学 位 論 文

Neoadjuvant chemoradiotherapy of pancreatic cancer induces a favorable immunogenic tumor microenvironment associated with increased major histocompatibility complex class I-related chain A/B expression

(膵癌に対する術前放射線化学療法は、MICA/B発現と関連する有益な免疫原性癌微小環境を誘導する)

村 上 崇

【序論】 膵癌は男女ともに癌死亡の第4位を占め、5年生存率はわずか7－8％と未だに極めて不良である（国立がん研究センター；Siegel et al, 2017)。その原因は、半数以上の症例で診断時に遠隔転移を有し、治癒切除できても再発率が高いためである（Gillen et al, 2010；Siegel et al, 2017)。National Comprehensive Cancer Network（NCCN）により切除可能性分類が導入され、Resectable, Borderline resectable, Unresectableに分類されている（National Comprehensive Cancer Network, 2017)。Borderline resectable膵癌とは隣接する門脈あるいは動脈への浸潤が疑われるためこれらの血管合併切除を行わない場合切除断端が陽性になりやすいものという概念であるが、術前放射線化学療法；neoadjuvant chemoradiotherapy（NACRT）施行により59－94％と高いR0切除率達成が報告されており、長期成績向上に寄与する可能性がある（Malafa, 2015；日本膵臓学会, 2016b)。教室でもBorderline resectable膵癌に対して2009年からNACRTを導入してきた。レジメンはS-1とゲムシタビンの併用化学療法を2コース行い、その後S-1投与下に30Gyの放射線療法を行うものである。教室の先行研究ではNACRTが膵癌局所においてCD4$^+$およびCD8$^+$腫瘍浸潤リンパ球；Tumor-infiltrating lymphocytes（TILs）を増加させ、さらにCD8$^+$リンパ球浸潤高度例において予後が良好であったことを報告した。以上のことからNACRTには低免疫原性（Immune-quiescent）と考えられていた膵癌局所の免疫原性を向上させる効果があることが示唆された。Damage-associated molecular patterns（DAMPs）は悪性腫瘍において免疫原性細胞死を誘導する主要な因子とされており、本研究では膵癌における免疫原性向上の機序としてDAMPs発現に着目した。NACRTがDAMPs発現に及ぼす影響およびDAMPsとTILsとの関連を明らかにすることで、DAMPsと免疫原性との関連を評価することを本研究の目的とした。

【実験材料と方法】 NACRT後切除を行ったBorderline resectable膵癌51例をNACRT群とし、対照群としてNACRTを施行せずに切除した33例を選択し、non-NACRT群と定義した。切除検体の免疫染色により腫瘍細胞におけるDAMPsの発現および腫瘍内部および近傍の各種のリンパ球浸潤を評価した。DAMPsとしてCalreticulin, Hsp70, MICA/Bの発現強度を観察し、リンパ球としてCD4$^+$, CD8$^+$リンパ球、および免疫抑制性Tリンパ球マーカーであるFoxp3$^+$リンパ球数を計測した。さらにTreg/TIL ratio = Foxp3$^+$ TILs /（CD8$^+$ TILs$^+$ + CD4$^+$ TILs）と定義し局所免疫反応総体の指標とした。NACRTの画像診断による治療効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に即して評価し、組織学的抗腫瘍効果はEvans分類（Evans et al, 1992）により判定した。

【結果】 NACRT群ではnon-NACRT群に比べMICA/B、Calreticulin, Hsp70が有意に高発現していた。NACRT群においてCD8$^+$TILs, CD4$^+$TILsが有意に高度であり、Treg/TIL ratioはNACRT群で有意に低値であった。同群で術前の末梢血リンパ球数はCD8$^+$TILsと相関した。さらにNACRT群ではMICA/B高発現がTreg/TIL ratio低値と関連した。RECIST分類あるいはEvans分類によるNACRTの治療効果とDAMPs発現は相関しなかった。NACRT群でCD8$^+$TILs 高値、Foxp3$^+$ TILs 低地、およびTreg/TIL ratio低値は予後良好因子となった。

【考察】 本研究ではNACRTは膵癌局所にDAMPs発現、とくにMICA/Bの発現を誘導することで免疫原性獲得に寄与することが示唆された。またCD8$^+$ TILsに加えてFoxp3$^+$ TILs、およびTreg/TIL ratioがNACRT施行群の生存期間と相関したことから、免疫原性獲得が膵癌の長期成績改善に寄与する可能性があると思われた。今後、より効果的な膵癌局所免疫賦活法の発展が課題である。

MZB1 in borderline resectable pancreatic cancer resected after neoadjuvant chemoradiotherapy

三　宅　謙太郎

【背景・目的】教室ではNACRT後膵癌切除例において腫瘍局所の$CD8^+$腫瘍浸潤リンパ球（TIL）集積が予後と相関することを以前報告した。しかしそのメカニズムには未だ不明な点が多い。本研究ではプロテオーム解析によって$CD8^+$TIL高集積に関連するバイオマーカーを分析し、同定された蛋白質と臨床因子との関連を比較検討した。

【対象及び方法】NACRT後BR膵癌切除72例のうち予後良好な$CD8^+$TIL高集積症例３例と予後不良な$CD8^+$TIL低集積症例３例のFFPE組織から癌部と間質を選択的に抽出した。液体クロマトグラフィー質量分析法によって両群間の発現に有意差を認めた蛋白質からオンラインデータバンクを用いて腫瘍免疫に関連する候補蛋白を選定した。免疫組織学的染色により選択蛋白の局在、特異性を検証し、臨床病理学的因子との関連を検討した。

【結果】プロテオーム解析により$CD8^+$TIL高集積と正の相関を認め、腫瘍免疫に関与するMarginal zone B and B1 cell specific protein（MZB1）を同定した。多変量解析ではMZB1高発現かつ$CD8^+$TIL高集積と切除断端陰性が有意な予後予測因子であった（P=0.008, P=0.002）。$CD8^+$TIL低集積症例ではMZB1発現はPFS、OSに影響を及ぼさず（P＝0.390, P=0.347）、$CD8^+$TIL高集積群ではMZB1高発現症例で有意にPFS、OSの延長を認めた（P＝0.009, P＝0.003）。

