

氏 名	石塚 保亘
(ふりがな)	(いしづか やすのぶ)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 65 号
学 位 審 査 年 月 日	令和 6 年 1 月 26 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Early detection of brain metastases and appropriate local therapy followed by systemic chemotherapy may improve the prognosis of gastric cancer (胃癌脳転移の早期発見、適切な局所治療後に全身化学療法を行うことが予後改善につながる可能性がある) (主) 教授 今川 彰久 論文審査委員 教授 瀧谷 公隆 教授 日下 裕介

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景と目的》

胃癌は様々な臓器に転移することが多い予後不良な癌腫の一つであり、胃癌の一般的な転移臓器として肝臓 (48%)、腹膜 (32%)、肺 (15%)、骨 (12%) と報告されている。一方で脳は胃癌の転移臓器としては稀な臓器であり、2000 年前後の報告では胃癌の脳転移は約 0.5-0.7%程度とされている。

切除不能進行・再発胃癌では全身化学療法を行なった場合においても全生存期間 (OS) が短い。そのため脳転移が発生する前に患者が死亡してしまうことが脳転移の発生率が低い理由の一つとして挙げられる。しかし、現在では胃癌に対する治療開発により使用できる薬剤も増えてきており、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブを化学療法と併用する一次治療も行われるようになったことにより、OS が延長し、脳転移症例数は増加傾向にあることが予測される。

一方で脳転移は神経症状や精神症状などの有症状で発見されることが多い。これらの症状によりパフォーマンスステータスが低下することで化学療法の継続が困難であることが多く、脳転移を有する症例は予後不良な傾向を認める。

薬物療法が進歩した現代において脳転移を早期に発見し局所制御できるかどうかは臨床的に重要な問題と考えられる。しかし、脳転移の特徴や全身化学療法をいかにして継続していくかについて考察した報告は少ない。そのため、OS が延びてきている現在における脳転移の発生率およびその発生時期を調べることで、胃癌脳転移症例の特徴ならびに日常臨床で全身化学療法をなるべく長く継続していく上での留意点を考察することを目的として本研究を行うに至った。

《対象と方法》

当施設において 2011 年 1 月から 2021 年 4 月までに胃癌または食道胃接合部癌と診断された 1257 人のうち、周術期に化学療法が行われた症例や腺癌以外の症例は除外し、切除不能進行・再発胃癌に対して緩和的化学療法を行った症例を対象とし、脳転移の発生率を後方視的に検索した。また、本研究では本邦における臨床的に重要な薬剤の承認時期を参考として 3 つの期間に分類して脳転移の発生率の検索を行なった。頭部の画像検査は全ての切除不能進行・再発胃癌患者に対してスクリーニング検査として行われているわけではなく、有症状の患者にのみ行なった。また、CT や MRI 検査で脳に転移していると判断された場合は生検や手術による組織採取は必須としていない。髄膜播種が疑われる患者には可能な限り腰椎穿刺による検体検査を行った。

《結 果》

対象となった 741 人のうち 16 人 (2.2%)において脳転移を認めた。事前に定めた 3 つの期間において脳転移患者の背景因子や脳転移の発生率に関して有意な差は認めなかった。脳転移症例における年齢中央値は 71 歳、男性が 11 人、女性が 5 人であった。脳転移に対して行なった治療として手術 4 人、定位放射線治療 (SRT) 7 人、全脳照射 (WBRT) 2 人、ベストサポर्टィブケア (BSC) 3 人であった。胃癌診断からの生存期間中央値 (MST)は

14.9 ヶ月、脳転移診断からの MST は 2.8 ヶ月であった。

また、化学療法施行中の治療の後半に脳転移の出現が多かっただけでなく、一次治療の無増悪生存期間が長い症例において、脳転移の出現により早期に死亡した症例を数例に認めていた。脳転移診断後に脳転移に対して治療介入を行い、脳転移の局所制御が可能であり、その後に化学療法を施行できた症例は 7 例、施行出来なかった症例は 9 例であった。化学療法を施行できた症例では化学療法を施行できなかった症例に対して有意に脳転移診断からの生存期間の延長を認めた (12.4 ヶ月 vs 1.0 ヶ月, $p < 0.001$)。また、治療法別の MST は手術症例では 7.8 ヶ月、SRT 症例では 5.3 ヶ月、WBRT 症例では 0.8 ヶ月、BSC 症例では 0.8 ヶ月となっていた。

