

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 702 号	学位申請者	佐竹 霜一
審査委員	主査	井戸 章雄	学位 博士 (医学)・歯学・学術)
	副査	上野 真一	副査 井上 博雅
	副査	東 美智代	副査 上田 和弘
<p>主査および副査の5名は、令和5年3月22日、学位申請者 佐竹 霜一 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。</p> <p>質問1) 実臨床では適格基準によって治療を決めているか。 (回答) 実臨床では不適格基準該当症例でも化学療法を行っている。不適格基準に該当する症例では、投与量の減量や休薬期間の延長などのマネジメントを行うことが多い。</p> <p>質問2) CS (Conversion surgery) と予後の関係はあるか。 (回答) 後ろ向き解析による報告が多数行われ、CSの予後延長効果が示されているが、エビデンスがまだ十分ではないため胃癌治療ガイドラインでは、弱く推奨するとの位置付けとなっている。</p> <p>質問3) 適格症例と不適格症例では化学療法の種類などは異なるのか。 (回答) 胃癌治療ガイドラインに沿って化学療法の薬剤選択が行われるが、不適格症例では併用療法ではなく、より副作用の少ない単剤療法での化学療法を導入する場合もある。</p> <p>質問4) CSに至るまでの栄養療法などの具体的な内容は。 (回答) 経腸栄養の早期導入や食欲増進作用のあるグレリン様作動薬 (アナモレリン) の投与などがある。</p> <p>質問5) 本研究における症例登録時期での予後の違いはないか。 (回答) 今回の研究では検討していないが、胃癌に対して分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤などの新規薬剤が導入されたことで予後は向上していることを当科より報告している (In Vivo; 36: 409-415, 2022)。</p> <p>質問6) 適格・不適格基準がちょうど半分に割り振られた理由はあるか。 (回答) 今回の研究で割り振った結果が偶然半数となった。</p> <p>質問7) 本研究における化学療法の投与量はどのようにしているか。 (回答) 添付文章をもとに投与量を決定しているが、不適格症例では腎機能低下例などが多いため減量投与となる傾向が強い。今回の研究では、適格症例と不適格症例における投与量の違いは検討していない。</p> <p>質問8) 生化学的なデータによる検討はしたか。 (回答) 今回の研究では解析していないが、非常に興味深いので今後検討したいと考えている。</p> <p>質問9) CSの予後因子の解析はしたか。また腹腔鏡手術と開腹手術の予後に違いはあるか。 (回答) 今回の研究では、予後因子の解析まで行っていないが、当科から肝転移を伴う胃癌に対するCSのための予後因子は、リンパ節転移と腹膜播種であること (Oncology; 98: 273-279, 2020)、腹膜播種を伴う胃癌に対する予後因子は、リンパ節転移や遠隔転移部位の個数、組織型であること (Oncology; 98: 798-806, 2020) を報告している。また日常診療ではCSの多くを開腹術で行っており、今後は腹腔鏡手術の導入も含めて検討していきたいと考えている。</p> <p>質問10) 胃癌患者に対して化学療法を先に行う症例の定義は。 (回答) 胃癌治療ガイドラインでは術前補助化学療法は、まだ明確な推奨はできないとの位置づけとなっている。現</p>			

最終試験の結果の要旨

(102)

行の術前補助化学療法に関する臨床試験の対象は、大型3型胃癌や4型胃癌、Bulkyリンパ節を伴う胃癌である。

質問1 1) リンパ節転移や深達度での予後に差はあるか。

(回答) 今回の研究では、リンパ節転移や深達度での予後に有意差は認められなかった。

質問1 2) 胃癌HER2陽性の化学療法の効果はどうか。

(回答) 第三相比較試験のToGA試験では、トラスツズマブの上乗せ効果が腫瘍奏効や予後に関して認められており(Lancet; 376: 687-97, 2010)、当科からもHER2陽性胃癌に対するトラスツズマブ併用療法の腫瘍奏効は高く、特に奏効症例に対するCSは予後向上に寄与することも報告している(Surg Today; 52: 1721-1730, 2022)。

質問1 3) CSに至らない症例の原因は何か。

(回答) CSの適応は、少なくともPS (Performance status) 0-2、化学療法後の腫瘍奏効が増悪していない、癌遺残のないR0切除が可能な3点が挙げられる。CSに至らない原因として化学療法後の腫瘍増悪が最も多いと考える。

質問1 4) 適格症例と不適格症例での有害事象に違いはあるか。

(回答) 今回の研究では詳細に検討していないが、不適格症例は有害事象も多いため本研究で示された様に2次化学療法や3次化学療法への導入率も低いと考えている。

質問1 5) 今回の症例は多臓器転移なのか、多発転移なのか。

(回答) 本研究では遠隔転移を伴うstage IV胃癌を全て対象としているため多臓器転移や多発転移も含まれている。

質問1 6) 今回のCSでは転移巣の切除はすべて行っているか。

(回答) 原発巣は全例切除されているが、化学療法で遠隔転移が消失していれば転移巣切除が行われなかった症例も含まれている。

質問1 7) 高齢者に対する化学療法の投与量で注意している点はなにか。

(回答) 高齢者は特に腎機能低下症例が多い。胃癌に対する化学療法のキーとなる薬剤のほとんどが腎機能に影響を与えるため、クレアチニクリアランスを測定し、投与量を決定している。また本研究でも示された様に実臨床ではPSも重要な因子であり、PS不良症例には投与量を減量して開始することが多い。

質問1 8) 不適格でCSを行った症例の方が、適格でCSを行った症例よりも予後が良いように見える理由は。

(回答) 今回の研究では、不適格症例でCSまで至った症例は、適格症例に近い臨床的背景があることが予想される。

質問1 9) 栄養療法の効果が期待できる症例の評価方法はあるか。

(回答) 現時点では、明確なものは示されていない。当科での切除不能進行胃癌に対する検討で血液検査から測定可能なフィブリノーゲンや好中球/リンパ球比、血小板/リンパ球比は、化学療法に対する腫瘍奏効や予後と有意に相関することを報告している(Oncology; 90: 186-92, 2016.) (BMC Cancer; 19: 672, 2019)。

質問2 0) 胃全摘と胃亜全摘での予後に差はあるのか。

(回答) 胃全摘に比較して胃亜全摘では、術後合併症が少なく、予後良好な傾向があると報告されている(Langenbecks Arch Surg; 390: 148-55, 2005)。特に高齢者で胃亜全摘的臨床的有用性が高いとされ、近年胃の穹窿部を残す胃亜全摘にすることで摂食亢進ホルモンであるグレリンが術後も保持され、他の術式に比較して有意に術後の体重減少が少なく、アルブミンやヘモグロビンも維持されていたとの報告もある(Gastric Cancer; 21: 500-507, 2018)。

質問2 1) 本研究でのCSの術式は。

(回答) 本研究では63例にCSを行っており、その内訳は38例の胃全摘術、5例の噴門側胃切除術、18例の幽門側胃切除術、2例の食道亜全摘術となっている。

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。