【考察】腫瘍間質のMZB1発現はNACRT後膵癌における$CD8^+$TIL集積に関与していると考えられた。さらに、$CD8^+$TIL高集積症例ではMZB1高発現症例で予後良好であったのに対し、$CD8^+$TIL低集積症例ではMZB1発現は予後因子とならなかったことから、MZB1はNACRT後の$CD8^+$TIL機能調節に影響を及ぼしていることが推測された。MZB1はB細胞系に特異的な蛋白であり、抗体産生の活性化、小胞体でのCa^{2+}貯蔵量の調節など様々なメカニズムに関与している。MZB1は腫瘍特異的IgG産生促進や、小胞体内のCa^{2+}濃度調整を介したIL-10産生調節により、NACRT後膵癌切除例における腫瘍免疫に関わっていることが示唆された。

【結語】間質のMZB1発現はNACRT後BR膵癌切除例における$CD8^+$TIL高集積の予測因子であった。また、MZB1は$CD8^+$TILと組み合わせることでNACRT後BR膵癌切除例のバイオマーカーとなり、術後の治療方針決定に有用となる可能性が示唆された。

Altered expression of microRNAs in patients with pouchitis after restorative proctocolectomy
（大腸全摘術回腸嚢肛門（管）吻合術後に発症する回腸嚢炎に関わるマイクロRNAの解析）

井　上　英　美

【背景】潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症性腸疾患は近年増加傾向にある。宿主要因と、腸内環境要因の相互作用により発症すると推測されているが未だ病因は解明されていない。重症や難治性潰瘍性大腸炎に行われる大腸全摘術・回腸嚢肛門（管）吻合術の最も多い合併症は回腸嚢炎である。術後10年間で約半数が発症する（Fazio et al., 1995）。そのうち5－10％は慢性回腸嚢炎となり、薬物治療で改善しない場合は再手術や永久人工肛門造設を行う場合があり患者のQOLに大きく影響する。一方、家族性大腸腺腫症も同様の術式が行われるが、術後の回腸嚢炎発症率は著しく低いという違いがある。このことから、腸内環境要因と潰瘍性大腸炎を発症する宿主要因の両方が、回腸嚢炎の発症に関与すると考えられる（Zezos et al., 2015）。よって回腸嚢炎の病態を研究することは、難治性回腸嚢炎だけでなく潰瘍性大腸炎の病態解明の一助になると考えられる。

マイクロRNA（micro RNA : miRNA）は遺伝子発現抑制効果を示す20－25塩基の１本鎖RNAで、転写後調節により標的mRNAの発現を低下、または翻訳阻害を起こすことで炎症、ウイルス感染症、癌、自己免疫疾患など多くの疾患に関わっていることが明らかとなってきている（Xiao et al., 2009）。炎症性腸疾患においても、種々なmiRNAが関与していると報告されてきているが、報告によって結果が異なり、その標的遺伝子や病態における役割は不明である。

【目的】潰瘍性大腸炎で発現変化のあるmiRNAは回腸嚢炎でも発現が変化していると仮説をたて、回腸嚢炎の炎症に関わるmiRNAの探索と、その標的遺伝子を検索することを目的とした。

【方法】大腸全摘・回腸嚢肛門（管）吻合術が施行された64人を、Modified Pouchitis Disease Activity Index（mPDAI）を用いて、回腸嚢炎16人、非回腸嚢炎48人に群別した。実験①では回腸嚢炎の炎症部位（N = 16）と非回腸嚢炎の非炎症部位（N = 48）、実験②では回腸嚢炎の炎症部位（N = 16）と同一固体の回腸嚢口側の非炎症部位（N = 16）からそれぞれ内視鏡検査にて生検組織を採取した。Total RNAを抽出、逆転写反応、リアルタイムPCRを施行し、既報論文で発現変化に再現性のある27種類のmiRNAの発現量を比較した。また、既報論文において潰瘍性大腸炎やクローン病の炎症部位で発現量が増加しているInterleukin 17 A 遺伝子（IL-17A）とInterleukin 17A受容体遺伝子（Interleukin 17 A receptor : IL-17RA）の回腸嚢炎における発現量をリアルタイムPCRで解析した。IL-17RAはmiR-192の標的遺伝子であると報告されており（Sun et al., 2014）、回腸嚢炎において両者の発現に負の相関があるか調べた。

【結果】実験①、回腸嚢炎粘膜では非回腸嚢炎粘膜と比較して、miR-21およびmiR-223の発現が有意に高く、miR-192およびmiR-196aの発現が有意に低下していた。実験②、回腸嚢炎の炎症部位では同一患者の非炎症部位と比較して14種類（miR-7, miR-16, miR-17-5p, miR-29c, miR-106a, miR-145, miR-188, miR-192, miR-195, miR-196a, miR-200b, miR-221, miR-422a, and miR-499）のmiRNAの発現が有意に低下していた。以上から潰瘍性大腸炎で発現変化を認めたmiRNAが回腸嚢炎でも同様の発現変化を認めた。既報論文でmiR-192の標的遺伝子であることが確認されているIL-17RAが回腸嚢炎の炎症部で有意に発現が増加しており、miR-192とIL-17RAの発現量に負の相関を認めた。

【考察】実験①と実験②で共通に発現が低下していたのはmiR-192とmiR-196aであり、特にmiR-192は最も発現量が低下しており、炎症部位で約1/5に減少していた。潰瘍性大腸炎やクローン病の炎症部位でもこのmiR-192の発現が有意に減少していると報告されており、miR-192の発現低下は炎症性腸疾患の炎症に普遍的に関わると考えられる。さらに回腸嚢炎の炎症部位ではmiR-192の標的遺伝子として報告されているIL-17RA mRNAの発現量が増加を認めた。miR-192がIL-17RAの発現を調整している事が示唆された。潰瘍性大腸炎やクローン病の炎症部位でもIL-17RAの発現量が増加している事から、IL-17RAを介したシグナル伝達とそれを制御しうるmiR-192は、炎症性腸疾患の病態に共通して関与すると考えられる。回腸嚢炎発症に関わるmiRNAとその標的遺伝子を明らかにすることで、新たな治療法の開発に寄与できると考えられる。

Effect of Portal Vein Ligation Plus Venous Congestion on Liver Regeneration in Rats

川　口　大　輔

Introduction： Portal vein ligation（PVL）followed by hepatic vein embolization might be more effective in stimulating contralateral liver regeneration than PVL alone. To investigate possible mechanisms underlying regeneration, we designed a rat model combining PVL with venous congestion（PVL+C）.

