

## 学位論文の要旨

# Postoperative D-dimer elevation affects tumor recurrence and the long-term survival in gastric cancer patients who undergo gastrectomy

(手術後の D-dimer 上昇が胃癌患者の長期生存・再発に及ぼす影響)

September, 2020

(2020 年 9 月)

Kentaro Hara

原 健太郎

Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 外科治療学

(Doctoral Supervisor : Munetaka Masuda, Professor)

(指導教員 : 益田 宗孝 教授)



## 学位論文の要旨

# Postoperative D-dimer elevation affects tumor recurrence and the long-term survival in gastric cancer patients who undergo gastrectomy

(手術後の D-dimer 上昇が胃癌患者の長期生存・再発に及ぼす影響)

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-019-01603-x>

### 1. 背景

近年、血液凝固系の活性化が悪性腫瘍の血管新生、増殖、浸潤、転移などの機序に関わっていることが報告されており、さらに、様々な癌種において、長期予後と関係することが報告されている (Kanda et al., 2017 ; Diao et al., 2014 ; Liu et al., 2014). 一方、血液凝固系は、悪性腫瘍に対する手術侵襲によっても、血管内皮障害や炎症性サイトカインを介し亢進することが知られているが、悪性腫瘍の術後再発および生存に及ぼす影響は明らかではない。そこでわれわれは、胃癌患者に対する根治的切除後の凝固系活性を D-dimer を用いて評価し、術後の D-dimer 上昇と腫瘍再発・生存期間の関係から、胃癌術後の血中 D-dimer 値の臨床的意義を検討した。

### 2. 方法

2009 年 7 月~2013 年 7 月の期間に、神奈川県立がんセンターにおいて、胃癌に対して手術を施行した 680 症例を後方視的に調査し、(1) 特殊組織型、(2) 残胃癌、(3) 術前化学療法施行例、(4) 異時・同時他癌 (過去 5 年以内)、(5) 非根治的切除 (R1/2 切除)、(6) 術後 D-dimer 未測定例を除外した 448 例を本研究の対象とした。術後 7 日目の血中 D-dimer 値の中央値をカットオフ値として、術後低 D-dimer 群と術後高 D-dimer 群の 2 群に分類し、両群の臨床病理学的背景、全生存、無再発生存および初回再発部位を比較した。

### 3. 結果

術後 7 日目の D-dimer の中央値は 4.9  $\mu\text{g/ml}$  であり、術後高 D-dimer 群 230 例、術後低 D-dimer 群 218 例に分類された。両群の臨床病理学的背景の比較では、術後高 D-dimer 群で胃全摘、開腹手術、D2 郭清、脾摘、術後合併症の割合が有意に高く、手術時間・出血量が有意に多かった。また、術後高 D-dimer 群で腫瘍深達度はより高度であり、脈管侵襲も高頻度であった。一方で、pN 因子および pStage は両群に有意差を認めなかつ

た．術後 5 年全生存率は，術後低 D-dimer 群で 90.8%，術後高 D-dimer 群で 81.3%であり，有意に術後高 D-dimer 群で不良であった ( $p < 0.001$ )．また，術後 5 年無再発生存率は，術後低 D-dimer 群で 89.9%，術後高 D-dimer 群で 76.1%であり，有意に術後高 D-dimer 群で不良であった ( $p < 0.001$ )．単変量・多変量解析の結果，術後 D-dimer 高値は全生存（ハザード比 1.955, 95%信頼区間 1.158–3.303,  $p=0.012$ ），無再発生存（ハザード比 2.182, 95%信頼区間 1.327–3.589,  $p=0.002$ ）ともに独立した不良因子として選択された．また初回再発部位を比較すると，血行性転移および腹膜播種は有意に高 D-dimer 群で高頻度であった．一方，局所再発およびリンパ節再発は両群に有意差を認めなかった．

#### 4. 考察

本研究の結果から，胃癌術後 7 日目の血中 D-dimer の高発現は，有用な術後再発の予測因子であり，予後不良因子であることが示唆された．過去の研究においても，胃癌の長期予後と血液凝固系の関係が報告されているが（Kanda et al., 2017 ; Diao et al., 2014 ; Liu et al., 2014），これらの報告は全て術前の凝固系を評価したものであり，胃癌術後の D-dimer 値と長期予後との関係を 448 例という比較的大規模な症例数で報告した研究は本研究が初めてである．

