

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 538 号	学位申請者	原口 尚士
審査委員	主査	大脇 哲洋	学位
	副査	橋口 照人	副査
	副査	谷本 昭英	副査
			博士 (医学)
			井戸 章雄
			上野 真一

主査および副査の5名は、令和2年1月21日、学位申請者 原口 尚士 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 腫瘍径と深達度の2つで規定を試みた背景や強い動機は何か。

(回答) 現在の胃癌TNM分類では、T因子は垂直方向の壁深達度のみしか注目されていない。腫瘍の水平方向の広がり(腫瘍径)にも注目し、胃癌の予後予測にどのような臨床的意義を持っているのかに着目した。

質問2) 病理型や遺伝子異常(HER2の増幅など)を加味していないが、病理型やHER2のあるなしでもPTSは有用か。

(回答) 病理型やHER2発現の有無にも関係なく、PTSは腫瘍悪性度や予後と相関した。

質問3) スキルス胃癌のような浸潤傾向の強い癌と高分化腺癌を同様のサイズで規定しているが比較して良いか。

(回答) 今回我々の提唱したPTSは、切除標本のHE診断による病理診断に基づいているため、スキルスタイプの胃癌でも正確に悪性度や予後を予測できると考える。

質問4) なぜstageが多変量解析に含まれていないのか。

(回答) 今回対象としたstage I~IIIを決定するのは、深達度とリンパ節転移である。深達度は、PTSの因子のひとつであり、リンパ節転移も単独の因子として多変量解析に含んだためstageは除外した。

質問5) 方法論について、深達度はpT分類なのかcT分類か。pTは病理レポートから持ってきたのか。

(回答) 病理診断に基づいてpT分類を用いた。

質問6) pN、Ly、vも病理レポートからか。Ly、vは施設間で差があるがどうか。

(回答) リンパ節転移(pN)やリンパ管侵襲(Ly)、静脈侵襲(v)も病理診断に基づいて検討した。リンパ管侵襲や静脈侵襲の評価は、施設間での格差があると想定されるが、今回の検討における病理診断は全て当院で評価している。

質問7) 単純な分類の方が良いと思うが、PTSの利点は何か。

(回答) TNM分類では、深達度やリンパ節転移、遠隔転移の3つの因子で決定される。PTSでは腫瘍径と深達度という2つの腫瘍因子のみでより単純に算出可能である。

質問8) 現在の胃癌のTNM分類のT因子に大きさが入っていないのは何故か。

(回答) 腫瘍径の大きい早期癌もあるため、歴史的に深達度が重視されてきたことに起因していると考えられる。

質問9) PTSはoriginalか。

(回答) PTSとして3群に層別化するgrading systemは、初めての報告となる。

質問10) Sizeを45mmとした理由は何か。

(回答) 胃癌のリンパ節転移は、重要な予後因子のひとつであり、腫瘍径によるリンパ節転移の有無を識別するためのROC解析を用いてカットオフ値を45mmに設定した。

質問11) 対象に術前化学療法が行われた症例が含まれるか。術後化学療法はどの症例に行われたか。

(回答) 本研究では術前化学療法の症例は除外され、stage II/III症例に対して術後補助化学療法が行われている。

## 最終試験の結果の要旨

質問 1 2) 対象は遠隔転移のない胃癌か。非根治切除例も入っているか。

(回答) 遠隔転移を有する stage IV 症例は、除外されている。非根治切除症例も含まれていない。

質問 1 3) 術式(Total gastrectomy と subtotal gastrectomy)での予後の差はあるか。Total gastrectomy と subtotal gastrectomy の割合はどれくらいか。

(回答) 胃全摘術 (Total gastrectomy)と非胃全摘術 (subtotal gastrectomy)は、それぞれ 73 例 (29.6%)と 174 例 (70.4%)であった。5年生存率は、それぞれ 67.0%と 90.8%であり、有意に胃全摘群が不良であった ( $P<0.0001$ )。