Materials and methods： Rats were assigned to PVL, PVL+C, or sham surgery. PVL was performed on the right, middle, and left lateral lobes. Venous congestion was induced by ligation of the left lateral hepatic vein. The ratio of caudate lobe weight to body weight（CL/BW）, Ki-67 expression, and liver function were assessed postoperatively at 24 h, 48 h, 3 d, and 7 d. Expression of mRNAs encoding cytokines and regulatory proteins including tumor necrosis factor-α（TNF-α）, interleukin 6（IL-6）, cyclin C, cyclin D1, and interleukin 1β（IL-1β）was measured using reverse-transcription polymerase chain reaction in the regenerating lobe.

Results： CL/BW on postoperative day 7 was higher in the PVL+C（2.41 ± 0.33%）than in the PVL（1.22 ± 0.18%；$P <$ 0.01）. Ki-67 expression in hepatocytes was higher in the PVL+C than the PVL on postoperative days 3 and 7（$P <$ 0.01）. Expression of messenger RNAs encoding TNF-α, IL-6, and cyclin D1 on postoperative day 3 and IL1-β at 24 h after surgery were greater in the PVL+C than in the PVL（$P <$ 0.01）.

Conclusions： Greater hepatic regeneration in the PVL+C than in the PVL confirmed a benefit of venous congestion in our rat model. Producing an area of congestion may enhance the hypertrophy of the future liver remnant.

Immunological efficacy of glypican-3 peptide vaccine in patients with advanced hepatocellular carcinoma
（進行肝細胞がんに対するglypican-3ペプチドワクチン療法の免疫学的効果）

土　屋　伸　広

【背景・目的】 これまで報告された肝細胞癌に対するペプチドワクチン療法はある一定の効果を示すものの、その効果は未だ満足いくものではなく、抗腫瘍効果の増強には更なるペプチドワクチン療法の詳細なメカニズムについて知る必要がある（Sawada Y et al. 2012; Sawada Y et al. 2016）。本研究は、ペプチドワクチン療法の免疫学的応答、治療応答などの詳細なメカニズムについて知見を深め、ペプチドワクチン療法の抗腫瘍効果の増強、更にはここから得られたsourceを新たな免疫療法の開発につなげることを目的とする。

【対象及び方法】 対象はGPC3ペプチドワクチン臨床試験においてペプチドワクチンを投与された進行肝細胞癌患者11例。GPC3ペプチドワクチン（3.0 mg）を２週間ごとに投与した。免疫学的有効性の評価の指標として、末梢血単核球（PBMC）を使用し、ex vivo IFN-γ ELISPOT assayを行い、GPC3ペプチド特異的CTLの誘導をモニタリングした。ワクチン６回投与後に肝腫瘍生検を行い、生検組織を分散処理後、抗体染色し、CD3, CD8, GPC3-Dextramer陽性細胞をフローサイトメーターにて検出した。臨床効果は、３回目のワクチン終了１ヶ月後に画像診断を行い、RECISTガイドラインに従った。全生存期間（OS）、安全性について検討した。また血中GPC3,AFP,PIVKA-IIのモニタリングを行った。

【結果】 GPC3由来ペプチドワクチンによりGPC3ペプチド特異的CTLを誘導され、これらのCTLが腫瘍に浸潤することを実証した。ワクチン接種後の腫瘍からのHLA-A* 24：02拘束性GPC3ペプチド特異的CTLクローンを樹立し、同じTCRレパトアを持つCTLがPBMCに存在することを確認した。PS1とChild-Pugh クラスBの２例を除いた９例によるOS中央値では、GPC3ペプチド特異的CTL活性50以上群は20.4ヶ月、50未満群は4.3ヶ月と有意な差を認めた（p=0.011）。GPC3はフォローアップ中に11例中９例に一過性の減少が認められた。GPC3ペプチドワクチン療法の忍容性は優れていた。

【考察】 ワクチン投与後のがん部組織中に、GPC3ペプチド特異的CTLが浸潤していることを確認できた。また腫瘍とPBMCからCTLクローンを樹立し、ここから得られたTCRを用い、TCR遺伝子導入したT細胞(TCR-T)療法の開発に現在取り組んでいる。

論文奨励賞　※2018年12月末時点

金　賞（1年間で論文のトータルIFが最も高い者）
　山田顕光（H16）（13.727）Molecular cancer research，Cancer research

銀　賞（1年間で最もIFが高い論文を書いた者）
　山田顕光（H16）（9.13）Cancer research

銅　賞（大学院入学前の若手、論文・学会発表の内容から選出）
　矢後彰一（H23）英文1編、和文1編、学会発表9編

論文奨励賞を受賞して

山田顕光（平成16年卒）

この度は論文奨励賞の金賞・銀賞を頂戴し、大変光栄に存じます。私は医局のお力添えにより2011年8月から2年半の間、米国バージニア州立大学腫瘍外科学の高部和明先生の教室へ留学させて頂きました。留学当時は免疫染色をはじめとした病理の知識・技術を評価され、研究室の他のメンバーの研究に多数参画する機会を得ましたが、肝心の自分の研究はまとめきれずに帰国を迎えました。帰国後数年は臨床のブランクを埋めるべく日々の診療に向き合うことで精一杯でしたが、米国の高部先生とスカイプでやりとりし、スキマ時間の活用を心掛けて帰国後4年目にようやく2本の論文を形にすることができ、安堵しております。Mol Cancer Resは自分の学位テーマである薬剤耐性蛋白（ABC輸送体）と留学先の研究テーマである脂質伝達物質（スフィンゴシン1リン酸＝S1P）を融合させた研究で、留学中の自分のメインプロジェクトです。もう一本のCancer Resは留学先で一緒だった新潟大学第一外科の永橋昌幸先生と、文字通り二人三脚で毎日、細胞・マウスと向き合って行ってきたS1Pと肥満・慢性炎症に関する研究です。第二著者として記載されていますが、注釈で“contributed equally = 筆頭著者と同等の貢献をした”として、筆頭の業績として認識される立場です。俗に“星付き共著”や“ダブルファースト”とも呼ばれ、この度の業績に加えさせて頂きました。研究には挫折がつきもので、結果がでない時期は本当に苦しいですが、その分accept letterを受け取った時の喜びはひとしおです。また論文執筆にはある程度まとまった時間も必要ですが、執筆過程を細分化して、少しずつでも前に進むことが大切であることを実感いたしました。“千里の道も一歩から”、本受賞を励みに、更なる研鑽に努めて参ります。末筆になりますが、同門の先生方からのこれまでの御指導・御支援に心より感謝し、引き続きの御指導・御鞭撻をお願い申し上げる次第です。