周術期の血液凝固系亢進が腫瘍再発・長期生存に影響するメカニズムの仮説として，がん細胞・フィブリン-血小板複合体の形成促進による微小転移の増加・増大が考えられる．凝固系が亢進すると生成されるフィブリンが，がん細胞と血小板の間に介在し，がん細胞・フィブリン-血小板複合体が形成される．この複合体は血管内に浮遊するがん細胞（circulating tumor cells: CTCs）が，血流のずり応力による物理的破壊や NK 細胞による捕食から逃れることに関与する（Palumbo et al., 2005 ; Gay and Felding-Habermann, 2011）．さらにこの複合体は，がん細胞の血管壁への接着，血管外への遊走，腫瘍の血管新生・増殖などを促進する（Wojtukiewicz et al., 2016）．手術と術後合併症による生体侵襲によってもこの機序が活性化され，微小転移の増大や腫瘍再発に寄与する可能性がある．そして，フィブリンの最終分解産物である D-dimer は，フィブリンの合成・分解量を最もよく反映した指標といえ，術後 D-dimer 高値例はこのがん細胞・フィブリン-血小板複合体をより多く形成する可能性があり，胃癌術後の D-dimer 値は全生存および無再発生存不良のバイオマーカーとなったと考えられる．

本研究には，単一施設研究に起因する患者選択バイアスや他施設との周術期管理法の違い，D-dimer カットオフ値の決定方法，術前 D-dimer が未評価であること，至適な D-dimer 評価日の検討が不十分であることなど，いくつかの Limitation が挙げられるが，本研究は胃癌術後の D-dimer 値と腫瘍再発・長期生存の関係を示した初めての研究であり，

術後に D-dimer を測定することの有用性を示した。術後の D-dimer 値が高値の症例は、腫瘍再発の早期発見のため慎重なサーベイランスが必要であると考ええる。

## 5. 引用文献

Diao, D., Wang, Z., Cheng, Y., Zhang, H., Guo, Q., Song, Y., Zhu, K., Li, K., Liu, D. and Dang, C. (2014), D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients, *PLoS One*, 9(7):e101125. (Epub)

doi: 10.1371/journal.pone.0101125.

Gay, L.J., and Felding-Habermann, B. (2011), Contribution of platelets to tumour metastasis, *Nat Rev Cancer*, 11,123-134

Kanda, M., Tanaka, C., Kobayashi, D., Mizuno, A., Tanaka, Y., Takami, H., Iwata, N., Hayashi, M., Niwa, Y., Yamada, S., Fujii, T., Sugimoto, H., Murotani, K., Fujiwara, M., and Kodera, Y. (2017), Proposal of the Coagulation Score as a Predictor for Short-Term and Long-Term Outcomes of Patients with Resectable Gastric Cancer, *Ann Surg Oncol*, 24, 502-509.

Liu, L., Zhang, X., Yan, B., Gu, Q., Zhang, X., Jiao, J., Sun, D., Wang, N., and Yue, X. (2014), Elevated plasma D-dimer levels correlate with long term survival of gastric cancer patients, *PLoS One*, 9(3):e90547. (Epub)

doi: 10.1371/journal.pone.0090547.

Palumbo, J.S., Talmage, K.E., Massari, J.V., La Jeunesse, C.M., Flick, M.J., Kombrinck, K.W., Jirousková, M., and Degen, J.L. (2005), Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells, *Blood*, 105, 178-85.

Wojtukiewicz, M.Z., Hempel, D., Sierko, E., Tucker, S.C., and Honn, K.V. (2016), Thrombin-unique coagulation system protein with multifaceted impacts on cancer and metastasis, *Cancer Metastasis Rev*, 35, 213-33.

## 論文目録

### I 主論文

Postoperative D-dimer elevation affects tumor recurrence and the long-term survival in gastric cancer patients who undergo gastrectomy.

Hara, K., Aoyama, T., Hayashi, T., Nakazono, M., Nagasawa, S., Shimoda, Y., Kumazu, Y., Numata, M., Yamada, T., Tamagawa, H., Shiozawa, M., Morinaga, S., Yukawa, N., Rino, Y., Masuda, M., Ogata, T., and Oshima, T.: *Int J Clin Oncol* doi: 10.1007/s10147-019-01603-x. [Epub ahead of print], 2019

