

氏 名	竹林 克士
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第713号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成26年 9月10日
学位論文題目	Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer (胃癌患者における術中散布癌細胞による腹膜転移形成)
審査委員	主査 教授 杉原 洋行 副査 教授 九嶋 亮治 副査 教授 安藤 朗

論文内容要旨

※整理番号	719	(ふりがな) 氏名	たけはやし かつし 竹林 克士
学位論文題目	Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer (胃癌患者における術中散布癌細胞による腹膜転移形成)		
<p>【目的】 進行胃癌に対する胃切除術とD2リンパ節郭清は、本邦の標準術式であり、世界に誇る治療成績をあげてきた。しかし、進行胃癌では、たとえ治癒切除がなされても術後に腹膜播種再発をきたすことが多い。腹膜再発をきたす機序やその治療法に関しては、いまだ一定の見解を得ていないのが現状である。今回、我々は、手術により癌細胞が腹腔内へ散布されることが腹膜再発の一因として考えた。外科手術中に癌細胞が散布されているならば、手術操作による癌細胞散布の予防処置や散布された癌細胞を治療する処置を手術中に行う必要があり、現在の癌治療における手術療法を大きく転換しなければならない可能性がある。</p> <p>【方法】 平成21年12月から平成23年9月までに施行した根治手術を目的とした胃癌切除症例102例を対象とした。①胃切除・リンパ節郭清前後の洗浄腹水を採取し、細胞診、CEAおよびCK20をマーカーとしたRT-PCR、細胞培養にて癌細胞の存在を検討した。散布癌細胞の増殖能の評価として、Ki-67染色を行った。さらに術中散布癌細胞を培養し、Scid miceの腹腔内に投与し、その腫瘍形成性を評価した。②対象患者の腹膜転移の無再発生存期間をKaplan-Meier法で検討した。また、Ki-67陽性細胞が検出された症例において腹膜播種再発率を検討した。</p> <p>【結果】 ①術前洗浄腹水において、102例のうち57例はRT-PCRで腫瘍細胞の存在を認めなかった。この57例のうち、35例の術後洗浄腹水にRT-PCRで腫瘍細胞の存在を認めた。この35例の術後洗浄腹水のうち24例では細胞培養にて癌細胞の増殖を認め、全例Ki-67染色も陽性であった。この24例のうち4例において細胞培養にて増殖させた術中散布癌細胞はマウスの腹腔内で腫瘍を形成し、病理組織学的に原発巣と同様の低分化型腺癌であることを確認した。②術後洗浄腹水でPCR陽性となった症例の腹膜転移の無再発生存期間は陰性例と比較して有意に不良であった ($p < 0.05$)。また、術前PCR陰性であったが術後に陽性転化した症例と術前からPCR陽性であった症例においては有意差を認めなかった ($p = 0.412$)。術後洗浄腹水でPCR陽性であった35例のうち、生きた散布癌細胞が証明された24例のうち11例(45.8%)で腹膜再発が認められた。生きた散布癌細胞が検出されなかった11例においては1例(9%)に腹膜再発を認めた。Ki-67陽性の細胞が検出された症例では有意に腹膜再発率が高かった ($p = 0.033$)。</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

【考察】 胃癌根治手術において、特に進行例では遊離癌細胞が腹腔内に散布されていた。術中に生きた癌細胞が腹腔内に散布されており、それらは腹膜播種を形成する能力をもつことが証明された。術前洗浄腹水でPCR陰性であったが術後に陽性となった症例は術中に癌細胞が散布されたと考えられる。それらは術前から洗浄腹水でPCR陽性であった症例と同等の臨床的意義があり、予後とも相関すると考えられた。

【結論】 進行癌症例においては術中に癌細胞が散布される可能性が高く、腹膜再発を起こすことが考えられる。今後の胃癌治療成績向上には、術中の癌細胞散布を防ぐ対策、また、散布癌細胞に対する術中治療が必要となると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	719	氏名	竹林 克士
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>進行胃癌では、治癒切除後にもかかわらず再発をきたすことが少なくなく、その多くが腹膜播種による。洗浄腹水中の腫瘍マーカー遺伝子 (CEA や CK20 等) の発現を RT-PCR で検出することによって、腫瘍細胞の残存を検出できると報告されてきたが、その残存腫瘍細胞の増殖能や造腫瘍能を確認した研究はなかった。本研究では、腫瘍細胞が手術中に散布される可能性に注目し、術前の腹腔洗浄液で RT-PCR 陰性、術後に陽性となった症例で、腹水中の腫瘍細胞の増殖能を確認し、その結果と術後再発との関係を検討し、以下の結果を得た。</p> <p>1) 術前の洗浄腹水で細胞診陰性の 102 例中、PCR でも陰性であった 57 例のうち、35 例で術後洗浄腹水の RT-PCR が陽性となった。この 35 例中 24 例で細胞培養にて癌細胞の増殖を確認し、そのうち 4 例では SCID マウスの腹腔内で癌細胞の腫瘍形成を確認した。</p> <p>2) 術後 3 年での無再発生存期率は、術後 RT-PCR 陽性例で、(術前の RT-PCR 陽性か陰性かにかかわらず) 陰性例より有意に低く、腹膜再発は、癌細胞の増殖が確認された 24 例中 11 例で認められ、癌細胞の増殖が確認されなかった 11 例中 1 例より有意に高率であった。</p> <p>本論文は、胃癌の腹膜再発について、新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 590 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 26 年 9 月 2 日)</p>			