

氏名	山本 淳史
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工農博4甲 第56号
学位授与年月日	令和4年3月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	医学専攻
学位論文題名	Prognostic impact of lymph node micrometastasis in patients with gastric cancer (胃癌におけるリンパ節微小転移の予後に及ぼす影響)
論文審査委員	委員長 教授 櫻井 大樹 委員 准教授 大石 直輝 委員 講師 市川 二郎

## 学位論文内容の要旨

【背景】胃癌においてリンパ節転移は強力な予後不良因子の一つである。胃癌に対する化学療法は予後改善に貢献しているが、その毒性のために有害事象が伴うことが多く、抗癌剤投与の適応は慎重に判断される必要があり、より個々の進行度に合致した治療が要求される。

現在国際対癌連合（Union for International Cancer Control : UICC）におけるTNM (tumor, node, metastasis)分類や胃癌取扱規約に沿って、N stageはリンパ節転移の個数で定義される。TNM分類の中には、転移リンパ節内の癌転移病巣の大きさが直径2000 $\mu$ m以下となる場合はリンパ節微小転移 {pathological N1 (mi) : pN1(mi)} とするといった定義も記載されているが、現状としてこの定義が採用されている施設は少ない。

今回我々は転移リンパ節内の腫瘍径が小さいリンパ節微小転移症例pN1(mi)が予後に及ぼす影響について検討した。

【方法】当施設における2004年から2018年の期間で胃癌と診断され、根治切除が行われた症例624例において、病理組織学的診断でpN1(リンパ節転移2個以下)と診断された120例の転移リンパ節のHE染色標本を後方視的に検討し、転移リンパ節内の腫瘍径が予後に与える影響を解析した。更に、リンパ節微小転移症例、非微小転移症例がそれぞれ術後補助化学療法を施行した際に受ける恩恵についても解析を行った。

【結果】リンパ節転移巣が2000 $\mu$ m以下である症例は2000 $\mu$ mより大きい群と比較し予後に有意差を認めなかった。更にリンパ節転移巣が1000 $\mu$ mをcut-off値として分類すると、同様に予後に有意差を認めなかった。一方、cut-off値を1500 $\mu$ mとした場合、微小転移(LNMM)群は42例、非微小転移(positive-LNM)群は78例存在し、5年全生存率 {5-year overall survival (5-year OS)} はそれぞれ76.8%、52.8%(Log-rank test; p=0.012)であった。従って、LNMM群はpositive-LNM群と比較し有意に予後が良好であった。また、LNMM群とpathological N0 (pN0) 症例の比較では5-year OSに有意差を認めなかった(L

NMM 76.8% vs pN0 88.6%, Log-rank test;  $p=0.161$ )。Cox比例hazardモデルにおいても、年齢、性別、深達度、リンパ節郭清個数、リンパ管浸潤、静脈浸潤、腫瘍径、組織型、肉眼型、術後補助化学療法、リンパ節微小転移を変数として解析すると、LNMM群( $p=0.016$ )、リンパ節郭清個数( $p=0.049$ )、補助化学療法の有無( $p=0.002$ )が独立した予後因子として選択された。positive-LNM群におけるサブグループ解析では術後補助化学療法を施行した群で非施行群と比較し、5-year OSは有意に予後が良好であったが(術後補助化学療法あり 67.0% vs なし 37.7%, Log-rank test;  $p=0.003$ )、LNMM群におけるサブグループ解析では術後補助化学療法の有無で予後に有意差を認めなかった(術後補助化学療法あり 77.6% vs なし 74.9%, Log-rank test;  $p=0.332$ )。

【考察】LNMM群はpositive-LNM群と比較して予後良好の傾向があった。また、LNMM群は術後補助化学療法の有無で予後に有意差を認めなかった。従って、LNMM群は予後が良好であるため、リンパ節微小転移であれば、高齢者や有害事象などのリスクの高い症例に対して、術後補助化学療法を省略できる可能性が示唆された。

【結論】胃癌リンパ節の微小転移を1500 $\mu\text{m}$ 以下として検討すると、LNMM群はpositive-LNM群に対して予後良好、かつ、リンパ節転移を認めない症例と同等の予後であった。また、LNMM群においては術後補助化学療法の有無で予後に有意差は認めなかった。従って、pN1胃癌においてLNMMは予後因子の一つとして選択され、リンパ節微小転移であれば、良好な予後であるために術後補助化学療法の省略を考慮する可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

胃癌においてリンパ節転移は予後不良因子の一つであり、胃癌の手術治療後においてリンパ節転移を認めた症例には術後補助化学療法を追加することで予後の改善に貢献している。しかし、化学療法に伴う有害事象も多く、その適応は慎重に判断する必要がある。胃癌取り扱い規約などのTNM分類においてリンパ節微小転移について定義もある。しかし、微小転移の予後に及ぼす影響は不明であり、その意義についてはこれまで明らかになっていない。

このような背景から、山本氏は本学位論文において、胃癌におけるリンパ節微小転移が予後に及ぼす影響について検討を行った。山梨大学において胃癌と診断され手術による根治切除治療が行われた症例を対象とし、病理組織学的にpN1(リンパ節転移2個以下)と診断された120例のリンパ節の腫瘍径と、背景因子、臨床的因子、組織学的因子、および予後との関連について後方視的に検討が行われた。その結果、リンパ節微小転移のcut-off値を1500マイクロメートルとすると、1500マイクロメートル以下の微小転移群は、それ以上の大きさの非微小転移群と比較し、有意に予後が良好であり、また、非微小転移群では、術後補助化学療法の施行群は非施行群と比較し5年生存率が有意に良好であったが、微小転移群では、術後補助化学療法の施行群と非施行群とに5年生存率の有意差は認められなかったことが示された。これらの結果から、1500マイクロメートルをcut-off値とする予後良好な微小転移群には、術後補助化学療法を省略できる可能性が示唆されるとの結論に至った。

本学位論文において、120例という多くの手術症例を対象として、微小転移が含まれる転移リンパ節とその背景因子について検討が行われている。今回新たに1500マイクロメートルという転移巣の大きさに着目することで、予後に関与するcut-off値を見出しており、新たな転移巣の基準作成を試み

ている。この基準によると微小転移の予後は良好であり術後補助化学療法の効果のみられなくなることを見出し、微小転移を有する転移巣には術後補助化学療を省いても予後を低下させず、コントロールできる可能性を新たに示している。これらの結果を臨床応用できれば、高齢者や化学療法により副作用のリスクが高い患者に対し過度の治療介入を避けることで、治療負担軽減やQOL改善という恩恵をもたらす可能性が期待される。今後さらに、本結果の検証と臨床応用、分子メカニズムなど機序へ踏み込んだ検討への展開を期待する。

学位論文の背景、結果、考察とも明快で理解しやすいものであり、適切な結論が導かれていると考えられた。また、プレゼンは明快で分かりやすく、質問に対しても丁寧に適切に回答されており、人物的にも真摯さおよび誠実さが感じられるものであった。

以上より、本学位論文は学位に十分値するものであると審査委員全員一致で評価した。