論文奨励賞を受賞して

矢後彰一（平成23年卒）

この度は論文奨励賞という大変栄誉のある賞を頂戴し、誠にありがとうございました。このような御評価を頂けましたことは、大変光栄であるとともに今後の励みにもなります。大学附属病院勤務の中で取り組みました一つの成果として論文掲載でき、また学会発表では国内のみならず、国際学会での口演という大変貴重な経験もさせて頂きました。論文に関しては分子病理学古屋先生の御力添えもあり、遠藤教授及び指導医である秋山先生をはじめ多くの諸先輩方からの御指導・御支援を頂戴致しましたこと、この場をお借りし御礼申し上げます。しかしながら一方で、今回の様々な対外的な活動を通して、多くの自分の至らない点を痛感致しました。今後も広い視野を持ち、環境に甘んじることなく研鑽を積んで参りたいと思います。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

Excellent Presentation Award（第26回日本乳癌学会学術総会）

成井一隆（平成12年卒）

手術省略のための術前化学療法の臨床研究 Cohort および Feasibility Study

成井一隆, 石川　孝[1], 菅沼伸康[2], 千島隆司[3], 菅江貞亨[4], 浅岡真理子[1],
寺岡冴子[1], 山田顕光[5], 海瀬博史[1], 山田公人[1], 佐藤永一[1], 遠藤　格[4]

横浜市立大学附属市民総合医療センター　乳腺・甲状腺外科
1）東京医科大学　乳腺科学分野
2）神奈川県立がんセンター　乳腺内分泌外科
3）横浜労災病院　乳腺外科
4）横浜市立大学　消化器・腫瘍外科
5）茅ヶ崎市立病院　乳腺外科

術前化学療法によって病理学的完全奏効（pCR）が得られた症例の予後は明らかに良好であり、薬物療法の進歩により、ホルモン陰性乳癌の半数でpCRが得られるようになった。画像診断の進歩とあいまって、pCRが術前に予測される症例に対ては、手術を省略する治療戦略も視野に入ってきた。現在、手術省略を目指した術前化学療法のCohortおよびFeasibility Studyを行っている。

1）pCR症例に対するCohort Study：術前化学療法が施行された乳癌1599例のうち、pCRが得られた395例を対象として、再発率、再発部位および危険因子を調査した。pCRの定義は、原発巣のみで判定し、浸潤巣の完全消失とした。サブタイプ別の内訳はLuminal：50例, Luminal-HER2：98例, HER2：116例, Triple negative：131例であり、平均観察期間42カ月で、pCR178例中で再発は23例（5.8%）に認めた。再発例の内訳は、Luminal：1例（2.0%）, Luminal-HER2：4例（4.0%）, HER2：12例（10.3%）, Triple negative：6例（4.6%）であった。HER2タイプで有意に高い再発を認め、再発部位は脳および臓器転移が多かった。局所再発は全体で5例（1.2%）であった。再発危険因子の多変量解析では、臨床病期とリンパ節転移の遺残が抽出され、乳管内病変の遺残は残らなかった。

2）cCR症例に対する手術省略のためのFeasibility Study：2013年10月から術前化学療法後に造影MRIでCRが得られた症例対して、全身麻酔下で執刀前に超音波ガイド下針生検を行い、針生検と手術の検体を病理学的に比較して、pCRの診断精度を評価する前向き研究を多施設共同で行い（UMIN000012035）、2017年3月で87例の登録を終了した。現在解析中である。

Cohort Studyの結果からpCR症例の局所再発率は低いため、センチネルリンパ節生検のFeasibility Studyを踏襲すれば、今回のFeasibility Studyの偽陰性率が10%以下であれば、手術省略のObservational Studyに移行しうると考えている。

BEST POSTER PRESENTATION AWARD（KINGCA WEEK 2018）

佐藤　歩（平成19年卒）

Outcome of conversion surgery for Stage Ⅳ gastric cancer patients

Sho Sato[1], Chikara Kunisaki[1], Hideaki Suematsu[1], Yusaku Tanaka[1], Hiroshi Miyamoto[1], Takashi Kosaka[1], Norio Yukawa[1], Kuniya Tanaka[1], Kei Sato[2], Hirotoshi Akiyama[2], Itaru Endo[2]

1）Yokohama City University Medical Center, Gastroenterological Center
2）Yokohama City University Hospital, Gastroenterological Surgery

Background：Recently, expectation of conversion surgery (CS) for Stage IV gastric cancer (GC) patients has been getting high, however indication and prognostic factor of CS is still unclear.
Aim：We retrospectively evaluated the outcome of our CS and analyzed prognostic factors.
Patients and Methods：From January 2006 to December 2016, 211 consecutive patients diagnosed as Stage IV GC underwent chemotherapy in our institution. 23 cases (10.4%) who finally underwent CS were enrolled in this study. In principle, CS was performed if radical gastrectomy is possible after chemotherapy.
Results：Sex ratio was 8 men and 15 women. Median age was 68 (44-79). 11 cases (47.8%) were diagnosed as having peritoneal dissemination and 2 cases (8.6%) were diagnosed as having liver metastasis. Regimens of chemotherapy were following; S-1 plus CDDP therapy for 6 cases (26.1%), capecitabine plus CDDP therapy for 3 cases (13.0%), S-1 plus L-OHP therapy for 3 cases (13.0%) and docetaxel plus CDDP plus S-1 therapy for 2 cases (8.6%). Curability of CS were following; R0 for 17 cases (73.9%), R1 for 4 cases (17.4%) and R2 for 2 cases (8.7%). Median survival time from induction chemotherapy was 53 months and median disease free survival after CS was 10.7 months. Univariate analysis for overall survival (OS) showed large tumor diameter (≧10cm) (HR=6.52, 95%CI：1.54-44.5, P=0.0098) and R0 surgery (HR=0.23, 95%CI：0.05-0.991, P=0.0487) were prognostic factor, however sex, adjuvant chemotherapy, chemotherapy response by RECIST, pathological response, presence of peritoneal dissemination and regimen of chemotherapy had no impact for OS. Multivariate analysis for OS showed no independent prognostic factor.
Conclusion：Although further studies are required, CS is recommended for small tumor diameter (≦10cm) with R0 surgery.


