第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Bilateral Risk Assessments of Surgery and Nonsurgery Contribute to Providing Optimal Management in Early Gastric Cancers after Noncurative Endoscopic Submucosal Dissection: A Multicenter Retrospective Study of 485 Patients

手術と経過観察双方のリスク評価は早期胃癌内視鏡的粘膜下層剥離術後非治癒切除症例の最適な治療方針決定に役立つ：485 名の患者を対象とした多施設共同遡及的研究

日本医科大学大学院医学研究科　消化器内科学分野
大学院生　池田（小泉）　英里子
Digestion, volume 103, number 4, 2022 掲載
DOI: 10.1159/000523972

早期胃癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を行い非治癒切除となった場合、ガイドラインでは原則的に追加外科手術を行うことが推奨されている。一方、非治癒切除症例中手術検体で実際にリンパ節転移を認める症例は 1-25%に留まることが報告されていることや、併存疾患や年齢から手術をためらう症例があるなどの理由から、実臨床では経過観察を選択する症例も少なくない。非治癒切除症例の治療方針を決定する際には、病変側因子ではリンパ節転移リスクを、患者側因子では手術リスクを考慮する必要がある。今回、早期胃癌 ESD 非治癒切除症例に対する、病変のリンパ節転移リスクと患者の手術リスクの比較を用いた個々の症例に応じた最適な治療方針決定のためのアルゴリズムを作成することを目的とした多施設共同遡及的観察研究を行った。

2011 年 10 月から 2018 年 9 月に 6 施設で分化型早期胃癌に対し ESD を行った結果、非治癒切除となり、かつ 6 ヶ月以上フォローされていた 485 例を対象とした。まず、全症例について臨床転帰を確認し、実際に選択された追加治療方針によって症例を手術群と経過観察群の 2 群に分類した。次に、臨床転帰を参考に、①手術検体で癌遺残を認めた症例、②手術はせず経過観察を行ったのちに癌再発が見つかった症例を手術推奨症例、③手術検体で癌遺残を認めなかった症例、④手術関連死亡症例、⑤ESD 後 2 年以内に他病死した症例を経過観察推奨症例と定義したうえで、全 485 例を手術推奨群と経過観察推奨症例のいずれかに分類した。

各症例について、リンパ節転移リスクを切除検体の病理因子からリンパ節転移を予測する代表的スコアリングシステム eCura system(Hatta W, et al. Am J Gastroenterol. 2017;112:874)

を用いて、また手術関連死亡リスクは本邦のビッグデータ National clinical database(NCD)のフィードバック機能であるリスクカリキュレーターを用いてそれぞれ算出した。そして、症例を手術推奨群と経過観察推奨群の 2 群に効率的に分類するためのリスク差（リンパ節転移リスクー手術関連死亡リスク）に関する ROC 曲線を作成し、最適カットオフ値およびその Area Under the Curve(AUC)を算出した。さらに、最適カットオフ値を用いてアルゴリズムにより推奨される治療方針と実際に選択された治療方針それぞれの推奨治療方針との一致率を比較することで、作成されたアルゴリズムの妥当性を評価した。

全 485 例中、322 例が追加外科手術、163 例が経過観察を選択していた。手術症例中、リンパ節、原発巣、またその両方での遺残がそれぞれ 33 例、25 例、5 例で認められた。手術関連死亡症例はなかった。手術症例中観察期間中央値 55 ヶ月で 4 例が再発し、うち 3 例が胃癌死した。一方、経過観察では観察期間中央値 38 ヶ月で局所再発が 4 例あり、うち 2 例が胃癌死した。手術検体で癌遺残がなかった手術症例 269 例中 4 例、経過観察で無再発であった 159 例中 6 例が ESD 後 2 年以内に他病死した。以上の臨床転帰より、上述の定義から、全 485 例は 57 例が手術推奨群、428 例が経過観察推奨群に分類された。

全症例について eCura system と NCD のリスクカリキュレーターで算出したリンパ節転移リスクと手術関連死亡リスクの平均値はそれぞれ 4.9%と 0.5%であった。症例を手術推奨群と経過観察推奨群のいずれかに分類するためのリスク差（リンパ節転移リスクー手術関連死亡リスク）に関する ROC 曲線作成の結果、最適カットオフ値は 7.85 であり、またその AUC は 0.689 であった。全症例について、リンパ節転移リスクが手術関連死亡リスクよりカットオフ値（7.85）以上である症例を手術推奨症例に、それ以外の症例を経過観察推奨症例に分類した場合、推奨治療方針との一致率は 73.2%であり、実際に選択された治療方針と推奨治療方針の一致率 44.5%よりも高かった。以上の結果から、リンパ節転移リスクが手術関連死亡リスクよりもカットオフ値（7.85）以上の時には少なくとも手術を推奨することが望ましいことが示された。

第二次審査では、①手術群、経過観察群に分けた評価基準は、②QOL を含めた検討は、③未分化型での検討は、④分子マーカによるリンパ節転移リスクの検討は、⑤正診できなかった症例はどのような症例か、正診率を上げるためにはどうするか、⑥病変部位、術式の違いによる検討は、⑦追加手術後再発した症例、経過観察後の局所再発症例はどのような症例か、などの質問があったが、いずれも本研究から得られた知見や過去の文献学的考察から的確な回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

今回の検討から、早期胃癌 ESD 非治癒切除症例における最適な治療方針決定に役立てる新たなアルゴリズムを提案し、今後の展開を期待できる成果が得られた。以上より、本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。