



The Usefulness of Total Tumor Volume as a Prognostic Factor and in Selecting the Optimal Treatment Strategy of Chemotherapeutic Intervention in Patients with Colorectal Liver...

志村, 雄飛

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2025-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9052号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100496333>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

The Usefulness of Total Tumor Volume as a Prognostic Factor and
in Selecting the Optimal Treatment Strategy of Chemotherapeutic Intervention
in Patients with Colorectal Liver Metastases

大腸癌肝転移における予後予測因子としての全腫瘍体積の有用性と
化学療法介入に関する至適戦略の選択

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
肝胆膵外科学
(指導教員：福本 巧 教授)

志村 雄飛

【緒言】

大腸癌肝転移は大腸癌の転移臓器として最多の割合を占めており、その根治的治療としての第一選択は手術であるとガイドラインにも明記されている。しかし、切除可能性定義については未だ明確に規定されておらず、議論の余地がある。これまでに報告された大腸癌肝転移・肝切除後の予後予測因子としては、腫瘍最大径、腫瘍個数、TNM ステージ、原発巣（大腸癌）の局在、腫瘍マーカーなどが挙げられるが、当科では以前から全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ が肝切除後の予後予測に有用であることを報告している。一方で大腸癌肝転移・化学療法後の全腫瘍体積と予後に関する報告は無く、その有用性は不明である。全腫瘍体積に着目して大腸癌肝転移における肝切除と化学療法の治療介入後の予後を比較し、全腫瘍体積が治療方針策定の有用な指標になりうるかを検討した。

【対象と方法】

2008 年 4 月から 2019 年 6 月までに、肝外転移（遠隔転移および/またはリンパ節転移）を認めない大腸癌肝転移に対して、初回治療として神戸大学医学部附属病院で肝切除術を受けた 93 名、化学療法を受けた 78 名を対象とした。本研究では、肝切除群と化学療法群の症例をそれぞれ全腫瘍体積別に比較検討するために、全腫瘍体積 $\leq 10\text{cm}^3$ 、 $10\text{cm}^3 < \text{全腫瘍体積} \leq 100\text{cm}^3$ 、全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ の 3 グループに分類した（この数値は以前当科が報告した肝切除後の無再発生存率、全生存率における全腫瘍体積のカットオフ値を引き続き採用した）。全腫瘍体積は治療介入直前の造影 CT 画像を基に、Ziostation2®(立体画像構築ソフト)を用いて算出した。肝切除群、化学療法群の全生存率を 3 グループで各々比較し、治療方針を策定する上での全腫瘍体積測定の有用性を検討した。

【結果】

＜全症例：肝切除群、化学療法群の治療成績＞

肝切除群(93 名)と化学療法群(78 名)の患者背景因子を比較すると、化学療法群で有意に女性、腫瘍個数 5 個以上、両葉性肝転移の割合が高く、CEA、CA19-9、ALBI スコアの値が高値であった。全症例(171 名)の検討において、全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ の症例では有意に予後不良であった（全生存期間中央値：全腫瘍体積 $< 10\text{cm}^3$ 対 $10\text{cm}^3 \leq \text{全腫瘍体積} < 100\text{cm}^3$ 対 全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3 = 86.5$ カ月 対 58 カ月 対 28 カ月）。治療法別の解析では、肝切除群でも全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ の症例では有意に予後不良であった（全生存期間中央値：全腫瘍体積 $< 10\text{cm}^3$ 対 $10\text{cm}^3 \leq \text{全腫瘍体積} < 100\text{cm}^3$ 対 全腫瘍 $\geq 100\text{cm}^3 = 112$ カ月 対 114 カ月 対 37 カ月）。一方で、化学療法群では全腫瘍体積は予後に影響を及ぼさなかった（全生存期間中央値：全腫瘍体積 $< 10\text{cm}^3$ 対 $10\text{cm}^3 \leq \text{全腫瘍体積} < 100\text{cm}^3$ 対 全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3 = 23$ カ月 対 25 カ月 対 28 カ月）。

＜全腫瘍体積に応じた肝切除群と化学療法群の全生存率比較＞

全症例を①全腫瘍体積 $<10\text{cm}^3$ 、② $10\text{cm}^3 \leq$ 全腫瘍体積 $<100\text{cm}^3$ 、③全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ の3グループに分け、各々肝切除群と化学療法群の予後を比較した。

① 全腫瘍体積 $<10\text{cm}^3$

肝切除群 34 名、化学療法群 23 名であった。全生存率は肝切除群で有意に良好であった(全生存期間中央値:肝切除 対 化学療法 = 112 ヶ月 対 23 ヶ月、 $p<0.001$)。

② $10\text{cm}^3 \leq$ 全腫瘍体積 $<100\text{cm}^3$

肝切除群 43 名、化学療法群 29 名であった。全生存率は肝切除群で有意に良好であった(全生存期間中央値:肝切除 対 化学療法 = 114 ヶ月 対 25 ヶ月、 $p=0.007$)。

