様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　６ 月 １２ 日現在

機関番号：２３９０３
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：２１Ｋ０８７３９

研究課題名（和文）大腸癌に切り込む事で生じる腫瘍学的な変化の解明と臨床への応用

研究課題名（英文）Oncological Impact Resulting from Cutting into Colorectal Cancer and Its Clinical Application

研究代表者
牛込　創（Ushigome, Hajime）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：００８８１３２７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究を行うにあたり、実臨床における検体を用いて腫瘍周囲で惹起される炎症や免疫反応に着目し遊走したリンパ球数を評価してきた。これを基に学会で多数の発表を行い論文化も進めたがサンプル不足の評価でacceptに至らなかった。その後実臨床にて内視鏡的不完全切除後に外科的追加切除を行った症例のうち遺残腫瘍を認めた症例が2例見つかった。内視鏡切除前と後の腫瘍に対して免疫染色を行ったが腫瘍増殖能の変化は殆ど認められなかった。これらの経緯からは癌に切り込んだ事で生じる変化は明らかではなく、更なる臨床症例の蓄積がまずは望ましいと思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
今回十分な研究成果を上げる事が出来なかった。しかしながら我々の研究では、癌に切り込むことで、癌周囲に明らかな炎症や免疫反応が惹起されるという所見は認めず、癌の増殖能自体にも変化は乏しかった。つまり癌に切り込んでも癌に悪い影響を及ぼす可能性が低いことが示唆された。この仮説について更なる研究が進めば、外科的手術よりも拡大的な内視鏡的切除を支持する根拠となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In conducting this research, we focused on the inflammation and immune responses induced around the tumor using clinical specimens and evaluated the number of migrating lymphocytes. Based on this, we made numerous presentations at academic conferences and progressed with publications, but the evaluations due to insufficient samples prevented acceptance. Subsequently, two cases were found in clinical practice where additional surgical resection was performed after incomplete endoscopic resection, and residual tumors were detected. Immunohistochemical staining was performed on tumors before and after endoscopic resection, but little change in tumor proliferative ability was observed. From these findings, changes resulting from cutting into the cancer were not clear, indicating the need for further accumulation of clinical cases.

研究分野：消化器外科

キーワード：腫瘍増殖能　炎症

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

大腸癌の治療において癌に切り込む事はかねてより臨床的に御法度とされてきた。
外科的切除時に癌に切り込むことは、癌細胞が腹腔内へ散布され癌を取り残してしまう可能性が生じ局所再発率が高まる。その結果、生存率が低下する。
一方、内視鏡下切除においては癌に切り込んだ際に消化管穿孔をきたすと、癌細胞が腹腔内に散布され予後不良となる。さらに穿孔を来さなくても、癌へ切り込むことで切除断端の評価が病理学的に困難となり、腫瘍遺残の判断ができないことから、組織学的遺残からの局所再発が生じる可能性がある。このような観点から、大腸癌治療では癌へ切り込むことなく切除することを重要視してきた。
ところで、肝細胞癌の一部でラジオ波焼灼療法後に急速増大を来たしたという報告が複数例あり RFA を契機として腫瘍の悪性度が変化して起こった可能性について言及していた。内視鏡下切除時に癌への切り込みが生じると、肝細胞癌のように悪性度が変化したり、小細胞塊となった癌細胞が脈管断端に進入し進展する、切除瘢痕に生着した癌細胞が治癒過程で深部に埋め込まれるなど予後不良となることが予想される。
我々は実臨床にいてこれに着目し、内視鏡不完全切除後の外科的切除症例の検体を用いた小規模な study で癌へ切り込むことでリンパ節転移率や脈管侵襲、リンパ管侵襲などの差は認めず癌への切り込みによる予後の変化はないことを確認してきた。一方で癌に切り込んだ症例の経時的な変化をみると癌への切り込みによって腫瘍増殖能が低下する傾向があることが示唆された。これを clinical question として掲げた。

