

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	加納 陽介
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博 (医) 第 1789 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
博士論文名	Prognostic significance of peritoneal lavage cytology at three cavities in patients with gastric cancer (胃癌の予後因子として腹腔洗浄細胞診 3 か所の意義)
論文審査委員	主査 教授 味岡 洋一 副査 教授 西條 康夫 副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【背景と目的】

腹腔洗浄細胞診 (CY) は、腹腔内の遊離癌細胞を検出するために行う。CY の感度を上げる方法として免疫組織学的方法や分子生物学方法などの方法が考案されているが、これらの方法は高価であり特定の施設でのみ施行可能という制限がある。複数個所での CY は安価で容易な手段であり実臨床で広く施行されている。

胃癌取り扱い規約 (日本胃癌学会) や Cancer Staging Manual (American Joint Committee on Cancer) では腹腔洗浄細胞診陽性 (CY1) 胃癌は Stage IV に分類され、その予後は不良である。CY1 胃癌に対する適切な治療法は確立されておらず、姑息的切除についても議論が分かれている。本研究の目的は、胃癌において 3 か所で腹腔洗浄細胞診を行う意義を評価し、CY1 胃癌に対する最適な治療法を検討することである。

【対象と方法】

1987 年 1 月から 2012 年 12 月まで新潟大学医歯学総合病院で手術を施行された胃癌のうち、3 か所 (ダグラス窩・左横隔膜下・肝下面) で腹腔洗浄細胞診を行った症例は 1039 例であった。このうち 1 か所以上で陽性 (CY1) であった 116 例 (11%) を本研究の解析対象とした。また、壁深達度とリンパ節転移を組み合わせた進行度と CY 陽性率の関係を明らかにするため、同時期に手術を施行した腹膜播種のない 890 症例を対照とした。

開腹直後あるいは審査腹腔鏡時に、ダグラス窩、左横隔膜下、肝下面にそれぞれ 100ml の生理食塩水を注入し、洗浄液を採取して腹腔洗浄細胞診検査を行った。Papanicolaou 染色を用い 2 人の細胞診断士と診断医が術中迅速診断し、その結果をもとに手術方針を決定した。

116 例の CY1 胃癌に対し、局所進展度や腹膜播種の程度に応じて試験開腹 (審査腹腔鏡のみを含む)、胃空腸吻合、胃切除を選択した。生存率の解析には Kaplan-Meier 法を用い、群間比較には log-rank 検定を用いた。Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

【結果】

CY1 胃癌 116 例中、びまん浸潤型 (4 型) を 43 例 (37%) に認め、56 例 (48%) で肉眼的癌遺残のない R1 切除が可能であった。CY 3 か所陽性は 77 例 (67%)、2 か所陽性は 21 例 (18%)、1

か所陽性は18例(15%)であった。1か所のみ陽性であったのは、ダグラス窩6例(5%)、左横隔膜下8例(7%)、肝下面4例(3%)であった。また、全体では17例(15%)がダグラス窩でCY陰性であった。術後化学療法は78例(67%)に施行された。

CY1胃癌116例の1年、2年、5年全生存率はそれぞれ43.9%、22.9%、6.2%であり、生存期間の中央値(MST)は11か月であった。CY陽性か所が1か所、2か所、3か所の2年全生存率はそれぞれ41.9%、35.8%、15%であり、MSTは17か月、18か月、9か月であった(P<0.01)。多変量解析ではリンパ節転移陽性、4型、肉眼的癌遺残のあるR2切除、術後化学療法未施行が有意な予後不良因子であった。また、CY3か所陽性は単変量解析では有意差を認めたが、多変量解析では有意差はなかった。

腹腔洗浄細胞診を行った1039例のうち腹膜播種のない890症例を、壁深達度が漿膜下組織以上(T3-4)またはリンパ節転移陽性(N+)例と壁深達度が固有筋層以下(T1-2)かつリンパ節転移陰性(N0)例に分類しCY陽性率を検討したところ、CY1はそれぞれ10%と0.4%であった。

