癌に対する術前照射は、この局所再発の予防と遠隔生存率の向上を目的として行われる。本研究は、本学で行われてきた術前照射を中心とした集学的治療の意義を明らかにすること、および治療後の局所再発リスクの評価法を考案し、治療法の改善点を見いだすことを目的としたものである。

### 対象と方法：

1979年2月より1987年6月までに筑波大学附属病院において術前照射を施行した直腸癌58例のうち、病理組織像を確認できた55例、および対照群として茨城県立中央病院外科において手術単独で治療された直腸癌13例を解析対象とした。

照射対象は、組織学的に腺癌と確診され、癌巣下端が歯状線より10cm以内、臨床的に切除可能局所進行癌とされたものであった。

両群の背景因子は、性、年齢、組織型で有意差なく、残存癌細胞の深達度は術前照射群が深く、病理学的病期の分布は有意差がなかった。統計処理は $\chi^2$ 検定を用いた。

術前照射法:照射はX線エネルギー12MVにて行った。全骨盤腔に30Gy/10回/3.5週照射後、原発巣と側方リンパ節領域に12Gy/4回/1.5週追加照射した症例が13例であった。全骨盤腔に30.6Gy/17回/3.5週照射後、原発巣と側方リンパ節領域に12Gy/4回/1.5週追加照射した症例が38例であった。原発巣に対するTDFは前者で77.7、後者で68.8であった。その他ごく初期の上記に属さない症例が4例であった。

増感・化学療法として、33例に抗癌剤 pepleomycin sulfate と放射線増感剤 5-bromo-2'-deoxyuridine : BrdU の局所注入を照射の4時間前に、腫瘍床周辺に12Gyの追加照射を行う時に計4回行った。また経口的に tegafur を51例に全身投与した。

手術は照射終了後平均16日に、腹会陰式直腸切断術を52例に、低位前方切除術を3例に行った。

結果：

術前照射の組織学的効果：大星下里分類に沿って効果を評価すると、grade IIb, III の症例が43.6%であり、grade I, IIa 症例は56.4%であり、手術時である照射後早期には十分な効果を挙げたとはいえなかった。しかし、残存腫瘍組織の体積を表し、かつ照射効果を定量的に評価する指標として考案した tumor nest index (TNI) によれば、術前照射群は993で非照射群の4.910よりも統計学的に有意に小さく、術前照射は有効と判定された。なお、TNI による評価と大星下里分類による評価はよく相関していた。

術前照射に併用した局注の効果：TNI に加えて腫瘍の粘膜面での広がりを表す腫瘍表面積 (SA)、腫瘍深達度を表す depth of extramural tumor (DET)、および depth of extramural fibrosis (DEF) を指標とすることを考案した。これら4指標の平均値の差をもって検定したところ、局注の有無による有意差は認めなかった。しかし、局注した BrdU が腫瘍細胞に取り込まれていることは組織学的に確認した。さらに局注の効果を、遠隔時点における局所制御率と生存率をもって評価した。照射単独群と局注併用群の5年累積生存率は、それぞれ67.9%、73.7%、局所制御率は81.9%と89.0%で、局注群が若干良好であったが有意差はなかった。

術前照射局所の再発予測：TNI, DET および DEF および X 線 CT 画像によって、局所再発予測が可能か否か検討した。各指標の局所再発予測診断に関する感度は57.1%、85.7%、71.4%、特異性は88.2%、94.6%、81.2%であった。X 線 CT 画像では、描出される perirectal fascia (PF) の厚みが DEF と相関し、照射終了後の PF の厚さが7mm以上の場合、感度85%、特異性76%で局所（腫瘍床）再発を予想できた。

考察：

放射線治療効果組織学的判定基準として広く用いられている大星下里分類などは、根治的照射に対する評価基準であり、術後遺残病巣に対する癌制御効果を期待する術前照射の評価基準としては不足な面があった。術後、局所に遺残する癌細胞数を予測する指標として考えた TNI の評価と、大星下里分類の効果判定とはよく相関した。しかし、大星下里分類では術前照射が有効であると判定できなかったが、TNI を使うと統計学的に有意に有効であると評価できた。このように、根治的照射でない術前照射の効果判定には、大星下里分類よりも TNI が有用であると考えられる。

術前照射に加えた局注の効果を、SA, DET, DEF により評価すると、統計学的に有意差がなかったが、BrdU が癌細胞に取り込まれていることから、局注の方法と時期の工夫により、効果を高めることができるであろう。

局所再発の予測診断に関しては、TNI, DET および DEF のいずれの指標も特異性が比較的高く、TNI と DET を組み合わせて診断することによりより特異性が100%となることから、これらの指標は追加治療が不要な症例を効率良くひろいあげるために有用であると考えられた。

一方、直腸癌における術前照射による画像所見の変化は今まで検討されていなかった。手術標本を使うことなく、術前に術前照射の局所効果を推測できるならば、術前照射線量の調節や、術中照射の併用などの対策を講ずることができる。今回着目した X 線 CT 画像上の perirectal fascia (PF) の厚さは、7mmを境に局所再発率に差があることから、照射終了後の PF の厚さは局所再発推測に有意な情報であると考えられた。残された問題点は、原発巣と PF が同時に描出される直腸領域が限られていること、手術標本における PF との対比検討ができなかったことである。

以上、筑波大学において行われた、局所進行直腸癌に対する術前照射は有効であること、著者が考案した各指標が集学的術前治療の効果を評価する上で有用であること、それらの指標と X 線CT が腫瘍床再発危険予測目的にも利用できる可能性があることを示した。今後はこのような知見を利用して、治療の個別化にむけて研究をすすめてゆく必要がある。

## 審 査 の 要 旨

著者は、術前照射の効果を組織学的に判定する指標を考案し、詳細に臨床症例を解析してその有用性を示した。さらにそれらの指標が局所再発予見にも有用であり、新たに考案した X 線 CT 画像による評価指標が、手術前に術前照射の効果を判定し、同時に局所再発の危険率を予測することを可能とした点は高く評価できる。TNI による評価では術前照射は有効であり、今後も術前照射治療はさまざまな工夫を加えて国際的に続けられるであろうが、治療効果を適確に判定する指標は、治療法の優劣を判定する上で必須不可欠のものである。本研究において考案された組織学的指標は優れたものであり、画像的指標も先駆価値があるが、普遍性を獲得するためには、その信頼性が広く検討される必要がる。本研究は広範な検討が行われてよい臨床的価値の高い論文と考える。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。