KINGCA WEEK 2018
Korea International Gastric Cancer Week 2018

BEST POSTER PRESENTATION AWARD

to

Sho SATO

for the poster presentation :
Outcome of conversion surgery for Stage IV gastric cancer patients

KINGCA Week 2018
Seoul, Korea, April 26-28, 2018

Moon-Soo Lee, Chairman
KINGCA Week 2018
The Korean Gastric Cancer Association

Sung Kim, President
KINGCA Week 2018
The Korean Gastric Cancer Association

日本癌局所療法研究会　奨励賞（第40回日本癌局所療法研究会）

佐藤　歩（平成19年卒）

高齢者切除不能局所進行食道癌に対する放射線化学療法の工夫と治療成績

佐藤　渉[1], 國崎主税[1], 高橋弘毅[1], 末松秀明[1], 田中優作[1], 宮本　洋[1],
小坂隆司[1]、湯川寛夫[1]、田中邦哉[1]、佐藤　圭[2]、秋山浩利[2]、遠藤　格[2]

1）横浜市立大学附属市民総合医療センター　消化器病センター外科
2）横浜市立大学附属病院　消化器・腫瘍外科

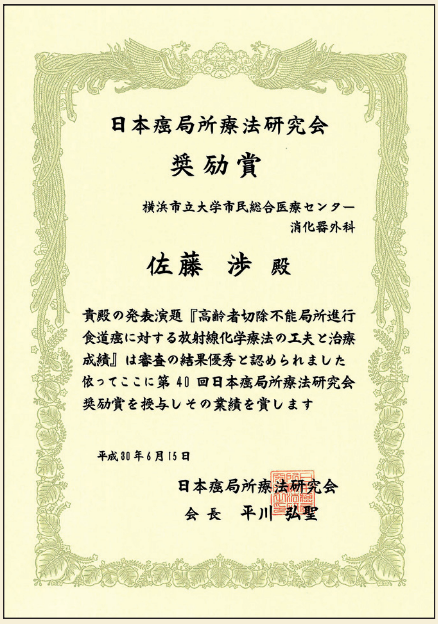
背景：切除不能局所進行食道癌に対する治療法としては化学放射線療法が一般的であるが、重大副作用や食道・大動脈穿孔などのリスクも高く、高齢者に対する安全性は明らかではない。

目的：当科で経験した高齢者切除不能局所進行食道癌に対する化学放射線療法の治療成績について後方視的に検討した。

対象・方法：2012年10月から2017年8月までに他臓器浸潤を伴う切除不能局所進行食道癌Stage Ⅳaと診断され、化学放射線療法を施行した66例を高齢者群（75歳以上、n=9）と若年者群（74歳以下、n=57）に群分けし比較検討した。放射線療法はtotal 60Gyで6～8週間かけて行った。原則は同時併用化学療法を行ったが、75歳以上の高齢者に対しては副作用軽減目的に放射線照射先行の順次併用化学放射線療法を考慮した。5-FU（700mg/m^2）はday1-4（順次併用はday1-5）、シスプラチン（70mg/m^2）はday1に投与し、4週間毎に2コース施行した。eGFR＜60ml/分の症例は初回から薬剤減量した。

結果：両群間で男女比、腫瘍径に差はなく、高齢者群で順次併用化学放射線療法が6例施行された（66.7%）。放射線照射量、初回からの薬剤減量頻度、2回目以降の減量・中止頻度に差はなかった。Grade 3以上の副作用頻度（%）（55.6（5例）vs. 12.3（7例）, P=0.005）は高齢者群に多く、順次併用化学放射線療法を施行されGrade 3以上の副作用を認めた高齢者は1例のみだった。治療中の食道穿孔2例に対して食道ステントを、大動脈穿孔1例に対してはステントグラフトを挿入したがいずれも若年者群で、治療関連死は認めなかった。高齢者群と若年者群の奏効率（%）（66.8（6例）vs. 45.6（26例）, P=0.237）に差はなく、2年生存率（%）（65.6 vs 44.1, P=0.358）に差はなかった。

結語：高齢者切除不能局所進行食道癌に対する化学放射線療法は副作用の頻度が多いものの安全に施行され、治療成績も比較的良好であった。高齢者に対する順次併用化学放射線療法は選択肢の一つになると考えられた。



若手奨励賞（第26回日本消化器関連学会週間（JDDW 2018 KOBE））

佐藤　渉（平成19年卒）

進行・再発胃癌既治療例に対する2nd line低用量nab-paclitaxel療法の安全性及び有効性（多施設共同第2相臨床試験）

佐藤　渉[1], 國崎主税[1], 高橋弘毅[1], 末松秀明[1], 田中優作[1], 宮本　洋[1], 小坂隆司[1], 湯川寛夫[1], 田中邦哉[1], 木村　準[2], 高川　亮[3], 高橋正純[4], 佐藤　圭[5], 秋山浩利[5], 遠藤　格[5]

1）横浜市立大学附属市民総合医療センター　消化器病センター外科
2）横須賀共済病院　外科
3）済生会横浜市南部病院　外科
4）横浜市立市民病院　消化器外科
5）横浜市立大学附属病院　消化器・腫瘍外科

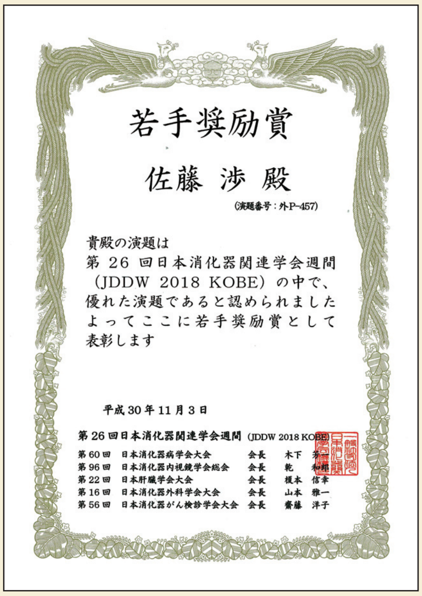
背景：ヒトアルブミン結合型paclitaxelであるnab-paclitaxelはpaclitaxel+ramucirumab療法とともに進行・再発胃癌に対する2次治療の選択肢の一つであるが、高用量nab-paclitaxelは高率に好中球減少と末梢神経障害を起こし、その対処が投与継続の課題である。

目的：手術不能進行・再発胃癌既治療例に対する2nd line低用量nab-paclitaxel療法の安全性及び有効性を確認する目的で多施設共同単独群第2相試験を実施したのでその短期成績を報告する。

