

氏 名	菅原 徳瑛
(ふりがな)	(すがわら のりあき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第1161号
学位審査年月日	令和2年7月17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	Endoscopic evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic efficacy in gastric cancer before gastrectomy might be as useful as histological assessment after gastrectomy (進行胃癌に対する術前化学療法の効果判定として の内視鏡検査は、手術標本の病理学的奏功判定に相 関する)
論文審査委員	(主) 教授 二瓶 圭二 教授 田中 慶太郎 教授 中村 志郎

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《諸 言》

本邦での外科的切除が可能な進行胃癌に対する標準治療は、手術と術後の補助化学療法である。しかし、術後経過や合併症治療などにより術後補助化学療法としての抗癌剤全身投与の開始が遅れたり、十分量を投与できなかつたり、化学療法自体を実施できなかつたりする症例があるため、近年術前化学療法の有用性が検討されている。また、手術で局所切除ができて術後早期に再発してしまう症例があり、この原因は手術が施行された時点で癌細胞が原発巣局所に留まっておらず、全身性に進展しているためであると考えられ、不要な手術を回避するためには術前の評価が重要となる。

進行胃癌症例に対する術前化学療法の有効性が検討され、術後再発抑制や全生存期間向

上を得られたとの報告がある。術前化学療法の特長は、早期から全身の癌細胞に対する効果が期待でき、術後合併症に左右されることなく十分量の抗癌剤を確実に投与できることである。しかし、術前化学療法には、抗癌剤無効例である場合は癌が増大して手術切除が不可能となり根治を得る機会を失ってしまうリスクが潜んでいる。一方、予後向上に寄与しない外科的切除は可能な限り回避する方が望ましく、全生存期間を予測するサロゲートマーカーが必要とされている。既報で、術前化学療法施行後の胃切除標本を用いた病理組織学的評価である **chemo therapy grade (CT grade)** は全生存期間と最も相関する事が示されて、予後を予測するのに適したサロゲートマーカーとされている。しかし、手術標本が必要であるため術前には実施できない。

Computed Tomography で測定可能な病変が無い場合は化学療法の効果判定が難しい。胃癌取り扱い規約 (**Japanese Classification of Gastric Carcinoma: JCGC**) 15 版は、胃癌に対する化学療法の治療効果判定基準として上部消化管内視鏡検査あるいは X 線による原発巣評価を用いた治療効果判定基準を新たに定めた。そこで、本研究では内視鏡検査での原発巣評価による効果判定結果 (**Endoscopic evaluation of chemotherapeutic efficacy: EOC**) と、全生存期間を予測するサロゲートマーカーである **CT grade** での病理組織学的評価方法の相関性について検討することにした。**EOC** は術前評価が可能であり、**EOC** が **CT grade** と同様に胃癌の全生存期間を予測するサロゲートマーカーとして有用であれば、予後向上に寄与しない手術を回避することが可能となり、臨床的に有意義であると考えた。

《方 法》

2014 年 4 月から 2018 年 5 月までの期間に大阪医科大学附属病院で化学療法後に胃切除術が行われ、化学療法前後の内視鏡評価が可能な症例で後方視野的に検討を行った。びまん浸潤型病変の内視鏡効果判定は取り扱い規約では定義されていない為、検討から除外した。各症例で **EOC** と **CT grade** の評価を行い、両者の相関性を検討した。

<EOC>

eCR: 腫瘍性病変が完全に消失しており生検においても悪性所見を認めない。

ePR: 腫瘍の体積が 3 分の 1 以下に縮小、もしくは長径 2 分の 1 以下に縮小している。

eSD: 記載されている eCR、ePR、ePD のいずれにも該当しない。

ePD: 腫瘍の増大が認められる。

今回の検討では eCR と ePR を化学療法の奏功性あり、eSD と ePD を奏功性なしと定義した。

<CT grade>

Grade3: 活動性を有する腫瘍細胞が完全に消失している。

Grade2: 腫瘍全体のうち活動性の腫瘍細胞が 3 分の 1 以下に減少している。

Grade1b: 腫瘍全体のうち活動性の腫瘍細胞が 3 分の 1 以上 3 分の 2 以下である。

Grade1a: 腫瘍全体のうち活動性の腫瘍細胞が 3 分の 2 以上残存している。

Grade0: 病理学的に化学療法の効果が認められない。

今回の検討では、Grade1b 以上と、より厳しい Grade2 以上を化学療法奏功性ありと判定する 2 つのパターンで検討を行った。

《結 果》

41 症例が対象となった。EOC 奏功性ありは 32 例で、24 例は CT Grade1b 以上 ($p=0.0005$)、15 例は Grade2 以上 ($p=0.0099$) となり、EOC と CT Grade に有意な相関を認めた。EOC 奏功性なしは 9 例中 8 例が Grade1a、1 例が Grade1b となった。

