

氏名	松谷 裕貴
(ふりがな)	(まつたに ひろき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第57号
学位審査年月日	令和 5年 1月 11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	Is routine chest and abdominopelvic CT necessary for all postoperative gastric cancer patients? (胃癌術後のフォローアップにおいて全ての患者に定期的な胸腹部CTは必要か?)
論文審査委員	(主) 教授 西川 浩樹 教授 二瓶 圭二 教授 中村 志郎

学位論文内容の要旨

《背景と目的》

胃癌は2020年の国際統計(Global Cancer Statistics)では世界で5番目に多い悪性腫瘍で、死因の第4位となっている。切除可能な進行胃癌に対しては治癒を目的とした胃切除術が施行されるが、術後に再発を来す症例も少なからず存在し、生命予後に大きく関わる。胃癌の術後再発を調査した後方視的研究はいくつかの報告があるが、胃癌術後のサーベイランスに関する十分なエビデンスは確立されていない。CTは胃癌の再発を検出するための有用な方法の一つとされており日本胃がん学会の診療ガイドラインにおいても、CTおよび/またはエコーについて術後3年間は半年おき、それ以後5年間までは年1回の検査が推奨されている。当院では胃癌術後のほぼ全ての患者に対して、胸部および腹部骨盤部CTをルーチンに撮影している。しかし、CT撮影には放射線被曝を伴うため、被曝量を最小限

に抑える必要がある。

そこで本研究では、胃癌術後患者に定期的に撮影された胸部および腹部骨盤部 CT を後方視的に分析することにより、再発形式（再発の部位、時期）を明らかにし、再発患者それぞれの臨床的特徴（病理学的病期、病理組織型、胃癌原発部位、腫瘍マーカーの上昇の有無、フォローアップ中に施行された食道・胃・十二指腸内視鏡検査（EGD）所見）を調べる。その結果をもとに胃癌術後患者の胸部、腹骨盤部再発のリスク因子を検討することにより、各々の特徴に準じた CT 撮影範囲と撮影間隔の妥当性について検討することを本研究の目的とする。

《対象と方法》

2014年2月から2019年12月までに当院で胃癌の病名でがん登録された患者の中で、胃癌根治術が施行された751名を抽出した。その中で、胃食道接合部腫瘍を含む複数の原発癌を有する患者（n=329）、術前化学療法を受けた患者（n=30）、CTを1度も受けていない患者（n=7）、フォローが中断された患者（n=24）を除外し、最終的に361人の患者を対象とした。

対象患者の臨床的特徴（年齢、性別、腫瘍発生部位、印環細胞癌の有無、病理学的病期）を診療録より後方視的に収集した。また術後のフォローアップに測定された腫瘍マーカーの上昇の有無と術後に施行された上部内視鏡所見も併せて診療録より収集し、両者の結果を代替として用いることにより CT 撮影を省略できないかを検討した。病理学的病期（pT、pN）は当院の病理医が国際対がん連合（UICC）による TNM 分類に従って決定した。胃癌再発の判定基準は CT 所見とし、再発部位、再発時期を後方視的に調べた。

腫瘍マーカーはフォローアップ CT 後 2 週間以内の各診察時に測定された CEA と CA19-9 値を採用した。腫瘍マーカー上昇の定義は、3 回連続の上昇または施設正常値上限 CEA : 5.0IU/ml、CA19-9 : 35IU/ml) を超える上昇とした。

EGD は当院または関連病院で実施された所見および、必要に応じて追加された生検結果を診療録から収集し、病理学的に再発を診断した。

統計解析は χ^2 検定を用いて、各臨床的特徴が術後再発と関連しているかどうか、および

各臨床的特徴および各腹部再発部位が胸部再発と有意に相関する因子であるかを評価した。再発までの時間の比較には、Kruskal-Wallis 検定を用いた。いずれの統計解析においても p 値が 0.05 未満の場合、統計学的に有意とみなした。

《結果》

対象 361 人中、42 人の患者に再発を認めた。再発率は、男女間 (n = 27, 11% vs. n = 15, 13%; p = 0.66) および印鑑細胞癌の有無 (n = 15, 12% vs. n = 27, 12%; p = 0.94) では有意な差は認めなかった。腫瘍の発生部位 (胃底部 : n = 3, 14% ; 胃体部 : n = 23, 10% ; 前庭部 : n = 12, 12% ; びまん型 : n = 4, 80% ; p = 0.004)、pT 因子/pN 因子 (pT1 : n = 3, 1% ; pT2 : n = 3, 7% ; pT3 : n = 22, 33% ; pT4 : n = 14, 40% ; p < 0.0001) / (pN0 : n = 4, 2% ; pN1 : n = 4, 11% ; pN2 : n = 14, 32% ; pN3 : n = 20, 51% ; p < 0.0001) は再発に有意に関連した。

