

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名

宮本 洋

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻

消化器・腫瘍外科

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科教授
副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授
副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授

藤内 祝
平原史樹
田村智彦

博士の学位論文審査結果の要旨

Macroscopic type is a prognostic factor for recurrence-free survival after resection of gastric GIST

(胃 GIST の肉眼型は術後無再発生存期間の予後規定因子である)

研究内容要旨：

【背景と目的】

gastrointestinal stromal tumor (GIST)とは、消化管壁に発生する、カハールの介在細胞の腫瘍のうち、KIT を発現する腫瘍である。GIST の再発や転移のリスク分類は、腫瘍径、核分裂像 (mitotic rate) で分類されている。しかし、腫瘍径が小さい、もしくは核分裂像が目立たない GIST でも再発や転移を示すことがある。根治切除後の胃 GIST の再発危険因子を検討し、肉眼発育形式との関連を明らかにする。

【対象と方法】

1991年2月から2010年8月までに当院と関連施設で根治切除し、術後補助療法を施行しなかった胃 GIST 症例 214 例を検討した。年齢、性別、占拠部位、腫瘍径、核分裂像、肉眼的発育形式を検討項目とした。

【結果】

根治切除後の再発は 15 例 (7.0%) で認めた。単変量解析で、年齢 (平均値 65.1 歳、 $P=0.742$)、性別 (男:女=112:102、 $P=0.331$)、占拠部位 (U:M:L=108:80:26、 $P=0.748$) では再発危険因子に差を認めなかった。単変量解析と多変量解析共に、腫瘍径 $>3.5\text{cm}$ (中央値 3.5cm、 $P=0.01$ 、Hazard ratio (HR) 7.1)、mitotic rate $>5/50$ high-power fields (HPF) ($\leq 5/50$ HPF: $>5/50$ HPF=161:53、 $P<0.001$ 、HR 7.9)、発育形式が管外型 (Exoluminal type) あるいは混合型 (Mixed type) の症例 (壁内型 (Intramural): 管内型 (Endoluminal): 管外型 (Exoluminal): 混合型 (Mixed)=49:61:71:33、 $P=0.043$ 、HR 3.7) は再発危険因子であった。NIH リスク分類において、発育形式が Exoluminal type あるいは Mixed type である場合は、リスク分類を一つ上げ、再分類すると、中間リスク群で再発を認めた 3 例すべてが新しいリスク分類では、高リスク分類に再分類され、再発 15 例全例が、高リスク群となった。

【考察】

胃 GIST において、腫瘍径と mitotic rate が再発の危険因子として知られていたが、さらに、管外型と混合型の肉眼発育形式が再発危険因子であると示唆された。再発のリスクが高い症例には分子標的薬による術後補助療法が必要と考えられているが、術後補助療法の適応にも肉眼発育形式が応用できると考えられた。

【結語】

Exoluminal type あるいは Mixed type の発育形式は、胃 GIST の再発危険因子であること

審査にあたり、以上の論文内容の説明がなされた後、以下の質疑応答が行われた。

まず、田村副査より以下の質問がなされた。

- 1) kit がカハールの介在細胞の分化に関与していることを証明するためにはどのような実験が必要か。
- 2) BFR14 試験では、GIST の転移・再発例にイマチニブメシル酸塩 3 年投与後、イマチニブメシル酸塩継続群と中断群を比較しているが、中断群は病状進行後も治療を完全に中止しているのか。
- 3) イマチニブメシル酸塩の副作用はどのようなものがあるか。
- 4) GIST の完全切除後の術後補助療法として、イマチニブメシル酸塩を全例投与すれば良いのではないか。
- 5) イマチニブメシル酸塩が、T 細胞、樹状細胞を抑制すると言われているが、腫瘍免疫を抑制してしまうことはないのか。
- 6) Exoluminal type あるいは Mixed type には、病理組織学的特徴はないのか。
- 7) 胃腺癌では、肉眼発育形式と病理組織学的特徴の関連はあるのか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- 1) kit のノックアウトマウスでカハールの介在細胞が発現していないことを確認すれば、kit がカハールの介在細胞の分化に関与していることを証明することができる。
- 2) BFR14 試験では生存期間ではなく、無再発期間を評価している。イマチニブメシル酸塩中断群では、中断後に病状が進行した時点で、治療を再開している。
- 3) 主な副作用として、嘔気・嘔吐、下痢、食欲不振、表在性浮腫（顔・まぶた・下肢など）が報告されている。血液毒性の頻度は低いと報告されている。
- 4) 全例にイマチニブメシル酸塩を投与することは、医療経済を考慮すると得策とは言えない。再発のリスクが高い症例に限定して、イマチニブメシル酸塩を投与することが望ましい。
- 5) GIST において、イマチニブメシル酸塩が、腫瘍免疫を抑制するという報告はない。
- 6) GIST において、肉眼発育型形式に特有な病理組織学的特徴は認めていない。
- 7) 腺癌においては、病理所見が未分化型であると肉眼的には境界が不明瞭で、瀰漫性に浸潤する傾向を示すと言われている。胃腺癌ではボルマン 4 型に未分化型が多いと言われている。

