京都大学	博 士（医 学）	氏　名	松　本　卓　也
論文題目	Overcoming the Challenges of Primary Tumor Management in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Unresectable for Cure and an Asymptomatic Primary Tumor （ 無症状かつ切除不能転移性大腸癌症例における原発巣マネージメント ）		

（論文内容の要旨）

【背景】

原発巣関連症状を認める切除不能転移性大腸癌症例においては、各ガイドラインにて原発巣切除が推奨されているが、無症状症例の原発巣マネージメントに関する明確なコンセンサスはいまだはっきりしない。

【目的】

無症状かつ切除不能転移性大腸癌症例において、全身化学療法先行後の症状出現外科介入率を決定することと、原発巣切除の予後への影響を評価すること。

【対象】

2005 年～2011 年の間に、当院で転移性大腸癌と新規で診断された 191 連続症例のうち、無症状かつ切除不能と判断された 94 症例を解析対象とした。

【結果】

94 例のうち 6 例が治療前に人工肛門造設を施行しており、これらの症例を除外した 88 症例を実際の最終解析対象とした。そのうち 47 例が原発巣切除を行わず全身化学療法を先行しており（化学療法先行グループ）、残りの 41 例が先行して原発巣切除を施行していた（原発切除先行グループ）。背景因子に関して、両グループ間に統計学的有意差なし。

化学療法先行グループのうち、フォローアップ期間中に原発巣症状に起因した外科介入に至った症例は 12 例であった（12/47:25.5%）。その症状の内訳として、10 例が閉塞、1 例が疼痛、1 例が穿孔であった。治療前大腸内視鏡検査においてファイバーが原発巣を通過した症例に焦点を当てた場合、33 例中 3 例に外科介入が行われていた（3/33:9.1%）。続いて競合リスクを加味した累積発生率を計算すると、症状出現外科介入率は 1 年で 19.1%、2 年で 26.1%であり、さらに大腸ファイバー不通過例に限ると 1 年で 64.3%であった。また回帰分析によると、大腸ファイバーの不通過性のみが症状出現外科介入の有意な関連リスクとなっていた（サブハザード比: 7.9, p=0.004）。

全生存期間中央値は、化学療法先行グループで 22.6 か月、原発切除先行グループで 23.9 か月であり、両群に統計学的有意差を認めなかった（ハザード比: 0.84, 95%信頼区間: 0.51-1.39）。治療前の 7 因子にて調整解析を行うも両群に有意差を認めなかった。

【結論】

無症状かつ切除不能転移性大腸癌症例において、初期治療として全身化学療法を施行したとしても約 75%の症例で原発切除を回避できる可能性がある。同時に診断時の大腸ファイバー通過性の所見は外科介入の予測因子になる可能性がある。

（論文審査の結果の要旨）

無症状かつ切除不能転移性大腸癌症例において、全身化学療法と原発巣切除のどちらを先行するのがよいのか未確定である。そこで申請者は、2005 年～2011 年の間に治療を開始した自施設の 94 症例を用いて、全身化学療法先行後の症状出現に対する外科介入の割合と原発巣切除先行の予後について検討した。

94 例中 47 例が全身化学療法先行、41 例が原発巣切除先行、6 例が人工肛門造設先行であった。化学療法先行例の 25.5%（12/47）が原発巣症状に起因した外科介入を受けているものの、治療前大腸ファイバー通過例では外科介入割合は 9.1%（3/33）と低値であった（3/33）。回帰分析により大腸ファイバー不通過例は通過例に比べ約 8 倍の外科介入リスクを認めた。すなわち、全身化学療法を先行しても約 3/4 の症例が原発切除を回避でき、特に治療前大腸ファイバー所見によって外科介入を予測できる可能性があることが明らかとなった。全生存時間分析では、化学療法先行群で 22.6 か月、原発切除先行群で 23.9 か月であり、両群に統計学的有意差を認めず（ハザード比: 0.84, 95%信頼区間: 0.51-1.39）、調整解析においても差は認めなかった。

本研究ではサンプルサイズが少ない、評価項目としての大腸ファイバー通過性は客観性に欠けるなどの限界があるものの、切除不能転移性大腸癌症例における、治療方針決定に寄与するところがある。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 3 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降