

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 宗岡 悠介 |
| 学位 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 新大院博 (医) 第 795 号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 博士論文名 | Nomogram for 5-year relapse-free survival of a patient with advanced gastric cancer after surgery (進行胃癌に対する根治切除術後の再発予後予測ノモグラムの検討) |
| 論文審査委員 | 主査 教授 寺井 崇二 副査 教授 土田 正則 副査 教授 若井 俊文 |

博士論文の要旨

背景：進行胃癌は根治切除が得られた後も、しばしば再発をきたすことが問題である。予後の層別化のために、The American Joint Committee on Cancer (AJCC) の TNM 分類が一般的に用いられているが、同一 Stage 内における予後の不均一性は強い。特に、Stage II/III 胃癌の再発予後の不均一性は強く、症例個々の再発リスクを正確に予測することは困難である。再発リスクを正確に予測することができれば、それに応じた術後補助化学療法の適応やそのレジメン等の検討が可能となり、進行胃癌患者の生命予後の改善につながると考えられる。本研究の目的は、Stage II/III 胃癌の再発予後予測スコアリングシステムを構築し、症例個々の再発予後予測を緻密化することである。

方法：2001 年 1 月から 2006 年 12 月までの期間に、新潟大学医歯学総合病院 消化器・一般外科、新潟県立がんセンター新潟病院 外科および新潟県立新発田病院 外科の 3 施設で、初発胃癌に対して、病理学的根治切除がなされ、Stage II/III と診断された 207 例を解析した (男性 137 例、女性 70 例、年齢中央値 69 歳、観察期間中央値 74.7 か月)。Cox 比例ハザードモデルを用いて、無再発生存率に影響する臨床病理学的な独立予後予測因子を同定し、それを基に 5 年無再発生存率を予測するためのノモグラムという再発予後予測ツールを作成した。そして、そのノモグラムの予後予測精度を Harrell の concordance index (c-index) を用いて評価し、AJCC の TNM 分類のそれと比較した。統計解析には、SPSS ver.22 (IBM Corp., Armonk, NY) と、R ver.3.2.1 の software を用いた。

結果：全 207 例中、54 例 (26.1%) に術後再発を認めた。再発様式の内訳は、26 例 (12.6%) が血行性転移再発、21 例 (10.1%) が腹膜播種再発、21 例 (10.1%) がリンパ節再発であった (重複あり)。全 207 例の 5 年全生存率は 68.0%、5 年無再発生存率は 66.1%であった。単変量解析の結果、手術時年齢・腫瘍深達度・腫瘍径・腫瘍局在・胃切除範囲・リンパ節転移度・他臓器合併切除の有無の 7 つの臨床病理学的因子について、無再発生存率に有意差を認めた。特に腫瘍深達度・リンパ節転移度・他臓器合併切除の有無の 3 つの因子については、5 年無再発生存率に 30% 以上の差を認めた。前述の 7 つの因子を用いて、多変量解析を行った結果、手術時年齢・腫瘍深達度・腫瘍局在・転移リンパ節个数・他臓器合併切除の有無の 5 つの独立予後予測因子が同定さ

れた。多変量解析の結果得られた、5つの因子の偏回帰係数とベースラインハザード関数を用いて、5年無再発生存率を予測するためのノモグラムを作成した。

作成したノモグラムの妥当性の検証のために、ブートストラップ法という、復元抽出によるリサンプリング手法を用いて、1000例のデータセットを作成した。そのデータセットにおいて、ノモグラムで予測された結果が、実際に観察されたアウトカムにどれだけ正確に分類できているか

(イベント識別能)を示す c-index の値は、本ノモグラムで 0.80 ± 0.07 (mean \pm S.D.) であり、TNM 分類の 0.67 ± 0.07 よりも有意に高値であった ($P < 0.001$)。また、ノモグラムによる予測確率と、実際に観察された確率がどれだけ一致しているか (リスク較正) を示す Calibration plot は、本ノモグラムによる予測率が正確であることを示した。さらに、ノモグラムを用いる際に必要となる、作図の煩雑さの解消を目的として、5年無再発生存率を算出するための software を構築し、インターネット上に発表した (http://www.med.niigata-u.ac.jp/su1/patient/clinical_trial/Stage23GC.html)。結語: Stage II/III 胃癌の根治切除術後の 5 年無再発生存率を予測するノモグラムを構築した。c-index と Calibration plot による検証の結果、内的妥当性が担保され、このノモグラムは、Stage II/III 胃癌症例個々の術後の治療戦略を検討・選択する上で有用であると思われる。また、今後外的妥当性の検証が必要と考える。

審査結果の要旨

本研究は、Stage II/III 胃癌の再発予後予測スコアリングシステムを構築し、症例個々の再発予後予測を緻密化することを目標にした。方法: 2001 年 1 月から 2006 年 12 月までの期間に、新潟大学医歯学総合病院 消化器・一般外科, 新潟県立がんセンター新潟病院 外科および新潟県立新発田病院 外科の 3 施設で、初発胃癌に対して、病理学的根治切除がなされ、Stage II/III と診断された 207 例を解析した (男性 137 例, 女性 70 例, 年齢中央値 69 歳, 観察期間中央値 74.7 か月)。Cox 比例ハザードモデルを用いて、無再発生存率に影響する臨床病理学的な独立予後予測因子を同定し、それを基に 5 年無再発生存率を予測するためのノモグラムという再発予後予測ツールを作成した。作成したノモグラムの妥当性の検証のために、ブートストラップ法という、復元抽出によるリサンプリング手法を用いて、1000 例のデータセットを作成した。本ノモグラムによる予測率が正確であることが示され、さらに 5 年無再発生存率を算出するための software を構築し、インターネット上に発表した

(http://www.med.niigata-u.ac.jp/su1/patient/clinical_trial/Stage23GC.html)。

作成したノモグラムは、Stage II/III 胃癌症例個々の術後の治療戦略を検討・選択する上で有用であり、学位論文として価値が十二分にある。