２．研究の目的

腫瘍増殖能が低下することが、どのような機序で起きているかを究明すること

３．研究の方法

今回の癌に切り込む事により予後に及ぼす影響を評価する研究を行うにあたり、目的をより明瞭に実現できるように実臨床における症例数を、他施設（刈谷豊田総合病院）を追加し観察期間も延長して更に蓄積し検討する方針とした。
その後の追加研究については研究成果内に記す。

４．研究成果

これにより内視鏡切除時に癌に切り込んでしまい追加切除となった症例（癌切り込み群）が 27 例から 42 例に、内視鏡で治癒切除したが他のリスク因子で外科的追加切除を行った症例（コントロール群）が 60 例から 112 例となった。これまで癌切り込み群で病理学的に腫瘍増殖能を評価してきたが、癌に切り込むことで生じる変化をより詳細に検討する目的で、腫瘍周囲で惹起される炎症や免疫反応に着目し評価する方針とした。具体的には内視鏡切除検体と外科的追加切除検体で新たに CD4/CD8 抗体を用いた免疫染色を行い正常細胞と腫瘍細胞周囲に遊走したリンパ球（ヘルパーT＋サイトトキシック T 細胞）数を評価した。しかしながら癌あるいは正常粘膜周囲に遊走するリンパ球数は両検体において有意な変化を認めず、癌に切り込む事で腫瘍周囲に明らかな炎症や免疫反応が惹起されるという所見は認めなかった。今回症例数を増加させ、癌切り込み群とコントロール群で脈管侵襲、リンパ節転移、長期予後を更に調査したが、これまでの結果と変わらず癌切り込み群で脈管侵襲やリンパ節転移が増大することはなく、長期予後も良好で両群に有意差を認めず、癌に切り込むことで腫瘍学的に増悪する所見は認めなかった。
その後 2021 年の消化器外科学会『Oncological Impact of Incomplete Endoscopic Resection with a Positive Resection Margin in Colorectal Cancer』、癌局所療法研究会『大腸癌の局所不完全切除は予後にどう影響するか』、大腸癌研究会『大腸癌内視鏡不完全切除後の外科的追加切除』、大腸肛門病学会『大腸癌 T1 癌における内視鏡不完全切除後の外科的追加切除』と多数の発表を行った。質問も多く和文論文への招待などもあり興味を抱かせる内容であると思われた。
一方で論文化も進めた。『Oncological Impact of Incomplete Endoscopic Resection in Colorectal Cancer』とし英文誌に多数投稿したがサンプル数不足の指摘が多数あり症例数が少なく accept は困難であった。
その後も症例の蓄積を行っていくと内視鏡的不完全切除後の外科的切除例を一定数認めた中で、

手術後に遺残腫瘍を認めた症例が 2 例だが見つかった。この 2 症例の内視鏡的切除時の腫瘍と、外科的切除時の腫瘍を Ki67 で染色して MIB-1 index を評価し細胞分裂数も測定したが腫瘍増殖能の変化は殆ど認められなかった。これは当初の仮説がサンプル数不足から導かれたエラーの可能性も考えられた。以上の経緯からは癌に切り込んだ事で生じる変化は明らかではなく、現時点で研究を進める事よりも更なる症例の蓄積がまずは望ましいと思われた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 牛込創
２．発表標題 大腸癌内視鏡下断端陽性切除に対する外科的追加切除
３．学会等名 大腸癌研究会
４．発表年 2021年

１．発表者名 牛込創
２．発表標題 大腸断端陽性切除後の外科的追加切除
３．学会等名 日本大腸肛門病学会学術集会
４．発表年 2021年

１．発表者名 牛込創
２．発表標題 Oncological Impact of Incomplete Endoscopic Resection with a Positive Resection Margin in Colorectal Cancer
３．学会等名 日本消化器外科学会学術集会
４．発表年 2021年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	高橋　広城 (Takahashi Hiroki) (30381792)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・准教授 (23903)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	廣川　高久 (Hirokawa Takahisa) (40592499)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員 (23903)	
研究分担者	志賀　一慶 (Shiga Kazuyoshi) (20747282)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教 (23903)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関