（様式　甲 5）

氏　　名	藤　井　基　嗣
（ふりがな）	（ふじい　もとつぐ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲　第　　号
学位審査年月日	平成 25 年 1 月 30 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	Pathological Factors related to Lymph Node Metastasis of Submucosally Invasive Gastric Cancer: Criteria for Additional Gastrectomy after Endoscopic Resection （胃 SM 癌のリンパ節転移に関する病理学的因子の研究　−胃 SM 癌の内視鏡的切除後における外科的追加胃切除の病理学的適応基準の確立−）
論文審査委員	（主）　教授　内　山　和　久 教授　岡　田　仁　克 教授　大　道　正　英

学位論文内容の要旨

胃の分化型粘膜内癌の標準的治療として endoscopic submucosal dissection(以下 ESD と略記)を含めた内視鏡的切除はほぼ確立されつつある。その適応は分化型粘膜内癌にとどまらず、さらに未分化型癌や粘膜下層までの浸潤癌（以下 SM 癌）にまで拡大されようとしている。このような状況下で、しばしば予期されずに、あるいは時として意図的に、胃 SM 癌が内視鏡的に切除される。リンパ節転移の可能性のある胃 SM 癌症例に根治的治療を求めるならば、内視鏡的切除のみでは不十分であり、リンパ節郭清を伴った外科的追加胃切除が必要となる。ところが、胃 SM 癌の内視鏡的切除後の外科的追加胃切除の適応基準は一定のものがなく、統一されるに至っていない。このため、現状では、内視鏡的に切除された多くの胃 SM 癌は外科的に追加胃切除されている。その結果、切除されたリンパ

節に癌が存在しない症例が少なくない。また一方では、追加胃切除が施行されなかった胃 SM 癌症例のなかで、リンパ節転移再発を来たす症例が少数ながら経験される。そこで、本研究では、リンパ節転移の予測に基づく、内視鏡的に切除された胃 SM 癌に対する外科的追加胃切除の適応基準を確立することを目的として、胃 SM 癌のリンパ節転移に関する病理学的因子の検討を行った。

《材料と方法》

(材料)

1998 年から 2010 年の間に、大阪医科大学附属病院にて D1（胃癌取り扱い規約による）以上のリンパ節郭清を伴う胃切除が行われ、充分な臨床病理学的検討が可能であった胃 SM 癌 130 例を対象とした。

(方法)

以下の病理学的因子に関して検討を行った。

a. 検討因子

1. 腫瘍径（長径、短径）、腫瘍面積

2. 粘膜下層（以下 SM）浸潤距離（深さ）、 SM 浸潤幅

3. SM 浸潤面積

4. 癌組織型（粘膜内、SM 浸潤部）

5. 粘液形質

6. 癌巣内潰瘍、潰瘍瘢痕

7. SM 浸潤様式

8. SM 浸潤部のリンパ球浸潤

9. リンパ管侵襲 （ly）

10. 静脈侵襲（v）

b. 統計学的解析

前記検討項目の病理学的因子を説明変数とし、リンパ節転移を従属変数として、従属変

数に対する説明変数の関連をロジスティック回帰分析を用いて検討した。

《成　績》

これらの病理学的因子の中で単変量解析にてリンパ節転移と有意な相関を示したのは腫瘍短径、腫瘍面積、SM 浸潤度（距離、幅、面積）、SM 浸潤部組織型（未分化型）、リンパ球浸潤、癌巣内潰瘍、リンパ管侵襲、静脈侵襲であった。ただし、リンパ球浸潤は負の相関を示した。すなわち、リンパ球浸潤のみられる症例は、リンパ球浸潤のみられない症例に対してリンパ節転移の危険性が有意に低かった。さらに単変量解析で有意差のみられたこれらの病理学的因子に対して多変量解析を行った。その結果、他の因子より有意な独立性の認められたリンパ節転移の危険因子はリンパ管侵襲、リンパ球浸潤の 2 因子であった。

