主論文の要旨

Survival Benefit of Japanese Extended Lymphadenectomy for Clinically Node-Negative and Node-Positive Colorectal Cancers

（臨床的リンパ節転移陰性及び陽性結腸直腸癌において
本邦の拡大リンパ節郭清が生存に与える影響）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
病態外科学講座　腫瘍外科学分野
（指導：梛野 正人　教授）
大内 晶

【緒言】

大腸癌の手術では腫瘍組織を体内に遺残させないよう、原発巣の切除に加えてその支配領域のリンパ組織を完全に郭清することが肝要である。欧米では結腸間膜を損傷せずに一括で摘出する complete mesocolic excision（以下 CME）の概念が提唱され、これまでにその有効性が報告されてきた。一方本邦では支配血管の領域リンパ節を完全に郭清する D3 郭清が長く行われてきたが、その生存に与える影響を詳細に検討した報告はこれまでになく、その効果は未だ明らかではない。

臨床的リンパ節転移陰性、及び陽性の結腸直腸癌においては、各々に対するリンパ節郭清の臨床的意味が異なっている、リンパ節転移陰性例におけるリンパ節郭清は再発を防ぐための予防的郭清であり、一方転移陽性例におけるリンパ節郭清はそれ自体が根治を得るための治療的郭清であると言える。結腸直腸癌においてリンパ節転移はその予後を規定する最も重要な因子の一つであり、それ故リンパ節転移の有無と D3 郭清の効果との間には関連があると考えた。

以上を元に、本研究では D3 郭清が結腸直腸癌の生存に与える影響を、臨床的リンパ節転移陰性、及び転移陽性例に分けて探索した。

【対象と方法】

1988 年 1 月から 2007 年 12 月までに当院で手術を施行した Stage Ⅰ~Ⅲ結腸直腸癌 2,326 例のうち、低位直腸癌（466 例）、側方郭清を施行した高位直腸癌・結腸癌（166 例）、姑息的切除（312 例）試験的な腹腔鏡手術（13 例）、D2 未満のリンパ節郭清（13 例）、主リンパ節転移陽性（42 例）の症例を除いて、最終的には D2 以上のリンパ節郭清を伴う根治手術を施行した Stage Ⅰ~Ⅲ結腸直腸癌 1,314 例を対象とし、レトロスペクティブに検討した。

まず対象を臨床的リンパ節転移の有無（転移陰性（以下 cN(-)グループ）、及び転移陽性（以下 cN(+)グループ））で層別化し、各層ごとに D2 郭清群と D3 郭清群に分類した。次に年齢、性別、試験期間（前半/後半）、原発部位（右側/左側）、組織型（Well/Mod/Por）、cT stage、cN stage を共変量とした傾向スコアマッチングで 2 群をマッチングした。マッチングの結果、cN(-)グループから 141 組、cN(+)グループから 63 組の症例が抽出された。抽出された症例の背景因子を比較するとともに、腫瘍学的な長期成績（無病生存期間（以下 DFS）、癌特異的生存期間（以下 CSS）、全生存期間（以下 OS））を比較検討した。

【結果】

cN(-)グループにおいて、上述の共変量はマッチングで調整され、D2 郭清群と D3 郭清群の 2 群間で有意差は見られなかった。周術期について、手術時間は D2 郭清群で長い傾向があり（p = 0.05）全合併症率は 2 群間で差はなかったものの、在院日数は D2 郭清群で長かった（p = 0.01）（Table 1）。病理結果について、pT stage、pN stage は 2 群間で差はなく、検索リンパ節数は D3 郭清群で多かったものの（p = 0.008）、

転移リンパ節数には 2 群間で差はなかった。腫瘍学的な長期成績について、D2 郭清群と D3 郭清群の 2 群間で DFS (以下 5 年 : 93.5% vs 93.5%)、CSS (97.8% vs 97.1%)、OS (94.2% vs 94.9%)に差は見られなかった（Figure 1）。

cN(+)グループにおいても、マッチング後は上述の共変量は調整され、D2 郭清群と D3 郭清群の 2 群間で有意差は見られなかった。周術期について、手術時間は D2 郭清群で長く（$p = 0.01$）、全合併症率は 2 群間で差はなかったものの、在院日数は D2 郭清群で長い傾向があった（$p = 0.06$）（Table 2）。病理結果について、pT stage、pN stage は 2 群間で差はなく、検索リンパ節数は D3 郭清群で多かったものの（$p = 0.03$）、転移リンパ節数には 2 群間で差はなかった。腫瘍学的な長期成績について、D2 郭清群に比べて D3 郭清群では DFS (以下 5 年 : 55.0% vs 76.1%、 $p = 0.04$)、CSS (79.0% vs 93.3%、$p = 0.02$)、OS (59.8% vs 83.9%、$p = 0.01$)のいずれも良好であった（Figure 2）。

cN(+)グループにおける初再発形式について、マッチング後においても局所再発の頻度は D3 郭清群で低かった（8/63（12.6%） vs 2/63（3.1%）、 $p = 0.04$）。遠隔リンパ節転移、肝転移、肺転移再発の頻度は 2 群間で差はなかった。

【考察】

本研究において D3 郭清は、特に臨床的リンパ節転移陽性の結腸直腸癌で局所再発を減少させ、腫瘍学的な長期成績を改善させる可能性を示した。今回の結果を踏まえると、D3 郭清は主リンパ節の切除のみならず支配領域のリンパ組織を完全に郭清することで、CME と同様の局所制御、及び生存延長効果を示す可能性が考えられた。

また、D3 郭清では検索リンパ節数が D2 郭清に比べて多かった。より多くのリンパ節を検索することは、より正確なステージングのために大切である。D3 郭清のもう一つの効果として、正確なステージングにより stage migration を減少させることで、治療成績を改善させる可能性が考えられた。

CME の有効性は周知であるが、本研究において D3 郭清も CME と同様の治療効果を示す可能性が示された。しかし本研究では背景因子が限定されており、D2 郭清群と D3 郭清群の手術時間の差などが隠れている共変量の存在を示唆している。また術後補助療法が現在に即していなかったり、単施設研究のため症例数が限られていたりという限界があり、今後さらなる詳細な検討が必要である。

【結語】

本邦の拡大リンパ節郭清は局所再発を減少させ、腫瘍学的な長期成績を改善させる可能性を示した。