【考察】

胃癌取り扱い規約14版においてCYは深達度が粘膜または粘膜下組織にとどまる(T1)症例を除いた胃癌に対してダグラス窩より採取して行うと記載されている。しかし、本研究において116例のCY1患者において17例(15%)がダグラス窩以外の部位で陽性であった。これは腹腔内癌細胞数が少なすぎることに起因していると考えられる。腹腔内遊離癌細胞は腹腔の最も低い場所であるダグラス窩にまず初めに集積すると考えられているが、細胞数が少ない場合にはランダムにダグラス窩、左横隔膜下、肝下面に集積する可能性がある。これは3か所のCYにおいて1か所のみが陽性となるのが、各部位で差がなく約5%であるという結果から推察される。この結果から、3か所のCYは偽陰性率を低下させるのに有効である可能性がある。一方、超音波内視鏡を用いた診断でT1-2N0症例における腹膜播種陰性率は96%であったとの報告がある。本研究でもT1-2N0のCY陽性率は非常に低値であった。費用対効果を考えると、CY3か所はT3-4またはN+症例にのみ施行すべきであり、この基準であれば1039例中554例(53%)でCYが不要となり医療資源の節約に寄与する。

申請者らはCY陽性か所数が腹腔内遊離癌細胞数を反映しCY1患者の生存に影響を及ぼすと推測していた。実際CYが1か所または2か所陽性の患者は3か所陽性の患者に比べると予後が良好であったが、CY陽性か所数は独立した予後因子とはならなかった。この理由としては、より強力な予後因子である術後化学療法によってCY陽性か所数が予後に与える影響を相殺するためと考えられる。一方、申請者らは、本研究において肉眼型と癌遺残が独立した予後因子であると明らかにした。また、他の肉眼型と異なり、4型ではR1切除とR2切除の生存率に差はなく、CY陽性の4型胃癌に対する胃切除は避けるべきであると結論づけた。

審査結果の要旨

胃癌取り扱い規約やAJCCのCancer staging manualでは腹腔洗浄細胞診陽性(CY1)胃癌はStage IVに分類されているが、それらに対する適切な治療法は確立されていない。他方、胃癌取り扱い規約では、腹腔洗浄細胞診はダグラス窩1箇所から行うと記載されている。本研究では、胃癌において3箇所(ダグラス窩、左横隔膜下、肝下面)で腹腔洗浄細胞診を行う意義とCY1胃癌に対する最適な治療法の検討を目的とした。3箇所腹腔洗浄細胞診が施行された胃癌1039例中、1箇所以上で陽性(CY1)

であった 116 例を対象とした。CY3 箇所陽性は 67%、2 箇所は 18%、1 箇所は 15%であった。また、全体の 15%ではダグラス窩 CY は陰性であり、3 箇所からの腹腔洗浄細胞診は CY の偽陰性率を低下させるのに有効である可能性がある。多変量解析による予後解析では、リンパ節転移陽性、4 型、R2 切除、化学療法未施行が有意な予後不良因子であったが、CY3 箇所陽性は有意差は無かったことから、CY1 の 4 型胃癌に対する胃切除は避けるべきと考えられた。1039 例中腹膜播種のない 890 を T3-4 または N (+)例と T1-2 かつ N (-)例に分類して CY 陽性率を検討すると、CY1 はそれぞれ 10%と 0.4%であった。このことから、費用対効果を考慮すると、3 箇所腹腔洗浄細胞診は T3-4 または N (+)例のみに施行すべきと考えられた。

以上より、3 箇所腹腔洗浄細胞診は CY1 偽陰性率を低下させる意義があること、CY1 の 4 型胃癌に対する胃切除は避けるべきであること、費用対効果の観点から 3 箇所腹腔洗浄細胞診は T3-4 または N (+)例のみに施行すべきこと、を明らかにした点で学位論文としての価値を認める。