

氏 名	本間 祐子
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 869 号
学位授与年月日	令和 6 年 8 月 29 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	低位前方切除後症候群 (Low Anterior Resection Syndrome : LARS) の 発生率・リスクファクター・生活の質に関する調査研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 眞 嶋 浩 聡 (委 員) 教 授 力 山 敏 樹 教 授 池 田 太 郎

論文内容の要旨

1 研究目的

直腸腫瘍に対する低位前方切除術などの肛門温存術後に生じる排便障害は、低位前方切除後症候群 (low anterior resection syndrome : LARS) と呼ばれ、直腸切除後の患者のうち約 80% で発生するとされる。LARS は症状が重症であるほど生活の質 (quality of life : QOL) が低下するため、術前から患者へ LARS の症状や QOL 悪化について説明する必要がある。LARS の重症度評価としては、2012 年に Emmertsen らにより開発された LARS スコアが国際的に普及している。LARS スコアは、5 つの症状 (ガス失禁、液状便失禁、短時間頻回便、便意切迫感、排便回数の増減) に重み付けをした点数が与えられ、その合計点数によって重症度が 3 段階 (Major、Minor、No LARS) に分類される。その中で、Major LARS は QOL が特に低下することが知られているが、本邦においては十分なデータがない。直腸腫瘍に対する術式を患者と医療者が相談して選択・決定する共有意思決定 (shared decision making) のためには、LARS に関する情報を充実させる必要がある。そこで今回、LARS の発生率とリスクファクターを調査するとともに QOL との関係を検討した。

2 研究方法

2014 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日に当科で直腸腫瘍に対して肛門温存術を受けた患者を対象とした。対象患者に対して 2020 年 11 月～2021 年 4 月に、排便に関するアンケートを郵送し、LARS スコアを完全に回答した有効回答者を解析対象とした。LARS 重症度は LARS スコアを用いて、QOL は日本語版便失禁特異的 QOL 評価尺度 (Japanese version of the fecal incontinence quality of life scale : JFIQL) を用いて評価した。主要評価項目は LARS 発生率であり、QOL が特に低下する Major LARS 発生率と定義した。副次評価項目は、Major LARS のリスクファクターおよび LARS と QOL との関係である。Major LARS のリスクファクターは、No LARS 群と Major LARS 群の間で臨床背景と手術因子を比較し、多変量解析を用いて同定した。LARS と QOL との関係は、両者の相関係数および No、Minor、Major LARS の 3 群間における JFIQL スコアの比較で評価した。直腸腫瘍全体を対象とした検討を研究 I とし、対象を下部直腸腫瘍に限定した検討を研究 II とした。本研究は倫理審査許可 (臨附 02-039) を得て実施した。

3 研究成果

研究Ⅰ：直腸腫瘍に対して肛門温存術を受けた患者 332 名のうち有効回答者は 238 名（有効回答率：71.7%）であった。LARS 重症度別の割合は No LARS 58%、Minor LARS 20%、Major LARS 22%であったため、LARS 発生率は Major LARS 発生率の 22%であった。また腫瘍位置における Major LARS 率は、下部直腸において 48%（上部直腸：12%、直腸 S 状部：5%）と腫瘍位置が低いほど高率であった。Major LARS の独立リスクファクターは下部直腸腫瘍、吻合が低い術式（低位前方切除術、超低位前方切除術、括約筋間直腸切除術）で、腫瘍位置が低いことが Major LARS に影響を及ぼしていた。QOL に関しては、JFIQL 全体スコアおよび副次スコア 4 項目において、No、Minor、Major LARS の順に QOL が有意に低下しており、LARS が重症なほど QOL の低下を認めた。また LARS スコアと JFIQL 全体スコアの間で、やや強い相関（相関係数：-0.65）を認め、重症 LARS が QOL 低下に影響することが示唆された。さらに、腫瘍位置が低いほど Major LARS 率が有意に高く、QOL も有意に低下していた。

