京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	福 井 雄 大
論文題目	Oncologic benefit of adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and curative surgery with selective lateral pelvic lymph node dissection: An international retrospective cohort study （術前化学放射線療法・選択的側方リンパ節郭清を伴う根治的切除を施行した局所進行直腸癌における術後補助化学療法の腫瘍学的有用性：国際共同後ろ向きコホート研究）		

（論文内容の要旨）

本邦における局所進行直腸癌に対する標準治療は、骨盤側方リンパ節郭清を伴う直腸切除術（直腸間膜全切除）である。一方、欧米では術前化学放射線療法を行うことで手術時に骨盤側方リンパ節郭清を省略し、直腸間膜全切除を行うのが標準治療となっている。いずれの治療においても術後に再発リスクが高いとされる患者には、再発抑制を目的とした全身治療、すなわち術後補助化学療法が行われる。近年、術前化学放射線療法後であっても骨盤側方リンパ節への局所再発が報告されていることから、術前化学放射線療法後に直腸間膜全切除と骨盤側方リンパ節郭清を行う局所集中治療が注目され、日本や韓国の一部施設で行われている。これまで局所進行直腸癌の治療方針として局所集中治療後の補助化学療法が有用であるかどうかは不明であり、今回腫瘍学的有用性を評価した。

研究デザインは国際多施設共同の後ろ向きコホート研究とし、2010 年から 2017 年に日本と韓国の 4 施設で術前化学放射線療法および直腸間膜全切除を受けた 18 歳以上の局所進行直腸癌患者を対象とした。遠隔転移を有する患者および術前化学放射線療法以外の術前治療を受けた患者は除外した。主要評価項目を無再発生存期間、副次評価項目を 5 年局所再発率、骨盤側方再発率、遠隔再発率とした。無再発生存期間に対する術後補助化学療法の有用性を Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析および多変量解析にて評価し、サブグループ解析により術後補助化学療法の恩恵を受けうる集団の同定を行った。多変量解析では臨床的に術後補助化学療法施行の有無と予後とに関連すると考えられた年齢、性別、全身状態、術後進行度分類を交絡因子と考え調整した。生存時間解析には Kaplan-Meier 法と Log-rank 検定を用いた。

本研究には 737 人の患者が包含され、観察期間の中央値は 49 か月であった。対象患者のうち 514 例（69.7%）が術後補助化学療法を受けており、年齢がより若い患者および進行度がより高い患者で術後補助化学療法が施行される割合が高かった。多変量解析では、術後補助化学療法による無再発生存期間の改善は示されなかった（ハザード比 1.14、95%信頼区間：0.79 - 1.68）。コホート全体の 5 年無再発生存率は 72.1%、局所再発率は 4.9%、骨盤側方再発率は 2.3%、遠隔再発率は 22.6%であった。年齢および進行度別に見たサブグループ解析では術後補助化学療法が有用なサブグループは認められず、70 歳以上の患者および ypStage0 の患者のサブグループにおける 95%信頼区間の分布は、術後補助化学療法を支持しない方向に偏っていた。

本研究において局所集中治療が行われた患者の局所再発率や骨盤側方再発率は既存報告における従来治療の成績と比べて良好であった。局所制御が良好なだけ術後補助化学療法による予後改善効果が期待されたが、本研究では術後補助化学療法による無再発生存期間の延長は認めなかった。その理由として術後補助化学療法の施行期間が平均 3.1 か月と短かったこと、またオキサリプラチン併用例が 13.0%と少なく、化学療法の治療強度が足りなかった可能性が考えられた。オキサリプラチンで治療した 70 歳以上の患者の半数が有害事象のために減量されていた。

以上より、本研究において局所集中治療を受けた局所進行直腸癌患者に対する術後補助化学療法の有用性は示されなかった。特に高齢者や ypStage0 の患者では術後補助化学療法の効果が得られにくい可能性があり、有害事象の発生を考慮した治療選択が必要であると考えられる。

（論文審査の結果の要旨）

本研究では、局所進行直腸癌に対して術前化学放射線療法後に直腸間膜全切除と選択的骨盤側方リンパ節郭清を行った患者に対する術後補助化学療法の有用性を評価した。2010 年から 2017 年に日本と韓国の 4 施設で術前化学放射線療法および直腸間膜全切除を受けた局所進行直腸癌患者 737 人を後ろ向きに解析し、無再発生存期間に対する術後補助化学療法の有用性を Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。対象患者のうち 69.7%が術後補助化学療法を受けており、年齢が若い患者および進行度が高い患者で術後補助化学療法が施行される傾向があった。多変量解析では、術後補助化学療法による無再発生存期間の改善は示されなかった。年齢および進行度別に見たサブグループ解析では 70 歳以上の患者および ypStage0 の患者のサブグループにおける 95%信頼区間の分布は、術後補助化学療法を支持しない方向に偏っていた。

以上より、本研究において局所集中治療を受けた局所進行直腸癌患者に対する術後補助化学療法の有用性は示されなかった。特に、高齢者や ypStage0 の患者では術後補助化学療法の効果が得られにくい可能性が示唆された。

以上の研究は、局所進行直腸癌に対する治療方針の解明に貢献し、特に術前化学放射線療法後に直腸間膜全切除および選択的骨盤側方リンパ節郭清を行った患者に対する術後補助化学療法の開発に寄与するところが多い。

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、令和 5 年 5 月 19 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