《 考察と結論 》

胃癌脳転移の発生率は以前に比べ上昇傾向にあるが、本研究において調べた期間内では我々の仮説に反して脳転移の発生率は上昇していなかった。本研究では 10 年間の症例しか集積できておらず、そのため脳転移の発生率の経時的な上昇を認めなかった可能性がある。1990 年から 2000 年頃までの胃癌症例の OS は 7~9 ヶ月程度であり、本研究では胃癌診断から 9 ヶ月後以降に脳転移を発症した症例が 12/16 例であったことを考慮すると、我々の仮説を部分的に支持するような結果であったと考えられる。

一次治療または二次治療を 1 年近く継続することが可能であり比較的病勢コントロールが良好であった症例において脳転移を発症し、脳転移のコントロールが出来ずに早期に死亡した症例を 5 例に認めた。薬剤の治療選択肢が増えた現代において、使用可能な抗がん剤を全て使用する前に脳転移で死亡することは非常に残念な結果である。そのため一次治療や二次治療を比較的長期間において継続できているような場合には、ある時点(例えば治療開始後 12 ヶ月前後)で脳転移の画像検査を行えば、コントロールが可能な状態で脳転移を診断できる可能性がある。

全身薬物療法を行なっていく中で、薬物療法が奏効しにくい脳転移については早期に発見することで局所治療を行うことができ、薬物療法を継続することができる可能性がある。

脳転移診断後も薬物療法を継続することができれば、さらなる生存期間の延長も期待できるため、全身状態が良好であれば脳転移症例においても手術や放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的な治療を行うことが肝要であると考える。

論文審査結果の要旨

脳は胃癌の転移臓器としては稀な臓器であり、既報においてもその発生率は1%以下とされていた。胃癌の治療開発が進んだ現在では、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブを化学療法と併用する一次治療も行われるようになり、以前に比べ生存期間が延長してきている。そのため脳転移症例も増加傾向にあることが予測されるが、一方で脳転移症例は有症状で発症することが多く、化学療法の継続が困難となり予後不良な傾向を認める。そこで申請者は、脳転移症例において全身化学療法を継続していく上での留意点を考察するため、脳転移の発生率や発生時期、胃癌脳転移の特徴を後方視的に検討した。

対象となった741人のうち、脳転移を認めた症例は16人(2.2%)であった。脳転移に対して行なった治療として手術4人、定位放射線治療(SRT)7人、全脳照射(WBRT)2人、ベストサポर्टィブケア(BSC)3人であった。脳転移診断後に脳転移に対して治療介入を行い、脳転移の局所制御が可能であり、その後に化学療法を施行できた症例は7例、施行できなかった症例は9例であった。化学療法を施行できた症例では有意に生存期間の延長を認めた(12.4ヶ月 vs 1.0ヶ月, $p < 0.001$)。また、治療法別のMSTは手術症例では7.8ヶ月、SRT症例では5.3ヶ月、WBRT症例では0.8ヶ月、BSC症例では0.8ヶ月となっていた。

薬物療法を行っていく中で、薬物療法が奏効しにくい脳転移は早期に発見することで局所治療を行うことが可能となり、薬物療法を継続することができることが示唆された。また、脳転移診断後も薬物療法を継続することができれば、さらなる生存期間の延長も期待できるため、脳転移症例においても手術や放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的な治療を行うことが肝要であると考えられた。

本研究は胃癌脳転移の発症率やその特徴、治療法による予後を検討した報告であり、胃癌脳転移における治療を検討する際の重要な参考資料となり得ると考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第13条第1項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Scientific Reports