

氏名(本籍) はしもと たつや
橋本 竜哉 (大分県)

学位の種類 博士(医学)

報告番号 乙第1468号

学位授与の日付 平成25年10月1日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(論文博士)

学位論文題目

Characteristics of intramural metastasis in gastric cancer

(胃癌における壁内転移の特徴)

論文審査委員 (主査)	福岡大学	教授	山下 裕一
(副査)	福岡大学	教授	岩崎 宏
	福岡大学	教授	松井 敏幸
	福岡大学	教授	前川 隆文

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

食道癌の壁内転移(以下:IM)は多数の報告がなされ、IMは食道癌の予後不良因子の1つとされている。一方、胃癌におけるIMは、非常に稀な病態であり少数の症例報告が渉猟されるのみであり、その実態を検証した論文は検索しえた限りでは見られない。

今回、胃癌におけるIMの臨床病理学的特徴とその予後について検証した。

【対象と方法】

東京都がん感染症センター駒込病院において、1975年から2004年の29年間に外科切除を行った胃癌4714例中IMと診断した29例(0.6%)を対象とし、胃癌におけるIMの実態と特徴を明らかにするために同時期に施行したIMを伴わない進行胃癌2770例と臨床病理学的特徴および予後について比較検討した。

【胃癌IMの定義】

Nishimakiらによって作成された食道癌のIMの定義を一部修正し、以下の如く胃癌IMの定義を行った。

- (1) 原発巣と明らかに離れていること。
- (2) 原発臓器(胃)や近接臓器(食道、十二指腸)に存在すること。
- (3) 上皮内進展のない粘膜下腫瘍様の増殖形態をとるもの。
- (4) 原発巣と同じ組織型をとるもの。
- (5) 脈管内増殖ではないもの。

【結果】

IM症例は全切除症例の0.6%、進行癌の1%であった。IM症例とIMを伴わない進行胃癌症例の比較においては年齢(66歳 vs 60歳)、リンパ節転移個数; 0:1-2:3-6:≤7 (0:7:28:65% vs 22:20:21:37%; $p = 0.0016$)、ly; ly0: ly1: ly2: ly3 (0:7:24:69% vs 3:41:31:25%; $p < 0.0001$)、v; v0: v1: v2: v3 (0:14:59:27% vs 10:48:30:22%, $p < 0.0001$); 進行度; IB:IIA:IIB:IIIA:IIIB:IIIC:IV (0:4:0:10:10:38:38% vs 7:12:13:12:13:10:33%, $p < 0.0001$)において両群間に有意差を認めた。性別、病変の主座、腫瘍径、肉眼型、組織型、深達度、腫瘍の遺残において差は認めなかった。IMの大きさは平均 1.09 ± 1.10 cm、原発巣からの距離は平均 1.21 ± 0.94 cmであった。IMの長径と原発巣からの距離との関係には一定の傾向はみられなかったが、IMの長径は約2cm以内の症例が96.6%であり、原発巣との距離も96.6%の症例が2cm以内に均等に分布していた。IMの38%が多発性で、主に粘膜下層および筋層に存在した(79%)。術前上部消化管内視鏡検査および胃透視検査における診断率は17.2%であった。主病巣の口側、肛門側均等に分布していた。近接臓器(食道もしくは十二指腸)への転移は9例(31%)に認めた。生

存期間においてIM症例は、IMを伴わない進行胃癌と比較し有意に短かった($p < 0.0001$)。またIM症例において原発巣からの距離が1cm以下の症例は、1cmを超える症例と比較し有意に生存期間の延長を認めた($p < 0.0026$)。