③ 全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$

肝切除群 16 名、化学療法群 26 名であった。全生存率は肝切除群と化学療法群で有意差を認めなかった(全生存期間中央値:肝切除 対 化学療法 = 37 ヶ月 対 28 ヶ月、 $p=0.160$)。また、治療介入後 24 ヶ月までは化学療法群の方が肝切除群と比較し全生存率は良好であったが、24 ヶ月以降は経時的に化学療法群の予後が不良となり、肝切除群の予後が良好となる傾向を認めた。

【考察】

全腫瘍体積 100cm^3 以上の大腸癌肝転移においては、以前の当科報告同様、肝切除群の予後は不良であった。一方で、全腫瘍体積は化学療法後の予後と相関を認めなかった。更に全腫瘍体積 100cm^3 以上の症例では、肝切除群と化学療法群で予後に統計学的な有意差を認めなかった。

大腸癌肝転移・肝切除後の予後予測因子に関する研究は多数報告されており、腫瘍最大径が予後予測因子であるという報告が多い。本研究では、事前の多変量解析において、全腫瘍体積が腫瘍最大径よりも全生存率における相関が強いという結果であった為、患者背景因子から腫瘍最大径は除外した。全腫瘍体積が腫瘍最大径よりも有用な予後予測因子である理由として、大腸癌肝転移の特徴的な腫瘍学的形状が関与している可能性が考えられる。肝細胞癌と異なり大腸癌肝転移は単純な球状結節の形態を取らず、腫瘍最大径だけでは正確な腫瘍量が評価できない可能性があり、また腫瘍個数も考慮した全腫瘍体積はより正確な腫瘍量を表現しているものと推測される。

大腸癌肝転移に対する化学療法の予後が治療介入前の全腫瘍体積の影響を受けないという結果は治療方針を検討する上で重要である。これまで大腸癌肝転移に対する化学療法の予後予測因子として腫瘍最大径や RECIST が報告されているが、今回、全腫瘍体積別の検討では 3 グループ(全腫瘍体積 $\leq 10\text{cm}^3$ 、 $10\text{cm}^3 <$ 全腫瘍体積 $\leq 100\text{cm}^3$ 、全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$)の生存曲線はほぼ重

なっていた。大腸癌肝転移における化学療法の治療効果は、腫瘍量ではなく化学療法への奏効有無に強く影響を受けており、そのまま予後に相関している結果と考えられた。

近年大腸癌肝転移や膵癌に対する術前化学療法に関する治療成績に関する研究が報告されている。切除可能境界膵癌に対する術前化学療法の奏功率が 21-31%、病勢制御率が 48%-78%である一方、大腸癌肝転移に対する化学療法の奏功率が 57-95%、病勢制御率が 84%-96%と報告されている現状を考慮すると、全腫瘍体積が 100cm³ 以上の症例に対し化学療法を先行し、その後肝切除を検討するという治療戦略は妥当であると考えられる。一方で、本研究では全腫瘍体積 100cm³ 以上の症例において、治療介入から約 2 年が経過した後、化学療法群で経時的に全生存率が低下し、肝切除群で予後が良好になる傾向を認めた。化学療法導入後、外科的切除介入は予後改善に寄与する可能性を有するが、その介入時期に関して明確なエビデンスはない。本研究では化学療法後に肝切除可能であった症例は 6 例のみであり、コンバージョン手術に移行する上で全腫瘍体積の有用性については更なる症例数の蓄積が必要である。

【結論】

全腫瘍体積が 100cm³ 以上の大腸癌肝転移に対する肝切除は、100cm³ 以下の症例と比較し有意に予後不良であった。一方、化学療法群では治療介入前の全腫瘍体積と予後に相関は認めなかった。全腫瘍体積が 100cm³ 以上の症例では肝切除と化学療法の予後に統計学的な有意差を認めなかったことから、全腫瘍体積が 100cm³ 以上の大腸癌肝転移症例に対して化学療法を先行する治療戦略は、妥当である可能性が示唆された。

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 3432 号	氏 名	志村 雄飛
論文題目 Title of Dissertation	The Usefulness of Total Tumor Volume as a Prognostic Factor and in Selecting the Optimal Treatment Strategy of Chemotherapeutic Intervention in Patients with Colorectal Liver Metastases 大腸癌肝転移における予後予測因子としての全腫瘍体積の有用性と化学療法 介入に関する至適戦略の選択		
審査委員 Examiner	主 査 佐々木 良平 Chief Examiner 副 査 菊田 順一 Vice-examiner 副 査 森田 圭紀 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