研究Ⅱ：下部直腸腫瘍患者 107 名のうち有効回答者は 82 名（76.6%）であった。下部直腸腫瘍に対して肛門温存術を受けた患者の Major LARS 率は 48%であった。Major LARS の独立リスクファクターは、術前化学放射線療法（chemoradiotherapy: CRT）、直腸手術もしくは人工肛門閉鎖後からの経過観察期間が 24 ヶ月未満の短期間であった。QOL に関しては、JFIQL 全体スコアと副次スコア 4 項目において、No LARS に比べて Minor LARS と Major LARS で有意に低下し、LARS が重症であるほど QOL 低下に影響していた。また LARS スコアと JFIQL 全体スコアの間で、やや弱い相関（相関係数：-0.54）を認め、副次スコア 4 項目においても同様であった。

4 考察

直腸全体における LARS 発生率とリスクファクターに関する報告は、これまで 3 編のメタアナリシスが報告され、その中で Major LARS 率は 41~49.7%と報告されている。それと比較して、研究Ⅰの Major LARS 率は 22%と比較的低値であった。この差は、下部直腸腫瘍の割合がメタアナリシスでは 54%と高率であったのに対して、研究Ⅰでは 34.5%と 3 つの腫瘍位置が均等に分布していたことが原因と考えられる。すなわち、Major LARS のリスクファクターである下部直腸腫瘍の割合が高いために、メタアナリシスの方が研究Ⅰよりも Major LARS 率が高くなったと思われる。また直腸全体における Major LARS のリスクファクターは、メタアナリシスでは低い腫瘍位置、放射線療法、全直腸間膜切除、縫合不全、一時的人工肛門が挙げられたが、研究Ⅰでは下部直腸腫瘍と吻合が低い術式の 2 因子だけであった。この差もまた、下部直腸腫瘍の割合が高い 3 編のメタアナリシスでは下部直腸における Major LARS のリスクファクターを反映しがちであるのに対して、3 つの腫瘍位置が均等な研究Ⅰでは直腸全体におけるリスクファクターを反映したと考えられる。

下部直腸腫瘍の LARS 発生率に関してこれまで 10 論文が報告されているが、極端に高率または低率な 3 論文と Major LARS 率が記載されていない 1 論文を除いた 6 論文では、Major LARS 率は 45.3%~67.7%であり、研究Ⅱにおける Major LARS 率 48%もこの範囲に含まれていた。下部直腸腫瘍における Major LARS のリスクファクターを報告した論文は 2 編のみで、1 編は腫瘍位置が肛門縁から 4cm 未満と経過観察期間が 6.5 年未満の 2 因子を、もう 1 編は排便関連筋群の体積が少ない 1 因子をリスクファクターとしていた。研究Ⅱでは、術前 CRT と 2 年未満の経過観察期間の

2 因子がリスクファクターであったが、腫瘍から肛門縁までの距離を全例では測定できず評価できなかった。その一方、既報 2 論文では CRT をリスクファクターとして評価できていない。このように下部直腸腫瘍では研究によってリスクファクターが一貫しておらず、今後の課題と言える。

直腸腫瘍全体では LARS と QOL の関連について多数の報告があるが、2021 年のシステマティックレビュー（2020 年 5 月以前の論文 18 編）によると、LARS スコアと FIQL の両者を用いた研究は皆無であった。この両者を用いた報告は 2021 年に 1 編報告され、研究 I の結果と同様に、全ての副次的 FIQL スコアが No LARS よりも Major LARS で有意に低かった。しかし LARS スコアと FIQL の相関関係については検討しておらず、本研究 I は直腸腫瘍全体における LARS と JFIQL の相関関係を示した世界初の論文と言える。

下部直腸腫瘍に限定した LARS 症状と QOL に関する報告は、これまで 1 編のみで、LARS スコアと FIQL 全体スコアの相関係数は-0.44 と報告しているが、本研究 II での相関係数は-0.54 であり、研究 II の方がより強い相関を示した。また研究 II において、No、Minor、Major LARS 間で JFIQL スコアを比較したところ、全体スコアおよび副次スコア 4 項目において、No LARS に比べて Minor と Major LARS で有意に低下していた。これらの結果は本邦初の報告であり、今後各国で検討されることが期待される。