対象・方法：2014年11月から2017年4月までに登録されたフッカピリミジン系薬剤の治療歴がある進行・再発胃癌37例のうち、適格基準を満たした34例を対象とした。Nab-paclitaxel 180mg/m^{2}は3週間1コースとし中止基準該当まで継続した。

結果：年齢中央値（歳）は68（51-80）、男女比は25/9で、ECOG-PSは0：28例、1：6例、stage IV症例28例：胃切除後再発症例6例であった。組織型は分化型15例、未分化型19例であった。前治療の内訳はS-1+Cisplatin11例、S-1+Oxaliplatin 5例、Capecitabine+Cisplatin 5例、S-1単剤5例、その他8例であった。Nab-paclitaxel投与コース中央値（回）は3（1-19）、CTCAE Grade 3以上の副作用頻度はそれぞれ末梢神経障害：5.9%、食欲不振：5.9%、悪心・嘔吐：2.9%、下痢：2.9%、好中球減少：2.9%であった。相対用量強度（%）の中央値は100（68.9-100）であった。全奏功率は5.9%で、疾患制御率は47.1%であった。治療奏功によりconversion surgeryを1例（2.9%）に施行した。

考察：2段階減量nab-paclitaxelは先行研究と比較しても重篤な副作用頻度が少なく安全な治療法と考えられた。しかしながら、従来の臨床研究と比較して奏功率は低く、長期成績の結果が待たれる。



第56回癌治療学会

千田圭悟（平成24年卒）

Clinicopathological evaluation of the validity of surgical resection criteria for NET G1/G2

Keigo Chida[1], Jun Watanabe[1], Takahide Ikeda[1], Hironori Fukuoka[1], Masahiro Asari[1], Takuo Watanabe[1], Manabu Kakizoe[1], Hirokazu Suwa[2], Masashi Momiyama[3], Atsushi Ishibe[4], Hiroyuki Mushiake[1], Norio Yukawa[1], Mitsuyoshi Ota[1], Chikara Kunisaki[1] and Itaru Endo[4]

1 Department of Surgery, Gastroenterological Centre, Yokohama City University
2 Department of Surgery, Yokosuka Kyosai Hospital, Yokosuka
3 NTT 東日本関東病院　外科
4 Department of Gastroenterological Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan

Background and Aim：We verified the validity for the surgical indication and the additional surgical resection criteria after endoscopic resection (ER). Furthermore, we examined new factors of additional surgical resection after ER.

Patients and Method：We retrospectively analyzed the data of 109 cases of rectal NET G1/G2 between January 2000 and October 2017. In the case of tumor diameter >10mm, primary surgical resection was performed, and ER（EMR/ESD）was performed for the other cases. The criteria for additional surgical resection were 1. NET G2, 2. MP invasion, 3.ly/v（+), and 4.vertical margin（+).

Results：The numbers of NET G1/ G2 were 101/8 cases, respectively. Clinicopathological factors were as follows；[age：57 vs. 56], [tumor location（RS/Ra/Rb)：1/17/80 vs. 1/0/5], [tumor size（mm)：7.7 vs. 15.6, p=0.0001], [SM/MP/SS：107/2/0 vs. 4/3/1]. The therapy for NET G1/G2 was as follows；[surgery alone/additional surgical resection after ER/ER alone：16/23/48 vs. 4/2/0]. When dividing NET G1 into two groups（<10mm vs. ≥10mm), pLMN rate was（4.0% vs. 36%, p=0.0002). In the cases of the tumor diameter <10mm, pLNM rate of ly（− vs. +), v（− vs. +), and MP invasion（− vs. +）were as follows；ly（−：3.3% vs. +：11%, p=0.38）and v（−：1.6% vs. +：22%, p=0.04), respectively. Only a case has MP invasion, and there wasn't pLNM in this case. So, dividing into two groups by pSM invasion distance（<2250um n=20 vs. ≥2250um n=15), pLNM rate was（0% vs. 13.3%, p=0.18), respectively.

Conclusion：Our results suggests that the primary surgical resection of tumor >10mm is reasonable and lateral lymph node dissection is unnecessary. And because p-LNM rate was >10% in the case of NET G2 and ly/v（+), these seem to be valid as the criteria for additional surgical resection. As a new criteria of additional surgical resection, the pSM invasion distance might need to be considered.

優秀論文賞（症例報告；上部消化管領域）（平成30年度日本臨床外科学会）

佐原康太（平成24年卒）

家族性大腸腺腫症の同胞内に発症した早期胃癌の2例

佐原康太[1), 林　宏行[3), 薮野太一[1), 辰巳健志[2), 杉田　昭[2), 高橋正純[1)

1）横浜市立市民病院　消化器外科
2）横浜市立市民病院　炎症性腸疾患科
3）横浜市立市民病院　病理診断科

【背景】家族性大腸腺腫症（以下、FAP）は大腸癌以外にも、消化管その他の臓器に様々な腫瘍性および非腫瘍性の随伴病変が発生するとされており、特に胃底腺ポリープを中心とした胃病変（68%）と腺腫を中心とした十二指腸病変（79%）などの上部消化管病変の合併頻度が高い。しかし胃癌は2.6～13.6%と少なく、その発生機序についてはいまだに不明な部分が多い。今回われわれはFAPの同胞内に発生した早期胃癌2例を経験し、*Helicobactor. pylori*（以下、HP）との関連やFAP合併胃癌の発生機序について分子生物学的考察をした。

【症例】症例はFAPの63歳男性と同胞である61歳男性。2例は結腸亜全摘後の経過観察中に、上部消化管内視鏡検査で胃体部に多発腺腫を伴う早期胃癌を指摘された。多発腺腫の癌化リスクを考慮し、内視鏡的切除ではなく幽門側胃切除術を施行し、pT1a（M）N0M0 pStage IAと診断された。術後5年間無再発経過中である。FAPの胃癌合併に対する治療方針については、十二指腸病変におけるSpiegel分類のような基準は存在せず、胃底腺ポリープや胃腺腫が混在することによる診断の困難性や癌化リスクから、胃切除、ESD、EMRが個々の症例において選択されている。FAPに合併した胃癌の報告は本邦で19病変と少なく、報告されているpT1症例15病変のうち外科切除が10病変に適応されており、腺腫や胃底腺ポリープの癌化を考慮していることが伺われた。組織型に関しては管状腺癌が14病変、低分化腺癌（sig）は1病変のみであり、内視鏡的切除の適応となる症例が多い可能性が示唆された。また本症例では内視鏡所見において萎縮性胃炎を呈したことに加え、腸型マーカー（CDX-2）の発現から「腸型」腺腫由来と判断された。免疫染色ではp53染色陰性かつβ-catenin染色陰性であり、本症例の発癌機序として、denovo発癌やWnt-signal pathwayを経由したAdenoma-carcinoma sequenceより、*H.pylori*感染による慢性炎症からの発癌が疑われた。

