

論文内容の要旨

**Impact of minimal residual disease on early recurrence of
liver metastatic colorectal cancer**

大腸癌肝転移における早期再発に対する微小残存病変の影響

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科分野
大学院生 川島万平

Cancer Science 掲載予定

【背景】

大腸癌（CRC）は年間約 180 万件が新たに診断されるがんであり、その肝転移（CRLM）は CRC による死亡率を増加させる主要な要因である。CRLM に対する肝切除は治癒を目指す唯一の治療法であるが、術後の再発率は依然として高く、特に術後 6 ヶ月以内の早期再発は予後不良であることが知られている。しかし、早期再発のリスク因子は未だ明確にされていない。微小残存病変（MRD）は、手術や化学療法後に体内に残る微小な腫瘍細胞を指し、再発リスクの予測因子として注目されている。循環腫瘍 DNA（ctDNA）は MRD を検出するための非侵襲的な手段として有望であり、CRLM 患者における ctDNA を用いた MRD の有用性及び術後補助化学療法の影響を評価することが本研究の目的である。

【方法】

本研究は、2014 年 2 月から 2021 年 12 月に CRLM 患者に対して原発巣および肝転移巣の切除を行った単施設観察研究である。対象は、肝転移巣において次世代シーケンシング（NGS）で少なくとも 1 つの体細胞変異が確認された 53 名の患者であり、術後 1 ヶ月以内に血液サンプルを収集し、循環遊離 DNA（cfDNA）を抽出した後、デジタル PCR（ddPCR）を用いて ctDNA を検出した。MRD は術後 1 ヶ月以内に ctDNA が陽性であった患者と定義し、再発は術後 6 ヶ月以内に発生した場合を早期再発と定義した。無再発生存率（RFS）および全生存率（OS）を Log-rank テストで解析し、術後補助化学療法の有無が生存率に与える影響も評価した。早期再発および再発のリスク因子に関して重回帰分析により解析した。

【結果】

対象 53 名のうち 39 名（73.6%）が術後に再発を経験し、そのうち 13 名（24.5%）が術後 6 ヶ月以内に早期再発を認めた。術後 1 ヶ月以内に MRD（ctDNA 陽性）が確認された患者は 11 名（20.8%）であり、この 11 名全員が再発を経験し、そのうち 9 名が早期再発であった。一方、MRD 陰性患者 42 名のうち 28 名（66.7%）が再発し、早期再発を認めたのは 4 名（9.5%）であった。RFS および OS について、MRD 陽性患者は MRD 陰性患者と比較して予後が不良であり、RFS の中央値は MRD 陽性患者で 3.5 ヶ月、MRD 陰性患者で 15.2 ヶ月（ $P < 0.0001$ ）、OS の中央値は MRD 陽性患者で 14.6 ヶ月、MRD 陰性患者で未到達であった（ $P < 0.0005$ ）。術後補助化学療法の影響については、MRD 陰性患者において補助化学療法が RFS および OS に有意な影響を与えなかった一方、MRD 陽性患者では補助化学療法により RFS の延長傾向が示唆された（ $P = 0.02$ ）が、OS に関しては統計的に有意な差は認められなかった（ $P = 0.13$ ）。多変量解析の結果、MRD は早期再発の独立したリスク因子であった（ $P < 0.001$ ）。また T4（ $P = 0.04$ ）、術前 ctDNA（ $P = 0.03$ ）、および MRD（ $P = 0.03$ ）は再発の独立したリスク因子であった。

【考察】

CRLM 患者における術後の再発リスク予測において MRD が重要な役割を果たすことが示唆された。特に、MRD 陽性患者は再発率が高く、早期再発リスクが顕著に増加するため、MRD 陽性患者には厳密なフォローアップが必要である。また、MRD 陰性患者に対しては補助化学療法の適応を慎重に検討する必要があり、MRD の状態に基づいた治療の個別化が求められる。さらに、遺伝子変異の空間的異質性が MRD 検出に影響を与える可能性があり、MRD の動態を追跡することで術後の再発予測や治療効果の評価が向上することが期待される。

【結論】

CRLM 患者における MRD は再発リスクを予測する重要な因子であり、特に早期再発の予測に有用であることが示された。MRD の状態に基づく治療戦略の個別化が重要であり、本研究は CRLM 患者の術後管理および治療法選択に新たな指針を提供する可能性がある。