【考察】

一般的に胃癌におけるIMは非常に稀であり、1950年から2010年までPub Medで検索した限りにおいては、3例の症例報告を認めるのみである。本研究が胃癌におけるIMでの最初の原著報告と考えている。食道癌におけるIMの発生頻度は、進行食道癌の10.8から15.5%とされている。本研究においては、胃癌切除例の0.6%、進行胃癌の1%と稀であることが分かった。食道癌においても本研究と同様に、IM症例は、IMを伴わない食道癌と原発巣の臨床病理学的特徴を比較すると、リンパ節転移率、脈管侵襲の陽性率が高かった。その発生機序については、食道癌のIMでは粘膜下のリンパ管網を介して発現すると考えられており、結果的にリンパ管侵襲やリンパ節転移例およびリンパ節転移個数が多いとされている。本研究においても脈管侵襲陽性例、特にリンパ管侵襲陽性が多いことから、胃癌のIMの発生機序としては食道癌と同様にリンパ流を介した癌細胞の粘膜下層以深への増殖が推察された。本研究において、IMの長径は約2cm以内が96.6%であり、また原発巣との距離も96.6%が2cm以内に均等に分布していた。このことは、外科切除を行う際の切離ラインの決定を行う際に非常に有用であり、術前に近接臓器も含め原発巣から2cmは近接臓器も含め術前に十分に観察し切除を行う必要がある。ただし今回の検討では3.4%の症例において原発巣から2cmを超える位置にIMを認めることや、31%の症例に近接臓器への転移を認めること、また術前診断率が17.2%（食道癌においては54.2%）と低いなどの問題点もあり十分な注意が必要である。

食道癌におけるIM症例の予後は、5年生存率9%、50%生存期間7ヵ月と予後不良と報告されている。一方、胃癌におけるIM症例の予後は本研究において、50%生存期間11ヵ月、3年生存率13.9%であり、IMを伴う食道癌の予後より良好であった。IMを伴う進行胃癌症例は、IMを伴わない進行胃癌と比較し有意に短かったが、R0が得られた症例では13.5ヵ月（3年生存率18.8%）、さらにIMが1cm以内に存在すれば29ヵ月の50%生存期間が得られていた。このことは、胃癌においては、たとえIMを伴っていても、根治性が得られ、IMが原発巣近傍にとどまる場合には、長期生存が得られる可能性を示していた。

【結論】

IMを伴う進行胃癌は脈管侵襲、進行度とも高度な例が多く、その予後不良であった。しかし、根治切除が得られる場合は長期生存を得られることもあり、IMも含めた積極的な切除が望ましいと考えられた。

審査の結果の要旨

1. 斬新さ

胃癌における IM は、非常に稀な病態で渉猟し得た 3 症例報告のみであり、その実態を検証した論文は見られない。

本論文は、胃癌における IM の臨床病理学的特徴とその予後について検証した初めての原著論文である。

2. 重要性

食道癌の IM は、多数の報告がなされ予後不良因子の 1 つとされているが、胃癌における IM については症例を集積した報告は無く、その実態は不明であった。本研究により胃癌 IM の臨床病理学的特徴およびその予後の実態が初めて明らかになった。その発生頻度は、食道癌と比較すると非常に稀であったが、その予後は食道癌と比較すると良好であった。IM を伴っていても、根治性が得られ、IM が原発巣近傍にとどまる場合には、長期生存が得られる可能性があることが示唆された。したがって、根治切除が可能な進行胃癌の手術例で IM の存在が判明している場合には IM を含めた積極的な切除を行い、IM の存在が判明していない場合においても、現行の胃癌治療ガイドライン第 3 版に沿った、定型手術および切離断端距離の確保 (T2 以深の場合、限局型の腫瘍で 3 cm 以上、浸潤型では 5 cm 以上) を行うことは、臨床的見地においても重要であることが示された。

3. 研究方法の正確性

今回の論文に関して、申請者が東京都がん感染症センター駒込病院外科に在籍中に、1975 年から 2004 年までに外科切除を行った胃癌 4714 例の病理レポートをすべて検索した。また予後についてもカルテおよび病院データベースを用い正確に集計をおこなった。IM と診断した 29 例の摘出標本については、病理指導教官 (比島恒和) の指導ですべて見直しした。このように、申請者と病理指導教官により、正確な病理標本評価と、丁寧な集計解析が行われていた。

4. 表現の明瞭性

研究目的、方法、結果、考察はいずれも明確に記載された英語論文と判断される。

5. 主な質疑応答

Q1: IM は胃ではあまりないと理解しているが、この論文で IM の頻度が一般に考えられているより高いのは、何か特別な検索方法があるのか? 進行癌では、病理診断がラフになりがちだと思うのだが。

A1: 1975 年から 2004 年までに外科切除を行った胃癌 4714 例の病理レポートをすべて検索した結果であります。症例はいずれも切除されたのち、10%ホルマリ

ン固定後、原発巣および壁内転移巣を切りだして(3-5mm)、パラフィン包埋切片を作成し(3 μ m)、HE染色を行い、組織学的検索がなされていました。東京都がん感染症センター駒込病院は癌専門病院の為、重要な所見があり、必要であれば進行胃癌においても通常より多くの切片を作成し検索されており、これが正確でより精密な診断能につながったものと判断いたしました。

Q2: 脈管内転移でないというのはどのようにしてわかるのか?