《リンパ節転移予測スコアの作成》

前記の単変量解析により抽出された病理学的因子をスコア化し、その合計点数により、リンパ節転移の予測をすることを試みた。まず多変量解析にて独立性の認められたリンパ球浸潤、リンパ管侵襲の２因子には 2 点を与えた。すなわち、リンパ管侵襲（+）は+2 点とし、リンパ球浸潤（+）はリンパ節転移の阻止因子であるので -2 点を与えた。多変量解析にて独立性のなかった 5 因子（腫瘍短径 2cm 以上、SM 浸潤度距離 2000μm 以上、SM 浸潤部組織型（未分化型）、癌巣内潰瘍、静脈侵襲）には+1 点を与えた。

本研究の対象症例における、これらのスコアの合計点数の範囲は -2 ～+7 点であった。スコアの合計点数が何点以上を、リンパ節転移陽性の危険性があると判定し、外科的追加切除を行うかを決定するために、-2 ～+7 点のそれぞれの場合において、感度および特異度を算出した。その結果、感度が 100％ で、なおかつ特異度が最も高値（63.9％）であったのは、スコアの合計点数が 3 点以上をリンパ節転移陽性の危険性あり（外科的追加切除の適応）とした場合であった。

《考　察》

本研究の対象症例 130 例にこの適応基準スコアを運用すると、追加胃切除を受ける（リンパ節転移ありと予測される）症例は 61 例であり、この中にはリンパ節転移症例 22 例全例を含んでおり、感度は 100 % 、特異度は 63.9% 、総正診率は 70.0%であった。本研究で提示したリンパ節転移予測スコアを用いた適応基準を適応することで、感度は 100 % であるにもかかわらず、従来の適応基準と比較して高い特異度を維持した。本研究で提示した病理学的適応基準は、今後症例を集積していくことで、さらにより精度の高いものに発展する可能性がある。

《結　論》

リンパ節転移の予測に基づく、内視鏡的に切除された胃 SM 癌に対する外科的追加胃切除の適応基準を作成した。この適応基準は、より精度の高い適応症例の選別が可能であり、胃 SM 癌の内視鏡的切除後の治療方針の決定に有用であると考えられた。

（様式　甲 6）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

胃の分化型粘膜内癌の標準的治療として ESD は、ほぼ確立されており、今後その適応は分化型粘膜内癌にとどまらず、拡大されると考えられる。しかし現在、内視鏡的に切除された胃 SM 癌の外科的追加胃切除の適応基準は一定のものがない。そこで申請者は、本研究でリンパ節転移の予測に基づいて、内視鏡的に切除された胃 SM 癌に対する外科的追加胃切除の適応基準を確立することを目的として、外科的に切除された胃 SM 癌 130 例を対象に、病理学的因子とリンパ節転移の有無との関連をロジスティック回帰分析を用いて検討した。検討は、腫瘍径（長径、短径）、SM 浸潤距離、粘膜内組織型、SM 浸潤部組織型、粘液形質、癌巣内潰瘍、SM 浸潤様式、リンパ球浸潤、リンパ管侵襲、静脈侵襲の 10 因子に関して行った。この内、単変量解析でリンパ節転移と有意な相関を示したのは腫瘍短径、SM 浸潤度距離、SM 浸潤部組織型（未分化型）、リンパ球浸潤、癌巣内潰瘍、リンパ管侵襲、静脈侵襲の 7 つの病理学的因子であった。リンパ球浸潤は負の相関を示し、リンパ節転移の阻止因子として重要であり、リンパ節転移の可能性の低い症例を選別する指標になり得ることが示唆された。また、多変量解析にて有意な独立性の認められた危険因子はリンパ管侵襲、リンパ球浸潤の 2 因子であった。

この結果をもとに、申請者はそれぞれの統計的に有意であったリンパ節転移の危険因子をスコア化し、胃 SM 癌の内視鏡的切除後の追加胃切除の適応基準（リンパ節転移予測スコア)を作成した。この基準の感度は 100%　、特異度は 63.9%　、総正診率は 70.0%　であり、従来の外科的追加切除の適応基準に比べ、内視鏡的切除後の胃 SM 癌における、より精度の高い手術適応症例の選定に寄与する。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条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）

Gastric Cancer　16:　2013 in press