【結語】FAPに合併した胃癌においても*H.pylori*感染を念頭に置いたサーベイランスと、予防的な外科切除に対する慎重な判断が必要であると思われた。

若手奨励賞（第26回日本消化器関連学会週間（JDDW 2018 KOBE））

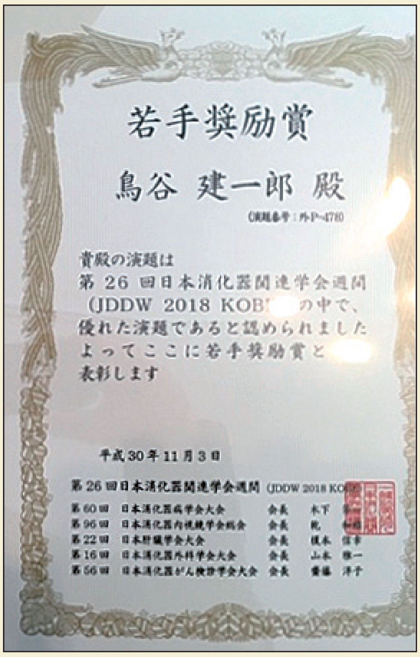
鳥谷建一郎（平成25年卒）

経仙骨的切除術を施行した仙骨前面Epidermoid cystの１例

鳥谷建一郎[1)], 諏訪雄亮[1)], 渡邉　純[1)], 淺利昌大[1)], 中川和也[1)], 樋口晃生[1)], 虫明寛行[1)],
湯川寛夫[1)], 大田貢由[1)], 田中邦哉[1)], 國崎主税[1)], 樅山将士[2)], 石部敦士[2)], 遠藤　格[2)],

1）横浜市立大学附属市民総合医療センター　消化器病センター
2）横浜市立大学附属病院　消化器・腫瘍外科学

症例は76歳女性。他院で仙骨前面に腫瘍を認め、当科を紹介受診した。造影CTで仙骨前面の尾骨レベルに境界明瞭内部均一な低濃度の44mmの腫瘤を認めた。MRIにてT1で低信号、T2で高信号であった。経仙骨的腫瘤切除術を施行し、病理学的所見よりEpidermoid　cystと診断した。悪性所見は認めなかった。仙骨前面腫瘤は4万人に1人の頻度に認める疾患で、先天性（66%）、神経原性（12%）、骨性（10%）、その他（12%）に分類され、仙骨前面先天性腫瘤はDermoid cyst（47.5%）、Epidermoid cyst（40%）、tailgut cyst（12.5%）に分類される。仙骨前面Epidermoid cyst は本邦で58例の報告があり、扁平上皮で構成されているが皮膚付属器を含有していないのが特徴である。また、5例（8.6%）に悪性化の報告がされているため被膜を含めた完全切除が望ましい。



ポスター優秀演題賞（第26回日本消化器関連学会週間（JDDW 2018 KOBE））

鳥谷建一郎（平成25年卒）

進行下部直腸癌における縫合不全発症例の長期予後の検討

鳥谷建一郎[1]，渡邉　純[1]，諏訪雄亮[1]，中川和也[1]，渡部　顕[2]，柿添　学[3]，諏訪宏和[4]，石部敦士[5]，渡辺一輝[6]，山岸　茂[7]，上向伸幸[8]，森岡大介[9]，神谷紀之[10]，長谷川誠司[11]，亀田久仁郎[12]，望月康久[13]，大田貢由[1]，市川靖史[14]，國崎主税[1]，遠藤　格[5]

1）横浜市立大学附属市民総合医療センター　消化器病センター
2）横浜みなと赤十字病院　外科
3）国立病院機構横浜医療センター　外科
4）横須賀共済病院　外科
5）横浜市立大学　消化器・腫瘍外科
6）NTT関東病院　外科
7）藤沢市民病院　外科
8）保土ヶ谷中央病院　外科
9）横浜液済会病院　外科
10）伊東市民病院　外科
11）済生会横浜市南部病院　外科
12）横須賀市立市民病院　外科
13）横浜市立市民病院　外科
14）横浜市立大学　がん総合医科学

【背景】縫合不全（以下AL）は直腸癌の長期予後に影響すると近年報告されている。

【目的】縫合不全発生例の長期予後を検討する。

【対象と方法】2008年から2012年にYCOG（Yokohama clinical oncology group）関連施設で施行した進行下部直腸癌症例832例のうち腸管吻合を行った症例620例を対象とした。AL発生群（以下AL群）とAL非発生群（以下非AL群）に分けて検討した。

【結果】腫瘍局在はRS65例（10.5%）、Ra353例（56.9%）、Rb200例（32.3%）、P2例（0.3%）であった。腫瘍下縁はRa285例（46.0%）、Rb320例（51.6%）、P13例（2.1%）であった。術式はLAR590例（95.2%）、ISR（4.5%）であった。腹腔鏡手術は141例（22.7%）行われており、一時的回腸人工肛門は188例（30.3%）に造設されていた。StageはⅡが253例（40.8%）、Ⅲが367例（59.2%）であった。ALの発生症例は103例（16.6%）であった。StageⅢ症例はAL群に有意少なかった（p=0.029）。術後補助化学療法の施行率はStageⅡでAL群15.3%、非AL群30.6%、p=0.028でAL群に有意に少なかった。StageⅢではAL群66.7%、非AL群67.2%、p=0.762で差は認めなかった。3年無再発生存率はAL群で64.5%、非AL群で72.9%、p=0.073、StageⅡでAL群70.2%、非AL群81.0%、p=0.183、StageⅢでAL群56.3%、非AL群で67.8,p=0.094でいずれも有意差はないがAL群で低い傾向にあった。再発形式で遠隔転移はAL群21.0%、非AL群19.2%、p=0.723、局所再発はAL群で7.5%、非AL群で4.0%、p=0.097とAL群で多い傾向にあった。

