

学位授与番号：乙 3 1 1 1 号

氏 名：矢島 浩

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 3 月 11 日

学位論文名：

Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) 産生胃癌の臨床病理学的特徴

主論文名：

Clinicopathological Features of CA19-9-Producing Gastric Cancer

(Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) 産生胃癌の臨床病理学的特徴)

学位審査委員長：教授 池上雅博

学位審査委員：教授 本間定 教授 相羽恵介

論 文 要 旨

論文提出者名	矢島 浩	指導教授名	矢永勝彦
--------	------	-------	------

主 論 文 題 名

Clinicopathological Features of CA19-9-Producing Gastric Cancer
(Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) 産生胃癌の臨床病理学的特徴)

Hiroshi Yajima, Noburo Omura, Kazuo Matai, Norio Mitsumori, Kazuhiko Yoshida, Katsuhiko Yanaga, Hepato-Gastroenterology, 2014;61:221–225.

〈要旨〉

Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) は特異的な腺癌腫瘍マーカーとして、膵癌、胆道癌、大腸癌、胃癌の診断における有用性が報告されている。胃癌においてはときに術前血清 CA19-9 値が異常高値を示す症例があり、CA19-9 産生胃癌と呼称されることもある。CA19-9 産生胃癌は術前血清 CA19-9 値が高値で、切除された胃癌組織が抗 CA19-9 抗体による免疫組織化学的染色により陽性となる症例と考えられている。しかし術前血清 CA19-9 値のカットオフ値が明確ではなく、過去に臨床病理学的検討が少ないため、その病態は十分に把握されていない。そこで今回術前血清 CA19-9 値が基準値より高い CA19-9 高値胃癌症例の receiver operating characteristic (ROC) 分析から CA19-9 産生胃癌のカットオフ値を設定し、その臨床病理学的特徴の検討を立案した。

胃癌に対し胃切除術を施行した 201 例のうち、術前血清 CA19-9 値が 38 U/mL 以上であった CA19-9 高値胃癌 23 例 (11.4%) を対象とした。術前血清 CA19-9 値を用いた、術後 3 年生存例の有無による ROC 分析から、術前血清 CA19-9 値のカットオフ値を設定した。術前血清 CA19-9 値がカットオフ値以上の症例を CA19-9 産生胃癌 (A 群) と定義し、カットオフ値未満の症例 (B 群) と臨床病理学的特徴を比較検討した。CA19-9 高値胃癌 23 例における術後 3 年生存例は 10 例 (43.5%) であった。ROC 分析から術前血清 CA19-9 の最適なカットオフ値を 77 U/mL と設定した。A 群 (11 例) の 3 年生存例は 1 例で、B 群 (12 例) の 9 例と比較し予後不良であった ($p=0.002$)。A 群では全例にリンパ節転移を認め、B 群の 3 例と比較し多かった ($p<0.001$)。A 群では Stage III 以上が 10 例で、B 群 3 例に比較し進行例が多かった ($p=0.002$)。抗 CA19-9 抗体による染色局在様式は、A 群では全例強染色性で、B 群 6 例と比較し多かった ($p=0.009$)。Kaplan-Meier 法による術後 3 年生存率は A 群 9.1%、B 群 75.0% であった ($p=0.002$)。ロジスティック回帰分析では術前血清 CA19-9 値、静脈侵襲陽性、病期が独立した予後因子であった。

今回の検討から、CA19-9 産生胃癌を術前血清 CA19-9 値 77U/mL 以上で定義することが妥当であると考えられ、そのような胃癌は抗 CA19-9 抗体による染色局在様式が強染色性の予後不良な胃癌であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

矢島浩氏の博士論文は主論文 1 篇、副論文 2 篇からなり、主論文は、2014 年に、Hepato-Gastroenterology 2014; 61: 221-225 に掲載された、Clinicopathological Features of CA19-9 Producing Gastric Cancer (和文表題: CA19-9 産生胃癌の臨床病理学的特徴) であり、指導教授は、矢永 勝彦教授である。

矢島氏の論文内容プレゼンテーションの後、口頭試験が行われ、審査委員から以下のような質問がなされた。

- CA19-9 染色様式で、stromal type は癌に染色されているのか、間質細胞に染色されているのか。
- ROC 曲線上で、血性 CA19-9 の cut off 値を 77U/ml に決定した理由。
- 血性 CA19-9 の cut off 値を 77U/ml 以上の A 群と、77U/ml 未満の B 群で、A 群は大きく、病期の進んだものが多い。CA19-9 産生癌は、悪性度が高く進行が速いものが多いと考えるのか、発見が遅く進行した状態で見つまっている症例が多いと考えるのか。
- B 群では、stage I、II の症例が多いが、病期の違いによる血性 CA19-9 値の違いはあるのか。
- ある薬剤 (アルサルミンなど) を服用すると血性 CA19-9 値が上昇するが、そのような症例は、省いてあるのか。
- 癌の浸潤様式の違い、静脈侵襲の程度、転移の程度により、血性 CA19-9 値違いがあるか。
- ルイス血液型抗原陰性例との関係は。
- 血性 CA19-9 の半減期はどのくらいか。
- 血性 CA19-9 値は大量の癌細胞が CA19-9 を産生することによってなされるのか、少数の産生細胞でもそのようになる可能性があるのか。
- A 群と B 群を比較すると、A 群には進行癌、大きい病変、病期の進んだ病変 (転移のある病変) が多く、B 群は早期癌が含まれ、小さく、病期の比較的進んでいない病変が多いと思われる。できれば、大きさ、深達度、病期をそろえた病変相互で判定し、どのような組織型、大きさ、特徴を持った病変が、CA19-9 産生胃癌としてふさわしいか判定すべきではなかったか。

以上のような質問がなされ、これらに対して矢島氏は適切に解答した。

本論文は、CA19-9 産生胃癌について、血性 CA19-9 値における cut off 値を定めることでその定義を客観的に決め、予後不良の胃癌であることを明らかにしたものであり、博士論文として価値あるものと判定した。