### II 副論文

なし

### III 参考論文

- 1 An easy and reliable method to close Petersen's defect using barbed suture to prevent internal hernia from developing after gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction.  
Hara, K., Hayashi, T., Nakazono, M., Nagasawa, S., Shimoda, Y., Kumazu, Y., Yamada, T., Yamamoto, N., Shiozawa, M., Morinaga, S., Yoshikawa, T., Rino, Y., Masuda, M., Ogata, T., and Oshima, T.:  
*Asian J Endosc Surg* doi: 10.1111/ases.12732. [Epub ahead of print], 2019
- 2 The Prognostic Value of the Perioperative Systemic Inflammation Score for Patients With Advanced Gastric Cancer.  
Hara, K., Aoyama, T., Yamada, T., Nakazono, M., Nagasawa, S., Shimoda, Y., Kumazu, Y., Numata, M., Hayashi, T., Tamagawa, H., Shiozawa, M., Morinaga, S., Yukawa, N., Rino, Y., Masuda, M., Ogata, T., and Oshima, T.:  
*Anticancer Res* 40(3):1503-1512, 2020
- 3 A Comparison of the Body Composition Changes Between Laparoscopy-assisted and Open Total Gastrectomy for Gastric Cancer.

Aoyama, T., Yoshikawa, T., Maezawa, Y., Kano, K., Hara, K., Sato, T., Hayashi, T., Yamada, T., Cho, H., Ogata, T., Tamagawa, H., Yukawa, N., Rino, Y., Masuda, M., and Oshima, T. :

*In Vivo* 32(6):1513-1518. 2018

- 4 Feasibility and safety of laparoscopy-assisted distal gastrectomy performed by trainees supervised by an experienced qualified surgeon.

Yamada, T., Kumazu, Y., Nakazono, M., Hara, K., Nagasawa, S., Shimoda, Y., Hayashi, T., Rino, Y., Masuda, M., Shiozawa, M., Morinaga, S., Ogata, T., and Oshima, T.:

*Surg Endosc* 34(1):429-435, 2019

- 5 Influence of Postoperative Pneumonia on Esophageal Cancer Survival and Recurrence.

Tamagawa, A., Aoyama, T., Tamagawa, H., Ju, M., Komori, K., Maezawa, Y., Kano, K., Kazama, K., Murakawa, M., Atsumi, Y., Sawazaki, S., Hara, K., Numata, M., Sato, T., Yukawa, N., Masuda, M., and Rino, Y.:

*Anticancer Res* 39(5):2671-2678, 2019

- 6 The postoperative lean body mass loss at one month leads to a poor survival in patients with locally advanced gastric cancer.

Aoyama, T., Yoshikawa, T., Maezawa, Y., Kano, K., Numata, M., Hara, K., Komori, K., Yamada, T., Hayashi, T., Sato, T., Tamagawa, H., Yukawa, N., Rino, Y., Masuda, M., Ogata, T., Cho, H., and Oshima, T.:

*J Cancer* 10(11):2450-2456, 2019

- 7 Clinical Significance of *PRKCI* Gene Expression in Cancerous Tissue in Patients With Gastric Cancer.

Hashimoto, I., Sakamaki, K., Oue, N., Kimura, Y., Hiroshima, Y., Hara, K., Maezawa, Y., Kano, K., Aoyama, T., Yamada, T., Yamamoto, N., Ogata, T., Ito, H., Shiozawa, M., Morinaga, S., Rino, Y., Yasui, W., Masuda, M., Miyagi, Y., and Oshima, T.:

*Anticancer Res* 39(10):5715-5720, 2019

- 8 Impact of the Age-adjusted Charlson comorbidity index on the short- and long-term outcomes of patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer.  
Maezawa, Y., Aoyama, T., Kano, K., Tamagawa, H., Numata, M., Hara, K., Murakawa, M., Yamada, T., Sato, T., Ogata, T., Oshima, T., Yukawa, N., Yoshikawa, T., Masuda, M., and Rino, Y.:  
*J Cancer* 29;10(22):5527-5535, 2019
- 9 High gamma-glutamyl hydrolase and low folylpolyglutamate synthetase expression as prognostic biomarkers in patients with locally advanced gastric cancer who were administrated postoperative adjuvant chemotherapy with S-1.  
Maezawa, Y., Sakamaki, K., Oue, N., Kimura, Y., Hashimoto, I., Hara, K., Kano, K., Aoyama, T., Hiroshima, Y., Yamada, T., Yamamoto, N., Ogata, T., Ito, H., Cho, H., Shiozawa, M., Yoshikawa, T., Morinaga, S., Rino, Y., Yasui, W., Masuda, M., Miyagi, Y., and Oshima, T.:  
*J Cancer Res Clin Oncol* 146(1):75-86, 2020
- 10 Clinical Significance of KIAA1199 as a Novel Target for Gastric Cancer Drug Therapy.  
Oneyama, M., Sakamoto, N., Oue, N., Kimura, Y., Hiroshima, Y., Hashimoto, I., Hara, K., Maezawa, Y., Kano, K., Aoyama, T., Fujikawa, H., Yamada, T., Tamagawa, H., Yamamoto, N., Ogata, T., Cho, H., Ito, H., Yukawa, N., Shiozawa, M., Yoshikawa, T., Morinaga, S., Rino, Y., Masuda, M., Miyagi, Y., Yasui, W., and Oshima, T.:  
*Anticancer Res* 39(12):6567-6573, 2019
- 11 Impact of the ESM-1 Gene Expression on Outcomes in Stage II/III Gastric Cancer Patients Who Received Adjuvant S-1 Chemotherapy.  
Kano, K., Sakamaki, K., Oue, N., Kimura, Y., Hashimoto, I., Hara, K., Maezawa, Y., Aoyama, T., Fujikawa, H., Hiroshima, Y., Yamada, T., Tamagawa, H., Yamamoto, N., Ogata, T., Cho, H., Ito, H., Shiozawa, M., Yukawa, N., Yoshikawa, T., Morinaga, S., Rino, Y., Yasui, W., Masuda, M., Miyagi, Y., and Oshima, T.:  
*In Vivo* 34(1):461-467, 2020