5 結論

直腸腫瘍全体における肛門温存術後の Major LARS 発生率は 22% であった。また Major LARS の独立リスクファクターは、下部直腸腫瘍と吻合部が低い術式であった。下部直腸腫瘍に限定した場合、Major LARS 発生率は 48% で、Major LARS の独立リスクファクターは、術前 CRT と直腸切除もしくは一時的人工肛門閉鎖後からの経過観察期間が 24 ヶ月未満の短期間であった。

LARS による QOL への影響に関しては、直腸腫瘍全体においては No、Minor、Major LARS の順に LARS が重症であるほど QOL は有意に低下していた。下部直腸腫瘍においても LARS が重症であるほど QOL 低下を認めたが、Minor と Major LARS の間には有意差を認めなかった。

これらの情報は、肛門温存術の手術前に患者に説明する必要がある、さらには患者と医療者が共に治療方針を相談して決定する shared decision making にも役立つ。手術に関わる医療者は、確実に安全な手術を行うと同時に、LARS が発生したとしても十分な治療を受けられるよう、サポート・治療体制も整備することが重要である。このような情報提供や体制整備に、本研究結果が役立つことを期待する。

論文審査の結果の要旨

申請者は直腸腫瘍に対する低位前方切除術などの肛門温存術後に生じる排便障害である低位前方切除後症候群（low anterior resection syndrome, LARS）の発生率とリスクファクターを調査し、QOL に与える影響を検討した。

研究 I では、直腸腫瘍全体における LARS 発生率とリスクファクターおよび生活の質に関する調査研究を行った。LARS 発生率 (Major LARS 発生率) は 22% であり、腫瘍位置別の Major LARS

率は、下部直腸において 48%（上部直腸：12%，直腸 S 状部：5%）と腫瘍位置が低いほど高率であった。Major LARS の独立したリスクファクターとして下部直腸腫瘍（Rb）（OR:7.0, 95%CI: 2.1-23.1, p=0.001）と HAR 以外の術式（LAR+uLAR+ISR）（OR:4.6, 95%CI: 1.2-18.5, p=0.03）が抽出された。QOL への影響について LARS 重症度と QOL 評価尺度(JFIQL)を比較すると、JFIQL の全体スコアおよび副次スコア 4 項目においても LARS が重症であればあるほど QOL が低下していた。

研究 II では、下部直腸腫瘍に限定して LARS 重症度と QOL の関係を LARS スコアと JFIQL を使用して評価した。下部直腸腫瘍に対して肛門温存術を受けた患者の Major LARS 率は 48%であった。また、Major LARS の独立リスクファクターは、術前 CRT と経過観察期間 24 ヶ月未満の短期間であった。QOL に関しては研究 I と同様であり、LARS が重症であるほど QOL が低下していた。

LARS 発生率に関しては多くの研究がなされ、メタアナリシスも行われている。しかし、本邦においては数少なく、直腸腫瘍全体においてリスクファクターを検討した報告はこれまでに存在しなかった。また、肛門温存術後の QOL を評価した論文は少なかった。そのため、本研究はこれから直腸腫瘍に対する肛門温存術を受けようとする患者に対する Informed consent の際の重要な資料となるし、特に下部直腸腫瘍に対する手術術式を選択する際に有用な情報を患者だけでなく医師にも提供する。新規性や独創性には乏しいが、実臨床において重要な情報を提供する価値のある研究である。

既に、Ann Gastroenterol Surg 誌と Surgery Today 誌に publish された論文であり、その内容には大きな問題はなく、修正は minor な点がいくつかあっただけであった。これらはその後適正に修正された。

優れた二本の論文によって構成された学位論文であり、内容に問題なく、審査員全員により合格と判定した。

試問の結果の要旨

申請者は直腸腫瘍に対する低位前方切除術などの肛門温存術後に生じる排便障害である低位前方切除後症候群（low anterior resection syndrome, LARS）の発生率とリスクファクターを調査し、QOL に与える影響を検討した。