〔目的〕

大腸癌肝転移は大腸癌の転移臓器として最多の割合を占めており、その根治的治療としての第一選択は手術であるとガイドラインにも明記されている。しかし、切除可能性定義については未だ明確に規定されておらず、議論の余地がある。当科では以前から全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ が肝切除後の予後予測に有用であることを報告している。一方で大腸癌肝転移・化学療法後の全腫瘍体積と予後に関する報告は無く、その有用性は不明である。そこで全腫瘍体積に着目して大腸癌肝転移における肝切除と化学療法の治療介入後の予後を比較し、全腫瘍体積が治療方針策定の有用な指標になりうるかを検討した。

〔方法ならびに成績〕

2008 年 4 月から 2019 年 6 月までに、肝外転移（遠隔転移および/またはリンパ節転移）を認めない大腸癌肝転移に対して、初回治療として神戸大学医学部附属病院で肝切除術を受けた 93 名、化学療法を受けた 78 名を対象とした。本研究では、肝切除群と化学療法群の症例をそれぞれ全腫瘍体積別に比較検討するために、全腫瘍体積 $\leq 10\text{cm}^3$ 、 $10\text{cm}^3 < \text{全腫瘍体積} \leq 100\text{cm}^3$ 、全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ の 3 グループに分類した。全腫瘍体積は治療介入直前の造影 CT 画像を基に、Ziostation2[®](立体画像構築ソフト)を用いて算出した。

I. 全症例：肝切除群、化学療法群の治療成績

肝切除群(93 名)と化学療法群(78 名)の患者背景因子を比較すると、化学療法群で有意に女性、腫瘍個数 5 個以上、両葉性肝転移の割合が高く、CEA、CA19-9、ALBI スコアの値が高値であった。全症例(171 名)の検討において、全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ の症例では有意に予後不良であった(全生存期間中央値：全腫瘍体積 $< 10\text{cm}^3$ 対 $10\text{cm}^3 \leq \text{全腫瘍体積} < 100\text{cm}^3$ 対 全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3 = 86.5$ ヶ月 対 58 ヶ月 対 28 ヶ月)。治療法別の解析では、肝切除群でも全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ の症例では有意に予後不良であった(全生存期間中央値：全腫瘍体積 $< 10\text{cm}^3$ 対 $10\text{cm}^3 \leq \text{全腫瘍体積} < 100\text{cm}^3$ 対 全腫瘍 $\geq 100\text{cm}^3 = 112$ ヶ月 対 114 ヶ月 対 37 ヶ月)。一方で、化学療法群では全腫瘍体積は予後に影響を及ぼさなかった(全生存期間中央値：全腫瘍体積 $< 10\text{cm}^3$ 対 $10\text{cm}^3 \leq \text{全腫瘍体積} < 100\text{cm}^3$ 対 全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3 = 23$ ヶ月 対 25 ヶ月 対 28 ヶ月)。

II. 全腫瘍体積に応じた肝切除群と化学療法群の全生存率比較

全症例を①全腫瘍体積 $< 10\text{cm}^3$ 、② $10\text{cm}^3 \leq \text{全腫瘍体積} < 100\text{cm}^3$ 、③全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$ の 3 グループに分け、各々肝切除群と化学療法群の予後を比較した。

① 全腫瘍体積 $< 10\text{cm}^3$

肝切除群 34 名、化学療法群 23 名であった。全生存率は肝切除群で有意に良好であった(全生存期間中央値：肝切除 対 化学療法 = 112 ヶ月 対 23 ヶ月、 $p < 0.001$)。

② $10\text{cm}^3 \leq \text{全腫瘍体積} < 100\text{cm}^3$

肝切除群 43 名、化学療法群 29 名であった。全生存率は肝切除群で有意に良好であった（全生存期間中央値：肝切除 対 化学療法 = 114 ヲ月 対 25 ヲ月、 $p=0.007$ ）。

③ 全腫瘍体積 $\geq 100\text{cm}^3$

肝切除群 16 名、化学療法群 26 名であった。全生存率は肝切除群と化学療法群で有意差を認めなかった（全生存期間中央値：肝切除 対 化学療法 = 37 ヲ月 対 28 ヲ月、 $p=0.160$ ）。また、治療介入後 24 ヲ月までは化学療法群の方が肝切除群と比較し全生存率は良好であったが、24 ヲ月以降は経時的に化学療法群の予後が不良となり、肝切除群の予後が良好となる傾向を認めた。

〔総括〕

全腫瘍体積が 100cm^3 以上の大腸癌肝転移に対する肝切除は、 100cm^3 以下の症例と比較し有意に予後不良であった。一方、化学療法群では治療介入前の全腫瘍体積と予後に相関は認めなかった。全腫瘍体積が 100cm^3 以上の症例では肝切除と化学療法の予後に統計学的な有意差を認めなかったことから、全腫瘍体積が 100cm^3 以上の大腸癌肝転移症例に対して化学療法を先行する治療戦略は、妥当である可能性が示唆された。

本研究は、大腸癌肝転移の治療戦略を策定する上での全腫瘍体積の役割について、その有用性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった化学療法導入前の全腫瘍体積が予後に及ぼす影響について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。