再発した 42 例中、胸部再発例数は pN0-1 患者と pN2-3 患者の間に有意差があり (p < 0.05)、T1-2 患者と T3-4 患者の間には有意差を認めず (p = 0.48)、pN 因子が pT 因子より強く胸部再発と関連していた。そして T 因子に関わらず pN0-1 の全患者 278 人に胸部再発は認めなかった。pN2-3 の全患者 83 名において、腹部リンパ節再発のみが胸部再発と有意に関連していた。手術から再発までの期間は病理学的病期に関係なく 38 例 (90%) で 2 年以内であった。

全対象 361 人の内 298 人の患者に対して合計 448 回の EGD 検査が行われた。EGD で再発を指摘されたのは、そのうちの 2 例のみであり、いずれもフォローアップの CT では指摘されなかった。また腫瘍マーカーの再発検出感度は 62.5% (25/40)、特異度は 92.1% (268/291)、陽性予測値は 52.1% (25/48)、陰性予測値は 94.7% (268/283) であった。EGD 検査や腫瘍マーカー検査の感度は低いため、CT 撮影の省略は難しいと思われた。

《考察》

本研究では、胃癌術後の再発は、腫瘍発生部位、T 因子、N 因子に強く依存することが示された。腫瘍発生部位に関して、びまん型は腹膜再発、播種再発、血行転移、局所再発な

ど、すべてのタイプの再発の独立した危険因子であることが報告されている。しかし、本研究におけるびまん型の患者は、同時に高い T 因子、N 因子を有しており、T 因子、N 因子がより再発の有意な因子であると推測された。さらに胸部再発に関して、pN 因子が pT 因子より強く関連し、腹部リンパ節再発とも関連していた。実際に T 因子に関わらず pN0-1 の全患者 278 人に胸部再発は認めなかった。よって pN 因子の高い患者に選択的に胸部 CT を行うことで、術後胃癌患者のフォローアップにおける放射線被曝と医療費を削減できる可能性がある。

過去の胃癌再発に腫瘍マーカーについての前向き試験では、CEA と CA19-9 の感度は 85.0%であったと報告されており、我々の結果と同様に再発を予測する十分な検出感度を示さなかった。よって腫瘍マーカーは再発の予測には有用であるが、偽陰性がある以上術後フォローにおいて CT の省略は難しい。また EGD で再発を指摘されたのは、2 例のみであり、吻合部再発は他の再発よりはるかに少ない頻度であるという過去の報告からも胃癌術後のフォローアップにおいて EGD の役割は非常に少ないと考えられる。

《結論》

pN 因子および腹部リンパ節再発が胸部再発と有意に関連しており、T 因子に関わらず pN0-1 の患者に胸部再発は一例も認めなかった。この結果は pN0-1 の患者に対するルーチン胸部 CT の役割が限定的であり、CT 撮影範囲を腹部骨盤に絞れる可能性を示唆した。また CT 撮影間隔を EGD 検査や、腫瘍マーカー検査結果のみで延長することは難しいと考えられた。よって、病理学的病期に関係なく術後 2 年間は特に厳重なフォローアップ CT 撮影が求められることが示唆された。

論文審査結果の要旨

胃癌は2020年の国際統計 (Global Cancer Statistics) では世界で5番目に多い悪性腫瘍で、死因の第4位である。切除可能な進行胃癌に対しては治癒を目的とした胃切除術が施行されるが、術後に再発を来す症例も少なからず存在する。胃癌術後のサーベイランスに関する十分なエビデンスは確立されておらず、胃癌術後のほぼ全ての患者に対して、胸部および腹部骨盤部 CT をルーチンに撮影しているのが現状である。しかし、CT 撮影には放射線被曝を伴うため、被曝量を最小限に抑える必要がある。

そこで申請者らは胃癌術後患者に定期的に撮影された胸部および腹部骨盤部 CT を後方視的に分析することにより、胃癌術後患者の胸部、腹骨盤部再発のリスク因子を検討し各々の特徴に準じた CT 撮影範囲の最適化と撮影間隔の妥当性を検討した。

当院で胃癌根治術が施行された 361 人の患者を対象とし、対象患者の臨床的特徴を診療録より収集すると同時に、胃癌再発の判定基準は CT 所見とし、再発部位、再発時期を後方視的に調べた。対象 361 人中、42 人の患者に再発を認め、胃癌術後の再発は、腫瘍発生部位、T 因子、N 因子に強く依存することが示された。そして、胸部転移に関しては pN 因子および腹部リンパ節再発が胸部再発と有意に関連しており、T 因子に関わらず pN0-1 の患者に胸部再発は一例も認めなかった。この結果は pN0-1 の患者に対するルーチン胸部 CT の役割が限定的であり、CT 撮影範囲を腹部骨盤に絞ることにより被曝低減につながる可能性を示唆した。また、病理学的病期に関係なく術後 2 年間は特に嚴重なフォローアップ CT 撮影が必要であり、EGD 検査や腫瘍マーカー検査結果のみで CT を省略することは難しいとの結論を導いた。

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)

Bulletin of Osaka Medical and Pharmaceutical University

68 (1,2) : 9–15, 2022 in press