【結語】縫合不全は短期成績のみならず長期予後の観点からも予防が重要である。

日本癌局所療法研究会　奨励賞（第40回日本癌局所療法研究会）

大矢浩貴（平成26年卒）

切除困難・不能大腸癌肝転移症例に対する術前肝動注クロノセラピー療法の成績

大矢浩貴，澤田　雄，土屋伸広，村上　崇，
藪下泰宏，熊本宜文，松山隆生，田中邦哉，遠藤　格

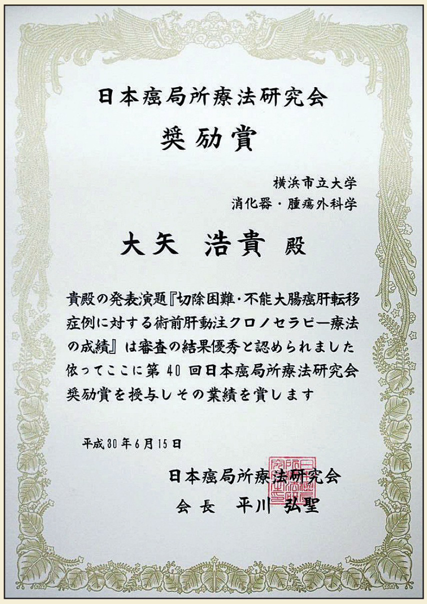
横浜市立大学　消化器・腫瘍外科学

【目的】化学療法の進歩によって、初診時切除困難や不能の大腸癌肝転移であっても術前化学療法が奏効すれば肝切除を検討されるようになった。当教室では、切除困難・不能と判断した大腸癌肝転移症例に術前に時間治療を応用した肝動注クロノセラピー療法（クロノ動注）を施行している。本検討ではその効果と成績を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2002年から2017年に、主要脈管（三主幹静脈、門脈１・２次分枝）浸潤などの局在不良や転移４個以上の多発症例などを切除困難・不能と判断し術前にクロノ動注を施行した96例を対象とした。クロノ動注は5-FU500～800mg/m^2，l-LV100mg/m^{2}を４時にピークとなるよう肝動注ポートより投与し連続５日間投与、９日間休薬を１コースとした。３コース毎に評価し、切除可能と判断した時点で切除した。

【結果】クロノ動注ではGrade4以上の有害事象はなく、Grade3を15例（15.6％）に認めた。肝転移巣に対する治療効果はPR53例（pCR2例を含む），SD37例，PD6例で奏効率55.2％であった。肝外転移巣を含めた判定ではPR46例（pCR2例を含む），SD34例，PD15例で奏効率49.0％であった。動注後の肝切除は80例（83.3％）に施行可能であり、切除80例の術後無再発期間、クロノ動注開始後からの生存期間（中央値）はそれぞれ8.5ヶ月，54.8ヶ月であった。96例中45例（46.9％）は全身化学療法が不応・不耐になった後にクロノ動注を行った症例であった。1st lineとしてクロノ動注を施行した51例と全身化学療法不応・不耐後に施行した45例を比較すると、奏効率（54.9%　vs　40.0%，p=0.145），切除率（84.3%　vs　82.2%，p=0.784），有害事象（Grade3以上）発生率（11.8%　vs　20.0%，p=0.267），クロノ動注開始後からの５年生存率（51.0%　vs 44.9%，p=0.363）であり、全身化学療法後の2nd line以降でも効果が期待できる結果であった。

【結語】クロノ動注は 2nd line以降でも有効である可能性が示唆され、肝切除率向上に寄与する有望な治療法と考えられた。

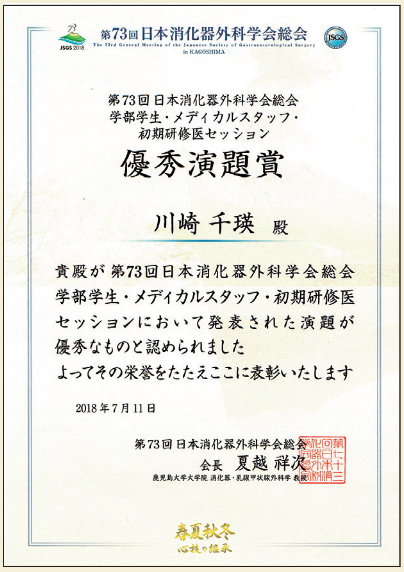


7月11日（水）～13日（金）に開催されました【第73回日本消化器外科学会総会】に於いて、本学のリサーチ・クラークシップ（研究実習）として当科に在籍していた医学部5年生の川崎千瑛さんが学部学生・初期研修医・メディカルスタッフセッションに於いて優秀演題賞を受賞しました。

医学生・初期臨床研修医セッション 優秀演題賞（第73回日本消化器外科学会総会）

川崎千瑛（医学生5年）

演題名「胆道癌切除症例におけるSOFA scoreの有用性について」


第73回日本消化器外科学会総会
The 73rd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery in KAGOSHIMA

第73回日本消化器外科学会総会
学部学生・メディカルスタッフ・
初期研修医セッション

優秀演題賞

川崎 千瑛 殿

貴殿が 第73回日本消化器外科学会総会
学部学生・メディカルスタッフ・初期研修医
セッションにおいて発表された演題が
優秀なものと認められました
よってその栄誉をたたえここに表彰いたします

2018年7月11日

第73回日本消化器外科学会総会
会長 夏越 祥次
鹿児島大学大学院 消化器・乳腺甲状腺外科学 教授

春夏秋冬
心技の継承

文部科学省科学研究、厚生労働省科学研究班、および財団からの科学研究費

＜科学研究等取得一覧－2018年度分＞

文部科学省科学研究費 基盤研究（B）	石部　敦士 遠藤　　格（分担） 渡邉　　純（分担） 鈴木　紳祐（分担）	排便時ガスによる大腸癌新規診断法の研究
文部科学省科学研究費 基盤研究（C）	藪下　泰宏 遠藤　　格（分担） 廣島　幸彦（分担）	膵癌・膵前癌病変における神経軸索ガイダンス因子CRMP4の機能の解明
文部科学省科学研究費 若手研究（B）	山田　顕光	ABC輸送体による脂質メディエーター排出が乳癌微小環境に及ぼす影響
文部科学省科学研究費 基盤研究（C）	廣島　幸彦（分担）	ALPPS手術による残肝容量増大メカニズムの解明
文部科学省科学研究費 基盤研究（C）	市川　靖史（分担）	乳癌における遺伝子多型の解明及び薬剤感受性とPrecision Medicine
日本医療研究開発機構（AMED） 研究費	國崎　主税	患者のQOL向上をめざした胃がんに対する低侵襲標準治療確立に関する多施設共同試験