- 12 The Impact of Intraoperative Blood Loss on the Long-term Prognosis after Curative Resection for Borrmann Type IV Gastric Cancer: A Retrospective Multicenter Study.  
Tamagawa, H., Aoyama, T., Kano, K., Numata, M., Atsumi, Y., Hara, K., Kazama, K., Koumori, K., Murakawa, M., Hashimoto, I., Maezawa, Y., Yamada, T., Yukawa, N., Yoshikawa, T., Masuda, M., Oshima, T., and Rino, Y.:  
*Anticancer Res* 40(1):405-412, 2020
  
- 13 Clinical Influence of Anastomotic Leakage on Esophageal Cancer Survival and Recurrence.  
Aoyama, T., Kazama, K., Atsumi, Y., Tamagawa, H., Tamagawa, A., Komori, K., Machida, D., Maezawa, Y., Kano, K., Hara, K., Murakawa, M., Numata, M., Oshima, T., Yukawa, N., Masuda, M., and Rino, Y.:  
*Anticancer Res* 40(1):443-449, 2020
  
- 14 Relationship Between the Waiting Times for Surgery and Survival in Patients with Gastric Cancer.  
Kumazu, Y., Oba, K., Hayashi, T., Yamada, T., Hara, K., Osakabe, H., Shimoda, Y., Nakazono, M., Nagasawa, S., Rino, Y., Masuda, M., Ogata, T., Yoshikawa, T., and Oshima, T.:  
*World J Surg* 44(4):1209-1215, 2020
  
- 15 The Short- and Long-term Outcomes of Esophagectomy for Esophageal Cancer in Patients Older than 75 Years.  
Aoyama, T., Hara, K., Kazama, K., Atsumi, Y., Tamagawa, H., Tamagawa, A., Machida, D., Komori, K., Maezawa, Y., Kano, K., Hashimoto, I., Oshima, T., Murakawa, M., Numata, M., Yukawa, N., Masuda, M., and Rino, Y.:  
*Anticancer Res* 40(2):1087-1093, 2020
  
- 16 Risk Factors for Postoperative Anastomosis Leak After Esophagectomy for Esophageal Cancer.

Aoyama, T., Atsumi, Y., Hara, K., Tamagawa, H., Tamagawa, A., Komori, K., Hashimoto, I., Maezawa, Y., Kazama, K., Kano, K., Murakawa, M., Numata, M., Oshima, T., Yukawa, N., Masuda, M., and Rino Y.:  
*In Vivo* 34(2):857-862, 2020

- 17 Impact of Postoperative Complications on Recurrence in Patients With Stage II/III Gastric Cancer Who Received Adjuvant Chemotherapy With S-1.

Watanabe, H., Hayashi, T., Komori, K., Hara, K., Maezawa, Y., Kano, K., Shimoda, Y., Fujikawa, H., Aoyama, T., Yamada, T., Yamamoto, N., Cho, H., Ito, H., Shiozawa, M., Yukawa, N., Morinaga, S., Yoshikawa, T., Rino, Y., Masuda, M., Ogata, T., and Oshima, T.:  
*Anticancer Res* 40(3):1683-1690, 2020

- 18 Short-term Outcomes Following Robotic-assisted Laparoscopic Surgery for Technically Demanding Rectal Cancer.

Numata, M., Kazama, K., Onodera, A., Hara, K., Atsumi, Y., Okamoto, H., Aoyama, T., Tamagawa, H., Godai, T., Saeki, H., Yukawa, N., Shiozawa, M., Rino, Y., and Masuda, M.:  
*Anticancer Res* 40(4):2337-2342, 2020.

