

Title	Inspection of Perirectal Lymph Nodes by One-Step Nucleic Acid Amplification Predicts Lateral Lymph Node Metastasis in Advanced Rectal Cancer
Author(s)	三宅, 祐一郎
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/76243
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 三宅 祐一朗	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 石井 香始
	副 査 大阪大学教授 小川 和彦
論文審査の結果の要旨	
<p>現在、進行下部直腸癌に対して予防的側方リンパ節郭清が行われているが、性機能や排尿障害が問題となる一方で、側方リンパ節転移率は7.4%にすぎない。本研究ではOSNA(one-step nucleic acid amplification)法を用いた術中直腸間膜内リンパ節転移診断によって側方リンパ節転移郭清が不要な例の拾い上げができるかどうかを検討した。</p> <p>下部進行直腸癌に対し両側側方郭清を施行した25例(術前化学療法症例22例を含む)を対象に、短径4mm以上の直腸傍リンパ節を3片に分け、HE染色、OSNA法、RT-PCR(CEA-mRNA)法による転移検索を行い、側方リンパ節転移との関連性を検討した。OSNA法の側方リンパ節転移に対する診断能は陰性的中率100%(正診率88%、感度100%、特異度86%、陽性的中率57%)であり、直腸傍リンパ節のOSNA検査陰性では側方郭清不要となる可能性が示唆された。本研究成果は進行直腸癌に対してより適切な治療スキームを提示するものであり、学位に値すると考える。</p>	

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	三宅 祐一朗
論文題名 Title	Inspection of Perirectal Lymph Nodes by One-Step Nucleic Acid Amplification Predicts Lateral Lymph Node Metastasis in Advanced Rectal Cancer (直腸癌の直腸傍リンパ節OSNA診断による側方リンパ節転移予測に関する検討)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(purpose)〕 直腸癌に対する根治術の原則は腸管とその腸間膜を完全切除するTME (total mesorectal excision)である。腹膜反転部より肛門側に位置する下部直腸癌においては、上直腸動脈を上行する上方向リンパ流以外に中直腸動脈を介して側方領域に至る側方リンパ流がリンパ節転移に関与しており、合併症の観点から側方リンパ節郭清の施行に関しては議論がある。本邦での大腸癌治療ガイドラインでは、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり、かつ固有筋層を越えて浸潤している症例に対しては術前検査で明らかなリンパ節転移がなくとも、予防的側方郭清を行うことが推奨されているが、本邦の大規模臨床試験であるJCOG0212試験での予防的側方郭清症例の側方リンパ節転移率はわずか7.4%であった。一方、側方郭清による合併症として、長期にわたる性機能や排尿機能への障害、下腿浮腫などのリスクが増加するので、側方転移のない症例では側方郭清を回避することは临床上重要である。過去の報告から直腸間膜内リンパ節の病理学的転移と側方リンパ節転移には強い相関があることが分かっている。このことから、直腸間膜リンパ節転移がなければ側方リンパ節への転移はほとんどないと考えられ、術中に直腸間膜内リンパ節転移の有無を迅速かつ正確に診断できれば側方リンパ節郭清を回避する判断材料となりうるのではないかと考えた。</p> <p>OSNA(one-step nucleic acid amplification) 法はリンパ節の可溶化からサイトケラチン(CK)19 mRNAの増幅反応までを一段階で行うことが可能で通常の遺伝子増幅法に比べて短時間で操作を完了することができる。乳癌領域ではセンチネルリンパ節の転移検索に利用されており、大腸領域においてもリンパ節の2mm-sliceでの病理検索と同等の診断能であることが証明されている。大腸癌リンパ節転移の分子診断としては、CEA mRNA発現量がStage II大腸癌の予後因子となることが分かっているが、CK19 mRNA発現量と患者予後との関連は不明な点が多い。本研究では、先ず大腸癌リンパ節中のCK19 mRNA発現量とCEA mRNA発現、患者予後との関係を検討し、次いでOSNA法による直腸間膜内リンパ節転移と側方リンパ節への病理学的転移の関係性を前向きに調べることによって、真に側方郭清が必要な症例を絞り込めるかを検討した。</p> <p>〔方法ならびに成績(Method/Results)〕 阪大病院で2013年から2015年に大腸癌原発巣に対して切除術を施行した131症例の腸管傍リンパ節をサイズの大きなものから5個採取、それぞれを半割して半分はqRT-PCR法にてCEA mRNAとCK19 mRNAを測定し、残り半分は病理組織診断による転移検索をおこなった。大腸癌リンパ節のCK19 mRNAはCEA mRNAと強い相関を示し($P<0.0001$), CK19 mRNA高発現例は、CEA mRNA高発現例や病理学的リンパ節転移陽性例と同様に予後不良であった。</p> <p>次に、当院で2014年4月から2016年2月までに下部直腸癌に対してTME・両側側方郭清を施行した症例(n=25)を対象とし、前向きの臨床研究を行った。直腸切除後、直腸間膜内より直腸傍リンパ節を採取し、半割可能なリンパ節(>短径4mm)を切り分け、永久標本による病理組織検索とOSNA検索を行い、それぞれの転移ステータスと側方リンパ節転移についての関係性を検討した。直腸間膜内より合計306個の直腸傍リンパ節をサンプリングし、内135個(1症例につき1-8個、中央値6個)を検索した。25症例のうち4症例で側方リンパ節転移陽性であり、これらの症例ではOSNA検査が陽性であった。一方、OSNA陽性の7例のうち、4例が側方転移陽性であったが、OSNA陰性の18例では全例側方転移陰性であり、診断能は正診率88%、感度100%、特異度86%、陽性的中率57%、陰性的中率100%であった。本試験では25症例中22症例において術前化学療法が施行されており、臨床的奏効率はCR(complete response)2例を含め68.2%であった。これら術前化学療法施行症例においてもOSNA検査結果と病理組織検査結果は一致していた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕 直腸傍リンパ節のOSNA検査は側方リンパ節非転移症例の判別に有用であり、真に側方郭清が必要な症例を絞り込める可能性が示唆された。近年、直腸癌領域で临床上施行されている術前化学療法を施行してもOSNA検査に影響がないことが証明され、今後の側方郭清施行の判断材料となり得る知見が得られた。</p>	