

論文内容の要旨

**Oncological Assessment of Stent Placement for  
Obstructive Colorectal Cancer from  
Circulating Cell-Free DNA and Circulating Tumor DNA Dynamics**

循環遊離DNA及び循環腫瘍DNA測定に  
よる閉塞性大腸癌に対するステント  
留置の腫瘍学的安全性評価

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野

大学院生 高橋 吾郎

*Annals of Surgical Oncology* (2018) 掲載予定

## 【背景】

閉塞性大腸癌は消化器癌を代表とする oncologic emergency であり、患者の状態が不良であることが多く、緊急手術を回避するため減圧処置が試みられる。本邦では 2012 年に自己拡張型金属ステント(self-expanding metallic stent; SEMS)が保険収載されて以降、従来使用されてきた経肛門的減圧管(trans-anal decompression tube; TDT)に代わり、SEMS での減圧の頻度が増加している。SEMS は腫瘍内で強力に拡張し、良好な減圧効果が期待できる一方で、海外を中心に SEMS 使用による長期予後悪化を示唆する報告が相次ぎ、未だ腫瘍学的な安全性は明らかではない。

末梢血中を無細胞状態で循環する DNA は循環遊離 DNA(circulating cell-free DNA; cfDNA)とされ、その濃度は全身状態を鋭敏に反映するバイオマーカーとして注目されている。そのうち、腫瘍由来の DNA は循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA; ctDNA) とよばれ、癌の診断、治療モニタリング、薬剤耐性化の早期察知などに使用されている。

本研究では、閉塞性大腸癌患者に対する SEMS での減圧前後の cfDNA と ctDNA の変動をモニタリングすることで、SEMS 留置の腫瘍学的安全性を評価することを目的とした。

## 【対象と方法】

2014 年 11 月-2017 年 6 月に日本医科大学付属病院にて、閉塞性大腸癌症例に対し減圧処置を施行した 35 症例(SEMS 群 25 例、TDT 群 10 例[コントロール])を対象とし、前向き観察研究を行った。閉塞性大腸癌の診断は、1)大腸内視鏡検査にて生検により大腸癌と診断され、2)腹部膨満、腹痛、排ガスの停止等の臨床症状を伴い、3)腹部 CT 検査で腸管の拡張像を認めたものとした。

減圧前(Day 0)、Day 1、Day 3、Day 7 に EDTA 採血管で全血 5ml を採取し、cfDNA および ctDNA を測定した。cfDNA の測定には Qubit® 2.0 dsDNA high-sensitivity assay を用いた。ctDNA の測定に関しては、まず腫瘍組織から DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて各患者における腫瘍固有の変異を同定した。次に、変異特異的な PCR プローブを用いて、cfDNA 中に含まれる ctDNA 量をデジタル PCR で定量した。

## 【結果】

cfDNA 濃度変化

SEMS 群では、cfDNA 濃度は、Day 0 と比較して Day 7 で有意に高かった (Day 0、532ng/mL; Day 7、992ng/mL;  $p = 0.005$ )。TDT 群では、減圧前後で有意な cfDNA 濃度変化は観察されなかった ( $p = 0.22$ )。Day 7 における cfDNA 濃度は、SEMS 群では TDT 群と比較して有意に高値であった (SEMS、992ng/mL; TDT、308ng/mL;  $p = 0.006$ )。

#### ctDNA 濃度変化

ctDNA は、SEMS 群の 24 例中 17 例および TDT 群の 9 例中 7 例において Day 0 で検出可能であった。SEMS 群の 24 例中 20 例および TDT 群の 9 例中 2 例において、減圧後の ctDNA 濃度上昇が観察された ( $p = 0.002$ )。ctDNA の濃度は、SEMS 群において Day 0 と比較して Day 3 に有意に増加したが (Day 0、40 copies/mL; Day 3、214 copies/mL;  $p = 0.003$ )、TDT 群では変化は認められなかった ( $p = 0.11$ )。多変量解析では、SEMS 留置は TDT 挿入と比較して Day 3 の ctDNA 上昇のリスクを高めた (オッズ比 18.4, 95%CI 1.52-222;  $p = 0.02$ )。

#### 【考察】

本研究では、閉塞性大腸癌患者に対する SEMS の強力な拡張が、宿主および癌種に与える影響を、白血球数や CRP 値などの既存の炎症性マーカーではなく、cfDNA と ctDNA を用いて評価したことが特徴である。従来本邦で頻用されていた TDT と比較し、SEMS は cfDNA および ctDNA を上昇させることが明らかになった。SEMS は TDT と比較して強力な腸管減圧効果を有する反面、生体に対する侵襲が大きく、腫瘍学的にもリスクがある可能性が示された。また、悪性腫瘍手術中には腫瘍成分を血管内に流入させぬよう、極力腫瘍へ触れないことが鉄則であり、non touch isolation technique として認知されている。SEMS は腫瘍を圧迫し腫瘍成分を循環に放出することが分かり、この原則に反していると考えられる。

#### 【結語】

本邦では、閉塞性大腸癌に対する SEMS 留置の頻度が増加したが、欧米では長期予後悪化の懸念から使用頻度が減少している。本研究の結果は SEMS による腫瘍成分の拡散を示唆しており、根治切除可能な症例に対する SEMS 留置を推奨しないとする欧米のガイドラインを支持する。