

## 論文審査の結果の要旨

# 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 年掲載予定

閉塞性大腸癌は患者の状態が不良であることが多く、緊急手術回避のために経肛門的減圧管 (trans-anal decompression tube; TDT) が用いられてきたが、拡張力の強い自己拡張型金属ステント (self-expanding metallic stent; SEMS) が開発され、より多く用いられるようになった。

しかし、海外を中心に SEMS が長期予後を悪化させるとの報告が相次ぎ、腫瘍学的な安全性に懸念がもたれている。そこで、生体侵襲を反映する末梢血中の循環 DNA (circulating cell-free DNA; cfDNA) と、腫瘍由来の循環 DNA で腫瘍量を反映する circulating tumor DNA (ctDNA) を用いて SEMS 留置の腫瘍学的安全性を評価した。

35 例 (SEMS 群 25 例、TDT 群 10 例) の閉塞性大腸癌を対象とし、前向き観察研究を行った。減圧前 (Day 0)、Day 1、Day 3、Day 7 に全血 5ml を採取し、cfDNA および ctDNA を測定した。ctDNA の測定は、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、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。

その結果、SEMS 群では、Day 0 と比較して Day 7 で cfDNA 濃度が有意に高かった (Day 0、532ng/mL; Day 7、992ng/mL;  $p = 0.005$ ) が、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;  $p = 0.006$ )。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 ctDNA が検出可能であった。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;  $p = 0.02$ )。

これらの結果から、SEMS は TDT と比較し、cfDNA および ctDNA を上昇させることが明らかとなり、SEMS は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、腫瘍学的リスクを有する可能性が示された。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るが、SEMS はこの原則に反して腫瘍を強力に圧迫するため、腫瘍成分を循環に放出する可能性が示唆された。

第二次審査では、上記実験内容に加え、cfDNA と ctDNA のバイオマーカーとしての有用性や、今後の閉塞性大腸癌の治療法に関する幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な回答がなされた。

本研究は cfDNA と ctDNA を用いて SEMS が持つ腫瘍学的な危険性を初めて示した研究であり、大腸癌治療の発展に寄与するものと考えられた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。