



Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early remnant gastric cancer: a retrospective multi-center study

津田, 一範

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8696号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100485880>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early remnant gastric cancer: a retrospective multi-center study

術後残胃に発生した早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の長期予後に関する検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

消化器内科学

(指導教員：児玉 裕三教授)

津田 一範

論文要旨

【目的】

リンパ節転移の危険性が極めて低い早期胃癌に対する標準治療として内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は広く普及している。胃切除術後の残胃に発生した早期胃癌（ERGC）に対しても、通常胃と同様に ESD が行われている。ERGC に対する ESD は、狭い作業スペースや重度の粘膜下層の纖維化、縫合線上のステープルの存在などにより技術的に困難であることが知られている。過去の研究では ERGC に対する ESD の良好な長期予後が報告されているが、いずれも先進単施設からのものであり、一般病院を含む多施設研究は報告がない。また、日本の胃癌診療ガイドラインは 2018 年の改訂により早期胃癌に対する ESD の新たな根治基準が提唱され、2020 年に更新された。本研究は、大規模な多施設データベースを用いて、最新ガイドラインの根治基準に準じて ERGC に対する ESD の長期成績を調査することを目的とした。

【対象と方法】

2009 年 4 月から 2019 年 3 月までに神戸大学および 11 の関連病院において ERGC に対して ESD を施行した 256 症例 270 病変を特定した。このうち、ESD 後の局所再発や異時性多発癌に対する ESD を行った 9 症例、術後病理検査で進行癌であることが判明した 3 症例、胃癌に対する胃切除術から ESD 後の再発までの期間が 3 年未満であった 2 症例を除外して、242 症例 256 病変を対象とした。対象症例の臨床病理学的特徴および転帰に関する情報を後ろ向きに調査し、Kaplan-Meier 法を用いて長期予後について検討した。

ERGC に対して ESD が施行された症例の根治度は最新の胃癌診療ガイドラインに従って、術後の病理所見に基づき評価され、それぞれ A、B、C-1、C-2 に分類された。同時多発病変の治療がなされた 12 症例は、より重度の根治度に分類された。根治度 A および B の患者は定期的な内視鏡、画像検査による経過観察がなされた。根治度 C-1 ではリンパ節転移のリスクは低く、再 ESD、追加手術、内視鏡的凝固療法、慎重な経過観察の中から方針が選択された。根治度 C-2 の患者は追加手術が標準的な治療法であるが、高齢や重度の合併症を理由に追加手術を希望しない患者には、十分な説明のもとで経過観察が行われた。

根治度と術後の管理方針に基づき、対象症例を 2 群に分類した。根治度 A/B/C-1 で経過観察された患者および根治度 C-2 で追加外科手術を受けた患者を「ガイドライン準拠群」、根治度 C-2 であるが年齢や基礎疾患などの理由により追加外科手術を受けなかった患者を「ガイドライン非準拠群」と定義して、両群の長期予後を log-rank 検定を用いて比較した。

さらに、胃の ESD の施行症例数に応じて、本研究の実施施設を 2 つの病院カテゴリーに分類した。本研究では、2019 年に胃 ESD 症例を 100 例以上施行した病院を high volume

hospital、100 例未満を non high volume hospital と定義した。病院カテゴリー毎の長期予後を log-rank 検定を用いて比較した。

【結果】

対象患者の根治度の分布は根治度 A が 167 例、根治度 B が 7 例、根治度 C-1 が 10 例、根治度 C-2 が 55 例であった。根治度 A と B の患者はガイドラインに従って経過観察された。根治度 C-1 の患者 10 例は、内視鏡所見で癌の遺残が認められなかったため、全例が経過観察された。根治度 C-2 の症例のうち 12 名は追加手術を受け、残りの 43 例は高齢や合併症のため追加手術は行わず経過観察された。

追跡期間中央値 48.4 か月の間に、対象 242 症例のうち 4 名が胃癌死し、35 名が他病死した。胃癌死した 4 症例のうち、3 例は根治度 C-2 で追加手術を受けなかった患者であり、もう 1 例は根治度 A に分類されたが ESD 後に異時性胃癌で死亡した症例であった。8 症例に ESD 後再発がみられ、再発形式の内訳は局所再発 6 例と遠隔転移再発 2 例であった。局所再発症例の根治度は C-1 が 2 例、C-2 が 4 例であった。局所再発の 6 例のうち、5 例は追加外科手術または再 ESD を受け、1 例は追加治療を拒否した。この 1 例のみが胃癌死した。遠隔転移再発した 2 例の根治度はいずれも C-2 で追加外科手術を受けなかった患者であり、2 例とも胃癌死した。