次に、平原副査より以下の質問がなされた。

- 1) 胃 GIST の再発率はどの程度か。また、小腸など消化管の他の部位と比較すると胃 GIST の予後が良いのはなぜか。
- 2) 今回の研究で、術後補助療法を行った症例は除外しているのはなぜか。
- 3) GIST において、腫瘍の増殖にシグナル伝達の特徴や遺伝子変異などの分子生物学的な分析はされていないのか。

4) 再発リスク因子を分子生物学的なマーカーで評価できないのか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

1) 根治切除可能であった胃 GIST の 5 年生存率は 93%、10 年生存率は 88% と報告されており、予後は比較的良好である。胃 GIST の予後が、他の消化管の GIST と比較し良い理由は、早期に健康診断で偶発的に発見される場合が多いからであると考えられる。

2) GIST の自然史から再発危険因子を検討しているので、薬剤による追加治療した症例は除外した。

3) 腫瘍増殖において、GIST に特有なシグナル伝達は報告されていない。遺伝子変異に関しては、GIST の多くでは、エクソン 9, 11, 13, 17 の点突然変異が報告されている。

4) GIST の再発の危険因子として、マーカーとなるような蛋白の発現は報告されていない。今後、マーカーとなる蛋白を同定することができれば、再発リスクをより精密に評価することができると思われる。

最後に、藤内主査より以下の質問がなされた。

1) GIST は希少癌であるが、本研究のように 200 例を超える症例を解析した発表は過去に存在するか。

2) GIST の再発危険因子として腫瘍径と核分裂数は以前から報告されていたが、腫瘍径と核分裂数に加え、肉眼分類を加えたことが本研究の特徴であるのか。

3) 過去の報告では、GIST の再発危険因子の腫瘍径は 5cm 以上と報告されているが、本研究では 3.5 cm 以上と設定されているのはなぜか。

4) 肉眼発育形式を skandalakis 分類に基づいて分類しているが、他に肉眼発育形式の分類は報告されていないのか。

5) GIST の一般的な術式はどのようなものか。マージンはどの程度必要なのか。

6) 本研究が、臨床でどのように貢献できるか。

以上の質問に対して、以下の回答がなされた。

1) GIST の発生頻度は年間 100 万人あたり 10~20 人で、希少癌である。国内で 200 例を超える症例数で解析、検討した報告は数例しかない。

2) コンセンサスを得ている再発危険因子の分類は、NIH 分類と AFIP 分類があり、両分類共に腫瘍径と核分裂数を再発の危険因子と報告している。一方で、肉眼発育形式と再発危険因子との関連を解析した報告はなく、本研究の特徴である。

3) NIH 分類と AFIP 分類の両分類では、腫瘍径のカットオフ値を 5cm に設定している。本研究では、全症例の腫瘍径の中央値が 3.5 cm であったため、3.5 cm をカットオフ値に設定した。腫瘍径が 3.5 cm 以上で再発危険因子になるという報告も本研究の特徴である。

4) 過去の論文や報告でコンセンサスを得られている GIST の肉眼発育形式は、skandalakis 分類である。GIST の肉眼発育形式に注目した研究が少ないため、新たに肉眼型を分類した報告がないと考えられる。

5) 局所の部分切除が一般的であり、リンパ節郭清も必要ではないとされている。マージンは0.5~1.0 cmで十分とされている。

6) 根治切除症例であっても、再発のリスクが高い症例には分子標的薬による術後補助療法が必要と考えられている。術後補助療法の適応にも肉眼発育形式が応用できると考えられた。

以上の審査により、本学位論文は、胃 GIST の肉眼型は術後無再発生存期間の予後規定因子である可能性を示唆した貴重な報告であり、今後の GIST の治療をさらに発展させる可能性をもつ、学術的価値の高い研究と判断された。また、本学位論文の内容を中心に幅広い質問に的確に答え、この課題について深い理解と洞察を持っていることを示した。以上より、申請者は医学博士を授与されるに相当であると判定した。