

論文内容の要旨

論文提出者氏名 有田 智洋

論文題名

Increase in Peritoneal Recurrence Induced by Intraoperative Hemorrhage in Gastrectomy

論文内容の要旨

胃癌は悪性疾患の中でも最も頻度の高い疾患の一つであり、世界的には癌関連死の中で2番目の頻度である。近年早期診断技術の目覚ましい向上が見られる一方で、世界的には多くの症例が進行癌として発見され、根治切除が行われたとしても後に転移再発を来すことが多い。再発転移の詳細なメカニズムは未だ不明であるが、腫瘍側因子や宿主側因子のみならず、その他、外的因子の関与の可能性も報告されており、最近では術中出血量が根治切除術後の予後規定因子であるといった報告も散見される。胃癌切除術における術中出血量の、再発規定因子としての可能性ならびに再発形式との関連性を評価し、そのメカニズムの解明を本研究の目的とした。

1997年から2012年に当科で施行された1633例の胃癌切除連続症例のうち、進行胃癌に対して肉眼的根治切除術が施行された540例を対象として臨床病理学的に解析を行った。臨床情報や術後経過は診療記録、手術記録、病理検査報告書を参照した。再発診断は、CT検査等の画像を基に行い、必要に応じて外科的生検、腹水細胞診等も行った。

ROC解析で求めた326gを術中出血量の至適カットオフ値として、540例の進行胃癌患者を出血多量群と出血少量群の2群に分けると、 χ^2 検定において出血多量群に有意に腹膜再発を認めた($p=0.012$)。一方で、全再発、血行性再発、リンパ行性再発とは有意な相関を認めなかった。腹膜再発の累積発生率解析において、出血多量群は出血少量群に対して有意に腹膜再発を認めた($p=0.019$)。周術期の輸血の有無と腹膜再発との間に明らかな相関は認めなかった。

累積発生率解析では、出血多量群以外に、女性($p=0.002$)、浸潤型肉眼型($p<0.001$)、低分化型($p=0.031$)、リンパ管浸潤陽性($p=0.001$)、腹腔洗浄細胞診陽性($p=0.016$)、漿膜浸潤($p<0.001$)、リンパ節転移陽性($p<0.001$)において、腹膜再発を多く認めた。これら有意な因子を用いた多変量解析において、女性($p=0.039$)、漿膜浸潤($p<0.001$)が腹膜再発に対する独立危険因子として選択されたが、出血多量群は独立危険因子とはならなかった($p=0.144$)。腫瘍の深達度と腹膜再発との間に極めて強い相関を認めたため、各深達度別にROC解析で術中出血量の至適カットオフ値を設定し(T2: 310g, T3: 277g, T4: 1773g)、深達度別の累積発生率解析を行うと、出血多量群で腹膜再発を生じやすい傾向を認めた(T2: $p=0.110$, T3: $p=0.112$, T4: $p=0.041$)。

続いて、腹膜播種への術中出血の関与のメカニズムとして、胃癌細胞と腹膜中皮細胞間の接着に着目し、以下の基礎的検討を行った。胃癌細胞は、低分化型腺癌であるKat0III(RCB2088)ならびにMKN45(RCB1001)、中分化型腺癌であるMKN74(RCB1002)を、中皮細胞はMeT-5A(GRL-9444)を使用して接着アッセイを行った。同アッセイには、Chemicon社製のEndothelial Cell Adhesion Assay Kitを利用し、内皮細胞の代わりに中皮細胞を使用した。添加する血液成分は、赤血球の混入による同アッセイ系の測定阻害を防止する目的で、遠心分離した血漿成分を用いた。4.0 $\times 10^5$ 個のMeT-5Aを48時間培養後にTNF- α の添加を行い、Calcein AM処理を行った各胃癌細胞株を1.0 $\times 10^5$ 個加え、一部同時に血漿ならびにヘパリン化血漿を加え、30分間共培養した。未接着の胃癌細胞を愛護的にPBSで洗浄除去した後に、485/560nmのexcitation/emissionフィルターを用いて吸光度を測定した。血漿の添加によって、各胃癌細胞株と中皮細胞の接着が有意に促進されたが($p<0.001$)、ヘパリンの添加によって同接着の亢進が部分的に阻害される傾向を認めた。

本研究において、胃癌に対する術中出血が腹膜播種転移に関わる可能性が示唆された。胃癌の腹膜転移のメカニズムは未だ完全には解明されていないが、以下のようなステップが考察される：(1)漿膜への浸潤 (2)腹腔内への脱落 (3)腹腔内への播種、生存 (4)腹膜への接着 (5)腹膜への浸潤 (6)播種結節の形成。一方、術中の出血によってもたらされる現象として、循環血液量の減少ならびに輸液成分への置換と、腹腔内への血液成分の曝露が挙げられるが、今回の検討で、術中出血量と他の再発形式との間に相関を認めないことや、腹膜播種と輸血の有無との間にも相関を認めなかったことより、血液成分の腹腔内への暴露自体が腹膜転移により深く関わる可能性が示唆された。

接着アッセイにおいて、血漿成分を添加すると胃癌細胞と中皮細胞の接着を有意に促進し、ヘパリンの添加によって、同接着が部分的に阻害される傾向を認めた。これらの結果から、出血多量群においては他にも腹膜再発に関与する因子が存在すると思われるが、少なくとも血漿中の凝固成分が癌細胞と中皮細胞の接着に関与している可能性があると考えられる。循環血液内で遊離癌細胞は血小板の豊富な微小血栓に包まれて免疫系から守られているという報告もあり、同様に腹腔内で遊離癌細胞が血小板に守られている可能性もあると推察される。

近年、新たな凝固止血機器の発達により、多くの胃癌において低侵襲で安全に腹腔鏡下胃切除術が行われるようになった。腹腔鏡手術は、出血量を抑制し、周術期合併症も少ないという報告が多いが、出血量の減少による腹膜転移の減少ももたらす可能性があると考えられる。

今回の検討で、進行胃癌において、大量出血群は腹膜再発を来す傾向を認めた。その原因として、血漿成分に含まれる凝固系が何らかの関与をしている可能性が示唆された。我々外科医としては、術中出血を防ぐこと、組織摘出後に腹腔内を丁寧に洗浄し、癌細胞だけでなく血液成分も洗浄除去することの重要性が再認識された。