全 242 症例の 5 年全生存 (OS) 率は 81.3%、5 年疾患特異的生存 (CSS) 率は 98.1% であった。また、ガイドライン準拠群とガイドライン非準拠群の CSS を比較したところ、ガイドライン非準拠群で有意に CSS が短かった (p 値=0.0014)。さらに、病院カテゴリー毎に予後を比較した。5 年 OS 率および CSS 率は、それぞれ high volume hospital で 80.4% および 97.6%、non high volume hospital で 87.3% および 100% であり、2 つのカテゴリー間で患者の OS と CSS のいずれにも有意な差はなかった。

【考察】

本研究は、大規模な多施設データベースを用いて ERGC に対する ESD の長期予後を調査し、non high volume hospital での予後が high volume hospital での予後と同様に良好であるかどうかを検討した初めての研究である。本研究の強みは、先進施設と一般病院の両方を含む多施設デザインであること、過去最大の症例数での研究であること、そして最新のガイドラインの根治基準に準じていることである。

本研究での ERGC に対する ESD の 5 年 CSS 率は 98.1% と非常に高く、先行研究と比較しても同等に良好であった。一方、本研究の 5 年 OS 率は既報に比べると低かった。既報では重度の合併症を有する患者ほど、胃 ESD 後の全生存率が悪くなることが報告されている。本研究における患者の年齢中央値は先行研究と同じ（74 歳）であったが、併存疾患に関する詳細な情報が得られなかつたためこの原因は明らかではない。

根治度 A/B/C-1 の症例および C-2 で追加手術を受けた症例に比べ、根治度 C-2 で追加手術を受けなかった症例では有意に CSS 率が低かった。また経過観察中に局所再発をきたした症例に関しては、追加外科手術または再 ESD を受けることで長期生存が得られている。これらの結果は、ERGC に対する ESD は、最新のガイドラインに従って管理すれば長期生存につながることを示唆している。

異時性多発癌で死亡した 1 例を除くと、本研究では胃外の転移再発は 2 例で、いずれも根治度 C-2 の症例であった。過去の報告では残胃癌の外科手術後の再発はリンパ節転移よりも遠隔転移として起こる傾向が示唆されている。本研究では、胃外転移の 2 例はいずれも遠隔転移であり、ERGC に対する ESD の非治療例でも遠隔転移を伴う再発を来しやすいと考えられる。

本研究では、high volume hospital と non high volume hospital の間で OS と CSS のいずれにも有意差はなかった。この結果から、ERGC に対する ESD 後にガイドラインに沿った適切な管理を行うことで、病院の症例数にかかわらず良好な長期予後が得られることが示唆された。早期胃癌に対する非治癒的 ESD の長期予後を病院の症例数別に調査した先行研究では、病院の症例数は CSS 率に影響を与えないという結果であった。しかし、年間胃 ESD 症例数が 100 例未満の施設では、100 例以上の施設に比べ OS が有意に低かった。その理由として、多数の症例を扱う病院では併存疾患を持つ患者がより多いためと推測されていた。本研究では、high volume hospital では潰瘍所見を有する病変が有意に多かった。これらの病変は、ESD 難度が高いと予想され先進医療機関に紹介された可能性がある。

【結論】

ERGC に対する ESD の長期予後は、一般病院を含む多施設共同研究において良好であった。ERGC に対する ESD は病院の症例数に関係なく広く適用できることが示され、最新のガイドラインに沿った管理を行うことが長期生存につながる。

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 3298 号	氏名	津田 一範						
論文題目 Title of Dissertation	<p>Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early remnant gastric cancer : a retrospective multi-center study</p> <p>術後残胃に発生した早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の長期予後に関する検討</p>								
審査委員 Examiner	<table> <tr> <td>主査 Chief Examiner</td> <td>福山 隆司</td> </tr> <tr> <td>副査 Vice-examiner</td> <td>坂口 一彦</td> </tr> <tr> <td>副査 Vice-examiner</td> <td>朴地 吾弘</td> </tr> </table>			主査 Chief Examiner	福山 隆司	副査 Vice-examiner	坂口 一彦	副査 Vice-examiner	朴地 吾弘
主査 Chief Examiner	福山 隆司								
副査 Vice-examiner	坂口 一彦								
副査 Vice-examiner	朴地 吾弘								

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【目的】

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)はリンパ節転移の危険性が極めて低い早期胃癌に対する標準治療として広く普及している。胃切除術後の残胃に発生した早期胃癌(ERGC)に対するESDは技術的に困難であることが知られており、過去にはその良好な長期予後が報告されているが、いずれも先進単施設からのものである。また、日本の胃癌診療ガイドラインでは2018年の改訂により早期胃癌に対するESDの新たな根治基準が提唱された。本研究は、大規模な多施設データベースを用いて、最新ガイドラインの根治基準に沿ってERGCに対するESDの長期成績を調査することを目的とした。