A2: 胃癌 IM の定義(5)に記載されていますように、病理学的に脈管内増殖ではないもの、つまり IM と診断する腫瘍周囲に脈管構造がないことを確認することでわかると判断します。

Q3: 脈管の染色は HE だけではわかりにくいことがある。ビクトリア染色やエラスチカ・ワンギンソン染色等も必要である。病理学的診断について具体的にどのような染色方法や手技をとったのか?

A3: 今回の病理学的検索は、A1 にも述べていますように、10%ホルマリン固定後、原発巣および壁内転移巣を切りだして(3-5mm)、パラフィン包埋切片を作成し(3 μ m)、HE 染色を行い検索がなされていました。ビクトリア染色やエラスチカ・ワンギンソン染色等については今回の研究では行っていません。今後これらの染色を行うことで脈管構造の有無の正確な確認、しいては IM の発生機序の解明につながると考えられ、重要な今後の研究課題と考えられました。

Q4: IM の定義の最後(5)に関しては、必要ないのではないかと?

A4: IM と脈管内腫瘍塞栓との鑑別という意味で定義されたものです。ただし本研究における胃癌 IM の定義は、食道癌の壁内転移の定義の一部を修正したものであり、胃癌独自の IM の定義が必要か否かについては今後の検討課題の一つと考えます。

Q5 胃癌 IM 症例の再発形式はどのような再発形式が多いか?

A5: 本研究の対象が、1970 年代の症例も含まれており、予後についての追跡はなされているが、病院カルテ自体は処理されているため、再発形式などの細かな点については不明な部分がありました。

Q6: 胃癌における IM の機序は具体的にどのように理解しているか?

A6: 本研究の結果において食道癌と同様に胃癌 IM 症例は、リンパ節転移率、脈管侵襲の陽性率が高く、その発生機序については、食道癌と同様にリンパ流

を介した癌細胞の粘膜下層以深への増殖が推測されました。

Q7: 一般的な病理学的悪性度は核の異型・MIB-I等を用いるが、今回の検討においてもこのような項目について検討したか？

A7: 本研究においてはHE染色のみでの検索を行いました。

Q8: 脈管内の増殖なしでIMを起こすのはおかしいと思われるが。

A8: 胃癌IMの定義において、(5)脈管内増殖ではないものとの記載がありますが、これは、診断された時点において、IMと脈管内腫瘍塞栓との鑑別という意味で定義されたものです。ただし、ご指摘の如くIMとしての所見に至る前は、脈管内でまず腫瘍細胞が増殖し、その後脈管外でIMとして増殖の後診断された可能性はありますのでQ3でご指摘いただいたビクトリア染色やエラスチカ・ワングインソン染色などでさらに精密な脈管の染色を行うこともさらなるIMの病態解明につながると考え今後の研究課題と考えます。

Q9: IMの診断において、原発巣と距離が近かったら、かなり細かく切片を作成しなければ非連続であると断定するのは難しいのではないか？

A9: より細かな切片の作成がより精密な診断につながると考えますが現時点では限界があり、本研究においては胃癌IMと診断された症例標本については、通常より多くの切りだしがなされ、パラフィン包埋切片(3 μ m)が作成され、HE染色を行い、組織学的検索がなされていました。

Q10: Table1の遠隔転移について記載の部分において、IMを認めない進行癌における総数がわからないのはなぜか？

A10: IMを伴わない進行胃癌の中においてCY(洗浄細胞診)を検査されていない症例があり、総数が不明な部分がありました。

本論は、胃癌IMについての初めての原著論文であり、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、および質疑応答の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、学位を授与するに値する研究と評価された。