Stage II・III 31 例では、EOC 奏功性あり 23 例中、16 例で Grade1b 以上 ($p=0.0052$) で有意な相関を認めた。EOC 奏功性なしの 8 例中 7 例は Grade1a で 1 例は Grade1b だった。

Stage IV 10 例では、EOC 奏功あり 9 例のうち 8 例で Grade1b 以上、7 例で Grade2 以上であった。

《考 察》

本研究により、術前化学療法の EOC は、全生存期間を予期するサロゲートマーカーで

ある CT grade と相関することが明らかになった。EOC による効果判定は術前に行う事が可能であり、特に予後不良と言われている大型潰瘍浸潤型症例、巨大リンパ節転移を伴う症例、遠隔転移を伴う症例において、EOC 後に手術を回避し、抗癌剤を変更して化学療法を継続したほうが予後を改善できる可能性が出てくる。

また、StageIV症例に限った検討では、EOC と CT grade の相関は示されなかったが、これらの症例には、もともと手術適応のない症例だが化学療法が奏功したため手術可能となった症例も含まれており、選択バイアスにより参考所見とするべきである。一方、少数ではあるが、EOC における化学療法の奏功性の有無と、CT grade による奏功性の有無に乖離がある症例が認められた。内訳として EOC で奏功性がないと判断された症例のうち 1 例は CT grade で Grade1b、で EOC で奏功性があると判断された症例のうち 8 例は CT grade で Grade1a の結果であった。このような場合では本研究が実臨床で運用された際には合理的な治療方針選択を誤ってしまう可能性があり、特に EOC で奏功性なしと判断された症例の中で CT grade では奏功性が見られた症例を正確に識別していく必要性が増してくると予想される。これについては本研究の症例群のみでは困難で、より多くの症例数を蓄積しての検討や、腫瘍マーカーや Performance Status (PS) などのその他複数の因子を加えて検討を行っていく事が必要と考えられる。

また、本研究は後方視的観察研究であり、多くの症例は現在も治療中であるため、実際の全生存期間との関係性を検討するには至っておらず、今後の症例観察あるいは前向き観察研究も必要と考える。

《結 論》

EOC は CT grade との相関性を認めた。術前化学療法を行う胃癌患者の全生存期間を予期するサロゲートマーカーとして有用である可能性がある。

論文審査結果の要旨

外科的切除可能な進行胃癌に対する標準治療は、手術治療と術後補助化学療法である。しかし、術後経過や合併症治療などにより術後補助化学療法を十分に実施できない症例がある。また、手術で局所切除ができて、術後早期に再発してしまう症例があり、この原因は手術が施行された時点で癌細胞が原発巣局所に留まっておらず、全身疾患へ至っているためであると考えられる。術前化学療法の利点は、早期から全身の癌細胞に対する効果が期待でき、術後合併症に左右されることなく十分量の抗癌剤を確実に投与できることである。しかし、術前化学療法には、抗癌剤無効例である場合は癌が増大して手術切除が不可能となり根治を得る機会を失ってしまうリスクが潜んでいる。予後向上に寄与しない外科的切除は可能な限り回避する方が望ましく、全生存期間を予測するサロゲートマーカーが必要とされてきている。既報で、術前化学療法施行後の胃切除標本を用いた病理組織学的評価である chemo therapy grade (CT grade) は全生存期間と最も相関する事が示されて、予後を予測するのに適したサロゲートマーカーとされている。しかし、手術標本が必要であるため術前には実施できない。申請者は、内視鏡検査での原発巣評価による効果判定結果 (Endoscopic evaluation of chemotherapeutic efficacy: EOC) と、CT grade の相関性について後方視的検討を行った。EOC は術前評価が可能であり、EOC が CT grade と同様に胃癌の全生存期間を予測するサロゲートマーカーとして有用であれば、予後向上に寄与しない手術を回避することが可能となり、臨床的に有意義であると考えた。

本研究の結果、術前化学療法後の EOC は、全生存期間を予測するサロゲートマーカーである CT grade との相関が明らかになり、術前化学療法を行う胃癌患者の全生存期間を予測するサロゲートマーカーとして有用である可能性が示唆された。今後は症例蓄積や追跡を継続し実際の予後との相関を前向きに検討することや、CT grade との乖離が無くなるよう EOC の判定基準の改善を試みることにより診断精度の向上が見込まれ、内視鏡検査という比較的侵襲性の低い検査法で術前に予後を予測でき、その後の治療法選択に有用な情報として活用できる可能性がある。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 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)

Digestion 101(4): 466-472, 2020

doi: 10.1159/000500907