- 19 Postoperative Bleeding After Esophagectomy for Esophageal Cancer in Patients Receiving Antiplatelet and Anticoagulation Treatment.

Aoyama, T., Atsumi, Y., Hara, K., Kazama, K., Tamagawa, H., Tamagawa, A., Komori, K., Maezawa, Y., Kano, K., Hashimoto, I., Oshima, T., Murakawa, M., Numata, M., Yukawa, N., Masuda, M., and Rino, Y.:  
*Anticancer Res* 40(4):2359-2364, 2020

- 20 Influence of the Preoperative C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Survival and Recurrence in Patients With Esophageal Cancer.

Tamagawa, H., Aoyama, T., Tamagawa, A., Komori, K., Maezawa, Y., Kano, K., Murakawa, M., Atsumi, Y., Hara, K., Kazama, K., Numata, M., Oshima, T., Yukawa, N., Masuda, M., and Rino Y.:  
*Anticancer Res* 40(4):2365-2371, 2020.

- 21 The Impact of Intraoperative Blood Loss on the Survival of Patients With Stage II/III Pancreatic Cancer.  
Tamagawa, H., Aoyama, T., Yamamoto, N., Kamiya, M., Murakawa, M., Atsumi, Y., Numata, M., Kazama, K., Hara, K., Yukawa, N., Rino, Y., Masuda, M., and Morinaga S.:  
*In Vivo* 34(3):1469-1474, 2020
- 22 Risk factors analysis and stratification for microscopically positive resection margin in gastric cancer patients.  
Kumazu ,Y., Hayashi, T., Yoshikawa, T., Yamada, T., Hara, K., Shimoda, Y., Nakazono, M., Nagasawa, S., Shiozawa, M., Morinaga, S., Rino, Y., Masuda, M., Ogata, T., and Oshima, T.:  
*BMC Surg* 20(1):95, 2020
- 23 腸閉塞にて発症した腹腔内遺残ガーゼ小腸内迷入の 1 例.  
原健太郎, 前澤幸男, 沼田正勝, 神康之, 蓮尾公篤, 利野靖 :  
*日本臨床外科学会雑誌*, 第 75 巻 第 9 号: 2591 頁-2596 頁 2014
- 24 人工肛門を有する患者に腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術を施行した 1 例.  
原健太郎, 木村尚哉, 坂田真希子, 嶋村和彦, 利野靖, 益田宗孝 :  
*外科*, 第 80 巻 第 12 号: 1265 頁-1269 頁 2018
- 25 胃全摘術後 14 年後に肝転移再発を認めた進行胃癌の 1 例.  
原健太郎, 山田貴允, 刑部弘哲, 下田陽太, 中園真聡, 長澤伸介, 熊頭勇太, 林勉, 吉岡恵美, 横瀬智之, 利野靖, 益田宗孝, 尾形高士, 大島貴, 吉川貴己 :  
*癌と化学療法*, 第 45 巻 第 13 号: 2018 頁-2020 頁 2018
- 26 GFO 療法を経て完全経口栄養が可能となった残存小腸 30cm の短腸症候群の一例.  
原健太郎, 青山徹, 渡辺和歌子, 額田卓, 田中彩乃, 天野新也, 片山雄介, 風間慶祐, 澤崎翔, 沼田正勝, 玉川洋, 佐藤勉, 大島貴, 湯川寛夫, 神康之, 蓮尾公篤, 利野靖, 益田宗孝 :  
*横浜医学*, 第 69 巻 第 4 号: 567 頁-571 頁 2018

27 集学的治療で寛解し得た小腸原発悪性リンパ腫穿孔の 1 例.

原健太朗, 青山徹, 額田卓, 公盛啓介, 田中彩乃, 天野新也, 片山雄介, 沼田正勝, 玉川洋, 佐藤勉, 大島貴, 神康之, 湯川寛夫, 利野靖, 益田宗孝:

癌と化学療法, 第 46 巻 第 13 号: 1972 頁-1974 頁 2019

28 開胸下経横隔膜穿刺にてラジオ波焼灼療法を行った肝細胞癌の 1 例.

原健太朗, 青山徹, 森田順也, 川邊泰一, 沼田正勝, 玉川洋, 佐藤勉, 山仲一輝, 羽鳥慎祐, 大島貴, 湯川寛夫, 利野靖, 益田宗孝, 谷和行, 白石龍二:

癌と化学療法, 第 46 巻 第 13 号: 1963 頁-1965 頁 2019