研究 I では、LARS 発生率（Major LARS 発生率）が 22%であり、腫瘍位置が低いほど高率であった（下部直腸：48%、上部直腸：12%、直腸 S 状部：5%）。Major LARS の独立したリスクファクターとして下部直腸腫瘍（Rb）と HAR 以外の術式（LAR+uLAR+ISR）が抽出された。QOL への影響について LARS 重症度と QOL 評価尺度(JFIQL)で比較し、LARS が重症であればあるほど QOL が低下していた。

研究 II では、研究 I の下部直腸腫瘍に限定して LARS 重症度と QOL を評価した。下部直腸腫瘍に対して肛門温存術を受けた患者の Major LARS 率は 48%であり、Major LARS の独立したリスクファクターは、術前 CRT と経過観察期間 24 ヶ月未満の短期間であった。QOL に関しては研究 I と同様であり、LARS が重症であるほど QOL が低下した。

以下のような質疑応答がなされた。

・今回はアンケート調査であったために **LARS** スコアを評価した術後時期が症例によってまちまちである。術後一定期間を経た段階で評価するべきではないか。

→ 今回はアンケートによる横断的な研究として検討を行ったために、評価時期にバラツキがあるのは仕方がない。時間経過を取り入れるのは今後の課題である。

・**LARS** には低位前方切除術後以外に高位前方切除術後も含まれるのか。

→ 直腸は我が国では仙骨上端から肛門管直上までの部分と定義されているが、肛門縁からの長さで規定している国もある。腹膜反転部より上で腸吻合するのが高位前方切除術で、下で吻合するのが低位前方切除術であるが、今回の検討では高位前方切除術も含めて、直腸 S 状部、上部直腸、下部直腸に分けて検討した。予想通り下部直腸で **Major LARS** が多く、**QOL** も低下していた。

・下部直腸腫瘍において、術後 24 カ月未満がリスク因子となっている。時間が経てば症状が落ち着いてくるということか。

→ その通り。

・下部直腸腫瘍において、術前 **CRT** がリスク因子となっている。術前 **CRT** を行うということはそれだけ病変が進展しているということか。

→ その通り。

・**Major LARS** のリスク因子を評価する際に **No LARS** 群と **Major LARS** 群を比較している。**No LARS + Minor LARS** 群、**Major LARS** 群で比較するべきではないのか。

→ そのような比較検討を行ったが、あまり大きな差異は認められなかった。そのため **No LARS** 群と **Major LARS** 群の比較を提示している。

・肛門を温存できれば、それだけで永久的人工肛門に比較し **QOL** が高いと思っていたが、**LARS** の問題があることは知らなかった。今後はこの研究成果をどのように臨床に役立ててゆくのか。

→ 手術に関わる医療者は、確実に安全な手術を行うと同時に患者の術後生活や **QOL** にも目を向け、術前から患者に情報提供を行う努力が必要である。また患者が術後も安心した日常生活を送れるよう、データやエビデンスを蓄積し、たとえ **LARS** が発生したとしても十分な治療を受けられるようにサポート・治療体制も整備することが重要である。本研究成果はこのような情報提供や体制の整備に役立つと思われる。

・肛門縁から何 **cm** までの腫瘍であれば外科的に切除できるのか。

→ **2cm** ほどあれば手術自体は可能だが、**Major LARS** が発生するリスクも高く、永久的人工肛門のどちらが良いかは判断が難しい。

・まずは一時的人工肛門にして患者に人工肛門がどういうものであるかを体感してもらい、その上で永久人工肛門にするか、閉鎖するかを選択してもらうことが出来る。

→ 肛門温存手術を行い、**LARS** が **QOL** を著しく阻害する場合は、永久的人工肛門造設に進むことも出来る。双方向的である。

質疑応答は的確になされ、発表内容も含めて総合的に判断し、全員一致で合格と判定した。