質問 1 4) PTS 0 での死因は何か。

(回答) PTS 0 で 2 例の死亡例を認めているが、胃癌リンパ節再発と全身性エリテマトーデスによる他病死である。

質問 1 5) 胃全摘は別として残胃癌の発生はどうだったか。

(回答) 今回の検討では、6 例の残胃癌症例が含まれている。

質問 1 6) 深達度とリンパ節転移が解離する頻度はどれくらいか。

(回答) リンパ節転移症例は、pT1: 17.4%, pT2: 53.0%, pT3: 74.6%, pT4: 81.1%であった ( $P<0.0001$ , Table 1)。

質問 1 7) Ohashi らの TI(Tumor Index)分類との違いは何か。

(回答) TI 分類は、深達度 T の数字(T1-T4)に腫瘍サイズ(mm)を乗じて算出され、TI:180 以上と 180 未満の 2 群に分類している。深達度と腫瘍径を用いる点では同じだが、PTS では 3 群に細かく層別化している点も異なる。

質問 1 8) 腫瘍が大きくなるとなぜ転移が増加するのか。分子的なメカニズムをどう考えるか。

(回答) 癌遺伝子や癌抑制遺伝子の異常から癌細胞は浸潤・転移に関与する遺伝子に変異が起こり、浸潤・転移能を持つ。細胞-細胞間や細胞-基質間の接着機構の異常から、癌細胞は原発巣の細胞集団から離れやすくなり、周囲の間質成分を分解して移動後、血管やリンパ管などの内皮細胞層を通過して循環器系に入り、全身に転移すると考えられる。腫瘍サイズの増加は腫瘍量の増加からその頻度が増えるため、転移しやすくなると考えられる。

質問 1 9) 本研究で用いた PTS は大腸癌ではどうか。

(回答) 同じ管腔臓器である大腸癌でも胃癌同様に壁深達度と腫瘍径を用いた PTS が有用となる可能性が高い。

質問 2 0) 術前に予後等がわかれば利点が大きいと思われる。Clinical な術前の段階での指標でもできるか。

(回答) 今回は、切除標本からの病理学的な結果を検討したものである。現在、術前画像診断の精度は向上しており、手術前の臨床的な評価に基づく PTS も有用となる可能性が期待される。

質問 2 1) 例えば PTS2 の場合、郭清範囲を変えるか。

(回答) 今回の PTS 分類は、術後の病理学的な診断に基づいて決定されるため術中にリンパ節郭清範囲を変更することは不可能であるが、術前診断に基づく PTS が悪性度や予後と相関すれば手術術式に反映することができると考える。

質問 2 2) 化学療法の選別にも有用か。

(回答) 例えば高悪性度と予想される PTS 2 の stage I 症例に化学療法の導入が考慮される。

質問 2 3) 占居部位に関してはどうか。

(回答) 一般に上部胃癌の悪性度は高いとされており、今回の症例で胃上部(U領域)、胃中部(M領域)、胃下部(L領域)の占居部位と PTS との関係を検討すると、有意に胃上部癌のスコアが高値であった( $P=0.004$ )。

質問 2 4) 食道胃接合部癌でも同じことが言えるか。

(回答) 今回の検討には、食道胃接合部癌の症例は含まれていなかった。今後検討していきたい。

質問 2 5) PTS と PET との相関はありそうか。

(回答) 胃癌の原発巣における PET 集積率の感度は他癌腫に比較して悪く、臨床的意義も不明である。今回は検討していないが、相関しない可能性も考えられる。

質問 2 6) Table 4 の多変量解析での PTS の Hazard ratio が 2.86 と高いことが言いたいことではないか。

(回答) 多変量解析において PTS は、リンパ節転移よりも Hazard ratio が高く、唯一の独立した予後因子となった。リンパ節転移以上の予後予測因子となる可能性を示唆している。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。