【方法】

2009年4月から2019年3月までに神戸大学および11の関連病院においてERGCに対してESDを施行した242症例256病変を対象とした。対象症例の臨床病理学的特徴および転帰に関する情報を後ろ向きに検討した。

対象症例の根治度は最新の胃癌診療ガイドラインに従って、術後の病理所見に基づき評価され、それぞれA、B、C-1、C-2に分類された。根治度と術後の管理方針に基づき、対象症例を2群に分類した。根治度A/B/C-1で経過観察された患者および根治度C-2で追加外科手術を受けた患者を「ガイドライン準拠群」、根治度C-2であるが年齢や基礎疾患などの理由により追加外科手術を受けなかった患者を「ガイドライン逸脱群」と定義して、両群の長期予後をlog-rank検定を用いて比較した。

さらに、胃のESDの施行症例数に応じて、本研究の実施施設を2つの病院カテゴリーに分類した。本研究では、2019年に胃ESD症例を100例以上施行した病院をhigh volume hospital、100例未満をnon high volume hospitalと定義し、両者の長期予後をlog-rank検定を用いて比較した。

【結果】

対象のうちESDを完遂できたのは239例で、根治度の分布は根治度Aが167例、根治度Bが7例、根治度C-1が8例、根治度C-2が57例であった。根治度AとBの患者はガイドラインに従って経過観察された。根治度C-1の患者8例は、内視鏡所見で癌の遺残が認められなかつたため全例でガイドラインの推奨する方針の中から経過観察が選択された。根治度C-2の症例のうち12名はガイドラインの推奨に従い追加手術を受け、残りの45例は高齢や重度の基礎疾患を理由に追加手術を希望せず経過観察された。

追跡期間中央値48.4か月の間に、対象242症例のうち4名が胃癌死し、35名が他病死した。胃癌死した4症例のうち、3例は根治度C-2で追加手術を受けなかった患者であり、もう1例は根治度Aに分類されたがESD後に異時性胃癌で死亡した症例であった。8症例にESD後再発がみられ、再発形式の内訳は局所再発6例と遠隔転移再発2例であった。局所再発症例の根治度はC-1が2例、C-2が4例であった。局所再発の6例のうち、5例は追加外科手術または再ESDを受け、1例は追加治療を拒否した。この1例のみが胃癌死した。遠隔転移再発した2例の根治

度はいずれも C-2 で追加外科手術を受けなかった患者であり、2 例とも胃癌死した。

全 242 症例の 5 年全生存(OS)率は 81.3%、5 年疾患特異的生存(CSS)率は 98.1% であった。また、ガイドライン準拠群ではガイドライン逸脱群と比較して有意に CSS が長かった(p 値 =0.0014)。さらに、high volume hospital と non high volume hospital の間には OS と CSS のいずれにも有意な差はなかった。

【考察】

本研究は、大規模な多施設データベースを用いて ERGC に対する ESD の長期予後を調査し、non high volume hospital と high volume hospital での予後を比較検討した初めての研究である。本研究の強みは、先進施設と一般病院の両方を含む多施設デザインであること、過去最大の症例数での研究であること、そして最新のガイドラインの根治基準に準じていることである。

本研究での ERGC に対する ESD の 5 年 CSS 率は 98.1% と非常に高く、先行研究と比較しても同等に良好であった。一方、本研究の 5 年 OS 率は既報に比べると低かった。重度の合併症を有する患者では、胃 ESD 後の OS が悪くなることが報告されている。本研究における患者の年齢中央値は先行研究と同じ(74 歳)であったが、併存疾患に関する詳細な情報が得られなかつたためこの原因は明らかではない。

ガイドライン準拠群では、ガイドライン逸脱群に比べ有意に CSS 率が高かった。また経過観察中に局所再発をきたした症例は、追加外科手術または再 ESD により長期生存が得られた。これらの結果は、ERGC に対する ESD は、最新のガイドラインに従って管理すれば長期生存につながることを示唆している。

本研究では、high volume hospital と non high volume hospital の間で OS と CSS のいずれにも有意差はなかった。この結果から、ERGC に対する ESD は病院の症例数にかかわらず良好な長期予後が得られることが示唆された。

【結論】

ERGC に対する ESD の長期予後は、一般病院を含む多施設共同研究において良好であった。ERGC に対する ESD は病院の症例数に関係なく広く適用できることが示され、最新のガイドラインに沿った管理を行うことが長期生存につながるとした点で価値ある業績である。

よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。